

· 论著 ·

HB-H-6 树脂血浆灌流治疗重度黄疸患者预后的影响因素分析

向慧玲 韩涛 杜智 李涛 李隽 吕洪敏 李庭红 周佳美 唐飞

【摘要】 目的 探讨 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗对重度黄疸患者预后的影响因素。方法 回顾性分析本院 2006 年 10 月至 2010 年 7 月住院接受 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗的 78 例慢性肝性重度黄疸患者的资料,根据预后分为有效组(51 例)及无效组(27 例),采用多元 logistic 回归方法评价年龄、性别、住院天数、人工肝治疗次数、灌流前 Child-Pugh 积分、灌流前总胆红素(TBil)及平均 TBil 反弹率等因素对预后的影响作用。**结果** 78 例患者人均接受 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗(3.31 ± 1.36)次。有效组灌流前 Child-Pugh 积分(分)、灌注前 TBil 水平($\mu\text{mol/L}$)和平均 TBil 反弹率显著低于无效组〔灌流前 Child-Pugh 积分: 8.06 ± 1.01 比 9.44 ± 1.19 , 灌流前 TBil: 384.29 ± 170.41 比 504.93 ± 206.88 , 平均 TBil 反弹率: $-(7.35 \pm 20.76)\%$ 比 $(37.32 \pm 23.22)\%$ 〕,且两组性别也存在明显差异(有效组男性 30 例、女性 21 例,无效组男性 24 例、女性 3 例, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。多因素 logistic 回归分析表明,性别和平均 TBil 反弹率是影响 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗慢性肝性重度黄疸预后的独立危险因素,两者的偏回归系数 β 值分别为 5.35 和 -2.82($\chi^2 = 64.42, P = 0.000$)。用平均 TBil 反弹率预测预后不良的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.90 (0.82, 0.97), 平均 TBil 反弹率高于 29.5% 提示预后不良。灌流后无明显不良反应。**结论** 性别和平均 TBil 反弹率是决定 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗慢性肝性重度黄疸预后疗效的独立危险因素,平均 TBil 反弹率高于 29.5% 提示预后不良。

【关键词】 HB-H-6 树脂; 血浆灌流; 黄疸, 重度; 平均总胆红素反弹率; 预后

Analysis of prognostic factors of severe jaundice patients using HB-H-6 resin plasma perfusion XIANG Hui-ling, HAN Tao, DU Zhi, LI Tao, LI Jun, LÜ Hong-min, LI Ting-hong, ZHOU Jia-mei, TANG Fei. Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China
Corresponding author: XIANG Hui-ling, Email: huilingxiang@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of efficacy of plasma perfusion in patients with severe jaundice. **Methods** The clinical data of 78 patients with severe jaundice due to different causes receiving HB-H-6 resin plasma perfusion therapy admitted to Tianjin Third Central Hospital from October 2006 to July 2010 were retrospectively analyzed. Patients were divided into improved group ($n=51$) and ineffective group ($n=27$) according to outcomes. The effecting factors of prognosis, including age, sex, hospital stay days, number of perfusion therapy received, Child-Pugh scores before perfusion, total bilirubin (TBil) levels before perfusion, and mean TBil rebound rate were studied by univariate and multivariate logistic regression analysis. **Results** All 78 patients received (3.31 ± 1.36) times of HB-H-6 resin plasma perfusion treatment. Child-Pugh score before perfusion, TBil ($\mu\text{mol/L}$) before perfusion and mean TBil rebound rate in improved group were significantly lower than those in ineffective group [Child-Pugh score before perfusion: 8.06 ± 1.01 vs. 9.44 ± 1.19 ; TBil before perfusion: 384.29 ± 170.41 vs. 504.93 ± 206.88 ; mean TBil rebound rate: $-(7.35 \pm 20.76)\%$ vs. $(37.32 \pm 23.22)\%$]. They were also significantly different in gender between two groups (improved group: 30 males, 21 females; ineffective group: 24 males, 3 females, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Gender and mean TBil bounce rate were defined as independent significant factors influencing the clinical results by multivariate logistic regression analysis. Regression coefficient β were 5.35 and -2.82 for gender and mean TBil bounce rate respectively ($\chi^2 = 64.42, P = 0.000$). Receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis showed that the area under the curve (AUC) was 0.90 (0.82, 0.97), and mean TBil bounce rate higher than 29.5% indicated poor prognosis. No obvious side effects were observed after plasma perfusion. **Conclusions** Gender and mean TBil bounce rate were independent risk factors in treatment of severe jaundice with HB-H-6 resin plasma perfusion. Mean TBil bounce rate higher than 29.5% indicated a poor prognosis.

【Key words】 HB-H-6 resin; Plasma perfusion; Severe jaundice; Mean total bilirubin bounce rate; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.06.004

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973)项目(2007CB512801)

作者单位:300170 天津市第三中心医院消化肝内科

通信作者:向慧玲, Email: huilingxiang@163.com

胆红素吸附对重症肝炎、梗阻性黄疸等所致高胆红素血症有显著疗效,是近年来治疗高胆红素血症的新技术。2002 年以来本院使用自制的 HB-H-6 树脂治疗慢性肝衰竭、梗阻性黄疸以及清除腹水胆红素等方面取得了丰富的临床经验^[1-6]。本研究应

用多元回归分析方法,对 78 例因各种原因造成重度黄疸而接受 HB-H-6 树脂血浆灌流吸附治疗患者的预后相关因素进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料:回顾性分析本院 2006 年 10 月至 2010 年 7 月住院接受 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗、资料齐全的慢性肝性重度黄疸患者 78 例,其中男性 54 例,女性 24 例;年龄 29~76 岁,中位年龄 49 岁。病因:乙型肝炎肝硬化 30 例,丙型肝炎肝硬化 3 例,酒精性肝硬化 12 例,自身免疫性肝病 15 例,原发性肝癌 18 例。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法

1.2.1 内科综合治疗:卧床休息,对症处理,给予维生素及氨基酸等补充能量,保肝治疗,促进肝细胞生长,调节肠道菌群等。

1.2.2 人工肝支持治疗:所有患者在内科综合治疗的基础上接受人工肝支持治疗,留置颈内静脉或锁骨下静脉双腔静脉导管建立体外循环;使用德国费森尤斯 ADM-08 血液净化床旁机,P2S 血浆分离器,以 30 ml/min 的速度分离血浆,在血浆分离后使用 HB-H-6 树脂血浆灌流器(天津紫波高科技有限公司)进行血浆灌流吸附,每次吸附血浆量 5000~6500 ml,并根据患者血钾浓度调整置换液内的钾含量,每次治疗 2~4 h;肝素钙抗凝,氟美松抗过敏,有出血倾向者采用无肝素治疗。

1.3 观察项目:所有患者入院后检查血生化、凝血酶原时间、血常规、肝炎病毒筛查、腹部 B 超和心电图,计算 Child-Pugh 积分。每次灌流治疗前取血检测血清总胆红素(TBil),计算 TBil 反弹率和平均 TBil 反弹率。TBil 反弹率=(术后第 2 次 TBil-术后即刻 TBil)/术后即刻 TBil;术后第 2 次检查一般定义为术后 3 d;平均 TBil 反弹率为多次灌流治疗后 TBil 反弹率的平均值。同时观察治疗过程中和治疗结束后有无过敏反应,如发热、畏寒等以及体温、心率、心律、呼吸频率、血压等。治疗前后观察有无乏

力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、厌油等症状。

1.4 分组方法:按预后分为有效组和无效组进行指标比较。

1.5 预后判定:按出院转归判断预后,痊愈及好转出院定义为有效,未愈、恶化及死亡定义为无效。

1.6 统计学方法:应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析处理,两组均数比较采用独立样本 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验,使用单因素和多因素的非条件 logistic 回归分析筛查预后的独立影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况(表 1):有效组灌流前 Child-Pugh 积分、灌流前 TBil 水平和平均 TBil 反弹率均明显低于无效组,且两组性别也存在显著差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而两组在年龄、住院天数及人工肝治疗次数等方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 治疗次数:78 例患者每人行血浆灌流治疗 1~6 次,共治疗 258 次,人均(3.31±1.36)次;其中有效组平均治疗(3.12±1.09)次,无效组平均治疗(3.67±1.72)次。

2.3 临床症状的改善:灌流治疗后所有患者的乏力、纳差、腹胀等症状明显改善。临床症状的改善多在血浆灌流后 8~12 h 开始,24~48 h 达到高峰,72~96 h 后约 28% 的患者症状会有所反弹,但多轻于治疗前。灌流治疗过程中及治疗结束后 2 h 内无一例发生过敏反应。血压下降(比治疗开始前下降 20% 以上)1 例,发生在开始治疗 1 h 以内,经减缓循环速度后恢复,考虑与机体对体外循环尚未完全适应有关。所有患者未发生大出血、休克等严重并发症,均耐受良好,也无因为特别不适或不良反应而中断治疗者。

2.4 单因素回归分析(表 2):以预后有效与否为因变量,年龄、性别、人工肝治疗次数、灌流前 Child-Pugh 积分、灌流前 TBil 和平均 TBil 反弹率为自变量进行单因素 logistic 回归分析。结果显示:性别、灌流前 Child-Pugh 积分及平均 TBil 反弹率差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗慢性肝性重度黄疸患者有效组与无效组各预后因素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别		年龄 (岁)	住院天数 (d)	人工肝治疗 次数(次)	灌流前 Child-Pugh 积分(分)	灌流前 TBil ($\mu\text{mol/L}$)	平均 TBil 反弹率(%)
		男	女						
有效组	51	30	21	49.29±11.63	42.24±23.89	3.12±1.09	8.06±1.01	384.29±170.41	-7.35±20.76
无效组	27	24	3	50.78±12.46	34.33±19.52	3.67±1.73	9.44±1.01	504.93±206.88	37.32±23.22
检验值		$\chi^2=6.15$		$t=0.51$	$t=-1.57$	$t=1.50$	$t=5.16$	$t=2.60$	$t=8.38$
P 值		$P=0.001$		$P=0.611$	$P=0.121$	$P=0.143$	$P=0.000$	$P=0.013$	$P=0.000$

注:TBil:总胆红素

表 2 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗慢性肝性重度黄疸患者预后的单因素 logistic 回归分析中因变量和自变量赋值及回归分析结果

变量	赋值及量化方法	β 值	s_x	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
因变量 预后	有效=1;无效=0						
自变量 年龄(岁)	<40=1;40~49=2;50~59=3;≥60=4	-0.12	0.21	0.29	0.59	0.89	0.59, 1.36
性别	男性=1;女性=2	1.72	0.68	6.51	0.01	5.60	1.49, 21.06
人工肝治疗次数(次)	1=1;2=2;3=3;4=4;5=5;6=6	-0.31	0.18	2.82	0.09	0.74	0.52, 1.05
灌流前 Child-Pugh 积分(分)	7=1;8=2;9=3;≥10=4	-1.20	0.30	16.47	0.00	0.30	0.17, 0.54
灌流前 TBil($\mu\text{mol/L}$)	<300=1;300~400=2;400~500=3;>500=4	-0.37	0.20	3.24	0.07	0.69	0.47, 1.03
平均 TBil 反弹率(%)	<-20=1;-20~0=2;0~20=3;20~50=4;>50=5	-1.56	0.34	20.93	0.00	0.21	0.11, 0.41

注:TBil:总胆红素, β :偏回归系数, s_x :标准误,OR:优势比,95%CI:95%可信区间

2.5 多因素回归分析(表 3):对单因素 logistic 回归分析结果中有统计学意义的 3 个因素进行多因素 logistic 回归分析(采用向后逐步法,选入标准为 0.10,剔除标准为 0.15),结果性别和平均 TBil 反弹率 2 个因素进入回归方程,两者的偏回归系数 β 值分别为 5.35 和 -2.82($\chi^2=64.42, P=0.000$),提示性别和平均 TBil 反弹率是 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗重度黄疸预后的独立影响因素,女性和低平均 TBil 反弹率的患者预后较好,男性和高平均 TBil 反弹率的患者预后较差。在 51 例预后有效的患者中,用 logistic 回归预测有 46 例预后有效,正确率为 90.2%;在 27 例预后无效的患者中,用 logistic 回归预测有 24 例预后无效,正确率为 88.9%;总正确率为 89.7%。

表 3 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗慢性肝性重度黄疸患者预后的多因素 logistic 回归分析结果

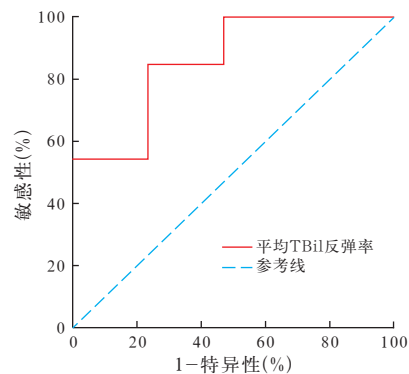
自变量	β 值	s_x	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
性别	5.35	1.57	11.57	0.001	209.48	9.64, 4554.47
平均 TBil 反弹率	-2.82	0.69	16.82	0.000	0.06	0.02, 0.23
常数	2.35	1.46	2.60	0.107	10.51	

注:TBil:总胆红素, β :偏回归系数, s_x :标准误,OR:优势比,95%CI:95%可信区间;空白代表无此项

2.6 平均 TBil 反弹率预测灌流治疗无效的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析(图 1):以平均 TBil 反弹率对预后无效的预测结果构建 ROC 曲线,其曲线下面积(AUC)为 0.90(0.82,0.97),相应的预测预后无效的敏感性为 66.7%,特异性为 100.0%;取敏感性和特异性之和最大时所对应的平均 TBil 反弹率值为最佳截断点,平均 TBil 反弹率高于 29.5%,提示预后不良。

3 讨论

重度黄疸经常是各型慢性肝病的严重或终末期表现,胆红素是一种内源性毒素,过高的胆红素会引起多器官的损害,因此,清除胆红素是一项重



注:TBil:总胆红素,ROC 曲线:受试者工作特征曲线
图 1 平均 TBil 反弹率预测 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗慢性肝性重度黄疸患者预后无效的 ROC 曲线分析

要的研究课题^[7-8]。人工肝支持系统已被证明对慢性重型乙型肝炎具有良好的临床治疗效果^[9-10]。血浆灌流是用树脂灌流器吸附清除患者血液中某些内源性或外源性毒物,达到净化血液的一种治疗方法,其常用的吸附剂有活性炭、炭化树脂和树脂等,其中树脂在清除胆红素、胆汁酸等方面效果明显。

本院将 HB-H-6 树脂血浆灌流用于临床治疗高胆红素血症已经有 5 年以上的时间,对胆红素、胆汁酸、内毒素及炎症细胞因子等有明显吸附效果,在血浆胆红素及胆汁酸的清除、梗阻性黄疸术前减黄治疗及清除腹水、胆红素等方面取得了明显的治疗效果^[1-8,11]。本课题组前期研究显示,单次 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗对血清间接胆红素(IBil)的吸附能力略强于吸附 TBil 及直接胆红素(DBil)。初始 TBil 水平越高,吸附效果越好,尤其对初始血清 TBil 水平在 200 $\mu\text{mol/L}$ 以上的吸附效果显著,无明显不良反应^[12]。

尽管 HB-H-6 树脂吸附胆红素血浆灌流器可以高效降低血液中胆红素水平,但是对于其治疗重度黄疸预后影响因素的研究尚未见报道。本研究旨在探讨 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗重度黄疸预后的影响因素,单因素 logistic 回归分析显示:性别、灌

流前 Child-Pugh 积分及平均 TBil 反弹率是影响预后的 3 个因素。进一步行多因素 logistic 回归分析显示, HB-H-6 树脂血浆灌流疗效与年龄、人工肝治疗次数、灌流前 Child-Pugh 积分、灌流前 TBil 等均无关系;而性别和平均 TBil 反弹率是影响 HB-H-6 树脂血浆灌流疗效的独立因素,两者偏回归系数 β 值分别为 5.35 和 -2.82。平均 TBil 反弹率越高,患者预后越差,平均 TBil 反弹率高于 29.5%提示预后不良,与文献报道的血浆置换后 TBil 反弹率在 30%~40%以上者疗效较差的结果^[13]相似。本研究中无效组平均 TBil 反弹率、灌流前 Child-Pugh 积分和灌流前 TBil 水平均明显高于有效组,而己知治疗前 Child-Pugh 积分和 TBil 水平与病情的严重程度密切相关,说明肝功能损害程度严重,平均 TBil 反弹率越高,预后就越差。本组患者人均接受 HB-H-6 树脂吸附胆红素血浆灌流治疗(3.31 ± 1.36)次,结合平均治疗次数和平均 TBil 反弹率,我们认为接受 3 次以上、每次 TBil 反弹率在 29.5%以上的患者,单纯依靠 HB-H-6 树脂血浆灌流继续治疗疗效可能欠佳,需要及早联合或更换其他治疗方法如肝移植等,以避免延误病情或造成医疗资源的浪费。本组资料显示女性患者预后相对较好,可能与女性自身免疫性肝病患者比例较大,而男性乙型肝炎及原发性肝癌患者比例较大有关,但这个结论尚需进一步扩大病例数来进一步研究证实。

综上,本研究结果显示,性别及平均 TBil 反弹率是 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗重度黄疸预后的独立影响因素,平均 TBil 反弹率越高,患者预后越差,为临床医师合理应用 HB-H-6 树脂血浆灌流进行人工肝治疗提供帮助。

参考文献

- [1] 李涛,杜智,回建峰,等. HB-H-6 树脂血浆灌流吸附胆红素的动物实验. 中国血液净化,2002,1:10-13,17.
- [2] 李涛,杜智,袁萍,等. HB-H-6 树脂血浆灌流治疗重度黄疸初步临床研究. 生物医学工程与临床,2006,10:367-369.
- [3] 赵继红,王冰月,田洁,等. 应用血浆灌流吸附联合血液滤过技术治疗重症肝炎的临床探讨. 中国血液净化,2006,5:82-84.
- [4] 杜智,李涛,袁萍,等. HB-H-6 树脂血浆灌流吸附胆红素用于胰头癌伴重度黄疸术前准备的临床初试. 中华肝胆外科杂志,2004,10:270-272.
- [5] 李涛,杜智,袁萍,等. 用 HB-H-6 树脂血浆灌流治疗重度黄疸临床研究. 中国血液净化,2009,8:264-266.
- [6] 李隽,李涛,萧时湘,等. 树脂吸附结合光照清除腹水胆红素的临床观察. 生物医学工程与临床,2008,12:478-481.
- [7] 田爽,李涛,骆力群,等. 用 HB-H-7 树脂吸附血浆内毒素和炎症细胞因子的体外实验研究. 中国危重病急救医学,2009,21:179-182.
- [8] 刘树业,宋继昌,李涛,等. 吸附树脂降低胆酸的动物实验研究. 中国生物医学工程学报,2000,19:232-235.
- [9] 周再生,叶晴,吴素红,等. 不同类型非生物人工肝治疗重型乙型肝炎疗效观察. 中国危重病急救医学,2005,17:45.
- [10] 席玉红,杨靖华,王红霞. 血液灌流配合血浆置换治疗慢性重型肝炎的临床观察. 中国危重病急救医学,2006,18:366.
- [11] 宋树芬,陈美珠. 血浆置换联合 HB-H-6 树脂血浆吸附治疗慢性肝炎重度黄疸临床观察. 生物医学工程与临床,2010,14:212-214.
- [12] 向慧玲,韩涛,杜智,等. HB-H-6 树脂吸附胆红素血浆灌流治疗慢性肝病重度黄疸适用范围. 生物医学工程与临床,2011,15:456-460.
- [13] 麦峻婷,江元森,庄鹏,等. 人工肝治疗后总胆红素反弹率影响因素的多重回归分析及预后相关性分析. 广东医学,2005,26:1211-1213.

(收稿日期:2012-02-29)

(本文编辑:李银平)

·学术活动预告·

《中国危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文通知

《中国危重病急救医学》杂志编辑委员会与天津生物化学制药有限公司拟于 2012 年共同举办《中国危重病急救医学》杂志天津生化杯有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

- 1 征文内容:有关注射用氯化可的松琥珀酸钠在急诊、危重症领域的临床应用经验总结和基础研究。可为论著或病例报告形式,具体书写要求和格式请参考本刊稿约(刊登于每年第 1 期第 63-64 页和第 7 期第 447~448 页),以及在本刊刊出的论著和病例报告类论文。
- 2 首次征文时间:2012 年 4 月开始,2012 年 8 月 30 日截至。
- 3 征集方式:稿件请以“第一作者姓名+论文题目”命名,发送至 cccm@em120.com 或 tjbp-xueshuzu@163.com,邮件主题请注明“琥珀氢可征文”。本活动只接受电子邮件投稿。
- 4 注意事项:①尚未公开发表的论文;②内容须具有科学性、先进性和实用性,数据须准确无误;③为方便联系,稿件上请注明:单位、地址、邮编、电话、邮箱以及所有作者姓名。
- 5 评审办法:征文结束后由本活动专家委员会对征文进行评审,论文第一作者视为获奖者,获奖名单刊登于《中国危重病急救医学》杂志上。
- 6 奖项设置:一等奖 2 名,赞助参加国际重要学术会议 1 次;二等奖 3 名,赞助参加国内重要学术会议 1 次;三等奖 5 名,赞助参加省内学术会议 1 次;凡参与者均可获得精美纪念礼品 1 份。
- 7 联系人:徐津鹏;电话:022-24891391,13820882016。