

## 急性乙型病毒性肝炎抗病毒治疗的临床观察

韩俊梅<sup>1</sup> 王素萍<sup>1</sup> 张燕霞<sup>2</sup> 王宝根<sup>2</sup> 马会乐<sup>2</sup> 谢尧<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 探讨急性乙型病毒性肝炎抗病毒治疗的方法。**方法** 收集本院急性乙型肝炎患者共7例,分别给予核苷(酸)类似物、或干扰素、或二者联合抗病毒治疗,记录患者治疗前、治疗后4周和12周的肝功能指标、HBV DNA 定量、HBV 表面标志物水平。**结果** 经积极抗病毒治疗,7例患者均获得病毒学应答,均产生HBsAb。**结论** 合理、及时的抗病毒治疗可提高急性乙型病毒性肝炎的治愈率,降低慢性化发生率。

**【关键词】** 肝炎,乙型,急性;抗病毒;肝炎,乙型,慢性

**Clinical observation of antiviral treatment on the patients with acute hepatitis B** HAN Junmei<sup>1</sup>, WANG Suping<sup>1</sup>, ZHANG Yanxia<sup>2</sup>, WANG Baogen<sup>2</sup>, MA Huile<sup>2</sup>, XIE Yao<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Epidemiology Teaching and Research, Shanxi Medical University, School of Public Health, Taiyuan 030009, China; <sup>2</sup>First Department of Internal Medicine, The Third People's Hospital of Jincheng, Jincheng 048000, China; <sup>3</sup>Fourth Department of Internal Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China  
Corresponding author: WANG Suping, Email: spwang88@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the methods of antiviral treatment about acute hepatitis B. **Methods** The data of 7 hospitalization patients with acute hepatitis B between June 2011 and March 2013 were collected, retrospectively. The 7 patients were treated with nucleotide, or IFN- $\alpha$ , or combination of nucleotide and IFN- $\alpha$ . The liver function, HBV DNA, levels of HBsAg and HBsAb at baseline, 4 weeks and 12 weeks after treatment were recorded, respectively. **Results** After antiviral treatment, all the 7 patients received early virological response and produced HBsAb. **Conclusion** Antiviral treatment improved the cure rate of acute hepatitis B and reduced the incidence of chronic hepatitis B.

**【Key words】** Acute hepatitis B; Antiviral; Chronic hepatitis B

乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球性的公共卫生问题,60亿人口中约20亿人曾感染过HBV<sup>[1]</sup>。我国是HBV感染的高发区,2006年病毒性肝炎血清流行病学调查显示,HBV表面抗原携带率达7.18%,HBV携带者约为9300万<sup>[2]</sup>。若及时发现乙型病毒性肝炎免疫清除期患者,并及时干预,使其尽快进入恢复期,彻底治愈,降低急性乙型病毒性肝炎慢性化比率,是临床工作的一个重点。现收集本院2011年6月至2013年3月收治的急性乙型病毒性肝炎患者共7例,回顾分析其抗病毒治疗临床疗效及转归,报道如下。

### 资料与方法

#### 一、临床资料

收集本院2011年6月至2013年3月急性乙

型病毒性肝炎患者共7例,所有患者均已排除甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒感染及EB病毒、巨细胞病毒感染。以上急性乙型病毒性肝炎诊断标准符合2000年西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[3]</sup>。

#### 二、治疗方法

1号患者应用恩替卡韦(ETV)治疗4周停用;2号患者应用拉米夫定(LAM)12周停用;3号患者应用阿德福韦酯(ADV)12周停用;4号患者4周时应用IFN- $\alpha$ -2b 500万IU;5号患者开始应用LAM,4周时联合IFN- $\alpha$ -2b 500万IU;6号患者未行抗病毒治疗;7号患者开始应用ETV,12周时停用ETV,应用IFN- $\alpha$ -2b 500万IU。所有患者住院期间均给予抗炎、保肝、退黄、改善微循环等对症治疗。血清HBV DNA测定采用实时荧光定量PCR,使用广州达安生物制品有限公司试剂。HBV表面标志物定量采用化学发光法,使用郑州安图生物制品有限公司试剂。血清丙氨酸氨基转移

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.01.023

作者单位:030009 太原市,山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室<sup>1</sup>;048000 晋城市,山西省晋城市第三人民医院内一科<sup>2</sup>;100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院内四科<sup>3</sup>

通讯作者:王素萍,Email: spwang88@163.com

酶 (ALT)、总胆红素 (TBil) 及白蛋白 (ALB) 使用 BeckmanDXC-800 全自动生化分析仪原装试剂盒, 凝血酶原活动度 (PTA) 使用 Beckman DXC-8000 全自动血凝仪原装试剂盒。

## 结 果

### 一、患者的基本资料

7例患者中, 男性5例, 女性2例, 患者均起病急, 从出现乏力、纳差等消化道症状到全身黄染约 8 ~ 20 d。年龄 27 ~ 64 岁, 职业分布: 1例厨师, 1例理发师, 1例司机, 1例自由职业者, 3例农民。除 1例患者其兄长 20 年前曾患乙型肝炎, 本人当时体检 HBV 表面标志物全阴性, 其余无乙型肝炎家族史。2例患者有发热, 最高体温 38.5 °C, 1例患者有荨麻疹, 符合急性肝炎表现, 伴发血清病样综合征<sup>[4]</sup>。

### 二、干扰素抗病毒治疗情况

1例患者 4 周时给予干扰素 (IFN) -α-2b 注射液 500 万 IU 隔日 1 次、皮下注射, 治疗 2 周,

HBsAb 258.31 mIU/ml, 停止 IFN-α 治疗; 1例患者予口服 LAM, 4 周时予 LAM 联合 IFN-α-2b 500 万 IU, 24 周 HBsAb 389.79 mIU/ml, 停用 LAM 和 IFN-α; 1例患者口服恩替卡韦 (ETV), 12 周时 HBsAg 消失, 停用 ETV, 开始 IFN-α-2b 500 万 IU, 治疗 24 周, HBsAb > 200 mIU/ml, 停用 IFN-α。

### 三、核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗情况

3例患者分别给予 LAM、ADV 及 ETV。1例患者治疗 4 周时 HBsAg 消失, HBsAb 为 64.8 mIU/ml, 停用 ETV; 1例患者治疗 12 周时 HBsAb 为 6.68 mIU/ml, 停用 LAM, 并注射 1 个疗程乙肝疫苗, HBsAb > 200 mIU/ml; 1例患者治疗 12 周时, HBsAb 为 362.87 mIU/ml, 停用 ADV。

1例患者发病时 HBV DNA < 5.0 × 10<sup>2</sup> 拷贝/ml, 其中治疗 4 周后 HBsAg 已消失, 未行抗病毒治疗。

### 四、患者治疗前后各项指标变化情况

患者抗病毒治疗前及治疗后 4 周、12 周 HBV DNA、HBV 表面标志物、肝功能指标变化情况见表 1~3。

表 1 患者抗病毒治疗前及治疗 4 周、12 周后 HBV DNA 的变化

编号	性别	年龄 (岁)	HBV DNA (拷贝/ml)		
			治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周
1	男	60	2.4 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>
2	男	27	9.78 × 10 <sup>3</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>
3	女	39	1.37 × 10 <sup>4</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>
4	女	42	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>
5	男	55	2.54 × 10 <sup>3</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>
6	男	29	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>
7	男	64	1.32 × 10 <sup>3</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>	< 5.0 × 10 <sup>2</sup>

注: HBV DNA < 5.0 × 10<sup>2</sup> 拷贝/ml 为国产试剂检测下限

表 2 患者抗病毒治疗前及治疗 4 周、12 周后 HBsAg 和 HBsAb 变化情况

编号	性别	年龄 (岁)	治疗前		治疗后 4 周		治疗后 12 周	
			HBsAg (ng/ml)	HBsAb (mIU/ml)	HBsAg (ng/ml)	HBsAb (mIU/ml)	HBsAg (ng/ml)	HBsAb (mIU/ml)
1	男	60	100.20	0.00	0.02	64.80	0.00	296.50
2	男	27	330.56	0.00	12.17	0.00	0.00	6.68
3	女	39	0.52	105.34	0.00	34.89	0.13	362.87
4	女	42	46.72	0.00	47.03	4.80	0.02	48.08
5	男	55	340.73	0.00	181.00	2.89	0.02	36.40
6	男	29	709.81	0.00	0.91	0.00	0.03	4.41
7	男	64	360.67	0.00	0.01	1.39	0.07	0.00

注: HBsAg 正常参考值 < 0.15 ng/ml; HBsAb 正常参考值 < 10 mIU/ml

表 3 患者抗病毒治疗前及治疗 4 周、12 周后肝功能指标的变化情况

编号	ALT (U/L)			TBil (μmol/L)			ALB (g/L)			PTA (%)		
	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周
1	1 243	21.0	18.0	445.3	50.8	17.8	30.0	38.0	40.0	78.4	82.0	89.0
2	1 444	19.0	17.0	220.7	36.3	18.4	34.0	41.0	43.0	63.7	78.0	90.0
3	1 329	85.0	14.0	91.5	25.0	13.7	31.0	40.0	39.0	60.0	93.7	92.0
4	1 805	86.0	28.0	178.0	24.1	17.9	44.0	48.0	42.0	59.0	76.0	87.0
5	2 255	19.0	16.0	111.2	25.3	13.2	32.0	41.0	43.0	79.2	95.0	93.0
6	1 623	22.0	11.0	190.7	38.6	17.4	42.0	38.6	50.0	53.7	64.3	81.0
7	524	17.0	16.0	171.2	16.3	13.5	31.0	37.0	40.0	84.9	76.0	89.0

## 讨 论

成人感染 HBV 后多表现为良性自限性病程, 最终 HBV 被清除, 疾病痊愈。Chisari 等<sup>[5]</sup>和 Akbar 等<sup>[6]</sup>认为, 急性 HBV 感染过程中大部分 HBV 是由非细胞毒性机制清除, 且这种作用发生在肝细胞损伤前, 其主要通过耗竭 HBV 复制过程中的核糖核酸 (RNA) 中间产物及清除肝细胞共价闭合环状 DNA (cccDNA) 来实现。HBV 特异性 CD8<sup>+</sup> CTL 不仅能通过细胞毒性机制清除受染肝细胞, 而且能通过 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  介导的非细胞毒性机制清除核衣壳蛋白、DNA 复制中间体、RNA, 从而有效抑制和清除 HBV<sup>[7]</sup>。HBV 感染的慢性化主要是人体免疫功能低下所致<sup>[8]</sup>, 曾有文献报道, 慢性 HBV 感染者 T 细胞克隆表现出占优势的 Th2 型反应, 细胞免疫被抑制, 肝细胞损伤减轻, 发生持续感染<sup>[9]</sup>。近年来研究发现, Th1/Th2 细胞失调可能是 HBV 感染慢性化的机制之一<sup>[10]</sup>。在急性 HBV 感染者中, 仍有 5%~10% 感染者可能发展为慢性, 这意味着这部分人将可能与 HBV 终生相伴, 并可能发展成肝硬化、肝功能失代偿或肝细胞癌, 这对个人、对社会都将是很大的负担。据我国传染病报道和疾病监测网统计, 每年报道的新发乙型肝炎患者约 270 万, 其中 10%~30% 为急性乙型肝炎。对于这部分人群, 设法阻断急性 HBV 感染后的慢性化进程是十分必要的, 而抗病毒治疗是目前可选择的方法之一<sup>[11]</sup>。

目前关于急性乙型病毒性肝炎是否需要抗病毒治疗及治疗时机、药物的选择尚无统一标准, 张艳梅等<sup>[11]</sup>提出急性乙型肝炎的适宜抗病毒治疗人群可设定为: ①感染时间 > 4 周, 而 HBV DNA 低于检测下限及 HBsAg 仍未阴转者; ② HBV DNA > 10<sup>4</sup> 拷贝/ml; ③ 初始 ALT < 400 U/L; ④ 血中淋巴细胞计数正常; ⑤ 若能行基因分型, C 基因型及 D 基因型者需抗病毒治疗。急性 HBV 感染者 HBV DNA 低于检测下限大多发生在 1~3 周, HBsAg 阴转常需 2~6 周, 肝功能恢复时间约需 1~1.5 个月。HBV 感染超过 8 周仍未痊愈者的慢性化危险率显著升高, 约 40%, 故在感染 HBV 后 4~8 周时适当的抗病毒治疗, 可阻断其慢性化的进展。叶春艳等<sup>[12]</sup>临床研究结果也提示, 急性 HBV 感染超过 8 周仍未痊愈者的慢性化危险率显著升高, 而适时进行干扰素治疗可以阻断其慢性化的进展。

本组病例中 2 例患者在 4 周时 HBsAg 未消失,

韩俊梅, 王素萍, 张燕霞, 等. 急性乙型病毒性肝炎抗病毒治疗的临床观察 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9 (1): 88-90.

1 例 12 周时 HBsAg 消失但未产生 HBsAb, 均予以 IFN- $\alpha$  抗病毒、调节免疫治疗, 应用 IFN- $\alpha$  治疗 24 周, HBsAb > 200 mIU/ml 停用。3 例患者在入院时因肝功能损伤严重, HBV DNA 阳性, 给予核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗, 待肝功能恢复正常后根据 HBsAg 滴度高低给予联合 IFN- $\alpha$  治疗。总结以上病例, 本研究认为在急性乙型病毒性肝炎早期, 免疫反应较强, 如黄疸较深, TBil > 5 ULN (正常值上限), HBV DNA 高于检测下限, 可先予口服核苷类似物抗病毒, 在病情稳定后 12 周、总胆红素基本恢复正常时, 若 HBsAg 尚未阴转, 则提示免疫清除不彻底, 可予联合 IFN- $\alpha$  增强机体免疫力、抗病毒, 尽早产生 HBsAb, 达到治愈目的。部分患者早期如 HBV DNA 低于检测下限, HBsAg 滴度较低 (< 100 ng/ml), 可暂保肝对症治疗, 待 TBil < 2 ULN, 直接予 IFN- $\alpha$  抗病毒治疗, 以达到清除 HBsAg、产生 HBsAb。作为临床医生, 何时停核苷 (酸) 类似物、何时应用干扰素, 仍是临床面临的一个严峻的考验, 本组观察病例较少, 仍需在临床工作中逐渐积累经验, 认真观察病情变化, 抓住合适的抗病毒时机、选择适宜的抗病毒治疗方案, 提高急性乙型病毒性肝炎的治愈率, 降低慢性化的发生率。

## 参 考 文 献

- 1 王杰, 鲁凤民, 庄辉. 我国 2002-2011 年病毒性肝炎的流行趋势 [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(8): 561-564.
- 2 中华医学会肝病学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 3(1): 40-56.
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治指南 [J]. 中华传染病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- 4 骆抗先主编. 乙型肝炎基础和临床 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 251-253.
- 5 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathology [J]. Springer Semin Immunopathol, 1995, 17(2): 261-281.
- 6 Akbar SK, Onji M. Hepatitis B virus (HBV)-transgenic mice as an investigative tool to study immunopathology during HBV infection [J]. Int J Exp Pathol, 1998, 79(5): 279-291.
- 7 Guidotti G, Lshikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes [J]. Immunity, 1996, 4(1): 25-36.
- 8 张萍, 颜学兵, 吴文漪, 等. 慢性乙肝患者外周血单个核细胞 Th1, Th2 型细胞标记物及其细胞因子的表达 [J]. 中华传染病杂志, 2003, 21(1): 42-43.
- 9 Penna A, Del Prete G, Cavalli A, et al. Predominant T-helper 1 cytokine profile of hepatitis B [J]. Hepatology, 1997, 25(4): 1022-1027.
- 10 郭芳, 魏来. 急性乙型病毒性肝炎致病机理及转归 [J]. 中华医学杂志, 2002, 82(15): 1074-1077.
- 11 张艳梅, 丁晓慧. 成人急性乙型肝炎抗病毒治疗的探讨 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 72(12): 1327-1330.
- 12 叶春艳, 刘睿. 基因重组干扰素治疗急性乙型肝炎疗效观察 [J]. 吉林医学, 2005, 26(4): 428-429.

(收稿日期: 2014-05-20)

(本文编辑: 孙荣华)