

## 血浆置换并联或串联血液滤过治疗肝衰竭疗效比较

杨永峰 黄平 张宁 盖晓东 冯晓宁 钟艳丹 王立蓉 杨毅军 赵伟

**【摘要】** 目的 比较血浆置换(PE)并联或串联血液滤过(HF)治疗慢加亚急性肝衰竭的疗效。方法 将 2006 年 1 月—2007 年 8 月住院的 77 例肝衰竭患者随机分为单纯 PE 组(39 例)以及 PE 并联或串联 HF 组(PE+HF 组, 38 例), 并与同期住院未行人工肝支持治疗的患者(对照组, 41 例)进行对照, 比较 3 组患者的存活率和生化指标改善情况。结果 3 组患者治疗前生化指标比较差异均无统计学意义。PE 组和 PE+HF 组治疗后白蛋白(Alb)、胆碱酯酶(ChE)、凝血酶原活性(PTA)均升高, 总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)及天冬氨酸转氨酶(AST)均下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 提示生化指标均改善明显。PE 组存活率为 48.7% (19/39), PE+HF 组为 68.4% (26/38), 对照组为 29.3% (12/41), 其中 PE+HF 组存活率显著高于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.11, P < 0.01$ )。且 PE+HF 组治疗后肝性脑病患者意识转清率明显高于 PE 组(42.8% 比 0,  $P < 0.05$ )。PE+HF 组内环境紊乱纠正比例(19/23)较 PE 组(0/21)高( $P < 0.05$ )。结论 PE 并联或串联 HF 治疗肝衰竭的疗效优于单用 PE 治疗。

**【关键词】** 血浆置换; 血液滤过; 肝衰竭

**Comparison of curative effect of low flow rate plasma exchange combined with hemofiltration for treatment of liver failure** YANG Yong-feng, HUANG Ping, ZHANG Ning, GAI Xiao-dong, FENG Xiao-ning, ZHONG Yan-dan, WANG Li-rong, YANG Yi-jun, ZHAO Wei. The Second Hospital of Nanjing, Affiliated to Southeast University Medical School, Nanjing 210003, Jiangsu, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of plasma exchange (PE) combined with hemofiltration (HF) on liver failure. **Methods** Seventy-seven inpatients with liver failure admitted during January 2006 to August 2007 were randomly assigned to receive PE combined with HF (PE+HF group, 38 cases), or PE alone (PE group, 39 cases). Forty-one inpatients with liver failure who had not received artificial liver support treatment were assigned to serve as control group. The survival rates and biochemical parameters of three groups were compared. **Results** There was no significant difference in biochemical parameters before treatment among three groups. Compared with pre-treatment values, albumin (Alb), cholinesterase (ChE) and prothrombin activity (PTA) of both PE group and PE+HF group were significantly increased after treatment, and total bilirubin (TBIL), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) of both PE group and PE+HF group were significantly decreased after treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The survival rate of PE group, PE+HF group and control group was 48.7% (19/39), 68.4% (26/38), and 29.3% (12/41) respectively. The survival rate of PE+HF group was significantly higher than that of control group ( $\chi^2 = 12.11, P < 0.01$ ). The rate of recovery of consciousness of patients with hepatic encephalopathy in PE+HF group was higher than that of PE group (42.8% vs. 0,  $P < 0.05$ ). Compared with PE alone, the result was better when it was combined with HF in correction of electrolyte disturbance and acid-base imbalance (19/23 vs. 0/21,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Treatment of liver failure by PE combined with HF is safe and effective, and its efficacy is higher than PE alone.

**【Key words】** plasma exchange; hemofiltration; liver failure

人工肝支持系统(ALSS)是治疗肝衰竭的重要措施<sup>[1-2]</sup>。临床应用的 ALSS 以血浆置换(PE)最为常用,但由于 PE 每次需输入大量库存血浆,可能加重内环境紊乱。有研究表明,PE 联合血液滤过(HF)可弥补单纯 PE 的不足<sup>[3-4]</sup>。比较 PE 和 HF 并联或串联方式的疗效,为提高临床救治率提供依据。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.02.017

基金项目:江苏省医药卫生面上项目(H200550);江苏省南京市医学科技发展重点项目(ZKX05004)

作者单位:210003 江苏南京,东南大学医学院附属南京市第二医院肝病科

Email:yyf1997@126.com

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**2006 年 1 月—2007 年 8 月本院住院患者 77 例,诊断及分期符合中华医学会制定的慢加亚急性肝衰竭诊断标准<sup>[5]</sup>,且病因均为慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染。按随机原则将患者分为 PE 组和 PE+HF 组,并与同期住院未行人工肝支持治疗的患者(对照组)比较。3 组患者均给予内科综合治疗,包括白蛋白(Alb)、血浆等支持治疗,还原型谷胱甘肽、前列环素、促肝细胞生长素等保肝退黄治疗,HBV-DNA  $> 1 \times 10^5$  拷贝/ml 者加用拉米夫定 100 mg/d 抗病毒治疗,合并感染者根据经验选用抗

生素治疗;PE 组在内科综合治疗基础上加用 PE 治疗,PE+HF 组在内科综合治疗基础上加用 PE 联合 HF(并联或串联)治疗。根据患者症状和肝功能改善情况决定治疗频次,一般每周 1~2 次。

1.2 PE 治疗:股静脉置入单针双腔管建立血液循环通路,循环血流量 100 ml/min,血浆分离和输入血浆流量为 30 ml/min,单次 PE 量为 3 000 ml。根据患者的凝血功能给予肝素抗凝,术后给予相应剂量鱼精蛋白对抗。

1.3 PE 联合 HF 治疗:股静脉置入单针双腔管建立血液循环通路,同时进行 PE 和 HF 治疗,每次置换血浆 3 000 ml,超滤用置换液总量 20 000 ml。管路连接采用串联或并联式(图 1~2)。串联式的血流速度 120 ml/min,血浆分离速度和血浆输入速度均 10 ml/min,置换液流速 60 ml/min。并联式用三通连接单针双腔管血流回路分为两路,分别进行 PE 及 HF,HF 端血流速度 100 ml/min,置换液流速 60 ml/min;PE 端血流速度 100 ml/min,血浆分离及输入流速均 10 ml/min。每次持续治疗约 5 h。

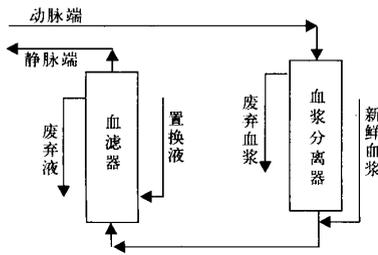


图 1 PE 和 HF 串联示意图

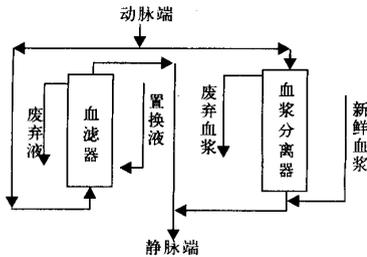


图 2 PE 和 HF 并联示意图

1.4 疗效判定:①近期疗效:比较治疗前后各组患者症状及血生化指标改变;②远期疗效:以存活率为判断标准,即出院时达到临床好转,且存活时间超过 6 个月;否则视为未愈。临床好转的判断参照中华传染病与寄生虫病学会人工肝学组制定的标准<sup>[6]</sup>。

1.5 统计学分析:结果用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数的比较用 *t* 检验,率的比较用  $\chi^2$  检验,所有统计学处理用 SPSS 15.0 软件完成, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况:PE 组患者 39 例,男女比例为 30 : 9;年龄 22~61 岁,平均 36.7 岁;中期 32 例,晚期 7 例。PE+HF 组患者 38 例,男女比例为 30 : 8,年龄 21~60 岁,平均 35.1 岁;中期 32 例,晚期 6 例;对照组患者 41 例,男女比例为 32 : 9;年龄 21~63 岁,平均 37.2 岁;中期 33 例,晚期 8 例。各组患者年龄、性别及入院时肝功能、凝血酶原活动度(PTA)比较差异均无统计学意义,有可比性。

2.2 临床症状改善情况:PE+HF 组共治疗 83 例次,PE 组共治疗 79 例次,两组治疗后多数患者乏力减轻,精神好转,食欲改善。PE+HF 组治疗前有 I 度肝性脑病 12 例,II 度肝性脑病 2 例,治疗后意识转清率 42.8%(6/14);PE 组治疗前有 II 度肝性脑病 13 例,III 度肝性脑病 2 例,治疗后无一例意识转清,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.3 生化指标改善情况(表 1):两组患者治疗后 Alb、胆碱酯酶(ChE)、PTA 均较治疗前显著增高,总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)均较治疗前显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。PE+HF 组治疗后 NH<sub>3</sub> 较治疗前显著降低,而 PE 组较治疗前显著增高( $P$  均  $< 0.01$ )。

PE+HF 组治疗前有低钠血症、低钾血症、代谢性酸中毒等内环境紊乱 23 例,治疗后有 19 例得到纠正;PE 组治疗前有内环境紊乱 21 例,治疗后无一例纠正,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.4 不良反应(表 2):两组患者皮疹、手足麻木等

表 1 各组患者人工肝治疗前后生化指标改变比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例次	TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT (U/L)	AST (U/L)	Alb (g/L)	ChE (U/L)	PTA	NH <sub>3</sub> (mmol/L)
PE 组	治前	79	451.7 ± 92.2	198.8 ± 97.3	193.0 ± 89.3	32.1 ± 4.2	3 355.9 ± 801.6	0.22 ± 0.04	151.1 ± 60.1
	治后	79	266.5 ± 54.4 <sup>b</sup>	117.0 ± 55.1 <sup>b</sup>	115.5 ± 66.0 <sup>b</sup>	33.7 ± 4.7 <sup>a</sup>	3 859.3 ± 921.9 <sup>b</sup>	0.25 ± 0.05 <sup>b</sup>	182.5 ± 57.3 <sup>b</sup>
PE+HF 组	治前	83	450.4 ± 95.3	218.7 ± 104.2	187.7 ± 89.6	32.4 ± 4.1	3 413.4 ± 850.0	0.21 ± 0.05	154.6 ± 51.6
	治后	83	279.3 ± 59.1 <sup>b</sup>	135.6 ± 64.6 <sup>b</sup>	112.6 ± 53.8 <sup>b</sup>	33.8 ± 4.9 <sup>a</sup>	4 496.1 ± 1 019.8 <sup>b</sup>	0.25 ± 0.06 <sup>b</sup>	113.3 ± 42.2 <sup>b</sup>

注:与本组治前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 各组患者人工肝治疗中不良反应

组别	例次	发生率比较					%(例次)
		皮疹	手足麻木	发热	过敏性休克	低血压 出血	
PE+HF 组	83	13.2(11)	20.5(17)	3.6(3)	1.2(1)	7.2(6)	0(0)
PE 组	79	12.6(10)	19.0(15)	5.1(4)	0 (0)	8.9(7)	0(0)

2.5 预后:PE 组存活率为 48.7%(19/39),与对照组(29.3%,12/41)比较差异无统计学意义( $\chi^2=3.186, P=0.074$ );PE+HF 组存活率为 68.4%(26/38),与对照组比较差异有统计学意义( $\chi^2=12.11, P<0.01$ ),与 PE 组比较差异无统计学意义( $\chi^2=3.076, P=0.079$ )。

2.6 并联和串联的疗效比较:并联治疗 20 例中存活 14 例(占 70.0%);串联治疗 18 例中存活 12 例(占 66.7%);两组患者治疗前后肝性脑病缓解率、不良反应发生率、生化指标改善及存活率差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ )。

### 3 讨论

重型肝炎/肝衰竭有较高的病死率。我国自 20 世纪 90 年代中期将 ALSS 用于重型肝炎的治疗,目前临床主要是应用以 PE 为主的非生物型 ALSS。PE 的治疗原理为将患者的血液引出体外,经过膜式血浆分离方法将患者的血浆从全血中分离出来弃去,然后补充等量的新鲜冷冻血浆,同时又补充了体内所缺乏的 Alb、凝血因子等必需物质,较好地替代了肝脏某些功能。这样便可以清除患者体内的各种代谢毒素和致病因子,从而达到治疗目的。然而,中晚期肝衰竭患者多合并有内环境紊乱,PE 对电解质紊乱和酸碱平衡失调无纠正作用,且对合并肝性脑病者,大量输入库存血浆可能加重脑病<sup>[7]</sup>。而 HF 主要清除中分子及部分大分子物质,可以纠正肝衰竭中常见的水、电解质紊乱和酸碱平衡失调,适用于各种重型肝炎伴有肝肾综合征、肝性脑病、水电解质紊乱、酸碱平衡紊乱等,其缺点是对大分子物质及蛋白吸附毒素清除较差。

因此,有学者序贯应用 PE 和 HF 治疗,即进行 PE 后再继续进行 HF 治疗,研究认为此方法可显著提高慢加亚急性肝衰竭患者的存活率<sup>[3-4]</sup>。这一联合的优点是,先进行的 PE 可在短时间内大量去除血浆中各种分子量、不同溶解度的毒素,后续进行的 HF 治疗再去除部分条件性或选择性毒性物质以及炎症介质和中分子物质,这样毒素去除量更大,范围更广;PE 引起的水、电解质和酸碱改变可经后续的

治疗予以调整,血浆胶体渗透压的急剧变化及水钠潴留等 PE 的副作用会大幅度下降;PE 输入的较大量的抗凝剂可以予以清除;首先置换补充的凝血因子亦可减少后续治疗出血的风险<sup>[8-9]</sup>。然而,序贯应用 PE 和 HF 延长了治疗时间,可能降低患者依从性;且先进行的 PE 可能已经造成内环境紊乱,从而影响毒素清除效果。

本研究中将 PE 和 HF 通过串联或并联的形式同时进行,优点是可以更全面地清除各种毒素,并能同步纠正大量输入血浆可能造成的内环境紊乱,实践证明安全性好,患者依存性好,可明显提高患者的存活率,其疗效和单纯 PE 比较差异有统计学意义。串联和并联方式比较,各有其优缺点:对血流动力学影响方面,并联所需血流速度(200 ml/min)高于串联(120 ml/min),对血流动力学影响较大;此外,并联方式将 PE 和 HF 分别进行,管路连接相对简便,操作相对容易。尽管如此,串联和并联方式在疗效、不良反应发生率方面差异无统计学意义。临床实践中可根据患者的血流动力学情况、设备情况来选择不同的连接方式。

### 参考文献

- [1] 杨水峰,魏林玲,张宁,等.国内人工肝支持系统治疗重型肝炎疗效的 Meta 分析.中华肝脏病杂志,2006,14(10):732-734.
- [2] 胡肖兵,高洪波,廖明儿,等.不同物理型人工肝治疗模式早期救治慢性重型肝炎疗效比较.中国中西医结合急救杂志,2008,15(2):117-119.
- [3] 叶卫江,李兰娟,俞海燕,等.血浆置换联合血液滤过治疗慢性乙型肝炎的临床研究.中华肝脏病杂志,2005,13(5):370-373.
- [4] 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研究.中国危重病急救医学,2003,15(2):103-105.
- [5] 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分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊疗指南.中华肝脏病杂志,2006,14(9):643-646.
- [6] 中华传染病与寄生虫病学会人工肝学组.人工肝支持系统的适应证、禁忌证和疗效判断.中华肝脏病杂志,2002,10(6):405.
- [7] Abe T, Kobata H, Hanba Y, et al. Study of plasma exchange for liver failure; beneficial and harmful effects. Ther Apher Dial, 2004, 8(3):180-184.
- [8] Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. Crit Care Med, 2001, 29(7):1386-1392.
- [9] Yonekawa C, Nakae H, Tajimi K, et al. Effectiveness of combining plasma exchange and continuous hemodiafiltration in patients with postoperative liver failure. Artif Organs, 2005, 29(4):324-328.

(收稿日期:2008-10-10 修回日期:2009-01-19)

(本文编辑:李银平)