

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH241219

N-乙酰半胱氨酸治疗重症酒精性肝炎的有效性及安全性

宋芳娇¹, 徐天娇¹, 尹艺睿², 田 华¹, 吕 颀¹, 游绍莉¹, 辛绍杰¹, 朱 冰¹

1 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部肝病内科, 北京 100039

2 青岛市第六人民医院肝病二科, 山东 青岛 266033

通信作者: 朱冰, zhubing302@163.com (ORCID: 0000-0003-0190-6384)

摘要: **目的** 通过分析N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗重症酒精性肝炎(SAH)的有效性及安全性,为SAH的临床用药提供相关依据。**方法** 对2015年6月—2018年6月中国人民解放军总医院第五医学中心招募的172例马德里判别函数>32分的SAH患者进行前瞻性随机对照研究,分为NAC组($n=84$)和对照组($n=86$),评价NAC(8 g/d, 28 d)治疗对SAH患者的安全性、28 d生化指标的影响,以及28 d、180 d生存率的改善作用。进一步评价NAC对SAH中慢加急性肝衰竭(ACLF-SAH)患者及非ACLF患者(non-ACLF-SAH)28 d及180 d生存率的影响。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验,不满足正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验对生存曲线进行比较。单因素和多因素Cox比例风险回归分析独立影响因素。**结果** NAC治疗期间未发生相关严重不良事件,安全性良好。与对照组相比,NAC对SAH患者28 d生化指标(P 值均 >0.05)及生存率($P=0.081$)无明显改善作用,但可提高SAH患者180 d的生存率(67.4% vs 81.0%, $\chi^2=4.280$, $P=0.039$)。NAC对ACLF-SAH患者28 d及180 d的生存率均无改善作用(P 值均 >0.05);NAC对non-ACLF-SAH患者28 d生存率无改善作用($P>0.05$),但可提高其180 d的生存率(68.4% vs 88.9%, $\chi^2=4.883$, $P=0.027$)。多因素Cox回归分析结果显示,是否采用NAC治疗($HR=2.530$, 95%CI: 1.334 ~ 4.796, $P=0.004$)、马德里判别函数($HR=3.852$, 95%CI: 2.032 ~ 7.304, $P<0.001$)、血钠水平($HR=1.948$, 95%CI: 1.079 ~ 3.517, $P=0.027$)是SAH患者180 d生存率的独立影响因素。**结论** NAC治疗SAH具有较好的安全性,可提高SAH患者180 d的中长期生存率,且中长期生存率受益患者群体主要是non-ACLF-SAH患者。

关键词: 肝炎, 酒精性; 乙酰半胱氨酸; 治疗学**基金项目:** 国家科技重大专项(2017ZX10203201004); 北京市科技计划项目(Z151100003915156)

Efficacy and safety of N-acetylcysteine in treatment of severe alcoholic hepatitis

SONG Fangjiao¹, XU Tianjiao¹, YIN Yirui², TIAN Hua¹, LYU Sa¹, YOU Shaoli¹, XIN Shaojie¹, ZHU Bing¹. (1. Senior Department of Hepatology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Second Department of Hepatology, Qingdao Sixth People's Hospital, Qingdao, Shandong 266033, China)

Corresponding author: ZHU Bing, zhubing302@163.com (ORCID: 0000-0003-0190-6384)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of N-acetylcysteine (NAC) in the treatment of severe alcoholic hepatitis (SAH), and to provide a basis for clinical medication for SAH. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted among 172 SAH patients with a Maddrey discriminant function score of >32 points who were recruited by The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from June 2015 to June 2018, and these patients were divided into NAC group with 84 patients and control group with 86 patients. NAC (8 g/day, 28 days) was assessed in terms of its safety in SAH patients, its impact on 28-day biochemical parameters, and its role in improving 28- and 180-day survival rates. A further analysis was performed to investigate the effect of NAC on the 28- and 180-day survival rates of SAH patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF-SAH patients) and those without acute-on-chronic liver failure (non-ACLF-SAH patients). The independent-samples t test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney U test was used for

comparison of non-normally distributed continuous data between two groups. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and the Log-rank test was used for comparison of survival curves. Univariate and multivariate Cox proportional-hazards regression model analyses were used to investigate independent influencing factors. **Results** No serious adverse events were observed during NAC treatment, suggesting that NAC had a good safety profile. Compared with the control group, NAC did not significantly improve the 28-day biochemical parameters (all $P>0.05$) and survival rate of SAH patients ($P=0.081$), but it could improve the 180-day survival rate of SAH patients (67.4% vs 81.0%, $\chi^2=4.280$, $P=0.039$). NAC did not improve the 28- and 180-day survival rates of ACLF-SAH patients (both $P>0.05$); NAC did not improve the 28-day survival rate of non-ACLF-SAH patients ($P>0.05$), but it could improve the 180-day survival rate of these patients (68.4% vs 88.9%, $\chi^2=4.883$, $P=0.027$). The multivariate Cox regression survival analysis showed that NAC treatment (hazard ratio [HR]=2.530, 95% confidence interval [CI]: 1.334—4.796, $P=0.004$), Maddrey discriminant function score (HR=3.852, 95%CI: 2.032—7.304, $P<0.001$), and serum sodium level (HR=1.948, 95%CI: 1.079—3.517, $P=0.027$) were independent influencing factors for 180-day survival rate in SAH patients. **Conclusion** NAC has a good safety profile in the treatment of SAH and can improve the 180-day survival rate of SAH patients, and in particular, non-ACLF-SAH patients can benefit from NAC treatment in terms of middle- and long-term survival rates.

Key words: Hepatitis, Alcoholic; Acetylcysteine; Therapeutics

Research funding: National Science and Technology Major Project (2017ZX10203201004); Beijing Science and Technology Plan Project (Z151100003915156)

由于乙型肝炎疫苗的广泛应用和人民生活水平的提高,我国肝病的病因学谱已经发生了显著变化^[1-4]。约20年前,HBV相关肝衰竭占有肝衰竭的90%以上,近年来该比例逐渐下降至约50%,随着酗酒人数的增加,酒精性肝衰竭占比上升至30%左右。我国酒精性肝病的健康危害和卫生经济负担日益显现,特别是重症酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis, SAH),其预后差,短期病死率高达30%~40%^[5-7]。目前,国内外酒精性肝病治疗指南将N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)列为SAH的二线治疗药物,但NAC治疗SAH的剂量和疗程尚无共识,且大多数研究成果来源于NAC联合糖皮质激素的临床数据^[6],罕见开展NAC单一治疗SAH有效性的研究,因此本团队建立了NAC治疗SAH的前瞻性随机对照研究,探讨NAC治疗SAH的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 招募2015年6月—2018年6月在中国人民解放军总医院第五医学中心(原中国人民解放军三〇二医院)住院诊断为SAH的患者共172例。SAH诊断标准^[7]:(1)长期饮酒史超过5年(折合乙醇量男性 ≥ 40 g/d;女性 ≥ 20 g/d)或2周内有大量饮酒(折合乙醇量 ≥ 80 g/d);(2)年龄18~65岁;(3)有乏力和黄疸症状;(4)肝功能异常伴马德雷判别函数(Maddrey discriminant function, MDF) > 32 分[MDF计算公式:MDF=4.6 $\times$ 凝血酶原延长时(s)+TBil(mg/dL),临床中将MDF > 32 分的酒精性肝炎定义为SAH]。排除标准:(1)其他原因导致的肝损伤,如病毒

(甲型、乙型、丙型、戊型肝炎病毒,EB病毒及巨细胞病毒等)感染、自身免疫性、药物或代谢障碍性肝损伤;(2)有恶性肿瘤的证据;(3)孕妇或哺乳期妇女。

根据SAH患者是否存在慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)分为ACLF-SAH组和非ACLF-SAH(non-ACLF-SAH)组。ACLF患者定义为TBil ≥ 171 μ mol/L合并凝血酶原活动度(PA) $\leq 40\%$ ^[7]。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)计算公式: $R=3.8\ln[\text{胆红素(mg/dL)}]+11.2\ln(\text{INR})+9.6\ln[\text{肌酐(mg/dL)}]+6.4(\text{病因:胆汁性或酒精性}0, \text{其他}1)$ 。

1.2 研究方法 本研究为前瞻性随机对照临床试验。样本量计算:运用两样本率检验样本含量 $[\alpha=0.05$ (单侧检验), $\beta=0.10]$,参考目前文献报道,SAH患者180 d的生存率约为50%,因目前无单一NAC治疗SAH研究报道,参照己酮可可碱治疗SAH研究数据^[8-9],取期望180 d生存率为75%(对照组总体率=0.5,治疗组总体率=0.75),计算得出每组所需样本含量为74例,按失访或脱落10%计算,总共需每组入组患者82例,总例数164例。采用区组随机方法分为对照组和NAC组。

入组前对患者进行基线检查,并进行血清学评估,包括血清电解质、肝功能及生化指标、MDF计算所需的实验室参数。对照组给予内科基本治疗,包括甘草甜素(100~200 mg/d)、促肝细胞生长素(160 mg/d)、腺苷蛋氨酸(1 000 mg/d)等;必要时给予人血白蛋白、新鲜血浆及人工肝等支持治疗。NAC组给予NAC(杭州民生药业有限公司,8 g/d,28 d)结合内科基本治疗,如果患

者进行肝移植治疗,将按照存活病例在试验统计中给予处理。

1.3 观察指标 主要观察指标为28 d及180 d SAH患者的生存率。次要观察指标为肝功能等生化指标的变化及不良反应的发生情况,不良反应观察按照药物临床试验质量管理规范要求进行。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。采用Kaplan-Meier法对生存资料进行描述,并通过Log-rank检验对生存曲线进行比较。应用Cox比例风险模型进行影响预后的单因素分析,将 $P < 0.15$ 的因素纳入多因素Cox回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 在招募期间,对172例患者进行了入选评估,NAC组和对照组均为86例患者。根据既定方案对入选患者进行治疗和随访。NAC组有2例因输注NAC

后出现恶心、皮肤瘙痒,在用药第1天要求停药并退出研究,停药约1 h后患者症状自行消失。研究技术路线图如图1。实际入选NAC组84例,对照组86例。两组间总胆汁酸、天冬氨酸转氨酶及中性粒细胞百分比比较,差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)(表1)。

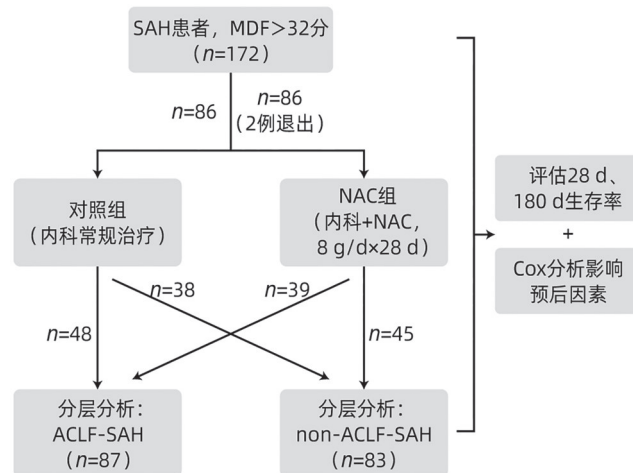


图1 技术路线图

Figure 1 Research flowchart

表1 SAH患者的一般资料与基线特征

Table 1 General information and baseline characteristics of SAH patients

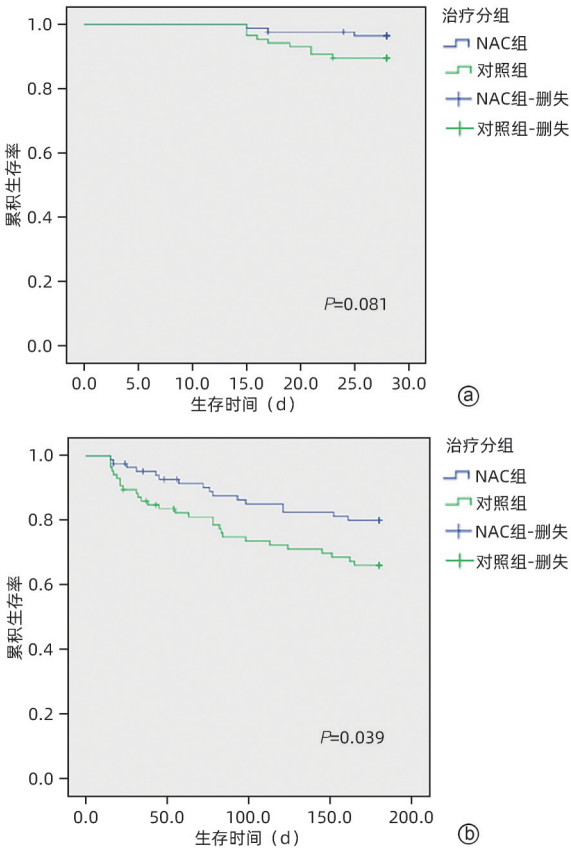
项目	NAC组(n=84)	对照组(n=86)	统计值	P值
年龄(岁)	46.59±7.83	46.03±8.40	$t=0.456$	0.649
MELD评分(分)	16.43(14.68~19.34)	17.48(15.53~19.62)	$Z=-1.471$	0.141
MDF(分)	57.94±20.92	57.92±19.15	$t=0.007$	0.994
白蛋白(g/L)	27.50(25.00~30.00)	26.00(24.00~29.00)	$Z=-1.515$	0.130
丙氨酸转氨酶(U/L)	30.00(21.00~44.50)	38.00(26.00~54.00)	$Z=-1.676$	0.094
天冬氨酸转氨酶(U/L)	62.50(49.00~103.25)	88.00(61.75~126.50)	$Z=-2.977$	0.003
碱性磷酸酶(U/L)	155.00(121.00~217.75)	143.00(120.75~184.25)	$Z=-1.398$	0.162
γ-谷氨酰转氨酶(U/L)	94.00(41.00~207.00)	117.00(41.75~219.50)	$Z=-0.455$	0.649
TBil(μmol/L)	226.45(178.30~338.90)	265.00(195.75~389.48)	$Z=-1.546$	0.122
DBil/TBil	0.73(0.60~0.77)	0.75(0.65~0.78)	$Z=-1.128$	0.259
总胆汁酸(μmol/L)	197.70±115.22	164.12±87.96	$t=2.139$	0.034
总蛋白(g/L)	59.00(53.00~64.75)	56.00(47.75~62.00)	$Z=-1.730$	0.084
凝血酶原时间(s)	20.70±4.39	20.35±3.78	$t=0.558$	0.578
PA(%)	36.94±9.75	37.13±8.54	$t=-0.140$	0.889
INR	1.74(1.52~2.07)	1.71(1.57~1.89)	$Z=-0.401$	0.689
胆固醇(mmol/L)	2.22±1.56	2.15±1.31	$t=0.348$	0.728
甘油三酯(mmol/L)	0.91(0.61~1.65)	1.20(0.78~1.70)	$Z=-1.555$	0.120
胆碱酯酶(U/L)	2 436.00(1 705.00~3 276.00)	1 944.00(1 531.25~3 032.00)	$Z=-1.466$	0.143
肌酐(μmol/L)	76.50(64.00~99.50)	79.00(69.75~117.75)	$Z=-1.596$	0.110
血钠(mmol/L)	134.00(131.00~137.00)	133.50(129.00~136.00)	$Z=-0.781$	0.435
血氨(μmol/L)	44.33±21.44	50.53±30.78	$t=-1.519$	0.131
甲胎蛋白(ng/mL)	4.53(2.90~7.47)	4.32(3.00~6.35)	$Z=-0.332$	0.740
血红蛋白(g/L)	95.75±21.64	99.90±22.99	$t=-1.210$	0.228
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	4.86(2.73~11.11)	7.00(3.53~11.51)	$Z=-0.916$	0.103
中性粒细胞百分比(%)	69.13±18.54	62.05±31.54	$t=-1.632$	0.021
血小板计数($\times 10^9/L$)	75.50(47.25~129.50)	83.50(45.00~133.75)	$Z=-0.429$	0.668

2.2 NAC对SAH患者28 d临床生化指标的改善作用
NAC治疗28 d后,NAC组可随访人数79例(2例为自行退出研究,死亡3例),对照组可随访人数73例(死亡9例,失访4例)。将两组患者临床检测指标治疗前后的差值进行比较,发现NAC治疗对改善SAH患者生化指标无明显影响(P 值均 >0.05)(表2)。

2.3 NAC治疗SAH患者不良反应 治疗组中6例患者输注NAC后出现相关不良反应,包括轻度乏力、心悸、干热和皮肤瘙痒;其中2例患者输注1次即要求退出研究,其余4例患者在此后输注药物后症状逐渐减轻并消失,未影响入组研究。

2.4 NAC对SAH患者生存率的影响 研究至28 d,NAC组存活81例(生存率96.4%,包含5例肝移植患者),对照组存活77例(生存率89.5%,包含5例肝移植患者),两组患者生存率比较,无统计学差异($\chi^2=3.047,P=0.081$)(图2a)。治疗结束后,随访至180 d,NAC组存活68例(生存率81.0%,包含5例肝移植患者),对照组存活58例(生存率67.4%,包含5例肝移植患者),两组患者生存率比较,有统计学差异($\chi^2=4.280,P=0.039$)(图2b)。

2.5 NAC对ACLF-SAH患者生存率的影响 170例SAH患者中ACLF 87例,其中NAC组39例,对照组48例。两组患者基线数据天冬氨酸转氨酶、总胆汁酸和甘油三酯水平比较,有统计学差异(P 值均 <0.05),其余指标均无统计学差异(P 值均 >0.05),具有可比性(表3)。在生存率分析中,研究至28 d,NAC组存活38例(生存率97.4%,包含2例肝移植患者),对照组存活42例(生存率87.5%,包含4例肝移植患者),两组患者生存率比较,无统计学差异($\chi^2=2.771,P=0.096$)(图3a)。随访至180 d,NAC组存活28例(生存率71.8%,包含2例肝移植患



注:a,28 d生存率;b,180 d生存率。
图2 NAC对SAH患者28 d及180 d生存率的影响
Figure 2 Effect of NAC on the 28-day and 180-day survival rates of SAH patients

者),对照组存活32例(生存率66.7%,包含4例肝移植患者),两组患者生存率比较,无统计学差异($\chi^2=0.551,P=0.458$)(图3b)。

2.6 NAC对non-ACLF-SAH患者生存率的影响 170例入组SAH患者中有83例为non-ACLF-SAH患者,其中

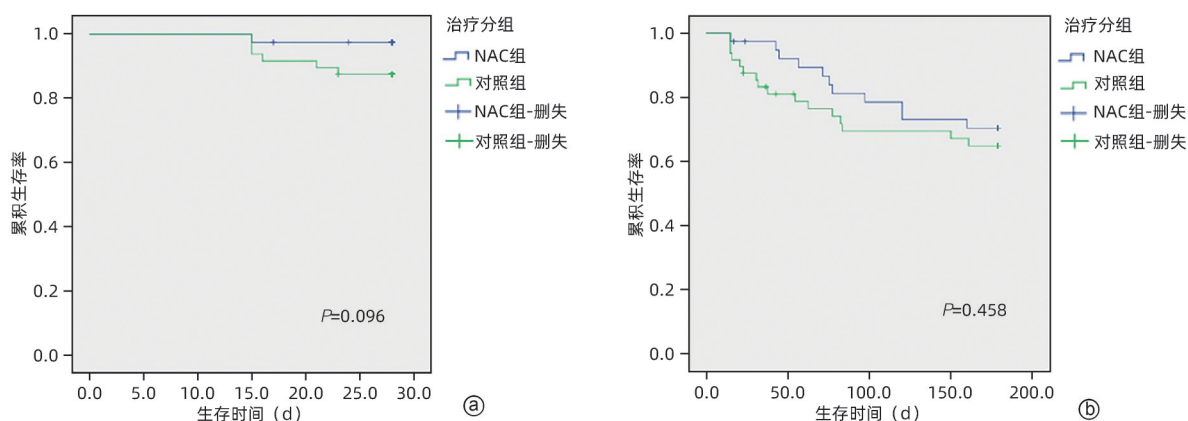
表2 NAC对SAH患者28 d生化指标改善作用分析
Table 2 Analysis of NAC effect on biochemical indicators of SAH patients by 28-day

项目	NAC组(n=79)		对照组(n=73)		统计值	P值 ¹⁾
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
丙氨酸转氨酶(U/L)	30.00 (21.00~45.00)	21.20 (12.88~30.24)	38.00 (26.00~54.00)	24.53 (16.71~33.92)	Z=-0.146	0.140
天冬氨酸转氨酶(U/L)	62.00 (49.00~105.00)	42.20 (29.66~63.17)	87.00 (60.50~123.50)	51.12 (32.14~83.70)	Z=-0.922	0.330
碱性磷酸酶(U/L)	183.53±89.64	159.72±51.15	161.78±70.34	150.68±90.45	t=1.946	0.053
γ-谷氨酰转氨酶(U/L)	96.00 (41.00~222.00)	52.09 (25.39~128.50)	115.00 (40.50~213.50)	52.03 (25.17~111.01)	Z=-0.371	0.344
TBil(μmol/L)	259.75±125.22	182.67±95.57	283.92±123.51	146.29±121.29	t=-0.085	0.932
PA(%)	37.31±9.72	42.27±15.91	37.71±8.42	41.52±18.28	t=1.880	0.062
INR	1.81±0.39	1.76±0.56	1.74±0.31	1.77±0.58	t=-0.977	0.330
肌酐(μmol/L)	98.00±75.53	75.11±31.80	113.88±86.82	73.00±27.51	t=0.571	0.569

注:1)NAC组与对照组治疗前后的差值进行比较。

表3 ACLF-SAH患者的一般资料与基线特征
Table 3 General information and baseline characteristics of ACLF-SAH patients

项目	NAC组(n=39)	对照组(n=48)	统计值	P值
年龄(岁)	45.40±7.61	45.29±7.49	$t=0.068$	0.946
MELD评分(分)	17.16(16.25~21.02)	17.95(15.89~21.63)	$Z=-0.563$	0.573
MDF(分)	69.78±21.86	66.89±20.18	$t=0.640$	0.524
白蛋白(g/L)	27.15±4.31	26.63±3.65	$t=0.620$	0.537
丙氨酸转氨酶(U/L)	30.00(20.00~57.00)	39.00(26.00~54.00)	$Z=-0.576$	0.564
天冬氨酸转氨酶(U/L)	61.00(49.00~110.00)	83.50(63.75~127.00)	$Z=-1.989$	0.047
碱性磷酸酶(U/L)	174.54±76.04	159.90±67.85	$t=0.948$	0.346
γ-谷氨酰转氨酶(U/L)	66.00(27.00~202.00)	105.50(30.50~197.75)	$Z=-0.551$	0.582
TBil(μmol/L)	227.70(202.70~324.20)	276.00(208.75~380.45)	$Z=-1.297$	0.195
DBil/TBil	0.67(0.59~0.76)	0.74(0.58~0.78)	$Z=-0.922$	0.356
总胆汁酸(μmol/L)	232.78±132.93	173.83±81.25	$t=2.544$	0.013
总蛋白(g/L)	57.00(53.00~64.00)	56.00(50.00~59.50)	$Z=-1.480$	0.137
凝血酶原时间(s)	21.60(19.80~26.50)	21.05(19.73~22.93)	$Z=-1.276$	0.202
PA(%)	30.95±6.04	32.99±5.70	$t=-1.616$	0.110
INR	1.91(1.75~2.36)	1.84(1.74~2.03)	$Z=1.422$	0.155
胆固醇(mmol/L)	1.87(0.90~2.39)	1.93(0.89~2.55)	$Z=-0.060$	0.854
甘油三酯(mmol/L)	0.85(0.56~1.06)	1.18(0.61~1.52)	$Z=-1.921$	0.043
胆碱酯酶(U/L)	2327.08±988.94	2437.58±1165.40	$t=-0.470$	0.639
肌酐(μmol/L)	82.00(69.00~98.00)	80.00(71.25~119.25)	$Z=-0.521$	0.603
血钠(mmol/L)	132.00(129.00~137.00)	134.00(128.25~136.00)	$Z=-0.295$	0.768
血氨(μmol/L)	42.68±21.59	51.71±28.44	$t=-1.637$	0.105
甲胎蛋白(ng/mL)	4.87(2.81~7.51)	3.34(2.69~6.53)	$Z=-0.704$	0.481
血红蛋白(g/L)	95.21±23.27	95.40±21.04	$t=-0.040$	0.968
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	5.50(2.73~11.23)	6.87(3.25~13.49)	$Z=-0.858$	0.391
中性粒细胞百分比(%)	71.26±17.06	67.13±27.71	$t=-1.448$	0.151
血小板计数($\times 10^9/L$)	59.00(48.00~86.00)	76.00(40.25~127.25)	$Z=-0.670$	0.503



注:a,28 d生存率;b,180 d生存率。

图3 ACLF-SAH患者28 d及180 d生存率分析

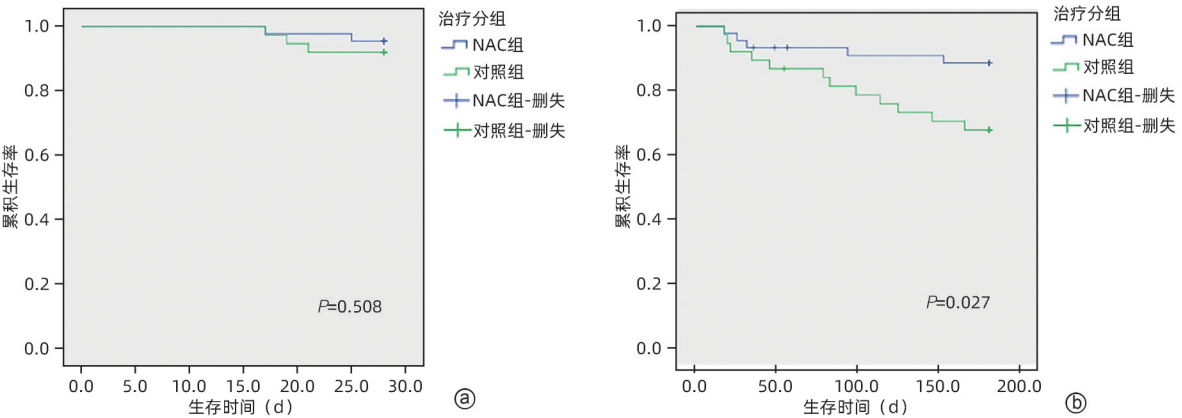
Figure 3 Analysis of NAC on the 28-day and 180-day survival rates of ACLF-SAH patients

NAC组45例,对照组38例。两组患者基线数据除胆碱酯酶($P<0.05$)外,其余指标均无统计学差异(P 值均 >0.05),具有可比性(表4)。在生存率分析中,研究至28 d,NAC组存活43例(生存率95.6%,包含3例肝移植患者),对照组存活35例(生存率92.1%,包含1例肝移植患

者),两组患者生存率比较,无统计学差异($\chi^2=1.117,P=0.508$)(图4a)。随访至180 d,NAC组存活40例(生存率88.9%,包含3例肝移植患者),对照组存活26例(生存率68.4%,包含1例肝移植患者),两组患者生存率比较,有统计学差异($\chi^2=4.883,P=0.027$)(图4b)。

表4 non-ACLF-SAH患者的一般资料与基线特征
Table 4 General information and baseline characteristics of non-ACLF-SAH patients

项目	NAC组(n=45)	对照组(n=38)	统计值	P值
年龄(岁)	47.63±7.95	46.96±9.45	t=0.352	0.726
MELD评分(分)	15.21(13.63~16.76)	16.31(13.58~18.13)	Z=-0.768	0.443
MDF(分)	47.67±13.43	46.58±9.41	t=-0.422	0.674
白蛋白(g/L)	27.87±3.99	26.66±4.29	t=1.328	0.188
丙氨酸转氨酶(U/L)	26.00(21.00~42.00)	38.00(26.00~52.25)	Z=-1.674	0.094
天冬氨酸转氨酶(U/L)	63.00(48.50~90.50)	90.00(56.00~126.75)	Z=-2.230	0.260
碱性磷酸酶(U/L)	184.98±99.01	163.16±75.80	t=1.111	0.270
γ-谷氨酰转氨酶(U/L)	106.00(60.50~262.00)	139.50(67.75~247.75)	Z=-0.443	0.658
TBil(μmol/L)	259.44±152.12	282.08±153.01	t=-0.659	0.512
DBil/TBil	0.75(0.62~0.78)	0.75(0.71~0.78)	Z=-0.509	0.611
总胆汁酸(μmol/L)	167.29±88.01	151.84±95.46	t=0.766	0.446
总蛋白(g/L)	56.07±14.55	53.97±14.71	t=0.650	0.518
凝血酶原时间(s)	17.40(16.65~19.60)	17.90(17.10~18.43)	Z=-0.585	0.558
PA(%)	42.70(35.60~45.95)	42.55(40.95~44.88)	Z=-0.123	0.902
INR	1.53(1.45~1.74)	1.56(1.50~1.61)	Z=-0.144	0.909
胆固醇(mmol/L)	2.53±1.64	2.42±1.16	t=0.339	0.735
甘油三酯(mmol/L)	1.48±0.90	1.56±0.81	t=-0.439	0.662
胆碱酯酶(U/L)	2 613.16±968.54	2 172.26±996.52	t=2.039	0.045
肌酐(μmol/L)	74.00(57.00~102.00)	74.00(67.00~117.00)	Z=-1.472	0.141
血钠(mmol/L)	134.44±4.33	133.08±4.38	t=1.424	0.158
血氨(μmol/L)	45.76±21.46	49.02±33.84	t=-0.532	0.597
甲胎蛋白(ng/mL)	4.46(2.97~7.09)	4.85(3.64~6.41)	Z=-0.640	0.522
血红蛋白(g/L)	96.22±20.37	105.58±24.33	t=-1.907	0.060
中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)	4.80(2.48~10.63)	7.26(3.64~10.82)	Z=-1.417	0.157
中性粒细胞百分比(%)	67.29±19.75	55.64±35.13	t=-1.695	0.095
血小板计数(×10 ⁹ /L)	117.64±87.26	109.13±61.98	t=0.503	0.616



注:a,28 d生存率;b,180 d生存率。

图4 non-ACLF-SAH患者28 d及180 d生存率分析

Figure 4 Analysis of NAC on the 28-day and 180-day survival rates of non-ACLF-SAH patients

2.7 Cox回归分析影响SAH患者180 d中长期生存率的危险因素 将治疗分组、年龄、MDF、白蛋白、相关肝酶指标、肾功能指标、电解质及血常规指标纳入单因素Cox回归分析,发现治疗分组、MDF、白蛋白、TBil、血钠及血

红蛋白水平均是影响因素(P值均<0.15),将这些因素纳入多因素Cox回归分析,结果提示治疗分组(P=0.004)、MDF(P<0.001)和血钠水平(P=0.027)是影响SAH患者180 d中长期生存率的独立危险因素(表5)。

表5 多因素Cox回归分析SAH患者180 d生存率的危险因素

Table 5 Cox regression multivariate analysis of risk factors for 180-day survival in SAH patients

项目	β 值	SE	Wald	df	P值	HR	95%CI
治疗分组 (NAC=1;对照组=0)	0.928	0.326	8.082	1	0.004	2.530	1.334 ~ 4.796
MDF	1.349	0.326	17.068	1	<0.001	3.852	2.032 ~ 7.304
白蛋白	-0.616	0.317	3.783	1	0.052	0.540	0.290 ~ 1.005
TBil	-0.604	0.339	3.172	1	0.075	0.547	0.281 ~ 1.063
血钠	0.667	0.302	4.890	1	0.027	1.948	1.079 ~ 3.517
血红蛋白	0.518	0.306	2.872	1	0.090	1.679	0.922 ~ 3.059

3 讨论

SAH患者的病死率极高,除戒酒之外,糖皮质激素由于其较强的全身抗炎作用,是目前欧洲和美国肝脏疾病相关指南推荐的SAH治疗的一线药物,其可改善SAH患者28 d生存率^[10],但对90 d或180 d生存率未见有改善作用^[11]。临床实际中,SAH患者常常因感染、胃肠道出血等并发症不能使用糖皮质激素,且激素相关不良反应也影响SAH患者的激素应用。国外报道约50%的SAH患者存在激素治疗的禁忌证^[12]。既往研究^[11]发现,糖皮质激素的使用几乎使SAH患者的感染风险增加1倍。此外,在接受激素治疗的SAH患者中近40%对治疗无应答^[11-12],仅在50%~60%的患者中观察到了生存受益^[13]。因此,当前亟需探索其他非激素治疗方法以提高SAH患者的生存率。

SAH患者机体内源性抗氧化防御系统耗竭的证据表明,氧化应激是导致SAH发病的关键机制之一^[14-15]。活性氧可直接来源于乙醇代谢,也可由活化的吞噬细胞产生。活性氧激活细胞内核转录因子- κ B炎症途径,促进肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1等促炎性细胞因子的释放,肿瘤坏死因子- α 反之诱导活性氧水平升高,尤其是线粒体的超氧化物阴离子,进而激活细胞凋亡途径,导致细胞凋亡。NAC是细胞内谷胱甘肽的前体,能促进细胞内谷胱甘肽的生物合成而减少氧化损伤,因此是SAH的潜在治疗药物之一。多中心临床研究发现,与单用泼尼松龙治疗相比,泼尼松龙联合NAC治疗可显著降低SAH患者的感染率和死亡率。研究^[16]表明,NAC可抑制SAH中的细胞凋亡和促炎性细胞因子的产生,有利于SAH中肝肾综合征的治疗,显著降低SAH患者因肝肾综合征引起的6个月病死率。已发表的临床研究表明,NAC对SAH的益处较为明显,值得进一步研究,然而,既往研究存在疗程短(5 d或14 d)^[16-17]、剂量低^[17]、与其他药物联合使用^[16,18-19]等评估受限的不足,无法明确阐明单一NAC治疗SAH的有效性和安全性。

本研究选用了高剂量NAC(8 g/d),该剂量参考了NAC治疗肝衰竭的使用说明书^[20-21]及较长时间的疗程(28 d)。结果表明,NAC治疗未改善SAH患者28 d短期存活率($P=0.081$),但改善了其180 d中长期存活率($P=0.039$)。在招募到的170例SAH患者中包含了符合中国ACLF诊断标准的SAH患者(ACLF-SAH)及部分病情较轻的SAH患者(non-ACLF-SAH),为进一步探索NAC治疗SAH患者的精准适应证进行的分层分析结果显示,NAC治疗对ACLF-SAH患者的短期(28 d)及中长期(180 d)生存率均无改善作用,但是可明显改善non-ACLF-SAH患者180 d中长期生存率($P=0.027$),提示NAC治疗SAH的主要受益群体是non-ACLF-SAH患者,而对进展至肝衰竭状态的ACLF-SAH患者,NAC对其短期及中长期预后均无明显改善。研究发现,少数患者(84例患者中出现6例,占比为7.14%)对NAC治疗略有反应,但不良反应均轻微,提示NAC治疗SAH安全性良好。

目前,SAH的治疗尚缺乏特效药物和手段,本研究进一步探究了二线治疗药物的精准适应证,为指导临床救治及医保用药提供了参考,相关结论尚需扩大样本量进一步论证。

伦理学声明: 本研究方案于2015年4月1日经由中国人民解放军总医院第五医学中心(原中国人民解放军三〇二医院)伦理委员会审批,批号:2015069D,临床注册号:ChiCTR2000030583。所纳入患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 宋芳娇、徐天娇负责收集数据,资料分析,撰写论文;尹艺睿负责论文撰写及资料分析;田华收集数据与资料分析;游绍莉负责课题设计及指导写作;吕飒、辛绍杰参与论文修改及指导写作;朱冰负责课题设计,数据分析,指导及修改写作。宋芳娇与徐天娇贡献等同,同为第一作者。

参考文献:

- [1] YOU SL, RONG YH, ZHU B, et al. Changing etiology of liver failure in 3, 916 patients from Northern China: A 10-year survey[J]. *Hepatology Int*, 2013, 7(2): 714-720. DOI: 10.1007/s12072-013-9424-5.
- [2] ZHU B, YOU SL, LIU HL, et al. Analysis of etiology and prognosis of liver failure in 623 elderly patients[J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2014, 39(8): 624-627. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.08.06.
朱冰, 游绍莉, 刘鸿凌, 等. 623例老年肝衰竭病因学及预后分析[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(8): 624-627. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.08.06.
- [3] LIU JJ, ZHANG MY, SUN YM, et al. Evolution in the indications for anti-viral therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1299-1303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.007.
刘津津, 张梦阳, 孙亚朦, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗适应证的变迁[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1299-1303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.007.
- [4] CAO XZ, YI W, WANG FC, et al. Mother-to-child blockade with telbivudine of pregnant women infected with hepatitis B virus and the influence on the immune response to hepatitis B vaccine of infants[J/CD]. *Chin J Exp Clin Infect Dis(Electronic Edition)*, 2022, 16(3): 158-164. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.03.003.
曹秀贞, 易为, 王夫川, 等. 乙型肝炎病毒感染孕妇替比夫定母婴阻断及其对婴儿乙肝疫苗免疫应答的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2022, 16(3): 158-164. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.03.003.
- [5] SUN FR, WANG BY. Severe alcoholic hepatitis and acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(3): 489-493. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.008.
孙福荣, 王炳元. 重症酒精性肝炎与慢加急性肝衰竭[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(3): 489-493. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.008.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 154-181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
- [7] RAMOND MJ, POYNARD T, RUEFF B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(8): 507-512. DOI: 10.1056/NEJM199202203260802.
- [8] SINGAL AK, BATALLER R, AHN J, et al. ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(2): 175-194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469.
- [9] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018)[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
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(2018年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [10] MATHURIN P, O' GRADY J, CARITHERS RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: Meta-analysis of individual patient data[J]. *Gut*, 2011, 60(2): 255-260. DOI: 10.1136/gut.2010.224097.
- [11] THURSZ MR, RICHARDSON P, ALLISON M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1619-1628. DOI: 10.1056/NEJMoa1412278.
- [12] LOUVET A, WARTEL F, CASTEL H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: Early response to therapy is the key factor[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 541-548. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.062.
- [13] MATHURIN P, LOUVET A, DUHAMEL A, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(10): 1033-1041. DOI: 10.1001/jama.2013.276300.
- [14] YANG YM, CHO YE, HWANG S. Crosstalk between oxidative stress and inflammatory liver injury in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 774. DOI: 10.3390/ijms23020774.
- [15] DEY A, CEDERBAUM AI. Alcohol and oxidative liver injury[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1): S63-S74. DOI: 10.1002/hep.20957.
- [16] NGUYEN-KHAC E, THEVENOT T, PIQUET MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(19): 1781-1789. DOI: 10.1056/NEJMoa1101214.
- [17] MORENO C, LANGLET P, HITTELET A, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: A randomized multicenter controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(6): 1117-1122. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.030.
- [18] STEWART S, PRINCE M, BASSENDINE M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(2): 277-283. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.027.
- [19] PHILLIPS M, CURTIS H, PORTMANN B, et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis: A randomised clinical trial[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(4): 784-790. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.11.039.
- [20] MUMTAZ K, AZAM Z, HAMID S, et al. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation[J]. *Hepatology Int*, 2009, 3(4): 563-570. DOI: 10.1007/s12072-009-9151-0.
- [21] NABI T, NABI S, RAFIQ N, et al. Role of N-acetylcysteine treatment in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A prospective study[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(3): 169-175. DOI: 10.4103/1319-3767.207711.

收稿日期: 2024-04-04; 录用日期: 2024-06-06

本文编辑: 林姣

引证本文: SONG FJ, XU TJ, YIN YR, et al. Efficacy and safety of N-acetylcysteine in treatment of severe alcoholic hepatitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(12): 2484-2491.
宋芳娇, 徐天娇, 尹艺睿, 等. N-乙酰半胱氨酸治疗重症酒精性肝炎的有效性及安全性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2484-2491.