

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.013

双重血浆分子吸附系统联合恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭临床观察*

常莉, 周平[△], 宋孟龙

(四川省医学科学院·四川省人民医院, 四川 成都 610072)

摘要:目的 观察恩替卡韦联合双重血浆分子吸附系统治疗乙型肝炎(简称乙肝)病毒相关慢加急性肝功能衰竭的临床疗效。方法 选取医院2015年1月至2017年6月收治的确诊为乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭的住院患者80例,按随机数字表法分为药物组和联合组,各40例。药物组患者给予常规治疗和恩替卡韦治疗,联合组患者则在药物组的治疗基础上给予双重血浆分子吸附系统进行血浆吸附治疗。结果 联合组总有效率为87.50%,明显高于药物组的67.50% ($P < 0.05$);治疗后,联合组患者外周血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素4(IL-4)水平明显低于药物组 ($P < 0.05$),联合组患者肝功能指标、免疫功能改善情况均优于药物组 ($P < 0.05$)。结论 双重血浆分子吸附系统联合恩替卡韦治疗乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭的临床疗效显著,值得临床推广。

关键词:恩替卡韦;双重血浆分子吸附系统;乙型肝炎病毒;慢加急性肝功能衰竭;临床疗效

中图分类号:R969.3;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)16-0040-03

Clinical Observation on Double Plasma Molecular Adsorption System Combined with Entecavir in Treating Hepatitis B Virus - Associated Acute - on - Chronic Liver Failure

Chang Li, Zhou Ping, Song Menglong

(Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of double plasma molecular adsorption system (DPMAS) combined with entecavir in the treatment of hepatitis B virus - related acute - on - chronic liver failure (ACLF). **Methods** Totally 80 hospitalized patients with chronic hepatitis B virus - associated ACLF admitted to our hospital from January 2015 to June 2017 were selected and divided into the drug group and the combination group according to the random number table method, 40 cases in each group. The drug group was given conventional treatment and entecavir, on this basis, the combination group was given DPMAS. **Results** The total effective rate of the combination group was 87.50%, which was significantly higher than 67.50% of the drug group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and IL-4 in peripheral blood of the combination group were significantly lower than those of the drug group ($P < 0.05$). The improvement of liver function and immunologic function in the combination group was better than that in the drug group ($P < 0.05$). **Conclusion** DPMAS combined with entecavir has significant clinical effect in the treatment of hepatitis B virus - associated ACLF, which is worthy of clinical promotion.

Key words: entecavir; dual plasma molecular adsorption system; hepatitis B; acute - on - chronic liver failure; clinical effect

慢性乙型肝炎(简称乙肝)是导致急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的主要病因。乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭是指在慢性乙肝的基础上,大量乙肝病毒(HBV)介导的机体免疫功能亢进导致的肝脏损伤疾病^[1]。研究发现,快速抑制患者体内HBV复制可迅速改善病情,是降低患者病死率的关键^[2]。恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物,具有快速抑制病毒复制、低耐药发生率等优点,可增加患者长期生存率^[3],但对慢性乙肝发展为ALF的疗效仍不满意。随着人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)技术的发展,双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)的出现,为提高ALF的抢救成功率提供了途

径^[4]。本研究观察了双重血浆分子吸附系统联合恩替卡韦治疗乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:均确诊为乙肝病毒相关早中期慢加急性肝衰竭^[5];凝血功能良好;患者或患者家属签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会同意。

排除标准:重叠感染,丙型、丁型或其他类型肝炎;恶性肿瘤、血液系统疾病;肺结核等其他肺部疾病;对本研究所用药物禁忌或对核苷类药物过敏;妊娠或哺乳期妇女;有明显出血倾向。

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[150227]。

第一作者:常莉,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为呼吸科疾病及中毒等急危重症的救治,(电子信箱)muna15238@163.com。

[△]通信作者:周平,主任医师,研究方向为脓毒症、急性中毒、多脏器功能不全的诊治,(电子信箱)zp_319@163.com。

病例选择与分组:选取我院2015年1月至2017年6月收治的乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭住院患者80例,按随机数字表法分为药物组与联合组,各40例,剔除中途转院、因各种原因未能完成治疗或中途退出研究以及死亡的案例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
药物组	28/12	45.58 ± 18.87	7.07 ± 3.22
联合组	27/13	47.39 ± 14.80	7.23 ± 3.68
χ^2/t 值	0.058	0.477	0.207
P 值	0.809	0.635	0.837

1.2 方法

两组患者均给予密切的生命体征监测、保肝、退黄、降酶,维持水电及酸碱平衡,冰冻新鲜血浆、冷沉淀等血液制品输注,营养支持治疗,但不给予糖皮质激素。药物组患者给予恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237,规格为每片0.5g)0.5mg/次,1次/日口服治疗。联合组患者在药物组基础上加用双重血浆分子吸附系统(fresenius Multiliftrate血滤机与fresenius P2血浆分离器,HA330-Ⅱ中性大孔树脂吸附剂,珠海健帆生物科技股份有限公司),BS330胆红素吸附剂(珠海健帆生物科技股份有限公司)进行血浆吸附治疗。主要操作步骤:将上述材料组装好,用肝素盐水(0.9%氯化钠注射液3000mL+肝素100mg)充分预冲管路,准备吸附器、灌流器。采用Seldinger法建立股静脉体外血液循环通路,缓慢调节血液泵流速至90~150mL/min,并根据压力监测适度追加肝素,吸附血浆量为2500~4500mL,治疗时长根据患者实际情况设定为2~3h,每周2~3次。两组患者均连续治疗4周。

表3 两组患者肝功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=40$)

组别	ALT(U/L)		DBil(μ mol/L)		TBil(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	204.67 ± 21.47	98.16 ± 11.58	233.60 ± 20.85	149.23 ± 17.14	396.57 ± 64.40	127.91 ± 24.20
联合组	201.59 ± 35.46	62.26 ± 9.85	231.20 ± 25.47	115.28 ± 20.50	394.81 ± 60.78	87.91 ± 15.29
t 值	0.470	14.935	0.461	8.035	0.126	8.838
P 值	0.640	0.000	0.646	0.000	0.900	0.000

表4 两组患者外周血炎症因子及T细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=40$)

组别	TNF- α (μ g/mL)		IL-4(μ g/mL)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	482.58 ± 151.59	270.92 ± 54.87	0.64 ± 0.18	0.57 ± 0.09	27.89 ± 4.12	32.31 ± 4.20	36.89 ± 6.30	31.19 ± 4.87	0.81 ± 0.13	1.09 ± 0.21
联合组	473.68 ± 127.45	195.86 ± 60.87	0.66 ± 0.14	0.41 ± 0.05	26.76 ± 4.21	35.43 ± 4.22	35.78 ± 6.23	28.26 ± 4.40	0.78 ± 0.10	1.24 ± 0.28
t 值	0.301	5.793	0.555	9.829	1.213	3.314	0.792	2.823	1.157	2.711
P 值	0.764	0.000	0.580	0.000	0.229	0.001	0.431	0.006	0.251	0.008

1.3 观察指标与疗效判定标准

血液指标检测:所有患者均于入院时、研究结束时抽取静脉血15mL,检测外周血中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、结合胆红素(DBil),血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素4(IL-4)水平以及T淋巴细胞指标(CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺)。

临床疗效:治疗4周后根据患者临床症状以及外周血TBil水平评定。显效为患者临床症状消失, TBil水平下降程度 $\geq 50\%$;有效为患者临床症状明显改善, TBil水平下降程度 $\geq 30\%$;无效为患者临床症状无改变甚至恶化, TBil水平下降程度未满足上述要求。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

3 讨论

慢加急性肝衰竭临床病死率为50%~70%,主要诱因因为病毒性肝炎,其中以乙肝最为常见^[6]。HBA感染人体后除发生原发性免疫损害外,还可进一步诱导TNF- α 及其他炎性介质为介导的免疫失衡损伤机体,其中TNF- α 可由巨噬细胞分泌并与相应受体结合后,通过Fas途径激活肝细胞的凋亡程序,促进肝细胞大片坏死^[7]。IL-4作为Th₂细胞分泌可调节下游多种炎症

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=40$]

组别	显效	好转	无效	总有效
药物组	11(27.50)	16(40.00)	13(32.50)	27(67.50)
联合组	15(37.50)	20(50.00)	5(12.50)	35(87.50)*

注:与药物组比较 $\chi^2=4.588$, $*P=0.032$ 。

因子分泌的炎性介质,在机体启动的各途径免疫反应中起到关键作用^[8],并在 mRNA 与蛋白水平呈现时间剂量依赖性抑制脂多糖诱导的外周血单核细胞 IL-1 的表达水平^[9]。IL-4 与 TNF- α 水平持续升高,进一步加大肝坏死面积,增加患者死亡风险^[10]。本研究中,两组患者治疗后外周血中 TNF- α 和 IL-4 水平均有所下降,说明采用恩替卡韦联合常规治疗可有效降低患者体内炎症反应水平。联合应用双重血浆分子吸附系统进行血液吸附干预后,患者外周血中炎症因子水平下降更明显,且 CD₄⁺ 及 CD₄⁺/CD₈⁺ 上升,CD₈⁺ 下降,联合组患者免疫功能改善情况优于药物组,说明双重血浆分析吸附治疗可有效清除炎性介质,并提高凝血酶原活动度,改善肝脏功能。治疗后,两组患者 ALT, TBil, DBil 均明显下降,而联合组患者肝功能指标改善程度明显优于药物组,说明双重血浆分子吸附治疗可通过新型胆红素吸附柱与血流灌流器两种不同的吸附树脂柱同时吸附血浆分子,增加对患者外周血中胆红素的清除速率,明显改善患者的肝功能^[11]。

恩替卡韦治疗乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭的临床效果明显优于拉米夫定,且长期应用可有效改善患者的生存质量,提高患者 3 年存活率^[12]。恩替卡韦进入体内后,可在磷酸激酶的作用下形成活性的三磷酸化合物,并通过碱基引导(base priming)、从 mRNA 前体反转录成负链以及 HBV DNA 正链合成 3 条途径抑制 HBV 逆转录酶活性^[13]。Zhang 等^[14]的临床疗效观察显示,拉米夫定联合恩替卡韦显著降低了 HBV DNA 水平,降低了 CTP 和终末期肝病模型(MELD)评分,认为恩替卡韦通过快速抑制病毒复制、提高机体免疫应答效率改善了患者的长期存活率。本研究结果显示,联合组总有效率明显高于药物组,说明在药物治疗的同时给予血浆吸附,可有效提高临床疗效。吴海鹰等^[15]应用双重血浆分子吸附系统治疗毒蕈中毒急性肝功能损伤的患者,发现连续治疗 7 d 后患者体内过度反应的炎症反应得到改善,单核细胞抗原呈递能力增强,双重血浆分子吸附可有效清除患者体内的各种毒素,稳定机体内稳态并有效防止器官功能障碍综合征的发生。吴蓓等^[16]的研究发现,应用双重血浆分子吸附系统治疗乙肝慢加急性肝衰竭,可有效改善患者血清 T 细胞亚型分布,调整体内免疫状态,从而提高生存率。

综上所述,双重血浆分子吸附系统联合恩替卡韦治

体内 HBV 复制对机体造成损伤的同时,加快体内各类毒素等的清除速率,达到标本同治的效果。

参考文献:

- [1] Chen EQ, Zeng F, Zhou LY, et al. Early warning and clinical outcome prediction of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(42):11964-11973.
- [2] Ha JM, Sohn W, Cho JY, et al. Static and dynamic prognostic factors for hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Mol Hepatol, 2015, 21(3):232-241.
- [3] 张大维. 恩替卡韦治疗乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(2):135-136.
- [4] 秦淑琴, 曹群, 孙亚男. 双重血浆分子吸附系统治疗重症肝损伤的护理[J]. 首都食品与医药, 2016, 10(12):73-74.
- [5] 中华医学会感染学分会肝功能衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝功能衰竭诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(6):422-425.
- [6] He Y, Jin L, Wang J, et al. Mechanisms of fibrosis in acute liver failure[J]. Liver Int, 2015, 35(7):1877-1885.
- [7] Wu FL, Shi KQ, Chen YP, et al. Scoring systems predict the prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure: an evidence-based review[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8(6):623-632.
- [8] Oketani M, Uto H, Ido A, et al. Management of hepatitis B virus-related acute liver failure[J]. Clin J Gastroenterol, 2014, 7(1):19-26.
- [9] 周芸. 双重血浆分子吸附系统治疗早期肝衰竭的疗效及护理[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(24):3590-3592.
- [10] 黄雄立, 张云. 乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭严重程度评估的预后评分系统建立[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(11):2533-2534.
- [11] 王锋, 郝江春, 刘丽红, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗亚急性肝功能衰竭患者 1 例[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(E02):254.
- [12] 陈利. 恩替卡韦治疗乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭的临床分析[J]. 中外医学研究, 2017, 15(27):62-63.
- [13] 袁立. 拉米夫定与恩替卡韦对比治疗乙肝病毒所致慢加急性肝功能衰竭的效果[J]. 中外医疗, 2015, 34(12):107-108.
- [14] Zhang Y, Hu XY, Zhong S, et al. Entecavir vs lamivudine therapy for naive patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16):4745-4752.
- [15] 吴海鹰, 杨风, 王锦, 等. 双重血浆分子吸附对毒蕈中毒急性肝功能损伤的作用及机制研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(11):988-992.
- [16] 吴蓓, 朱丽, 段萌. 双重血浆分子吸附系统治疗乙肝慢加急性肝衰竭患者疗效及其对 T 淋巴细胞亚型的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(6):584-587.

(收稿日期:2018-02-26)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

疗乙肝病毒相关慢加急性肝功能衰竭,可在有效提高临床疗效,抑制