

核苷(酸)类药物抗病毒治疗显著提高慢性乙型重型肝炎的救治成功率

王融冰 万钢 孙凤霞 江宇泳 周桂琴 王晓静 林连生

【摘要】 目的 探讨核苷(酸)类药物抗病毒治疗对慢性乙型重型肝炎救治成功率的影响,以期在临床中推广应用。**方法** 采用流行病学回顾性调查研究方法,将本院 3 个肝炎病区核苷(酸)类抗病毒药物投入临床使用的前期(1996~1998 年)、早期(2004~2006 年)和普及期(2008~2010 年)共 3 个时段的救治成功率进行比较,同时对患者的性别、高发年龄以及平均住院天数等资料进行分析。**结果** 随着核苷(酸)类抗病毒药物的使用和普及,慢性乙型重型肝炎的救治成功率得以大幅度提高,3 个时段的成功率分别为 38.0%、63.1% 和 82.4%。本研究观察时间段患者以男性为主,男女患者例数之比为 4.1:1~4.4:1,男女治疗无效数量之比 3.9:1~3.1:1。3 个时段患者年龄中位数分别是 38.2、42.6 和 40.6 岁,均以中青年为主。平均住院天数逐步减少,3 个时段分别是 40.4、37.3 和 26.1 d。外埠进京患者比例逐年增多,3 个时段分别占就诊患者总数的 24.7%、33.0% 和 45.2%。**结论** 核苷(酸)类抗病毒药物治疗显著提高了慢性乙型重型肝炎的救治成功率,节约了卫生资源。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性,重型;核苷类药物;抗病毒治疗

Effect of nucleos(t)ide antiviral treatment on the success rate of patients with chronic severe hepatitis B WANG Rong-bing, WAN Gang, SUN Feng-xia, JIANG Yu-yong, ZHOU Gui-qin, WANG Xiao-jing, LIN Lian-sheng. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: WANG Xiao-jing, Email: n-y@tom.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of nucleos(t)ide antiviral treatment for the success rate of severe chronic hepatitis B and to facilitate its clinical application. **Methods** The success rates of severe chronic hepatitis B treatment of three stages by epidemiological retrospective investigation method were compared: before nucleos(t)ide antiviral drug entering into clinical application (1996-1998), early phase of application (2004-2006), maturation stage of application (2008-2010). The sex ratio of patients, high-risk age and average hospitalization days were also analyzed, respectively. **Results** With the application and popularization of nucleos(t)ide antiviral treatment, the success rate of chronic severe hepatitis B treatment was greatly improved, with success rates of three stages as 38.0%, 63.1% and 82.4%, respectively. During observation time, the ratio of man to female was 4.1:1-4.4:1, the inefficiency of man to female was 3.9:1-3.1:1. The median of high-risk age were 38.2, 42.6 and 40.6 years, respectively, with no significant differences ($P > 0.05$) and still primarily young and middle-aged. The average hospitalization days decreased gradually and the interval time were 40.4, 37.3 and 26.1 d, respectively ($P < 0.0001$). In contrast, the proportion of patients from outside increased year by year and the proportions were 24.7%, 33.0% and 45.2%, respectively ($P < 0.0001$). **Conclusions** Nucleos(t)ide antiviral treatment significantly improved the success rate of severe chronic hepatitis B and saved the health resources.

【Key words】 Severe chronic hepatitis B; Nucleoside; Antiviral treatment

慢性乙型重型肝炎是高病死率的危重病,由于核苷(酸)类抗病毒药物在此类患者中的使用,近 15 年来救治成功率发生了划时代的变化。随着核苷

(酸)类抗病毒药的使用和普及,已使众多患者受益。现将本院 3 个肝病区自 1996~2010 年分 3 个时段,对收治慢性乙型重型肝炎的临床资料和救治成功率数据报道如下。

资料与方法

一、研究对象

入组病例为 1996~2010 年本院 3 个肝炎病区

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.06.013

基金项目:十一五传染病重大专项(No. 2008ZX10005-007)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院(王融冰、万钢、孙凤霞、江宇泳、周桂琴、王晓静);北京中医药大学(林连生)

通讯作者:王晓静,Email:n-y@tom.com

收治并已出院的患者。诊断标准以 2010 年中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》为依据^[1]。临床诊断均为慢性乙型重型肝炎,含代偿期、失代偿期肝硬化活动型,慢加急性、慢性肝功能衰竭。按时间顺序入组,性别、年龄均不限。临床救治为基础保肝对症支持疗法,在抗病毒药物上市后上加用核苷(酸)类抗病毒治疗,药物种类不限,恩替卡韦使用率约占 70%,采用常规剂量治疗。

二、方法

病例临床资料采用流行病学、回顾性调查方法。为便于分析,根据本院不同阶段核苷(酸)类抗病毒药物的应用情况,同时尽量减少搬迁和收治 SARS 阶段对统计结果的影响,将时间分 3 段统计,即将 1996~1998 年作为尚未使用核苷(酸)类抗病毒时段,2004~2006 年为已经使用核苷(酸)类抗病毒治疗但尚未完全覆盖期,2008~2010 年是较大范围覆盖使用期,慢性乙型重型肝炎患者 HBV 标志物阳性即可加用核苷(酸)类抗病毒药。

三、判定标准

临床治愈或出院判断好转的患者为救治成功,死亡及无效中途出院者为救治无效;分别统计每个时间段的收治情况与救治成功有效率。

四、统计学处理

采用 SAS 9.2 进行统计分析,定性指标以频数和百分率进行统计描述,组间的比较进行卡方分析;定量正态的指标以均数与标准差进行统计描述,组间差异进行秩和检验;I 类误差为 0.05,双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、基本资料

1. 3 个时间段内肝炎病区共收治并已出院的慢性乙型重型肝炎患者 2 081 例,其中男性 1 676 例,女性 405 例。治疗有效者 1 455 例,有效率为 69.9% (1 455/2 081)。1~3 时段的有效率分别为 38.0% (126/332)、63.1% (367/582) 和 82.4% (962/1167),有效率逐年提高,各时间段比较差异具有统计学意义,其中第 1 时段与第 2 时段相比, $\chi^2 = 53.6358, P < 0.0001$;第 1 时段与第 3 时段相比, $\chi^2 = 256.9829, P < 0.0001$;第 2 时段与第 3 时段相比, $\chi^2 = 79.8915, P < 0.0001$ 。

2. 3 个时段患者年龄的中位数依次是 (38.2 ± 12.9) 岁 ($n = 332$), (42.6 ± 12.4) 岁 ($n = 582$) 和 (40.6 ± 13.2) 岁 ($n = 1167$),三组差异无统计学意义。三组患者住院天数中位数依次为 (40.4 ± 39) d、

(37.3 ± 32.5) d 和 (26.1 ± 21.5) d,行非参数统计分析结果显示,第 3 时段与第 1 时段相比,差异具有统计学意义 ($P < 0.0001$)。

3. 3 个时段收治的外埠病例逐年增加,第 1 时段为 82 例,占 24.7% (82/332);第 2 时段 192 例,约占 33.0% (192/528);第 3 时段 528 例,占 45.2% (528/1167)。卡方分析结果显示,第 1 时段与第 3 时段相比 ($\chi^2 = 45.2074, P < 0.0001$),第 2 时段与第 3 时段相比 ($\chi^2 = 24.0785, P < 0.0001$),差异均具有统计学意义。

4. 第 2 时段 (2004~2006 年) 有效病例中有 5 例患者行肝移植术成功。

二、各时段男女患者数及治疗有效率

1. 第 1 时段 (1996~1998 年):为核苷(酸)类抗病毒药问世之前,此时段收治患者共 332 例,其中男性 267 例,治疗有效者 103 例,有效率为 38.6% (103/267);女性 65 例,治疗有效者 23 例,有效率为 35.4% (23/65),男女患者之比约为 4.1:1,男女患者有效例数之比约为 4.5:1;无效例数之比约为 3.9:1。

2. 第 2 时段 (2004~2006 年):收治患者共 582 例,其中男性 475 例,治疗有效者 312 例,有效率为 65.7% (312/475),其中有 5 例行肝移植成功。女性 107 例,治疗有效者 55 例,有效率 51.4% (55/107),男女患者之比约为 4.4:1,男女患者治疗有效例数比约为 5.7:1;无效例数之比约 3.1:1。

3. 第 3 时段 (2008~2010 年):收治患者共 1167 例,其中男性 934 例,治疗有效者 779 例,有效率为 83.4% (779/934)。女性 233 例,治疗有效者 183 例,有效率为 78.5% (183/233)。男女患者数量之比约为 4:1,男女患者治疗有效例数比约 4.3:1;无效例数之比约 3.1:1。

讨 论

本组调查采用流行病学调查和回顾性分析法,对传染病专科医院跨度 15 年 3 个时段所收治的慢性乙型重型肝炎患者的救治结果进行统计分析。第 1 时段 (1996~1998 年) 核苷(酸)类抗病毒药尚未在我国临床应用;第 2 时段 (2004~2006 年) 核苷(酸)类抗病毒药在本院已广泛应用,重型肝炎 HBV DNA $\geq 4 \log_{10}$ 拷贝/ml 时应用;第 3 时段 (2008~2010 年) 本院使用更加深入普及,慢性重型乙型肝炎只要其 HBV 标志物阳性即可加用抗病毒药物,3 个时段救治有效率阶梯式提高,差异具有统计学意义 ($P < 0.0001$)。随着核苷(酸)类抗病毒治疗在慢性重型乙型肝炎的广泛使用,其救治成功率出现了划时代的进步,与美、欧、日等国家报道接近^[2-4],已达到国际先进水平。

本课题组曾报道慢性乙型重型肝炎患者血清 HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/ml 者约占 64.3%, 约有 35.7% 的患者 HBV DNA $< 1 \times 10^5$ 拷贝/ml, 其中极少数患者血清 HBV DNA 呈阴性^[5], 本研究结果显示抗病毒治疗对 HBV DNA 阳性患者无论载量高低均可获益。由于此类患者 HBV DNA 可能在肝内分布或基因整合后而在外周血表达弱、临床使用的试剂不够敏感等问题, 因此在重型肝炎抢救期间的抗病毒治疗应受到高度重视。我国慢性重型肝炎患者多伴发肝硬化, 因此, 应如对待失代偿肝硬化患者一样, 只要 HBV 标志物阳性就要不失时机地积极行抗病毒治疗, 对于慢性乙型重型肝炎的救治, 抗病毒治疗仍是关键。

2005 年中华医学会发布《乙型肝炎防治指南》, 2010 年 12 月作了修订, 均未提到对重型肝炎的抗病毒治疗^[6], 2010 年指南提出了失代偿期乙型肝炎肝硬化患者只要可检测到 HBV DNA 便可应用抗病毒治疗, 慢性重型肝炎可类比。核苷(酸)类药物大多较安全, 选药原则以高效、速效为要, 根据患者体重(如超常)可加量, 抢救生命第一, 其他可在治疗过程中调整, 应强调坚持长期抗病毒治疗。本组慢性乙型重型肝炎患者中于本次发病前已使用抗病毒治疗者约 21.74%^[7], 但治疗失效而进展为重症肝炎, 对此类患者的救治, 调整抗病毒药物需细致选择或适当联合用药。

本研究显示, 专科医院收治重型肝炎病例虽逐年增加, 但不能代表其发病率增高, 这组数据与北京地区的人口扩增及居民经济条件改善, 使更多外地患者有条件进京治病有关。国家疾病预防控制中心调查近 10 年来我国 HBV 感染率显著下降; 随着高效抗病毒药的使用, 特别是正在研发的系列新药, 如阻止病毒入胞系列新药成功上市^[8], 对 HBV 形成多靶点控制, 慢性乙型肝炎、慢性乙型重型肝炎病例的临床治愈和缓解率都将进一步提高。

本研究中慢性乙型重型肝炎发病人群仍以中青年男性为主体, 虽然发病年龄有增长趋势, 但 3 个时段间的差异无统计学意义。青壮年男性正值生命旺盛期, 其免疫清除能力强^[9], 身心承受各种压力较大, 饮酒较多等因素, 均致肝损伤加重。虽然, 最近 15 年间推行计划免疫, 推广抗病毒治疗, 使 HBV 感染率、重型肝炎发病率均在下降^[10], 但尚未影响患者的性别和年龄结构。

本组病例均为临床诊断为慢性乙型重型肝炎的患者, 其中包括肝功能衰竭 I、II 型, 肝功能衰竭 I

型的患者救治成功率更高, 早期抗病毒治疗是关键。肝功能衰竭 II 型患者的救治还需解决多脏器功能衰竭, 其病情恶化的原因更复杂, 有些患者虽抗病毒治疗有效, 甚至可见病毒载量低于检测下限却未能挽救生命, 死亡原因多为严重并发症或脏器功能衰竭已至终末期, 当前医疗技术难以挽回, 所以尽早发现病情恶化倾向是提高成功率的重要条件。合理控制抗病毒治疗后紧随出现的免疫增强导致的一过性肝损伤加重期, 可能成为新的诊疗着力点。

本院自 1997 年启用非生物型人工肝支持系统, 被施治对象多为终末期患者, 且例数少, 经临床观察可安全应用于晚期重型肝炎的治疗, 清除体内多种有害物质, 延长患者生存时间, 为肝移植赢得时间, 但未能降低慢性重型肝炎的病死率^[11], 因此对本组治疗有效率无影响。本组病例行肝移植仅 5 例, 与普及性使用核苷(酸)类抗病毒治疗例数不呈正比, 故救治成功率上升的根本原因是核苷(酸)类抗病毒药治疗。住院天数的显著下降, 提示有效的抗病毒治疗可大幅节约卫生资源, 应积极改进治疗理念, 降低成本, 利国利民。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(1): 40-56.
- 2 Mukherjee S, Mahmoudi TM, Mukherjee U. Liver transplant for viral hepatitis and fulminant hepatic failure. Minerva Gastroenterol Dietol, 2009, 55(1): 83-100.
- 3 Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol, 2008, 48(2): 35-52.
- 4 Umehura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis, 2008, 47(5): 52-60.
- 5 王融冰, 周桂琴, 江宇泳, 等. 799 例重型肝炎患者的临床病原. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 655-657.
- 6 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 79-100.
- 7 王融冰, 孙凤霞, 江宇泳, 等. 重型乙型肝炎抗病毒治疗 147 例分析. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(2): 162-165.
- 8 魏来. 病毒性肝炎研究年度进展. 中国医学论坛报, 2011, 2(17): D3.
- 9 李文华, 梁红岩, 郭瑛. 慢性重型肝炎免疫学指标与预后关系的研究. 中国药物与临床, 2009, 9(4): 341-342.
- 10 斯崇文, 重视慢性乙型肝炎长期和有效的抗病毒治疗研究. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2007, 1(1): 1-2.
- 11 刘景院, 于岩岩, 郭利民, 等. 非生物型人工肝支持治疗晚期慢性重型肝炎的临床研究. 第三届国际暨全国肝衰竭与人工肝会议论文集, 2005-3-1: 267-268.

(收稿日期: 2012-03-06)

(本文编辑: 孙荣华)

王融冰, 万钢, 孙凤霞, 等. 核苷(酸)类药物抗病毒治疗显著提高慢性乙型重型肝炎的救治成功率[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(6): 570-572.