

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

胡肖兵, 高洪波, 廖明儿, 何敏茹

(广州市第八人民医院重症肝病科, 广东 广州 510060)

【摘要】 目的 比较不同物理型人工肝支持治疗模式在慢性重型肝炎(慢重肝)早期救治中的疗效, 探索早期救治慢重肝的人工肝治疗有效模式。方法 120 例慢重肝患者均符合重型乙型肝炎早期的诊断, 按随机原则分为 4 组, 每组 30 例。治疗 1 组, 进行血浆置换, 每次置换血浆 3 000 ml; 治疗 2 组, 每次置换血浆 2 000 ml 后进行血浆吸附 2 h; 治疗 3 组, 每次进行血浆吸附 3 h; 治疗 4 组, 采用分子吸附再循环(MARS)治疗, 每次治疗 4 h, 均每周 2 次, 每次间隔 2~3 d, 连续治疗 2 周。比较治疗前后症状改善、黄疸消退与反弹、白蛋白与凝血酶原活动度的改变及不良反应的发生。结果 血浆置换组症状改善 27 例, 总胆红素(TBil)下降率为 51.8%, 反弹幅度为 14.4%~46.7%, 不良反应多; 减量血浆置换联合中性大孔树脂血浆吸附组症状改善 24 例, TBil 下降率为 62.2%, 反弹幅度为 2.8%~28.5%, 不良反应少; 单纯中性大孔树脂血浆吸附治疗组症状改善 16 例, TBil 下降率为 38.8%, 反弹幅度为 2.8%~6.8%, 不良反应少; MARS 治疗组症状改善 26 例, TBil 下降率为 60.1%, 反弹幅度为 7.8%~27.4%, 不良反应多, 且费用昂贵, 性价比不高。结论 减量血浆置换联合中性大孔树脂血浆吸附治疗慢重肝(早期)具有退黄效果好, 黄疸反弹小, 不良反应少的特点, 性价比较高, 是慢重肝早期救治较为合理的方式。

【关键词】 血浆置换; 血浆吸附; 分子吸附循环系统; 肝炎, 重型, 慢性

中图分类号: R256.4; R459.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)02-0117-03

Comparisons of effects of different types of physical artificial liver support system applied in treatment of patients with early stage of chronic severe hepatitis HU Xiao-bin, GAO Hong-bo, LIAO Ming-er, HE Min-ru. Department of Severe Hepatopathy, The Eighth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510060, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To compare the different types of physical artificial liver support system (ALSS) applied in the treatment of patients with early stage of chronic severe hepatitis in order to evaluate the therapeutic effect and look for the most effective one. **Methods** One hundred and twenty patients of chronic severe hepatitis B in early stage were randomly divided into 4 groups (each $n=30$). The patients in group 1 were treated by 3 000 ml plasma exchange; in group 2, by 2 000 ml plasma exchange combined with plasma adsorption for 2 hours; in group 3, only by plasma adsorption for 3 hours and in group 4, by molecular adsorbent re-circulating system (MARS). The observation time lasted for 2 weeks and the therapy twice a week, the interval between two times of treatment being 2-3 days. The improvement of symptoms, the fade away and rebound of icterus, the changes of albumin and prothrombin activity (PTA), side effects (anaphylaxis, hepatic encephalopathy, edema of conjunctiva, burp, fluid and electrolyte balance failure, changes of blood routine test and ammonia level, etc) were compared before and after the treatment. **Results** The symptoms of 27 cases in group 1 were improved, the rate of decrease of total bilirubin (TBil) of group 1 was 51.8% and the range of icterus rebound was 14.4% to 46.7% with comparatively more side effects. The symptoms of 24 cases of group 2 were improved, the rate of decrease of TBil in group 2 was 62.2% and the range of icterus rebound was 2.8% to 28.5% with comparatively less side effects. The symptoms of 16 cases of group 3 were improved, the rate of decrease of TBil in group 3 was 38.8% and the range of icterus rebound was 2.8% to 6.8% with less side effects. The symptoms of 26 cases of group 4 were improved, the rate of decrease of TBil in group 4 was 60.1% and the range of icterus rebound was 7.8% to 27.4% with comparatively more side effects, moreover the cost was higher than that in the other groups. **Conclusion** The method of reduced plasma exchange combined with plasma adsorption with macroporous resin used to cure chronic severe hepatitis at early stage has the characteristic of good effects for the fade away of icterus, little rebound of icterus and side effects. It is the reasonable method of artificial liver to cure the early stage of chronic severe hepatitis.

【Key words】 plasma exchange; plasma adsorption; molecular adsorbent re-circulating system; chronic severe hepatitis

我国是病毒性肝炎的高发区,目前,对重型肝炎的疗效仍然较差,病死率很高。虽然国内外都有学者认为肝病早期诊断和对于提高患者救治率及预后具有重要的意义^[1],对肝病患者实施早期人工肝支持治疗,在缩短病程、减少并发症的发生、阻断重型肝炎的恶化等方面起到积极的作用^[2]。但在我国,由于客观原因,能够得到早期诊治的患者仍然很少。随着各种人工肝技术的不断发展和完善,为重型肝炎的救治开辟了一条行之有效的救治方法。有专家提出,应在各型肝炎的早期阶段即采用人工肝支持治疗以期达到更好的治疗效价比^[3],同时分阶段选择适合的人工肝治疗模式^[4-5],并提供个体化治疗模式。目前对于慢性重型肝炎(慢重肝)的人工肝治疗,临床上可用血浆置换、血浆吸附、分子吸附再循环系统(MARS)等。但何种方式在早期应用更为合理,性价比更高,值得探讨。本研究主要目的是在慢重肝早期阶段应用不同人工肝模式进行治疗,比较各种治疗模式的疗效,以期探索出相对合理的人工肝治疗模式用于慢重肝早期的治疗,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准: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,考虑到胆红素等的“二室模型”因素,为更客观地进行比较,只选择符合慢性重型乙型肝炎早期诊断、起病 1 个月内、总胆红素(TBil)在 250~500 $\mu\text{mol/L}$ 、无明显并发症及非肝硬化基础的患者。

1.2 病例分组:选择 2006 年 1 月—2007 年 9 月符合入组条件的本院住院患者 120 例,其中男 81 例,女 39 例;年龄 27~51 岁,平均 32 岁。按随机原则分为治疗 1 组、治疗 2 组、治疗 3 组、治疗 4 组。治疗 1 组为血浆置换组,每次治疗均置换血浆 3 000 ml;治疗 2 组为减量血浆置换联合中性大孔树脂血浆吸附组,每次置换血浆 2 000 ml 后进行血浆吸附 2 h;治疗 3 组为中性大孔树脂血浆吸附组,每次进行血浆吸附 3 h;治疗 4 组采用 MARS 治疗,每次治疗 4 h。每组 30 例患者,4 组患者基本情况比较差异无统计学意义,有可比性。

1.3 治疗方法:4 组均给予常规护肝、促肝细胞生长、补充维生素等内科综合治疗,人工肝治疗后酌情

补充白蛋白(Alb)、凝血酶原复合物、纤维蛋白原或冷沉淀等;每周进行 2 次人工肝治疗,每次相隔 2~3 d,连续 2 周,共 4 次为 1 个疗程。行股静脉单腔管插管及肘静脉内瘘穿刺,建立引-回血血管通道。使用 Gambro AK200Ultra 血透机、MARS 人工肝机、HA330- I 中性大孔树脂血液灌流器。MARS 治疗时设定血流速为 120~200 ml/min,Alb 流速与血流速保持一致;透析液流速设定为 700 ml/min、温度 37 $^{\circ}\text{C}$, Na^+ 、 HCO_3^- 按血气分析结果按需设定;根据病情需要设定脱水量及静脉补钾。抗凝剂使用低分子肝素(诺易平),治疗结束时予鱼精蛋白中和。

1.4 观察项目:治疗及疗程前后症状的变化(分为消失、好转、无变化、加重);每次治疗前后检测血常规、肝功能、凝血指标、血氨、水电解质及酸碱平衡指标等;治疗中及治疗后观察有无过敏、肝昏迷、球结膜水肿等出现;治疗过程中观察体温、心率、心律、呼吸频率、血压的变化。

1.5 统计学方法:检测结果以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;分别采用 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 症状的变化:治疗周期结束后,治疗 1、2、3 和 4 组症状消失分别为 5、4、1 和 4 例,好转分别为 22、20、15 和 22 例;表明治疗 1、2 和 4 组症状改善(消失和好转)较治疗 3 组好,但各组间比较差异无统计学意义。

2.2 黄疸的消退与反弹(表 1):治疗前各组 TBil 水平差异无统计学意义。治疗 1、2、3 和 4 组患者经过 4 次治疗后,TBil 平均下降率分别为 51.8%、62.2%、38.8%和 60.1%,与治疗前比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。各组下降幅度依次排位治疗 2 组 $>$ 治疗 4 组 $>$ 治疗 1 组 $>$ 治疗 3 组。治疗 1 组出现 TBil 反弹情况最明显,上升幅度为 14.4%~46.7%,2 组为 2.8%~28.5%,3 组为 2.8%~6.8%,4 组为 7.8%~27.4%。

2.3 对细胞因子的清除效果(表 2):各治疗组对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)均有良好的清除效果,治疗 4 次后,治疗 1、2、3 和 4 组 TNF- α 下降率分别为 30.1%、48.0%、32.0%和 38.9%;IL-6 下降率分别为 30.9%、47.3%、31.0%和 48.2%。各组治疗前后比较差异均有统计学意义

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

表 1 4 组慢重肝患者 4 次治疗后 TBil 下降情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 1 次		第 2 次		第 3 次		第 4 次	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗 1 组	30	357 ± 91	231 ± 50	339 ± 70	255 ± 67	291 ± 65	185 ± 56	241 ± 69	172 ± 44 ^a
治疗 2 组	30	374 ± 97	256 ± 64	329 ± 74	279 ± 73	287 ± 74	201 ± 65	229 ± 72	141 ± 56 ^a
治疗 3 组	30	378 ± 92	319 ± 71	341 ± 68	292 ± 77	301 ± 66	263 ± 62	266 ± 58	234 ± 69 ^a
治疗 4 组	30	351 ± 88	244 ± 53	303 ± 62	229 ± 51	247 ± 69	178 ± 70	198 ± 51	140 ± 39 ^a

注:与本组第 1 次治疗前比较, ^a $P < 0.05$

表 2 4 组慢重肝患者第 4 次治疗后 TNF- α 及 IL-6 下降情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗 1 组	30	1 199.3 ± 678.0	838.8 ± 588.6 ^b	112.1 ± 20.0	77.4 ± 16.3 ^b
治疗 2 组	30	1 219.5 ± 725.7	633.9 ± 601.5 ^b	120.8 ± 16.2	63.6 ± 13.4 ^b
治疗 3 组	30	1 097.1 ± 522.9	745.5 ± 510.7 ^b	101.8 ± 13.4	70.2 ± 12.7 ^b
治疗 4 组	30	1 303.4 ± 813.4	796.1 ± 671.6 ^b	130.0 ± 17.2	67.2 ± 15.6 ^b

注:与本组治疗前比较, ^b $P < 0.01$

(P 均 < 0.01), 但各组间比较差异无统计学意义。

2.4 Alb 及凝血酶原活动度 (PTA) 变化 (表 3): 检测 4 组患者每次治疗前后的肝功能等指标。治疗 1 组治疗后血 Alb 显著提高 ($P < 0.01$), 治疗 2 组和 4 组均有所提高, 治疗 3 组略有下降, 但差异无统计学意义。治疗 1、2 和 4 组治疗后 PTA 显著提高 (P 均 < 0.01), 但 3 组间比较差异无统计学意义; 治疗 3 组治疗前后比较差异无统计学意义。

表 3 4 组慢重肝患者治疗前后 Alb 和 PTA 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Alb (g/L)		PTA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗 1 组	30	32.2 ± 3.1	38.5 ± 4.3 ^b	0.314 ± 0.077	0.501 ± 0.092 ^b
治疗 2 组	30	31.9 ± 3.3	33.1 ± 4.6	0.296 ± 0.085	0.482 ± 0.073 ^b
治疗 3 组	30	32.8 ± 2.9	30.5 ± 3.7	0.331 ± 0.062	0.335 ± 0.083
治疗 4 组	30	32.3 ± 3.7	32.7 ± 4.8	0.306 ± 0.070	0.492 ± 0.063 ^b

注:与本组治疗前比较, ^b $P < 0.01$

2.5 不良反应: 治疗过程中只有治疗 1、2 和 4 组出现了不良反应, 其中以寒颤、皮疹为主要表现的过敏反应依次为 22、13 和 29 例次, 以寒颤为主要表现总计 5 例次。

3 讨论

在本研究中, 慢重肝早期采用了 4 种方式人工肝治疗模式, 均取得了良好的治疗效果, 病情缓解, 黄疸减退, 未出现明显并发症。

3.1 单纯血浆置换: 单纯血浆置换对于缓解临床症状、每次治疗 TBil 清除率以及细胞因子清除率均有较好的疗效, 对改善肝功能也有明显的效果^[6], 但

TBil 反弹明显, 废弃血浆的同时也丢失了大量有用的生物活性物质, 不利于肝细胞的再生和肝功能的恢复。同时, 我国目前血浆紧缺, 不利于该技术的进一步开展。

3.2 单纯血浆吸附: 单纯血浆吸附所使用的中性大孔吸附树脂吸附容量有限, 且重型肝炎患者体内有大量种类繁多的毒素, 影响了其吸附效果^[7]。但此方法对症状的缓解有一定疗效, 虽然每次治疗的 TBil 清除率仅为 12.0%~15.6%, 但细胞因子清除效果较好, 且不需要补充新鲜血浆, 不损失体内生物活性物质, 费用合理, 有一定的临床推广价值。

3.3 血浆置换联合血浆吸附: 血浆置换联合血浆吸附结合了各自治疗方式的优点, 整体临床疗效满意, 清除 TBil 以及细胞因子效果均较好, 反弹也明显低于单纯血浆置换模式, 能够大量降低新鲜血浆用量, 有良好的性价比。

3.4 MARS: MARS 是目前国内外采用的比较先进的方法, 其临床疗效肯定、清除 TBil 以及细胞因子效果均较好^[8]。但需要大量的 Alb 溶液进行再循环, 费用非常昂贵, 性价比较低, 能承受的患者较少。

参考文献

- 段钟平. 人工肝脏治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 6.
- 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.
- Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options[J]. Blood Purif, 2002, 20(3): 252-261.
- 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.
- 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[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(6): 405.
- 沈建军, 王亚格, 顾炳权, 等. 重型肝炎患者血浆置换治疗前后肝功能的变化的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(2): 122.
- 胡肖兵, 周颖, 赵燕芹, 等. HA 中性大孔树脂血浆吸附治疗肝性脑病的疗效观察[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(6): 394-396.
- 罗红涛, 郭利民, 刘全妹, 等. 分子吸附再循环系统治疗多器官功能障碍的临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(8): 487-490.

(收稿日期: 2008-03-07)

(本文编辑: 李银平)