

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.006

小剂量血浆置换序贯血浆灌流对慢加急性肝衰竭患者疗效观察^{*}

吴 刚¹, 陈 文¹, 邓存良¹, 唐 黎¹, 秦 波^{2△}
(1. 泸州医学院附属医院感染科, 四川泸州 646000; 2. 重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

摘 要:目的 研究小剂量血浆置换序贯血浆灌流对慢加急性肝衰竭(ACLF)患者的临床疗效。方法 病例来源于泸州医学院附属医院感染科住院 ACLF 患者, 包括血浆置换治疗组(A 组, $n=114$)和小剂量血浆置换序贯血浆灌流治疗组(B 组, $n=144$)。A 组采用单纯血浆置换治疗, 血浆用量 2 400 mL; B 组采用血浆置换序贯血浆灌流, 血浆用量 1 400 mL。观察两组患者肝、肾功能, 凝血功能及电解质指标变化; 比较临床疗效及不良反应差异。结果 两组患者治疗后丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和凝血酶原时间的国际标准化比值(INR)均较治疗前有显著下降($P<0.05$); 清蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)均较治疗前有显著改善($P<0.05$); 血清肌酐(CRE)、钾离子和钠离子在治疗前后无显著性变化。两组患者各指标治疗前后变化程度差异无统计学意义。B 组患者总有效率为 66.66%, 24 周病死率为 47.22%; 与 A 组患者比较差异无统计学意义。B 组不良反应总发生率(23.75%)较 A 组显著降低(35.26%), 差异有统计学意义($P=0.011$)。结论 血浆置换序贯血浆灌流治疗对于 ACLF 患者具有良好的临床疗效, 不良反应较少, 且可以明显减少血浆用量。

关键词: 血浆置换; 灌流; 慢加急性肝衰竭; 治疗结果
中图分类号: R575.3 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2014)25-3281-03

Efficacy observation of sequential plasma perfusion of low dose plasma exchange in patients with acute on chronic liver failure^{*}
Wu Gang¹, Chen Wen¹, Deng Cunliang¹, Tang Li¹, Qin Bo^{2△}
(1. Department of Infection, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China;
2. Department of Infection, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of sequential plasma perfusion of low dose plasma exchange in the patients with acute on chronic liver failure (ACLF). Methods The patients with HBV related ACLF in the infection department of the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College were divided into the plasma exchange therapy group (group A, $n=114$) and the low dose plasma exchange sequential plasma perfusion therapy group (group B, $n=144$). The group A was treated only by plasma exchange of fresh frozen plasma 2 400 mL; while the group B adopted the sequential plasma perfusion of plasma exchange, with fresh frozen plasma dosage of 1 400 mL. The changes of the liver and renal function, coagulation function and electrolyte indicators were observed in the two groups. The differences in the clinical effects and adverse reactions were compared between the two groups. Results The serum levels of ALT, TBIL and INR after treatment in the two groups were significant decreased than before treatment ($P<0.05$); ALB and PTA were significantly improved compared with before treatment ($P<0.05$); there were no significant differences in serum levels of CRE, K^+ and Na^+ between before and after treatment. The changes of various indexes before and after treatment had no statistical differences between the two groups. The total effective rate and the mortality at 24 weeks in the group B was 66.66% and 47.22% respectively, which had no statistical differences compared with the group A. The total occurrence rate of adverse reactions in the group B was 23.75%, which was significant lower than 35.26% in the group A with statistical difference ($P=0.011$). Conclusion Sequential plasma perfusion of plasma exchange has better clinical effect and few adverse reactions for treating the patients with ACLF, which can reduce the plasma dosage significantly.
Key words: plasma exchange; perfusion; acute on chronic liver failure; treatment outcome

慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)是慢性肝炎最为常见的严重终末期类型^[1]。在肝移植难以广泛开展的情况下, 人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)成为目前治疗肝衰竭的重要手段, 血浆置换(plasma exchange, PE)是目前国内应用最多的人工肝治疗方法^[2]。但由于单纯 PE 需应用大量的新鲜血浆, 而近年来临床上血浆资源日渐紧张, 限制了 PE 的应用。故而有必要探索减少血浆用量的人工肝治疗方法。泸州医学院附属医院感染科于 2008 年开始在单纯 PE 基础上序贯血浆灌流(plasma perfusion, PP)治疗, 并减少血浆用量, 现就其对 ACLF 患者的治疗效果报道如下。

^{*} 基金项目: 重庆市卫生局基金资助项目(2010-2-025)。 作者简介: 吴刚(1967—), 博士, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎的治疗研究。
[△] 通讯作者, Tel: 15923261188, E-mail: cqjinbo@126.com。

者治疗间隔时间超过 48 h 而未纳入本研究。共 258 例患者纳入分析,分为 PE 治疗组(A 组, $n=114$)和小剂量 PE 序贯 PP 治疗组(B 组, $n=144$)。收集患者 HBV 血清标志物、HBV DNA 定量、肝功能、凝血功能、肾功能、电解质、血常规、甲胎蛋白和腹部 B 超等临床资料。两组间年龄、性别构成、HBV DNA 定量及人工肝平均治疗次数间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组间基本情况比较			
项目	A 组($n=114$)	B 组($n=144$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	41.39 \pm 11.27	40.44 \pm 10.03	0.475
男性[$n(\%)$]	94(82.46)	123(85.42)	0.608
HBV DNA($\bar{x}\pm s$,Log ¹⁰ copy/mL)	5.78 \pm 1.97	5.16 \pm 1.99	0.161
人工肝平均治疗次数($\bar{x}\pm s$)	1.52 \pm 0.72	1.67 \pm 0.71	0.097

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 HBV DNA 定量阳性者给予核苷类似物抗病毒治疗,保肝、退黄、促进肝细胞再生,补充足够能量与维生素,补充新鲜冰冻血浆,及时纠正酸碱平衡紊乱,防治并发症。

1.2.2 人工肝治疗 采用旭化成可乐丽医疗株式会社(日本)生产 Plasauto iQ21 型人工肝治疗仪进行 PE 及 PE 序贯 PP 治疗。膜型血浆分离器为 Plasmaflo OP-08W 型,由旭化成可乐丽医疗株式会社(日本)生产。血液灌流器 HA330-II 由珠海健帆生物科技股份有限公司生产。人工肝治疗具体操作步骤见文献[4]。A 组患者给予单纯 PE 治疗,新鲜冰冻血浆用量 2 400 mL;B 患者给予 PE 序贯 PP 治疗,新鲜冰冻血浆用量 1 400 mL。每次治疗前后均检测肝肾功能、凝血功能、电解质

及血常规,分析治疗前及最后 1 次治疗后患者肝、肾功能、凝血功能及电解质指标变化情况。

1.3 近期疗效与远期转归评价 近期疗效指标判断如下。显效:与入院时比较,乏力、食欲缺乏、腹胀等症状明显好转,并发症治愈,凝血酶原活动度(PTA)恢复至 40%以上,总胆红素(TBIL)下降超过 50%。有效:与入院时比较,乏力、食欲缺乏、腹胀等症状有不同程度好转;原发性腹膜炎或肝性脑病等并发症好转,PTA 升高但未恢复至 40%以上,TBIL 下降但不超过 50%。无效:与入院时比较,患者症状及实验室检查指标无明显改善甚至加重,出现新的并发症或原有并发症无好转或加重,患者放弃治疗或死亡。远期转归以 24 周病死率(包括住院期间死亡)评价:所有未死亡出院患者门诊或者电话随访 24 周,病情好转或稳定至 24 周的患者视为存活;病情恶化濒临死亡、死亡者及失访患者均视为死亡。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验;非正态分布数据采用中位数(四分位间距)描述,组间比较采用秩和检验。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。

2 结 果

2.1 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)、TBIL、凝血酶原时间的国际标准化比值(INR)均较治疗前有显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后清蛋白(ALB)、PTA 均较治疗前有显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$);血清肌酐(CRE)、血清钾离子(K^+)及血清钠离子(Na^+)在治疗前后无显著性变化,两组患者各指标治疗前后变化程度差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组患者实验室指标的影响[$\bar{x}\pm s$;M(P_{25},P_{75})]						
项目	A 组($n=114$)			B 组($n=144$)		
	治疗前	治疗后	治疗前后 Δ	治疗前	治疗后	治疗前后 Δ
ALT(U/L)	442.31 \pm 366.09	126.61 \pm 108.44*	315.69 \pm 302.87	455.85 \pm 278.37	150.38 \pm 112.68*	305.46 \pm 228.61
ALB(g/L)	29.86 \pm 4.05	32.52 \pm 3.64*	-2.70(-5.08,-0.20)	29.22 \pm 3.83	31.81 \pm 3.12*	-2.59(-4.83,0.15)
TBIL(μ mol/L)	373.96 \pm 129.09	216.08 \pm 108.48*	147.87 \pm 74.81	382.33 \pm 132.43	242.47 \pm 89.54*	139.86 \pm 137.84
PTA(%)	30.16 \pm 11.18	51.96 \pm 13.41*	-21.81 \pm 13.15	29.52 \pm 9.54	49.31 \pm 11.28*	-19.79 \pm 13.56
INR	3.08 \pm 1.47	1.69 \pm 0.49*	1.36(0.51,2.01)	2.92 \pm 1.39	1.68 \pm 0.38*	1.24(0.45,1.63)
CRE(μ mol/L)	81.99 \pm 46.83	78.79 \pm 35.95	3.20(-6.83,6.80)	75.84 \pm 55.92	74.29 \pm 53.11	2.55(-19.83,21.18)
K^+ (mmol/L)	3.83 \pm 0.88	3.47 \pm 0.65	0.29(-0.17,0.69)	3.88 \pm 0.65	3.63 \pm 1.63	0.26(-0.14,0.87)
Na^+ (mmol/L)	133.86 \pm 6.26	135.57 \pm 7.62	-1.72(-3.95,2.28)	134.51 \pm 6.55	136.81 \pm 6.14	-1.92(-5.75,1.60)

Δ :治疗前后=治疗前值-治疗后值;*: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.2 两组患者近期疗效与 24 周病死率比较 B 组显效率为 25.69%,有效率为 40.97%,总有效率为 66.66%;24 周病死率为 47.22%;与 A 组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 两组患者治疗不良反应比较 A 组治疗总次数为 173 次,治疗中及治疗结束后 24 h 不良反应总发生率为 35.26%(61/173),有 1 例患者发生低血压休克。B 组治疗总次数为 240 次,不良反应总发生率为 23.75%(57/240),多为血浆过敏表现,其不良反应总发生率及畏寒、皮疹、胸闷、心悸发生率较

A 组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);无过敏性休克等严重不良反应发生,见表 4。

表 3 两组近期疗效与 24 周病死率比较[$n(\%)$]			
项目	A 组($n=114$)	B 组($n=144$)	P
显效	33(28.95)	37(25.69)	0.576
有效	45(39.47)	59(40.97)	0.898
无效	36(31.58)	48(33.33)	0.790
24 周病死	48(42.11)	68(47.22)	0.451

表 4	两组患者不良反应发生情况[n(%)]		
项目	A 组(n=173)	B 组(n=240)	P
畏寒	43(24.85)	39(16.25)	0.034
皮疹	25(14.45)	19(7.92)	0.037
发热	10(5.78)	7(2.92)	0.209
恶心	12(6.94)	9(3.75)	0.175
胸闷、心悸	31(17.92)	26(10.83)	0.044
血压下降	12(6.94)	10(4.17)	0.268
总计	61(35.26)	57(23.75)	0.011

3 讨 论

ACLF 发生后一方面大量有毒物质和多种炎性介质在体内积聚,另一方面肝脏合成功能严重不足,导致显著肝功能、凝血功能障碍。ACLF 病情进展迅速,内科综合疗法效果较差,病死率高达 50%~80%^[1]。ALSS 是我国目前治疗 ACLF 的重要手段。常用的 ALSS 方法包括 PE、PP 和分子吸附再循环系统(MARS)治疗等^[2,5-7]。PE 是目前国内外应用最为广泛的人工肝治疗方法,其可以通过补充必需物质,清除体内各种有害物质,改善内环境从而暂时替代肝脏的部分功能,为肝衰竭患者赢得肝细胞再生的时间,也为准备肝移植的患者创造了条件^[8]。但单纯 PE 治疗每次需要血浆量达到3 000 mL 左右,而我国目前血浆供应短缺突出,极大地限制了单纯 PE 的广泛开展。

国内学者在减少 PE 治疗血浆用量方面作了多种尝试,徐玉琴等^[9]发现用代血浆+清蛋白+平衡盐液+新鲜血浆的方法可以减少血浆用量,达到与使用大剂量血浆相似的效果。刘艳娟^[10]等发现 PE 序贯 PP 治疗可以明显减少血浆用量。但目前尚缺乏针对 ACLF 患者的大样本、对照研究。所以本研究在大样本中以大剂量单纯 PE 为对照,观察了小剂量血浆 PE 序贯 PP 治疗对 ACLF 患者的疗效。本研究观察发现小剂量 PE 序贯 PP 治疗患者治疗后转氨酶、胆红素、清蛋白及凝血功能指标均较治疗前有显著改善,而肾功能及电解质指标在治疗前后无显著性变化。与大剂量单纯 PE 治疗患者比较,各指标治疗前后变化程度无显著性差异。小剂量血浆 PE 序贯 PP 治疗患者总有效率及 24 周病死率与大剂量单纯 PE 治疗患者比较差异无统计学意义。以上结果提示小剂量血浆 PE 序贯 PP 治疗对于 ACLF 患者具有与大剂量单纯 PE 相似的临床疗效。

PP 是一种吸附型的解毒装置,可以吸附与肝衰竭直接相关的胆红素、内毒素、炎症因子、硫醇、酚类、γ-氨基丁酸、芳香族氨基酸等,能部分替代肝脏功能,有效地清除蓄积毒素,阻断恶性循环,提高肝衰竭的临床疗效^[11]。国内学者应用血液灌流治疗肝衰竭亦取得较好疗效^[12-13]。但 PP 不输入血浆,故不能补充清蛋白、凝血因子以及其他生物活性物质。本研究采用 PE 与 PP 序贯治疗,既补充了凝血因子及清蛋白等活性物质,又迅速清除了肝病患者体内大量的毒性物质,较好地替代了肝脏的合成和解毒功能,阻断了肝细胞的进一步坏死,为肝细胞再生提供了良好的环境。

PE 治疗时由于大量血浆的使用,常常伴有较多不良反应。小剂量血浆 PE 序贯 PP 治疗组不良反应总发生率为 23.75%(57/240),多为血浆过敏表现,其不良反应总发生率及畏寒、皮

疹、胸闷、心悸发生率较单纯 PE 治疗组明显降低。提示小剂量血浆 PE 序贯 PP 治疗不良反应较轻,其原因与减少血浆用量有关。

本研究表明 PE 序贯 PP 治疗对于 ACLF 患者具有良好的临床疗效,不良反应较少,且可以明显减少血浆用量。

参考文献:

[1] Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5(4): 523-537.

[2] 夏红, 田小利, 杨帆, 等. 血浆置换对重型肝炎患者血清 HGF、OSM、aFGF 的影响 [J]. 重庆医学, 2012, 41(6): 561-563.

[3] 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炎与人工肝学组. 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.

[4] 蒋玉凤, 倪艳, 王英. 血浆置换与血浆灌流联合治疗肝衰竭患者的不良反应观察 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(26): 64-65.

[5] Xu X, Liu XL, Ling Q, et al. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58738.

[6] Vaid A, Chweich H, Balk EM, et al. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis [J]. ASAIO J, 2012, 58(1): 51-59.

[7] 李兰娟. 人工肝临床应用若干进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(11): 844-845.

[8] 向冬梅, 郑晓航, 盖文元. 人工肝血浆置换治疗重型肝炎的临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(12): 886-887, 892.

[9] 徐玉琴, 石文明, 李金顺, 等. 代血浆加清蛋白置换液部分代替血浆进行人工肝治疗肝衰竭的临床观察 [J]. 中国急救医学, 2013, 33(9): 829-831.

[10] 刘艳娟, 唐振祥, 洗永超, 等. 血浆置换联合血液灌流治疗慢性重型乙型肝炎的疗效 [J]. 广东医学, 2014, 35(2): 246-250.

[11] 向慧玲, 韩涛, 杜智, 等. HB-H-6 树脂血浆灌流治疗重度黄疸患者预后的影响因素分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(6): 330-333.

[12] Wang YJ, He NH, Wang ZW, et al. Assessment of the combined effect of plasma exchange and plasma perfusion on patients with severe hepatitis awaiting orthotopic liver transplantation [J]. Int J Artif Organs, 2004, 27(1): 40-44.

[13] 吴绍宏, 甘建和, 黄小平, 等. 清蛋白透析联合血浆灌流治疗肝衰竭的临床观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(5): 434-437.