

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.33.023

糖皮质激素降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

张春蕾,王丹茜,殷 亮,余佳丽,江志珍,聂建辉
(武警江西总队医院感染科,南昌 330030)

摘 要:目的 观察糖皮质激素降阶梯治疗联合抗病毒治疗对早期重症乙型肝炎的阻断效果及其安全性。方法 选取该科治疗的早期重症肝炎患者 49 例,分为观察组($n=24$)和对照组($n=25$)。对照组采用常规综合治疗,观察组在常规治疗基础上联合糖皮质激素降阶梯治疗。观察并比较两组患者肝功能、凝血酶原等指标的改善以及临床症状、病死率的差异。结果 观察组和对照组的病死率分别为 16.7% 和 32.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组消化道改善,黄疸消退时间均短于对照组($P<0.05$),而消化道出血、感染率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 个月后,两组患者的总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、凝血酶原时间(PT)及凝血酶原活动度(PTA)均较治疗前显著改善($P<0.05$),且观察组上述指标的改善显著优于对照组($P<0.05$)。两组存活患者治疗后乙型肝炎病毒(HBV) DNA 较治疗前显著降低($P<0.05$),且 HBV DNA、转阴率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 糖皮质激素降阶梯联合抗病毒治疗早期重症肝炎是一种有效、安全的方法,可阻断重型肝炎发展,降低患者病死率。

关键词:糖皮质激素类;降阶梯治疗;重症肝炎;早期

中图分类号:R512.6+2 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)33-4485-02

The efficacy and safety analysis of glucocorticoid deescalation combined antiviral therapy on severe hepatitis B

Zhang Chunlei, Wang Danxi, Yin Liang, Yu Jiali, Jiang Zhizhen, Nie Jianhui

(Department of Infectious Disease, General Hospital of Jiangxi Armed Police Corps, NanChang, Jiangxi 330030, China)

Abstract: Objective Observe the efficacy and safety of glucocorticoid deescalation combined antiviral therapy on severe hepatitis B. **Methods** Forty-nine patients with early severe hepatitis were selected and divided them into observation group($n=24$) and control group ($n=25$) randomly. Control group were given the conventional synthetic therapy while observation group were given conventional synthetic therapy combined glucocorticoid deescalation therapy. Then compare the differences of TBIL, ALT, PTA before and after treatment, and the improvement time of syndrome and death rate between two groups. **Results** The death rate in observation group and control group were 16.7% and 32.0% respectively($P<0.05$), the improvement time of syndrome in observation group were shorten than control group($P<0.05$), and there was no statistical difference in bleeding and infection rate between two groups($P>0.05$). After the treatment, the TBIL, ALT, PT were improved in both two groups($P<0.05$). But the observation group had better improvement than control group, the difference had statistical significance($P<0.05$). After treatment, the changes of HBV DNA between two groups showed no significant difference($P>0.05$). **Conclusion** Glucocorticoid deescalation therapy could decrease the death rate, shorten the syndrome lasting time in treating severe hepatitis B. It was an effective and safety method.

Key words: glucocorticoids; deescalation therapy; severe hepatitis B; early stage

重型肝炎是由肝炎病毒感染等原因引起的肝功能衰竭,虽然有人工肝、内科综合治疗、肝脏移植等治疗措施,但病死率依旧居高不下^[1-2]。我国乙型肝炎病毒(HBV)引起的重型肝炎呈逐年上升趋势,如何降低重型乙型肝炎病死率、改善预后是肝病治疗的重点和难点。重型肝炎早期超强免疫反应在肝衰竭的发生、发展过程中具有重要作用,与患者的预后密切相关。糖皮质激素治疗重型肝炎存在较大争议,大剂量冲击治疗可能诱发出血、感染、甚至增加病毒复制,而小剂量可能无法抑制肝细胞进行性坏死。笔者采用糖皮质激素降阶梯联合抗病毒治疗早期重症乙型肝炎取得了一定的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 10 月至 2013 年 10 月在本科住院治疗的早期重症乙型肝炎患者 49 例,其中男 31 例,女 18

例,年龄 20~65 岁,平均(39.5 ± 10.6)岁,无糖皮质激素应用禁忌证。将入选患者分为观察组($n=24$)和对照组($n=25$)。入选患者均符合中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》中乙型肝炎的诊断标准^[2],且符合下列条件:(1)血清 HbsAg 阳性半年以上,PCR 检测 HBV DNA 定量超过 10^4 copy/mL, $68\ \mu\text{mol/L}<$ 总胆红素(TBIL) $<171.1\ \mu\text{mol/L}$ 和(或)TBIL 每日上升大于 $17\ \text{mmol/L}$,入院前未采用核苷(酸)类似物等药物抗病毒治疗,无其他肝炎病毒的重叠感染;(2)有明显的肝炎症状,包括乏力、纳差、尿黄、腹胀等,未合并消化道溃疡、出血、肝性脑病、肝肾综合征等并发症,尚未出现自发性细菌性腹膜炎等细菌感染,B 超提示未见大量腹腔积液。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组采用常规支持、护肝、退黄、拉米夫定、清蛋白等综合治疗;观察组在常规抗病毒治疗基础上联合糖皮质激素降阶梯治疗,1~3 d 氢化可的松 150~200 mg 静脉滴注,以后每 3 天减少 50 mg,疗程共 9 d。

1.2.2 研究方法和评价标准 随访 1 个月,分别记录治疗前后临床转归及相关指标的变化,包括实验室检查、治疗期间病死率及感染、腹腔积液、肝性脑病、肝衰竭等。实验室检查包括 TBIL、丙氨酸转氨酶(ALT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA),临床症状改善包括消化道及黄疸,分别记录其消退的平均时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗效果比较 观察组治疗期间自动出院 1 例,死亡 4 例,对照组死亡 8 例,病死率分别为 16.7% 和 32.0%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),将上述病例予以剔除。观察组 4 例肺部感染,1 例自发性细菌性腹膜炎;对照组 2 例肺部感染,3 例细菌性腹膜炎;两组患者感染率差异无统计学意义($P > 0.05$),两组均无上消化道大出血病例。观察组消化道症状改善平均为 (2.6 ± 0.4) d,黄疸消退平均为 (29.2 ± 10.9) d;对照组分别为 (7.6 ± 1.8) d 和 (58.3 ± 12.5) d,观察组消化道改善,黄疸消退时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后肝功能及 PT 的比较 两组存活患者治疗前 TBIL、ALT、PT、PTA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经治疗 1 个月后,两组患者的 TBIL、ALT、PT 及 PTA 均较治疗前显著改善($P < 0.05$),并且观察组上述指标的改善显著优于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前及 1 个月后肝功能及 PT 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	PT(s)	PTA(%)
观察组($n=24$)				
治疗前	362.8 \pm 110.2	251.1 \pm 57.2	18.0 \pm 3.6	26.9 \pm 10.3
治疗后	92.3 \pm 59.4* [#]	85.1 \pm 22.8* [#]	13.5 \pm 2.7* [#]	56.2 \pm 10.8* [#]
对照组($n=25$)				
治疗前	381.2 \pm 99.4	258.1 \pm 60.9	18.2 \pm 3.4	27.1 \pm 9.5
治疗后	213.7 \pm 92.5*	172.5 \pm 89.4*	15.9 \pm 3.0*	39.6 \pm 12.8*

* $P < 0.05$,与治疗前比较;[#] $P < 0.05$,与对照组比较。

2.3 两组患者治疗前后 HBV DNA 水平的变化 两组存活患者治疗后 HBV DNA 均较治疗前显著降低($P < 0.05$),但组间差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组转阴率为 85.7%(12/14),对照组为 84.6%(11/13),差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 HBV DNA 水平的变化($\bar{x} \pm s$,log10 copy/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	24	6.9 \pm 1.6	3.1 \pm 1.4
对照组	25	6.7 \pm 1.4	3.0 \pm 1.3

3 讨 论

重型乙型肝炎是多种因素引起的严重肝脏损害,包括 HBV、内毒素、细胞免疫和炎性因子等因素的共同作用,可分为免疫损伤、肝细胞缺血缺氧、内毒素血症的 3 个方面严重损伤。叶一农等^[3]认为,乙型重型肝炎的病理过程分为 4 个时相,即以机体免疫损伤为主的上升前期,而后转为上升期、平台期和恢复期。本研究认为,早期重症肝炎患者多为上升前期和上升期,病理过程以免疫损伤和肝细胞缺血缺氧为主,而在中后期阶段,如平台期和恢复期早期,机体为免疫抑制状态,主要由内毒素血症引起肝细胞损伤^[4]。根据重型肝炎的病理过程和时相变化,笔者制定糖皮质激素降阶梯联合抗病毒治疗早期重型肝炎,在重型肝炎免疫损伤上升期、平台期通过大剂量糖皮质激素予以免疫抑制,而后在平台期、恢复期逐渐降低激素用量,以避免中后期发生严重的感染等并发症。

观察组病死率显著低于对照组,并且消化道症状改善时间,黄疸消退时间也均短于对照组,其机制在于:(1)大剂量糖皮质激素可抑制早期重型肝炎的免疫反应,避免炎性因子大量释放,降低毛细血管通透性,减少胆栓形成,从而迅速消退黄疸,改善患者的消化道症状^[5]。对比两组患者治疗后肝功能、TBIL、PT 和 PTA 等指标,观察组均优于对照组,进一步说明糖皮质激素降阶梯治疗可阻止或延缓早期重型肝炎患者体内过强细胞免疫,稳定肝细胞膜^[6],使肝功能、TBIL 等指标短期内更快恢复。陈从新等^[7]认为,早期使用糖皮质激素治疗重度肝炎,可阻断肝细胞进一步坏死。本研究采用糖皮质激素降阶梯治疗,患者重症肝炎症状在短时间内得到控制,阻断了肝衰竭的发展,为肝细胞的再生及进一步治疗赢得了宝贵的时间,在一定程度上降低了病死率,与其他报道相符^[8-9]。

长期、大量应用糖皮质激素易引起感染、出血,而且口服地塞米松易引起中枢神经兴奋性,影响睡眠质量。基于上述原因,笔者采用半衰期较短氢化可的松静脉注射,实施为期 9 d 的降阶梯治疗,观察组中未出现失眠现象,也不会增加感染和出血的发生率。既往研究发现,重症肝炎应用糖皮质激素治疗可增加乙型肝炎复发或加重的风险,使病情迅速发展,增加了病死率^[10-11]。谭林等^[12]发现,重型乙型肝炎早期应用拉米夫定、恩替卡韦等药物可快速抑制 HBV 复制,防止免疫抑制状态下病毒再激活。本研究中联合抗病毒治疗,降低了应用糖皮质激素引起 HBV 复制的风险,两组患者的 HBV DNA 均较治疗前显著降低,而且治疗后两组患者的 HBV DNA 复制水平、转阴率无明显差异,说明糖皮质激素降阶梯治疗不会影响抗病毒药物的临床效果,降阶梯治疗中逐步减少糖皮质激素使用量也可避免重症乙型肝炎患者的免疫功能反弹引起的肝功能损害。

综上所述,本研究在抗病毒、护肝等综合治疗的基础上联合糖皮质激素降阶梯治疗早期重症肝炎是一种有效、安全的方法,即可阻断重症肝炎发展过程,缩短临床症状持续时间,降低患者病死率,而且不会增加病毒复制的风险,临床使用安全性较高。

参考文献:

[1] 夏红,田小利,杨帆,等.血浆置换对重型肝炎患者血清 HGF、OSM、aFGF 的影响[J].重庆医学,2012,41(6):561-563. (下转第 4489 页)

的表现,未作特殊处理恢复正常。但由于个体差异存在,使用时仍需谨慎。

综上所述,Dex 联合氯胺酮用于女性乳腺肿块切除术麻醉效果满意,对 HR、MAP 影响小,呼吸平稳,无术中知晓及梦魇,术后无谵妄、躁动等,是该类手术安全有效的麻醉方法。但是还需要大样本的临床资料对其进行更深入地研究。

参考文献:

[1] 易利丹,彭六保,谭重庆,等. 新型镇静镇痛药——右美托咪定[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(1):5-10.

[2] 胡利国,方才. 氯胺酮不良反应国内资料回顾性分析[J]. 临床麻醉学杂志,2007,3(11):935-936.

[3] 莫伟波,黎必万,檀文好,等. 右美托咪定对心脏手术麻醉诱导期间血流动力学的影响[J]. 中国误诊学杂志,2011,5(7):39.

[4] 凌云志,孙媛,梁启胜,等. 右美托咪定对小儿心脏手术麻醉血流动力学及应激反应的影响[J]. 上海医学,2012,35(2):96-100.

[5] Carroll CL,Krieger D,Campbell M,et al. Use of dexmedetomidine for sedation of children hospitalized in the intensive care unit[J]. J Hosp Med,2008,3(2):142-147.

[6] 李煜,张永福,赖国忠,等. 右美托咪定对腹腔镜手术围术期患儿茶酚胺及血流动力学的影响[J]. 中国微创外科杂志,2011,2(11):119-122.

[7] Gündüz M, Sakallı S, Günes Y, et al. Comparison of effects of ketamine, ketamine+ dexmedetomidine and ket-

amine-midazolam on dressing changes of burn patients[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2011, 27(2): 220-224.

[8] 陈明华,张铨,胡贵,等. 右美托咪定复合氯胺酮与单纯氯胺酮在患儿烧伤换药镇静中的比较[J]. 临床麻醉学杂志,2012,11(28):1055-1057.

[9] 王春光,蒋治中,孙冬云,等. 右美托咪定复合氯胺酮用于烧伤手术保留自主呼吸的临床效果[J]. 临床麻醉学杂志,2012,9(28):847-850.

[10] 陈金仙,顾晓霞,张良清,等. 右美托咪定滴鼻预处理减少患儿依托咪酯复合氯胺酮麻醉不良反应的临床效果[J]. 2013,8(29):799-801.

[11] Mo Y,Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients[J]. Ann Pharmacother,2013,47(6):869-876.

[12] 唐春林,谭平,吴文峰,等. 右美托咪定与芬太尼对七氟醚麻醉术后躁动的预防作用研究[J]. 重庆医学,2013,17(42):2007-2009.

[13] 张晓栋,朴美花,王艳姝,等. 亚麻醉剂量氯胺酮与右美托咪定对老年骨科全麻患者早期术后认知功能障碍的影响[J]. 吉林大学学报:医学版,2013,1(39):133-137.

[14] 王芬,陈国强,彭勇. 不同负荷剂量右美托咪定作为非老年患者辅助全身麻醉用药对血流动力学的影响[J]. 上海医学,2013,10(36):867-871.

(收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-07-26)

(上接第 4486 页)

[2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-14.

[3] 叶一农,高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 传染病信息,2009,22(5):276-279.

[4] 王宇明. 肝衰竭最新研究热点和展望[J]. 内科急危重症杂志,2009,15(3):113-116.

[5] 黄燕,罗二平,黄小平,等. 糖皮质激素对乙型肝炎重症化阻断作用的临床观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(3):272-274.

[6] 李鑫,杨蕊,臧强. 糖皮质激素的药理作用机制研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2009,36(1):27-30.

[7] 陈从新,刘波,郭顺明,等. 应用糖皮质激素治疗慢性乙型肝炎重度患者阻断坏死性肝炎的发生[J]. 热带病与寄生虫学,2004,2(2):68-74.

[8] 肖静,魏二虎,卢珊,等. 甲泼尼龙联合恩替卡韦治疗原

发性肾病综合征合并乙型肝炎病毒感染的疗效观察[J]. 中国全科医学,2010,9(13):2984-2985.

[9] 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.

[10] 冉静,冯萍. 糖皮质激素及免疫抑制剂致慢性乙肝复发和加重的 7 例临床分析[J]. 华西医学,2009,24(2):419-421.

[11] 周先珊,万谟彬,薛建亚,等. 抗病毒基础上应用糖皮质激素治疗慢性重型乙型肝炎临床分析[J]. 临床肝胆病杂志,2008,2(24):101-103.

[12] 谭林,李莎莎,高学武. 抗病毒联合糖皮质激素和血浆置换早期干预肝衰竭倾向乙肝患者观察[J]. 山东大学学报:医学版,2012,50(3):90-92.

(收稿日期:2014-05-28 修回日期:2014-08-30)

2014 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者,本刊一律接受网上投稿,不再接受纸质和电子邮箱投稿! 请您直接登陆网站 <http://cqyx.journalserv.com/> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话:023-63604477。

来稿须将审稿费 50 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部,编辑部若未收到审稿费,稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!