

# 核苷酸类药物对慢加急性肝衰竭患者 临床特征、转归及预后的影响

林 伟

(陕西省商州区人民医院 消化内科, 陕西 商州, 726000)

**摘要:** **目的** 探讨核苷酸类药物对慢加急性肝衰竭患者临床特征、转归及预后的影响。**方法** 选取慢加急性肝衰竭患者 108 例,以随机试验原则分为治疗组与对照组各 54 例。对照组采用常规内科治疗,治疗组在对照组基础上给予口服核苷酸类药物进行治疗。比较 2 组患者治疗前后外周血细胞指标(白细胞计数、中性粒细胞、血小板、血红蛋白水平)及凝血功能。对患者年龄、是否存在腹水、肝性脑病及基线 HBV-DNA、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶及终末期肝病模型(MELD)等因素进行 Logistic 回归分析,探讨预后的影响因素。**结果** 治疗后,2 组外周血白细胞、中性粒细胞较治疗前显著降低,且治疗组效果显著优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,2 组血小板、血红蛋白水平较治疗前显著升高,且治疗组显著优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组凝血酶原时间、国际标准化比值显著低于对照组,纤维蛋白原含量显著高于对照组( $P < 0.05$ )。腹水、肝性脑病及 MELD 评分对患者预后生存状况有显著影响。**结论** 腹水、肝性脑病及 MELD 评分对患者预后生存状况有显著影响,核苷酸类药物能够有效改善慢加急性肝衰竭患者外周血细胞指标水平及细胞凝血功能。

**关键词:** 核苷酸类药物; 慢加急性肝衰竭; 预后; 影响因素; 终末期肝病模型

中图分类号: R 575 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)18-109-03 DOI: 10.7619/jcmp.201918031

## Effect of nucleoside drugs on clinical features, progression and prognosis of patients with acute on chronic hepatic failure

LIN Wei

(Department of Gastroenterology, Shangzhou District People's Hospital, Shangzhou, Shaanxi, 726000)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the effect of nucleotide drugs on clinical features, progression and prognosis of patients with acute on chronic hepatic failure. **Methods** Totally 108 patients with acute on chronic hepatic failure were selected and randomly divided into treatment group and control group, with 54 cases in each group. The control group was treated with routine medical treatment, while the treatment group was treated with nucleotide drugs orally on the basis of the control group. Peripheral blood cell indexes (white blood cell count, neutrophil, platelet, hemoglobin) and coagulation function were compared between the two groups before and after treatment. Logistic regression analysis was applied in age, ascites, hepatic encephalopathy, baseline HBV-DNA, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and model for end-stage liverdisease (MELD) to explore the influencing factors of prognosis. **Results** After treatment, peripheral blood leukocytes and neutrophils in both groups were significantly lower than those before treatment, and those in the treatment group was significantly better than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, platelet and hemoglobin levels in both groups were significantly higher than those before treatment, and those in the treatment group were significantly better than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the prothrombin time and international standardized ratio in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and the fibrinogen content was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Ascites, hepatic encephalopathy and MELD score show significant influence on the prognosis and survival of patients. **Conclusion** Ascites, hepatic encephalopathy and MELD score show significant influence on prognosis and survival of patients. Nucleotide drugs can effectively

improve the level of peripheral blood cell indexes and cell coagulation function in patients with acute on chronic hepatic failure.

**KEY WORDS:** nucleotide drugs; acute on chronic hepatic failure; prognosis; influencing factors; model for end-stage liver disease

慢加急性肝衰竭是一种较为常见的肝衰竭类疾病,据研究<sup>[1-3]</sup>统计,乙肝感染相关慢加急性肝衰竭占比较高,达 85% 以上,其病症具有表征严重、易引发并发症、治疗难度大及致死率高等特点。发患者群中,男性占比较大,且好发于青壮年群体。乙肝患者受病情影响,外周血细胞在一定程度上发生变化,临床以贫血、白细胞、血小板数量降低为主要表现,严重者会出现全血细胞减少等严重血液系统并发症<sup>[4-7]</sup>。以往对于慢加急性肝衰竭患者的治疗,通常是在检出乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)之后,在补充营养基础上采用静脉输注新鲜冰冻血浆、人白蛋白、甘草酸制剂等。近年来,核苷酸类药物逐渐用于治疗慢加急性肝衰竭患者,该方案优势为药物服用简单、副作用较少且疗效显著<sup>[8-9]</sup>。本研究探讨核苷酸类药物对慢加急性肝衰竭患者的治疗效果,分析其临床特征、转归及预后的影响因素,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2018 年 10 月本院收治的慢加急性肝衰竭患者 108 例,以随机试验原则分为治疗组 54 例与对照组 54 例,2 组患者性别、年龄、基线 HBV-DNA、血清总胆红素等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究通过本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。见表 1。纳入标准<sup>[10]</sup>:患者诊断符合中华医学会《肝衰竭诊治指南》,包括乙肝表面抗原(HBsAg)及外周血检测结果为阳性。排除标准:非本研究因素引起的肝衰竭患者;患有肝脏或血液癌症患者;研究前期输注血小板或红细胞患者;曾接受脾切除术患者;有心、脑、肺等脏器官病变史者。

表 1 2 组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

一般资料		治疗组( $n=54$ )	对照组( $n=54$ )
性别	男	43	41
	女	11	13
年龄/岁		40.24 ± 5.47	41.28 ± 4.91
基线 HBV-DNA		5.54 ± 1.98	5.39 ± 2.18
血清总胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )		451.24 ± 95.91	474.24 ± 97.29

### 1.2 方法

对照组采用常规内科治疗,包括调节患者饮食、均衡营养,按时静脉注射白蛋白、细胞生长素、谷胱甘肽等药物,以起到护肝解毒作用。治疗组在对照组基础上给予口服核苷酸类药物进行治疗,拉米夫定[葛兰素史克制药(苏州)有限公司,国药准字 H20030581]100 mg,替比夫定(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20070028)0.6 g,恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237)0.5 g,口服 1 次/d。

### 1.3 评价标准

血清 HBV-DNA 采用实时荧光定量法检测;外周血细胞采用血细胞计数仪检测(迈瑞 Mindray, 型号 BC-1800);生化指标采用生化分析仪检测(迈瑞 Mindray, 型号 BS-350E);凝血指标采用凝血仪检测(雷杜 Rayto, 型号 RT-2204C)。终末期肝病模型(MELD)评分 =  $3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.4 \times (\text{病因学:胆汁淤积性或酒精性为 0,其他原因为 1})$ 。INR 为国际标准化比值。

### 1.4 统计学方法

本实验采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,预后因素分析采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者治疗前后外周血细胞指标比较

治疗前,2 组患者外周血白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,2 组外周血白细胞、中性粒细胞较治疗前降低,且治疗组效果优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,2 组血小板、血红蛋白水平较治疗前升高,且治疗组效果优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 2 组凝血功能变化比较

2 组患者治疗前凝血酶原时间、国际标准化比值及纤维蛋白原含量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,治疗组凝血酶原时间、国际

标准化比值低于对照组,纤维蛋白原含量高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后外周血细胞指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

$\times 10^9/L$

组别	时点	白细胞计数	中性粒细胞	血小板	血红蛋白
对照组	治疗前	9.01 ± 3.75	7.12 ± 4.91	98.53 ± 26.57	111.45 ± 29.78
	治疗后	7.65 ± 4.06*	5.31 ± 2.54*	106.61 ± 21.53*	117.52 ± 29.47*
治疗组	治疗前	9.09 ± 3.89	6.98 ± 4.27	99.58 ± 29.46	110.28 ± 31.59
	治疗后	4.56 ± 3.81**	2.89 ± 0.94**	125.82 ± 34.28**	142.53 ± 32.85**

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

表 3 2 组凝血功能变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时点	凝血酶原时间/s	国际标准化比值	纤维蛋白原/(g/L)
对照组	治疗前	27.52 ± 9.24	2.23 ± 0.25	1.31 ± 0.38
	治疗后	22.15 ± 3.67*	2.01 ± 0.17*	1.48 ± 0.56*
治疗组	治疗前	26.91 ± 8.37	2.31 ± 0.19	1.28 ± 0.41
	治疗后	14.95 ± 4.29**	1.45 ± 0.32**	2.10 ± 0.71**

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

### 2.3 2 组患者预后影响因素分析

通过对患者年龄、是否存在腹水、肝性脑病及基线 HBV-DNA、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶及 MELD 评分采用 Logistic 回归分析,结果显示是否存在腹水、肝性脑病及 MELD 评分对患者预后生存状况有显著影响,详见表 4。

表 4 患者预后影响因素分析

因素	Score	df	P
年龄	2.541	1	0.526
腹水	5.267	1	0.021
肝性脑病	4.219	1	0.016
基线 HBVDNA	1.648	1	0.634
丙氨酸氨基转移酶	2.139	1	0.589
天冬氨酸氨基转移酶	1.279	1	0.714
MELD 评分	6.259	1	0.015

MELD: 终末期肝病模型。

## 3 讨论

慢加急性肝衰竭是基于慢性肝病基础表现的肝功能障碍疾病,主要表现为机体凝血功能障碍、黄疸及腹水等<sup>[11-12]</sup>。乙肝感染诱发慢加急性肝衰竭是发病的主要原因,长时间慢性肝病可导致病毒大量复制、积累,破坏机体正常免疫反应,吞噬健康的肝细胞,进而影响肝脏正常的合成解毒、代谢分泌等功能,严重者甚至影响到机体其他功能器官<sup>[13-14]</sup>。

研究<sup>[15]</sup>表明,采用核苷酸类药物对乙肝感染所致的慢加急性肝衰竭患者的抗病毒治疗是安全有效的,结果显示,治疗组与对照组治疗前临床指标差异无统计学意义。基于乙肝患者早期肝细胞

受损量较大,慢加急性肝衰竭患者肝脏各项功能受到破坏,传统医学治疗能够抑制乙肝病毒复制,降低新生细胞受到感染的概率<sup>[16]</sup>。人体血小板主要是骨髓巨核细胞成熟后分泌产生,其主要功能是参与止血反应。对慢加急性肝衰竭患者而言,血小板数量与国际标准化比值相互抑制,与纤维蛋白原相互促进。本研究表明,治疗组治疗后血小板水平高于对照组,分析原因可能是随着患者肝细胞合成凝血因子能力的改善,骨髓巨核细胞产生血小板能力升高。患者因凝血功能障碍而易发生出血并发症,其程度与病程受到肝细胞再生修复的影响,由于贫血会导致机体尤其是肝脏器官缺氧,而器官缺氧又会导致纤维蛋白溶解,从而加剧出血的发生,这就导致出血与贫血的恶性循环<sup>[17]</sup>。采用核苷酸类药物治疗具有减少出血概率、改善机体造血环境、提高血红蛋白含量的效果,绝大多数肝衰竭患者易发生真菌感染,进而导致白细胞及中性粒细胞升高。研究<sup>[18]</sup>表明贫血程度、血小板及全血细胞减少与患者肝脏损害程度密切相关。本研究结果显示,是否存在腹水、肝性脑病及 MELD 评分对患者预后生存状况有显著影响,可能是腹水等因素对机体肝脏器官功能的表达有重要影响,而肝性脑病的改善对患者后期的恢复也起着重要作用。

综上所述,腹水、肝性脑病及 MELD 评分对患者预后生存状况有显著影响,核苷酸类药物能够有效改善慢加急性肝衰竭患者外周血细胞指标水平及细胞凝血功能。

(下转第 115 面)

剂对于改善冠心病心肌缺血均有积极作用,而丹参注射液的临床应用效果优于丹参酮 II A 磺酸钠注射液。

### 参考文献

- [1] 贺常萍, 张家兵. 急性心肌梗死再灌注治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(12): 2394-2400.
- [2] 白云浩, 王显, 张立晶, 等. 微血管性心绞痛中西医结合治疗的研究进展[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2018, 17(2): 21-23.
- [3] 刁宇, 陆敏灵, 谭红声, 等. 近十年间复方丹参制剂的研究[J]. 中国处方药, 2018, 16(4): 23-26.
- [4] 付波. 中医补气活血法对冠心病患者临床症状、心肌缺血的改善作用[J]. 中国全科医学, 2017(B12): 397-399.
- [5] 卢红蓉, 李海玉, 李志更, 等. 基于现代文献的冠心病中医病因病机概念研究[J]. 吉林中医药, 2018, 38(5): 497-499.
- [6] 严亚锋, 董斌. 国医大师张学文治疗胸痹气滞痰阻血瘀证用药经验探析[J]. 西部中医药, 2018, 31(5): 65-68.
- [7] 杜娟, 杨小敏, 周佳慧, 等. 丹参中各活性部位对心肌保护作用的对比评价[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(9): 690-694.
- [8] 曹慧敏, 吴瑾, 贾连群, 等. 丹参酮IIA 对心血管系统药理作

用的研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(7): 1718-1722.

- [9] 张玉方, 秦宗磊, 刘俊, 等. 4 种丹参制剂治疗冠心病心绞痛的药物经济学研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1081-1083.
- [10] 高宪玺, 孙妍, 弭澜. 以丹参为主要成分的中药注射剂改善心肌缺血症状的疗效对比[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12): 3036-3038.
- [11] 孟胜喜, 霍清萍. 丹参及其有效成分对神经系统的作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(3): 121-124.
- [12] 周国军, 郭从友, 温利民, 等. 临床常用丹参制剂活性成分比较分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(2): 259-262.
- [13] 梁从莲, 张永清, 李佳, 等. 不同株系丹参有效成分比较研究[J]. 山东科学, 2018, 31(4): 31-38.
- [14] 梁惠凌, 孔德鑫, 王满莲, 等. 利用红外光谱和高效液相色谱比较分析不同产地红根草丹参酮 II A 含量[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(5): 2097-2101.
- [15] 张芸. PCS 药材中大黄素的提取分离和结构确证[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(7): 1091-1093.
- [16] 卢聪, 陈玉成, 曾智. 大黄素抑制血管平滑肌细胞增殖的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(4): 417-420.
- [17] 赵盼盼, 佟继铭, 田沂凡, 等. 甾萜类化合物药理作用研究进展[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(2): 152-155.
- [18] 金亚香, 张研, 刘天戟. 茶树菇提取物抗疲劳及耐缺氧作用研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 608-611.

(上接第 111 面)

### 参考文献

- [1] 高海兵, 林明华, 潘晨, 等. 核苷类药物治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者 24 个月的生存分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(1): 17-22.
- [2] 张千, 何鸿雁, 彭颖, 等. 慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者的临床特点及预后影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2014, 15(3): 3713-3716.
- [3] 吴元凯, 刘静, 林国莉, 等. 核苷类药物治疗肝衰竭患者乙型肝炎表面抗原与 HBV-DNA 定量动态变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7): 4099-4101.
- [4] 姚正钢. 核苷类药物停药后慢性乙型肝炎复发的临床特点[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(1): 48-49.
- [5] 朱冰, 刘鸿凌, 万志红, 等. 未定病因肝衰竭患者的临床特点分析[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(1): 46-49.
- [6] 张明霞, 覃国琦, 李峰, 等. 脾脏肿大慢加急性肝衰竭患者的临床特点[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9): 1310-1313.
- [7] 陈勇, 韩小勇. 核苷类似物治疗乙型肝炎患者发生慢加急性肝衰竭短期预后的生存状况研究[J]. 重庆医学, 2015, 32(7): 955-957.
- [8] 何卫平, 刘晓燕, 胡瑾华, 等. 51 例药物性肝衰竭临床特征及生存分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 90(7): 482-485.
- [9] 陈明胜, 甘巧蓉, 江晓燕, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭患者合并肺部感染的临床分析[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(4): 193-197.

- [10] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 210-216.
- [11] 张聪, 曾爱中. 细胞因子与慢加急性肝衰竭的关系及人工肝治疗的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(5): 3379-3381.
- [12] 刘晓燕, 陈婧, 肖珑, 等. 停用核苷和核苷酸类药物诱发 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者的临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1766-1769.
- [13] 汤淑玲, 周福元. 25 例慢性乙型肝炎患者停用核苷类药物的临床特点和原因分析[J]. 护理研究, 2015, 24(3): 2751-2752.
- [14] 王成成, 黄芬. 慢加急性(亚急性)肝衰竭及慢性肝衰竭预后危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(2): 112-115.
- [15] 胡瑾华, 黄坤, 王慧芬, 等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 190 例生存分析[J]. 传染病信息, 2010, 23(2): 83-86.
- [16] 杨小舟, 崔铁军, 解莹, 等. 核苷类药物对恶性肿瘤患者化疗后乙型肝炎病毒再激活的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(2): 289-291.
- [17] 李福英, 陈然, 黎芬芬, 等. 核苷类药物联合中成药治疗乙型肝炎肝硬化研究进展[J]. 山东医药, 2014, 21(6): 96-97.
- [18] 胡瑾华, 王慧芬, 何卫平, 等. 核苷类似物治疗早中期 HBV-ACLF 患者随机对照临床研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 24(3): 205-208.