

## 抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 近期及远期疗效的影响

姜立胜, 李用国, 陈 姝, 兰英华

(哈尔滨医科大学附属第一医院 感染科, 哈尔滨 150001)

**摘要:** 目的 回顾性分析抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭近期及远期疗效的影响。方法 51 例乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭病例 按有无应用抗病毒药物分为抗病毒组和未抗病毒组 查阅住院期间的病例并记录随访 5 年内的资料 比较两者之间近期及远期疗效的差别。结果 近期疗效比较: 抗病毒组和未抗病毒组出院时好转率分别为 70.00% 和 36.36% ,两者之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。远期疗效比较: 抗病毒组 12、36 和 60 个月累积生存率分别为 76.40%、72.10% 和 72.10%; 未抗病毒组 12、36 和 60 个月累积生存率分别为 36.36%、27.30% 和 27.30% ,两者之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 抗病毒治疗可明显改善乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的预后 提高生存率 延长存活时间。

**关键词:** 肝功能衰竭; 肝炎, 乙型

中图分类号: R512.62

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256(2013)02-0110-04

### Short-term and long-term efficacy of antiviral treatment of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure

JIANG Lisheng, LI Yongguo, CHEN Shu, et al. (Department of Infections Disease, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract: Objective** To analyze the impact of antiviral therapy on short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) in a retrospective study. **Methods** A total of 51 patients with HBV-ACLF who had been treated with antiviral drugs (antiviral group) and who did not receive antiviral therapy (non-antiviral group) were retrospectively analyzed. The medical records from in-hospital treatment and five years of follow-up were comparatively analyzed for the two groups to assess differences in patient outcome and determine the clinical benefit associated with antiviral therapy. **Results** The recovery rate at hospital discharge was significantly higher for patients in the antiviral group (70.00% vs. non-antiviral group: 36.36%,  $P < 0.05$ ). In addition, the cumulative survival rates were significantly higher for the antiviral group during follow-up at 12, 36 and 60 months (antiviral group vs. non-antiviral group: 76.40% vs. 36.36%, 72.10% vs. 27.30%, and vs. 27.30%; all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Antiviral therapy can significantly improve prognosis and survival rate, as well as time to death, of HBV-ACLF patients.

**Key words:** liver failure; hepatitis B

肝衰竭是乙型肝炎病毒(HBV)感染的不良结局,慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现急性或亚急性肝功能失代偿<sup>[1]</sup>,在我国 ACLF 是急性肝衰竭中人数最多、病情最复杂的一个患者群体,其中 HBV 感染是最常见类型,占 82.80%<sup>[2]</sup>。研究表明 HBV 再激活是导致

HBV 相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)急性突发肝衰竭的最主要原因<sup>[3]</sup>。因此在内科综合治疗的基础上积极的抗病毒治疗,对降低并发症等死亡风险,提高生存率,延长生命具有重要意义。本文分析了抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭近期及远期疗效的影响。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 51 例乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者均为我科 2004 年 12 月-2009 年 3 月收治的住院患者。诊断标准符合 2006 年中华医学会制定的《肝衰竭诊疗指南》<sup>[4]</sup>,其中男 45 例,女 6 例,年龄

收稿日期: 2012-04-23

修回日期: 2012-09-14

基金项目: 国家科技重大专项“十二五”课题病毒性肝炎转归预警预测的研究(2012ZX10002007)

作者简介: 姜立胜(1979-),男,医师,硕士,主要从事病毒性肝炎及肝衰竭的临床研究。

通信作者: 兰英华,电子邮箱: lanyinghua@yahoo.com.cn。

表 1 抗病毒组和未抗病毒组治疗基线指标比较

指标	抗病毒组 (n=40)	未抗病毒组 (n=11)	统计量	P 值
年龄(岁)	44.58 ± 11.18	47.36 ± 12.52	$t = -0.714$	0.478
肝硬化[例(%)]	18 (45)	4 (36.4)	$\chi^2 = 0.028$	0.866
HBV DNA( $\log_{10}$ 拷贝/ml)	6.04 ± 1.01	5.73 ± 1.08	$t = 0.882$	0.382
HBeAg 阳性[例(%)]	22 (55)	6 (55.5)	$\chi^2 = 0.001$	0.979
ALT (U/L)	602.15 ± 679.20	360.02 ± 725.93	$t = -1.786$	0.740
TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	224.90 ± 138.00	261.72 ± 131.12	$t = -0.792$	0.432
PTA (%)	43.30 ± 17.72	43.18 ± 18.90	$t = 0.019$	0.985
MELD 评分 <sup>1)</sup>	21.02 ± 6.01	24.25 ± 5.90	$t = -1.582$	0.120

注: 1) MELD =  $3.8 \times \ln \text{TBil (mg/dl)} + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln \text{肌酐 (mg/dl)} + 6.4 \times \text{病因学}$ (胆汁淤积或酒精为 0; 其他为 1); PTA: 凝血酶原活动度

18~71 岁,平均(45.18 ± 1.60) 岁。按明确诊断后有无及时进行抗病毒治疗分为抗病毒组和未抗病毒组,其中抗病毒组 40 人,未抗病毒组 11 人。抗病毒组中 HBeAg 阳性 22 例, HBeAg 阴性 18 例; 未抗病毒组 HBeAg 阳性 6 例, HBeAg 阴性 5 例。抗病毒组应用核苷类似物治疗,主管医生根据患者个人病情差异与患者沟通,让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。其中应用拉米夫定 18 例,替比夫定 7 例,恩替卡韦 14 例,拉米夫定联合阿德福韦酯 1 例。2 组均根据病情给予常规保肝支持治疗,治疗并发症。

1.2 研究方法 查阅患者住院期间的病例及随访资料,2 组以入院后诊断为乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭的时间作为观察起始时间,记录患者明确诊断后 5 年内病情变化。

1.3 疗效判定标准及观察指标 参考中华传染病与寄生虫病学会人工肝学组《人工肝支持系统的适应证、禁忌证及疗效判断标准》<sup>[5]</sup>,用近期疗效和远期疗效来判定。

1.4 统计学分析 采用 SPSS11.5 软件包处理,计数资料 2 组比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料 2 组比较符合正态分布的采用  $t$  检验,不符合正态分布采用秩和检验,两组生存率比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组病例治疗基线特征 治疗初期的各项指标及年龄差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 近期疗效比较

2.2.1 出院时的好转率 抗病毒组 40 例患者乏力、纳

差、腹胀、肝功能明显恢复者有 28 例,好转率 70.00%; 未抗病毒组 11 例患者出院时好转 4 例,好转率为 36.36%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 0.275$ ,  $P = 0.041$ )。

2.2.2 治疗初期生化指标变化趋势的比较 治疗 4 周时 2 组均出现“胆酶分离”现象,以 2 周为分界点,2 组患者 ALT、AST 下降较快, TBil 上升较快,2 周后抗病毒组 ALT、AST 下降趋缓, TBil 上升趋缓; 而未抗病毒组 ALT 继续缓慢下降, AST 则反弹上升, TBil 上升趋势加快。PTA 变化与临床应用新鲜血浆有关系,2 组总的变化趋势是治疗 2 周内缓慢上升,2 周后上升变快,其中抗病毒组组较为明显(图 1)。

### 2.3 远期疗效比较

2.3.1 病毒学指标的比较 治疗 12 周后,所有生存病例比较,抗病毒组 HBV DNA 阴转率 70.7% (28/40), 高于未抗病毒组 33.33% (1/3)。抗病毒组 HBeAg 阳性转阴在 24 周内 18 例,时间分别在 26 周和 28 周。48 至 96 周末再有转阴病例。未抗病毒组无 HBeAg 转阴病例。

2.3.2 并发症的比较 抗病毒组 40 例中出现细菌感染 36 例,占抗病毒组总例数的 90%,其中多为呼吸道和腹腔感染。电解质紊乱 33 例,肝性脑病 8 例,消化道出血 4 例,肝肾综合征 8 例。未抗病毒组 11 例中出现细菌感染 11 例,电解质紊乱 10 例,肝性脑病 8 例,消化道出血 2 例,肝肾综合征 7 例。2 组病例中出现细菌感染者,特别容易导致病情反复,而出现消化道出血及肝肾综合征的病例均为死亡病例,提示细菌感染、电解质紊乱、肝肾综合征、肝性脑病显著增加死亡风险。

2.3.3 疾病转归 5 年统计结果: 抗病毒组存活 29

例,死亡11例。治疗3个月内死亡7例。3个月至1年死亡2例,1例因自行停用抗病毒药物,导致疾病复发加重死亡;1例因上消化道出血死亡。1至2年死亡2例,1例因HBV基因变异,出现耐药,未及时就诊导致病情恶化;1例因上消化道出血死亡。另有1例出现HBV变异,及时联合用药,病情得到控制。2至5年无死亡病例,影像学检查提示尚无新发肝硬化及原发性肝癌病例。未抗病毒组11例,存活2例,死亡

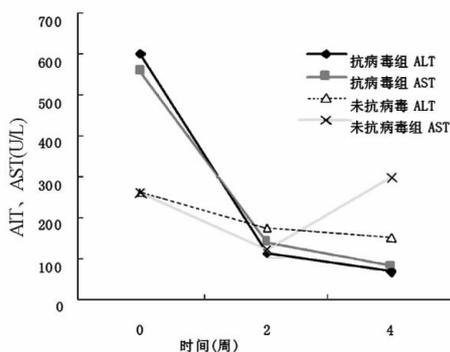


图1 抗病毒组和未抗病毒组 ALT 及 AST 变化趋势比较

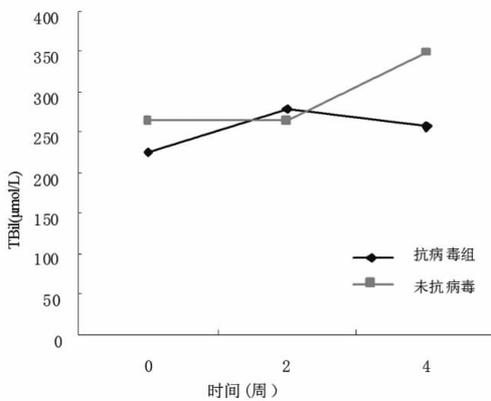


图2 抗病毒组和未抗病毒组 TBil 变化趋势比较

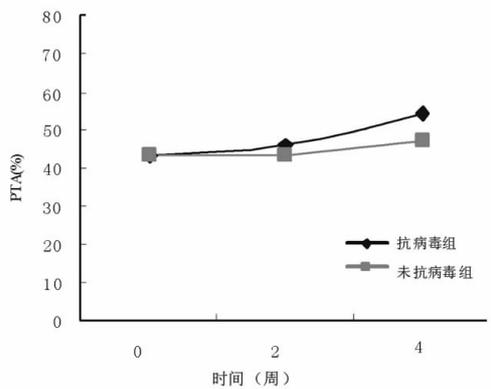


图3 抗病毒组和未抗病毒组 PTA 变化趋势比较

9例,其中3个月内死亡7例,中位生存时间17d。3个月至1年肝功能长时间处于失代偿状态,其中合并感染死亡1例,1至2年无死亡病例,2至3年有1例进展至肝硬化,合并感染死亡。3至5年,无死亡病例,影像学检查提示尚无新发肝硬化及原发性肝癌病例。2.3.4 生存率比较 应用Kaplan-Meier方法计算累积生存率。采用Log-rank检验。抗病毒组12、36和60个月累积生存率分别为76.40%、72.10%和72.10%。未抗病毒组12、36和60个月累积生存率分别为36.36%、27.30%和27.30%。二者之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (图4)。

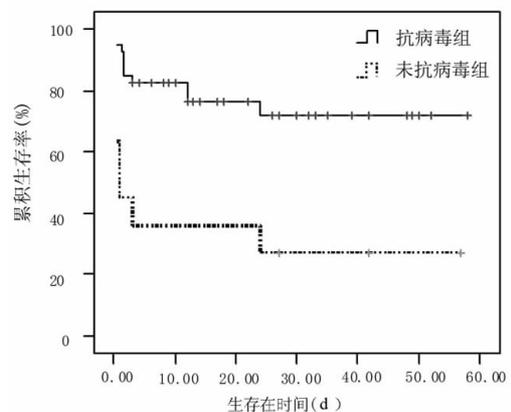


图4 抗病毒组和未抗病毒组累积生存率比较

### 3 讨论

流行病学资料显示,HBV-ACLF是我国最主要的临床类型。虽然HBV-ACLF的发病机制尚不明确,但多数学者<sup>[7-8]</sup>认为,HBV感染引起的肝细胞免疫病理损伤及T淋巴细胞毒性反应产生的炎性因子,导致急性肝损伤,进而通过循环内毒素导致中性粒细胞功能障碍(这也是二次肝功能损害的原因),最终导致多器官功能衰竭、败血症以及肝再生能力降低。因此,HBV是HBV-ACLF的始动和发生发展的重要因素。2012年《EASL临床实践指南:慢性HBV感染的处理》<sup>[9]</sup>指出因HBV相关的终末期肝病或肝细胞癌接受肝移植治疗的所有HBsAg阳性患者,推荐移植前使用强效且耐药屏障高的核苷(酸)类似物治疗,以达到移植前HBV DNA可能的最低水平。亚太地区慢性乙型肝炎管理共识(2012更新版)<sup>[10]</sup>推荐指出,HBV感染相关肝衰竭HBV DNA定量检测大于检测值上限的患者均应给予核苷(酸)类似物治疗。Tillmann等<sup>[11]</sup>报道17例乙型肝炎相关肝衰竭患者应用拉米夫

定抗病毒治疗后,14 例肝功能恢复,从而避免了肝移植治疗。Chen 等<sup>[12]</sup>的研究报道,恩替卡韦或拉米夫定短期抗病毒治疗迅速抑制 HBV 复制,增加了短期存活率,并减少复发。反对者认为肝炎病毒只起启动作用,免疫病理损伤是病情发展的关键,强烈的免疫反应可以部分或有效地清除病毒,并不需要抗病毒治疗。Chen 等<sup>[13]</sup>分析了 129 例 HBV 导致的慢性重型肝炎患者的数据,其中 55 例应用恩替卡韦治疗,74 例未应用核苷(酸)类似物治疗,发现 2 种治疗方案的短期生存率(3 个月)差异无统计学意义,短期抑制 HBV 复制可能不会减慢肝功能衰竭的进展。

通过 51 例 HBV-ACLF 病例的回顾性研究,对于近期疗效,抗病毒治疗可改善患者的临床症状,促进肝功能恢复,2 组之间出院时的好转率差异有统计学意义。提示抗病毒治疗对 HBV-ACLF 有积极的影响。生化指标变化趋势提示最早期肝细胞仍受到病毒的持续破坏,而新生的细胞功能较差,同样受到 HBV 的破坏,抗病毒治疗起效需要一定时间,应尽早进行;分析远期疗效,抗病毒组 HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清转换率及累积生存率均高于对照组,且安全性良好,与国内外研究<sup>[14-15]</sup>结果相似。提示抗病毒治疗对提高 HBV-ACLF 远期疗效有积极的影响,显著降低患者肝肾综合征、电解质紊乱、肝性脑病等死亡风险因素的发生,延长生存时间,提高生存率。相对于近期疗效的影响,本研究数据提示抗病毒治疗对疾病的远期疗效的影响更为显著,患者获益更多。随访的病例中,出现了拉米夫定耐药、病毒株的变异等导致病情再次恶化个案,提示长期服用核苷(酸)类似物时耐药率逐年递增,使患者受益减少,应加强患者管理,预防及监测耐药的发生。

本研究是一个非干预性临床回顾性研究,课题的设计、病例的选择及临床资料的收集受到若干因素的影响,统计结果可能存在一定的偏倚,但就 HBV-ACLF 患者而言,体内往往存在高水平的 HBV DNA,尽管抗病毒治疗的病死率很高,但仍然具有积极意义。

#### 参考文献:

- [1] Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop [J]. *Hepatology*, 2008, 47 (4): 1401-1415.
- [2] 胡瑾华, 刘晓燕, 王慧芬, 等. 1977 例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因与转归分析[C]. 第一届全国疑难重型肝病大会、第

- 四届全国人工肝及血液净化学术年会论文集, 2008: 321.
- [3] Leifeld L, Nattermann J, Fielenbach M, et al. Intrahepatic activation of caspases in human fulminant hepatic failure[J]. *Liver Int*, 2006, (26): 672-679.
- [4] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure[J]. *Chin J Infect Dis*, 2006, 24(6): 422-425. (in Chinese)
- 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分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南 [J]. *中华传染病杂志*, 2006, 24(6): 422-425.
- [5] Artificial Liver Group, Chinese Medical Association of Infectious and Parasitic Diseases. Indication, contraindication, and therapeutic evaluation of artificial liver support system[J]. *Chin J Hepatol*, 2002, 10(6): 405. (in Chinese)
- 中华医学会传染病与寄生虫学会人工肝学组. 人工肝支持系统的适应证、禁忌证和疗效判断[J]. *中华肝病杂志*, 2002, 10(6): 405.
- [6] Kamath PS, Wiesner RH, Malincho M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 464-470.
- [7] 李兰娟, 王宇明. 传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 65-79.
- [8] Ye YN, Gao ZL. Three attacks in the development of HBV-related liver failure[J]. *Infect Dis Info*, 2009, 22(5): 276-279. (in Chinese)
- 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. *传染病信息*, 2009, 22(5): 276-279.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, Mar 20. [Epub ahead of print]
- [10] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific Consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2012 update [J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(3): 531-561.
- [11] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or Fulminant hepatitis B, a multicenter experience [J]. *Viral Hepat*, 2006, 13(4): 256-263.
- [12] Chen T, He Y, Liu X, et al. Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Clin Exp Med*, 2011, Oct15. [Epub ahead of print]
- [13] Chen J, Han JH, Liu C, et al. Short-term entecavir therapy of chronic severe hepatitis B [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(3): 261-266.
- [14] Zhong XH, Yuan J, Yang Y, et al. Investigation of the liver failure patients infected with hepatitis B virus treated with entecavir[J]. *J Clin Hepatol*, 2009, 25(5): 331-333. (in Chinese)
- 钟旬华, 袁静, 杨艳, 等. 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝衰竭患者临床研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(5): 331-333.
- [15] Wong WW, Wong GL, Tsang SW, et al. Long-term follow-up of lamivudine treatment in patients with severe acute exacerbation of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *Antivir Ther*, 2008, 13(4): 571-579.

(本文编辑: 王莹)