

• 论著 •

分子吸附再循环系统治疗慢性肝功能衰竭疗效及安全性评价

鲁晓攀 肖琳 张跃新 刘浩 闫桂霞 徐玲 孙丽华

【摘要】 目的 评价分子吸附再循环系统(MARS)治疗慢性肝功能衰竭患者的临床疗效及安全性。方法 回顾性分析 32 例 60 例次接受 MARS 治疗的慢性肝功能衰竭患者临床资料,检测患者行 MARS 治疗前后肝功能、肾功能、凝血指标、外周血象和电解质的变化,统计治疗过程中不良反应发生情况。结果 单次 MARS 治疗 8 h 能显著降低患者的血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素和总胆汁酸水平(P 均 <0.05);血清白蛋白、球蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、外周血象水平均无明显变化(P 均 >0.05);凝血指标、肾功能亦无明显变化(P 均 >0.05);电解质指标中,除二氧化碳结合力在 MARS 治疗后有显著下降外,其他指标均无明显变化。治疗前后患者的生命体征平稳,无显著不良反应发生。对 32 例患者随访 1 个月,有 18 例(56.3%, 18/32 例)患者仍然存活,14 例(43.7%, 14/32 例)患者死亡。结论 MARS 治疗慢性肝功能衰竭具有很好的临床效果和安全性,可作为辅助治疗慢性肝功能衰竭的方法之一。

【关键词】 分子吸附再循环系统; 肝功能衰竭,慢性; 人工肝支持系统

Evaluation of efficacy and safety of using molecular adsorbent recirculating system in the treatment of patients with chronic liver failure LU Xiao-bo, XIAO Lin, ZHANG Yue-xin, LIU Hao, YAN Gui-xia, XU Ling, SUN Li-hua. Institute of Liver Disease, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830054, Xinjiang, China
Corresponding author: ZHANG Yue-xin

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and safety of a single treatment using molecular adsorbent recirculating system (MARS) on patients with chronic liver failure. Methods The effect of MARS artificial liver system in 60 cases of chronic liver failure was reviewed. The liver function, renal function, blood coagulation index, peripheral blood routine and serum electrolytes were determined before and after treatment with MARS. In 32 patients, side effects were looked for during MARS treatment and were observed. Results The levels of serum total bilirubin, direct bilirubin, non-conjugated bilirubin and total bile acid were significantly decreased respectively in patients after treatment with MARS for 8 hours (all $P < 0.05$). There were no differences in the levels of serum albumin (ALB), globulin (GLB), blood routine, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), prothrombin activity (PTA) and renal function before and after MARS treatment (all $P > 0.05$). There were no significant differences in serum electrolytes indexes after MARS treatment except for carbon dioxide combining power (CO_2 CP). Vital signs were stable before and after the treatment. No significant side effects were observed. Thirty-two patients with MARS therapy were followed up for 1 month. Among them, 14 patients died within 1 month (43.7%, 14/32 cases), while 18 patients survived (56.3%, 18/32 cases). Conclusion MARS is one of the complementary methods that are safe and effective for patients with chronic liver failure.

【Key words】 molecular adsorbent recirculating system; chronic liver failure; artificial liver system

慢性肝功能衰竭在我国主要由慢性肝炎和肝硬化发展而来,以内科综合治疗为主,但治疗效果仍不满意,患者生活质量较差,病死率仍然较高。虽然近年来肝移植作为终末期肝病的一种有效治疗手段发挥了重要作用,但其应用仍受诸多因素限制。人工肝支持治疗作为内科综合治疗和肝移植的桥梁,发挥了独特的作用。分子吸附再循环系统(MARS)是一种新型的人工肝支持治疗系统,它能部分替代肝脏

解毒功能,选择性地结合降解白蛋白(ALB)结合毒素,调整水、电解质及酸碱平衡,改善患者的内环境,为肝细胞再生恢复创造条件和时机,最终改善患者的病情或为过渡到肝移植阶段作准备。现就 MARS 治疗慢性肝功能衰竭的疗效及安全性进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 32 例慢性重型肝炎患者行 MARS 人工肝支持治疗 60 例次,其中男 25 例,女 7 例;年龄 27~74 岁;均并发原发性腹膜炎、肝性脑病和电解质紊乱;血清总胆红素(TBIL) $>200 \mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度(PTA) <0.40 。重型肝炎的诊断均符合 2000 年全国病毒性肝炎防治方案标准^[1]。

1.2 MARS 治疗方法: ①接受治疗的患者在治疗

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院肝病中心

通讯作者:张跃新,教授,硕士生导师,主任医师

作者简介:鲁晓攀(1973-),男(汉族),河南省许昌人,博士研究生,讲师,主治医师,现任中华医学会传染病与寄生虫病学分会新疆分会秘书。

前均签署知情同意书。②观察患者治疗前后血清生化指标(肝功能、肾功能等)、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、PTA]、外周血象变化以及自觉症状、生命体征和不良反应。③治疗前常规进行血生化、凝血功能、血常规等检测,认真评价和选择治疗对象。经股静脉置管,透析液使用碳酸盐透析液,由 A 液(质量分数为 5% 的葡萄糖液、生理盐水及电解质按比例混合)和 B 液(质量分数为 5% 的碳酸氢钠)组成。MARS 透析液由质量分数为 20% 的 ALB 组成。④MARS 人工肝支持系统由德国生产,循环血流量 150 ml/min,透析液流量 5 000 ml/h,循环 ALB 流量 150 ml/min(与血流量相同),每次治疗 6~8 h。治疗期间,根据出、凝血时间及病情严重程度使用抗凝剂,根据患者血清电解质水平适当调整透析液中的 K^+ 、 Na^+ 浓度。

1.3 检测指标与方法:检测 MARS 治疗前后的肝功能、凝血指标、外周血象、肾功能及电解质变化。统计治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学处理:采用 SPSS11.0 统计软件进行配对 t 检验,检测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MARS 治疗前后肝功能指标变化(表 1):与治疗前比较,单次 MARS 治疗 8 h 后,血清 TBIL、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆汁酸(TBA)水平均明显下降(P 均 < 0.05),而丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、ALB、球蛋白(GLB)水平则无明显下降(P 均 > 0.05)。

2.2 MARS 治疗前后凝血指标及外周血象变化(表 2):与治疗前比较,单次 MARS 治疗 8 h 后,血清 PTA 及外周血象均无明显变化(P 均 > 0.05)。

2.3 MARS 治疗前后肾功能及电解质变化(表 3):与治疗前比较,单次 MARS 治疗 8 h 后,肾功能和电解质指标中除 CO_2CP 在 MARS 治疗后有显著下降外($P < 0.05$),其他指标治疗前后均未见明显变化(P 均 > 0.05)。

2.4 安全性:MARS 治疗后大多数患者未出现明显的血流动力学改变,生命体征平稳;仅 2 例出现一过性血压下降,少数患者出现发冷、恶心、口唇麻木,给予对症治疗后多可自行缓解;1 例患者出现持续的全身肌肉痉挛直至出现呼吸困难,原因不明,对症治疗无效,中断 MARS 治疗。

表 1 32 例慢性肝功能衰竭患者 60 例次 MARS 治疗前后肝功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of liver function indexes before and after treatment of MARS in 60 cases with chronic liver failure of 32 patients($\bar{x} \pm s$)

时间	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	IBIL($\mu\text{mol/L}$)	TBA($\mu\text{mol/L}$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	GLB(g/L)
治疗前	442.45±164.88	223.59±68.98	217.25±107.22	121.99±75.67	336.53±161.84	217.63±66.77	28.20±4.67	31.42±8.69
治疗后	351.13±147.30	170.02±61.61	181.14±107.14	66.61±36.43	235.30±70.85	233.72±101.05	28.18±4.15	32.73±10.07
t 值	7.546	7.020	4.073	5.983	1.084	-0.384	0.000	-1.202
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.288	0.703	1.000	0.239

表 2 32 例慢性肝功能衰竭患者 60 例次 MARS 治疗前后凝血指标及外周血象变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of coagulation indexes and peripheral blood routine before and after treatment of MARS in 60 cases with chronic liver failure of 32 patients($\bar{x} \pm s$)

时间	PT(s)	PTA	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
治疗前	21.20±6.17	0.41±0.25	10.31±5.44	3.48±0.74	112.87±21.01	110.07±66.01
治疗后	19.61±5.21	0.44±0.31	10.88±5.31	3.38±0.91	108.43±27.02	99.61±63.23
t 值	1.421	-1.330	-0.690	0.818	0.906	1.302
P 值	0.129	0.195	0.502	0.428	0.382	0.215

注:WBC 为白细胞;RBC 为红细胞;Hb 为血红蛋白;PLT 为血小板

表 3 32 例慢性肝功能衰竭患者 60 例次 MARS 治疗前后肾功能和电解质指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Changes of renal function and electrolytes indexes before and after treatment of MARS in 60 cases with chronic liver failure of 32 patients($\bar{x} \pm s$)

时间	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	K^+ (mmol/L)	Na^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	Ca^{2+} (mmol/L)	CO_2CP (mmol/L)
治疗前	10.60±3.17	133.74±36.22	4.01±0.19	134.34±11.46	101.40±7.53	2.05±0.26	20.22±4.85
治疗后	9.28±3.03	118.13±33.17	4.16±0.14	130.68±9.46	104.26±7.11	2.00±0.21	16.41±4.13
t 值	1.278	1.055	-0.844	1.930	-1.990	0.778	2.578
P 值	0.215	0.303	0.408	0.060	0.059	0.450	0.018

注:BUN 为血尿素氮;Cr 为肌酐; CO_2CP 为二氧化碳结合力

2.5 临床转归:32 例患者接受了 60 例次 MARS 人工肝支持治疗,随访 1 个月,18 例(占 56.3%)患者仍存活,14 例(占 43.7%)患者死亡。

3 讨论

肝脏是人体最重要的器官之一,它有合成、分泌、解毒及免疫等多种功能。肝功能衰竭时会引起大量毒素、代谢产物等在体内蓄积,从而严重影响机体的生理功能,可导致多器官功能衰竭。人工肝支持治疗可选择性地清除体内毒素,为机体恢复创造条件。非生物型人工肝技术在肝功能衰竭救治方面具有一定辅助治疗作用,其中血浆置换在国内应用较多,且在肝功能衰竭治疗方面取得一定疗效,但亦有应用限制^[2,3]。MARS 人工肝支持系统是近几年来发展起来的新型非生物型人工肝技术,能部分替代肝脏的解毒功能,通过“智能膜”转运,MARS 可特异性地清除肝功能衰竭时的蛋白结合毒素和水溶性毒素。目前已成功用于肝功能衰竭及其并发症的辅助治疗,且有良好的治疗效果。

本研究显示,单次 MARS 治疗后,可显著改善患者的临床肝肾功能指标,血清 TBIL、DBIL、IBIL 和 TBA 水平均明显下降,尤其是 TBA 下降幅度最大,说明 MARS 可有效清除蛋白结合毒素,改善高胆红素血症,为肝功能恢复创造了良好的内环境,这与国内文献报道的结果一致^[4]。本结果中还观察到,MARS 治疗 2~3 d 后,胆红素往往“反跳”,说明 MARS 只可一过性清除血浆蛋白结合毒素,MARS 只能部分替代肝脏的解毒功能,多次的 MARS 治疗显得非常必要,同时 MARS 治疗后的内科积极治疗

及肝移植选择也十分重要。另外,MARS 治疗对外周血象也无明显影响,CO₂CP 的变化与透析液中 5%碳酸氢钠的使用有关,不能真实反映体内的酸碱代谢情况。单次 MARS 治疗对改善凝血指标似乎并不明显,与国内文献报道不一致^[5],但与国外文献报道一致^[6],这可能与凝血指标的检测受许多因素影响及肝脏凝血功能本身密切相关。本研究中共 32 例患者接受了 60 例次 MARS 人工肝支持治疗,随访 1 个月,有 56.3%的患者仍然存活。因此,我们认为,MARS 治疗只是一种辅助治疗措施,治疗时机越早越好。治疗过程中发生的一些不良反应经对症治疗绝大多数都能恢复。所以说,MARS 具有良好的生物相容性及安全性。

参考文献:

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- 2 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脏衰竭临床研究[J].中国危重病急救医学,2003,15(2):103-105.
- 3 沈建军,王亚格,顾炳权,等.重型肝炎患者血浆置换治疗前后肝功能的变化[J].中国危重病急救医学,2003,15(2):122.
- 4 罗红涛,郭利民,刘全妹,等.分子吸附再循环系统治疗多器官功能障碍的临床研究[J].中国危重病急救医学,2004,16(8):487-490.
- 5 周新民,王新,杨艳,等.分子吸附再循环系统治疗急性肝功能衰竭的临床研究[J].中华肝脏病杂志,2002,10(3):213-215.
- 6 Mitzner S R, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Liver Transpl, 2000, 6(3): 277-286.

(收稿日期:2006-08-02)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 2007 年《中国危重病急救医学》杂志

《中国危重病急救医学》杂志系中华医学会和天津市天和医院主办的中华医学会系列杂志,是我国急救医学界权威性学术期刊,为中文核心期刊和中国科技核心期刊。本刊为月刊,每月 10 日出版,国际通用 16 开大版本,内文用 80 克铜版纸印刷,内容丰富,且适合各种病理图片印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2007 年的订阅手续。邮发代号:6-58;定价:8.6 元/期,全年 103.2 元。

订阅本刊的读者如果遇有本刊装订错误,请将刊物寄回编辑部调换,我们将负责免费邮寄新刊。

《中国危重病急救医学》杂志已进入美国《医学索引》(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、CMCC 数据库、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”、CNKI“中国期刊全文数据库”、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”和“em120.com 危重病急救在线”。投本刊论文作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和投稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。本刊设有各种栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。

2007 年以前的合订本和单行本请在杂志社发行部电话订购:022-23042150。

地址:天津市和平区睦南道 122 号天和医院内;邮编:300050。

(本刊编辑部)