

人免疫球蛋白治疗肝硬化合并感染105例

余永勤, 刘汉勤, 陈谭昇, 周芳, 吕其军

■背景资料

终末期肝病是肝病持续进展, 发展而至的严重病理阶段。本病的发生多从肝硬化发展而来, 在肝脏长期损伤后引发的纤维化基础上发病。研究表明, 由于肝硬化患者往往伴随着免疫力低下, 临床上极易并发感染, 加重患者病情。因此, 如何有效控制肝硬化患者感染成为预防不良事件发生的重点。

余永勤, 刘汉勤, 陈谭昇, 周芳, 吕其军, 东营市胜利油田中心医院 山东省东营市 257034

余永勤, 副主任医师, 主要从事肝病及感染性疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由余永勤设计; 研究过程由余永勤、刘汉勤及陈谭昇共同实施完成; 数据分析由余永勤、周芳及吕其军完成; 本论文写作由余永勤、刘汉勤、陈谭昇、周芳及吕其军共同完成。

通讯作者: 余永勤, 副主任医师, 257034, 山东省东营市东营区济南路38号, 胜利油田中心医院。yyq2010829@163.com

收稿日期: 2013-05-13 修回日期: 2013-07-05

接受日期: 2013-07-15 在线出版日期: 2013-08-18

Human immunoglobulin for treatment of infection in patients with cirrhosis

Yong-Qin Yu, Han-Qin Liu, Tan-Sheng Chen, Fang Zhou, Qi-Jun Lv

Yong-Qin Yu, Han-Qin Liu, Tan-Sheng Chen, Fang Zhou, Qi-Jun Lv, Shengli Oil Field Central Hospital, Dong Ying 257034, Shandong Province, China

Correspondence to: Yong-Qin Yu, Associate Chief Physician, Shengli Oil Field Central Hospital, Dong Ying 257034, Shandong Province, China. yyq2010829@163.com

Received: 2013-05-13 Revised: 2013-07-05

Accepted: 2013-07-15 Published online: 2013-08-18

Abstract

AIM: To observe the clinical efficacy of immunoglobulin (IG) in the treatment of infection in patients with cirrhosis.

METHODS: One hundred and five cirrhotic patients with an infection were randomized into either a control group or an observation group. The control group received routine antibiotic treatment, while the observation group was given IG on the basis of routine antibiotic treatment and underwent efficacy evaluation using Child-Pugh scores. Serum total bilirubin (TB), albumin, alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC) and blood coagulation parameters were monitored. The rate of early infection control and incidence of complications were compared between the two groups.

RESULTS: For patients with a Child-Pugh score < 10, the rate of early infection control was not statistically significant between the two groups

($P > 0.05$). For patients with a Child-Pugh score between 10 and 15, the rate of infection control was significantly higher in the observation group than in the control group (84.00% vs 46.15%, $P < 0.05$). Severe infection occurred during therapy in two cases in the observation group and in eight cases in the control group, and there was no significant difference in the number of cases of severe infection occurring during therapy between the two groups ($P > 0.05$). In addition, 11 cases in the observation group and 13 cases in the control group were actively discharged from the hospital or died, and there was no statistically significant difference in the number of patients who were actively discharged from the hospital or died between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: IG can effectively improve the rate of infection control and reduce the incidence of complications during hospitalization and mortality in cirrhotic patients with a Child-Pugh score between 10 and 15.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Human immunoglobulin; Cirrhosis; Infection

Yu YQ, Liu HQ, Chen TS, Zhou F, Lv QJ. Human immunoglobulin for treatment of infection in patients with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(23): 2344-2348
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2344.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i23.2344>

摘要

目的: 观察人体免疫球蛋白(immunoglobulin, IG)在肝硬化合并感染患者临床治疗中的应用疗效。

方法: 对东营市胜利油田中心医院收治肝硬化合并感染患者105例进行随机分组, 对照组给予常规抗生素抗感染, 观察组在对照组基础上加用IG, 并采用Child-Pugh评分进行疗效观察。对各组患者血清总胆红素、血清白蛋白、谷丙转氨酶、总胆固醇以及凝血功能等指标进行检查。同时, 观察治疗后两组患者的早期

■同行评议者

胡国信, 主任医师, 副教授, 南昌大学第一附属医院传染科; 朱传武, 主任医师, 苏州市第五人民医院

感染控制率以及治疗浅见的并发症情况。

结果: 患者Child-Pugh <10 分时, 两组患者感染控制率差异无统计学意义($P>0.05$)。Child-Pugh评分10-15分时, 观察组感染控制率为84.00%, 高于对照组的46.15%($P<0.05$)。此外, 观察组在治疗期间发生2例二重感染, 对照组则为8例。两组差异无统计学意义($P>0.05$)。此外, 观察组与对照组分别有11例、13例患者主动出院或死亡, 两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: Child-Pugh评分10-15分的肝硬化患者应用IG, 能够有效提高感染控制率, 减少并发症。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 人免疫球蛋白; 肝硬化; 感染

核心提示: 对Child-Pugh 10-15分的患者早期临床应用人免疫球蛋白(immunoglobulin, IG), 不但可以起到良好的抗感染效果, 还能够预防二重感染的发生。其作用机制可能与IG可以针对性地调控对侵入病原体的吞噬效果。因此, 对于肝细胞损伤严重, 吞噬细胞功能下降的终末期肝病患者而言, 早期补充IG显得尤为重要。

余永勤, 刘汉勤, 陈潭昇, 周芳, 吕其军. 人免疫球蛋白治疗肝硬化合并感染105例. 世界华人消化杂志 2013; 21(23): 2344-2348
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2344.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i23.2344>

0 引言

终末期肝病是肝病持续进展, 发展而至的严重病理阶段^[1]。本病的发生多从肝硬化发展而来, 在肝脏长期损伤后引发的纤维化基础上发病。研究表明^[2,3], 由于肝硬化患者往往伴随着免疫力低下, 临床上极易并发感染, 加重患者病情。因此, 如何有效控制肝硬化患者感染成为预防不良事件发生的重点。国外有学者研究发现^[4], 人免疫球蛋白(immunoglobulin, IG)有较好的辅助控制感染作用, 能够有效降低患者的病死率。本研究对东营市胜利油田中心医院肝硬化合并感染患者进行静脉注射IG治疗, 取得了良好的临床疗效, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共纳入研究病例105例, 均为2008-01/2012-12东营市胜利油田中心医院收治

的住院患者, 肝硬化临床诊断标准参考1993年“中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会”在洛阳会议上制定的诊断标准^[5]。根据数字随机分组原则进行临床治疗分组, 其中观察组53例, 男33例, 女20例, 年龄32-71岁, 平均年龄51.2岁 \pm 15.2岁; 对照组52例, 男34例, 女18例, 年龄31-73岁, 平均年龄51.3岁 \pm 15.1岁。对两组患者性别、年龄等资料进行统计学分析, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准^[6,7]: (1)肝硬化Child-Pugh评分标准: Child-Pugh评分标准共分5个部分, 分别是: 血清总胆红素(total bilirubin, TB)水平、有无腹水、血清白蛋白(albumin, ALB)水平、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)以及有无肝性脑病。每项根据严重程度分别记录1-3分, 轻度1分、中度2分、重度3分。5项最低得分5分, 最高得分15分。本研究将10分做为分组界限, 分为Child-Pugh <10 分与10-15分两组。根据标准, 观察组Child-Pugh <10 分者28例, 10-15分者25例; 对照组Child-Pugh <10 分者26例, 10-15分者26例; (2)腹腔感染诊断依据: 发热, 并伴有腹痛、腹胀、腹水等, 血常规可见中性粒细胞增高。腹水检测亦可中性粒细胞增高($>250/\text{mm}^3$), 腹水培养可见细菌(+).

1.2.2 治疗: 两组患者入院后均给予综合治疗方案, 尽早控制感染、减少肝细胞坏死, 预防各种疾病并发症的出现。(1)对照组: 入院后在综合治疗基础上每日先给予头孢曲松钠(罗氏芬, 上海罗氏制药有限公司, 批号SH1634)1 g加入100 mL生理盐水中, 静脉滴注, 2-3次/d。同时尽快进行血培养, 并根据致病菌的药敏实验结果及时调整抗生素;(2)观察组: 在综合治疗及对照组基础上给予IG(同路生物制药股份有限公司, 批号: 20120202)静脉注射, 剂量如下: 前3 d 300 mg/(kg·d), 第4天给予10 g IG静注, 1次/wk, 1 wk后改为10 g IG/2 d, 后根据患者具体情况给予1-2次/wk。

1.2.3 观察指标: 入院第2天清晨空腹抽取患者肘静脉血5 mL, 经离心后抽取上层血清送检验科检测血清TB、ALB、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)以及凝血功能等指标。入院后每2-4 d进行1次复检。

1.2.4 疗效评定: (1)感染好转: 无发热, 相关症

■ 研发前沿

在临床治疗中, 如何有效、快速控制终末期肝病患者感染, 就成为防止并发症发生, 降低患者病死率的重要措施。

■相关报道

张健等研究表明, 感染是肝硬化患者临床上最为多见的一类并发症, 特别是腹腔、腹膜感染更占据了极大的比例。宋秦伟等研究表明, 肝硬化患者发生腹膜炎的风险高达67.6%。黄云等研究表明, 感染是导致肝硬化患者患者死亡的重要促进性因素。

表 1 两组患者治疗1 wk后血清总胆红素、凝血酶原时间指标变化分析 (mean ± SD)

分组	Child-Pugh < 10			Child-Pugh 10-15		
	<i>n</i>	血清总胆红素(μmol/L)	凝血酶原时间(s)	<i>n</i>	血清总胆红素(μmol/L)	凝血酶原时间(s)
治疗前						
观察组	28	52.81 ± 38.13	16.22 ± 4.78	25	158.29 ± 52.64	21.32 ± 6.55
对照组	26	49.93 ± 40.52	18.13 ± 6.12	26	157.98 ± 52.63	23.81 ± 9.77
<i>t</i> 值	—	0.17	0.19	—	0.06	0.17
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	—	>0.05	>0.05
治疗1 wk后						
观察组	28	23.39 ± 16.43	2.32 ± 1.63	25	30.33 ± 28.42	2.41 ± 1.87
对照组	26	28.89 ± 17.62	2.10 ± 1.89	26	52.25 ± 29.54	4.62 ± 3.23
<i>t</i> 值	—	1.27	0.42	—	2.71	0.67
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05	—	<0.05	<0.05

表 2 两组患者治疗期间并发症分析 (*n*)

组别	<i>n</i>	上消化道出血	肝性脑病	肝肾综合征	电解质紊乱
观察组	53	4	6	4	29
对照组	52	8	15	12	35
χ^2		1.59	5.04	4.90	1.75
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

表 3 两组患者早期感染控制情况分析 (*n*)

分组	Child-Pugh < 10			Child-Pugh 10-15		
	<i>n</i>	有效(<i>n</i>)	有效率(%)	<i>n</i>	有效(<i>n</i>)	有效率(%)
观察组	28	26	92.86	25	21	84.00
对照组	26	25	96.15	26	12	46.15
χ^2		0.28			7.99	
<i>P</i> 值		>0.05			<0.05	

状、体征消失或较前明显好转, 血常规示中性粒细胞计数恢复正常范围; (2)无效: 仍有发热, 相关症状、体征消失或较前无好转或进行性加重, 血常规示中性粒细胞计数持续高于正常值。

统计学处理 应用SPSS14.0软件, 计量资料以mean ± SD表示, 均数比较采用*t*检验、方差因素分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗1 wk后TB、PT指标变化分析 治疗前, 两组患者Child-Pugh<10与10-15分者在TB、PT水平方面无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, Child-Pugh<10与10-15分组, TB、PT水平均明显低于对照组($P < 0.05$, 表1)。

2.2 两组患者治疗期间并发症 治疗后, 患者并发肝性脑病和肝肾综合征方面, 观察组明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

2.3 两组患者早期感染控制情况 Child-Pugh<10分患者中, 观察组与对照组患者早期感染控制率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。Child-Pugh 10-15分患者中, 观察组早期感染控制率为84.00%, 高于对照组的46.15%。两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3)。

2.4 两组患者住院期间二重感染 治疗期间, 两组患者均发生二重感染病例, 其中观察组2例、对照组8例, 二重感染发生率为3.77%、15.38%。两组患者进行统计学分析, 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.87$, $P > 0.05$)。

2.5 两组患者临床转归 两组患者均有临床未愈自动出院以及病死病例, 其中观察组共有11例, 对照组共有13例, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$).

3 讨论

感染能够引发包括肝脏在内的多器官出现衰竭, 从而导致患者死亡. 张健等^[8]研究表明, 感染是肝硬化患者临床上最为多见的一类并发症, 特别是腹腔、腹膜感染更占据了极大的比例. 宋秦伟等^[9]研究表明, 肝硬化患者发生腹膜炎的风险高达67.6%. 黄云等^[10]研究表明, 感染是导致肝硬化患者死亡的重要促进性因素.

肝脏属于机体重要的免疫及防御器官, 能够维持正常人体的免疫, 当长期肝病发展, 导致患者最终出现肝硬化、肝纤维化时, 可以引发机体内部的细胞免疫调节功能发生紊乱, 造成非特异性免疫功能下降. 研究表明^[11], 肝硬化、肝纤维化发展, 最终导致肝功能衰竭的最重要因素在于体内内毒素的增加. 内毒素可以与库普弗细胞结合, 并释放诸如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1(interleukin, IL-1)、IL-6、IL-2、IL-8、血小板激活因子以及白三烯等. 均能够导致机体炎症发生, 并加重病情, 长期可以引发炎症级联反应以及恶性循环. 此外, 由于肝硬化患者大量的肝细胞坏死, 导致肝脏内的库普弗细胞被破坏、吞噬能力下降, 导致肠道内的菌体不能及时被清除^[12]. 因此, 内毒素还未经肝脏解毒就直接进入血液, 临床上极易发生内源性感染以及内毒素血症. 对内毒素的研究证明^[13], 其能够较大程度上改变全身代谢以及血液动力学, 在终末期肝病中, 能够诱导多种并发症的出现, 如上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征以及电解质紊乱等, 而这些并发症的出现均能够加重肝脏衰竭程度. 因此, 在临床治疗中, 如何有效、快速控制终末期肝病患者感染, 就成为防止并发症发生, 降低患者病死率的重要措施.

IG是临床上较常使用到的一种可以治疗自身免疫性疾病以及全身感染性疾病的药物. IG主要含有IgG分子以及IgG亚群分子, 还包含一些微量IgA、IgM、IgG的F(ab')₂片段以及可溶性的CD4、CD8及HLA分子. 现代药理学研究证实^[14], IG拥有调节免疫、抗炎抗感染的作用, 并揭示其作用机制主要通过IgG的Fc片段与吞噬细胞或淋巴细胞的Fc受体的作用来完成的. 此

外, IG还可以减轻补体介导的组织损伤, 诱生抗炎症细胞因子以及中和细菌毒素的作用. 研究还表明^[15], IG可以对前炎症细胞因子进行直接调控, 因此在早期炎症过程中起到重要的作用.

本研究发现在Child-Pugh<10分的患者中, 无论观察组还是对照组, 有无使用IG, 治疗上均相对容易, 且疗效较高. 本研究观察组治疗有效率为92.86%, 与对照组的96.15%相比, 差异并无显著的差异. 此外, 我们也发现, 在肝硬化患者发生感染后, TB以及PT即开始出现明显的升高, 特别在Child-Pugh 10-15分患者当中, 这种上升更为明显. 说明随着肝硬化程度的上升, 患者发生感染后, 导致的功能性影响亦越大. 经过治疗, 可以发现观察组有着84.00%的治疗有效率, 较对照组的46.15%有着显著的差异. 说明即使合理使用抗生素, 对于病情较重的肝硬化合并感染患者, 往往治疗效果有限. 而IG的使用则增加了治疗的疗效, 能够起到辅助抗生素一共进行抗感染. 此外, 治疗期间, 两组患者共有10例出现霉菌二重感染, 其中2例来源于观察组, 8例来源于对照组. 虽然两组差异无统计学意义, 但这可能和本研究样本较小有关. 但我们仍可以认为, 对Child-Pugh 10-15分的患者早期临床应用IG, 不但可以起到良好的抗感染效果, 还能够预防二重感染的发生. 其作用机制可能与IG可以针对性地调控对侵入病原体的吞噬效果. 因此, 对于肝细胞损伤严重, 吞噬细胞功能下降的终末期肝病患者而言, 早期补充IG显得尤为重要.

总之, 在常规抗感染以及综合治疗的基础上, 对于Child-Pugh评分位于10-15分的肝硬化合并感染患者早期应用IG, 不但能够早期控制感染, 提高治疗有效率, 还能一定程度上预防二重感染的发生. 这些疗效均能够在临床上提高患者的生存率, 降低死亡率. 本研究中, 由于样本数量较少, 虽不能直接证实IG具有减少二重感染的效果, 但从当前的研究结果而言, 还是有一定的临床指导价值的. 下一阶段, 可以考虑进行大样本的临床研究, 以进一步揭示IG的抗感染、抗二重感染作用.

4 参考文献

- 1 黄颖秋. 原发性胆汁性肝硬化发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2761-2770
- 2 罗建华, 李隆祥, 徐婷婷, 陈亦华, 张培峰. 矽肺患者反复呼吸道感染与免疫功能关系的临床研究. 中国全科医学 2012; 15: 400-401
- 3 杜兰霞, 褚燕君, 贾百灵, 陈香宇. IL-10、IL-18和内毒素在肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 850-854

■同行评价

本研究设计合理, 结构合理, 语言流畅, 对临床医师尤其是基层医师有一定的参考价值.

- 4 Kempnińska-Podhorecka A, Wunsch E, Jarowicz T, Raszeja-Wyszomirska J, Loniewska B, Kaczmarczyk M, Milkiewicz M, Milkiewicz P. Vitamin d receptor polymorphisms predispose to primary biliary cirrhosis and severity of the disease in polish population. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 408723 [PMID: 22690210 DOI: 10.1155/2012/408723]
- 5 中国中西医结合学会消化疾病专业委员会. 肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见. *中国中西医结合杂志* 2011; 31: 1171-1174
- 6 郑盛, 杨晋辉, 尤丽英, 唐映梅, 刘海. 208例自身免疫性肝病临床分析. *临床内科杂志* 2012; 29: 101-104
- 7 马欢, 张洁, 王邦茂. 原发性胆汁性肝硬化-自身免疫性肝炎重叠综合征44例临床特点及疗效分析. *中华消化杂志* 2012; 32: 236-240
- 8 张健, 李莉, 王文龙, 于江, 申爱. 肺炎支原体抗体分型检测和被动颗粒凝集检测结果比较. *中华检验医学杂志* 2012; 35: 639-642
- 9 宋秦伟, 朱汝南, 邓洁, 王芳, 赵林清, 孙宇, 丁雅馨, 钱渊. 血清特异性抗体检测在儿童呼吸道病毒感染病原诊断中应用的探讨. *中华儿科杂志* 2012; 50: 440-444
- 10 黄云, 詹锋, 林书典, 陈道军, 李文宁. 免疫球蛋白防治肾移植后T淋巴细胞降低肺部感染. *中国组织工程研究与临床康复* 2011; 5: 3267-3270
- 11 王雷, 段建华. 68例小儿难治性肺炎支原体肺炎临床分析. *中华实验和临床病毒学杂志* 2011; 25: 224-226
- 12 邓莉平, 桂希恩, 熊勇, 高世成, 荣玉萍, 杨蓉蓉, 胡锦枝. 抗反转录病毒治疗人类免疫缺陷病毒/丙型肝炎病毒合并感染者终末期肝病的发生率及危险因素. *中华传染病杂志* 2012; 30: 484-489
- 13 施光峰, 黄翀. 肝病患者抗生素的合理使用. *中华肝病杂志* 2012; 20: 182-184
- 14 尹蔚华, 周锡进. 应用终末期肝病模型评分与Child-Turcotte-Pugh分级预测肝衰竭预后的临床价值. *中国医师进修杂志* 2012; 35: 55-57
- 15 Tunccan OG, Tufan A, Telli G, Akyürek N, Pamukçuoğlu M, Yılmaz G, Hızıl K. Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic lupus erythematosus overlap. *Korean J Parasitol* 2012; 50: 133-136 [PMID: 22711924 DOI: 10.3347/kjp.2012.50.2.133]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

