论 著 文章编号:0253-3626(2008)11-1291-05

病毒性肝炎肝衰竭死亡患者的临床特征分析

石小枫,徐 宁,张丽旦,郭树华,刘 杞,任 红
(重庆医科大学附属第二医院感染科 重庆医科大学病毒性肝炎研究所 国家教育部分子生物学重点实验室,重庆 400010)

【摘 要】目的:分析病毒性肝炎所致肝衰竭死亡患者的原因,以期对临床治疗有一定的指导作用。方法:采用回顾性分析方法,收集我科5年的病毒性肝炎肝衰竭住院死亡病例115例,摘录每例病例的临床和实验室检查数据,临床和实验室检查数据的采集选用明确诊断时的检查和死亡前的最后1次检查作为研究资料。结果:年龄平均45.7岁,男性103例;慢性重型肝炎89例;肝硬化20例;114例乙肝标志物阳性,其中12例重叠其它嗜肝病毒感染;110例病例中,HBe Ag阳性有24例(24/110,21.8%),HBe Ab阳性有61例(61/110,55.5%);85例病例中,HBV DNA定量>1×10^5 copies/ml者有68例(68/85,80%),HBV DNA定量<1×10^5 copies/ml者有17例(17/85,20%);入院时TBil、PTA、ALT分别为403.17±219.43、38.33±19.14、496.78±801.56;死亡时TBil、PTA、ALT分别为478.03±234.89、32.39±16.54、218.04±426.58。出现严重的并发症。结论:病毒性肝炎肝衰竭病人主要以慢性重型肝炎和肝硬化为主,HBV DNA的活跃复制及病毒的变异对病情的发展有一定的影响,应积极寻求早期的抗病毒治疗;并发症发生率高,应积极控制并发症的发生,有利于病情的转归。

【关键词】病毒性肝炎;肝衰竭;死亡病例
【中国图书分类法分类号】R512.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-07-16

Clinical features analysis of death cases of hepatic failure induced by viral hepatitis

SHI Xiao-feng, et al
(*Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:To analyze the cause of patients with hepatic failure induced by viral hepatitis to provide guidance for the clinical treatment. *Methods*:Retrospective analysis was adopted to study the clinical data of 115 patients died of hepatic failure induced by viral hepatitis enrolled in our department for five years.The data of each case was collected from the check of final diagnosis and the last check before death. *Results*:Of all 115 patients,103 cases were male,12 cases were female. with an average age of 45.7 years.There were 89 cases with chronic severe hepatitis,20 cases with cirrhosis.114 cases infected hepatitic B virus including 12 cases with superfection of HAV,HDV,HEV.Of 110 cases,24 were HBeAg positive24/110,21.8%), 61 were HBeAb positive(61/110,55.5%). Of 85 cases,HBV DNA quantity of 68 cases was more than 1×10^5 copies/ml(68/85,80%),HBV DNA quantity of 17 cases was less than 1×10^5(17/85,20%).TBil,PTA and ALT at admission were 403.17 ±219.43,38.33 ±19.14 and 496.78 ±801.56 respectives,while those at death were 478.03 ±234.89,32.39 ±16.54,218.04±426.58 respectively.Severe complications presented. *Conclusion*:In our country, hepatic failure was mainly induced by chronic severe hepatitis and cirrhosis infected with hepatitis B virus. The active replication of HBV DNA and the viral mutation could be causes of the development of disease. As the incidence rate of complications is high,preventing complication is necessary to reduce fatality rate of the patients with hepatic failure.

【Key words】 Viral hepatitis;Hepatic failure;Death case

乙型肝炎是严重危害我国人民身体健康的常见病、多发病。根据1992~1995年间,我国对145个疾病监测点抽样61 702人的血清流行病学调查显示,我国人群中慢性HBV的感染率为9.75%,按此估计,我国慢性HBV感染者大约有1.2亿,其中2 000~3 000万为现症的慢性乙型肝炎病人,部分病人可能发展成为肝硬化、重型肝炎[1],是我国最常见的肝脏疾病死亡原因。早期发现、及时治疗对降低死亡率至关重要。本文收集了我科2000年至2005年期间死于病毒

作者介绍:石小枫(1964-),男,教授,博士,
研究方向:病毒性肝炎的免疫发病机理及治疗。
基金项目:国家自然科学基金资助(30671867)。

性肝炎肝衰竭的病例115例,分析病毒性肝炎所致肝衰竭死亡患者的影响因素,希望对临床诊断及治疗有一定的指导作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集我科2000年至2005年间死于病毒性重型肝炎(肝衰竭)病例115例,摘录每例病例的临床和实验室检查数据,临床和实验室检查数据的采集选用明确诊断时的检查和死亡前的最后1次检查作为研究资料。重型肝炎和肝衰竭的诊断符合《病毒性肝炎防治方案》和《肝衰竭的诊治指南》[2,3]。男性103例(89.6%),女性12例(10.4%),年龄17~87岁,平均45.7岁。

1.2 统计学处理

计数资料用卡方检验,计量资料用t检验,使用SPSS for windows 12.0软件进行分析处理。

2 结 果

2.1 一般病史资料结果

115例死亡病例中,男性103例(89.6%),女性12例(10.4%);年龄17~87岁,平均45.7岁。年龄集中在31~50之间,占53%。有长期大量饮酒史病人为37人(37/115,32.2%),均为男性,最长者达40年。

2.2 临床分型

2.2.1 115例临床分型 115例死亡病例中,为急性重型肝炎2例(2/115,1.07%),其中1例为HAV感染;亚急性重型肝炎4例(4/115,3.5%),其中1例重叠HSV、EBV感染;肝硬化病20例(20/115,17.4%);慢性重型肝炎89例(89/115,77.4%),其中在肝硬化基础上发展为慢性重型肝炎50例(50/89,56.2%;50/115,43.5%),无肝硬化基础的39例(39/89,43.8%;34/115,29.6%)。死亡病例中主要以慢性重型肝炎为主,肝硬化次之。

2.2.2 89例慢性重型肝炎有无肝硬化基础疾病比较 肝硬化的诊断中,我们采用临床结合影像学的方法,即出现了转氨酶、胆红素的增高、白蛋白/球蛋白比例倒置、肝脏的形态失常、肝包膜不规则、脾脏增大、门静脉高压为依据。结果,有肝硬化基础疾病的病例数(50例),高于没有肝硬化的病例数(39例),由于没有作肝脏活检,因此,实际有肝硬化基础的慢性重型肝炎可能还要多一些。同时也说明,我国的慢性重型肝炎大部分是从肝硬化基础之上进展而来。

2.3 病原学分析

2.3.1 感染病原体分析 115例死亡病例中,HBV标志物阳性101例(有7例在院外作的检查或者有明确的乙型肝炎病史);HBV+HAV 7例;HBV+HDV 3例;HBV+HEV 1例;HCV+HEV 1例;HAV 1例,HBV+非嗜肝病毒(HSV+EBV)1例。

2.3.2 患者血清HBV标志物分析 有85例作了HBV DNA检测,110例检测了HBeAg及HbeAb,从表1结果看出80%的患者HBV DNA复制活跃。HBeAb阳性病例数为55%,在这部分患者中38例HBV DNA复制活跃(38/61,62.3%)。

2.4 并发症

2.4.1 肝性脑病 在治疗期间出现肝性脑病Ⅰ~Ⅳ度的病例数为80例(80/115,69.6%)。其中2例急性重型肝炎和4例亚急性重型肝炎均出现肝性脑病;20例肝硬化病例中有6例出现肝性脑病(6/20,30.0%);慢性重型肝炎89例中有68例出现肝性脑病(68/89,76.4%)。结果显示,慢性重型肝炎死亡病例的肝性脑病发生率明显高于肝硬化死亡病例的发生率($P<0.01$)。因此如果慢性重型肝炎出现肝性脑病,则存活率低。

在慢性重型肝炎中,有肝硬化基础的50例有40例(40/50,80.0%)出现肝性脑病,无肝硬化基础的39例有28例(28/39,71.8%)出现肝性脑病,之间没有差异。

2.4.2 出血 115例病例中有50例为消化道出血(50/115,43.4%),1例为阴道出血。其中慢性重型肝炎36例(36/89,40.4%),肝硬化有15例(15/20,75.0%)。肝硬化消化道出血的发生率明显多于慢性重型肝炎消化道出血的发生率($P<0.01$),说明消化道出血可能是肝硬化的主要死亡原因。

在慢性重型肝炎中,有肝硬化基础的50例有23例(23/50,46.0%)出血;无肝硬化基础的39例有13例

表1 肝衰竭患者血清HBV标志物分析

病例	HBV DNA		HBeAg	HBeAb	HBeAg/HBeAb
	>1×10^5 copies/ml	<1×10^5 copies/ml	阳性	阳性	均阴性
例数(%)	68/85(80%)	17/85(17%)	24/110(21.8%)	61/110(55.5%)	25/110(22.7%)

(13/39,33.3%)出血,之间没有差异。当然这里所指的出血主要是可看见的消化道出血,一些潜在的出血没有列入,可能有一些偏差。

2.4.3 肝肾综合征 115例病例中有63例发生肝肾综合征(63/115,54.8%),其中急性重型肝炎2例(2/2)、4例亚急性重型肝炎1例(1/4)、肝硬化9例(9/20,45.0%)、慢性重型肝炎51例(51/89,57.3%)。

2.4.4 电解质紊乱及腹水 115例病例中,94例发生电解质紊乱(94/115,81.7%),以低钠、低氯为主,伴有高钾8例、低钾11例。急性和亚急性重型肝炎6例均有电解质紊乱、慢性重型肝炎89例中有72例(72/89,80.9%)、肝硬化20例中有16例(16/20,80.0%),在各型病例中的腹水发生率都较高。

2.4.5 感染 115例病例中,91例出现感染(91/115,79.1%)。尿路感染1例,肺炎3例,原发性腹膜炎79例(79/115,68.7%),原发性腹膜炎合并肺部感染8例(8/115,7.0%)。在89例慢性重型肝炎中有71例有感染(79/89,79.8%),20例肝硬化中有14例感染(14/20,70.0%)。通过比较没有差异。说明肝衰竭病例的感染发生主要以原发性腹膜炎为主,导致病情的加重而致死。

2.5 肝脏功能

将入院时肝功能、PTA和死亡前的肝功能PTA纳入分析,因各种原因有的病人只作了1次检查,不纳入分析。表2结果提示,虽经过积极的综合保肝治疗,但白蛋白仍没有改善;而且血总胆红素仍然持续升高,和入院时比较有显著的差异;凝血酶原活动度持续降低,和入院时比较也有显著的差异。说明肝脏功能衰竭患者经积极的治疗预后仍然很差。血清ALT、AST,死亡时和入院比较有显著的降低,呈酶胆分离现象,提示预后差。从表3结果可以显示,肝硬化失代偿者的总胆红素和凝血酶原活动度与慢性重型肝炎相比有明显的差异,结合上述分析的慢性重型肝炎大部分是在肝硬化基础之上发展而来,就不难理解慢性重型肝炎的肝脏功能的损害要比肝硬化严重得多。

3 讨 论

重型肝炎、肝硬化失代偿等肝衰竭,死亡率很高,是我国最常见的肝脏疾病死亡原因。目前有很多关于肝衰竭的预后因素评估的报道[4-7],使人们能比较科学的判断疾病的预后,并采取相应的治疗措施。本文总结分析了肝衰竭病例的死亡原因,以期能够获得新的启示。根据本研究的115例死亡病例资料发现,男性病例占了89.6%,而在我国男、女性

表2 入院和死亡时肝脏功能的比较

	ALB	ALT	AST	TBil	DBil	PTa(%)
入院时	29.82±7.72	496.78±801.56	514.91±715.57	403.17±219.43	261.10±256.70	38.33±19.14
死亡前	29.76±4.40	218.04±426.58*	293.54±480.53*	478.03±234.89*	144.73±73.00*	32.39±16.54*

注:*和入院时比较$P<0.05$

表3 肝硬化失代偿者和慢性重型肝炎主要肝功能比较

入院时	TBil	ALB	PTa(%)
肝硬化失代偿	163.06±156.51	28.49±5.99	60.81±16.24
慢性重型肝炎	454.83±187.54*	29.11±4.66	39.14±13.28*

注:*和肝硬化失代偿比较$P<0.01$

表4 肝硬化失代偿者和慢性重型肝炎主要肝功能比较

死亡时	TBil	ALB	PTa(%)
肝硬化失代偿	210.47±156.51	30.76±4.08	53.07±11.38
慢性重型肝炎	568.29±190.40*	30.29±3.45	29.08±9.59*

注:*和肝硬化失代偿比较$P<0.01$

携带HBsAg的比率约为1:0.7[11]，从本组死亡人数来看，男性明显多于女性，年龄主要以青壮年为主(31~50岁)，这和Acharya等[8]人报道的有相似之处，这可能有如下原因：(1)从已有资料来看男性较女性易发生重型肝炎[9]，而重型肝炎的死亡率高；(2)31~50岁是人生的黄金时段，面临事业、家庭等诸多压力；(3)饮酒因素，虽然本组资料没有观察到酗酒与非酗酒死亡例数上的差异，但毫无疑问酒精是加重肝损害的重要因素，酗酒的界定也有一定难度，比如，有的患者在发现病毒性肝炎之前已有大量饮酒史，可能已经造成了肝损害甚至肝硬化。109例(94.8%)可追问到有慢性乙肝病史，其中10年以上肝炎病史达45例(45/109，41.3%)，可以反映出病史越长，预后越差。

从临床分型来看，死亡病例以慢性重型肝炎为主，这也反映出了我国肝衰竭病例的一个特点[10,11]。在89例慢性重型肝炎中，50例有明确的肝硬化基础，如果进行肝组织活检，有肝硬化病变的病例势必还会增加。因此，可以认为慢性重型肝炎多数是在肝硬化基础之上进一步进展而来。肝硬化程度可以反映肝脏的储备功能，对疾病的预后有一定的影响，如果能够阻止或者延缓肝硬化的进展，显然可以降低慢性肝炎的死亡率。

从乙型肝炎病毒学指标的分析来看，在85例检查了HBV DNA定量病例中，HBV DNA定量>1×10^5 copies/ml者有68例(68/85，80%)，HBV DNA定量<1×10^5 copies/ml者有17例(17/85，20%)，在死亡病例中病毒高复制状态者占了绝大部分，两组的比较有明显的差异。通过对HBe Ag、HBe Ab与HBV DNA定量的关系分析，在Be Ag阳性而HBe Ab阴性的24例中，HBV DNA定量>1×10^5 copies/ml者有19例(19/24，79.2%)；在HBe Ab阳性而HBe Ag阴性的61例中，HBV DNA定量>1×10^5 copies/ml者有38例(38/61，62.3%)；在HBe Ag和HBe Ab均阴性的25例中，HBV DNA定量>1×10^5 copies/ml者有11例(11/25，44.0%)。说明HBe Ab的阳性或者阴性并不能完全反应HBV的复制状态，HBe Ag、HBe Ab阴性的死亡病例也有相当部分HBV DNA是处于高复制水平。说明乙型肝炎病毒对病情的发展有一定的影响，这与有关的报道不一致。

肝衰竭病例的并发症高，并对预后有着非常重要的影响，它们往往是相互作用，互为因果，导致病人的直接死亡。本研究揭示：(1)肝性脑病的总发生率为69.6%，慢性重型肝炎组肝性脑病的发生率是76.4%，肝硬化失代偿组是30%，前者是明显高于后者。综合已有的研究认为，肝性脑病是慢性重型肝炎的终末期表现，难于防治，而肝硬化的肝性脑病相对易于防治。因肝性脑病的表现，在早期只是行为性格的细微变化，有可能导致漏诊，而晚期又由于脏器功能的极度衰竭，这给其程度的判断带来困难，因此，要仔细观察，早期诊断，及时治疗；(2)肝硬化组出血的发生明显高于慢性重型肝炎组，这里所指的出血主要是可见的消化道出血，一些潜在的出血没有作出诊断，可能有一些偏差。但起码可以说明门静脉高压、胃底食道下段静脉曲张所致的消化道大出血，在肝硬化组是多于慢性重型肝炎组；(3)肝肾综合征的发生率是54.8%，肾功能的损害与病情的恶化相关，是肝功能衰竭所致多器官衰竭的一部分，它的出现提示有多器官衰竭；(4)引起电解质紊乱及腹水发生的因素很多，既有疾病本身的原因，又有医源性的因素，如限制饮食导致的肝细胞合成白蛋白原料不足、门脉高压、醛固酮水平增高所致水钠潴留、抗利尿激素的增多及水电介质的补充不足或过多等原因。本研究所评价电解质紊乱主要采用了K^+、Na^+、Cl^-(增高或者降低)3个指标。115例病例中，94例发生电解质紊乱，发生率为81.7%，以低钠、低氯为主，是并发症中发生率最高的，伴有高钾8例、低钾11例；(5)肝衰竭使机体的免疫功能明显下降，加上摄入不足等因素，可继发细菌感染、内毒素血症、激活巨噬细胞释放细胞因子，使组织缺氧，进一步加重肝损害，引起多器官衰竭，形成二次打击。因此控制感染在疾病中的治疗非常重要。115例病例中，91例出现感染(91/115，79.1%)。尿路感染1例，肺炎3例，原发性腹膜炎79例(79/115，68.7%)，原发性腹膜炎合并肺部感染8例(8/115，7.0%)。以原发性腹膜炎最为常见。

从肝脏功能的主要指标显示，在住院期间虽然经积极的退黄、解毒、调节免疫、补充白蛋白、输注血浆等综合保肝治疗，除了只有ALT、AST较入院时有明显的降低以外，黄疸反而有加重，形成酶胆分离现象，凝血酶原活动度进行性低下。提示预后极差，此类患者建议近早肝移植治疗。

肝衰竭是由多种因素引起肝细胞严重损害，导致其合成、解毒和生物转化等功能发生严重障碍，出现以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病和腹水等为主要表现的一种临床综合征。我国2000年肝炎防治

方案主要以炎症的角度进行分型,不能明确反映肝脏功能的状况。近年来开展的"肝衰竭诊治指南"的讨论[15],有助于弥补前者的不足。就本组病例,我们倾向于肝衰竭的概念,因这些是死亡病例,有肝功能进行性减退和失代偿的表现,肝脏功能完全处于衰竭状态。通过复习文献资料,不难发现重型肝炎和肝衰竭的诊断标准基本是一致的,强调血清总胆红素升高和凝血功能障碍(PTA≤40%)。而本文的这些病例中,尤其是肝硬化失代偿着,有的PTA>40%,但反应肝脏合成功能的白蛋白却显著降低,出现了腹水及出血等肝功能衰竭的表现,出血虽然有血液动力学改变的因素,但这种改变是在肝脏功能严重受损的基础上发生的,不能和一般的血管破裂出血同日而语。同时慢性肝衰竭的病理学表现主要为弥漫性肝纤维化以及异常结节形成,这和肝硬化的病理表现基本是一致的。本文的研究提示,慢性重型肝炎组的肝性脑病的发生率明显高于肝硬化失代偿组(前者为76.4%,后者为30%,$P<0.01$);而肝硬化失代偿组的消化道出血的发生率明显高于慢性重型肝炎组(前者为75%,后者为40.4%,$P<0.01$)。这些差异反映到治疗上,应该有侧重,对于慢性重型肝炎应该加强肝性脑病的防治,而肝硬化失代偿者要注意降低门静脉高压、防治消化道大出血。因此,根据我国肝病特点,能否将慢性肝衰竭定义为肝硬化失代偿性慢性肝衰竭和慢性重型肝炎肝衰竭,也就是说凝血功能障碍不作为肝衰竭必备的条件,这也符合"肝衰竭诊断指南"所倡导的诊断书写格式,即:肝硬化(慢性肝衰竭)。

总结以上结果认为,慢性肝炎病程越长、年龄越大,其疾病加重的可能性也大,死亡病人以青壮年为主,对社会劳动力是极大的损失;本文揭示死亡病例的HBV病毒学载量很高,HBV DNA定量更能反应病毒的复制情况,因此慢性重型肝炎、肝硬化的抗病毒治疗显然值得进一步的研究与总结。在并发症方面,应根据具体的疾病指定相应治疗措施。

参 考 文 献

[1] 戴志澄,祁国明,中国病毒性肝炎:血清流行病学调查(上卷)[M](1992~1995)[M]. 北京:科学技术文献出版社,1997.39-59.

[2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.

[3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J].中华内科杂志,2006,45(12):1053-1056.

[4] Arroyo V,Gerbes AL. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndroms in cirrhosis[J]. Hepatology, 1996,23:164.

[5] 邹正升,陈菊梅,辛绍杰,等.影响慢性重型肝炎预后的单因素研究-附520例临床分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2002,16(3):246-248.

[6] 赖 宁,郭树华,张大志,等.重型肝炎预后单因素分析与评估系统研究[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13(8):586-589.

[7] 彭 劫,李福山,侯金林,等.重型肝炎的临床转归与诊断分型的再认识[J]. 临床肝胆病杂志,2003,19(1):14-15,21.

[8] Aeharya SK,Dasarathy S,Kumer TL,et al. Fulminant hepatitis in a tropical population:clinical course.cause.and early predictors of outcome[J]. Hepatology,1996,23:1448-1455.

[9] 刘崇柏.我国病毒性乙型肝炎的流行特征及预防[J].中国公共卫生,1997,13(7):515-516.

[10] 王宇明,陈耀凯,顾长海,等.重型肝炎命名和诊断分型的再认识-附477例临床分析[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(2):261-263.

[11] 赵有蓉,郭树华,曾维群,等.人工肝支持系统血浆置换治疗重型肝炎的临床研究[J]. 重庆医科大学学报,2004,29(5):672-674.

(责任编辑:关蕴良)

好消息

本刊被多家国外重要数据库收录

《重庆医科大学学报》自 2008 年 8 月被美国《化学文摘》(CA)收录后,相继被波兰《哥白尼索引》(IC)、美国《乌利希国际期刊指南》和世界卫生组织《西太平洋地区医学索引》等多家国外重要数据库收录。