

胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗重型肝炎的疗效及安全性评估*

熊墨龙,熊云逢,欧阳兵,谢能文,张晓青,吴慧玲

(江西省南昌市第九医院肝一科 330002)

[摘要] **目的** 评估重型肝炎患者胆红素吸附联合低容量血浆置换的疗效及安全性。**方法** 选取 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日该院住院的重型肝炎患者 45 例,均给予胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗,治疗 61 例次。收集治疗前后患者肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、胆碱酯酶(CHE)、清蛋白(ALB)],凝血功能[凝血酶原时间活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)],血常规[白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(HGB)],电解质[钾离子(K^+)、钠离子(Na^+)、氯离子(Cl^-)、钙离子(Ca^{2+})],肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]。记录治疗前后患者症状的变化(乏力、食欲缺乏、腹胀等),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** 胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗后,患者临床症状有不同程度改善。ALT、AST、TBIL 均下降($P<0.01$),CHE 升高($P<0.01$),ALB 下降($P<0.01$);PTA 上升($P<0.05$),INR 下降($P<0.01$);WBC、HGB、PLT 下降($P<0.05$)。患者发生不良反应 19 例(31.1%),经一般对症处理后,上述不良反应均恢复正常,治疗耐受性良好,对人工肝治疗没有影响。**结论** 胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗重型肝炎可显著改善肝功能,安全有效。

[关键词] 血浆置换;重型肝炎;胆红素吸附;低容量血浆置换;疗效;安全性

[中图分类号] R511 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)07-0923-03

Evaluation of therapeutic effect and safety of bilirubin absorption combined with low volume plasma exchange in treating severe hepatitis*

XIONG Molong, XIONG Yunfeng, OUYANG Bing, XIE Nengwen, ZHANG Xiaoqing, WU Huiling
(First Department of Liver, Nanchang Municipal Ninth Hospital, Nanchang, Jiangxi 330002, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the therapeutic effect and safety of bilirubin absorption(BA) combined with low volume plasma exchange(PE) in the treatment of severe hepatitis. **Methods** Forty-five inpatients with severe hepatitis in this hospital from January 1, 2015 to December 31, 2016 were performed the prospective study. All cases were given the therapy of BA combined with low volume PE. The indicators of liver function (ALT, AST, TBIL, CHE, ALB), coagulation function(PTA, INR), blood routine (WBC, Hb, PLT), electrolytes(K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}) and renal function(BUN, Cr) were collected before and after treatment. The changes of clinical symptoms and signs(weak, anorexia, abdominal distension, etc.) before and after treatment were recorded in all cases. The complications during the treatment process were also observed and recorded. The *t*-test was used for the inter-group comparison of the measurement data and the abnormal distribution adopted the Wilcoxon rank sum test. **Results** After the treatment of BA and low volume PE, the clinical symptoms of the patients were improved in different levels. The levels of ALT, AST and TBIL were decreased($P<0.01$), the CHE level was increased($P<0.01$), ALB level was decreased($P<0.01$); PTA was increased($P<0.05$), INR was decreased($P<0.01$); WBC, HGB and PLT were decreased($P<0.05$). Nineteen cases(31.1%) developed adverse reactions, which were recovered to normal after general symptomatic treatment. The treatment compliance was good without influence on artificial liver therapy. **Conclusion** BA combined low volume PE for treating severe hepatitis can significantly improve the liver function with safety and effectiveness.

[Key words] plasma exchange; severe hepatitis; bilirubin absorption; low volume plasma exchange; therapeutic effect; safety

重型肝炎肝衰竭是由多种因素引起的严重肝脏损害,导致肝脏的合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群,病死率极高^[1]。重型肝炎肝衰竭胆红素显著升高,肝衰竭时循环中集聚了大量内源性的有毒代谢产物和炎症介质,可导致多器官功能障碍^[2]。人工肝支持系统是治疗重型肝炎的重要手段之一,能有效清除体内毒物^[3-4]。目前临床多使用组合型人工肝模式治疗重型肝炎,取得了更好的疗效^[5]。胆红素吸附联合低容量血浆置换是本院近年来开展应用于临床的新型组合型人工肝支持系统。本研究对 45 例重型

肝炎患者进行了 61 例次的胆红素吸附治疗,严格对比治疗前后,各项血液生化指标及临床症状的变化,对其疗效及安全性进行评估。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日江西省南昌市第九医院住院的重型肝炎患者 45 例,其中男 39 例,女 6 例,年龄 23~61 岁,平均(40.4±16.5)岁;慢性重型肝炎 35 例,亚急性重型肝炎 10 例。所有患者均签署知情同意书,研究经本院伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

* 基金项目:江西省科技厅立项课题[赣科发计字(2013)226 号]。

△ 通信作者, E-mail: xml86005@163.com。

作者简介:熊墨龙(1967-),主任医师,本科,主要从事重型肝炎及人工

1.2.1 诊断标准 重症肝炎诊断标准参照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^[1]。

1.2.2 设备与材料 日本国山阳电子工业株式会社血液净化装置(KM-9000);日本国川澄化学工业株式会社 Evaflix 膜型血浆成分分离器(5A20);广东省佛山市博新生物科技有限公司一次性使用胆红素吸附柱(DX-350);日本国日立全自动生化分析仪(7600 型);法国 STAGO Compact 全自动血凝仪(DI-AGNOSTICA 型);日本 Sysmex 全自动血细胞分析仪(XT-4000I 型)。

1.2.3 治疗方法 患者入院后给予还原型谷胱甘肽、前列地尔、丁二磷酸腺苷蛋氨酸等进行常规综合内科治疗。在内科治疗基础上使用 KM-9000 血液净化仪及 Evaflix 5A20 膜型血浆成分分离器分离血浆,一次性使用 DX-350 胆红素吸附柱进行胆红素吸附治疗;吸附治疗结束后继续使用同一套膜型血浆成分分离器进行血浆置换治疗,人工肝治疗的次数根据患者的病情需要确定。治疗开始前以股静脉留置三腔单针管为血液净化采血/回血途径建立体外循环,血流速度 80~120 mL/min,血液分浆率为血流速度的 25%~30%,每次治疗吸附血浆总量 3 600 mL,治疗时间 2.5~3.0 h。血浆置换治疗时血液流速、分浆率同前,血浆用量为 1 200 mL,治疗时间 1 h。

患者人工肝治疗前后使用 7600 型全自动生化分析仪检测肝功能、肾功能、电解质;XT-4000I 型全自动血细胞分析仪检测白细胞、血红蛋白、血小板,DIAGNOSTICA 型全自动血凝分析仪检测凝血功能。

1.2.4 观察项目 (1)临床症状,治疗前后患者精神、乏力、食欲、腹胀等症状变化。(2)患者治疗前后生化、凝血功能、血常规指标的变化。包括肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、胆碱酯酶(CHE)、清蛋白(ALB)],凝血功能[凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比例(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(Ca^{2+})],肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]指标。(3)治疗相关不良反应。(4)治疗转归。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态性检验采用 *W* 检验和矩法检验,治疗前后采用自身配对 *t* 检验。非正态分布资料分析采用 Wilcoxon 符号秩和检验和 Wileoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床症状 治疗结束后 52 例次(85.2%)患者精神、食欲、乏力、腹胀症状有不同程度改善。

2.2 患者治疗前后生化、凝血功能、血常规指标的比较

2.2.1 胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗后,ALT、AST、TBIL 均下降($P < 0.01$);CHE 升高($P < 0.01$);ALB 下降($P < 0.01$),见表 1。

表 1 治疗前后肝功能指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	<i>P</i>
ALT(U/L)	249.57±354.19	139.00±161.11	0.000
AST(U/L)	182.26±145.36	106.48±81.31	0.000
TBIL(μ mol/L)	375.08±154.15	181.80±71.49	0.000
ALB(g/L)	31.21±4.47	29.75±3.55	0.000
CHE(U/L)	5 295.93±1 950.13	7 217.43±1 764.28	0.000

单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验表明 ALT、AST 为非正态分布

2.2.2 胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗后,PTA 上升($P < 0.05$);INR 下降($P < 0.01$),见表 2。

表 2 治疗前后凝血功能指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	<i>P</i>
PTA	0.55±0.23	0.61±0.15	0.013
INR	1.95±0.99	1.52±0.41	0.001

2.2.3 胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗前患者的 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、Cr、BUN 均在正常范围内,治疗后患者的 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、Cr、BUN 无明显改变($P > 0.05$),见表 3。

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

项目	治疗前	治疗后	<i>P</i>
K^+ (mmol/L)	4.06±0.62	3.97±0.68	0.315
Na^+ (mmol/L)	135.69±4.09	135.35±3.89	0.210
Cl^- (mmol/L)	95.38±4.65	93.29±4.95	0.058
Ca^{2+} (mmol/L)	2.37±0.14	2.37±0.18	0.914
Cr(μ mol/L)	82.39±39.89	87.54±48.24	0.073
BUN(mmol/L)	5.17±3.53	5.12±3.35	0.770

单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验表明 Cr 为非正态分布

2.2.4 胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗前后,WBC、HGB、PLT 下降($P < 0.05$),见表 4。

表 4 治疗前后血常规指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	<i>P</i>
WBC($\times 10^9/L$)	8.18±3.53	7.18±2.75	0.020
HGB(g/L)	119.90±18.88	113.59±20.62	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	113.22±68.27	102.98±64.35	0.041

2.3 治疗相关不良反应 患者发生不良反应 19 例次(31.1%),其中血压下降 4 例次(6.5%),恶心呕吐 3 例次(4.9%),皮肤瘙痒 6 例次(9.8%),穿刺处渗血 2 例次(3.3%),面部口唇麻木 4 例次(6.5%)。经一般对症处理后,上述不良反应均恢复正常,对人工肝治疗没有影响。

2.4 治疗转归 45 例患者在内科综合治疗基础上,均行胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗,36 例好转出院;9 例患者自动出院,其中 2 例因经费困难的原因,7 例患者病情加重放弃治疗自动出院。

3 讨 论

重型肝炎肝衰竭患者大量肝细胞坏死,影响了肝脏的解毒功能,大量的毒性物质聚集在循环中,对体内的重要器官包括肝脏有明显的损害,人工肝支持系统是近年来开展的能有效清除体内毒性物质的有效治疗方法。人工肝支持系统是暂时替代肝脏功能的体外支持系统,通过体外的机械和理化装置,清除各种有害物质,补充必需物质,改善内环境,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件^[6]。目前人工肝支持系统发展趋势是个体化组合型人工肝^[5,7-10]。本研究胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗模式是一种新开展的组合型模式。胆红素吸附联合低容量血浆置换模式充分发挥了这两种不同人工肝的优势,显著提高胆红素下降的幅度,而且不增加一次性耗材,不增加治疗成本,充分发挥了两种治疗模式的各自治疗作用,相互弥补了两种治疗模式单独应用时的不足,减少了血浆用量,缓解了

血浆供应短缺的困难。

本研究结果显示,重型肝炎患者予以胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗后,ALT、AST、TBIL 均显著下降,特别是 TBIL 下降明显,治疗结束时总胆红素平均下降达到 51.73%,CHE 显著升高,ALB 有所下降,但是比单纯的胆红素吸附下降幅度小,血浆置换一定程度上弥补了胆红素吸附治疗过程中造成的清蛋白丢失。文献报道胆红素吸附治疗可以使患者总胆红素降低约 25%^[11]。邢汉前等^[12]研究中,联合治疗模式降低总胆红素和胆汁酸的效果明显,治疗结束时总胆红素平均下降 52.7%。

本研究结果显示,PTA 明显上升,INR 显著下降,结果表明该组合模式显著改善凝血功能。文献报道汪清海等^[13]研究胆红素吸附治疗对患者的凝血功能有短期不利影响。对于凝血功能较差的患者,血浆胆红素吸附宜与血浆置换联合运用,以减少单纯胆红素吸附治疗对患者的凝血功能的不利影响^[14];本研究结果与该文献相同,胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗可以改善患者凝血功能。

本研究结果显示,胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗会引起 WBC、HGB、PLT 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。笔者早期研究表明,各种不同孔径分离器血浆置换后会使得血细胞下降^[15]。胆红素吸附联合低容量血浆置换治疗方法安全,疗效较好,拓宽了胆红素吸附的适用范围,特别适用于肝衰竭合并高胆红素血症患者,提供了一种新的人工肝支持治疗组合模式;但是在清除患者体内水溶性毒素及调整患者电解质及酸碱平衡存在不足。

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、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.
- [2] 赵和平,侯田青,丁保华,等. 胆红素吸附联合血浆置换治疗高胆红素血症 42 例[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(7):629-632.
- [3] 董艳梅,周汉高,张惠泉. 人工肝支持系统治疗重型肝炎研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2000,18(1):58-60.
- [4] LI LJ, YANG Q, HUANG J R, et al. Treatment of hepatic failure with artificial liver support system[J]. Chin Med J, 2001, 114(9):228-230.
- [5] 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,2014:163-167.
- [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] 吴绍宏,甘建和,黄小平,等. 白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.
- [8] MAGGI U, NITA G, GATTI S, et al. Hyperbilirubinemia after liver transplantation: the role of coupled plasma filtration adsorption [J]. Transplant Proc, 2013, 45(7):2715-2717.
- [9] 叶晓玲,程书权. 非生物型人工肝及其联合应用的研究进展[J]. 中华临床医师杂志,2014,8(11):2150-2155.
- [10] 段志文,邓夔,武杨屏. 胆红素吸附柱联合血液灌流器的吸附系统治疗高胆红素血症的效果[J]. 中国医药导报,2014,11(26):21-25.
- [11] GONG D, REN B, JI D, et al. Selective albumin exchange: a novel and simple method to remove bilirubin[J]. Int J Artif Organs, 2008, 31(5):425-430.
- [12] 邢汉前,高登莲,赵鸿,等. 胆红素吸附联合血浆置换治疗肝功能衰竭和高胆红素血症的并发症防治[J]. 生物医学工程与临床,2010,14(6):494-497.
- [13] 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.
- [14] ZHOU P Q, ZHENG S P, YU M, et al. Prognosis of acute-on-chronic liver failure patients treated with artificial liver support system [J]. World J Gastroent, 2015, 21(32):9614-9622.
- [15] 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.

(收稿日期:2017-06-21 修回日期:2017-09-02)

(上接第 922 页)

- [11] 齐玮. 高屈曲状态下膝关节生物力学研究[D]. 北京:中国人民解放军军医进修学院 解放军总医院 军医进修学院,2013.
- [12] 马雪梅. 基于完整膝关节模型站立和骑行时关节软骨相关力学特征研究[D]. 天津:天津理工大学,2016.
- [13] PIRES R E, GIOIDANO V, WAJNSZTEJN A, et al. Complications and outcomes of the transfibular approach for posterolateral fractures of the tibial plateau[J]. Injury, 2016, 47(10):2320-2325.
- [14] 王松柏,陈春,刘东旭,等. 胫骨平台后外侧骨折 3 种手术入路的解剖学研究[J]. 中华创伤骨科杂志,2016,18

(10):874-879.

- [15] 范鑫斌,张岩,杨铁毅,等. 胫骨平台后外侧骨折 3 种内固定方式的有限元分析[J]. 中国组织工程研究,2014,18(22):3510-3516.
- [16] 高翔,李杭,郑强,等. 胫骨后外侧平台骨折的 CT 形态学研究[J]. 中华骨科杂志,2014,34(7):709-716.
- [17] GILULA L, PERSENAIRE M. Subsequent fractures Post-Vertebral augmentation: analysis of a prospective randomized trial in osteoporotic vertebral compression fractures[J]. Am J Neur, 2013, 34(1):221-227.

(收稿日期:2017-06-24 修回日期:2017-09-02)