

# 人工肝血浆胆红素吸附治疗重症乙型病毒性肝炎患者的临床疗效观察

郭建英<sup>1</sup> 陈冷忻<sup>2</sup> 杨蕊西<sup>2</sup> 阮军<sup>2</sup> 刘茗心<sup>2</sup> 寇国先<sup>2</sup>

<sup>1</sup>绵阳市中心医院呼吸科, 四川绵阳 621000; <sup>2</sup>绵阳市中心医院感染科, 四川绵阳 621000

通信作者: 寇国先, Email: 854505708@qq.com

**【摘要】** 目的 观察人工肝血浆胆红素吸附治疗对重症乙型病毒性肝炎(乙肝)患者临床疗效的影响。方法 采用回顾性研究方法,收集 2015 年 8 月至 2017 年 8 月在绵阳市中心医院感染科住院的重症乙肝行人工肝血浆胆红素吸附治疗 120 例患者的临床资料,其中肝硬化组 68 例,非肝硬化组 52 例。收集患者行人工肝血浆胆红素吸附治疗前后肝功能、凝血功能等指标;比较重症乙肝非肝硬化组与肝硬化组患者丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、球蛋白(Glo)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、总胆红素(TBil)、间接胆红素(IBil)、总胆汁酸(TBA)水平及下降率的差异。**结果** 人工肝血浆胆红素吸附治疗后患者 ALT、AST、ALP、LDH 均较治疗前明显下降[ALT(U/L): 138.8±26.2 比 993.4±185.2, AST(U/L): 121.7±119.9 比 798.7±226.8, ALP(U/L): 129.7±8.1 比 178.9±14.1, LDH(μmol/L·s<sup>-1</sup>·L<sup>-1</sup>): 4.50±0.32 比 8.15±1.75, 均 P<0.05]; PTA 较治疗前明显升高[(43.2±25.6)% 比 (30.0±16.1)%, P<0.05]。治疗后非肝硬化组患者 ALP、TBil、TBA 下降率均明显高于肝硬化组(ALP: 34.20% 比 17.80%, TBil: 39.10% 比 18.10%, TBA: 30.70% 比 5.00%, P<0.05), PTA 升高率也明显高于肝硬化组(52.50% 比 25.10%, P<0.05)。**结论** 人工肝血浆胆红素吸附治疗重症乙肝特别是早期非肝硬化患者疗效良好。

**【关键词】** 人工肝; 血浆胆红素吸附; 重症乙型病毒性肝炎; 肝硬化; 丙氨酸转氨酶; 胆红素

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.015

## Observation on efficacy of artificial liver plasma bilirubin adsorption for treatment of patients with severe hepatitis B

Guo Jianying<sup>1</sup>, Chen Lingxin<sup>2</sup>, Yang Ruixi<sup>2</sup>, Ruan Jun<sup>2</sup>, Liu Mingxin<sup>2</sup>, Kou Guoxian<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiration, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Disease, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China

Corresponding author: Kou Guoxian, Email: 854505708@qq.com

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical efficacy of artificial liver plasma bilirubin adsorption for treatment of patients with severe viral hepatitis B (HBV). **Methods** A retrospective study was conducted, the 120 patients with severe HBV B and their historical data of having undergone treatment of artificial liver plasma bilirubin adsorption admitted to Department of Respiration of Mianyang Central Hospital from August 2015 to August 2017 were collected, and there were 68 cases in the cirrhotic group and 52 cases in the non-cirrhotic group. The indexes of liver function and coagulation function before and after the treatment of artificial liver plasma bilirubin adsorption were collected; the differences of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamine transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), total protein (TP), albumin (Alb), globulin (Glo), prothrombin time (PT), prothrombin activity (PTA), total bilirubin (TBil) and indirect bilirubin (IBil), total bile acid (TBA), etc were compared between cirrhotic group and the severe hepatitis B non-cirrhotic group. **Results** The levels of ALT, AST, ALP, LDH after artificial liver plasma bilirubin adsorption therapy were lower than those before the treatment [ALT (U/L): 138.8±26.2 vs. 993.4±185.2, AST (U/L): 121.7±119.9 vs. 798.7±226.8, ALP (U/L): 129.7±8.1 vs. 178.9±14.1, LDH (μmol·L<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>·L<sup>-1</sup>): 4.50±0.32 vs. 8.15±1.75, all P<0.05], PTA was higher than that before the treatment [(43.2±25.6)% vs. (30.0±16.1)%, P<0.05]. After the treatment, the decline rate of ALP, TBil, and TBA of non-cirrhotic group was higher than those in cirrhotic group (ALP: 34.20% vs. 17.80%, TBil: 39.10% vs. 18.10%, TBA: 30.70% vs. 5.00%, P<0.05), the elevation rate of PTA in non-cirrhotic group was also higher than that in cirrhotic group (52.50% vs. 25.10%, P<0.05). **Conclusion** Artificial liver plasma bilirubin adsorption therapy is effective for treatment of patients with severe HBV B, particularly the effect being good on the early severe viral HBV B non-cirrhotic group.

**【Key words】** Artificial liver; Plasma bilirubin adsorption; Virus hepatitis B, severe; Cirrhosis; Alanine aminotransferase; Bilirubin

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.015

乙型病毒性肝炎简称乙肝,是由乙型肝炎病毒感染引起的慢性肝脏病变,乙肝的主要表现为乏力、食欲减退、恶心、厌食油腻、发热、黄疸等,一些感染者为无症状的病毒携带者,少数病例病程迁延转为慢性或发展为肝硬化甚至肝癌,严重者病情进展

迅速发展为重症肝炎<sup>[1-2]</sup>。重症乙肝是以大量肝细胞坏死为主要病理特点的一种严重肝脏疾病,可引起肝衰竭,是肝病患者死亡的主要原因之一<sup>[3]</sup>。目前乙肝主要采取保护肝细胞、促进肝细胞生长、退黄、抗病毒、补充白蛋白(Alb)及冰冻血浆、防治并

发症、营养支持等内科综合治疗和非生物性人工肝治疗。人工肝的主要作用是清除患者血液中的毒性物质和补充生物活性物质,治疗后可以使胆红素水平明显下降,凝血酶原活动度(PTA)升高,可为肝细胞再生提供时机与良好的外部环境<sup>[4-6]</sup>。近年来,人工肝治疗技术得到了长足的发展与临床大力的推广,胆红素吸附是一种特异性降低血浆胆红素水平的人工肝支持系统。邓莉等<sup>[7]</sup>采用人工肝胆红素特异性吸附结合保肝、对症支持治疗高胆红素血症患者疗效良好,同时密切观察并精心护理有利于减少并发症的发生,提高治疗有效率。本研究以绵阳市中心医院感染科就诊行人工肝血浆胆红素吸附治疗的患者为研究对象,探讨人工肝血浆胆红素吸附治疗的效果,为重症乙肝的治疗提供临床依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料:**选择2015年8月至2017年8月在绵阳市中心医院感染科住院的重症乙肝并行人工肝血浆胆红素吸附治疗的患者120例,所有患者均在内科综合治疗基础上行血浆置换和胆红素吸附(爱尔AR-350)。纳入研究患者均为男性;年龄22~64岁,平均(44.6±10.8)岁;肝硬化68例,非肝硬化52例。

**1.1.1 纳入标准:**患者行乙肝五项及肝功能检查均提示为乙肝;并符合以下特点:①有全身乏力、恶心、厌食油腻、皮肤及巩膜黄染、嗜睡、精神性格异常等症状和体征;②PTA<40%;③总胆红素(TBil)>171 μmol/L<sup>[8]</sup>;④相关临床资料完整。

**1.1.2 排除标准:**①人类免疫缺陷病毒(HIV)及其他嗜肝病毒重叠感染;②肝外梗阻原因引起的肝损害。

**1.1.3 伦理学:**本研究得到绵阳市中心医院伦理委员会支持,且受检者均知情同意。

## 1.2 资料收集

**1.2.1 临床资料:**收集患者病史及临床资料,包括

年龄、行人工肝血浆置换及胆红素吸附次数、电解质紊乱和置管处渗血发生率。

**1.2.2 实验室生化指标:**收集患者血细胞计数、血红蛋白(Hb)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、总蛋白(TP)、Alb、球蛋白(Glo)、TBil、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)、总胆汁酸(TBA)、凝血酶原时间(PT)、PTA等水平,比较患者治疗前后上述指标的差异和肝硬化与非肝硬化组实验室指标变化率。

**1.3 统计学方法:**使用SPSS 21.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;定性资料以例(率)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 人工肝血浆胆红素吸附治疗效果比较(表1):**治疗后患者ALT、AST、ALP、LDH、TP、Glo、TBil、IBil均较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$ );治疗后PTA较治疗前明显上升( $P < 0.05$ )。而治疗前后GGT、Alb、IBil、TBA、PT比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

**2.2 人工肝血浆胆红素吸附治疗对重症乙肝非肝硬化组与肝硬化组疗效差异的比较(表2):**非肝硬化组治疗后ALT、AST、GGT、ALP、TP、TBil、DBil、IBil、TBA的下降率均较肝硬化组高,LDH、Alb、Glo下降率均较肝硬化组低,但两组间仅ALP、TBil、TBA下降率比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。非肝硬化组PTA升高率较肝硬化组更显著( $P > 0.05$ )。

**2.3 重症乙肝非硬化组与肝硬化组人工肝次数、电解质紊乱及置管处渗血发生率比较(表3):**非肝硬化组行人工肝血浆胆红素吸附次数和发生电解质紊乱及置管处渗血发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

表1 120例重症乙肝行人工肝血浆胆红素吸附患者治疗前后实验室检查指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	LDH( $\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TP(g/L)	Alb(g/L)
治疗前	120	993.4±185.2	798.7±226.8	183.4±48.5	178.9±14.1	488.1±104.9	65.1±9.8	34.0±4.1
治疗后	120	138.8±26.2	121.7±119.9	112.5±27.8	129.7±8.1	269.3±18.9	58.3±11.5	33.7±5.0
$t$ 值		4.490	2.910	1.270	3.020	2.020	2.190	0.190
$P$ 值		0.001	0.005	0.210	0.004	0.049	0.034	0.846
组别	例数(例)	Glo(g/L)	TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	DBil( $\mu\text{mol/L}$ )	IBil( $\mu\text{mol/L}$ )	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )	PT(s)	PTA(%)
治疗前	120	31.4±8.2	356.8±157.7	254.1±116.3	102.6±57.8	219.1±86.7	28.1±10.9	30.0±16.1
治疗后	120	24.6±8.4	242.7±64.9	170.2±118.3	72.2±52.2	180.7±83.4	24.9±18.5	43.2±25.6
$t$ 值		2.850	2.450	2.480	1.920	1.570	0.730	-2.185
$P$ 值		0.007	0.018	0.017	0.062	0.124	0.471	0.034

表 2 重症乙肝非肝硬化组与肝硬化组实验室指标变化率比较

组别	例数 (例)	指标下降率(%)													
		ALT	AST	GGT	ALP	LDH	TP	Alb	Glo	TBil	DBil	IBil	TBA	PT	PTA
非肝硬化组	52	90.00	91.00	50.80	34.20	38.80	11.50	0.40	21.30	39.10	33.50	34.60	30.70	-22.60	-52.50
肝硬化组	68	83.90	77.70	42.10	17.80	52.70	9.50	2.50	22.10	18.10	32.40	29.50	5.00	-20.70	-25.10
$\chi^2$ 值		1.097	3.285	0.642	4.525	2.482	0.241	3.319	3.684	6.528	0.068	0.369	16.215	0.108	9.198
P 值		0.325	0.083	0.434	0.046	0.156	0.892	0.072	0.091	0.024	0.392	0.611	0.001	1.524	0.001

表 3 重症乙肝非肝硬化组与肝硬化组人工肝次数、电解质紊乱及置管处渗血发生率比较

组别	例数 (例)	人工肝次数 (次, $\bar{x} \pm s$ )	电解质紊乱 [% (例)]	置管处渗血 [% (例)]
非肝硬化组	52	2.00 ± 1.04	21.2 (11)	15.4 (8)
肝硬化组	68	1.67 ± 0.89	33.8 (23)	17.6 (12)

### 3 讨论

肝脏具有生物合成、转化、分泌代谢及解毒等功能,被称为机体最大的“化学工厂”<sup>[9]</sup>。重症乙肝的病理改变是乙肝病毒导致肝细胞大量坏死,出现肝脏功能衰竭,造成机体代谢严重紊乱与毒性物质大量堆积,导致肝细胞损伤进一步加重,肝细胞坏死加剧,影响残存肝细胞的再生<sup>[10-11]</sup>。血浆胆红素吸附是一种特异性降低胆红素水平、治疗重症肝炎的新型方法。胆红素吸附是通过体外循环装置,将与血细胞分离后的血浆流经对胆红素具有特异性结合能力的灌流器,从而达到降低胆红素的目的,是辅助治疗重症肝炎或肝衰竭相关疾病的方法<sup>[12]</sup>。其主要原理是应用代偿肝代谢、人工解毒以及合成功能等方法,稳定重症肝炎患者的内环境,为再生能力较强的肝细胞创造较良好的内环境,使患者肝功能逐渐恢复并为肝移植创造时机,同时有研究表明,人工胆红素吸附治疗可明显延长患者的生存时间<sup>[13]</sup>。

本研究显示,经人工肝血浆胆红素吸附治疗后,患者 ALT、AST、ALP、LDH、TP、Glo、TBil、DBil 均较治疗前明显下降。王云等<sup>[14]</sup>研究表明,行人工肝血浆胆红素吸附治疗后 ALT、AST、TBil 等的下降程度明显优于单纯人工肝血浆置换。本研究也表明,非肝硬化组 TBil 下降率和 PTA 上升率明显大于肝硬化组。表明人工肝血浆胆红素吸附治疗对于急性早期重症乙肝的疗效优于晚期,故对人工肝血浆胆红素吸附治疗时机的把握也是非常重要的。

综上所述,作为临床医生,在重症乙肝患者入院后应及时完善相关检查并评估患者肝功能受损和全身情况,同时积极与患者沟通解释人工肝血浆胆红素吸附治疗的重要性及预期效果,挽救患者生命,为后续生物性人工肝治疗创造时机。

### 参考文献

- [1] Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142 (4): 782-789. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.056.
- [2] 林雪松,刘威,毕秀格,恩替卡韦联合人工肝治疗慢性乙型肝炎重型肝炎临床分析[J]. *中国实用医药*, 2013, 8 (28): 181-183. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.28.146.
- [3] Lin XS, Liu W, Bi XG. Clinical analysis of entecavir combined with artificial liver in the treatment of chronic severe hepatitis B [J]. *China Pract Med*, 2013, 8 (28): 181-183. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.28.146.
- [4] Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future [J]. *Gut*, 2009, 58 (12): 1690-1702. DOI: 10.1136/gut.2008.175380.
- [5] Şenel S, Denizli F, Yavuz H, et al. Bilirubin removal from human plasma by dye affinity microporous hollow fibers [J]. *Separ Sci Technol*, 2002, 37 (8): 1989-2006. DOI: 10.1081/SS-120003056.
- [6] Chandry T, Sharma CP. Polylysine-immobilized chitosan beads as adsorbents for bilirubin [J]. *Artif Organs*, 1992, 16 (6): 568-576. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1992.tb00554.x.
- [7] Sentürk E, Esen F, Özcan PE, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications [J]. *J Clin Apher*, 2010, 25 (4): 195-201. DOI: 10.1002/jca.20238.
- [8] 邓莉,寇国先,曹冬梅.人工肝胆红素特异性吸附治疗对高胆红素血症患者的临床疗效总结及护理体会[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (4): 426-428. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.022.
- [9] Deng L, Kou GX, Cao DM. The clinical therapeutic effect and nursing experience of using artificial liver bilirubin specific adsorption for treatment of patients with hyperbilirubinemia [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (4): 426-428. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.022.
- [10] 林世德,罗亚文,苏毅,等.重型肝炎研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12 (1): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2009.01.029.
- [11] Lin SD, Luo YW, Su Y, et al. Research progress in severe hepatitis [J]. *J Clin Hepatol*, 2009, 12 (1): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2009.01.029.
- [12] 黄雪霞,吕建林,谭柳纯,等.人工肝治疗对肝衰竭患者生存期的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20 (6): 676-678. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.06.040.
- [13] Huang XX, Lyu JL, Tan LC, et al. Effect of artificial liver therapy on survival of patients with liver failure [J]. *Mod Digest Intervent*, 2015, 20 (6): 676-678. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.06.040.
- [14] 丛庆伟,朱英.人工肝支持系统治疗肝衰竭的研究进展[J]. *医学与哲学*, 2014, 35 (16): 70-73. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0772.2014.16.029.
- [15] Cong QW, Zhu Y. Research progress of artificial liver support system in treatment of liver failure [J]. *Med Philos*, 2014, 35 (16): 70-73. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0772.2014.16.029.
- [16] 甘玉萍.人工肝(血浆置换+胆红素吸附)联合治疗重型肝炎、肝功能衰竭的临床疗效[J]. *中国医药指南*, 2016, 14 (12): 141.
- [17] Gan YP. Clinical efficacy of artificial liver (plasmapheresis + bilirubin adsorption) in the treatment of hepatic failure in patients with severe hepatitis [J]. *Guide China Med*, 2016, 14 (12): 141.
- [18] 马德强,丁德平,张银华,等.人工肝血浆胆红素吸附治疗淤胆型戊型肝炎的疗效[J]. *肝脏*, 2015, 20 (11): 866-868. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.11.009.
- [19] Ma DQ, Ding DP, Zhang YH, et al. Effect of artificial liver plasma bilirubin adsorption in the treatment of cholestatic hepatitis E [J]. *Chin Hepatol*, 2015, 20 (11): 866-868. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2015.11.009.
- [20] Krisper P, Haditsch B, Stauber R, et al. *In vivo* quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation [J]. *J Hepatol*, 2005, 43 (3): 451-457. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.038.
- [21] 王云,戚应杰,岳莉,等.人工肝血浆置换与胆红素吸附联合治疗重症肝炎后患者肝功能及 HBV-DNA 水平变化[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14 (5): 643-644, 647. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.016.
- [22] Wang Y, Qi YJ, Yue L, et al. Changes of liver function and HBV-DNA level after artificial liver plasma exchange and bilirubin adsorption in combined treatment of patients with severe hepatitis [J]. *Lab Med Clin*, 2017, 14 (5): 643-644, 647. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.016.

(收稿日期: 2018-11-07)