

核苷类似物及人工肝治疗亚急性乙型肝炎肝衰竭疗效分析

方建凯, 潘晨, 高海兵, 张娟娟, 周锐, 周文 (福建医科大学教学医院——福州市传染病医院, 福州 350025)

摘要: 目的 回顾性分析核苷类似物及人工肝治疗亚急性乙型肝炎肝衰竭的疗效。方法 292例亚急性乙型肝炎肝衰竭病例, 根据不同治疗方法分成4组: A组为一般内科治疗组、B组为一般内科加核苷类似物治疗组、C组为一般内科加人工肝治疗组、D组为一般内科加核苷类似物及人工肝治疗组, 研究这4组病例治疗8周的疗效。对治疗前终末期肝病模型(MELD)分值(X_1)、核苷类似物治疗(X_2)、人工肝治疗(X_3)进行赋值, 用非条件Logistic回归分析这些因素对疗效的影响并计算治疗组间的比值比(OR)。结果 A组、B组、C组、D组治疗8周的有效率分别为37.50%、55.74%、60.00%、68.57%, 4组有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=16.273, P=0.001$)。多因素非条件Logistic回归得出Logistic回归方程: $P/(1-P) = e^{(2.335-2.191X_1+0.596X_2+0.841X_3)}$, 根据该方程可以计算出在相同治疗方法时, MELD分值 ≤ 29 分者与MELD分值 >29 分者的OR值为8.944, 在相同MELD分值范围时, D组与A组治疗方法的OR值为4.208, D组与B组治疗方法的OR值为2.319, D组与C组治疗方法的OR值为1.814, OR值均大于1。结论 亚急性乙型肝炎肝衰竭病例中MELD分值 ≤ 29 分者疗效优于MELD评分 >29 分者, 在一般内科基础上加核苷类似物及人工肝治疗亚急性乙型肝炎肝衰竭的疗效可以起到协同作用。

关键词: 乙型肝炎; 肝衰竭; 核苷类似物; 人工肝; MELD评分; 非条件Logistic回归

Analysis on effect of nucleoside analog and artificial liver support system in treatment of patients with subacute-on-chronic hepatitis B liver failure

FANG Jian-kai, PAN Chen, GAO Hai-bing, ZHAN Juan-juan, ZHOU Rui, ZHOU Wen. Fujian Medical University Teaching Hospital (Fuzhou Municipal Infectious Disease Hospital), Fuzhou 350025, China

Abstract: Objective To retrospectively analyze the effect of nucleoside analog and artificial liver support system for treatment of subacute-on-chronic hepatitis B liver failure. **Methods** Total of 292 patients with subacute-on-chronic hepatitis B liver failure were divided into four groups based on different treatments: group A is treated commonly, group B with common medical treatment plus nucleoside analog, group C plus artificial liver support system besides common medical treatment, group D with common medical treatment plus nucleoside analog and artificial liver support system and the treatment effect in 8 weeks were assessed. Model for end-stage liver disease (MELD) score of pre-treatment (X_1), the nucleotide analog (X_2) and the artificial liver support system (X_3) were valued assignment. To analyze the effect of these factors on treatment and calculate the odds ratios (OR), unconditional logistic regression was applied. **Results** After 8 weeks, the therapy efficiency of group A, group B, group C, group D are 37.50%, 55.74%, 60.00%, 68.57%, respectively and the difference among 4 groups is significant ($\chi^2=16.273, P=0.001$). The logistic regression equation is $P/(1-P) = e^{(2.335-2.191X_1+0.596X_2+0.841X_3)}$, which can be used to calculate OR. With the same treatment, the OR of MELD score ≤ 29 and MELD score >29 is 8.944; while in the same MELD score range, the OR of Group D and Group A, Group D and Group B, Group D and Group C were 4.208, 2.319 and 1.814, respectively, which all exceed 1. **Conclusions** Among patients with subacute-on-chronic hepatitis B liver failure, therapy effects of those with MELD score ≤ 29 are more effective than others with MELD score >29

通讯作者: 潘晨 Email: fanjake@sohu.com

and common medical treatment plus nucleoside analog and artificial liver support system can produce synergistic effects.

Key words: Hepatitis B; Liver failure; Nucleoside analog; Artificial liver support system; Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score; Unconditional logistic regression

亚急性乙型肝炎肝衰竭病情凶险、发展迅速、病死率高,是临床上一种难治性疾病,也是相当一部分慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染患者的重要死因,严重威胁人们的健康。近年来,人工肝技术广泛应用于亚急性乙型肝炎肝衰竭的治疗,核苷类似物也逐步用于亚急性乙型肝炎肝衰竭的抗病毒治疗,本文就核苷类似物及人工肝治疗亚急性乙型肝炎肝衰竭的疗效进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2004~2008年福州市传染病医院的重急性乙型肝炎肝衰竭住院病例,共292例,其中男256例,女36例,年龄18~80岁,平均(42.64 ± 12.27)岁。所有病例均为HBsAg、抗-HBc阳性,HBcAg阳性或阴性,HBV DNA均大于 10^3 拷贝/ml,诊断符合我国2006年10月《肝衰竭诊疗指南》的诊断标准^[1],所有病例发病前均未应用核苷类似物抗病毒药物治疗。排除合并严重心肺疾病、恶性肿瘤、妊娠、药物性肝损害、自身免疫性肝炎、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化、肝豆状核变性及甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒感染的病例。

1.2 治疗方法与分组 根据不同治疗方法将病例分为4组。A组56例,为一般内科治疗组,包括卧床休息,补充能量,应用还原型谷胱甘肽、甘草酸单胺、苦黄注射液、促肝细胞生长素、补充人体白蛋白、输血浆等治疗,并对并发症进行相应处理。B组61例,为核苷核苷类似物治疗组,是在上述一般内科治疗基础上加核苷类似物进行抗病毒治疗,核苷类似物包括拉米夫定(100 mg/d,葛兰素史克公司)或恩替卡韦(0.5 mg/d,施贵宝公司)。C组35例,为人工肝治疗组,一般内科治疗基础上加人工肝单纯血浆置换,使用KM 8800型(日本Kuraray公司)全自动血浆交换装置,

中空纤维膜型血浆分离器(PS06)进行血浆置换疗法,首次治疗前行股静脉或颈内静脉插管,留置双腔导管,建立临时体外循环通路进行血浆置换。每次血浆置换量为2000~3800 ml,分离血浆速度为28~30 ml/min,补入同型血浆2000~3500 ml,白蛋白20 g,血浆置换血流量100~120 ml/min,每次置换时间2.5~4小时,治疗前和治疗中分别应用地塞米松及葡萄糖酸钙预防血浆过敏,每次治疗结束后静脉留置管用肝素封闭保留至疗程结束,治疗前后均测定肝肾功能、水电解质等;35例患者共治疗139次,每例2~7次,平均3~4次,接受2次以上治疗者间歇期一般为3~5天。D组140例,在上述一般内科治疗基础上加核苷类似物抗病毒及人工肝单纯血浆置换治疗,140例共治疗556次,每例2~8次,平均3~4次,人工肝单纯血浆置换治疗方法同C组。4组病例在年龄、性别、病情上均有可比性。

1.3 观察指标 根据病例确诊为重急性乙型肝炎肝衰竭的当天作为观察起点,确诊时的肝功能、肾功能、凝血酶原时间(PT)作为治疗前指标,4组病例治疗前均查HBV DNA载量,治疗后定期复查肝功能、肾功能、PT,治疗观察时间为8周,4组病例治疗前及治疗后8周内进行终末期肝病模型(MELD)评分, $MELD \text{ 分值} = 3.8 \times \ln(\text{血清总胆红素 mg/dl}) + 11.2 \times \ln(INR) + 9.6 \times \ln(\text{血肌酐 mg/dl}) + 6.4 \times (\text{病因学:胆汁淤积性或酒精性为0,其他原因为1})$,分值取整数^[2],INR即国际标准化比值(international normalized ratio), $INR = (\text{患者PT}/\text{正常对照PT})^{ISI}$ 。

1.4 疗效判断 根据治疗后8周内MELD评分比治疗前降低5分为有效,未达到上述指标的(包括病情加重自动出院或死亡)为无效。

1.5 统计学处理 应用SPSS 15.0统计软件包进行统计,均值比较用单因素方差分析,率的比较用

卡方检验，多因素分析用非条件Logistic回归分析。

2 结果

2.1 各治疗组有效率 A组、B组、C组、D组治疗前MELD评分均值及标准差分别是： 29.00 ± 6.60 、 27.76 ± 5.32 、 28.88 ± 7.22 、 27.61 ± 5.65 ，F值为1.004， $P=0.391$ ， $P>0.05$ 提示差异无显著统计学意义；观察8周，A组治疗有效率最低，D组最高，4组有效率比较差异有显著统计学意义， $P=0.001$ （表1）。

2.2 多因素非条件Logistic回归分析

2.2.1 MELD分值及治疗方法的赋值 根据治疗前的MELD分值、核苷类似物抗病毒治疗、人工肝治疗、疗效进行赋值（表2）。

2.2.2 4组病例赋值后资料（表3）

2.2.3 影响疗效因素的非条件Logistic回归分析 将MELD评分值（ X_1 ）、核苷类似物抗病毒治疗

（ X_2 ）、人工肝治疗（ X_3 ）进行Logistic回归分析，用SPSS 15.0统计软件计算出：回归系数（ β ）、标准误（SE）、P值等（表4），并得出Logistic回归方程： $P/(1-P) = e^{(2.335 - 2.191X_1 + 0.596X_2 + 0.841X_3)}$

2.2.4 MELD分值及各组疗法有效与无效的比值 根据Logistic回归方程： $P/(1-P) = e^{(2.335 - 2.191X_1 + 0.596X_2 + 0.841X_3)}$ 计算MELD分值及各组疗法有效与无效的比值（表5）。

2.2.5 计算OR值 根据表5 MELD分值及各组疗法有效与无效的比值方程计算不同MELD分值范围及组间有效无效的比值比，即OR值（表6），OR值均大于1。

3 讨论

亚急性乙型肝炎肝衰竭的一个重要特点为在HBV感染、产生慢性病变的基础上发生急性、亚急性肝衰竭，HBV长期感染使肝细胞变得相对

表 1 各组治疗情况

组别	n	有效	无效	有效率 (%)
A组	56	21	35	37.50
B组	61	34	27	55.74
C组	35	21	14	60.00
D组	140	96	44	68.57

注：4组好转率比较， $\chi^2 = 16.273$ ， $P = 0.001$

表 2 MELD分值及治疗方法赋值

因素	变量名	赋值说明
MELD分值	X_1	≤ 29 分为1， >29 分为2
核苷类似物	X_2	否为0，是为1
人工肝	X_3	否为0，是为1
疗效	Y	无效为0，有效为1

表 3 4组病例赋值后资料

分组	MELD评分	核苷类似物	人工肝	例数	有效	无效
k	X_1	X_2	X_3	nk	dk	nk-dk
A组	1	0	0	37	21	16
	2	0	0	19	0	19
B组	1	1	0	44	31	13
	2	1	0	17	3	14
C组	1	0	1	24	19	5
	2	0	1	11	2	9
D组	1	1	1	100	79	21
	2	1	1	40	17	23

表 4 影响疗效的因素Logistic回归分析

因素	β	SE	Wald值	自由度	P值	EXP (β)
X_1	-2.191	0.307	50.834	1	0.000	0.112
X_2	0.596	0.302	3.896	1	0.048	1.814
X_3	0.841	0.290	8.391	1	0.004	2.319
常量	2.335	0.441	28.050	1	0.000	10.327

表 5 MELD分值及各组疗法有效与无效的比值

MELD分值及疗法	有效与无效的比值
MELD分值 ≤ 29 分 ($X_1=1$)	$P_1 / (1 - P_1) = e^{\wedge} (2.335 - 2.191 \times 1 + 0.596X_2 + 0.841X_3)$
MELD分值 > 29 分 ($X_1=2$)	$P_2 / (1 - P_2) = e^{\wedge} (2.335 - 2.191 \times 2 + 0.596X_2 + 0.841X_3)$
A组 ($X_2=0$ $X_3=0$)	$P_A / (1 - P_A) = e^{\wedge} (2.335 - 2.191 X_1 + 0.596 \times 0 + 0.841 \times 0)$
B组 ($X_2=1$ $X_3=0$)	$P_B / (1 - P_B) = e^{\wedge} (2.335 - 2.191 X_1 + 0.596 \times 1 + 0.841 \times 0)$
C组 ($X_2=0$ $X_3=1$)	$P_C / (1 - P_C) = e^{\wedge} (2.335 - 2.191 X_1 + 0.596 \times 0 + 0.841 \times 1)$
D组 ($X_2=1$ $X_3=1$)	$P_D / (1 - P_D) = e^{\wedge} (2.335 - 2.191 X_1 + 0.596 \times 1 + 0.841 \times 1)$

表 6 不同MELD分值范围及组间有效与无效的比值比

有效与无效的比值比	OR值
MELD分值 ≤ 29 分与 > 29 分 $[P_1 / (1 - P_1)] / [P_2 / (1 - P_2)]$	8.944
D组与A组 $[P_D / (1 - P_D)] / [P_A / (1 - P_A)]$	4.208
D组与B组 $[P_D / (1 - P_D)] / [P_B / (1 - P_B)]$	2.319
D组与C组 $[P_D / (1 - P_D)] / [P_C / (1 - P_C)]$	1.814

注：不同MELD分值范围比较为相同疗法，各疗法组间比较为相同MELD分值范围

比较脆弱，对炎性因子的耐受能力下降。当高度复制的HBV诱发机体免疫紊乱对肝细胞产生炎症反应时，产生大量的炎性因子，使脆弱的肝细胞迅速变性，进而出现大块或亚大块坏死^[3]，表现为黄疸迅速出现并进行性加深，PTA进行性下降，如果原有肝硬化基础，肝细胞再生能力明显下降，进而对毒素的清除能力下降，毒素进一步破坏肝细胞，肝细胞进行性减少，预后极差。因此，治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的重要措施是抑制病毒和清除炎性因子以减少肝细胞坏死并改善机体内环境促进肝细胞再生。目前亚急性乙型肝炎肝衰竭

的内科治疗尚缺乏特效药物和手段。一般内科治疗以减轻肝脏炎症、补充能量、液体营养支持及防治并发症等综合治疗。人工肝单纯血浆置换可迅速有效地清除体内炎性因子、内毒素、有害代谢物质的作用，并补充白蛋白等物质，以部分替代肝脏功能，从而减轻肝脏炎症，改善机体内环境以利于肝细胞再生，可有效控制病情进展并促进病情恢复^[4]。HBV高度复制是诱发机体免疫紊乱的始动因素，核苷类似物通过抑制病毒高度复制，减少体内病毒载量而减轻机体免疫反应。拉米夫定和恩替卡韦是目前临床上应用的强效抑制

HBV的核苷类似物,但用药至体内病毒载量明显降低通常需要几周时间,所以其延缓病情发展的作用比人工肝单纯血浆置换慢。MELD评分是很好地评价肝脏受损后残余肝细胞功能的指标,能准确反映肝病发展的严重程度^[5],把治疗后MELD分值降低 ≥ 5 分作为有效指标,相对客观、易于判断。

通过回顾性分析不同治疗措施的疗效,本研究表明亚急性乙型肝炎肝衰竭治疗8周的疗效,以一般内科治疗基础上加核苷类似物及人工肝治疗的有效率最高,单纯一般内科治疗的有效率最低。进一步以Logistic回归分析疗效与治疗前MELD分值、核苷类似物治疗、人工肝治疗三因素的关联性。Logistic回归分析显示MELD分值 ≤ 29 者疗效明显优于MELD分值 >29 者,说明MELD分值 >29 是不利于亚急性乙型肝炎肝衰竭疗效的因素。本研究根据Logistic回归分析得出的Logistic回归方程算出一般内科治疗基础上加核苷类似物及人工肝治疗组分别对一般内科治疗组、一般内科治疗加核苷类似物治疗组、一般内科治疗加人工肝治疗组的比值比(或称优势比)分别是4.208、2.319、1.814,均大于1,说明一般内科治疗基础上加核苷类似物及人工肝治疗亚急性乙型肝炎肝衰竭的疗效要优于后三者,在内科治疗基础上加核苷类似物及人工肝治疗可以起到一定的协同作用,国内李谦等^[6]亦有相似报道。

根据回顾性分析得出的Logistic回归方程: $P/$

$(1-P) = e^{(2.335-2.191X_1+0.596X_2+0.841X_3)}$,亦可预测患者治疗有效的概率,当患者治疗前MELD分值 >29 分,在一般内科治疗基础上加核苷类似物和行人工肝治疗,即 $X_1=2$, $X_2=1$ 、 $X_3=1$ 时,治疗有效的概率 $P=35.21\%$,同样可算出MELD分值 ≤ 29 分时,在一般内科治疗基础上用核苷类似物和行人工肝治疗的有效概率为82.93%。■此,亚急性乙型肝炎肝衰竭的患者在MELD分值 >29 分时有有效概率较低,如病情凶险可积极行人工肝治疗同时建议行肝移植治疗,人工肝治疗对等待肝移植的肝衰竭患者可以起到一定的过渡支持作用^[7],在MELD分值 ≤ 29 分时,在一般内科治疗基础上用核苷类似物及行人工肝治疗即可取得较好的疗效。

参考文献

- [1] 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[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14:643-646.
- [2] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology,2001,33:464-470.
- [3] 顾长海,王宇明,主编. 肝功能衰竭[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.3.
- [4] 王英杰主编. 生物人工肝[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.10.
- [5] Botta F, Gannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study [J]. Gut,2003,52:134-139.
- [6] 李谦,唐克诚,袁桂玉,等. 核苷类似物联合人工肝治疗慢性重型肝炎疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志,2007,23:255-257.
- [7] 潘晨,潘凡,江艺,等. 非生物型人工肝在肝移植中的应用九例[J]. 中华器官移植杂志,2005,26:423-424.

收稿日期: 2009-02-24