

结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病的疗效

赵和平, 侯田青, 丁保华, 张自然

赵和平, 侯田青, 丁保华, 张自然, 中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心 河南省洛阳市 471031

赵和平, 主任医师, 主要从事各种疑难重症肝病的诊疗的研究。

作者贡献分布: 本研究设计、指导及论文写作由赵和平完成; 侯田青参与数据收集、整理及论文写作; 丁保华与张自然参与临床诊治。

通讯作者: 赵和平, 主任医师, 471031, 河南洛阳市高新区华夏路, 中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心。

zhaohp150@sina.com

收稿日期: 2014-06-29 修回日期: 2014-07-25

接受日期: 2014-08-07 在线出版日期: 2014-11-28

Colon cleansing combined with plasma exchange for treatment of hepatic encephalopathy

He-Ping Zhao, Tian-Qing Hou, Bao-Hua Ding, Zi-Ran Zhang

He-Ping Zhao, Tian-Qing Hou, Bao-Hua Ding, Zi-Ran Zhang, Hepatology Clinical and Research Center, the 150th Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, Henan Province, China

Correspondence to: He-Ping Zhao, Chief Physician, Hepatology Clinical and Research Center, the 150th Hospital of Chinese PLA, Gaoxin District, Luoyang, 471031, Henan Province, China. zhaohp150@sina.com.

Received: 2014-06-29 Revised: 2014-07-25

Accepted: 2014-08-07 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the effects of colon cleansing combined with plasma exchange (PE) in the treatment of hepatic encephalopathy.

METHODS: Eighty-three patients with hepatic encephalopathy were divided into two groups: a colon cleansing plus PE group ($n = 42$) and a basic treatment group ($n = 41$). Routine anti-coma treatment was given in both groups, and the combination group additionally received colon cleansing plus PE. Time for regaining consciousness was recorded at 24, 38, 48, 60, and 72 h after treatment. The changes in symptoms and signs were observed, and the grade of hepatic encephalopathy was evaluated. The efficacy of treatment and survival rate were compared between the two groups. Serum total bilirubin

(TBIL), prothrombin activity (PTA), and NH_3 were measured before and after treatment.

RESULTS: The survival rate was significantly higher in the combination group than in the control group (92.85% vs 73.17%, $P < 0.05$). The symptoms and signs were obviously improved. Time for regaining consciousness was significantly shorter in the combination group than in the control group (31.79 ± 6.34 vs 47.12 ± 8.12 h, $P < 0.05$). The grading scores of hepatic encephalopathy were decreased. Serum TBIL, PTA, and NH_3 were improved more significantly in the combination group compared with the control group ($P < 0.05$). Total effective rate was significantly higher in the combination group than in the control group (90.47% vs 68.29%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Colon cleaning combined with plasma exchange is an effective mean in treating hepatic encephalopathy, which can significantly increase the survival rate and improve the clinical symptoms and serum biochemical parameters.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon purification; Plasma exchange; Hepatic encephalopathy; Prothrombin; Bilirubin

Zhao HP, Hou TQ, Ding BH, Zhang ZR. Colon cleansing combined with plasma exchange for treatment of hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5149-5152 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5149>

摘要

目的: 观察结肠净化联合血浆置换对肝性脑病的治疗效果。

方法: 将83例肝性脑病患者分为治疗组42例和对照组41例, 两组均接受内科综合治疗。治疗组在对照组的基础上行结肠净化联合血浆置换治疗。分别于治疗后24、38、48、60、72 h观察神志恢复清醒情况, 同时于治疗前及治疗后2 wk观察患者存活率、临床疗效、总

背景资料

氨中毒学说在肝性脑病的发病机制中处于中心地位, 因此对于肝性脑病患者, 降低血氨的治疗是非常必要的, 已有研究显示结肠净化减少肠道氨的形成和吸收, 人工肝血浆置换治疗可以清除血氨及其他毒性物质, 并可补充白蛋白及凝血因子, 对重症肝病及各种并发症的救治有明显的疗效。

同行评议者
陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

研究前沿
结肠净化、血浆置换是近年来用于重症肝病救治的一种新型手段,其疗效及安全性是研究热点,重症肝病合并肝性脑病患者病情发展迅速,个体差异大,二者对预后的影响尚有待进一步深入研究。

胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血氨(NH₃)等变化。

结果: 治疗组与对照组存活率(92.85% vs 73.17%)差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗组恢复清醒时间(31.79 h±6.34 h)与对照组(47.12 h±8.12h)相比较显著缩短,差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗组总有效率(90.47%)显著高于对照组(68.29%)($P<0.05$); 2组治疗后血清TBIL、PTA、NH₃, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病可缩短恢复清醒时间,提高患者生存率,同时可显著改善患者的临床症状及血生化指标,对肝性脑病者疗效佳。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠净化; 血浆置换; 肝性脑病; 凝血酶原; 胆红素

核心提示: 本研究将结肠净化和血浆置换联合治疗肝性脑病,资料显示,结肠净化及血浆置换治疗后,患者血氨下降,恢复清醒时间缩短,对肝性脑病治疗的总有效率显著高于对照组,表明二者联合可同时达到减少肠道血氨及其他有毒物质的产生、吸收和迅速去除血液中的血氨对脑组织的不良反应的双重作用,对肝性脑病患者疗效显著。

赵和平, 侯田青, 丁保华, 张自然. 结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5149-5152
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5149.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5149>

0 引言

肝性脑病是发生于各种原因引起的终末期肝病时的严重并发症之一,是以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调综合征。因病死亡率高,发生机制复杂,尚无十分有效的治疗方法^[1]。中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心自2009-10以来,采用结肠净化联合血浆置换治疗肝性脑病患者83例,效果满意。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-10/2012-09于中国人民解放军第一五零中心医院肝病诊疗研究中心就诊的肝性脑病患者83例,男64例,女19例,年龄22-71

岁,平均42.47岁±11.35岁。肝性脑病的诊断符合:(1)严重肝病或广泛门体侧支循环;(2)有肝性脑病的诱因,出现精神行为异常和意识障碍,扑翼样震颤甚至昏睡、昏迷;(3)出现明显肝功能损害,血氨增高^[2]。肝性脑病的严重程度按West Haven分期法标准拟定: I期13例、II期43例、III期18例、IV期9例。根据治疗方法不同,将患者分为治疗组42例,男31例,女11例,平均年龄43.29岁±12.57岁,肝性脑病的分期: I期6例、II期23例、III期8例、IV期5例。对照组41例,男29例,女12例,平均年龄41.98岁±11.03岁,肝性脑病的分期: I期7例、II期20例、III期10例、IV期4例。两组性别、年龄、病情严重程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均给予内科常规综合治疗方案:卧床休息,给予异甘草酸镁注射液、胸腺肽等保肝、调节免疫治疗;限制蛋白质摄入、给予精氨酸、门冬氨酸鸟氨酸等加强脱氨治疗、给予支链氨基酸以纠正氨基酸失衡等;治疗组在对照组的基础上给予结肠净化联合血浆置换治疗。

结肠净化采用广州市今健医疗器械有限公司生产的JS-308型电脑全结肠透析机进行结肠净化治疗,具体方法是:先行结肠清洗-再行结肠透析-最后注药三步疗法。(1)全结肠清洗,采用大量温清水彻底清洁法清洁肠道;(2)应用专用结肠透析液进行全结肠透析,利用结肠内离子差的原理,进一步达到血液净化之目的;(3)注药乳果糖30 mL加生理盐水100 mL保留灌肠,隔日1次;血浆置换治疗采用日本IQ-21型人工肝支持治疗系统,每次置换血浆2600 mL,每2-3 d一次,共观察2 wk。

1.2.2 观察指标: 分别于治疗后24、38、48、60、72 h观察神志恢复清醒情况及神经精神症状改善情况,同时于治疗前及治疗后2 wk观察患者存活率、临床疗效、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血氨(NH₃),肝性脑病计分值等变化。将住院期间死亡和自动出院患者归为死亡,治疗后2 wk观察两组患者的存活率。

1.2.3 疗效评价: 根据肝性脑病的West Haven分期法标准及患者的神志、精神状态、清醒时间、肝功能、血氨水平等制定疗效判定标准。判定标准分显效、有效、无效三级。(1)显效:治

相关报道
冯洪玲等的研究表明,结肠透析联合人工肝治疗可显著提高对重型肝炎的疗效。

表 1 两组患者治疗后疗效比较

分组	<i>n</i>	显效 <i>n</i> (%)	有效 <i>n</i> (%)	无效 <i>n</i> (%)	有效率(%)
治疗组	42	27(64.28)	11(26.19)	4(9.52)	90.47 ^a
对照组	41	19(46.34)	9(21.95)	13(31.71)	68.29

^a*P*<0.05 vs 对照组.

表 2 两组患者治疗前后肝性脑病计分值比较

分组	<i>n</i>	肝性脑病计分值(分)	
		治疗前	治疗后
治疗组	42	2.36 ± 0.13	0.49 ± 0.04 ^{bc}
对照组	41	2.32 ± 0.11	1.32 ± 0.72 ^c

^b*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs 治疗前.

疗12-24 h后神志及精神状态明显改善, 血氨降低, <50 mmol/L, 意识障碍程度减轻(肝性脑病分期减轻2级或2级以上), 甚至已完全清醒; (2)有效: 治疗24-48 h后神志及精神症状改善, 血氨降低, <50 mmol/L, 意识障碍程度减轻(肝性脑病分期减轻1级), 未完全清醒者; (3)无效: 治疗48 h后神志及精神状态均无改善或进一步加重, 血氨仍高于50 mmol/L. 显效加有效两者合计为总有效例数, 并据此计算总有效率.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行分析, 计量数据以mean ± SD表示, 组间比较采用*t*检验. 计数资料比较采用 χ^2 检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 疗效分析 治疗组42例中, 显效27例(I期5例、II期14例、III期3例、IV期5例)、有效11例(II期5例、III期3例、IV期3例)、无效4例(III期1例、IV期3例), 总有效率90.47%(38/42); 对照组41例中, 显效19例(I期6例、II期9例、III期1例、IV期1例)、有效9例(II期2例、III期3例、IV期1例)、无效13例(I期1例、II期5例、III期3例、IV期4例), 总有效率达68.29%(28/41). 两组总有效率差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 两组患者治疗前后肝性脑病计分值比较 肝性脑病分为I、II、III、IV期, 分别计为1、2、3、4分. 治疗前后计分值比较显示: 2组治疗前后肝性脑病计分值均有显著的改善, 尤其是联合治疗组在肝性脑病计分值改善上显著优于

常规治疗组(*P*<0.05)(表2).

2.3 临床生化指标的变化 两组患者血清TBIL、PTA、NH₃, 治疗前差异无统计学意义(*P*>0.05), 治疗后治疗组TBL和NH₃, 较对照组降低, PTA较对照组升高, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); 2组治疗后各组内TBIL、NH₃, 均较治疗前下降, PTA升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 两组患者恢复清醒时间及存活率比较 分别于治疗后24、38、48、60、72 h观察神志恢复清醒情况, 统计分析显示: 治疗组恢复清醒时间(31.76 h ± 6.34 h)短于对照组(47.32 h ± 8.12 h), 差异有统计学意义(*P*<0.05); 84例肝性脑病患者中, 治疗2 wk后69例存活, 其中治疗组38例(92.85%), 对照组23例(73.17%), 14例死于进行性肝功能衰竭或自动出院. 治疗组与对照组存活率(92.85% vs 73.17%), 差异有统计学意义(*P*<0.05).

3 讨论

肝性脑病的发病机制迄今尚未完全清楚, 氨中毒学说在肝性脑病的发病机制中仍处于中心地位^[3]. 由于肝硬化时肝功能减退, 血氨可较正常时增高4倍^[4], 血氨透过血脑屏障在脑部淤积. 直接或间接神经毒性作用, 导致中枢神经中毒, 出现肝性脑病的神经症状, 因此高血氨可以引起肝性脑病^[5], 而血氨的产生90%来自肠道. 因此, 减少肠道血氨及其他有毒物质的产生和吸收尤为重要. 同时积极去除血液中的氨可直接减轻血氨对脑组织的不良反应, 所以对于肝性脑病,

创新亮点
结肠净化联合血浆置换对于肝性脑病的救治的临床疗效报道较少见到, 本研究为此类患者的临床治疗开辟了新的途径.

同行评价
本研究将结肠净化与血浆置换联合应用于肝性脑病的治疗, 研究设计合理、论据充分、结论明确、疗效显著, 对临床具有一定指导意义。

表 3 两组患者治疗前后临床生化指标变化

分组	n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)		NH ₃ ($\mu\text{mol/L}$)		PTA(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	42	242.31 ± 42.17	79.56 ± 21.61 ^{ad}	176.53 ± 21.14	55.73 ± 19.61 ^{ad}	25.47 ± 6.32	45.73 ± 21.65 ^{ac}
对照组	41	236.98 ± 50.23	154.78 ± 41.47 ^d	171.41 ± 30.28	92.35 ± 17.58 ^d	27.16 ± 5.23	34.42 ± 41.47 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 治疗前; TBIL: 总胆红素; PTA: 凝血酶原活动度; NH₃: 血氨。

降低血氨的治疗是非常必要的^[6-10]。

结肠净化治疗后可迅速减少肠道氨的形成和吸收, 其原理是采用先行结肠清洗-再行结肠透析-最后注药三步疗法进行序贯结肠净化。(1)大量温清水彻底清洁肠道进行全结肠清洗, 清除肠道中的宿便, 减少粪便在肠内停留时间, 同时清除肠道内的大量细菌, 从而显著减少肠道中氨的产生与吸收; (2)应用专用结肠透析液进行全结肠透析, 利用结肠内离子梯度的原理, 进一步达到血液净化之目的, 从而进一步减少血氨浓度; (3)注药乳果糖30 mL加生理盐水100 mL保留灌肠。乳果糖可以完整到达结肠被肠内的糖分解菌分解为乳酸和醋酸, 使结肠内酸碱度降至pH 5, 通过酸化肠腔, 渗透性缓泻以及促进糖分解菌繁殖而抑制蛋白分解菌和产内毒素的致病菌生长, 从而减少氨和内毒素的产生及吸收, 促进氨的排除^[7-12]。此外, 血氨经“酸透析”作用, 也可以通过肠黏膜扩散至肠腔, 以致血氨水平降低, 达到治疗肝性脑病的目的^[12-15]。

本研究将结肠净化和血浆置换联合可同时达到减少肠道血氨及其他有毒物质的产生、吸收和迅速去除血液中的血氨对脑组织的毒性作用的双重作用。

本组资料显示, 结肠净化及血浆置换治疗后, 患者血氨下降, 恢复清醒时间缩短, 对肝性脑病治疗的总有效率达90.47%, 治疗组疗效高于对照组, 考虑除与结肠净化发挥“肠道净化”作用有关外, 还可能与结肠净化发挥渗透性导泻和肠动力性导泻作用。通过泻下通便、酸化肠腔来减少肠腔毒素生成、聚集及吸收; 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。

另外, 治疗组存活率高于对照组。但本研究样本数有限, 且肝衰竭患者病情进展迅速、个体差异较大, 结肠净化对预后的影响尚有待进一步观察。

4 参考文献

- 1 许建明. 肝性脑病诊治的难点与争议. 中华消化杂志 2011; 31: 2-5
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 3 姚光弼. 肝性脑病治疗的再认识. 肝脏 1999; 4: 65
- 4 陆伦根. 肝性脑病的发病机制. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 304-306
- 5 Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg DM. Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis* 2003; 18: 113-127 [PMID: 12822830]
- 6 Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1968-1976 [PMID: 11467622]
- 7 Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-891, 891.e1 [PMID: 19501587 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.056]
- 8 李兰娟. 人工肝临床应用若干进展. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 844-845
- 9 孙莲娜, 陈建杰, 周智勇, 程国才, 王耀萍, 张盛杰, 杜秀萍, 薛建华, 朱丽君, 明利平, 舒丽华. 人工肝支持系统治疗慢性重型乙型肝炎的疗效观察. 中华肝脏病杂志 2010; 15: 118-120
- 10 鞠莹, 宋薇, 孟晨鑫, 王颖, 魏倪, 陈漫. 44例肝炎后肝硬化肝性脑病的危险因素分析. 中国医师杂志 2006; 8: 974-975
- 11 鞠莹, 宋薇, 孟晨鑫, 杨方, 王颖, 魏倪. 肝性脑病74例临床分析. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 192-193
- 12 宋闽宁, 骆梅兰, 黄文琪, 闵峰, 宋屿娜, 吴晓鹭, 欧阳丽娟. 肝性脑病患者血浆5-羟色胺、去甲肾上腺素的检测及其临床意义. 中华传染病杂志 2007; 25: 628-629
- 13 胡晔, 赵桂鸣, 张英平. 微生态制剂治疗肝性脑病的研究进展. 中国肝脏病杂志(电子版) 2009; 1: 55-60
- 14 谭琳玲, 潘锦瑶, 郑德俊, 彭蔚. 肝性脑病基础研究及中西医结合治疗进展. 广州医药 2013; 44: 51-54
- 15 宋闽宁, 宋屿娜, 陈福, 骆梅兰. 肝功能衰竭肝性脑病大鼠5-羟色胺和去甲肾上腺素的变化. 中国危重病急救医学 2007; 19: 50-52

编辑 田滢 电编 都珍珍

