• 论 著 •

人工肝血浆置换与胆红素吸附联合治疗重症肝炎后患者 肝功能及 HBV-DNA 水平变化

王 云¹, 戚应杰¹, 岳 莉¹, 姚有余^{2△}

(1. 安徽省立医院感染病院检验科, 合肥 230022; 2. 安徽医科大学公共卫生学院, 合肥 230022)

摘要:目的 探究人工肝血浆置换与胆红素吸附联合治疗对重症肝炎患者肝功能及乙型肝炎病毒负荷量 HBV-DNA 水平的影响。方法 随机选取安徽省立医院 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 60 例重症肝炎患者为研究对象, 按照随机数表法分为观察组和对照组, 每组各 30 例。两组患者均给予综合护肝、肝细胞再生、充足休息等常规治疗, 对照组患者采用人工肝血浆置换治疗, 观察组患者在对照组的常规治疗基础上增加胆红素吸附治疗。观察两组患者治疗前后的肝功能指标变化情况。结果 治疗后, 观察组患者的肝功能指标丙氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素、胆碱酯酶、凝血酶原时间、清蛋白水平显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者 HBV-DNA 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 重症肝炎患者联合应用人工肝血浆置换与胆红素吸附治疗的疗效显著, 能够显著改善患者的凝血功能和肝功能, 具有积极的临床应用价值。

关键词:人工肝血浆置换; 重症肝炎; 胆红素吸附

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)05-0643-03

Changes of liver function and HBV-DNA level after artificial liver plasma exchange and bilirubin adsorption in combined treatment of patients with severe hepatitis

WANG Yun¹, QI Yingjie¹, YUE LI¹, YAO Youyu^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Infectious Disease Hospital, Hefei, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230022, China; 2. College of Public Health, Hefei, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To explore the effect of combined therapy of artificial liver plasma replacement and bilirubin adsorption on the liver function and hepatitis B virus (HBV)-DNA load in the patients with severe hepatitis. Methods Sixty patients with severe hepatitis in Anhui Provincial Hospital from January 2013 to January 2016 were selected as the research subjects and divided into the observation group ($n=30$) and control group ($n=30$) according to the random number table method. The two groups were given the routine therapy of liver protection, liver cell regeneration, adequate rest, etc., the control group adopted the artificial liver plasmapheresis therapy, on this basis the observation group was added with the bilirubin adsorption treatment. The changes of liver function indexes before and after treatment were observed in the two groups. Results After treatment, the liver function indexes of ALT, AST, AST/ALT, γ -GT, TBIL, CHE, PT and ALB levels in the observation group were significantly better than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The HBV-DNA level in the observation group was significantly lower than that in the control group with statistical difference ($P < 0.05$). Conclusion The combined therapy of artificial liver plasma replacement and bilirubin adsorption for treating severe hepatitis has obvious effect, can significantly improve the patient's liver and coagulation function and has a positive clinical application value.

Key words: artificial liver plasma exchange; severe hepatitis; bilirubin adsorption

据统计, 全球范围内有近 3.5 亿人口是乙型肝炎病毒 (HBV) 携带者, 我国是乙型肝炎高发区之一, HBV 携带者超过 1 亿, 发病人数在 3 000 万以上^[1]。目前, 重症肝炎已经成为了全社会广为关注的公共卫生问题。胆红素吸附法主要是通过清除患者血液中有毒代谢物质, 进而为患者肝功能恢复提供安全、稳定的内环境^[2]。人工肝血浆置换是以血液净化为基础, 同时借助体外化学或机械性装置进行辅助治疗的新型血液净化技术。目前人工肝血浆置换治疗已有大量报道, 而人工肝血浆置换与胆红素吸附联合治疗的效果值得进一步研究。本研究中以安徽省立医院收治的 60 例重症肝炎患者为研究对象, 进一步探讨了人工肝血浆置换联合胆红素吸附法治疗的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2013 年 1 月至 2016 年 1 月安徽省

立医院收治的重症肝炎患者 60 例, 所有患者均符合《乙型肝炎防治指南(2010 年版)》中重症肝炎的诊断标准^[3], 病程均超过半年, 均知情同意; 将合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒、接受过核苷及核苷酸类药物等抗病毒治疗、有肝硬化或可疑肝癌、合并人类免疫缺陷病毒感染等患者排除在外。依据治疗方法将患者分为两组, 即人工肝血浆置换联合胆红素吸附法治疗组(观察组, 30 例)和人工肝血浆置换单独治疗组(对照组, 30 例)。观察组中男 17 例, 女 13 例, 年龄 27~46 岁, 平均(37.2±9.0)岁。对照组中男 16 例, 女 14 例, 年龄 26~46 岁, 平均(36.3±9.2)岁。两组患者的一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBIL)、胆碱酯酶(CHE)、凝血酶原时间(PT)、清蛋白(ALB)检测仪器

为日立全自动生化仪 7180, 诊断试剂由上海复星长征医学科学有限公司提供。HBV-DNA 检测仪器为厦门安普利生物工程股份有限公司研制的全自动核酸提取工作站 ANAS1000, 诊断试剂均由安普利公司提供, 乙型肝炎五项定量检测仪器为罗氏公司 Cobas E411, 试剂为罗氏公司提供。

1.3 方法 两组患者均给予综合护肝、肝细胞再生、充足休息等常规治疗。对照组: 给予患者单纯的人工肝血浆置换术治疗, 仪器为北京伟力公司生产的 WLXGX-888 血液净化人工肝支持系统, 血浆置换量为每次 2 000 mL, 血浆分离速度 20~30 mU/min, 血流量为 100 mL/min, 每周治疗 2 次。观察组: 在对照组的基础上增加胆红素吸附法治疗, 采用 BRS-300 胆红素吸附器, 肝素盐水进行冲洗, 同时安装并连接人工肝血浆吸附剂、管路血浆吸附器, 每周治疗 2 次。两组患者在治疗过程中均给予 10 mL 地塞米松和 20 mL 10% 葡萄糖酸钙静脉注射, 防止出现过敏反应。

表 1 两组治疗前后的肝功能指标变化情况比较(±s)

组别	n	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	AST/ALT	γ-GT(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(U/L)	CHE(U/L)	PT(s)
观察组	30	治疗前	69.1±9.3	111.1±11.7	1.68±0.32	262.6±42.2	116.0±19.5	1 348.3±504.3	33 745.1±778.3	22.8±4.2
		治疗后	38.4±5.7 [#] *	76.6±9.4 [#]	2.33±0.25 [#] *	149.2±19.1 [#] *	65.5±10.7 [#] *	57.5±389.6 [#] *	19 840.3±573.2 [#] *	11.7±1.5 [#] *
对照组	30	治疗前	65.3±8.1	107.8±10.5	1.67±0.40	253.5±45.6	104.0±24.2	1 355.5±515.7	32 078.4±729.5	23.7±4.0
		治疗后	55.2±4.3 [#]	80.4±9.2 [#]	5.42±2.26 [#]	174.1±23.5 [#]	81.2±12.8 [#]	850.4±432.3 [#]	26 339.3±677.9 [#]	17.8±3.0 [#]

注: 与同组治疗前比较, [#] P<0.05; 与对照组比较, * P<0.05。

2.2 两组患者治疗后 HBV-DNA 定量比较 治疗后, 两组患者 HBV-DNA 均有所降低, 观察组患者治疗后 HBV-DNA 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 2 两组 HBV-DNA 定量比较[±s, lg(copy/mL)]

组别	n	时间	HBV-DNA
观察组	30	治疗前	7.26±1.41
		治疗后	3.08±0.87 [#] *
对照组	30	治疗前	7.28±1.30
		治疗后	3.57±1.21 [#]

注: 与同组治疗前比较, [#] P<0.05; 与对照组比较, * P<0.05。

3 讨 论

重型肝炎是一种严重的肝脏损伤^[4], 主要特征为肝性脑病伴凝血障碍, 在我国主要诱发因素为肝炎病毒感染、急性毒物中毒等。肝脏大块或亚大块坏死、黄疸进行性加重、乏力、焦虑、烦躁、严重的肝细胞水肿等是其表现^[5-6]。轻度肝炎属于进展性肝脏损伤, 对患者肝脏功能的损伤较小, 但是如果患者得不到及时有效的治疗, 就会出现脑水肿、全身出血倾向、上消化道出血等致病性并发症, 严重威胁患者的生命安全。

人工肝血浆置换在重症肝炎的临床治疗中具有明显治疗效果, 本研究结果显示, 单独采用人工肝血浆置换治疗的对照组患者, 治疗后 HBV-DNA 水平有所降低。治疗后联合应用人工肝血浆置换和胆红素吸附治疗的观察组患者的 HBV-DNA 水平显著低于对照组(P<0.05)。以上研究结果提示, 重症肝炎应用单一肝炎治疗的疗效并不理想, 由于肝功能衰竭患者多出现干细胞的大面积坏死, 导致大量毒性物质聚集于体内, 而人工肝血浆置换通过血浆分离法将血浆分离出来, 并及时为患者提供新鲜的人血清蛋白置换液, 缓解机体积累毒素对其他器官的影响。叶晓玲等^[7]的研究结果显示, 血浆置换术联合胆红素吸附治疗能够有效降低患者血清 TBIL、ALT、AST、

1.4 观察指标 观察两组患者治疗后的肝功能指标 ALT、AST、AST/ALT、γ-GT、TBIL、CHE、PT、ALB 的变化情况, 并统计分析 HBV-DNA 水平的变化。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后的肝功能指标变化 治疗前两组患者的 ALT、AST、γ-GT、TBIL 水平比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 治疗后, 观察组患者的 ALT、AST/ALT、γ-GT、TBIL、CHE、PT、ALB 水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05), 但两组患者的 AST 水平差异无统计学意义(P>0.05)。组内比较, 两组患者治疗后的 ALT、AST、γ-GT、TBIL、CHE、PT、ALB 水平均显著低于治疗前(P<0.05), 见表 1。

γ-GT、碱性磷酸酶、球蛋白等生化指标, 与本研究结果一致。其中人工肝血浆置换能减轻患者的肝炎症状, 但是治疗过程中易出现血小板和血浆蛋白下降等不良现象, 甚至出现胆红素反弹^[8]。而胆红素吸附法能够将肝炎患者血清中的胆红素和胆汁酸吸附出来, 并将净化后的血浆送回机体。本研究结果显示, 观察组患者肝功能指标的改善程度较对照组更佳(P<0.05), 且观察组患者的 HBV-DNA 水平改善效果优于对照组(P<0.05)。人工肝血浆置换联合胆红素吸附治疗能够增加毒素的清除效果, 在改善黄疸症状的同时, 也清除了体内毒素, 炎性介质等有害物质, 具有标本兼治的作用, 成功提高了临床的救治率, 对于患者预后有明显改善, 具有较高的临床应用价值^[9-10]。

综上所述, 人工肝血浆置换联合胆红素吸附能够明显改善重症肝炎患者的肝功能, 有助于降低 HBV-DNA 水平, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张泽敏, 黄仕艺, 于兰芳, 等. 人工肝血浆置换联合胆红素吸附治疗对重症肝炎患者炎症因子的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 23(8): 1830-1831.
- [2] 甘玉萍. 人工肝(血浆置换+胆红素吸附)联合治疗重型肝炎、肝功能衰竭的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2016, 14(12): 141.
- [3] 袁桂才. 人工肝血浆置换与胆红素吸附联合治疗重型肝炎的疗效观察[J]. 医学信息, 2015, 28(4): 246-247.
- [4] 韩海心. 血浆置换联合拉米夫定对慢性重型乙型肝炎患者肝功能及 HBV-DNA 水平的影响[J]. 广东医学, 2015, 52(6): 944-946.
- [5] Chung HY, Lee HH, Kim KI, et al. Expression of a recombinant chimeric protein of hepatitis A virus VP1-Fc using a replicating vector based on Beet (下转第 647 页)

仅给女性患者的身心带来痛苦,也易引发夫妻关系不睦,影响家庭关系,严重者甚至影响社会环境的稳定和谐。目前该病的主要方法是促排卵治疗,在中医与西医中皆有不同促排卵药物与方法^[8]。

中医中,尽管古籍中并无有关 PCOS 的记载,但对于不孕的记载中已包含了有关 PCOS 的症状。中医对于该病的治疗记载多以补肾健脾、豁痰祛湿为主。肾脏承担着人体主要的内分泌功能,中医认为卵子是“生殖之精”“藏于肾”^[9-10]。卵子的发育依赖于肾阳鼓动、冲任气血调畅。如果该过程中任一环节出现问题,都会导致无排卵或排卵异常的出现。因此,中医多用益肾促排方来调节卵泡发育过程,促使卵泡正常生长发育,从而解决排卵问题,治疗不孕^[11]。

目前西医认为,PCOS 主要是由于下丘脑-垂体-卵巢轴功能减退,体内内分泌激素的负反馈调节失去作用,使卵泡的发育迟缓甚至无法发育,无法正常排卵,引起不孕。目前,西医治疗手段多为控制患者饮食,药物促排和手术治疗^[12]。其中,促进排卵药物以氯米芬使用率最高。氯米芬对雌激素有较弱的激动作用和较强拮抗作用。氯米芬在患者口服后经肠道吸收,进入肝血流循环。药物首先刺激下丘脑部位,此时拮抗作用占据下丘脑雌激素受体,干扰下丘脑对雌激素的负反馈,使黄体生成素与卵泡刺激素的分泌量增加,促进卵泡生长发育,待卵泡成熟后再促进促性腺激素的释放,继续排卵^[13]。尽管氯米芬的疗效较显著,但其较强的抗雌激素作用会使子宫内膜变薄,宫颈黏液变稠,导致受孕率降低。在临床上,常采用雌激素配合氯米芬加强疗效,降低氯米芬的不良反应。

在目前的临床诊治中,医生常变通使用西医与中医方法^[14],以中西医结合的方式来促进疗效,使得中西医能各取所长,降低各种药物不良反应。本研究结果显示,试验组总有效率高于常规组,排卵期子宫内膜厚度以及卵泡直径优于常规组,排卵期孕酮以及激素水平均优于对照组。中医所运用的益肾促排方坚持“温补肾阳,活血化瘀”的准则^[15],而在本研究中,将中医与西医相结合,弥补了中医服药时间长,见效慢等缺点,又吸取了中医的温和治疗、辨证论治、疗效牢等优点,弥补了西医利用氯米芬所导致的维持时间短,不良反应较大等缺点^[16]。

综上所述,益肾促排方联合氯米芬能明显提高 PCOS 不孕的治疗效果,增加排卵期数量,提高优势卵泡数量,增加子宫内膜厚度,对患者受孕体内环境有一定的改善作用。

参考文献

[1] 杨蒋颖,柴芝红,潘丹. 多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗临床特征及相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31

(6):1147-1149.

[2] 何丽,王嵩明. 四种促排卵药物在多囊卵巢综合征促排卵治疗中的应用进展[J]. 山东医药,2016,56(35):101-104.
 [3] 卢贝琳,陈俊卿. 来曲唑和氯米芬对多囊卵巢综合征所致不孕患者子宫内膜及妊娠率的影响分析[J]. 中国性科学,2016,25(4):126-128.
 [4] 王冬梅,陈辉,曲绪琴,等. 不同促排卵方案用于宫腔内人工授精临床结局比较[J]. 山东医药,2013,53(38):57-60.
 [5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril,2004,81(1):19-25.
 [6] 谢幸,苟文丽,林仲秋,等. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2014:369.
 [7] 孟艳,钱易,黄存,等. 枸橼酸氯米芬卵巢温和刺激方案中鲜胚移植策略的探讨[J]. 中华医学杂志,2015,95(47):3859-3861.
 [8] 姚逸,时燕萍. 多囊卵巢综合征诱发排卵的中西医研究进展[J]. 吉林中医药,2011,31(9):921-924.
 [9] 谭新,赵彦鹏,张金玉,等. 益气血补肝肾中药对辅助生殖技术胚胎质量的影响[J]. 实用医学杂志,2013,29(22):3761-3763.
 [10] 高征,许昕,梁婧翹. 益肾助阳活血化浊法对多囊卵巢综合征患者激素及排卵功能影响[J]. 环球中医药,2015,7(6):675-678.
 [11] 邱丽,骆世存,黄剑美. 益肾调冲中药对卵泡发育不良肾虚型不孕症患者的卵泡发育及子宫内膜容受性影响的观察[J]. 临床和实验医学杂志,2015,13(9):761-763.
 [12] 刘海英,李金霞,韩鹏. 二甲双胍联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征患者疗效观察[J]. 中国生化药物杂志,2015,39(3):147-149.
 [13] 王国萍,吴瑞芳,汤慧茹. 氯米芬和来曲唑在多囊卵巢综合征不孕患者微刺激促排卵中的应用比较[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(10):746-749.
 [14] 谭华敏. 中医及中西医结合与西医治疗排卵障碍性不孕疗效比较[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(2):23-24.
 [15] 高金金,侯丽辉,李妍. 应用补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 中医药信息,2016,33(2):112-114.
 [16] 房其军,李晓倩,沈山梅. 多囊卵巢综合征的中西医治疗进展[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(2):282-285.

(收稿日期:2016-09-15 修回日期:2016-12-02)

(上接第 644 页)

curly top virus in tobacco leaves and its immunogenicity in mice[J]. Plant Cell Rep,2011,30(8):1513-1521.
 [6] 樊晓萍,支立霞,张环生,等. 肝炎后肝硬化和重型肝炎患者 MCV、RDW 及血小板 4 项参数变化[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(12):945-946.
 [7] 叶晓玲,程书权,杨景毅,等. 不同人工肝方法治疗亚急性重型肝炎的疗效对比研究[J]. 重庆医学,2015,43(27):3775-3778.
 [8] 冯四洲,韩明哲,张莉,等. 供、受者感染乙型肝炎病毒对造血干细胞移植的影响[J]. 齐鲁医学检验,2002,13(1):

9-12.
 [9] 张五香. 人工肝血浆置换治疗重型肝炎患者的临床疗效及安全性分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2015,25(2):5-6.
 [10] Takayanagi T. Modeling chronic hepatitis B or C virus infection during antiviral therapy using an analogy to enzyme kinetics; long-term viral dynamics without rebound and oscillation[J]. Comput Biol Med,2013,43(12):2021-2027.

(收稿日期:2016-09-24 修回日期:2016-12-01)