

·临床研究·

抗病毒治疗对不同分期的乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者短期生存率的影响

徐启桓, 许 镇, 舒 欣, 陈 旒, 张 卡, 李 刚*
(中山大学附属第三医院感染性疾病科, 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】探讨抗病毒治疗对不同分期的乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者转归的影响。【方法】352 例乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者,其中早期患者 120 例、中期患者 149 例、晚期患者 83 例,各期患者分为常规治疗组及抗病毒治疗组,抗病毒治疗组在常规内科治疗基础上加用抗病毒药物治疗(拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定),比较各期患者临床特征、生存率及抗病毒治疗短期疗效差异。【结果】观察 24 周,乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭早、中、晚期患者的生存率明显不同($P < 0.05$),随着病情的加重,生存率明显下降。不同分期分析,早、晚期患者常规治疗组及抗病毒治疗组生存率无明显差异($P > 0.05$),而中期患者抗病毒治疗组生存率明显高于常规治疗组($P < 0.05$)。【结论】及早治疗可提高乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的生存率,抗病毒治疗可明显提高中期患者的生存率。

关键词: 肝炎,乙型;慢加急性肝功能衰竭;分期;抗病毒治疗

中图分类号: R737 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)03-0381-04

Short-term Efficacy of Antiviral Treatment in Patients with Different Stages of Acute-on-chronic Hepatitis B Liver Failure

XU Qi-huan, XU Zhen, SHU Xin, CHEN Ni, ZHANG Ka, LI Gang*

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

Abstract: 【Objective】 To investigate the short-term efficacy of antiviral treatment in patients with different stages of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. 【Methods】 A total of 352 patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure, were classified to 120 cases of early stage, 149 cases of medium stage and 83 cases of later stage according to “Diagnosis and treatment guideline for liver failure” were rolled. Every stage was divided into two groups, one was treated with antiviral therapy (LAM or ETV or Lfd) and routine supportive therapy, and the control group was treated with supportive therapy only. The clinical features and the short-term (24 weeks) efficacy of antiviral therapy were compared among three stages. 【Results】 There was significant difference in the mortality among the patients with different stages of acute-on-chronic hepatitis B liver failure ($P < 0.05$). As the liver function got worse, there was lower survival rate of patients. Otherwise, there was no significant difference in the mortality between the antiviral therapy group and the control group of the early and later stage ($P > 0.05$). Only the survival rate of patients in the antiviral therapy group was higher than that in control group of the medium stage ($P < 0.05$). 【Conclusion】 Early therapy can improve survival rate of patients of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. And antiviral therapy significantly improve survival rate of patients of medium stage.

Key words: hepatitis B; acute-on-chronic, liver failure; stage; antiviral therapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(3): 381-384]

肝衰竭是严重的肝病症候群,病死率极高。我国中华医学会感染病学分会和中华医学会肝病学

分会在 2006 年制订了第一部《肝衰竭诊疗指南》^[1]。其中慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver

收稿日期: 2009-09-23

基金项目: 广东省科技计划项目(2008B030301054;2008B030301052)

作者简介: 徐启桓,博士,主任医师,博士生导师;*通信作者:李刚,教授,E-mail:ligang131@hotmail.com

failure, ACLF)是指在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿,在我国其主要病因是乙型肝炎病毒感染。根据临床表现的严重程度,ACLF 可分为早期、中期、晚期。分期的不同,患者的临床特征及生存率都有所不同。为了解不同分期的乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的临床特征及抗病毒治疗对生存率的影响,对我院收治的 352 例乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者进行分析。

1 材料与方 法

1.1 病例选择

我院 2006 年 9 月至 2008 年 8 月收治的乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者 352 例,诊断符合 2006 年中华医学会感染病学分会及肝病学会修订的《肝衰竭诊疗指南》^[1],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、肿瘤,或合并严重的心、脑、肺等脏器器质性病变等。

1.2 治疗方法

入选患者根据《肝衰竭诊疗指南》^[1]分期标准分为早期、中期、晚期,各期患者在组内分为常规治疗组及抗病毒治疗组。常规治疗组采用常规内科治疗,抗病毒治疗组在内科常规治疗基础上加用抗病毒治疗。患者在充分了解抗病毒治疗的疗效及安全性的基础上,依据自身经济情况自主选择抗病毒药物(包括拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定,因阿德福韦酯抑制病毒复制效果较慢及潜在的肾毒性,不建议患者使用),所有患者均签署抗病毒治疗知情同意书,存活者继续服用。

1.3 观察指标

治疗前及治疗期间每周检测一次丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清总胆红素(TBil)、血清白蛋白(ALB)、血清肌酐(Cr)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)。每 2 周检测血清 HBV DNA 定量。同时观察并发症如肝性脑病、肝肾综合征、腹膜炎、消化道出血、肺炎等。随访时间为 24 周。肝、肾功能采用美国 Beckman 全自动生化仪及其配套试剂检测,HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBc 采用美国 Abbott 公司第二代试剂微粒子酶联免疫法(MEIA)检测,HBV DNA 定量采用核酸荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测,试剂由广州达安基因诊断中心提供,敏感度为 500

copy/mL。

1.4 疗效判定

①存活:患者在治疗及随访期间仍存活;②死亡:包括住院期间及自动出院后随访死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,率的比较采用 χ^2 检验,计数资料采用方差分析,均数间差别比较采用 LSD-*t* 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间生存率比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者人口学及治疗前基线情况

患者人口学及治疗前基线情况见表 1。各组患者在患者人口学及治疗前各项指标情况详见表 1。不同分期患者在年龄、丙氨酸转氨酶(ALT)、国际标准化比值(INR)等差异有统计学意义(t 值分别为:3.178、0.015、48.48, P 均 < 0.05)。组间 LSD- t 检验后,早期、晚期患者的年龄、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清白蛋白(ALB)差异有统计学意义($P < 0.05$);中期、晚期患者丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他指标各组比较差异无统计学意义。

2.2 不同分期患者 HBeAg 检测及抗病毒治疗情况

如表 1 所示,早、中、晚期患者治疗方式及抗病毒药物使用构成比比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 7.253, P = 0.298$);不同分期患者 HBeAg 阴性者所占比例不同,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.714, P = 0.035$),以晚期患者 HBeAg 阴性者所占比例越高。

2.3 早、中、晚期患者并发症情况

早期患者并发肝性脑病 3 例(2.5%),中期患者并发肝性脑病 68 例(45.6%),晚期患者并发肝性脑病 57 例(68.8%);并发肺部感染早期患者有 9 例(7.5%),中期患者有 15 例(10.1%),晚期患者有 18 例(21.7%);并发腹膜炎早期患者 42 例(35.0%),中期患者 85 例(57.0%),晚期患者 64 例(77.1%);晚期患者并发消化道出血者 23 例(27.7%)、肝肾综合征者 32 例(38.6%)。

2.4 Kaplan-Meier 法生存分析

观察 24 周,早期患者死亡 38 例,存活率

表1 患者人口学及治疗前基线情况

Table 1 Baseline clinical and laboratory data in patients of different stages of acute-on-chronic hepatitis B liver failure ($\bar{x} \pm s$)

Data	Early stage (n = 120)	Medium stage (n = 149)	Later stage (n = 83)	F	P
Age/years	39.0 ± 10.4	40.4 ± 10.8	42.8 ± 11.1	3.178	0.043
Male	112	132	77	2.198	0.333
HBeAg(-)	77(64)	108(74)	67(81)	6.714	0.035
TBil/($\mu\text{mol/L}$)	414.5 ± 187.9	413.5 ± 168.2	399.3 ± 189.2	0.210	0.811
ALB/(g/L)	34.1 ± 4.5	33.3 ± 4.6	32.4 ± 5.3	2.947	0.054
ALT/(u/L)	605.7 ± 823.8	572.4 ± 690.0	336.9 ± 409.9	4.282	0.015
AST/(u/L)	463.6 ± 606.9	453.6 ± 617.4	292.1 ± 366.4	2.749	0.065
PT-INR	2.3 ± 0.3	2.9 ± 0.5	3.4 ± 1.5	48.480	0.000
HBV DNA/(lg copy)/mL)	4.99 ± 2.48	4.57 ± 2.64	4.55 ± 2.47	1.097	0.335
HE	3	68	57		
SBP	42	85	64		
Bleeding	0	0	23		
Pneumonia	9	15	18		
HRS	0	0	23		
Antiviral/Control	67/53	83/66	44/39	0.194	0.907
Drug(LAM/ETV/TBD)	7/37/9	19/43/4	7/26/6	7.253	0.298

HBeAg: hepatitis B virus e antigen; TBil: total bilirubin; ALB: albumin; ALT: alanine transferase; AST: aspartate transferase; PT-INR: PT international normalized ratio; HE: hepatic encephalopathy; SBP: spontaneous bacterial peritonitis; HRS: hepatorenal syndrome; LAM: lamivudine; ETV: entecavir; TBD: telbivudine

68.3%; 中期患者死亡 77 例, 存活率 48.3%; 晚期患者死亡 70 例, 存活率 15.7%; 不同分期患者存活率两两比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.000, P < 0.05$; 图 1)。分期比较, 早期 ($P = 0.511$) 及晚期 ($P = 0.613$) 患者常规治疗组及抗病毒治疗组生存曲线比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中期患者常规治疗组及抗病毒治疗组生存曲线比较差异有统计学意义 ($P = 0.000, P < 0.05$, 图 2)。

3 讨论

慢加急性肝衰竭是在慢性肝病病理损害的基础上, 发生新的程度不等的肝细胞坏死性病变, 病死率很高。目前同种异体原位肝移植仍是晚期肝衰竭患者最有效的治疗手段, 但由于肝脏供体及经济问题, 仍有大部分乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者未能及时行肝脏移植手术, 积极的内科治疗仍是必要的。

有研究认为 HBV 持续复制诱发亢进的免疫应答是乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭的主要致病原因^[2-3]。抗病毒药物能使 HBV 的复制迅速受到

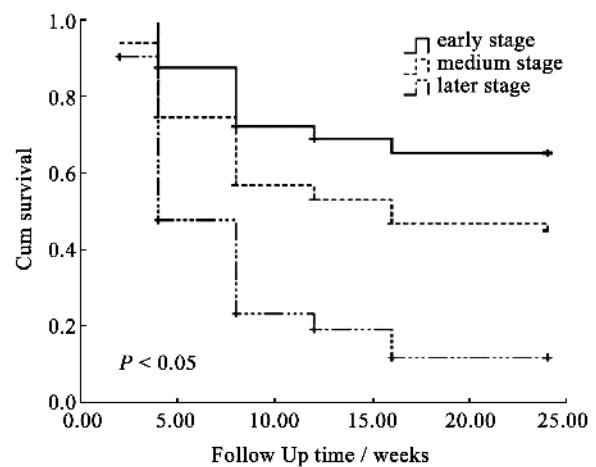


图1 不同分期患者的累积存活率的比较

Fig.1 Cumulative survival rate of patients among different stages

抑制, 减少病毒在肝细胞间的相互传播, 使新生的肝细胞免受 HBV 感染, 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, 抗病毒治疗可有效抑制 HBV 的复制, 避免反复多次免疫损伤。因此在针对病因治疗方面, 我国首部肝衰竭指南认为对于 HBV DNA 阳性的肝衰

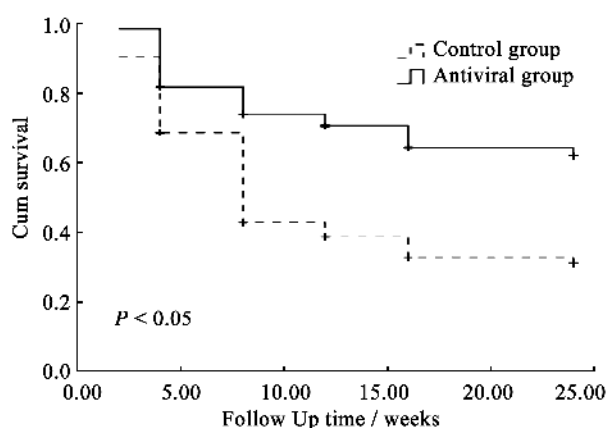


图 2 抗病毒组和对照组中期患者累积存活率的比较

Fig.2 Cumulative survival rate of patients of medium stage between antiviral group and control group

竭患者,在知情同意的基础上可尽早酌情使用核苷类似物如拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等抗病毒治疗^[1]。目前在慢性重型肝炎及失代偿期肝硬化等肝衰竭患者的抗病毒治疗已取得一定的经验,研究证明抗病毒治疗是有效和安全的^[3-10]。

本研究结果显示,晚期患者基线丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清白蛋白(ALB)均低于早期、中期患者,而晚期患者出现肝性脑病、肝肾综合征、腹膜炎、消化道出血、肺炎等并发症的例数明显多于早、中期患者。表明随着病情的进展,患者的病情越重,预后越差。本组资料显示,不同分期患者基线 HBV DNA 载量无明显差异,表明肝衰竭患者虽然免疫清除了部分病毒,但随着病情的加重,病毒复制依然活跃,仍可反复诱发肝细胞的免疫损伤。因此,抗病毒治疗是可行也可能是必要的。

本组资料显示,观察 24 周,乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭早、中、晚期患者的生存率明显不同。随着病情的加重,生存率明显下降。不同分期分析,早、晚期患者常规治疗组及抗病毒治疗组生存率无明显差异,而中期患者抗病毒治疗组生存率明显高于常规治疗组,抗病毒治疗可提高中期患者的生存率。分析原因,早期患者病情相对较轻,常规治疗下即可缓解部分患者病情,加用抗病毒治疗对生存率并无明显影响。而晚期患者年龄相对较大,肝脏基础较差,肝细胞已大量坏死,此时加用抗病毒治疗并不能提高短期生存率,但可能改善长期预后。中期患者病情仍在进展中,病毒持续复制,免疫损伤仍在继续,此时加用抗病毒治

疗可望减少肝细胞损伤,提高患者生存率。可见 ACLF 患者的肝功能在损伤到相当程度后仍有望逐渐恢复,早期治疗可明显提高生存率。

本研究尚存在的问题是因患者经济问题所选择的抗病毒药物不同,其对结果可能存在一定影响,尚需增加病例数以了解使用不同药物对疗效有否影响。

参考文献:

- [1] 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].中华内科杂志,2006,45(9):1053-1056.
- [2] 邓洪,顾琳,赵志新,等.慢性乙肝患者拉米夫定耐药后出现肝功能衰竭的危险因素[J].中山大学学报:医学科学版,2007,28(6):706-708.
- [3] Tillmann HL, Hadem JL, Leifeld KZ, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience [J]. J Viral Hepatitis, 2006, 13(8): 256-263.
- [4] Simonovic BJ, Delic D, Svirlih N, et al. The role of lamivudine in the treatment of HBe antigen negative liver cirrhosis [J]. Med Pregl, 2006, 59(9): 317-321.
- [5] Chien RN, Chia-Hsien L, Yun-Fan L. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2003, 38(3): 322-327.
- [6] Hann HW, Fontana RJ, Wright T, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. Liver Transpl, 2003, 9(1): 49-56.
- [7] Tsang SW, Chan HL, Leung NW, et al. Lamivudine treatment for fulminant hepatic failure due to acute exacerbation of chronic hepatitis B infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(11): 1737-1744.
- [8] 杨丹红,赵年丰,梁伟峰,等.拉米夫定治疗慢性重型乙型肝炎短期临床疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2004,20(3):178-179.
- [9] 黄平,杨永峰,钟华平,等.恩替卡韦和拉米夫定治疗慢性重型肝炎的临床观察[J].肝脏,2008,13(1):85-87.
- [10] 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.

(编辑 徐杰)