

小剂量血浆置换联合双重血浆吸附 对肝衰竭患者的疗效分析

熊庭婷, 罗燕, 彭虹, 龙黎, 李艳春

(贵州省人民医院感染科, 贵州贵阳 550002)

摘要:目的: 研究小剂量血浆置换联合双重血浆吸附对肝衰竭患者的临床疗效。方法: 回顾性研究2016年11月至2019年4月于贵州省人民医院院感染科进行人工肝支持治疗的肝衰竭患者, 包括小剂量血浆置换联合双重血浆吸附组(A组, $N=74$)和血浆置换组(B组, $N=71$), 观察随访30天疗效差异。结果: 两组患者治疗ALT、TBIL和INR等均较治疗前有显著下降($P<0.05$), 两组患者治疗前后各指标变化程度差异无统计学意义($P>0.05$); 两组30天生存率比较, 差异无统计学差异(A组30天生存率86.5%, B组30天生存率80.3% $P>0.05$)。结论: 小剂量血浆置换联合双重血浆吸附对于肝衰竭是一种有效的人工肝治疗方法, 且可以明显减少血浆用量。

关键词: 人工肝; 血浆置换; 双重血浆吸附; 肝衰竭

Doi: 10.16588/j.cnki.issn1002-1108.2019.04.011

中图分类号: R575.3 文献标识码: B 文章编号: 1002-1108(2019)04-0040-04

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。在我国引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒(尤其是乙型肝炎病毒), 其次是药物及肝毒性物质(如酒精、化学制剂等)^[1]。肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群, 病死率极高。肝移植是治疗肝衰竭的根本途径, 但肝移植难以广泛开展, 既往研究证实, 非生物型人工肝(ALSS)联合药物治疗可以有效改善肝功能, 降低肝衰竭病死率^[2,3]。血浆置换(Plasma Exchange, PE)是目前国内人工肝治疗的主要方法, 但由于单纯血浆置换需应用大量的新鲜血浆, 而临床血浆资源紧张, 限制了单纯血浆置换的应用, 因此临床上出现了各种不同组合方式的新型人工

肝治疗方法治疗肝衰竭。本回顾性研究旨在探讨小剂量血浆置换联合双重血浆吸附与单纯血浆置换对肝衰竭临床疗效的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年11月至2019年4月于我院感染科住院确诊肝衰竭, 并行人工肝支持治疗(小剂量血浆置换联合双重血浆吸附、单纯血浆置换)的病例, 共纳入145例。诊断符合肝衰竭诊治指南(2012年版)中肝衰竭诊断标准^[1]。其中小剂量血浆置换联合双重血浆吸附组共74例, 男性64例, 女性10例, 平均年龄(46.50 ± 13.91)岁, 其中乙型肝炎61例, 酒精性肝病5例, 药物性肝炎2例, 酒精肝合并药物性肝炎2例, 乙肝合并药物性

基金项目: 贵州省科学技术基金, 项目编号: 黔科合基础[2016]1086。

作者简介: 熊庭婷(1984-), 女, 主治医师, 博士。主要研究方向: 病毒性肝炎的诊治。

通讯作者: 罗燕(1971-), 女, 主任医师。主要研究方向: 各种慢性肝功能衰竭的诊治。E-mail: 845914265@qq.com。

肝炎 1 例, 乙肝合并戊型肝炎 1 例, 戊型肝炎 1 例, 肝豆状核变性 1 例; 单纯血浆置换组 71 例, 男性 56 例, 女性 15 例, 其中乙型肝炎 60 例, 酒精性肝病 4 例, 药物性肝炎 4 例, 乙肝合并药物性肝炎 2 例, 戊型肝炎 1 例。

根据治疗方法分为小剂量血浆置换联合双重血浆吸附组 (A 组, N=74 例)、单纯血浆置换组 (B 组, N=71 例)。A 组患者共接受人工肝支持治疗 193 次, B 组患者共接受人工肝支持治疗 141 次。根据病情严重程度, 每位患者接受人工肝支持治疗 1~4 次。收集患者年龄、性别、肝功能、凝血功能、不良反应等临床资料进行统计分析。

1.2 治疗方法

1.2.1 内科综合治疗 对患者给予综合治疗, 包括一般支持治疗、去除病因、保肝、促进肝细胞再生、补充血浆白蛋白、防治并发症等治疗。

1.2.2 人工肝治疗 采用 KM-9000 型人工肝治疗仪(日本川澄化学工业株式会社生产)或 KPS-8800 型人工肝治疗仪(日本可乐丽株式会社生产), 膜型血浆分离器为 EC-40W 型(日本旭化成可乐丽医疗株式会社生产), 血浆吸附柱为: HA330-II 型、BS330 型(中国珠海健帆生物科技股份有限公司生产), 或 DX350 型、MG350 型(中国广东佛山博新生物科技股份有限公司生产)。所有患者经颈静脉行双腔导管置入, 建立循环通路。

(1) 双重血浆吸附: 采用 KM-9000 型或 KPS-8800 型人工肝治疗仪, 先通过血浆分离器 (EC-40W) 将血细胞和血浆进行分离, 分离速度为 25mL/min, 使血浆先后通过吸附柱 HA330-II 型和 BS330 型, 或 DX350 型和 MG350 型, 吸附后的血浆与血细胞混合后再注入体内。血液流速为 100~150mL/min, 每次吸附时间为 2~3h, 血浆灌流量为 4.5~5.5L。

(2) 血浆置换: 采用 KM-9000 型或 KPS-8800 型人工肝治疗仪, 通过血浆分离器 (EC-40W) 将血细胞和血浆进行分离, 分离速度为 25~30mL/min, 血泵速度 100~150mL/min, 弃血浆, 待血细胞和异体血浆混合后再注入体内。治疗前予以地塞米松 5mg 静脉推注预防血浆过敏反应。

A 组患者先行双重血浆吸附, 再行小剂量血

浆置换, 新鲜冰冻血浆用量 1200~1500mL; B 组患者给予单纯血浆置换治疗, 新鲜冰冻血浆用量 2500mL。治疗前, 患者均签署人工肝支持治疗知情同意书。

1.3 观察指标

观察治疗前及治疗后 24 小时的肝功能、凝血功能指标变化情况, 包括总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、谷丙转氨酶 (ALT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶原时间活动度 (PTA)、凝血酶原时间的国际标准化比值 (INR)。并观察治疗转归、不良反应的发生情况及 28 天患者无肝移植生存率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用率描述, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 并使用 log-rank 检验。

2 结果

2.1 一般资料

74 例肝衰竭患者共接受小剂量血浆置换联合双重血浆吸附治疗 193 次, 71 肝衰竭患者共接受单纯血浆置换治疗 141 次, 两组间年龄、性别构成、人工肝平均治疗次数、肝功能、凝血功能基线情况, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两治疗组间基本情况比较

项目	A 组	B 组	<i>P</i>
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	46.50±13.91	46.75±12.61	0.811
男性 [N(%)]	64(86.49)	56(78.87)	0.481
ALT (U/L)	675.68±430.05	654.37±473.22	0.927
TBIL (μmol/L)	343.11±138.71	318.71±144.39	0.877
DBIL (μmol/L)	241.87±107.65	246.35±107.29	0.901
PT (s)	25.96±7.06	27.05±8.48	0.804
PTA (%)	22.18±8.52	21.00±7.33	0.912
INR	2.32±0.64	2.41±0.65	0.937
人工肝平均治疗次数 ($\bar{x} \pm s$)	2.53±1.51	1.99±1.25	0.072

2.2 两组患者治疗前后实验室指标比较

两组患者治疗后丙氨酸转氨酶 (ALT)、总胆

红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(INR)均较治疗前有显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后凝血酶原活动度(PTA)均较治疗前

有显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间患者各指标治疗前后变化程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者实验室指标变化情况比较

项目	A 组(N=74)			B 组(N=71)		
	治疗前	治疗后	治疗变化**	治疗前	治疗后	治疗变化**
ALT(U/L)	675.68±430.05	79.24±53.29*	569.44±304.22	654.37±473.22	65.54±38.12*	588.83±404.64
TBIL(μmol/L)	343.11±138.71	177.78±127.08*	166.43±134.34	318.71±144.39	149.39±126.95*	169.32±134.29
DBIL(μmol/L)	241.87±107.65	130.36±91.96*	111.51±112.54	246.35±107.29	147.16±108.98*	99.19±112.05
PT(s)	25.96±7.06	19.22±4.33*	6.74±3.12	27.05±8.48	20.56±5.71*	6.49±2.61
PTA(%)	22.18±8.52	33.92±7.13*	-11.74±6.05	21.00±7.33	30.68±7.92*	-9.68±5.73
INR	2.32±0.64	1.73±0.57*	0.59±0.47	2.41±0.65	1.86±0.51*	0.55±0.46

注: * 与同组治疗前相比, $P < 0.05$; ** 治疗变化 = 治疗前 - 治疗后。

2.3 两组患者 30 天生存率比较

A 组 30 天生存率为 86.5%, B 组为 80.3%, 两组 30 天生存率进行 Kaplan-Meier 生存分析, 两者之间差异没有统计学差异(Log Rank 检验 $\chi^2 = 0.19, P = 0.892$)。见图 1。

2.4 两组患者治疗中不良反应的比较

A 组(N=74)及 B 组(N=71)患者中均有少部分患者出现如皮疹、畏寒、低热等血浆过敏反应(A 组 8 例, B 组 11 例), 仅各有 1 例在人工肝治疗过程中出现低血压反应, 上述不良反应经予加强抗过敏、支持治疗等处理后症状均得到缓解。另外在 A 组中出现 1 例治疗过程中管路内凝血, 而提前终止治疗。

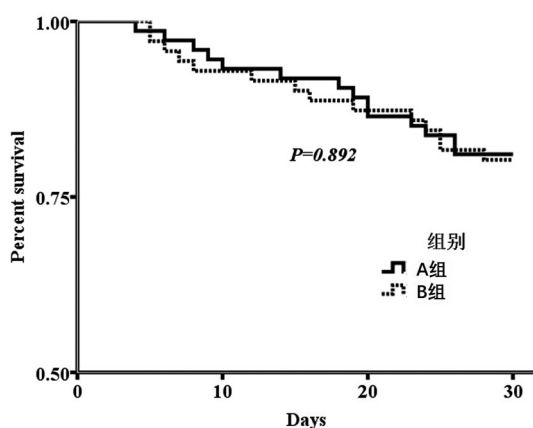


图 1 两组间 30 天生存率比较

3 讨论

肝衰竭时肝细胞大量坏死、凋亡导致肝代谢、合成等功能严重受损, 出现肝功能、凝血功能显著异常, 同时肝脏炎症反应剧烈, 出现体内大量毒性和炎性介质积聚, 导致病情进一步恶化。目前人工肝支持治疗是国内治疗肝衰竭的一线治疗方式, 国内应用较广的人工肝模式血浆置换, 采用血浆分离和等量新鲜冰冻血浆置换的体外循环治疗, 可以有效替代肝脏部分生理功能, 从而改善患者病情, 但因临床血浆短缺, 限制了单纯血浆置换的广泛开展。近年来各种组合型人工肝替代单纯血浆置换的方法在国内逐渐开展, 相关研究提示如血浆置换联合血液灌流、双重血浆吸附、血浆滤过透析等组合型人工肝对肝衰竭均有较好的近期疗效^[4-6]。双重血浆吸附通过使用不同材料的胆红素吸附柱和血液灌流器联合进行血浆吸附, 比如使用阴离子交换树脂作为吸附柱可与胆红素高效结合, 而使用中性大孔树脂作为灌流器可有效吸附与各种毒性代谢产物和炎症介质, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6等^[7,8]。目前已有国内一些小样本量研究提示小剂量血浆置换联合双重血浆吸附, 在更好地清除肝衰竭患者体内各种毒性物质的同时, 可以补充凝血因子及白蛋白等活性物质, 为肝细胞再生提供了良好的

环境,对肝衰竭也可取得较好的疗效^[9,10]。

本研究观察发现小剂量血浆置换联合双重血浆吸附治疗肝衰竭,治疗后转氨酶、胆红素及凝血功能指标均较治疗前有显著改善,治疗前后各指标改善程度与单纯血浆置换比较,无显著差异;同时发现小剂量血浆置换联合双重血浆吸附治疗肝衰竭的30天生存率(86.5%)与单纯血浆置换(80.3%)比较,无显著差异,本研究中肝衰竭30天生存率略高于国内相关报道的相同方式治疗131例乙肝慢加急性肝衰竭28天的生存率(72.2%)^[10],原因可能与本研究中肝衰竭病因复杂、肝衰竭分期以及样本量有限有关,需后续扩大样本量及细化肝衰竭分期来进一步研究。本研究同时观察到两组在治疗过程中均有小部分患者出现不同程度的血浆过敏反应,经加强抗过敏治疗后过敏症状均得到缓解,提示在后续的临床实践中,可考虑在该治疗开始前加强抗过敏治疗,也需进一步扩大样本量比较组间不良反应的差异性。综上所述,本研究提示小剂量血浆置换联合双重血浆吸附治疗对于肝衰竭患者改善近期疗效是一种安全有效的人工肝治疗方法,且可以明显减少血浆用量,值得临床推广。但目前国内相关研究也提示小剂量血浆置换联合双重血浆吸附比单纯血浆置换不能改善肝衰竭患者生存情况,在非肝移植情况下上述患者随访至90天生存率可能下降至50%以下^[11],目前在根治肝衰竭最有效方法肝移植难以广泛开展的情况下,能改善患者远期预后的新型人工肝模式仍有待积极研发。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.
 [2] Shen Y, Wang XL, Wang B, et al. Survival benefits with artificial liver support system for acute-on-chronic

liver failure: a time series-based meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e2506.
 [3] Inoue K, Watanabe T, Hirasawa H, et al. Liver support systems as perioperative care in liver transplantation - historical perspective and recent progress in Japan [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2010, 56: 345-353.
 [4] 王盖昊, 刘凯辉, 张潇艺, 等. 血浆置换联合血浆灌流治疗急性肝衰竭的临床疗效分析 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(11): 1294-1297.
 [5] 闫国胜, 李丽丽, 姜少利, 等. 不同吸附剂在双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭中的临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 51-55.
 [6] 刘天昭, 罗燕. 血浆滤过透析治疗慢加急性肝衰竭疗效观察 [J]. 贵阳中医学院学报, 2018, 40(3): 52-54.
 [7] Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 782-789.
 [8] Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, et al. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42): 12125-12140.
 [9] 钟珊, 王娜, 赵静, 等. 血浆置换联合双重血浆吸附治疗提高慢加急性肝衰竭预后 [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 744-749.
 [10] Yao J, Li S, Zhou L, et al. Therapeutic effect of double plasma molecular adsorption system and sequential half-dose plasma exchange in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Clin Apher*, 2019: 1-7. <https://doi.org/10.1002/jca.21690>.
 [11] 张静, 尹芳, 罗贯虹, 等. 血浆置换序贯双重血浆分子吸附治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者疗效及短期生存分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 85-88.

(修回日期: 2019-06-25)

(编辑: 危英)