

## · 病例报告 ·

# 慢性乙型肝炎患者应用聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a 致 HBsAg 转阴一例

蒋德强<sup>1</sup> 舒丽<sup>2</sup> 张璐<sup>3</sup> 李明慧<sup>3</sup> 谢尧<sup>3</sup>

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的治疗, 目前追求理想的终点即停药后持久的免疫控制 (immune control, IC), 进而清除乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg), 实现临床治愈。2012年的EASL指南提出, 聚乙二醇化干扰素是实现持久免疫控制的首选抗病毒药物。能否获得停药后持久的免疫控制, 临床实践中如何去评估, 成为临床医务者在使用干扰素治疗慢性乙型肝炎过程中的重要考量。首都医科大学附属北京地坛医院内四科在以HBsAg阴转为治疗终点的干扰素个体化治疗方面积累了丰富的临床经验, 本文从该科室治疗的1例典型病案中得到一些启示, 报道如下。

## 一、病例摘要

患者, 女性, 35岁, 因“发现HBsAg阳性10余年”, 2012年7月30日入院于首都医科大学附属北京地坛医院内四科。后反复于门诊及住院部治疗。其母亲为乙型肝炎肝癌患者。否认有高血压、糖尿病及药物过敏史, 无酗酒史。患者于10余年前体检发现HBsAg (+), 无厌油、乏力、纳差、尿黄等不适, 无肝功能异常, 未使用药物治疗。

入院查体: 神志清楚, 正常面容, 查体合作, 全身皮肤黏膜颜色正常, 无黄染, 肝掌阴性, 蜘蛛痣阴性, 双侧巩膜无黄染, 球结膜无充血、水肿, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音, 心界不大, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 腹部平坦, 全腹无压痛及反跳痛, 腹部未触及包块, 肝脾、胆囊未触及, Murphy征阴性, 肝区叩痛阴性, 移动性浊音阴性。

辅助检查: 2012年7月28日于首都医科大学附属北京地坛医院检查HBV DNA TND (target not detected), HBV血清学标志物: HBsAg: 102.79 IU/ml, HBeAg: 0.23 S/CO, HBeAb: 0.02 S/CO。肝功能指标检测: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT): 9 U/L、血常规、PTA、AFP均正常, 彩色多普勒超声提示: 肝实质回声偏

粗。肝脏组织病理学检查: 慢性乙型肝炎, G2S1。诊断为病毒性肝炎、乙型、慢性、活动性。

## 二、诊疗经过

2012年7月31日给予聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a (商品名派罗欣) 180  $\mu$ g抗病毒治疗。定期使用进口试剂监测HBV表面标志物、HBV DNA载量、ALT水平, 并监测不良反应: 血常规和甲状腺功能。患者治疗4周时ALT开始有所上升, 未给予保肝治疗, ALT波动在 $< 2$  ULN范围。2013年1月22日 (治疗24周), HBsAg定量即降至0.01 IU/ml, HBV DNA $< 5.0 \times 10^2$  IU/ml, 出现甲状腺功能异常: 血清总三碘甲状腺氨酸 (total serum triiodothyronine, TT3) 1.9 ng/ml, 总血清甲状腺素 (total serum thyroxine, TT4) 11.46  $\mu$ g/dl, 促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 0.02 uIU/ml, 考虑甲状腺功能亢进, 予以丙硫氧嘧啶50 mg口服, 3次/d, 治疗甲状腺亢进。2013年5月24日 (治疗42周) 甲状腺功能恢复正常, ALT升至111.5 U/ml, 但HBsAg定量维持0.01 IU/ml, 仍未给予保肝治疗, 后肝功能ALT逐渐下降 $< 2$  ULN, 监测甲状腺功能正常, 于2013年6月28日停用丙硫氧嘧啶, 继续巩固治疗至68周, HBV DNA及HBsAg持续阴性, 达到理想的治疗终点, 停用干扰素。随访12周复查病情稳定至今。治疗过程中监测患者病毒学、生化学、血清学应答情况见表1。

讨论 该例患者有乙型肝炎肝癌家族史, 此类慢性乙型肝炎患者出现肝脏恶性肿瘤的机会是健康人的数倍。干扰素是可能降低恶性肿瘤发病率的药物之一, 故乙型肝炎肝癌家族史患者抗病毒治疗首选干扰素。该患者血清HBV DNA低于检测下限, 但HBsAg阳性。关于血清HBV DNA、血清HBsAg、肝内共价闭合环状DNA与HBV复制关系, 一般认为作为HBV转录复制模板, 肝组织cccDNA定量水平可直接反映肝细胞内HBV感染及复制情况<sup>[1-2]</sup>, 但需要肝组织活检病理明确, 故应用受限。血清HBsAg水平可反映了肝细胞核内cccDNA的水平, HBsAg定量显著下降或消失代表着机体对HBV的免疫控制<sup>[3]</sup>。有研究发现, 在HBV复制过程中除合成HBV DNA外并可分泌大量的HBsAg亚病毒颗粒, 甚至在血清HBV DNA低于检测下限时HBsAg仍持续大量存在, 大量HBsAg的存在可以结合HBV中和抗-HBs, 使得病毒颗粒逃逸宿主免疫

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.04.032

作者单位: 065000 廊坊市, 河北省廊坊市第三人民医院<sup>1</sup>;  
6290002 遂宁市, 四川省遂宁市中心医院<sup>2</sup>; 100015 北京, 首都医  
科大学附属北京地坛医院<sup>3</sup>

通讯作者: 张璐, Email: zhanglu1218@126.com

表1 患者治疗过程中病毒学、生化学和血清学应答情况

治疗时间	HBV DNA (IU/ml)	HBsAg (IU/ml)	HBsAb (IU/ml)	HBeAg (S/CO)	HBeAb (S/CO)	ALT (U/L)
治疗前	TND	101.79	0.72	0.23	0.02	9.00
治疗 5 周	$< 5.0 \times 10^2$	30.37	0.41	0.29	0.02	49.9
治疗 18 周	$< 5.0 \times 10^2$	0.06	3.59	0.28	0.01	—
治疗 24 周	$< 5.0 \times 10^2$	0.01	0.41	0.41	0.01	47.70
治疗 42 周	$< 5.0 \times 10^2$	0.01	4.21	0.25	0.01	111.50
治疗 47 周	$< 5.0 \times 10^2$	0.02	2.35	0.36	0.01	9.00
治疗 52 周	$< 5.0 \times 10^2$	0.01	2.77	0.34	0.02	47.70
治疗 68 周	$< 5.0 \times 10^2$	0.03	4.65	0.43	0.02	84.10
治疗 80 周	$< 5.0 \times 10^2$	0.00	6.24	0.35	0.02	—

注：“—”无相关数据

系统的监控并可持续性感染<sup>[4]</sup>。即使HBsAg阴性，如果HBsAb滴度不足够高，并不能代表患者体内的HBV完全清除，在一些患者体内仍可检测到cccDNA，机体的免疫清除功能一旦被削弱，可能出现疾病的复发。故HBsAg持久清除成为获得持久免疫控制的关键。基线ALT正常，肝组织活检提示炎症程度为G2。肝脏组织学能直接反映病变活动。ALT作为肝病炎症活动的替代指标，在慢性乙型肝炎由于其波动性，有时并不能与肝脏的炎症活动平行。故ALT正常不能说明肝脏无炎症活动；有资料报道，对肝功能正常的CHB患者，通过对其肝组织病理学分析后，结果表明，肝功能正常的慢性HBV感染者肝脏大多有G2以上炎症<sup>[5]</sup>。肝组织活检提示炎症程度为G2，提示肝脏存在较明显的炎症活动，此时适合抗病毒治疗<sup>[6]</sup>。

持久的免疫控制临床表现包括停药后持久的HBV DNA抑制、HBeAg血清学转换及HBsAg定量低水平甚至清除，临床上肝功能持续正常，肝脏组织学炎症消失，纤维化逆转或不再进展。持久的免疫控制是慢性乙型肝炎的临床治疗目标。而PEG-IFN- $\alpha$ -2a的使用，尤其是PegIFN- $\alpha$ -2a，其不仅可以抑制病毒的复制，还能作用于复杂的免疫网络，同时具有正负调控双重作

用，实现持久的免疫控制，达到临床治愈，让更多的慢性乙型肝炎患者从中获益。

### 参考文献

- 1 Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, et al. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome[J]. *Liver Int*,2014,34(Suppl 1):S97-S107.
- 2 Li W, Zhao J, Zou Z, et al. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naive patients with acute and chronic HBV infection[J]. *PLoS One*,2014,9(2):e89046.
- 3 Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2007,5(12):1462-1468.
- 4 Rehermann B, Nascimbeui M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection[J]. *Nat Rev Immunol*,2005,5(3):215-229.
- 5 陈明胜, 孔金峰, 甘巧蓉, 等. 肝功能正常的慢性乙型肝炎感染者病理分析[J]. *中西医结合肝病杂志*,2008,18(4):218-220.
- 6 骆抗先, 陈金军, 李平主编. 乙型肝炎基础与临床[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2012:414-415.

(收稿日期: 2014-11-27)

(本文编辑: 孙荣华)

蒋德强, 舒丽, 张璐, 等. 慢性乙型肝炎患者应用聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a致HBsAg转阴一例[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2015, 9(4): 559-560.