

临床研究

少量血浆进行人工肝治疗慢加急性肝衰竭的探讨*

章莉莎, 赵满芝, 许 东[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科, 武汉 430030

摘要:目的 观察应用少量血浆进行人工肝治疗慢加急性肝衰竭的疗效。方法 回顾性分析 45 例住院治疗的慢加急性肝衰竭患者,分为观察组(少量血浆 PP+PE 组)、对照组 1(PE 组)、对照组 2(PP+PE 组)(PP 为血浆吸附,PE 为血浆置换),共接受人工肝治疗 62 次。结果 3 组患者治疗后与治疗前比较,临床症状均有所改善。3 组间相比较,在降低谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、直接胆红素(DBil)这 3 个指标上差异有统计学意义,对于总胆红素(TBil)的改善和降低血氨等方面无明显差异。在其余肝、肾功能各项指标上 3 组间差异无统计学意义。与对照组 1 和对照组 2 相比,观察组在改善凝血功能方面效果较差,差异有统计学意义。结论 在目前血浆紧张的情况下,可以应用血浆吸附联合少量新鲜冰冻血浆进行人工肝治疗,能有效降低胆红素,缓解临床症状,减少并发症的发生。

关键词:少量血浆; 人工肝支持系统; 慢加急性肝衰竭

中图分类号:R575.3 DOI:10.3870/j.issn.1672-0741.2015.01.017

Extracorporeal Liver Support with Less Fresh Frozen Plasma for Treatment of Acute-on-chronic Liver Failure

Zhang Lisha, Zhao Manzhi, Xu Dong[△]

Department of Infectious Disease, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective To observe the efficacy of extracorporeal liver support by using less fresh frozen plasma in the treatment of acute-on-chronic liver failure. **Methods** A total of 45 patients with acute-on-chronic liver failure were divided into observation group[plasma perfusion(PP) with a small amount of plasma+plasma exchange(PE)], control group 1(PE), control group 2(PP+PE) in terms of the amount of plasma used on the day of treatment. All the patients received artificial liver treatments 62 times totally. **Results** The clinical symptoms were improved in the three groups after treatments. There were significant differences in the decrease of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase(AST) and direct bilirubin(DBil) rather than the decrease of total bilirubin(TBil) and blood ammonia among the groups. No significant difference was noted in the liver and kidney function among the three groups. The improvement of the coagulation function was poor in the observation group when compared with the control group 1 and control group 2 and there were significant differences. **Conclusion** During the short supply of the plasma, plasma perfusion combined with small amount of plasma can be considered to be used in artificial liver treatments, which can effectively decrease the level of TBil, relieve symptoms and decrease the occurrence of complications.

Key words less fresh frozen plasma; artificial liver support system; acute-on-chronic liver failure

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在慢性肝炎或肝硬化基础上出现急性肝脏功能失代偿^[1]。导致急性发作的因素包括乙型肝炎病毒活化、饮酒以及其他未知因素。慢加急性肝衰竭的具体发病机制尚不清楚,治疗措施有限且预后不佳。

人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS),简称人工肝,其借助体外机械、化学或

生物性装置暂时或部分替代肝脏功能,能改善肝衰竭患者的临床症状,为行肝脏移植等进一步治疗争取时间,从而提高患者的生存率。内科治疗、人工肝治疗和肝移植是治疗肝衰竭的主要方法^[2-3]。有效的体外肝脏支持系统对于肝衰竭患者实施肝脏移植之前和之后都极为重要。

我科现阶段开展了 3 种人工肝治疗的方法,血浆置换(plasma exchange, PE)、血浆吸附(plasma perfusion, PP)及血浆吸附联合血浆置换(PP+PE)。在血浆资源极其紧张的情况下,我们采取了血浆吸附联合少量新鲜冰冻血浆置换的方法来紧急

*湖北省自然科学基金资助项目(Na 2013CFB077)

章莉莎,女,1977 年生,主管护师,E-mail:zhanglisha0520@sina.com

[△]通讯作者,Corresponding author,E-mail:xdong@tjh.tjmu.edu.cn

救治慢加急性肝衰竭的患者,取得了较为满意的效果。笔者进一步比较了该方法与血浆置换和血浆吸附联合血浆置换这两种方法的效果,以期为今后在紧急情况下实施该方法提供有效的依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 8 月至 2014 年 3 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科住院治疗的慢加急性肝衰竭患者 45 例,共接受人工肝治疗 62 次,其诊断符合 2006 年中华肝脏病协会发表的《肝衰竭诊疗指南》中所指出的慢加急性肝衰竭的诊断标准^[1]。45 例患者中男 38 例、女 7 例,年龄 19~80 岁。其中接受 4 次人工肝治疗的有 1 例;接受 3 次人工肝治疗的有 4 例;接受 2 次人工肝治疗的有 6 例;接受 1 次人工肝治疗的有 34 例。

从肝衰竭病因分析,45 例患者中乙型病毒性肝炎 34 例,自身免疫性肝炎 2 例,丙型肝炎 4 例,酒精性肝病所致的肝衰竭 1 例,不明原因所致肝硬化基础上出现的肝衰竭 4 例。按照治疗当天血库提供的血浆量予以以上 3 种治疗方法,分为观察组(少量血浆 PP+PE 组)16 人接受人工肝治疗 20 次、对照组 1(PE 组)15 人接受人工肝治疗 21 次、对照组 2(PP+PE 组)14 人接受人工肝治疗 21 次。

1.2 治疗方法

3 组患者均予以内科方法治疗肝衰竭。人工

肝过程中均采用日本旭化成公司 PLASAUTO-IQ21 型血液净化装置。对照组 1 单纯血浆置换 2 000 mL,使用旭化成一次性 PE 管路及 OP-08 血浆分离器,并用 50 mg/L 肝素盐水 1 800 mL 预充管路,达到肝素化。使用 16 G 动静脉穿刺针进行动静脉穿刺,建立体外循环,血泵流速 60~90 mL/min,血浆泵流速 18~27 mL/min。术前 15 min 肌内注射非那根 25 mg,输入新鲜血浆前静脉注射地塞米松 5 mg,预防血浆过敏。术前首剂肝素用量 5 mg,术中根据患者凝血功能情况酌情追加或停止,以防止管路及分离器因血液凝固堵管。血浆置换至 1 000 mL 和 2 000 mL 时分别静脉注射 10%葡萄糖酸钙 10 mL,以防止低血钙发生。总血浆置换量 2 000 mL,治疗时间 120~150 min。

对照组 2 血浆吸附联合血浆置换 2 000 mL,使用旭化成一次性 PP 管路、OP-08 血浆分离器及 BRS350 血浆吸附器,2 300 mL 肝素盐水预充管路,以达到肝素化。使用 16 G 动静脉穿刺针进行动静脉穿刺,建立体外循环,血泵流速 90~110 mL/min,血浆泵流速 27~33 mL/min,血浆吸附至 3 800 mL 后进行血浆置换 2 000 mL。治疗时间 240~270 min。

观察组治疗方法同对照组 2,但根据血库提供血浆情况,置换血浆量为 800~1 200 mL。治疗时间 210~240 min。各组治疗方法总结如表 1。

表 1 各组治疗方法总结

Table 1 Summary of treatment methods of each group

组别	血浆置换量(mL)	血浆吸附	血泵流速(mL/min)	血浆泵流速(mL/min)	治疗时间(min)	术前肝素用量	术前非那根	术前地塞米松
对照组 1	2 000	—	60~90	18~27	120~150	5 mg	√	√
对照组 2	2 000	√	90~110	27~33	240~270	5 mg	√	√
观察组	800~1 200	√	90~110	27~33	210~240	5 mg	√	√

3 组患者分别在治疗前后立即抽血化验肝肾功能、血氨、电解质、血常规、凝血常规等指标。治疗全过程监测心率、血压及血氧饱和度变化。观察治疗前后患者精神、食欲、腹胀、尿量等症状和体征及有无皮肤瘙痒、口唇麻木、畏寒发热、血压下降、出血等不良反应。

1.3 统计学方法

用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料服从正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验,3 组间计量资料组间均数比较采

用 One-way ANOVA 分析,用寿命表法绘制生存曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征分析

比较各组患者在进行人工肝治疗前的基本特征,发现各组患者的一般特征及病情严重程度均无明显差异。各组患者的病情均较为严重,按 Child 分级绝大多数为 C 级以上,需要进行人工肝治疗以缓解症状。见表 2。

2.2 临床症状体征改善情况

45例患者每次治疗前后均采用慢性肝病问卷(CLDQ)^[4]测量患者的症状体征及生活质量,该问卷包括腹部症状、乏力、全身症状、活动能力、焦虑、情感智能6个维度共29个问题,主要评价治疗前后

近1周的总体感觉,每个问题计1~7分,分数越高表示症状越轻。经上述问卷调查得出3组患者人工肝治疗后腹部症状、乏力及全身症状较治疗前均有所改善,而活动能力、焦虑、情感智能等改善不明显。统计结果如表3所示。

表2 各组患者治疗前基本特征分析($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Analysis of basic characteristics of patients before treatment in each group($\bar{x}\pm s$)

基本特征	对照组 1(n=15)	对照组 2(n=14)	观察组(n=16)	P 值
性别(男/女)	15/0	10/4	13/3	0.058
年龄(岁)	48.1±18.2	45.1±11.9	47.2±13.9	0.801
并发症(%)				
肝性脑病	5(33.33)	4(28.57)	8(50.00)	0.129
自发性腹膜炎	7(47.67)	3(21.43)	6(37.50)	0.358
肝肾综合征	3(20.00)	1(7.14)	2(12.50)	0.225
消化道出血	3(20.00)	1(7.14)	1(6.25)	0.330
Meld 评分	15.58±5.35	14.04±1.83	13.64±2.69	0.128
Child 评分	11.53±1.25	10.50±1.16	10.94±1.81	0.168
Child C 级(%)	15(100.00)	11(78.57)	13(81.25)	0.173

表3 人工肝治疗前后临床症状改善情况(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Improvement of clinical symptoms before and after artificial liver treatment (point, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	腹部症状	乏力	全身症状	活动能力	焦虑	情感智能
观察组 (n=16)	治疗前	4.01±1.37	4.09±1.12	4.09±1.01	4.22±1.09	4.23±1.16	4.09±1.12
	治疗后	5.38±1.11*	5.16±1.14*	5.32±1.02*	4.62±1.23	4.49±1.06	4.36±1.21
对照组 1 (n=15)	治疗前	4.19±1.19	4.14±1.09	4.18±1.01	4.23±1.22	4.31±1.23	4.11±1.13
	治疗后	5.68±1.14*	5.21±1.22*	5.62±1.06*	4.76±1.21	5.04±1.21	4.93±1.14
对照组 2 (n=14)	治疗前	4.12±1.21	4.11±1.13	4.19±1.04	4.21±1.08	4.29±1.04	4.13±1.31
	治疗后	5.53±1.01*	5.27±1.31*	5.71±1.01*	4.96±1.14	5.11±1.14	4.99±1.07

与治疗前比较, * $P<0.05$

2.3 各组人工肝治疗前后生化指标变化情况

3组患者人工肝治疗前后的肝、肾功能及电解质的指标变化如表4所示。而3组间相比较,在降低谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、直接胆红素(DBil)这3个指标上有显著差异,即对照组1在降低转氨酶方面的效果更明显,但同时对照组2和观察组可以很好的降低DBil。对于TBil的改善和降低血氨等方面无明显差异,下降幅度均较明显。在肾功能各项指标上,3组间无显著差异,均使BUN和Cr轻微升高。在血清钾和钠的浓度上,3组间有显著差异,且均在一定程度上增加了血清钠的浓度;而与其他两组不同,血清钾的浓度在对照组

1中轻度降低,而其他两组有所升高。具体数据如表4所示。

2.4 各组人工肝治疗前后凝血功能、血常规等各项指标变化情况

统计结果显示,3种人工肝治疗方法对PT、PTA、FIB的改善水平相比较,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),即应用少量血浆的观察组改善PT、PTA和FIB不如对照组1和对照组2明显。而从血常规各项指标的比较中得出,观察组可以增加RBC和WBC的水平,相反对照组1和对照组2在人工肝治疗前后相比较,以上指标水平有所降低,3组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表5。

表4 人工肝治疗前后各项生化指标改善程度($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Improvement of biochemical parameters before and after artificial liver treatment($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 1	对照组 2	观察组	F 值	P 值
ALT(U/L)	-168.22±281.75	-65.95±75.53	-29.40±25.92	3.68	0.031
AST(U/L)	-134.67±210.93	-74.00±66.81	-30.95±18.49	3.34	0.042
TBil(μ mol/L)	-153.44±60.69	-182.20±94.78	-189.66±51.72	1.47	0.238
DBil(μ mol/L)	-104.79±44.25	-133.52±44.55	-136.72±31.49	3.88	0.026
血氨	-10.76±33.64	-10.48±44.10	-15.45±21.90	0.87	0.423
TP(g/L)	-5.21±7.01	-2.32±4.43	-2.17±4.81	1.99	0.146
ALB(g/L)	-0.72±2.61	0.34±2.20	-0.33±2.42	1.05	0.358
GLB(g/L)	-3.51±4.36	-2.66±4.59	-1.83±3.43	0.83	0.440
胆碱酯酶(U/L)	964.24±1 096.75	1 260.81±727.48	981.20±1 168.46	0.56	0.572
总胆固醇(mmol/L)	0.38±0.45	0.53±0.42	0.28±0.34	1.95	0.152
BUN(mmol/L)	0.73±0.75	0.26±0.75	0.05±0.80	0.58	0.565
Cr(μ mol/L)	7.43±7.74	2.14±5.28	4.15±4.93	0.44	0.649
K(mmol/L)	-0.09±0.34	0.25±0.32	0.09±0.27	6.05	0.004
Na(mmol/L)	2.72±3.53	3.74±2.68	1.14±1.74	4.62	0.014

表5 人工肝治疗前后凝血功能及血常规各项指标改善情况($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Improvement of blood coagulation function and each index in blood routine examination before and after artificial liver treatment($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 1	对照组 2	观察组	F 值	P 值
PT(s)	-16.14±14.78	-8.47±7.93	-3.74±5.32	7.73	0.001
APTT(s)	-45.86±52.53	-70.70±59.83	-56.61±52.37	1.07	0.348
TT(s)	-45.86±71.42	-51.26±59.10	-63.92±67.39	0.40	0.672
FIB(g/L)	0.17±0.49	0.15±0.43	-0.15±0.40	3.39	0.040
PTA(%)	24.05±10.46	19.95±11.53	5.25±12.67	14.86	0.000
RBC(10^{12} /L)	-0.30±0.38	-0.35±0.47	0.04±0.33	5.68	0.006
WBC(10^9 /L)	-0.62±2.96	-0.81±2.42	2.91±4.77	7.27	0.002
PLT(10^9 /L)	11.04±13.19	30.01±26.12	21.75±20.34	4.44	0.016

2.5 治疗过程中的不良反应

3组患者在治疗过程中的不良反应见表6。每组都有血浆过敏、低血压、低血糖及置管处渗血等不良反应的发生,但经过积极处理,都能够缓解,无需中断治疗。值得关注的是观察组血浆过敏的发生概率比对照组1和对照组2发生概率低。

表6 人工肝治疗过程中不良反应

Table 6 Adverse effects during the process of artificial liver treatment

组别	n	血浆过敏	低血压	低血糖	置管处渗血
观察组	16(20)	1	2	1	2
对照组 1	15(21)	3	2	1	1
对照组 2	14(21)	3	2	1	3

2.6 转归

登记随访所有患者2月内的转归情况,并制成

生存曲线如图1所示,3组间死亡率相比较,P=0.174,差异无统计学意义。

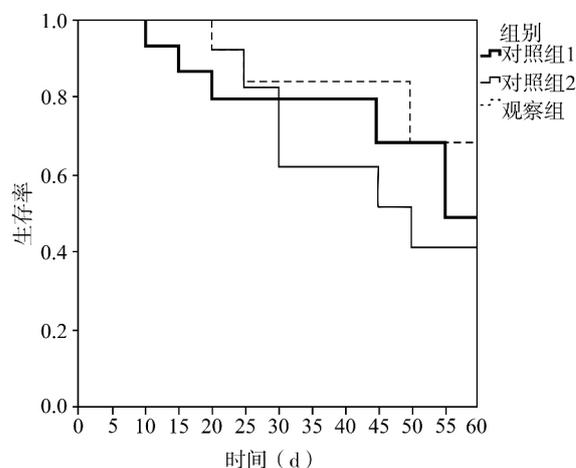


图1 生存曲线

Fig 1 The survival curve of each group

3 讨论

慢加急性肝衰竭并发症多,治疗困难、病死率高,是临床上常见但又存在治疗困难的疾病。仅依靠内科药物难以达到较好的治疗效果,肝移植是目前有效的手段,但是由于肝源的匮乏和经济原因,导致很多患者不能得到及时的治疗。而人工肝支持系统能暂时代偿肝脏部分功能,使肝细胞得以再生,逐渐恢复肝脏功能或等待机会进行肝移植,是目前治疗慢加急性肝衰竭的重要手段之一,在世界各国均广泛应用^[4]。

国内开展的人工肝治疗方式有血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换,血浆吸附等。血浆置换的机制是采用聚乙烯膜制成中空纤维透析装置,分离出患者血浆,清除体内各种代谢产物、内毒素及各种有害的细胞因子和炎性介质,同时输入等量新鲜冰冻血浆,补充了肝衰竭患者体内缺乏的白蛋白、调理素、凝血因子等,替代了肝脏的部分功能,为肝细胞再生创造了一个较好的内环境^[5-6]。血浆吸附是血浆分离和离子吸附,其优势是具有良好的安全性和稳定性,不需要补充血浆和白蛋白,不会影响中心静脉压和血小板^[7]。从以往的结果及本研究所得到的结果均显示血浆置换和吸附可以显著降低血清总胆红素,通过补充新鲜冰冻血浆明显改善患者的凝血功能^[8]。

尽管人工肝支持系统已在临床广泛应用并被证明是治疗肝衰竭确实有效的方法^[9],但仍然存在一定的局限性。由于近几年血源紧张,在血浆紧缺的地区,大大限制了血浆置换的应用。血浆吸附虽然能吸附血浆中大、中、小分子毒素,但同时也能吸附一些有益物质,因此,我们通过探索应用少量新鲜冰冻血浆将两种方法联合起来,取长补短,达到最优化的效果,以应对血浆供应不足的局面。从研究结果来看,在降低总胆红素方面,观察组和对照组 1、2 之间各项指标相比较,总胆红素在治疗后能下降大约 40%,且 3 者之间差异无统计学意义,血氨在治疗后能下降 10%~20%,3 组之间差异无统计学意义,说明 3 种人工肝治疗方法均能有效降低胆红素及血氨,达到治疗的目的。但值得注意的是,在改善凝血功能方面观察组较对照组差。因此,在进行少量血浆置换时我们可以通过优选凝血功能正常的患者来解决这一问题。在不良反应方面^[10],观察组发生血浆过敏反应的的概率要低于对照组,安全性良好。

以往的研究^[11-13]指出,人工肝治疗可以在一定程度上降低慢加急性肝衰竭患者的死亡率。在生存率方面,随访 60 d 的结果提示,3 组患者在生存率方面差异无统计学意义,即均有较好的疗效。

综上所述,因目前血浆供应较为紧张,影响到人工肝的治疗。为解决血浆供给不足,我们可以通过选择凝血功能相对较好的患者应用血浆吸附联合少量新鲜冰冻血浆置换进行人工肝治疗重型肝炎,能有效降低胆红素,缓解临床症状,减少并发症的发生。实践证明,这一方法在临床上可行的。

参 考 文 献

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure[J]. Chin J Hepatol, 2006, 14(9): 643-646.
- [2] Banares R, Nevens F, Larsen F S, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial[J]. Hepatology, 2013, 57(3): 1153-1162.
- [3] Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 782-789.
- [4] Younossi Z M, Guyatt G, Kivi M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease[J]. Gut, 1999, 45(2): 295-300.
- [5] Struecker B, Raschok N, Sauer I M, et al. Liver support strategies: cutting-edge technologies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(3): 166-176.
- [6] 杨永峰, 魏林玲, 张宁, 等. 国内人工肝支持系统治疗重型肝炎疗效的 Meta 分析[J]. 中华肝病杂志, 2006, 14(10): 732-734.
- [7] Rademacher S, Oppert M, Jorres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5(5): 591-599.
- [8] 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 J Gastroenterol, 2004, 10(20): 2984-2988.
- [9] 林伟, 孔明, 高玉娟, 等. 不同类型人工肝治疗重型肝病的即刻疗效及不良反应对照[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(3): 306-315.
- [10] 周锐, 甘巧蓉, 郑彩霞, 等. 乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭患者人工肝治疗的生存分析及其影响因素[J]. 肝脏, 2011, 16(4): 286-290.
- [11] 孙滢, 彭程, 揭盛华, 等. 羟乙基淀粉代血浆在人工肝支持系统中治疗肝衰竭的应用及安全性[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2013, 42(6): 681-684, 693.
- [12] Kjaergard L L, Liu J, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review[J]. JAMA, 2003, 289(2): 217-222.
- [13] Zheng Z, Li X, Li Z L, et al. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(4): 929-936.

(2014-10-15 收稿)