

慢性乙型肝炎患者合并肌酸激酶升高的相关因素与转归分析

杨松¹ 王笑梅¹ 王双豹² 赵莹莹¹ 邢卉春¹ 成军¹

【摘要】 目的 明确临床中慢性乙型肝炎(CHB)患者合并肌酸激酶(CK)升高的相关因素及转归情况。方法 回顾性分析CHB合并CK升高患者的临床资料,明确不同抗病毒治疗方案患者在CK升高患者中所占比率。分析3/4级CK升高患者的临床转归。分析合并应用甘草酸制剂等药物对于患者CK水平的影响。分析CK水平与患者病毒学与生化学指标的相关性。结果 共纳入伴CK升高的CHB患者365例,CK升高多见于LdT单药(57.0%)或联合治疗(20.3%)患者,也见于ETV治疗患者(12.6%)等。CK 3/4级升高患者共30例,以LdT单药(66.7%)或联合治疗患者(20.0%)为主。23例定期随访的CK 3/4级升高患者转归良好。1例患者肌组织活检确诊为肌病。合并使用甘草酸制剂等未能够显著升高患者CK水平($t' = 1.519, P > 0.05$)。相关分析提示,CK水平与患者AST水平轻度正相关($rs' = 0.246, P < 0.001$),与ALT、HBV DNA与HBsAg等无显著相关(P 均 > 0.05)。结论 CHB合并CK升高多见于LdT治疗患者,应用其他抗病毒治疗患者也需定期监测CK水平;CK升高患者多预后良好;合并使用甘草酸制剂与NAs等未能够显著升高患者CK水平。

【关键词】 替比夫定;肌酸激酶;肝炎,乙型,慢性

Correlation factors and prognosis of chronic hepatitis B patients complicated with creatine kinase elevation Yang Song¹, Wang Xiaomei¹, Wang Shuangbao², Zhao Yingying¹, Xing Huichun¹, Cheng Jun¹.
¹Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China;
²Department of Intensive Medicine, The Third People's Hospital of Hengshui City, Hengshui 053000, China
Corresponding author: Xing Huichun, Email: huichunxing@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation factors and prognosis of chronic hepatitis B (CHB) patients complicated with creatine kinase (CK) elevation. **Methods** The clinical data of CHB patients with CK elevation were collected. Ratios of patients with different anti-HBV regimens were calculated. Prognosis of patients with 3/4 grade CK elevation were analyzed. Effect of combined use of glycyrrhizis on CK level was analyzed. Correlation between CK levels and HBsAg, HBV DNA, ALT and AST were analyzed, respectively. **Results** Total of 365 CHB patients with CK elevation were enrolled. CK elevation was mainly in patients with LdT single (57.0%) or combination therapy (20.3%). Total of 30 patients got grade 3/4 CK elevation, also mainly in patients with LdT single (66.7%) or combination therapy (20.0%), 23 patients with grade 3/4 CK elevation were followed up and show relief. One patient was diagnosed as myopathy. Combinations of NAs and glycyrrhizis had no significant influence on CK level ($t' = 1.519, P > 0.05$). Correlation analysis showed that CK was related to AST ($rs' = 0.246, P < 0.001$). And no correlation between CK and ALT, HBV DNA, HBsAg were found (P all > 0.05). **Conclusions** In clinical practice, CHB patients with CK elevation were mainly correlated with LdT therapy. CK monitoring should be conducted in all patients with anti-HBV therapy. Most CK elevation in CHB patients relieved. Combinations of NAs and glycyrrhizis had no significant influence on CK level.

【Key words】 Telbivudine; Creatine kinase; Chronic hepatitis B

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.01.005

基金项目:“十二五”国家科技重大专项项目(No. 2012ZX10004904);北京市优秀人才培养资助D类项目(No. 2012D003034000030);首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2011-2017-02)

作者单位:100015北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心¹;053000衡水市,衡水市第三人民医院重症医学科²
通讯作者:邢卉春,Email: huichunxing@126.com

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者应用核苷 (酸) 类似物 (nucleoside/tide analogues, NAs) 治疗过程中的不良反应备受临床医师关注。2009年克里夫定 (clevudine, CLV) III期注册临床研究因肌病不良反应而终止^[1]。替比夫定 (telbivudine, LdT) GLOBE研究结果表明, LdT治疗2年出现3/4级肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 升高患者占12.9%, 但仅有2例患者出现肌病相关表现^[2]。此后NAs治疗过程中CK升高问题引起了广泛关注。近年来, 随着NAs治疗中CK监测的加强, 不断有研究发现在其他NAs治疗中亦有CK升高现象^[3]。本研究回顾性分析实际临床上CHB合并CK升高患者的临床指标及其动态变化, 以初步明确实际临床中CHB患者合并CK升高的现状及转归情况, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

1. 患者来源: 收集2010年1月至2013年6月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的全部CHB患者的临床资料。入选标准为: 诊断符合慢性乙型肝炎防治指南 (2010年版) CHB标准^[4], 至少1次CK升高 $\geq 1 \times \text{ULN}$; 临床资料完备, 排除明确肌病、急性冠脉综合征等其他明确引起CK升高的疾病患者。

二、检测方法

ALT、AST与CK等生化学指标采用日立7600全自动生物化学分析仪检测; HBV DNA定量采用圣湘生物乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒 (检测下限为500拷贝/ml) 由实时荧光定量PCR方法检测; HBV血清标记物采用雅培Architect试剂盒采用化学发光微粒子免疫分析法检测。心电图采用尼高力Viking Quest型肌电/诱发电位仪检测。

三、统计学处理

应用SPSS 11.5软件进行统计学分析。本研究中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较根据正态分布检验与方差齐性检验结果采用 t 检验或 t' 检验。计数资料比较根据样本量相应采用Pearson卡方检验或Yates卡方检验。CK与其他生化学指标相关性采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的一般情况

本研究共纳入CHB患者365例; 患者平均年龄 (35.0 ± 12.5) 岁 (13.0~84.0岁), 男女比为291:74。首次发现CK升高时未应用抗病毒治疗患者6例; 应用NAs患者359例。

二、CK升高患者的抗病毒治疗方案分布情况

CK升高患者的抗病毒治疗方案分布情况见表1。可见CK升高患者多见于应用LdT单药 (57.0%) 或联合治疗患者 (20.3%) 为主, 但也见于ETV治疗患者 (12.6%)。而CK 3/4级升高 ($\geq 7 \times \text{ULN}$) 患者共30例, 同样以LdT单药 (66.7%) 或联合治疗患者 (20.0%) 为主, 但也见于其他NAs与IFN治疗患者 (13.3%)。

三、3/4级CK升高患者转归情况

CK水平受多种因素影响, 重体力活动等多种因素均可引起CK轻度升高。本研究仅分析30例3/4级CK升高患者转归情况。30例CK升高患者13例维持原治疗方案, 17例患者调整抗病毒方案。其中23例患者于 (2.5 ± 1.3) 个月下降至 $< 7 \times \text{ULN}$ 。余7例患者失访。其中26例应用LdT \pm Nas \pm IFN治疗患者中有19例患者定期随访: 10例患者换用不包含LdT治疗方案, 患者于 (3.1 ± 1.3) 个月下降至 $< 7 \times \text{ULN}$; 9例维持LdT治疗患者 (2.2 ± 1.2) 个月下降至 $< 7 \times \text{ULN}$; 两组患者差异无统计学意义 ($t = 1.532$, $P = 0.144$)。因此, 本组3/4级CK升高且接受随访患者最终CK升高情况均逐渐缓解, 本组患者无明确肌病病例报道。

四、部分CK升高患者心电图及肌活检结果

本组患者中共6例患者存在肌痛表现且行心电图检查, 其中LdT治疗患者5例, ETV治疗患者1例, 心电图提示6例患者均未见肌源性损害, 且患者CK水平均于1~2个月复常。另有1例应用LdT患者出现肌痛等表现, CK升高达 $5.833 \times \text{ULN}$, 行肌活检结果提示为肌病样病理表现。患者换用ETV + ADV联合治疗后CK迅速下降且肌痛症状消失。

五、CK升高患者合并用药情况

考虑到甘草酸制剂、他汀类药物与部分利尿剂对于CK的影响^[5-7], 本研究进一步分析了365例患者合并应用上述药物情况。本组患者中50例 (13.7%) 患者合并应用甘草酸制剂, 1例患者合并应用辛伐他汀 (0.3%), 4例患者同时口服利

表1 CK升高患者的抗病毒治疗方案分布

抗病毒方案	例 (%)	CK 最高值均值 (× ULN)	CK 3/4 级升高 [例 (%)]
未抗病毒	6 (1.6)	13.247 ± 28.104	1 (3.3)
LAM	6 (1.6)	4.672 ± 4.934	1 (3.3)
ADV	7 (1.9)	1.563 ± 0.567	0 (0.0)
LdT	208 (57.0)	3.721 ± 4.698	20 (66.7)
ETV	46 (12.6)	2.111 ± 2.222	1 (3.3)
IFN	2 (0.5)	3.663 ± 2.120	0 (0.0)
LAM + IFN	1 (0.3)	10.533	1 (3.3)
LAM + ADV	2 (0.5)	1.324 ± 0.079	0 (0.0)
ADV + IFN	1 (0.3)	1.836	0 (0.0)
ADV + ETV	12 (3.3)	1.713 ± 0.536	0 (0.0)
LdT + ADV	73 (20.0)	2.902 ± 2.334	5 (16.7)
LdT + ADV + IFN	1 (0.3)	15.594	1 (3.3)
合计	365 (100.0)	3.451 ± 5.305	30 (100.0)

尿剂 (1.1%)。其中合并使用甘草酸制剂患者CK最高值平均为 (5.502 ± 10.977) × ULN; 未合并使用甘草酸制剂患者组CK最高值平均为 (3.124 ± 3.605) × ULN; 两组CK最高值平均值无显著性差异 ($t' = 1.519$ 、 $P > 0.05$)。

六、CK与患者病毒学与肝功能指标的相关性分析

1. 既往研究表明HBV本身对于患者线粒体的损伤作用^[8], 因此, 本研究进一步分析患者HBV DNA载量、HBsAg定量与患者CK水平的相关性。结果表明, 共356例CK升高患者有HBV DNA载量数据, Spearman相关分析结果表明, CK升高水平与患者CK升高时HBV DNA载量 (\log_{10} 拷贝/ml) 者无显著直线相关 ($rs' = -0.039$ 、 $P = 0.465$)。共141例CK升高患者有HBsAg定量数据, Spearman相关分析结果表明, CK升高水平与患者CK升高时HBsAg定量水平无显著直线相关 ($rs' = -0.141$ 、 $P = 0.095$)。

2. 本研究进一步分析了患者CK水平与ALT和AST等指标相关性, 结果提示共247例患者有ALT数据, 结果表明, CK升高水平与患者ALT水平无显著直线相关 ($rs' = 0.007$ 、 $P = 0.894$)。CK升高水平与患者AST水平显著相关 ($rs' = 0.246$ 、 $P < 0.001$)。

讨 论

NAs治疗过程中出现CK升高是临床医师关注的热点, GLOBE研究中LdT治疗2年出现3/4级CK

升高患者比例为12.9%^[2]。而Tak等^[3]对519例CHB患者回顾性分析表明, LAM、ADV、ETV治疗 > 48周出现CK或LDH升高几率分别为7.9%、8.3%和6.3%。关于其他NAs治疗CHB患者引起肌病等表现亦有病例报道^[9-11]。但实际临床工作中, 我国CHB患者出现CK升高的情况尚未完全明确。本研究对2010年1月至2013年6月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的全部CHB合并CK升高患者的临床资料进行回顾性分析, 结果表明, 合并CK升高的CHB患者已应用LdT单药或合并抗病毒治疗患者为主 (86.7%), 但也见于应用ETV、ADV等治疗以及未应用抗病毒治疗的患者 (13.3%)。此结果提示对LdT相关CK升高患者充分重视外, 还需在应用其他抗病毒治疗患者中加强CK监测。

NAs引起的CK升高与NAs的细胞内代谢有关。以CLV为例, CLV可由线粒体胸苷激酶磷酸化从而在线粒体内蓄积, 如短期应用可能对细胞无显著影响, 但长期积累可导致线粒体氧应激损伤及线粒体毒性^[12]。再结合HBV本身对于线粒体的损伤, 从而临床上表现为CK升高及可能的肌病表现^[8]。本研究中1例肌病患者肌组织活检病理表现亦提示线粒体异常。临床医师对于CK的关注根源也是出于NAs相关肌病的警惕, 但GLOBE研究中出现肌病的两例患者仅出现中度CK升高^[2]; 本研究中1例LdT治疗确诊为肌病患者同样仅出现中度CK升高。相继有研究提示NAs治疗中虽出现CK升高, 但CK升高对于肌病发生无显著预测价值^[13-14]。这也提示对于

NAs相关CK升高的判定需结合患者临床情况,注意患者乏力、肌痛等临床表现,酌情调整抗病毒治疗方案。

除NAs等可以起患者CK升高外,他汀类药物、甘草酸制剂及部分利尿剂也可通过影响细胞代谢与电解质紊乱而出现CK升高^[5-7]。本研究结果提示,CHB合并CK升高的病例中,联合应用他汀类与利尿剂患者并不多见;同时应用甘草酸制剂患者达13.7%,但联合应用甘草酸制剂患者CK升高水平与未应用此类药物患者无显著性差异。但此结果需进一步前瞻性研究验证此结果。

Kim等^[8]研究表明,HBV本身即可影响线粒体功能,故本研究对于CK与HBV DNA载量、HBsAg水平的相关性进行分析,结果未提示HBsAg水平以及HBV DNA水平与患者CK水平相关。但本研究初步证实CK水平与患者AST水平显著相关,分析可能的原因是AST亦来源于损伤的线粒体,与NAs通过线粒体损伤导致CK升高存在共同机制,但尚需进一步研究证实。

因此,本研究通过对于365例合并CK升高的CHB患者分析结果提示,临床实践中CK升高以应用LdT患者为主,但在应用其他抗病毒治疗患者也需定期监测CK水平;出现显著肌痛等表现患者可考虑肌活检等明确诊断。CK升高患者多预后良好,合并使用甘草酸制剂等与NAs未显著升高患者CK水平。但本研究为回顾性分析,尚需严谨设计的大样本前瞻性研究来进一步证实。

参 考 文 献

- 1 Kim BK, Oh J, Kwon SY, et al. Clevudine myopathy in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2009,51(4):829-834.
- 2 Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-year GLOBE trial results:

telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2009,136(2):486-495.

- 3 Tak WY, Park SY, Jung MK, et al. Prevalence of muscle enzyme elevation and myopathy in chronic hepatitis B patients under long-term antiviral therapy[J]. *J Hepatol*,2010,52(S1):S397.
- 4 中华医学会肝病学会分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD].中国肝脏病杂志:电子版,2011,3(1):40-56.
- 5 Feng Q. Approach to clinical and genetic characterization of statin-induced myopathy[J]. *Methods Mol Biol*,2014,1175(1):67-90.
- 6 Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, et al. Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature[J]. *Eur Neurol*,1992,32(1):44-51.
- 7 Luzardo L, Silvarino R, Boggia J, et al. Severe hypokalemic rhabdomyolysis. Report of six cases[J]. *Rev Med Chil*,2014,142(5):651-655.
- 8 Kim SJ, Khan M, Quan J, et al. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics: induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis[J]. *PLoS Pathog*,2013,9(12):e1003722.
- 9 Baharin J, Sahari NS, Lim SM. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in acute viral hepatitis B infection: a case report from Malaysia[J]. *Electron Physician*,2014,6(3):863-867.
- 10 Yuan K, Guochun W, Huang Z, et al. Entecavir-associated myopathy: a case report and literature review[J]. *Muscle Nerve*,2014,49(4):610-614.
- 11 Lo YL, See SJ, Tan CK. Continuous single motor unit electromyographic activity in adefovir associated myopathy[J]. *J Clin Neurosci*,2008,15(9):1073-1074.
- 12 Seok JI, Lee DK, Lee CH, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA[J]. *Hepatology*,2009,49(6):2080-2086.
- 13 Jung M, Uddin A, Dong Y, et al. Creatine kinase elevations during 4 years telbivudine anti-hepatitis B virus (HBV) treatment are not predictive of muscle events[J]. *Hepatol Int*,2011,5(S1):117.
- 14 Dong YH, Uddin A, Kraev S, et al. Analyses of multiple telbivudine(LDT) studies show creatin kinase(CK) elevations do not predict muscle events(ME) during chronic hepatitis B(CHB) treatment[J]. *Hepatol Int*,2012,6(S1):120.

(收稿日期: 2015-06-27)

(本文编辑: 孙荣华)

杨松,王笑梅,王双豹,等.慢性乙型肝炎患者合并肌酸激酶升高的相关因素与转归分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(1):22-25.