

短期抗病毒治疗在慢性重型乙型肝炎中的应用

康信通, 李聪智, 谭德明, 陈莉, 刘洪波, 李铁刚

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 评价慢性重型乙型肝炎(CSHB)患者短期抗病毒治疗的临床效果。**方法** 回顾性分析 83 例 CSHB 患者的病历资料:57 例采用抗病毒治疗+内科综合治疗+人工肝治疗(组 1),26 例采用内科综合治疗+人工肝治疗(组 2),观察 2 组患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间活动度(PTA)、乙型肝炎病毒(HBV) DNA 载量的好转情况。**结果** 经过 2~4 周的治疗,组 1 患者 ALT、TBIL、PTA、HBV DNA 的下降值等与组 2 比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);组 1 的治疗好转率为 78.95%(45/57),组 2 为 57.69%(15/26),两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.14, P < 0.05$)。在组 1 中,替比夫定与恩替卡韦 2 种药物治疗好转率分别为 69.57%(16/23)和 68.42%(13/19),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.01, P > 0.05$)。**结论** 抗病毒治疗可提高 CSHB 的临床治疗效果,尤其可改善早、中期 CSHB 患者的预后;恩替卡韦、替比夫定均可用于此类患者的治疗。

[关键词] 慢性重型乙型肝炎;肝炎,乙型,慢性;肝炎病毒,乙型;抗病毒治疗;替比夫定;恩替卡韦

[中图分类号] R512.6⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2012)01-0017-05

Short-term antiviral therapy in chronic severe hepatitis B

KANG Xin-tong, LI Cong-zhi, TAN De-ming, CHEN Li, LIU Hong-bo, LI Tie-gang (Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of antiviral therapy in patients with chronic severe hepatitis B (CSHB). **Methods** Eighty-three patients with CSHB were divided into 2 groups, 57 patients of group 1 (antiviral group) received antiviral treatment plus comprehensive internal medicine treatment and liver support therapy, 26 patients of group 2 (non-antiviral group) received only comprehensive internal medicine treatment plus liver support therapy, the improvement rate of alanine transaminase (ALT), total bilirubin (TBIL), prothrombin time activity (PTA), and HBV DNA load in two groups of patients were observed. **Results** After 2-4 weeks of treatment, the declined values of ALT, TBIL, PTA, and HBV DNA in group 1 were significantly different from group 2 (all $P < 0.05$); improvement rate of group 1 and 2 was 78.95%(45/57) and 57.69%(15/26) respectively ($\chi^2 = 4.14, P < 0.05$). In group 1, treatment efficacy of telbivudine and entecavir was 69.57%(16/23) and 68.42%(13/19) respectively ($\chi^2 = 0.01, P > 0.05$). **Conclusion** Antiviral therapy can significantly improve the treatment efficacy of CSHB, early application can improve the prognosis; entecavir and telbivudine can be used for the treatment.

[Key words] chronic severe hepatitis B; chronic hepatitis B; hepatitis B virus; antiviral therapy; entecavir; telbivudine

[Chin Infect Control, 2012, 11(1): 17-20, 24]

慢性重型乙型肝炎(chronic severe hepatitis B, CSHB)是病毒性肝炎中最严重的一种类型,约占全部肝炎的 0.2%~0.5%^[1-2]。而慢性重型病毒性肝炎(慢重肝)以肝细胞的大量坏死为基本病理特征,患者有慢性乙型肝炎或肝硬化等病史,故病情重,发展快,可出现肝性脑病、肝肾综合征、感染、出

血(包括消化道出血、脑出血等)等严重合并症,病死率高,多年来其治疗一直是临床上亟待解决的难题^[1-2]。有研究^[3]表明,应用拉米夫定、恩替卡韦等核苷(酸)类似物抗病毒治疗可以提高 CSHB 患者的疗效,目前其临床应用日益受重视。本研究回顾性分析了短期抗病毒治疗在 CSHB 中的效果,现报

[收稿日期] 2011-02-12

[作者简介] 康信通(1986-),男(汉族),江西省泰和县人,医师,主要从事病毒性肝炎临床研究。

[通讯作者] 李聪智 E-mail: licongzhi@163.com

告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2005 年 1 月—2010 年 1 月本院感染病科收治的 83 例 CSHB 患者,诊断标准均依据 2000 年全国传染病与寄生虫病学术会议(西安)修订的病毒性肝炎防治方案标准^[4]。83 例患者中,男性 76 例,女性 7 例;年龄 13~69 岁,平均 39.56 岁。将患者分为 2 组,组 1 为 57 例接受核苷(酸)类似物抗病毒治疗患者,抗病毒疗程约 2~4 周;组 2 为 26 例未使用抗病毒治疗患者。2 组患者在年龄、性别及住院时间上具可比性。排除重叠其他病毒感染、自身免疫性肝病、药物性肝炎及肝癌等患者。

1.2 治疗方法 组 1 采用抗病毒治疗+内科综合治疗+人工肝治疗;组 2 采用内科综合治疗+人工肝治疗。内科综合治疗,包括卧床休息、补充能量、定期补充白蛋白、护肝、降酶、退黄、促进肝细胞生长以及合并症的治疗。抗病毒治疗药物包括拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦。组 1 中接受人工肝治疗 15 例,组 2 中 8 例,两组人工肝治疗次数的均数差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 预后判断 好转:经过治疗后临床症状、肝功能较前改善[血清丙氨酸转氨酶(ALT)及血清胆红素下降 30%以上],乙型肝炎病毒(HBV) DNA 载

量下降 $>1 \lg$ 值。病死或恶化:包括临床死亡、病情恶化和因疗效不明确而自动出院的病例。我们采用终末期肝病评分系统(MELD)对患者肝功能损害严重程度及预后进行评价。 $MELD \ score = 0.378 \times \ln [总胆红素(mg/dL)] + 1.12 \times \ln(凝血酶原时间国际标准化比值,INR) + 0.957 \times \ln[肌酐(mg/dL)] + 0.643 \times [病因(淤胆或酒精为 0,其他为 1)]^{[5]}$ 。

1.4 检测项目及方法 乙型肝炎血清标志物检测,采用微粒子方法(雅培试剂);HBV DNA 测定,采用聚合酶链反应(PCR)法(匹基公司),以上在本院感染病科实验室完成。肝功能检测,采用全自动生化仪(日立公司);凝血酶原时间用凝固法测定,在检验科完成。

1.5 统计学分析 所有数据以均数±标准差表示,应用 SPSS 10.0 软件包处理数据。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。样本量 <40 例或理论数 <1 时,采用精确概率法;样本量 >40 例时,采用 χ^2 检验(理论数 <5 时需校正)。

2 结果

2.1 2 组患者临床资料比较 57 例抗病毒治疗的患者与 26 例未抗病毒治疗的患者治疗前基础资料比较见表 1。

表 1 2 组 CSHB 患者入院时的临床资料比较

Table 1 Clinical features of two groups of patients with CSHB

Characteristic	Antiviral group($n=57$)	Non-antiviral group($n=26$)	t	P
Age(years)	40.95±9.96	36.77±12.34	1.64	0.10
Sex(M/F,No.)	52/5	24/2	0.82	0.43
Length of hospitalization(d)	26.52±3.68	25.24±5.01	1.38	0.17
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	411.18±156.86	453.48±189.23	-1.07	0.29
ALT(U/L)	520.47±507.05	448.81±576.42	0.57	0.57
HBV DNA(Ig)	5.28±1.56	4.77±1.31	1.44	0.15
PTA	0.33±0.07	0.31±0.08	1.34	0.18
HBeAg(s/co)	72.20±166.87	66.93±147.69	0.14	0.89
MELD score	1.97±0.58	2.04±0.43	-1.51	0.13

2.2 不同的 HBV DNA 载量与 ALT、TBIL、凝血酶原时间活动度(PTA)、HBeAg 的关系 将所有患者按治疗前不同的 HBV DNA 载量($<10^4$, $10^4 \sim 10^6$, $>10^6$ 拷贝/mL)分组,比较各组间 ALT、TBIL、PTA、HBeAg 的差异,其中 ALT 及 HBeAg 在各组间差异有统计学意义(均 $P<0.05$);而 TBIL 与 PTA 在 3 组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),

见表 2。

2.3 抗病毒治疗对肝功能、PTA 及 HBV DNA 的影响 抗病毒组抗病毒治疗后较未抗病毒组肝功能、PTA、HBV DNA 都有所改善,并且两组 MELD score 差异有统计学意义,见表 3。

2.4 不同临床分期对抗病毒疗效的影响 将所有患者按抗病毒治疗前的 PTA 水平(表 4)分为早、

中、晚 3 期, 比较每期中抗病毒组与未抗病毒组 TBIL、ALT、HBV DNA 的差异, 结果显示早、中期的患者抗病毒组与未抗病毒组 TBIL、ALT、

HBV DNA 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而晚期患者两组差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 HBV DNA 水平与 ALT、TBIL、PTA、HBeAg 的关系

Table 2 Relationship between DNA levels and ALT, TBIL, PTA, HBeAg

Characteristic	HBV DNA (copies/mL)		
	$<10^{4.11}$	$10^4 - 10^{6.2}$	$>10^{6.3}$
ALT(U/L)	135.22 ± 82.17*	458.73 ± 506.73 #	864.23 ± 551.63 #*
TBIL (μmol/L)	457.88 ± 172.19	424.16 ± 174.65	396.99 ± 153.54
PTA	0.33 ± 0.07	0.33 ± 0.08	0.32 ± 0.08
HBeAg(s/co)	8.46 ± 25.13*	36.48 ± 111.59#	177.65 ± 230.52#*

* : group 1) vs group 3), $P < 0.05$; # : group 2) vs group 3), $P < 0.05$

表 3 抗病毒治疗对肝功能、PTA、HBV DNA 及 MELD score 的影响

Table 3 Impact of antiviral therapy on liver function, PTA, HBV DNA, and MELD score

Characteristic	Antiviral group (n = 57)	Non-antiviral group (n = 26)	t	P
TBIL (μmol/L)	226.27 ± 189.61	323.52 ± 228.24	-2.03	0.04
ALT(U/L)	69.39 ± 39.44	112.39 ± 78.69	-2.64	0.01
HBV DNA(Ig)	3.24 ± 1.02	4.14 ± 0.95	-3.04	0.00
PTA	0.52 ± 0.21	0.41 ± 0.17	-2.45	0.02
MELD score	1.72 ± 0.57	1.99 ± 0.59	-2.28	0.03

表 4 不同临床分期对抗病毒疗效的影响

Table 4 Impact of different clinical stage of CSHB on the efficacy of antiviral drugs

Stage	Antiviral group (n = 57)	Non-antiviral group (n = 26)	t	P
PTA: ~20 (Advanced stage, No.)	10	5		
TBIL (μmol/L)	168.35 ± 24.53	234.33 ± 93.13	-0.93	0.42
ALT(U/L)	84.50 ± 30.69	83.30 ± 10.28	0.05	0.97
HBV DNA(Ig)	2.70 ± 0.00	2.96 ± 0.33	-1.06	0.37
PTA: ~30 (Middle stage, No.)	16	10		
TBIL (μmol/L)	223.91 ± 139.67	400.88 ± 257.88	-2.28	0.03
ALT(U/L)	68.28 ± 32.37	123.05 ± 89.37	-2.25	0.03
HBV DNA(Ig)	3.21 ± 0.78	4.59 ± 0.93	-4.11	0.00
PTA: >30 (Early stage, No.)	31	11		
TBIL (μmol/L)	155.74 ± 120.21	259.14 ± 216.62	-2.17	0.04
ALT(U/L)	71.45 ± 42.69	104.15 ± 69.48	-2.02	0.04
HBV DNA(Ig)	3.27 ± 0.68	3.89 ± 0.63	-2.90	0.01

2.5 抗病毒治疗与预后的关系 比较抗病毒组与未抗病毒组患者治疗后的预后, 结果显示, 经抗病毒治疗的患者好转率较未抗病毒治疗患者高 ($\chi^2 =$

4.14, $P < 0.05$), MELD score 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 抗病毒治疗与预后的关系

Table 5 Relationship between antiviral therapy and prognosis

Group	Improvement(No.)	Exacerbation or death(No.)	Total(No.)	Improvement rate(%)	MELD score
Antiviral group	45	12	57	78.95	1.72 ± 0.57
Non-antiviral group	15	11	26	57.69	1.99 ± 0.59

2.6 抗病毒药物的选择与抗病毒疗效的关系 因使用拉米夫定(7 例)和阿德福韦酯(8 例)的例数太

少, 故未纳入比较。使用替比夫定及恩替卡韦的患者治疗前基本临床资料具有可比性, 对两者短期(2

~4 周)疗效进行比较(表 6)发现,替比夫定的好转率(69.56%)与恩替卡韦(68.42%)差异无统计学意

义($\chi^2 = 0.01, P > 0.05$)。

表 6 替比夫定和恩替卡韦疗效比较

Table 6 Efficacy of telbivudine compared with entecavir

Antiviral drug	Improvement(No.)	Deterioration or death(No.)	Total(No.)	Improvement rate(%)
Telbivudine	16	7	23	69.57
Entecavir	13	6	19	68.42

3 讨论

在我国,重型肝炎感染的危险因素以 HBV 为主,HBV 的高复制及蛋白抗原靶细胞表面的表达,诱发了以 CTL 为主要效应细胞的免疫反应,造成大量肝细胞坏死,从而导致重型肝炎的发生与发展。Lok 等^[6]认为,对于活动性乙型肝炎及乙型肝炎相关性失代偿肝硬化,推荐使用能够快速而持续抑制病毒复制的核苷类似物抗病毒药物。Chen 等^[7-8]认为,乙型肝炎患者进展为肝硬化、肝癌,与病毒积累水平有关,而与 HBeAg 阴阳性及转氨酶水平无关;对于这些患者,抗病毒治疗可以缓解进展为肝硬化及肝癌的进程,对于晚期肝病,抑制病毒复制是否能改善肝功能还存在争议。

本研究中的 CSHB 人群以中年男性为主。在感染病科,进行抗病毒治疗早、意识强,本组大多数患者及时进行了抗病毒治疗,使重型肝炎病死率显著下降,而既往重型肝炎病死率高达 70%^[9]。抗病毒治疗的应用是病死率明显下降的因素之一。此外,由于抗病毒治疗的 HBV DNA 标准略低于慢性乙型肝炎的标准,本组患者包含部分有肝硬化的重型肝炎患者,其病毒载量普遍低于慢性乙型肝炎患者^[9]。本研究显示,早、中期慢性重型乙型肝炎患者抗病毒治疗有较好疗效,而晚期患者疗效欠佳。提示若重型肝炎患者能及时在早、中期得到抗病毒治疗,且病情可以坚持到抗病毒药物发挥疗效,则病死率可大幅下降,凸显了核苷(酸)类药物抗病毒治疗在慢性重型肝炎的重要价值^[10],所以把握抗病毒治疗时机至关重要。此外,我们根据不同的 HBV DNA 水平($<10^4, 10^4 \sim 10^6, >10^6$ 拷贝/mL)将患者分成 3 组,各组间黄疸、PTA 差异无统计学意义,提示病毒载量的高低与慢性重型肝炎的严重程度无关,但是我们发现各组间的 ALT 及 HBeAg 存在统计学差异,可能是在慢性重型肝炎这种免疫耐受被

打破的前提下,由于不同的病毒复制水平激发了程度不同的 CD8 + T 细胞免疫反应所致,病毒载量作为启动因子参与肝脏细胞的损害反应。我们应用 MELD 评分系统评估抗病毒治疗前后及抗病毒组与未抗病毒组的肝功能和 HBV DNA 改善情况,结果发现,应用高效抗病毒药物治疗可以快速降低 HBV DNA 载量并一定程度地改善肝功能。提示快速地降低病毒载量可能有利于改善患者短期预后,考虑到我们观察时间为住院期间(约 4 周左右),未对这些患者进行随访,故尚无法确切估计预后。核苷类抗病毒药物的种类越来越多,如何使抗病毒治疗获得最大效益,值得临床医生关注。基于此,本调查也比较了不同药物之间的短期疗效。因使用拉米夫定(7 例)和阿德福韦酯(8 例)例数太少,故未纳入比较。比较替比夫定及恩替卡韦时,发现替比夫定、恩替卡韦疗效并无差异,在无明显禁忌证的情况下都可以用于重型肝炎的抗病毒治疗。考虑到抗病毒药物使用的长期性,建议初治患者将高效低耐药的药物作为首选。阿德福韦酯抗病毒力度较弱,临床起效较慢,不能满足危重患者临床快速抑制病毒的需要,但可在联合用药时发挥一定作用。

本回顾性研究再次表明抗病毒治疗可以提高 CSHB 治疗成功率,但不能挽救所有患者,抗病毒并不能缓解肝衰竭末期患者功能形态的衰竭。积极地防治并发症、抗内毒素第二次打击、抗继发感染等仍然是不可忽视的环节,甚至是为争取抗病毒治疗成功,延长生命的必需手段。目前抢救重型肝炎患者的积极抗病毒治疗配合经典的生命支持、人工肝方法仍是治疗 CSHB 的首选,本组研究中大部分病情偏重及进展较快的重型肝炎患者都实施了人工肝治疗,这也是目前重型肝炎病死率降低的原因之一。肝移植技术虽然较成熟,但由于供肝来源紧张,费用昂贵,限制了其在临床的广泛应用。

乙型肝炎的慢性化及重症化机制目前还不明确,

感染,MDROs 感染负担严重,因此 ICU 是 MDROs 感染防控的重点。

在 COI 的感染部位分布中,呼吸系统 MDROs 感染比例最高,占 60.71%,明显高于其他部位,这可能也与中国国情有关。在我国,很多具有呼吸系统症状(如咳嗽)的患者,无论是感染还是病毒性感冒或其他原因引起,均普遍使用抗菌药物进行治疗,这在农村地区表现尤为突出;另外,儿童使用抗菌药物频率更高,导致呼吸道内条件致病菌转变为 MDROs 的概率增高,当免疫力低下时便由定植菌转为致病菌。与 HOI 相比,一些主要感染部位(如呼吸系统、血流、泌尿系统)MDROs 感染比例差异不是很大,说明进入医院的患者 MDROs 感染非常严重,提示入院患者的及时诊断、治疗与隔离,对预防与控制 MDRO-HOIs 至关重要。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国卫生部. 卫生部办公厅关于加强多重耐药菌医院感染控制工作的通知[S]. 北京, 2008.

[2] Murray R J, Lim T T, Pearson J C, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Northern Australia [J]. Int J Infect Dis, 2004, 8(5):275-283.

[3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[S]. 北京,

2001.

[4] Guzmán-Blanco, Mejía C, Isturiz R, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(4):304-308.

[5] 李家泰,齐慧敏,李耘. 2002—2003 年中国医院和社区获得性感染革兰阳性细菌耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005,28(3):254-265.

[6] Yerino G A, Vazquez M S, Magneres C, et al. Characterization of community-acquired *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant (CA-MRSA) vs methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (CA-MSSA) infection (Inf) in Argentinean children [J]. Int J Infect Dis, 2010, 14(Supplement 1):396.

[7] Huang Y C, Chen C J. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children in Taiwan, 2000s [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 38(1):2-8.

[8] Kang C I, Song J H, Chung D R, et al. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(3):284-287.

[9] Falagas M E, Karageorgopoulos D E. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms[J]. J Hosp Infect, 2009, 73(4):345-354.

[10] Laupland K B, Church D L, Vidakovich J, et al. Community-onset extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: Importance of international travel[J]. J Infect, 2008, 57(6):441-448.

(上接第 20 页)

故对其的抗病毒治疗仍然是一个有待深入研究的课题。目前市场上还没有哪种抗病毒药物可以彻底清除 HBV,且药物本身都存在一些不足之处,如免疫调节类药物有加重肝损害的危险,核苷类似物需长期用药并有产生耐药性变异的可能。抗病毒治疗在乙型肝炎相关晚期肝病综合治疗措施中所占的地位如何;最佳治疗时机的选择;如何巧妙地运用及联合应用目前有限的抗病毒药物提高治疗效果,减缓耐药性的产生;如何预测和应对慢性重型肝炎抗病毒治疗后可能出现的情况等一系列问题均有待解决。

[参考文献]

[1] 彭文伟. 传染病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:37.

[2] 邱隆敏,李佳,杨福秀. 肝硬化慢重肝患者血浆胃泌素胃动素的动态变化及临床意义[J]. 新医学,2005,36(7):393-394.

[3] Dai C Y, Yu M L, Hsieh M Y, et al. Early response to lamivudine therapy in clinically noncirrhotic chronic hepatitis B patients with decompensation[J]. Liver Int, 2007,27(7):1364-

1370.

[4] 中华医学会肝病学会、传染病与寄生虫病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,13(1):56.

[5] Malinchoc M, Kamath P S, Gordon F D, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology, 2000, 31(5):864-871.

[6] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007,45(6):507-539.

[7] Chen C J, Yang H I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA, 2006,295(1):65-73.

[8] Iloeje U H, Yang H I, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. Gastroenterology, 2006, 130(3):678-686.

[9] 叶维法,钟振义. 肝炎学大典[M]. 天津:天津科学技术出版社, 1996:698.

[10] 中华医学会感染病学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.