临床研究 文章编号:0253-3626(2010)04-0579-03

血液灌流 1 次与 2 次治疗慢性肝炎高胆红素患者的疗效比较

郎 清[1],张丽旦[2],戚敬虎[1],钱克莉[1],石小枫[1]
(1. 重庆医科大学附属第二医院感染科,重庆 400010;2. 杭州市第六人民医院感染科,杭州 360000)

【摘 要】目的:探讨利用血液灌流(Hemoperfusion ,HP)1 次和 2 次治疗慢性肝炎高胆红素患者的临床疗效。方法:采用回顾性分析方法,收集 27 例血液灌流 1 次和 41 例血液灌流 2 次的慢性肝炎高胆红素患者的临床资料,观察并对比分析组之间治疗前后肝功能、凝血酶原时间、生化等指标。结果:HP2 组与 HP1 组对比分析得出,HP2 组较 HP1 组患者胆红素和转氨酶有明显的降低($P<0.05$),但红细胞和血红蛋白也有显著降低($P<0.05$),其余各指标两组间无明显差异($P>0.05$);2 组的血钾均有明显的升高。结论:2 次 HP 更能有效吸附和降低慢性肝炎患者体内的胆红素和转氨酶,是治疗高胆红素血症患者的有效手段。

【关键词】血液灌流;慢性肝炎;高胆红素血症;疗效
【中国图书分类法分类号】R512.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-11-04

The therapeutic effects comparison between one and two hemoperfusion in treatment of chronic hepatitis with hyperbilirubinemia

LANG Qing, et al
(*Department of Infection, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical efficacy between one and two hemoperfusion in treatment of chronic hepatitis with hyperbilirubinemia. *Methods*: The clinical data of 68 chronic hepatitis patients with hyperbilirubinemia were reviewed restropectively.27 patients were treated with one hemoperfusion (HP1)and 41 patients were treated with two hemoperfusion (HP2).The liver function, prothrombin time activity, biochemical indicators before and after hemoperfusion in the two groups were compared and

作者介绍:郎 清(1978-),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:国家自然科学基金项目(编号:30671867)。

名患儿咽拭子标本,2 名患儿大便标本,1 名患儿肛拭子标本,其病毒类型有待方法技术提高从而进一步鉴定。

有研究称 RT-PCR 结果阳性率高于病毒分离,灵敏度高,特异性好,检测速度快,但是也存在缺点,主要是易于出现假阳性,单使用 RT-PCR 结果判断病原体是不准确的,病毒分离是“金标准”,所以 RT-PCR 和病毒分离相结合更能准确判断病原体。上述特异性 PCR 扩增片段的核苷酸序列分析表明:它们分别同 EV 71 病毒 BrCr 株基因组第 2 364位和 2 589 位的核苷酸序列同源性达到 81%、84%和 80%,而且碱基的缺失和插入较少,最终证实我们所分离的病毒为 EV 71。关于本次分离的重庆毒株亚型特点,有待进行全基因测序及相关序列分析。

EV71 病毒主要侵犯机体的神经系统,引起多种麻痹性疾病和中枢神经系统疾病,严重危害人体的健康。此次调查患儿均未发现严重并发症,可能与病毒基因型的不同,导致致病性强弱的不同有关,需要进一步研究。当患儿主诉口腔疼痛等不适时,临床医师应注意检查手足以及臀部等皮疹的情况,必要时做病原学及病毒基因型别的检测,以防漏诊。目前对 EV71 感染尚无特异高效的抗病毒药物,而 EV71 常能导致严重的并发症,应引起临床医师的重视。总之,了解 HFMD 的病原有利于掌握 CA16、EV71 的流行情况,为临床用药治疗提供相应参考,为重庆地区提供合理有效的流行病监控资料。

参 考 文 献

[1] 朱汝南,钱 渊,邓 洁,等.北京市儿童手足口病与肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型感染有关[J].中华流行病学杂志,2007,28(10):1004-1008.
[2] 刘湘云.肠道病毒感染.见:胡亚美,江载芳,主编.实用儿科学[M].第 7 版.北京:人民卫生出版社,2002.802-810.
[3] 中国疾病控制中心.手足口病实验室检测方案[M].北京:中华人民共和国卫生部出版社,2008.13-14.
[4] Schmidt N J.An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system[J].J Infect Dis,1974,129(3):304-309.
[5] Komatsu K.Outbreak of severe neurologic involvement associated with enterovirus 71 infection[J].Pediatr Neurol,1999,20(1):17-23.
[6] Ho M,Chen E R,Hsu K H,et al.An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan[J].N Engl J Med,1999,341(13):929-935.
[7] Brown B A,Oberste M S,Alexander J P,et al.Molecular epidemiology and evolution of enterovirus71 strains isolated from 1970 to 1998[J].J Virol,1999,73(12):9969-9975.
[8] Yang J J,Wang J R, Liu C C, et al. An out break of enterovirus 71 infection in Taiwan 1998: a comprehensive pathological, virological, and molecular study on a case of fulminant encephalitis[J].J Clin Virol, 2000,17:13-22.

(责任编辑:冉明会)

analyzed. *Results*: After two hemoperfusion treatment., Compared with HP1, the levels of bilirubin and transaminase were decreased significantly ($P<0.05$) but the erythrocyte and hemoglobin were also decreased significantly ($P<0.05$) in HP2 treatment group (434.44 ± 163.28) vs (480.48 ± 168.31), (104.85 ± 142.85) vs (176.77 ± 132.61), (3.30 ± 0.58) vs (3.58 ± 0.48), (95.49 ± 15.31) vs (108.93 ± 15.66), other indicators had no significanc ($P>0.05$). *Conclusions*: Two hemoperfusion treatment can more effectively make bilirubin and transaminase removed from patients of chronic hepatitis with hyperbilirubinemia, so two hemoperfusion was safe and effective treatment for patients with hyperbilirubinemia.

【Key words】Hemoperfusion; Chronic hepatitis; Hyperbilirubinemia; Curative effect

在慢性肝炎重度及慢性重型肝炎等严重肝脏疾病中，血清胆红素均有明显的增高，是反应病情严重程度的重要标志，持久而显著的高胆红素血症提示预后严重，导致肝脏功能的衰竭。而目前单靠药物尚不能较快改善肝功能严重损伤引起的高胆红素血症[1]。而血液灌流(Hemoperfusion，HP)作为人工肝支持治疗的一种手段，可为患者最终进行肝脏移植赢得宝贵时机，并且 HP 不受血浆限制，费用相对较低，不容易发生交叉污染等优点。我们也曾报道过一次 HP 对胆红素的清除作用较差[2]。因此，本文着重回顾性比较分析了我科近年来经 1 次和 2 次 HP 治疗的 68 例病例，现将其临床疗效对比总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我科 2007 年至今进行了 HP 术治疗的 68 例慢性乙型肝炎重度及慢性重型肝炎的高胆红素血症病例，诊断符合中华医学会制定的诊断标准[3,4]。其中 27 例患者进行了 1 次 HP(HP1 组)，男 23 人，女 4 人，年龄 18～63 岁，平均(37.4±11.6)岁；41 例患者进行了 2 次 HP(HP2 组)，其中男 35 人，女 6 人，年龄 20～65 岁，平均(35.6±8.1)岁。

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 HP 前后的临床和实验室检查数据，汇总后进行分析比较。所有患者均是在综合基础支持治疗的基础上，给予 HP。HP 时间每次 2.5 h，2 次血液灌流是在 1 周内完成。

1.3 主要仪器

采用广州市暨华医疗器械有限公司生产的 JHBP-2000 型血泵，珠海丽珠医用生物材料有限公司生产的 HA330-Ⅱ型树脂 HP 器及 8 cm 贝朗血管回路。

1.4 观察指标

观察患者治疗前后临床症状改善情况及不良反应。检测两组治疗前后凝血酶原活动度、电解质、肾功能及血常规的变化并进行对比分析。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件包进行统计分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，治疗前后检测结果进行配对 t 检验，组间进行独立 t 检验评价治疗效果，$P\leq0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HP术的临床疗效

经 HP 术治疗后，2 组患者尤其是 HP2 组患者的自觉症状如乏力、腹胀有所减轻、精神状态好转、食欲增加。HP1 组 27 例观察病例中病情好转出院 16 例(60%)，病情危重自动出院 10 例(37%)，死亡 1 例(3%)；HP2 组 41 例观察病例中病情好转出院 32 例(78%)，病情危重自动出院 9 例(22%)。

2.2 HP对肝功能的影响

表 1 结果显示，HP 前后 HP1 组总胆红素、直接胆红素没有明显降低，但转氨酶降低；HP2 组总胆红素、直接胆红素和转氨酶均明显降低。2 组相比，HP2 组胆红素和转氨酶较 HP1 组有显著降低。但 2 组对凝血酶原活动度的提升没有明显影响，对白蛋白也没有明显的影响。

2.3 HP对血液有形成分的影响

表 2 结果可见，HP 前后 HP1 组患者的红细胞有明显的降低，HP2 组患者的红细胞、血红蛋白有显著的降低，对白细胞、血小板的影响较小。HP1 组与 HP2 组相比，HP2 组红细胞、血红蛋白有明显降低。

2.4 HP对生化肾功的影响

表 3 结果显示，HP 前后 HP1 血钾明显升高，HP2 组血钾和血钠的浓度有明显升高，对其他指标的影响不大。两组间没有明显差异。

2.5 不良反应

HP 治疗过程中少数患者出现畏寒发冷现象，轻微胃肠道反应如恶心呕吐，过敏反应，经相应对症处理后均可缓解。

3 讨 论

慢性严重肝脏疾病是由于肝细胞大量坏死，肝脏代谢和屏障功能严重受损，同时血清胆红素、内毒素、免疫复合物、血清抑制因子及其他毒性因子也明显增加，这些物质又通过各种途径加重肝细胞的损害，形成恶性循环[5]。慢性严重肝脏疾病患者常合并严重的内毒素血症、水电解质紊乱，目前尚无特效药物治疗，即使经以输血浆为主的综合性治疗，病死率仍高达 60%~70%[6]，因此多途径的强化支持治疗仍是病情恢复的保证。HP 是采用树脂、活性炭等材料有效吸附血液中某些内源性或外源性毒物如胆红素、芳香族氨基酸、肿瘤坏死因子、炎症介质等物质，部分替代肝脏功能。HP 术操作技

表 1 血液灌流术治疗前后肝功能及 PTA 指标改变($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALB		ALT		TBIL		DBIL		PTA(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HP1	27	29.39±3.94	29.18±3.22	212.88±154.53	176.77±132.61*	498.69±170.80	480.48±168.31	368.68±125.17	373.72±102.94	49.69±26.01	52.42±30.05
HP2	41	30.58±4.15	30.38±3.29	201.59±334.16	104.85±142.85*▲▲	468.65±179.47	434.44±163.28*▲	324.76±136.91	302.78±126.18*▲	46.59±19.15	49.00±22.09

注:* 表示每组治疗后与治疗前比较 $P<0.05$, ** $P<0.01$(以下同);▲表示 HP2 组治疗后与 HP1 组治疗后比较 $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$(以下同)

表 2 血液灌流治疗前后血液有形成分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	RBC		HB		WBC		PLT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HP1	27	3.71±0.49	3.58±0.48*	112.26±15.88	108.93±15.66	8.08±3.33	8.08±3.96	108.41±69.33	90.19±70.27**
HP2	41	3.36±0.67	3.30±0.58**▲	103.08±16.49	95.49±15.31**▲	5.37±2.36	4.87±2.26	89.62±59.56	81.30±61.44

表 3 2 次血液灌流对生化肾功的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	K		Na		CL		BUN		CR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HP1	27	3.56±0.60	3.82±0.57*	133.01±6.00	133.73±5.95	101.53±5.09	101.27±5.61	4.42±2.58	4.69±3.27	80.42±26.81	94.77±53.60
HP2	41	3.50±0.61	3.73±0.57*	133.62±7.05	134.99±6.09*	101.83±4.93	103.64±5.19	3.05±1.48	3.07±1.57	71.31±22.06	73.22±25.00

术简便成熟,费用低,交叉感染的可能性小,而且其特异性强,血液相容性好,不需要大量血浆,但其缺点是吸附材料本身选择性较差,在去除毒性物质的同时也吸附掉了部分机体有用的物质,不同吸附剂有不同的副反应,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等。HP 虽有其不足,但作为非生物人工肝支持系统的一种,为临床治疗慢性肝炎重度和重型肝炎提供了新选择,尤其是目前血液制品严重匮乏、血浆置换受到来源的限制时,它的临床应用价值再一次在临床上受到了关注。

本组统计资料表明,HP 术治疗两次对改善慢性肝炎伴高胆红素患者的肝功能效果显著,同时对血液有形成分影响也较大。1 个周内利用 HP 术治疗两次后患者的谷丙转氨酶、总胆红素和直接胆红素显著降低($P<0.05$),白蛋白没有明显降低($P>0.05$),红细胞和血红蛋白显著减少($P<0.01$);对凝血酶原活动度的提升和肾功能及其他指标没有明显的影响($P>0.05$)。以上结果证实在治疗过程中,2 次 HP 能够有效替代肝脏解毒功能,清除肝衰竭血液中累积的多种毒素,且对白蛋白并无显著的的降低作用,从而达到血液净化目的。国内张志刚[7]等学者研究报道,血浆置换在改善凝血机制方面有其独特的优越性,但在降胆红素方面的功能与 HP 无显著性差异,因此在目前血液制品比较紧张的情况下就降胆红素这一目标时要优先考虑 HP。但同时我们也应注意到,HP 术作为一种有创性的治疗手段,在治疗过程中可能出现出血、凝血、低血压、继发感染、溶血等并发症[8]。血钾增高,可能与溶血有关,虽然仍在正常的范围内,但我们也要引起高度重视。如果 HP 术后患者仍存在电解质紊乱则需要采用药物调节,以保持内环境的稳定。再者血液有形成分中红细胞和血红蛋白遭到破坏显著降低,因此术后应注意及时输注新鲜全血。由于 HP 不能同血浆置换那样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,所以应该依据病情补充所需要的物质。其他显示还有轻微的副作用,经积极对症处理后均可好转。

本研究的结果提示 HP 术受多种因素的影响,对于慢性肝炎重度及重型肝炎患者,在积极治疗内科常见并发症如原发性腹膜炎、肺部感染、胆系感染的基础上,应及时给予人工肝支持治疗,可根据病情适当选用 2 次或者更多次的 HP 术治疗以提高疗效,对早中期患者可明显改善病情,为肝细胞的再生和恢复创造条件;对晚期且具备移植条件的患者,可以改善其术前条件,顺利过度到肝移植,提高存活率[9]。总之,2 次 HP 是治疗慢性肝炎高胆红素血症患者的一种安全有效可行的治疗手段,为其临床治疗提供了更多的选择。

参 考 文 献

[1] 石小枫,徐 宁,刘 杞等.病毒性肝炎肝衰竭死亡患者的临床特征分析[J].重庆医科大学学报,2008,33(11):1291-1295.

[2] 张丽旦,徐 宁,石小枫.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[J].重庆医科大学学报,2009,34(8):1097-1100.

[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.

[4] 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.

[5] 易露茜,杨 旭,唐晓明,等.血浆置换治疗慢性重型肝炎 60 例疗效观察[J].中国医师杂志,2001,3(5):357-359.

[6] Emma J M,Matthew S M,Guyn J M. Artificial liver support:potential to retard regeneration[J]. Arch Surg,2004,139(6):670-677.

[7] 张志刚,石 斌,魏花萍,等.HP 与 PE 对胆红素清除的效果对比[J].中国中医药现代远程教育,2008,6(8):846-847.

[8] Duan Z J,Li L L,Ju J,et al. Treatment of hyperbilirubinemia with blood purification in China[R].World Gastroenterol,2006,12(46):7467-7471.

[9] Li L J,Yang Q,Huang J R,et al.Effect of artificial liver support system on patients with severe viral hepatitis:A study of four hundred cases[J].World Gastroenterol,2004,10(20):2984-2988.

(责任编辑:冉明会)