

序贯结肠透析联合人工肝治疗慢性重型肝炎25例

冯洪玲, 李 谦, 唐克诚, 杨积明, 王邦茂

冯洪玲, 李谦, 唐克诚, 杨积明, 天津市传染病医院 天津肝病研究所 天津市 300192

王邦茂, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

作者贡献分布: 冯洪玲与李谦对此文所作贡献均等; 此课题由王邦茂设计; 研究过程由冯洪玲操作完成; 研究所用工具由唐克诚提供; 数据分析由冯洪玲完成; 本论文写作由杨积明与冯洪玲完成。

通讯作者: 冯洪玲, 300192, 天津市南开区苏堤路75号, 天津市传染病医院, 天津肝病研究所, fenghongling1116@sohu.com
电话: 022-27468241

收稿日期: 2009-08-22 修回日期: 2009-11-02

接受日期: 2009-12-07 在线出版日期: 2009-12-18

Efficacy of sequential colon dialysis in combination with artificial liver support system in treating chronic severe hepatitis: a report of 25 cases

Hong-Ling Feng, Qian Li, Ke-Cheng Tang, Ji-Ming Yang, Bang-Mao Wang

Hong-Ling Feng, Qian Li, Ke-Cheng Tang, Ji-Ming Yang, Tianjin Infectious Disease Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China

Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Hong-Ling Feng, Tianjin Infectious Disease Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China. fenghongling1116@sohu.com

Received: 2009-08-22 Revised: 2009-11-02

Accepted: 2009-12-07 Published online: 2009-12-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of sequential colon dialysis in combination with artificial liver support system in treating patients with chronic severe hepatitis.

METHODS: Fifty patients with chronic severe hepatitis were randomly and equally divided into two groups: treatment group and control group. Patients in the control group underwent comprehensive management of severe hepatitis and artificial liver treatment, while those in the treatment group underwent comprehensive management of severe hepatitis, artificial liver treatment and sequential colon dialysis. The therapeutic efficacy and the incidence of complications were compared between the two groups.

RESULTS: The incidences of debilitation, abdominal distention, constipation and endotoxemia in pretreated patients were 62.86%, 65.71%, 51.43% and 100%, respectively. After treatment, these symptoms were improved and the levels of bilirubin, prothrombin activity (PTA), endotoxin (ET) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) decreased in all patients. The efficacy achieved in the treatment group was superior to that in the control group (all $P < 0.05$ or 0.01). The incidences of infection, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy and alimentary tract hemorrhage in the treatment group were significantly lower than those in the control group (22.22% vs 58.82%, 5.56% vs 41.18%, 11.11% vs 58.82%, and 22.22% vs 58.82%, respectively; $\chi^2 = 4.880, 6.291, 8.834$, and 4.880 , respectively; all $P < 0.05$ or 0.01).

CONCLUSION: Sequential colon dialysis can improve the symptoms, decrease the levels of serum endotoxin, TNF- α and bilirubin, shorten prothrombin time, and reduce the incidence of complications in patients with chronic severe hepatitis.

Key Words: Sequential colon dialysis; Chronic severe hepatitis; Artificial liver support system; Endotoxin

Feng HL, Li Q, Tang KC, Yang JM, Wang BM. Efficacy of sequential colon dialysis in combination with artificial liver support system in treating chronic severe hepatitis: a report of 25 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(35): 3657-3660

摘要

目的: 观察序贯结肠透析联合人工肝支持系统对慢性重型肝炎的治疗效果。

方法: 将50例患者随机分为治疗组和对照组。两组均给予重型肝炎综合治疗及人工肝治疗, 治疗组在对照组的基础上, 先予序贯结肠透析, 第2天再给予人工肝治疗。分别于治疗前及治疗后4 wk观察患者症状、肝功能(总胆红素, TBIL)、凝血酶原活动度、血氨、血清内毒素、细胞因子(TNF- α)及并发症变化。

背景资料

近年来血液净化技术飞速发展, 已形成一套完整的人工肝支持系统, 有效降低了重型肝炎的病死率, 但当前的血液净化治疗方法尚存在共同缺点, 即不能阻止或减少肠源性的有害物质(如内毒素、氨等)以及由其激发的体内多种炎症因子的继续产生和吸收, 造成对肝脏及其他脏器的持续打击, 致使病情恶化。因此寻找有效的治疗方法, 对有害物质的来源、产生途径和吸收环节进行干预, 显得尤为重要。

同行评议者

范小玲, 主任医师, 北京地坛医院综合科

相关报道

随着血液净化技术的飞速进展,逐渐形成了一套完整的人工肝支持系统,使重型肝炎的病死率有所下降,为了弥补血液净化治疗的不足,“体内血液净化”理论为更多的人所重视。张振纲 *et al*报道应用高位结肠灌洗治疗肝性脑病取得了较好疗效。

结果:治疗前慢性重型肝炎乏力、腹胀的发生率分别为62.86%、65.71%,有51.43%的患者需采用灌肠或应用开塞露治疗,内毒素血症发生率为100%。经治疗,两组乏力、腹胀症状均有所好转,胆红素、血氨、内毒素、细胞因子下降,凝血酶原活动度回升。与对照组比较,治疗组在腹胀、大便次数、胆红素下降、血氨下降、凝血酶原活动度回升、内毒素下降及细胞因子下降等方面均优于对照组($P<0.05$ 或 0.01)。治疗后,治疗组感染、肝肾综合征、肝性脑病、胃肠道出血并发症的发生率(22.22%、5.56%、11.11%、22.22%)较对照组(58.82%、41.18%、58.82%、58.82%)低($\chi^2=4.880$ 、 6.291 、 8.834 、 4.880 ; $P<0.05$ 或 0.01)。

结论:序贯结肠透析治疗慢性重型肝炎疗效显著,可缓解患者症状、有效降低血清内毒素及细胞因子水平,促进胆红素、血氨下降,提高凝血酶原活动度,减少并发症的发生率。

关键词:序贯结肠透析;慢性重型肝炎;人工肝支持系统;内毒素

冯洪玲,李谦,唐克诚,杨积明,王邦茂.序贯结肠透析联合人工肝治疗慢性重型肝炎25例.世界华人消化杂志 2009; 17(35): 3657-3660
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3657.asp>

0 引言

重型肝炎病情进展迅速,病死率极高,目前人工肝已成为治疗重型肝炎的重要措施,但人工肝治疗仅能清除血清中已存在的内毒素和炎症因子,采取有效措施减少肠源性内毒素的产生与吸收或直接拮抗内毒素活性,可从根本上减轻内毒素导致的肝细胞损伤,与人工肝联合应用可望取得更好疗效。为探索治疗重型肝炎的新途径和新方法,我院采用中西医结合序贯结肠透析治疗慢性重型肝炎,取得了较好疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 所有病例均为本院2003-08/2008-01住院患者50例,其中男30例、女20例;年龄19-65(平均 41.78 ± 9.95)岁。诊断为慢性重型肝炎,其中乙型肝炎33例、乙型合并戊型肝炎6例、丙型肝炎5例、酒精性肝病4例、原发性硬化性胆管炎2例,均为早、中期患者,早期9例、中期41例,除外心脑血管、肺、肾、内分泌和造血系统原发性疾病。诊断符合2000年全国第十次病毒性肝炎及肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[1]。

将患者随机分为治疗组与对照组均为25例。

1.2 方法

1.2.1 治疗:对照组予以重型肝炎基础治疗方案:均卧床休息,供应足够能量基础治疗;给予促肝细胞生长素、还原型谷胱甘肽、前列地尔等药物保肝、促进肝细胞生长、改善肝脏微循环等治疗;人工肝治疗采用冰冻新鲜血浆行血浆置换治疗,视病情变化每周2-3次,每次2600-3000 mL。

治疗组在对照组的基础上先进行序贯结肠透析,第2天进行血浆置换治疗。采用北京智立医学仪器有限公司生产的IMS-100A型结肠途径治疗机治疗,机器自行控制液体温度 36.5°C - 37.5°C 。治疗前,肛门指诊阴性后,用医用凡士林润滑专用插肛器(含外套管及内探条,外套管有进液口和排液口),缓慢送入肠腔,遇阻稍作方向调整,插入深度约40-50 cm,取出内探条,将一次性管路分别连接于透析机的进液口及排液口,废液自排液管流出。治疗过程分三部分进行。结肠灌洗:予生理盐水清结灌洗,根据患者舒适度调节液体流速,直到无粪便排出为止,约进行20-30 min;结肠乳果糖灌洗:予乳果糖灌肠液400 mL灌洗,约进行15 min;中药保留灌肠:通过进液管注入中药400 mL保留灌肠。乳果糖(拉韦,100 mL含乳果糖67 g)灌肠液由200 mL乳果糖及200 mL生理盐水配置浓度达33%,乳果糖由奥地利费森尤斯卡比公司生产;中药灌肠液基础方为大承气汤:按照大黄、厚朴、枳实、芒硝为4:5:4:3比例,大黄后下,芒硝兑入,由我院中药房按质量/体积(W/V)为1:1煎治。每周2-3次,共观察4 wk。

1.2.2 观察指标: (1)临床症状:乏力、腹胀、大便次数。(2)化验检查:分别于治疗前及治疗后4 wk空腹采血化验肝功能:总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血氨(blood ammonia, NH_3);另同时留血离心后放至 -20°C 冰箱待测内毒素(endotoxin, ET)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。采用鲎试剂合成基质偶氮显色检测ET,试剂购自上海伊华临床医学科技公司。采用双抗体夹心ELISA法测定TNF- α ,试剂购自深圳晶美生物工程公司。(3)不良反应:大便超过4次/日且呈稀水样便者记入不良反应。

统计学处理 所得数据采用SPSS11.5软件进行统计学分析,死亡及脱落病例未计入统计学分析。计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

表 1 两组治疗前后乏力及腹胀变化 $n(\%)$

分组	n	乏力		腹胀	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	18	11(61.11)	2(11.11) ^b	11(61.11)	1(5.56) ^b
对照组	17	11(64.71)	4(23.53) ^a	12(70.59)	6(35.29) ^a
χ^2 值		0.048	0.949	0.349	4.833 ^c
P 值		0.826	0.330	0.555	0.028

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 治疗前; ^c $P<0.05$ vs 对照组.

或秩和检验(Mann-Whitney U法), $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本资料 在4 wk观察期内治疗组6例、对照组8例因病情加重而死亡, 治疗组1例因经济困难, 自动出院而脱落, 其观察指标未进行统计学分析. 治疗组共行结肠透析204次、人均11.33次, 行血浆置换204次, 人均11.33次; 对照组进行血浆置换196次, 平均11.53次.

2.2 症状的变化 乏力、腹胀为重型肝炎的常见症状. 两组治疗前, 乏力的发生率分别为治疗组61.11%、对照组64.71%, 腹胀为61.11%、70.59%, 治疗前两组无显著差异. 经4 wk治疗后, 两组症状均有好转, 差别有统计学意义; 治疗组与对照组比较腹胀的发生率差别有统计学意义($\chi^2 = 4.833$, $P<0.05$, 表1). 慢性重型肝炎常伴有便秘次数减少, 治疗前有51.43%的患者需采用灌肠或应用开塞露治疗, 进行结肠透析后可使患者自然排便且大便次数增多, 呈软便或稀软便, 而对照组无明显改变, 治疗组疗效优于对照组($Z = 3.291$, $P<0.01$, 表2).

2.3 临床生化指标及内毒素、细胞因子的变化 血清TBIL、PTA、 NH_3 治疗前两组无显著差异, 治疗后两组TBIL、 NH_3 均有下降, PTA升高, 治疗组疗效优于对照组; 内毒素血症发生率达100%, 两组治疗前血清ET、TNF- α 水平无明显差异, 治疗后均较前下降, 治疗组疗效优于对照组(表3).

2.4 治疗后主要并发症的比较 经4 wk治疗后, 治疗组中感染、肝肾综合征、III-IV度肝性脑病、消化道出血发生率明显低于对照组, 差别有统计学意义(表4).

2.5 不良反应 治疗组中有2例患者出现大便次数增多(5-7次/日), 通过治疗过程中调节灌洗液温度及降低液体流速而缓解; 有11例患者出现下

表 2 两组治疗前后大便次数改变

大便次数	乏力		腹胀	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
0(需灌肠或射肛)	9	0	9	5
1	8	1	7	10
2	1	13	1	2
3-4	0	2	0	0
Z 值		4.836 ^b		1.382
P 值		0.000		0.218

^b $P<0.01$ vs 治疗前.

腹部不适感, 大便后均可缓解.

3 讨论

近年来, 由内毒素诱导的TNF为核心的炎症反应在重型肝炎中的作用受到高度重视. 研究显示, 有效抑制内毒素血症可以促进重型肝炎恢复、减少并发症、提高其存活率^[2-3]. 西医对内毒素血症的治疗目前除应用人工肝治疗以清除血液中内毒素外, 也采取措施减少肠道内毒素的产生与吸收, 乳果糖是一种人工合成的双糖, 可有效降低血清内毒素水平, 已广泛用于重型肝炎的治疗^[4]. 慢性重型肝炎属于中医黄疸病范畴, 为湿热致病, 正虚邪实, 湿热留连不去. 大承气汤是祖国医学具有泻下作用的经典名方, 可有效的防治内毒素血症的发生^[5], 针对结肠黏膜具有天然吸收生物膜特性, 采用中西医结合结肠透析治疗慢性重型肝炎, 有望取得较好疗效.

血浆置换作为人工肝支持系统的主要手段之一, 可清除体内的内毒素、有毒代谢产物和炎性因子, 发挥了“体外血液净化”作用. 同时, 我们将结肠透析进行改良, 采用结肠途径治疗机予结肠灌洗、结肠透析及药物保留灌肠进行序贯结肠透析, 治疗中可到达高位结肠, 充分扩大结肠黏膜的可滤过面积, 达到全结肠灌洗的效果; 同时利用结肠黏膜选择性吸收药物和营养物质、并通过其丰富的循环网络系统运送至组织和器官的特性, 应用减少肠道内毒素产生与吸收的药物作为灌洗液, 拮抗内毒素的生成及活性, 可达到“体内血液净化”作用, 体内外血液净化协同作用, 可使血清内毒素及细胞因子水平明显下降, 阻断瀑布效应, 促进肝脏功能的恢复. 本组资料显示, 慢性重型肝炎内毒素血症发生率达100%, 应用结肠透析及血浆置换治疗后患者血清内毒素水平、细胞因子明显下降、腹胀症状缓解, 但联合治疗组疗效优于对

创新亮点

本文提出了“体内外血液净化”的思路, 即在血液净化的基础上, 将结肠透析技术进行改良, 针对有害物质的来源、产生途径和吸收环节进行干预(即: 体内血液净化), 以减少和阻止有害物质的继续产生和吸收, 阻止对肝脏的持续打击, 达到抑制病情进展的目的.

同行评价

本研究选题有一定的临床指导意义,统计方法应用合理,结果可靠,讨论分析透彻,具有较强的临床实用价值。

表 3 两组临床生化指标、内毒素及细胞因子的变化(mean ± SD)

分组	n	TBIL(μmol/L)		PTA(%)		NH ₃ (μmol/L)		ET(EU/mL)		TNF-α(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	18	396.00 ± 39.21	190.08 ± 30.13 ^b	30.70 ± 4.64	42.98 ± 5.18 ^b	88.29 ± 15.71	62.38 ± 20.82 ^b	0.89 ± 0.19	0.26 ± 0.11 ^b	381.83 ± 60.69	114.02 ± 30.90 ^b
对照组	17	395.96 ± 43.54	204.55 ± 28.71 ^b	30.36 ± 4.72	39.91 ± 5.86 ^b	87.70 ± 14.08	78.27 ± 20.81 ^b	0.88 ± 0.17	0.43 ± 0.11 ^b	381.86 ± 61.28	131.52 ± 36.45 ^b
t值		0.056	11.898 ^d	1.183	10.488 ^d	1.080	17.865 ^d	0.095	2.514 ^c	0.021	16.164 ^d
P值		0.956	0.000	0.237	0.000	0.280	0.000	0.925	0.034	0.983	0.000

^bP<0.01 vs 治疗前; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 对照组。

表 4 两组治疗后主要并发症的发生率 n(%)

分组	n	感染	肝肾综合征	Ⅲ-Ⅳ度肝性脑病	消化道出血
治疗组	18	4(22.22)	1(5.56)	2(11.11)	4(22.22)
对照组	17	10(58.82)	7(41.18)	10(58.82)	10(58.82)
χ ² 值		4.880 ^a	6.291 ^a	8.834 ^b	4.880 ^a
P值		0.027	0.012	0.003	0.027

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组。

对照组,其可能的机制除结肠透析发挥“体内血液净化”作用外;尚包括:结肠透析发挥渗透性导泻和肠动力性导泻作用使患者排便量增多;经结肠途径吸收的乳果糖作为一种益生元对肠道菌群的调节作用,间接刺激机体免疫系统分泌sIgA、增加肠道局部免疫力^[6-7]等;大承气汤具保护肠道屏障功能、改善肠黏膜通透性、上调单核-巨噬细胞功能,抑制内毒素的吸收并使其灭活等,其机制尚待于进一步研究。

本组资料显示结肠透析及血浆置换治疗后,胆红素水平降低、PTA升高,联合治疗组疗效高于对照组,与李文勇 *et al*^[8]报道一致,考虑与结肠透析后,内毒素所致的继发性肝细胞损伤相对较轻有关。此外,两组治疗后,联合治疗组较对照组血氨下降明显,肝性脑病的发生率低,与张振纲 *et al*^[9]报道一致,考虑一方面乳果糖能降低肠道pH值,减少氨的产生和吸收;亦与结肠透析应用高渗性透析液,利用透析超滤的方式

排除体内多余的水分,在一定程度上减轻了患者的脑水肿有关。本组资料还显示,结肠透析可以降低重型肝炎患者感染、消化道出血、肝肾综合征等的发生率,提示结肠透析有助于减少并发症,改善患者预后。

结肠透析治疗过程中,患者耐受良好,不良反应轻微,有少数患者出现腹泻、下腹部不适感,考虑亦与重型肝炎患者本身存在不同程度胃肠功能不全有关,通过调试灌洗液温度及液体流量,可以缓解。

4 参考文献

- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订.病毒性肝炎防治方案.中华传染病杂志 2001; 19: 56-62
- 郭利民.急性肝衰竭、MODS与人工肝治疗.透析与人工器官 2005; 16: 40-46
- 王嘉川.内毒素血症在重症肝炎发病中的作用.寄生虫病与感染性疾病 2006; 4: 40-42
- 张顺财,戴茜,王吉耀,贺伯明.口服乳果糖对肝病肠源性内毒素血症及细胞因子的影响.中华肝脏病杂志 2000; 8: 185
- 崔克亮,曹书华,王今达.大承气汤对多器官功能障碍综合征防治作用的临床研究.中国中西医结合急救杂志 2003; 10: 12-15
- Harish K, Varghese T. Probiotics in humans-evidence based review. *Calicut Med J* 2006; 4: e3
- 项明洁,刘明,李云珠,王耀莉,倪语星,俞善昌.乳果糖对肠道菌群及SIgA含量的影响.江西医学检验 2002; 20: 72-73
- 李文勇,张振纲,钱宜丹,邱绍勤,田德英.结肠灌洗联合血浆置换序贯治疗慢性重型肝炎内毒素血症的临床研究.中西医结合肝病杂志 2008; 18: 25-26, 31
- 张振纲,田德英,黄元成,许东,李正莲,严先英,魏艳芳.高位结肠灌洗加中药治疗肝性脑病的临床评价.中华传染病杂志 2007; 25: 558-561

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕