

血浆置换不同补充时机对药物性肝损伤疗效的影响

秦海珍*, 陈绪军*(南京市江宁区中医院普外科, 南京 211100)

中图分类号 R322.4*7;R595.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4971-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.25

摘要 目的:探讨血浆置换不同补充时机对药物性肝损伤疗效的影响。方法:96例药物性肝损伤患者,按照随机数字表法分为A、B、C组,各32例。所有患者在常规治疗基础上进行血浆置换治疗。其中,A组患者与血浆置换同步进行的替补液为100%新鲜血浆;B组患者与血浆置换同步进行的替补液为:先补充40%生理盐水,再补充60%新鲜血浆;C组患者在血浆置换至离体血液达1个体循环量的12%时,再开始补充替补液,补充顺序为先补充40%生理盐水,再补充60%新鲜血浆。观察各组患者治疗前后的临床症状及体征、肝脏功能和凝血酶原活动度。结果:采用血浆置换治疗药物性肝损伤均可获得较好的疗效,但C组患者临床症状及体征消失的时间显著短于A组和B组,B组又显著短于A组,组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。3组患者治疗后的总胆红素、凝血酶原活动度、白蛋白水平均显著优于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$),且C组优于A、B两组,B组优于A组,组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。3组患者治疗后的丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平显著下降,与治疗前比较差异具有统计学意义($P<0.05$),且B、C组显著优于A组,差异具有统计学意义($P<0.05$),而B、C两组相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在不同时机进行血浆置换对药物性肝损伤有着不同的疗效,在血浆置换至离体血液达1个体循环量的12%时,先补充40%生理盐水,再补充60%新鲜血浆的效果较为显著。

关键词 药物性肝损伤;血浆置换;时机;替补液

Effects of Different Plasmapheresis Supplement Timing on Therapeutic Efficacy of Toxic Liver Injury

QIN Hai-zhen, CHEN Xu-jun (Dept. of General Surgery, Nanjing Jiangning District Hospital of TCM, Nanjing 211100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effect of different plasmapheresis supplement timing on therapeutic efficacy of toxic liver injury. **METHODS:** 96 patients with toxic liver injury and divided into group A, B, C and D with 32 cases in each group according to different plasmapheresis supplement timing. All patients received plasmapheresis supplement based on routine treatment. In group A, synchronized fluid replacement was 100% fresh plasma; in group B, synchronized fluid replacement was 40% normal saline firstly, and then 60% fresh plasma; in group C, substitute liquid was given till the in vitro blood reached 12% of circulation amount, supplement order as 40% normal saline for the first supplement, and then add 60% fresh plasma. The clinical symptoms and signs, liver function, prothrombin activity and blood biochemical indicators were observed in each group before and after treatment. **RESULTS:** Plasmapheresis supplement had good therapeutic efficacy on toxic liver injury; but the time of clinical symptoms and signs disappearance in group C was significantly shorter than that in group A and B, and the group B was significantly shorter than the group A, with statistical significance ($P<0.05$). The plasma bilirubin, prothrombin activity, albumin levels of 3 groups after treatment were significantly better than before, with statistical significance ($P<0.05$); the group C was better than the group A and B, and the group B was better than the group A, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of AST and ALT in 3 groups decreased significantly after treatment, with statistical significance ($P<0.05$); the group B and C were better than the group A, with statistical significance ($P<0.05$); the group B and C was similar to each other, without statistical significance ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Different plasmapheresis supplement timing have different effect on toxic liver injury. The supplement method that giving 40% normal saline for the first supplement, and then add 60% fresh plasma when in vitro blood reach 12% of circulation amount has more significant effect.

KEYWORDS Toxic liver injury; Plasmapheresis supplement; Timing; Fluid replacement

药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是指由药物或其代谢产物引起的肝细胞性损害或肝脏对药物及代谢产物的过敏反应所致的疾病,一旦发生可能促使肝硬化、肝脏血管的损害,继而诱导肝癌的发生^[1]。据世界卫生组织(WHO)统计,DILI已经上升为全球死亡原因的第5位,发病人数约占

黄疸住院患者的2%~5%,占急性肝炎住院患者的10%左右,危害极其严重^[2]。目前,对于DILI的治疗方法主要为对症保肝治疗,严重者采用血浆置换和血液灌流的方法,效果良好。但研究显示,通过调整不同替补液的不同补充时间,可以显著提高血浆置换的临床效果^[3]。本研究考察了血浆置换不同补充时机对药物性肝损伤疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择我院2011年6月—2013年6月收治的DILI患者96例

* 主管护师。研究方向:血液净化护理的管理。电话:025-68134018。E-mail:miaomiao20021230@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:外科学。电话:025-68134018。E-mail:Chenxujun1230@163.com

进行研究,所有患者均有明确的服药史,且确定超过日用剂量,经相关实验室检查确定为DILI,且符合2000年全国传染病与寄生虫病和肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中重型肝炎的诊断标准^[9]。其中,男性40例,女性56例,年龄19~83岁,平均年龄(56.7±7.3)岁。患者入院时均有乏力、重度黄疸,其中伴恶心、呕吐、皮疹43例,食欲减退、腹痛59例。实验室检查发现肝功能异常:丙氨酸转氨酶(ALT)平均值为(496.83±158.27)U/L、碱性磷酸酶(ALP)平均值为(197.72±58.37)U/L、总胆红素(TB)平均值为(320.82±81.51)μmol/L。按随机数字表法分为A、B、C3组,每组32例。3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。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者常规给予甘利欣、阿拓莫兰、维生素、门冬氨酸钾镁、前列腺素E₁等基础治疗,酌情予以血浆、白蛋白治疗;对于心肌酶谱异常者,予以极化液治疗。所有患者在上述基础治疗上进行血浆置换治疗,通过在股静脉留置双腔导管,开通血管通路,术前静脉推注10%葡萄糖酸钙10 ml,将仪器参数调节好开始血浆置换,术前术中低分子肝素抗凝,术后静脉推注鱼精蛋白20 mg。

其中,A组患者与血浆置换同步进行的替补液为100%新鲜血浆;B组患者与血浆置换同步进行的替补液为:先补充40%生理盐水,再补充60%新鲜血浆;C组患者在血浆置换至离体血液达1个体循环量的12%时,再开始补充替补液,补充顺序为先补充40%生理盐水,再补充60%新鲜血浆^[6]。所有患者血流速度为100 ml/min,以10 ml/min的速度分离血浆,置换血浆量3 000 ml/次。

1.3 观察指标

观察3组患者治疗前后的临床症状及体征、肝功能[ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)、ALB(白蛋白)、总胆红素(TBIL)]和凝血酶原活动度(PTA)等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床症状及体征消失时间比较

与A组比较,B、C两组患者的各项临床症状及体征消失时间均明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);与B组比较,C组患者的各项临床症状及体征消失时间均明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组患者临床症状及体征消失时间的比较见表1。

表1 各组患者临床症状及体征消失时间比较($d, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the time of clinical symptoms and signs disappearance($d, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	黄疸消失	恶心、呕吐消失	食欲减退恢复	腹痛消失	皮疹消失
A组	32	24.6±7.4	14.3±7.7	10.1±5.9	9.4±5.6	13.8±6.2
B组	32	15.7±6.3*	8.2±6.8*	8.0±3.1*	6.7±3.3*	7.5±3.5*
C组	32	7.2±3.8**	4.9±3.1**	3.4±1.6**	3.2±1.8**	3.7±1.3**

注:与A组比较,* $P<0.05$;与B组比较,** $P<0.05$

Note: vs. group A, * $P<0.05$; vs. group B, ** $P<0.05$

2.2 各组患者治疗前后肝脏功能及PTA比较

与治疗前比较,各组患者治疗后的ALB、PTA水平显著提高,TBIL水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且C组优于A、B两组,B组优于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,各组患者治疗后的AST、ALT水平显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且B、C组显著优于A组,差异有统计学意义($P<0.05$),但B、C两组相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。各组患者治疗前后肝脏功能及PTA的比较见表2。

表2 各组患者治疗前后肝脏功能及PTA比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of liver function and PTA before and after treatment in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	时期	ALB, g/L	ALT, U/L	AST, U/L	TBIL, μmol/L	PTA, s
A组	治疗前	27.11±4.39	488.76±158.27	267.22±187.78	330.36±102.33	32.46±20.07
	治疗后	32.36±3.24*	434.25±108.35*	224.56±104.44*	300.45±98.67*	45.73±16.65*
B组	治疗前	26.89±4.21	486.69±143.87	266.89±189.05	331.08±102.35	33.01±21.22
	治疗后	34.66±3.34**	330.02±89.85**	121.37±88.76**	278.43±89.76**	47.87±18.01**
C组	治疗前	27.03±4.27	489.33±133.47	267.34±186.54	330.59±103.21	32.51±23.01
	治疗后	37.92±3.28** [△]	322.20±87.35**	119.43±86.46**	231.47±76.54** [△]	53.47±21.08** [△]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$;与B组比较,[△] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. group A, ** $P<0.05$; vs. group B, [△] $P<0.05$

3 讨论

肝脏是人体进行药物代谢最重要的器官,它可以将大多数药物降解、灭活或变成容易排泄的物质。在此过程中,需要肝细胞内多种酶共同参与,因此肝脏是药物代谢的主要场所,也是药物毒性反应的靶器官,故其常易遭受药物损害^[6]。已有研究证实,几乎各个种类的药物都可能引起药物性肝病的发生^[7-8]。因此,如何预防与治疗DILI已成为目前基础和临床研究的重点和难点所在。

目前,对于轻度DILI,主要以停药后服用保肝药物进行治疗;而对于中重度的DILI,则采用血浆置换和血液灌流的方法进行治疗。郭建社等^[9]考察血浆置换不同替补液、不同补充时机对祛除高胆红素效果的影响,发现血浆置换在不同时机进行,效果有着显著的不同。本研究发现,采用C组方法时,即在血浆置换至离体血液达1个体循环量的12%时再开始补充替补液,补充顺序为先补充40%生理盐水,再补充60%新鲜血浆,患者临床症状和体征消失的时间显著短于其他血浆置换的方法,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

DILI主要表现为肝功能的受损与胆红素的升高,在进行血浆置换时以及肝损伤本身可能造成凝血酶功能的改变,目前的治疗目标也是降低血浆中ALT、AST及TBIL的水平,提高凝血酶功能,防止患者相关并发症的发生^[10]。本研究发现,采用C组方法时,可显著降低患者血浆ALT、AST及TBIL的水平,提高凝血酶功能,且优于其他血浆置换方法,差异具有统计学意义($P<0.05$)。本研究不足之处为样本较少,研究周期、经费有限,未能对患者进行随访,缺乏对后期疗效的评价。

血浆置换可清除体内大、中分子抗原和已与血浆蛋白结合的药物及脂溶性胆红素等,有效地减少药物及其代谢物对肝脏的直接损害,改善患者内环境,促进肝细胞再生。但选择不同时机进行补液和血浆置换,其效果显著不同。建议临床医师在进行DILI治疗时斟酌选择合适的时机,以获取临床最大效益。

替米沙坦联合贝那普利对永久性心脏起搏器植入患者血浆脑利钠肽水平的影响

高明军*(潍坊市人民医院心内科,山东潍坊 261041)

中图分类号 R614 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4973-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.26

摘要 目的:探讨替米沙坦联合贝那普利对永久性心脏起搏器植入患者血浆脑利钠肽(BNP)水平的影响。方法:96例植入永久性心脏起搏器的患者按随机数字表法分为A、B、C组,每组32例。在常规治疗的基础上,术后即给予A组患者替米沙坦80 mg/d、B组患者贝那普利10 mg/d、C组患者替米沙坦40 mg/d+贝那普利10 mg/d。均每日1次,连服6个月。比较3组患者的左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、肾素活性(Ren)以及血浆BNP、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(Ald)的水平。结果:给药6个月后,3组患者的BNP水平均较给药前升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但C组较A、B组低,差异有统计学意义($P<0.05$);C组患者的LVEF、CI与给药前比较差异无统计学意义($P>0.05$),但A、B组均下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且C组的LVEF、CI水平均较A、B组高,差异有统计学意义($P<0.05$);3组患者的Ren、AngⅡ、Ald水平均较给药前有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且C组较A、B组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:替米沙坦联合贝那普利对永久性心脏起搏器植入患者的心室重塑和心脏功能有改善作用,能降低血浆BNP水平。

关键词 替米沙坦;贝那普利;联合用药;永久性心脏起搏器;脑利钠肽

Effect of Telmisartan Combined with Benazepril on Plasma Brain Natriuretic Peptide of Patients Underwent Permanent Cardiac Pacemaker Implantation

GAO Ming-jun(Dept. of Cardiology, Weifang Municipal People's Hospital, Shandong Weifang 261041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effect of telmisartan combine with benazepril on plasma brain natriuretic peptide (BNP) of patients underwent permanent cardiac pacemaker implantation. METHODS: 96 patients underwent permanent cardiac pacemaker implantation were randomly divided into group A, B and C with 32 cases in each group. Based on routine treatment, group A was given telmisartan 80 mg/d immediately after operation, qd, group B given benazepril 10 mg/d, qd, group C given telmisartan 40 mg/d+ benazepril 10 mg/d, qd. All of them was given medicine for 6 months. LVEF, CI, Ren, BNP, AngⅡ and Ald were compared among 3 groups. RESULTS: After 6 months, BNP levels of 3 groups were higher than before, with statistical significance ($P<0.05$). LVEF and CI of group C had no statistical significance before and after treatment ($P>0.05$); those of group A and B were decreased, with statistical significance ($P<0.05$); those of group C were higher than those of group A and B, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of Ren, AngⅡ and Ald in 3 groups were decreased after treatment, with statistical significance ($P<0.05$); those of group C were lower than those of group A and B, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Telmisartan combined with benazepril can improve ventricular remodeling and heart function, and reduce plasma BNP levels in patients underwent permanent cardiac pacemaker implantation.

KEYWORDS Telmisartan; Benazepril; Drug combination; Permanent cardiac pacemaker; Brain natriuretic peptide

参考文献

- [1] 朱冬林,席云,吴雪琼.抗结核药物性肝损伤易感因素研究进展[J].中国人兽共患病学报,2012,28(2):172.
- [2] 陈世耀,蒋晓渠,刘天舒,等.药物性肝病的病因和临床表现[J].中华肝脏病杂志,2000,8(4):244.
- [3] Li LJ, Yang Q, Huang JR, et al. Effect of artificial liver support system on patients with severe viral hepatitis: a study of four hundred cases[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(20):2984.
- [4] 中华医学会儿科学分会及肝病学会.肝衰竭诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(9):643.
- [5] 王凡,刘宾,李莉,等.急性药物性肝损伤的临床分析和治疗探讨[J].中国医院用药评价与分析,2007,7(3):193.
- [6] Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(5):287.
- [7] 王剑,刘殿武,詹思延.药物性肝病发生的机制与易感性[J].现代预防医学杂志,2010,37(8):1600.
- [8] 安慧茹,吴雪琼.抗结核药物性肝损伤研究进展[J].中国抗生素杂志,2010,35(10):727.
- [9] 郭建社,林蓉,苏聚通.血浆置换不同替换液、不同补充时机对祛除高胆红素效果的影响[J].中国输血杂志,2010,23(增刊):87.
- [10] Garc a-Corts M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(9):780.

* 主任医师。研究方向:心脏起搏与心电生理。电话:0536-8192599。

E-mail: Xn2kgmj@163.com

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-08-07)

(编辑:胡晓霖)