

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.06.011

# 血浆置换术联合双重血浆分子吸附系统在重型乙型肝炎中的疗效观察

李冬梅, 罗 强, 刘海波<sup>△</sup>

重庆市綦江区人民医院检验科, 重庆 401420

**摘要:**目的 探讨血浆置换术(PE)联合双重血浆分子吸附系统(DPMAS)治疗重型乙型肝炎(SHB)的近期疗效,以及 SHB 患者总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平变化情况。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在该院治疗的 112 例 SHB 患者作为研究对象,分为联合治疗组(采用 PE 联合 DPMAS 治疗)和对照组(采用 PE 治疗),每组各 56 例。观察 PE 联合 DPMAS 治疗 SHB 的疗效,同时观察两组患者血清 TBIL、ALT、肌酐(Cr)、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>水平的变化情况及终末期肝病模型(MELD)评分情况。结果 两组患者治疗前 Cr、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),联合治疗组患者治疗结束 24 h 后 Cr、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>水平均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );联合治疗组患者治疗结束 24 h 后血清 TBIL、ALT 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );联合治疗组患者治疗结束 24 h 后 MELD 评分中位数从 27 分下降至 22 分,对照组患者 MELD 评分也有所下降,但明显高于联合治疗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );联合治疗组患者有效率为 82.14%,对照组患者有效率为 75.00%,两组患者有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );联合治疗组患者有 3 例出现头晕、恶心,对照组患者有 2 例出现头晕、恶心,两组患者治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 PE 联合 DPMAS 可有效治疗 SHB,同时可改善患者血清 Cr、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>及 TBIL、ALT 水平,值得临床推广应用。

**关键词:**血浆置换术; 双重血浆分子吸附系统; 重型乙型肝炎; 总胆红素; 丙氨酸氨基转移酶

**中图分类号:**R575.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2022)06-0762-04

## Observation of curative effect of plasma exchange combined with dual plasma molecular adsorption system in severe hepatitis B

LI Dongmei, LUO Qiang, LIU Haibo<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Qijiang District, Chongqing 401420, China

**Abstract: Objective** To investigate the short-term efficacy of plasma exchange (PE) combined with dual plasma molecular adsorption system (DPMAS) in the treatment of severe hepatitis B (SHB) and the changes of total bilirubin (TBIL) and alanine aminotransferase (ALT) levels in SHB patients. **Methods** A total of 112 SHB patients who were treated in this hospital from January 2017 to December 2018 were selected as the research objects, and divided into a combined treatment group (used PE combined with DPMAS therapy) and a control group (treated with PE), with 56 cases in each group. Observed the curative effect of PE combined with DPMAS in the treatment of SHB, and observed the changes of serum TBIL, ALT, creatinine (Cr), K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> levels and the model of end-stage liver disease (MELD) score in the two groups. **Results** There was no significant difference in the levels of Cr, K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). The levels of Cr, K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> in the combined treatment group were significantly better than those in the control group after 24 h of treatment, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum TBIL and ALT levels in the combined treatment group were lower than those in the control group after 24 h of treatment, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After 24 h of treatment, the median MELD score in the combined treatment group decreased from 27 to 22, and the MELD score in the control group also decreased, but it was significantly higher than that in the combined treatment group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The effective rate of the combined treatment group was 82.14%, and the effective rate of the control group was 75.00%. There was no significant difference in the effective rate between the two groups ( $P>0.05$ ). There were 3 cases of dizziness and nausea in the combined treatment group, and 2 cases of dizziness and nausea in the control group, there was no significant difference in

**作者简介:**李冬梅,女,主管技师,主要从事分子免疫方面的研究。 <sup>△</sup> **通信作者,**E-mail:ggp5hh@126.com。

**本文引用格式:**李冬梅,罗强,刘海波. 血浆置换术联合双重血浆分子吸附系统在重型乙型肝炎中的疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(6):762-765.

the incidence of adverse reactions between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** PE combined with DPMAS could effectively treat SHB, and at the same time could improve the serum Cr,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , TBIL and ALT levels of patients, which is worthy of clinical application.

**Key words:** plasma exchange; dual plasma molecular adsorption system; severe hepatitis B; total bilirubin; alanine aminotransferase

重症乙型肝炎(SHB)是一种严重的短期肝功能损害性疾病,由多种因素引起,导致毒性代谢产物积聚,肝细胞损伤和坏死增加,肝衰竭甚至诱发多器官衰竭,危及患者安全<sup>[1]</sup>。SHB 具有病情严重,进展迅速,病死率高的特点,且传统医学治疗效果不理想,但近年来非生物人工肝治疗取得了较好的临床效果<sup>[2]</sup>。通过血液净化保持患者内环境稳定,减少胆红素和氨的积累,可以在一定程度上改善患者预后<sup>[3]</sup>。血浆置换术(PE)是较为常用的一种人工肝治疗方法,可以有效补充患者机体凝血因子和清蛋白(ALB),使患者肝功能得到改善,但患者血浆需要量较大,不良反应较多<sup>[4]</sup>。双重血浆分子吸附系统(DPMAS)可选择性抑制炎症介质、细胞因子、内毒素和活化补体的分泌,增加肝细胞再生的能力<sup>[5]</sup>。本研究选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 112 例 SHB 患者作为研究对象,探讨 PE 联合 DPMAS 治疗 SHB 的短期疗效及总胆红素(TBIL)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)的水平变化情况,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在本院治疗的 112 例 SHB 患者作为研究对象,分为联合治疗组和对照组。联合治疗组 56 例,其中男 27 例,女 29 例,平均年龄(68.58±9.23)岁。对照组 56 例,其中男 28 例,女 28 例,平均年龄(63.97±9.53)岁。纳入标准:(1)入选病例均符合《肝衰竭诊治指南(2012 年版)》<sup>[6]</sup>的标准;(2)TBIL>171 μmol/mL,凝血酶原活动度<40%;(3)所有患者均知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)合并有恶性肿瘤、自身免疫性疾病、甲状腺疾病;(2)2 周内应用过抗菌药物的患者;(3)严重肾功能异常、血液系统疾病患者;(4)严重精神疾病患者。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 两组患者均接受常规保肝和抗病毒等治疗。对照组患者采用 PE 治疗:股静脉穿刺,心电图监测下建立体外循环,采用低分子肝素抗凝治疗。采用 Plasma Flux P2 干式血浆过滤器(德国费森尤斯医药用品有限公司)分离血浆,血泵流速为 100 mL/min,血液分数为血液流速的 20%~25%,保留细胞成分,将 2 000~3 000 mL 新鲜冷冻血浆与细胞组分混合,回输至患者体内,治疗 3 h。联合治疗组患者采用 PE 联合 DPMAS 治疗:患者分离血浆方法与对照组相同,采用一次性 BS330 胆红素吸附剂,HA330 II 型血液灌注装置(珠海健帆生物科技股份有限公司)进行双重吸附与血细胞混合,回输至患者体内,再用 PE 处理,置换 1 000~2 000 mL 血浆,治疗时间为 4.5 h。

**1.3 观察指标** 治疗前、治疗结束 24 h 后(治疗 24 h 后血液指标分布趋于稳定)取患者外周静脉血 10 mL,并检测患者肌酐(Cr)、 $K^+$ 、 $Cl^-$ 、TBIL 及 ALT 水平;比较两组患者治疗前后终末期肝病模型(MELD)评分、有效率及不良反应发生情况。

**1.4 近期疗效判定** 临床近期治疗有效指标:(1)HE 级别降低;(2)消化道症状改善;(3)血清 TBIL 水平降低;(4)MELD 评分下降。否则治疗无效。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;MELD 评分以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Wilcoxon 秩和检验进行比较,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后生化功能指标水平比较** 两组患者治疗前 Cr、 $K^+$ 、 $Cl^-$  水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );联合治疗组患者治疗结束 24 h 后 Cr、 $K^+$ 、 $Cl^-$  水平均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后生化功能指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Cr (μmol/L)		$K^+$ (mmol/L)		$Cl^-$ (mmol/L)	
		治疗前	治疗结束 24 h 后	治疗前	治疗结束 24 h 后	治疗前	治疗结束 24 h 后
对照组	56	88.43±13.12	80.24±25.32	3.27±0.39	3.58±0.52	96.37±10.84	99.85±12.37
联合治疗组	56	86.72±12.76	56.47±18.31	3.32±0.44	4.12±0.59	96.82±11.03	102.17±13.29
<i>t</i>		0.699	5.692	0.636	5.138	0.217	0.956
<i>P</i>		0.242	<0.001	0.293	<0.001	0.414	0.171

**2.2 两组患者治疗前后血清 TBIL、ALT 水平比较** 两组患者治疗前 TBIL、ALT 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );联合治疗组患者治疗结束

24 h 后血清 TBIL、ALT 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 TBIL、ALT 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TBIL(mmol/L)		ALT(U/L)	
		治疗前	治疗结束 24 h 后	治疗前	治疗结束 24 h 后
对照组	56	184.62±14.06	83.23±25.32	1 185.34±247.28	524.23±134.89
联合治疗组	56	185.37±13.98	56.29±18.31	1 186.37±243.65	272.72±87.31
t		0.283	6.452	0.022	11.71
P		0.388	<0.001	0.491	<0.001

**2.3 两组患者治疗前后 MELD 评分比较** 联合治疗组患者治疗结束 24 h 后 MELD 评分中位数从 27 分下降至 22 分,与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组患者治疗结束 24 h 后 MELD 评分也有所下降,但明显高于联合治疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 MELD 评分比较 [M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ), 分]

组别	n	治疗前	治疗结束 24 h 后	Z	P
联合治疗组	56	27(23,32)	22(13,25)	-5.032	<0.001
对照组	56	28(23,33)	25(16,27)	-2.053	0.031

**2.4 两组患者有效率比较** 联合治疗组患者有效率为 82.14%,对照组患者有效率为 75.00%,两组患者有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.5 两组患者不良反应比较** 联合治疗组患者有 3 例(5.35%)出现头晕、恶心,对照组患者有 2 例(3.57%)出现头晕、恶心,两组患者治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.211, P = 0.646$ )。

### 3 讨 论

SHB 患者肝细胞坏死,胆红素和炎症因子积聚,从而导致体内稳态损伤,加重肝细胞损伤程度<sup>[7]</sup>。目前,肝衰竭尚无特效治疗方法,临床病死率较高。人工肝血液净化技术是一种通过外部机械、物理、化学或生物装置临时替代肝功能的方法,以协助治疗肝功能障碍或相关疾病<sup>[8]</sup>。人工肝可分为 3 种类型:非生物型、生物型和组合型。本研究使用的 PE、DPMAS 均为非生物型人工肝<sup>[9]</sup>。

SHB 患者采用 PE 治疗不仅可以进行全血浆分离,还可以选择性地分离血浆中的某些成分,有效去除患者血液中的大分子物质,调节内环境紊乱,起到延缓疾病恶化的作用<sup>[10-11]</sup>。临床上用新鲜血浆或替代品回输入患者体内,因此,该疗法称为 PE 疗法<sup>[12]</sup>。然而,对于肝功能未得到完全补偿的严重肝脏炎症患

者,PE 治疗无明显效果。有研究显示,PE 和 DPMAS 联合治疗重症肝炎患者可以明显改善肝功能,同时还可减少血浆消耗,在一定程度上缓解了目前血浆不足的情况<sup>[13]</sup>。DPMAS 是一系列基于 PE 的血浆胆红素吸附剂和树脂血液灌注装置,以增强血浆胆红素和炎症因子的吸附能力,最后将血浆和血细胞混合并返回给患者,胆红素清除能力增强,但可能引起轻度凝血功能异常<sup>[14]</sup>。

有研究表明,肝衰竭患者常常因恶心和呕吐使胃液大量丢失,以及长期使用利尿剂,导致肝功能进一步受损,肝细胞  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶功能障碍导致  $\text{Na}^+$  从细胞内释放到细胞外,导致低钠血症,这可能影响脑功能并诱发肝性脑病<sup>[15]</sup>。本研究结果表明,联合治疗组患者治疗结束 24 h 后  $\text{Cr}$ 、 $\text{K}^+$  和  $\text{Cl}^-$  水平均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),由此表明,PE 联合 DPMAS 治疗在改善电解质方面效果明显。SHB 患者治疗期间经常发生电解质紊乱,水和钠潴留,对低钠的矫正作用较差。因此,建议对治疗前低  $\text{K}^+$ 、低  $\text{Na}^+$  和低  $\text{Cl}^-$  的患者采用 PE 联合 DPMAS 治疗的方法,以避免电解质紊乱情况加重。

本研究结果显示,联合治疗组患者治疗结束 24 h 后血清 TBIL、ALT 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),由此表明,PE 联合 DPMAS 治疗能明显改善患者肝功能。两组患者治疗结束 24 h 后 MELD 评分均下降,联合治疗组患者有效率较高,由此表明,PE 联合 DPMAS 治疗有一定的效果。PE 与 DPMAS 联合治疗的优点是血浆置换量小,这为 SHB 患者进行有效的人工肝治疗创造了条件。两组患者治疗结束 24 h 后 MELD 评分均有所下降,在一定程度上改善了短期预后,对下一步治疗的选择有一定指导意义。

目前,临床上对 SHB 患者的治疗主要是采用 PE,但如果对于肝功能未得到完全补偿的严重肝脏炎症患者,其疗效较差,并且对患者治疗后的近期疗效评估指标尚无统一标准<sup>[16]</sup>。因此,本研究采用 PE 联合 DPMAS 的方法对患者进行治疗,并通过对患者治

疗前后血清 TBIL、ALT 水平及生化功能指标进行比较来对近期疗效进行有效评估,准确性较高。

综上所述,PE 联合 DPMAS 可有效治疗 SHB,同时可以改善患者血清 Cr、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup> 及 TBIL、ALT 水平,值得临床推广应用。

### 参考文献

[1] 何小凤,罗玲,袁春兰,等.两种人工肝方法治疗重型乙型肝炎的近期疗效对比分析[J].重庆医学,2017,46(18):2475-2477.

[2] KUHNS M C, MCNAMARA A L, HOLZMAYER V, et al. Molecular and serological characterization of hepatitis B vaccine breakthrough infections in serial samples from two plasma donors[J]. *Virology*, 2019, 16(1):43-45.

[3] LIEKER I, SLOWINSKI T, HARMS L, et al. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *J Clin Apher*, 2017, 32(6):486-488.

[4] 更藏尖措,汪祖兰,于国英.双重血浆分子吸附系统治疗慢加急性肝衰竭的临床疗效[J].山东医药,2018,62(25):7-10.

[5] 农村立,郭玺,韦秋芳,等.双重血浆分子吸附系统序贯血浆置换治疗肝衰竭的临床疗效[J].现代医药卫生,2018,34(12):22-24.

[6] 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.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].实用肝脏病杂志,2013,16(3):210-216.

[7] 钟珊,王娜,赵静.血浆置换联合双重血浆吸附治疗提高慢加急性肝衰竭预后[J].中华肝脏病杂志,2018,26(10):744-749.

[8] ZHALIMOV V K, KUKUSHKIN N I, GRITSYNA Y V. A study of the nature of plasma protein adsorption on the surface of perfluorocarbon emulsions stabilized by dif-

ferent triblock copolymers[J]. *Biophys*, 2017, 62(1):12-16.

[9] YIN S H, REN L, WANG Y J. Plasma graft of poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (PEGMA) on RGP lens surface for reducing protein adsorption[J]. *Plasma Sci Technol*, 2017, 19(1):51-56.

[10] 陈雅菲.血浆置换治疗肝功能衰竭的疗效及安全性观察[J].微量元素与健康研究,2017,34(4):11-12.

[11] CHE X Q, LI Z Q, CHEN Z, et al. Plasma exchange combining with plasma bilirubin adsorption effectively removes toxic substances and improves liver functions of hepatic failure patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(4):1118-1125.

[12] LUO M C, WANG W F, YIN W F, et al. Clinical efficacy and mechanism of lymphoplasma exchange in the treatment of guillain-barre syndrome[J]. *Cell Mol Biol*, 2017, 63(10):106-108.

[13] KAPLAN A A. Moderator's view: high-volume plasma exchange: pro, con and consensus [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(9):1464-1467.

[14] MORIGUCHI T, KOIZUMI K, MATSUDA K, et al. Plasma exchange for the patients with dilated cardiomyopathy in children is safe and effective in improving both cardiac function and daily activities[J]. *J Artif Organs*, 2017, 20(3):1-8.

[15] YI H, XI Y, TANG X, et al. Removal of toluene from industrial gas by adsorption-plasma catalytic process: comparison of closed discharge and ventilated discharge[J]. *Plasma Chem Plasma P*, 2017, 38(10):1-15.

[16] ABEDI K A, GHORBANI-SHAHNA F, BAHRAMI A, et al. Effect of TiO<sub>2</sub>/GAC and water vapor on chloroform decomposition in a hybrid plasma-catalytic system[J]. *Environ Technol*, 2018, 39(16):2041-2050.

(收稿日期:2021-07-07 修回日期:2021-11-03)

(上接第 761 页)

[14] 管音,李航,段琳,等.血清抗 PLA2R 抗体和肾小球 IgG4 联合检测在膜性肾病诊断中的应用[J].中华肾脏病杂志,2015,31(3):198-202.

[15] HOFSTRA J M, BECK L H, BECK D M, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):1286-1291.

[16] TIAN C X, LI L, LIU T X, et al. Circulating antibodies against M-type phospholipase A2 receptor and thrombospondin type-1 domain-containing 7A in Chinese patients with membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(8):1371-1377.

[17] SETHI S, DEBIEC H, MADDEN B, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1):163-174.

[18] 陈施晓,刘建华,秦晓松.特发性膜性肾病靶抗原 PLA2R 抗原表位的研究进展[J].中国免疫学杂志,2020,36(20):126-131.

[19] ZHANG Z, LIU X, WANG H, et al. Increased soluble ST2 and IL-4 serum levels are associated with disease severity in patients with membranous nephropathy[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):2778-2786.

(收稿日期:2021-07-28 修回日期:2021-11-26)