

慢性乙型重型肝炎的抗病毒治疗

王融冰 孙凤霞 江宇泳 周桂琴 王晓静 王宪波 司马奋强

【摘要】 目的 分析慢性乙型重型肝炎抗病毒治疗的体会,以提高其抢救成功率。**方法** 运用流行病学调研方法,分析2007年传染病专科医院147例慢性乙型重型肝炎患者的救治结果,并报告抗病毒治疗对提高生存率的影响。**结果** 慢性乙型重型肝炎内科治疗的病死率约42.86% (63/147),较核苷(酸)类抗病毒药物应用前显著下降;符合纳入标准、入院超过2周的115例患者中使用核苷(酸)类抗病毒治疗者达87.83% (101/115),病死率为26.96% (31/115)。本组病例既往抗病毒治疗过程中发生慢性重型肝炎者25例,占21.74% (25/115)。**结论** 抗病毒治疗可显著降低慢性乙型重型肝炎患者的病死率;需对抗病毒治疗过程中的慢性乙型肝炎患者加强长期监护,杜绝发生与抗病毒治疗相关的重型肝炎。

【关键词】 慢性乙型肝炎;重型肝炎;抗病毒治疗;病死率

Analysis on antiviral therapy in severe chronic hepatitis B patients WANG Rong-bing, SUN Feng-xia, JIANG Yu-yong, ZHOU Gui-qin, WANG Xiao-jing, WANG Xian-bo, SIMA Fen-qiang. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: WANG Rong-bing, Email: n-y@tom.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effects of antiviral therapy on severe chronic hepatitis B. **Methods** All 147 cases with severe chronic hepatitis B were included in this study, who were hospitalized patients in Beijing Ditan Hospital in 2007. Outcomes and fatality rate were documented. **Results** The mortality rate was 42.86% (63/147). Total of 115 cases stayed in hospital for more than two weeks and the mortality rate was 26.96% (31/115). About 87.83% (101/115) patients received antiviral therapy during antiviral therapy, 21.74% patients (25/115) developed to severe chronic hepatitis. **Conclusions** Antiviral therapy can remarkably decrease the mortality rate of patients with severe chronic hepatitis B. More attention should be paid to the patients with chronic hepatitis B who received antiviral therapy in order to reduce the incidence of severe chronic hepatitis.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2010.02.008

作者单位:100015 首都医科大学北京地坛医院(王融冰、孙凤霞、江宇泳、周桂琴、王晓静、王宪波);北京中医药大学(司马奋强)

通讯作者:王融冰,Email:n-y@tom.com

【Key words】 Chronic hepatitis B; Severe hepatitis; Antiviral therapy; Mortality rate

慢性乙型重型肝炎病死率较高,随着核苷(酸)类抗病毒药物的广泛使用,慢性乙型重型肝炎患者的预后明显改善,发病率相应降低,救治成功率也得到了提高。为此,有必要对慢性乙型重型肝炎抗病毒治疗现状作客观分析,寻找规律,进一步提高治疗水平。现将本院2007年1月至12月收治的慢性乙型重型肝炎患者的抗病毒治疗情况简要报告如下。

资料与方法

一、病例选择

选择2007年1月至12月在本院住院治疗的慢性乙型重型肝炎、慢性肝衰竭患者,年龄、性别不限。如有重复住院者采集最近一次资料。排除以消化道出血入院者、孕产妇、接受肝移植或使用人工肝支持系统者,共有147例进行了内科治疗。排除2周内死亡或自动出院者,将住院治疗时间 ≥ 2 周者纳入分析,共计115例。

二、方法

临床诊断以中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学分会2000年修定的“病毒性肝炎防治方案”^[1]为依据。采用流行病学调查方法,将现住院患者作序贯登记,对既往病例做病案统计。依次记录入组病例的人口自然项目、病原检测指标、治疗方法、治疗(含抗病毒)情况及8周后数据为终点数据,重点观察病死率。

进行常规保肝、生命支持、对症处理、核苷(酸)类特异抗病毒药物品种不限、中医方药不限。由于目前无明确慢性重型肝炎抗病毒治疗的病毒载量指标,根据本院近年治疗体会,并参考欧美治疗肝硬化的病毒载量指标,本组实施核苷(酸)类抗病毒治疗的病毒载量定为HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ 拷贝/ml。

病原检测用微粒子方法(雅培试剂),HBV DNA用PCR方法(匹基公司),肝功能检测用全自动生化仪(日立公司)。

对登记资料进行归类分析和 χ^2 检验,用SPSS 10.0统计软件进行分析。

结 果

一、病例纳入情况

147例慢性重型肝炎患者接受内科治疗后,在2周内死亡及自动出院者共32例,对其余入院治疗时间 ≥ 2 周者共115例进行分析,其中男99例(86.09%),女16例(13.91%);患者年龄最小20岁,最大77岁,中位年龄(45.90 \pm 13.99)岁。

二、抗病毒药物使用情况

入院前用干扰素者4例,用拉米夫定者16例,并均在使用过程中发生重型肝炎;在使用阿德福韦酯过程中发生重型肝炎者5例,经抗病毒治疗无效而发生重

型肝炎者共 25 例,占全部患者的 21.74% (25/115)。

入院后用拉米夫定者 56 例,恩替卡韦 39 例,使用阿德福韦酯者 15 例(含与拉米夫定联合用药),合计使用抗病毒药物治疗者共 101 例,占 87.83% (101/115)。

三、内科治疗病死率分析

将住院不足 2 周而死亡病例及因治疗无望自动出院者均视为死亡,内科治疗病死率约 42.86% (63/147)。住院治疗超过 2 周纳入分析的 115 例中 8 周存活率 73.04% (84/115),死亡 31 例,病死率 26.96% (31/115),前两组比较有统计学意义($P < 0.01$)。101 例抗病毒治疗者中 8 周后存活 81 例,存活率 80.20%,死亡 20 例,病死率 19.80% (20/101),后两组比较无统计学意义。

四、死亡患者治疗分析

31 例死亡者中使用拉米夫定者 7 例,使用恩替卡韦者 9 例,单用阿德福韦酯者 4 例。因抗病毒药物使用时间短,未达到临床效益的 15 例和未用抗病毒治疗的 14 例死亡者,可视为未经抗病毒治疗,约占 93.55% (29/31)。101 例抗病毒治疗者中虽然 5 例经抗病毒治疗有效,但仍然死于慢性重型肝炎及其并发症。

死亡病例中使用拉米夫定或恩替卡韦比例相当,分别是 7/31 和 9/31;其中因疗程短未能发挥疗效者分别为 4/7 和 7/9,因数据较少未进行统计学比较。因阿德福韦酯临床显效时间慢,不宜与其他药物进行比较分析。

讨 论

本研究中的慢性乙型重型肝炎人群以中年男性为主。在传染病医院进行抗病毒治疗早、意识强,本组大多数患者及时进行了抗病毒治疗,单纯内科治疗病死率显著下降至 26.96% ~ 42.86%,而既往重型肝炎病死率高达 70%^[2],抗病毒治疗的应用是病死率明显下降的原因。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基础的重型肝炎患者,其病毒载量普遍低于慢性乙型肝炎患者^[2]。本组调查还显示,患者如能及时得到住院治疗,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。死亡病例中未用抗病毒药物及应用时间未达到临床起效时间者占大多数,也凸显了核苷(酸)类药物抗病毒治疗在慢性重型肝炎的重要价值^[3]。

慢性重型肝炎病程一般不超过 6 个月,但住院后患者救治成功与否多在 2 个月内显现,限于患者住院时间有限,本研究只取 8 周生存率数据,如超过 8 周死亡则要考虑并发症或其他原因。文中病死率只说明本组情况,不能完全反映慢性重型肝炎的病死率,难以对重型肝炎进行随机对照研究。

抗病毒治疗的方法和药物选择适应证非常重要,如何使抗病毒治疗获得最大效益值得临床医生关注。在 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》中明确指出失代偿期肝硬化患者是干扰素的禁忌证^[4],对于干扰素治疗者必须事先作肝功能和炎症活动情况评估,严格监测不良反应,防止重型肝炎发生。拉米夫定在亚太地区的多中心、大样本研究说明,抗病毒治疗可使患者病情长期稳定,慢性乙型重型肝炎发生率

随之显著下降,但因病毒变异引发的重型肝炎已成为棘手问题^[5],虽然数量很少,但随着抗病毒治疗的推广将会增多,必须引起高度重视。对已用抗病毒治疗并获得较好疗效的患者应加强随访,便于及早发现耐药征兆,及时处理,避免重型肝炎的发生。一旦在抗病毒治疗过程中发生重型肝炎,应选择快速或联合用药,建议原用药物与新增药物联合使用一段时间,维持到新增药物临床见效,避免停用原药后引起原已被抑制的病毒株重新活跃,再次引发肝损伤。因此,初治患者应将高效低耐药的药物作为首选。由于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。

慢性乙型肝炎抗病毒治疗起效后,部分患者会出现一过性免疫损伤加重的表现^[6],重型肝炎也会有这一过程,在病程早期选用快速高效药物不需顾忌,但中晚期选用药物需进行分析,尽量不加重相关免疫损伤。故在坏死进展期使用高效药或剂量加倍时,需配合保肝辅助治疗。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,将成为一个新的研究观察点。

抗病毒治疗无疑是提高慢性乙型重型肝炎成功率的关键,但不能挽救所有患者,肝衰竭末期患者功能形态的衰竭远非通过抑制病毒可以缓解。虽然有的患者为低病毒载量,病毒并非肝衰竭的主要原因,因而抗病毒治疗效果较差,多在发病后短期内死亡。因此,对肝衰竭患者生命的维护、并发症的治疗、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。目前抢救重型肝炎的积极抗病毒治疗配合经典的生命支持、中西医结合的方法仍是治疗慢性乙型重型肝炎的首选。肝移植技术虽然完善,但应用有限,其他疗法尚需循证医学证据来进一步证明其疗效。

近年关于肝炎与免疫的研究取得了新进展,明确了增加肝脏NK细胞的杀伤性和IFN分泌可明显促进小鼠肝衰竭,学者们还发现一个新基因即fg12(纤维介素凝血酶原酶)在重型肝炎的发病机制中起到关键作用^[7]。目前针对重型肝炎的免疫治疗方法、药物、力度尚不能满足临床需要,但部分药物的选用及在病程不同时段对免疫功能的不良影响应引起重视。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.
- 2 叶维法,钟振义,主编. 肝炎学大典. 天津:天津科学技术出版社,1996:698.
- 3 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重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志,2006,14:643-646.
- 4 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- 5 周福元,隋礼丽,骆抗先. 重型肝炎与乙型肝炎病毒变异关系的研究. 中华肝脏病杂志,1998,6:252-253.
- 6 王福生,陈巍巍. 肝脏免疫与慢性乙型肝炎抗病毒治疗. 中华肝脏病杂志,2008,16: 81-83.
- 7 宁琴. 机体免疫在重度肝炎、暴发性肝衰竭与慢加急性肝衰竭中的作用. 国际肝病每日新闻-第四届港沪国际肝病会议(第10版),2008:6.

(收稿日期:2009-03-05)

(本文编辑:孙荣华)

王融冰,孙凤霞,江宇泳,等. 慢性乙型重型肝炎的抗病毒治疗[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):162-165.