

聚乙二醇化干扰素为主治愈慢性乙型肝炎 并非酒精性脂肪性肝病1例

邱华^{1,2}, 雷旭^{1,3}, 张兴文^{1,4}, 徐海涛^{1,4}, 谭华炳¹ (1. 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科 肝病研究所, 十堰 442000; 2. 湖北房县城关镇中心卫生院, 湖北房县 442100; 3. 湖北中医药大学临床学院, 湖北武汉 430065; 4. 湖北省神农架林区大九湖卫生院, 湖北神农架林区 442417)

非酒精性脂肪性肝病(non-alcohol fatty liver disease, NAFLD)已成为发达国家和地区的第一大肝病,在我国亦可能成为慢性肝病的首要病因^[1],NAFLD也是我国脂肪性肝病(简称脂肪肝)最主要的类型。我国有慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约2000万例^[2]。国外CHB合并肝脂肪变患病率为27~51%^[3,4],国内无准确报道,但CHB合并NAFLD是肝病防治过程中经常遇到的问题,NAFLD对CHB疗效的影响是国内外研究的热点。干扰素是治疗CHB的主要药物,普通干扰素(IFN- α -2a、1b和2b)和聚乙二醇化干扰素 α -2a和2b(Peg-IFN- α -2a和2b)治疗CHB过程中发生流感样症状、体重减轻等常成为患者停用干扰素的原因。本科在应用Peg-IFN- α -2a治疗1例CHB合并NAFLD过程中,实现了CHB和NAFLD的同步治愈,现报告如下。

1 病例资料

1.1 一般临床资料 男性患者,20岁,湖北孝感人,因“乏力、纳差半月”于2012年6月26日就诊。半月前不明原因出现乏力、纳差伴尿黄、腹胀,无发热、腹痛。患者多次入学及健康体检乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)、乙型肝炎病毒抗原(HBsAg)均阴性,预防接种规范。2年前健康体检发现HBsAg、HBeAg和抗-HBc均阳性,肝功能正常。无手术外伤史。患者母亲无乙型肝炎病史,HBsAb阳性。体检:皮肤黏膜无黄染,未见肝掌及蜘蛛痣,心肺无异常,肝肋下可及,触痛(+),肝区轻叩痛,murphy征(-),脾脏未扪及,腹水征阴性。身高170 cm,体重88 kg,体重指数[BMI法=体重/身高(m²)]30.45。治疗4周后乏力症状消失,食纳正常,睡眠正常,小便正常。治疗24周食纳、精神、睡眠、小便正常,体重84 kg,体重指数为29.07。治疗48周食纳、精神、睡眠、小便正常,体重82 kg,体重指数28.37。治疗72周时体重77 kg,体重指数为26.64,无不适。治疗96周时体重74 kg,体重指数为

25.61,无不适。临床治愈。

1.2 检查、检验结果 ①治疗前:WBC $5.4 \times 10^9/L$, N 65%, L 35%, PLT $210 \times 10^9/L$, ALT 136 U/L, AST 100 U/L, TBil 19.4 mmol/L, GGT 67 U/L, AFP 14 $\mu g/L$, HBV DNA 4.25×10^8 拷贝/ml, HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+), HBsAg定量3100 ng/ml,血脂、血糖、肾功能、电解质、血铜正常。肝脏彩超:中度脂肪肝,胆囊无异常。②治疗4周后:ALT 38 U/L, AST 68 U/L, TBil 17.9 mmol/L, GGT 60 U/L, HBV DNA 3.10×10^6 拷贝/ml, HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+), HBsAg定量2900 ng/ml,血常规、血脂、血糖、肾功能、电解质正常。③治疗12周后:ALT 32 U/L, AST 50 U/L, TBil 16.9 mmol/L, GGT 54 U/L, HBV DNA < 100 拷贝/ml, HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+), HBsAg定量1500 ng/ml。④治疗48周后:ALT 30 U/L, AST 32 U/L, TBil 17.0 mmol/L, GGT 35 U/L, HBV DNA(-), HBsAg定量< 0.5 ng/ml, HBsAb定量100 IU/L, HBsAb、HBeAb、HBcAb阳性;彩超示轻度脂肪肝。⑤治疗72周后:HBsAg定量< 0.5 ng/ml, HBsAb定量560 IU/L, HBsAb、HBeAb、HBcAb阳性;HBV DNA(-),肝功能、血常规、血脂、血糖、肾功能、电解质正常。⑥治疗96周后:HBsAb定量1560 IU/L;HBV DNA(-),肝功能、血常规、血脂、血糖、肾功能、电解质正常。肝脏彩超提示肝脏形态结构正常。

1.3 诊断与治疗 入院诊断为①病毒性肝炎乙型慢性;②NAFLD。治疗给予聚乙二醇化干扰素 α -2a联合拉米夫定抗病毒治疗,同时给予护肝治疗。治疗过程中患者肝功能逐渐恢复正常,肥胖程度减轻。治疗48周后根据乙型肝炎病毒标志物及HBV DNA变化停用拉米夫定,继续聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗,并给于乙肝疫苗20 mg注射,以后乙肝疫苗规范接种,继续使用聚乙二醇化干扰素 α -2a至96周。

2 讨论

本例患者根据临床症状、体征、辅助检查,符合慢性乙型肝炎的诊断标准和NASH的诊断标准^[4]。NAFLD通过NASH发展为NASH相关肝硬化、肝癌^[5,6];NAFLD导致高

DOI:10.3969/j.issn.1674-7380.2015.03.033

基金项目:湖北医药学院附属人民医院2014年院级科研项目计划(2014zd06)

通讯作者:谭华炳 Email:renmthb@163.com

脂血症、动脉粥样硬化、T2DM^[7,8]；防治NAFLD和NASH是防治肝硬化、肝癌、动脉粥样硬化、T2DM的有效措施。NASH治疗的理想目标是NAFLD的影像学消失和肝功能的正常，NASH发病的危险因素消失。CHB治疗的理想目标是HBsAg阴转，出现抗-HBs^[9]。

本例患者治疗前为HBeAg(+)慢性乙型肝炎并NAFLD，给予聚乙二醇化干扰素 α -2a抗病毒治疗。根据患者HBV DNA载量为 10^8 拷贝/ml的情况，治疗初期给予拉米夫定联用。联用有利于快速降低机体的高病毒载量状态，提高干扰素抗病毒疗效；加用核苷酸类似物后可以使肝功能得到较快恢复，使患者的主观症状得到改善，有利于提高患者干扰素治疗的依从性。

研究证实，干扰素联合核苷酸类似物提高HBV DNA的转阴率、HBeAg转阴率^[10-12]，本研究显示干扰素联合核苷酸类似物治疗实现了HBsAg、HBeAg、HBV DNA的转阴。

本例的特殊之处在于慢性乙型肝炎合并NAFLD，并发生了NASH。既往认为NAFLD可能会像丙型肝炎合并NAFLD一样降低干扰素的治疗效果。近年研究发现脂肪肝不会影响聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗CHB过程中的病毒学应答，但会影响ALT的复常率及完全应答率^[13,14]。与以上情况不同，本病例HBV感染可以明确为出生后乙型肝炎病毒感染；通过聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗，实现了CHB和NAFLD的同时治愈，NAFLD未影响ALT的复常率及完全应答率。

干扰素是一种广谱抗病毒药物，通过细胞表面受体作用促使细胞产生抗病毒蛋白，抑制乙型肝炎病毒复制，还可通过增强自然杀伤细胞、巨噬细胞及T淋巴细胞活力，达到免疫调节作用。但干扰素治疗过程中发生的流感样症状、胃肠道不良反应、体重减轻、头晕眼花等常常成为终止使用的原因。发生上述改变的原因可能与干扰素能够诱导人体释放大量的抗体，从而引发多部位多组织的损坏改变有关^[15,16]。

本例CHB并NAFLD患者通过以长效干扰素为主的治疗实现了CHB并NAFLD的同时治愈。如同“伟哥”是利用药物的副作用一样，本例患者NAFLD的治愈是否与干扰素的副作用有关？是否与乙型肝炎病毒的基因分型有关？或者与血脂代谢不同有关？课题组正在对相关问题进行研究，以便能够在慢性乙型肝炎合并NAFLD的治疗上提供新的思路。

参考文献

- [1] 周婷婷, 秦波, 郑天鹏, 等. 非酒精性脂肪肝患者血浆FGF21水平及与肥胖、胰岛素抵抗关系研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32: 265-268.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [3] Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group[J]. Gastroenterology, 1993, 104: 595-603.
- [4] Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis[J]. Gastroenterology, 1993, 105: 1824-1832.
- [5] Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 775-777.
- [6] Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis, 2010, 28: 155-161.
- [7] 谢杏榕, 谭华炳, 胡小林, 等. 不同程度非酒精性脂肪性肝病兔的血糖变化[J]. 中国老年学, 2011, 31: 636-637.
- [8] 谭华炳, 李金科, 胡波, 等. 非酒精性脂肪性肝病兔胰岛素水平变化及其机理探讨[J]. 西南国防医药, 2010, 20: 937-939.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 中国非酒精性脂肪性肝病治疗指南(2010年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4: 4-10.
- [10] 张文瑾, 范振平. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2012, 40: 7-10.
- [11] 付因. 干扰素联合核苷(酸)类似物初治慢性乙型肝炎疗效的meta分析[D]. 广西医科大学, 2014.
- [12] 林琪, 余雪平, 苏智军, 等. 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎部分应答后加用 α 干扰素继续治疗疗效分析[J]. 实用肝脏病, 2013, 16: 232-234.
- [13] 范平, 何维新, 周艳, 等. 聚乙二醇干扰素- α 联合核苷(酸)类似物治疗应答不佳HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 肝脏, 2013, 18: 99-101.
- [14] 陆建国. 聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝的临床疗效[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23: 329-332.
- [15] 张文, 余建国, 朱贵忠, 等. 脂肪肝及其相关因素对聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎疗效的影响[J]. 肝脏杂志, 2014, 19: 692-694.
- [16] 叶嫦. 中药对于干扰素治疗慢性乙型肝炎不良反应作用的临床观察[D]. 湖北中医药大学, 2012.

收稿日期: 2015-01-10