论著

文章编号:1000-5404(2013)05-0472-03

血液灌流联合血液透析治疗药物性肝损害的临床疗效观察

李保华[1,3],胡长江[2],连军松[4],杨仕明[2] (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军消化内科研究所[1];400037 重庆,第三军医大学新桥医院消化内科[2];637600 四川 南充,仪陇县人民医院消化内科[3];100011 北京,中国人民解放军总政治部机关门诊部[4])

[摘要] **目的** 观察血液灌流(hemoperfusion,HP)联合血液透析(hemodialysis,HD)治疗药物性肝损害(drug induced liver injury,DILI)的疗效,拟摸索出治疗药物性肝损害的血液净化方式。**方法** 选取2010年12月至2011年11月在第三军医大学西南医院全军消化内科研究所住院治疗的10例以重度黄疸为主要临床表现的药物性肝损害患者。其中5例在住院第1周进行1~2次血液灌流联合透析治疗,另外5例为同时期未接受灌流及透析治疗的患者作为对照。观察治疗后7、14、30 d血清总胆红素(total bilirubin,TBIL)的变化情况,以及总胆红素水平下降的幅度,进行疗效判定。**结果** 总胆红素在治疗前、治疗后第7、14、30天时,治疗组分别为(464.7±127.7)、(181.3±49.8)、(111.5±45.8)、(28.4±10.5),对照组分别为(373.2±65.8)、(363.4±165.6)、(256.4±131.1)、(75.2 ±43.3),两组在第14天差异有统计学意义($P<0.05$);总胆红素下降幅度在治疗后第7、14、30天时治疗组分别为(283.4±156.5)、(353.2±136.4)、(436.4±134.6),对照组分别为(9.8±132.4)、(116.7±103.2)、(297.9±51.3),两组在第7、14天差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血液灌流联合血液透析治疗能提高药物性肝损害患者血清总胆红素降低速度,促进患者肝功能的恢复,对药物性肝损害患者应尽早应用,以获得最佳治疗效果。

[关键词] 药物性肝损害;血液灌流;血液透析;血清总胆红素
[中图法分类号] R457; R459.5; R575.05 [文献标志码] A

Therapeutic efficiency of hemoperfusion combined with hemodialysis in treatment of drug-induced liver injury

Li Baohua[1,3], Hu Changjiang[2], Lian Junsong[4], Yang Shiming[2] ([1]Institute of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Department of Gastroenterology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [3]Department of Gastroenterology, People's Hospital of Yilong County, Nanchong, Sichuan Province, 637600; [4]Department of Outpatients, Authority of Chinese People's Liberation Army General Political Department, Beijing, 100011, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the effects of hemoperfusion combined with hemodialysis in the treatment of drug-induced liver injury. Methods Ten drug-induced liver injury patients with severe jaundice hospitalized in our department from December 2010 to November 2011 were randomly divided into control group (C group), hemoperfusion combined with hemodialysis (HP + HD) group, with each group having 5 cases. The control group underwent conventional therapy, and the HP + HD group was treated with hemoperfusion combined with hemodialysis one or two times in the first week besides conventional therapy. Then the levels of serum total bilirubin (TBIL) were measured before and at 7, 14 and 30 d after treatment, and the decline levels of TBIL were also compared between the above groups at different time points. Results TBIL was 464.7±127.7, 181.3±49.8, 111.5±45.8 and 28.4±10.5 respectively, in HP + HD group before and at 7, 14 and 30 d after treatment, while that was 373.2±65.8, 363.4±165.6, 256.4±131.1, and 75.2±43.3 respectively in C group at the corresponding time points. TBIL level of HP + HD group was significantly decreased at day 14 after treatment when compared with that of C group ($P<0.05$). The decline of TBIL level was 283.4±156.5, 353.2±136.4, and 436.4±134.6 respectively in HP + HD group at 7, 14 and 30 d after treatment, that of C group was 9.8±132.4, 116.7±103.2 and 297.9±51.3 respectively, with the former group obviously higher than the later at days 7 and 14 ($P<0.05$). Conclusion HP + HD treatment promotes the cleanup of TBIL in drug-induced liver injury patients and improve the liver function. The patients may benefit a lot from the HP + HD application in the early stage of drug-induced liver injury.

[**Key words**] drug-induced liver injury; hemoperfusion; total bilirubin

Corresponding author: Yang Shiming, E-mail: shimingyang@yahoo.com

[通信作者] 杨仕明,E-mail:shimingyang@yahoo.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130106.1001.007.html(2013-01-06)

药物性肝损害是指应用治疗剂量的药物时肝脏受药物毒性损害或发生过敏反应所引起的疾病,是临床常见且后果严重的药物副反应之一,约占急性肝炎的10%[1-2]。其发病与大量有毒药物体内存留以及大量代谢产物累积、肝细胞坏死、离子平衡破坏及一系列免疫反应激活过程有关[3]。采用血浆置换治疗虽可以将溶于血浆中的有毒物质及致病因子随着血浆分离出去而清除,但同时体内白蛋白及尚存不多的凝血因子、免疫球蛋白、补体也同时被清除。同时,血浆置换在纠正水潴留、电解质紊乱等方面尚有不足,且需要大量血浆[4]。而血液灌流及血液透析能清除血液中各种内源性和外源性毒素及体内潴留的水分,同时纠正电解质和酸碱失衡,使机体内环境接近正常从而达到治疗的目的,故不失为药物性肝损害患者的可行治疗措施。我们对收治的10例药物性肝损害患者进行血液灌流联合血液透析治疗,效果满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择第三军医大学西南医院全军消化内科研究所2010年12月至2011年11月间住院的血清总胆红素在300 μmol/L以上的药物性肝损害患者10例,排除合并有病毒性肝炎、肝癌、自身免疫性肝病等原因导致血清总胆红素升高的患者。其中5例在征得患者及家属同意并签署知情同意书后加用血液灌流及血液透析治疗,另外5例为同时期未接受血液灌流及血液透析治疗的患者作为对照。患者治疗前一般情况见表1。病例均符合2004年亚太消化疾病周(APDW,2004)提出药物性肝损害的诊断标准[5],同时也获得西南医院伦理委员会的批准。治疗前两组患者年龄及肝功损害的指标方面比较无明显差异。

1.2 治疗方法

患者均给予常规内科综合治疗,如用天晴甘美、思美泰、白蛋白等保肝、退黄、支持治疗,治疗组加用血液灌流联合血液透析,透析及灌流设备分别采用珠海健帆生物科技股份有限公司(原珠海丽珠医用生物材料有限公司)生产的型号为HA-330血液灌流器及合成树脂吸附剂、瑞典金宝公司型号为AK-200S或日机装DBB-27的透析机,使用肝素作抗凝剂,血液通路采用颈内静脉置管。

1.3 疗效评价指标

测定治疗前、治疗后7、14、30 d血清总胆红素的数值及改变量。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行非参数的Mann-Whitney U检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清总胆红素的比较

两组患者TBIL治疗前无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,治疗组于治疗后7、14、30 d血清总胆红素均明显降低,但仅治疗后14 d差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

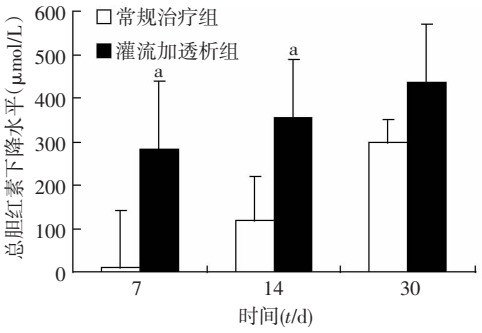
表2 两组患者治疗前后7、14、30 d血清总胆红素的比较

(μmol/L, $n=5$, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	7 d	14 d	30 d
治疗组	464.7±127.7	181.3±49.8	111.5±45.8	28.4±10.5
对照组	373.2±65.8	363.4±165.6	256.4±131.1	75.2 ±43.3
P值	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

2.2 两组患者在不同时间总胆红素下降速度的比较

与对照组比较,治疗组于治疗后7、14、30 d时总胆红素下降速度明显快于对照组,其中治疗后7、14 d差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗后30 d无统计学意义($P>0.05$),见图1。

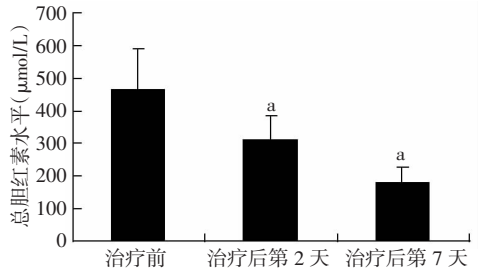


a:$P<0.05$,与常规治疗组比较

图1 两组患者在不同时间血清总胆红素下降速度的比较

2.3 治疗组灌流透析后1周内不同时间血清总胆红素的变化

结果发现,治疗组于灌流透析后第2天,血清总胆红素明显下降,第7天达到高峰,明显低于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图3。



a:$P<0.05$,与治疗前比较

图2 治疗组在灌流透析后1周内不同时间血清总胆红素的比较

表1 治疗前两组患者一般资料及实验室检查结果比较 ($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	肝功能							凝血功能	
			ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TP(g/L)	Alb(g/L)	TBA(μmol/L)	PT(s)	APTT(s)
治疗组	48.4±11.9	0/5	240.4±194.7	313.2±210.2	118.6±93.9	298.4±205.1	59.9 ±9.5	33.0±4.8	227.1±70.1	13.3±2.2	36.4±5.5
对照组	43.8±18.8	2/3	179.7±187.8	416.9±533.3	237.8±217.6	184.6±117.7	63.6 ±6.1	35.7±4.8	194.8±74.9	17.8±8.2	38.4±13.7
P值	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 不良反应

5例患者在治疗过程中均未出现致热源反应,低血压、炭微粒栓塞、血小板减少、粒细胞减少、纤维蛋白原下降及过敏反应等副作用,治疗后凝血功能亦无明显改变。

3 讨论

药物进入人体大部分是通过肝脏代谢而解毒和乙酰化,不可避免地对肝脏造成不同程度的损害。因此药物性肝损害较其他器官的损害更为常见,发病率逐年增高。据统计,我国暴发性肝功能衰竭中有15% ~ 30%与药物有关[6]。其常见药物为抗结核药、解热镇痛药、喹诺酮类抗生素、部分中草药及中成药等[7]。药物主要通过两种机制来造成肝损伤:一是药物及其中间代谢产物对肝脏的直接毒性作用;二是机体对药物的特异质反应。

目前国内有学者采用血浆置换治疗重症肝炎,虽可以将溶于血浆中的有毒物质及致病因子随着血浆分离出去而清除,但体内白蛋白及尚存不多的凝血因子、免疫球蛋白、补体也同时被清除。血浆置换在纠正水潴留、电解质紊乱等方面尚有不足,且需要大量血浆,还有可能传染病毒性肝炎、艾滋病等疾病,因此临床应用受到限制。而血液灌流是将患者的血液引流到体外,经过灌流器通过与固态的吸附剂相接触,以吸附的方式清除体内的外源性或内源性毒物,然后将净化的血液重新送回患者体内,从而达到血液净化的目的。本研究采用的合成树脂吸附剂是一类高分子网状结构聚合物,对各种亲脂性及带有水基团的物质如胆汁酸、胆红素等大分子物质的吸附较高[8]。而血液透析是利用半透膜原理,通过扩散、对流体内各种有害以及多余的代谢废物和过多的电解质移出体外,达到净化血液、维持水电解质及酸碱平衡的目的。它主要清除血液中水溶性毒物、药物等中、小分子物质。总之,血液灌流主要是吸附一些较大分子的物质,特别是蛋白结合率较高的物质,或者对于不明原因的毒物中毒最好用血液灌流,而血液透析主要清除小分子物质。一般做血液灌流时常常串用血液透析。故血液灌流与血液透析联合治疗,可以形成优势互补。目前血液灌流联合血液透析主要应用于继发性甲状旁腺功能亢进[9]、尿毒症[10]、急性重度中毒[11]、急性重症胰腺炎[12]、过敏性紫癜[13]等病的治疗,清除了体内的部分有毒物质、过多的电解质、某些致病因子等,其治疗效果均优于单纯药物治疗。

血液灌流联合血液透析技术作为一种治疗手段应用于以黄疸为主要表现的药物性肝损害的患者,我们观察发现加用血液灌流联合血液透析治疗的药物性肝损害患者与常规药物治疗比较,其总胆红素下降速度明显快于常规药物治疗药物组,这就缩短了肝脏受损时间,迅速改善肝脏微环境,为肝细胞再生、肝功能的完全恢复创造了更好的条件。但在治疗后30d,两者无明显差异,这可能与研究的病例太少或观察的时间太短有关,这也是本研究的不足之处。在今后的研究中,我们将增加病例数并延长观察时间,并注意性别是否对结果有影响。同时该新技术对于对治疗不同药物所引起的重症黄疸的效果是否有差异,也需要进一步探讨。文献[14]报道,四氯化碳致大鼠的药物性肝损害中,血清中的细胞因子包括如血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、脂联素(adiponectin)等水平明显升高。提示这些细胞因子参与了药物性肝损害的病理进程,因此应用血液灌流联合血液透析技术降低黄疸的过程中,监测血浆中的相关细胞因子、炎症因子、相关抗体的表达情况,对与治疗该类疾病将有重要的意义。

总之,血液灌流联合血液透析是治疗药物性肝损害的一种安全、有效的手段,在药物所致肝功能损害时应尽早应用,以减少药物性肝损害的时间,促进肝功能的恢复,以获得最佳治疗效果。但远期疗效还需大宗病例证实。

参考文献:

[1] Lee W M. Assessing causality in drug-induced liver injury[J]. J Hepatol, 2000, 33(6): 1003 - 1005.
[2] 孙洁. 血浆置换术治疗药物性重型肝损害[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(11): 999 - 1000.
[3] 陈成伟. 药物性肝病的发病机制及诊治[J]. 肝脏, 2007, 12(4): 297 - 300.
[4] 徐逢敏, 邹春毅, 孙志红. 采用不同置换液进行人工肝血浆置换治疗重型肝炎的临床疗效分析[J]. 临床肝脏病杂志, 2007, 23(1): 48 - 49.
[5] 席兰艳, 阳国平, 黄志军, 等. 药物性肝损害诊断研究进展[J]. 现代预防医学, 2010, 37(11): 2171 - 2175.
[6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1863 - 1866.
[7] 张国富, 张志军. 药物性肝损害100例临床分析[J]. 基层医学论坛, 2007, 11(7): 609 - 610.
[8] 蔡立华. 血液灌流联合CVVH救治重度急性药物及毒物中毒[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(18): 2864 - 2866.
[9] 赵云艽, 邱国萍. 血液灌流联合血液透析治疗继发性甲状旁腺功能亢进的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012, 19(3): 38 - 39.
[10] 孙岩, 赵青平. 血液透析联合血液灌流治疗尿毒症的临床研究[J]. 中外医学研究, 2012, 10(12): 37.
[11] 吉雅菲. 血液灌流联合血液透析在重度急性中毒中的救治体会[J]. 当代医学, 2012, 18(1): 49 - 50.
[12] 徐德亮, 王继军. 血液灌流联合血液透析治疗急性重症胰腺炎[J]. 临床消化病杂志, 2005, 17(5): 244 - 246.
[13] 黄玉辉, 胡宝金, 傅睿, 等. 血液灌流联合血液透析治疗重症过敏性紫癜的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 17(6): 349 - 351.
[14] 赵飞, 张风宾, 周永红. 甘草酸二铵对四氯化碳致大鼠肝损伤疗效观察[J]. 肝脏, 2012, 17(2): 115 - 117.

(**收稿**:2012-10-22;**修回**:2012-12-24)

(编辑 王 红)