

[文章编号] 1000-2200(2011)12-1362-03

· 临床医学 ·

人免疫球蛋白治疗终末期肝病合并感染临床观察

马春明^{1,2} 李 军¹

[摘要]目的:观察静脉注射人免疫球蛋白(immunoglobulin,IG)治疗终末期肝病合并感染的疗效。方法:将105例终末期肝病合并感染患者随机分为治疗组53例和对照组52例,对照组应用抗生素等常规治疗,治疗组加用IG,根据Child-Pugh评分分层观察治疗效果。结果:Child-Pugh < 10分患者2组感染1周后均有胆红素升高、胆固醇下降、凝血酶原时间延长,2组治疗1周感染控制有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。Child-Pugh 10~15分患者,治疗组和对照组感染有效率分别为80.00%和46.15%,无效率为20.00%和53.85% ($P < 0.05$)。结论:对Child-Pugh评分10~15分的终末期肝病合并感染患者,早期联合应用IG治疗能提高抗感染的疗效,可能有助于减少二重霉菌感染的发生。

[关键词] 肝疾病;免疫球蛋白;感染;疗效

[中国图书资料分类法分类号] R 575 [文献标识码] A

Effect of immunoglobulin on end stage liver disease combined with infection

MA Chun-ming^{1,2}, LI Jun²

(1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing Jiangsu 210002;

2. Department of Hepatopathy, Changzhou Third People's Hospital, Changzhou Jiangsu 213001, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect of immunoglobulin (IG) on patients with end stage liver diseases combined with infection. **Methods:** One hundred and five patients with end stage liver diseases combined with infection were randomized into treatment group (53 cases) and control group (52 cases). The control group received the routine therapy of antibiotics and the treatment group were administered IG in addition to the antibiotics. The clinical effect was evaluated according to the Child-Pugh score. **Results:** The patients with the score of Child-Pugh < 10 in the two groups presented increased total bilirubin, decreased cholesterol and prolonged prothrombin time after one week's therapy, and there were no significant differences between the two groups. In patients with the score of Child-Pugh 10 - 15, the percentage of efficiency was 80.00% and 46.15% ($P < 0.05$) in the study group and the control group respectively, and the percentage of inefficiency was 20.00% and 53.85% ($P < 0.05$). **Conclusions:** Early therapy of IG can effectively increase the anti-infection ability of patients with end stage liver diseases combined with infection whose score of Child-Pugh is 10 - 15, and may help to reduce the mycotic double infection.

[Key words] liver disease; immunoglobulin; infection; clinical effect

肝硬化是肝脏对各种慢性肝损伤所产生的弥漫性纤维化和再生结节生成,是各种慢性肝病的终末病理阶段。感染是终末期肝病常见并发症之一,也是病情恶化和死亡的重要原因。患者对感染的免疫防御功能极为低下,易并发各种感染加重肝功能衰竭,促使病情加重甚至死亡,尽早控制感染是取得疗效的关键。静脉注射人免疫球蛋白(immunoglobulin,IG)辅助治疗感染的危重患者能降低病死率^[1]。本研究采用早期抗生素联合IG治疗终末期肝病合并感染,取得较好疗效,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 105例终末期肝病均为2008年2月至2011年2月在江苏省常州市第三人民医院肝病科住院患者。其中男67例,女38例;年龄32~71岁。随机分为治疗组53例和对照组52例。

1.2 诊断标准 终末期肝病诊断符合第10次全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》^[2]。病例按肝硬化Child-Pugh改良分级法评分,将血清总胆红素(TB)、腹水、血清白蛋白(ALB)水平、凝血酶原时间(PT)及肝性脑病的有无及其程度等5个指标的不同程度,分为3个层次进行计分,5个指标的最低分为5分,最高分为15分,根据得分分为<10分者和10~15分者。腹腔感染诊断标准:畏寒发热;腹痛、腹胀、腹部压痛,可有腹水;血或腹水白细胞及中性粒细胞增高(腹水中性粒细胞 >

[收稿日期] 2011-10-17

[作者单位] 1. 南京医科大学第一附属医院 感染科,江苏 南京 210002; 2. 江苏省常州市第三人民医院 肝病科, 213001

[作者简介] 马春明(1967-) 男 硕士研究生 副主任医师。

[通讯作者] 李 军 硕士研究生导师 主任医师 教授。

250/mm³);可有腹水细菌培养阳性;痰、尿、胸腔积液细菌培养阳性。

1.3 治疗方法 对照组给予综合治疗,原则是控制感染、减少肝细胞坏死、预防和治疗各种并发症,包括早期经验性选用头孢三代类抗生素,支持治疗及针对并发症予以相应治疗。治疗组在上述综合治疗基础上早期静脉注射 IG(华兰生物工程股份有限公司),前 3 天 IG 200~300 mg·kg⁻¹·d⁻¹,后 1 周隔天 IG 10 g,以后 IG 10 g,每周 1~2 次。

1.4 辅助检查及方法 患者入院当天或第 2 天检测 TB、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、ALB、胆固醇(CHOL)、凝血功能等。每 7 d 复查 1 次肝功能,采用 Olympus AU-800 型全自动生化分析仪检测,PT 采用改良 Quick 氏法。

1.5 疗效评价标准^[3] 感染好转:经综合治疗,症状、体征消失或改善,外周血白细胞总数或中性粒细胞下降至正常范围,腹水减少或消失等。无效:症状无明显改善或恶化,腹水量增多,白细胞或分类未下降。

1.6 统计学方法 采用 *t* 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组入院时肝功能、感染类型比较 2 组入院时主要肝功能指标均具有可比性($P > 0.05$) (见表 1)。Child-Pugh < 10 分者,治疗组与对照组分别为 28 例和 26 例;Child-Pugh 10~15 分者,治疗组与对照组分别为 25 例和 26 例。2 组患者感染类型差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 2)。

表 1 2 组入院时主要肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	ALT (IU/L)	TB (μ mol/L)	PT (s)	ALB (g/L)	CHOL (mmol/L)
治疗组	53	134.56±140.25	71.83±38.16	17.0±5.50	29.0±3.92	2.87±1.37
对照组	52	183.39±110.58	78.29±43.48	16.8±4.14	29.9±3.33	2.57±1.45
<i>t</i>	—	1.98	0.81	0.21	1.27	1.09
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 2 组患者入院时感染类型比较(*n*)

分组	<i>n</i>	腹腔 感染	感染性 休克	肺部 感染	其他部位 感染	2 个部位 以上感染
治疗组	53	39	3	6	5	5
对照组	52	36	2	7	7	4
合计	105	75	5	13	12	9
χ^2	—	0.24	0.00	0.11	0.42	0.00
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 2 组患者入院时和治疗 1 周后 TB、PT 变化及并发症发生情况比较 入院时 2 组患者中 Child-Pugh < 10 分者,TB、PT 之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$);Child-Pugh 10~15 分者,PT 差异无统计学意义($P > 0.05$),TB 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见表 3)。治疗 1 周后治疗组肝性脑病和肝肾综合征发生率均低于对照组($P < 0.05$) (见表 4)。

表 3 2 组治疗 1 周后 TB、PT 与入院时比较

分组	Child-Pugh < 10 分		Child-Pugh 10~15 分			
	<i>n</i>	TB(μ mol/L)	PT(s)	<i>n</i>	TB(μ mol/L)	PT(s)
入院时($\bar{x} \pm s$)						
治疗组	28	52.83±38.16	16.4±4.78	25	158.29±52.62	21.3±6.56
对照组	26	49.93±40.56	18.2±6.12	26	202.59±57.66	23.8±9.77
<i>t</i>	—	0.27	1.21	—	2.86	1.07
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	—	<0.05	>0.05
治疗 1 周后($\bar{d} \pm s_d$)						
治疗组	28	23.45±16.46	2.3±1.67	25	30.35±28.42	2.4±1.88
对照组	26	28.88±17.65	2.1±1.88	26	52.26±29.56	2.6±2.23
<i>t</i>	—	1.17	0.41	—	2.70	0.35
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	—	<0.05	>0.05

表 4 2 组治疗 1 周后主要并发症比较(*n*)

分组	<i>n</i>	上消化道 出血	肝性 脑病	肝肾 综合征	电解质 紊乱
治疗组	53	3	6	4	28
对照组	52	8	15	12	36
合计	105	11	21	16	64
χ^2	—	2.65	5.04	4.90	2.97
<i>P</i>	—	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.3 2 组感染早期好转情况 Child-Pugh < 10 分者 2 组治疗早期感染控制有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。Child-Pugh 10~15 分者 2 组有效率差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 5)。

表 5 2 组治疗后早期感染控制情况比较(*n*)

分组	Child-Pugh < 10 分			Child-Pugh 10~15 分		
	<i>n</i>	有效	有效率(%)	<i>n</i>	有效	有效率(%)
治疗组	28	26	92.86	25	20	80.00
对照组	26	25	96.15	26	12	46.15
合计	54	51	94.44	51	32	62.75
χ^2	—		0.00	—		6.25
<i>P</i>	—		>0.05	—		<0.05

2.4 二重感染 住院期间 2 组患者在 IG 治疗时

段 治疗组发生二重霉菌感染 2 例 ,对照组 8 例 ,发生率分别为 3.77% 和 15.38% ,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.87$, $P > 0.05$)。

2.5 临床转归 治疗组和对照组患者临床未愈自动出院和病死病例分别为 23 例 (43.4%) 和 28 例 (53.8%) ,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.15$, $P > 0.05$)。

3 讨论

感染是终末期肝病最多见的并发症之一 ,国内报道^[4] ,住院患者晚期肝病并发原发性腹膜炎者高达 67.6% ,本组为 71.4% (75/105) ,与其接近。感染是促进肝衰竭并最终导致多器官功能衰竭的主要原因。本研究中对照组、治疗组的终末期肝病合并感染患者感染 1 周后 TB 都较入院时明显上升、CHOL 下降、PT 延长; 并发症发生率升高 ,尤其肝性脑病的发生 对照组较治疗组高 ,可见终末期肝病合并感染后 ,患者肝功能明显受损 ,同时感染又常常诱发肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征等严重并发症加速肝衰竭和多器官功能衰竭。

肝脏具有极其重要的防御和免疫功能 ,肝硬化患者体内的细胞免疫调节紊乱 ,非特异性免疫功能低下 ,如血清调理素活性降低 ,补体成分缺损 ,中性粒细胞功能受抑制等^[5]。内毒素是肝硬化发展为肝功能衰竭的重要诱因。内毒素与库普弗细胞有高度亲和力 ,促使其释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6、IL-2、IL-8、血小板激活因子、白三烯等 ,并形成瀑布样炎症级联反应和恶性循环。肝硬化患者肝细胞坏死丧失功能的同时 ,肝脏库普弗细胞受损、吞噬功能显著下降 ,来自肠道的细菌不能被清除 ,来自门静脉的大量内毒素未经解毒而进入体循环 ,易发生内源性感染和内毒素血症。内毒素还可以诱发全身代谢及血液动力学改变 ,参与多种并发症的发生、发展 ,诱发肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征等 ,进一步加重肝衰竭^[6]。因此 ,在肝硬化合并感染的治疗过程中 ,快速有效控制感染、减少并发症发生 ,对提高患者生存率至关重要 ,是遏制肝衰竭进一步发展的重要因素之一。

IG 主要包括完整的 IgG 分子及其他正常血清中的 IgG 亚群分子 ,同时还包括微量的 IgA、IgM、IgG 的 F(ab')₂ 片段以及可溶性的 CD4、CD8 及 HLA 分子。临床上已将其广泛应用于自身免疫性疾病及全身感染性疾病的治疗。IG 具有免疫调节、抗炎作用 ,机制主要依赖于 IgG 的 Fc 片段与吞噬细胞或淋

巴细胞的 Fc 受体的作用 ,以及补体介导组织损伤的减弱、抗炎细胞因子的诱生和细菌毒素的中和。IG 调节前炎症细胞因子的功能和表达的能力在对炎症的早期作用中起着关键作用^[7-8]。本研究观察到 Child-Pugh < 10 分终末期肝病合并感染患者 ,治疗组感染好转率 78.57% ,对照组好转率 69.23% ,2 组疗效相当。2 组感染 1 周后都有 TB 升高、PT 延长 ,但 Child-Pugh > 15 分者 ,治疗组轻于对照组; 同时治疗组和对照组治疗早期感染控制有效率分别为 80.00%、46.15% ,治疗组优于对照组。住院期间治疗组在 IG 治疗时 2 例发生霉菌二重感染 ,对照组发生 8 例 ,差异无统计学意义 ,可能与病例数少有关; 但提示终末期肝病合并感染患者 ,尤其 Child-Pugh 评分 10 ~ 15 分者 ,早期联合 IG 治疗有潜在的有益效果。IG 早期联合抗生素治疗终末期肝病合并感染患者有较好的抗感染及预防二重感染疗效 ,可能为 IG 提供了抗体 ,可以有针对地调理对侵入病原体的吞噬作用。对于肝硬化患者吞噬细胞功能严重受损而言 ,补充 IgG 在治疗大量细菌感染时特别重要。

因此 ,在加强支持等综合治疗基础上 ,合理应用抗生素 ,对 Child-Pugh 10 ~ 15 分者早期联合应用 IG ,能有效提高控制感染的疗效 ,有助于减少二重感染的发生 ,有可能提高终末期肝病合并感染患者存活率。本组病例数较少 ,还不能得出 IG 的应用能提高患者生存率的确切结论; 然而 ,IG 具有协同控制感染及预防霉菌感染的效果是令人鼓舞的。

[参 考 文 献]

- [1] Baranov GA ,Gribunov IP ,Reshetnikov EA ,et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G ,A and M levels in septic shock patients[J]. Int Immunopharmacol 2011 ,11(12) :2086 -2090.
- [2] 传染病与寄生虫病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志 2001 ,19(1) :56 -62.
- [3] 李卓文 ,袁韵屏 ,马建中. 晚期肝病合并原发性腹膜炎 120 例分析[J]. 实用医学杂志 2006 ,22(3) :309 -310.
- [4] 周智 ,赖宁 ,张全海 ,等. 186 例晚期肝病合并原发性腹膜炎的诊断和治疗[J]. 中华肝脏病杂志 2004 ,12(6) :350 -352.
- [5] 杨朝辉 ,高峰 ,张培会. 重型肝炎内毒素与细胞因子及细胞免疫的相关性[J]. 实用医药杂志 2006 ,23(5) :518 -519.
- [6] 秦爱兰 ,周霞秋. 内毒素在重型肝炎中的作用机制[J]. 国外医学: 流行病学传染病分册 2002 ,29(6) :345 -346.
- [7] 张智 ,徐葛林. 静脉注射用免疫球蛋白治疗的新用途[J]. 国外医学: 预防诊断治疗用生物制品分册 2005 ,28(5) :213 -214.
- [8] 曹志然 ,陈淑兰. 静脉注射用免疫球蛋白免疫调节机制的研究进展[J]. 医学综述 2007 ,13(13) :1026 -1027.

(本文编辑 马启)