

抗病毒联合糖皮质激素成功救治慢加急性肝功能衰竭1例

谢伟, 张巍巍, 马晓莹, 耿长新[青岛大学附属青岛市市立医院(东院区) 消化内科, 山东 青岛 266071]

摘要: 慢加急性肝功能衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病的基础上,出现急性肝功能失代偿的临床表现。目前以内科综合治疗为主,而糖皮质激素在HBV-ACLF治疗中的价值尚有争议。现报道本院在抗感染、抗-HBV治疗基础上联合糖皮质激素成功救治的HBV-ACLF(中期)1例,供临床参考。

关键词: 肝功能衰竭; 治疗; 抗病毒; 糖皮质激素

Antiviral treatment combined with glucocorticoid therapy in treatment of acute-on-chronic liver failure: a case report

XIE Wei, ZHANG Wei-wei, MA Xiao-ying, GENG Chang-xin (Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, Shandong Province, China)

Abstract: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a clinical manifestation of acute liver failure in chronic liver disease. At present, the comprehensive treatment of internal medicine is the main method. However, the value of glucocorticoids in treatment of HBV-ACLF is controversial. In this paper, we reported the successful treatment of one case of HBV-ACLF (metaphase) with anti-infection and anti-HBV therapy combined with glucocorticoid in our hospital, which is for clinical reference.

Key words: Liver failure; Therapy, antiviral; Glucocorticoid

慢加急性肝功能衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是临床独特的肝病症候群,病情凶险,预后差,病死率高^[1]。内科综合处置是治疗ACLF的主要手段,而学术界对于糖皮质激素在HBV相关肝功能衰竭治疗中的价值尚有争议^[2,3]。近期本院经抗感染、抗病毒、糖皮质激素及血浆置换(plasma exchange, PE)等综合治疗成功救治乙型肝炎相关ACLF(中期)1例,现报道如下。

1 病例资料

患者女性,62岁,因“乏力、腹胀、尿黄1个月,肛门停止排便10天”于2014年9月27日入院。入院前1个月患者无明显诱因出现四肢乏力、腹胀,尿色逐渐加深,伴食欲减退、皮肤瘙痒,10天前出现停止排便,在外院以“肠梗阻”收住院,给予对症保守治疗无好转,遂转入我院。患者30余前行子宫切除术,5前行直结肠癌根治术,否认饮酒、毒物接触史及特殊用药史,否认免疫性、代谢性及病毒性肝炎病史。查体:皮肤、巩膜黄染,可见肝掌;腹膨隆,腹肌紧张,伴压痛、反跳痛,肝区叩击痛阳性,移动性浊音阳性,扑翼样震颤阴性。实验室检查:白细胞计数 $9.79 \times 10^9/L$,中性粒细胞74.64%;白蛋白(albumin, Alb)

24.44 g/L,总胆红素(total bilirubin, TBil)373.20 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(direct bilirubin, DBil)185.20 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)188.00 $\mu\text{mol/L}$,ALT 322.36 U/L,AST 215.66 U/L;凝血酶原时间(prothrombin time, PT)17.60秒,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)49.80%,PT国际标准化比值(PT international standardization ratio, PT-INR)1.52;甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)61.49 IU/ml;HBsAg > 250.00 IU/ml;肝纤维化指标显著升高;其他肝炎病毒标志物均阴性;腹水检查示:黄色,微混浊,白细胞计数 $42 \times 10^6/L$,多核白细胞28.60%,单核白细胞71.40%,腺苷脱氨酶正常,细菌培养阴性;腹部立位平片正常;腹部超声示:慢性肝实质损害、脾大、腹水大量、胆囊内胆汁淤积。诊断:①病毒性肝炎(慢性,乙型)慢加急性肝功能衰竭(中期);②肝硬化失代偿期,肝功能Child-Pugh C级;③自发性细菌性腹膜炎;④直结肠癌根治术后;⑤子宫切除术后。入院后给予保肝、降酶、退黄、保护胃黏膜、补充益生菌、利尿、补充白蛋白、营养支持等治疗,同时合并哌拉西林钠他唑巴坦(特治星)抗感染。经上述治疗2天后患者腹胀、腹部压痛明显减轻,恢复排便。入院第8天HBV DNA 2.16×10^3 IU/ml,遂给予恩替卡韦0.5 mg,口服,1次/天,进行抗病毒治疗。但患者肝功能衰竭持续加重,

TBil 615.30 $\mu\text{mol/L}$, PTA 44.3%, PT-INR 1.63。入院第13天给予甲泼尼龙60 mg静脉滴注冲击治疗1天, 然后改为甲泼尼龙每日40 mg静脉滴注治疗8天。此后患者尿色变浅, 皮肤、巩膜黄染逐渐减轻, 胆红素、PT-INR明显下降, 甲泼尼龙逐渐减量至每日10 mg, 口服。经甲泼尼龙治疗20天后复查TBil 260.00 $\mu\text{mol/L}$, DBil 121.80 $\mu\text{mol/L}$, IBil 138.20 $\mu\text{mol/L}$, ALT 89.06 U/L, AST 61.13 U/L, PTA 59.9%, PT-INR 1.35。此后7天胆红素无明显变化, 患者仍有腹胀、纳差等症状。对该患者行2次血浆置换治疗后复查TBil 51.90 $\mu\text{mol/L}$, DBil 16.20 $\mu\text{mol/L}$, ALT 38.00 U/L, AST 48.00 U/L, PTA 85%; HBV DNA < 500 IU/ml。患者病情好转出院, 并给予甲泼尼龙每日10 mg、恩替卡韦每日0.5 mg等口服药物治疗。2个月后随访复查肝功能正常, 停用甲泼尼龙, 1个月后再次复查肝功能正常, 患者目前状况良好。

2 讨论

该患者以乏力、腹胀、尿黄等为主要临床表现, 发病急, 进展快, 结合查体及有关检查等诊断为慢性乙型病毒性肝炎急性肝功能衰竭(中期)^[4], 急性损伤病因为自发性细菌性腹膜炎^[5]。入院后针对诱因及病因立即对该患者采用了强效抗感染、抗病毒及保肝等综合治疗^[6], 患者一般情况好转, 但胆红素仍迅速上升。在腹水感染及HBV有效控制的前提下, 于肝功能衰竭中期对该患者行糖皮质激素治疗, 此后患者症状明显好转, 胆红素迅速下降, 肝功能明显改善, 同时在后续治疗过程中未出现继发感染及出血等并发症。随着糖皮质激素的减量, 胆红素下降速度逐渐变缓。考虑到对于老年患者糖皮质激素不宜长期使用, 加之为了迅速改善症状, 于是进行2次PE治疗, 患者胆红素明显下降, 肝功能较快恢复, 病情好转出院。

乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭(HBV-ACLF)是在慢性乙型肝炎基础上因感染、酒精、肝毒性药物等诱因引起的急性肝功能损害, 约占我国ACLF的80%~90%^[7]。目前以内科综合支持治疗为主, 争取做到早诊断、早治疗。但内科治疗尚无特异性药物及方法, 关键在于去除诱因、抗-HBV感染、免疫抑制、保护肝细胞等环节。我国《肝衰竭诊治指南》指出对HBV DNA阳性的肝功能衰竭患者, 不论其检测的HBV DNA滴度高低, 建议立即使用核苷(酸)类药物抗病毒治疗^[4]。但一般核苷(酸)类药物需要数周时间才能使HBV DNA低于检测下限, 因此不能迅速控制ACLF患者的病情^[8]。糖皮质激素具有强效抗炎、免疫抑制、抗内毒素血症、改善肝组织微循环的作用, 同时还能稳定溶酶体、线粒体膜, 进一步保护肝细胞、减轻肝细胞坏死, 有效改善患者的临床症状, 但存在增加继发感染、出血、病毒复制活跃等并发症的风险, 因此糖皮质激素在HBV-ACLF的治疗中存在争议^[9-11]。但随着核苷(酸)类药物、质子泵抑制剂、人血白蛋白等在临床上的广泛应用, 糖皮质激素在肝功能衰竭治疗中的价值不容忽视^[12]。有学者

指出, 糖皮质激素对改善肝功能衰竭早期患者的预后有一定的作用^[13-17], 可显著降低HBV相关肝功能衰竭患者的病死率, 有效改善PT和TBil水平, 而继发感染和出血等并发症的发生率未见明显升高^[18], 在抗病毒治疗基础上联合使用糖皮质激素并未导致HBV复制活跃^[19]。对于中期肝功能衰竭患者, 免疫应答反应较早期下降, 在阻止病情向晚期发展时, 仍然可以考虑糖皮质激素。在使用糖皮质激素时应排除激素应用的其他禁忌证, 积极预防感染、溃疡、出血、骨质疏松等并发症, 可使用中效糖皮质激素中剂量显效后逐渐减量的长程疗法^[12]。本病例中, 在抗感染、抗病毒治疗的前提下使用中效糖皮质激素, 并积极预防溃疡、出血等并发症, 成功阻止病情恶化。

PE是以机械方法将正常人新鲜血浆或血浆替代物取代患者体内成份异常的血浆, 有效纠正体内代谢紊乱, 改善肝细胞再生与修复的内环境, 效果显著且价格低, 是目前临床上常用的非生物型人工肝。内科基础上的PE可以快速置换体内胆红素等毒性物质、补充凝血因子等有益必需物质, 积极预防过敏、感染等PE并发症, 可有效缓解肝功能衰竭患者的病情^[20-23]。持续的高胆红素血症可导致微循环障碍、内毒素血症、肝细胞坏死, 加重肝脏代谢功能障碍, 形成恶性循环。因此, 在肝功能衰竭的治疗过程中, 应选择有效措施降低血清胆红素水平。本病例患者TBil下降至260.00 $\mu\text{mol/L}$ 后持续7天未再明显下降, 仍有腹胀、纳差等症状, 进行2次PE治疗后胆红素水平迅速降低, 病情明显好转。

因此, 结合成功救治该患者的经验, 认为对于HBV-ACLF相关肝功能衰竭中期患者的治疗, 应正确掌握适应证、合理选择糖皮质激素应用时机, 应用灵活、个性化的综合治疗方法, 可成为挽救肝功能衰竭患者的一种策略。

参考文献

- [1] 王福生, 张政, 吴娟, 等. 慢加急性肝衰竭的定义与临床诊断: 东西方的异同[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22: 481-483.
- [2] 聂青和. 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的地位[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 414-415.
- [3] 刘松涛, 朱跃科, 孟庆华. 糖皮质激素在肝衰竭中的应用研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8: 173-176.
- [4] 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. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 177-183.
- [5] 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), 2012, 4: 61-64.
- [6] 雷南风, 刘添皇, 何宗运. 糖皮质激素阶梯联合抗病毒治疗对早期乙型重症肝炎的阻断效果及安全性分析[J]. 中国实用医药, 2015: 5-7.
- [7] 杨淑殷, 李淑婷, 薛峰, 等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭合并脓毒症的病理特征[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 6-9.
- [8] Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O. Corticosteroid and nucleoside

- analogue for hepatitis B virus-related acute liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 10485-10486.
- [9] 甄秀梅, 罗光汉. 糖皮质激素在乙型肝炎肝功能衰竭治疗中的应用[J]. 中华临床感染病杂志, 2010, 3: 126-128.
- [10] 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: 554-556.
- [11] 汪萌, 聂青和. 糖皮质激素治疗重型肝炎肝衰竭患者的疗效及并发症临床荟萃分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28: 764-770.
- [12] 孙丰凯, 王凯. 重视肝衰竭糖皮质激素的应用[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23: 4611-4616.
- [13] 徐娜, 葛成龙, 方婷婷, 等. 糖皮质激素对慢加急性肝衰竭大鼠CD163及细胞因子的影响及意义[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23: 42-44.
- [14] 黄燕, 甘建和, 罗二平, 等. 糖皮质激素对HBV相关肝衰竭前期患者CD4⁺CD25⁺调节性T淋巴细胞的影响及其临床意义[J]. 中华肝病杂志, 2014, 22: 577-579.
- [15] 朱萍, 邓国炯, 陈建新. 糖皮质激素早期干预肝衰竭进展的时间节点分析[J]. 肝脏, 2015, 20: 31-34.
- [16] 朱萍, 邓国炯, 陈建新, 等. 给予肾上腺糖皮质激素治疗肝衰竭患者的时机与疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17: 650-651.
- [17] 邓红丽, 张绪清. 早期应用糖皮质激素成功救治急性肝衰竭1例报道[J]. 重庆医学, 2015, 44: 2301-2302.
- [18] 杨晓鲲, 徐贵森. 糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的Meta分析[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38: 581-585.
- [19] Yasui S, Fujiwara K, Nakamura M, et al. Virological efficacy of combination therapy with corticosteroid and nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2015, 22: 94-102.
- [20] 陈爱萍, 安纪红. 血浆置换治疗肝功能衰竭的临床疗效与生存质量分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 51-53.
- [21] 程芝灵, 孙桂香, 林辉, 等. 血浆置换治疗肝衰竭临床疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15: 664-671.
- [22] 王淑英, 张杨丽, 刘振红, 等. 血浆置换治疗乙型病毒性肝炎所致的慢加急性肝衰竭的因素分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25: 2336-2338.
- [23] 李易灿, 高春明, 张莉, 等. 人工肝血浆置换对肝衰竭的治疗作用及影响因素分析[J]. 中华全科医学, 2015, 13: 1947-1949.

收稿日期: 2015-10-20

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办、北京亚太肝病诊疗技术联盟承办的国家级医学科技期刊。为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规, 遵照中华医学会相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <http://zggzbzz.j-ditan.com/Articles/Show.aspx?Mid=1012101108558051257&ID=2248> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月不寄回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社所有; 人民卫生出版社有权以电子期刊、光盘版等其他方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部