

血浆置换治疗重型肝炎42例

张利, 蒋红樱, 罗志航, 李品贵, 张安妮, 李素琴

■背景资料

重型肝炎能导致低血压、腹水、电解质紊乱、肝性脑病、肝昏迷、肝肾综合征等各种并发症, 严重威胁患者生命。内科治疗效果不佳。非生物型人工肝支持系统是近年来抢救治疗重型肝炎、肝衰竭的有效治疗手段, 其中的血浆置换疗法应用最为广泛。

张利, 蒋红樱, 李品贵, 张安妮, 李素琴, 昆明医学院第二附属医院肾内科 云南省昆明市 650101
罗志航, 昆明医学院第二附属医院核医学科 云南省昆明市 650101

云南省教育厅科学研究基金资助项目, No. 06Z170C

作者贡献分布: 本实验设计张利由完成; 收集整理病例由蒋红樱与罗志航完成; 数据分析由李品贵与张安妮完成; 论文写作张利与李素琴完成。

通讯作者: 张利, 650101, 云南省昆明市, 昆明医学院第二附属医院肾内科。zhangli0921@yahoo.com.cn

电话: 0871-5351281-2278

收稿日期: 2008-11-17 修回日期: 2008-12-06

接受日期: 2008-12-08 在线出版日期: 2008-12-18

Plasma replacement therapy for severe viral hepatitis: an analysis of 42 cases

Li Zhang, Hong-Ying Jiang, Zhi-Hang Luo, Pin-Gui Li, An-Ni Zhang, Su-Qin Li

Li Zhang, Hong-Ying Jiang, Pin-Gui Li, An-Ni Zhang, Su-Qin Li, Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Zhi-Hang Luo, Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Scientific Research Projects of Yunnan Provincial Educational Bureau, No. 06Z170C

Correspondence to: Li Zhang, Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, Yunnan Province, China. zhangli0921@yahoo.com.cn

Received: 2008-11-17 Revised: 2008-12-06

Accepted: 2008-12-08 Published online: 2008-12-18

Abstract

AIM: To explore the clinical efficacy and side effects of plasma replacement therapy for severe viral hepatitis.

METHODS: Forty-two cases of severe hepatitis patients were enrolled who were not responsive to medication therapy. Clinical symptoms and signs, liver and kidney function, electrolytes and coagulation of patients were observed for the first three times before and after treatment.

RESULTS: Clinical symptoms, signs and liver function improved significantly after treatment with plasma replacement. Compared with pre-

treatment, ALB and CHE after treatment increased significantly, but ALT, AST, ALP, GGT, TBA and TBIL decreased significantly. There was a significance difference in ammonia level between the third time and pre-treatment (49.00 ± 12.03 vs 69.96 ± 34.87 , $P < 0.05$). There were no significant differences in blood electrolyte change, coagulation and kidney function between post-treatment and pre-treatment.

CONCLUSION: Plasma replacement therapy remove toxins of hepatitis patients, supply biologically active substances in patients with liver dysfunction, improve the local environment and liver function, prevent complications, decrease mortality and improve the prognosis.

Key Words: Plasma exchange; Severe viral hepatitis; Liver and kidney function; Electrolytes

Zhang L, Jiang HY, Luo ZH, Li PG, Zhang AN, Li SQ. Plasma replacement therapy for severe viral hepatitis: an analysis of 42 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(35): 4000-4003

摘要

目的: 探讨应用血浆置换治疗重型肝炎的临床疗效及不良反应。

方法: 我院住院的重型肝炎患者42例, 在内科治疗效果不佳时, 给予血浆置换治疗。观察患者三次治疗前后的临床症状、体征和肝肾功能、电解质、凝血功能的变化。

结果: 42例患者经血浆置换治疗后, 临床症状及体征均有明显改善, 肝功能有明显好转。三次治疗后与治疗前相比, ALB、CHE显著升高, 而ALT、AST、ALP、GGT、TBA、TBIL明显下降, 均有显著性差异, 血NH₃第3次和第1次治疗前比较明显下降, 有显著性差异 (49.00 ± 12.03 vs 69.96 ± 34.87 , $P < 0.05$), 血电解质变化不大, 凝血功能有所改善, 肾功能有轻微下降, 但均无显著性差异。

结论: 应用血浆置换治疗重症肝炎, 可以广泛迅速地清除肝衰竭患者体内的多种毒素, 同时

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

补充肝功能不全患者所缺乏的多种生物活性物质, 改善机体内环境和肝功能, 防治并发症, 降低病死率, 改善预后。

关键词: 血浆置换; 重症肝炎; 肝肾功能; 电解质

张利, 蒋红樱, 罗志航, 李品贵, 张安妮, 李素琴. 血浆置换治疗重型肝炎42例. 世界华人消化杂志 2008; 16(35): 4000-4003
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/4000.asp>

0 引言

重症肝炎是由不同病因所导致的肝细胞大量坏死, 肝功能急剧恶化至衰竭的临床症候群, 病死率高, 而内科治疗效果不佳. 非生物型人工肝支持系统是近年来抢救治疗重型肝炎、肝衰竭的有效治疗手段, 其中的血浆置换疗法应用最为广泛^[1]. 我们在临床中应用血浆置换疗法治疗重症肝炎42例, 取得较好疗效, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2007-01/2008-06住我院治疗的重型肝炎患者42例, 男31例, 女11例. 年龄 44.70 ± 11.70 岁. 病因: 乙型肝炎17例, 戊型肝炎2例, 原发性胆汁性肝硬化6例, 酒精性肝病5例, 药物性肝损伤5例, 原因不明7例. 所有病例诊断均符合2000年西安全国传染病与寄生虫和肝病学术会议修改的标准. 按临床分型慢性重型肝炎36例, 亚急性重型肝炎6例. 慢性重型肝炎分期: 早期5例, 中期4例, 晚期27例. 治疗前所有患者均出现恶心、乏力、纳差、巩膜及全身皮肤重度黄染. 其中合并低血压4例, 出现双下肢浮肿3例, 腹水征阳性20例, 皮肤瘀斑5例、肝性脑病3例, 肝昏迷1例.

1.2 方法 所有患者均给予保肝、退黄、营养支持及对症处理, 纠正水电解质平衡紊乱等内科综合治疗, 经上述治疗病情无明显好转时给予血浆置换治疗. 采用治疗前后自身对照的方法进行观察. 机器为B-BraunCRRT机血浆置换模式, 费森尤斯Psu2S血浆分离器, 穿刺股静脉留置双腔导管建立血管通路. 置换液为新鲜冰冻血浆和林格氏液, 胶体与晶体比例为1:1-1:1.5, 每次置换液量2000-4500 mL, 平均3250 mL. 每例患者根据病情治疗1-5次. 治疗前常规给予地塞米松5-10 mg预防过敏反应, 并在治疗前和治疗中常规给予10%葡萄糖酸钙10-40 mL预防低血钙发生. 根据病情及凝血功能分别给予肝素或低分子肝素抗凝, 对有高度出血倾向

者用无肝素治疗, 合并低钠血症者给予高渗氯化钠10-20 mL. 血流量100-200 mL/min, 血浆分离速度20-30 mL/min, 平均治疗时间1.5-3 h. 开始治疗连续做2 d, 1 d/次, 以后间隔1-5 d重复治疗. 42例患者共行116次血浆置换治疗, 平均每人治疗2.8次.

观察记录患者治疗前后的临床症状和体征的变化及治疗过程中发生的不良反应, 并在治疗前后采血化验肝功能, 如血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)、血清前白蛋白(PA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、胆碱酯酶(CHE)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL); 血氨(NH₃); 血尿素氮(Bun)、血肌酐(Scr); 电解质, 如血钾(K⁺)、血钠(Na⁺)、血氯(Cl⁻)、血钙(Ca²⁺)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等指标, 观察其发生的变化.

统计学处理 使用SPSS12.0统计软件包, 数据处理均采用mean \pm SD. 计量资料组间比较采用F检验, 治疗前后对照用自身配对t检验, 计数资料采用卡方检验.

2 结果

2.1 治疗前后临床症状体征变化及转归 42例患者中有38例在治疗后一般情况明显好转, 腹胀、乏力、恶心减轻或消失, 食欲改善, 精神好转, 双眼巩膜和全身皮肤黄染明显减轻或消失; 有3例患者临床症状改善不明显. 3例肝性脑病患者治疗后意识有好转; 1例患者治疗前有肝昏迷, 治疗后未见明显好转. 其中的5例药物性肝损伤患者中有4例经治疗后病情明显好转, 肝功能化验指标接近正常后出院; 25例患者治疗后病情好转出院. 自动放弃治疗6例中, 1例为为药物性肝损伤, 5例为慢性重肝晚期. 死亡7例中, 1例为亚急性重肝, 6例为慢性重肝晚期.

2.2 治疗前后各项化验指标变化 ALB、CHE在每次治疗前与治疗后相比明显升高, 有显著性差异($P < 0.05$); ALT、AST、ALP、GGT、TBA、TBIL在每次治疗前与治疗后相比明显下降, 有显著性差异($P < 0.05$); 血NH₃在每次治疗前后相比有显著性差异($P < 0.05$). 电解质治疗前后变化均不大, 无显著性差异. 凝血功能有所改善, 但无显著性差异. 肾功能在每次治疗前后相比有所下降, 但无显著性差异. ALB、CHE第2、3

■ 相关报道

Clemmesen *et al*表明血浆置换能有效改善肝衰竭患者的血清生物化学指标和临床症状; Sadahiro *et al*报道应用血浆置换治疗易出现低钠血症、低钙血症等电解质紊乱; Blei *et al*研究尽早对慢性重型肝炎晚期患者行人工肝支持治疗可以部分缓解病情, 防治并发症, 尽量延长存活时间.

■创新盘点

本文同之前大量关于血浆置换治疗重型肝炎的报道的不同点是对多次治疗前后进行了详尽的分析,除了对肝肾功能指标有分析外,还对血清电解质作了全面的检测。

表 1 治疗前后各项化验指标变化

指标	第1次		第2次		第3次	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TP(g/L)	56.09 ± 7.87	43.07 ± 5.98 ^a	51.64 ± 7.52	42.21 ± 8.21	49.46 ± 7.89 ^a	40.22 ± 6.27 ^a
ALB(g/L)	28.54 ± 3.93	25.41 ± 2.73 ^a	28.31 ± 2.21 ^a	31.77 ± 2.17	28.92 ± 4.23 ^a	24.92 ± 3.81 ^a
PA(mg/L)	59.27 ± 36.04	101.84 ± 23.68 ^a	88.32 ± 44.09	115.37 ± 35.48 ^c	97.54 ± 33.77	114.86 ± 57.16
ALT(U/L)	190.05 ± 217.55	84.10 ± 82.37 ^a	81.08 ± 67.13	49.46 ± 36.97 ^c	108.60 ± 77.05	39.40 ± 26.67
AST(U/L)	210.30 ± 175.29	96.30 ± 58.82 ^a	116.31 ± 76.6	77.08 ± 37.72 ^c	147.00 ± 86.23	81.00 ± 23.15
ALP(U/L)	147.42 ± 48.62	71.61 ± 26.99 ^a	122.42 ± 40.57 ^a	69.75 ± 23.50 ^c	100.00 ± 25.97 ^a	57.00 ± 27.56
GGT(U/L)	72.58 ± 45.17	28.61 ± 14.65 ^a	61.67 ± 49.54	32.42 ± 20.98 ^c	80.20 ± 53.67	40.00 ± 28.18 ^a
CHE(U/L)	2780.45 ± 1220.69	3570.75 ± 588.35 ^a	3410.08 ± 1121.84 ^a	3939.15 ± 615.22 ^c	3595.80 ± 664.30 ^a	3681.80 ± 758.70 ^a
TBA(μmol/L)	214.10 ± 54.07	187.90 ± 46.79 ^a	201.68 ± 60.06	173.75 ± 62.15 ^c	179.36 ± 47.70	177.76 ± 30.95 ^a
TBIL(μmol/L)	436.50 ± 120.56	232.92 ± 67.76 ^a	317.48 ± 122.35 ^a	189.62 ± 72.46 ^c	395.10 ± 99.91 ^a	220.52 ± 67.25 ^a
NH ₃ (μmol/L)	69.96 ± 34.87	27.86 ± 13.67 ^a	62.00 ± 28.12	26.32 ± 11.26	49.00 ± 12.03 ^a	18.00 ± 6.32
Bun(mmol/L)	6.41 ± 5.62	6.14 ± 5.34	4.00 ± 1.99	3.86 ± 0.93	8.39 ± 6.12	3.10 ± 1.20
Scr(μmol/L)	82.61 ± 42.20	75.88 ± 36.88 ^a	62.00 ± 1.41	58.50 ± 3.54	60.00 ± 1.53	60.00 ± 1.54
K ⁺ (mmol/L)	3.92 ± 0.56	3.90 ± 0.50	4.44 ± 1.10	4.00 ± 0.61	4.21 ± 0.80	3.70 ± 0.34
Na ⁺ (mmol/L)	134.44 ± 4.88	134.58 ± 2.35	129.88 ± 13.72	132.03 ± 6.15	131.50 ± 5.18	138.00 ± 3.61
Cl ⁻ (mmol/L)	98.43 ± 6.58	97.45 ± 2.93	96.90 ± 3.14	99.30 ± 3.73	96.10 ± 2.51	102.00 ± 5.15
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.03 ± 0.17	1.98 ± 0.26	2.03 ± 0.14	2.07 ± 0.20	1.91 ± 0.20	2.10 ± 0.23
PT(s)	16.84 ± 5.43	15.33 ± 4.55	16.31 ± 4.31	12.00 ± 2.53	13.35 ± 4.21	13.20 ± 4.09
APTT(s)	40.44 ± 11.36	38.36 ± 8.58	37.24 ± 8.03	36.12 ± 7.29	36.34 ± 8.00	30.00 ± 8.01

^a $P < 0.05$, ^c $P < 0.05$, ^a $P < 0.05$ vs 同次治疗前。

次治疗前高于第1次治疗前($P < 0.05$)。TBIL第2、3次治疗前均低于第1次治疗前($P < 0.05$)。血NH₃第3次和第1次治疗前比较明显下降,有显著性差异($P < 0.05$,表1)。

2.3 治疗中不良反应 42例患者在治疗中和治疗后发生口唇发麻9例,并全身发麻6例,出现皮疹5例,低血压5例,恶心呕吐6例。经给予地塞米松、葡萄糖酸钙、保暖及补液后症状减轻或消失。其中1例低血压患者使用升压药维持血压,1 wk后恢复正常。

3 讨论

重型肝炎是由各种不同病因引起的肝细胞大量坏死,肝功能急剧恶化至衰竭的危重病症。肝细胞坏死后导致肝功能急剧下降,机体代谢紊乱,大量毒性物质和代谢产物堆积(如内毒素、胆红素、胆汁酸、各种细胞因子等)^[2],导致各种并发症出现如低血压、腹水、电解质紊乱、肝性脑病、肝昏迷、肝肾综合征等,严重威胁患者生命。非生物型人工肝又称物理型人工肝,主要通过物理或机械的方法和(或)借助化学的方法进行治疗,血浆置换是目前主要和最常用的人工肝方法。已有研究表明^[3],血浆置换能有效改

善肝衰竭患者的血清生物化学指标和临床症状,其机制在于他可清除重症肝炎患者体内含有大量内毒素、胆红素、病毒、引起肝性脑病的各种有毒物质的血浆,同时为患者补充大量新鲜冰冻血浆。新鲜冰冻血浆中含有蛋白质、凝血因子、免疫球蛋白及调理素等生物活性物质,可代替肝脏的部分代谢功能,及时纠正机体内环境的紊乱,阻断各种有害物质对肝脏的损害,从而有利于肝细胞的再生和修复^[4],使肝功能得到好转或完全逆转。

我们在本组患者经药物治疗效果不佳时,及时进行了血浆置换治疗。结果表明治疗后患者的临床症状明显改善,肝功能各项指标明显好转。其中PA和CHE在三次治疗前后都有升高,差异显著($P < 0.05$)。TBIL、TBA、ALT、AST、ALP、GGT、NH₃在3次治疗前后相比都有下降,差异有显著性($P < 0.05$)。特别是ALB、CHE在第2、3次治疗前高于第1次治疗前($P < 0.05$)。TBIL第2、3次治疗前均低于第1次治疗前($P < 0.05$)。血NH₃第3次和第1次治疗前比较明显下降,有显著性差异($P < 0.05$),表明多次血浆置换治疗的效果优于单次治疗,多次血浆置换治疗不仅能使临床症状持续改善,更重要的是持续维持了机

体内环境的稳定, 为肝细胞再生创造了条件, 这与文献^[5]报道相符。

在本研究中, 水电解质治疗前后相比没有显著差异。文献^[6]报道, 应用血浆置换治疗易出现低钠血症、低钙血症等电解质紊乱。但本组患者在治疗后电解质变化不明显, 无显著差异, 这可能与我们在治疗时及时纠正电解质紊乱, 酌情补充了高渗氯化钠和葡萄糖酸钙有关, 这不仅可纠正患者的低钠和低钙血症, 同时也提高了血浆晶体渗透压, 有利于防止治疗中低血压的发生。

在本组治疗的患者中, 有4例药物性肝损害患者经血浆置换治疗后肝功能逐步恢复, 最后治愈出院。而重型肝炎中, 早、中期和晚期的部分患者经过治疗, 病情减轻, 肝功能有所恢复, 病情平稳后出院, 与文献^[7]报道相符。死亡的7例患者中, 1例为不明原因的亚急性重型肝炎, 其余均为慢性重型肝炎晚期患者, 其中包括合并肝性脑病和肝昏迷的4例患者, 肝性脑病是重症肝炎的严重并发症, 是重症肝炎的终末期表现, 预后差, 生存率极低, 这几例患者尽管做了血浆置换治疗后病情一度缓解, 但终因病情过重而死亡。因此, 本组研究提示, 对重症肝炎患者宜尽早行人工肝支持治疗, 特别对部分亚急性重型肝炎患者, 可以改善肝功能, 争取肝细胞的再生和修复, 达到康复的目的; 而对慢性重型肝炎晚期患者, 也可以部分缓解病情, 防治并发症, 尽量延长存活时间^[8]。

在本组资料中, 每次治疗前后的血白蛋白下降较明显, 差异显著($P<0.05$), 可能因为在治

疗时丢弃了大量血浆, 而置换液中的胶体补充不够, 这是血浆置换的不足之处, 可在治疗后输注人体白蛋白来进行纠正。

总之, 我们的研究结果均提示, 对重型肝炎患者在进行内科治疗的基础上, 应尽早行血浆置换治疗, 可及时纠正机体内环境紊乱, 争取肝细胞的再生和修复, 能够明显缓解病情, 延长生存时间, 改善预后。

4 参考文献

- 1 Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 217-222
- 2 虞岱斌, 李亚明, 段钟平. 细胞因子与肝损伤及人工肝治疗对细胞因子的影响. *国际移植与血液净化杂志* 2006; 4: 26-29
- 3 Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1217-1223
- 4 张勇, 曾维政, 蒋明德, 陈晓斌, 王钊, 余佳慧. 血浆置换治疗慢性重型肝炎临床疗效观察. *临床消化病杂志* 2005; 17: 4
- 5 张晶, 段钟平, 何金秋, 张伦理, 陈士彬, 邹春毅, 辛绍杰, 武文芳, 马斌荣, 陈煜, 孔明, 刘梅, 韩大康. 人工肝治疗对重型肝病患者生存期的影响. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 647-651
- 6 Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, Kitamura N, Hirano T. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1386-1392
- 7 李兰娟, 黄健荣, 陈月美. 人工肝支持系统治疗重型肝炎临床应用研究. *中华传染病杂志* 1999; 17: 228-230
- 8 Blei AT. Medical therapy of brain edema in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 2000; 32: 666-669

编辑 史景红 电编 何基才

■同行评价

本文设计合理, 统计恰当, 论据充足, 结论明确, 科学性、创新性和可读性均较好。

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志标点符号用法

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末。标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体。(常务副总编辑: 张海宁 2008-12-18)