

人工肝血浆置换治疗淤胆型肝炎高胆红素血症的临床分析

伍欢, 刘亿军(四川省自贡市第一人民医院感染科, 自贡 643000)

摘要: 目的 探讨人工肝血浆置换治疗淤胆型肝炎高胆红素血症的疗效。方法 将 72 例淤胆型肝炎高胆红素血症患者随机分为两组: 对照组 34 例采用综合支持治疗, 治疗组 38 例在综合支持治疗基础上增加人工肝血浆置换。结果 治疗组 38 例, 显效 30 例(78.95%), 有效 4 例(10.53%), 无效 4 例(10.53%), 总有效率 89.47%; 对照组 34 例, 显效 8 例(23.53%), 有效 10 例(29.41%), 无效 16 例(47.06%), 总有效率 52.94%。治疗后总有效率治疗组明显高于对照组($P < 0.01$)。结论 人工肝血浆置换治疗淤胆型肝炎的高胆红素血症效果良好。

关键词: 淤胆型肝炎; 高胆红素血症; 人工肝血浆置换

[中图分类号] R 575.1 [文献标志码] A [文章编号] 1005-541X(2013)04-201-03

DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2013.04.04

Clinical Analysis of Artificial Liver Plasma Exchange Treatment of Patients with Cholestatic Hepatitis

WU Huan, LIU Yi-jun

The First People's Hospital of Zigong, Zigong 643000, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of artificial liver plasma exchange treatment of patients with cholestatic hepatitis. **Methods** 72 cases of cholestatic hepatitis were divided into two groups. 34 cases in control group were treated by synthetic supportive treatment, patients in treatment group were treated by combination of artificial liver plasma exchange. **Results** 38 cases in treatment group, excellent 30 cases(78.95%), effective 4 cases(10.53%), invalid 4 cases(10.53%), total effective rate 89.47%. 34 cases in control group, excellent 8 cases(23.53%), effective 10 cases(29.41%), invalid 16 cases(47.06%), total effective rate 52.94%. The total effective treatment group was significantly higher compared with the control group($P < 0.01$). **Conclusion** Artificial liver plasma exchange treatment of patients with cholestatic hepatitis is effective.

Key words: Cholestatic hepatitis; Hyperbilirubinemia; Artificial liver plasma exchange

我科自 2003 年以来开展人工肝血浆置换治疗各类重症型肝炎、肝衰竭,在实际工作中逐渐发现该治疗方法能迅速降低患者血液中的胆红素水平,解除高胆红素血症。我科针对淤胆型肝炎高胆红素血症药物治疗效果不佳的情况,采用人工肝血浆置换配合内科综合支持治疗,疗效满意。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所有 72 例肝炎患者均为我科 2005 年至 2012 年 10 月收治的患者,符合以下条件:(1)病程长,黄疸深并且持续,以直接胆红素升高为主,血清谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(r-GT)、总胆汁酸(TBA)均升高。凝血酶原活动度 $\geq 60\%$ 。(2)根据病史、查体、肝功、血象,结合 B 超,甚至 CT 排除梗阻性黄疸、溶血性黄疸和肝硬化者。淤胆型肝炎诊断参考《胆汁淤积性肝病》^[1]和中华医学会病毒性肝炎防治方案^[2]。所有病例随机分为两组,治疗组 38 例,男性 30 例,女性 8 例,平均年龄 46.50 ± 10.60 岁。其中甲型肝炎 8 例,乙型肝炎 10 例,

戊型肝炎 12 例,自身免疫性肝炎 6 例,药物性肝炎 2 例。对照组 34 例,男性 28 例,女性 6 例,平均年龄 45.62 ± 10.14 岁。其中甲型肝炎 7 例,乙型肝炎 10 例,戊型肝炎 10 例,自身免疫性肝炎 5 例,药物性肝炎 2 例。两组患者在性别、年龄、病程、病因、血清生化指标方面无显著性差异,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用综合支持治疗,包括卧床休息,合理营养,补充能量和维生素,维持水、电解质平衡,静脉点滴还原型谷胱甘肽、甘草酸二铵,疗程 4 周。治疗组在综合支持治疗基础上增加人工肝血浆置换。使用北京伟力公司的血浆置换净化装置和中空纤维膜血浆分离器进行,每 4~5 d 治疗 1 次,治疗 3~4 次。治疗前先行股深静脉置管并固定,同时建立体外循环通路,按人工肝血浆置换操作规范进行^[3]。以每分钟 30~40 ml 速度置换出血浆 2 000 ml,同时按相同速度置入相同血型的健康人新鲜解冻血浆 2 000 ml。

1.3 观察指标及疗效判断 观察指标:治疗后观察黄疸体征,血清总胆红素(TBIL),凝血酶原活动度

(PTA) 血清谷丙转氨酶(ALT) 的变化。疗效判断标准: 两组病例治疗结束后黄疸体征明显减轻, TBIL 下降 2/3 以上为显效; 黄疸体征有所减轻, TBIL 下降 1/3 ~ 2/3 为有效; 黄疸体征无明显减轻, TBIL 下降低于 1/3 为无效。

1.4 主要不良反应 治疗组 38 例, 共进行血浆置换治疗 124 人次, 发生荨麻疹 22 人次(17.74%), 皮肤瘙痒 16 人次(12.90%), 腓肠肌痉挛 12 人次

(9.68%), 分别给予地塞米松针剂, 葡萄糖酸钙针剂治疗后消失, 无 1 例严重不良反应。

1.5 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计分析采用 t 检验与 χ^2 检验, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

见表 1、2、3。

表 1 两组病例治疗前血清生化指标比较

组别	例数	时间	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	PTA (%)	ALT (%)
治疗组	38	治疗前	230.00 \pm 46.04*	65.06 \pm 3.04*	112.79 \pm 50.30*
对照组	34	治疗前	234.06 \pm 48.01	64.04 \pm 3.23	114.86 \pm 48.34

* $P > 0.05$ 治疗组与对照组两组病例比较, 治疗前 TBIL, PTA, ALT 血清指标统计学意义无显著性差异。

表 2 两组病例治疗后血清生化指标比较

组别	例数	时间	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	PTA (%)	ALT (u/L)
治疗组	38	治疗后	80.66 \pm 40.60*	84.62 \pm 7.20*	110.79 \pm 50.30 $^{\Delta}$
对照组	34	治疗后	164.75 \pm 47.04	64.10 \pm 3.49	107.82 \pm 48.30

* $P < 0.05$, $^{\Delta} P > 0.05$,

治疗组与对照组两组病例比较, 血浆置换在降低 TBIL 和改善 PTA 方面, 差异具有统计学意义, 在降低 ALT 方面, 统计学意义无显著性差异。

表 3 两组病例治疗后临床综合评价 n (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	38	30 (78.95)	4 (10.53)	4 (10.53)	34 (89.47)*
对照组	34	8 (23.53)	10 (29.41)	16 (47.06)	18 (52.94)

* $P < 0.01$, 治疗组总有效率 89.47%, 对照组总有效率 52.94%, 两组比较, 统计学意义具显著性差异($\chi^2 = 11.94, P < 0.01$)

3 讨 论

淤胆型肝炎是多种因素引起肝细胞或毛细胆管胆汁排泌发生障碍, 导致部分或完全性胆汁流阻滞为特征的临床综合征, 约占各类黄疸型肝炎的 2% ~ 8%。甲、乙、戊型肝炎病毒, 自身免疫性异常, 药物等均可引起。淤胆型肝炎的高胆红素血症突出表现为黄疸深且持续时间长, 血清生化显示总胆红素升高明显且以直接胆红素升高为主。针对淤胆型肝炎高胆红素血症, 目前临床常用的药物治疗效果欠佳, 黄疸消除非常缓慢。高胆红素血症可引起一系列病理改变和多器官损伤。长时间的高胆红素血症可造成肝细胞液化或坏死, 肝细胞的大量坏死会导致肝脏组织网支架塌陷, 加重肝损伤。同时长时间胆汁淤积易导致肝纤维化, 甚至形成胆汁性肝硬化^[4], 更加难以治疗。有文献报道, 肝内胆淤积可导致肝细胞凋亡、免疫抑制和内毒素血症, 加重病情^[5]。尽早采用有效

方法, 快速降低淤胆型肝炎的高胆红素, 是阻止肝脏进一步损伤, 尽快恢复肝功能的关键环节。人工肝血浆置换用健康人新鲜解冻血浆置换出患者血浆的过程中, 患者的血液在通过中空纤维膜血浆分离器时, 胆红素、内毒素等有害物质被过滤清除, 内环境得到净化。同时健康血浆的置入补充了患者缺乏的白蛋白、血清调理素、凝血因子, 有利于改善肝功能, 有利于肝细胞再生。本文观察, 治疗结束后治疗组的血清总胆红素、凝血酶原活动度的改善程度明显好于对照组 ($P < 0.05$), 具有显著性差异。两组治疗后综合临床评价, 治疗组明显好于对照组。本文进行的 124 人次血浆置换, 无 1 例严重不良反应发生, 证明是安全的。在目前药物治疗淤胆型肝炎效果不满意情况下, 适当扩大人工肝血浆置换的范围, 疗效明显优于单纯的药物治疗。但是对于自身免疫性肝炎, 乙型肝炎所引起的淤胆型肝炎, 因病情易反复, 远期疗效还需观察。

(下转第 205 页)

致肝纤维化,进展为肝硬化,少数可转为肝癌。因此,对慢性肝炎除对其病因治疗外,抗炎护肝、预防肝纤维化治疗具有重要的作用。异甘草酸镁为甘草酸的单一反式旋光异构体,是具有抗炎、保护肝细胞膜、抗氧化等多种功能的肝细胞保护剂^[7]。异甘草酸镁具有很高的肝脏靶向性,在肝脏内与 $\delta 4-5\beta$ 还原酶竞争,从而抑制皮质醇的灭活;同时,异甘草酸镁本身有类固醇样作用,对靶细胞上的类固醇受体具有亲和力,可以直接降低脯氨酰羟化酶的活力。该药物消除半衰期可达 24 h,真正满足了一天一次给药^[8]。复方甘草酸苷是甘草酸的第 2 代制剂,由 β 体甘草酸、甘氨酸和盐酸半胱氨酸组成,除了抗炎活性外,还具有免疫调节、预防纤维化和类固醇样作用,可以降低转氨酶,对肝组织损害有改善作用,能降低慢性肝炎患者发生肝硬化和肝癌的概率^[9]。临床广泛应用也证明该药对各种肝损害均有较好的疗效,是一良好的肝细胞保护剂。

本文对异甘草酸镁和复方甘草酸苷治疗慢性肝炎的疗效进行了比较,结果显示,此两种甘草酸制剂在改善患者临床症状、促进肝功能指标的恢复等方面均有良好的疗效。虽然治疗后两组在改善症状的差异未显示统计学意义,但治疗组 AST、ALT 较对照组明显降低,PA 较对照组升高,治疗组有效率(96.3%)明显高于对照组(82.0%)。由于 PA 在肝脏中合成,其半衰期仅为 1.9 d,其血清含量的改变能灵敏、快速、特异地反映肝脏的损伤情况及合成功能,可作为肝功能恢复的一项灵敏指标^[10-11]。说明异甘草酸镁在减轻肝脏炎症、促进肝细胞功能恢复等方面优于复方甘草酸苷,且其不良反应也较复方甘草酸苷低。但

由于异甘草酸镁注射液的价格较复方甘草酸苷注射液贵,临床医生应综合考虑患者的经济情况,权衡选择治疗用药。本研究尚需扩大研究病例数,以探讨其临床评价的科学量化范围。

参考文献

[1] TANDON A, TANDON BN, Bhujwala RA. Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy [J]. *Hepatol Res* 2002, 23(1): 55.

[2] 刘丽萍,任翠爱,赵宏艳. 甘草酸的免疫调节作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志* 2010, 16(6): 272.

[3] 张群,刘加群,孙华丽,等. 复方甘草酸单铵和异甘草酸镁对化学损伤人肝细胞的保护作用[J]. *世界华人消化杂志* 2009, 17(29): 3019.

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

[5] 中华医学会肝病病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J]. *中华肝脏病杂志* 2003, 11(2): 71.

[6] 中华医学会肝病病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊断标准[J]. *中华肝脏病杂志* 2003, 11(2): 72.

[7] 杨毅勇,祝峻峰,天晴甘美治疗慢性肝炎高转氨酶血症的疗效观察[J]. *同济大学学报(医学版)* 2009, 30(6): 114.

[8] 沈金芳,逢晓云,孙黎,等. 异甘草酸镁注射液人体体内药理学研究[J]. *中国药理学杂志* 2005, 40(10): 769.

[9] 蔡丽秋,吴永良,张静华. 两种甘草酸制剂治疗慢性乙型肝炎疗效比较[J]. *药物流行病学杂志* 2012, 21(4): 160, 192.

[10] EI-WAHSH M, SEIHLIAN AM, FULLERBJ, et al. Induction of adhesion molecule expression in liver ischaemia-reperfusion injury is associated with impaired hepatic parenchymal microcirculation [J]. *Dr J Surg* 2004, 91(8): 1034.

[11] 张毅,余永胜,汤正好,等. 乙型肝炎肝硬化患者联合检测血清视黄醇结合蛋白、前白蛋白和白蛋白的临床价值[J]. *临床肝胆病杂志* 2009, 25(6): 422.

(收稿日期: 2013-02-19)

(上接第 202 页)

参考文献

[1] 陆伦根,曾民德. 胆汁淤积性肝病[M]. 人民卫生出版社, 2007: 166.

[2] 中华医学会传染病与寄生虫病分会,肝病学会分会. 病毒性肝炎防治方案(2000年9月)[J]. *中华传染病杂志* 2001, 19(1): 54.

[3] 段钟平,刘青. 人工肝脏治疗学[M]. 北京: 中国医药科技出版社 2002: 27.

[4] 赖荣陶,王晖,桂红莲,等. 138 例药物性肝损伤患者的临床及肝脏组织学改变[J]. *中华肝脏病杂志* 2012, 20(3): 189.

[5] 郭威,宁琴. 肝内胆汁淤积的继发性肝损伤及其治疗策略[J]. *临床消化病杂志* 2009, 21(3): 139.

(收稿日期: 2013-02-27)