

· 临床论著 ·

## 分子吸附再循环系统治疗慢性乙型重型肝炎患者血清总胆固醇变化的研究

张立华 王昌源 杜磊 朱宝焕

【摘要】 目的 探讨分子吸附再循环系统(MARS)治疗慢性乙型重型肝炎病程中血清总胆固醇(sTC)的变化及临床意义。方法 回顾性对比分析了 57 例药物与 MARS 联合治疗(治疗组)和 59 例单纯药物治疗(对照组)慢性乙型重型肝炎患者治疗前和治疗 4 周后 sTC 变化和临床意义。结果 治疗组入院后 4 周时 sTC 水平 $[(4.547 \pm 2.309) \text{ mmol/L}]$ 较入院时 $[(2.033 \pm 0.991) \text{ mmol/L}]$ 明显升高( $t=9.298, P<0.01$ );对照组治疗前 sTC 水平为 $[(2.440 \pm 0.991) \text{ mmol/L}]$ 与治疗 4 周后 $[(2.579 \pm 1.379) \text{ mmol/L}]$ 相比无显著性差异( $t=0.775, P=0.441$ );MARS 治疗有效组 39 例患者治疗后 sTC 水平 $[(5.714 \pm 1.523) \text{ mmol/L}]$ 较治疗前 $[(2.202 \pm 0.904) \text{ mmol/L}]$ 明显增高,差异具有高度显著性( $t=14.355, P<0.001$ ),MARS 治疗无效组 18 例患者治疗前后 sTC 水平无明显差异( $P>0.05$ )。慢性乙型重型肝炎患者治疗前 sTC 水平与治疗有效率呈明显的正相关,sTC $<1.0 \text{ mmol/L}$ 者,预后极差。结论 MARS 治疗慢性乙型重型肝炎病程中 sTC 水平的变化可较好的反映患者肝功能的恢复情况,治疗前 sTC 水平与慢性乙型重型肝炎预后呈明显的正相关。sTC 可作为判断 MARS 治疗慢性乙型重型肝炎疗效和预后的重要指标。

【关键词】 分子吸附再循环系统;慢性乙型重型肝炎;血清总胆固醇

**Studies on changes of serum total cholesterol of chronic severe hepatitis B during treatment with molecular absorbent recirculating system** ZHANG Li-hua\*, WANG Chang-yuan, DU Lei, ZHU Bao-huan. \*The Medical College Affiliated to Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: WANG Chang-yuan, Email: wangcy5440@163.com

【Abstract】 **Objectives** To study the changes of serum total cholesterol (sTC) of patients with chronic severe hepatitis B during treatment with molecular absorbent recirculating system (MARS) as well as its clinical significance. **Methods** The changes of sTC of 116 patients before and 4 weeks after treatment were retrospectively analyzed and its clinical significance was evaluated. Fifty-seven cases treated with a combined therapy of conventional medicines and MARS were enrolled in

作者单位:250012 济南,山东大学医学院(张立华、王昌源、杜磊);济南市传染病医院(张立华、王昌源、杜磊、朱宝焕)

通讯作者:王昌源 Email:wangcy5440@163.com

treatment group, and 59 cases treated only with conventional medicines in control group. **Results** The level of sTC in treatment group increased significantly from  $2.033 \pm 0.991$  mmol/L to  $4.547 \pm 2.309$  mmol/L ( $t = 9.298$ ,  $P < 0.01$ ). While in control group, sTC increased slightly from  $2.440 \pm 0.991$  mmol/L to  $2.579 \pm 1.379$  mmol/L ( $t = 0.775$ ,  $P = 0.441$ ). The level of sTC of 39 effective cases in treatment group increased from  $2.202 \pm 0.904$  mmol/L to  $5.714 \pm 1.523$  mmol/L ( $t = 14.355$ ,  $P < 0.001$ ). No significant changes of sTC occurred in 18 ineffective cases in treatment group ( $P > 0.05$ ). Positive correlation was noticed between the level of sTC before treatment and response to treatment. Cases with sTC less than 1.0 mmol/L had very poor prognosis. **Conclusions** The sTC changes during therapy of MARS is very useful for evaluating improvement of liver function. The level of sTC before treatment is a sensitive marker for prognosis and therapeutic effects of MARS in chronic severe hepatitis B.

**【Key words】** Molecular absorbent recirculating system; Chronic severe hepatitis B; Serum total cholesterol

病毒性肝炎在我国较为常见,慢性乙型肝炎病毒携带者高达 1.2 亿人,慢性乙型肝炎患者 3000 至 4000 万人,其中,约 1% 患者发展为重型肝炎,是死亡的主要原因<sup>[1,2]</sup>。抗病毒、降低肝脏炎症反应、促进肝细胞再生和营养替代等药物治疗,对于改善这类患者的预后起到一定作用。但是,只采用药物治疗,慢性重型肝炎的病死率仍高达 60% ~ 80%<sup>[3]</sup>。分子吸附再循环系统(molecular absorbent recirculating system, MARS)是近年来发展的新型人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS),具有清除代谢产物,保持内环境稳定,促进肝细胞再生和肝功能恢复的作用。初步应用结果显示,MARS 对重型肝炎有较好的治疗效果<sup>[4,5]</sup>。重型肝炎病情复杂,如何评价治疗效果是临床研究的热点之一。目前,临床上多采用血清总胆红素(TBil)、凝血酶原活动度(PTA)等作为疗效评价指标。不同的评价指标反映肝功能的不同方面。我们发现,MARS 治疗重型肝炎病程中血清总胆固醇(serum total cholesterol, sTC)的变化能较好地反映治疗效果,并对判断预后具有重要意义。

## 资料和方法

### 一、一般资料

所选病例为 2004 年 1 月至 2006 年 12 月在济南市传染病医院住院的慢性乙型重型肝炎患者。治疗组 57 例,男 49 例,女 8 例,年龄 16 ~ 75 岁,平均 45.6 岁。其中,早期患者 28 例(49.1%)、中期 21 例(36.8%)、晚期 8 例(14.1%)。对照组 59 例,男 51 例,女 8 例,年龄 26 ~ 72 岁,平均 46.2 岁。其中,早期患者 33 例(55.9%)、中期 20 例(33.9%)、晚期 6 例(10.2%)。两组病例在性别、年龄、病情上差异无显著性( $P > 0.05$ )。病例诊断和分期符合《病毒性肝炎防治方案》诊

断标准<sup>[2]</sup>。疗效判断:患者肝功能正常或好转, TBil < 200  $\mu\text{mol/L}$  或较入院时下降  $\geq 50\%$ , 消化道症状消失或减轻, 不伴有并发症者归为有效组; 肝功能继续恶化, TB 无明显下降甚至增高, 消化道症状加重, 同时伴有并发症或死亡或病情危重而自动出院者归为无效组<sup>[6]</sup>。

## 二、治疗方案

对照组采用综合内科治疗: 拉米夫定抗病毒, 复方甘草酸二胺降低肝脏炎症反应, 水飞蓟素保护肝细胞膜, 白蛋白营养支持, 乳果糖预防肝性脑病, 奥美拉唑抑制胃酸, 维生素  $K_1$ 、止血敏预防出血, 有腹水者应用呋塞米、螺内酯利尿, 合并感染者选用第 3 代头孢类药物抗感染。治疗组除应用与对照组相同的综合内科治疗外, 同时给予 MARS 治疗。MARS 治疗仪为德国 Teraklin 公司产品。治疗时血流速度为 120 ~ 150 ml/min, 20% 循环白蛋白流量为 120 ~ 150 ml/min, 透析液的流量为 100 ~ 120 ml/min, 每次 MARS 治疗循环 6 ~ 8 h。治疗间隔时间: 根据病情为 1 ~ 5 d, 一般为 1 ~ 2 d, 每例治疗 3 ~ 6 次。

## 三、检测方法

所有病例入院时及治疗 4 周后均进行血常规、肝功能、凝血功能、血液生化、血氨和甲胎球蛋白等检查。其中, 肝功能检查包括谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、TB、血清总蛋白 (TP)、白蛋白。住院期间每 3 ~ 5 d 重复检测上述指标。治疗组在每次 MARS 治疗前后均检测上述指标。在上述检测基础上, 我们还应用美国 CX-7 贝克曼全自动生化仪对全部患者血清 sTC 进行检测。

## 四、统计学处理

数据处理用  $\bar{x} \pm s$  表示, 均数比较用  $t$  检验, 率的比较用  $\chi^2$  检验及确切概率法。

# 结 果

## 一、MARS 治疗对患者血清 sTC 的影响

入院后 4 周治疗组 57 例慢性乙型重型肝炎患者 sTC 明显增高, 由  $(2.033 \pm 0.991)$  mmol/L 升至  $(4.547 \pm 2.309)$  mmol/L,  $t = 9.298$ ,  $P < 0.01$ 。其中, 早期患者 28 例 ( $t = 8.817$ ,  $P < 0.01$ ), 中期 21 例 ( $t = 5.447$ ,  $P < 0.05$ ), 晚期 8 例 ( $t = 1.397$ ,  $P > 0.05$ ); 对照组 59 例患者经过内科常规方法治疗 4 周, sTC 较入院时有所增加, 由  $(2.440 \pm 0.991)$  mmol/L 升至  $(2.579 \pm 1.379)$  mmol/L, 但无统计学差异。其中, 早期患者 33 例 ( $t = 2.159$ ,  $P < 0.05$ ), 中期 20 例 ( $t = 1.518$ ,  $P > 0.05$ ), 晚期 6 例 ( $t = 1.146$ ,  $P > 0.05$ )。详见表 1。MARS 治疗组好转率为 68.4% (39/57), 对照组为 44.1% (26/59), 两组比较有显著性差异 ( $\chi^2 = 6.979$ ,  $P < 0.01$ )。

## 二、MARS 治疗有效组与无效组 sTC 值变化比较

治疗组 57 例患者中, 39 例经治疗后 sTC 明显增加, 有效率为 68.4%; 肝炎早期、中期和晚期有效率分别为 89.3% (25/28)、61.9% (13/21) 和 12.5% (1/8)。有效组和无效组治疗前 sTC 无显著性差异; 治疗后有效组 sTC 明显高于无效组

( $P < 0.001$ ); 有效组 39 例患者治疗后 sTC 明显增加,  $t = 14.355$ ,  $P < 0.001$ ; 不同期治疗前后比较: 早期( $t = 11.098$ ,  $P < 0.001$ ), 中期( $t = 11.537$ ,  $P < 0.001$ ), 晚期( $t = 1.120$ ,  $P > 0.05$ ); 无效组早期、中期和晚期患者治疗前后 sTC 均无明显差异。详见表 2。

### 三、患者血清 sTC 水平与预后的关系

按照 116 例慢性乙型重型肝炎治疗前 sTC 水平分为 5 个组。其中, sTC  $\geq 1.5$  mmol/L 的 3 个组(Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ), 经单纯内科治疗或联合 MARS 治疗后, 有效率均明显高于 sTC  $< 1.0$  mmol/L 组(Ⅰ组), 均  $P < 0.05$ 。Ⅲ组有效率与Ⅱ组无明显差异(均  $P > 0.05$ )。Ⅳ和Ⅴ的有效率与Ⅱ组均有显著性差异( $P$  均  $< 0.05$ )。慢性乙型重型肝炎患者(包括治疗组和对照组)入院时 sTC 水平低下者, 预后较差。患者治疗前 sTC 水平与慢性乙型重型肝炎患者预后的关系见表 3。

表 1 慢性乙型重型肝炎 MARS 治疗组与对照组 sTC 值比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	肝炎早期		肝炎中期		肝炎晚期		合计	
	入院时	治疗 4 周后	入院时	治疗 4 周后	入院时	治疗 4 周后	入院时	治疗 4 周后
治疗组	2.322 $\pm$ 0.862	5.497 $\pm$ 1.973 *	1.941 $\pm$ 1.099	4.359 $\pm$ 2.107 *	1.228 $\pm$ 0.681	1.596 $\pm$ 1.162	2.033 $\pm$ 0.991	4.547 $\pm$ 2.309 *
对照组	2.609 $\pm$ 0.945	3.155 $\pm$ 1.352 *	2.481 $\pm$ 1.009	2.065 $\pm$ 1.066	1.377 $\pm$ 0.468	1.125 $\pm$ 0.491	2.440 $\pm$ 0.991	2.579 $\pm$ 1.379

注: \* 表示治疗 4 周后 sTC 值与入院时比较差异有统计学意义

表 2 慢性乙型重型肝炎 MARS 治疗前后有效组与无效组 sTC 值比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	肝炎早期		肝炎中期		肝炎晚期		合计	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
有效组	2.368 $\pm$ 0.890	5.930 $\pm$ 1.572 *	1.901 $\pm$ 0.938	5.680 $\pm$ 1.144 *	2.005 $\pm$ 0.587	3.125 $\pm$ 0.827	2.202 $\pm$ 0.904	5.714 $\pm$ 1.523 *
无效组	1.740 $\pm$ 0.125	1.927 $\pm$ 0.483	2.006 $\pm$ 1.393	2.213 $\pm$ 1.390	0.968 $\pm$ 0.508	1.087 $\pm$ 0.713	1.626 $\pm$ 1.100	1.732 $\pm$ 1.130

注: \* 表示治疗前后 sTC 值差异有统计学意义

表 3 慢性乙型重型肝炎患者治疗前 sTC 水平 (mmol/L) 与转归的关系

组别	sTC 水平	例数	有效例数	有效率 (%)
Ⅰ	$< 1.0$	9	0	0
Ⅱ	1.0 ~ 1.5	12	3	25.0
Ⅲ	1.5 ~ 2.0	17	8	47.1 *
Ⅳ	2.0 ~ 2.5	36	24	66.7 *
Ⅴ	$> 2.5$	42	30	71.4 *

注: \* 表示该组有效率与 sTC  $< 1.0$  mmol/L 组相比具有显著性差异

## 讨 论

重型肝炎是临床严重的肝病类型, 病情凶险, 进展快, 易发生肝性脑病、肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎、上消化道出血等并发症, 预后差<sup>[1]</sup>。目前重型肝炎主要有 3 种治疗方法: 内科治疗、人工肝治疗和肝移植<sup>[7]</sup>。尽管支持疗法和监护技术不断进步, 单纯内科治疗病死率仍高达 60% ~ 80%<sup>[3]</sup>。肝移植疗效确切, 但其技术复杂, 且受费用昂贵、供肝紧张及需要终生服用免疫抑制剂等原因限制,



难以广泛应用<sup>[8]</sup>。人工肝是近年发展起来的肝脏体外支持技术,其原理是通过暂时和部分替代肝脏功能,为肝细胞再生创造条件和赢得时间,促进肝细胞自我修复,或者在肝功能损伤严重的情况下,通过人工肝治疗延长患者生存时间,从内科治疗过渡到肝移植。

人工肝的种类很多,包括生物型、非生物型及混合型人工肝<sup>[9]</sup>。目前,临床多采用的是非生物型人工肝技术,它包括血浆置换(PE)、生物透析治疗系统、MARS 等。对于人工肝治疗重型肝炎的疗效,国内外文献的报道不一致<sup>[10-12]</sup>。其原因之一是病例选择不同,另一个很重要的原因就是疗效的评价指标不同<sup>[13]</sup>。目前临床上多采用 DB、PTA 等作为人工肝疗效的评价指标。但是肝脏生理机能复杂,肝衰竭时各项指标和预后之间存在着复杂的联系,各项指标之间也可能存在着一定的联系<sup>[14]</sup>。因此,如何客观、全面评价人工肝疗效仍是目前亟待解决的问题。

肝脏是合成胆固醇的主要器官,血浆内胆固醇 60% ~ 80% 来自肝脏<sup>[5]</sup>。肝外物质合成胆固醇的量少,且很少进入血液,主要用于构成其本身生物膜。因此,血中胆固醇的水平能较好地反映肝脏的合成功能。

本研究分析了 MARS 治疗慢性乙型重型肝炎病程中 sTC 的变化情况。研究发现,入院后 4 周时 MARS 治疗组 57 例慢性乙型重型肝炎患者 sTC 均明显增加,与治疗前相比具有显著性差异( $t = 9.298, P < 0.01$ )。但重型肝炎晚期患者 MARS 治疗效果不理想,sTC 治疗前后比较无明显差异( $t = 1.397, P > 0.05$ );对照组 59 例重型肝炎患者治疗 4 周后 sTC 水平与入院时无显著性差异。但对照组的 33 例重型肝炎早期患者单纯内科治疗前后有显著性差异( $P < 0.05$ ),提示重型肝炎早期肝损害较轻,内科治疗也有较好的治疗效果。

本研究将 MARS 治疗组 57 例慢性乙型重型肝炎不同期患者按 4 周后治疗效果进一步分为有效和无效两组,对 MARS 治疗后不同疗效患者的 sTC 进行了比较。结果发现早期和中期有效组患者治疗后 sTC 均明显增加,与治疗前相比具有显著性差异( $t = 14.355, P < 0.01$ )。晚期有效组患者治疗前后 sTC 无明显差异( $t = 1.120, P > 0.05$ )。这种统计分析结果的原因可能是样本量较少所致。无效组患者 MARS 治疗前后 sTC 无显著性差异( $t = 0.870, P = 0.397$ ),提示治疗后 sTC 水平升高者疗效较好,反之疗效则差。

将所有慢性乙型重型肝炎患者(包括治疗组和对照组)治疗前 sTC 水平按 0.5 mmol/L 为组距分为 5 组,研究治疗前 sTC 水平与重型肝炎预后的关系。结果发现,治疗前 sTC 水平越低预后越差。治疗前 sTC < 1.0 mmol/L 者共 9 例,治疗均无效;治疗前  $1.0 \leq \text{sTC} < 1.5$  mmol/L 者 12 例,治疗后仅 3 例有效(25.0%);随着治疗前 sTC 水平的升高,治疗有效率逐渐增加。治疗前 sTC  $\geq 1.5$  mmol/L 者其有效率与 sTC < 1.0 mmol/L 者相比,差异均具有显著性( $P < 0.05$ )。治疗前 sTC  $\geq 2.5$  mmol/L 者其治疗有效率达到 71.4%。治疗前 sTC 水平与重型肝炎预后成明显的正相关,提示治疗前 sTC 是判断重型肝炎预后的一个敏感的指标。

本研究结果显示,MARS 人工肝治疗慢性乙型重型肝炎疗效确切,以重型肝炎早期治疗效果最好(89.3%)。MARS 治疗过程中 sTC 的变化能较好的反映肝功能的恢复情况,治疗前 sTC 水平与重型肝炎预后成明显的正相关。sTC 可作为判断 MARS 治疗重型肝炎疗效及重型肝炎预后预测的较好指标。

## 参 考 文 献

- 1 贾继东,庄辉. 中国慢性乙型肝炎治疗进展研讨会会议纪要. 中华肝脏病杂志, 2004,12:698-699.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志, 2001,19:56-62.
- 3 Bathgate AJ, Garden OJ, Forsythe JR, et al. The outcome of the first 165 orthotopic liver transplants in Scotland. Scott Med, 1999,44:9-10.
- 4 江元森,陈幼明,姚集鲁,等. 人工肝支持系统治疗重型肝炎的疗效评价. 中华内科杂志,1999,39:115-117.
- 5 Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. Crit Care Med, 2001,29:1386-1392.
- 6 王英杰,王宇明,何念海,等. 混和生物人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎. 中华传染病杂志,2002,29:14-16.
- 7 宋美君,任红. 乙型重型肝炎抗病毒治疗研究进展. 国际流行病学传染病学杂志,2006,33:55-57.
- 8 Keefe EB. Patient selection and listing policies for liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol, 1999,14 (Suppl):S42-47.
- 9 雷秉钧. 人工肝治疗的问题与对策. 中华肝脏病杂志,2006,9:685.
- 10 Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. JAMA, 2003,289:217-222.
- 11 Ellis AJ, Hughes RD, Nicholl D, et al. Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the Bio-Logic-DT. Int J Artif Organs, 1999,22:27-34.
- 12 Felldin M, Friman S, Backman L, et al. Treatment with the molecular absorbent recirculating system in patients with acute liver failure. Transplant Proc, 2003,35:822-823.
- 13 段钟平,郑素军. 人工肝技术的临床应用. 中华肝脏病杂志,2006,14:680-681.
- 14 谭淑燕,江元森,麦峻婷,等. 人工肝治疗慢性乙型重型肝炎预后影响因素 Logistic 回归分析. 广东医学,2006,27:979-980.

(收稿日期:2007-06-31)

(本文编辑:肖江)