

前列地尔注射液联合血浆置换治疗重型肝炎33例

陈礼宏, 李德辉, 杨春芳

背景资料
重型肝炎死亡率
高, 治疗效果差,
需要临床医生探
讨一些有效的治
疗方法。

陈礼宏, 李德辉, 杨春芳, 常德市第一人民医院传染科 湖南
省常德市 415003
通讯作者: 陈礼宏, 415003, 湖南省常德市第一人民医院传染科。
clh1997119@sina.com
收稿日期: 2007-05-31 修回日期: 2007-11-30

Prostaglandin E1 combined with plasma exchange for treatment of patients with severe hepatitis: an analysis of 33 cases

Li-Hong Chen, De-Hui Li, Chun-Fang Yang

Li-Hong Chen, De-Hui Li, Chun-Fang Yang, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, Hu'nan Province, China
Correspondence to: Li-Hong Chen, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, Hu'nan Province, China. clh1997119@sina.com
Received: 2007-05-31 Revised: 2007-11-30

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutic effects of prostaglandin E1 (PGE1) combined with plasma exchange in patients with severe hepatitis.

METHODS: Sixty-two patients with severe hepatitis were randomly divided into treatment ($n = 33$) and control ($n = 29$) groups. In the treatment group, 33 patients with severe hepatitis (two with subacute severe hepatitis, and 31 with chronic severe hepatitis) received combined therapy with comprehensive internal medicine treatment which was the artificial liver support system and PGE1. In the control group, 29 patients (one with subacute severe hepatitis, and 28 with chronic severe hepatitis) were treated with comprehensive internal medicine and the artificial liver support system.

RESULTS: After treatment, serum total bilirubin, alanine aminotransferase, and PTA were significantly improved in the two groups. There were significant differences between the treatment and control group in concentration of TBIL and PTA ($155.8 \pm 138.2 \mu\text{mol/L}$ vs $296.4 \pm 100.5 \mu\text{mol/L}$; 62.6%

$\pm 10.4\%$ vs $42.9\% \pm 11.4\%$; $P < 0.01$). The survival rate in the treatment group was higher than that in the control group (72.8% vs 48.3% , $P < 0.01$).

CONCLUSION: PGE1 combined with plasma exchange is an effective method for treating severe hepatitis.

Key Words: Prostaglandin E1; Severe hepatitis; Plasma exchange

Chen LH, Li DH, Yang CF. Prostaglandin E1 combined with plasma exchange for treatment of patients with severe hepatitis: an analysis of 33 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(36): 3864-3867

摘要

目的: 评价前列地尔注射液联合血浆置换治疗重型肝炎的疗效。

方法: 将62例重型肝炎患者随机分为试验组和对照组。试验组33例(亚急性重型肝炎2例, 慢性重型肝炎31例)在内科综合治疗基础上加用血浆置换及前列地尔注射液; 对照组29例(亚急性重型肝炎1例, 慢性重型肝炎28例)仅用内科综合治疗加用血浆置换。

结果: 试验组和对照组治疗后, 各指标均有明显改善, 与本组治疗前比较, 差异均有显著性 ($P < 0.01$); 试验组治疗后TBIL和PTA改善更为明显, 与对照组比较差异均有显著性 ($155.8 \pm 138.2 \mu\text{mol/L}$ vs $296.4 \pm 100.5 \mu\text{mol/L}$, $62.6\% \pm 10.4\%$ vs $42.9\% \pm 11.4\%$; $P < 0.01$); 试验组存活率(治愈及好转)显著优于对照组 (72.8% vs 48.3% , $P < 0.01$)。

结论: 前列地尔注射液联合血浆置换是治疗重型肝炎的有效方法。

关键词: 前列地尔; 重型肝炎; 血浆置换

陈礼宏, 李德辉, 杨春芳. 前列地尔注射液联合血浆置换治疗重型肝炎33例. *世界华人消化杂志* 2007; 15(36): 3864-3867
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3864.asp>

0 引言

重型肝炎是以肝细胞坏死、肝功能衰竭为特征的危重疾病, 由于肝脏严重损害, 导致机体代谢紊乱和大量毒素堆积, 反过来又加重肝细胞坏死和肝功能损害, 形成恶性循环。尽管内科采取积极的综合治疗, 但病死率仍高达70%以上。本文采用前列地尔注射液(前列腺素E1, PGE1)联合血浆置换治疗重型肝炎33例, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2005-12/2006-12亚急性和慢性乙型病毒性重型肝炎住院患者62例, 男51例, 女11例; 年龄19-72(平均 39.4 ± 8.6)岁。随机分为试验组(33例)和对照组(29例)。试验组: 按病程分亚急性重型肝炎3例, 慢性重型肝炎30例; 按重型肝炎分期, 早期8例, 中期21例, 晚期4例; 按合并症分4例伴Ⅱ度肝性脑病, 25例有腹水, 11例合并自发性腹膜炎; 对照组: 按病程分亚急性重型肝炎2例, 慢性重型肝炎27例; 按重型肝炎分期, 早期4例, 中期20例, 晚期5例; 按合并症分3例伴Ⅱ度肝性脑病, 20例有腹水, 6例合并自发性腹膜炎。所有病例诊断按2000年西安第十次全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中重型肝炎诊断标准^[1]。两组患者乏力、消化道症状以及血生化指标等经统计学处理差异均无显著性(均 $P > 0.05$), 具有可比性。PGE1注射液(批号: 20060312, 80 μg/支), 吉林玉皇药业有限公司生产。P-IQ型血液净化人工肝装置,

1.2 方法 试验组: (1)内科综合治疗: 卧床休息, 补充足够能量, 维持水、电解质及酸碱平衡, 给予血浆制品、促肝细胞生长素、利尿剂、还原型谷胱甘肽、支链氨基酸、抗生素等。(2)血浆置换: 应用P-IQ型血液净化人工肝装置进行血浆置换治疗。每次血浆置换量2500-3000 mL, 血液流出速度为100-125 mL/min, 血浆分离速度与置换液补充速度均为25-35 mL/min。每例患者根据病情治疗1-3次, 每次操作3.5-4.2 h。术前常规给予肝素抗凝, 补钙2 g, 小剂量地塞米松或非那根预防过敏, 置换结束后按每例患者肝素用量的1/3-1/2量用鱼精蛋白中和体内过量的肝素。(3)加PGE1注射液160 μg加葡萄糖250 mL静脉滴注, 每天4次, 疗程4 wk。对照组: 内科综合治疗加血浆置换, 每例患者根据病情治疗1-3次, 每次操作3.5-4.2 h。设计统一的临床观察表, 观察并记录患者每次治疗前后的症状、体征、凝血酶原

表 1 两组患者疗效比较 $n(\%)$

分组	存活 ^b		无效		合计
	显效	有效	死亡	自动出院	
试验	19(57.6)	5(15.2)	5(15.2)	4(12.0)	33(100.00)
对照	8(27.6)	6(20.7)	9(31.0)	6(20.7)	29(100.00)

^b $P < 0.01$ 。

活动度(PTA)、电解质及肝、肾功能来判断临床疗效及观察不良反应。疗效判断标准为: (1)显效: 临床症状消失, 并发症治愈, 总胆红素(TBIL)和丙氨酸转氨酶(ALT)较治疗前下降三分之二以上。(2)有效: 临床症状明显改善, 并发症治愈, TBIL和ALT下降50%以上。(3)无效: 未达到有效标准甚至病情加重, 死亡, 放弃治疗, 自动出院。

统计学处理 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评价 试验组33例存活24例, 存活率为72.8%, 对照组29例存活14例(48.3%), 两组存活率比较($P \leq 0.01$), 存在显著差异(表1)。

2.2 两组血生化指标的变化 治疗前试验组与对照组比较, 各指标变化差异均无显著性(均 $P > 0.05$); 治疗后两组间除ALB外各指标均有明显改善($P < 0.01$), TBIL和PTA改善尤为明显。试验组治疗后与治疗前比较, 差异均有显著性($P < 0.01$)(表2)。

2.3 不良反应 试验组和对照组共62例共行血浆置换89次, 其中试验组11例出现皮肤瘙痒及荨麻疹, 1例有低血糖反应, 对照组10例出现皮肤瘙痒及荨麻疹。均经对症处理后得到纠正, 并完成血浆置换治疗。试验组中33例静脉注射前列地尔, 其中2例出现注射部位血管痛, 减慢静滴速度后消失; 1例出现静脉炎, 予热敷后好转, 均未终止治疗。

3 讨论

重型肝炎预后差, 病死率高达70%, 发病机制非常复杂, 迄今尚未完全阐明, 细胞因子可能在其中起重要作用。细胞因子与重型肝炎的关系主要体现在两个方面, 一是细胞因子是参与重型肝炎肝坏死发病过程的主要分子, 二是其与处于不良环境中的肝细胞再生抑制有关。重型肝炎肝脏Kupffer细胞功能严重受损, 对内毒素的

相关报道

血浆置换治疗能及时清除患者体内的部分毒性物质, 使损伤的肝细胞有利于再生及功能恢复, 是目前国内治疗重型肝炎的主要手段之一。前列腺素E1能促进肝细胞在损伤过程中的修复和再生的作用, 目前国内外许多学者用前列腺素E1治疗爆发性肝炎等疾病。

应用要点
血浆置换加PGE1注射液试验组治疗后血清总胆红素、PTA水平较单用血浆置换组下降更加明显,提高患者存活率。PGE1配合血浆置换是治疗重型肝炎的有效方法之一。

表 2 两组治疗前后血生化指标变化(mean ± SD)

分组		TBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)	PTA (%)
试验 (n = 33)	治疗前	480.2 ± 138.0	436.5 ± 162.3	38.4 ± 9.8	38.2 ± 4.6
	治疗后	155.8 ± 138.2 ^{bd}	112.3 ± 140.5 ^{bd}	40.5 ± 8.4 ^d	62.6 ± 10.4 ^{bd}
对照 (n = 29)	治疗前	452.6 ± 112.6	414.8 ± 120.4	36.6 ± 4.8	38.4 ± 2.8
	治疗后	296.4 ± 100.5 ^d	124.7 ± 102.5 ^d	38.9 ± 8.4 ^d	42.9 ± 11.4 ^d

^bP<0.01 vs 组间; ^dP<0.01 vs 组内。

清除与解毒能力减弱,肝内淤积的胆汁酸和胆红素抑制Kupffer细胞的吞噬功能,来自门静脉的大量内毒素未经解毒而入体循环,形成内毒素血症,激活肝细胞合成和分泌脂多糖结合蛋白(LBP),将内毒素转运至Kupffer细胞膜上与相应受体CD14结合,激活细胞内信号转导系统,释放大量的炎性介质,如细胞因子TNF-α、IL-6等和氧自由基,从而激活内毒素诱导的以TNF为核心的炎症反应^[2]。

血浆置换治疗能及时清除患者体内的部分毒性物质^[3],如内毒素、胆红素、胆酸、肿瘤坏死因子等,减轻肝脏炎症,同时,置换新鲜同型血浆补充了血浆蛋白、凝血因子、调理素等生物活性物质,改善了凝血机制,减轻了组织水肿,纠正酸碱平衡及电解质紊乱,稳定内环境,为肝细胞再生及肝功能恢复赢得时间,使损伤的肝细胞有利于再生及功能恢复,最终获得生存^[4-5]。血浆置换是目前国内治疗重型肝炎的主要手段之一^[6-8]。

前列腺素E1具有以下作用: (1)可以促进胰高血糖素的释放,使胆汁分泌增加,加速肝内毒性物质的排泄,保护肝脏。(2)舒张血管、抗凝血,具有改善肝微循环的作用。(3)除具有免疫调节的作用之外,更重要的是前列地尔能与肝细胞膜上特异受体结合,激活腺苷酸环化酶,导致肝细胞内cAMP含量增多,可抑制磷酸酶活性,从而保护肝细胞膜及溶酶体膜,防止肝细胞坏死,并能抑制TNF的释放而保护肝细胞^[9-10]。此外还具有疏通淤胆,促进胆汁排泄,促进肝细胞在损伤过程中的修复和再生的作用,因此肝炎时补充前列地尔对恢复肝功能是有益的^[11-13]。目前国内许多学者用前列腺素E1治疗包括爆发性肝炎在内的多种疾病^[14-16]。

本文观察到用血浆置换以及血浆置换加上PGE1注射液治疗慢性重型肝炎,治疗后两组患者血清总胆红素、谷丙转氨酶等水平较治疗前显著下降;血浆置换加上PGE1注射液试验组治

疗后血清总胆红素、PTA水平较单用血浆置换组下降更加明显,两组相比差异有显著性意义。且试验组存活率显著优于对照组。说明PGE1可能通过抑制TNF-α释放,降低血清TNF-α的水平,从而降低IL-6等炎性介质的水平,提高患者存活率。PGE1配合血浆置换是治疗重型肝炎的有效方法之一。

4 参考文献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会和肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝病杂志 2000; 8: 324-329
- 2 Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23
- 3 Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver support systems. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 396-404
- 4 Li LJ, Zhang YM, Liu XL, Du WB, Huang JR, Yang Q, Xu XW, Chen YM. Artificial liver support system in China: a review over the last 30 years. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 160-167
- 5 Kanai H, Marushima H, Kimura N, Iwaki T, Saito M, Maehashi H, Shimizu K, Muto M, Masaki T, Ohkawa K, Yokoyama K, Nakayama M, Harada T, Hano H, Hataba Y, Fukuda T, Nakamura M, Totsuka N, Ishikawa S, Unemura Y, Ishii Y, Yanaga K, Matsuura T. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artif Organs* 2007; 31: 148-151
- 6 赵有蓉, 郭树华, 曾维群, 张大志, 秦波, 王志毅, 袁春兰, 吕和健, 任红. 人工肝支持系统血浆置换治疗重型肝炎的临床研究. 重庆医科大学学报 2004; 29: 672-674
- 7 Li LJ, Yang Q, Huang JR, Xu XW, Chen YM, Fu SZ. Effect of artificial liver support system on patients with severe viral hepatitis: a study of four hundred cases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2984-2988
- 8 Naruse K, Tang W, Makuuchi M. Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1516-1521
- 9 Ohira H, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Shishido S, Sato Y. Adhesion molecules and CXC chemokines in endotoxin-induced liver injury. *Fukushima J Med Sci* 2003; 49: 1-13
- 10 蒋永芳, 许允, 张永红, 龚国忠. 前列地尔对慢性乙型重型肝炎患者血清肿瘤坏死因子-α的影响. 中国新药

- 杂志 2005; 14: 1057-1058
- 11 Kubo S, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Uenishi T, Tanaka S, Hirohashi K. Hepatic failure after liver resection in patients with cirrhosis. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2004; 105: 669-673
- 12 Umeshita K, Monden M. Liver transplantation--present and future. *Nippon Rinsho* 2005; 63: 1956-1961
- 13 Quintero A, Pedraza CA, Siendones E, Kamal ElSaid AM, Colell A, Garcia-Ruiz C, Montero JL, De la Mata M, Fernandez-Checa JC, Mino G, Muntane J. PGE1 protection against apoptosis induced by D-galactosamine is not related to the modulation of intracellular free radical production in primary culture of rat hepatocytes. *Free Radic Res* 2002; 36: 345-355
- 14 Sato T, Yasui O, Kurokawa T, Asanuma Y, Koyama K. Appraisal of intra-arterial infusion of prostaglandin E1 in patients undergoing major hepatic resection report of four cases. *Tohoku J Exp Med* 2001; 195: 125-133
- 15 Akamatsu K, Yamasaki Y, Nishikawa M, Takakura Y, Hashida M. Synthesis and pharmacological activity of a novel water-soluble hepatocyte-specific polymeric prodrug of prostaglandin E(1) using lactosylated poly(L-glutamic hydrazide) as a carrier. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1531-1536
- 16 Kawakami S, Munakata C, Fumoto S, Yamashita F, Hashida M. Targeted delivery of prostaglandin E1 to hepatocytes using galactosylated liposomes. *J Drug Target* 2000; 8: 137-142

同行评价
本文书写规范, 文笔流畅, 研究目的与意义明确, 对临床肝衰竭以及其他重型肝病治疗有一定参考价值。

编辑 何燕 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技期刊引证报告 (核心版) 发布 WJG 2006 年影响因子 0.834

本刊讯 2006年 *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 的总被引频次为3576, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第19位, 内科医学类28种期刊的第1位. 2006年 WJG 的影响因子为0.834, 内科医学类28种期刊的第7位. 即年指标0.134, 他引率0.77, 地区数26, 基金论文比0.40, 海外论文比0.78, 学科影响指标0.75. (总编辑: 马连生 2007-11-15)