临床研究 文章编号:0253-3626(2009)08-1097-04

血浆置换与血液灌流治疗慢性肝炎高胆红素血症患者的疗效比较

张丽旦,徐 宁,石小枫
(重庆医科大学附属第二医院感染科,重庆 400010)

【摘 要】目的:观察及比较血浆置换、血液灌流术治疗慢性肝炎高胆红素血症患者的临床疗效。方法:采用回顾性分析方法,分别收集 85 例和 68 例慢性肝炎高胆红素血症患者应用血浆置换及血液灌流治疗的临床资料,比较治疗前后两组组内及组间肝脏功能、凝血酶原时间、生化指标等指标,同时观察不良反应。结果:通过组内比较发现,血浆置换组患者的胆红素有明显的降低、凝血酶原活动度显著提高、白蛋白也有明显的增加;而血液灌流组患者治疗前后胆红素的降低程度、凝血酶原活动度的改善没有明显的差异。两组间比较,血浆置换组患者胆红素的降低、凝血酶原活动度的提高及白蛋白的增加均明显优于血液灌流组($P<0.05$)。两组患者的血液有形成分均有降低。血钾及尿素氮有一定的增高,但在正常范围内。结论:血浆置换能明显改善高胆红素血症患者的肝脏功能,而血液灌流的效果差。

【关键词】血浆置换;血液灌流;慢性肝炎;高胆红素血症
【中国图书分类法分类号】R512.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-01-08

The therapeutic effects comparison between plasma exchange and hemoperfusion in treating pattents of thronic hepatitis with hyperbilirubinemia

ZHANG Li-dan,et al
(*Department of Infection, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medial University*)

【Abstract】*Objective*: To observe and compare the efficacy, safety and turnover of plasma exchange and hemoperfusion in treating

作者介绍:张丽旦(1984-),女,硕士,研究方向:病毒性肝炎的免疫发病机理及治疗。
通讯作者:石小枫,男,教授,E-mail:sxff2003@yahoo.com.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助(30671867)。

包括肠球菌和葡萄球菌等在内的革兰阳性球菌具有强大的抗菌活性,动态药敏试验结果显示,粪肠球菌对替考拉宁和万古霉素的耐药性有明显下降,未发现对万古霉素耐药的葡萄球菌。金黄色葡萄球菌对莫西沙星的耐药率呈下降趋势,而对呋喃妥因和磷霉素的耐药率明显升高。表皮葡萄球菌对莫西沙星和磷霉素的耐药性呈明显上升趋势。

抗菌药物耐药性随着人类的活动而不断地快速增长,系统性地用表型监测来调查细菌耐药性的发生发展是有效控制细菌耐药性产生和蔓延的第一步,没有这一步,后续的感染控制、用药政策及耐药机制的研究都成为无本之木、无源之水[4]。感染控制部门应根据耐药性监测数据制定抗生素治疗指南,对某些抗菌药物(如三代、四代头孢菌素)的使用应加以限制,及时停用抗菌药,避免不必要的长期使用,并且采用抗菌药物轮换使用策略等来限制或防止细菌耐药性的产生[6]。

参 考 文 献

[1] 汪 复.2005 中国 CHINET 细菌耐药性监测结果[J]. 中国感染与化疗杂志,2006,6(5):289-295.
[2] 汪 复.2006 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(1):1-9.
[3] 王 辉,孙宏莉,陈民均,等.2005 年我国 5 家教学医院革兰阳性球菌耐药性监测研究[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(8):873-877.
[4] 陈民均.细菌耐药性监测的前景[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(6):605-609.
[5] 骆 俊,朱德妹. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药机制的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2008,8(1):76-79.
[6] Donsky C J. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli[J]. Clin Infect Dis,2006,43(s):62-69.

(责任编辑:冉明会)

patients of chronic hepatitis with hyperbilirubinemia. *Methods*: This is a retrospective study. 85 patients with hyperbilirubinemia were treated with plasma exchange and 68 patients with hyperbilirubinemia were treated with hemoperfusion. The clinical symptoms, liver function , bilirubin and prothrombin time activity were compared before and after the treatment in one group , and between the two treatment groups, were examined. Adverse effects were observed in the same time. *Results*: After plasma exchange, bilirubin decreased significantly; prothrombin time activity and albumin increased significantly (541.68 ± 186.94 VS 337.65 ± 130.52, 40.50 ± 19.32 VS 55.29 ± 19.45, 30.12 ± 4.24 VS 34.57 ± 3.17). After hemoperfusion, bilirubin decreased; prothrombin time activity and albumin decreased but not significantly (482.69 ± 189.36 VS 473.58 ± 183.57, 41.63 ± 19.85 VS 43.03 ± 20.85, 30.86 ± 4.31 VS 30.26 ± 3.48). Compared with hemoperfusion , bilirubin, prothrombin time activity and albumin in plasma exchange had more significant change (204.03 ± 102.04 VS 9.11 ± 87.46, −14.79 ± 16.20 VS −1.40 ± 12.78, −1.45 ± 20.83 VS 0.60 ± 3.58, $P<0.05$). Both treatment affected blood routine test. Potassium and urea nitrogen increased but within normal range. *Conclusions*: Plasma exchange and hemoperfusion can effectively alleviate clinical symptoms, improve liver function and are effective treatments for patients of chronic hepatitis with hyperbilirubinemia without heavy side effects, especially plasma exchange.

【Key words】 Plasma exchange; Hemoperfusion; Chronic hepatitis; Hyperbilirubinemia

肝功能衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害，病死率极高，常规内科治疗效果较差[1]。随着 20 世纪 50 年代人工肝支持系统的出现与发展，为肝衰竭的治疗开辟了新的途径。人工肝支持治疗并不是肝衰竭治疗的最终手段，而是一种为最终进行肝脏移植赢得宝贵时间而进行的最有效的治疗手段。人工肝支持系统不仅给肝衰竭患者带来了康复的希望，也成为尚未达到肝衰竭诊断标准，但存在各种原因引起的高胆红素血症患者的有效治疗手段。血浆置换是目前人工肝支持系统应用较为广泛的方法，具有肯定的疗效，但它对血浆的需求量大，费用高，在目前血浆供应紧张的情况下，其应用受到了限制。而血液灌流不受血浆的限制，费用低，能清除有毒物质。本文回顾性研究总结了我科血浆置换和血液灌流的病例，以期为临床医师提供参考。

1 研究材料与方法

1.1 研究对象

收集我科 2005 年至今进行血浆置换 (Plasma exchange, PE)及血液灌流(Hemoperfusion, HP)的 153 例慢性肝炎高胆红素血症病例，诊断符合中华医学会制定的诊断标准[2,3]，其中 85 例进行了血浆置换，年龄 15 ~ 73 岁，平均 39.95 岁，其中男 72人，女 13 人，慢性肝炎重度 9 人，重型肝炎 76 人(肝硬化基础者 34 人，肝性脑病 30 人)；68 例进行了血液灌流，年龄 17 ~ 72 岁，平均 38.10 岁，其中男 61 人，女 7 人，慢性肝炎重度 7 人，重型肝炎 61 人(肝硬化基础者 26 人，肝性脑病 11 人)。

1.2 研究方法

回顾性调查研究我科住院治疗的患者，摘录每例病例血浆置换及血液灌流前和后的临床和实验室检查数据，汇总后进行比较。所有患者入院后均采取综合基础支持治疗。血浆置换组每次置换血浆 2 600 ~ 2 800 ml 左右；血液灌流组每次灌流 2.5 h 左右。

1.3 主要仪器

血浆置换组选用 JGBP2000B 血液泵，可乐丽KM8800 血浆交换机；血液灌流组选用国产丽珠血液灌流器 HA330-Ⅱ。

1.4 观察指标

治疗前、后采血检测肝功能、凝血功能指标、电解质、肾功能及血常规，并进行对比分析。同时观察患者精神状态、食欲、乏力、腹胀等的改善情况。

1.5 统计学方法

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，应用 SPSS13.0 统计软件，治疗前后检测结果进行配对 t 检验，两组间进行独立样本 t 检验评价治疗效果。

表 1 血浆置换及血液灌流组治疗前后肝功能及 PTA 指标改变($\bar{x} \pm s$)

	例数	ALB	ALT	TBIL	PTA
PE 治疗前	85	30.12 ± 4.24	299.40 ± 457.44	541.68 ± 186.94	40.50 ± 19.32
PE 治疗后	85	31.57 ± 3.17*	140.58 ± 217.20*	337.65 ± 130.52**	55.29 ± 19.45**
HP 治疗前	68	30.86 ± 4.31	229.65 ± 352.80	482.69 ± 189.36	41.63 ± 19.85
HP 治疗后	68	30.26 ± 3.48	155.87 ± 217.05*	473.58 ± 183.57	43.03 ± 20.85

注：* 与治疗前比较 $P<0.05$，** $P<0.001$(以下同)

表 2 血浆置换及血液灌流治疗前后血液有形成分比较($\bar{x}\pm s$)

	例数	RBC	HB	WBC	PLT
PE 治疗前	84	3.52 ± 0.87	108.01 ± 23.22	7.22 ± 3.92	79.52 ± 40.77
PE 治疗后	84	3.10 ± 0.76**	95.04 ± 19.64**	5.83 ± 3.043*	70.80 ± 30.72*
HP 治疗前	59	3.35 ± 0.69	105.08 ± 19.89	5.68 ± 2.34	80.14 ± 40.02
HP 治疗后	59	3.256 ± 0.71*	100.93 ± 18.03*	5.39 ± 2.16	74.66 ± 41.51

表 3 血浆置换及血液灌流对生化肾功的影响($\bar{x}\pm s$)

	例数	K	Na	Cl	BUN	CR
PE 治疗前	85	3.65 ± 0.73	133.87 ± 4.85	101.56 ± 5.75	3.99 ± 2.81	84.68 ± 55.91
PE 治疗后	85	3.56 ± 0.80	133.55 ± 6.07	98.46 ± 6.47*	4.23 ± 2.95*	84.55 ± 52.04
HP 治疗前	61	3.74 ± 0.74	134.71 ± 4.97	102.58 ± 5.11	3.94 ± 2.74	74.40 ± 28.47
HP 治疗后	61	3.95 ± 0.72*	135.16 ± 4.77	103.48 ± 4.81	4.13 ± 2.92	75.53 ± 29.28*

表 4 治疗前后血浆置换与血液灌流对肝功能的比较($\bar{x}\pm s$)

	ALB	ALT	TBIL	PTA
血浆置换	−1.45 ± 2.83**	158.81 ± 296.96*	204.03 ± 102.04*	−14.79 ± 16.20*
血液灌流	0.60 ± 3.58	73.78 ± 192.06	9.11 ± 87.46	−1.40 ± 12.78

表 5 血浆置换与血液灌流对肝性脑病改善的比较

	肝性脑病总例数	好转例数	无效例数
血浆置换	30	9	21
血液灌流	11	2	9

2 结 果

2.1 血浆置换及血液灌流对肝功能的影响

表 1 结果显示，血浆置换治疗后肝功能明显改善，尤其表现在总胆红素(Total bilirin，TBIL)明显下降，下降幅度为 37.67%，凝血酶原活动度(Prothrombin activity，PTA)得到了明显提升；血液灌流对总胆红素的降低没有明显的影响，对凝血酶原活动度的提升治疗前后也没有明显的差异，只是对转氨酶有明显的降低作用。

2.2 血浆置换及血液灌流对血液有形成分的影响

表 2 结果可见，血浆置换治疗后患者的血液有形成分较治疗前有明显的降低；血液灌流后患者的红细胞、血红蛋白有明显的降低，对白细胞、血小板的影响较小。

2.3 血浆置换及血液灌流对生化肾功以及症状改善的影响

经过血浆置换或血液灌流治疗后，患者的精神状态、腹胀、乏力程度有一定的改善，食欲好转。表 3 结果显示，血浆置换治疗前后生化肾功没有明显的差异；血液灌流前后血钾的浓度有明显的差异，这可能和溶血有一定的关系，对其他指标的影响不大。

2.4 血浆置换及血液灌流组治疗对肝功能的比较

两组患者治疗前比较没有差异，具有可比性。因此，分别将两者治疗前的检查结果减去治疗后的检查结果的差值进行列表比较(负值表示增加，反之亦然)。表 4 结果揭示，血浆置换组的白蛋白、凝血酶原活动度较血液灌流组均有明显的提高，并且总胆红素的降低程度更明显。

2.5 血浆置换与血液灌流对肝性脑病的影响比较

见表 5，经 χ^2 检验，差异没有统计学意义。

2.6 不良反应

血浆置换主要并发症是：畏寒 9 人次，皮疹 12 人次，低血压 1 人次，胸闷 3 人次；血浆灌流主要并发症是：恶心 4 人次，头痛 1 人次，畏寒 5 人次，牙龈出血 1 人次，心慌 5 人次，低血压 5 人次；经相应对症处理后均好转。

3 讨 论

重型肝炎患者病情凶险，病人肝细胞在短期内大量坏死，甚至出现肝脏的亚大块、大块坏死，表现为进行性高胆红素血症、低蛋白血症及凝血功能障碍，传统综合支持及对症治疗对早期病例有一定的

疗效，但对中晚期病例的疗效差。20 世纪 80 年代以来，人工肝技术的开展与发展，将重型肝炎的治疗推向另一个里程碑。人工肝的原理是基于肝脏损伤的可逆性和肝细胞的强大再生能力，通过人工肝辅助治疗在内环境改善的情况下，肝脏能够自发恢复，或为肝脏移植和其他特效治疗进行准备。我院主要开展的人工肝技术包括血浆置换和血液灌流。血浆置换可以及时迅速有效地清除疾病相关性因子，降低血浆中炎性介质，恢复补体、凝血因子和调理因子、吞噬细胞系统的功能，还能补充白蛋白、凝血因子、免疫球蛋白，以及外源血浆具有的生物活性物质[4]。但是血浆置换又受血浆来源的限制，易发生人类免疫缺陷病毒和肝炎的经血传播，同时也会引起电解质紊乱、低血压、心律失常、感染、过敏反应、出血倾向等副反应。血液灌流[5,6]主要通过吸附作用清除血液中的毒素达到治疗目的。其吸附能力随吸附剂的不同而有差异，活性炭主要吸附中小分子水溶性物质，阴离子交换树脂对未结合胆红素及巴比妥类药物具有良好清除效果，碳化树脂可有效吸附促炎性细胞因子。不同吸附剂的副反应也有所不同，包括电解质紊乱、低血压、血液有形成分破坏、炭微粒脱落引起微血管栓塞、凝血因子及白蛋白丢失。

本文报道的 85 例病人采用血浆置换治疗，其治疗前后比较，血胆红素有明显的下降、凝血酶原活动度显著提升、白蛋白也有显著的改善。同时也观察到，血浆置换使血液有形成分明显降低了，可能和输注大量的异体血浆有一定关系，这在以后的治疗过程中要引起注意，避免如溶血等严重事件的发生。虽然血液灌流的费用低，交叉感染的可能性小，但通过对 68 例血液灌流治疗前后的比较，发现对血胆红素、凝血酶原活动度、白蛋白的改善没有明显的影响，仅对 ALT 的降低有明显的效果，对血液有形成分的影响小，血钾有增高，可能和溶血有关，要引起重视。

通过两组之间的比较，血浆置换组较血浆灌流组白蛋白、凝血酶原活动度显著上升（$P<0.01$）；胆红素、转氨酶显著下降（$P<0.05$）。分析其原因可能是各自不同的作用原理所致。血浆置换通过去除病人的血浆而清除疾病相关性因子，同时积极补充新鲜冰冻血浆及白蛋白，即在清除机体有害物质的同时补充肝功能衰竭所缺乏的凝血因子、调理素、白蛋白等生物活性物质；而血液灌流主要是通过吸附作用清除病人血液中的中小分子物质，不能额外补充生物活性物质，胆红素可能和机体的某些大分子如白蛋白结合，增加了分子量而影响了吸附效果。两者对电解质及肾功能没有明显影响，如临床中患者有电解质紊乱还是需要采用药物进行调节，以保持内环境的稳定。两组都表现出一定的溶血作用，尤以血浆置换为甚，考虑其原因可能是，第一血浆分离过程中对血细胞的损伤，包括血液泵的速度以及血液成分分离两方面对血液有形成分的影响；第二输入的新鲜血浆改变了患者体内细胞所适应的环境，激发各种免疫反应导致细胞生存受限，第三输入的血浆可能带来献血者各自不同的免疫物质。所采用的血液灌流吸附剂是中性大孔树脂，外包火棉胶，提高了其血液相容性。

总之，本研究的结果证明，重型肝炎患者应及时给予人工肝支持治疗，尤其是血浆置换，能有效清除患者体内的含有毒素或致病物质的血浆，具有暂时部分替代肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能，减轻了肝脏的负担，为肝细胞的再生创造条件，为等待肝移植争取时间。但目前血浆紧缺，血液灌流根据病情可适当选用，可以探索进行多次的灌流治疗，以提高疗效。

参 考 文 献

[1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 病毒性肝炎的诊断标准[J].中西医结合肝病杂志，2001，11(1)：56-60.

[2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J].中华内科杂志，2006，45(12)：1053-1056.

[3] 中华医学会感染病学会人工肝学组.人工肝支持系统治疗指证、标准及技术指南[J].中华传染病杂志，2002，20(4)：257-258.

[4] 王英杰，王译文，文宏伟，等.HA 型血液灌流器治疗慢性重型肝炎的初步观察[J].中国血液净化，2002，(1)：52.

[5] 赵有蓉，郭树华，曾维群，等.人工肝支持系统血浆置换治疗重型肝炎的临床研究[J].重庆医科大学学报，2004，29(5)：672-675.

[6] 何山峰，王继成，辛建兰.血浆置换治疗慢性重型肝炎 60 例临床分析[J].第三军医大学学报，2007，29(23)：2289-2291.

（责任编辑：冉明会）