

· 临床论著 ·

血浆置换治疗慢性乙型重型肝炎疗效评价及其影响因素

杜磊 王昌源 张立华 谭炳芹 朱宝焕

【摘要】 目的 探讨血浆置换(PE)治疗慢性乙型重型肝炎的治疗效果及其影响因素。**方法** 回顾性对比分析104例慢性乙型重型肝炎患者PE+药物(治疗组)与60例单纯药物治疗(对照组)治疗前后病情变化和疗效影响因素。**结果** 治疗组有效率为67.31%,明显高于对照组41.67%($P < 0.05$)。慢性乙型重型肝炎早、中、晚期患者PE治疗的有效率分别为86.21%、47.06%和33.33%($P < 0.01$);凝血酶原活动度(PTA)在30%~40%的患者疗效明显高于PTA低于20%和20%~30%的患者(P 均 < 0.01);年龄 < 50 岁患者PE治疗的有效率为78.78%(52/66)明显高于年龄 ≥ 50 岁患者的有效率47.37%(18/38)($P < 0.01$);肝硬化基础上发生的慢性乙型重型肝炎的治疗有效率(36.36%)明显低于非肝硬化基础上发生的慢性乙型重型肝炎有效率(81.69%),两组差异显著($P < 0.01$)。**结论** 血浆置换是慢性乙型重型肝炎安全有效的治疗方法。年龄 ≥ 50 岁、低凝血酶原活动度和肝硬化基础是PE治疗慢性乙型重型肝炎疗效的阴性预测因子。此外,PE治疗早晚和次数也是影响疗效的重要影响因素。

【关键词】 慢性乙型重型肝炎;血浆置换;疗效评价;影响因素

The efficacy and influential factors of plasma exchange for treatment of chronic hepatitis B gravis DU Lei, WANG Chang-yuan, ZHANG Li-hua, TAN Bing-qin, ZHU Bao-huan. Jinan Infectious Disease Hospital, School of Medicine, Shandong University, Jinan 250021, China

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

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and influential factors of plasma exchange (PE) for chronic hepatitis B gravis. **Methods** Retrospective and comparative analysis was carried out on changes of patients with chronic hepatitis B gravis before and after treatment and the influential factors to the efficacy. One hundred and four patients treated with a combined therapy of conventional medicines and PE were enrolled in the treatment group, while 60 patients treated with only conventional medicines were enrolled in the control group. **Results** The effective rate were 67.31% and 41.67% in the treatment group and control group, respectively ($P < 0.05$). The

作者单位:250021 济南市,山东大学医学院济南市传染病医院

通讯作者:王昌源,Email: wangcy5440@163.com

efficacy of PE treatment were 86.21%, 47.06% and 33.33% for patients with chronic hepatitis B gravis at early, midterm and advanced stages, respectively ($P < 0.01$). The lower the prothrombin activity (PTA) of the patients with, the lower the efficacy were. PE efficacy for patients < 50 years was higher than those ≥ 50 years (78.78% vs 47.37%, $P < 0.01$). PE for cases with cirrhosis before chronic hepatitis B gravis had lower effective rate than those without cirrhosis basis (36.36% vs 81.69%, $P < 0.01$). **Conclusions** PE is a safe and effective therapy for patients with chronic hepatitis B gravis. Patient ≥ 50 years, with lower PTA and cirrhosis basis are negative predicting factors to PE therapy. In addition, the starting time and times of implementation of PE have great influence on its efficacy as well.

【Key words】 Chronic hepatitis B gravis; Plasma exchange; Evaluation of efficacy; Influential factors

长期以来,慢性重型肝炎一直是严重威胁人类健康的临床难题之一,病情凶险,病死率较高^[1],临床尚缺乏满意的治疗手段。肝移植是目前治疗肝功能衰竭最有效和最终的方法,但因其技术条件要求高、肝源供应短缺及费用昂贵等使其不能广泛应用。近年来发展的人工肝支持系统(ALSS)通过暂时替代肝脏的部分解毒功能,净化血液和(或)补充营养物质,从而改善机体内环境,为肝细胞再生创造条件,受到广泛关注。其中,国内应用较多的ALSS是血浆置换(PE)。PE虽然在临床上应用较多,但国内外报道的疗效及其影响因素差异显著^[2,3]。我们通过回顾性对比分析2004年1月~2007年12月在济南市传染病医院住院的164例慢性乙型重型肝炎患者的临床资料,对PE治疗慢性乙型重型肝炎的疗效及影响因素进行了较全面的分析。

资料与方法

一、一般资料

所选病例为2004年1月~2007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104例,男82例,女22例,年龄17~69岁,平均 (44.44 ± 12.35) 岁。其中,早期患者58例(55.78%)、中期患者34例(32.69%)、晚期患者12例(11.53%)。对照组60例,男46例,女14例,年龄27~72岁,平均 (45.05 ± 10.99) 岁;其中,早期患者34例(56.67%)、中期患者20例(33.33%)、晚期患者6例(10.00%)。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^[4]。

二、方法

1. 治疗方案:对照组给予复方甘草酸二胺、水飞蓟素、白蛋白、乳果糖、奥美拉唑、Vit k1、酚磺乙胺及拉米夫定等综合内科治疗。治疗组在综合内科治疗基础上同时给予PE治疗。PE疗法采用日本KM-8900主机,血流速度80~120 ml/min,血浆分离速度为血流速度的25%~30%;血浆置换时间1.5~3 h;每次血浆

置换量为 2000 ~ 3000 ml; 根据患者病情、凝血酶原活动度及血小板情况调整低分子肝素(齐征)用量; 采用股静脉单针双腔导管作为血液通路; 治疗频次依病情而定, 间隔 2 ~ 4 天。每例治疗 2 ~ 7 次, 平均 3.88 次/人。

2. 检测方法: PE 治疗组患者治疗时均进行心电、血压监护, 观察治疗前后的临床症状、血常规、肝肾功能、凝血功能、血液生化指标的变化。对照组每 3 ~ 5 天重复检测上述指标。

3. 疗效判断: (1) 显效: 临床症状如乏力、纳差、腹胀等明显改善; 黄疸、腹水、出血倾向等明显减轻; 肝性脑病明显改善, 血清总胆红素(TBil)下降 30% ~ 50%, 凝血酶原活动度(PTA)提高 10% 以上; (2) 好转: 上述症状、体征及肝性脑病有所改善, TBil 下降 10% ~ 30%, PTA 提高 10% 以内; (3) 无效: 治疗后肝衰竭症状、体征及肝性脑病无变化或继续加重, TBil 虽下降, 但凝血酶原时间变化不大或继续延长^[5,6]。

4. 统计学处理: 计量资料用均数 ± 标准差表示, 均数比较用 *t* 检验。率的比较用 χ^2 检验。统计学显著性检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、临床症状及体征变化

治疗组 104 例患者经 PE 治疗后 82.69% (86/104) 患者精神明显好转, 乏力、纳差、腹胀及夜间睡眠改善, 腹水减少。症状改善多在治疗后 8 ~ 12 h 开始, 24 ~ 48 h 达到高峰, 72 ~ 96 h 后约 44% 患者症状会有所反弹。对照组 60 例患者单纯内科治疗后, 51.66% (31/60) 患者感自觉症状减轻。

二、临床转归

治疗组 104 例患者, PE 治疗共 403 次, 平均 3.88 次/人。治疗后治愈和好转共 70 例(有效率 67.31%), 死亡或病情恶化而自动出院 34 例(32.69%)。对照组 60 例患者, 经单纯综合内科治疗后好转 25 例(有效率 41.67%), 加重或自动出院 35 例(58.33%)。PE 治疗组有效率明显高于对照组($\chi^2 = 10.26, P < 0.05$)。

三、治疗组不良反应

PE 治疗组 104 例患者, 在 403 例次人工肝治疗过程中共发生 45 例次(11.17%)不良反应, 包括血浆过敏 4 例次, 表现为皮肤瘙痒、胸闷、荨麻疹等, 发热 6 例次, 低血压 2 例次, 经抗过敏等对症处理 0.5 ~ 2.0 h 缓解。其余还有头晕、恶心、血钾升高、置管处渗血等, 均未影响治疗。

四、肝肾功能及生化指标变化

治疗组肝肾功能明显改善, 谷丙转氨酶(ALT)、TBil、尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)均显著下降(P 均 < 0.001); 白蛋白(ALB)、总胆固醇(CHOL)、胆碱酯酶(CHE)和 PTA 明显上升(P 均 < 0.001)。对照组 ALT、TBil、CHE 和 ALB 治疗前后有明显差异(P 分别 < 0.001 、 < 0.05 、 < 0.01 和 < 0.001), 其余指标无明显差异($P > 0.05$), 详见表 1。

表1 两组治疗前后肝功能及生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)		TBil(μ mol/L)		ALB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	305.7 \pm 271.9	77.9 \pm 46.4	471.7 \pm 177.7	206.4 \pm 112.8	28.5 \pm 4.0	31.4 \pm 2.5
对照组	324.6 \pm 308.2	129.5 \pm 160.8	363.4 \pm 251.7	272.6 \pm 233.8	28.7 \pm 4.8	32.3 \pm 4.0
组别	CHOL(mmol/L)		CHE(U/L)		PTA(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	2.07 \pm 1.13	4.53 \pm 1.14	3427.3 \pm 853.3	4584.7 \pm 825.5	32.1 \pm 8.33	61.9 \pm 18.3
对照组	2.46 \pm 1.13	2.73 \pm 1.46	3114.0 \pm 957.0	4111.7 \pm 2488.8	43.7 \pm 21.5	47.1 \pm 21.6
组别	PLT($\times 10^9$ /L)		K ⁺ (mmol/L)		Na ⁺ (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	92.2 \pm 47.9	85.4 \pm 44.9	3.79 \pm 0.60	3.76 \pm 0.53	136.19 \pm 8.58	138.35 \pm 7.85
对照组	98.5 \pm 43.5	89.9 \pm 41.6	4.36 \pm 0.60	4.32 \pm 0.69	134.80 \pm 14.08	137.21 \pm 13.91
组别	BUN(mmol/L)		Cr(μ mol/L)			
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
治疗组	8.50 \pm 3.69	5.66 \pm 1.92	100.5 \pm 48.0	75.0 \pm 27.4		
对照组	6.88 \pm 4.11	6.77 \pm 3.83	77.7 \pm 37.1	88.9 \pm 62.9		

五、PE 治疗效果的影响因素

早、中、晚期慢性乙型重型肝炎 PE 治疗效果比较见表2;凝血酶原活动度与疗效的关系见表3;PE 治疗次数与疗效的关系见表4;年龄 <50 岁患者治疗有效率为 78.78%(52/66), ≥ 50 岁患者有效率为 47.37%(18/38), 两组差异有显著统计学意义($\chi^2 = 10.82, P < 0.01$);男性患者治疗有效率 67.07%(55/82), 女性患者有效率 68.18%(15/22)($P > 0.05$);肝硬化基础上发生的慢性乙型重型肝炎 33 例中 12 例有效(36.36%), 无肝硬化基础(即无明显肝炎发作史的 HBV 携带或慢性肝炎患者)而发生的重型肝炎治疗有效率为 81.69%(58/71), 两组差异有显著统计学意义($\chi^2 = 21.03, P < 0.01$)。

表2 早、中、晚期慢性乙型重型肝炎 PE 治疗效果比较

临床分期	例数(n)	有效例数	有效率(%)
早期	58	50	86.21
中期	34	16	47.06
晚期	12	4	33.33

注:早中期治疗效果比较 $\chi^2 = 22.81, P < 0.01$;早晚期比较 $\chi^2 = 12.91, P < 0.01$;中晚期比较 $\chi^2 = 0.68, P > 0.05$

表3 凝血酶原活动度与疗效

PTA(%)	例数(n)	有效数	有效率(%)
<20 ^a	12	3	25.00
20~30 ^b	32	17	53.13
30~40 ^c	60	50	83.33

注: $\chi^2_{ab} = 2.78, P > 0.05$; $\chi^2_{ac} = 14.64, P < 0.01$; $\chi^2_{bc} = 9.62, P < 0.01$

表4 PE 治疗次数与疗效

置换次数	例数(n)	有效例数	有效率(%)
2	18	7	38.89
3	35	27	77.14
4	26	22	84.61
5	14	8	57.14
6	9	5	55.56
7	2	1	50.00

讨 论

我国是病毒性肝炎高发区,尤其是乙型肝炎病毒感染率高,慢性化及重型患者较多。虽然慢性乙型重型肝炎不如急性或亚急性重型肝炎发展迅速,但在重型肝炎中所占比例高。此类患者虽经综合内科治疗,病死率仍高达70%~80%^[7],其防治研究是当前我国肝病学者关注热点。重型肝炎时,大量肝细胞炎症坏死导致严重肝功能障碍,体内内毒素、致病因子、氧自由基、前列腺素等蓄积;凝血因子、白蛋白等合成功能下降,引起内环境紊乱,导致相应的临床表现和严重并发症。血浆置换是目前临床应用较多的人工肝支持治疗方法之一,一方面可去除毒素,同时补充肝功能衰竭患者所缺乏的凝血因子、白蛋白、调理素等多种生物活性物质,以代替肝脏的部分生物合成功能,使患者的预后有所改善,其临床疗效逐步得到认可。

本研究回顾分析了164例慢性乙型重型肝炎患者的临床资料,其中治疗组104例共进行了403例次PE治疗,治疗后患者的症状均明显减轻,肝功能明显改善。PE治疗前后相比,ALT、TBil、BUN和Cr均明显下降,PTA、CHOL、CHE明显升高($P < 0.001$)。治疗组总有效率为67.31%,明显高于对照组41.67%($P < 0.05$)。在403例次PE治疗中仅发生45例次(11.17%)轻微不良反应,未影响继续治疗,提示该方法安全性较好。PE治疗可有效降低慢性乙型重型肝炎病死率,是治疗乙型重型肝炎的一种较安全有效的方法。

尽管PE治疗重型肝炎的疗效得到广泛认可,但疗效报道不一。原因是诸多因素可影响其治疗效果。重型肝炎患者的预后取决于肝细胞急性坏死的速度、程度和肝细胞再生修复的快慢及毒素和炎性介质对全身各脏器的毒性作用^[8]。患者的病情是动态变化的过程。在病情的哪个阶段进行PE治疗效果更好呢?本研究结果显示,PE治疗慢性乙型重型肝炎的疗效早期>中期>晚期(早期有效率与中、晚期相比 P 均 < 0.01),说明PE治疗越早效果越好。这是由于一旦病情发展到晚期,肝功能衰竭严重,患者肝脏解毒、代谢、生物转化功能极度低下,血浆中的毒性物质蓄积量大,许多肝细胞的损伤已经进入不可逆阶段,此时改善肝细胞环境已为时太晚。

PTA是诊断重型肝炎的重要指标,代表肝脏合成凝血因子的功能,在某种程度上反映了肝脏的贮备功能。PTA能准确反映肝脏的病理损害程度,与肝脏的病

理损害呈明显的负相关^[9]。本组资料提示治疗前 PTA 的高低直接影响 PE 的疗效,即治疗前 PTA 越低疗效越差,PTA 为 30% ~ 40% 的患者 PE 疗效高达 83.33%,明显高于 PTA 低于 20%(疗效 25.00%)和 20% ~ 30%(疗效 53.13%)的患者(P 均 <0.01)。

本研究显示,患者年龄越大,治疗有效率越低。50 岁以下患者有效率为 78.78%, ≥ 50 岁患者有效率为 47.37% ($P < 0.01$)。分析原因可能为随着年龄增长,机体各脏器功能逐渐衰退、肝细胞再生能力降低、机体免疫功能下降、并发症增多有关。但不同性别间的疗效差异无明显统计学意义($P > 0.05$)。研究还显示,4 次以内 PE 治疗有效率随治疗次数增加而递增,以后随着治疗次数的再增加,有效率不再递增,提示 PE 治疗次数在一定范围内与疗效呈正相关。如经 4 次治疗后,患者临床症状无明显改善,TBil 水平反弹,PTA、ALB 及 CHE 活力不回升并持续下降,提示病情危重,肝细胞再生能力极差,有条件者建议进行肝移植。血浆置换的疗效还与重型肝炎的发病基础有关,本组资料提示在肝硬化基础上的慢性乙型重型肝炎 PE 疗效低于非肝硬化基础上的疗效($P < 0.01$)。肝硬化患者肝脏基础差,肝细胞损伤严重,即使进行 PE 治疗改善机体内环境也很难逆转重型肝炎患者的肝衰竭状况。提示肝脏基础也是影响血浆置换的重要因素之一。

综上所述,血浆置换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(有效率 86.21%)。对临床症状的改善、黄疸的消退,存活率的提高均有肯定疗效,且不良反应小,安全性高。同时 PE 治疗慢性乙型重型肝炎的疗效与患者年龄、发病基础、凝血酶原活动度水平、PE 治疗开始的早晚及治疗次数等多种因素有关。因此,应把握治疗时机,优化治疗方案,进一步提高患者的存活率。

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 卢清. 人工肝治疗重型肝炎的现状与评价. 中华肝脏病杂志,2006,14: 686-687.
- 3 李兰娟. 人工肝临床应用若干进展. 中华肝脏病杂志,2005,13:844-845.
- 4 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志,2001,19:56-62.
- 5 施海燕,胡肖兵,李粤平,等. 不同类型人工肝支持治疗重型肝炎的临床观察. 实用医学杂志,2005,21:1913-1915.
- 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 李聪智,谭德明,侯周华,等. 人工肝支持系统治疗重型肝炎的效价比研究. 中国血液净化,2004,3:501-502.
- 8 甘建和,赵卫峰,徐杰,等. 血浆置换治疗慢性重型肝炎的疗效评估及影响因素分析. 透析与人工器官,2004,15:26-30.
- 9 刘华. 凝血酶原活动度与重型肝炎患者血浆置换疗效的关系. 临床肝胆病杂志,2007,23:132-133.

(收稿日期:2008-06-12)

(本文编辑:温少芳)

杜磊,王昌源,张立华,等. 血浆置换治疗慢性乙型重型肝炎疗效评价及其影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2009,3(2):181-186.