

核苷类似物停药致肝功能衰竭死亡1例

顾生旺(解放军第82医院 感染内科, 江苏 淮安市 223001)

LAM、ADV、ETV、LdT等核苷(酸)类似物口服抗HBV治疗是乙型肝炎、肝硬化患者最基本与最常用的治疗,患者的治疗与定期复查依从性直接与治疗效果密切相关,擅自停药导致乙型肝炎复发甚至死亡屡见不鲜,本研究报告1例并进行相关文献复习,企图唤起更多传染病科、消化科等临床医生的高度关注,尽力避免核苷类似物停药致肝功能衰竭相关死亡的发生,确保患者用药安全。

1 病例资料

1.1 主诉 患者,男性,50岁,已婚,因“腹胀、纳差、尿少、尿黄20余天”于2014年1月25日门诊以“重症乙型肝炎,肝硬化失代偿”收入院。

1.2 现病史 患者患乙型肝炎15年,间断服用中药、保肝降酶药与核苷(酸)类似物抗病毒治疗,有腹胀、纳差等症状时服药,症状好转后自行停药。2013年8月曾服ADV抗病毒28天后自行停药。2014年1月初,因腹胀、纳差、尿黄伴发热38.5℃,在淮安市某区中医院口服ADV、ETV联合抗病毒,静滴复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、头孢哌酮舒巴坦等治疗,TBil由75.3 μmol/L升至100.4 μmol/L,ALB由28 g/L降至26 g/L。2014年1月20日腹部彩色多普勒超声示肝硬化伴腹水(液性暗区76 mm)、胆囊壁粗糙、脾大。因腹胀纳差尿少尿黄持续20多天,门诊以“重症乙型肝炎,肝硬化失代偿”收入院。患者发病以来,进食少,睡眠少,无明确肝区疼痛,陶土便,皮肤瘙痒,体重无明显下降。

1.3 入院后诊疗经过 入院后查体体温38.5℃,血压130/80 mm Hg,神志清,皮肤巩膜重度黄染,腹部膨隆,腹围89 cm,肝区叩击痛(+),全腹无压痛,反跳痛,肝肋下未触及,脾肋下平脐,移动性浊音阳性,双下肢无水肿。经还原型谷胱甘肽、前列地尔、泮托拉唑、头孢西丁钠、奥曲肽、促肝细胞生长素、人血ALB、PLA等综合治疗,体温正常,腹水减少,但有一过性肝性脑病,黄疸明显加重。2014年2月2日,TBil 719.5 μmol/L,DBil 352.5 μmol/L,ALB 28.7 g/L,BG 7.3 mmol/L。2014年2月7日,血WBC $11.16 \times 10^9/L$,中性细胞比率88%,PLT $23 \times 10^9/L$;TBil 1404 μmol/L,DBil 1160 μmol/L,ALB 27 g/L,GLU 6.3 mmol/L,Na 126.4 mmol/L;腹部彩色多普勒超声示肝硬化腹水(右下腹最大深度62 mm),门静脉15 mm,反应性胆囊炎,脾静脉11 mm,脾大(长径172 mm、肋间厚

62 mm),应用腺苷蛋氨酸1000 mg/天,应用3日。2014年2月10日,TBil 906.4 μmol/L,DBil 478.4 μmol/L,ALB 29.8 g/L,BG 10.4 mmol/L,血氨39 μmol/L,AFP 0.8 ng/ml。2014年2月13日,南京81医院专家会诊,诊断为“慢加急性肝功能衰竭,乙型肝炎,肝硬化失代偿,门静脉高压,重度脾功能亢进”。2014年2月14日下午患者死亡。

1.4 既往史 否认“结核、伤寒、脑炎”等传染病病史,无食物及药物过敏史,否认重大手术及外伤史。

1.5 辅助检查 2014年1月25日,血常规Hb 121 g/L,WBC $6.76 \times 10^9/L$,PLT $10 \times 10^9/L$;尿胆红素(2+);便常规正常;肝功能:TBil 215.2 μmol/L,DBil 106.9 μmol/L,ALB 22.3 g/L,GLO 25.1 g/L,ALT 28 U/L,AST 27 U/L,CHE 2200.3 U/L,TBA 34.9 μmol/L,BG 6.2 mmol/L,K 4.12 mmol/L,Na 131 mmol/L;肾功能:Cr 63 μmol/L,BUN 8.8 mmol/L,UA 115 μmol/L;AFP 4.1 ng/ml,PT 55.2秒;Pa 11.3%;HBsAg 2920 IU/ml,HBeAb 2.0 CI,HBeAb 2.0 CI;HBV DNA弱阳性;彩色多普勒超声示肝硬化腹水、脾静脉增宽、反应性胆囊炎、胆囊内胆泥淤积、脾大。胸部X线片示支气管炎。心电图示窦性心动过缓、低电压。

2 讨论

2.1 核苷类似物停药致肝功能衰竭的临床特点 笔者经治另2例肝衰竭,均为男性且有过度疲劳史,分别39岁和36岁,前者停用LAM改服中药半年,乏力纳差尿黄10日,经保肝退黄抗病毒治疗病情稳定,转南京81医院行2次人工肝,未等到肝移植去世;后者停用ADV 3个月,乏力、纳差、腹胀、尿黄1周入院,TBil 259.6 μmol/L,ALT 775 U/L,AST 1020 U/L;PT 35.6秒,Pa 19.7%,AFP 79.4 ng/ml,HBV DNA 2.9×10^7 拷贝/ml。入院第5日烦躁昏迷;经前列地尔、异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、HGF、迈普欣、苦参碱等治疗病情一度好转,住院15日复查TBil 569.1 μmol/L,ALB 27 g/L,ALT 352.4 U/L,AST 400 U/L;AFP 140.9 ng/ml,PT 51.5秒,Pa 12.38%,HBV DNA 1.72×10^5 拷贝/ml,准备转院当夜,患者突然死亡。

查阅近8年相关文献,总结核苷(酸)类似物停药致肝功能衰竭的临床特点如下:①以中年男性为主,35~50岁;②不规则服药、自行停药主^[1](92%以上);③有过度疲劳或突发性精神打击(如亲人去世、夫妻离异);④抗病毒治疗前基础状态差、病情较重或已发展为肝硬化;⑤停药后1~6个月发生明显全身乏力、纳差、腹胀、恶心呕吐、尿黄等症

状, ADV停药时间较短, ETV、LdT、LAM停药时间较长发生肝衰竭; ⑥停药后肝炎复发越早, 肝功能损害程度越大; ⑦血清总胆红素进行性升高($261 \sim 1400 \mu\text{mol/L}$), 胆酶分离明显, $\text{ALB} < 28 \text{ g/L}$, Pa 明显下降($19.7\% \sim 11.3\%$); ⑧病情进展快, 多合并腹水、肝性脑病、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、多脏器衰竭^[2-7]等; ⑨虽经及时、积极、强效抗病毒药物, 输新鲜血浆、腺苷蛋氨酸、前列地尔、非生物人工肝治疗均难以挽救患者生命, 多数患者半个月左右去世。

核苷(酸)类似物停药相关肝功能衰竭的机制为肝细胞核内ccc DNA的存在, 停药一段时间后HBV再度活跃复制与机体免疫功能相互作用的结果; 疲劳与心情不好或精神受打击, 其他合并肝功能损害的事件为诱因; HBV DNA上升是诱因, 机体对HBV DNA上升所产生的免疫反应强度与肝功能损害的严重程度正相关^[2]。HBV DNA上升越快, 越易引起机体超强的免疫反应^[8]。梁延秀等^[9]称81例患者达标停药后, 有36例(44.4%) 1年内复发。耐药复治、有乙型肝炎家族史、病毒学应答时间晚、停药时高水平HBsAg $> 150 \mu\text{g/L}$ 是导致NA治疗停药后复发的主要因素。对此类患者治疗达标后应适当延长疗程, 巩固疗效。2007年美国肝病学会(AASLD)《慢性乙型肝炎的临床指南》^[10]对于核苷(酸)类药物抗病毒治疗疗程建议为HBeAg阳性CHB治疗需要持续到患者达到HBeAg血清学转换, 并且在抗-HBe出现后继续完成6个月的巩固治疗后方可停药; 停药后需密切随访以防复发; HBeAg阴性CHB治疗需要持续到患者达到HBsAg消失; 代偿性肝硬化患者需要长期治疗^[1,3], 即使HBsAg及HBV DNA低于检测下限, 亦不能完全排除体内仍残存HBV, 抗病毒治疗应持续至HBsAg血清学转换。

2.2 核苷类似物停药致重症肝炎肝衰竭的机制及危险因素 黄庆华等^[6]认为LAM停药后易复发, 治疗前肝功能损害严重者, 复发后易出现肝功能失代偿, 肝功能衰竭死亡1例。再次应用LAM短期疗效与初次治疗相似。包括ADV、ETV、LdT^[11]等所有核苷(酸)类似物抗病毒药停药后均可发生肝衰竭, 肖扬等^[5]认为多次抗病毒治疗无效的CHB患者, 坚持联合抗病毒治疗可能阻止或延缓病情进展。

总之, 核苷类似物停药致慢加急性重症肝炎肝功能衰

竭病死率高且抢救困难, 重在密切医患关系, 通过微信、手机短信、电话、电子邮件、家访等多种手段, 医生护士与患者及家属共同预防和提高乙型肝炎患者抗病毒治疗依从性^[12,13], 避免或尽可能减少患者自行停药, 加强乙型肝炎抗病毒治疗患者的随访和肝病科普咨询与宣传工作。

参考文献

- [1] 叶志典, 周福元. 核苷类药物停药后慢性乙型肝炎复发的临床特点[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 14: 28-29.
- [2] 罗杰, 李向永, 吴元凯, 等. 国产试剂HBV DNA检测下限与核苷(酸)类似物停药后乙肝复发的分析[J]. 广东医学, 2013, 4: 544-546.
- [3] 李雅静, 董培玲, 张斌, 等. 阿德福韦治疗慢性乙型肝炎停药后肝功能衰竭1例[J]. 中国新药杂志, 2008, 10: 887-888.
- [4] 周伟, 高庆伟, 韩光. 慢性乙型肝炎患者接受核苷类似物抗病毒治疗发生耐药后停药临床分析[J]. 健康大视野, 2013, 9: 35.
- [5] 肖扬, 卢成鸿, 江山, 等. 多次抗病毒治疗无效的慢性乙型肝炎患者停用抗病毒药物后的联合治疗[J]. 肝脏, 2011, 1: 23-26.
- [6] 黄庆华, 林国贤, 林玉英, 等. 38例拉米夫定停药后肝炎临床分析[J]. 泰山医学院学报, 2006, 8: 719-721.
- [7] 邢海玲, 徐立新. 拉米夫定停药后肝炎32例分析[J]. 中国现代医生, 2008, 6: 103-105.
- [8] 王宇明. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的停药问题[J]. 中华临床感染病杂志, 2010, 2: 68-72.
- [9] 梁延秀, 江建宁, 苏明华, 等. 核苷(酸)类似物抗乙型肝炎病毒达到治疗终点标准停药后复发的相关因素分析[J]. 中华传染病杂志, 2011, 5: 276-281.
- [10] 成军. 肝脏病和感染病诊疗指南2012[M]. 第1版. 北京: 中华实验和临床感染病杂志(电子版)编辑部, 2012: 22.
- [11] 朱萍. 不当停用核苷类药物致肝衰竭死亡2例[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2012, 3: 216-217.
- [12] 顾生旺, 赵兵, 刘欢, 等. 不同剂量阿德福韦酯停药后肝炎91例临床分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 4: 29-32.
- [13] 顾生旺, 赵兵, 焦峰, 等. Excel联合手机短信提高阿德福韦酯个体化治疗慢性乙型肝炎患者依从性[J]. 肝脏, 2013, 9: 620-623.

收稿日期: 2014-04-11