

• 经验交流 •

HA330-Ⅱ 中性大孔树脂血浆吸附在慢性重型肝炎救治中的应用

胡肖兵 高洪波 廖明儿 何敏茹

【关键词】 中性大孔树脂； 血浆吸附； 肝炎， 慢性， 慢性

对乙型慢性重型肝炎(慢重肝)衰竭的肝功能予以支持及缓解其并发症,是提高抢救成功率的关键。我们于 2005 年 5 月—2006 年 11 月,在药物综合治疗基础上,采用 HA330-Ⅱ 中性大孔树脂血浆吸附治疗 41 例乙型慢重肝患者,在肝脏支持及并发症处理上取得了一定疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料:根据 2000 年全国病毒性肝炎学术会议制定的病毒性肝炎防治方案标准,考虑到胆红素的二室模型^[1]因素,为更客观地进行比较,选择符合乙型慢重肝诊断、起病 1 个月内、总胆红素(TBil)水平在 250~500 mmol/L,无肝硬化基础的病例。将 78 例符合条件者循环进入治疗组(41 例)和对照组(37 例)。其中男 62 例,女 16 例;年龄 24~49 岁,平均(32±8)岁。治疗组患者在了解治疗风险后签署知情同意书。两组患者基本情况差异无统计学意义,有可比性。

1.2 内科综合治疗:两组患者均根据病情给予卧床休息、心电监护、吸氧、肠道营养、维生素、氨基酸、护肝及促进肝细胞生长、调整肠道菌群、抗感染、祛氨、脱水、补充凝血物质等治疗。

1.3 血浆吸附治疗:治疗组在综合治疗基础上加用丽珠集团生产的 HA330-Ⅱ 中性大孔树脂血浆吸附治疗;行股静脉单腔插管及肘静脉 17 号内瘘针刺建立引-回血血管通道;血液透析机、输液泵、血浆分离器及血液灌流器的使用均按说明书要求。血流量 100 ml/min,引流血浆速度 1 500~2 000 ml/h。使用低分子肝素(速避凝)抗凝,根据患者的凝血功能状况静脉给予 0.2~0.3 ml,治疗结束时给予鱼精蛋白 40 mg 中和。每 2~3 d 治疗 1 次,每例患者均进行 3 次

作者单位:510060 广东,广州市第八人民医院重症肝病科

作者简介:胡肖兵(1966-),男(汉族),广东省人,副主任医师(E-mail:Dr. HXB@163.com)。

表 1 两组患者 3 次治疗后症状变化比较

组别	例数(例)	消失(例)	好转(例)	无变化(例)	加重(例)	症状改善[例(%)]
对照组	37	1	6	17	13	7(18.9)
治疗组	41	3	15	23	0	18(43.9)*

注:与对照组比较;*P<0.05

表 2 两组患者 3 次治疗前后 TBil 变化比较($\bar{x}\pm s$) $\mu\text{mol/L}$

组别	例数(例)	第 1 次		第 2 次		第 3 次	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	364±97	362±101	355±87	352±90	331±81	326±132
治疗组	41	358±102	302±93 [△]	313±87*	265±81 [△]	284±76 [△]	236±68* [△]

注:与本组治疗前比较;*P<0.01;与对照组同期比较;*P<0.05,△P<0.01

表 3 两组患者疗程结束前后血氨、肝性脑病、脑水肿情况比较

组别	例数(例)	血氨($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		肝性脑病[例(%)]		脑水肿[例(%)]	
		治疗前	治疗后	发生	转醒	发生	转醒
对照组	37	157.75±69.52	126.11±51.39 [○] #	5(13.5)	2(40.0)	4(10.8)	1(25.0)
治疗组	41	172.61±51.34	64.38±41.96* [△]	9(22.0)	9(100.0)	12(29.3)	12(100.0)

注:与本组治疗前比较;○P<0.05,*P<0.01;与对照组同期比较;△P<0.01

表 4 治疗组 41 例患者治疗前后血液系统的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	Fib(g/L)	ALB(g/L)
治疗前	41	120.45±30.56	125.14±79.23	1.36±0.52	30.17±5.29
治疗后	41	99.71±27.79#	103.62±83.46 [○]	0.83±0.62#	27.43±6.11#

注:与治疗前比较;○P<0.05,*P<0.01

治疗。

1.4 观察项目:治疗前后的症状、血常规、肝功能、凝血指标、血氨、细胞因子、水电解质及酸碱平衡等变化;观察治疗过程中体温、心率、心律、呼吸、血压等生命体征变化,以及有无过敏、肝性脑病、脑水肿出现。

1.5 统计学方法:应用 SPSS11.0 软件进行统计学分析处理,数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行 χ^2 检验及 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状变化(表 1):乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、厌油是重型肝炎常见的症状,变化分为消失、好转、无变化、加重,症状改善=消失+好转。疗程结束后治疗组症状改善率为 43.9%,无加重病例;对照组改善率为 18.9%,有 13 例患者病情加重。两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.49, P<0.05$)。

2.2 黄疸消退与反弹(表 2):治疗组与对照组治疗前 TBil 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组第 3 次治疗后与第 1 次治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$),下降幅度为(37.82±4.59)%,与对照组同期比较差异亦有统计学意义($P<0.01$)。治疗组每次治疗后 TBil 下降幅度为(17.83±3.65)%,反弹不明显。

2.3 血氨、肝性脑病、脑水肿(表 3):治疗组和对照组疗程前后血氨值比较差异有统计学意义(P 均<0.01);治疗组疗程后血氨值明显低于对照组($t=5.83, P<0.01$)。治疗组肝性脑病和脑水肿的发生率均明显高于对照组,且转醒率也明显高于对照组(P 均<0.05)。

2.4 对血液系统的影响(表 4):治疗组患者治疗后血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、血纤维蛋白原(Fib)、白蛋白(ALB)均较治疗前明显下降($P<0.05$ 或

$P < 0.01$)。

2.5 治疗组治疗前后炎症因子的变化: 治疗组疗程前后观察了白细胞介素-1b (IL-1b)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。除 IL-8 治疗后较治疗前明显降低 [(116.32 \pm 61.25) μ g/L 比 (41.58 \pm 25.39) μ g/L, $P < 0.01$] 外, 其他因子治疗前后比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2.6 不良反应: 治疗组共治疗 123 例次, 其中 16 例次出现治疗初段血压下降 [10~20/10~15 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)], 未经特殊处理均可自行恢复。7 例次出现畏寒, 经推注葡萄糖酸钙 10 ml 后均能缓解。其余生命体征稳定, 无不适应。术后无创口感染、渗血等。

3 讨论

对于乙型慢重肝的治疗, 除了治疗肝衰竭外, 并发症的处理也是救治是否成功的关键因素, 近年来开展的人工肝支持治疗技术取得了良好疗效^[2]。

HA 树脂是中性树脂, 针对相关致病因子在树脂合成过程中调节树脂孔径到特定区间、调整树脂分子基团极性、调节包膜膜孔及亲脂性达到相对特异性吸附。HA330 树脂主要针对内毒素、TNF 等某些大分子炎症介质的吸附, 孔径可调到相对合适范围^[1]。本研究发现 HA330 中性大孔树脂对肝性脑病、脑水肿具有较好的治疗效能, 但其清除胆红素的能力不足。HA330-Ⅱ树脂灌流器

的树脂平均孔径约是 HA330 的 1.5 倍, 孔径和孔容增大, 另外包膜的厚度薄, 亲水性高, 更加有利于肝衰竭毒素的吸附, 增加向树脂内部扩散的速度, 除了具备 HA330 的功能外, 还增强了对胆红素、胆汁酸、芳香族氨基酸的吸附效率^[1]。

3.1 在对缓解症状方面: 治疗组症状缓解率高于对照组, 且无因治疗而出现新的不适症状。由于中性大孔树脂对 TBil 的特异性吸附能力不足, 故每次治疗的退黄幅度不大; 但其属缓慢长程吸附治疗, 受二室模型的影响小, 故治疗后胆红素反弹不明显。

3.2 降低血氨的效果: 治疗组降氨效果优于对照组。治疗后血氨值虽然会有一定程度的反弹, 但经多次治疗后, 血氨持续降低并保持低值。

3.3 对肝性脑病的促醒及缓解脑水肿的作用: 因观察到的例数少, 无法进行统计分析, 但结果提示治疗组促醒的原因并非只是降低血氨, 是否为 HA330-Ⅱ树脂灌流器对芳香族氨基酸具有一定的吸附力^[1]而促醒, 有待进一步观察。

3.4 对炎症因子的影响: 有报道 HA 型血液灌流器对 IL-6、IL-8、TNF- α 等具有较好的吸附效能^[3]。本研究显示, HA330-Ⅱ树脂灌流器对 IL-8 具有很好的吸附能力, 而对 IL-1b、IL-6 和 TNF- α 的清除无统计学意义, 可能与 IL-1、IL-6 分子量较大、较难清除^[4-5], 与 HA330 血液灌流器相比, HA330-Ⅱ

血液灌流器的结构有所改变有关^[2]。

3.5 不良反应方面: 少部分患者在治疗初段出现一过性血压轻度下降, 能自行恢复; 或在治疗中出现畏寒, 简单处理后能缓解。治疗对 Hb、PLT、Fib 及血 ALB 有一定的影响, 估计是血液灌流器对上述物质有一定的吸附作用^[1], 提示治疗后应酌情给予输血, 输注血小板、Fib 或冷沉淀, 补充 ALB 等支持治疗。总体而言, 治疗过程及治疗后临床不良反应少, 安全性较高。

参考文献:

- 1 段钟平. 人工肝脏治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 6.
- 2 刘燕, 何金秋, 车达平, 等. 人工肝支持系统治疗肝功能衰竭并多器官功能障碍综合征[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(7): 431-432.
- 3 易峰, 徐月明, 叶中景. HA 型血液灌流治疗重型肝炎的临床应用[J]. 中国血液净化, 2002, 1(5): 35-36, 56.
- 4 王泽文, 王英杰, 罗宏伟, 等. 非生物型人工肝对肝衰竭患者内毒素及细胞因子的清除作用[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(6): 487-488.
- 5 章仕坚, 朱宁, 林智强, 等. 乙型肝炎患者一氧化氮、内毒素、肿瘤坏死因子的测定及意义[J]. 实用医学杂志, 2002, 18(6): 601-602.

(收稿日期: 2007-06-20)

修回日期: 2007-11-20)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

清除动静脉二氧化碳可提高烟雾吸入性损伤急性呼吸窘迫综合征模型羊的存活率

低潮气量通气 (LTV) 可以通过影响因容积和压力骤变造成肺创伤引起的肺顺应性变化, 改善急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的存活率。影响肺顺应性的方法还包括动静脉二氧化碳清除 (AVCO₂R) 和高频正压通气 (HFPV)。最近美国学者进行了一项前瞻性研究, 用 100% 死亡率的羊 ARDS 模型进行随机研究, 比较上述 3 种通气方法与组织炎症、病理学改变及动物存活率间的关系。实验共用 61 只烟雾吸入合并 40% 总体表面积 II 度烧伤成年绵羊, 发展为 ARDS 后 [氧合指数 (PaO₂/FiO₂) < 200 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa] 随机分为 HFPV、AVCO₂R 和 LTV 3 个治疗组, 于 ARDS 确诊后 48 h 和 72 h 分别处死各组动物, 监测和评价血流动力学指标、肺损伤评分以及肺组织髓过氧化物酶 (MPO) 活性、中性粒细胞含量、白细胞介素-8 (IL-8) 水平和细胞凋亡情况。48 h 时动物肺组织 MPO 和 IL-8 水平在 3 种通气方式间比较差异无统计学意义; 然而 72 h 时 AVCO₂R 组的肺组织 MPO 显著降低 (AVCO₂R 组 < HFPV 组 < LTV 组); 72 h 动物血流动力学指标、气道阻塞情况和损伤评分在 3 种通气组间比较差异无统计学意义, 但是 AVCO₂R 组每分通气量高于其他两组, LTV 组动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 高于 HFPV 组和 AVCO₂R 组。原位末端缺刻标记法 (TUNEL) 染色显示, 48 h 时动物的中性粒细胞有少量 DNA 断裂, 72 h 时 3 种通气方式下染色体断裂均有显著增加。相反, 72 h 时 AVCO₂R 组的组织中性粒细胞凋亡明显增加 ($P < 0.01$)。AVCO₂R 组 72 h 存活率为 71%, HFPV 组为 55%, LTV 组为 33%, AVCO₂R 组存活率显著高于 LTV 组 ($P = 0.05$)。72 h 时 AVCO₂R 组肺 MPO 水平较 LTV 组显著降低 ($P < 0.05$)。结合 TUNEL 染色的中性粒细胞凋亡结果, 研究者认为 3 种通气手段治疗 ARDS 动物 72 h 中性粒细胞分布有明显不同, AVCO₂R 组肺组织的中性粒细胞主要表现为凋亡, 但在 HFPV 组和 LTV 组则表现为坏死。

耿世佳, 编译自《Ann Surg》, 2007, 246(3): 512-521; 胡森, 审校