

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.015

DPMAS 序贯血浆置换治疗乙型肝炎病毒 相关慢加急性肝衰竭的短期疗效*

农村立, 郭 璠[△], 韦秋芳, 黄金丽, 彭雪寒

(广西医科大学第四附属医院/柳州市工人医院感染性疾病科, 广西柳州 545005)

[摘要] **目的** 观察双重血浆分子吸附系统(DPMAS)序贯血浆置换(PE)治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的短期临床疗效。**方法** 将 64 例乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭住院患者分为观察组(采用 DPMAS 序贯 PE 治疗)和对照组(采用 PE 治疗)。随访 12 周,观察两组患者血清生化指标变化、人工肝治疗次数、血浆用量和存活率。**结果** 两组患者平均治疗次数、血浆用量、住院时间和生存率分别为(2.27±0.76)次 vs. (2.96±1.05)次($t=0.139, P=0.004$), (3 515.15±1 856.10)mL vs. (7 080.65±2 875.46)mL($t=2.479, P=0.000$), (33.64±10.97)d vs. (43.45±11.30)d($t=0.029, P=0.001$)和 81.82% vs. 80.64%($\chi^2=0.184, P=0.831$)。存活患者中,观察组的平均血清总胆红素在 2 周、4 周的随访观察中分别下降了 49.84%和 52.07%,较对照组的 29.74%和 46.08%更有优势。**结论** DPMAS 序贯 PE 治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭有效。

[关键词] 慢加急性肝衰竭;肝炎病毒,乙型;双重血浆分子吸附系统;血浆置换**[中图分类号]** R575.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0608-04

Short-term efficacy of double plasma molecular adsorb system sequential plasma exchange in treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure*

NONG Cunli, GUO Qian[△], WEI Qiufang, HUANG Jinli, PENG Xuehan

(Department of Infectious Diseases, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/ Liuzhou Municipal Worker's Hospital, Liuzhou, Guangxi Zhuang Autonomous Region 545005, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the short-term efficacy of double plasma molecular adsorb system (DPMAS) sequential plasma exchange (PE) in the treatment of hepatitis B virus (HBV)-related acute-on-chronic liver failure. **Methods** A total 64 inpatients with HBV related acute-on-liver failure were divided into the observation group (adopting the DPMAS sequential PE) and control group(adopting the PE treatment). The patients were followed up for 12 weeks. The change of serum biochemic indexes, times of artificial liver treatment, dosage of plasma and survival rate were observed in the two groups. **Results** The average treatment times, amount of plasma, hospitalization time and the survival rate in the observation group and control group were [(2.27±0.76) times vs. (2.96±1.05) times, $t=0.139, P=0.004$], [(3 515.15±1 856.10) mL vs. (7 080.65±2 875.46) mL, $F=2.479, P=0.000$], [(33.64±10.97) d vs. (43.45±11.30) d, $t=0.029, P=0.001$] and (81.82% vs. 80.64%, $\chi^2=0.184, P=0.831$) respectively. In the survival cases, the mean serum TBIL levels in the 2-week and 4-week follow-up periods in the observation group were decreased by 49.84% and 52.07% respectively, which had more advantages than 29.74% and 46.08% in the control group. **Conclusion** DPMAS sequential PE is effective for treating HBV-related acute-on-chronic liver failure.

[Key words] acute-on-chronic liver failure; hepatitis B virus; double plasma molecular adsorb system; plasma exchange

慢加急性肝衰竭是在慢性肝病基础上短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群,是我国最为常见的肝衰竭临床类型,主要病因是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染^[1]。慢加急性肝衰竭病死率可高达 60%~70%,且近年来有逐渐升高的趋势^[2-3]。慢加急性肝衰竭一旦确诊,在采用内科综合

治疗的基础上,应早期进行人工肝治疗,并根据病情发展情况进行肝移植^[1]。本研究对比观察了双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorb system, DPMAS)序贯血浆置换(plasma exchange, PE)和单纯 PE 两种非生物型人工肝治疗方法在 12 周内的短期疗效,现报道如下。

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(Z2009390);广西壮族自治区柳州市应用技术与开发计划课题(2009030404)。作者简介:农村立(1976—),副主任医师,本科,主要从事病毒性肝炎、感染性疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail:13978009767@139.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在广西医科大学第四附属医院住院治疗的乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者为研究对象。所有患者均为 HBV 感染者, 诊断符合 2012 年《肝衰竭诊疗指南》^[1], 排除合并其他肝炎病毒感染及合并人类免疫缺陷病毒感染, 排除胆汁性、酒精性肝病及自身免疫性肝病, 排除药物中毒导致的肝衰竭, 排除肝脏肿瘤或接受肝移植患者, 排除伴有肾脏基础疾病引起的肾功能不全或长期抗凝治疗的患者。所有患者住院期间均接受相类似的抗病毒、护肝、对症支持等内科综合治疗。本研究由本院伦理委员会审核通过且所有患者均签署知情同意书。

1.2 分组方法 利用随机数字表法将患者分为观察组和对照组。观察组人工肝治疗采用 DPMAS 序贯 PE 技术, 即采用先行 PE 后行 DPMAS 的方案; 对照组采用 PE 方案。

1.3 设备与耗材 伟力 WLXGX-8888; MPS05 血浆分离器(意大利贝尔克), HA330-II 树脂血液灌流器(珠海健帆), BS330 血浆胆红素吸附柱(珠海健帆), 双腔深静脉导管(益心达), 一次性体外循环血液管路(天益好)。

1.4 方法 PE 方法: 术前按血浆置换模式连接管路, 肝素化预冲洗管路方法同前, 治疗前常规使用地塞米松 5 mg 静脉注射、10% 葡萄糖酸钙 20 mL 加入 5% 葡萄糖氯化钠 250 mL 中静脉滴注, 预防过敏; 置换液采用新鲜冰冻血浆; 术中血流速度 100~150 mL/min, 血浆分离速度 20~30 mL/min。每次血浆置换量为 2 000~2 500 mL; 治疗结束后用硫酸鱼精蛋白注射液对抗肝素, 剂量为肝素总量的一半(最多不超过 50 mg), 每次治疗时间为 120~180 min, 治疗间隔 3~5 d, 根据病情决定治疗次数。

DPMAS 序贯 PE 方法: 术前按血浆置换模式连接管路, 血浆置换量 1 000~2 000 mL, 操作方法同 PE。DPMAS 序贯治疗前需要预先用 0.9% 生理盐水 1 000 mL 进行预冲, 排尽管路及柱体内气体, 再用 500 mL 肝素钠生理盐水(含肝素钠 20 mg) 进行肝素化预冲, 10~30 min 达到肝素化后将整个管路密闭; 选择肝素钠 10~20 mg 作为抗凝剂, 并根据病情及凝血功能调整用量; 术中血流速度 100~120 mL/min,

控制血浆分离速度 20~30 mL/min, 吸附时间一般为 120~180 min 或血浆处理量 3 600~5 400 mL; 治疗结束用硫酸鱼精蛋白注射液对抗肝素, 剂量为肝素总量的一半(最多不超过 50 mg); 治疗间隔 3~5 d, 根据患者病情决定治疗次数。

1.5 观察指标和随访 以人工肝治疗前 1 天作为随访起点, 收集所有患者的临床资料, 包括性别、年龄、随访起点后的住院时间、人工肝治疗次数、血浆用量、血清总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、凝血酶原时间国际标准化比值(INR)等; 以患者随访 12 周内生存或死亡为随访终点。终点判断标准: 住院期间患者病情恶化、放弃抢救治疗出院或死亡判断为死亡病例; 患者 12 周后返院复诊为生存病例; 对于未复诊者, 电话随访确定患者生存或死亡。

1.6 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行统计分析, 计数资料用例数和百分比表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共 64 例符合入选要求的病例进入研究, 男 55 例(85.9%), 女 9 例(14.1%), 年龄 24~66 岁, 平均(39.30 ± 8.65) 岁。其中观察组(DPMAS+PE)33 例, 对照组(PE)31 例, 所有患者人工肝治疗前临床资料和血清生化指标见表 1。

2.2 人工肝治疗后的临床资料 64 例患者经人工肝治疗并完成 12 周随访, 观察组(DPMAS+PE)生存者 27 例, 对照组(PE)生存者 25 例, 两组生存率比较差异无统计学意义(81.82% vs. 80.64%, $\chi^2 = 0.184$, $P = 0.831$)。两组患者随访期间人工肝治疗次数、血浆用量和住院时间, 见表 2。

2.3 人工肝治疗对生存患者血清生化学指标的影响 随访 12 周, 55 例生存患者治疗前后临床资料和血清生化指标, 见表 3。其中存活患者中, 观察组的平均血清总胆红素在 2 周、4 周的随访观察中分别下降了 49.84% 和 52.07%, 较对照组的 29.74% 和 46.08% 更有优势; 同时, 4 周内对照组蛋白丢失和 INR 增加的情况也较对照组明显。两组患者血清总胆红素变化趋势, 见图 1; 血清清蛋白时间变化趋势, 见图 2; 血清 INR 比较变化趋势, 见图 3。

表 1 64 例患者人工肝治疗前临床资料和血清生化学指标

组别	n	男[n(%)]	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	TBIL($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	INR($\bar{x} \pm s$)
观察组	33	28(84.85)	39.33 ± 8.16	364.42 ± 109.16	643.67 ± 167.66	28.90 ± 3.79	1.72 ± 0.26
对照组	31	27(87.10)	39.26 ± 9.27	381.54 ± 106.48	603.71 ± 213.66	29.40 ± 3.83	1.74 ± 0.23
t/χ^2	—	0.261	0.064	0.092	1.811	0.001	0.064
P	—	0.799	0.973	0.528	0.411	0.608	0.823

表 2 64 例患者人工肝治疗后的临床资料

组别	存活[n(%)]	人工肝治疗次数($\bar{x}\pm s$,次)	血浆用量($\bar{x}\pm s$,mL)	住院时间($\bar{x}\pm s$,d)
观察组	27(81.82)	2.27±0.76	3 515.15±1 856.10	33.64±10.97
对照组	25(83.87)	2.96±1.05	7 080.65±2 875.46	43.45±11.30
t/χ^2	0.184	0.139	2.479	0.029
P	0.831	0.004	0.000	0.001

表 3 55 例生存患者治疗前后血清生化指标比较

随访节点	组别	ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	t	P	TBIL($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	t	P
0 周	观察组	677.11±163.21	1.210	0.606	324.70±56.47	0.275	
	对照组	650.00±208.35			343.00±62.49		
2 周	观察组	171.51±41.60	5.604	0.639	162.89±76.20	1.415	0.003
	对照组	178.52±63.72			240.97±101.82		
4 周	观察组	57.93±14.17	1.057	0.260	78.06±46.76	0.162	0.000
	对照组	62.20±12.88			129.94±47.00		
8 周	观察组	35.04±5.72	1.689	0.754	39.49±23.32	0.673	0.095
	对照组	40.80±13.96			49.68±19.82		
12 周	观察组	32.37±4.95	5.301	0.190	22.40±11.27	0.455	0.186
	对照组	34.68±7.41			26.76±12.11		

续表 3 55 例生存患者治疗前后血清生化指标比较

随访节点	组别	ALB($\bar{x}\pm s$,g/L)	t	P	INR($\bar{x}\pm s$)	t	P
0 周	观察组	29.34±4.00	0.257	0.483	1.67±0.18	0.389	0.865
	对照组	30.10±3.74			1.68±0.21		
2 周	观察组	22.75±2.53	0.801	0.000	1.84±0.18	0.480	0.000
	对照组	26.84±3.02			1.60±0.13		
4 周	观察组	26.86±3.39	7.713	0.001	1.36±0.12	2.242	0.374
	对照组	29.67±2.47			1.32±0.16		
8 周	观察组	34.39±2.22	3.158	0.988	1.12±0.07	0.185	0.732
	对照组	34.40±3.00			1.12±0.08		
12 周	观察组	37.54±1.43	0.484	0.117	1.05±0.04	0.089	0.249
	对照组	36.77±1.98			1.08±0.05		

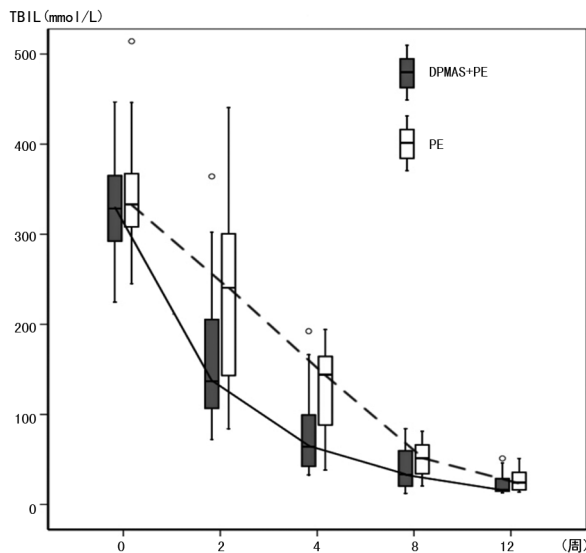


图 1 患者血清总胆红素变化趋势

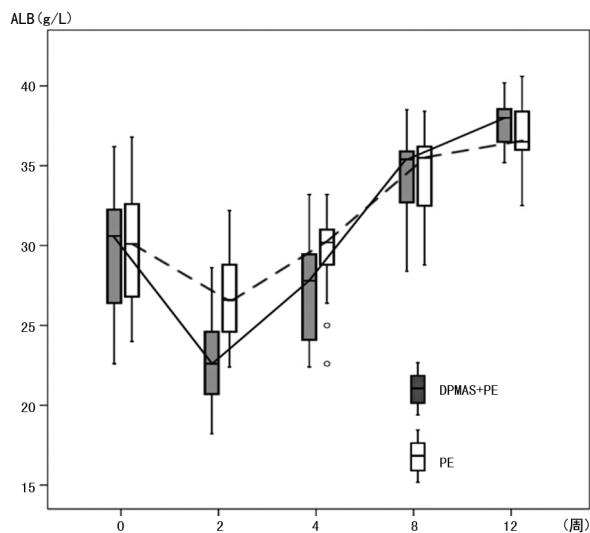


图 2 患者血清清蛋白变化趋势

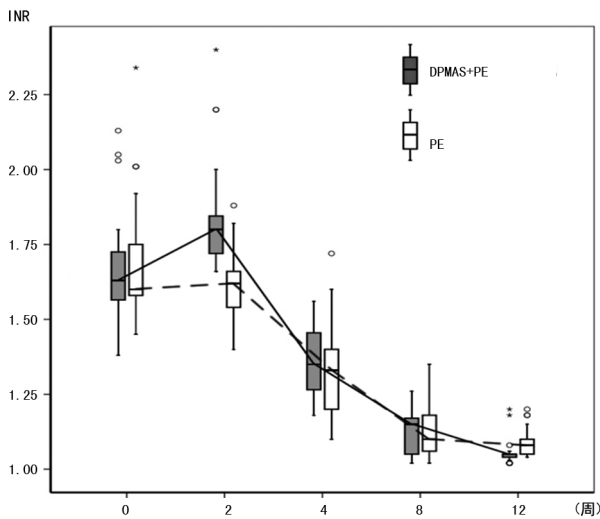


图3 患者血清 INR 变化趋势

3 讨论

单纯 PE 技术虽然具有技术简单, 医疗成本相对较低的特点, 但在临床用血日益紧张的形式下, 单纯 PE 的人工肝临床应用正逐渐受到限制。DPMAS 技术的出现, 很大程度上缓解了人工肝技术对于患者外源血浆的需求压力。在人工肝治疗中, 将分离出的血浆依次送入 BS330 胆红素吸附柱、HA330-II 型血液灌流器后再回入患者体内, 这种全新的组合方式, 利用了广谱吸附剂和特异性吸附剂, 使得 DPMAS 不仅能够吸附胆红素, 还能清除炎症介质, 又弥补了特异性吸附胆红素的不足, 因此理论上 DPMAS 技术不需要外源血浆亦可开展^[4-6]。但在治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭的实际临床应用中, 发现其临床疗效往往不如 PE^[7-9], 因此 DPMAS 联合 PE 是人工肝治疗中平衡血浆用量和临床疗效的捷径^[10-12]。

本研究发现, 85.9% 的患者采用 DPMAS 序贯 PE 技术或单纯 PE 治疗后肝功能均获得较好改善, 12 周内随访两组的生存率差异无统计学意义 ($t=0.184$, $P=0.831$), 提示在治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭中, 短期内 DPMAS 序贯 PE 相对于单纯 PE 技术而言并未使得患者获得更高的生存收益, 但大部分患者治疗后肝功能改善。但在 4 周内的随访观察中, DPMAS 序贯 PE 技术的血清胆红素清除效率和下降趋势较单纯 PE 技术更为明显, 观察组的平均血清总胆红素在 2 周、4 周的随访观察中分别下降了 49.84% 和 52.07%, 较对照组的 29.74% 和 46.08% 更有优势, 可见采用 DPMAS 序贯 PE 技术使得在减少人工肝治疗次数和缩短住院时间上均优于单纯 PE 技术。

本研究也发现, 在人工肝治疗期间 (4 周内), DPMAS 序贯 PE 对于血浆清蛋白和凝血功能的影响相对于单纯 PE 治疗更为明显, 但结束人工肝治疗后, 随着病情的改善, 低蛋白血症和凝血功能异常均能得到恢复。分析原因, 考虑与人工肝治疗中选用的血浆分离器未能很好分离血浆中清蛋白和术后肝素化中和不充分相关, 提示虽然联合 PE 能一定程度弥补单纯

DPMAS 无法补充凝血因子、清蛋白的不足, 但毕竟血浆内此类相关成分含量较少, 对低蛋白血症和凝血异常的改善有限。因此在人工肝治疗期间, 应重视 DPMAS 序贯 PE 有清蛋白丢失及 PT 延长的不良反应, 选择能有效分离血浆清蛋白的选择性血浆分离器, 并及时给予对症治疗有助于减少血浆清蛋白丢失和 PT 延长的不良反应。另外, 实践中发现采用 DPMAS 序贯 PE 方法, 只需一台人工肝机即可完成全部治疗操作, 节约了血液管路耗材, 不仅为患者节约了治疗费用, 而且减少了更换血路所带来的医疗风险和并发症, 更有助于提高患者的临床疗效和保障医疗安全。

本研究标明, DPMAS 序贯 PE 不仅可以有效降低血清胆红素水平, 清除肝衰竭毒素, 改善肝功能, 还具有减少血浆用量, 减少人工肝治疗次数和缩短住院时间的临床优势, 是治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭一种行之有效的治疗手段。

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[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.
- [2] 赵振刚, 韩涛, 高英堂, 等. 乙型肝炎患者并发慢加急性肝衰竭诱因及转归分析 289 例[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(25): 3269-3272.
- [3] 段学章, 辛绍杰. 人工肝在肝衰竭治疗中的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 411-413.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝支持系统治疗肝衰竭指南(2016 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(2): 97-103.
- [5] 杨建乐, 黄建荣. 人工肝支持系统在肝衰竭治疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1405-1410.
- [6] 吴刚, 陈文, 邓存良, 等. 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[J]. 重庆医学, 2015, 43(9): 3281-3283.
- [7] 苏春雄, 雷任国, 兰玲鲜, 等. 双重血浆分子吸附术治疗肝衰竭的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(5): 818-820.
- [8] 张圆. BS330 与 HA330-II 在高胆红素血症肝功能衰竭病人中的治疗研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2016, 22(5): 66.
- [9] 叶晓玲, 程书权, 杨景毅, 等. 不同人工肝方法治疗亚急性重型肝炎的疗效对比研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(27): 3775-3778.
- [10] 段志文, 武杨屏, 范晶华, 等. 不同血液净化方式治疗各型肝衰竭的临床疗效比较[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4): 390-392.
- [11] 李守娟, 王丽, 吴蓓, 等. 双重血浆吸附联合血浆置换治疗重型乙型肝炎的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(7): 781-784.
- [12] 韦秀甜, 雷学忠. 人工肝支持系统的临床应用现状[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 26(6): 471-474.