

### 【临床研究】

作者简介:汪 艳(1983-),女,湖北黄冈人,学士,主治医师,研究方向:感染性疾病。

ALB、TC、PTA 和 CHE 在观察组治疗后显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组治疗前血清肌酐 (SCr) 和血尿素氮 (BUN) 水平无显著差异 ( $P > 0.05$ )。两组治疗后 SCr 和 BUN 水平显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ )。两组治疗前 SCr 和 BUN 水平无显著差异 ( $P > 0.05$ )。两组治疗后 SCr 和 BUN 水平在观察组显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。年龄、临床分期、肝硬化和 PTA 是影响 PE 治疗慢性重症肝炎 B 的疗效因素 ( $P < 0.05$ )。结论 PE 是安全有效的慢性重症肝炎 B 的治疗方法, 可显著改善患者的肝肾功能。年龄、肝硬化、临床分期和 PTA 是影响 PE 治疗慢性重症肝炎 B 的疗效因素。

**Key words:** plasma exchange; chronic severe hepatitis B; liver function; renal function

慢性重型肝炎病情凶险, 病死率高, 严重威胁人类健康。目前, 肝移植是慢性重型肝炎最有效的治疗方法, 但由于肝源供应有限、技术要求高及费用较高等, 导致其不能广泛而有效地开展<sup>[1]</sup>。随着医疗技术的不断进步, 人工肝辅助系统 (artificial liver support system, ALSS) 逐渐应用于慢性重型肝炎的治疗。ALSS 作为代替肝脏解毒功能的临时系统, 在帮助机体净化血液的同时, 实现为机体补充营养物质的目的, 使已经紊乱的机体内环境得以改善, 进而帮助肝细胞再生, 从根本上改善患者的临床症状<sup>[2]</sup>。目前, ALSS 在国内应用较多的是血浆置换 (plasma exchange, PE), 但是其在临床疗效及其影响因素方面仍然存在较大的争议。本研究旨在探讨 PE 治疗慢性重型乙型肝炎的疗效及其影响因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 1 月至 2013 年 7 月黄冈市中心医院收治的慢性重型乙型肝炎患者 196 例, 根据患者和家属意愿及患者自身耐受状况分为观察组和对照组。观察组 124 例, 男 98 例, 女 26 例; 年龄 19 ~ 69 岁, 平均  $(45.13 \pm 12.27)$  岁; 临床分期: 早期 70 例, 中期 41 例, 晚期 13 例。对照组 72 例, 男 55 例, 女 17 例; 年龄 21 ~ 72 岁, 平均  $(45.77 \pm 13.39)$  岁; 临床分期: 早期 41 例, 中期 24 例, 晚期 7 例。2 组患者的性别、年龄及病情比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究通过医院伦理委员会批准, 所有患者和家属签订知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组患者给予常规综合内科治疗, 具体应用药物包括: 复方甘草酸二胺、白蛋白、乳果糖、奥美拉唑、维生素 K1、酚磺乙胺、拉米夫定等。观察组患者在对照组治疗基础上给予 PE 治疗<sup>[3]</sup>, 选用设备为 KM-8900 全自动血液净化仪 (日本 Kuraray 公司), 采用股静脉单针双腔导管作为血液通路, 血流速度为  $80 \sim 120 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 血浆分离速度控制在血流速度的 25% ~ 30%, 每次治疗时间为 1.5 ~ 3.0 h, 每次 PE 量为 2 000 ~ 3 000 mL; 治疗过程中根据患者病情、凝血酶原活性 (prothrombin activity, PTA) 及血

小板水平调整低分子肝素的用量; 治疗频次间隔 2 ~ 4 d, 每位患者治疗 2 ~ 7 次, 依患者病情而定。

**1.3 观察指标** 治疗前和治疗后 (全部 PE 治疗后) 抽取 2 组患者空腹清晨静脉血约 4 mL,  $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上清液, 应用美国 Beckman 公司生产的 AU680 全自动生物化学分析仪检测 2 组患者血清总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、白蛋白 (albumin, ALB)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及 PTA 水平。

**1.4 疗效评定标准** 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, 肝性脑病明显减轻, 血清 TBIL 下降 30% ~ 50%, PTA 提高 10% 以上; 好转: 上述症状、体征及肝性脑病有所改善, TBIL 下降 10% ~ 20%, PTA 提高 10% 以内; 无效: 治疗后肝衰竭症状、体征及肝性脑病无变化或进行性加重, TBIL 虽下降, 但凝血酶原时间变化不大或进行性延长<sup>[4]</sup>。有效 = 显效 + 好转。

**1.5 统计学处理** 全部数据均应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两两比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组患者临床疗效比较** 观察组患者治疗显效 39 例, 好转 65 例, 无效 20 例, 有效率为 83.87% (104/124); 对照组患者治疗显效 9 例, 好转 28 例, 无效 35 例, 有效率为 51.39% (37/72); 观察组患者治疗有效率显著高于对照组 ( $\chi^2 = 19.325, P < 0.05$ )。

**2.2 2 组患者肝功能比较** 结果见表 1。治疗前 2 组患者 ALT、TBIL、TC、ALB、PTA、CHE 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后观察组患者 ALT、TBIL 水平显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), TC、ALB、PTA、CHE 水平显著高于治疗前 ( $P < 0.05$ )。

治疗后对照组患者 ALT、TBIL 水平显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), ALB 水平显著高于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 对照组患者治疗前后 TC、PTA、CHE 水平比较差异

表 1 2 组患者肝功能比较

Tab.1 Comparison of liver function between the two groups							( $\bar{x} \pm s$ )
组别	n	ALT/(U · L <sup>-1</sup> )	TBIL/(μmol · L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol · L <sup>-1</sup> )	CHE/(U · L <sup>-1</sup> )	ALB/(g · L <sup>-1</sup> )	PTA/%
对照组	72						
		治疗前	309.5 ± 7.8	473.6 ± 10.8	2.1 ± 0.9	3 425.7 ± 89.7	27.6 ± 1.3
		治疗后	129.6 ± 16.5 <sup>a</sup>	274.7 ± 9.9 <sup>a</sup>	2.6 ± 0.6	3 514.6 ± 87.9	33.6 ± 1.6 <sup>a</sup>
观察组	124						
		治疗前	306.2 ± 28.9	473.2 ± 17.5	2.1 ± 1.2	3 425.8 ± 103.4	27.9 ± 2.7
		治疗后	78.4 ± 13.4 <sup>ab</sup>	205.3 ± 11.3 <sup>ab</sup>	4.8 ± 0.8 <sup>ab</sup>	4 586.8 ± 23.8 <sup>ab</sup>	37.4 ± 1.8 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者肾功能比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者 SCr、BUN 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组患者治疗后 SCr、BUN 水平显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 对照组患者治疗前后 SCr、BUN 水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后观察组患者 SCr、BUN 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

表 2 2 组患者肾功能比较

Tab.2 Comparison of renal function between the two groups				( $\bar{x} \pm s$ )
组别	n	SCr/(μmol · L <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol · L <sup>-1</sup> )	
对照组	72			
		治疗前	100.5 ± 9.6	8.5 ± 1.9
		治疗后	97.4 ± 6.9	7.8 ± 0.7
观察组	124			
		治疗前	100.7 ± 18.7	8.6 ± 2.4
		治疗后	75.3 ± 14.8 <sup>ab</sup>	5.7 ± 1.8 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 PE 治疗慢性重型乙型肝炎疗效的影响因素 结果见表 3。患者年龄、肝炎临床分期、肝硬化、PTA 是 PE 治疗慢性重型乙型肝炎疗效的影响因素 ( $P < 0.05$ )。

表 3 PE 治疗慢性重型乙型肝炎疗效的影响因素

Tab.3 Influencing factors for the effect of PE in the treatment of chronic severe hepatitis B				
影响因素	n	治疗效果		$\chi^2$
		无效/例(%)	有效/例(%)	
年龄				
	<50 岁	81	62(76.54)	19(23.46)
	≥50 岁	43	21(48.84)	22(51.16)
性别				
	男	98	66(67.07)	32(32.65)
	女	26	18(69.23)	8(30.77)
肝硬化				
	有	41	14(34.15)	27(65.85)
	无	83	68(81.93)	15(18.07)
临床分期				
	早期	70	60(85.71)	10(14.29)
	中期	41	20(48.78)	21(51.22)
	晚期	13	4(30.78)	9(69.23)
PTA				
	<20%	14	4(28.57)	10(71.43)
	20% ~ 30%	38	20(52.63)	18(47.37)
	31% ~ 40%	72	60(83.33)	12(16.67)

均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后观察组患者 ALT、TBIL 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), ALB、TC、PTA、CHE 水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

我国是病毒性肝炎高发国家,尤其是乙型病毒性肝炎<sup>[5-6]</sup>。大多数慢性重型乙型肝炎病情危重,即使经过系统的综合内科治疗,病死率仍可高达 70% ~ 80%<sup>[7]</sup>。因此,慢性重型乙型肝炎的防治成为目前肝病研究学者关注的重点。ALSS 是近年来治疗慢性重型乙型肝炎的有效措施,其中 PE 疗法因操作相对简单、更易接受等优势在临床上的应用越来越引起大家的重视。重型肝炎的病理学基础是肝细胞的炎性坏死,伴随疾病进展,逐渐出现严重肝功能障碍,肝脏失去解毒功能,导致机体蓄积大量有害物质如内毒素、致病因子、氧自由基等,同时机体一些必需因子如凝血因子及白蛋白等合成下降,内环境出现紊乱,进而引发机体出现相应的临床表现及并发症<sup>[8]</sup>。PE 在帮助机体清除有害物质蓄积的同时,能够为机体补充多种生物活性物质如凝血因子、白蛋白等,如此就在一定程度上替代了肝脏的生物合成功能,进而有助于改善患者的预后<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者治疗有效率显著高于对照组,观察组患者肝肾功能改善显著优于对照组;表明 PE 治疗慢性重型乙型肝炎能有效清除机体内蓄积的毒素、致病因子等有害物质,降低有害物质对肾脏的损伤作用;且 PE 能及时补充多种生物活性物质,在一定程度上替代肝脏治疗,降低肝脏负荷作用,改善肝脏功能,从而提高治疗效果。本研究结果显示,患者年龄、肝硬化、肝炎临床分期及 PTA 是影响 PE 治疗慢性重型乙型肝炎疗效的相关因素。患者年龄越大,肝功能越差,治疗效果越差。中晚期肝硬化患者肝功能较差,及时 PE 治疗也不能使失代偿肝脏细胞恢复正常,因此,治疗效果较差。PTA 在一定程度上可以反映肝功能,PTA 越低提示肝功能越差,治疗效果越不理想。

综上所述,PE 治疗慢性重型乙型肝炎安全有效,可显著改善慢性重型乙型肝炎患者的肝、肾功能

(下转第 1001 页)

ord,2010,40(6):743-750.

[20] ENTICOTT P G,BRADSHAW J L,IANSEK R,*et al.* Electrophysiological signs of supplementary motor area deficits in high-functioning autism but not Asperger syndrome; an examination of internally-cued movement-related potentials[J]. *Dev Med Child Neurol*,2009,51(10):787-791.

[21] RINEHART N J,TONGE B J,BRADSHAW J L,*et al.* Movement-related potentials in high-functioning autism and Asperger's disorder[J]. *Dev Med Child Neurol*,2006,48(4):272-277.

[22] MOSTOFISKY S H,POWELL S K,SIMMONDS D J,*et al.* Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance[J]. *Brain*,2009,132(Pt9):2413-2425.

[23] ENTICOTT P G,RINEHART N J,TONGE B J,*et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves movement-related cortical potentials in autism spectrum disorders[J]. *Brain Stimul*,2012,5(1):30-37.

[24] CHUGANI D C. Serotonin in autism and pediatric epilepsies[J]. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*,2004,10(2):112-116.

[25] GUR E,LERER B,DREMENCOV E,*et al.* Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain[J]. *Neuroreport*,2000,11(13):2925-2929.

[26] HUBER T J,SCHNEIDER U,ROLLNIK J. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*,2003,120(1):103-105.

[27] WU S W,GILBERT D L. Altered neurophysiologic response to intermittent theta burst stimulation in Tourette syndrome[J]. *Brain Stimulation*,2012,5(3):315-319.

[28] LIM M H,KIM H W,LEE K K,*et al.* Repeated transcranial magnetic stimulation in Tourette's syndrome[J]. *Eur Neuropsychopharm*,2009,19(Suppl 3):S680-S681.

[29] KWON H J,LIM W S,LIM M H,*et al.* 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome[J]. *Neurosci Lett*,2011,492(1):1-4.

[30] LE K,LIU L,SUN M,*et al.* Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months[J]. *J Clin Neurosci*,2013,20(2):257-262.

[31] VRY J,LINDER-LUCHT M,BERWECK S,*et al.* Altered cortical inhibitory function in children with spastic diplegia; a TMS study[J]. *Exp Brain Res*,2008,186(4):611-618.

[32] KESAR T M,SAWAKI L,BURDETTE J H,*et al.* Motor cortical functional geometry in cerebral palsy and its relationship to disability[J]. *Clin Neurophysiol*,2012,123(7):1383-1390.

[33] BENINI R,SHEVELL M I. Updates in the treatment of spasticity associated with cerebral palsy[J]. *Curr Treat Options Neurol*,2012,14(6):650-659.

[34] VALLE A C,DIONISIO K,PITSKEL N B,*et al.* Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity[J]. *Dev Med Child Neurol*,2007,49(7):534-538.

[35] GILICK B T,KRACH L E,FEYMA T,*et al.* Primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and constraint-induced movement therapy in pediatric hemiparesis; a randomized controlled trial[J]. *Dev Med Child Neurol*,2014,56(1):44-52.

[36] GARVEY M A,KACZYNSKI K J,BECKER D A,*et al.* Subjective reactions of children to single-pulse transcranial magnetic Stimulation[J]. *J Child Neurol*,2001,16(12):891-894.

[37] GILBERT D L,GARVEY M A,BANSAL A S,*et al.* Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk[J]. *Clin Neurophysiol*,2004,115(8):1730-1739.

[38] GILBERT D L,SALLEE F R,ZHANG J,*et al.* TMS evoked cortical inhibition: a consistent marker of ADHD scores in Tourette syndrome[J]. *Biol Psychiatry*,2005,57(12):1597-1600.

( 本文编辑:徐刚珍)

( 上接第 995 页)

能;患者年龄、肝硬化、肝炎临床分期及 PTA 是影响 PE 治疗慢性重型乙型肝炎疗效的相关因素。

参考文献:

[1] 姚立鹏,胡爱荣,蒋素文,等. 核苷(酸)类似物治疗慢性重型乙型肝炎近期预后多因素分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2015,25(1):58-62.

[2] 程刚,江应安,武渝忠. 内科综合基础治疗联合中医辨证施治慢性乙型重型肝炎疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2015,25(4):242-243.

[3] 方明霞,齐蕾. 血浆置换治疗慢性乙型肝炎肝衰竭临床疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(3):292-293.

[4] 曾映荷. 人工肝血浆置换联合恩替卡韦治疗慢性乙型重型肝

炎 45 例[J]. 中西医结合肝病杂志,2014,24(4):243-244.

[5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南:2010 年版[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.

[6] 李亚萍,张俊林. 复方甘草酸苷治疗慢性重型乙型肝炎的疗效和安全性[J]. 新乡医学院学报,2016,33(1):45-47.

[7] 晏泽辉,王宇明,汤勃,等. 异甘草酸镁联合核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的荟萃分析[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22(2):108-112.

[8] 杨律,范明亮,许沉龙. 血清中免疫球蛋白白检验在乙型肝炎诊治中的意义[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(22):5110-5111.

[9] 高萌,傅云峰,张亚男,等. 重症肝炎患者血浆置换治疗的临床疗效观察[J]. 中国输血杂志,2016,29(1):64-67.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)