

慢性乙肝患者停用拉米夫定后出现肝功能衰竭的危险因素

张晓红, 马会慧, 崇雨田, 肖杰生, 姚集鲁

(中山大学附属第三医院感染科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】研究慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, 慢性乙型肝炎)患者停用拉米夫定后出现肝功能衰竭的危险因素。【方法】停用拉米夫定治疗后复发的慢性乙型肝炎患者71例纳入研究,记录治疗前病程、诊断、拉米夫定疗程,用拉米夫定前、停用期和复发后的生化指标、免疫学指标、病毒学指标及YMDD变异、前C区变异,按复发后的诊断分为肝功能衰竭组和慢性乙型肝炎组进行比较。【结果】肝功能衰竭组患者中位年龄38.0岁,大于慢性乙型肝炎组31.5岁($Z=3.49, P<0.01$);年龄(Wald=10.13, $P<0.05$)和拉米夫定治疗前诊断为失代偿性肝硬化(Wald=7.61, $P<0.05$)都是停药反跳后出现肝功能衰竭的独立危险因素。肝功能衰竭组服拉米夫定前总胆红素异常患者20.0%($\chi^2=16.50, P<0.01$), 停拉米夫定后未随访者86.7%($\chi^2=17.57, P<0.01$), 停拉米夫定时未出现Anti-HBe阳转者85.2%($\chi^2=8.04, P<0.01$), 复发时HBV DNA载量 $3.0\times 10^8\pm 4.8\times 10^8$ ($Z=4.46, P<0.01$), 前C区联合YMDD变异者56.0%($\chi^2=11.69, P<0.01$), 均高于慢性乙型肝炎组。【结论】拉米夫定治疗前年龄大、总胆红素异常、诊断为失代偿性肝硬化,停药时未发生Anti-HBe阳转,停药后无随访,复发时HBV DNA载量超过 1×10^8 拷贝/mL、出现前C区联合YMDD变异可能是停拉米夫定后出现肝功能衰竭的危险因素。

关键词:慢性乙肝;拉米夫定;停药;肝功能衰竭

中图分类号:R512.36; Q784

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2005)03-0329-04

Risk Factors of Liver Function Failure Following Lamivudine Withdrawal in Patients with Chronic Hepatitis B

ZHANG Xiao-hong, MA Hui-hui, CHONG Yu-tian, XIAO Jie-sheng, YAO Ji-lu

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

Abstract: 【Objective】 To investigate the risk factors of liver function failure following withdrawal of lamivudine treatment in the patients with chronic hepatitis B. 【Methods】 Seventy-one cases of flare in chronic hepatitis B patients following lamivudine withdrawal was investigated. The course and diagnosis of the disease before lamivudine therapy, the period of lamivudine therapy, and the reasons of lamivudine withdrawal were recorded. The periodical biochemistry, immunological and virological investigation results, the rate of YMDD mutation and pre-C mutation were also recorded. All cases were divided into liver function failure group and chronic hepatitis B group when relapsed, and each factor in the 2 groups was compared. 【Results】 The patients in liver function failure group were elder in age ($Z=3.49, P<0.01$). Analyzed with binary logistic regression, the age (Wald=10.13, $P<0.05$) and the diagnosis as decompensate liver cirrhosis (Wald=7.61, $P<0.05$) before lamivudine therapy were both the isolated risk factors of liver function failure following lamivudine withdrawal. The patients in liver function failure group with abnormal total bilirubin before lamivudine therapy (20.0%, $\chi^2=16.50, P<0.01$), without followed up after lamivudine withdrawal (86.7%, $\chi^2=17.57, P<0.01$), without Anti-HBe turned to positive when lamivudine withdrawal (85.2%, $\chi^2=8.04, P<0.01$), the HBV DNA load detected when relapsed ($3.0\times 10^8\pm 4.8\times 10^8, F=5.20, P<0.01$), the YMDD mutation combined with pre-C mutation (56.0%, $\chi^2=11.69, P<0.01$) were all higher than those in chronic hepatitis B group. 【Conclusion】 Diagnosed as decompensate liver cirrhosis, aged, total bilirubin abnormal before lamivudine therapy, Anti-HBe had not turned to positive when lamivudine withdrawal, without

收稿日期:2004-11-09

作者简介:张晓红(1966-),女,黑龙江肇东人,博士生,主治医师. E-mail:crkzxh@tom.com

followed up after lamivudine withdrawal, high HBV DNA load ($>1 \times 10^8$ copies/mL) when relapsed, and pre-C mutation combined with YMDD mutation may be the risk factors of liver function failure following lamivudine withdrawal in the patients with chronic hepatitis B.

Key words: chronic hepatitis B; lamivudine; withdrawal; liver function failure

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2005, 26(3):329-332]

拉米夫定是核苷类似物 2'3'双脱氧 3'硫代胞嘧啶核苷, 它可以通过竞争性抑制乙型肝炎病毒 (HBV) DNA 聚合酶从而抑制 HBV DNA 的合成, 用其治疗慢性乙型病毒性肝炎取得了较好的疗效^[1]。随着拉米夫定于 1999 年被我国国家药品监督管理局正式批准上市, 该药迅速被各级医院广泛用于治疗慢性乙型肝炎。但停药后肝炎复发(服用拉米夫定不少于 24 周, 停药后 52 周内出现 HBV DNA 由阴转阳, 或定量 $\geq 1\ 000\ 000$ 拷贝/mL, 伴有丙氨酸氨基转移酶异常)并不罕见, 肝衰竭甚至死亡病例亦有发生^[2-4], 为制定防治对策, 本课题对慢性乙型肝炎患者停用拉米夫定后导致肝功能衰竭的危险因素进行分析, 报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

服用拉米夫定半年以上, 停药后 1 年内因肝炎复发于 2003 年 6 月-2004 年 6 月在本科住院治疗的慢性乙型肝炎患者 71 例, 按 2000 年(西安)全国传染病与寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准^[5]。

1.2 方法

调查并记录患者用药前病程、诊断, 拉米夫定疗程、停用原因; 检测并记录使用前、停用时和复发时的丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、白蛋白、白蛋白与球蛋白比值、凝血酶原活动度、免疫学指标 (HBsAg、HBeAg、Anti-HBe、Anti-HBc) 及病毒学指标 (HBV DNA)、HBV YMDD 变异及 HBV 前 C 区变异。

1.3 实验室检查

用酶联免疫吸附法检测各型肝炎病毒标志物及人类免疫缺陷病毒, 荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 法 (美国 PE-5700 荧光定量 PCR 仪) 及斑点杂交法检测 HBV DNA, 用日本 Technicon RA-1000 全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、白蛋白、白蛋白与球蛋白比值, 用 Stago 血凝机检测凝血酶原活动度。

1.4 有关标准设定

丙氨酸氨基转移酶异常指 >35 U/L; 总胆红素异常指 >23.9 $\mu\text{mol/L}$; 随访指停药拉米夫定后每 3 个月到医院接受传染病专科医生的检查, 并化验肝功能、HBsAg、HBeAg、Anti-HBe、Anti-HBc 及 HBV DNA, 一旦发现病情复发立刻接受治疗; 未随访指没有按照上述方法接受检查和治疗。

1.5 统计学处理

用 SPSS 11.0 统计软件进行分析。用 logistic 回归分析判断独立危险因素, 计量资料的比较采用秩和检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况

服用拉米夫定前诊断为慢性乙型肝炎轻度 42 例、中度 15 例、重度 4 例, 乙型肝炎代偿性肝硬化 2 例、失代偿性肝硬化 8 例。全部排除合并 HAV、HCV、HDV、HEV 及 HIV 感染。按复发后诊断分为 2 组, 诊断符合 2000 年病毒性肝炎防治方案病毒性肝炎(慢性)乙型(重型)标准^[5] 31 例, 为肝功能衰竭组, 均为男性, 年龄 17~61 岁(中位年龄 38.0 岁), 其中死亡 11 例(37%), 肝移植 4 例(13%); 符合慢性乙型肝炎标准^[5] 40 例(轻度 0 例, 中度 35 例, 重度 5 例)为慢性乙型肝炎组, 男 35 例, 女 5 例, 年龄 19~63(中位年龄 31.5)岁, 无死亡及肝移植病例, 2 组年龄有显著性差异 ($Z=3.49$, $P<0.01$)。

2.2 年龄、服拉米夫定前为失代偿性肝硬化与复发后出现肝功能衰竭的关系

慢性乙型肝炎组服拉米夫定前各年龄段均没有诊断为失代偿性肝硬化的患者; 肝功能衰竭组服拉米夫定前有 19%(6/31)诊断为失代偿性肝硬化, 其中小于 40 岁 6%(1/16), 40~50 岁 38%(3/8), 大于 50 岁 29%(2/7)。Forward 法 logistic 回归分析发现年龄 ($\text{Wald}=10.13$, $P<0.05$) 和服药前诊断为失代偿性肝硬化 ($\text{Wald}=7.61$, $P<0.05$) 都是停药反跳后出现肝功能衰竭的独立危险因素。

2.3 服拉米夫定前情况

服拉米夫定前诊断为慢性乙型肝炎的时间慢性乙型肝炎组 10.3 年,肝功能衰竭组 9.3 年,无统计学差异($P > 0.05$);丙氨酸氨基转移酶异常患者慢性乙型肝炎组 79%,肝功能衰竭组 73%,无统计学意义($P > 0.05$);总胆红素异常患者慢性乙型肝炎组 2%,肝功能衰竭组 20%,有统计学意义($\chi^2 = 16.50, P < 0.01$)。

2.4 停用拉米夫定时情况

慢性乙型肝炎组拉米夫定疗程(80.3±51.9)周,肝功能衰竭组拉米夫定疗程(84.4±43.6)周,无统计学意义($P > 0.05$);停药后未随访病例慢性乙型肝炎组 61%,肝功能衰竭组 87%,有统计学意义($\chi^2 = 17.57, P < 0.01$);停药时丙氨酸氨基转移酶、总胆红素异常者慢性乙型肝炎组分别为 14%和 0,肝功能衰竭组分别为 17%和 3%,均无统计学意义($P > 0.05$);拉米夫定停药到肝炎复发时间,慢性乙型肝炎组(18.2±13.4)周,肝功能衰竭组(18.4±12.3)周,无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 肝炎复发时情况

肝炎复发时检测 HBV DNA 载量,慢性乙型肝炎组(2.8±2.9)×10⁵ 拷贝/mL,肝功能衰竭组(3.0±4.8)×10⁸ 拷贝/mL,有统计学意义($Z = 4.46, P < 0.01$);检测 HBV DNA 前 C 区和 YMDD 变异,慢性乙型肝炎组分别为 81%和 80%,肝功能衰竭组分别为 79%和 77%,均无统计学意义($P > 0.05$);HBV DNA 前 C 区联合 YMDD 变异,慢性乙型肝炎组 32%,肝功能衰竭组 56%,有统计学意义($\chi^2 = 11.69, P < 0.01$)。

2.6 HBeAg/Anti-HBe 情况

拉米夫定治疗前 HBeAg 阳性率和 Anti-HBe 阳性率,慢性乙型肝炎组分别为 86%和 11%,肝功能衰竭组分别为 93%和 7%,无统计学意义($P > 0.05$);停药时 HBeAg 转阴率慢性乙型肝炎组 34%,肝功能衰竭组 44%,无统计学意义($P > 0.05$),Anti-HBe 未转阳率慢性乙型肝炎组 68%,肝功能衰竭组 85%,有统计学意义($\chi^2 = 8.04, P < 0.01$);复发时 HBeAg 再次阳转率慢性乙型肝炎组 29%,肝功能衰竭组 94%,有统计学意义($\chi^2 = 10.58, P < 0.01$)。

3 讨论

有报道^[6]乙肝肝硬化患者用拉米夫定治疗可获

得病毒学、肝脏生化功能和组织学的改善,但均未提及停用拉米夫定后的随访结果。本研究肝功能衰竭组各年龄段失代偿性肝硬化均高于慢性乙型肝炎组,logistic 回归分析年龄和服药前诊断为失代偿性肝硬化都是停药反跳发展为肝功能衰竭的独立危险因素,失代偿性肝硬化及年龄大的患者肝脏储备功能不足,停用拉米夫定后病情一旦复发,炎症坏死使肝功能破坏更趋严重,实质损害和门脉高压不断发展,发生肝功能衰竭的危险性大。在慢性乙型肝炎的检测指标中,血清总胆红素的临床意义最为复杂,涉及肝脏炎症、排泄和解毒功能,因此总胆红素水平被认为是全面反应肝功能的最好指标。余雷等^[7]观察了 6 例停拉米夫定复发的患者,其中 1 例总胆红素达 645 μmol/L 的患者死于肝功能衰竭。本研究肝功能衰竭组拉米夫定治疗前总胆红素异常者多,提示拉米夫定治疗前总胆红素异常者,肝脏储备功能较差,停拉米夫定反跳发生肝功能衰竭的危险性更大。

拉米夫定主要通过抑制 HBV 聚合酶抑制 HBV 增殖,但它不能消除肝细胞内 HBV 的共价闭合环状 DNA (cccDNA),停用拉米夫定后对 HBV DNA 合成的阻断作用解除,以 cccDNA 为模板,又开始了 HBV 的复制,引起肝脏炎症活动。Honkoop 报道^[8]被随访的 41 例停拉米夫定复发患者中有 17%肝功能损害加重,5%出现肝功能衰竭,并将其称为“拉米夫定停药后肝炎”,其显著特点就是伴随丙氨酸氨基转移酶的高峰均出现 HBV DNA 载量的升高。本研究与此相符,复发时肝功能衰竭组 HBV DNA 载量高于慢性乙型肝炎组,说明病毒再度活跃复制是引起大量肝细胞感染和损伤,造成肝功能衰竭的主要原因。Dienstag 等^[9]报道拉米夫定治疗后病人一旦出现 HBeAg/ Anti-HBe 血清转换,大多数可获得持续的病情稳定,而停拉米夫定药时未发生 HBeAg/ Anti-HBe 血清转换者复发率高,容易出现肝损害。我们注意到部分患者停拉米夫定时仅有 HBeAg 阴转,而未见 Anti-HBe 阳转。HBeAg 已阴转、Anti-HBe 尚未出现的状态是不稳定的,本研究中这部分患者复发时 94% HBeAg 再次转为阳性;而已发生 HBeAg/ Anti-HBe 血清转换者,复发时只有 29% HBeAg 再次转为阳性。提示仅有 HBeAg 阴转是不够的,停拉米夫定时未出现 Anti-HBe 阳转是复发时肝功能衰竭危险因素之一。拉米夫定治疗过程中出现的 HBV 变异是近年来研究热点^[10]。本资料显示,肝功能衰竭组前 C

区变异联合 YMDD 变异率高于慢性乙型肝炎组。联合变异在停用拉米夫定后引起肝功能衰竭的机理尚不清楚。Chen 等^[11]发现前 C 区变异的发生使 YMDD 变异病毒株在细胞培养中的复制能力增强,值得进一步研究。

拉米夫定作为一种有效的抗 HBV 药物,其使用和停用均有一定指征。我国近几年多次发表过拉米夫定临床应用专家组的指导意见^[12],部分患者由于难以承受长期服药带来的经济压力,不按该指导意见完成足够疗程,另有部分患者因受种种因素的影响,对服用此药依从性不足,考虑不全面而匆匆停药。本研究中大部分患者未按专家指导意见停用,肝功能衰竭组停药后多数患者未定期随访,为了减少复发带来的严重后果,停用拉米夫定后定期随访,及时发现病情复发并给予相应治疗十分重要。

参考文献:

- [1] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者的长期疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 1999,7(2): 80-3.
- [2] 郭亚兵, 喻新民, 冯筱榕, 等. 拉米夫定停药后慢性乙型肝炎病情加重 3 例报道[J]. 中华肝脏病杂志, 2000,8(6): 360.
- [3] Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, *et al.* Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B [J]. *Gut*, 2002, 51(4): 597-9.
- [4] Bruno R, Sacchi P, Filice C, *et al.* Acute liver failure during lamivudine treatment in a hepatitis B cirrhotic patient[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(1): 265.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝脏病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-9.
- [6] Lee HC, Suh DJ. Lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis related to hepatitis B virus infection [J]. *Intervirology*, 2003,46(6): 388-93.
- [7] 余雷, 高涛, 陆基华. 拉米夫定停药后肝炎病情加重及随访[J]. 上海医学, 2002,25(3): 182-3.
- [8] Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, *et al.* Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy[J]. *Hepatology*, 2000, 32(3):635-9.
- [9] Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M, *et al.* Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy[J]. *Hepatology*, 1999,30(4): 1082-7.
- [10] Leung N. Viral breakthrough during lamivudine therapy for chronic hepatitis B [J]. *Intervirology*, 2003, 46(6): 344-9.
- [11] Chen RY, Edwards R, Shaw T, *et al.* Effect of the G1896A precore mutation on drug sensitivity and replication yield of lamivudine-resistant HBV *in vitro* [J]. *Hepatology*, 2003,37(1):27-35.
- [12] 拉米夫定临床应用专家组. 2004 年拉米夫定临床应用专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2004,12(7): 425-8.

(编辑 黄小延)