

拉米夫定预防和治疗糖皮质激素诱导的慢性乙型肝炎急性发作

袁明娟^{1,2}, 谭德明¹, 侯周华¹, 谢玉桃¹, 刘国珍¹, 周巧玲¹

(1 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008; 2 岳阳市第一人民医院, 湖南 岳阳 414000)

[摘要] **目的** 分析慢性乙型肝炎患者因其他疾病经糖皮质激素治疗后的病情活动和应用拉米夫定防治此病情活动的效果。**方法** 选取 126 例乙型肝炎病毒(HBV)感染并应用糖皮质激素治疗的患者, 根据拉米夫定治疗基线时的血清 HBV DNA 载量和血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平, 将患者分为 3 组: 血清 ALT 正常, HBV DNA 低于检测下限, 39 例(A 组); 血清 ALT 正常, HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/mL, 60 例(B 组); 血清 ALT ≥ 2 倍正常值上限, HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL, 27 例(C 组)。每 3~6 个月观察患者血清 HBV DNA 载量和 ALT 水平一次, 观察 12~18 个月。**结果** A 组和 B 组中有 47 例慢性乙型肝炎患者未用拉米夫定治疗, 在随访过程中发生 HBV DNA 明显升高者 29 例(61.70%), 31 例(65.96%) ALT 升高, 10 例(21.28%) 发生肝功能失代偿; 而接受了拉米夫定治疗的 52 例患者, 随访中仅 4 例(7.69%) 发生病情再活动。C 组患者拉米夫定治疗有效率为 37.04% (10/27), 显著低于在没有肝脏炎症活动时预防性应用拉米夫定的有效率(92.31%) ($\chi^2 = 27.82, P < 0.01$)。**结论** 糖皮质激素治疗可诱导 HBV 感染的再激活和加重肝损害。拉米夫定能有效防治糖皮质激素诱导的慢性乙型肝炎急性发作, 且预防应用的效果明显优于延期治疗。

[关键词] 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎病毒, 乙型; 糖皮质激素; 拉米夫定; 感染再激活

[中图分类号] R512.6⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)02-0100-05

Lamivudine efficacy on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation induced by glucocorticoid in patients with HBV infection

YUAN Ming-juan^{1,2}, TAN De-ming¹, HOU Zhou-hua¹, XIE Yu-tao¹, LIU Guo-zhen¹, ZHOU Qiao-ling¹ (1 Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2 The First People's Hospital of Yueyang, Yueyang 414000, China)

[Abstract] **Objective** To analyse hepatitis B virus(HBV) reactivation induced by glucocorticoid and the efficacy of lamivudine on the prevention and treatment of HBV reactivation in patients with HBV infection after receiving glucocorticoid therapy. **Methods** One hundred and twenty-six patients with HBV infection receiving glucocorticoid treatment were divided into three groups according to serum alanine transaminase (ALT) and HBV DNA levels: 39 patients with normal serum ALT level and negative HBV DNA (group A), 60 patients with normal serum ALT level and HBV DNA level at $\geq 10^3$ copies/mL (group B), and 27 patients with ALT \geq two fold of normal value upper limit and HBV DNA level $\geq 10^4$ copies/mL (group C). Patients with and without lamivudine treatment were followed up by testing serum ALT and HBV DNA every three to six months for 12-18 months. **Results** Forty-seven patients in group A and B did not receive lamivudine treatment, 29 of whom (61.70%) had obvious HBV DNA elevation, 31 (65.96%) with ALT elevation, and 10 (21.28%) with liver function decompensation during glucocorticoid treatment follow up; In group A and B patients receiving lamivudine treatment, there were only 4 cases (7.69%) developed recurrence. The efficacy of lamivudine therapy in group C was only about 37.04% (10/27), which was significantly lower than that (92.31%) in patients without activation of hepatitis B ($\chi^2 = 27.82, P < 0.01$). **Conclusion** Glucocorticoid therapy can induce reactivation of HBV infection, recurrence of liver inflammation and decompensation in patients with HBV infection. Lamivudine can efficiently control HBV reactivation induced by glucocorticoid in chronic hepatitis B patients. The efficacy of preventive therapy is obviously better than the

[收稿日期] 2010-02-28

[作者简介] 袁明娟(1982-), 女(汉族), 湖南省郴州市人, 医师, 主要从事病毒性肝炎临床研究。

[通讯作者] 谭德明 E-mail: dmt2008@yahoo.com.cn

delayed therapy.

[Key words] chronic hepatitis B; hepatitis B virus; glucocorticoid; lamivudine; infection reactivation

[Chin Infect Control, 2011, 10(2): 100-104]

我国是慢性乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)感染的高发区。慢性乙肝患者同时因患其他疾病,如慢性肾炎、自身免疫性疾病、肿瘤和器官移植,需要使用免疫抑制剂,特别是糖皮质激素治疗的临床状态较常见。糖皮质激素及其他免疫抑制剂治疗可能引起HBV复制激活和病情活动^[1-3]。使用抗病毒药物预防和治疗糖皮质激素诱导的慢性乙肝患者的HBV复制激活和病情活动非常重要^[4-6]。我们总结了近年来经糖皮质激素治疗后诱导的慢性乙肝病情活动和应用拉米夫定预防和治疗的经验,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2006—2008年中南大学湘雅医院肾内科、风湿科、移植科及感染病科住院确诊为HBV感染且在住院期间经过糖皮质激素治疗的患者126例,包括肾病综合征患者80例,慢性肾炎患者23例,结缔组织疾病患者20例,肾移植患者3例。根据患者血清HBV DNA载量和血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平分为3组,A组:ALT正常,HBV DNA低于检测下限;B组:ALT正常,HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/mL;C组:ALT ≥ 2 倍正常值上限,HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL。见表1。

表1 各组观察对象的基本资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1 General information of patients in every group($\bar{x} \pm s$)

指标	A组(n=39)	B组(n=60)	C组(n=27)
性别(例,男/女)	26/13	48/12	25/2
年龄(岁)	34.79 \pm 13.90	31.25 \pm 11.68	37.30 \pm 11.34
ALT(U/L)	25.23 \pm 15.71	29.13 \pm 11.68	335.63 \pm 357.49
TBIL(μ mol/L)	6.67 \pm 4.51	5.48 \pm 4.49	205.45 \pm 283.64
HBsAg 阳性(例)	39	60	27
HBeAg 阳性(例)	30	35	15
HBV DNA(Ig 拷贝/mL)	低于检测下限	5.70 \pm 1.50	6.25 \pm 1.25

TBIL: 总胆红素; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBeAg: 乙型肝炎e抗原

1.2 治疗与观察方法 A组和B组患者的检测指标均未达到抗病毒治疗标准,此时接受拉米夫定治疗被认定为预防HBV感染再激活的用药;而C组具备了肝脏炎症活动和病毒复制活跃等依据,是抗

病毒药物治疗的主要对象,为临床治疗用药。A组12例、B组40例和C组全部患者均采用拉米夫定100 mg/d口服,抗HBV治疗。根据糖皮质激素使用的时间,拉米夫定维持治疗12~18个月,并于治疗后的3、6、9、12、18个月进行随访,检测血清HBV DNA、肝功能和血常规。

1.3 观察指标 (1) HBV感染再活动率:血清HBV DNA水平较入组时升高2 lg的例数/入组基线时的例数。(2) 肝脏疾病再活动:随访期间发现肝损害或肝损害加重,观察指标包括① ALT和(或)血清天门冬氨酸转氨酶(AST)高于2倍正常值上限;② TBIL超过正常值上限;以上2点符合任意一点,诊断为肝损害。(3) 肝功能失代偿:TBIL $> 35 \mu$ mol/L,凝血酶原活动度(PTA) $< 60\%$,或出现腹腔积液、肝性脑病者。(4) 治疗有效:包括病毒学应答、血清学应答、生化学应答,出现以上3项中任意一项有应答者均判断为治疗有效^[4]。(5) 不良反应。

1.4 统计方法 采用SPSS 13.0软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验水平为0.05;计数资料采用 χ^2 检验。由于可能存在部分定量数据不符合正态分布和方差齐性,故需要采用非参数统计,数据采用中位数(4分位间距)表示,进行Wilcoxon检验。

2 结果

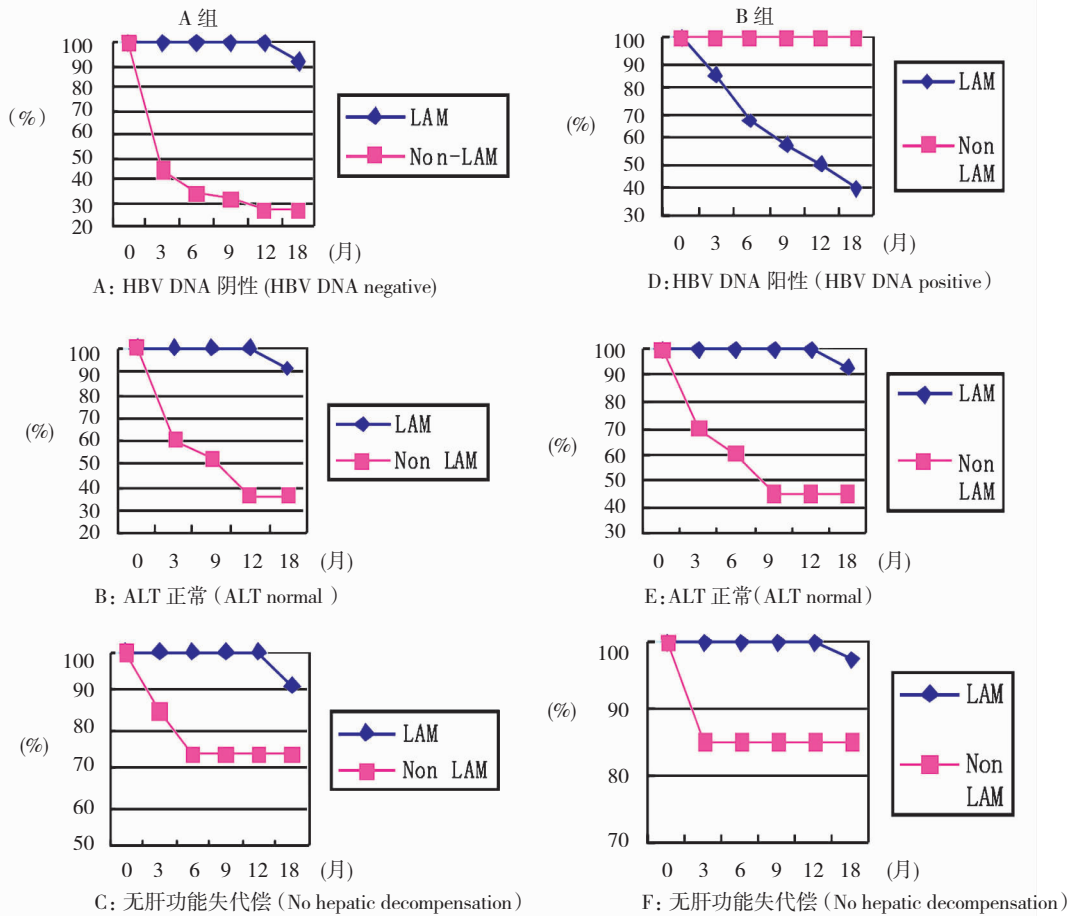
2.1 拉米夫定预防性治疗的效果 A组12例与B组40例患者使用拉米夫定治疗3个月时,治疗组的HBV感染再激活和疾病再活动的发生率明显较未用拉米夫定治疗组低,见图1。治疗组的HBV感染再激活和疾病再活动累计发生4例(7.69%),其中2例出现肝功能失代偿,明显低于未用拉米夫定治疗组的HBV感染再激活和疾病再活动的累计发生率(分别为61.70%、65.96%),详见表2。肝功能失代偿的发生,拉米夫定治疗组也明显低于未用拉米夫定治疗组(表2、图1)。

2.2 拉米夫定能有效治疗糖皮质激素诱导的慢性乙肝患者的疾病再活动 在拉米夫定治疗基线时,有27例患者已有明显病毒复制活跃、肝脏炎症活动,治疗后的有效率为37.04%(10/27)。治疗后的效果与肝脏受损的严重程度密切相关。当治疗基线

患者无明显黄疸(TBIL<34 μmol/L)时,治疗有效率为 58.33%(7/12);有 2 例患者死于肝衰竭,3 例患者病情加重出院后失访。当 TBIL 为 34 ~171 μmol/L 时,治疗有效率为 20.00%(1/5);有 4 例患者在治疗过程中 TBIL 进行性升高,出现肝衰竭,2 例死亡,2 例病情加重后出院失访。当 TBIL>171 μmol/L 时,治疗有效率为 20.00%(2/10);5 例死

亡,3 例病情加重后出院失访。

2.3 预防性和治疗性应用拉米夫定治疗 HBV 再激活和疾病再活动的效果比较 在无肝脏炎症活动时预防性应用拉米夫定的效果达 92.31%(48/52),明显优于已有肝损害后的效果(37.04%,10/27),经统计学分析,其差异有统计学意义($\chi^2 = 27.82, P < 0.01$)。



(纵坐标为各项指标发生的百分率,横坐标为随访的时间)

(longitudinal axle: the percentage of HBV DNA positive or negative, ALT normal, no hepatic decompensation respectively; cross axle: the time of follow up)

图 A~C:分别为 A 组接受和未接受拉米夫定治疗患者的无 HBV 感染再激活、无疾病活动和无肝功能失代偿的发生率;图 D:为 B 组接受和未接受拉米夫定治疗患者的血清 HBV DNA 阳性发生率;图 E、F:为 B 组接受和未接受拉米夫定治疗患者无疾病再活动和无肝功能失代偿的发生率

图 1 拉米夫定预防糖皮质激素诱导的 HBV 感染再激活、疾病活动和肝功能失代偿情况

Figure 1 Lamivudine prevents HBV reactivation, recurrence and hepatic decompensation

表 2 拉米夫定预防糖皮质激素诱导慢性乙肝再激活和疾病再活动(例,%)

Table 2 Prevention of lamivudine on HBV reactivation and recurrence induced by glucocorticoid treatment (case,%)

拉米夫定治疗	例数	HBV 再激活	疾病再活动	肝功能失代偿
是	A 组	12	1(8.33)	1(8.33)
	B 组	40	3(7.50)	1(2.50)
	合计	52	4(7.69)*	2(3.85)*
否	A 组	27	20(74.07)	7(25.93)
	B 组	20	9(45.00)	3(15.00)
	合计	47	29(61.70)*	10(21.28)*

*:拉米夫定治疗组与未用拉米夫定治疗组比较,HBV 再激活、疾病再活动、肝功能失代偿的发生率差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 32.41、40.04、7.04,均 $P < 0.01$)

拉米夫定治疗组中 A、B 两组比较,HBV 再激活、疾病再活动、肝功能失代偿的发生率差异均无统计学意义(χ^2 值分别为 0.01、0.01、0.85,均 $P > 0.05$)

3 讨论

HBV 致病力较弱,一般情况下,感染后无明显的直接致细胞病变的能力,但可诱导机体的特异性体液和细胞免疫应答,特别是细胞免疫,在抗病毒的同时,可通过免疫病理反应损伤肝细胞,引起急性和慢性肝炎。当机体对 HBV 感染无应答(免疫耐受)时,HBV 复制和体内免疫状态保持平衡,不表现为病理状态,即 HBV 携带状态。在特殊的情况下,如当机体免疫力下降或使用免疫抑制剂时,易引起 HBV 再激活,使病毒大量复制,以至影响感染肝细胞的代谢和功能障碍,损害肝脏细胞,甚至导致肝衰竭^[7]。有报道^[8],HBsAg 阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗期间或之后,有 21%~53% 发生不同程度的乙型肝炎再活动,死亡率达 4%~41%。本组所报告的均是使用了糖皮质激素的病例。在无 HBV 复制的携带者中,使用糖皮质激素后 HBV 再激活的发生率高达 61.70%,乙型肝炎再活动的发生率为 65.96%,有 21.28% 的患者发生了肝功能失代偿。因此,当患者需要使用糖皮质激素或免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗时,应常规进行 HBV 感染标志物的检测,以便尽早处理可能的 HBV 再激活和疾病的再活动^[8-10]。

拉米夫定是一种核苷类似物,具有很强的抑制 HBV 复制的作用。临床应用,能使患者血清中 HBV DNA 阴转,同时有肝功能的改善、ALT 复常,

部分患者可获得 HBeAg 血清转换。能获得应答的患者长期治疗可延缓肝脏疾病的进展,减少肝硬化和肝癌的发生^[11-13]。也有临床研究报道^[14-16],拉米夫定能明显预防和治疗使用糖皮质激素和其他免疫抑制剂诱导的 HBV 复制再激活,减少炎症损伤和肝功能失代偿的发生。这种治疗作用与拉米夫定用药时期有明显的关系。本组病例中,当 HBV 携带者在接受糖皮质激素治疗前或同时使用拉米夫定治疗,所有的患者均能维持非活动性 HBV 携带状态,只有 4 例(7.69%)患者治疗 1 年后出现 HBV DNA 逆转,肝脏炎症活动,其中 2 例(3.85%)出现了肝功能失代偿。当糖皮质激素治疗已诱导了 HBV 复制再活跃,炎症再活动时才使用拉米夫定治疗(延期治疗),治疗有效率仅 37.04%,明显低于预防性治疗的有效率。在炎症活动时的临床治疗结局也与治疗时的疾病严重性和肝功能失代偿与否有关,无肝功能失代偿时用药治疗,有效率达 58.33%,而肝功能失代偿时用药治疗,有效率仅 20%。

值得注意的是,本研究观察到在预防性使用拉米夫定治疗的患者中,有 2 例患者在服用拉米夫定 1 年后出现了 HBV 复制逆转和肝损害,最终发生肝衰竭,虽未进行病毒基因耐药变异的基因分析,但根据患者用药的依从性,估计疾病的加重与病毒基因发生了相关的耐药变异有关。Chan 等^[17]对 29 例 HBsAg 阳性、HBV DNA 阳性的肾移植受体应用拉米夫定治疗,14 例(48.28%)于 10~35(16.94 ± 7.0)个月时发生拉米夫定耐药,其中 11 例肝炎活动(4 例为一过性,6 例慢性,1 例发生肝功能失代偿)。由此可见,在拉米夫定的治疗过程中应密切观察,及时处理病情的再发,并采取联合抗病毒治疗的措施,以控制有可能因病毒耐药变异株导致的病情加重^[8]。鉴于目前抗病毒药物的发展和应用经验的积累,相关的慢性乙肝治疗指南均指出,当估计需要长时期抗病毒治疗时,最好使用低耐药的抗病毒药物或初始使用联合抗病毒药物治疗^[8-10]。

本研究结果表明,使用糖皮质激素后可诱导 HBV 再激活,以及由此导致的肝损害,甚至肝衰竭。拉米夫定能有效预防和治疗使用糖皮质激素后诱导的 HBV 再激活以及由此导致的肝损害,预防性用药明显优于已有肝损害时的延期治疗。延期治疗也应尽早(在没有肝功能失代偿时)使用。

[参考文献]

- [1] Jang J W, Choi J Y, Bae S H, *et al.* Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(3): 427 - 435.
- [2] Yeo W, Chan T C, Leung N W, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 605 - 611.
- [3] 胡俊华, 王朝晖, 沈平雁, 等. 肾炎患者糖皮质激素和免疫抑制剂应用中乙型肝炎病毒感染的处理[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(11): 984 - 987.
- [4] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies[J]. *Br J Hematol*, 2007, 136(5): 699 - 712.
- [5] Mindikoglu A L, Regev A, Schiff E R. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(9): 1076 - 1081.
- [6] 张福奎, 贾继东, 拉米夫定防治化疗或应用免疫抑制剂患者的乙型肝炎再活动[J]. *肝脏*, 2005, 10(2): 158 - 159.
- [7] 朱幼芙, 骆抗先, 于立新. 肾移植后纤维化淤胆性肝炎的临床病理特点[J]. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(6): 434 - 436.
- [8] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B: Update 2009 [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661 - 662.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines; management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 227 - 242.
- [10] Liaw Y F, Leung N, Kao J H, *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. *Hepatol Int*, 2008, 2(3): 263 - 283.
- [11] Jonas M M, Kelley D A, Mizerski J, *et al.* Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1706 - 1713.
- [12] Liaw Y F, Sung J J, Chow W C, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521 - 1531.
- [13] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(6): 382 - 387.
- [14] Lau G K, Yiu H H, Fong D Y, *et al.* Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1742 - 1749.
- [15] 邓贵龙, 彭志海, 徐军明, 等. 肝移植术后 HBV 再感染的治疗 [J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21(11): 810 - 813.
- [16] 张文华, 江艺, 吕立志, 等. 乙肝相关性终末期肝病肝移植后乙肝复发的防治[J]. *临床外科杂志*, 2008, 16(11): 749 - 751.
- [17] Chan T M, Tse K C, Tang C S, *et al.* Prospective study on lamivudine resistant hepatitis B in renal allograft recipients [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(7): 1103 - 1109.
- [4] Buckwalter M, Dowell J A. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(11): 1279 - 1287.
- [5] Dowell J A, Gottlieb A B, van Saders C, *et al.* The pharmacokinetics and renal excretion of dalbavancin in healthy subjects [C]. Abstracts and Final Program of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2002.
- [6] Dowell J, Seltzer E, Stogniew M, *et al.* Dalvavancin pharmacokinetics in subjects with mild or moderate hepatic impairment [C]. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003.
- [7] Candiani G P, Romano G, Cavaleri M, *et al.* Efficacy of a single dalbavancin dose compared with multiple linezolid doses against penicillin-resistant pneumococci in a lobar pneumonia model in the immunocompetent rat [C]. In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, 2001.
- [8] Raad I, Darouiche R, Vazquez J, *et al.* Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(3): 374 - 380.
- [9] Jauregui L E, Babazadeh S, Seltzer E, *et al.* Randomized, double-blind comparison of a once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(10): 1407 - 1415.
- [10] Seltzer E, Goldberg L, Krause D, *et al.* Dalbavancin safety in the phase 2/3 clinical development program [J]. *Critical Care*, 2008, 12(Suppl 2): 1186.

(上接第 157 页)