

糖皮质激素治疗乙型肝炎早期肝衰竭的疗效观察

李林芳, 吴春晓, 杨晴

(广东省珠海市人民医院, 广东 珠海 519000 E-mail: 30191065@qq.com)

摘要: **目的** 探讨糖皮质激素治疗乙型肝炎早期肝衰竭的临床疗效。**方法** 将 48 例乙型肝炎早期肝衰竭患者随机分为激素治疗组(治疗组)26 例和非激素治疗组(对照组)22 例, 两组均行护肝、退黄、促肝细胞生长、抗乙型肝炎病毒、血浆支持等综合治疗; 在此基础上激素治疗组加用 1 mg/(kg · d) 甲基强的松龙静滴, 3 d 后逐渐减量, 并持续至 2 周后停用, 观察两组消化道症状及丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA)的变化。**结果** 治疗组病死率较对照组低, 差异有统计学意义; 治疗组治疗后 1 周、2 周、4 周与对照组比较 ALT、TBIL、PTA 差异均有统计学意义; 治疗组消化道出血、感染发生率与对照组比较, 差异无统计学意义。**结论** 糖皮质激素用于乙型肝炎早期肝衰竭疗效明显, 不良反应小。

关键词: 乙型肝炎; 肝功能衰竭; 糖皮质激素类

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)03-0274-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.03.010

The clinical efficacy of glucocorticoid in the treatment of hepatitis B-related early-stage liver failure

Li Linfang, Wu Chunxiao, Yang Qing

(Zhuhai Municipal People's Hospital, Zhuhai 519000, Guangdong, China

E-mail: 30191065@qq.com)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of glucocorticoid in the treatment of hepatitis B-related early-stage liver failure. **Methods** Forty-eight patients with hepatitis B-related early-stage liver failure were randomly divided into a hormone therapy group (the treatment group) with 26 cases and non-hormone treatment group (the control group) with 22 cases. Both groups received comprehensive treatment such as liver protection, treating jaundice, promoting hepatocyte growth, anti-hepatitis B virus, plasma support, etc. On this basis, the hormone therapy group were added with intravenous methylprednisolone 1 mg/(kg · d), gradual reduction after 3 days, and hormone was used two weeks continuously till the end. The observation of gastrointestinal symptoms and alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), prothrombin activity (PTA) changes were done for two groups patients. **Results** The treatment group had lower mortality rate than the control group, the comparison between the two groups showed statistical difference; one week, two weeks and four weeks after treatment, comparison of ALT, TBIL, PTA in the treatment group with the control group yielded statistically significant differences. Comparison of the incidence rates of gastrointestinal bleeding and infection in the treatment group with the control group was done, but there was no statistical difference. **Conclusion** Glucocorticoid for hepatitis B-related early liver failure is obviously effective with less side effects.

Key words: hepatitis B; liver failure; glucocorticoids

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生障碍或失代

偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群,病死率高。目前,肝衰竭临床救治依然相当困难,内科多采用综合支持治疗,糖皮质激素是治疗重型肝炎肝衰竭的方法之一,但糖皮质激素治疗重型肝炎肝衰竭应用的时机、剂量及疗程临床上存在争议。本研究在以恩替卡韦抗乙肝病毒基础上,早期应用糖皮质激素治疗 26 例肝衰竭患者,取得较好疗效,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2012 年 7 月~2015 年 10 月我院感染科住院治疗的乙型肝炎早期肝衰竭患者 48 例,纳入标准:早期肝衰竭的诊断符合《肝衰竭诊治指南(2012

年版)》^[1],年龄在 18~60 岁,明确为乙型病毒性肝炎患者。排除标准:排除同时有甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及其他病毒感染,排除合并酒精性、自身免疫性、胆汁淤积性肝病,排除恶性肿瘤、结石等因素导致高胆红素血症,排除活动性出血、感染等激素使用禁忌证的患者。对入选患者采用简单随机分组分为激素治疗组(治疗组)26 例和非激素治疗组(对照组)22 例。两组患者年龄、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA)和乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBVDNA)比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

表 1 两组患者基本资料和指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	ALT (u/L)	TBIL (μ mol/L)	HBV DNA (log10copies/ml)	PTA (%)
治疗组	26	48.61 $\pm$ 12.41	780.61 $\pm$ 302.42	292.62 $\pm$ 143.58	6.94 $\pm$ 1.62	36.26 $\pm$ 12.21
对照组	22	47.26 $\pm$ 14.13	768.62 $\pm$ 232.43	286.58 $\pm$ 128.63	6.94 $\pm$ 1.62	35.31 $\pm$ 12.17
<i>t</i>		0.76	0.59	1.08	1.13	1.01
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法 对照组给予恩替卡韦抗病毒,并予甘草酸、还原型谷胱甘肽、S 腺苷蛋氨酸、促肝细胞生长素等护肝、退黄、促进肝细胞再生,并积极应用血浆、白蛋白支持,补充能量,治疗组在对照组的基础上加用甲基强的松龙 1 mg/(kg·d)静脉滴注,3 d 后逐渐减量,激素治疗 2 周后停用,并根据病情继续护肝、退黄等对症支持治疗。

1.3 观察指标 治疗过程中严密观察患者临床症状,包括出血倾向、肝性脑病、腹水、感染、黄疸消长等情况。分别于治疗后 1 周、2 周、4 周检查血清 ALT、TBIL、PTA,并于治疗后 4 周进行 HBVDNA 检测。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善和转归 治疗组 22 例(84.62%)症状迅速得到改善,症状改善时间平均为 3 d,对照组 14 例(63.64%)得到改善,症状改善时间平均为 6 d。对照组 8 例(36.36%)患者死亡,而治疗组 2 例(7.69%)死亡,两组患者病死率差异有统计学意义($\chi^2=4.328$, $P=0.037$)。其中对照组死亡病例中,6 例死于肝性脑病,2 例死于感染;而治疗组中 1 例死于感

染,1 例死于激素停用后黄疸反弹上升后合并肝性脑病。

2.2 两组 ALT、TBIL、PTA 指标改善比较 两组患者治疗前血清 ALT、TBIL、PTA 对比差异无统计学意义;治疗后 1 周、2 周、4 周 ALT、TBIL、PTA 与对照组比较差异均有统计学意义,见表 2。治疗 1 个月后两组复查乙肝病毒定量,均为阴性,比较治疗前均有明显下降,但两组间下降差异无统计学意义($t=0.08$, $P>0.05$)。治疗组激素停药后有 2 例出现胆红素反弹,最高至 460 μ mol/L,后继续护肝、退黄、血浆支持等对症治疗,其中 1 例逐渐恢复。

表 2 两组患者血 ALT、TBIL 和 PTA 变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT(u/L)	TBIL(μ mol/L)	PTA(%)
治疗组			
基线	780.61 $\pm$ 302.42	292.62 $\pm$ 143.58	36.26 $\pm$ 12.21
1 周	630.32 $\pm$ 286.45 ^{ab}	242.33 $\pm$ 112.42 ^{ab}	39.33 $\pm$ 12.42 ^{ab}
2 周	456.57 $\pm$ 243.62 ^{ab}	183.58 $\pm$ 87.22 ^{ab}	46.28 $\pm$ 13.43 ^{ab}
4 周	120.32 $\pm$ 76.23 ^{ab}	92.46 $\pm$ 45.58 ^{ab}	62.33 $\pm$ 19.78 ^{ab}
对照组			
基线	768.62 $\pm$ 232.43	286.58 $\pm$ 128.63	35.31 $\pm$ 12.17
1 周	720.33 $\pm$ 310.48 ^a	262.59 $\pm$ 132.68 ^a	37.12 $\pm$ 12.42 ^a
2 周	530.58 $\pm$ 243.62 ^a	212.62 $\pm$ 103.24 ^a	39.13 $\pm$ 15.88 ^a
4 周	221.62 $\pm$ 231.63 ^a	123.58 $\pm$ 77.34 ^a	45.12 $\pm$ 18.42 ^a

注:与本组基线相比,a: $P<0.05$,与对照组同时段相比,b: $P<0.05$

2.3 两组并发症发生率比较 治疗组消化道出血、感染、腹水及肝性脑病等并发症发生率与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组并发症发生情况 (n,%)

组别	n	消化道出血	感染	腹水	肝性脑病
治疗组	26	8(30.76)	10(38.46)	4(15.38)	2(7.69)
对照组	22	6(27.27)	7(31.81)	5(22.73)	4(18.18)
χ^2		0.071	0.230	0.077	0.432
P		0.791	0.632	0.781	0.511

3 讨论

在我国,乙型肝炎肝衰竭尤为突出,肝衰竭发病机制十分复杂,依据三重打击学说^[2]:机体持续性遭受到免疫损伤、缺血缺氧损伤和内毒素血症等三重打击,其中,乙肝病毒诱发机体产生的超强免疫应答在早期肝衰竭的发生、发展中起重要作用,与其预后密切相关,因此,大量学者^[3-6]认为肝衰竭早期患者的救治,有效抑制过度放大的免疫反应,可阻止病情进一步进展,有利于从根本上降低肝衰竭的死亡率。但部分学者并不支持糖皮质激素治疗重型肝炎肝衰竭,骆抗先教授^[7]认为糖皮质激素可抑制机体免疫功能,增加感染危险性,并可诱发乙肝病毒活跃复制,使病情进一步加重。

本研究中采用甲基强的松龙治疗早期肝衰竭取得了良好的疗效,治疗组病死率减低,并且 ALT、TBIL、PTA 改善均较对照组明显。然而激素治疗过程中消化道出血、感染并发症发生率并未增加。本组研究进一步证实糖皮质激素治疗早期肝衰竭的有效性,本组患者抓住了肝衰竭早期这一治疗时机,小剂量、短程用药,取得良好效果并且未出现严重不良反应。另外,两组病例均使用恩替卡韦抗乙肝病毒治疗,1 个月后复

查乙肝病毒定量,均有明显下降,并对比差异无统计学意义,遂考虑,在早期肝衰竭患者,早期使用抗病毒药物的基础上使用激素治疗,并不诱发乙肝病毒的复制。但本研究中治疗组糖皮质激素均在 2 周时停药,并在停药过程中,2 例患者出现胆红素反弹,最高达 460 $\mu\text{mol/L}$,继续护肝、退黄、血浆支持等治疗,其中 1 例患者仍进行性加重死亡,遂考虑对于早期肝衰竭激素的治疗停药时机仍考虑需个体化治疗,具体停药时机需更大样本病例进行统计分析。并且本研究中两组死亡原因均为肝性脑病及感染,但因样本量尚少,两组死亡原因差别是否有意义需更大样本病例分析。

参考文献:

[1] 中华医学会感染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. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2013,16(3):177—183.

[2] 叶一友,高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 中华肝脏病杂志,2009,17(8):638—640.

[3] 宁琴. 乙型肝炎重症化研究现状和发展趋势[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(2):81—84.

[4] 段钟平. 重型肝炎及肝衰竭实验与临床研究的部分进展[J]. 传染病信息,2007,20(3):135—138.

[5] 王宇明. 重型肝炎的内科治疗[J]. 中华肝脏病杂志,2001,9(4):243—245.

[6] 吴锦瑜,黎明,张华. 糖皮质激素治疗对早期肝衰竭患者转归的影响[J]. 南方医科大学学报,2011,31(3):554—556.

[7] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2006:0—7.

收稿日期:2016—02—19;修回日期:2016—05—19