

不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较

王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛

王淑英, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛, 中国人民解放军第302医院临床输血中心 北京市 100039
 王开利, 中国人民解放军第302医院血液净化中心 北京市 100039

2012年中国人民解放军第302医院基金资助项目,
 No. YNKT2012032

作者贡献分布: 本课题由冯艳青与王开利共同设计; 研究过程由王淑英、冯艳青、刘振红、刘志国、牛国涛及王开利共同完成; 数据分析和论文写作由王淑英完成; 冯艳青审核。

通讯作者: 冯艳青, 副主任技师, 100039, 北京丰台区西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院临床输血中心。
 fengyanqing68@163.com

电话: 010-66933357

收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2014-11-24

接受日期: 2014-12-08 在线出版日期: 2015-05-08

Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure

Shu-Ying Wang, Kai-Li Wang, Yan-Qing Feng,
 Zhen-Hong Liu, Zhi-Guo Liu, Guo-Tao Niu

Shu-Ying Wang, Yan-Qing Feng, Zhen-Hong Liu, Zhi-Guo Liu, Guo-Tao Niu, Clinical Transfusion Center, the 302nd Military Hospital of China, Beijing 100039, China
 Kai-Li Wang, Blood Purification Center, the 302nd Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Supported by: the Funded Project of the 302nd Hospital of PLA in 2012, No. YNKT2012032

Correspondence to: Yan-Qing Feng, Associate Chief Technician, Clinical Transfusion Center, the 302nd Military Hospital of China, 100 West Fourth Ring Middle Road, Fengtai District, Beijing 100039, China. fengyanqing68@163.com

Received: 2014-11-08 Revised: 2014-11-24

Accepted: 2014-12-08 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To compare the therapeutic efficacy of

plasma exchange using fresh frozen plasma (FFP), frozen plasma (FP) or FFP + FP (1 : 1) in patients with acute-on-chronic liver failure.

METHODS: One hundred and fourteen patients with acute-on-chronic liver failure hospitalized at our hospital from June 2013 to December 2013 were divided into three groups, including 38 cases who underwent plasma exchange with FFP, 38 cases with FP, and 38 cases with FFP + FP (1 : 1). Before plasma exchange, we compared the activation of coagulation factors and clotting function of FFP, FP and FFP + FP. Biochemical and clotting indicators before and after plasma exchange in the three groups of patients were tested and compared.

RESULTS: The activation levels of FII:C ($104.25\% \pm 5.43\%$ vs $86.42\% \pm 8.76\%$ vs $94.95\% \pm 7.52\%$) and FVII:C ($88.26\% \pm 21.49\%$ vs $89.59\% \pm 12.10\%$ vs $88.63\% \pm 14.46\%$) in FFP, FP and their mixture showed no significantly differences ($P > 0.05$); however, the activation level of FV:C ($103.28\% \pm 25.32\%$ vs $72.13\% \pm 21.49\%$ vs $89.98\% \pm 22.33\%$), prothrombin time, activated partial prothrombin time, prothrombin activity, international normalized ratio, and the contents of Fig were significantly different ($P < 0.05$). There were no significant differences in clotting and biochemical indicators after plasma exchange, the incidence of adverse reactions during the procedure, rebound percentage of some indicators after 7 d, or the mortality and improvement rates when discharged in the three groups.

CONCLUSION: FFP can be replaced by FP in

背景资料

在肝衰竭治疗指南中建议用新鲜冰冻血浆进行血浆置换, 但对于肝病患者而言, FVIII:C 的活性并不减低甚至增加, 而新鲜冰冻血浆的数量有限, 很多患者因为没有血浆而耽误治疗的最佳时机。普通冰冻血浆是否可以用于血浆置换?

同行评议者

郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

■ 研发前沿
国内外此类研究甚少, 有些文章并未对生化指标、置换后反弹和死亡情况进行分析。

plasma exchange when there is a shortage of FFP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fresh frozen plasma; Frozen plasma; Plasma exchange; Acute-on-chronic liver failure

Wang SY, Wang KL, Feng YQ, Liu ZH, Liu ZG, Niu GT. Effects of plasma exchange using different kinds of frozen plasma in patients with acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2135-2142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2135>

摘要

目的: 比较新鲜冰冻血浆、普通冰冻血浆及二者各半用于血浆置换治疗慢加急肝衰竭的疗效, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中应用价值。

方法: 选择2013-06/2013-12符合条件的慢加急肝衰竭患者114例, 分为3组: 38例用2000 mL普通冰冻血浆, 38例用2000 mL新鲜冰冻血浆, 38例用1000 mL普通冰冻血浆+1000 mL新鲜冰冻血浆两种血浆进行血浆置换。对3组患者血浆置换前后凝血功能和生化指标、治疗过程中的不良反应发生率、血浆置换后7 d生化指标和凝血指标反弹百分比及出院时好转率和死亡率进行比较。

结果: 新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆及二者各半的混合血浆中FⅡ:C($104.25\% \pm 5.43\%$ vs $86.42\% \pm 8.76\%$ vs $94.95\% \pm 7.52\%$)、FⅦ:C($88.26\% \pm 21.49\%$ vs $89.59\% \pm 12.10\%$ vs $88.63\% \pm 14.46\%$)差异无统计学意义($P>0.05$); FⅤ:C($103.28\% \pm 25.32\%$ vs $72.13\% \pm 21.49\%$ vs $89.98\% \pm 22.33\%$)差异显著($P<0.01$); 凝血功能的差异具有显著性($P<0.05$)。3组患者血浆置换前生化指标和凝血因子及凝血功能没有显著性差异($P>0.05$); 置换术后凝血因子、凝血功能及生化指标、治疗过程中不良反应发生率、血浆置换术后7 d生化指标和凝血指标反弹百分比及出院时好转率和死亡率没有显著性差异($P>0.05$)。

结论: 在新鲜冰冻血浆短缺时, 普通冰冻血浆可以部分或全部代替新鲜冰冻血浆进行血浆置换。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 新鲜冰冻血浆; 普通冰冻血浆; 血浆置换; 慢加急肝衰竭

核心提示: 在新鲜冰冻血浆短缺的时候, 普通冰冻血浆(frozen plasma)可以部分或全部代替新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma)进行血浆置换治疗肝衰竭患者, 为他们的肝功能恢复争取宝贵的时间。

王淑英, 王开利, 冯艳青, 刘振红, 刘志国, 牛国涛. 不同种类血浆用于慢加急肝衰竭患者血浆置换的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2135-2142 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2135.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i13.2135>

0 引言

肝衰竭时, 由于肝脏细胞合成和代谢能力减弱引起黄疸, 凝血功能不足和氨的代谢速度下降, 这些毒性物质进一步损害肝细胞, 形成恶性循环^[1]. 每个国家肝衰竭的死亡率不同, 但是都很高. 中国是一个很大的病毒性肝炎国家, 患病比例达到10%, 病毒性肝炎是肝衰竭发生的重要诱因之一. 目前肝衰竭的治疗方式有以下3种: 常规的内科支持治疗, 人工肝支持及肝移植. 内科支持治疗不能去除损害肝细胞的毒性物质, 肝移植尽管是治疗肝衰竭的最佳治疗方式, 但是肝源的供应远远不能满足患者的需求, 因此人工肝的支持就成为治疗肝衰竭的不二之选, 目前用于临床的人工肝包括血液透析、血液滤过、血浆置换(plasma exchange, PE)、血浆灌流、特异性胆红素吸附和分子吸附循环系统, 连续性血液净化治疗, 血浆置换不仅能够清除血液内大、中、小分子毒素物质, 更重要的是成本较低, 价格低廉, 因此成为应用最广泛的人工肝方式. 血浆置换主要通过血浆分离器将病理血浆从全血中迅速有效地分离出来并去除, 同时补充等量的新鲜冰冻血浆, 在清除毒素物质的同时补充凝血因子、蛋白和肝脏再生刺激因子, 为肝功能恢复争取宝贵的时间. 冰冻血浆根据从采集到分离的间隔时间不同分为新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)和普通冰冻血浆(frozen plasma, FP), 二者的区别是新鲜冰冻血浆内含有不稳定的凝血因子FⅤ和FⅧ较多. 在肝衰竭诊疗指南中建议用新鲜冰冻血浆进行血浆置换^[1], 但对于肝病患

者而言, FVIII:C的活性并不减低甚至增加^[2-3], 而且新鲜冰冻血浆的数量有限, 很多患者因为没有血浆而耽误治疗的最佳时机, 普通冰冻血浆是否可以用于血浆置换? 国内外此类研究甚少, 有些只是关注了凝血功能的变化^[4], 肝衰竭患者进行血浆置换不仅是为了改善患者的凝血功能, 一些毒素如总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肌酐(creatinine, CRE)的去除效果也是需要关心的主要问题^[5]. 本文通过比较3组患者用不同血浆进行血浆置换后凝血功能、生化指标、治疗过程中不良反应发生率、治疗结束后7 d关键指标的反弹百分比及出院时好转率和死亡率, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-06/2013-12在中国人民解放军第302医院做血浆置换的慢加急性肝衰竭患者, 诊断标准为: 在慢性肝病基础上, 短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群, 表现为: (1)极度乏力, 有明显的消化道症状; (2)黄疸迅速加深, TBIL>正常值上限10倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$; (3)出血倾向, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PT) $\leq 40\%$ 或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 , 并排除其他原因者; (4)失代偿性腹水; (5)伴或不伴有肝性脑病. 肝衰竭原因明确为乙型肝炎病毒感染者, 不合并其他原因引起的肝衰竭. 排除标准: 入院时合并有活动性出血、弥漫性血管内凝血者、妊娠者; 对治疗过程中所用药品或血制品如鱼精蛋白、肝素和血浆等高度过敏者; 合并肝癌或其他系统的恶性肿瘤者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后均按肝衰竭进行综合治疗, 包括卧床休息, 维持水电解质酸碱平衡、抗病毒治疗、补充白蛋白、凝血因子、保肝、降酶及应用利尿剂药物等. 针对不同并发症(原发性细菌性腹膜炎、肝性脑病)及感染等进行相应处理, 在患者病情许可的情况下, 应用PE, PE治疗次数根据患者的病情等情况决定.

1.2.2 血浆置换: 3组患者均使用日本Kuraray产KM-8900型人工肝治疗仪. 对患者行颈内静脉插管建立体外循环通路, 选用日本生产的

Evacure-4A选择性膜型血浆分离器, 治疗时间为1.5-4.0 h, 血液流量为110-150 mL/min, 血浆分离速度为20-30 mL/min, 治疗过程中由经验丰富的医护人员监测生命体征及各种不良反应的发生并记录. 实验用血浆均来自北京市红十字血液中心, FFP和FP分别是血液采集后经CPD抗凝全血8 h内和8-24 h内分离制备而成. 操作严格按照《中国输血技术操作规程》进行制备.

1.2.3 疗效判定: 临床好转标准: (1)乏力、纳差、腹胀、出血倾向等临床症状明显好转, 肝性脑病消失; (2)黄疸、腹水等体征明显好转; (3)肝功能指标明显好转[TBIL降至正常的5倍以下, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $>40\%$]临床无效: 治疗后消化系症状未减轻或继续恶化, 血清TBIL未降低或继续升高, PT未缩短或继续延长, 出现严重并发症(出院时TBIL未降至正常的5倍以下, PTA $<40\%$)或病情进展, 转外科行肝移植. 死亡: 脑死亡或治疗无效后患者自动放弃治疗.

1.2.4 检测指标: 血浆置换前将血浆在37 °C水浴融化, 融化后留取血袋小辫子内的新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆1 mL于无任何抗凝剂的无菌干燥试管内, 普通冰冻血浆、新鲜冰冻血浆各留样30份, 二者混合后留样30份, 混匀后1 h内进行凝血因子和凝血功能的测定. 血浆置换前和最后一次治疗后2 h内分别测定患者的凝血指标和生化指标. 凝血指标和生化指标分别由法国STAGO全自动血凝分析仪和COBAS-FARA-II全自动生化分析仪进行检测. 各指标的参考值范围如表1所示, 检测所用试剂均为厂家提供的与相应检测仪器配套的试剂.

1.2.5 研究项目: 比较置换前两种血浆及各半混匀后的凝血功能; 比较血浆置换前、最后一次血浆置换2 h内测定患者的凝血指标和生化指标; 比较3组患者在治疗过程中出现的不良反应, 不良反应包括过敏、出血、电解质紊乱及其他. 过敏反应是指开始治疗后至治疗结束后6 h之内出现的高热、寒战、皮疹、瘙痒、潮红、畏冷, 经盐酸异丙嗪或地塞米松治疗后好转且排除感染引起的发热. 出血是指PE治疗结束后0.5-6.0 h出现颈内静脉置管处少量渗血、渗液. 电解质紊乱: 低电解质血症指治疗前血清某离子正常范围内, 治疗

□ 相关报道
王云英老师报道的新鲜冰冻血浆和普通冰冻血浆用于血浆置换后凝血功能的比较, 启发了我们进行深入研究.

创新亮点

本文除了研究不同血浆置换后凝血功能的比较, 进行了生化指标的分析, 重要的是还进行了反弹情况、不良反应和出院时的好转率及死亡率的比较分析, 研究比较全面, 连续性较强。

表 1 检测指标及参考值范围

指 标	参考值范围
PT(s)	12 - 14
PTA(%)	65 - 130
APTT(s)	22 - 36
INR	0.85 - 1.15
Fig(g/L)	2.0 - 4.0
FⅡ:C(%)	80 - 100
FⅤ:C(%)	80 - 100
FⅦ:C(%)	80 - 100
TP(g/L)	55.00 - 85.00
ALB(g/L)	35.00 - 55.00
TBA(μmol/L)	0 - 10
TBIL(μmol/L)	3.4 - 20.5
DBIL(μmol/L)	0.0 - 6.8
CHE(U/L)	4000 - 13000
CRE(μmol/L)	36.00 - 132.00
Na ⁺ (mmol/L)	135 - 155
K ⁺ (mmol/L)	3.5 - 5.5
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.25 - 2.70
Cl ⁻ (mmol/L)	95 - 115

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; FⅡ:C: 凝血因子Ⅱ活度; FⅤ:C: 凝血因子Ⅴ活度; FⅦ:C: 凝血因子Ⅶ活度; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; Na⁺: 钠离子; K⁺: 钾离子; Ca²⁺: 钙离子; Cl⁻: 氯离子。

后低于正常值下限; 高电解质血症指治疗前血清某离子正常范围内, 治疗后高于正常值下限。比较血浆置换后第7天3组患者的反弹情况: 最后一次PE治疗结束7 d检测意义较大的生化指标和凝血指标, 得到的指标值减去最后一次PE治疗结束后复查的指标值, 两者相减结果除以最后一次血浆治疗结束后复查的指标值为反弹百分比。比较3组患者出院时的好转率和死亡率。

统计学处理 所有数据采用SPSS17.0软件统计处理, 计量资料用mean±SD表示, 3组进行方差分析, 计数资料用%表示, 3组进行Pearson χ^2 检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象人口学特征 根据纳入标准和排除标准共有114例分别用3种血浆进行PE治疗。所有患者均在肝衰竭综合治疗的基础上加用PE治疗, 其中男性97例, 女性17例, 共计治疗次数

267次, 平均2.34次/人, 每例治疗1-7次, 1次28例, 2次22例, 3次27例, 4次10例, 5次7例、6、7次各3例。

2.2 3种血浆凝血因子和凝血功能的比较 3种血浆中凝血因子FⅡ、FⅦ活度比较差异没有统计学意义(P>0.05), 凝血因子FⅤ的活度和凝血时间差异具有统计学意义(P<0.05)(表2)。

2.3 3组患者术前基线比较 对3组患者的术前的生化指标、凝血指标及年龄进行比较, 差异均没有统计学意义(P>0.05)(表3)。普通冰冻血浆组患者男31例(81.58%), 新鲜冰冻血浆组男33例(86.84%), 混合血浆组男33例(86.84%), 差异没有统计学意义(P>0.05)。

2.4 3组患者血浆置换术后生化指标和凝血指标的比较 3组患者血浆置换术后生化指标和凝血指标与术前比较除了白蛋白、球蛋白、总蛋白和肌酐外, 其他指标差异均有统计学意义(P<0.05)(本文未提供具体结果); 3组患者之间术后凝血和生化指标差异没有统计学意义(表4, 5)。

2.5 治疗过程中不良反应的比较 3组患者在治疗过程中各种不良反应的发生率差异没有统计学意义(P>0.05), 如表6所示。

2.6 3组患者的术后7 d反弹情况的比较 血浆置换第7天3组患者的反弹情况差异没有统计学意义(P>0.05)(表7), 由于患者死亡或无效自动出院, 导致FFP组、FP组和FFP+FP组随访的人数分别为33、32、33例。

2.7 3组患者出院时的好转率、死亡率的比较 患者出院时的好转率、死亡率差异没有统计学意义(P>0.05), 如表8所示, 出院时FFP组、FP+FFP组和FP组分别死亡12、15和13例。

3 讨论

在所有凝血因子中, FⅤ和FⅧ是半衰期较短且不稳定的凝血因子, 在体外的半衰期分别是12-15 h和8-12 h, 肝衰竭时多种凝血因子多会出现缺乏现象, 唯独FⅧ活性升高, 机制尚不明确^[6], 因此本实验未测定Ⅷ因子活度从表1中可以看出, FⅤ在FFP与FP中的活度差异有统计学意义。而稳定凝血因子FⅡ和FⅦ活度差异有统计学意义。FFP的凝血时间比FP短, 凝血酶原活动度高。因此, 理论上血浆置换用FFP是最好的。中国人民解放军第302医院是肝病专科医院, 新鲜冰冻血浆用于血浆置换往往是供不应求, 因此延误了很多患者血浆置换

表 2 3种血浆凝血指标的比较 (mean ± SD)

分组	F II:C(%)	F V:C(%)	F VII:C(%)	PT(s)	PTA(%)	APTT(s)	INR	Fig(g/L)
FP组	86.42 ± 8.76	72.13 ± 21.49	88.26 ± 24.92	11.88 ± 0.54	82.45 ± 7.04	41.31 ± 5.97	0.99 ± 0.04	1.87 ± 0.59
FFP组	104.25 ± 5.43	103.28 ± 25.32	89.59 ± 12.10	12.42 ± 0.86	87.44 ± 5.62	32.28 ± 3.81	1.304 ± 0.07	2.34 ± 0.65
FP+FFP组	94.95 ± 7.52	89.98 ± 22.33	88.63 ± 14.46	10.93 ± 0.56	84.71 ± 6.35	36.12 ± 4.59	1.08 ± 0.03	2.13 ± 0.54
F值	0.6782	13.7289	0.0434	38.0822	4.6260	25.9507	317.9838	4.6969
P值	0.5102	0.0000	0.9575	0.0000	0.0123	0.0000	0.0000	0.0116

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; F II:C: 凝血因子 II 活性; F V:C: 凝血因子 V 活性; F VII:C: 凝血因子 VII 活性; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

表 3 3组患者术前基线情况的比较 (mean ± SD)

指标	FFP组	FFP+FP组	FP组	F值	P值
TP(g/L)	53.63 ± 13.07	53.86 ± 7.29	51.23 ± 6.413	0.9125	0.4045
ALB(g/L)	28.81 ± 2.72	28.35 ± 2.43	28.77 ± 2.67	0.3623	0.6969
DBIL(μmol/L)	281.38 ± 105.77	282.47 ± 38.36	277.80 ± 72.424	0.0281	0.9723
TBIL(μmol/L)	406.37 ± 159.60	398.41 ± 123.56	390.85 ± 109.00	0.1305	0.8778
TBA(μmol/L)	229.18 ± 100.33	260.32 ± 105.25	251.35 ± 100.33	0.9385	0.3943
CHE(U/L)	2812.61 ± 1627.89	2875.52 ± 1403.38	2891.64 ± 1107.50	0.0340	0.9666
CRE(μmol/L)	100.19 ± 57.43	103.50 ± 48.32	111.41 ± 80.18	0.3141	0.7311
PT(s)	26.06 ± 10.15	27.62 ± 9.25	25.83 ± 7.89	0.4310	0.6509
PTA(%)	37.46 ± 20.22	33.27 ± 16.91	35.00 ± 15.48	0.5409	0.5838
INR	2.10 ± 0.62	2.07 ± 0.54	2.12 ± 0.80	0.0549	0.9466
FIG(g/L)	1.41 ± 0.80	1.39 ± 0.75	1.46 ± 0.66	0.0905	0.9136
APTT(S)	79.60 ± 31.50	83.24 ± 30.58	81.42 ± 32.43	0.1268	0.8811
F II:C(%)	27.02 ± 12.39	33.42 ± 13.57	32.76 ± 23.18	1.6144	0.2037
F V:C(%)	38.82 ± 26.04	36.99 ± 22.55	37.80 ± 21.33	0.0584	0.9433
F VII:C(%)	49.02 ± 12.23	47.40 ± 11.19	48.28 ± 10.21	0.1978	0.8208
年龄(岁)	43.46 ± 13.01	42.88 ± 12.25	46.74 ± 11.17	1.1121	0.3325

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; F II: 凝血因子 II; F V: 凝血因子 V; F VII: 凝血因子 VII; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

的最佳时机, 本研究通过比较新鲜冰冻血浆、普通冰冻血浆及二者各半混合血浆用于血浆置换后凝血功能和生化指标的变化, 评价普通冰冻血浆在血浆置换中的应用。

本研究的3组患者治疗前的基线情况及表示肝衰竭严重程度的凝血指标和生化指标不存在显著性差异(表2和表3), 因此治疗后的结果具有可比性。在胆红素的代谢过程中, 肝细胞承担着摄取、结合、排泄的功能, 检测TBIL是肝功能检测中的一项常规项目, 患者血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)活性高,

提示肝脏合成和储备功能较好, 预后较好, 血清CHE活性明显降低, 则提示肝功能受损加重, 预后差^[7], 3组患者术前的TBIL在300-400 μmol/L之间, CHE在2000-3000 U/L之间, 可见患者的肝衰竭程度很严重, 血浆置换后3组患者的TBIL、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)显著降低, CHE显著升高(表2和表4可看出), 但是置换后差异却没有显著性, 降低了这些毒性物质对肝脏的损伤, 提升了肝脏的储备功能, 减少肝性脑病的发生^[8]。肝脏是合成清蛋白的唯一场所, 清蛋白量的减少与肝脏损

应用要点

在临床中, 当新鲜冰冻血浆缺乏时, 可以用普通冰冻血浆代替部分或全部新鲜冰冻血浆用于血浆置换。

■名词解释

反弹百分比: 最后1次PE治疗结束7 d检测意义较大的生化指标和凝血指标, 得到的指标值减去最后1次PE治疗结束后复查的指标值, 两者相减结果除以最后1次血浆治疗结束后复查的指标值为反弹百分比.

表 4 3组患者血浆置换后生化指标比较 (mean ± SD)

指标	TP(g/L)	ALB(g/L)	DBIL(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)	CHE(U/L)	CRE(μmol/L)
FFP组	50.38 ± 11.96	28.47 ± 12.17	159.39 ± 52.83	210.51 ± 83.56	200.10 ± 72.71	4869.53 ± 1243.86	106.08 ± 81.05
	49.87 ± 13.26	28.31 ± 12.52	165.87 ± 52.33	230.46 ± 130.22	210.51 ± 83.56	4923.56 ± 1356.35	106.63 ± 78.93
FFP+FP组	51.97 ± 9.55	28.12 ± 12.22	186.43 ± 70.78	260.51 ± 99.67	224.68 ± 82.20	5088.08 ± 1389.42	98.61 ± 52.35
	51.97 ± 9.55	28.12 ± 12.22	186.43 ± 70.78	260.51 ± 99.67	224.68 ± 82.20	5088.08 ± 1389.42	98.61 ± 52.35
FP组	51.97 ± 9.55	28.12 ± 12.22	186.43 ± 70.78	260.51 ± 99.67	224.68 ± 82.20	5088.08 ± 1389.42	98.61 ± 52.35
F值	0.3335	0.3327	2.1560	2.1322	0.9120	0.2778	0.1472
P值	0.7171	0.7177	0.1206	0.1234	0.4047	0.7856	0.8633

PT: 凝血酶原时间; ALB: 白蛋白; DBIL: 直接胆红素; TBIL: 总胆红素; TBA: 总胆汁酸; CHE: 胆碱酯酶; CRE: 肌酐; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 5 3组患者血浆置换后凝血指标比较 (mean ± SD)

指标	PT(S)	PTA(%)	INR	Fig(g/L)	APTT(S)	F II :C(%)	F V :C(%)	FVII:C(%)
FFP组	17.96 ± 5.29	54.42 ± 17.19	1.44 ± 0.31	1.84 ± 0.75	55.59 ± 14.86	46.24 ± 17.27	69.08 ± 32.88	46.99 ± 23.56
	18.54 ± 9.25	50.33 ± 16.92	1.51 ± 0.82	1.84 ± 0.65	53.30 ± 15.99	44.26 ± 11.36	68.27 ± 29.53	43.29 ± 28.59
FFP+FP组	19.01 ± 10.44	51.33 ± 14.82	1.56 ± 0.82	1.81 ± 0.88	54.42 ± 16.75	41.95 ± 9.03	66.17 ± 33.69	39.60 ± 25.53
	19.01 ± 10.44	51.33 ± 14.82	1.56 ± 0.82	1.81 ± 0.88	54.42 ± 16.75	41.95 ± 9.03	66.17 ± 33.69	39.60 ± 25.53
FP组	19.01 ± 10.44	51.33 ± 14.82	1.56 ± 0.82	1.81 ± 0.88	54.42 ± 16.75	41.95 ± 9.03	66.17 ± 33.69	39.60 ± 25.53
F值	0.1403	0.6466	0.2932	0.0180	0.3828	1.030	0.0831	0.7698
P值	0.8693	0.5258	0.7465	0.9822	0.6829	0.3602	0.9203	0.4656

PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; Fig: 纤维蛋白原; APTT: 活化部分凝血酶原时间; F II :C: 凝血因子 II 活性; F V :C: 凝血因子 V 活性; FVII:C: 凝血因子 VII 活性; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

表 6 3组患者在治疗过程中出现的不良反应 n/n(%)

不良反应	过敏反应	出血	低钾血症	低钠血症	低氯血症	低钙血症	高钙血症	其他
FFP组	5/88(5.68)	2/88(2.27)	29/88(32.95)	7/88(7.95)	15/88.00(17.05)	3/88(3.41)	6/88(6.82)	4/88(4.55)
FP+FFP组	7/87(8.05)	1/87(1.15)	26/87(29.89)	9/87(10.34)	12/13.79(20.65)	1/87(1.15)	11/87(12.64)	7/87(8.05)
FP组	6/92(6.52)	3/92(3.37)	24/92(26.09)	10/92(10.87)	19/92.00(20.65)	5/92(5.43)	9/92(9.78)	3/92(3.30)
χ ² 值	0.3997	0.9774	1.0237	0.4889	1.4783	2.5217	1.6894	2.1479
P值	0.8188	0.6134	0.5994	0.7831	0.4775	0.2834	0.4297	0.3417

FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆.

害程度相平行, 清蛋白持续下降者预后多不良^[9]. 血清总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)和球蛋白(globulin, GLO)置换前后3组均没有显著改变($P>0.05$), 研究^[10]证明, 血浆置换的不良反应之一是可能降低患者血浆蛋白的含量, 可通过与其他置换方式联合消除这一影响, 本研究中血浆置换后蛋白类指标略有下降, 但差异不具有统计学意义, 不影响血浆置换的效果, 与应用何种血浆没有关

系. CRE属于小分子物质, 血浆置换术前后没有统计学差异, 血浆置换对小分子毒性物质的清除能力差, 是血浆置换的缺点^[11], 与应用哪种血浆无关. 由表2可以看出肝衰竭患者的PT、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)均延长, PTA在30%-40%, F II、F V、F VII降低至40%甚至20%以下. 术后3组患者的PT和APTT均显著缩短, F II、F V、F VII升高至40%甚至60%以上,

表 7 血浆置换结束后第7天肝功能、PT、PT-INR反弹情况比较

分组	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	CHE(U/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)	INR
FFP组	44.38 \pm 40.25	-20.38 \pm 15.55	11.25 \pm 10.21	39.26 \pm 20.12	-30.13 \pm 15.42	32.96 \pm 16.23
FFP+FP组	42.17 \pm 50.13	-17.56 \pm 13.28	15.32 \pm 11.46	31.65 \pm 19.98	-27.37 \pm 16.47	25.66 \pm 13.44
FP组	40.45 \pm 49.79	-18.35 \pm 14.91	16.28 \pm 9.37	31.39 \pm 20.41	-22.68 \pm 15.34	28.52 \pm 16.16
F值	0.0582	0.3295	2.1832	1.6133	1.8878	1.8703
P值	0.9435	0.7201	0.1183	0.2046	0.1570	0.1597

TBIL: 总胆红素; CHE: 胆碱酯酶; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值; FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

表 8 患者出院时的好转率、死亡率 $n/n(\%)$

分组	好转率	死亡率
FFP组	13/38(34.21)	12/38(31.58)
FP+FFP组	15/38(42.11)	15/38(39.47)
FP组	12/38(26.32)	13/38(34.21)
χ^2 值	2.1046	0.5392
P值	0.3491	0.7637

FP: 冰冻血浆; FFP: 新鲜冰冻血浆。

与术前比较具有显著性差异($P<0.01$), 凝血因子活性需下降到30%-40%才有可能引起PT和APTT的变化^[12], 置换后PT和APTT仍稍微有所延长, 这与王云英老师的研究^[4]结果相同, 可能与肝衰竭患者凝血相关的异常物质含量较多有关。

本文随访了置换结束后7 d的反弹百分比, 有些患者由于死亡或强行出院, 随访人数共计98例, 发现3组患者TBIL、ALB、CHE、INR、PT、PTA治疗结束后第7天反弹百分比没有显著性差异, 血浆置换治疗后, 由于只是短暂的代替肝功能, 一般2-3 d后会发生反弹, 因此需要反复进行^[13], 反弹的速度与血浆种类无关。

血浆置换过程中会发生各种不良反应^[14], 包括感觉异常、穿刺部位的血肿、凝血异常、过敏反应、出血和电解质紊乱, 不良反应的发生与血浆的复杂成分有关^[15]。本研究出现的不良反应为过敏、出血、电解质紊乱及感觉异常, 经过积极对症处理后均有所好转, 与血浆置换使用的血浆无关。

肝衰竭已经成为世界第七大人类死亡的原因, 其死亡率为40%左右^[15], 本研究死亡率较低, 与部分患者自动放弃治疗及随访仅到出

院有关。血浆置换对肝衰竭患者的治疗效果及对死亡率的影响国内外报道不一致, 有些人认为血浆置换对于改善肝衰竭患者的存活率没有明显的效果^[16]; 有些则认为能明显降低死亡率^[17], 本研究的结果显示血浆的种类不会影响死亡率。

总之, 在新鲜冰冻血浆短缺的时候, FP可以部分或全部代替FFP进行血浆置换治疗肝衰竭患者, 为他们的肝功能恢复争取宝贵的时间。

4 参考文献

- 中华医学会感染病分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会感染病分会重型肝病与人工肝组. 肝衰竭诊疗指南(2012年版). 中华临床感染病杂志 2012; 5: 321-327
- Agarwal B, Wright G, Gatt A, Riddell A, Vemala V, Mallett S, Chowdary P, Davenport A, Jalan R, Burroughs A. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012; 57: 780-786 [PMID: 22735303 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.020]
- Chen J, Duan ZP, Bai L, Zhao J, Ding M, Tong XY, Cong YL. [Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2012; 20: 206-210 [PMID: 22475141 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014]
- 王云英, 叶跃红, 李兴绿, 张莉萍. 普通、新鲜冰冻血浆用于血浆置换治疗慢性重型肝炎凝血因子的变化. 重庆医学 2005; 34: 1679-1680
- Yilmaz AA, Can OS, Oral M, Unal N, Ayyildiz E, Ilhan O, Tulunay M. Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): a 10-year, single-center experience. *Transfus Apher Sci* 2011; 45: 161-166 [PMID: 21835700 DOI: 10.1016/j.transci.2011.04.008]
- 李曼辉. 探讨凝血因子检测在重症肝病患者的临床意义. 现代预防医学 2011; 38: 3149-3150
- 马晓莉, 胡建国. 血清胆碱酯酶AST/ALT测定在肝病患者中的临床诊断价值. 宁夏医学杂志 2010; 32: 231-233
- Paton E, Baldwin IC. Plasma exchange in the intensive care unit: a 10 year retrospective audit. *Aust Crit Care* 2014; 27: 139-144 [PMID: 24252643]

□ 同行评价
因新鲜冰冻血浆短缺, 本研究比较了3种不同血浆的血浆置换疗效, 有一定临床意义。

- DOI: 10.1016/j.aucc.2013.10.001]
- 9 姚峻. 肝病患者血清蛋白电泳与总胆红素测定的临床应用价值. *内科* 2012; 7: 255-257
- 10 Yin GC, Ya CM, Li Q, Feng HL, Wang L. [Clinical experience of double plasma molecular absorption with a combination of two hemoperfusion machines in treatment of liver failure]. *Zhonghua Weizhongbing Jiji Yixue* 2013; 25: 738-742 [PMID: 24447355]
- 11 Nakae H, Igarashi T, Tajimi K. Selective plasma exchange with dialysis in patients with acute liver failure. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 467-471 [PMID: 23046372 DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01112.x]
- 12 郝良纯. 输血医学在凝血异常性疾病中的应用. *中国实用儿科杂志* 2005; 20: 15-17
- 13 Xu X, Liu X, Ling Q, Wei Q, Liu Z, Xu X, Zhou L, Zhang M, Wu J, Huang J, Sheng J, Zheng S, Li L. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2013; 8: e58738 [PMID: 23516546 DOI: 10.1371/journal.pone.0058738]
- 14 Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007; 22: 270-276 [PMID: 17722046]
- 15 Podoll AS, DeGolovine A, Finkel KW. Liver support systems--a review. *ASAIO J* 2012; 58: 443-449 [PMID: 22820917 DOI: 10.1097/MAT.0b013e31825f3446]
- 16 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269-282 [PMID: 19669378]
- 17 Yu JW, Wang GQ, Zhao YH, Sun LJ, Wang SQ, Li SC. The MELD scoring system for predicting prognosis in patients with severe hepatitis after plasma exchange treatment. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 492-496 [PMID: 17897912]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

