

国产胆红素吸附柱DX350治疗 高胆红素血症的临床疗效及安全性的研究

高洪波¹ 梅长林² 叶一农³ 梁月凤¹ 谭间维¹

1. 广州市第八人民医院肝病科血液净化室, 广东广州 510060; 2. 上海长征医院, 上海 200003; 3. 广东省佛山市第一人民医院, 广东佛山 528000

[摘要] 目的 观察国产胆红素吸附柱 DX350 治疗高胆红素血症的疗效与安全性, 并与国际通用的胆红素吸附柱 BRS350 进行对比。方法 选取三间医院 120 例行胆红素吸附治疗的高胆红素血症患者, 90 例患者为试验组, 采用 DX350 吸附柱, 另 30 例患者为对照组, 采用 BRS350 吸附柱进行胆红素吸附。治疗中检测治疗前、后血生化、凝血四项、血常规、电解质、补体及细胞因子。结果 119 例患者完成临床研究, 试验组 1 例脱落, 试验组治疗后总胆红素(TBL), 直接胆红素(DBL), 间接胆红素(IDBL), 总胆酸(TBA)下降率分别为(31.80±7.20)%, (31.94±7.84)%, (30.58±19.99)%, (12.86±79.09)%; 对照组 TBL, DBL, IDBL, TBA 下降率分别为(27.65±9.79)%, (24.89±15.79)%, (27.40±24.15)%, (17.63±14.12)%。两组患者总蛋白(TP), 白蛋白(Alb), 纤维蛋白原(FIB)、白细胞(WBC)、钾(K⁺)、氯(Cl⁻)、钙(Ca²⁺)、镁(Mg²⁺)和磷(P)、补体 C3、补体 C4、白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF-α)治疗前后变化有统计学差异, 两组间比较差异无统计学意义。血小板(PLT)、钠(Na⁺)在试验组前后有差异, 对照组无差异, 两组间比较无差异。试验组有 2 例出现畏寒, 对照组 1 例头晕。结论 国产的胆红素吸附柱 DX350 可显著降低患者胆红素水平, 耐受性好, 与国际通用的胆红素吸附柱相比其疗效及安全性都无明显差异。

[关键词] 高胆红素血症; 人工肝支持系统; 胆红素吸附

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616(2017)17-21-05

Study on the clinical effectiveness and safety of Chinese bilirubin adsorption column-DX350 in the treatment of hyperbilirubinemia

GAO Hongbo¹ MEI Changlin² YE Yinong³ LIANG Yuefeng¹ TAN Jianwei¹

1. Blood Purification Room, the Eighth People's Hospital of Guangzhou City, Guangzhou 510060, China; 2. Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China; 3. The First Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of domestic bilirubin adsorption column DX350 in the treatment of hyperbilirubinemia, and to compare it with international bilirubin adsorption column BRS350. **Methods** 120 patients with hyperbilirubinemia from three hospital were enrolled in this study. 90 patients in experimental group were treated with DX350 adsorption column, and 30 patients in control group were treated with BRS350 adsorption column for bilirubin adsorption. The blood biochemistry, coagulation four, blood, electrolytes, complement and cytokines before and after the treatment were detected. **Results** A total of 119 patients were completed the study. One patient in the experimental group was exposed. After treatment, the rates of total bilirubin(TBL), direct bilirubin(DBL), indirect bilirubin(IDBL) and total bile acid(TBA) in the experimental group were (31.80±7.20)%, (31.94±7.84)%, (30.58±19.99)% and (12.86±79.09)%, (17.63±14.12)%, respectively, and the rates of TBL, DBL, IDBL and TBA in the control group were (27.65±9.79)%, (24.89±15.79)%, (27.40±24.15)%. The levels of total protein(TP), albumin(Alb), fibrinogen(FIB), white blood cell(WBC), potassium(K⁺), chlorine(Cl⁻), calcium(Ca²⁺), magnesium(Mg²⁺) and phosphorus(P), complement C3, complement C4, interleukin 6(IL-6) and tumor necrosis factor(TNF-α) were statistically different before and after treatment. There was no significant difference between the two groups. Platelet(PLT) and sodium(Na⁺) were different before and after the test group. There was no significant difference between the two groups. There were 2 cases of chills in the experimental group, 1 case of dizziness in the control group. **Conclusion** The bilirubin adsorption column DX350 can significantly reduce the level of bilirubin in patients with good tolerability, and there is no significant difference in efficacy and safety compared with the international common bilirubin adsorption column.

[Key words] Hyperbilirubinemia; Artificial liver support system; Bilirubin adsorption

高胆红素血症是临床上的一种常见病症,发生于病毒性肝炎、肝衰竭、药物性肝病(炎)、肝内外胆管梗阻、肝硬化、肝癌、溶血性疾病及外科手术后等。持续而严重的高胆红素血症可以加重组织和脏器的功能损害,甚至导致死亡。针对高胆红素血症的血液净化疗法主要包括血浆置换与胆红素吸附。血浆置换由于需要大量新鲜冷冻血浆,且可能发生过敏反应^[1]。近年来胆红素吸附逐渐用于临床^[2],进口胆红素吸附柱价钱昂贵,应用受限,国内厂家不断开发新的胆红素吸附柱。本研究观察佛山市博新生物科技有限公司开发的一次性使用胆红素吸附柱 DX350 的临床疗效与安全性,并与进口 BRS350(Plasorba, Asahi Kasei Medical, Japan)比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月 ~ 2012 年 12 月广州市第八人民医院、上海长征医院、佛山第一人民医院随机入组 120 例高胆红素血症患者参加临床试验,试验组:对照组 = 3 : 1。入选标准:(1)经医院医学伦理委员会批准,所有研究患者均已经阅读了受试者须知,同意参加本次临床试验并签订知情同意书。(2)临床诊断有高胆红素血症,血清总胆红素(TBIL)水平 > 171 $\mu\text{mol/L}$ 。(3)年龄 18 ~ 65 岁,性别不限。排除标准:(1)依从性不好,不能按时接受试验。(2)妊娠妇女。(3)有严重出血或出血功能严重障碍(PTA \leq 25%)或血小板低于 $50 \times 10^9/\text{L}$ 。(4)循环功能衰竭。(5)非稳定性心肌梗死。(6)对试验过程中所用制品及药物有高度过敏。(7)3 个月内参加过其他药物试验。(8)临床试验人员认为有不适合参加本试验的任何其他情况。

1.2 研究方法

每例患者治疗 1 次,给予股静脉留置双腔导管作为血管通路;试验组,采用 DX350 吸附柱,对照组采用 BRS350 吸附柱进行胆红素吸附。

1.2.1 实验组 采用膜式血浆分离法,将血路管与血浆分离器(MPS07)、胆红素吸附器连接后,血流速度为 100 ~ 150mL/min,血浆分离速度为 30mL/min,分离出的血浆送入胆红素吸附器,与吸附剂充分混合作用,然后再将被吸附后的血浆送回体内。治疗时间 3h。体外循环根据患者的凝血功能给予低分子肝素 0.3 ~ 0.6mL 抗凝。

1.2.2 对照组 给予 BRS350 吸附柱进行胆红素吸附,首先选取患者静脉血用离心机将血浆分离,然后经 BRS350 胆红素吸附柱后回输体内,血

液以 100 ~ 120mL/min 的速度流经血浆分离器 MPS07 分离血浆,速度为 30 ~ 40mL/min;血浆再经 BRS350 回输体内,治疗时间 3h。

1.3 观察指标及方法

留取治疗前、治疗结束后血标本,治疗前血标本留取于引血上机前,从导管动脉端抽取,治疗后标本留取于治疗结束前动脉端抽取。标本送检检测血生化、凝血四项、血常规、电解质、补体及细胞因子。观察疗效指标包括治疗后总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IDBIL)、胆汁酸(TBA)下降百分率(RR),计算公式单次治疗 $RR = (\text{治疗前浓度} - \text{治疗后浓度}) / \text{治疗前浓度} \times 100\%$;另外观察安全性指标包括总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、白细胞(WBC)、红细胞、血小板、钾(K^+)、钠(Na^+)、氯(Cl^-)、钙(Ca^{2+})、镁(Mg^{2+})和磷(P)、补体 C3、补体 C4、白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- α)治疗前后的变化值。

1.4 统计学方法

采用 SAS9.2 统计软件进行统计分析进行数据处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,同种方法治疗前后的比较采用配对 *t* 检验或 Wilcoxon 检验,两种方法间采用组间 *t* 检验或 Wilcoxon 检验,计数资料应用 χ^2 检验。比较两组不良事件发生率用 Pearson χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

共入组 120 例,试验组(DX350 组)90 例,其中男 76 例,女 14 例,年龄 19 ~ 58 岁,平均(41.6 ± 10.7)岁;对照组(BRS350 组)30 例,其中男 25 例,女 5 例,年龄 18 ~ 59 岁,平均(42.1 ± 10.8)岁。病因包括慢加急肝衰竭、肝硬化、慢性肝炎(重度)、药物性肝炎、酒精性肝炎、急性黄疸型肝炎及恶性肿瘤等。119 例患者完成胆红素吸附治疗,试验组 1 例因病情变化未进行治疗,两组在年龄、性别比较差异无统计学意义($P=0.84, 1.00$);两组总胆红素、直接胆红素、间接胆红素总胆汁酸水平比较均差异无统计学意义($P=0.16, 0.41, 0.06, 0.94$)。

2.2 两组治疗对胆红素、胆汁酸的清除作用比较

治疗组治疗后 TBIL, DBIL, IBIL, TBA 下降率分别为(31.80 ± 7.20)%, (31.94 ± 7.84)%, (30.58 ± 19.99)%, (12.86 ± 7.09)%, 较治疗前有统计学意义($P < 0.01$);对照组 TBL, DBL, IDBL, TBA 下降率分别为(27.65 ± 9.79)%, (24.89 ± 15.79)%, (27.40 ± 24.15)%, (17.63 ± 14.12)%, 较治疗前差异有统计学意义

表1 两组治疗前后胆红素及胆汁酸比较 (μ mol/L)

项目	组别	治疗前	治疗后	下降率 (%)	$t_{\text{治疗前后}}$	$P_{\text{治疗前后}}$	$t_{\text{治疗后组间}}$	$P_{\text{治疗后组间}}$
TBIL	试验组	381.90 ± 157.46	257.60 ± 107.67	31.80 ± 7.20	6.181	<0.001	1.303	0.20
	对照组	430.86 ± 181.48	287.39 ± 110.79	27.65 ± 9.79	2.880	<0.001		
DBIL	试验组	222.93 ± 115.26	150.63 ± 79.35	31.94 ± 7.84	4.901	<0.001	1.762	0.08
	对照组	243.31 ± 121.66	182.24 ± 100.85	24.89 ± 15.79	2.116	<0.001		
IBIL	试验组	158.46 ± 70.59	105.92 ± 46.50	30.58 ± 19.99	5.896	<0.001	1.187	0.24
	对照组	187.75 ± 84.84	118.18 ± 55.96	27.40 ± 24.15	3.210	<0.001		
TBA	试验组	127.13 ± 70.90	99.32 ± 55.98	12.86 ± 79.09	2.920	<0.001	0.154	0.88
	对照组	138.14 ± 62.45	101.17 ± 59.69	17.63 ± 14.12	2.343	<0.001		

表2 两组治疗前后安全性指标变化的比较

项目	组别	治疗前	治疗后	变化值	$t_{\text{治疗前后}}$	$P_{\text{治疗前后}}$	$t_{\text{治疗后组间}}$	$P_{\text{治疗后组间}}$
TP (g/L)	试验组	63.00 ± 9.45	56.08 ± 7.46	-4.92 ± 5.86	5.452	<0.001	0.662	0.501
	对照组	59.30 ± 7.77	55.07 ± 6.49	-2.22 ± 4.836	2.288	<0.001		
ALB (g/L)	试验组	34.66 ± 4.75	30.97 ± 3.65	-3.69 ± 2.29	5.843	<0.001	0.685	0.494
	对照组	33.14 ± 4.13	30.44 ± 3.74	-2.70 ± 2.64	3.343	<0.001		
WBC (× 10 ⁹ /L)	试验组	7.24 ± 4.86	9.36 ± 5.26	2.10 ± 3.82	2.808	<0.001	1.006	0.316
	对照组	6.02 ± 3.40	8.26 ± 4.95	1.69 ± 2.75	2.043	<0.001		
HB (g/L)	试验组	109.73 ± 19.72	110.65 ± 21.23	1.02 ± 7.29	0.301	0.208	1.312	0.192
	对照组	103.41 ± 13.61	105.17 ± 14.61	1.45 ± 6.16	0.482	0.216		
PLT (× 10 ⁹ /L)	试验组	148.33 ± 90.84	131.56 ± 80.02	-15.88 ± 27.83	2.251	<0.001	1.671	0.097
	对照组	109.83 ± 64.35	104.97 ± 59.36	-4.86 ± 25.31	0.304	0.060		
PT (S)	试验组	18.32 ± 8.64	30.06 ± 16.35	11.74 ± 14.35	3.487	<0.001	1.478	0.142
	对照组	21.69 ± 8.11	35.39 ± 19.22	13.52 ± 14.91	3.597	<0.001		
FIB (g/L)	试验组	2.03 ± 0.84	1.70 ± 0.72	-0.35 ± 0.37	2.829	<0.001	1.543	0.123
	对照组	1.81 ± 0.71	1.48 ± 0.52	-0.32 ± 0.32	2.053	<0.001		
K ⁺ (mmol/L)	试验组	3.94 ± 0.94	3.96 ± 0.95	0.02 ± 0.38	0.141	0.397	0.443	0.658
	对照组	3.82 ± 1.01	3.88 ± 0.93	0.06 ± 0.55	0.239	0.319		
Na ⁺ (mmol/L)	试验组	136.37 ± 6.22	135.32 ± 5.91	-1.16 ± 3.02	2.547	<0.001	1.005	0.317
	对照组	136.02 ± 5.49	135.48 ± 5.45	-0.54 ± 2.62	0.382	0.267		
Cl ⁻ (mmol/L)	试验组	99.60 ± 5.64	101.49 ± 5.80	1.79 ± 2.60	2.179	<0.001	0.475	0.636
	对照组	99.51 ± 5.96	112.03 ± 5.98	1.52 ± 2.97	8.097	<0.001		
Ca ²⁺ (mmol/L)	试验组	2.17 ± 0.22	2.00 ± 0.22	-0.17 ± 0.19	3.458	<0.001	0.786	0.433
	对照组	2.12 ± 0.19	1.98 ± 0.26	-0.14 ± 0.15	2.381	<0.001		
Mg ²⁺ (mmol/L)	试验组	0.85 ± 0.17	0.76 ± 0.15	-0.02 ± 0.14	3.766	<0.001	0.701	0.485
	对照组	0.87 ± 0.22	0.67 ± 0.15	-0.04 ± 0.12	4.114	<0.001		
P (mmol/L)	试验组	1.19 ± 0.68	1.27 ± 0.68	0.08 ± 0.37	2.453	<0.001	0.542	0.589
	对照组	1.15 ± 0.68	2.19 ± 0.51	0.04 ± 0.28	6.701	<0.001		
C3 (g/L)	试验组	0.85 ± 0.52	0.51 ± 0.36	-0.34 ± 0.24	2.488	<0.001	1.308	0.193
	对照组	0.63 ± 0.35	0.41 ± 0.37	-0.27 ± 0.16	7.979	<0.001		
C4 (g/L)	试验组	0.16 ± 0.14	0.09 ± 0.16	-0.07 ± 0.10	3.123	<0.001	1.352	0.179
	对照组	0.11 ± 0.07	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.04	4.076	<0.001		
IgG (g/L)	试验组	15.86 ± 5.63	14.70 ± 5.31	-1.19 ± 1.23	4.219	<0.001	0.608	0.544
	对照组	18.03 ± 4.95	15.36 ± 4.61	0.83 ± 1.47	2.161	<0.001		
IL-6 (pg/mL)	试验组	19.32 ± 61.23	15.05 ± 69.40	-4.27 ± 13.75	5.039	<0.001	0.831	0.408
	对照组	45.11 ± 144.11	27.36 ± 72.81	-17.75 ± 71.89	2.602	<0.001		
TNF (pg/mL)	试验组	18.01 ± 19.08	12.21 ± 7.00	-5.80 ± 13.81	2.707	<0.001	1.964	0.052
	对照组	24.34 ± 41.52	15.04 ± 14.05	-9.30 ± 28.74	2.162	<0.001		

($P < 0.01$)。两组治疗比较, TBL、DBL、IDBL、TBA 下降率均无统计学差异($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 两组患者治疗前后安全性指标的变化

两组治疗后总蛋白(TP), 白蛋白(ALB), 凝血酶原时间(PT), 纤维蛋白原(FIB)、白细胞(WBC)、血色素(HB)、血小板(PLT)、钠(Na^+)、氯(Cl^-)、钙(Ca^{2+})、镁(Mg^{2+})和磷(P)、补体 C3、补体 C4、白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- α)变化值比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗前后变化值比较除了两组 Hb、 K^+ 以及对对照组 PLT、 Na^+ 外差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 两组患者不良反应比较

两组均有发生不良事件, 试验组有 2 例(2.22%), 均为畏寒, 对症处理后好转, 对照组 1 例(3.33%), 为头晕, 未作处理后好转, 两组间差异无统计学意义($\chi^2=0.114, P=10.736$)。

3 讨论

高胆红素血症是临床上的一种常见病症, 可发生于病毒性肝炎、肝衰竭、药物性肝病(炎)、肝内外胆管梗阻、肝硬化、肝癌、溶血性疾病及外科手术后等。持续而严重的高胆红素血症可以加重组织和脏器的功能损害, 甚至导致死亡。因此, 必须尽快清除血液中过高的胆红素, 缓解其毒性作用。但是常规的内科药物治疗作用往往比较缓慢。

本研究发现吸附柱 DX350 治疗后总胆红素下降率达到(31.80 ± 7.20)%, 而进口吸附柱 BRS350 治疗后的下降率为(27.65 ± 9.79)%, 与文献报道阴离子吸附柱疗效相差不大^[6-9], 近年一些新的组合式胆红素吸附可达到更佳疗效^[10-11], 两组间比较无统计学差异。DX350 治疗后 DBL、IDBL、TBA 下降率也与 BRS350 差异无统计学意义, 提示两种吸附柱的疗效无差别。

安全性指标方面, 胆红素吸附柱对许多指标均有一定影响, 本研究中两组治疗前后 TP、ALB、PT、FIB、WBC、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 P、C3、C4、IL-6 和 TNF- α 差异有统计学意义, 其中改变较大且有临床意义的指标 PT、FIB、TP、ALB[实验组分别变化(60.6 ± 42.87)%、(-15.53 ± 18.69)%、(-12.56 ± 9.51)%、(-11.89 ± 7.42)%, 对照组分别变化(60.02 ± 48.53)%、(-17.90 ± 17.18)%、(-7.58 ± 8.66)%、(-9.19 ± 9.48)%], PT 延长非特异性吸附及使用抗凝剂有关, 其余指标下降与非特异性吸附^[3,8-9]。部分高胆红素血症患者治疗前 PT 已延长, 治疗后延长更明显, 出血风险增大, 故对于凝血功能太差(PTA $< 25\%$)的患者不建议做胆红

素吸附, 或吸附后置换给予 600 ~ 800mL 新鲜血浆置换可以改善凝血功能^[9], 这些指标大部分在 7d 内恢复^[9]。电解质虽在治疗前后有差异, 与阴离子树脂对离子吸附及冲管使用的盐水有关^[3,8], 但其变化程度小, 无临床意义。C3、C4 下降估计与非特异性吸附, 另外提示补体未激活^[8], 其短期改变对患者影响不大, 故临床意义也不大。IL-6、TNF- α 下降与非特异性吸附, 其下降减少体内炎性因子, 对病情恢复有利。这些指标虽下降较明显, 但短期改变对患者影响不大, 故临床意义也不大。另外试验组血小板(PLT)下降(-8.21 ± 19.12)%, 治疗前后也有统计学差异, 这与血小板吸附有关^[8], 对于血小板过低的患者也不建议使用。两组患者术后 WBC 均升高, 可能材料对白细胞的刺激有关, 大部分在 7d 内恢复^[9]。所有以上指标的变化在两组间比较差异无统计意义, 提示两种胆红素吸附柱在安全性指标方面无差别。

针对高胆红素血症的血液净化疗法近年来发展较快^[2], 主要包括血浆置换与血浆吸附。血浆置换虽然应用较多, 但需要大量新鲜冷冻血浆, 可能发生过敏反应。血浆吸附是将患者的血液引出体外后经血浆分离器分离出血浆, 再经吸附柱进行吸附, 以清除血浆中的有害物质, 最后将“净化”的血浆和血细胞一起回输患者体内。一次性使用胆红素吸附柱 DX350 采用苯乙烯-二乙烯苯离子交换树脂, 经包膜阴离子吸附剂, 其所带季铵基的正电荷与血浆中胆红素所带的负电荷之间的静电吸引作用而产生结合, 从而相对特异的吸附胆红素及胆汁酸。根据文献报道阴离子树脂除了吸附胆红素, 对蛋白质、电解质、血细胞、补体、细胞因子等其他物质的均有一定程度吸附^[3-5]。

另外两种胆红素吸附柱的不良不良反应较少且轻微, 不影响治疗, 统计学无差异, 说明这两种胆红素吸附柱均较安全, 不良反应方面无区别, 副作用比文献报道少^[9,10-13], 估计与吸附柱工艺改进及治疗的适应证控制有关^[14-15]。本次研究中, 试验组有 2 例(2.22%), 均为畏寒, 对症处理后好转, 对照组 1 例(3.33%), 为头晕, 未作处理后好转, 两组间差异无统计学意义($P=1.00$)。

本次研究存在一定的局限性, 如样本量较少, 研究时间较短等, 原发病多样, 无预后及远期疗效等, 因此可扩大样本量, 延长研究时间, 进一步研究。

小结 DX350 作为一种国产的胆红素吸附柱与国际通用的胆红素吸附柱相比疗效及安全性均达到相似水平, 价格相对便宜, 可降低患者及家庭经济负担, 值得在临床推广应用。

[参考文献]

- [1] A Bacher.Extracorporeal liver support with multipass albumin dialysis or plasmapheresis and filtering systems in acute liver failure[J].Liver International,2011,31 (Supplement s3): 16-18.
- [2] 高蕾,季付红,盛云峰,等.BL-300型灌流柱对慢性重型肝炎患者血浆的净化作用[J].中国血液净化,2008,7 (11): 615-617.
- [3] 李涛,杜智,回建峰.HB-H-6树脂血浆灌流吸附胆红素的动物实验[J].中国血液净化,2002,1 (8): 10-17.
- [4] Denisova EN, Sharipova VR, Purlo NV, et al.Use of fractional plasma separation and adsorption (Prometheus technology) in the treatment of acute liver failure[J].Anesteziol Reanimatol,2009 (2): 45-49.
- [5] 杨杰,王惠明,杨聚荣,等.血浆置换与胆红素吸附治疗肝衰竭的临床研究[J].中国血液净化,2010,9 (11): 624-626.
- [6] 温小凤,蒋忠胜,柯柳,等.胆红素吸附治疗难治性高胆红素血症10例临床观察[J].中国血液净化,2008,7 (12): 672-673.
- [7] 邹春毅,孙志红,魏丽艳.胆红素特异性吸附治疗难治性高胆红素血症临床观察[J].透析与人工器,2003,14 (1): 14-17.
- [8] 向德栋,毛青,王宇明,等.选择性血浆净化器对胆红素吸附的疗效观察[J].传染病信息,2010,23 (2): 93-100.
- [9] 汪清海,罗开忠,田沂.胆红素吸附治疗慢性重型乙型肝炎的效果及安全性评估[J].临床肝胆病杂志,2016,32 (7): 1296-1299.
- [10] 朱冬冬,龚德华,徐斌,等.组合式连续性静脉-静脉血液滤过-胆红素吸附系统在高胆红素血症治疗中的应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2011,20 (3): 204-211.
- [11] 何群鹏,龚德华,邹步云,等.国产BS330胆红素吸附柱治疗高胆红素血症患者的临床观察[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2014,23 (3): 229-234.
- [12] 邢汉前,高登莲,赵鸿,等.血浆吸附灌流联合血浆置换治疗肝衰竭和高胆红素血症的临床研究[J].传染病信息,2009,22 (5): 284-287.
- [13] 苏菲,魏少峰,费永,秀.血浆胆红素吸附治疗重症肝病125例[J].中华传染病杂志,2005,23 (4): 265-267.
- [14] P Evenepoel, W Laleman, A Wilmer, et al.Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure[J].Blood Purification,2005,23 (5): 349-358.
- [15] S Rademacher, M Oppert, A Jörres.Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure[J].Expert Review of Gastroenterology & Hepatology,2011,5 (5): 591-913.
- (收稿日期: 2017-06-13)
- (上接第 11 页)
- [4] 王佳.胃泌素 17 联合胃蛋白酶原血清学检测在胃癌筛查中的价值[D].太原:山西医科大学,2016: 32-41.
- [5] 张玲玥.胃蛋白酶原、多项肿瘤标志物联合检测在Hp阳性早期胃癌中的诊断价值[D].长春:吉林大学,2016: 20-23.
- [6] 李楠.胃镜表现及血清胃蛋白酶原和促胃液素-17对胃癌前病变临床筛查能力的评价[D].合肥:安徽医科大学,2016: 31-36.
- [7] 褚美芬,叶爱青,吴怡春.血清胃蛋白酶原及幽门螺杆菌抗体在胃癌早期诊断中的意义[J].中国卫生检验杂志,2015,25 (23): 4063-4065.
- [8] 刘文佳,毛秋卉,张学俭,等.血清胃蛋白酶原和胃泌素-17筛选胃癌及癌前病变有效性[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29 (9): 885-887.
- [9] 王雪华,曹燕,张剑宏,等.血清胃蛋白酶原联合胃泌素测定在胃癌及萎缩性胃炎中的诊断价值[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9 (10): 1824-1827.
- [10] 苟亚妮.胃蛋白酶原、幽门螺杆菌抗体联合胃泌素-17在胃癌高发区筛查萎缩性胃炎与胃癌的价值研究[D].兰州:兰州大学,2015: 45-50.
- [11] 马弟娃,牛小东,田宏亮,等.血清胃蛋白酶原用于亚洲胃癌高危人群筛查价值的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2015,15 (2): 176-180.
- [12] 章武战,章国东,陈俊华.胃蛋白酶原I、II测定在胃癌早期诊断中的研究[J].中国卫生检验杂志,2014,24 (12): 1718-1719,1722.
- [13] 王文国.血清胃蛋白酶原、胃癌相关抗原及癌胚抗原对胃癌早期诊断的应用价值[J].菏泽医学专科学校学报,2013,25 (4): 44-46.
- [14] Mohamadkhani A, Moghaddam SD, Salmanroghani H, et al.Are the serum biomarkers pepsinogen I and II good predictors for the detection of subjects with atrophic gastritis in areas that have different gastric cancer incidence[J].Archives of Iranian Medicine,2013,16 (4): 208-212.
- [15] 王美丽,王桦,杨力,等.幽门螺杆菌感染情况及其抗体与胃癌前疾病、胃癌的相关性研究[J].宁夏医学杂志,2012,34 (2): 114-116.
- (收稿日期: 2017-04-06)