

· 临床论著 ·

23 例急性重型肝炎临床特征的分析

孔晓飞 陈良 计焱焱 龚启明 陆志檬 张欣欣

【摘要】 目的 根据美国《急性肝衰竭的处理》意见分析我国急性重型肝炎的临床特点及治疗措施。**方法** 对 23 例急性重型肝炎的临床资料进行回顾性分析,包括病因、临床表现、治疗方法和转归。**结果** 23 例患者的总病死率为 86.21%,其中乙型肝炎病毒(HBV)感染是导致急性重型肝炎的首要原因,其最主要的血清学表现为核心抗体 IgM 阳性,而 HBV DNA 呈低水平。急性重型肝炎患者出现肝性脑病后平均死亡时间为 (1.94 ± 0.66) d,其存活有赖于肝移植、针对病因治疗。**结论** 急性重型肝炎是病死率极高的疾病之一,其病因谱与西方国家的报道不一致,乙型肝炎病毒引起的急性重型肝炎的发病机制和综合内外科治疗有待于进一步研究。

【关键词】 急性重型肝炎;急性肝衰竭;乙型肝炎病毒

Analysis of the clinical characteristics of 23 cases with acute fulminant hepatitis
KONG Xiao-fei, CHEN Liang, JI Yan-yan, GONG Qi-ming, LU Zhi-meng, ZHANG Xin-xin. * Department of Infectious Diseases, Affiliated Ruijin Hospital, Shanghai Jiao-tong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: ZHANG Xin-xin, Email: xin-xin-zhang@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and managements of fulminant hepatitis. **Methods** We retrospectively analyzed the 23 cases with fulminant hepatitis, including cause of the diseases, clinical manifestation, therapeutic method and prognosis. **Results** The total mortality of fulminant hepatitis was 86.21% with hepatitis B virus as the leading etiology. The patients with HBV infection presented with anti-HBc-IgM positive and low viral load during the onsets of diseases. In addition, the average time from diagnosis of hepatic encephalopathy to die was 1.94 ± 0.66 days. Those survivors might attribute to liver transplantation and the beneficial specific treatment to etiology. **Conclusions** Fulminant hepatitis had a high mortality and might be quite different from those reported from western countries. The patients who developing fulminant hepatitis after HBV infection need further concerning on the treatments in our country.

基金项目:国家重点基础研究 973 发展计划(972005CB523104)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科(孔晓飞、龚启明、陆志檬、张欣欣);复旦大学医学院附属公共卫生中心(陈良);上海市静安区中心医院(计焱焱)

通讯作者:张欣欣 Email:xin-xin-zhang@163.com

【Key words】 Fulminant hepatitis; Acute liver failure; Hepatitis B virus

急性重型肝炎,又称暴发性肝炎,属于急性肝衰竭的范畴,是临床上极少的严重急性肝脏损伤。美国每年有大约 2000 例既往无肝病史的患者表现为急性肝衰竭,其病死率达 40% ~ 80%,2005 年 AASLD(美国肝病研究联合会)发表《急性肝衰竭的处理》意见^[1]。急性肝衰竭患者既往无肝病史,以严重的急性肝炎、黄疸为首发表现,2 ~ 8 周内出现肝性脑病,并伴有凝血功能障碍。由于急性重型肝炎短期病死率极高,进行多中心的双盲对照临床研究具有一定的难度,至今尚无形成具有循证医学支持的治疗方案。

本文对 23 例急性重型肝炎患者进行回顾性临床特征研究,以期对急性重型肝炎的诊断和治疗提供一些参考信息,为今后进一步开展急性重型肝炎病毒和宿主遗传因素研究奠定基础。

资料和方法

一、病例来源

1997 年 ~ 2006 年期间在上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海市公共卫生中心、上海市静安区中心医院住院治疗的急性肝衰竭病例共 23 例,诊断参照《病毒性肝炎防治方案》^[2]中急性重型肝炎诊断标准,即以急性黄疸型肝炎起病,2 周内出现极度乏力,消化道症状明显,迅速出现 II 度以上(按 IV 度划分)肝性脑病,凝血酶原活动度低于 40% 并排除其它原因者,肝浊音界进行性缩小,黄疸急剧加深,或黄疸很浅,甚至尚未出现黄疸,但有上述表现者。主要指标包括起病至肝性脑病发生的时间小于 2 周、肝性脑病 II 度以上,并伴有凝血功能障碍。

二、统计方法

计数资料采用卡方检验和 Fisher 检验,计量资料采用 *t* 检验。

结 果

一、患者基本临床特征

在所有暴发性肝炎患者中,男性 12 例(占 52.17%),女性 11 例(占 47.83%),平均年龄 40 岁,年龄范围 22 ~ 56 岁。因乙型肝炎病毒感染引起者 12 例,乙型肝炎合药物性肝炎 2 例,药物性肝炎 1 例,乙型肝炎合并戊型肝炎 1 例,戊型肝炎 2 例,妊娠急性脂肪肝 1 例,原因不明 4 例。存活 4 例,死亡 19 例,病死率 86.21%。存活 4 例中,2 例为戊型肝炎病毒感染,其中 1 例经过人工肝治疗,分别已存活 5、6 年,至今无明显肝病表现;1 例患者为 HBV 感染,使用拉米夫定进行抗病毒治疗,患者已无肝病存活 8 年,目前 HBsAg 转阴,但是 HBsAb 依然阴性,仅表现为 HBeAb 和 HBcAb 阳性,1 例患者为妊娠急性脂肪肝患者,行肝移植治疗,至今已存活 2 年余,以上存活者生活质量均良好。

表 1 患者基本临床特征

病因	数量	性别(男/女)	年龄	死亡
HBV	15(15/23)	9/6	40.27 ± 14.84	14
未知	4(4/23)	2/3	33 ± 11.83	4
HEV	2(2/23)	1/1	54 ± 2.83	0
AFLP	1(1/23)	0/1	27	0
药物	1(1/23)	0/1	50	1

注:HBV:乙型肝炎病毒;HEV:戊型肝炎病毒;DRUG:药物所致急性重型肝炎;AFLP:妊娠急性脂肪肝。

二、肝性脑病特征

除了 1 例妊娠急性脂肪肝的患者表现为Ⅱ度的肝性脑病外,其他患者均进展为Ⅳ度肝性脑病、昏迷,起病至发展为肝性脑病的平均时间为(6.59 ± 2.57) d,其中最快的为 1 d,最迟为 14 d,肝性脑病出现至死亡的发生时间为(1.94 ± 0.66) d。患者均出现脑水肿表现。未经肝移植治疗存活的 3 例患者从出现肝性脑病至神志清楚的恢复时间为 2 周左右。

三、凝血功能障碍

患者诊断急性重型肝炎时,其凝血酶原时间为(62.89 ± 22.68) s,范围为 34 ~ 154 s,凝血酶原活动度为(10.7 ± 4)%,APTT 为(109.24 ± 44.05) s,纤维凝血酶原为(1.12 ± 0.11) g/L,有 7 例患者病程中伴有弥散性血管内凝血(DIC)。

四、其他并发症

出现肝肾综合征患者共 8 例,表现为少尿,肌酐水平持续升高;3 例患者合并上消化道出血,仅有 2 例患者出现腹水。共有 11 例患者在病程中出现低血糖。

五、肝功能指标和其他实验室指标在死亡组(19 例)和存活组(4 例)的比较

在 2 组患者的肝功能指标中,大多数患者表现为高 ALT、AST,仅 1 例 AFLP 患者表现为胆酶分离,而 GGT 和 AKP 保持低水平升高,低白蛋白血症发生率较低(3/23),血常规检查中有 11 例患者表现为白细胞明显升高,而 Hb、PLT 改变不明显,血氨升高见于所有患者,AFP 在存活组中水平似乎高于死亡组,但是以上实验室检查由于病例数过少而无显著性差异(具体数值见表 2)。

表 2 肝脏功能指标和其他实验室指标在死亡组和存活组中的比较($\bar{x} \pm s$)

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	GGT(IU/L)	AKP(IU/L)	LDH(IU/L)	Alb(g/L)
存活组	3177.50 ± 3622.74	2057.75 ± 2784.29	130.00 ± 82.02	210.0 ± 78.41	1138.00 ± 940.45	35.63 ± 3.41
死亡组	3284.22 ± 3301.77	2605.72 ± 3559.78	112.93 ± 89.29	255.85 ± 119.29	2043.71 ± 2920.91	32.68 ± 4.62
<i>P</i>	0.95	0.78	0.80	0.49	0.69	0.32

	TBil(μmol/L)	DBil(μmol/L)	Hb(g/L)	WBC(×10 ⁹ /L)	PLT(×10 ⁹ /L)	AFP(ng/mL)	NH ₄ (μmol/L)
存活组	332.03 ± 229.38	187.10 ± 109.91	147.00 ± 19.29	12.67 ± 5.41	102.50 ± 38.89	224.00 ± 248.90	127.00 ± 11.31
死亡组	289.87 ± 133.41	140.07 ± 80.25	127.63 ± 21.42	10.61 ± 3.46	124.92 ± 67.57	53.45 ± 26.91	161.30 ± 106.30
<i>P</i>	0.62	0.35	0.16	0.39	0.66	0.07	0.67

六、乙型肝炎病毒学检测特征

共有 15 例患者 HBV 血清学检测 HBsAg 阳性,所有患者均出现抗-HBc-IgM,其中 2 例患者同时出现 HBsAb, HBeAg 抗原阳性患者 4 例,而 HBeAg 阴性患者达 11 例。共有 7 例患者进行 HBV DNA 定量检测,阴性者 2 例,其余 5 例患者表现为低水平的 HBV DNA(平均为 $4.4 \log_{10}$,均低于 1×10^7 拷贝/ml)。

讨 论

根据《病毒性肝炎防治方案》,急性重型肝炎的诊断必须满足以下 4 个条件:(1)既往无肝病史;(2)起病至肝性脑病的时间不超过 14 d;(3)Ⅱ度以上肝性脑病;(4)凝血功能明显异常($PTA < 40\%$)。在发病时间和脑病的发生上国内学者依然存在不同的见解,王宇明等^[3]认为急性重型肝炎的起病至脑病的发生时间应该为小于或等于 14 d。孟庆华等^[4]对 26 例急性重型肝炎分析,昏迷的发生率为 100%,而 14 d 内发生昏迷的急性重型肝炎的患者为 92%,说明 14 d 和肝性脑病在诊断急性重型肝炎中的重要性。但是李保森等^[5]报道 1995 ~ 2005 年共收治急性重型肝炎 64 例,然而其脑病发生率仅为 78.13%,出现肝性脑病的时间为 1 ~ 30 d。提示国内各单位对急性重型肝炎的认识不一。

引起急性肝衰竭的常见病因包括药物(如乙酰氨基酚)、病毒、遗传性肝脏病(如肝豆状核变性,红细胞生成型原卟啉病)、自身免疫性肝炎、妊娠急性脂肪肝等。而 HBV 依然是我国暴发性肝炎的首要原因,本研究发现由 HBV 引起者占 65% (15/23)。

HBV 无症状携带者在使用化疗药物和细胞毒药物后可能会出现急性肝衰竭,导致患者死亡,本研究 2 例患者系在不明确乙型肝炎病毒携带状态下使用以上药物,因此对使用化疗、细胞毒药物以及激素等免疫抑制治疗时需要进行预防性抗病毒治疗,美国指南推荐在化疗和免疫抑制药物使用同时,需应用核苷(酸)类似物,在免疫抑制治疗结束后 6 个月方可考虑停药。

妊娠期急性脂肪肝是妊娠晚期严重的并发症,容易导致母婴死亡。AFLP 的发生与婴儿携带长链 L-3-羟基酰基-辅酶 A 脱氢酶(LCHAD)变异密切相关。目前国内尚无发现因 LCHAD 变异导致 AFLP 发生的报道。本研究中 AFLP 家系进行 LCHAD 分析,亦未发现 LCHAD 变异。AFLP 最主要的治疗是及时终止妊娠,挽救母婴生命。

药物导致的急性肝衰竭在国外以对乙酰氨基酚为主,而国内药物所致暴发性肝炎的主要药物包括肿瘤化疗、抗结核药物等。李保森等^[5]报道在 27 例急性重型肝炎患者中引起肝衰竭的主要药物依次是抗结核药物、非甾体类抗炎药物、抗肿瘤药物、皮肤病中药等。本研究组中有 3 例患者疑为药物引起,可能的药物是扑热息痛、美罗华和雷公藤,以上患者在用药 1 个月至 2 年左右出现肝功能衰竭。

肝性脑病是暴发性肝炎明显的临床特征,Ⅲ ~ Ⅳ度患者应避免搬动和 Valsalva 样呼吸,两者均可引起颅内压升高,需要及时行气管插管保持气道通畅,定时行神经系统检查监测病情变化。脑水肿的程度与肝性脑病的发生发展密切相

关,而颅内压的及时监测有助于临床治疗,为及时安全进行肝移植提供保障。静脉推注甘露醇能在短期内降低颅内压,但是反复应用甘露醇会导致渗透压升高,甘露醇应用时应监测渗透压不超过 320 mOsm/L,肾功能衰竭的患者使用甘露醇会导致血容量增加,应及时行透析治疗。在患者发展至昏迷期后,需要密切监测出凝血功能、肾功能、血糖及酸碱电解质平衡。本研究中有 8 例患者出现急性肝衰竭,肌酐水平上升,其原因可能是低灌注、肝肾综合征或者急性肾小管坏死。出现急性肾功能衰竭的患者预后非常差,在需进行透析治疗时,应采用持续静脉透析,其较间隙性透析相比能维持心血管和颅内压的稳定性。血糖水平下降与肝脏糖代谢障碍密切相关,持续静脉输入糖水能保持血糖的稳定,尤其在昏迷期间。

对 HBV 感染引起的急性重型肝炎是否使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗是值得讨论的,虽然本研究中仅有 1 例患者进行拉米夫定抗病毒治疗,其治疗后存活下来。其他患者因为明确病因诊断至死亡的时间太快,几乎没有机会进行抗病毒治疗,目前国际上也因此没有病例和对照研究的报道。抗病毒药物一般为口服制剂,对有急性重症肝炎倾向的患者及时插胃管,一方面可以给予营养支持,也为及时进行其他药物治疗提供保障。

肝移植仍然是治疗急性肝衰竭最有效的手段,美国肝移植的应用使急性肝衰竭的存活率由 15% 提高到大于 60%,移植后急性肝衰竭的存活率为 80% ~ 90%。本研究中有 2 例患者行肝移植治疗,其中 1 例存活,李杰群等^[6]报道采用肝移植治疗 8 例急性肝衰竭的患者,其中 5 例存活。

总之,急性重型肝炎是临床上罕见的严重肝脏疾病,及时明确病因,积极监测和治疗并发症,为尽快进行肝移植治疗提供保障。

参 考 文 献

- 1 Polson J, Lee WM. AASLD position paper; the management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005, 41: 1179-1197.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19: 56-62.
- 3 王宇明, 陈耀凯. 重型肝炎命名与诊断分型的再认识: 附 477 例临床分析. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8: 261-263.
- 4 孟庆华, 向海平, 刘德恭, 等. 急性和亚急性重型肝炎 47 例死亡病例的临床分析. *北京医学*, 2003, 25: 309-311.
- 5 李保森, 邹正升, 张伟, 等. 215 例急性和亚急性重型肝炎临床特征对比性分析. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2006, 20: 244-246.
- 6 李杰群, 齐海智, 贺志军, 等. 肝移植治疗急性肝衰竭 8 例报告. *中国普通外科杂志*, 2006, 15: 490-492.

(收稿日期: 2007-06-28)

(本文编辑: 郜桂菊)