

827次血浆置换治疗慢性重型乙肝的不良反应观察

胡肖兵,高洪波,廖明儿,何敏茹(广州市第八人民医院重症肝病科,广州 510060)

摘要:目的 通过对慢重肝(乙型)患者进行血浆置换治疗,观察其对慢重肝患者的影响,探寻降低不良影响的对策。方法 治疗组 276例慢重肝(乙型)患者,共进行 827次血浆置换治疗,观察治疗前后血常规、肝功能、凝血指标、血氨、血气分析等指标的变化,治疗过程及治疗后患者的反应等,并针对不良影响给予不同的相应处理,观察不同处理的效果差异。结果 可观察到过敏、胃肠道反应、心血管系统、中枢神经系统、神经肌肉系统、血液系统,以及创口渗血、电解质及酸碱平衡紊乱等不良反应,但同时,这些不良反应具有可预防性及通过支持治疗后的可恢复性。结论 血浆置换应用于慢重肝的救治,对患者的多方面会有一定的影响,应做好相应的预防及术后支持治疗,避免或降低不良反应的发生。

关键词:血浆置换;不良反应;慢重肝

中图分类号: R575.1; R457; R512.62

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2008)03-0265-04

Observation of Adverse Reactions Happening in 827 Times Plasma Exchange for Treatment of Chronic Severe Hepatitis B

HU Xiao-bing, GAO Hong-bo, LIAO Ming-er, HE Min-ru (Guangzhou No. 8 People's Hospital, Guangzhou 510060, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Chronic severe hepatitis (B) patients were treated using plasma exchange to observe the results of treatment and explore the counterplans of decreasing adverse reactions. **METHODS** Treatment group had 276 cases chronic severe hepatitis patients who received 827 times plasma exchanges. Changes of indexes including blood routine, liver function, coagulation marker, blood ammonia, blood gas analysis were detected before and after the treatment. Treatment course and reactions happening after the treatment were observed. Adverse reactions were dealt with different methods and the results were observed according to corresponding methods. **RESULTS** Adverse reactions such as allergic reaction, gastro-intestinal tract reaction, cardiovascular system reaction, center nervous system reaction, neuro-muscular system reaction, hematological system reaction, blood oozing, acid-base and electrolytic disturbance were observed, but these adverse reactions could be prevented and recovered through support therapy. **CONCLUSION** Plasma exchange had certain influence on treating chronic severe hepatitis from many aspects. Prevention and support therapy should be taken to avoid or decrease adverse reactions.

KEY WORDS: plasma exchange; adverse reaction; chronic severe hepatitis

血浆置换是非生物型人工肝支持治疗中最常用的方法^[1]。我们于 2001 年 1 月至 2007 年 5 月,在药物综合治疗的基础上,对 276 例慢重肝(乙型)患者,进行了 827 次单纯血浆置换治疗。对其中出现的不良反应进行了观察,并进行相应的处理,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例资料

1.1.1 病例选择 根据 2000 年全国病毒性肝炎学术会议制定的病毒性肝炎防治方案标准^[2],选择符合病毒性肝炎乙型慢性(重型)诊断的病例。

1.1.2 病例分组 本院 2001 年 1 月至 2007 年 5 月住院的 276 例符合入组条件的患者,在知悉治疗的风险后,签署知情同意书。根据总胆红素水平(TB)决定血浆置换的量, TB: 250 ~ 500 $\mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 置换 2 000 mL, 500 ~ 750 $\mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$

置换 2500 mL, 750 $\mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上置换 3 000 mL。最少的 1 次治疗,最多的进行了 18 次,平均 3.5 次,通常 2 次/周,共 3 ~ 4 次治疗为一疗程。男 227 例,女 49 例,年龄 21 ~ 69 岁(平均 35 岁)。

1.2 治疗方法

1.2.1 内科综合治疗 根据病情给予卧床休息,心电监护,吸氧,特殊饮食或肠道营养、维生素、氨基酸等能量补充,护肝及促进肝细胞生长,肠道菌群调整,抗生素抗感染,祛氨、脱水,补充凝血物质等治疗。

1.2.2 血浆置换治疗 治疗时,置患者于具有持续空气消毒和室温控制的人工肝治疗室内。予持续中、低流量吸氧和心电监护。行股静脉单腔管插管及肘部静脉 17 号内瘘穿刺建立引-回血血管通道。使用瑞典 Gambro 公司 AK100 血透机及美国 Baxter 公司 Flo-Gard 6201 输液泵。一次性使用

Gambro公司 PF2000N血浆分离器。按使用说明冲洗血浆分离器、管路等。血浆分离器上端旁路连接血透机的压力探头,下端旁路连接输血管到废血浆收集袋,输入的血浆用输血管经输液泵输注到静脉回路的静脉壶上。治疗时血流量设为 $100\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,废血浆排放及新鲜血浆输入速度控制在 $1\ 500\sim 2\ 000\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ 。血浆分离器膜外区压力维持正压。抗凝剂使用低分子肝素(速避凝),剂量则根据患者的凝血功能状况,一次性静脉给予 $0.2\sim 0.3\text{ mL}$ 。

1.3 观察项目

治疗过程及治疗后患者的不适反应,不良体征;每次治疗前后检测血常规、肝功能、血凝指标、血氨、水电解质及酸碱平衡指标等;治疗过程及治疗后 24 h 观察体温、心率、心律、呼吸、血压、血氧饱和度等。

1.4 统计方法

应用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析处理,选用卡方检验及 *t* 检验。

2 结果

2.1 对过敏反应的观察

2.1.1 血浆置换过敏反应的表现 827 次治疗中,共出现 216 次过敏反应,总体发生率为 26.12%。在发生过敏反应的病例中,皮肤瘙痒 216 次(100%);荨麻疹 173 次(80.09%);畏寒 118 次(54.63%);发热 102 次(47.22%);严重的出现过敏性休克,共 3 例(1.39%)。

2.1.2 置换量与过敏反应发生的关系 置换量在 $2\ 000\text{ mL}$ 的共 362 次,出现过敏反应 64 次(17.68%)。置换量在 $2\ 500\text{ mL}$ 的共 296 次,出现过敏反应 73 次(24.66%)。置换量在 $3\ 000\text{ mL}$ 的共 169 次,出现过敏反应 79 次(46.75%),3 例过敏性休克发生于此治疗组,且均于置换至 $2\ 500\sim 3\ 000\text{ mL}$ 时发生。3 种不同置换量发生的过敏反应,经 3×2 表资料的卡方检验,具有显著差异($\chi^2=4.51, P<0.01$)。

2.1.3 抗过敏方法与过敏反应发生的关系 方法一:治疗前予地塞米松 5 mg ,置换至 500 mL 时,予 10%葡萄糖酸钙 10 mL ,以后每 500 mL 轮换使用地塞米松 5 mg ,10%葡萄糖酸钙 10 mL ,地塞米松总量在 $10\sim 15\text{ mg}$,10%葡萄糖酸钙总量在 $20\sim 30\text{ mL}$ 。共治疗 360 次,出现过敏 67 次(18.61%)。方法二:治疗前予地塞米松 10 mg ,置换至 $1\ 000\text{ mL}$ 时,予 10%葡萄糖酸钙 10 mL ,置换至 $2\ 000\text{ mL}$ 时,予地塞米松 10 mg ,若过敏发生,追加 10%葡萄糖酸钙。共治疗 254 次,出现过敏 73 次(28.74%)。经卡方检验,具有显著差异($\chi^2=8.11, P<0.01$)。

2.1.4 抗过敏方法与不良反应发生的关系

上述抗过敏方法一,治疗后出现呃逆 165 次(45.83%),顽固性呃逆 76 次(21.11%)。上述抗过敏方法二,治疗后出现呃逆 91 次(35.83%),顽固性呃逆 28 次(11.02%)。两种方法经卡方检验,具有显著差异($\chi^2=23.97, P<0.01$)。抗过敏方法三,治疗前予地塞米松 10 mg ,置换至 $1\ 000\text{ mL}$ 时,予 10%葡萄糖酸钙 10 mL ,置换至 $2\ 000\text{ mL}$ 时,肌注异丙嗪 12.5 mg ,若过敏发生,酌情予异丙嗪 12.5 mg ,或 10%葡萄糖

酸钙 10 mL ,或地塞米松 $5\sim 10\text{ mg}$ 。共治疗 213 次,治疗后出现困倦 92 次(43.19%),思睡 31 次(14.55%),诱发肝性脑病 1 次(0.47%)。

2.2 对胃肠道反应的观察

827 次治疗中,患者出现恶心 83 次(10.04%),呕吐 46 次(5.56%),腹痛 51 次(6.17%),腹泻 28 次(3.39%),术后出现呃逆 439 次(53.08%)。

2.3 对心血管系统的观察

827 次治疗中,患者出现心悸 72 次(8.71%),胸闷 77 次(9.31%),气促 54 次(6.53%),一过性低血压(不包括 3 次过敏性休克)61 次(7.40%)。一过性低血压均发生在上机 30 min 内,收缩压下降($16.80\pm 4.26\text{ mmHg}$),舒张压下降($9.70\pm 5.19\text{ mmHg}$)。

2.4 对中枢神经系统的观察

2.4.1 血氨值的变化 827 次治疗,血氨值在治疗前后均在正常值范围内的有 192 次。治疗前高于正常值,治疗后下降的有 416 次,前、后血氨值分别为(147.25 ± 57.61) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, (111.43 ± 65.42) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,有差异($T=8.38, P<0.01$)。治疗前高于正常值,治疗后上升的有 219 次,前、后血氨值分别为(128.86 ± 64.73) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, (152.27 ± 43.65) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,有差异($T=4.44, P<0.01$)。

2.4.2 新鲜冰冻血浆(每袋 200 mL) 37°C 解冻后,每袋抽取 $5\sim 10\text{ mL}$ 送检,检测血氨值,共检测 30 袋,其中 10 份高于正常值,最低 $74\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,最高 $160\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,均数及标准差为(120.75 ± 28.63) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.4.3 827 次治疗中,出现头晕 35 次(4.23%)。治疗后出现球结膜水肿 7 次(0.85%),球结膜水肿伴肝性脑病 3 次(0.36%)。

2.5 对神经肌肉系统的观察

827 次治疗中,患者出现口周麻木感 91 次(11.00%),肢体肌肉抽搐 59 次(7.13%),视力模糊 43 次(5.20%)。

2.6 对肝功能指标不良影响的观察

2.6.1 球蛋白的变化 827 次治疗中,血球蛋白均有不同程度的下降,治疗前后分别为(30.10 ± 4.18) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, (27.00 ± 3.77) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,有差异($T=15.84, P<0.01$)。

2.6.2 在 827 治疗中,有 32 次在治疗前后检测了免疫抗体指标(血 IgG, IgM, IgA),其中 IgG 和 IgM 有减少,但无统计学意义。IgA 治疗前后分别为(2.48 ± 1.44), (1.68 ± 1.13),有差异($T=2.47, P<0.05$)。

2.7 对血液系统的观察

2.7.1 对红细胞及血色素的影响 827 次治疗前后检测血 RBC 分别为(361.52 ± 103.71) $\times 10^{12}/\text{L}$, (347.66 ± 91.58) $\times 10^{12}/\text{L}$,有差异($T=2.88, P<0.01$)。血 Hb 分别为(11.29 ± 2.57), (10.75 ± 2.98) $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,有差异($T=3.95, P<0.01$)。

2.7.2 对血小板的影响 827 次治疗前后检测血 plt 分别为 $92.40\pm 20.13\times 10^9/\text{L}$, $83.61\pm 22.38\times 10^9/\text{L}$,有差异($T=8.40, P<0.01$)。

2.8 对电解质与酸碱平衡的观察

827次治疗中,治疗前后均检测血气分析,结果前后对照无差异。另外,设立了5个观察组,每组各30次,分别在治疗后2,4,6,8,10 h再测血气分析,对比治疗前结果,发现治疗后4,6,8 h血 K^+ 降低,碱剩余及 HCO_3^- 升高,有差异。但同时间的pH值变化无差异。

2.9 对创口渗血的观察

2.9.1 827次治疗中有605次是股静脉单腔管引血插管于术后即拔管不留置的,拔管后以棉纱按压创口60~120 min,观察24 h创口渗血情况,发现有83次创口少量渗血情况出现。发生率为13.72%。

2.9.2 观察出现创口渗血的患者PT,PTA,INR,APTT,Fib(血纤维蛋白原)、plt(血小板)等凝血指标,发现均为 $plt < 50 \times 10^9/L$ 、 $Fib < 0.5 g \cdot L^{-1}$ 。

2.10 对丙肝感染的追踪观察

59例曾进行血浆置换治疗的患者,治愈或好转出院后,3~6个月内接受丙肝抗体检测,均为阴性。

3 讨论

血浆置换技术已广泛应用于多种疾病的治疗^[3],但用于治疗肝衰竭,属较新的尝试,且较多的是对其救治效果的观察,远未成熟。本组研究,在大样本的基础上,对其可观察的短期不良反应进行统计分析,并尝试解决方法。

血浆置换过敏反应总体发生率为26.12%,以皮肤瘙痒、荨麻疹、畏寒、发热为主要表现,但严重的可出现过敏性休克。随着置换量的增大,过敏发生率相应增高,当置换量达3 000 mL时,严重过敏反应的风险明显增大。建议一次治疗以2 000~2 500 mL为宜,若治疗效果不满意,可酌情增加治疗次数或置换后加做血浆吸附。治疗过程,3种抗过敏方案,综合效果及抗过敏药物不良的反应,当置换量在2 000~2 500 mL时,推荐方法一,但需注意处理术后呃逆等不良反应。抗过敏药物中,非必要时,建议不选用异丙嗪等可能引起大脑皮层抑制的药物以避免可能诱发的肝性脑病。不主张把新鲜血浆灌注至2~3 L输液袋后再置换,建议以每袋100~200 mL血浆,缓慢置换,一旦过敏,可马上撤换。

胃肠道反应中,可出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等不良反应。

对心血管系统的不良影响,表现在心悸、胸闷、气促以及治疗初段血压下降等,但均呈一过性表现,一般不需特殊处理,或暂时减慢引血流速,可逐渐缓解。

血浆置换可应用于治疗肝性脑病^[4],其机制与降低血氨、调整血氨基酸比例、清除部分假性神经递质等相关^[5]。本项研究除观察到可降低血氨,有利于救治肝性脑病外,却也观察到部分病例的血氨反而升高。通过小样本的血浆检测研究,不排除有由新鲜血浆引起。

本项研究,观察到血浆置换后出现头晕、球结膜水肿、甚至伴肝性脑病。从观察的结果分析,与血浆置换引起肝性脑病相关的可能因素包括:部分新鲜血浆中的血氨浓度偏高;短时间内血白蛋白浓度的变化导致胶体渗透压的波动,尤其是向下波动;电解质及酸碱平衡出现的紊乱;使用带有大脑皮层

抑制不良反应的抗过敏药物;及可能诱发或加重感染等。

观察到的神经肌肉系统的不良反应包括:口周麻木感,肢体肌肉抽搐,视力模糊等。

据报道^[6],血浆置换术后院内二重感染的机会增加。本项研究显示,血浆置换后,血球蛋白总量下降,并初步观察到IgA呈具差异性下降。据研究,IgA与肺部感染有一定的关系^[7]。提示慢重肝患者行血浆置换术,是否诱发或加重感染问题,值得进一步研究。

慢重肝患者红细胞寿命缩短 $1/3$ ^[8],体外循环中血泵的转动对血细胞有一定的挤压与破坏作用^[9],而置换前后确可见血细胞及血色素轻度下降,提示多次治疗后需酌情给予输注红细胞以加强支持治疗。血小板的下降与抗凝剂的使用有一定关系^[9],确切的原因有待进一步研究,但提示因血小板的减少,而可能增大了出血的风险,建议在 $plt < 50 \times 10^9/L$ 时,谨慎考虑治疗风险,当 $plt < 20 \times 10^9/L$ 时,列为禁忌。

血浆中含10%的枸橼酸作为抗凝剂^[10],一般的输注血浆治疗,多在每次250 mL左右,其枸橼酸含量少,无明显不良反应。但当大量血浆置换时,例如置换3 000 mL,则其中含有300 mL的枸橼酸,枸橼酸在体内转化为碱性物质^[9],有可能造成碱中毒及低钾血症。本组研究显示,置换后4 h开始呈现低钾血症及代谢性碱中毒,约至治疗后8 h恢复正常,呈一过性改变,而且,因pH值无差异性变化,故表现出的碱中毒为代偿性的。研究结果提示:①治疗后应密切观察电解质与酸碱平衡并酌情处理,若能在置换后给予血液透析治疗,则可予缓解。②置换应予不等量置换,出量应少于入量的1/10。

肝衰竭患者的凝血功能指标普遍较差,血浆置换治疗不可避免需使用抗凝剂,使患者出血的风险加大。本组研究前,治疗完成股静脉拔管后创口按压,我们分别尝试15,30,45及60 min,发现渗血现象较多,在分析凝血指标时发现,易出现渗血状况的,其血小板(plt)及纤维蛋白原(Fib)均较低值,而与凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间活动度(PTA)、部分凝血活酶时间(APTT)等无必然联系。当按压时间达到60~120 min,则渗血发生率明显下降至较低水平。

本组研究,并无发现因血浆置换而感染丙型肝炎的病例。

根据血浆置换的特点,当慢重肝患者需进行血浆置换治疗时,建议适当补充促肝细胞生长因子及丙种球蛋白等。

综合上述研究,血浆置换应用于慢重肝的救治,对患者的多方面会有一定的影响,应做好相应的预防及术后支持治疗,避免或降低不良反应的发生,使这项技术得到更好地应用。

REFERENCES

- [1] XUN J Z. Practical Handbook of Article Liver And Blood Purification(实用人工肝及血液净化操作手册)[M]. Beijing: Chinese Medicine Science and Technology Publisher, 2005: 81.
- [2] Chinese Medical Association and infectious diseases and parasitic diseases will learn liver credits. Hepatitis Control Programme

- [J]. Chin J Hepatol(中华肝脏病杂志), 2000, 8(2): 324-329.
- [3] DUAN Z P. Artificial Liver Support System(人工肝脏治疗学) [M]. Beijing: Chinese Medicine Science and Technology Publisher, 2002: 63.
- [4] DADOSANSUM. Replacement Therapy of Liver function[J]. Prog Jpn Med(日本医学介绍), 1993, 14(2): 387-389.
- [5] JIANG Y S, CHEN Y M, YAO J L, *et al*. Evaluation of the therapeutic effect of artificial liver support system on severe viral hepatitis [J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2000, 39(5): 111-115.
- [6] LIAN Y X, LIN L P, LIU Y H. Deep Fungal Infection after Plasmapheresis [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2005, 15(3): 884-885.
- [7] YING M Y. Practical danger serious illness monitors the therapeutics(实用危重病监测治疗学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998: 109.
- [8] LIM D. Practical infectious disease study(实用传染病学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 243.
- [9] HE C M. Kidney substitution therapeutics(肾脏替代治疗学) [M]. Shanghai: Shanghai science and technology Literature Publishing house, 1999: 115-385.
- [10] XI H J. Clinical loses the hematology(临床输血学) [M]. Shanghai: Shanghai science and technology Literature Publishing house, 2006: 291.

收稿日期: 2007-10-25