

## • 论著 •

## 中间型人工肝对重型肝炎肝功能支持的效果评价

何念海 王英杰 刘俊 李佳佳 刘国栋 王宇明

**【摘要】 目的** 评价中间型人工肝支持方法——血浆置换对重型肝炎肝功能的支持效果和安全性。**方法** 对 17 例重型肝炎患者进行血浆置换治疗,观察治疗前后患者临床症状、体征变化,比较治疗前后肝、肾功能,血常规,凝血酶原时间(PT)和凝血酶原活动度(PTa)变化。**结果** 血浆置换治疗后,患者的临床症状均有不同程度改善,总有效率为 58.8%,最终存活率仅为 11.8%。检测指标中转氨酶、总胆红素、凝血酶原时间、凝血酶原活动度和总蛋白治疗前后差异均有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );血尿素氮、血肌酐和血常规各指标治疗前后差异均无显著性( $P$  均  $> 0.05$ );而且不良反应较轻。**结论** 中间型人工肝对重型肝炎患者肝功能有肯定的支持效果。

**【关键词】** 肝炎,重型; 血浆置换; 人工肝; 肝支持

**中图分类号:** R512.6; R459.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-0603(2004)01-0006-03

**Effects evaluation of middle mode artificial liver in treatment of severe hepatitis** HE Nian-hai\*, WANG Ying-jie, LIU Jun, LI Jia-jia, LIU Guo-dong, WANG Yu-ming. \* Research Institute of Infectious Disease, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of middle mode artificial liver —— plasma pheresis in treatment of severe hepatitis. **Methods** Seventeen patients with severe hepatitis were treated with plasma pheresis. The results of liver function, renal function, blood routine, prothrombin time (PT), prothrombin time activity (PTa) before and after the treatment were analyzed. All patients were observed closely. **Results** Symptoms of patients treated with plasma pheresis were improved, and the total effective rate reached 58.8%, but the survival rate was only 11.8%. Compared with those before the therapy, there were significant differences in aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin, PT, PTa and total protein level after treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The side-effects were mild. **Conclusion** Middle artificial liver is effective in the treatment of severe hepatitis.

**【Key words】** severe hepatitis; plasma exchange; artificial liver; liver support

**CLC number:** R512.6; R459.5 **Document code:** A **Article ID:** 1003-0603(2004)01-0006-03

重型病毒性肝炎所致肝衰竭的治疗一直是临床棘手的问题,早期的非生物型人工肝已广泛应用于临床,但其疗效各家报道出入较大。为客观评价非生物人工肝的疗效,我们观察了中间型人工肝——血浆置换对重型肝炎肝衰竭的支持效果。报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例资料:** 17 例由重型病毒性肝炎所致的肝衰竭患者均为我科 1999 年 1 月—2000 年 11 月住院者,其中男 15 例,女 2 例;年龄 23~63 岁,平均 40.8 岁;诊断符合全国病毒性肝炎会议制订的重型病毒性肝炎肝衰竭诊断标准<sup>[1]</sup>,均为慢性重型肝炎;重型肝炎肝衰竭早期 1 例,中期 6 例,晚期 10 例;单

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30027001)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学附属西南医院全军感染病研究所

作者简介:何念海(1965-),男(汉族),四川省遂宁市人,医学博士,副教授,副主任医师,主要从事儿童感染病及人工肝研究,获军队科技进步二等奖 1 项,三等奖 2 项,发表论文 40 余篇,现任全军及重庆市儿科专业委员会委员。

通讯作者:王英杰(023)68754475-8062

纯乙型肝炎病毒(HBV)感染 13 例,HBV 合并丁型肝炎病毒(HDV)感染 2 例,HBV 合并甲型肝炎病毒(HAV)感染 1 例,肝炎病毒标志全阴性 1 例;治疗前并发肝性脑病 11 例,肝肾综合征 3 例,自发性腹膜炎 5 例,感染性休克 1 例,消化道出血 1 例。

**1.2 治疗方法:** 在 HSZ 2000 型人工肝治疗仪计算机控制系统中,选择血浆置换治疗程序。将血液以 60~80 ml/min 的速度从患者体内引出,通过血浆分离器将分离出的血浆弃去,血流与经另一通路以 30~50 ml/min 速度输入的新鲜冰冻血浆混合后进入患者体内,严格控制出入量的平衡。置换过程持续 1.5~3.0 h,置换血浆量 2 500~3 000 ml。结束后用白蛋白注射液 50 ml、生理盐水 100 ml 自输液管中灌入,将血液回流患者体内。同时注入等量的鱼精蛋白中和肝素,使患者凝血时间正常化。治疗次数为 1~4 次,共计治疗 36 次,平均 2.1 次。

**1.3 指标检测:** 分别采集每次治疗开始前和治疗结束后血浆标本,检测肝、肾功能及凝血酶原时间

(PT)、凝血酶原活动度(PTa)、血常规。

1.4 疗效判定:参照文献[2]提出的综合方法评价和判定其疗效。①显效:治疗结束后患者乏力、纳差等中毒症状明显减轻,黄疸、腹水等体征明显减轻,肝性脑病明显改善,肝功能检测总胆红素(TB)下降 50%,PT 缩短 4~6 s 以上。②有效:治疗结束后患者乏力、纳差、腹胀等中毒症状减轻或有所改善,黄疸减轻,腹水减少,肝性脑病改善或好转,TB 下降 30%,PT 缩短 2~4 s 以上。③无效:治疗结束后患者症状、体征无明显改善,TB 虽下降,但 PT 无缩短,甚至继续延长,或肝性脑病无变化,或患者病情继续按自身发展规律加重甚至恶化。

1.5 结果分析及统计学处理:检测数据均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,同组治疗前后两两比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效:治疗后显效率为 11.8%(2/17),有效率为 47.1%(8/17),总有效率为 58.8%(10/17);最终转归仅 2 例存活,存活率 11.8%;死亡 9 例,6 例因病情恶化或经济原因而自动出院(后死亡);在存活的 2 例中,早期患者 1 例,中期患者 1 例。

2.2 实验室指标:

2.2.1 肝功能变化:治疗后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、TB、间接胆红素(DB)及总蛋白(TP)治疗后下降,差异有显著性(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),总胆汁酸(TBA)治疗后也有下降,但差异无显著性(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 17 例患者治疗前后肝功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison on liver function of 17 patients between before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                                          | 治疗前值            | 治疗后值            | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------|------------|
| ALT(nmol·s <sup>-1</sup> ·L <sup>-1</sup> ) | 2 047.1±1 925.4 | 1 180.2±1 447.0 | 2.040      | <0.05      |
| AST(nmol·s <sup>-1</sup> ·L <sup>-1</sup> ) | 2 462.2±1777.0  | 1 588.7±1 360.3 | 2.214      | <0.05      |
| TB(μmol/L)                                  | 488.3± 189.9    | 300.6± 135.9    | 4.596      | <0.01      |
| DB(μmol/L)                                  | 244.4± 100.0    | 153.7± 73.6     | 4.152      | <0.01      |
| TP(g/L)                                     | 65.1± 9.2       | 57.7± 9.8       | 3.168      | <0.01      |
| TBA(μmol/L)                                 | 177.4± 89.5     | 154.5± 87.7     | 0.764      | >0.05      |

2.2.2 PT 和 PTa 变化:治疗后患者的凝血功能明显改善,治疗后 PT 平均下降了 5.72 s(29.46 s 比 23.74 s, *t* = 1.713, *P* < 0.05),PTa 平均升高了 8.42%(23.73% 比 32.15%, *t* = 2.338, *P* < 0.05)。

2.2.3 肾功能和血常规变化:17 例患者治疗前后电解质无明显变化;血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)治疗前后差异无显著性(*P* 均 > 0.05);治疗前后白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)和血小板(PLT)差异均无显著性(*P* 均 > 0.05)。

表 2 17 例患者治疗前后肾功能及血常规变化比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 2 Comparison on renal function and blood routine test of 17 patients between before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                        | 治疗前值      | 治疗后值      | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------|-----------|-----------|------------|------------|
| 肾功能                       |           |           |            |            |
| BUN(mmol/L)               | 6.9± 2.7  | 8.2± 3.8  | 1.643      | >0.05      |
| SCr(μmol/L)               | 84.0±24.3 | 86.6±33.3 | 0.179      | >0.05      |
| 血常规                       |           |           |            |            |
| WBC(×10 <sup>9</sup> /L)  | 9.8± 7.2  | 8.9± 4.1  | 0.664      | >0.05      |
| RBC(×10 <sup>12</sup> /L) | 2.9± 0.9  | 2.7± 0.9  | 1.232      | >0.05      |
| Hb(g/L)                   | 90.2±24.1 | 82.4±24.4 | 1.337      | >0.05      |
| PLT(×10 <sup>9</sup> /L)  | 85.3±41.8 | 98.7±94.6 | 0.756      | >0.05      |

2.3 不良反应:治疗中有 3 例患者发生不良反应 3 次。其中皮肤瘙痒、皮疹 1 次;溶血反应 1 次;输液反应 1 次。所有不良反应经对症处理后症状都缓解,未影响治疗的继续进行。

3 讨论

研究报道均证实,单用血浆置换清除胆红素等效果明显优于血液吸附,故国内外临床更多选用的是血浆置换。血浆置换通过分离肝衰竭患者血浆,代之以正常新鲜血浆,从而去除毒性物质(尤其是与蛋白结合的毒性物质),同时也补充了人体必需的一些物质,如凝血因子、白蛋白、免疫球蛋白(Ig)分子等,达到改善肝脏微环境,促进肝细胞再生、肝功能恢复的治疗目的<sup>[3]</sup>。本组患者进行血浆置换治疗,总有效率为 58.8%,然而最终生存率仅 11.8%,这与国外 Iwai 等<sup>[4]</sup>报道的血浆置换治疗急性肝衰竭的疗效较一致,但与国内文献报道的结果<sup>[5]</sup>出入较大。考虑其主要原因可能与本组患者的病情较重、多为中晚期慢性重型肝炎肝衰竭有关,此外,也可能与本组患者治疗次数较少有一定关系。尽管本组患者的最终预后不尽如人意,但治疗结束后患者临床症状都有不同程度短时缓解,肝功能亦明显改善,说明血浆置换这种中间型人工肝对重型肝炎肝衰竭的治疗具有暂时性支持作用。虽然血浆置换从理论上讲是比较完整的肝脏替代疗法,疗效也已得到肯定,但治疗需大量血浆,成本很高,且易发生血液传播性疾病感染,同时置换会去除促肝细胞生长物质,可能影响肝细胞再生及远期疗效,大量血浆丢失后如补充不足可致血浆蛋白含量下降。Eguchi 等<sup>[6]</sup>用全血置换肝衰竭鼠模型,发现其肝细胞再生受抑制,置换的冰冻血浆中含有大量的枸橼酸盐,输入体内不仅使不良反应发生率增高,而且会影响肝细胞的能量代谢和肝细胞再生。如何克服上述不足是摆在血液净化与人工肝研究者面前的重要课题之一。

参考文献:

1 中华医学会传染病分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.

- 2 王英杰,王宇明,何念海,等.混合生物人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎的初步研究[J].中华传染病杂志,2002,20(1):14-16.
  - 3 Hughes R D, Nagaki M, Sheron N, et al. Artificial liver support in acute liver failure: are view of studies at King's [J]. Artif Organs, 1992, 16: 167-170.
  - 4 Iwai H, Nagaki M, Naito T, et al. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure[J]. Crit Care Med, 1998, 26: 873-876.
  - 5 何金秋,陈川英,邓见廷,等.人工肝支持系统治疗重症肝炎临床研究[J].中国危重病急救医学,2000,12(2):105-108.
  - 6 Eguchi S, Sugiyama N, Kawazoe Y, et al. Total blood exchange suppresses the early stage of liver regeneration following partial hepatectomy in rats[J]. Artif Organs, 1998, 22: 847-853.
- (收稿日期:2003-06-02 修回日期:2003-07-31)  
(本文编辑:李银平)

## • 经验交流 •

# 106 例急性毒鼠强中毒患者的急救探讨

程玉枝 陈波增

【关键词】 毒鼠强; 中毒,急性; 综合救治

中图分类号:R595.4 文献标识码:B 文章编号:1003-0603(2004)01-0008-01

毒鼠强化学名称为四亚甲基二砷四胺,其商品名包括三步倒、闻到死、四二四、没命鼠等,是一种高效、剧毒、惊厥型杀鼠剂。我科 1999 年 8 月—2002 年 8 月间使用综合措施救治急性毒鼠强中毒患者 106 例,疗效满意,报告如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料:106 例中男 67 例,女 39 例,年龄 2~78 岁,平均(28.7±7.0)岁;经对可疑毒物、呕吐物、胃内容物送检和定性分析,证实其内含有毒鼠强成分。中毒途径均为胃肠道吸收中毒,其中误服 16 例,自杀 56 例,他人投毒 34 例。发病时间:食后至症状出现的间隔时间最短为 10 min,多数在进食后 30 min 发病,时间最长的 1 例因服药时连塑料包装袋未开口一起吞服,故发病时间为 9 h。

1.2 临床表现:根据症状与体征对患者进行分度:①轻度中毒:头疼、头晕、恶心、呕吐、腹痛等症状,无抽搐及意识障碍,无明显神经系统定位体征。②中度中毒:在轻度的基础上有抽搐和一过性意识丧失,有时出现谵忘、烦躁、幻听、幻视等精神症状。③重度中毒:在中度的基础上有频繁持续性抽搐状态,持续意识丧失,发生呼吸、循环和肝、肾等功能障碍。根据上述标准,本组轻度中毒 26 例,中度中毒 48 例,重度中毒 32 例。

1.3 辅助检查:54 例头颅 CT 检查者均未见异常。心电图检查:62 例为窦性心

动过速,29 例窦性心动过缓,15 例心电图正常。54 例脑电图检查者均异常,表现为基本节律变慢,部分患者呈中、长程发放的棘波、棘慢波。血、尿常规,肝、肾功能,血清电解质检查,轻度中毒基本正常;中度、重度中毒出现白细胞增高,尿素氮增高,肝功能损害,心肌酶谱增高。

1.4 救治措施及转归:确诊后立即进行催吐洗胃和插管洗胃,必要时反复洗胃(因初诊误诊未洗胃 7 例),并予以导泻。使用可能有效的解毒剂,如二巯基丙磺酸钠(DMPS)<sup>[1]</sup>加维生素 B<sub>6</sub>(VitB<sub>6</sub>)。同时采用对症治疗,如止痉、减轻脑水肿、补液、维持水和电解质及酸碱平衡、静脉营养、保护肝功能、营养心肌等。中、重度患者应用血液净化治疗。转归:治愈 102 例;死亡 4 例,病死率为 3.67%。1 例因最初对本病认识不足,措施不得力而死亡;2 例因顽固性抽搐无法控制而死亡;1 例因来院时间过迟,抽搐时间长,并发症多而死亡。

## 2 讨论

毒鼠强致惊厥作用为拮抗 γ-氨基丁酸(GABA),兴奋中枢神经和周围神经节,阻断抑制神经递质对神经元的作用,而产生强直性的痉挛和惊厥<sup>[2]</sup>。

DMPS 对毒鼠强中毒的解毒机制不详,是否通过与毒鼠强竞争 GABA 受体而恢复正常生理功能或是有神经肌肉接头递质传递的双向调节作用,有待进一步探讨。

大剂量 VitB<sub>6</sub> 联合 DMPS 使用对解除毒鼠强中毒的抽搐较单用 DMPS 效果好,其作用机制有待进一步探讨。

关于镇静剂的应用,我们认为必须早期足量应用,尽快控制抽搐,减轻缺血、缺氧是抢救的关键。

据文献报道,毒鼠强属小分子环状结构,相对分子质量为 240.27,与血浆蛋白结合率低,溶于有机溶剂,微溶于水。采用血液净化疗法可以清除毒物。中毒早期应首选血液灌流<sup>[3]</sup>。血浆置换不仅可以清除毒物,而且可以清除体内的炎性介质,减轻各脏器损害,防止多脏器衰竭的发生<sup>[4]</sup>,但二者疗效差异还有待进一步临床验证。

毒鼠强中毒的主要症状如抽搐、精神症状与氟乙酰胺中毒相似,临床上不易鉴别,应采取中毒者呕吐物、血、尿等标本进行检测,但基层医院不易做到,故建议对分辨不清者,可先给予乙酰胺治疗,以免延误氟乙酰胺中毒的治疗时机。同时还应与原发性癫痫、精神病、脑血管病抽搐及血糖过低所致抽搐相鉴别。

## 参考文献:

- 1 熊致明,徐永前,罗仙桃,等.二巯基丙磺酸钠抢救急性毒鼠强中毒临床研究[J].中国危重病急救医学,2002,14(7):439.
- 2 宁工江.常见毒物急性中毒的简易检验与急救[M].第 1 版.北京:军事医学科学出版社,2000.280.
- 3 宋越红,龚智峰.血液灌流救治重症毒物中毒疗效观察[J].中国危重病急救医学,1999,11(5):303.
- 4 石家驷.372 例急诊“120”患者抢救分析[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(4):232-234.

(收稿日期:2003-10-24  
修回日期:2003-11-18)

(本文编辑:李银平)

作者单位:034000 山西省忻州市人民医院

作者简介:程玉枝(1953-),女(汉族),山西省五台县人,副主任医师。