

慢性乙型重症肝炎预后的影响因素

杨启, 胡蓉, 曾义岚, 张琼, 毛创杰 (成都市公共卫生临床医疗中心 一病区, 成都 610016)

摘要: 目的 探讨慢性乙型重症肝炎患者预后的影响因素。方法 回顾性分析2014年6月至2015年2月就诊于成都市公共卫生临床医疗中心的慢性乙型重症肝炎患者197例, 将治疗后好转的132例患者作为对照组, 治疗后恶化死亡的65例患者作为观察组, 观察两组患者合并饮酒史, 凝血酶原时间延长、甲胎蛋白动态变化、乙型肝炎病毒载量变化的差异。结果 两组患者合并饮酒史 ($P = 0.003$)、凝血酶原时间延长 ($P = 0.032$)、甲胎蛋白动态变化 ($P = 0.001$)、乙型肝炎病毒载量变化存在显著性差异 ($P = 0.007$)。结论 合并饮酒史、凝血酶原时间延长、甲胎蛋白缺乏动态变化、乙型肝炎病毒载量降低速率慢均影响慢性乙型重症肝炎患者的预后。

关键词: 重症肝炎, 慢性, 乙型; 凝血酶原时间; 甲胎蛋白; 乙型肝炎病毒载量

Influence factors of prognosis of chronic severe hepatitis B

YANG Qi, HU Rong, ZENG Yi-lan, ZHANG Qiong, MAO Chuang-jie (Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610016, China)

Abstract: Objective To explore the influence factors of prognosis of chronic severe hepatitis B. **Methods**

Total of 197 patients with chronic severe hepatitis B from June 2014 to February 2015 in Public Health Clinical Center of Chengdu were retrospectively analyzed. All the patients were divided into two groups, 132 cases improved after treatment were in control group and 65 patients who died of deterioration were in observation group. The duration of the combination, the extension of prothrombin time, the dynamic changes of alpha fetoprotein, and the changes of HBV DNA load of the two groups were observed and compared. **Results** There were significant differences in the changes of alcohol consumption ($P = 0.003$), prothrombin time ($P = 0.032$), the dynamic changes of the fetal protein ($P = 0.001$) and HBV DNA load ($P = 0.007$) in both groups.

Conclusion The alcohol intake, prothrombin time prolonged, AFP lack of dynamic changes, and hepatitis B virus load decreased slowly are the influence factors of the prognosis of chronic severe hepatitis.

Key words: Chronic severe hepatitis B; Prothrombin time; AFP; HBV DNA load

重症肝炎是由外来的损害因子侵入机体或体内的代谢紊乱、循环障碍及免疫反应等诸多因素导致的肝细胞大块或亚大块坏死, 同时肝细胞再生不足所引起的肝功能严重受损的综合征。临床表现凶险复杂, 肝脏迅速缩小, 黄疸进行性升高, 凝血功能障碍, 并伴有肝性脑病、原发性腹膜炎等严重并发症, 病死率高。重症肝炎病因较多, 不同地区病因构成差异较大, 欧美等发达国家排名前几位的分别是药物中毒、丙型肝炎、酒精性中毒, 而发展中国家以病毒性肝炎多见, 其次是药物和其他病毒感染, 我国乙型肝炎病毒感染约占70%~83%^[1]。重症肝炎发病机制复杂, 目前研究涉及肝细胞炎症、机体免疫功能紊乱, 肝

脏血流动力学紊乱、中性粒细胞功能缺失和全身炎症反应等, 治疗时间长、病死率高, 早期对影响预后的因素进行分析和评估具有重要意义^[2]。本研究观察患者是否合并饮酒史, 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 延长情况、甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 是否有动态变化、HBV DNA载量下降达标率等因素对患者预后的影响, 期望对临床治疗有一定的预见及指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2014年6月至2015年2月在成都市公共卫生临床医疗中心住院的慢性乙型重症肝炎患者共197例。诊断标准均符合2000年我国《病毒性肝炎防治方案》制定的诊断标准^[3]。其中男性109例, 女性88例, 年龄21~69岁, 平均 (41.6 ± 9.1) 岁。排除妊娠、生殖腺胚胎肿瘤、肝癌、服用抗

凝药物等患者。所有患者均给予保肝药物、核苷（酸）类似物抗病毒、人工肝等针对治疗及维持水电解质、稳定内环境等基础治疗；根据最后转归，将治疗后好转的132例患者作为对照组，将治疗后恶化、死亡、放弃治疗的65例患者作为观察组。

1.2 检测指标 入院当日或第2日患者空腹抽取静脉血，检测肝功能、PT、凝血酶原活动度（PTA），AFP、HBV DNA载量，于治疗1周、2周、3周时再次检测以上指标。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0软件处理，PT与AFP的检测值以 $\bar{x} \pm s$ 表示，均数比较采用 t 检验，率的比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者在合并饮酒史，HBV DNA达标率及AFP动态变化 观察组中合并饮酒史的患者（55.38%）较对照组（32.58%）多，差异具有显著统计学意义（ $\chi^2 = 9.433$ ， $P = 0.003$ ），对照组治疗过程中HBV DNA下降达标率（56.06%）显著高于观察组（35.38%）；而AFP动态变化在对照组表现更为明显，见表1。

2.2 两组患者在治疗各节点PT和AFP变化 对照组及观察组PT在治疗过程中存在显著差异，治疗3周时，对照组PT为（ 18.3 ± 1.7 ）s，观察组为（ 23.6 ± 2.4 ）秒，对照组较观察组显著缩短（ $t = 17.868$ ， $P = 0.001$ ），提示PT与疾病预后相关。对照组中AFP变化呈现先升高后下降趋势，而观察组中多见AFP逐渐下降，见表2。

3 讨论

众所周知，饮酒可造成肝脏的慢性损伤。肝脏是酒精代谢降解的主要场所，95%的乙醇在肝脏代谢，乙醇代谢产生的活性氧，导致脂质过氧化、线粒体谷胱甘肽耗竭和S-腺苷甲硫氨酸的消耗，所有

这些产物均促进肝细胞损伤；同时乙醇引起的肝脏毒性作用，可以诱导氧化应激反应，上调细胞凋亡的信号分子（TNF- α 和Fas配体），抑制生存基因（c-Met），由此诱导肝细胞凋亡信号通路启动，促进肝细胞损伤。饮酒还可导致肠道菌群失调和细菌过度生长，增加肠道通透性和细菌易位，导致感染几率上升^[4,5]；合并乙型肝炎病毒感染则可通过叠加效应等机制发挥协同作用，抑制肝细胞增值^[6]。故重症肝炎合并有长期饮酒史的患者，病情易反复、迁延，容易并发感染，预后差。

肝脏在机体凝血功能中参与了初级及次级的凝血过程，并扮演了关键角色。肝脏负责合成凝血因子II、V、VII、IX、X、XI、XII以及纤溶系统因子，并参与其激活剂和抑制剂的调节^[7]。PT是衡量外源性凝血因子功能的指标，PT延长通常表示凝血因子II、V、VII、X合成减少，在124例肝功能正常的肝病患者中切除肝脏[平均（ 667 ± 443 ）g]后发现，术后第3天有43%患者出现PT延长，术后第7天又有22%患者PT延长，平均PT值为（ 18 ± 3.8 ）秒。由此可见，慢性肝病患者的凝血系统处于一种微妙的平衡中，一旦肝脏损害，就会破坏凝血系统的平衡，造成凝血功能紊乱。因此PT延长越明显，增长速度越快，提示肝脏合成、储备、病变程度越严重^[8]。本研究观察到个别患者PT延长可早于胆红素升高，PT越长，患者预后越差，PT改善越早，恢复越快，患者预后越好。因此，PT可作为重症肝炎患者预后的独立预测指标。

乙型肝炎病毒和宿主两者相互作用，最终导致了重型乙型肝炎的发病^[9]。有研究发现乙型肝炎病毒的激活主要来源于病毒复制对机体免疫系统的控制，肝细胞损伤主要由淋巴细胞功能相关抗原-1（LFA-1）阳性细胞毒性T细胞攻击表达HBcAg和HBeAg的肝细胞所致，乙型肝炎病毒大

表1 两组慢性乙型重症肝炎患者在合并饮酒史，HBV DNA 达标率及 AFP 动态变化上的比较 [例（%）]

组别	合并长期饮酒史	治疗2周内 HBV DNA 下降 $> 2 \log_{10}$ IU/ml 或 HBV DNA $< 1 \times 10^3$ IU/ml	AFP 有动态改变
对照组（n=132）	43（32.58）	74（56.06）	79（59.85）
观察组（n=65）	36（55.38）	23（35.38）	11（16.92）
χ^2 值	9.433	7.449	32.34
P 值	0.003	0.007	0.001

表2 两组慢性乙型重症肝炎患者在治疗各节点 PT、AFP 比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	PT（s）				AFP（ μ g/ml）			
	0周	1周	2周	3周	0周	1周	2周	3周
对照组（n=132）	16.4 \pm 0.9	19.6 \pm 1.8	19.2 \pm 3.1	18.3 \pm 1.7	117.85 \pm 45.13	269.12 \pm 121.92	278.75 \pm 87.74	241.73 \pm 102.21
观察组（n=65）	16.7 \pm 1.2	21.2 \pm 1.4	23.3 \pm 4.6	23.6 \pm 2.4	106.21 \pm 32.42	87.32 \pm 65.48	59.21 \pm 47.90	39.17 \pm 17.47
t 值	1.963	6.288	7.391	17.868	1.855	11.240	18.823	15.844
P 值	0.203	0.032	0.021	0.001	0.215	0.007	0.001	0.001

量复制刺激对HBcAg/HBeAg敏感的T细胞大量增殖,引发机体过度免疫,激活肝细胞膜上的死亡受体(TNF- α 和Fas配体),而Fas广泛存在于肝细胞、胆管细胞和胆管内皮细胞等处,一旦出现激活将诱导肝窦内皮细胞、胆管细胞和肝细胞死亡,进而激发机体清除死亡细胞,该反应呈级联放大,损伤持久,同时因血栓形成,肝脏缺血缺氧,最终造成大块或亚大块肝组织坏死^[10]。因此在重症肝炎的治疗中,抗病毒治疗目的在于快速降低病毒负荷,阻断机体过度免疫,减少肝细胞死亡,防止出现多器官并发症,提高重症肝炎患者的生存率。发病前的低病毒载量及发病后迅速降低病毒载量均显著改善患者预后。一项报道证实2周内将乙型肝炎病毒载量降低2 log₁₀ IU/ml可显著增加重症肝炎患者的存活率^[11,12]。本研究也观察到给予重症肝炎患者抗病毒治疗,HBV DNA在2周内下降2 log₁₀ IU/ml甚至<1 × 10³ IU/ml的患者预后较好。我国肝衰竭指南中也建议对于慢性乙型重型肝炎患者只要其HBV DNA阳性,无论滴度高低,均建议立即使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗^[13]。

甲胎蛋白(AFP)是一种含糖蛋白,在胎儿发育生长过程中由卵黄囊和肝脏产生,分子量介于白蛋白及 α 1球蛋白之间,是白蛋白的一种早期形式。在胎儿期AFP呈现先升高后降低的趋势,妊娠30周时最高,以后逐渐降低,1周岁时与成人等同。因此AFP可作为细胞生长的监测因子,现多用于原发性肝癌的监测,但较多临床观察发现部分肝硬化患者长期出现AFP升高,甚至超越正常值数倍,但却没有发现肝癌;其他临床观察中也发现约20%晚期肝癌患者直至病故前,AFP仍未超过10 mg/L。因此有研究提出AFP在促进肝脏再生过程中处于重要地位,肝脏炎症水平及纤维化水平均为肝脏再生的直接指标,与肝脏的炎症级别及纤维化级别呈正相关。剧烈的炎症反应代表着更明显的肝细胞再生,而AFP即可在一定程度上反映肝脏的炎症及纤维化水平^[14]。因此慢性重型肝炎患者AFP的变化可以在一定程度上反映肝脏炎症、坏死及再生水平^[15]。本研究观察到预后较好患者的AFP水平呈现先升后降的变化趋势,由此可见,重型肝炎后AFP迅速升高,预示机体肝细胞炎症明显,同时肝细胞再生修复过程开始^[16],随着肝细胞破坏减少,肝细胞修复渐趋平稳,AFP浓度降低,提示预后良

好。如AFP持续升高,则提示肝细胞持续破坏,尽管有肝细胞再生,也可能出现疾病进展,如AFP持续降低,则提示肝细胞再生能力差,预后不良。

综上所述,对于合并饮酒史的重型乙型肝炎患者,应积极给予强效抗病毒药物进行治疗,并监测PT和AFP变化,以期对疾病的严重程度及预后做出正确判断,指导临床治疗,提高患者的生存时间和生存质量。

参考文献

- [1] 王融冰, 周桂琴, 江宇泳, 等. 799例重型肝炎患者的临床病原学与实验室分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 13: 655-657.
- [2] 郑盛, 杨晋辉. 慢加急性肝衰竭发病机制研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2: 61-64.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.
- [4] Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2010, 3: 178-185.
- [5] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2011, 141: 1572-1585.
- [6] Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53: 96-105.
- [7] M Senzolo, P Burra, E Cholongitas. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 7725-7736.
- [8] Weinberg L, Scurrah N, Gunning K, et al. Postoperative changes in prothrombin time following hepatic resection: implications for perioperative analgesia[J]. Anaesth Intensive Care, 2006, 34: 438-443.
- [9] 程凤英. 抗病毒治疗慢性重型乙型肝炎165例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2008, 25: 484-486.
- [10] Philips CA, Sarin SK. Potent antiviral therapy improves survival in acute on chronic liver failure due to hepatitis B virus reactivation[J/OL]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 16037-16052.
- [11] Garg H, Kumar A, Garg V, et al. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44: 166-171.
- [12] Huang K, Hu JH, Wang HF, et al. Survival and prognostic factors in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J/OL]. World J Gastroenterol, 2011, 17: 3448-3452.
- [13] 中华医学会感染病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16: 210-216.
- [14] Liu YR, Lin BB, Zeng DW, et al. Alpha-fetoprotein level as a biomarker of liver fibrosis status: a cross-sectional study of 619 consecutive patients with chronic hepatitis B[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 145.
- [15] 谷强业, 闫庆福, 丁桂林, 等. 慢性重型肝炎血清甲胎蛋白检测意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23: 131-132.
- [16] 时红波, 陈煜, 韩大康, 等. 重型肝炎患者血清肝纤维化指标及甲胎蛋白水平的动态变化及其与预后的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16: 2408-2411.

收稿日期: 2015-05-05