不同种类血浆在儿童急性肝衰竭患者血浆置换中疗效的比较

王雅茹[1]　王星[1]　王晓卫[1]　李萌[1]

［摘要］ **目的**：通过比较普通冰冻血浆(FP)、新鲜冰冻血浆(FFP)、普通冰冻血浆和新鲜冰冻血浆混合(FP＋FFP)在儿童急性肝功能衰竭血浆置换(PE)中的凝血功能和生化指标，评价 FP 在急性肝功能衰竭患儿血浆置换中的应用价值。**方法**：回顾分析 59 例因急性肝功能衰竭进行 PE 治疗的患儿临床资料，分为 FP 置换组(9 例)，FFP 置换组(26 例)，FP＋FFP 置换组(24 例)，比较 3 组患儿 PE 治疗前和治疗后的凝血功能和生化指标的差异。**结果**：3 组患儿在 PE 治疗前凝血功能和生化指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)；3 组患者在 PE 治疗后凝血功能和生化指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)；患者治疗前后效果组内比较差异有统计学意义($P<0.05$)，而组间治疗效果差异无统计学意义。**结论**：在 FFP 短缺时，FP 可以部分或全部代替 FFP 对急性肝功能衰竭患者进行 PE 治疗。

［关键词］ 普通冰冻血浆；新鲜冰冻血浆；急性肝功能衰竭；血浆置换

doi：10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.12.006

［中图分类号］ R575.3　［文献标志码］ A

Comparison of effects of different plasma types on plasma exchange in children with acute liver failure

WANG Yaru　WANG Xing　WANG Xiaowei　LI Meng

(Department of Blood Transfusion, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: WANG Xing, E-mail: 1792453083@qq.com

Abstract　**Objective**: To compare the coagulation function and biochemical indicators of normal frozen plasma (FP), fresh frozen plasma(FFP), normal frozen plasma and fresh frozen plasma(FP＋FFP) in children with acute liver failure plasma exchange(PE), and evaluate the value of FP in plasma exchange in children with liver failure. **Method**: The clinical data of 59 patients with PE due to liver failure were retrospectively analyzed. They were divided into FP replacement group($n=9$), FFP replacement group($n=26$), FP＋FFP replacement group($n=24$), and three groups of children. The differences in coagulation function and biochemical parameters between before PE treatment and after PE treatment were compared. **Result**: There were no significant differences between the three groups in the coagulation function and biochemical index before PE treatment($P>0.05$). There was no significant difference between the three groups in the coagulation function and biochemical index after PE treatment($P>0.05$), the patients in the effect group before and after treatment were statistically significant($P<0.05$), so the difference in treatment effect was not statistically significant. **Conclusion**: In the absence of FFP, FP can partially or completely replace FFP for PE treatment in patients with liver failure.

Key words　ordinary frozen plasma; fresh frozen plasma; acute liver failure; plasma exchange

肝衰竭是由物理、化学等各种因素引起大量的肝细胞损伤，导致肝脏的合成、代谢、凝血以及生物转化等功能急剧恶化，出现以黄疸、肝肾综合征、肝性脑病等临床表现[1-3]。在我国，肝衰竭患者多由肝炎病毒、药物等肝毒性物质引起，儿童肝衰竭也可见于遗传代谢性疾病，病情通常危重，死亡率也

[1] 南京医科大学附属儿童医院输血科(南京，210008)
通信作者：王星，E-mail：1792453083@qq.com

[15] Marous M, Bièche I, Paoletti X, et al. Designs of preoperative biomarkers trials in oncology: a systematic review of the literature [J]. Ann Oncol, 2015, 26: 2419－2428.

[16] 王军梅，朱李茹. 乳腺癌患者血清糖类抗原 15-3、癌胚抗原、铁蛋白、降钙素水平的变化及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志，2018，28(13)：1605－1607，1610.

[17] 王娇洋. 用于检测糖蛋白的荧光印迹纳米材料的制备与应用研究[D]. 山东师范大学，2017.

[18] Manuel PR, Cynthia MT, Janeiro JVG, et al. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 378－397.

(收稿日期：2019-03-28)

极高。目前治疗肝衰竭多以内科综合治疗、人工肝支持治疗和肝移植等方式，人工肝中的血浆置换（plasma exchange，PE）临床应用最为普遍[4]。根据全血及成分血质量要求，新鲜冰冻血浆（fresh frozen plasma，FFP）是指采集后储存于冷藏环境中的全血，在 6 h（保养液为 ACD）或 8 h（保养液为 CPD 或 CPDA-1）内，于－20℃以下冰箱速冻保存即为新鲜冰冻血浆，其含有不稳定的凝血因子 FⅤ和 FⅧ，超过 8 h 制备为普通冰冻血浆（ordinary frozen plasma，FP）[5]。目前临床用于肝衰竭治疗建议使 FFP 进行 PE。由于我国目前献血多采用献血车或献血屋的方式进行，从采集到制备所需时间较长，很难满足临床大量 FFP 的需求，故大多数血液中心或血站供应的血浆多为 FP。通过比较在儿童急性肝衰竭时，分别采用 FP、FFP、FP 和 FFP 混合应用进行 PE 时凝血功能和生化指标，评价 FP 在血浆置换中的应用价值，从而探讨 FP 是否能有效地代替 FFP 进行血浆置换，避免因 FFP 短缺，延误患儿最佳治疗时机的问题。

1　资料与方法

1.1　研究对象

分析 2016-08—2018-12 我院重症监护室诊断为急性肝功能衰竭的患儿 59 例，其中男 34 例，女 25 例；年龄 2～9 岁；共进行 59 次 PE 治疗，诊断标准符合中华医学会肝病学分会制定的肝衰竭诊断指南（2018 版）[1]。将 59 例 PE 治疗患儿分为 3 组，分别为 FP 置换组（9 例），FFP 置换组（26 例），FP＋FFP 置换组（24 例，其中 FFP 占 40%～60%），比较 3 组患儿进行 PE 治疗后凝血指标和相关生化指标的差异。观察的凝血指标有凝血酶原时间（PT）、国际标准化比值（INR）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原（Fbg）、凝血酶时间（TT）；生化指标包括谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、胆碱酯酶（CHE）、总蛋白（TP）、白蛋白（ALB）、总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）、肌酐（Cr）。

1.2　治疗方法

3 组患儿入院后均采取了护肝、抗感染、输注蛋白等内科综合治疗，且积极防治并发症。患儿在进行 PE 前均完成了输血前相关检查。患儿均使用日本 Kuraray 生产 KM-8900 型人工肝治疗仪；日本生产 Evacure-4A 选择性膜型血浆分离器；对患儿行颈静脉插管建立体外循环通路；所有血浆均来自南京市红十字血液中心。

1.3　观察指标

检测指标及参考值范围，PT 10～14 s；INR 0.82～1.15；APTT 25～45 s；Fbg 1.8～4.0 g/L；TT 14～21 s；ALT 5～40 U/L；AST 5～40 U/L；CHE 4 000～13 000 U/L；TP 60～80 g/L；ALB 35～55 g/L；TBIL 5.1～17.1 μmol/L；DBIL 0～6 μmol/L；Cr 30～104 μmol/L。不良反应：四肢麻木，过敏性休克等。

1.4　统计学处理

本数据采用 SPSS 24.0 软件分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，正态分布资料治疗前后比较采用配对 t 检验，非正态分布资料治疗前后比较采用配对 Wilcoxon 检验，进一步组间两两比较采用 Nemenyi 检验，以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　血浆置换前后 3 组患儿凝血功能和生化指标对比

其中符合正态分布资料治疗前后比较采用配对 t 检验，非正态分布资料治疗前后比较采用配对 Wilcoxon 检验，检验水准设定 0.05。TP（FFP 组）、TP、ALB、TBIL、DBIL、CHE、CRE、PT、INR、APTT、TT（FP 组）、Cr（FFP＋FP 组）指标治疗前和治疗后均符合正态分布（$P>0.05$），采用配对 t 检验；其余指标采用配对 Wilcoxon 检验，见表 1。3 组患儿血浆置换前后的 ALT、AST、TBIL、DBIL、CHE、PT、APTT、INR、TT 指标差异有统计学意义（$P<0.05$），而 TP、ALB、Cr、Fbg 差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

表 1　3 组患儿凝血功能和生化指标正态性分析

变量	Kolmogorov-Smirnov[b]						Shapiro-Wilk					
	统计量			P			统计量			P		
	FFP	FP	FFP＋FP	FFP	FP	FFP＋FP	FFP	FP	FFP＋FP	FFP	FP	FFP＋FP
ALT 前	0.283	0.296	0.282	<0.001	0.023	<0.001	0.619	0.684	0.741	<0.001	0.001	<0.001
ALT 后	0.367	0.335	0.288	<0.001	0.004	<0.001	0.332	0.625	0.655	<0.001	<0.001	<0.001
AST 前	0.364	0.31	0.312	<0.001	0.013	<0.001	0.533	0.773	0.628	<0.001	0.01	<0.001
AST 后	0.358	0.271	0.387	<0.001	0.056	<0.001	0.352	0.752	0.57	<0.001	0.006	<0.001
TP 前	0.103	0.166	0.143	0.2	0.2	0.2	0.974	0.898	0.907	0.729	0.24	0.03
TP 后	0.11	0.217	0.115	0.2	0.2	0.2	0.968	0.881	0.977	0.56	0.159	0.838
ALB 前	0.199	0.122	0.149	0.01	0.2	0.181	0.918	0.956	0.899	0.04	0.758	0.021
ALB 后	0.103	0.231	0.152	0.2	0.183	0.157	0.977	0.845	0.822	0.816	0.065	0.001

续表1

变量	Kolmogorov-Smirnov[b]						Shapiro-Wilk					
	统计量			*P*			统计量			*P*		
	FFP	FP	FFP+FP	FFP	FP	FFP+FP	FFP	FP	FFP+FP	FFP	FP	FFP+FP
TBIL 前	0.111	0.156	0.226	0.2	0.2	0.003	0.951	0.961	0.802	0.24	0.813	<0.001
TBIL 后	0.195	0.247	0.187	0.012	0.122	0.029	0.903	0.872	0.824	0.019	0.129	0.001
DBIL 前	0.145	0.135	0.218	0.165	0.2	0.004	0.965	0.972	0.827	0.497	0.909	0.001
DBIL 后	0.225	0.253	0.173	0.002	0.1	0.061	0.887	0.843	0.842	0.008	0.063	0.002
CHE 前	0.132	0.219	0.18	0.2	0.2	0.044	0.922	0.897	0.906	0.049	0.235	0.028
CHE 后	0.153	0.159	0.103	0.121	0.2	0.2	0.907	0.885	0.944	0.023	0.178	0.199
Cr 前	0.499	0.189	0.106	<0.001	0.2	0.2	0.208	0.891	0.941	<0.001	0.203	0.168
Cr 后	0.497	0.211	0.178	<0.001	0.2	0.047	0.21	0.859	0.936	<0.001	0.093	0.13
PT 前	0.225	0.228	0.2	0.002	0.194	0.014	0.731	0.885	0.722	<0.001	0.179	<0.001
PT 后	0.301	0.252	0.257	<0.001	0.105	<0.001	0.737	0.877	0.683	<0.001	0.146	<0.001
INR 前	0.174	0.196	0.22	0.042	0.2	0.004	0.858	0.913	0.734	0.002	0.339	<0.001
INR 后	0.282	0.205	0.228	<0.001	0.2	0.002	0.758	0.912	0.746	<0.001	0.329	<0.001
APTT 前	0.232	0.294	0.178	0.001	0.024	0.049	0.818	0.874	0.938	<0.001	0.135	0.151
APTT 后	0.168	0.188	0.364	0.057	0.2	<0.001	0.885	0.922	0.362	0.007	0.405	<0.001
Fbg 前	0.183	0.236	0.201	0.025	0.158	0.013	0.845	0.884	0.871	0.001	0.174	0.005
Fbg 后	0.143	0.321	0.08	0.184	0.008	0.2	0.966	0.793	0.966	0.519	0.017	0.568
TT 前	0.279	0.228	0.109	<0.001	0.194	0.2	0.781	0.863	0.954	<0.001	0.104	0.326
TT 后	0.174	0.183	0.166	0.043	0.2	0.086	0.898	0.968	0.868	0.014	0.873	0.005

表 2　3 组患儿 PE 治疗前后凝血功能和生化指标分析

变量	治疗前			治疗后			*P*		
	FFP	FP	FFP+FP	FFP	FP	FFP+FP	FFP	FP	FFP+FP
ALT/(U·L^{-1})	761.08±1001.8	720.22±640.38	696.38±874.26	340.96±419.67	341.00±458.52	323.75±425.94	0.001	0.028	<0.001
AST/(U·L^{-1})	1148±2319	1638±2036	574±829	483.15±1232.9	260.00±279.26	295.21±447.27	<0.001	0.025	<0.001
TP/(g·L^{-1})	49.03±7.54	50.73±6.47	52.40±8.64	48.57±7.00	52.11±5.77	48.96±6.44	0.392	0.382	0.021
ALB/(g·L^{-1})	33.41±5.22	34.02±2.14	35.43±4.85	33.62±4.60	34.79±3.25	33.28±5.85	0.732	0.703	0.014
TBIL/(μmol·L^{-1})	148.77±49.61	198.13±113.86	186.49±149.50	115.34±73.01	128.37±98.33	160.36±128.81	0.008	0.003	0.036
DBIL/(μmol·L^{-1})	101.10±56.37	141.02±82.34	129.63±104.06	75.28±47.58	82.45±70.44	107.89±91.14	0.016	0.005	0.007
CHE/(U·L^{-1})	4830±1613	5623±1348	4966±1695	5019±1425	6049±807	4966±1695	0.019	0.047	0.017
Cr/(μmol·L^{-1})	26.35±31.66	20.56±8.97	21.67±10.83	20.59±10.50	22.77±11.05	19.93±12.44	0.599	0.794	0.67
PT/s	25.10±13.56	30.80±12.99	26.87±18.98	20.59±10.50	22.77±11.05	19.93±12.44	0.038	0.012	<0.001
INR	2.01±1.06	2.44±0.97	2.12±1.42	1.69±0.78	1.84±0.77	1.59±0.84	0.049	0.019	<0.001
APTT/s	66.40±36.29	47.76±12.26	51.74±19.15	55.88±22.88	45.84±10.51	46.86±16.18	0.038	0.023	0.037
Fbg/(g·L^{-1})	1.03±0.60	0.93±0.36	1.05±0.48	1.02±0.35	1.33±0.86	1.59±0.84	0.675	0.105	0.107
TT/s	23.65±7.27	22.31±3.58	21.51±4.03	22.66±6.37	21.30±3.20	22.30±7.44	0.015	0.019	0.047

2.2　血浆置换前 3 组患儿实验室检查指标比较

将 3 组患儿血浆置换前的凝血功能和生化指标通过 Nemenyi 法进行两两比较，结果显示组间差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），见表 3。

2.3　血浆置换后 3 组患儿实验室检查指标比较

将 3 组患儿血浆置换后的凝血功能和生化指标通过 Nemenyi 法进行两两比较，结果显示组间差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），见表 4。

表 3　血浆置换前 3 组患儿凝血功能和生化指标的比较　$\bar{x}\pm s$

项目	FP	FFP	FP+FFP
ALT/(U·L^{-1})	720.22±640.38	761.08±1001.8	696.38±874.26
AST/(U·L^{-1})	1638±2036	1148±2319	574±829
TP/(g·L^{-1})	50.73±6.47	49.03±7.54	52.40±8.64
ALB/(g·L^{-1})	34.02±2.14	33.41±5.22	35.43±4.85
TBIL/(μmol·L^{-1})	198.13±113.86	148.77±49.61	186.49±149.50
DBIL/(μmol·L^{-1})	141.02±82.34	101.10±56.37	129.63±104.06
CHE/(U·L^{-1})	5623±1348	4830±1613	4966±1695
Cr/(μmol·L^{-1})	20.56±8.97	26.35±31.66	21.67±10.83
PT/s	30.80±12.99	25.10±13.56	26.87±18.98
INR	2.44±0.97	2.01±1.06	2.12±1.42
APTT/s	47.76±12.26	66.40±36.29	51.74±19.15
Fbg/(g·L^{-1})	0.93±0.36	1.03±0.60	1.05±0.48
TT/s	22.31±3.58	23.65±7.27	21.51±4.03

表 4　血浆置换后 3 组患儿凝血功能和生化指标的比较　$\bar{x}\pm s$

项目	FP	FFP	FP+FFP
ALT/(U·L^{-1})	341.00±458.52	340.96±419.67	323.75±425.94
AST/(U·L^{-1})	260.00±279.26	483.15±1232.9	295.21±447.27
TP/(g·L^{-1})	52.11±5.77	48.57±7.00	48.96±6.44
ALB/(g·L^{-1})	34.79±3.25	33.62±4.60	33.28±5.85
TBIL/(μmol·L^{-1})	128.37±98.33	115.34±73.01	160.36±128.81
DBIL/(μmol·L^{-1})	82.45±70.44	75.28±47.58	107.89±91.14
CHE/(U·L^{-1})	6049±807	5019±1425	4966±1695
Cr/(μmol·L^{-1})	22.77±11.05	20.59±10.50	19.93±12.44
PT/s	22.77±11.05	20.59±10.50	19.93±12.44
INR	1.84±0.77	1.69±0.78	1.59±0.84
APTT/s	45.84±10.51	55.88±22.88	46.86±16.18
Fbg/(g·L^{-1})	1.33±0.86	1.02±0.35	1.59±0.84
TT/s	21.30±3.20	22.66±6.37	22.30±7.44

3　结论

肝脏是人体的重要代谢器官，担负着体内蛋白，维生素等物质合成与分解、外源性物质（药物）的转化、激素的调节、毒素的降解等重要作用[6]。肝功能衰竭可导致体内生物活性因子合成、物质降解，及生物转化功能出现障碍，出现黄疸、凝血功能紊乱等临床表现，甚至肝肾综合征、肝性脑病等肝外器官衰竭的并发症，病死率可达 50%以上[1,3,7]。

目前 PE 是我国最常用的治疗肝衰竭的方法，其通过血浆分离器将体内的有害代谢物质清除体外，同时补充白蛋白、凝血因子等必需的生物活性物质，为肝脏的再生争取必要的时间[8-10]。肝脏是凝血因子合成的主要器官，当肝衰竭时，肝实质细胞坏死，凝血因子合成明显降低，因 FFP 含有与标准血浆同样浓度的全部凝血因子及血浆蛋白，理论上 PE 用 FFP 最好。但实际在临床工作中，FFP 来源有限，如果仅用 FFP 进行 PE，很多患者将会耽误最佳治疗时机。本报告通过比较 FFP、FP 及 FP 和 FFP 混合用于 PE 后凝血功能和生化指标的变化，评价 FP 在儿童急性肝功能衰竭 PE 的价值。

本报告中，首先对 3 组患儿 PE 治疗前的凝血指标（PT、INR、APTT、Fbg、TT）和生化指标

(ALT、AST、CHE、TP、ALB、TBIL、DBIL、Cr)进行了比较,结果显示差异无统计学意义($P>0.05$),同时对治疗前后的凝血指标和生化指标进行组内比较分析,ALT、AST、TBIL、DBIL、CHE、PT、APTT、INR、TT 指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),因此治疗后的结果具有可比性。在 PE 治疗后,3 组患儿的凝血指标和生化指标均差异无统计学意义(均 $P>0.05$),提示 FP、FFP、FP 和 FFP 混合进行 PE 时,组间治疗效果差异无统计学意义($P>0.05$)。

在胆红素代谢过程中,肝细胞承担着摄取、结合、排泄的功能[11]。TBIL 是肝功能检测中的一项常规项目,且胆红素水平与肝衰竭程度呈正比[12]。3 组患儿在 PE 前的 TBIL 远高于正常值上限,可见患儿的肝衰竭程度很严重。胆碱酯酶(cholinesterase,CHE)是由肝实质细胞合成和分泌的水解酶,如患者血清 CHE 活性高,提示肝脏应急和储备功能较好,预后较好;反之,预后较差[13]。PE 后 3 组患儿的 TBil 显著降低,CHE 升高,提示肝脏代谢及储备功能有所改善。肝脏是合成清蛋白的唯一场所,清蛋白的降低与肝功能损伤呈正比,其持续下降,多提示预后多不良。本研究发现,肌酐和蛋白类指标,置换前后差异无统计学意义。Cr 因其分子量较小,而 PE 对小分子活性物质清除力较差,故与应用何种血浆无关[5]。术后蛋白类指标略有降低,有研究表明,PE 可增加患者血容量间接导致蛋白浓度下降,可通过联合其他方式消除影响,但差异无统计学意义,不影响临床治疗效果,与应用何种血浆无关。肝衰竭的 PT、APTT 均延长,术后 3 组患儿的 PT 和 APTT 均显著缩短,与术前比较差异有统计学意义。

综上所述,FP 和 FFP 对于肝衰竭患儿的 PE 效果差异无统计学意义。在 FFP 短缺时,可用 FP 替代进行肝衰竭患者的 PE 治疗,为其肝功能恢复争取宝贵的时间。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.

[2] 吴贻琛,姚红宇,王开利,等.血浆置换对慢加急性(亚急性)肝衰竭患者外周血 CD34+细胞生物学活性的影响[J].临床肝胆病杂志,2018,34(11):2383-2387.

[3] 林静霞,郑淑慧,陈茂根.血浆置换在肝功能衰竭患者治疗中的应用及疗效[J].现代医院,2018,18(7):1004-1009.

[4] 段红年.血浆置换在儿童危重症治疗的经验[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(83):188-189.

[5] 李丹红.新鲜冰冻血浆制备过程中制备时间与方法对凝血因子水平的影响研究[J].实用医技杂志,2018,25(6):607-608.

[6] 王颖,潘国宇.肝样细胞模型在药物肝脏代谢和毒性研究中的进展[J].药学进展,2018,42(8):581-591.

[7] 赵俊梅,赵培利,张璐.96 例肝功能衰竭患者主要并发症与预后的相关性[J].中国肝脏病杂,2018,10(3):77-81.

[8] 曹蕴,徐葵花,赵守松.人工肝血浆置换术治疗肝衰竭病人的临床疗效及预后分析[J].蚌埠医学院学报,2018,43(12):1569-1571,1574.

[9] 靳镝.血浆置换对慢性重型乙型肝炎患者治疗效果的影响[J].医疗装备,2018,31(16):67-68.

[10] 王笑笑,黄建荣.人工肝在肝衰竭中的应用进展[J].临床肝胆病杂志,2018,34(9):1847-1852.

[11] 金映川.生物化学多项指标检测诊断肝胆汁淤积性肝硬化的价值[J].中国疗养医学,2019,28(2):126-128.

[12] 毛青.肝衰竭时胆汁淤积的发生机制及处置对策[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):258-261.

[13] 吴昳,孟丽.肝硬化患者血脂水平和胆碱酯酶测定的临床分析[J].吉林医学,2018,39(7):1283-1285.

(收稿日期:2019-11-19)