

血浆置换联合连续性血液滤过治疗肝衰竭前期临床分析

万克强, 田文广, 苏 畅

(重庆医科大学附属永川医院感染科, 重庆 402160)

【摘要】目的:观察血浆置换(plasma exchange, PE)联合连续性血液滤过(continuous hemodiafiltration, CHDF)治疗肝衰竭前期(pre-liver failure, pre-LF)患者的临床疗效。**方法:**对 49 例肝衰竭前期患者临床资料回顾性分析, 对照组为 20 例单纯内科综合治疗患者, 治疗组为 29 例在内科综合治疗基础上进行 PE 联合 CHDF 治疗的患者。比较 2 组患者治疗 1 周后的血生化指标、临床转归等情况。**结果:**治疗组进行非生物型人工肝治疗(non-biologic artificial liver support system, NBALSS)后患者乏力、纳差、黄疸等症状得到改善, 血 C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)[(19.04 ± 11.37) mg/L vs. (54.81 ± 37.60) mg/L]、白介素-6(interleukin 6, IL-6)[(17.01 ± 9.86) pg/mL vs. (31.86 ± 13.01) pg/mL]、谷氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)[(88.59 ± 51.06) U/L vs. (279.93 ± 69.75) U/L]、总胆红素(total bilirubin, TBIL)[(67.39 ± 35.22) μmol/L vs. (133.21 ± 26.52) μmol/L]均明显下降(t 值分别为 6.28、7.51、12.26、7.40, 均 $P=0.00$), 血凝血酶原活动度(serum prothrombin activity, PTA)水平明显升高[(88.86 ± 20.16)% vs. (45.70 ± 3.47)%, $t=8.81$, $P=0.00$]; 与对照组比较, 差异均有统计学意义[C-反应蛋白: (19.04 ± 11.37) vs. (29.21 ± 22.05), $t=2.04$, $P=0.02$; 白介素-6: (17.01 ± 9.86) vs. (31.37 ± 11.02), $t=4.26$, $P=0.00$; 谷氨酸转氨酶: (88.59 ± 51.06) vs. (194.70 ± 90.86), $t=4.93$, $P=0.00$; 总胆红素: (67.39 ± 35.22) vs. (103.63 ± 69.65), $t=2.12$, $P=0.02$; 血凝血酶原活动度: (88.86 ±

作者介绍: 万克强, Email: wkq.1986@163.com,

研究方向: 肝病。

通信作者: 苏 畅, Email: 348700919@qq.com。

基金项目: 重庆市永川科委软科学资助项目(YCSTC, 2012BE5009)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180109.1125.044.html>
(2018-01-09)

chain binding protein[J]. Cell, 1986, 46(2): 291-300.

[7] Yang J. Close and allosteric opening of the polypeptide-binding site in a human Hsp70 chaperone BiP[J]. Structure, 2015, 23(12): 2191-2203.

[8] Lee AS. GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications[J]. Cancer Res, 2007, 67(8): 3496-3499.

[9] Miao YR, Eckhardt BL, Cao Y, et al. Inhibition of established micrometastases by targeted drug delivery via cell surface-associated GRP78[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8): 2107-2116.

[10] Wang M, Wey S, Zhang Y, et al. Role of the unfolded protein response regulator GRP78/ BiP in development, cancer, and neurological disorders[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(9): 2307-2316.

[11] Zhang NQ, Zheng ZH, Xu HX, et al. Glucose-regulated protein 78 demonstrates antiviral effects but is more suitable for hepatocellular carcinoma prevention in hepatitis B[J]. Virol J, 2017, 14(1): 77.

[12] Huang KL, Lai YK, Lin CC, et al. Involvement of GRP78 in inhibition of HBV secretion by Boehmeria nivea extract in human HepG2 2.2.15 cells[J]. J Viral Hepat, 2009, 16(5): 367-375.

[13] Ma Y, Yu J, Chan HL, et al. Glucose-regulated protein 78 is an intracellular antiviral factor against hepatitis B virus[J]. Mol Cell Proteomics, 2009, 8(11): 2582-2594.

[14] Pontisso P, Alberti A. The role of preS1 in the interaction of hepatitis B virus with human hepatocytes[J]. Hepatology, 1991, 14(2): 405-406.

[15] 杨 凤, 丁岗强, 唐 霓, 等. GRP78 在 HepG2 细胞的亚细胞定位及真核表达[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(11): 1328-1332.

[16] 丁岗强, 张 君, 杨 凤, 等. HBV 前 S1 蛋白与 HepG2 细胞膜蛋白结合位点鉴定[J]. 生物技术通报, 2009, 25(8): 120-124.

vs. (45.70 ± 3.47)%, $t=8.81$, $P=0.00$]; 与对照组比较, 差异均有统计学意义[C-反应蛋白: (19.04 ± 11.37) vs. (29.21 ± 22.05), $t=2.04$, $P=0.02$; 白介素-6: (17.01 ± 9.86) vs. (31.37 ± 11.02), $t=4.26$, $P=0.00$; 谷氨酸转氨酶: (88.59 ± 51.06) vs. (194.70 ± 90.86), $t=4.93$, $P=0.00$; 总胆红素: (67.39 ± 35.22) vs. (103.63 ± 69.65), $t=2.12$, $P=0.02$; 血凝血酶原活动度: (88.86 ±

[17] 丁岗强, 张 君, 杨 凤, 等. HepG2 细胞膜上乙型肝炎病毒前 S1 蛋白(preS1)结合蛋白的研究[J]. 中国生物工程杂志, 2009, 29(9): 71-74.

[18] Neurath AR, Kent SB, Strick N, et al. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus[J]. Cell, 1986, 46(3): 429-436.

[19] Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(1): 22-38.

[20] Rehman SU, Sarwar T, Ishqi HM, et al. Deciphering the interactions between chlorambucil and calf thymus DNA: a multi-spectroscopic and molecular docking study[J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 566: 7-14.

[21] Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. Elife, 2012, 1: e00049.

[22] Stetz G, Verkhivker GM. Dancing through life: molecular dynamics simulations and network-centric modeling of allosteric mechanisms in Hsp70 and Hsp110 chaperone proteins[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e143752.

[23] Zhang A, Guo Y, Zhang S, et al. Cytokine effects and cellular signaling pathways of grass carp HSP70 in head kidney leukocytes[J]. Fish Shellfish Immunol, 2015, 46(2): 550-556.

[24] 王良宏, 杨 丽, 潘 卫, 等. 与 HBV preS1 黏附相关的细胞受体的研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(10): 1221-1223.

[25] Pan XW, Zhao XH. In vitro proliferation and anti-apoptosis of the papain-generated casein and soy protein hydrolysates towards osteoblastic cells(hFOB1.19)[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 13908-13920.

(责任编辑: 冉明会)

20.16)% vs. (66.20 ± 14.33)%, $t=3.48$, $P=0.00$]。此外,治疗组患者 1 周后好转率为 86.21%,高于对照组的 55.0% ($\chi^2=5.94$, $P=0.015$)。29 例治疗组患者中死亡 1 例,20 例对照组患者中死亡 2 例。结论:血浆置换联合连续性血液滤过治疗肝衰竭前期疗效优于对照组,提高了患者近期的好转率。

【关键词】肝衰竭前期;血浆置换;连续性血液滤过

【中图分类号】R512.62

【文献标志码】A

【收稿日期】2016-09-30

Clinical analysis of therapeutic plasma exchange plus continuous hemodiafiltration in the treatment of patients with pre-liver failure

Wan Keqiang, Tian Wenguang, Su Chang

(Department of Infectious Disease, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】**Objective:** To investigate the clinical effect of plasma exchange (PE) plus continuous hemodiafiltration (CHDF) on pre-liver failure. **Methods:** Retrospective analysis was made on the clinical data in the 49 patients with pre-liver failure. Twenty-nine patients were treated by PE combined with CHDF based on medical supporting treatment and 20 patients were treated by medical supporting treatment alone. Their therapeutic effects on biochemical parameters and clinical outcome were observed and compared between the two groups. **Results:** Symptoms such as fatigue, poor appetite, and jaundice were relieved after non-biologic artificial liver support system (NBALSS). The levels of C reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) after treatment decreased, and serum prothrombin activity (PTA) level increased in the PE plus CHDF group. While, all of the biochemical indicators after treatment differed significantly between the two groups (all $P<0.05$). Patients in the treatment group had a significantly higher improvement rate ($\chi^2=5.935$, $P=0.015$) compared with that in the control group. **Conclusion:** The curative effect of PE plus CHDF based on medical supporting treatment is more remarkable than that of medical supporting treatment alone; therapeutic PE plus CHDF significantly increases the improvement rate of patients with pre-liver failure.

【Key words】plasma exchange; continuous hemodiafiltration; pre-liver failure

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群,病情发展迅速、治疗困难、病死率极高,国外报道病死率高达 80%以上,我国肝衰竭平均为 60%以上^[1]。肝衰竭的主要机制是体内毒素直接损伤肝细胞,同时刺激产生的炎症细胞因子的“瀑布效应”形成恶性循环,造成大量肝细胞坏死及肝功能衰竭^[2-3]。有学者认为,肝衰竭初期表现为单核细胞释放以白介素-6(interleukin 6, IL-6)等细胞因子的炎症反应^[4]。因此,肝衰竭的抢先、及时治疗已受到临床高度重视,在 2012 年肝衰竭诊疗指南中提出了肝衰竭前期的概念^[1]。

目前肝衰竭的治疗方法包括内科综合治疗、人工肝治疗和肝移植,单纯内科综合治疗很难达到理想的疗效,而人工肝支持系统仍然是治疗重型肝炎 (severe hepatitis, SH) 的主要手段之一^[5-6],血浆置换可以清除肝衰竭患者血液中毒性产物和与血浆蛋白结合的大分子物质,如内毒素,同时补充了体内缺乏的凝血因子、白蛋白等多种活性物质。在临床实践中,肝衰竭的炎症反应阶段或继发感染、肝性脑病,血浆置换联合连续性血液滤过能够高效清除

各种毒素或炎症因子,调节水电解质平衡,具有很好的疗效。因此本研究通过临床观察评价血浆置换联合连续性血液滤过治疗肝衰竭前期患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 病例资料

研究对象为 2013 年 1 月至 2015 年 12 月于重庆医科大学附属永川医院感染科的肝衰竭前期 49 例患者。血浆置换 (plasma exchange, PE) 联合连续性血液滤过 (continuous hemodiafiltration, CHDF) 治疗组 29 例,男 21 例,女 8 例,年龄 27~62 岁,平均年龄 (44.3 ± 9.9) 岁,并发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 9 例、肺炎 3 例、尿路感染 2 例、败血症 1 例。对照组 20 例,男 15 例,女 5 例,年龄 32~71 岁,平均年龄 (48.6 ± 11.6) 岁,并发性细菌性腹膜炎 6 例、肺炎 2 例。

1.2 肝衰竭前期的定义

根据 2012 年《肝衰竭诊疗指南》^[1],肝衰竭前期定义为:极度乏力,明显的厌食、呕吐及腹胀等消化道症状;黄疸升高 ($171 \mu\text{mol/L} \geq \text{TBIL} \geq 51 \mu\text{mol/L}$),每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;有出血倾向, $50\% \geq \text{PTA} > 40\%$ 。

表 1 2 组患者治疗前后临床生化指标的比较

Tab.1 Clinical biochemical indexes of two groups

组别	PTA(%)		ALT(U/L)		TBIL(μ mol/L)		CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)	
	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
PE联合 CHDF 治疗组	45.7 $\pm$ 3.4	88.8 $\pm$ 20.2	279.9 $\pm$ 69.7	88.6 $\pm$ 51.1	133.2 $\pm$ 26.5	67.4 $\pm$ 35.2	54.8 $\pm$ 37.6	19.0 $\pm$ 11.4	31.8 $\pm$ 13.0	17.0 $\pm$ 9.9
内科综合治疗对照组	45.5 $\pm$ 3.7	66.2 $\pm$ 14.3	278.6 $\pm$ 74.2	194.7 $\pm$ 90.8	132.8 $\pm$ 30.2	103.6 $\pm$ 69.6 ^a	53.5 $\pm$ 35.5	29.2 $\pm$ 22.0	33.4 $\pm$ 12.0	31.4 $\pm$ 11.0

1.3 治疗方法

所有患者均予以常规内科综合治疗,包括静脉输注还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、复方甘草甜素、前列地尔,并输入人血白蛋白、新鲜冰冻血浆等治疗。治疗组患者在内科综合治疗基础上加用 PE 联合 CHDF 治疗,治疗前后抽静脉血,进行血 C-反应蛋白(C reactive protein,CRP)、IL-6、肝功、凝血象等。治疗前行床旁股静脉穿刺置管,置入单针双腔导管,根据患者凝血象使用低分子肝素循环回路,每次血浆置换量 1 500~2 500 mL,血流速度为 60~120 mL/min,血浆分离速度为 15~40 mL/min,每次治疗 1.5~3 h。PE 治疗后更换血滤器,再进行 CHDF 治疗,血流速度设定为 100~150 mL/min,置换总量 10~30 L,每次治疗 5~10 h,根据患者肝肾功能等情况决定每次滤过超滤量,治疗间隔 1~2 d。一般每个患者每周治疗 1~2 次,平均治疗 1.8 次。

1.4 检测项目

临床生化:入院时 CRP、IL-6、谷氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、总胆红素(total bilirubin,TBIL)、凝血象等;临床症状:乏力、食欲、腹胀、黄疸等;临床转归情况:临床症状好转、TBIL 下降 $\geq 50\%$ 、血凝血酶原活动度(serum prothrombin activity,PTA) $\geq 70\%$ 者为好转;患者症状未得到改善、TBIL 下降 $< 50\%$ 、PTA $< 70\%$ 或病情恶化自动出院甚至死亡为未愈。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行结果统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用构成比表示。计量资料不同组间比较采用两独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;组间百分率比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 PE 联合 CHDF 治疗前后临床生化指标比较

2 组患者治疗前临床生化指标包括血 ALT、TBIL、PTA 比较,无统计学意义($t=0.060, P=0.470; t=0.050, P=0.480; t=0.190, P=0.420$),具有可比性。29 例 PE 联合 CHDF 治疗组患者,治疗后血 ALT、TBIL、PTA 指标较治疗前明显改善。治疗组治疗后 ALT 较治疗前明显下降($t=12.260, P=0.000$),TBIL 较治疗前下降($t=7.400, P=0.000$),PTA 较治疗前升高($t=8.810, P=0.000$);治疗组与对照组比较,治疗后相应指标也有所改善,治疗组 ALT 较对照组下降($t=4.930, P=0.000$),TBIL

较对照组下降($t=2.120, P=0.020$),PTA 较对照组升高($t=3.480, P=0.000$)。具体数据见表 1。

2.2 PE 联合 CHDF 治疗前后炎症指标变化情况

29 例 PE 联合 CHDF 治疗组患者治疗后炎症指标较治疗前 CRP 下降($t=6.280, P=0.000$);治疗后 IL-6 较治疗前有下降($t=7.510, P=0.000$)。与对照组比较,治疗后 CRP 明显下降($t=2.040, P=0.020$);与对照组比较,治疗后 IL-6 也明显下降($t=4.260, P=0.000$)。具体数据见表 1。

2.3 不良反应

治疗组 29 例患者总共进行了 52 次人工肝治疗,过程中发生不良反应 4 次(7.69%),血压下降 2 次,过敏反应 1 次,穿刺部位出现皮下淤血 1 次。在升压、抗过敏等处理后,上述不良反应得到缓解,未终止治疗。

2.4 近期临床转归的情况

1 周后 29 例进行 PE 联合 CHDF 治疗组患者中 25 例得到临床好转,4 例患者未愈,其中 1 例患者死亡,死亡率约 6.89%;20 例内科综合治疗的对照组患者中 11 例得到临床好转,9 例患者未愈,其中 2 例患者死亡,死亡率约 10.0%。治疗组患者的好转率 86.21%明显高于对照组的好转率 55.0%($\chi^2=5.94, P=0.015$)。见表 2。

表 2 2 组患者临床转归情况

Tab.2 Clinical prognosis in two groups

组别	总例数	临床好转例数($n, \%$)	死亡例数
对照组	20	11 (55.00)	2
治疗组	29	25 (86.21)	1
合计	49	36 (73.47)	3

3 讨论

肝衰竭是多种因素引起的严重肝细胞损害,导致肝脏合成、生物转化、解毒及排泄等功能障碍或失代偿,出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一种综合征^[1]。肝衰竭病情凶险,进展迅速,常因感染、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)和消化道出血等而死亡。2012 年《肝衰竭诊疗指南》提出肝衰竭前期的概念,专家达成共识:在肝衰竭早期或前期患者予以及时抗乙肝病毒、控制炎症以及人工肝支持治疗能够延缓肝衰竭病情进

展,最终改善患者的预后^[7]。

细胞因子在肝衰竭发展、肝细胞再生等病理过程中起到非常重要的作用,多项临床研究证实,肝衰竭以及并发的多器官功能衰竭与多种炎性细胞因子的异常有密切关系^[8]。早期肝衰竭的单核细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-10 等为主的大量细胞因子参与炎症反应^[9]。及早清除患者体内炎症反应对于延缓肝衰竭的进一步发展尤为重要。目前除了及时予以患者抗乙型肝炎病毒和控制炎症治疗,尚无特殊的治疗手段。人工肝支持系统是近十年来治疗肝衰竭的有效方法,包括血浆置换、胆红素吸附(bilirubin adsorption, BA)、连续性血液滤过、血液灌流(hemoperfusion, HP)等方式,目前以血浆置换最为广泛。血浆置换治疗的原理在于先通过血浆过滤器滤弃肝衰竭患者的内源性毒素,包括血氨、假性神经传导递质、芳香族氨基酸等,也能清除血液中与血浆蛋白结合的大分子物质,如内毒素、胆红素及免疫复合物等,同时能够补充机体缺乏的凝血因子、白蛋白、调理素等。然而单纯的血浆置换有诸多缺点,如出现过敏反应、高钠血症、代谢性碱中毒等,而且血浆置换不能有效清除体内炎症因子。连续性血液滤过是通过滤过膜超滤水分的同时,向体内输入与细胞外液成分相仿的平衡液,以此清除血液中有毒性的中小分子,同时吸附大量炎症因子。因此,在肝衰竭继发感染、并发肝性脑病等临床病例中,PE 联合 CHDF 足以清除血液中的大分子物质,也可以去除中毒性小分子物质,达到纠正患者水电解质失衡、清除机体的炎症细胞因子、稳定机体内环境,以及阻断全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的目的,从而延缓或阻止多器官功能衰竭的发生。本研究结果显示,治疗组 29 例患者在内科综合治疗基础上,采用 PE 联合 CHDF 等人工肝治疗手段,患者近期好转率为 86.2%,高于内科综合治疗的 20 例对照组患者好转率(55%),同时高于国内研究报道血浆置换联合血液滤过治疗肝衰竭患者近期总有效率 82.4%^[10-11],说明肝衰竭前期患者也应采取积极的人工肝治疗,能提高患者好转率,防止患者进展为肝衰竭。

本研究表明,PE 与 CHDF 联合治疗肝衰竭前期患者临床生化指标下降,较好地清除细胞因子,

有较高的好转率。但是由于人工肝治疗价格相对较贵,未纳入医保的特殊疾病范围,其使用受到一定局限。单纯内科综合治疗的肝衰竭患者中,有部分患者未得到很好的临床转归,在肝衰竭前期的患者可以选择适合病情需要的组合型人工肝支持治疗,以缩短病程、延缓疾病进展。

目前血浆置换联合连续性血液滤过治疗肝衰竭前期的临床研究较少,本研究具有一定创新性。对于肝衰竭前期患者继发感染、电解质紊乱等,为防止进一步进展为肝衰竭,本研究建议应尽早进行血浆置换联合连续性血液滤过治疗,具有一定临床指导意义。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南(2012 版)[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- [2] Foston TP, Carpenter D. Acute liver failure[J]. Crit Care Nurs Clin North Am,2010,22(3):395-402.
- [3] 王向槐. 人工肝对乙型病毒性肝炎肝衰竭患者细胞因子的影响[J]. 器官移植,2012,3(2):112-115.
- [4] 黄湛谦,高志良. 肝衰竭的三重打击及治疗策略[J]. 内科急危重症杂志,2014,20(3):154-156.
- [5] 吴 穗,杨红洁. 肝衰竭患者血浆置换术治疗的临床观察[J]. 中国输血杂志,2012,25(3):251-252.
- [6] 朱丽君. 人工肝血浆置换治疗重型肝炎 48 例临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用,2013,7(8):32-33.
- [7] 王英杰. 人工肝在肝衰竭中的应用与评价[J]. 实用肝脏病杂志,2013,16(1):20-21.
- [8] Wang XK, Ye YN, Liang MF, et al. Plasma exchange combined with hemofiltration influences serum levels of IL-17 and IL-6 in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Hepatol,2012,28(10):756-763.
- [9] Zhou J, Wan H. Relationship between changes in serum cytokine levels after artificial liver therapy and clinical prognosis in patients with liver failure[J]. Journal of Clinical Hepatology,2013,29(7):535-537.
- [10] Zhang XH, Li M, Zhu CW, et al. Effect of plasma exchange plus hemofiltration on inflammatory cytokines in patients with liver failure[J]. World Chinese Journal of Digestology,2015,23(2):281-285.
- [11] Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al. Therapeutic plasma exchange for the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature[J]. Autoimmunity Reviews,2011,10(11):679-684.

(责任编辑:方 济)