

人工肝支持系统在药物性肝病中的临床应用

姚群梅 李朝宏

【摘要】目的 探讨人工肝支持系统在治疗药物性肝病中的应用价值。**方法** 对25例药物所致肝功能损害的患者在内科治疗基础上采用人工肝(血液灌流、血液滤过及血浆置换)治疗,对治疗前后肝功能进行比较。**结果** 25例患者中治愈好转19例,死亡6例,有效率76%,治疗前后患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)比较均有显著性差异。**结论** 人工肝支持系统可有效治疗药物性肝病。

【关键词】 药物性肝病; 人工肝

doi:10.3969/j.issn.1673-5552.2013.04.0022

【中图分类号】 R575.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1673-5552(2013)04-0031-01

肝脏是药物代谢的主要器官,具有肝损害副作用的药物可导致部分患者出现严重的肝功能障碍,发展成为肝衰竭往往是导致死亡的主要原因。我们采用人工肝支持系统治疗药物中毒导致药物性肝病患者,取得较好疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例为2008年1月—2012年12月收治的25例药物性肝病者,男9例,女16例,年龄8—62岁,平均年龄35岁,其中中药中毒11例,感冒退烧药中毒7例,甲亢药物中毒2例,糖尿病药物中毒2例,抗真菌药物中毒1例,阿昔洛韦过量中毒1例,抗结核药中毒1例。

1.2 临床表现及辅助检查

患者就诊时间距发病1d—1个月,起病较急患者多以呕吐、腹泻等就诊,慢性起病者多以出现明显皮肤巩膜黄染、肝功能异常等在外就诊无好转转入,有3例患者入院时已有意识障碍、烦躁等肝性脑病表现。所有患者入院后化验检查均提示肝功能明显异常,胆红素、肝酶升高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)66—1580u/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)49—1825u/L,总胆红素(TBIL)146—572umol/L, B超提示肝脏回声异常。

1.3 治疗方法

中毒早期常规给予洗胃、导泻、输液利尿等促进毒物排泄,针对性解毒、谷胱甘肽、激素、维生素等保肝、对症治疗,肝性脑病患者给予乳果糖口服、食醋灌肠、静脉滴注精氨酸、脱水等治疗,并发呼吸衰竭患者给予机械通气治疗。在此基础上均采用人工肝治疗方法,具体方法为所有患者均采用联合血液灌流(HP)、血浆置换(PE)和血液滤过(CVVH)不同血液净化方式综合治疗,血管通路采用临时性股静脉或颈内静脉穿刺置留单针双腔管,采用珠海健帆血液灌流机JF-800A、贝朗CRRT系统,早期给予单独HP治疗或同时HP+CVVH治疗,灌流器为珠海健帆HA-330-II树脂肾、费森尤斯滤过器,灌流器串联滤过器,血流速150ml/min,置换液采用PORT配方根据患者内环境配以电解质以3000ml/h稀释法泵入,治疗3h后取下灌流器,继续CVVH治疗12—24h,采用低分子肝素或普通肝素抗凝。备好血浆后每个患者行1—3次血浆置换治疗,每次分离丢弃血浆2500—3000ml,置换液用新鲜冰冻血浆2000—2500ml、5%人血白蛋白500ml和706代血浆500ml,根据PE分离出丢弃血浆等量输入,抗凝方法同前,血浆置换结束后继续CVVH治疗12—24h。

1.4 观察指标

作者单位: 675000 云南省楚雄州人民医院急诊科

作者简介: 姚群梅(1970—),女,本科学历,副主任医师。

比较治疗前后肝功能检查结果中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)的变化情况。

2 结果

本组25例患者治愈好转19例,死亡6例,总有效率76%。比较患者人工肝治疗前后血清ALT、AST、TBA、TBIL差异均有统计学意义($P < 0.001$),详见表1。

表1 人工肝治疗前后生化指标变化($\bar{x} \pm s$)

	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA($\mu\text{mol/L}$)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	326.9 ± 42.9	355.2 ± 44.5	169.5 ± 25.6	339.6 ± 16.9
治疗后	193.7 ± 25.7	202.7 ± 22.7	136.9 ± 19.9	187.3 ± 11.2
t值	4.159	4.208	3.809	7.999
P值	<0.001	<0.001	<0.002	<0.001

3 讨论

药物性肝病(drug-induced liver disease)简称药肝,是指由于药物或其代谢产物引起的肝脏损害,可以发生在以往没有肝病史的健康者或原来就有严重疾病的患者,在使用某种药物后发生程度不同的肝脏损害。目前至少有600多种药物可引起药肝,其表现与人类各种肝病的表现相同,可以表现为肝细胞坏死、胆汁淤积、细胞内微脂滴沉积或慢性肝炎、肝硬化等。本病发病率逐渐增高,占有黄疸住院患者的2%,占暴发性肝功能衰竭中的10—20%。药物引起急性肝衰竭最常见者,国外为解热镇痛药醋氨酚,国内则以抗结核药异烟肼最多见^[1]。随着解热镇痛类药物的广泛使用,该类药物的中毒也逐渐上升,同时盲目过量使用也是其中毒原因之一。病例中有1例8岁男童由于发热其母亲在24h内给其外用退热栓6枚导致中毒。国人一直认为无毒副作用的中药导致的肝病也呈上升趋势,特别是一些甲亢、皮肤科等中药长期服用几个月以上,中药内有动物类成分如斑蝥、蜈蚣等也容易导致中毒。引起肝脏损伤的药物分可预测性和不可预测性两类,前者与剂量相关,呈剂量依赖性,代表药物为醋氨酚;后者又称特异体质性,与药物剂量无关,异烟肼为其代表性药物。药物在肝脏代谢,其生物转化过程包括1相反应和2相反应。1相反应通常是氧化反应,由细胞色素P450系统介导,典型的2相反应是通过葡萄糖醛酸化或硫酸化,在羟基氧分子上加一个水溶性的极性基团,形成各种酯键。一般而言2相反应不会形成有害作用的物质,而1相反应常有引起肝脏损伤的活性代谢产物形成。遗传因素、生理因素、营养状况、生活习惯等可影响P450酶的活性,使药物代谢引起肝损伤在不同的个体中有较大的差异^[1]。

目前,对于药物性肝病的治疗除停用致病药物、早期清除和排泄体内药物,对扑热息痛过量的患者使用针对性解毒剂N乙

(下转P39)

现轻微胃肠道不适症状,给予保护胃粘膜对症处理后症状可缓解,未见肌痛、血红蛋白尿、乏力、恶心、呕吐及肝肾功能明显异常等不良反应。

3 讨论

高脂血症是动脉粥样硬化的首要危险因素,与心脑血管疾病直接相关。现代医学对本病的研究和治疗已经取得了巨大的成果,尤以他汀制剂的应用更为医学界所推崇。然而从高脂血症到动脉粥样硬化以致心脑血管疾病的发生是一个连续的过程,单纯的降脂虽可减少动脉粥样硬化的发生,但对已形成的粥样硬化及心脑血管损害却无法逆转;何况他汀的长期应用还有肝肾功能、肌肉损害及停药后血脂反跳等副作用之虑。中药对高脂血症具有广谱降脂作用,多途径、多靶点防止动脉粥样硬化的发生以及对心脑血管疾病治疗良好的治疗效果,显示出广阔的科研和治疗前景。

中医学虽无“高脂血症”病名,立足于中医学对疾病认识的整体观念,“高脂血症”当与脏腑气血功能失调,人体阴阳消长失衡而产生的湿浊、痰瘀有关。运用中医辨证论治的理论,结合现代药理研究结果,中医学对高脂血症的病因、病机认识基本上趋于一致,均认为本病或由于外源性脂质摄入过多,或由于体内脂质代谢紊乱所致,以正虚为本,痰浊血瘀为标,肝、脾功能失调是产生高脂血症的主要病理基础。由此构成中医学对高脂血症疏肝理气、健脾消食,以及活血祛瘀、化痰通络等治疗理念,并通过大量的临床与实验研究工作,积累了丰富的治疗经验。

心舒宝片是以山楂、丹参、郁金、白芍、刺五加等为原料精制而成的中药制剂。究其组方理念,在活血化痰中重以理气之品,

更寓“气行则血行”之义,切合中医治疗高脂血症之发病特点。现代药理学研究表明除各有不同程度的抑制血小板聚集、改善血液粘稠度和保护血管内皮功能外,具有显著的抑制内源性胆固醇合成,抑制外源性TC吸收,改善肝脏对脂蛋白的代谢,抑制低密度脂蛋白及红细胞脂质过氧化,从而达到降低TG、TC、LDL及提高血清中HDL-C浓度的作用。暨南大学再生医学教育部重点实验室进行心舒宝片现有疗效细胞与分子机理的研究阶段结果亦提示,在正常血脂状态心舒宝能降低雄性大鼠甘油三酯和低密度脂蛋白的作用,在高血脂状态下,心舒宝能降低胆固醇和低密度脂蛋白的作用,有力地印证了心舒宝显著的调脂效果。

本研究之外,本文同时观察心舒宝冠心病的治疗效果,显示心舒宝具有明显改善冠心病的胸痛、胸闷、憋气、心悸、气短等证候,能较好地改善微循环、抑制血小板聚集、扩张冠状动脉、抗血栓形成、改善心肌缺血从而缓解心绞痛的作用。综合研究表明心舒宝能多途径、多靶点地干预粥样硬化的形成,减少心血管事件的发生、发展。

参考文献

- [1]陈洪涛,刘中勇.中医药治疗高脂血症的研究进展[J].江西中医药,2011,(2):73-75.
- [2]中国成人血脂异常指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-413.
- [3]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:85.

(收稿日期:2013-01-19)

(本文编辑:高帆)

(上接P31)

酰半胱氨酸有特殊疗效基础上,人工肝是目前治疗肝衰竭不可或缺的重要手段之一,其原理是借助一个体外的机械、化学或生物反应装置,暂时辅助或部分代替严重病变的肝脏功能,清除体内各种有害物质,代偿肝脏相应的功能,从而使肝细胞得以再生直至自体肝脏功能恢复或等待机会进行肝移植^[2]。目前人工肝一般分为三类:非生物型人工肝、生物型人工肝、混合型人工肝。非生物型人工肝是指采用物理的装置清除各种毒素的治疗方法,包括血液和(或)血浆灌流、血浆置换、血液透析、血液滤过、分子吸附再循环系统等。肝脏功能十分复杂,为更有效地代替肝脏的功能,将生物成分引入人工肝的治疗,即为生物人工肝(BAL)。浙江大学附属第一医院^[3]报道,应用生物人工肝治疗15例慢性重型肝炎患者,10例患者治疗后病情好转,经内科综合治疗后临床治愈出院。由于生物型人工肝技术要求高,细胞来源有限,故目前在临床应用较为广泛的仍为非生物型人工肝。血液灌流可吸附清除中分子量有毒物质—胆酸、胆红素、细胞因子、硫醇、酚类、药物或毒物,在中毒早期或并发肝性脑病时具有重要意义,我科在中毒患者早期常规使用HP治疗在清除毒物方面取得较好疗效。血浆吸附可吸附胆红素、毒素,血液透析可平衡水、电解质,去除代谢产物,血液滤过可清除中、小分子物质有毒产物,血浆置换可清除病毒和有毒物质,通过补充蛋白质、凝血因子,调整血氨基酸比例。在中毒后期,血浆置换对保持代谢正常和改善凝血机制是有好处的。人工肝支持系统是治疗药物性肝损伤的有效手段,与常规内科治疗相比较,人工肝可显著

改善重症药物性肝损伤患者的肝功能,降低死亡率^[4],黄建荣报道联合应用血浆置换、血液透析、血液滤过、血液灌流等方法组成人工肝支持系统,共治疗药物性重型肝炎154例,存活72例(46.7%)^[5]。

本研究中死亡的6例患者均由外院转入,就诊时间较晚,出现肝衰竭并发多脏器功能衰竭,救治困难。近年来,药物性肝损伤越来越多见,因此,要做到早发现早治疗,并采取综合治疗手段,才能有效提高治愈率。

参考文献

- [1]李兰娟,主编.人工肝脏[M].杭州:浙江大学出版社,2001.
- [2]李兰娟.肝衰竭和人工肝研究进展[J].浙江医学,2008,30(5):425-427.
- [3]Qian Y, Lanjuan L, Jianrong H, *et al.* Study of severe hepatitis treated with a hybrid artificial liver support system[J]. Int J Artif Organs,2003,26(6):507-513.
- [4]陈嘉屿,吴红梅,赵丽,等.人工肝支持系统治疗重症药物性肝损伤43例[J].西北国防医学杂志,2009,30(6):414-415.
- [5]黄建荣.药物性肝病诊治进展[C].第四届中国医师协会感染科医师会暨传染病诊治高峰论坛、浙江省医学会肝病、感染病学术年会论文集汇编,2011.

(收稿日期:2013-01-30)

(本文编辑:高帆)