

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.015
文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0078-05

双重血浆分子吸附治疗肝衰竭的临床研究*

李荣华, 傅蕾, 黄燕, 黄宇琨, 蔡小芳, 刘芬, 彭仕芳

[中南大学湘雅医院 感染病科(病毒性肝炎湖南省重点实验室), 湖南 长沙 410008]

摘要: **目的** 评价双重血浆分子吸附(DPMAS)治疗肝衰竭的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析68例肝衰竭患者的病例资料, 根据其治疗方式不同分为DPMAS组(内科治疗联合DPMAS, 39例)和对照组(内科治疗组, 29例); 分析两组患者治疗前后的临床症状、体征以及血常规、肝肾功能、凝血功能等生化指标, 比较分析两组患者的总体疗效、不同病情分期和不同并发症的有效率, 记录相关的副作用。**结果** 与对照组相比, DPMAS组患者的临床症状好转, 总体有效率提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。DPMAS可有效改善早期肝衰竭的预后, 但对中晚期肝衰竭, 疗效不显著, 与对照组相比, 二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有经DPMAS治疗的患者, 未发生电解质紊乱、出血等不良事件, 副作用以轻度血压下降为主要表现。**结论** DPMAS可改善肝衰竭患者的临床症状, 提高治疗的有效率, 尤其对早期肝衰竭治疗效果较好, 且无明显副作用, 是一种安全有效的人工肝治疗方法。

关键词: 肝衰竭; 人工肝; 双重血浆分子吸附

中图分类号: R575.3

文献标识码: A

Clinical research of double plasma molecular absorption system in treatment of liver failure*

Rong-hua Li, Lei Fu, Yan Huang, Yu-kun Huang, Xiao-fang Cai, Fen Liu, Shi-fang Peng

[Department of Infectious Diseases (Hunan Provincial Key Laboratory of Virus Hepatitis), Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China]

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of the double plasma molecular absorption system (DPMAS) in the treatment of liver failure. **Methods** Clinical materials of 68 patients with severe hepatitis were analyzed retrospectively. According to different therapies, these patients were divided into DPMAS group (39 cases) and control group (29 cases). The patients in the DPMAS group were given DPMAS and medical treatment, those in the control group only received medical treatment. Before and after treatment, the patients' blood was taken to test the changes of biochemical indices, such as ALT, AST, TBIL, DBIL, ALB, PT, WBC, RBC, HB, PLT etc; clinical symptoms and signs were observed. The efficacy of the double plasma molecular absorption system at different stages of severe hepatitis was analyzed, the related side effects were recorded. **Results** Compared with the control group, the signs and symptoms of the patients in the DPMAS group were improved obviously, and the overall efficacy was also improved, the differences were significant ($P < 0.05$). A comparison of the two groups revealed that the DPMAS could significantly improve the prognosis of the patients with early liver failure, but did not have obvious effect for the advanced liver failure patients. During DPMAS treatment, no obvious adverse reactions like electrolyte disturbance and bleeding occurred, a mild drop in blood pressure was the main side effect. **Conclusions** Double plasma molecular absorption system is an effective and safe artificial liver support system to treat severe hepatitis. It has good effect in the early stage of liver failure, but is not effective in the late stage.

Keywords: severe hepatitis; artificial liver; double plasma molecular absorption system

收稿日期: 2017-05-27

* 基金项目: 中南大学湘雅医院临床科研基金项目 (No: 2016L10)

[通信作者] 彭仕芳, E-mail: sfp1988@csu.edu.cn; Tel: 13707312706

肝衰竭是临床常见的肝病类型之一,可因各种嗜肝病毒感染、药物或者酒精中毒、免疫代谢紊乱所致,其共同特征是肝细胞大量坏死,肝功能(包括生物转化合成、解毒、排泄等)严重受损甚至衰竭,临床上表现为食欲减退、皮肤巩膜黄染、尿黄、腹水、肝性脑病等,治疗难度大,病死率高达50%~70%^[1-2]。许多研究都已证明人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)可一定程度改善肝衰竭患者的病情,提高生存率,为等待肝移植提供机会,已成为治疗肝衰竭的有效方法之一^[3-5]。双重血浆分子吸附(double plasma molecular absorption system, DPMAS)作为非生物型人工肝的一种新的组合方式^[6],采用离子交换树脂和中性大孔吸附树脂2种吸附柱联合吸附治疗,不仅能特异性吸附胆红素和胆汁酸,还可以清除体内毒素、炎症介质、细胞因子(IL-6、IL-8、TNF- α 等)^[7],不耗费血浆,在缺乏血浆或血浆不足的情况下,可有效清除有害物质,进而防止多脏器功能衰竭,为肝脏再生、肝功能的恢复争取时间,适用于各种原因引起的肝衰竭。

本研究回顾性分析68例肝衰竭患者的临床资料,评价DPMAS治疗肝衰竭的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料及分期

回顾性收集2014年1月-2016年5月在中南大学湘雅医院感染科住院的68例肝衰竭患者的临床资料,根据凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)水平,将肝衰竭划分为早期(30% < PTA < 40%)、中期(20% < PTA < 30%)、晚期(PTA < 20%),所有患者的诊断标准及分期参照《2012年版肝衰竭诊治指南》^[8]。其中男性59例,女性9例;年龄22~72岁,平均(46.15 ± 12.82)岁。排除标准:①肝癌;②患

有肾脏疾病或者需要肾脏替代治疗的患者;③肝外胆汁淤积所致黄疸进行性加深;④严重的心肺疾病或者血流动力学不稳定。

根据其治疗方法不同,分为DPMAS组(内科综合治疗联合DPMAS)和对照组(单纯内科治疗),其基本情况及临床特征见表1。两组患者的性别和年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。

1.2 设备及耗材

EC40-W血浆分离器[(日本旭化成(杭州)有限公司生产)], HA330-n中性大孔树脂吸附剂(珠海健帆生物科技股份有限公司生产), BS330胆红素吸附剂(珠海健帆生物科技股份有限公司生产)。

1.3 方法及监测指标

1.3.1 内科综合治疗 包括生命体征、病情的密切监测,对症治疗如护肝、降酶、退黄、抗病毒等,一般支持治疗如补充白蛋白、新鲜血浆、维持水电解质平衡,以及积极防治并发症等。

1.3.2 DPMAS治疗 先用肝素钠盐水预冲管道,包括EC40-W血浆分离器、BS330胆红素吸附器和HA330-n中性大孔树脂吸附器等,接着用不含肝素的盐水冲洗干净管道,借助股静脉置管将管道与患者相连,通过人工肝治疗器将患者血液泵出体外,依次流经EC40-W血浆分离器、特异性吸附胆红素的血浆胆红素吸附器BS330和吸附中大分子毒素的血液灌流器HA330-II,最后与血细胞混合后经股静脉置管回输至患者体内(不需要补充血浆或置换液)。治疗过程中常规给予4000 u肝素抗凝,持续监测血压、脉搏、呼吸、心率等生命体征,注意观察有无血压下降、出凝血等不良反应的发生。

1.3.3 监测指标 观察两组患者治疗前后的临床症状的改变:包括食欲、皮肤巩膜黄染情况、精神状态等。生化指标:监测DPMAS治疗前后血常规、肝肾功能、

表1 两组患者的基本情况及临床特征

组别	年龄/岁	男/女/例	分类/例			
			急性肝衰竭	亚急性肝衰竭	慢性+(亚)急性肝衰竭	慢性肝衰竭
DPMAS组(n=39)	45(22~72)	36/3	7	1	25	6
对照组(n=29)	48(25~66)	23/6	0	0	19	10

组别	病因/例				并发症/例			
	病毒性	药物	甲亢相关性肝损伤	其他	自发性腹膜炎	肝性脑病	肝肾综合征	上消化道出血
DPMAS组(n=39)	30	5	2	2	20	7	4	0
对照组(n=29)	25	2	0	2	14	6	1	1

凝血常规和电解质等血液生化指标,肝功能包括白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST);凝血常规包括凝血酶原时间 (PT)、凝血酶原活动度 (PTA)、凝血酶原国际标准化比例 (INR);血常规包括白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板计数 (PLT) 等。同时注意观察 DPMAS 治疗过程中有无不良反应的发生。

1.4 疗效的判定

参照文献 [8] 标准,疗效判定为有效和无效。

1.4.1 有效 包括临床治愈和临床好转。①临床治愈:乏力、腹胀、恶心呕吐、皮肤巩膜黄染、尿黄、腹水、肝性脑病和自发性腹膜炎等症状及体征基本消失, $TBIL \leq 2 \mu/L$, $ALB \geq 36 g/L$, ALT 、 $AST \leq 2 \mu/L$; ②临床好转:上述症状消失或明显好转, $TBIL \leq 5 \mu/L$, $ALB \geq 30 g/L$, ALT 、 $AST \leq 5 \mu/L$, PTA 在正常值的 40% 以上。

1.4.2 无效 肝衰竭,症状及体征无变化,继续加重致死亡或自动出院。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,治疗前后数据分析采用配对 t 检验,计数资料采用例 (%) 表示,有效率的比较采用 χ^2 检验,对于总样本例数 < 40 的四格表资料,采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的临床症状变化

DPMAS 组共 39 例接受 DPMAS 1 ~ 4 次 / 例,总共 55 例次,其中 DPMAS 治疗后精神状态好转 22 例,恶心、呕吐等消化道症状缓解 20 例,皮肤巩膜黄染

情况减轻 19 例;对照组患者共 29 例,治疗后精神状态好转 8 例,恶心、呕吐等消化道症状缓解 6 例,皮肤巩膜黄染情况减轻 7 例。与对照组相比,DPMAS 组治疗前后的临床症状,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),包括精神状态、消化道症状和皮肤巩膜黄染,均明显好转。见表 2。

2.2 DPMAS 组治疗的不良反应

39 例患者均完成了 DPMAS 治疗,其中有 18 例发生一过性轻度血压下降,经补液扩容、降低血流速度等对症处理,血压基本恢复正常,不影响治疗的实施。55 例次 DPMAS 治疗过程中均未出现大出血、DIC、电解质紊乱等严重的不良反应。

2.3 DPMAS 组治疗前后的生化指标变化

DPMAS 治疗前后,WBC 和 K^+ 未发生明显变化;TBIL、DBIL、ALT、AST 明显下降;RBC、HB、PLT 下降,PT 延长,但未发生明显的出凝血等不良事件。见表 3。

表 2 两组治疗前后临床症状变化 例 (%)

组别	好转	无效	χ^2 值	P 值
精神状态				
DPMAS 组 ($n=39$)	22 (56.4)	17 (43.6)	5.605	0.018
对照组 ($n=29$)	8 (27.6)	21 (72.4)		
消化道症状				
DPMAS 组 ($n=39$)	20 (51.3)	19 (48.7)	6.591	0.010
对照组 ($n=29$)	6 (20.7)	23 (79.3)		
皮肤巩膜黄染				
DPMAS 组 ($n=39$)	19 (48.7)	20 (51.3)	4.255	0.039
对照组 ($n=29$)	7 (24.1)	22 (75.9)		

表 3 DPMAS 组治疗前和治疗后的生化指标改变 ($n=39, \bar{x} \pm s$)

组别	ALB/ (g/L)	TBIL/ ($\mu mol/L$)	DBIL/ ($\mu mol/L$)	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	
DPMAS 治疗前	34.5 \pm 7.82	510.6 \pm 135.12	226.3 \pm 60.69	199.1 \pm 256.86	197.8 \pm 174.80	
DPMAS 治疗后	28.9 \pm 6.83	313.6 \pm 96.01	144.7 \pm 43.74	151.9 \pm 200.81	159.5 \pm 149.19	
t 值	13.62	23.66	22.22	5.03	7.60	
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
组别	K^+ / (mmol/L)	PT/s	WBC/ ($\times 10^9/L$)	RBC/ ($\times 10^{12}/L$)	Hb/ (g/L)	PLT/ ($\times 10^9/L$)
DPMAS 治疗前	4.1 \pm 0.51	24.2 \pm 11.15	7.9 \pm 2.90	3.5 \pm 0.76	110.3 \pm 18.62	135.7 \pm 104.36
DPMAS 治疗后	4.0 \pm 0.56	35.1 \pm 15.94	8.0 \pm 3.45	3.4 \pm 0.74	106.5 \pm 17.15	125.4 \pm 91.12
t 值	1.33	8.85	0.57	3.49	3.78	2.99
P 值	0.189	0.000	0.571	0.001	0.000	0.004

2.4 两组的总体疗效比较

DPMAS 组的 39 例肝衰竭患者, 22 例治疗有效出院, 17 例治疗无效 (无效病例包括因病情变化或经济原因自动出院患者); 对照组的 29 例患者, 8 例治疗有效出院, 21 例治疗无效 (无效病例包括因病情变化或经济原因自动出院患者)。两组有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), DPMAS 组的有效率高于对照组。见表 4。

2.5 两组不同分期肝衰竭的疗效比较

对于早期肝衰竭, 两组有效率比较, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$), DPMAS 组的有效率高于对照组, 而相对中晚期肝衰竭来说, 两组患者疗效都不是太理想, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 两组肝衰竭相关并发症的疗效比较

对于自发性腹膜炎和肝性脑病, 两组患者经过治疗后均有一定程度的改善, 对于肝肾综合征和上消化道出血, 两种治疗方法的效果均不理想。其中, 对于自发性腹膜炎, 两组有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), DPMAS 组的有效率高于对照组。见表 6。

表 4 两组的总体疗效比较

组别	有效 / 例	无效 / 例	有效率 / %	χ^2 值	P 值
DPMAS 组 (n = 39)	22	17	56.4	5.61	0.018
对照组 (n = 29)	8	21	27.6		

表 5 两组对不同分期肝衰竭的疗效比较 例 (%)

组别	例数	有效	无效	P 值
早期				
DPMAS 组	18	17 (94.4)	1 (5.6)	0.026
对照组	12	7 (58.3)	5 (41.7)	
中期				
DPMAS 组	9	5 (55.6)	4 (44.4)	0.131
对照组	8	1 (12.5)	7 (87.5)	
晚期				
DPMAS 组	12	0 (0.0)	12 (100.0)	-
对照组	9	0 (0.0)	9 (100.0)	

表 6 两组肝衰竭相关并发症的疗效比较 例 (%)

组别	自发性腹膜炎	肝性脑病	肝肾综合征	上消化道出血
DPMAS 组				
例数	20	7	4	0
有效	13 (65.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
对照组				
例数	14	6	1	1
有效	3 (21.4)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
P 值	0.017	0.559	-	-

3 讨论

肝衰竭时, 由机体免疫反应诱发的细胞因子风暴使得肝细胞大片坏死, 肝功能严重受损, 解毒能力下

降, 大量毒性物质蓄积在患者血液中, 这些物质反过来进一步加重肝脏损伤, 形成恶性循环, 进而呈现肝衰竭、甚至多器官功能衰竭的临床症候现象^[9-10]。肝移植虽然较为有效, 但由于费用高昂及供体不足等因素, 极大地限制了其应用^[11]。而人工肝支持系统作为目前临床常用的治疗肝衰竭的方法, 能够清除各种有毒物质和代谢产物, 暂时代替衰竭肝脏的部分功能, 为肝脏自身的恢复争取时间^[12]。

DPMAS 治疗术作为非生物型人工肝的一种, 在血浆缺乏的情况下, 能特异性吸附胆红素和中大分子毒素^[13-14], 在迅速清除黄疸的同时, 可快速去除大量的毒素和炎症介质, 防止或者延缓 SIRS、MODS 的形成, 给肝细胞再生提供 1 个相对良好的外部环境, 促进肝脏的恢复。

本研究结果显示, DPMAS 治疗前后, TBIL、DBIL、ALT、AST 下降, TBIL 从治疗前 (510.6 ± 135.12) $\mu\text{mol/l}$ 下降至治疗后 (313.6 ± 96.01) $\mu\text{mol/l}$, AST 由治疗前 (199.1 ± 256.86) u/L 下降至治疗后 (151.9 ± 200.81) u/L , 差异有统计学意义, 患者的黄疸和转氨酶状况明显改善; 治疗前后 WBC 和 K^+ 未发生明显变化, 说明 DPMAS 治疗不会引起相关的感染和电解质紊乱; RBC、HB、PLT 的下降可能与人工肝操作过程中对红细胞和血小板的破坏和损耗有关, 大多数患者无需特殊处理, 可于治疗后逐渐恢复, 对于造成严重贫血的患者, 可考虑予以输注血细胞纠正; ALB 下降, PT 延长, 可能与吸附柱非选择性地吸附少量白蛋白和凝血因子有关, PT 的延长也可能是由于肝素的使用和血小板的减少所致, 为避免出血风险, 术中应严密监测出

血状况,可考虑在 DPMAS 治疗过程中持续监测出凝血状况,根据患者病情及时给予肝素或鱼精蛋白调节,也可于治疗后给予补充一定量的血浆改善凝血功能,同时积极补充白蛋白。

通过对两组肝衰竭患者的有效率进行分析,可以看出, DPMAS 组的总体有效率高于对照组。进一步分析 2 种不同治疗方式对不同病情分期肝衰竭的有效率,与对照组相比, DPMAS 组对早期肝衰竭患者的有效率提高,由此可见, DPMAS 的疗效与肝衰竭患者病情进展程度密切相关,临床上应准确把握和评估肝衰竭患者的病情发展状况,及时尽早采用 DPMAS 治疗,以便提高有效率,挽救患者生命。肝衰竭早期是一个尚处于肝细胞能够迅速再生的可逆性肝损害阶段, DPMAS 清除了大部分毒素,给肝细胞再生提供了一个相对好的内环境,尽管治疗后胆红素会出现反弹,但其为肝细胞再生争取了时间。肝衰竭中晚期,肝细胞变性、坏死严重,已经难以迅速再生,加之中晚期患者常合并有肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征等并发症, DPMAS 治疗作用有限,无法逆转肝衰竭的进程。作者进一步分析了 2 种不同治疗方式对肝衰竭相关并发症的疗效,对于自发性腹膜炎和肝性脑病,两组患者经过治疗后均有一定程度的改善,且 DPMAS 组对自发性腹膜炎的有效率高于对照组,这可能与 DPMAS 对某些炎症介质的清除作用有关,但若发生肝肾综合征或上消化道出血等严重并发症, DPMAS 疗效并不明显,这也是导致肝衰竭患者死亡的常见原因,因此,临床上及早防治并发症至关重要。由于针对肝衰竭并发症和中晚期肝衰竭患者的病例数有限,本研究的广度不够;另外,为了提高 DPMAS 治疗肝衰竭的疗效,还需继续探索更多的联合治疗方式,例如联合血浆置换、持续血液透析滤过^[15]等。

综上所述, DPMAS 是治疗早期肝衰竭的一种安全、有效的人工肝治疗方法,可改善患者的症状体征,为治疗早期肝衰竭提供了可行性的新方法。

参 考 文 献:

[1] YANG F J, PENG L, LIU Y Y, et al. Research advances in diagnosis

and treatment of liver failure in 2016[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(2): 94-99.

[2] 杨启,胡蓉,曾义岚,等.慢性乙型重症肝炎预后的影响因素[J].中国肝脏病杂志:电子版,2015,7(4):94-96.

[3] GERTH H U, POHLEN M, PAVENSTADT H, et al. Extracorporeal liver support of liver failure[J]. Z Gastroenterol, 2017, 55(4): 383-393.

[4] ZHOU Y D, YANG L, HAN Q F, et al. Clinical effect of combined artificial extracorporeal liver support therapy for toxic hepatic failure[J]. Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, 2017, 35(1): 51-53.

[5] HUANG J R. Current status and perspectives of artificial liver for treatment of acute-on-chronic liver failure[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2016, 24(12): 935-939.

[6] 李勇年,高建兴.新型人工肝--分子吸附再循环系统及其临床应用[J].国外医学流行病学(传染病学分册),2002,29(6):353-356.

[7] DICAMPLI C, ZILERI D V L, ANDRISANI M C, et al. Advances in extracorporeal detoxification by MARS dialysis in patients with liver failure[J]. Curr Med Chem, 2003, 10(4): 341-348.

[8] 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重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南 2012 年版[J].中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-327.

[9] 王英杰.人工肝在肝衰竭中的应用与评价[J].实用肝脏病杂志,2013,16(1):20-21.

[10] ZHANG X Q, JIANG L, YOU J P, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. Hepatol Res, 2011, 41(1): 46-53.

[11] FAN H L, YANG P S, CHEN H W, et al. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(36): 5078-5083.

[12] BASTO S T, VILLELA-NOGUEIRA C A, TURA B R, et al. Risk factors for long-term mortality in a large cohort of patients wait-listed for liver transplantation in Brazil[J]. Liver Transpl, 2011, 17(9): 1013-1020.

[13] 李涛,杜智,袁萍,等.用--树脂血浆灌流治疗重度黄疸临床研究[J].中国血液净化,2009,8(5):264-266.

[14] 赵秀华,张景遥,宋修光,等.分子吸附再循环系统治疗重型肝炎疗效及影响因素分析[J].山东大学学报(医学版),2008,46(2):217-220.

[15] 李娜,郜玉峰,苏菲,等.终末期肝病模型系统对人工肝治疗重型肝炎短期疗效的预测[J].中华肝脏病杂志,2011,19(6):469-470.

(张蕾 编辑)