

慢性乙型病毒性肝炎停药后急性肝衰竭 1 例

吴 凡¹, 马宏涛¹, 李润东²

(¹山东中医药大学, 山东 济南 250000;

²北京中医药大学枣庄医院, 山东 枣庄 277000)

关键词:慢性乙型病毒性肝炎; 停药; 急性肝衰竭

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2020.09.18

中图分类号:R256

文献标志码:D

1 病例报告

患者,女,36岁,自由职业者。15年前因肝功反复异常查出乙肝,曾服用拉米夫定(LAM)6年后改为恩替卡韦(ETV),半年前自行停药 ETV,此次因“右胁部胀痛伴乏力 5 d 余”入院。2019 年 1 月 6 日患者出现右胁部胀痛伴明显乏力,于当地医院就诊,查肝功能:TBIL 28.15 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 12.88 $\mu\text{mol/L}$,

AST 为 372.0 U/L,ALT 为 491.0 U/L,GGT 为 95.69 U/L,ALB 39.70 g/L。腹部彩超未见明显异常。口服“甘草酸二铵胶囊”治疗,症状未见明显改善,2019 年 1 月 11 日来我院就诊,门诊以“慢性乙型肝炎”收入我院。入院见:右胁部胀痛,乏力明显,腹胀,恶心欲呕,厌食,精神紧张,眠差,大小便可,近期体重未见明显变化。个人史无特殊,无家族传染病史及遗传病史。体检:体温 36.6℃,脉搏 97 次/min,呼吸 21 次/min,血压 133/87 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),全身皮肤黏膜无黄染,无

收稿日期:2019-08-03

通讯作者:李润东,E-mail:lrd200495@126.com

成,神阙穴又有固本培元、和胃理肠之功,配合以中药热敷包外敷,可起到理气止痛,温中行气之功,能有效缓解患儿腹痛腹胀。黄小丽等(2017)将吴茱萸粉用生姜汁调和,温敷神阙,联合艾灸治疗,能加快胃肠功能恢复,使局部梗阻尽快解除。耳穴压豆法是将王不留行籽用胶布贴于患儿神门、腹、艇中、三焦、脾、胃、大肠等穴位,促进肠蠕动,疏通脏腑,行气止痛。研究表明,中药贴敷联合耳穴压豆在可有效缩短不完全性肠梗阻患者腹痛腹胀症状缓解时间^[8]。于患儿脾经、三关、中脘、足三里等穴位行小儿推拿治疗,调节脏腑经络气血,促进患儿肠蠕动,加速排气排便。刘娟等^[9]的研究表明,按摩足三里可明显缩短不完全性肠梗阻患者肠鸣音恢复时间及肛门排便时间;纪婕等^[7]的研究表明,在常规治疗基础上使用中医摩法对不完全性肠梗阻患者进行干预,能帮助患者建立规律排便,改善梗阻症状。与药物治疗相比,推拿可有效降低对患儿肠胃及各脏腑的损伤刺激^[10]。如中药贴敷、耳穴压豆、推拿等中医外治法刺激小、无创伤疼痛,不会使儿童产生恐惧心理,患儿及家长依从性高,更适合儿科临床应用。

综上,对于以腹痛为主要表现的小儿不完全性肠梗阻应及早明确诊断,临证时应及时调整方药,根据病情采取针对性治疗。中药口服及灌肠,辅以穴位贴敷、耳穴压豆、推拿等中医特色疗法,内外合治,可及时解除梗阻,恢复胃肠功能,取得良好疗效。

参考文献

- [1] 陈孝平,汪建平,赵继宗. 外科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社:2018:358-362.
- [2] 侯江涛,陈响,杨晓军,等. 中医特色综合疗法治疗阳明腑实证不完全性肠梗阻的临床观察[J]. 中国中医急症,2015,24(11):1942-1944.
- [3] 吕云福. 肠梗阻的常见病因分类与治疗策略[J/CD]. 中华普外科手术学杂志:电子版,2011,5(3):251-255.
- [4] 王一冰. 急性细菌性痢疾合并不完全性肠梗阻 1 例报告[J]. 中国医学工程,2014,22(9):190-191.
- [5] 贾晋荣. 小承气汤保留灌肠联合保守治疗小儿肠梗阻 63 例效果观察[J]. 中国药物与临床,2019,19(1):70-71.
- [6] 骆彩英. 香砂六君子汤合小承气汤加减治疗萎缩性胃炎临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(20):48-49.
- [7] 纪婕,叶义清. 中医摩法配合肠道功能康复训练在不完全性肠梗阻患者中的应用[J]. 中西医结合护理,2018,4(9):73-76.
- [8] 夏杭娟. 中药贴敷联合耳穴压豆在治疗不完全性肠梗阻中的效果观察[J]. 当代护士,2018,25(11):96-98.
- [9] 刘娟,卢致洋. 按摩足三里穴位对不完全性肠梗阻患者的疗效观察及护理[J]. 赣南医学院学报,2015,35(5):688-690.
- [10] 胡静雪. 推拿联合中药灌肠治疗小儿不全性肠梗阻临床研究[J]. 陕西中医,2018,39(12):1781-1784.

肝掌、蜘蛛痣及出血点。心肺体检未发现异常。腹软,全腹无压痛、无肌紧张及反跳痛。肝脾肋下未及,肝区轻叩痛,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。

2019 年 1 月 11 日入院后予硫普罗宁钠及复方甘草酸单铵静脉滴注保肝,同时予中成药护肝片疏肝理气,中药茵陈汤加减治疗。第 2 天患者出现恶心、呕吐症状,感腹胀、厌食且乏力明显。血常规:单核细胞 13.5%,淋巴细胞计数 $0.98 \times 10^9/L$,血小板 $116 \times 10^9/L$ 。肝功能检查:TBIL $58.13 \mu\text{mol/L}$, DBIL $31.80 \mu\text{mol/L}$, IBIL $26.33 \mu\text{mol/L}$, AST 208 U/L , ALT 350 U/L , GGT 108 U/L , ALP 104 U/L , ADA 24 U/L ,总蛋白 64.51 g/L , ALB 34.52 g/L ,前白蛋白 59 mg/L ;尿素 2.3 mmol/L ,肌酸激酶同工酶 20 U/L ,总胆固醇 2.50 mmol/L ,载脂蛋白 A1 0.68 g/L ,胆碱酯酶 5122 U/L ,高密度脂蛋白 0.82 mmol/L ,低密度脂蛋白 1.63 mmol/L ;钾 3.44 mmol/L ;凝血四项:PT 21.80 s ,TT 21.40 s ,部分凝血酶原时间 49.70 s ,FIB 0.92 g/L ,国际标准化比值 2.03 ,PT 活动度 38.00% ;血型 A 型;心电图检查示:窦性心律不齐,T 波改变。凝血功能明显异常,随时可引起大出血、并发肝性脑病、肝肾综合征、严重感染、电解质紊乱、恶性心律失常、多脏器功能衰竭综合征等。急性肝

衰竭,病情凶险,予富马酸替诺福韦二吡呋酯片抗病毒,针剂换成异甘草酸镁、门冬氨酸鸟氨酸保肝,泮托拉唑钠静脉滴注抑酸护胃。

2019 年 1 月 15 日复查,凝血:PT 20.40 s ,TT 22.50 s ,部分凝血酶原时间 51.10 s ,FIB 0.78 g/L ,国际标准化比值 1.90 ,PT 活动度 41.00% ;传染八项:乙肝表面抗原、e 抗原及乙肝 e 抗体、核心抗体均阳性;肝脏肿瘤标志物 CA19-9 159.9 kU/L ,铁蛋白 $269.56 \mu\text{g/L}$;免疫球蛋白补体 C3 0.14 g/L ,补体 C4 0.08 g/L ,IgG 19.76 g/L ;巨细胞病毒抗体、铜蓝蛋白、单纯疱疹病毒抗体、甲肝及戊肝病毒抗体均阴性;上呼吸道感染 EB 病毒抗体:EB 病毒衣壳抗体 IgG 及 EB 病毒核抗体阳性,余阴性;HBV-DNA $5.48 \times 10^5 \text{ U/mL}$ 。凝血较前变差,符合急性肝衰竭诊断,继续保肝治疗,同时予白蛋白针静脉滴注补充蛋白。

至 2019 年 1 月 31 日,期间不断复查肝功及凝血等相关指标,渐恢复接近正常。肝功能结果:TBIL $16.86 \mu\text{mol/L}$,DBIL $10.26 \mu\text{mol/L}$,IBIL $6.60 \mu\text{mol/L}$,AST 45 U/L ,ALT 29 U/L ,GGT 95 U/L ,ALB 34.89 g/L ,白球比 0.9 ,葡萄糖 3.9 mmol/L 。次日出院。相关指标的变化见表 1、图 1 和图 2。

表 1 相关指标的变化趋势

日期	TBIL/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	DBIL/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	IBIL/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AST/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	GGT/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	PT/s	TT/s	FIB/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
1 月 6 日	28.15	12.88	—	372.0	491.0	95.69	39.70	—	—	—
1 月 13 日	58.13	31.80	26.33	208	350	108	34.52	21.80	21.40	0.92
1 月 14 日	74.76	44.30	30.46	276	339	115	35.72	18.30	21.50	0.95
1 月 15 日	60.48	22.48	38.00	277	287	105	30.15	20.40	22.50	0.78
1 月 17 日	51.68	20.28	31.40	257	278	141	30.21	19.40	21.50	0.92
1 月 25 日	26.80	15.30	11.50	49	54	134	33.63	11.70	17.10	1.82
1 月 31 日	16.86	10.26	6.60	45	29	95	34.89	—	—	—

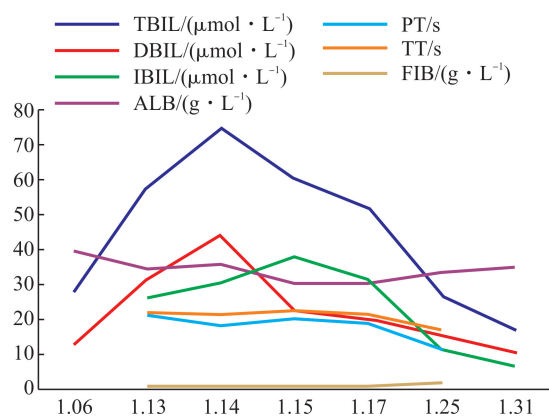


图 1 胆红素、蛋白及凝血的变化情况图

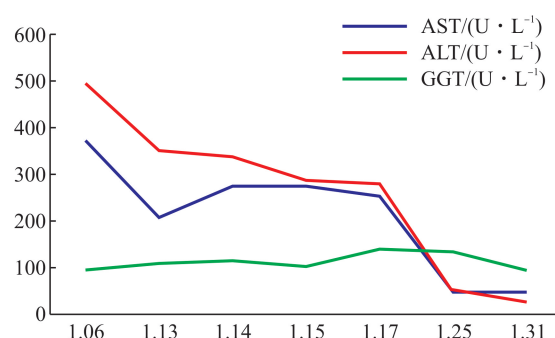


图 2 酶的变化情况图

3 讨论

患者为青年女性,入院时病情尚可,入院第2天出现乏力明显、恶心、呕吐等症状,完善其他相关检查,结果示胆红素上升,凝血功能变差,明显乏力,加之恶心、呕吐、腹胀等消化道症状,根据我国《肝衰竭诊治指南(2018年版)》诊断为急性肝衰竭。患者入院前未有服药物病史,且入院时排除其他原因引起的急性肝衰竭,考虑患者既往有乙肝病史且自行停抗病毒药,故该患者为慢性乙型病毒性肝炎停抗病毒药后引起的急性肝衰竭。治疗上予异甘草酸镁、门冬氨酸鸟氨酸保肝。异甘草酸镁注射液有效成分是单-18- α 异构体甘草酸,属于一类肝细胞保护剂,能抑制乙肝病毒的复制,减轻肝细胞的坏死,还能疏通肝内毛细胆管,促进黄疸消退及转氨酶下降,稳定肝细胞膜,清除体内氧自由基,抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能等作用比甘草酸二铵更强,且降酶速度比甘草酸二铵更快,同时安全性更好^[1-2]。门冬氨酸鸟氨酸在生理状态下对尿素生成产生作用,降低血清转氨酶,减轻肝细胞变性坏死^[3]。同时予泮托拉唑静脉滴注,抑制患者胃壁的细胞内氢离子与小管内的钾离子之间的交换,从而保护胃黏膜,预防食管胃底静脉曲张等并发症发生^[4]。考虑患者既往服用过ETV,据研究早期抗病毒治疗能够抑制病毒复制,阻止肝细胞进一步坏死,减轻免疫损伤,延缓病情进展,提高自然生存率^[5],再加上不断的平素自我调理,该患者的乙肝是可以处于一个较平稳的阶段,但患者因为自身原因停服ETV,现已耐药,根据我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》中提及:ETV耐药,换用替诺福韦脂(TDF)或加用ADV进行治疗^[6],故换成TDF抗病毒^[6],并不断复查相关指标。

血清胆红素水平与胆汁代谢、排泄程度有关,胆红素升高主要原因为肝细胞损伤、肝内外胆道阻塞和溶血,肝脏功能受损。若患者黄疸进行性加深,血清胆红素呈进行性升高, $\text{TBIL} \geq 10 \times$ 正常值上限或每日上升 $17.1 \mu\text{mol/L}$,则需高度警惕出现肝衰竭[《肝衰竭诊治指南(2018年版)》]。入院第3天,该患者胆红素、转氨酶上升至高峰,病情凶险,经治疗后胆红素及转氨酶逐渐下降,未出现胆红素升高与ALT和AST下降的“胆酶分离”现象,病情控制。此外PT及PT活动度是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标,当其指标下降明显,提示肝脏凝血功能下降,加之血小板低,随时有出血以致病情凶险的可能,该患者入院第5天该指标逐渐恢复正常,病情渐愈。

患者此次住院进行TDF抗病毒治疗以最大限

度的长期抑制病毒复制,根据指南建议,经过8年TDF治疗,HBeAg阳性患者的HBV DNA转阴率为98%,HBeAg血清学转换率为31%,HBsAg消失率为13%^[6]。患者的依从性在一定程度上决定了抗病毒治疗的效果并对停药后病毒反跳也有一定的预测作用(付洪彦等,2017)。临床中多嘱咐乙肝患者抗病毒药需长期服用不可自行停药,乙肝患者一定要定期检查肝功、乙肝五项、病毒含量、腹部彩超等以查看病情,但近期研究多建议患者终身服药。

在我国,肝炎病毒感染特别是乙型、甲型和戊型肝炎病毒的感染,是导致急性肝衰竭的主要原因,此外应用肝毒性药物特别是过量服用对乙酰氨基酚、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB病毒及腺病毒感染引起的急性肝衰竭也时有发生(姜泓等,2018)。故急性肝衰竭患者尽早查明病因,这对治疗起着至关重要的作用,其中乙肝病毒相关急性肝衰竭的预后较差,约3/4的患者需要肝移植或者不治身亡(姜泓等,2018)。

肝脏通过调节代谢与免疫应答等功能维持肠道菌群与机体的动态平衡,还通过胆汁分泌与肠-肝轴影响肠道功能(陈木兴等,2019),导致肠源性内毒素及细菌的产生和滞留,使得肝衰竭与肠道菌群失调彼此影响,易出现恶性循环。肝衰竭患者存在肠道微生态失衡,益生菌减少,而应用肠道微生态制剂可促进肝功能好转,改善肝衰竭患者的预后,多用双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌改善黏膜屏障功能。据研究,核苷类抗病毒药可使长期肝病导致的缺失的部分有益菌再次出现(郑婷婷等,2018),此次治疗除抗病毒治疗外未详细考虑此方面,应总结经验,在以后的治疗中可加入肠道微生态制剂维持平衡,预防及改善肝衰竭的进程。

参考文献

- [1] 王素辉,朱晓丽,王彩霞.异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察[J].北方药学,2018,15(1):49-50.
- [2] 李强.恩替卡韦联合异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎短期疗效观察[J].海峡药学,2018,30(3):137-138.
- [3] 何平,黄娟.门冬氨酸鸟氨酸联合复方甘草酸苷对慢性乙型肝炎重度的有效性分析[J].全科口腔医学电子杂志,2018,5(2):104-105.
- [4] 韩筱.泮托拉唑治疗上消化道出血患者的药效学与药动学研究[J].中国现代药物应用,2019,13(2):115-116.
- [5] 刘慧敏,张绪清,郭艳,等.核苷(酸)类似物抗病毒治疗对早期乙型肝炎病毒相关性慢急性肝衰竭患者预后的影响[J].第三军医大学学报,2017,39(24):2412-2417.
- [6] 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.