

- py resistance[J]. Cancer Cell Int, 2014, 14: 41.
- [22] Lv ZD, Wang HB, Dong Q, et al. Mesothelial cells differentiate into fibroblast-like cells under the scirrhou gastric cancer microenvironment and promote peritoneal carcinomatosis in vitro and in vivo[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 377(1/2): 177-185.
- [23] Miyake S, Kitajima Y, Nakamura J, et al. HIF-1 α is a crucial factor in the development of peritoneal dissemination via natural metastatic routes in scirrhou gastric cancer [J]. Int J Oncol, 2013, 43(5): 1431-1440.

- [24] Yamaguchi H, Yoshida N, Takanashi M, et al. Stromal fibroblasts mediate extracellular matrix remodeling and invasion of scirrhou gastric carcinoma cells[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85485.
- [25] Naito Y, Sakamoto N, Oue N, et al. MicroRNA-143 regulates collagen type III expression in stromal fibroblasts of scirrhou type gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2014, 105(2): 228-235.

(收稿日期: 2015-09-03 修回日期: 2015-11-16)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.07.040

乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭抗病毒治疗的研究进展*

高 莉 综述, 石小枫 Δ 审核

(重庆医科大学附属第二医院病毒性肝炎研究所 400010)

[关键词] 肝功能衰竭; 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒治疗; 核苷酸类似物

[中图分类号] R512.62; R575.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0980-03

1995 年 Ohnishi 等^[1]首次提出慢加急性肝衰竭(ACLF), 即慢性肝病和急性肝脏损伤同时发生。世界上不同组织对 ACLF 的定义存在差异。2009 年亚太肝病学会对 ACLF 定义^[2]: 在既往诊断或者未诊断的隐匿性慢性肝病的基础上, 急性发病后 4 周内出现明显的黄疸和凝血功能障碍, 伴有腹腔积液和(或)肝性脑病, 其诊断标准是: 黄疸 [血清胆红素大于或等于 5 mg/dL (85 μ mol/L)] 且凝血功能障碍 [国际标准化比值 (INR) ≥ 1.5], 或者凝血酶原活动度小于 40%。

1 ACLF 发病机制及病理生理

ACLF 指在既往诊断或隐匿性慢性肝病基础上, 由肝毒性药物或中草药、病毒感染、细菌性败血症、大量饮酒、消化道出血、手术治疗等诱因引起的急性肝功能严重受损的高死亡率疾病^[3]。乙型肝炎病毒 (HBV) 再活动是引起 ACLF 的主要原因, HBV 再活动既可以是自发的, 也可能是隐匿性肝炎患者使用强效化学药物治疗或者免疫抑制剂而引起。虽然目前乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 (ACLF-HBV) 的发病机制及病理生理仍不清楚, 但越来越多的证据表明, 病毒因素^[4-6]、宿主因素^[7-9], 以及它们之间的相互作用决定了 ACLF 预后。

2 ACLF-HBV 的抗病毒治疗

ACLF-HBV 抗病毒治疗的目的是快速降低病毒载量, 从而减少肝细胞的破坏和预防代谢失调相关的多器官功能衰竭, 从而提高患者的生存率。抗病毒治疗虽然能有效降低病毒数量, 但对于生化学指标、临床症状的改善及提高长期生存率目前存在一些争议。APAST 关于 ACLF-HBV 的防治指南中描述了 ACLF-HBV 早而迅速的抗病毒治疗的价值, 但抗病毒治疗的时间对于防治 HBV 再活动而导致的严重后果、长期治疗的耐药率仍应进一步研究。下文详细讨论抗病毒治疗。

2.1 拉米夫定 (LAM) LAM 是较早用于 ACLF-HBV 治疗的药物, Yang 等^[10]对 76 例接受 LAM 治疗及 64 例未接受 LAM 的 ACLF-HBV 患者进行了 2 年的随访研究, 结果表明:

LAM 治疗组的 2 年存活率明显高于非 LAM 治疗组 (56.58% vs. 14.06%), 4 周达到完全病毒学应答者, 2 年存活率为 100.00%, 无 1 例发生耐药, 经多因素分析发现, 4 周完全病毒学应答是长期生存及不耐药的独立预测因素。Sun 等^[11]研究认为 LAM 组 ACLF-HBV 患者的累积生存率高于对照组, 治疗 4 周终末期肝病模型 (MELD) 评分为 20~30 分, HBV-DNA 下降大于 2log 值或阴性者的死亡率明显降低。Chien 等^[12]用 150.0 mg/d 的 LAM 治疗 60 例 ACLF 患者, 认为血清胆红素超过 20.00 mg/dL 之前使用 LAM 抗病毒治疗, 可以降低出现肝脏代谢失调的慢性乙型肝炎 (CHB) 患者的死亡率, 如果血清胆红素超过 20.00 mg/dL, LAM 的作用将大大降低。还有的研究认为, 使用 LAM 虽能一定程度上阻止肝衰竭的恶化, 但是其 5 年耐药率为 33.00%^[13]。如上所述, 使用 LAM 抗病毒治疗能明显改善 ACLF-HBV 患者的预后, 但其高耐药率限制了它的应用范围。

2.2 阿德福韦酯 (ADV) 关于 ADV 治疗 ACLF-HBV 的报道很少。曾有 2 个案例报告过, 出现 LAM 耐药后使用 ADV 抗病毒治疗未能阻止黄疸的加深和肝衰竭的恶化。因此, 不建议使用 ADV 作为治疗 ACLF-HBV 的一线药物, 而恩替卡韦 (ETV) 和替诺福韦 (TDF) 作为 LAM 耐药后的替代选择^[14-15]。

2.3 ETV Chen 等^[16]研究了 129 例由 HBV 严重急性发作引起肝脏代谢失调的患者, 其中 55 例患者服用 ETV 抗病毒治疗, 74 例未使用核苷类似物抗病毒治疗。在治疗的不同时期 ETV 均能明显降低 HBV 的复制, 但 2 个治疗组的 MELD 评分和肝功能没有明显差异。这些结果表明短期抑制 HBV 复制可能不能减缓慢性乙型病毒性肝炎向肝衰竭发展的速度。

Lai 等^[17]研究了 182 例 HBeAg 阴性的 ACLF 患者, 其中 93 例口服 0.5 mg/d ETV, 89 例口服 100.0 mg/d LAM, 二者在 MELD 评分、HBV-DNA 的抑制及 3 个月死亡率方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗前肝衰竭程度直接影响治

疗效果。Liu 等^[18]也对 ETV 及 LAM 进行了相似的研究,观察到了同样的效果。Chen 等^[19]用 ETV 和 LAM 治疗急性肝衰竭患者,通过综合分析发现,虽然 ETV 的抑制作用更快,但药物的选择不是死亡的独立预测因子。

Chen 等^[20]比较了 ETV 与替比夫定(LdT)对 ACLF-HBV 患者治疗结果,发现治疗 2 周时,如胆红素水平平均下降 1.20 mg/dL,则生存率达 80.00%;如胆红素水平平均升高 8.05 mg/dL 则,病死率为 100.00%,并且 LdT 能提高血清 α -胎蛋白水平、增加肾小球滤过率,有保护肾脏作用。

2.4 TDF Garg 等^[21]在 ACLF-HBV 患者中进行了 TDF 和安慰剂的对照研究。该前瞻性研究主要观察 3 个月的生存率,发现 TDF 能显著降低 HBV-DNA 水平,改善 CTP 和 MELD 评分,与安慰剂相比生存率明显提高,治疗 2 周 HBV-DNA 水平下降超过 2log 是患者生存率的独立预测因子。

2.5 荟萃分析 Xie 等^[22]对 ACLF-HBV 患者抗病毒治疗进行了荟萃分析,共收集了 11 例随机对照试验,其中 340 例服用核苷类似物(LAM、ETV、LdT 或 TDF),314 例服用非核苷类似物或者安慰剂。该荟萃分析指出,ACLF-HBV 患者服用核苷类似物抗病毒治疗能提高患者生存率、HBeAg 血清转换率,迅速降低 HBV-DNA 水平。Yu 等^[23]在服用核苷类似物的 ACLF-HBV 患者中也做了荟萃分析,综合分析了 5 篇符合要求的文献,他们比较了核苷类似物的效果和安全性。该荟萃分析指出,核苷类似物组患者的 HBV-DNA 降低明显,3 个月内的死亡率更低,ACLF-HBV 再激活率更低。同时,没有证据表明 ETV 和 LAM 的短期治疗效果有差异。

通过以上荟萃分析可以看出,接受核苷类似物治疗可以降低患者短期内的死亡率,减少 ACLF-HBV 的再激活。在治疗期间核苷类似物耐受良好,无严重不良反应,ETV 和 LAM 的短期疗效无明显差异。

3 ACLF-HBV 和肝移植

ACLF-HBV 患者治愈的惟一手段是肝移植,而肝脏供体非常稀有,等待时间往往很长。有效的抗病毒治疗可以通过改善 ACLF-HBV 患者的预后,从而延长患者等待肝移植的时间。肝移植术中及术后应常规使用乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)及核苷类似物进行必要的抗乙型肝炎治疗是预防术后新发 HBV 感染较为理想的策略,预后较好。

Bahirwani 等^[24]对 34 例肝移植进行了回顾性分析,10 例(29.40%)ACLF 患者和 24 例非 ACLF 患者,发现 ACLF 组的死亡率是 26.00%,非 ACLF 组的死亡率是 17.00%。在多变量分析中,ACLF 并不是肝移植后死亡率的独立预测因子。Duan 等^[25]研究了 100 例病理学诊断为 ACLF 且接受肝移植的患者。术前 MELD 评分的平均数值是 32 分,接受已故供体或活体供体肝移植的患者整体死亡率为 20.00%,已故供体肝移植和活体供体肝移植的第 1、3、5 年的累积生存率无差异。因此,肝移植仍然是 ACLF 患者有效的治疗方式,能显著提高短期和长期生存率,移植前应该对肝肾综合征和自发性细菌性腹膜炎进行早期干预,积极抗病毒治疗。张闻辉等^[26]对 365 例肝移植患者进行了随访研究,并得出结论,对于术前 HBsAg 阴性,且接受了乙型肝炎核心抗体和(或)HBV DNA 阳性供肝的高危受者,术中及术后应常规使用乙型肝炎免疫球蛋白及核苷类似物进行必要的抗乙型肝炎治疗是预防术后新发 HBV 感染较为理想的策略,预后较好。

4 展 望

综上所述,对于 ACLF-HBV 患者,在传统综合内科治疗

的基础上,最有效的治疗方式是肝脏移植,但显著缺乏供体。有效的抗病毒治疗可以改善 ACLF-HBV 患者的预后,延长患者肝移植等待时间。LAM 和 ETV 在改善预后方面有相近的作用,均能明确提高短期生存率。有研究表明 TDF 能提高患者的短期生存率,虽为小样本研究,仍显示了比其他抗病毒药物有更多的优势,尤其是在降低 HBV DNA 水平、改善 CTP 和 MELD 评分方面。在少量合并有肾功能不全的 ACLF 患者中做了 LdT 的研究,结果表明 LdT 在抗病毒的同时具有肾脏保护作用。

在 ACLF-HBV 患者的治疗过程中,根据具体临床表现以及综合经济情况等因素,在传统综合内科治疗的基础上,选择相应的强效核苷类似物抗病毒治疗,参考 ACLF-HBV 的预后模型并及时调整治疗方案,可降低 ACLF-HBV 患者短期及长期病死率。

当前关于 ACLF-HBV 治疗的概念已经提了很长一段时间,但仍然没有标准化的治疗方案。核苷类似物的应用有助于改善 ACLF 患者的预后,提高 ACLF-HBV 患者短期及长期生存率。目前需要进行更大的、更具有挑战性的比较多种强效抗病毒药物在 ACLF-HBV 患者中的作用的研究,从而制订标准化的治疗指南。本文的目的是在这群高病死率且缺乏有效药物干预的患者中明确有效抗病毒治疗的重要性,优化这类患者的管理。

参考文献

[1] Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, et al. Acute-on-chronic liver failure[J]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1995 (7): 217-219.

[2] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure; consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol Int, 2009, 3(1): 269-282.

[3] 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(7): 481-483.

[4] Yan T, Li K, Su HB, et al. Analysis the relationship of HBV BCP A1762T/G1764A double mutation with HBV related acute on chronic liver failure[J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2010, 24(3): 190-192.

[5] Xu Z, Ren X, Liu Y, et al. Association of hepatitis B virus mutations in basal core promoter and precore regions with severity of liver disease: an investigation of 793 Chinese patients with mild and severe chronic hepatitis B and acute-on-chronic liver failure[J]. J Gastroenterol, 2011, 46 (3): 391-400.

[6] Ren X, Xu Z, Liu Y, et al. Hepatitis B virus genotype and basal core promoter/precore mutations are associated with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure without pre-existing liver cirrhosis[J]. J Viral Hepat, 2010, 17 (12): 887-895.

[7] Zhang JY, Zhang Z, Lin F, et al. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 51 (1): 81-91.

- [8] Song QL, He XX, Yang H, et al. Association of a TANK gene polymorphism with outcomes of hepatitis B virus infection in a Chinese Han population[J]. *Viral Immunol*, 2012, 25(1): 73-78.
- [9] Rong Y, Song H, You S, et al. Association of toll-like receptor 3 polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis b-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 413-418.
- [10] Yang XH, Xiao L, Zhang Y, et al. Prediction of prognosis to lamivudine in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: using virologic response at week 4[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(9): 860-864.
- [11] Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, et al. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3): 583-590.
- [12] Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(3): 322-327.
- [13] Wong VW, Chan HL. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B; a unique presentation of a common disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(7): 1179-1186.
- [14] Thabut D, Ratziu V, Bernard-Chabert B, et al. Unsuccessful rescue therapy with adefovir dipivoxil for lamivudine resistant HBV in a patient with liver failure[J]. *Gut*, 2003, 52: 614.
- [15] Wiegand J, Tischendorf JJ, Nashan B, et al. Severe exacerbation of chronic hepatitis B after emergence of lamivudine resistance in a cirrhotic patient; immediate switch to adefovir dipivoxil appears to be indicated[J]. *Gastroenterol*, 2004, 42: 15-18.
- [16] Chen J, Han JH, Liu C, et al. Short-term entecavir therapy of chronic severe hepatitis B[J]. *HBP Int*, 2009, 8(3): 261-266.
- [17] Lai J, Yan Y, Mai L, et al. Short-term entecavir versus lamivudine therapy for HBeAg-negative patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *HBP Int*, 2013, 12(2): 154-159.
- [18] Liu C, Ye J, Jia H, et al. Entecavir and lamivudine therapy for severe acute chronic hepatitis B[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2): 545-548.
- [19] Chen CH, Lin CL, Hu TH, et al. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1127-1134.
- [20] Chen YC, Hsu CW, Chang MY, et al. On-treatment mortality predictors in chronic hepatitis B patients experiencing severe acute exacerbation: a prospective observational study[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6(1): 349.
- [21] Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 774-780.
- [22] Xie F, Yan L, Lu J, et al. Effects of nucleoside analogue on patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e54773.
- [23] Yu S, Jianqin H, Wei W, et al. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12: 364-372.
- [24] Bahirwani R, Shaked O, Bewtra M, et al. Acute-on-chronic liver failure before liver transplantation: impact on post-transplant outcomes[J]. *Transplantation*, 2011, 92(8): 952-957.
- [25] Duan BW, Lu SC, Wang ML, et al. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure patients with high model for end-stage liver disease (MELD) scores: a single center experience of 100 consecutive cases[J]. *J Surg Res*, 2013, 183(2): 936-943.
- [26] 张闻辉, 邓永林, 郑虹, 等. 肝移植术后新发乙型肝炎病毒感染临床分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2012, 33(5): 295-298.

(收稿日期: 2015-09-08 修回日期: 2015-11-28)

• 综述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2016. 07. 041

胆酸诱导细胞死亡的分子机制研究进展^{*}

李宛卫 综述, 胡章雪 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科, 重庆 400042)

[关键词] 胆酸; 细胞死亡; 分子机制

[中图分类号] Q25

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)07-0982-04

作为体内的一组信号分子,胆酸在诱导细胞死亡中发挥着重要的作用。而它们的经典作用则是参与脂质的消化与吸收。在肝硬化研究中第一次证明胆酸能够诱导细胞死亡。进一步的研究证明胆酸能够激活细胞死亡受体 Fas 和 TRAIL-R2 并

且启动半胱天冬酶依赖的细胞凋亡。自噬发现后,人们同样发现胆酸对自噬有影响。细胞凋亡与坏死是两种较为常见的细胞死亡形式,在内环境的发展与稳定中发挥重要作用。由于凋亡体的形成导致其对全身炎症反应的激活影响较小。坏死是

^{*} 基金项目:军队医学科技青年培育项目(13QNP119)。 作者简介:李宛卫(1984—),主治医师,硕士,主要从事新生儿医学研究工作。