

持续缓慢血浆置换透析治疗重型肝炎的疗效及安全性评估

熊墨龙 欧阳兵 熊云逢 谢能文
南昌市第九医院肝病科, 江西南昌 330002

[摘要] 目的 评估重型肝炎患者持续缓慢血浆置换透析的疗效及安全性。方法 选取 2016 年 3 月~2017 年 2 月期间本院住院的重型肝炎患者 200 例, 均予持续缓慢血浆置换透析治疗, 治疗 405 例次。收集治疗前后患者肝功能(ALT、AST、TBIL、CHE、ALB), 凝血功能(PTA、INR), 血常规(WBC、HGB、PLT), 电解质(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+}), 肾功能(BUN、Cr)。记录治疗前后患者症状的变化(乏力、纳差、腹胀、精神状况等), 以及观察记录患者治疗过程中的并发症。计量资料组间比较采用 t 检验, 非正态分布用 wilcoxon 秩和检验。结果 持续缓慢血浆置换透析治疗后, 患者精神、食欲、乏力感及消化道等临床症状有不同程度改善。ALT、AST、TBIL 均显著下降, CHE、ALB 显著升高, 显示肝功能明显改善。PTA 上升, INR 下降, 凝血功能显著改善。患者的 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 明显改善, 持续缓慢血浆置换透析治疗能调节电解质。患者发生并发症 69 例次, 经一般对症处理后, 不良反应均恢复正常, 对人工肝治疗没有影响。结论 持续缓慢血浆置换透析治疗重型肝炎的黄疸下降显著, 调节电解质、肾功能, 既能去除与蛋白质结合的毒素, 又能清除水溶性毒素, 对重型肝炎患者安全有效。

[关键词] 重型肝炎; 持续缓慢血浆置换透析; 疗效; 安全性

[中图分类号] R512.6 [文献标识码] A [文章编号] 1673-9701(2017)29-0019-04

Evaluation of the efficacy and safety of continuous slow plasma exchange dialysis in the treatment of severe hepatitis

XIONG Molong OUYANG Bing XIONG Yunfeng XIE Nengwen

Department of Hepatopathy, Nanchang Ninth Hospital, Nanchang 330002, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of continuous slow plasma exchange dialysis in the patients with severe hepatitis. **Methods** From March 2016 to February 2017, 200 patients with severe hepatitis who were hospitalized our Hospital were given continuous slow plasma exchange dialysis, with a total of 405 cases for the treatment. Liver function (ALT, AST, TBIL, CHE, ALB), coagulation function (PTA, INR), blood routine (WBC, HGB, PLT), electrolyte (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}), renal function (BUN, Cr) were collected before and after treatment. Changes in the symptoms before and after treatment were recorded (fatigue, anorexia, bloating, mental condition, etc.). The complications involved in the treatment were observed and recorded. The t -test was used for the comparison of statistical data between groups. For non-normal distribution, wilcoxon rank sum test was used. **Results** After continued slow plasma exchange dialysis, patients' spirit, appetite, fatigue, digestive tract and other clinical symptoms have improved to varying degrees. ALT, AST, and TBIL were significantly decreased, CHE and ALB were significantly increased, showing significant improvement in liver function. PTA was increased, and INR was reduced. Coagulation function was significantly improved. Patients' K^+ , Na^+ , Cl^- and Ca^{2+} were significantly improved. Continuous slow plasma exchange dialysis can regulate the electrolyte. Patients had 69 times of complications. After the general symptomatic treatment, the adverse reactions were restored to normal, showing no effect on artificial liver treatment. **Conclusion** Due to the continuous slow plasma exchange dialysis in the treatment of severe hepatitis, jaundice is decreased significantly. Regulation of electrolytes and renal function can not only remove the binding toxins to protein, but also remove water-soluble toxins, which is safe and effective for the patients with severe hepatitis.

[Key words] Severe hepatitis; Continuous slow plasma exchange dialysis; Curative effect; Safety

重型肝炎主要表现为短期内大量肝细胞坏死导致肝功能衰竭一类综合征, 包括黄疸进行性加深, 凝

[基金项目] 江西省科技计划项目(2013ZBBG70002)

血功能障碍等, 病情进展迅速, 内科保守治疗病死率高达 70%~80%^[1]。肝移植治疗是治疗肝衰竭的有效手段, 但由于肝源紧缺及费用问题得不到普及, 目前人

工肝治疗仍然是治疗重型肝炎和肝衰竭的有效手段之一^[2-3],人工肝治疗临床上已取得了显著疗效,明显提高重型肝炎患者生存率^[4],有些人工肝治疗模式有效但存在一定局限性,如单纯血浆置换不能循环中清除水溶性毒素,持续缓慢血浆置换透析模式既能较好地清除蛋白质结合毒素,又能清除水溶性毒素,调节酸碱平衡及电解质紊乱。本论文用持续缓慢血浆置换透析治疗 405 例次重型肝炎肝衰竭患者,观察患者治疗前后症状的变化、血液生化指标的改变及治疗中出现并发症,对其疗效及安全性进行评估,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月~2017 年 2 月本院住院的重型肝炎患者 200 例,在综合内科治疗基础上适时均给予人工肝持续缓慢血浆置换透析治疗,治疗 405 例次。其中男 170 例,女 30 例,年龄 18~63 岁,平均(41.4±12.5)岁,其中慢性重型肝炎 185 例,亚急性重型肝炎 15 例。

1.2 诊断标准

重症肝炎、肝衰竭诊断标准:中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组修订的《肝衰竭诊治指南2012年版》^[5]。

1.3 设备与材料

血液净化装置(KM-9000)(日本山阳电子工业株式会社);Evaflux 膜型血浆成分分离器 3A20(日本川澄化学工业株式会社);一次性使用胆红素吸附柱(DX-350)(广东省佛山市博新生物科技有限公司);全自动生化分析仪(7600型)(日本日立公司);全自动血凝仪(DIAGNOSTICA型)(法国 STAGO Compact 公司);全自动血细胞分析仪(XT-4000I型)(日本 Sysmex 公司)。

1.4 治疗方法

重型肝炎患者入院后均给予还原型谷胱甘肽注射液、苦黄注射液、前列地尔注射液等进行综合内科治疗。在综合内科治疗基础上适时进行人工肝持续缓慢血浆置换透析模式治疗,根据患者的病情确定人工肝治疗次数以及间隔的时间。股静脉留置三腔单针管建立血液净化采血/回血途径体外循环,血流速度100~120 mL/min,透析液流速 2000~2500 mL/h,透析液总量 15080 mL,透析液的组成为(复方氯化钠 3500 mL、5%碳酸氢钠 250 mL、50%葡萄糖 20 mL)×4 袋,血浆超滤速度 300 mL/h,每次血浆置换总量 1800 mL,治疗时间 6 h。

1.5 观察项目

(1)观察患者临床症状及体征,询问患者人工肝治疗前后症状(食欲、恶心、呕吐、腹胀),检查患者体征(皮肤巩膜黄染),及时记录。(2)患者持续缓慢血浆置换透析治疗前后,取患者静脉血使用 7600 型全自动生化分析仪检测肝功能、肾功能、电解质;使用 DI-AGNOSTICA 型全自动血凝分析仪检测凝血功能;使用 XT-4000I 型全自动血细胞分析仪检测白细胞、血红蛋白、血小板;包括肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、胆碱酯酶(CHE)、白蛋白(ALB)],凝血功能[凝血酶原活动度(PTA)、国际标准比例(INR)],血常规[白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)],电解质[钾离子(K⁺)、钠离子(Na⁺)、氯离子(Cl⁻)、钙离子(Ca²⁺)],肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]指标。(3)治疗相关并发症。(4)治疗转归。

1.6 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件。其中数据呈正态分布的以($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后的生化、凝血功能、血常规的数据比较采用配对样本 *t* 检验分析;非正态分布的数据以中位数 M(Q25、Q75)表示,采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床症状及体征

200 例患者入院后均确诊为重型肝炎,其中慢性重型肝炎 185 例,亚急性重型肝炎 15 例,患者均存在明显的消化道症状,体检皮肤巩膜深度黄染。人工肝治疗结束后患者消化道症状均明显缓解,皮肤巩膜黄染减轻。

2.2 患者治疗前后生化、凝血功能、血常规指标比较

2.2.1 治疗前后肝功能指标的变化比较 持续缓慢血浆置换透析治疗后,ALT、AST、TBIL 均下降,差异有统计学意义(*P*<0.01);CHE、ALB 升高,差异有统计学意义(*P*<0.01)。以上结果显示该人工肝模式显著改善肝功能。见表 1。

2.2.2 治疗前后凝血功能指标的变化比较 持续缓慢血浆置换透析治疗后,PTA 上升,INR 下降,差异均有统计学意义(*P*<0.01)。以上结果显示该人工肝模式显著改善凝血功能见表 2。

2.2.3 治疗前后电解质肾功能指标的变化比较 持续缓慢血浆置换透析治疗前,在 405 例次患者中有 140 例次患者出现电解质紊乱,治疗后患者的 K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺明显改善,差异有统计学意义(*P*<0.01),结果显示该人工肝模式能调节电解质。治疗前,405 例次患者

表 1 治疗前后肝功能指标的变化比较 ($\bar{x}\pm s/M$)

时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)
治疗前	134(91,314)	147(96,254)	366.83 \pm 95.44	27.53 \pm 1.67	5220.79 \pm 1692.14
治疗后	79(59,133)	81(53,134)	214.34 \pm 65.14	29.13 \pm 3.24	7292.08 \pm 1764.72
<i>t</i> / <i>Z</i> 值	-7.148	-7.157	21.092	4.519	-14.325
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验表明 ALT、AST 为非正态分布,用秩和检验

表 2 治疗前后凝血功能指标的变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	PTA	INR
治疗前	48.92 \pm 22.12	2.12 \pm 1.07
治疗后	65.18 \pm 14.30	1.38 \pm 0.24
<i>t</i> 值	-9.531	6.735
<i>P</i> 值	0.000	0.000

中肾功能明显异常的例次较少,BUN、Cr 治疗前后都在正常范围内,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。
2.2.4 治疗前后血常规指标的变化比较 持续缓慢血浆置换透析治疗后,WBC 下降($P<0.01$),HGB 下降($P<0.01$),PLT 下降($P<0.01$),差异有统计学意义。以上结果显示该人工肝模式会导致 WBC、HGB、PLT 明显下降。见表 4。

表 4 治疗前后血常规指标的变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	WBC($\times 10^9/L$)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
治疗前	6.96 \pm 2.06	121.79 \pm 18.45	125.82 \pm 59.01
治疗后	6.05 \pm 1.74	108.15 \pm 18.01	112.45 \pm 54.44
<i>t</i> 值	5.781	12.502	5.499
<i>P</i> 值	0.000	0.020	0.000

2.3 治疗相关并发症

重型肝炎患者发生并发症 69 例次(17.04%),其中皮肤出现皮疹、瘙痒 26 例次(6.42%)、头面部麻木 13 例次(3.21%)、血压下降 12 例次(2.96%)、腹痛呕吐 7 例次(1.73%)、穿刺处及周围皮下血肿 5 例次(1.23%)、三腔管堵塞 4 例次(0.99%)、心率减慢 2 例次(0.49%)。经常规对症治疗后,上述并发症均恢复正常,未影响人工肝的继续治疗。

2.4 治疗转归

200 例患者在内科综合治疗基础上,均行持续缓慢血浆置换透析治疗,170 例好转出院,30 例患者病情加重放弃治疗自动出院。

3 讨论

目前临床常用的人工肝治疗方法包括血浆置换、血浆吸附和血液滤过透析等^[6],应用较多是单纯血浆置换(PE),临床研究表明 PE 治疗模式能明显降低患者死亡率,PE 是比较成熟的肝脏替代技术^[7-9],PE 治疗模式明显降低蛋白结合毒素,非选择性去除毒素。PE 模式已在临床上广泛应用,但 PE 治疗模式也存在不足^[10-11]:①需补充大量的血浆(每次血浆用量 3000 mL 左右);②治疗过程中会丢失促肝细胞生长因子、凝血因子、蛋白质等有益物质;③可能发生失衡综合征、枸橼酸中毒、低血钙、高血钠及代谢性碱中毒等并发症;④不能纠正酸碱平衡及电解质紊乱,不能清除水溶性毒性物质。所以探索出人工肝治疗最佳模式具有重要的临床意义。目前非生物性人工肝治疗各种肝衰竭的趋势是根据患者个体化的病情采用不同类型的组合型人工肝治疗模式,能取得更好的临床治疗效果^[12-14]。持续缓慢血浆置换透析是使用血浆分离器进行的置换透析治疗,也是一种新型的组合型人工肝治疗模式,一次治疗持续 6 h,对循环系统影响小,该人工肝治疗模式既能较好地清除蛋白质结合毒素,又能清除水溶性毒素,调节酸碱平衡及电解质紊乱。维持机体内环境稳定和血流动力学稳定,临床研究表明与 PE 比较,持续缓慢血浆置换透析可保留更多有益物质,显著提高治疗效果^[15-16]。

本院近年开展了持续缓慢血浆置换透析的治疗并取得了很好的疗效。本研究结果显示,重型肝炎患者予以持续缓慢血浆置换透析治疗后,ALT、AST、TBIL 均显著下降,总胆红素平均下降达到 41.53%;CHE、ALB 显著升高。本研究结果与文献报道相同^[17],持续缓慢血浆置换透析治疗可以改善患者肝功能。

本研究结果显示,PTA 明显上升,INR 显著下降,结果表明持续缓慢血浆置换透析模式显著改善凝血功能。而有些人工肝模式如胆红素吸附有文献报道会

表 3 治疗前后电解质肾功能指标的变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
治疗前	4.12 \pm 0.61	135.32 \pm 4.38	94.26 \pm 6.14	4.69 \pm 1.59	4.69 \pm 1.59	75.56 \pm 26.73
治疗后	3.93 \pm 0.40	140.76 \pm 4.29	99.90 \pm 4.48	3.86 \pm 1.52	3.86 \pm 1.52	67.42 \pm 19.76
<i>t</i> 值	3.130	-9.555	-9.372	-2.417	1.914	1.833
<i>P</i> 值	0.003	0.000	0.000	0.000	0.770	0.073

造成患者的凝血功能有短期不利影响^[18]。本研究结果显示持续缓慢血浆置换透析治疗会引起 WBC、HGB 下降,可能与膜型血浆分离器及其吸附柱的材质有关,以及治疗操作过程中血液在体外循环对血细胞的机械损失有关。作者早期研究表明各种不同孔径分离器血浆置换后会使血细胞下降^[19]。本研究显示,持续缓慢血浆置换透析治疗患者发生并发症 69 例次(17.04%),经常规对症治疗后,上述并发症均恢复正常,对人工肝继续治疗没有影响,持续缓慢血浆置换透析治疗耐受性良好。

持续缓慢血浆置换透析采用的方法只需 1 台机器,1 套血管路和 1 个分离器,操作简单,体外循环血量少,减少新鲜血浆用量^[20],既安全可行,疗效较好,又降低医疗成本,易于临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 中华传染病与寄生虫病学会人工肝学组.人工肝支持系统的适应证、禁忌证和疗效判断[J].中华肝脏病杂志,2002,10(6):405.
- [2] Santoro A,Mancini E,Ferramosca E,et al. Liver support systems[J]. Contrib Nephrol,2007,156:396-404.
- [3] 孙涛.人工肝在支持系统在重症肝炎中的应用[J].中外医疗,2010,9:86.
- [4] 李兰娟.人工肝临床应用若干进展[J].中华肝脏病杂志,2005,13:844-845.
- [5] 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(3):177-183.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组.非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016年版)[J].中华临床感染病杂志,2016,9(2):97-103.
- [7] 刘凤华,贺玉凯,李庆方,等.不同人工肝方法治疗乙型肝炎肝衰竭的疗效对比分析[J].世界华人消化杂志,2013,21(19):1871-1876.
- [8] 周锐,甘巧蓉,郑彩霞,等.人工肝对晚期慢性乙型肝炎重型肝炎预后影响及分析方法的选择[J].中华实验和临床感染病杂志,2012,6(3):186-190.
- [9] 黄舒华,刘健,孙彦利,等.人工肝血浆置换治疗重型肝炎 32 例临床疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(17):186-187.
- [10] 王英杰.人工肝在肝衰竭中的应用与评价[J].实用肝脏病杂志,2013,16(1):20-21.
- [11] Gong DH, Ji DX, Zhu DD. Efficient removal of serum bilirubin by a novel artificial liver support system using albumin convection a pilot study[J]. Blood Purif, 2012, 34(3/4): 201-208.
- [12] Li M, Sun J, Li J, et al. Clinical observation on the treatment of acute liver failure by combined non-biological artificial liver[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(6): 3873-3876.
- [13] Piechota M, Piechota A. An evaluation of the usefulness of extracorporeal liver support techniques in patients hospitalized in the ICU for severe liver dysfunction secondary to alcoholic liver disease[J]. Hepat Mon, 2016, 16(7): e34127.
- [14] Li MQ1, Li JQ, Shi ZX, et al. Efficacy of various combined blood purification techniques for treating patients with non-viral acute liver failure[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 68(3): 571-575.
- [15] Li LJ, Liu XL, Xu XW, et al. Comparison of plasma exchange with different membrane pore sizes in the treatment of severe viral hepatitis[J]. Ther Apher Dial, 2005, 9(5): 396-401.
- [16] 李武,段志文,张红兵,等.血浆置换对治疗肝功能衰竭的疗效观察[J].昆明医学院学报,2008,29(1):138-141.
- [17] 唐黎,陈文,邓存良,等.469 例肝衰竭患者人工肝治疗前后疗效分析[J].西部医学,2014,26(1):34-36.
- [18] 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.
- [19] 熊墨龙,何金秋,杨玲玲,等.两种不同孔径分离器血浆置换后对血细胞的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(13):3573-3574.
- [20] 熊墨龙.非生物型人工肝治疗重型肝炎新进展[M].天津:天津科学技术出版社,2014:51-54.

(收稿日期:2017-08-17)