DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.06.011
第25卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 6
2003年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2003

文章编号:1000-5404(2003)06-0487-02

论著

非生物型人工肝对肝衰竭患者内毒素及细胞因子的清除作用

王泽文,王英杰,罗宾伟,王宇明 (第三军医大学附属西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

提 要:目的 观察血浆置换、血浆灌流两种典型非生物型人工肝对重肝衰竭患者体内血浆内毒素及细胞因子的清除效果。方法 7例和10例重型肝炎患者分别行血浆灌流、血浆置换治疗,比较治疗前后患者血液中内毒素、细胞因子等的变化。结果 经血浆灌流治疗后,患者血中细胞因子、内毒素显著下降,但IL-6变化不大;血浆置换治疗后,患者血中内毒素下降明显,但对TNF-α、IL-1β、IL-6清除效果欠佳。结论 血浆灌流能更有效清除血浆多数细胞因子、内毒素,有望成为有效清除细胞因子的一种治疗手段,从而延缓肝衰竭进一步发展。

关键词:肝衰竭;血浆灌流;血浆置换;内毒素,细胞因子
中图法分类号:R457;R575.305 文献标识码:A

Removal effect of non-bioartificial liver on the blood endotoxin and cytokines of hepatic failure patients

WANG Ze-wen, WANG Ying-jie, LUO Bing-wei, WANG Yu-ming (Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the abilities of plasma perfusion and plasma exchange to remove blood endotoxin and cytokines from hepatic failure patients. Methods Plasma perfusion and plasma exchange were performed on 7 cases and 10 cases for the treatment of chronic severe hepatitis, respectively. Changes of blood endotoxin and cytokines before and after treatment were analyzed. Results The levels of cytokines and endotoxin in patient blood decreased greatly, but bilirubin decreased slightly after treatment with plasma perfusion. The changes of interleukin-6 were very limited. Compared with plasma perfusion, the removal of bilirubin was higher but that of cytokines was lower after plasma exchange. Conclusion Plasma perfusion can remove cytokines with high efficiency and retard the development of hepatic failure.

Key words: hepatic failure; plasma perfusion; plasma exchange; endotoxin; cytokine

在人工肝研究领域,血液滤过、血液灌流、血浆置换等技术和方法被称为非生物人工肝,系主要通过其机械性血液净化原理清除患者体内的毒性物质,达到治疗肝衰竭的目的。鉴于内毒素、细胞因子在重型肝炎发病中起重要作用,故血液净化能否有效清除此类患者体内的细胞因子成为我们关注的重要问题。为此,本研究对血浆置换和血浆灌流两种典型非生物型人工肝清除重型肝炎患者血浆中内毒素和细胞因子的效果进行初步观察。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择17例重型病毒性肝炎病人为研究对象。男16例,女1例,年龄28~57岁,平均43.1岁。诊断符合文献[1]中的重型肝炎肝衰竭标准,均为慢性重型乙型病毒性肝炎。其中,早期1例,中期11例,晚期5例;并发肝性脑病7例,自发性腹膜炎2例,肝肾综合征2例。

1.2 人工肝治疗方法

用HSZ-2000型人工肝治疗仪进行HA型树脂灌流器(珠海丽珠生物材料厂提供)血浆灌流和血浆置换治疗。血浆灌流时,将患者动脉血引出,先通过血浆分离器分离出血浆,血浆再经血液灌流器吸附后,与分离的血细胞混合,输入患者体内,灌流持续1~2 h后结束。血浆置换时,将血液从患者体内引出,通过血浆分离器分离出血浆弃去,同时新鲜冰冻血浆经另一通路输入,与分离的血细胞混合,进入患者体内,严格控制出入平衡。置换过程持续1.5~2 h,置换血浆量2 500~3 000 ml。结束后注入等量鱼精蛋白中和肝循环管道及冻存管均经^{60}Co照射去热原。

1.3 观察指标及检测方法

1.3.1 内毒素(LPS)检测 鲎试剂盒,上海伊华临床医学科技公司提供,按说明书操作。

1.3.2 IL-1β检测 采用放免法,试剂盒由解放军总医院科

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30027001)
作者简介:王泽文(1976—),男,重庆市潼南县人,硕士,医师,主要从事生物人工肝及相关课题方面的研究。电话:(023)68754475
收稿日期:2002-03-10;修回日期:2002-08-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

技开发中心放免所提供，按说明书操作。

1.3.3 TNF-α 检测 采用放免法，试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供，按说明书操作。

1.3.4 IL-6检测 采用 ELISA 法，试剂盒由上海森雄临床医学科技公司提供，按说明书操作。

1.4 统计学处理

数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，同组前后两比较及组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 血浆灌流治疗重型肝炎前后内毒素、细胞因子变化

血浆灌流治疗后患者血浆内毒素水平明显下降（$t=5.233$，$P<0.01$），TNF-α、IL-1β 也有显著性改变（t 值分别为 3.474，4.869，$P<0.01$），二者平均分别下降 16.3%、37.1%。相比之下，血浆灌流治疗前后 IL-6 无明显改变，见表 1。

表 1 血浆灌流治疗前后 LPS、细胞因子比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Comparison of LPS and cytokines before and after treatment with plasma perfusion（$\bar{x}\pm s$）

	Pre-perfusion	Post-perfusion
LPS(ng/L)	58.64±11.03	36.13±5.24 **
TNF-α(ng/L)	2280.47±892.21	1697.46±765.83 **
IL-1β(ng/L)	1980.51±819.38	1244.88±887.85 **
IL-6(ng/L)	88.41±24.96	84.85±16.55

**：$P<0.01$ *vs* Pre-perfusion

2.2 血浆置换治疗前后LPS、细胞因子变化

血浆置换治疗后患者血浆内毒素水平下降显著（$t=6.686$，$P<0.01$），但治疗后血浆 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量无明显下降，见表 2。

表 2 血浆置换前后 LPS、细胞因子比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Comparison of LPS and cytokines pre- and post-plasma exchange（$\bar{x}\pm s$）

	Pre-exchange	Post-exchange
LPS(ng/L)	62.14±8.49	30.75±10.27 **
TNF-α(ng/L)	2824.86±952.66	2835.51±810.67 **
IL-1β(ng/L)	2162.92±1725.39	2147.80±1425.27 **
IL-6(ng/L)	166.48±250.46	121.40±125.08

**：$P<0.01$ *vs* Per-exchange

3 讨论

目前研究认为，重型肝炎的发病机制是由肝炎病毒引起的原发性免疫病理损伤和由于肝脏屏障功能受损，形成肠源性内毒素血症，内毒素刺激肝内外单核-吞噬细胞释放大量细胞因子而造成的肝细胞继发性损害叠加的结果，且继发性损伤在病程中起主要作用[2]。清除细胞因子，有利于减轻肝脏损害，减少白细胞游出和血小板聚集，维持内环境相对稳定，从而延缓甚至逆转病情进展，改善预后。随着分子生物学的发展，对于各种细胞因子的拮抗物质的研究已广泛开展，如单克隆抗体、受体抗体、可溶性抗体等，但临能应用效果不佳。目前血液吸附清除细胞因子研究较多，大都认为血液灌流能有效清除体液中的炎症介质，但也有学者认为[3]，血液灌流时可由于白细胞在通过滤器时被激活而引起细胞因子的释放，同时细胞因子的分子量较高，又多与血浆中蛋白结合，且半衰期较短，产生和代谢均较快，故难以用血液净化方法去除。本研究表明对重型肝炎进行血浆灌流治疗后，血浆 TNF-α、IL-1β 都明显下降，表明血浆灌流清除细胞因子的速度超过机体自身产生速度，故其可作为一种清除细胞因子的有效治疗手段。值得一提的是灌流显示 IL-6 变化不大，原因考虑是产生过快，同时可能也灌流器对各种细胞因子吸附效率不同有关。血浆置换后内毒素明显下降，但细胞因子去除情况尚无明确结论，Nakae 等[4] 研究发现经新鲜冰冻血浆置换后肝衰竭患者枸盐酸盐明显升高，而 TNF-α、IL-6、IL-8 变化不大，故认为单纯冰冻血浆置换不能去除细胞因子，国内报道也认为血浆置换对细胞因子无明显影响，然而 Nakamura 和 Iwai 等[5,6] 研究却证实血浆置换能有效降低细胞因子水平。本研究表明重型肝炎患者经血浆置换治疗后，其血浆中的细胞因子无明显变化，考虑其原因可能是输入大量异体血浆不断刺激机体白细胞，产生更多的细胞因子，而置换清除细胞因子速率不能超过产生所致。

参考文献：

[1] 中华医学会传染病分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志，2001，19(1)：56－62.

[2] Cannon J G，Tompkins R G，Gelfand J A，*et al*. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever [J]. J Infect Dis，1990，161(1)：79－84.

[3] Sanchez-I，Equierdo J A，Perez J L. Cytokines clequence during veno-venous hemofiltration in the trauma patients[J]. Am J Kid Dis，1997，30(4)：483－488.

[4] Nakae H，Yonekawa T，Narita K，*et al*. Are proinflammatory cytokine concentrations reduced by plasma exchange in patients with severe acute hepatic failure[J]？Res Commun Mol Pathol Pharmacol，2001，109(1-2)：65－72.

[5] Nakamura T，Ushiyama C，Suzuki S，*et al*. Effect of plasma exchange on serum tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and cytokine concentrations in patients with fulminant hepatitis[J]. Blood Purif，2000，18(1)：50－54.

[6] Iwai H，Nagaki M，Naito T，*et al*，Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure[J]. Crit Care Med，1998，26(5)：873－876.

（编辑 薛国文）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net