

肝衰竭程度对拉米夫定治疗 HBeAg 阴性 ACLF 生存率的影响

赖 菁, 张绍全, 严 颖, 林潮双, 柯伟民*
(中山大学附属第三医院感染科 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨在 HBeAg 阴性慢加急性肝衰竭(ACLF)患者,拉米夫定治疗开始时肝功能衰竭程度对其转归的影响。【方法】分析 71 例接受拉米夫定+内科基础治疗患者在治疗开始时、治疗后或临终前的 MELD 值和血清 HBV DNA 载量,比较不同 MELD 值范围者生存率。【结果】MELD 高分值组(≥ 31 分)25 例,治疗开始和临终前 MELD 值(\log_{10} copies/mL)依次为 34 ± 4 和 39 ± 9 ,HBV DNA 载量分别为 5.6 ± 1.9 和 3.6 ± 1.0 ;MELD 中分值组(23~31 分)27 例,MELD 值(\log_{10} copies/mL)由治疗前 25 ± 3 升至治疗后 30 ± 10 ,HBV DNA 载量由 5.5 ± 1.8 降为 3.2 ± 1.1 ;MELD 低分值组(≤ 23 分)19 例,MELD 值(\log_{10} copies/mL)由治疗前 19.5 ± 2.0 降至治疗后 15.7 ± 8.0 ,HBV DNA 载量由 6.3 ± 1.6 降为 3.1 ± 1.0 。各组内比较,治疗前后 MELD 值、HBV DNA 载量的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3 组间比较,治疗前后 HBV DNA 载量的差异均无统计学意义($P > 0.05$),但患者生存率依次为 8.00%(2/25),55.56%(15/27)和 84.20%(16/19),组间两两比较的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】治疗开始的肝衰竭程度显著影响 HBeAg 阴性 ACLF 患者拉米夫定+内科基础治疗转归。当 MELD 值 ≥ 31 分,生存率低。

关键词:肝衰竭;肝炎 e 抗原,乙型;拉米夫定;生存率;终末期肝病模型

中图分类号:R512.6+2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2012)01-0071-04

Effect of Liver Failure Degree on Survival Rate in Patients with HBeAg-negative ACLF after Lamivudine Treatment

LAI Jing, ZHANG Shao-quan, YAN Ying, LIN Chao-Shuang, KE Wei-min*

(Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the effect of pretreatment liver failure degree on the outcome of patients with HBeAg-negative acute-on-chronic liver failure (ACLF) lamivudine treatment. 【Methods】 A total of 71 patients received lamivudine plus basic medical treatments. Their serum HBV DNA loads and MELD scores were statistically analyzed at pretreatment, post-treatment or death before. And the survival rates of different MELD scores ranges were compared. 【Results】 25 patients had pretreatment MELD scores above 31, whose MELD scores of pretreatment and before death were 34 ± 4 and 39 ± 9.9 , respectively. Meanwhile, HBV-DNA loads were 5.6 ± 1.9 and $3.6 \pm 1.0 \log_{10}$ copies/mL in order. For 27 patients with pretreatment MELD scores ranged from 23 to 31, their MELD scores increased from 25 ± 3 to 30 ± 10 while HBV-DNA loads decreased from 5.5 ± 1.8 to $3.2 \pm 1.1 \log_{10}$ copies/mL after treatment. MELD scores decreased from 19.5 ± 2.0 to 15.7 ± 8.0 and HBV-DNA loads decreased from 6.3 ± 1.6 to $3.1 \pm 1.0 \log_{10}$ copies/mL in 19 patients with pretreatment MELD scores below 23. In each group, there were significant differences in MELD scores and HBV DNA loads between pretreatment and post-treatment statistically ($P < 0.05$). Among three groups, no significant difference was found in HBV DNA loads at pretreatment and post-treatment ($P > 0.05$). The survival rates were 8.00% (2/25), 55.56% (15/27), and 84.20% (16/19) in sequence and there were significant differences ($P < 0.05$). 【Conclusions】 Pretreatment liver failure degree significantly affects the outcome of lamivudine plus basic medical treatment on patients with HBeAg-negative ACLF. For patients with pretreatment MELD score above 31, the survival rate is low.

Key words: liver failure; hepatitis Be antigens; lamivudine; survival rate; model for end-stage liver disease(MELD)

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(1):71-74]

收稿日期:2011-09-14

基金项目:国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10002-007)

作者简介:赖菁,主治医师,临床医学博士,研究方向:病毒性肝炎诊治,E-mail: yankee2@21cn.com; * 通信作者:柯伟民,医学硕士,教授,硕士生导师,E-mail: kwm1999@163.com

在乙型肝炎慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者中, HBeAg 阴性者比例可高达 71.74%^[1], 已成为目前国内传染病科常见的危重难治性疾病。近年来, 虽然本病的抗病毒治疗取得了较大进展, 但是对部分患者, 即使同时进行积极的内科综合治疗也不能扭转死亡结局^[1]。而终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)现在已被广泛用于评估肝病的严重性和预测患者预后^[2]。因此, 本文试图通过 MELD 分值的高低来客观衡量肝衰竭程度, 探讨拉米夫定+内科基础治疗开始时肝衰竭程度对患者转归的影响, 为制定乙型肝炎 ACLF 的抗病毒治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例选择

2003 年 1 月至 2010 年 12 月中山大学附属第三医院感染科收治的 HBeAg 阴性 ACLF 患者, 年龄 ≥ 16 岁, 符合 2006 年肝衰竭诊疗指南中慢加急性肝衰竭的诊断标准^[3], 均为 HBsAg、Anti-HBe 和 Anti-HBc 阳性, HBeAg 阴性。排除标准为合并有其他病毒性肝炎、药物及酒精性肝损害、遗传代谢性肝脏疾病、自身免疫性疾病、肝脏肿瘤或合并严重的心、脑、肺等脏器质性病变等。

1.2 治疗方法

内科常规治疗基础上加用拉米夫定(Lamivudine, 0.1 g/d, 葛兰素史克公司), 所有患者均签署治疗知情同意书, 存活者继续服用。

1.3 病毒及生化指标检测

HBV DNA 定量采用实时荧光定量 PCR 法(中山大学达安基因诊断中心试剂, 检测下限为 2.70 \log_{10} copies/mL; HBsAg、Anti-HBs、HBeAg、Anti-HBe 和 Anti-HBc 采用美国 Abbott 公司 AxSYM 全自动快速免疫分析系统检测; 肌酐(creatinine, Cre)、血清总胆红素(total bilirubin, TBil)凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)均为我院常规检测项目, 操作及结果的判定按照试剂的说明书进行。

1.4 观察指标

1.4.1 指标 拉米夫定治疗开始时、治疗后或临终前检测生化及病毒指标。

1.4.2 MELD 评分 MELD 分值=3.8 $\times\log_e$ (血清胆

红素 $\mu\text{mol/L}\times 0.058$)+11.2 $\times\log_e$ (凝血酶原时间国际标准化比值, INR)+9.6 $\times\log_e$ (血清肌酐 $\mu\text{mol/L}\times 0.011$)+6.4 \times (病因: 胆汁淤积或酒精性肝硬化为 0, 其他为 1)^[4]。

1.4.3 疗效判定 存活: 经治疗肝衰竭指标消失, 患者存活出院; 死亡: 经治疗肝衰竭仍继续恶化, 患者死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件。HBV DNA 载量为指数资料, 取对数后进行比较分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述; 两组间均数比较 t 检验, 多组间均数比较采用一元方差分析, 率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

71 例 HBeAg 阴性 ACLF 患者中男 70 例 (98.59%), 女 1 例 (1.41%), 年龄 (43.23 \pm 11.25) 岁, 最小 25 岁, 最大 73 岁。

2.2 MELD 分值不同状态下, HBeAg 阴性 ACLF 患者使用拉米夫定前后比较

各组内比较, 治疗前后 MELD 值、HBV DNA 载量的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组间比较, 治疗前、后 HBV DNA 载量的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但患者生存率随着治疗开始时 MELD 值降低而上升, 组间两两比较的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1-4)。

3 讨论

在原来慢性乙肝基础之上, C 基因启动子区、前 C 区和 C 区变异导致病毒株复制再活跃, 诱发宿主亢进的免疫应答状态, 导致短期内肝细胞大量坏死和凋亡是 HBeAg 阴性 ACLF 发生的主要机制^[5-6]。拉米夫定通过抑制逆转录酶和 DNA 聚合酶的活性, 能快速有效的抑制 HBV 复制, 减少血液和肝脏内的病毒载量。它可使病毒在肝细胞间的相互传播减少, 同时使肝细胞膜上的靶抗原表达减少, 降低了细胞毒性 T 细胞对感染肝细胞的攻击, 从而减轻肝细胞的损伤坏死^[7]。用于乙型肝炎 ACLF 治疗, 疗程约 4 周即可使病毒载量逐步下降且病情的改善可用 MELD 评分进行评估^[8-10]。

表1 MELD 高分值(≥ 31)组患者治疗开始和临终前实验室检查结果比较及生存率

Table 1 The comparison of laboratory data between pretreatment and before death and survival rate in patients with MELD score above 31

Cases($n = 25$)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	INR	Cre($\mu\text{mol/L}$)	MELD	HBV DNA (\log_{10} copies/mL)	Days for drug	Survival rate (%)
Begin treatment	580 \pm 236	3.8 \pm 1.5	105 \pm 57	34 \pm 4	5.6 \pm 1.9	17 \pm 15	8.00(2/25)
Before death	685 \pm 208	5.1 \pm 2.8	128 \pm 81	39 \pm 9	3.6 \pm 1.0		
t	-1.538	-1.984	-1.126	-2.425	2.338		
P	0.132	0.054	0.267	0.020	0.027		

表2 MELD 中分值(23~31)组患者治疗前后实验室检查结果比较及生存率

Table 2 The comparison of laboratory data between pretreatment and post-treatment and survival rate in patients with MELD score ranged from 23 to 31

Cases($n = 27$)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	INR	Cre($\mu\text{mol/L}$)	MELD	HBV DNA (\log_{10} copies/mL)	Days for drug	Survival rate(%)
Begin treatment	494 \pm 246	2.7 \pm 0.6	62 \pm 11	25 \pm 3	5.5 \pm 1.8	29 \pm 24	55.56(15/27)
After treatment	548 \pm 250	3.0 \pm 1.0	110 \pm 111	30 \pm 10	3.2 \pm 1.1		
t	-0.783	-1.307	-2.137	-2.128	4.747		
P	0.437	0.197	0.043	0.038	0.000		

表3 MELD 低分值(≤ 23)组患者治疗前后实验室检查结果比较及生存率

Table 3 The comparison of laboratory data between pretreatment and post-treatment and survival rate in patients with MELD score below 23

Cases($n = 19$)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	INR	Cre($\mu\text{mol/L}$)	MELD	HBV DNA (\log_{10} copies/mL)	Days for drug	Survival rate(%)
Begin treatment	301 \pm 167	2.1 \pm 0.6	57 \pm 16	19.5 \pm 2.0	6.3 \pm 1.6 ¹⁾	54 \pm 32	84.20(16/19)
After treatment	232 \pm 211	2.0 \pm 0.9	52 \pm 11	15.7 \pm 8.0	3.1 \pm 1.0 ²⁾		
t	1.017	0.284	1.078	2.056	6.772		
P	0.276	0.778	0.288	0.047	0.000		

1)Begin treatment: $F = 0.776, P = 0.464$; 2)After treatment: $F = 0.368, P = 0.695$

表4 三组 HBeAg 阴性 ACLF 患者间生存率比较

Table 4 The comparison of survival rate among three groups

	High and middle	High and low	Middle and low
χ^2	13.34	25.938	4.617
P	0.000	0.000	0.041

Yu等^[9]研究认为,拉米夫定联合人工肝治疗可降低 MELD 值在 30~40 分范围的患者的病死率,但当 MELD 值高于 40 分,预后仅受 MELD 值影响。Sun 等^[10]治疗 130 例患者,结果拉米夫定可降低 MELD 值在 20~30 分范围的患者的 3 个月内病死率,若 MELD 值高于 30 分,患者预后与 HBV DNA 载量水平高低或变化无关,MELD 值成为决定预后的独立因子。

本研究结果显示,在治疗开始和治疗后的 HBV DNA 载量水平差异均无统计学意义(P 值依

次为 0.464 和 0.695)的情况下,治疗开始时处于不同 MELD 值范围内的患者,治疗后的生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。在治疗开始时 MELD 值 ≥ 31 分的患者,治疗后生存率仅 8.00%(2/25)。虽然其经治疗后 HBV DNA 载量由(5.6 \pm 1.9) \log_{10} copies/mL 降至 (3.6 \pm 1.0) \log_{10} copies/mL ($t = 2.338, P = 0.027$),但是肝衰竭仍进行性加重致死。这与 Li-Jie Sun 等^[10]报道的结果一致。原因可能与药物抑制病毒复制需要时间。本组使用拉米夫定的平均疗程仅(17 \pm 15)d。在抗病毒治疗早期(1~4周),疗效还未能完全体现,患者就已经因肝衰竭而死亡。MELD 中分值组(23~31分)患者生存率升至 55.56%(15/27)。死亡的原因可能是这部分患者 ACLF 已经到达中晚期。目前的研究认为 ACLF 的机制复杂,疾病早期的病毒直接或间接所致原发性损伤,其后内毒素-细胞因子轴-肝损伤为核心的继发性损伤发挥重要作用。因此尽管病

毒复制得到抑制,但患者仍然会在足够肝细胞再生前由于各种并发症而死亡。而存活者可能与内科基础治疗支持其足够的存活期以接受拉米夫定疗程,在HBV DNA复制得到有效的抑制后防止了肝细胞的进一步坏死。当治疗开始时MELD \leq 23分,生存率提升至84.20%(16/19)。可能与治疗开始时,患者尚处于肝衰竭早期,没有继续出现强烈的细胞免疫反应,有足够的存活时间等待其发挥抑制HBV复制的疗效,肝细胞出现有效的再生,促使肝衰竭指标消失,患者得以康复。

我们的研究结果提示,治疗开始时肝衰竭程度显著影响HBeAg阴性ACLF患者拉米夫定+内科基础治疗转归。与Cui等^[1]研究结果相符,后者也认为在应用拉米夫定治疗ACLF时,HBV DNA载量的降低并不一定伴随着肝功能好转、短期预后改善和生存率提高。当MELD值 \geq 31分,肝衰竭的严重程度已经超过本治疗能够发挥挽救生命的范围,死亡的危险性极高。但本研究病例数有限,中分值与低分值组生存率差异相对较小($\chi^2 = 4.617 P = 0.041$),需要更大样本量进行分析。而且联合人工肝、干细胞移植等治疗有可能在一定程度上提高患者的生存率,都尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] 舒欣,徐启桓,陈旒,等. HBeAg 阴性乙型肝炎 ACLF 患者的临床特征及抗病毒治疗短期疗效[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2008, 22(6): 481-483.
- [2] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33 (2): 464-470.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 643-646.
- [4] Malinechoc M, Kamath P S, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts [J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 864-871.
- [5] Tsai WL, Lo GH, Hsu PI, et al. Role of genotype and precore/basal core promoter mutations of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B with acute exacerbation [J]. *Stand J Gastroenterol*, 2008, 43(2): 196-201.
- [6] Ren X, Xu Z, Liu Y, et al. Hepatitis B virus genotype and basal core promoter/precore mutations are associated with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure without pre-existing liver cirrhosis [J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17 (12): 887-895.
- [7] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop [J]. *Hepatology*, 2007, 45(4): 1056-1075.
- [8] Dai CY, Chuang WL, Hou NJ, et al. Early mortality in Taiwanese lamivudine treated patients with chronic hepatitis B-related decompensation: Evaluation of the model for end-stage liver disease and Index scoring systems as prognostic predictors [J]. *Clin Ther*, 2006, 28(12): 2081-2092.
- [9] Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. Prediction value of model for end-stage liver disease scoring system on prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure after plasma exchange and lamivudine treatment [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(8 Pt 1): 1242-1249.
- [10] Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, et al. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3): 583-590.
- [11] Cui YL, Yan F, Wang YB, et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(8): 2373-2380.

(编辑 孙慧兰)