



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.007

· 论著 ·

不规范停用核苷(酸)类似物致乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者的预后分析

程杰 廖春红 揭育胜 时红

【摘要】 目的 探讨不规范停用核苷(酸)类似物(NAs)致乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者的临床特征及预后影响因素。**方法** 根据 90 天预后,将 145 例不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者分为生存组 69 例和对照组 76 例。比较两组患者的临床特征及并发症发生情况,采用比例风险(Cox)回归模型评估不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者 90 天预后的影响因素。**结果** 所有患者自停药至 HBV-ACLF 起病的中位时间为 7 个月。对照组肝硬化患者比例、WBC 计数、凝血酶原时间(PT)、血肌酐(SCr)水平、终末期肝病(MELD)评分均高于生存组,血清白蛋白(Alb)水平低于生存组($P < 0.05$)。对照组并发 1~2 级肝性脑病(HE)、3~4 级 HE、肝肾综合征(HRS)、上消化道出血(UGIB)、腹腔积液、肺部感染、肝脏、脑、肾脏、凝血衰竭患者比例均高于生存组($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,1~2 级 HE、3~4 级 HE、WBC 计数、PT、MELD 评分 ≥ 26 分是不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者 90 天死亡或肝移植的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 主要发生在患者停药 12 个月内,绝大多数患者为自行停药。HE、WBC 计数、PT 及 MELD 评分 ≥ 26 分是患者 90 天死亡或肝移植的独立危险因素。

【关键词】 慢加急性肝衰竭; 乙型病毒性肝炎; 核苷(酸)类似物; 预后

【中图分类号】 R512.6+2

【文献标识码】 A

Prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure induced by non-standard cessation of nucleos(t)ide analogues

Cheng Jie*, Liao Chunhong, Jie Yusheng, Shi Hong. * Department of Internal Medicine, Rongcheng People's Hospital, Jieyang 522081, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and influencing factors of prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) caused by non-standard discontinuation of nucleos(t)ide analogues (NAs). **Methods** According to 90-day prognosis, 145 patients with HBV-ACLF caused by non-standard discontinuation of NAs were divided into survival group (69 patients) and control group (76 patients). Clinical characteristics and complications between the two groups were compared. Proportional hazard(Cox) regression model was used to evaluate factors affecting 90-day prognosis of patients with HBV-ACLF caused by non-standard discontinuation of NAs. **Results** The median time from NAs discontinuation to HBV-ACLF onset for all patients was 7 months. Proportion of patients with liver cirrhosis, WBC count, prothrombin time(PT), blood creatinine(SCr) level, Model for End-Stage Liver Disease(MELD) score in control group were higher than those in survival group, serum albumin(Alb) level was lower than that in survival group($P < 0.05$). Proportions of patients with hepatic encephalopathy(HE) grade 1-2, grade 3-4, hepatorenal syndrome(HRS), upper gastrointestinal bleeding(UGIB), ascites, lung infection and liver, brain, kidney, coagulation failure in control group were higher than those in survival group($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that HE(grade 1-2), HE(grade 3-4), WBC count, PT, MELD score ≥ 26 points were independent risk factors for 90-day death or liver transplantation of patients with HBV-ACLF caused by non-standard discontinuation of NAs($P < 0.05$). **Conclusion** HBV-ACLF caused by non-standard discontinuation of NAs mainly occurs within 12 months after drug discontinuation, and most of patients discontinue drugs on their own. HE, WBC count, PT and MELD score ≥ 26 points are independent risk factors for 90-day death or liver transplantation.

【Key words】 Acute on chronic liver failure; Hepatitis B; Nucleosides(t)ide analogs; Prognosis

基金项目:广东省广州市科技计划项目(201508020059)

作者单位:522081 广东省揭阳市榕城区人民医院内科(程杰);中山大学附属第三医院广东省肝脏病研究重点实验室(廖春红);中山大学附属第三医院感染科(揭育胜、时红)

通讯作者:时红, E-mail: shihongsyus@ hotmail. com

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者最主要且最有效的治疗方法是口服核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒,通过抑制病毒复制、减轻肝脏炎症,进而延缓和减少肝脏功能失代偿和其他并发症的发生^[1]。然而,抗病毒治疗需要长期甚至终身进行,随之而来的治疗依从性成为了临床的重要问题。部分患者存在治疗不规范、自行随意停药等问题,可能引起病毒反弹,病情复发,少数患者可进展至慢加急性肝衰竭(ACLF),短期死亡率高。早在拉米夫定上市不久就有停药导致肝衰竭的报道^[2-3],此后类似的研究报道越来越多。因此有必要对这一患者群体进行总结描述,以期指导临床实践。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2014年7月~2019年6月于中山大学附属第三医院感染科住院的不规范停用NAs致乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者145例。纳入标准:(1)患者血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性6个月以上;(2)明确诊断为HBV-ACLF:符合亚太肝病协会(APASL)2014年发布的《慢加急性肝衰竭共识》中的诊断标准^[4];(3)既往曾接受过口服NAs抗病毒治疗,在ACLF起病前停药。排除标准:(1)肝脏或其他实体器官恶性肿瘤;(2)合并其他自身免疫性疾病、代谢性肝病;(3)服用免疫抑制药物或合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;(4)合并慢性肾脏基础疾病或其他严重疾病,如心肌梗死、蛛网膜下腔或脑出血等;(5)妊娠。根据90天预后,将145例患者分为生存组69例和对照组76例(包括死亡患者47例和接受肝移植治疗患者29例)。本研究经中山大学附属第三医院伦理委员会审核批准。

2. 方法

(1)临床资料采集:包括人口资料学、CHB病史、抗病毒治疗史(包括抗病毒药物种类及使用疗程、抗病毒治疗经过、依从性、停药至ACLF起病的时间)、并发症、器官衰竭、是否接受肝移植治疗、终末期肝病(MELD)评分、90天临床结局等。当住院资料无法判断90天临床结局时,通过电话随访确认患者90天的预后。器官衰竭定义依据慢性肝衰竭-序贯器官衰竭评估(CLIF-SOFA)评分^[5]。MELD评分(分) $=3.78 \times \ln[\text{TB}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln[\text{Cr}(\text{mg/dl})] + 6.43$ ^[6]。

(2)实验室检查:收集患者入院时的血常规、血生化、凝血功能、乙型肝炎病毒(HBV)感染生物标志物及HBV定量(HBV DNA)检查结果。

(3)影像学检查:包括胸部X线或CT、腹部超声检查等。

3. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,HBV DNA取对数后再进行比较,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验(Mann-Whitney U 检验);计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用比例风险(Cox)回归模型进行单因素和多因素分析,计算各变量90天死亡或肝移植的风险比(HR)及相应的95% CI。对各协变量进行比例风险(PH)假定检验,检验结果为 $P > 0.1$ 的指标纳入多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 纳入患者的一般资料:145例患者中,男125例(86.2%),女20例(13.8%),年龄23~74岁,平均年龄 (47.2 ± 11.3) 岁,肝硬化86例(59.3%),HBeAg阳性59例(40.7%)。其中142例患者自行停药,仅3例患者遵医嘱停药但未定期随访。

2. 既往抗病毒治疗史:145例患者中,服用单一抗病毒药物108例(74.5%),包括拉米夫定(LAM)10例(6.9%)、阿德福韦酯(ADV)27例(18.6%)、替比夫定(LdT)9例(6.2%)、恩替卡韦(ETV)57例(39.3%)、替诺福韦酯(TDF)5例(3.4%)。采用联合治疗方案20例(13.8%),最常见的联合方案是LAM + ADV(10例,6.9%)。无法准确提供抗病毒药物名称17例(11.7%)。中位抗病毒疗程为28周,抗病毒疗程6个月以内22例(15.2%),6~12个月22例(15.2%),12~24个月25例(17.2%),24~36个月21例(14.5%),36个月以上患者比例最高(50例,34.5%)。有5例患者无法准确提供既往抗病毒疗程。所有患者自停药至HBV-ACLF起病的中位时间为7个月,停药后6个月内发病71例(49.0%),停药6~12个月发病61例(42.1%),停药1年后发病13例(9.0%)。

3. 两组患者临床资料比较:对照组肝硬化患者比例、WBC计数、凝血酶原时间(PT)、血肌酐(SCr)水平、MELD评分均高于生存组,血清白蛋白(Alb)水平低于生存组($P < 0.05$),而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

4. 两组患者并发症发生情况比较:对照组并发1~2级HE、3~4级HE、HRS、上消化道出血(UGIB)、腹腔积液、肺部感染、肝脏、脑、肾脏、凝血衰竭患者比例均高于生存组($P < 0.05$)。见表2。

5. 不规范停用NAs致HBV-ACLF患者90天预后的相关因素分析:单因素Cox回归分析结果显示,年龄、肝硬化、MELD评分、NAs停药、HE、HRS、腹腔积液、

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	肝硬化 [例, (%)]	HBeAg 阳性 [例, (%)]	Ig(HBV DNA) (IU/ml)	WBC 计数 ($\times 10^9$ /L)	PLT 计数 ($\times 10^9$ /L)
生存组	69	57/12	45.2 \pm 11.3	31(44.9)	28(40.6)	5.19 \pm 1.96	6.43 \pm 3.02	112.87 \pm 71.82
对照组	76	68/8	48.9 \pm 11.0	55(72.4)	26(34.2)	4.95 \pm 2.02	8.26 \pm 4.17	95.82 \pm 58.92
$\chi^2/t/U$ 值		1.433	-1.968	11.284	0.628	0.725	-3.046	1.569
<i>P</i> 值		0.231	0.051	0.001	0.428	0.470	0.003	0.119

组别	例数	PT (s)	ALT [IU/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	AST [IU/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	Alb (g/dl)	TBil (mg/dl)	SCr (mg/dl)	MELD 评分 (分)
生存组	69	24.47 \pm 4.52	364.0(130.5, 577.0)	298.00(185.0, 769.0)	33.07 \pm 5.25	21.36 \pm 9.66	0.78 \pm 0.19	22.43 \pm 4.44
对照组	76	31.60 \pm 8.91	400.0(133.3, 788.0)	259.50(132.3, 961.0)	30.83 \pm 3.41	24.12 \pm 9.91	1.25 \pm 0.93	30.29 \pm 7.23
$\chi^2/t/U$ 值		-6.159	0.010	0.040	3.082	-1.696	-4.301	-7.800
<i>P</i> 值		<0.001	0.992	0.968	0.002	0.092	<0.001	<0.001

注: TBil: 总胆红素

表 2 两组患者并发症发生情况比较[例, (%)]

组别	例数	HE		HRS	UGIB	腹腔积液	肺部感染	器官/系统衰竭			
		1~2 级	3~4 级					肝脏	脑	肾脏	凝血
生存组	69	5(7.2)	0(0)	1(1.4)	1(1.0)	24(34.8)	17(24.6)	58(84.1)	0(0)	0(0)	14(20.3)
对照组	76	23(30.3)	23(30.3)	20(26.3)	6(7.9)	56(73.7)	47(61.8)	73(96.1)	23(30.3)	11(14.5)	49(64.5)
χ^2 值		12.296	24.818	18.056	9.193	22.129	20.303	5.965	24.818	10.807	28.734
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.015	<0.001	0.001	<0.001

感染、器官衰竭数量 ≥ 3 个、Alb、SCr、WBC 计数、PT 与不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者 90 天死亡或肝移植相关($P < 0.05$),未发现抗病毒药物种类、抗病毒药物疗程、停药至 HBV-ACLF 起病时间与其 90 天预后相关($P > 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,1~2 级 HE、3~4 级 HE、WBC 计数、PT、MELD 评分 ≥ 26 分是不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者 90 天死亡或肝移植的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者 90 天预后的多因素 Cox 回归分析

变量	HR(95% CI)	<i>P</i> 值
肝硬化	1.486(0.843~2.619)	0.171
腹腔积液	1.403(0.759~2.593)	0.281
肺部感染	1.450(0.869~2.420)	0.154
HE(1~2 级)	2.548(1.404~4.622)	0.002
HE(3~4 级)	3.639(1.316~10.062)	0.013
HRS	6.838(0.834~56.062)	0.073
UGIB	1.322(0.523~3.340)	0.555
器官衰竭数量		
1 个	1.073(0.234~4.923)	0.928
2 个	1.150(0.232~5.706)	0.864
≥ 3 个	2.575(0.383~17.311)	0.331
WBC 计数	1.067(1.007~1.130)	0.027
PT	1.134(1.035~1.242)	0.007
Alb	0.993(0.937~1.052)	0.803
MELD 评分 ≥ 26 分	3.710(1.772~7.765)	0.001
SCr ≥ 1.5 mg/dl	0.138(0.016~1.185)	0.071

讨 论

HBV-ACLF 是慢性 HBV 感染患者严重的终末期肝病类型,表现为基础慢性肝病迅速恶化,伴随多器官功

能衰竭及短期病死率高。本研究中,145 例 HBV-ACLF 患者 90 天病死率为 32.4%,高于欧洲 CANONIC 研究,与此前中国的研究结果类似^[7-8]。除肝移植外,目前仍缺乏特效的治疗方案^[9-10]。因此,早期准确的评估病情和预测患者生存率对于及时选择合适的治疗方法和获得更好的预后至关重要。

本研究未发现任何抗病毒药物与患者 90 天预后相关,与此前报道的结果一致^[11],即患者 90 天的生存情况与抗病毒药物的耐药基因屏障无关。多因素回归分析结果也未发现既往抗病毒疗程与 ACLF 患者 90 天预后相关。

既往有研究描述了抗病毒药物停用至 ACLF 起病时间,结果显示停药至复发中位时间多为 6 个月以内^[12]。本研究约 50% 患者(71 例)的抗病毒药物停用至 ACLF 起病时间在停药后 6 个月内。Cox 回归分析结果未发现抗病毒药物停用至 ACLF 起病时间的长短与患者预后的相关性。因此,对于 NAs 停药的患者,在停药 12 个月内都应积极的密切随访,特别是在停药的前 6 个月。随访不仅可以评估抗病毒治疗的长期疗效,更能监测疾病进展。

本研究结果显示,HE、WBC 计数、PT 和 MELD 评分 ≥ 26 分是不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者 90 天死亡或肝移植的独立危险因素。HE 是 ACLF 患者常见的并发症,且与其预后相关^[4]。WBC 计数在很多研究中被证实与 ACLF 患者的预后相关^[13-14]。MELD 模型被广泛应用于肝病终末期的预后判断,能够很好的预测 HBV-ACLF 患者 3 个月病死率。一项纳入重

症监护病房 ACLF 患者的研究结果显示, MELD 评分 ≥ 26 分 ($OR = 11.559, P = 0.001$) 是患者 28 天死亡的独立危险因素^[15]。

规范停药(包括自行停药或未监测随访)是患者停药之后出现 ACLF 或严重肝脏功能失代偿的主要原因。本研究 145 例患者中, 仅 3 例患者达到指南推荐治疗终点并按医嘱停药, 但未进行常规随访。既往研究结果显示, 不恰当的 NAs 停药是 ACLF 的主要诱因, 且呈逐年上升趋势^[16-17]。我们课题组最近发表的研究结果显示, 不规范抗病毒治疗组患者入院诊断为重度 CHB、ACLF 的比例显著高于规范抗病毒治疗组^[18]。另外, 相比其他诱因, NAs 停药诱发 ACLF 患者的无肝移植生存率更低, 需要接受肝移植的患者比例更高^[19]。因此, 临床医师应加强患者管理和依从性教育, 最大限度地减少因 NAs 不规范治疗或停药导致的 ACLF, 特别是在指南逐步放宽 CHB 患者抗病毒治疗适应证的大背景下^[20]。

当然, 本研究也存在一些不足: 由于是回顾性临床研究, 患者的病史资料决定了一些指标不能被分析, 如呼吸、循环衰竭; 一些新进展的评分模型无法采用。

综上, 不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 主要发生在患者停药 12 个月内, 绝大多数患者为自行停药。HE、WBC 计数、PT 及 MELD 评分 ≥ 26 分是不规范停用 NAs 致 HBV-ACLF 患者 90 天死亡或肝移植的独立危险因素。未发现抗病毒治疗史(抗病毒药物种类、疗程、停药至起病时间)与患者预后的相关性。

参 考 文 献

- [1] 涂伟强, 高志良. 中国慢性乙型肝炎临床治愈(珠峰工程)期待解决的临床问题[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(8): 543-546.
- [2] Lim SG. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B[J]. Gut, 2002, 51: 597-599.
- [3] Liem KS, Gehrin AJ, Feld JJ, et al. Challenges With Stopping Long-term Nucleos(t)ide Analogue Therapy in Patients With Chronic Hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1185-1190.
- [4] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver

- failure; consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014[J]. Hepatol Int, 2014, 8: 453-471.
- [5] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1426-1437.
- [6] Kumar R, Krishnamoorthy TL, Tan HK, et al. Change in model for end-stage liver disease score at two weeks, as an indicator of mortality or liver transplantation at 60 days in acute-on-chronic liver failure[J]. Gastroenterol Rep(Oxf), 2015, 3(2): 122-127.
- [7] Tong JJ, Zhao W, Mu XY, et al. Predictive value of the Chinese group on the study of severe hepatitis B-acute-on-chronic liver failure score in the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Chin Med J(Engl), 2019, 132(13): 1541-1549.
- [8] Lei JH, Peng F, Chen Z, et al. Is HBV viral load at admission associated with development of acute-on-chronic liver failure in patients with acute decompensation of chronic hepatitis B related cirrhosis? [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 363.
- [9] Zacherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment [J]. JHEP Rep, 2020, 3(1): 100176.
- [10] Kumar R, Mehta G, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Med(Lond), 2020, 20(5): 501-504.
- [11] 李孝楼, 卓海燕, 刘志强, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎停药后复发并进展为肝衰竭患者的临床特征及预后影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(7): 1423-1427.
- [12] 区淑华, 陈永鹏, 姜荣龙, 等. 核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎停药后复发相关肝衰竭预后分析[J]. 中华肝病杂志, 2016, 24(4): 252-257.
- [13] Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models [J]. Hepatol Int, 2017, 11(5): 461-471.
- [14] Wang F, Sun W, Xiao Q, et al. Peripheral T lymphocytes predict the severity and prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(5): e24075.
- [15] Casulleras M, Zhang IW, López-Vicario C, et al. Leukocytes, Systemic Inflammation and Immunopathology in Acute-on-Chronic Liver Failure [J]. Cells, 2020, 9(12): 2632.
- [16] Xie GJ, Zhang HY, Chen Q, et al. Changing etiologies and outcome of liver failure in Southwest China[J]. Virol J, 2016, 13: 1-12.
- [17] Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure [J]. N Engl J Med, 2020, 382(22): 2137-2145.
- [18] 时红, 陈幼明, 郑丽花, 等. 住院慢性乙型肝炎病毒感染者肝病谱构成比的变化分析[J]. 中山大学学报(医学版), 2020, 41(6): 910-916.
- [19] Shi H, Xiao GM, Liao M, et al. Inappropriate cessation of nucleos(t)ide analog associated with reduced liver transplant-free survival in patients with HBV-related acute on chronic liver failure[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111-118.
- [20] 陆海英, 徐小元. 《慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年版) 解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(8): 540-542.

(收稿日期: 2021-03-05)

(本文编辑: 周三凤)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床内科杂志》2021 年重点内容安排

第一期 妊娠合并心血管疾病的诊治

第二期 炎症性肠病新知

第三期 移植相关肾损伤

第四期 消化系统疾病与感染性疾病

第五期 脊柱关节炎的诊治进展

第六期 某些非呼吸道疾病的呼吸系统表现

第七期 胆汁淤积性肝病的诊治进展

第八期 糖尿病患者 β 细胞功能解读和胰岛素的应用

第九期 脓毒症

第十期 治疗内镜新进展

第十一期 血管性认知障碍

第十二期 多发性骨髓瘤的现代治疗