

# 视神经炎合并慢性乙型肝炎病毒感染临床分析

刘雪菲 王佳伟

**【摘要】 目的** 总结视神经炎合并慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染临床特征,评估不同治疗方案有效性,以及视神经炎复发、视力预后及 HBV 再激活、肝功能、肝脏结构变化。**方法与结果** 纳入 2015 年 1 月至 2021 年 6 月首都医科大学附属北京同仁医院收治的 19 例(23 眼)呈急性病程的视神经炎合并慢性 HBV 感染患者,女性 13 例、男性 6 例,单眼发病 15 例,呈单向病程 17 例,仅 6 例发生视盘水肿,发病后进展至视力最差时间(达峰时间)为 3(2,7) d,重度视功能损害 16/23 眼。MRI 增强扫描显示视神经眶内段、管内段或颅内段异常信号,甚至累及鞘膜和视交叉。自身免疫抗体检测抗核抗体阳性 5 例、抗干燥综合征 A 型抗体弱阳性 1 例;脑脊液压力降低 1/7 例、白细胞计数增加 2/7 例。HBV DNA 阳性组(HBV DNA  $\geq 100$  IU/ml, 10 例 11 眼)甲泼尼龙冲击并序贯治疗前后重度视功能损害比例均高于 HBV DNA 阴性组(HBV DNA  $< 100$  IU/ml, 9 例 12 眼; Fisher 确切概率法:  $P = 0.005, 0.003$ ); HBV DNA 阳性组激素治疗同时加用恩替卡韦,随访期间无视神经炎复发病例; HBV DNA 阴性组未行抗病毒治疗,1 例进展为肝硬化、3 例肝功能异常、2 例 HBV 再激活。**结论** 视神经炎合并慢性 HBV 感染患者视功能损害严重,且对激素冲击治疗反应欠佳,HBV DNA 阳性患者视功能损害较阴性者更严重,建议视神经炎合并慢性 HBV 感染患者激素治疗同时预防性应用抗病毒药物。

**【关键词】** 视神经炎; 乙型肝炎,慢性; 糖皮质激素类; 免疫抑制法; 药物疗法; 预后

## Clinical analysis of optic neuritis with chronic hepatitis B virus infection

LIU Xue-fei, WANG Jia-wei

Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical features of optic neuritis (ON) complicated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection, and evaluate the effectiveness of different treatment regimens, recurrence of ON, visual prognosis, HBV reactivation, liver function and liver structure changes. **Methods and Results** Total 19 patients (23 eyes) with acute ON complicated with chronic HBV infection admitted to Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University from January 2015 to June 2021 were included. There were 13 females and 6 males, 15 cases with monocular onset, 17 cases with unidirectional course of disease, and 6 cases with optic disc edema. The time to the worst visual acuity (peak time) was 3 (2, 7) d after onset, and 16/23 eyes had severe visual impairment. Enhanced MRI showed abnormal intensity in orbital, intraductal or intracranial segments of optic nerve, even involving optic nerve sheath and optic chiasm. Anti-nuclear antibody (ANA) was positive in 5 cases and A type Sjögren's syndrome antibody (SSA) was weakly positive in one case. Cerebrospinal fluid (CSF) pressure decreased in 1/7 cases and white blood cell count increased in 2/7 cases. HBV DNA positive group (HBV DNA  $\geq 100$  IU/ml, 10 cases and 11 eyes) had more severe visual impairment than negative group (HBV DNA  $< 100$  IU/ml, 9 cases and 12 eyes), the difference was statistically significant (Fisher's exact probability:  $P = 0.005, 0.003$ ). HBV DNA positive group was treated with entecavir, and the recurrence of ON was ignored during follow-up. HBV DNA negative group didn't receive antiviral therapy, one case progressed to cirrhosis, 3 cases had abnormal liver function, and 2 cases had HBV reactivation. **Conclusions** The visual function of patients with ON complicated with chronic HBV infection was seriously impaired, and the response to glucocorticoid therapy was not good. The visual impairment of patients with positive HBV DNA was more serious than patients with negative HBV DNA. Patients with ON complicated with chronic HBV infection should be treated with antiviral drugs in combination with glucocorticoid therapy.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.09.005

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科

通讯作者:王佳伟,Email:wangjwcq@163.com

**【Key words】** Optic neuritis; Hepatitis B, chronic; Glucocorticoids; Immunosuppression; Drug therapy; Prognosis

**Conflicts of interest:** none declared

视神经炎(ON)泛指累及视神经各段的炎症性病变,不同年龄均可发病,是中青年最易罹患的致盲性视神经病变<sup>[1]</sup>,发病机制复杂,目前仍未完全阐明,各种病原体尤其是病毒感染可能是主要诱发因素。慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球性健康问题,目前有超过 20 亿例感染 HBV,其中 3.6 亿例罹患慢性肝病<sup>[2]</sup>。我国为 HBV 感染高发国家,人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性率为 5%~6%,据此推算 HBsAg 阳性病例数约为 7000 万例<sup>[3]</sup>。然而,关于视神经炎合并慢性 HBV 感染的研究迄今仅见个案报道<sup>[4-6]</sup>,其临床特征也较少述及<sup>[7-8]</sup>。激素是视神经炎急性期的首选治疗药物,对于复发性视神经炎(RION)则需加用免疫抑制剂<sup>[1]</sup>,但慢性 HBV 感染患者应用上述药物可能导致 HBV 再激活、乙型肝炎暴发[丙氨酸转氨酶(ALT)升高超过正常参考值上限 5 倍<sup>[9]</sup>、肝硬化等严重并发症,甚至死亡。针对这种特殊病例,国内目前尚无统一治疗方案,且此类患者应用激素和(或)免疫抑制剂是否出现 HBV 再激活、肝功能异常、肝脏结构改变等并发症亦无可参照的大样本临床随访研究。鉴于此,笔者对近 6 年在首都医科大学附属北京同仁医院就诊的 19 例视神经炎合并慢性 HBV 感染患者的诊断与治疗经过进行回顾分析,总结其临床特征并随访视神经炎复发、视力预后,以及 HBV 再激活、肝功能和肝脏结构变化,以为临床治疗提供参考。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 诊断标准 (1)视神经炎:参照《视神经炎诊断和治疗专家共识(2014 年)》<sup>[1]</sup>,临床表现有急性视力下降伴或不伴眼痛和视乳头水肿、视神经损害相关视野异常、相对瞳孔功能障碍和(或)视觉诱发电位(VEP)异常;并排除其他视神经病变(缺血性、压迫性和浸润性、外伤性、中毒性和营养代谢性、遗传性视神经病变等)、视交叉和交叉后的视路和视觉中枢病变、其他眼科疾病(眼前节病变、视网膜病变、黄斑病变、屈光不正、青光眼等)和非器质性视力下降。(2)慢性 HBV 感染:参照《慢性乙型肝炎防

治指南(2019 年版)》<sup>[3]</sup>诊断标准,HBsAg 和(或)HBV DNA 阳性 6 个月以上。

2. 纳入与排除标准 (1)符合视神经炎和慢性 HBV 感染诊断标准。(2)年龄 $\geq 18$  岁。(3)排除合并干燥综合征(SS)、系统性红斑狼疮(SLE)、自身免疫性肝炎(AIH)、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病;合并梅毒螺旋体(TP)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)、单纯疱疹病毒(HSV)感染等感染性疾病;以及脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝损害等引起肝功能异常的疾病。

### 二、研究方法

1. 临床资料采集 采集患者病程、眼部受累侧别、发作次数、伴随症状、视盘水肿、发病后进展至视力最差时间(达峰时间)、入院时患眼最差视力、视野、图形视觉诱发电位(P-VEP)、视神经和头部 MRI 增强扫描等资料,以及急性期激素和免疫抑制剂治疗方案。

2. 实验室指标采集 患者入院后检测 HBV 标志物,包括 HBsAg、乙型肝炎表面抗体(HBsAb)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎 e 抗体(HBeAb)、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)、HBV DNA 定量;肝功能,包括 ALT、天冬氨酸转氨酶(AST);自身免疫抗体,包括水通道蛋白 4(AQP4)-IgG、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)-IgG、抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA)、抗可提取核抗原(ENA)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗甲状腺过氧化物酶(TPO)和甲状腺球蛋白(TG)抗体、抗甲状腺微粒体抗体(TMAb)、抗促甲状腺激素受体抗体(TRAb)等;风湿免疫指标,包括红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)、C-反应蛋白(CRP)、抗链球菌溶血素 O(ASO)等。7 例行腰椎穿刺脑脊液检查,包括压力、白细胞计数、蛋白定量、葡萄糖、氯化物、髓鞘碱性蛋白(MBP)、病毒五项(风疹病毒抗体、巨细胞病毒抗体、单纯疱疹病毒抗体、EB 病毒抗体、弓形虫抗体)、抗酸染色、结核分枝杆菌荧光定量分析、新型隐球菌荚膜多糖抗原检测、微生物培养、脑脊液细胞学、寡克隆区带、IgG 合成率等。

3. 治疗方案 急性期予以甲泼尼龙 1000 mg/d

静脉滴注连续冲击治疗 3 d, 再根据视力恢复情况序贯减量(剂量依次减半), 每一剂量维持治疗 2~3 d 直至 120 mg/d, 再改为甲泼尼龙 1 mg/(kg·d) 口服并维持治疗; 其中 2 例患者同时联合应用免疫抑制剂, 分别为吗替麦考酚酯 0.50 g/次(2 次/d)、硫唑嘌呤 50 mg/次(2 次/d)。

4. 视力评估 治疗前后采用 Wingerchuk 视力分级法评估视力<sup>[10]</sup>, 共分 8 级: 1.0 为 0 级、暗点~0.68 为 1 级、0.34~0.67 为 2 级、0.101~0.33 为 3 级、0.025~0.10 为 4 级、数指为 5 级、光感为 6 级、无光感为 7 级; 其中, 4~7 级为重度视功能损害。与治疗前相比, 治疗后视力分级提高  $\geq 3$  级为视力明显好转、提高 1~2 级为视力好转、无改善为无变化。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验。呈正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行两独立样本的 *t* 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 行 Mann-Whitney *U* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

根据纳入与排除标准, 共选择 19 例 2015 年 1 月至 2021 年 6 月在我院神经内科住院治疗的视神经炎合并慢性 HBV 感染病例, 男性 6 例, 女性 13 例; 年龄 25~60 岁, 平均(40.10  $\pm$  12.44)岁; 3 例因视神经炎就诊, 检查过程中发现合并慢性 HBV 感染, 其余 16 例慢性 HBV 感染诊断早于视神经炎。19 例患者共 23 只眼受累, 均为急性病程, 单眼发病 15 例、双眼发病 4 例; 17 例为首次发作, 2 例入院前反复发作; 达峰时间 1~30 d, 中位时间 3(2, 7) d; 伴眼部胀痛者占 34.78%(8/23)、眼部胀痛并色觉障碍 4.35%(1/23), 无眼痛、转眼痛或色觉障碍等伴随症状 60.87%(14/23); 视盘水肿者占 26.09%(6/23), 视盘结构正常 73.91%(17/23); 其他症状或体征包括无法看清固视点占 47.83%(11/23)、弥漫性视野损害占 13.04%(3/23)、半侧视野缺损占 21.74%(5/23)、周边视野缺损占 13.04%(3/23)和中心暗点占 4.35%(1/23)。18 例患者 22 只眼(95.65%, 22/23)行 P-VEP 检查, 其中 9 只眼(40.91%)未引出波形, 5 只眼(22.73%)潜伏期延长但波幅正常, 7 只眼(31.82%)潜伏期延长并波幅下降, 1 只眼(4.55%)潜伏期正常但波幅下降。视神经 MRI 增强扫描 19 例 23 只眼均

显示视神经眶内段、管内段或颅内段受累, 呈长  $T_2$  信号, 增强后呈均匀或不均匀强化, 其中累及鞘膜(图 1)占 8.70%(2/23)、累及视交叉(图 2)占 8.70%(2/23)。根据 Wingerchuk 视力分级, 69.57%(16/23)呈现急性期重度视功能损害。

本组患者自身免疫抗体检测有 5 例 ANA 阳性、1 例抗干燥综合征 A 型抗体(SSA)弱阳性, 余 13 例均于正常值范围。7 例行腰椎穿刺脑脊液检查患者中, 1 例压力降低(正常参考值 80~180 mm H<sub>2</sub>O, 1 mm H<sub>2</sub>O =  $9.81 \times 10^{-3}$  kPa), 为 60 mm H<sub>2</sub>O; 2 例白细胞计数增加[正常参考值(0~4)  $\times 10^6$ /L], 分别为  $20 \times 10^6$ /L 和  $22 \times 10^6$ /L; 蛋白定量、葡萄糖、氯化物、MBP、寡克隆区带、IgG 合成率均于正常值范围; 病原学检查病毒五项、抗酸染色、结核分枝杆菌荧光定量、新型隐球菌荚膜多糖抗原检测、微生物培养均呈阴性; 脑脊液细胞学未见肿瘤细胞。

根据 HBV DNA 定量结果将 19 例患者分为两组, HBV DNA 阳性组(HBV DNA  $\geq 100$  IU/ml) 10 例 11 只眼, HBV DNA 阴性组(HBV DNA  $< 100$  IU/ml) 为 9 例 12 只眼; 与阴性组相比, 阳性组患者年龄小( $P = 0.034$ )且重度视功能损害比例高( $P = 0.005$ ), 其余各项临床资料组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 1)。经甲泼尼龙冲击治疗后, 阳性组重度视功能损害比例仍高于阴性组( $P = 0.003$ ), 视力预后评估明显好转 1 例、好转 6 例、无变化 4 例, 阴性组明显好转 1 例、好转 4 例、无变化 7 例, 两组视力预后差异无统计学意义( $P = 0.356$ , 表 1)。

随访 6 个月至 6 年, 平均 3.50 年, 无视神经炎复发病例。HBV DNA 阳性组激素治疗同时加用恩替卡韦抗病毒治疗, 随访过程中无 HBV DNA 定量增加、肝功能异常(ALT 和 AST 升高)、肝脏结构改变。HBV DNA 阴性组未予抗病毒治疗, 随访过程中 3 例未规律监测 HBV DNA 定量、肝功能和腹部超声, 其中 1 例 2 年后确诊为肝硬化, 余 2 例不详; 3 例激素治疗后肝功能异常, 加用恩替卡韦和保肝药物后恢复至正常值范围; 2 例激素治疗后 HBV DNA 定量呈阳性伴肝功能异常, 加用恩替卡韦和保肝药物后 HBV DNA 定量转阴、肝功能恢复正常; 1 例无 HBV DNA 定量、肝功能和肝脏结构改变。

## 讨 论

目前 HBV 感染仍是全球重大健康问题, 据 WHO 报告, 全球约有 2.57 亿例慢性 HBV 感染患者,

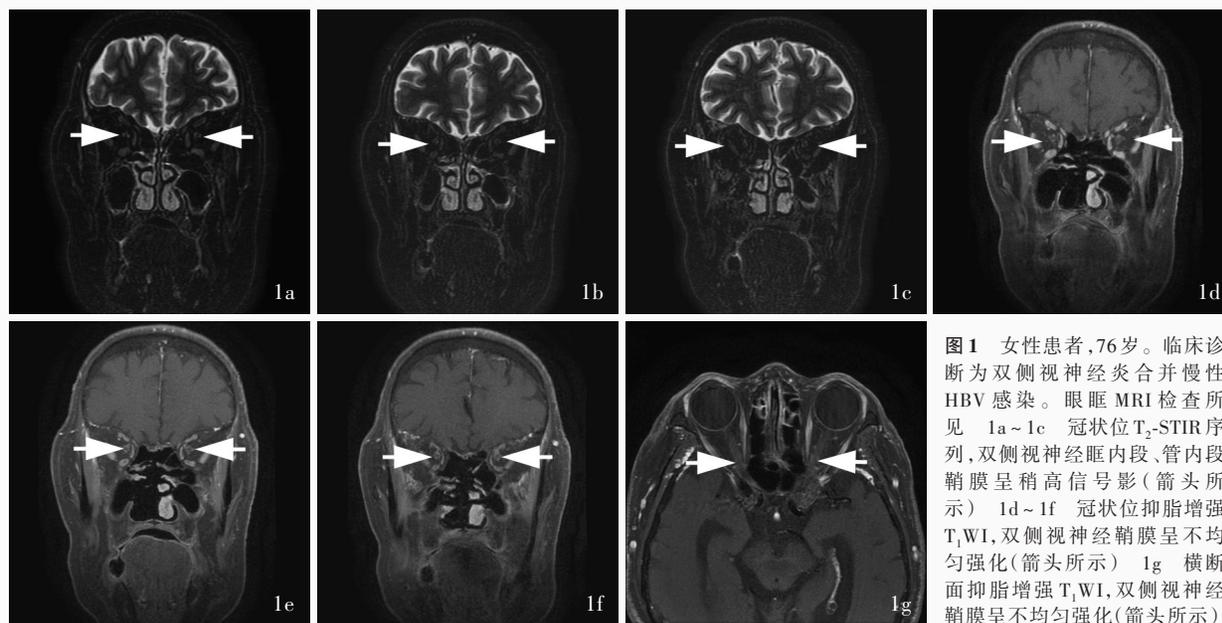


图1 女性患者,76岁。临床诊断为双侧视神经炎合并慢性HBV感染。眼眶MRI检查所见 1a~1c 冠状位T<sub>2</sub>-STIR序列,双侧视神经眶内段、管内段鞘膜呈稍高信号影(箭头所示) 1d~1f 冠状位抑脂增强T<sub>1</sub>WI,双侧视神经鞘膜呈不均匀强化(箭头所示) 1g 横断面抑脂增强T<sub>1</sub>WI,双侧视神经鞘膜呈不均匀强化(箭头所示)

**Figure 1** A 76-year-old female diagnosed as bilateral optic neuritis combined with chronic HBV infection. Orbital MRI findings Coronal T<sub>2</sub>-STIR showed slightly hyperintensity of optic nerve sheath in the intraorbital and intraductal segment (arrows indicate, Panel 1a-1c). Coronal (Panel 1d-1f) and axial (Panel 1g) fat suppression enhanced T<sub>1</sub>WI showed uneven enhancement in optic nerve sheath (arrows indicate).

我国为高发国家<sup>[11]</sup>。HBV感染可导致肝脏损伤,引起肝炎、肝硬化和肝细胞性肝癌等并发症,最终导致死亡;约有20%的慢性HBV感染患者可出现肝外表现,如全身性血管炎、关节炎和肾小球肾炎<sup>[12]</sup>,亦可累及中枢和周围神经系统<sup>[13-14]</sup>,但视神经炎合并慢性HBV感染者仅见个案报道<sup>[4-8]</sup>。

我院自2015年1月至2021年6月共收治612例视神经炎患者,其中19例合并慢性HBV感染,发生率为3.10%;19例计23只眼,入院时16只眼(69.57%)呈重度视功能损害,经甲泼尼龙冲击治疗后2只眼明显好转、10只眼好转、11只眼无变化,仍有13只眼(56.52%)遗留重度视功能损害,表明视神经炎合并慢性HBV感染患者急性期视力较差,对激素反应欠佳,与既往研究结果相似<sup>[7-8]</sup>。

本组患者虽然排除其他感染性、遗传性、代谢性因素,但是并未除外以视神经炎为临床表现的AQP4-IgG阴性视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)。据文献报道,20%~30%的NMOSDs患者AQP4-IgG呈阴性<sup>[15]</sup>,亦有乙肝疫苗接种后诱发AQP4-IgG阴性NMOSDs的报道<sup>[16]</sup>。约25%的多发性硬化(MS)患者以视神经炎为主要表现,70%患者病程中可出现视神经炎发作<sup>[17]</sup>。本组患者有5例为ANA阳性病例,1例SSA呈弱阳性,虽不符合系统性红斑狼

疮、干燥综合征等系统性疾病的诊断标准,但视神经炎可以作为系统性疾病的首表现<sup>[1]</sup>,故自身免疫抗体呈阴性反应者亦无法排除系统性疾病的可能<sup>[18]</sup>。截至本研究随访结束时,19例患者中虽无转化为NMOSDs、多发性硬化或其他系统性疾病的病例,但由于随访时间尚短,不排除后续发生转化的可能。截至目前,我国约有7000万例慢性HBV感染患者<sup>[3]</sup>,但鲜有文献报道二者共存病例<sup>[4-8]</sup>,故无法证实二者之间是否存在因果关系,推测HBV感染可能在视神经炎发病机制中发挥一定作用。(1)分子模拟:HBsAg与MBP和MOG具有高度序列同源性,模拟病毒/蛋白序列可能针对MBP、MOG产生抗原抗体反应,诱导髓鞘降解,使神经变性<sup>[19-22]</sup>。(2)循环免疫复合物(CIC):由HBsAg、HBsAb、IgG、IgM、IgA及补体构成的免疫复合物在组织中沉积,激活补体级联反应,由循环免疫复合物介导的毒性反应导致视神经损伤<sup>[5,23-24]</sup>。(3)血管炎和小动脉缺血机制:循环免疫复合物沉积于血管壁,导致免疫介导性血管壁损伤;此外,HBV亦可直接侵犯血管内皮细胞,诱发病毒性动脉炎<sup>[25]</sup>。有文献报道,视神经炎合并慢性HBV感染患者脑脊液中可检出HBV DNA<sup>[6]</sup>和HBsAg<sup>[7]</sup>,但尚无HBV感染视神经的直接证据。

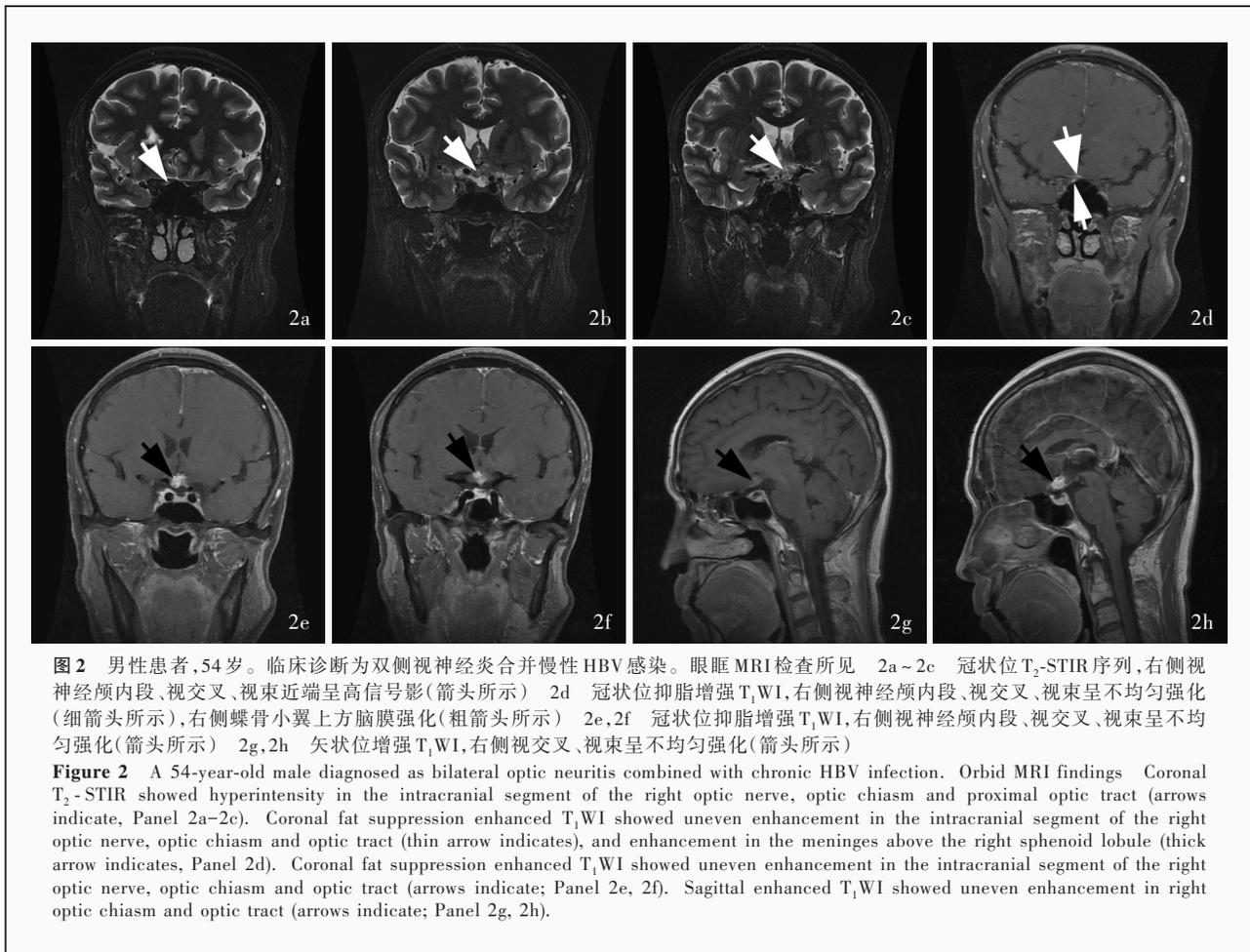


图2 男性患者,54岁。临床诊断为双侧视神经炎合并慢性HBV感染。眼眶MRI检查所见 2a~2c 冠状位T<sub>2</sub>-STIR序列,右侧视神经颅内段、视交叉、视束近端呈高信号影(箭头所示) 2d 冠状位抑脂增强T<sub>1</sub>WI,右侧视神经颅内段、视交叉、视束呈不均匀强化(细箭头所示),右侧蝶骨小翼上方脑膜强化(粗箭头所示) 2e,2f 冠状位抑脂增强T<sub>1</sub>WI,右侧视神经颅内段、视交叉、视束呈不均匀强化(箭头所示) 2g,2h 矢状位增强T<sub>1</sub>WI,右侧视交叉、视束呈不均匀强化(箭头所示)

**Figure 2** A 54-year-old male diagnosed as bilateral optic neuritis combined with chronic HBV infection. Orbital MRI findings Coronal T<sub>2</sub>-STIR showed hyperintensity in the intracranial segment of the right optic nerve, optic chiasm and proximal optic tract (arrows indicate, Panel 2a-2c). Coronal fat suppression enhanced T<sub>1</sub>WI showed uneven enhancement in the intracranial segment of the right optic nerve, optic chiasm and optic tract (thin arrow indicates), and enhancement in the meninges above the right sphenoid lobule (thick arrow indicates, Panel 2d). Coronal fat suppression enhanced T<sub>1</sub>WI showed uneven enhancement in the intracranial segment of the right optic nerve, optic chiasm and optic tract (arrows indicate; Panel 2e, 2f). Sagittal enhanced T<sub>1</sub>WI showed uneven enhancement in right optic chiasm and optic tract (arrows indicate; Panel 2g, 2h).

本研究首次发现视神经炎合并HBV复制(HBV DNA  $\geq 100$  IU/ml)的患者视力损害更严重,激素治疗后视力预后不良。Chroni等<sup>[26]</sup>报告1例慢性乙型肝炎患者,于症状加重、血清ALT水平升高和HBV DNA定量增加时发生脱髓鞘改变,经抗病毒治疗后HBsAg表达下调、循环免疫复合物减少,临床症状明显改善,与本研究结果相似。但目前尚无关于脱髓鞘病变进展及其严重程度与HBV DNA定量相关的报道<sup>[27]</sup>。因此推测其发生机制可能为HBV大量复制、循环免疫复合物增多,激活补体级联反应而诱发更活跃的细胞毒性反应,最终引起更严重的视神经损害;此外,大量循环免疫复合物沉积和HBV复制导致的血管壁损伤、病毒性动脉炎和小动脉缺血亦可进一步加重视神经损害,缺血机制可能是激素治疗无效的原因之一。

视神经炎急性期的治疗,首发病例一般采取大剂量激素冲击治疗,复发者可以联合应用免疫抑制剂降低复发风险<sup>[1]</sup>。本研究19例患者确诊后均采取大剂量甲泼尼龙冲击治疗并序贯减量,然后维持

治疗2个月至2年,其中2例既往反复发作者,分别辅以吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤降低复发风险,随访6个月以上无一例复发,且均未进展为NMOSDs或多发性硬化。

慢性HBV感染的自然史共分为4个时期,即免疫耐受期、免疫清除期、免疫控制期和再活动期,其感染状态取决于病毒与宿主之间的免疫反应<sup>[3]</sup>。研究显示,激素和免疫抑制剂治疗过程中可引起HBV再激活,实验室检测呈现以下几种情况:(1)HBsAg阳性和乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性。(2)HBsAg阴性和HBcAb阳性患者接受免疫抑制剂治疗或化学治疗时HBV DNA较基线水平升高 $\geq 2$  LgIU/ml。(3)基线HBV DNA阴性转阳或HBsAg阴性转阳<sup>[3]</sup>。其临床表现为无症状性肝损伤至急性肝功能衰竭,甚至死亡<sup>[28]</sup>。激素增强HBV复制的机制为:(1)激素激活HBV基因组中糖皮质激素应答元件(GRE),导致HBV基因表达上调<sup>[29-30]</sup>。(2)HBV感染的免疫控制主要通过HBV特异性细胞毒性T细胞(CLT)介导,B淋巴细胞同样在抗原提呈和病毒清除中发挥

**表 1** HBV DNA 阳性组与 HBV DNA 阴性组患者临床资料的比较

**Table 1.** Comparison of clinical data between HBV DNA positive group and negative group

观察指标	HBV DNA 阳性组 (10例,11只眼)	HBV DNA 阴性组 (9例,12只眼)	统计量值	P值
性别(例)			—	0.350
男性	2(2/10)	4(4/9)		
女性	8(8/10)	5(5/9)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	40.50 ± 10.62	52.33 ± 11.78	-2.304*	0.034
病程 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,月]	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 2.55)	-0.527#	0.598
双眼受累(例)	1(1/10)	3(3/9)	—	0.303
发作次数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,次]	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	-0.153#	0.878
视盘水肿(眼)	3(3/11)	3(3/12)	—	1.000
达峰时间 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,d]	2.50 (1.75, 12.75)	7.00 (2.50, 7.00)	-0.872#	0.383
重度视功能损害(眼)				
治疗前	11(11/11)	5(5/12)	—	0.005
治疗后	10(10/11)	3(3/12)	—	0.003
视力预后(眼)			—	0.684
明显好转	1(1/11)	1(1/12)		
好转	6(6/11)	4(4/12)		
无变化	4(4/11)	7(7/12)		

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。\*Two-independent-sample *t* test, 两独立样本的 *t* 检验; #Mann-Whitney *U* test, Mann-Whitney *U* 检验

重要作用,激素冲击治疗可以通过抑制 CLT 细胞和 B 淋巴细胞功能而间接增强 HBV 复制<sup>[31-32]</sup>。

目前尚无统一的视神经炎合并慢性 HBV 感染的治疗方案。本研究首次随访此类患者激素及免疫抑制剂治疗后 HBV 再激活、肝功能异常(ALT 和 AST 升高)和肝脏结构变化。HBV DNA 阳性组患者均于大剂量甲泼尼龙冲击治疗同时联合应用恩替卡韦抗病毒治疗,病程中监测 HBV DNA 定量、肝功能和腹部超声无异常改变,提示恩替卡韦可有效抑制 HBV 再激活,与 Korkmaz 等<sup>[5]</sup>的个案报道相似;而 HBV DNA 阴性组仅行大剂量甲泼尼龙冲击治疗,随访期间有 2 例发生 HBV 再激活伴肝功能异常,经恩替卡韦治疗后 HBV DNA 定量和肝功能恢复正常,有 3 例肝功能异常(ALT、AST 升高),恩替卡韦治疗后肝功能恢复正常,此外尚有 3 例因无肝脏不适而未行规律监测,其中 1 例患者 2 年后诊断为肝硬化。根据美国胃肠病协会(AGA)药物分类,B 淋巴细胞消耗剂、萘环类衍生物,以及中等剂量(泼尼松 10~20 mg/d)或大剂量(泼尼松 > 20 mg/d)激素持续

治疗 4 周以上的治疗方案,均被归类于可能导致 HBV 再激活的高风险药物;并建议接受高风险药物治疗的 HBsAg 阳性患者应采取预防性抗病毒治疗,即使停用免疫抑制剂后仍需维持治疗 6 个月,若应用 B 淋巴细胞消耗剂者则应持续预防性用药 12 个月,推荐应用较拉米夫定耐药屏障高的药物,如恩替卡韦<sup>[33]</sup>。基于这一标准,本研究所用的甲泼尼龙属于高风险药物,故 HBsAg 阳性患者均预防性应用抗病毒药物。本研究有 1 例激素治疗 2 年后被确诊为肝硬化,是否应延长预防性抗病毒药物的治疗时间尚待进一步研究。有文献报告 1 例视神经炎合并慢性 HBV 感染病例,因大剂量激素冲击治疗无效而改行血浆置换治疗(5 次)后双眼视力方好转<sup>[6]</sup>;另有 1 例复发性视神经炎合并慢性 HBV 感染患者,仅行抗病毒治疗视力即恢复<sup>[4]</sup>,推测与血浆置换、抗病毒治疗降低 HBV 相关循环免疫复合物水平有关。因此,激素联合抗病毒治疗可能并非视神经炎合并慢性 HBV 感染的唯一选择,血浆置换、免疫吸附、单纯抗病毒治疗等均可为此类患者提供更多的选择。

在本研究中,HBV 再激活、肝功能异常早期可无明显症状与体征,故对于采用激素和(或)免疫抑制剂治疗的慢性 HBV 感染患者,应加强健康宣教,规律监测 HBV DNA 定量、肝功能和腹部超声,不能因无临床症状而放弃监测,以免引起严重后果。

本研究结果显示,视神经炎合并慢性 HBV 感染患者急性期视力较差,对激素冲击治疗反应欠佳;HBV DNA 阳性的视神经炎患者视功能损害较为严重,对激素冲击治疗反应更差,急性期积极联合血浆置换、免疫吸附,可帮助此类患者更大程度地挽救视力,此外单纯抗病毒药物治疗也可成为急性期替代性治疗选择。对于视神经炎合并慢性 HBV 感染患者,激素冲击治疗的同时可预防性应用抗病毒药物,并加强健康宣教以增强患者依从性。本研究为一项单中心回顾性病例研究,存在选择偏移,虽然随访期间无进展为 NMOSDs 或多发性硬化病例,但并不能完全排除 AQP4-IgG 阴性 NMOSDs 加重视功能损害的可能;由于样本量较小,随访时间短,今后尚待扩大样本量、开展多中心前瞻性临床研究加以验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Neuro-Ophthalmology Group, Ophthalmology Branch, Chinese

- Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of optic neuritis (2014)[J]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2014, 50:459-463.[中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50:459-463.]
- [2] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017-recommendations[J]. *Vaccine*, 2019, 37:223-225.
- [3] Infectious Diseases Branch, Chinese Medical Association; Hepatology Branch, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2019, 27:938-961.[中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27:938-961.]
- [4] Curras-Martin D, Campbell N, Haroon A, Hossain MA, Asif A. Recurrent optic neuritis as the only manifestation of chronic hepatitis B virus flare: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12:316.
- [5] Korkmaz A, Top Karti D, Unsal Bilgin YO, Karti O, Celebisoy N. Bilateral optic neuropathy revealing chronic hepatitis B infection: a report of a rare case[J]. *Neuroophthalmology*, 2020, 45:403-406.
- [6] Teng D, Tan S, Yang M, Wang J, Zhao J, Xu Q, Wei S. A case report of hepatitis B related optic neuritis treated with plasma exchange[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98:e15432.
- [7] Zhao S, Chen T, Peng C, Zhou H, Li H, Huang D, Xu Q, Wei S. The putative acceleration of optic neuritis when combined with chronic hepatitis B[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 358:207-212.
- [8] Zhu LP, Lu H, Yan R, Peng JT, Lu CF, Sun L, Zhang XJ. Clinical study of optic neuritis combined with viral hepatitis[J]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2012, 48:428-431.[朱丽平, 卢海, 颜榕, 彭静婷, 陆长峰, 孙林, 张晓君. 视神经炎伴发病毒性肝炎的临床研究[J]. *中华眼科杂志*, 2012, 48:428-431.]
- [9] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian - Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10:1-98.
- [10] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)[J]. *Neurology*, 1999, 53:1107-1114.
- [11] Tao Y, Wu D, Zhou L, Chen E, Liu C, Tang X, Jiang W, Han N, Li H, Tang H. Present and future therapies for chronic hepatitis B[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1179:137-186.
- [12] Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B - related autoimmune manifestations[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2009, 35:125-137.
- [13] Ferro JM, Oliveira S. Neurologic manifestations of gastrointestinal and liver diseases [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14:487.
- [14] Xu CL, Wang DX. Peripheral neuropathy associated with viral hepatitis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:480-482.[许春伶, 王得新. 病毒性肝炎伴发周围神经病变[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:480-482.]
- [15] Neuroimmunology Branch, Chinese Society of Immunology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (2021 edition) [J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2021, 28:423-436.[中国免疫学会神经免疫分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28:423-436.]
- [16] Heekin R, Gandhi C, Robertson D. Seronegative neuromyelitis optica spectrum disorder following exposure to hepatitis B vaccination[J]. *Case Rep Neurol*, 2015, 7:78-83.
- [17] Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13:83-99.
- [18] Jiang LB, Wang Q, Wei WB. Types and differential diagnosis of optic neuritis[J]. *Yan Ke*, 2013, 22:364-369.[姜利斌, 王倩, 魏文斌. 视神经炎分类与鉴别诊断[J]. *眼科*, 2013, 22:364-369.]
- [19] Mastronardi FG, Moscarello MA. Molecules affecting myelin stability: a novel hypothesis regarding the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. *J Neurosci Res*, 2005, 80:301-308.
- [20] Yang L, Tan D, Piao H. Myelin basic protein citrullination in multiple sclerosis: a potential therapeutic target for the pathology [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41:1845-1856.
- [21] Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E, Metz I, Blaschek A, Dick A, Brück W, Hohlfeld R, Meinl E, Kümpfel T. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis [J]. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3:e257.
- [22] Thulasirajah S, Pohl D, Davila-Acosta J, Venkateswaran S. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-associated pediatric central nervous system demyelination: clinical course, neuroimaging findings, and response to therapy[J]. *Neuropediatrics*, 2016, 47:245-252.
- [23] Achiron LR. Postinfectious hepatitis B optic neuritis[J]. *Optom Vis Sci*, 1994, 71:53-56.
- [24] Galli M, Morelli R, Casellato A, Perna MC. Retrobulbar optic neuritis in a patient with acute type B hepatitis [J]. *J Neurol Sci*, 1986, 72:195-200.
- [25] Wang CR, Tsai HW. Human hepatitis viruses - associated cutaneous and systemic vasculitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27:19-36.
- [26] Chroni E, Thomopoulos C, Papapetropoulos S, Paschalis C, Karatza CL. A case of relapsing Guillain - Barré syndrome associated with exacerbation of chronic hepatitis B virus hepatitis[J]. *J Neurovirol*, 2003, 9:408-410.
- [27] Babatin MA, AlJohani A. Demyelinating polyneuropathy associated with chronic inactive hepatitis B infection [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14:e237070.
- [28] Park SH, Yang SK, Lim YS, Shim JH, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Kim JH. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18:2004-2010.
- [29] Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22:219-237.
- [30] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl):S156-165.
- [31] Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. *Immunol Cell Biol*, 2007, 85:16-23.
- [32] Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response[J]. *Nat Med*, 1996, 2:1104-1108.
- [33] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck - Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148:215-219.

(收稿日期:2022-09-05)

(本文编辑:彭一帆)