

新型人工肝单纯白蛋白透析治疗肝衰竭的临床研究

刘强 彭莉 杜艺 李宓 贾宁 邹和群

【摘要】 目的 以人体白蛋白作为透析液进行血液透析,观察其对肝衰竭的疗效,并与分子吸附再循环系统(MARS)进行比较。**方法** 18例肝衰竭患者中12例行单纯白蛋白透析(SAD),6例行MARS,每次均为6h,根据病情,每日或隔日1次,连续治疗2~6次。SAD以4000ml白蛋白溶液(质量浓度45g/L)作为透析液,置于袋中封闭循环使用,血流量250ml/min,透析液流量10L/h。分别于治疗前后取血样,检测肝功能、肾功能、血氨、内毒素和凝血酶原活动度(PTA);另于治疗1、3和6h时分别测定血清与白蛋白透析液中的胆红素水平,治疗的同时密切观察临床表现。**结果** SAD治疗后,患者临床症状与体征改善,肝功能好转,血流动力学稳定,血压上升,并发症部分缓解,特别是肝性脑病明显改善,并且不良反应少,治疗有效率高;PTA显著提高($P < 0.05$),血中尿素氮、肌酐、胆红素、胆汁酸、血氨和内毒素水平均明显下降(P 均 < 0.05),但胆红素清除速率随着时间延长也逐渐减缓;SAD(质量分数为4.5%的白蛋白)治疗肝衰竭的疗效与MARS组基本相同($P > 0.05$),但前者操作更简便,成本更低。**结论** SAD能清除蛋白结合毒素,改善临床症状和肝功能,其治疗肝衰竭的疗效肯定,简单方便,值得进一步临床研究。

【关键词】 白蛋白透析; 肝衰竭; 人工肝; 血液净化

A pilot study of using pure albumin as a dialysate in the treatment of liver failure LIU Qiang, PENG Li, DU Yi, LI Mi, JIA Ning, ZOU He-qun. The Center of Blood Purification, The Fifth Affiliated Hospital of Zhongshan University, Zhuhai 519000, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of a new extracorporeal hepatic support - hemodialysis with albumin - based dialysate on patient with liver failure, and to compare the result with that of molecular absorbent recycling system (MARS). **Methods** Eighteen patients with liver failure were enrolled and treated intermittently with artificial liver on the basis of conventional regime. Among them, 12 of them were treated with single albumin dialysis (SAD) for 6 hours each period, and 6 with MARS for 6 hours. During each session of SAD, 4 000 ml albumin - based dialysate (45 g/L) was circulated in the dialysate route at a flow rate of 10 L/h with the blood flow rate of 250 ml/min. Liver and renal function, prothrombin activity (PTA), serum ammonia (NH_3), endotoxin were monitored before and after the treatment, and the serial bilirubin content was measured in the serum and the albumin dialysate of all patients respectively 1 - hour, 3 - hour, 6 - hour after the treatment with SAD. **Results** After treatment with SAD, the clinical symptoms and signs were improved and the hemodynamics were stabilized, complications were ameliorated partially, in particular hepatic encephalopathy was improved, with low incidence of adverse reaction, and the effective rate and survival rate were high. The serum PTA was increased obviously ($P < 0.05$), and the serum blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), total bilirubin (TB), total bile acid (TBA), NH_3 , endotoxin were decreased significantly (all $P < 0.05$), and elimination of bilirubin slowed down gradually. The results showed that SAD was as effective as MARS, with a lower cost, and simpler and more convenient than MARS. **Conclusion** Single albumin dialysis may eliminate protein - bound and water - soluble hepatic toxins, improve clinical symptoms and liver function in the treatment of liver failure, and worth further clinical study.

【Key words】 albumin dialysis; liver failure; artificial liver; blood purification

肝衰竭是由病毒、药物、中毒、感染、缺血或其他原因引起肝细胞严重损害,导致肝脏合成、解毒及生物转化等功能发生严重障碍,大量内源性毒素和炎症介质持续释放和蓄积,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病、腹水等为主要表现的临床综合征,尽管采取了保肝、退黄、支持等多种治疗,临床病死率

作者单位:519000 广东 珠海,中山大学附属第五医院血液净化中心

作者简介:刘强(1963-),男(汉族),江苏省扬州市人,医学硕士,副主任医师。

仍高达70%以上。近年来部分非生物型和生物型人工肝技术在肝衰竭治疗方面的作用正日益受到重视,现介绍一种新型人工肝——单纯白蛋白透析(SAD)对肝衰竭的治疗体会,报告如下。

1 资料与方法

1.1 观察对象:2003年1月—2004年12月在本院住院的肝衰竭患者18例;急性肝衰竭8例,慢性肝衰竭急性加重10例,其中男11例,女7例;年龄24~62岁,平均(45±7)岁;病毒性肝炎12例,中毒

性肝炎 2 例(鱼胆中毒与蘑菇中毒各 1 例),药物性肝炎 2 例(利福平与别嘌醇中毒各 1 例),休克、败血症所致多器官功能衰竭(MOF)1 例,肝癌 1 例;合并肝肾综合征 5 例,肝性脑病 11 例,腹水 6 例,上消化道出血 3 例,严重感染 4 例。

12 例病毒性肝炎患者均被诊断为重症肝炎,均符合 2000 年西安全国会议《病毒性肝炎防治方案》中制定的重症肝炎诊断标准^[1],其中乙型肝炎 10 例,丙型肝炎 2 例。分型:急性重症肝炎 2 例,亚急性重症肝炎 1 例,慢性重症肝炎 9 例;分期:早期 2 例,中期 4 例,晚期 6 例(Child - Pugh B 或 C 级)。

18 例患者中行 SAD 12 例(SAD 组),分子吸附再循环系统(MARS)6 例(MARS 组),两组在年龄、性别、分型、分期、肝功能、临床表现与并发症方面基本一致,具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 一般治疗:所有患者均卧床休息,采用内科综合疗法,补充足够能量、维生素,维持水、电解质和酸碱平衡,补充白蛋白、新鲜血浆、支链氨基酸,使用甘利欣、促肝细胞生长素、乳果糖及抗生素、利尿药、脱水药等。

1.2.2 人工肝治疗:内科保守治疗后,黄疸仍进行性加重;血清总胆红素(TBIL)水平 $>200 \mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度(PTA) <0.40 ,出现肝性脑病等并发症,病情无改善且进一步加重者,在签署知情同意后,开始行血液净化治疗。所有患者均行颈内静脉或股静脉插管术,留置双腔导管作血管通路。采用肝素钠抗凝,使凝血酶原时间(PT)在正常参考值的 150%~180%左右,治疗结束时给予等量鱼精蛋白中和。部分出血倾向者采用体外肝素化,明显出血者采用无肝素透析。

1.2.2.1 SAD:治疗时间 6 h,血流量 250 ml/min。改良 Port 配方制备透析液^[2]:生理盐水 3 000 ml、质量分数为 20% 的人体白蛋白 900 ml、质量分数为 10% 的葡萄糖 100 ml、质量分数为 25% 的硫酸镁溶液 5 ml、质量分数为 10% 的葡萄糖酸钙 20 ml、质量分数为 10% 的氯化钾 13 ml、质量分数为 5% 的碳酸氢钠 250 ml 于使用前注入无菌营养袋中摇匀,作为透析液循环使用,其中白蛋白含量为 4.5% (或质量浓度为 45 g/L),白蛋白透析液流量为 10 L/h,透析器为东丽 BS-1.6U 聚砜膜高通量透析器,使用弘 HF400 多功能血液净化装置。

1.2.2.2 MARS:治疗时间 6 h,采用德国产 MARS 主机与金宝 AK-200 血透机联合使用,血流量为

250 ml/min,20% 的人体白蛋白 600 ml 作为透析液,流速 150 ml/min,使用 MARS 治疗套件耗材,包括 MARS Flux 透析器,AC250 活性炭吸附罐,IE250 阴离子树脂吸附罐和 dia Flux 透析器。

根据病情,每例患者治疗 2~6 次,病情稳定者隔日 1 次,病情危重者每日 1 次。

1.3 观察指标:治疗过程中行心电图、血压监护,并监测动、静脉压与跨膜压,观察临床症状如黄疸、精神状态、乏力、食欲、腹胀、尿少、出血、意识状态有无改善,以及是否出现不良反应。于治疗前后采血,检测血常规、肝功能、PTA、TBIL、总胆汁酸(TBA)、血氨(NH_3)、内毒素(ET)等水平;另于治疗 1、3 和 6 h 时分别测定血清与白蛋白透析液中的胆红素水平,并进行治疗前后和组间对比分析。

1.4 疗效判定^[3]:采用综合方法判定和评价临床疗效,分为治愈(症状消失,黄疸消退,肝功能正常,合并症治愈,PT 正常)、显效(症状明显改善,黄疸明显减轻,肝功能明显好转,TBIL 下降 $>50\%$,PTA 上升 $>50\%$,合并症得到控制)、好转(症状有改善,黄疸减轻,肝功能好转,TBIL 下降 $<50\%$,PTA 上升 $<50\%$,合并症部分控制)、无效(症状进展,黄疸加深,肝功能恶化,TBIL 上升,PTA 下降,合并症加重,自动出院或放弃治疗)和死亡(病情恶化,住院期间死亡)。凡未按规定进行治疗、中途放弃治疗、资料不全无法判定疗效者均给予排除。

1.5 统计方法:所有数据用 SPSS 11.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同组前后比较及组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状:SAD 后患者临床症状如乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向均有不同程度改善,血流动力学明显改善,血压上升,黄疸减轻,意识好转,肝性脑病患者中有近一半清醒,其临床效果与 MARS 组相似。

2.2 临床转归:SAD 组治愈 3 例,显效 1 例,好转 2 例,肝移植 1 例,无效自动出院 3 例,死亡 2 例,总有效率为 58.3%;MARS 组治愈 1 例,显效 1 例,好转 1 例,无效放弃治疗 2 例,死亡 1 例,总有效率为 50.0%。两组有效率相似($P < 0.05$)。

2.3 不良反应:SAD 组患者与 MARS 组一样,治疗过程顺利,病情平稳,未出现明显不良反应,偶见治疗初期血压一过性下降,静脉穿刺或插管处渗血。

2.4 实验室检测结果(表 1):SAD 治疗后,血 ALB

提高,但差异无显著性($P>0.05$);ALT 下降,但差异无显著性($P>0.05$);PTA 明显提高($P<0.05$);血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、TBIL、TBA、 NH_3 和 ET 均明显下降(P 均 <0.05),MARS 治疗后的变化同 SAD 组。SAD 治疗中血清胆红素水平逐渐下降,至治疗结束时最低,而白蛋白透析液中胆红素水平逐渐上升,至治疗结束时达到最高,血清胆红素下降速率与透析液中胆红素上升速率均随治疗时间逐渐减缓。

3 讨论

人工肝作为肝细胞再生与肝脏移植的桥梁,能部分清除血液中各种毒性物质,补充必须物质,改善内环境,暂时替代肝脏功能,阻断肝细胞进一步坏死,为肝细胞再生及功能恢复创造良好条件,使患者完全恢复或渡过危险期,以准备和过渡到肝移植^[4]。

非生物型人工肝是目前在临床广泛使用并证明确实有效的方法,包括血浆置换(PE)、血液灌流(HP)、血液透析(HD)、血液滤过(HF)等,这些方法尽管有一定的疗效,但仍存在较多的不良反应与较高的并发症,总的预后生存率无明显改善^[5]。几种血液净化方式组合使用,尽管有互补作用,但疗效加强的同时也增加了操作的复杂性,延长了治疗周期,增加了治疗费用。连续性血液净化能清除水溶性毒素和部分炎症介质,纠正水、电解质与酸碱平衡紊乱,改善血流动力学,对肝衰竭是有益的,但仍不能有效地清除与白蛋白结合的大量有毒代谢产物。

肝衰竭时因肝脏解毒功能不足,亲脂性、蛋白结合毒素在血液中大量蓄积,采用选择性分离,特别是对于血液中以配体方式结合的毒性物质进行特异清除是很困难的,但对治疗肝衰竭又非常重要。德国学者利用白蛋白分子能在短距离内交换配基,并使其通过内含白蛋白的不对称膜原理,联合应用活性炭和树脂作为吸附剂,制作了一种新的透析系统,即 MARS^[6]。这种新型人工肝技术可特异性清除肝衰竭时蛋白结合毒素和水溶性毒素,调节水、电解质与

酸碱平衡紊乱。因不存在 PE 与 HP 的清除选择性与血液相容性问题,故不良反应少,安全性高,体内生长因子、激素、维生素等非白蛋白结合运载物质的损失会减至最小。但 MARS 的主机与耗材价格昂贵,治疗成本很大,技术操作繁琐、费时,国内临床难以普及。

受 MARS 启发,根据白蛋白对胆红素等毒素有强大结合能力,可使血液中胆红素与蛋白解离并转移至透析器膜另一侧,笔者提出一种新型人工肝支持技术,即 SAD,利用连续性肾脏替代治疗技术(CRRT)设备,使用白蛋白碳酸氢盐透析液和不透白蛋白的普通合成膜高通量透析器,采用在线封闭循环方式直接行连续性血液透析,以清除肝源性蛋白结合毒素,该方法简便易行,成本低廉。由于 SAD 的白蛋白透析液是循环使用,不更换且封闭进行,故最后不要同时脱水,否则会改变透析液浓度,这一点不如 MARS。理论上透析液中白蛋白浓度愈高,血流速度愈快,透析液流量愈大,解毒效能也愈好。但因受患者条件、机器性能和经济因素限制我们,在本研究中采用了白蛋白浓度为 45 g/L 的透析液,250 ml/min 的血流量和 10 L/h 的透析液流量。肝衰竭病情危重,常并发 MOF,尤其是存在严重高分解代谢、水钠潴留、电解质和酸碱平衡紊乱以及血流动力学不稳定时,常需行连续性静-静脉血液滤过(CVVH)治疗,因 SAD 与 CVVH 治疗使用同一机器、同一滤器、同一管路,仅需替换透析液即可改变治疗模式,这大大方便了临床操作,并节约不少成本。SAD 对血流动力学的稳定是其突出优势之一,甚至用 CVVH 治疗较长时间血压仍低的患者,改成 SAD 后不久血压即上升,升压药减量或停用,其机制尚不明了,可能与扩血管物质一氧化氮(NO)被清除有关,因为血浆 NO 是以 S-亚硝基硫醇的形式与白蛋白结合转运的^[7]。

也有报道以血浆作为透析液治疗高胆红素血症,其实质仍为白蛋白透析。我们也曾作过尝试,但

表 1 两组治疗前后实验室检测结果($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Changes on blood parameters before and after treatment between two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	PTA	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	TBA($\mu\text{mol/L}$)	NH_3 ($\mu\text{mol/L}$)	ET(kEU/L)	
SAD 组	治疗前	0.308 \pm 0.122	132.0 \pm 5.4	176.5 \pm 42.1	378.5 \pm 251.4	29.6 \pm 4.4	461.5 \pm 207.4	195.0 \pm 71.3	174.4 \pm 56.5	1.4 \pm 0.7
	治疗后	0.456 \pm 0.164*	6.8 \pm 3.1*	99.3 \pm 38.5*	295.1 \pm 189.6	32.5 \pm 5.2	309.8 \pm 146.2*	121.4 \pm 50.5*	97.2 \pm 39.6*	0.4 \pm 0.3*
	增减率(%)	0.480 \pm 0.344	48.4 \pm 42.5	43.7 \pm 8.5	22.0 \pm 24.5	9.7 \pm 18.1	32.8 \pm 29.5	37.7 \pm 29.1	44.3 \pm 29.9	71.4 \pm 57.1
MARS 组	治疗前	0.286 \pm 0.105	11.8 \pm 5.7	161.8 \pm 38.5	369.7 \pm 261.5	30.6 \pm 3.7	454.2 \pm 164.6	177.5 \pm 50.6	210.2 \pm 49.8	1.2 \pm 0.5
	治疗后	0.431 \pm 0.133*	5.6 \pm 3.6*	85.3 \pm 31.7*	301.4 \pm 187.1	33.2 \pm 4.8	292.1 \pm 118.7*	115.3 \pm 34.1*	126.5 \pm 40.3*	0.3 \pm 0.2*
	增减率(%)	0.506 \pm 0.266	52.5 \pm 36.8	47.2 \pm 17.6	18.4 \pm 28.4	8.4 \pm 29.7	35.6 \pm 27.8	35.0 \pm 32.6	39.8 \pm 19.0	75.0 \pm 60.0

注:与本组治疗前比较;* $P<0.05$;ALT:血清丙氨酸氨基转移酶;ALB:白蛋白

发现少数患者仍出现寒战、发热、血压下降等反应, 尽管血浆不进入体内, 但透析时的弥散是双向, 尤其是高通量透析时存在“反超(back filtration, BF)”现象, 虽然病毒、细菌不能通过, 但难以避免细菌产物如 ET 碎片或其他有害物质进入体内。由于血浆透析液本身即已存在结合和未结合的胆红素, 故理论上血浆作透析液要劣于白蛋白透析液, 而且成本并无明显优势, 获取大量新鲜血浆也不容易, 因此在临床实际中我们使用了 SAD。

虽然理论上 MARS 疗效要优于 SAD, 但本研究结果显示 SAD 效果并不亚于 MARS。MARS 系统是通过白蛋白与活性炭和离子交换树脂吸附柱行非直接接触式分子吸附使白蛋白再生, 无论是活性炭还是树脂均有饱和性, 事实上我们常在治疗 1 h 时即看到两个吸附柱已变成漆黑色。另外, SAD 使用的白蛋白浓度尽管不如 MARS, 但因是 4 000 ml 透析液循环, 其使用的白蛋白总量仍大于 MARS, 故在相同时间(6 h)内 MARS 组与 SAD 组的疗效相似也就不足为奇了。事实上国外进行的体外研究也发现, 单通过式白蛋白透析(SPAD)的解毒能力与 MARS 相似, 甚至优于 MARS^[8]。肝衰竭患者用 SAD 治疗时, 其体内胆红素清除效率随治疗时间逐渐下降, 3 h 后清除明显减缓, 如果治疗 3 h 时更换一次白蛋白透析液, SAD 效果可能会明显提高。

综上所述, 本研究虽然例数较少, 但已初步显示

SAD 治疗肝衰竭能特异性清除结合性和水溶性毒素, 维持电解质与酸碱平衡, 改善血流动力学, 不丢失自体有用物质, 不良反应少, 疗效肯定, 且简便易行, 成本低廉, 值得进一步研究和推广使用。

参考文献:

- 1 中华医学会传染病与寄生虫分会, 肝脏病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324 - 329.
- 2 黎磊石, 季大玺, 主编. 连续性血液净化[M]. 南京: 东南大学出版社, 2004. 90.
- 3 何念海, 王英杰, 刘俊, 等. 中间型人工肝对重型肝炎肝功能支持的效果评价[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 6 - 8.
- 4 段忠平, 刘青. 人工肝脏治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 4 - 5.
- 5 林加豪, 郭艳雪, 周秀华, 等. 血浆置换联合高通量血液透析滤过治疗重症肝炎肝衰竭临床观察[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 103 - 105.
- 6 Stange J, Hassanein T I, Mehta R, et al. The MARS as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of pre-clinical investigations prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers[J]. Artif Organs, 2002, 26: 103 - 110.
- 7 Stamler J S, Jaraki O, Osborne J, et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, A89: 7674 - 7677.
- 8 Auer I M, Goetz M, Steffen I, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD)[J]. Hepatology, 2004, 39: 1408 - 1414.

(收稿日期: 2005-06-23 修回日期: 2005-09-17)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

告读者:《中国危重病急救医学》杂志英文摘要写作要求

投《中国危重病急救医学》杂志文章的作者, 书写英文摘要时请按照如下要求:

- 1 **总体要求:** 中、英文摘要内容一致, 英文摘要可略详于中文摘要。英文摘要实词以 250 个左右为宜。
- 2 **文题:** ①文题为短语形式, 可以为疑问句, 但不能是陈述句和否定句。②用词宜少, 以 10~15 个词为宜。③少用或不用冠词。④尽量避免多个“of”连用。
- 3 **作者姓名及单位:** ①用汉语拼音写出全部作者的姓名。②翻译全部作者的作者单位, 按照“科室, 医院, 单位所在市、邮编、所在省, China”的顺序书写。有通讯作者时要以“Corresponding author:”开头, 译出通讯作者的“姓名, 单位, 单位所在市、邮编、所在省, China”。
- 4 **正文:** ①采用报道性文摘形式, 按照“Objective”、“Methods”、“Results”、“Conclusion”的顺序撰写英文摘要。其中, “Objective”要使用“To”开头的不定式短语形式, 而“Methods”、“Results”和“Conclusion”均使用陈述句形式。尽量使用短句。②不使用第一人称“I”、“we”等。③“Methods”、“Results”用过去时, “Conclusion”用一般现在时。④英文缩写第一次出现时要注明英文全称, 其后括号内注明缩写, 如 interleukin - 8 (IL - 8)。⑤中药材译名用英文; 中成药名用汉语拼音; 方剂的剂型用英文, 并在英文后用括号加注中文。例如: Shenmai injection(参麦注射液)。⑥中医证型的英译文后以括号注明中文, 例如: deficiency both of Yin and Yang(阴阳两虚)。
- 5 **关键词:** 中、英文顺序一致, 不能使用英文缩写。

(本刊编辑部)