

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.05.13

免疫调节治疗在慢加急性肝衰竭早期患者中应用的临床研究

龚学艳¹, 胡泰洪¹, 关文锋², 吴兴华¹, 吴宇航¹, 李志伟¹, 刘明¹, 刘臻¹

¹暨南大学附属江门中医院 江门市五邑中医院 感染科, 广东 江门 529000;

²暨南大学附属江门中医院 江门市五邑中医院 脑病科, 广东 江门 529000)

摘要:[目的]探讨免疫调节治疗在 HBV 相关慢加急性肝衰竭早期患者中的疗效。[方法]将 80 例 HBV 相关慢加急性肝衰竭早期患者随机分为对照组(40 例)和实验组(40 例),对照组患者给予常规内科治疗,实验组患者给予在常规治疗的基础上加用地塞米松、静注免疫球蛋白的治疗方案,2 组患者常规治疗疗程均为 4 周。2 组患者分别于治疗前及治疗 1 周、4 周后检测总胆红素、白蛋白及凝血酶原活动度,并于治疗 4 w 后进行疗效判断。[结果]治疗 4 周后,实验组患者总胆红素较对照组明显降低,实验组患者白蛋白及凝血酶原活动度较对照组升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);实验组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。[结论]在常规内科治疗基础上,给予地塞米松联合静注免疫球蛋白治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭早期患者,可以有效改善患者肝功能,显著提高患者的存活率,降低其病死率。

关键词:免疫调节治疗;慢加急性肝衰竭;地塞米松;静注免疫球蛋白

中图分类号:R575.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-038X(2017)05-0372-04

Clinical study on application of immunomodulatory therapy in patients with early acute-on-chronic liver failure

GONG Xue-yan¹, HU Tai-hong¹, GUAN Wen-feng², WU Xing-hua¹,
WU Yu-hang¹, LI Zhi-wei¹, LIU Ming¹, LIU Zhen¹

(¹Department of Infectious Diseases, the Affiliated Jiangmen Traditional Chinese Medicine Hospital of Jinan University, Jiangmen 529000, China; ²Department of Neurology, the Affiliated Jiangmen Traditional Chinese Medicine Hospital of Jinan University, Jiangmen 529000, China)

Corresponding author: GONG Xue-yan, E-mail: sixize@163.com

Abstract:[Objective]To investigate the efficiency of immunomodulatory therapy in patients with early hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. [Methods]80 patients with early hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure were randomly divided into the treatment group and the control group, 40 patients in each group. The control group was treated with routine medical treatment. The treatment group was given dexamethasone(DXM)and human intravenous immunoglobulin(IVIG)on the basis of the routine medical treatment. The total routine medical treatment course of two groups was 4 weeks. The total bilirubin(TBIL), albumin(ALB)and prothrombin activity(PTA)were detected before treatment and 1, 4 weeks after treatment respectively. [Results]After 4 weeks, the level of TBIL decreased more in treatment group than that in control group, while the levels of ALB and PTA increased more than that of the controls ($P < 0.05$). The effective rate of the treatment group was significantly higher than that of control group($P < 0.05$). [Conclusion]The immunomodulatory therapy can effectively improve the liver function of patients with early hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure.

收稿日期:2016-12-09

基金项目:广东省江门市科技计划项目(No:20150020002888)

作者简介:龚学艳,女,硕士,研究方向:肝衰竭及其并发症的防治

通讯作者:龚学艳,E-mail:sixize@163.com

Key words: immunomodulatory therapy; acute-on-chronic liver failure; dexamethasone; human intravenous immunoglobulin

肝衰竭是由多种因素引起的严重肝损害,是导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等为主要表现的一种临床症候群。肝衰竭病死率高,预后极差,因此,积极探索提高肝衰竭患者生存率的治疗方案是亟待解决的难题。在肝衰竭早期,给予免疫调节治疗可能会抑制过度亢进的宿主细胞免疫,抑制细胞因子的过度释放,从而有助于防止肝细胞死亡。在我们的临床工作中发现地塞米松联合静注免疫球蛋白治疗肝衰竭,可显著提高患者存活率。因此,本课题拟探讨免疫调节治疗在HBV相关慢加急性肝衰竭早期患者中应用的临床疗效,为指导临床治疗肝衰竭提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年7月~2016年11月暨南大学附属江门中医院感染科住院部HBV相关慢加急性肝衰竭早期患者80例,其中男56例,女24例,年龄25~77岁,平均58岁。诊断标准参照2012年版《肝衰竭诊疗指南》。所有患者均排除其它肝炎病毒感染、自身免疫性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、急性细菌性感染性疾病、高血压、糖尿病、肿瘤性疾病等。将所有患者随机分为对照组和实验组,对照组40例,男32例,女8例,年龄25~77岁,平均56岁;实验组40例,男34例,女6例,年龄39~75岁,平均60岁。2组患者的性别、年龄、治疗前指标(总胆红素、白蛋白、凝血酶原活动度)差异均无统计学意义($P < 0.05$)。2组患者于检测前6个月内均未进行抗病毒、免疫调节及保肝降酶等治疗。

1.2 方法

1.2.1 检测指标及方法 2组患者分别于治疗前、治疗1周及4周后清晨空腹采静脉血10 ml,以供检测。检测总胆红素、白蛋白用全自动生化分析仪测定;凝血酶原活动度采用全自动凝血仪。

1.2.2 治疗方法 对照组给予常规内科综合治疗,包括卧床休息、保肝、退黄、改善肝脏微循环、支持治疗(输注新鲜血浆、白蛋白等)及防治并发症等,对HBV DNA阳性患者给予口服核苷(酸)类似物抗病毒治疗;实验组给予常规治疗+地塞米松(10

mg/d,静脉滴注)+静注免疫球蛋白(10 g/d,静脉滴注),连用3 d地塞米松后停用,连用5 d静注免疫球蛋白后停用,继续常规内科治疗。2组治疗疗程均为4周。

1.2.3 疗效判断 有效:4周观察结束,患者临床症状和体征明显改善或消失,肝功能恢复或总胆红素 $< 171 \mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度 $> 40\%$;无效:4周观察结束,患者肝功能无明显改善或总胆红素 $> 171 \mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度 $< 40\%$,或4周观察期内出现因肝功能恶化死亡,或疗效不明显而自动出院。

1.3 统计学处理

所有数据采用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后均数比较采用配对样本 t 检验;组间均数比较采用两独立样本 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后血清总胆红素、白蛋白、凝血酶原活动度比较

治疗前,2组患者总胆红素、白蛋白、凝血酶原活动度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗4周后,对照组6例死亡,实验组2例死亡,2组患者总胆红素较治疗前明显下降,白蛋白及凝血酶原活动度较治疗前升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,治疗1周后,实验组患者总胆红素较对照组明显降低($P < 0.05$),实验组患者白蛋白较对照组升高,差异具有统计学意义,实验组患者凝血酶原活动度较对照组有所升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗4周后,2组患者再次进行血生化指标比较,结果显示,实验组患者总胆红素较对照组明显降低,实验组患者白蛋白及凝血酶原活动度较对照组升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)见表1。

2.2 2组患者治疗有效率的比较

治疗4周后观察疗效发现,对照组有效24例,无效16例(其中6例死亡),而实验组有效33例,无效7例(其中2例死亡);实验组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表1 治疗前及治疗后血清总胆红素、白蛋白、凝血酶原活动度比较

组别		总胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	凝血酶原活动度/%
对照组	治疗前	266.39±59.55	22.05±3.17	35.03±2.14
	治疗1周后	284.21±77.29	22.65±3.41	38.80±5.67
	治疗4周后	170.62±140.21 ¹⁾	26.37±4.92 ¹⁾	46.97±7.33 ¹⁾
实验组	治疗前	284.95±75.46	21.48±2.59	34.48±1.85
	治疗1周后	227.49±51.58 ¹⁾²⁾	24.53±4.76 ¹⁾²⁾	41.60±7.42
	治疗4周后	102.11±108.69 ¹⁾²⁾	31.45±6.53 ¹⁾²⁾	52.97±9.23 ¹⁾²⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表2 2组患者治疗4周后有效率的比较 例

组别	例数	有效	无效	总有效率/%
对照组	40	24	16	60.0
实验组	40	33	7	80.0 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

肝衰竭可由病毒、自身免疫性疾病、乙醇、药物中毒等多种原因导致。在欧美国家,药物是引起急性及亚急性肝衰竭的主要原因,酒精性肝损伤则常导致慢性或慢加急性肝衰竭^[1]。我国肝衰竭的病因主要是HBV感染,这也是我国最常见的肝脏疾病死亡原因,临床表现以慢加急性肝衰竭为主。HBV相关肝衰竭病情重、治疗困难、病死率高,内科多采用综合支持治疗^[2]。根据我国《肝衰竭诊疗指南》^[1],非病毒感染性肝衰竭,如自身免疫性肝炎和急性乙醇中毒等均是糖皮质激素的适应证,其他原因导致的肝衰竭早期,若病情发展迅速且无严重感染和出血等并发症,可酌情使用糖皮质激素。糖皮质激素临床用途广,但应用于肝衰竭的治疗,可能会增加患者并发症(尤其是感染与出血)及其他不良反应发生的风险,并且还有可能因抑制机体的免疫功能,使HBV复制活跃,停药后病情反弹,故目前糖皮质激素在肝衰竭患者中的应用尚未达成共识。免疫球蛋白是介导体液免疫的主要效应分子,是B细胞接受抗原刺激后增殖分化为浆细胞所产生的糖蛋白,其通过IgG的Fc片段与吞噬细胞或淋巴细胞的Fc受体的作用,以及对细菌毒素的中和作用,可发挥较好的免疫调节、抗炎作用^[3]。静注免疫球蛋白已经广泛应用于治疗各种免疫性疾病和感染性疾病,但有关静注免疫球蛋白在肝衰竭患者中应用的文献报道仍较少。

研究显示,在抗病毒等综合治疗的基础上加用糖皮质激素治疗慢加急性肝衰竭,可以显著提高患

者生存率^[4-8]。另有研究报道,应用静注免疫球蛋白治疗多种原因引起的肝衰竭,可以有效改善患者的血生化指标,显著提高患者的存活率,降低其病死率,并提出静注免疫球蛋白是治疗肝衰竭安全、有效的治疗手段^[3]。本研究发现,地塞米松联合静注免疫球蛋白治疗HBV相关慢加急性肝衰竭早期患者,可以有效改善患者的血生化指标,如总胆红素、白蛋白、凝血酶原活动度,显著提高患者的存活率,降低其病死率。HBV相关肝衰竭患者受病毒攻击及机体免疫应答,表现为单核-巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞活性增高,体液免疫功能亢进等。T淋巴细胞在受到病毒抗原刺激后,分化为细胞毒性T淋巴细胞(Cytotoxic T cell,CTL)和辅助性T细胞(Helper T cell,Th)。CTL一方面通过直接溶解受感染的细胞来清除病毒,但更主要的是通过分泌IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子介导非溶解细胞的途径来清除病毒^[9-10]。地塞米松可以抑制CTL等淋巴细胞的功能而阻止或延缓过强细胞免疫引起的原发性肝脏损伤,抑制肝内外单核-吞噬细胞释放TNF- α 、IL-1等多种炎性介质,进而阻止或延缓肝内微循环障碍发生,此外,地塞米松具有很强的稳定肝细胞膜的作用,可直接阻止肝细胞坏死。静注免疫球蛋白通过减少促炎细胞因子(TNF- α ,IL-1和IL-6等)的产生,及时减缓或消除机体超强的免疫反应,改善肝脏的炎症和坏死而有利于改善血生化指标。

综上,对于HBV相关慢加急性肝衰竭早期患者,如果能在应用核苷(酸)类似物的基础上,给予地塞米松联合静注免疫球蛋白抑制过度亢进的宿主细胞免疫,抑制细胞因子的过度释放,则有助于防止肝细胞死亡。肝衰竭并非应用糖皮质激素治疗的禁忌证,关键在于如何掌握激素治疗的最好时机。正确掌握适应证,合理选择激素治疗可挽救部分肝衰竭患者的生命。糖皮质激素联合静注免疫球蛋白的免疫调节治疗方案在肝衰竭患者中的作用机制,值得

我们深入研究,以进一步优化临床治疗肝衰竭方案。

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]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6):321—327.

[2] Lee W M. Acute liver failure[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(1):36—45.

[3] 冯铁柱,岑枝梅,张琼,等. 静脉注射人免疫球蛋白治疗重型肝炎的临床研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8(4):517—521.

[4] Fujiwara K, Yasui S, Okitsu K, et al. The requirement for a sufficient period of corticosteroid treatment in combination with nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45:1255—1262.

[5] Zhang X Q, Jiang L, You J P, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. *Hepatol Res*, 2011, 41:46—53.

[6] Fujiwara K, Yasui S, Yokosuka O, et al. Corticosteroid and nucleoside analogue for hepatitis B virus-related acute liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21:10485—10486.

[7] Bockmann J H, Dandri M, Lüth S, et al. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21:2214—2219.

[8] Fujiwara K, Yasui S, Okitsu K, et al. The requirement for a sufficient period of corticosteroid treatment in combination with nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45:1255—1262.

[9] Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343:108—117.

[10] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection[J]. *Gut*, 2012, 61:1754—1764.

(上接第 371 页)

[6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):314—326.

[7] 董红筠,高斌,王敬,等. 乙型肝炎肝硬化合并上消化道出血患者医院感染的相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8):1955—1957.

[8] Poca M, Alvarado-Tapias E, Concepcion M, et al. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44:629—637.

[9] Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, et al. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensat-

ed cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2013, 27, 5:16—25.

[10] Jindal A, Kumar M, Bhadoria AS, et al. A randomized open label study of ‘imipenem vs. cefepime’ in spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Liver Int*, 2016, 36:677—687.

[11] Fernandez J, Tandon P, Mensa J, et al. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad[J]. *Hepatology*, 2016, 63:2019—2131.

[12] 赵新英,王雨存,潘素荣,等. 消化内科医院感染病原菌分析与预防[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10):2290—2292.