·综述·

合理应用糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关肝衰竭

余子琪 陈建勇

【摘要】 乙型肝炎病毒(HBV)相关肝衰竭的治疗一直是临床工作中的难题。抑制疾病前期过强的免疫反应对肝细胞的破坏和促进疾病后期肝细胞的再生是治疗的关键,而糖皮质激素(GC)作为传统免疫抑制剂却在临床应用中备受争议。通过动态监测炎性因子水平变化来判断患者所处免疫阶段,并在此前提下合理使用 GC 能更好地发挥激素治疗效果,改善患者预后。该文就国内外有关 GC 在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)中的作用机制及其应用原则的研究进展作一综述。

【关键词】 糖皮质激素;乙型肝炎病毒相关肝衰竭;炎性因子;免疫反应
DOI:10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.007

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群,病死率较高[1]。《肝衰竭诊治指南(2012 年版)》明确指出中国肝衰竭的病因主要是乙型肝病毒(HBV)感染,分型为慢加急性肝衰竭(ACLF),这也是中国肝病患者死亡的较常见原因[2]。虽然肝移植是晚期肝衰竭较有效的治疗手段[3],但是供肝来源的严重短缺制约着肝移植技术的推广应用。目前以积极阻止肝细胞坏死、促进肝细胞再生,积极进行病因治疗和防治并发症两大原则为主导的内科综合治疗在肝衰竭的治疗中占据着主导地位。糖皮质激素(GC)在肝衰竭的治疗中经历了一个由盲目推崇到一概排斥,再到有条件接受的曲折过程,随着对 GC 不良反应和并发症的防治手段的增多,目前对肝衰竭患者应用 GC 的争议主要集中在适应证的选择以及剂量和疗程的把握上[4]。本文就国内外有关 GC 在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)中的作用机制及应用原则的研究进展作一综述,以期对临床工作中面临的问题有所帮助。

1 GC 治疗肝衰竭的作用机制

HBV 相关肝衰竭的发病机制,目前较受认同的是三重打击学说[5]:第一步,病毒、药物及肝毒性物质等病因诱发免疫损伤,直接导致肝细胞死亡并造成缺血缺氧性损伤;第二步,缺血缺氧性损伤既能直接导致肝细胞死亡,也能促进内毒素血症的发生;第三步,内毒素血症又加速了肝细胞死亡。其中免疫损伤是后两个环节的源头,活跃复制的 HBV 所引发的以细胞毒性 T 淋巴细胞介导为主的免疫反应在清除病毒的同时也杀伤靶细胞,引起肝损伤[6]。目前已证实与肝衰竭发生有重要关系的细胞因子包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、干扰素-γ(IFN-γ)、白细胞介素-2(IL-2)和 IL-6 等[7]。高水平的 TNF-α 可诱导肝细胞凋亡和坏死,是造成肝细胞损伤的主要细胞因子,明显升高的血清 TNF-α 水平会导致肝细胞 TNF-α 受体 1(TNFR1)过度表达,这与肝衰竭患者的死亡风险增加直接相关。许多研究已证实血清 IL-6 水平与肝细胞坏死程度相关,并在肝细胞坏死区内的表达升高,血清 IL-6 水平可反映急性/亚急性肝衰竭患者的病情严重程度[8]。GC 发挥作用的关键环节正是通过作用于相关基因的转录,从而抑制各种炎性因子的合成[9]。由于 GC 对免疫应答特效而广泛的抑制作用,将其应用于 HBV 相关性肝衰竭是合理的。

2 GC 在肝衰竭中的应用现状

2.1 诊断标准不同

亚太肝脏研究学会、中华医学会以及欧洲肝脏研究学会近年来先后提出了各自的 ACLF 诊断标准,其中 2009 年的亚太肝脏研究学会标准与 2012 年的中华医学会标准较为接近,但与欧洲肝脏研究学会标准有很大差异。东西方标准差异的原因在

基金项目:江西省卫计委课题(20171002);江西省科技厅重点研发计划一般项目(20171BBG70087)

作者单位:330006 江西南昌,江西省人民医院消化内科
通信作者:陈建勇,Email:cjyacy69@163.com

于临床工作目的不同，西方着重于筛选肝移植人群，东方着重于确定最佳救治“黄金窗口期”[10]。因此，在临床研究中，对于肝衰竭的诊断来说西方标准往往较东方标准更晚。

2.2　治疗方案各异

日本学者主张大剂量、短疗程 GC 冲击疗法，发现能明显缩短疗程，改善肝功能[11]，国内学者多主张 GC 中剂量显效后逐渐减量的长程疗法[12]，另一些学者则主张应用小剂量、间隔给药[13]。由此可见，目前尚缺乏明确的临床标准来指导治疗方案，使得治疗有一定的盲目性，这也体现在各国治疗指南的差异上。美国肝病研究学会（AASLD）的《2011 年急性肝衰竭管理建议》认为，除自身免疫性肝病合并有凝血功能障碍的肝衰竭患者外，对其他肝衰竭患者应用 GC 是不可取的[14]。中国《肝衰竭诊治指南（2012 年版）》则认为，非病毒感染性肝衰竭患者中，对自身免疫性肝炎可考虑使用泼尼松，对其他原因所致肝衰竭前期或早期患者，若病情进展迅速且无严重感染、出血等并发症，也可酌情使用[2]。亚太肝脏研究学会（APASL）2014 年发布的《慢加急性肝衰竭共识》中未提及 GC 治疗内容[15]。

2.3　临床疗效不明

杨晓鲲等[16]对 GC 治疗 HBV 相关肝衰竭疗效的 Meta 分析显示，GC 对改善 HBV 相关肝衰竭患者的预后效果明确，且并不增加并发症的发生率。He 等[17]对 GC 影响 HBV 相关肝衰竭患者的生存率的 Meta 分析显示，GC 能显著提高重症乙型肝炎（特别是肝衰竭早期）患者的生存率。而张绍全等[18]的研究则显示，静脉注射地塞米松治疗 HBV-ACLF 患者，并不能提高总体生存率及改善肝功能。一项欧洲多中心临床随机试验也显示，GC 并不能提高急性肝衰竭患者的生存率[19]。

3　GC 在肝衰竭中合理使用的探讨

诊断标准和治疗方案的不同导致了 GC 对 HBV-ACLF 患者疗效上的差异，只有选择合适时机及合适种类、剂量的 GC 并对其不良反应充分预防，才能合理发挥 GC 这把“双刃剑”的有利一面。

3.1　治疗的时机

肝衰竭发生的前期和早期以肝细胞广泛浊肿变性为主，肝细胞坏死较轻，中期以肝实质细胞广泛坏死为主，晚期在肝实质细胞广泛坏死的基础上出现不同程度的肝细胞再生及纤维组织增生。肝实质细胞浊肿变性是可逆的，但肝实质细胞坏死不可逆。只有在肝实质细胞广泛浊肿变性且肝组织坏死较轻时，快速抑制过强免疫应答及肝组织炎性反应、增强肝细胞保护功能，才有可能阻止大量浊肿变性的肝实质细胞进一步坏死，从而阻止肝衰竭的发生和疾病进展[20]。针对 HBV-ACLF 患者病情危重复杂、救治十分困难，晚期存活率低于 5%、中期存活率约为 20%、早期存活率低于 40%这一现状[21]，中国学者们甚至提出了“肝衰竭前期”这一概念，以强调早期治疗的重要性[22]。因此，应尽早对无禁忌证的肝衰竭前期及早期患者进行 GC 治疗。

3.2　GC 种类及剂量

高水平的细胞因子不但是肝细胞坏死过程的主要因素，还与肝衰竭时肝细胞再生抑制有关[5]。但需注意的是，与 HBV-ACLF 前期的免疫功能激进相比，后期机体免疫功能抑制，总淋巴细胞（包括 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T、自然杀伤细胞）与早期相比显著减少，死亡病例总是集中在后期淋巴细胞水平低的患者中，外周血免疫细胞活性下降或许是 HBV-ACLF 恶化的驱动因素[23-24]。这也说明在肝衰竭中后期，机体的免疫反应正由“激进”转变为“衰竭”，细胞因子的释放也趋于减少。Nagy 等[25]的研究证明了 TNF 和 IL-6 对肝细胞再生的重要作用，地塞米松正是通过抑制 TNF、IL-6 的合成从而严重削弱 2-乙酰氨基芴灌胃/部分肝切除（2-AAF/PH）大鼠模型的肝细胞及肝卵圆细胞的增殖。另有研究也证实了在 70%肝脏切除大鼠模型中，较高浓度的地塞米松和其他 GC 对活体大鼠肝脏再生敏感的抑制作用，通过抑制 TNF-α 的合成从而抑制肝细胞和几乎所有肝脏衍生细胞的 DNA 合成以及肝卵圆细胞的增殖分化，这说明炎性因子的释放在一定程度上起到了促进肝细胞再生的有利作用[26]。因此，应用 GC 的过程也是调节细胞因子分泌的过程，应根据患者所处的“免疫阶段”进行调整。近年来已有将各种细胞因子（如 IL-6、IL-10、IL-12、IL-23 和 TNF-α等）表达水平作为判断疾病进程指标的研究报道[27-29]。因此，对于早期 HBV-ACLF 患者，可通过定期监测相关炎性因子水平来精准、动态调整 GC 的使用剂量。早期宜选用经静脉迅速发挥作用且无需经肝脏代谢即具有生理活性的中、长效类 GC（如甲基强的松龙和地塞米松），中后期可改用口服泼尼松龙片，这样既能在疾病早期迅速抑制过强的免疫反应对肝细胞的大量破坏，也能对疾病中后期肝细胞再生提供有利的生理环境。

3.3　充分的预防

重视应用 GC 可能带来的不良反应。消化道出

血、感染加重、HBV 的活跃复制等激素带来的不良反应都是影响患者预后的重要因素。应用质子泵抑制剂，积极有效的抗感染，以及新一代核苷酸类似物如恩替卡韦的使用等是预防的重要措施[30]。

4 小结

GC 在 HBV 相关肝衰竭治疗中的应用是值得重视的，特别是对处于病程初期的患者来说，在依据相关炎性因子指标判断患者所处免疫阶段的前提下，正确使用 GC 可以显著降低死亡率。炎性因子指标的确立以及指标水平与 GC 剂量之间的对应关系还需更多临床资料的积累和临床研究进行验证，是今后工作的重点。

参 考 文 献

1 Hernaez R, Sola E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update[J]. Gut, 2017, 66: 541-553.

2 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华肝脏病杂志，2013，21：177-183.

3 Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5: 523-537, 537.

4 王宇明，李兰娟.《肝衰竭诊治指南(2012 年版)》治疗进展解读与探讨[J]. 中华临床感染病杂志，2013，6：77-80.

5 叶一农，高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 中华肝脏病杂志，2009，17：638-640.

6 Wang X, Ning Q. Immune-mediated liver failure[J]. EXCLI J, 2014, 13: 1131-1144.

7 Alam A, Chun Suen K, Ma D, et al. Acute-on-chronic liver failure: recent update[J]. J Biomed Res, 2017, 31: 283-300.

8 Melgaco JG, Soriani FM, Sucupira PH, et al. Changes in cellular proliferation and plasma products are associated with liver failure[J]. World J Hepatol, 2016, 8: 1370-1383.

9 Greulich F, Hemmer MC, Rollins DA, et al. There goes the neighborhood: Assembly of transcriptional complexes during the regulation of metabolism and inflammation by the glucocorticoid receptor[J]. Steroids, 2016, 114: 7-15.

10 鱼康康，李宁，施光峰. 在争议中迈步向前：慢加急性肝衰竭研究进展[J]. 肝脏，2014，22：208-210.

11 Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, et al. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol, 2008, 43: 711-719.

12 聂青和. 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的地位[J]. 中华肝脏病杂志，2012，20：414-415.

13 杨文龙，刘武，李涛. 小剂量糖皮质激素治疗早期重型肝炎临床疗效观察[J]. 国际流行病学传染病学杂志，2005，32：265-266.

14 Polson J, Lee WM, Disease AAFOL. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011[J]. Nat Guid Clear, 2012, 65: 1433-1441.

15 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol International, 2014, 8: 453-471.

16 杨晓鲲，徐贵森. 糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的 Meta 分析[J]. 解放军医学杂志，2013，38：581-585.

17 He B, Zhang Y, Lü MH, et al. Glucocorticoids can increase the survival rate of patients with severe viral hepatitis B: a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25: 926-934.

18 张绍全，雷姿颖，陈俊峰，等. 短程地塞米松不能提高乙型肝炎慢加急性肝衰竭生存率[J]. 中山大学学报：医学科学版，2014，35：67-73.

19 Listed N. Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure. Report from the European Association for the Study of the Liver (EASL)[J]. Gut, 1979, 20: 620-623.

20 张辉艳，张绪清. 糖皮质激素阻止肝衰竭发生与发展的机制[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2016，25：481-484.

21 洪亮，叶志勇，孙庆丰，等. 慢加急性乙型肝炎肝衰竭并发症与预后的关系研究[J]. 中国微生态学杂志，2011，23：829-831.

22 刘明，张绪清，毛青. 慢加急性肝衰竭前期的概念及预警模型[J]. 临床肝胆病杂志，2012，28：732-734.

23 张涛，吉婧，刘鹏，等. 不同阶段 HBV 相关 ACLF 患者外周血 DC 及 T 淋巴细胞免疫功能特点研究[J]. 肝脏，2014，22：924-929.

24 Dong X, Gong Y, Zeng H, et al. Imbalance between circulating $CD4^+$ regulatory T and conventional T lymphocytes in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Int, 2013, 33: 1517-1526.

25 Nagy P, Kiss A, Schnur J, et al. Dexamethasone inhibits the proliferation of hepatocytes and oval cells but not bile duct cells in rat liver[J]. Hepatology, 1998, 28: 423-429.

26 Scheving LA, Buchanan R, Krause MA, et al. Dexamethasone modulates ErbB tyrosine kinase expression and signaling through multiple and redundant mechanisms in cultured rat hepatocytes[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 293: G552-G559.

27 Bao S, Zheng J, Li N, et al. Role of interleukin-23 in monocyte-derived dendritic cells of HBV-related acute-on-chronic liver failure and its correlation with the severity of liver damage[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41: 147-155.

28 罗光成，黄云丽，闫惠平，等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清细胞因子水平与疾病预后的关系研究[J]. 检验医学，2014，29：26-30.

29 Wang K, Wu ZB, Ye YN, et al. Plasma interleukin-10: a likely predictive marker for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Hepat Mon, 2014, 14: e19370.

30 Bockmann JH, Dandri M, Luth S, et al. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21: 2214-2219.

收稿日期：2017-07-03)

(本文编辑：林磊)