

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.028

血小板输注治疗肝硬化的临床疗效观察 *

胡尔伟^{1,2} 李荣梓² 杨 鹏² 耿闻男² 黄亚琼^{2△}

(1 解放军 68307 部队医院 甘肃 张掖 733000; 2 兰州军区总医院 甘肃 兰州 730050)

摘要 目的:观察血小板输注治疗对肝硬化患者肝功能的影响。**方法:**选择 10 名有血小板减少(血小板计数在 50,000 至 100,000/ μ l)表现的肝硬化患者(Child-Pugh 分级分别为 A 级或者 B 级),每周给予 10 个单位血小板输注治疗,疗程共 12 周,在给予最后一次治疗后坚持随访 9 个月。在血小板输注治疗结束后 1 周、1 个月、3 个月以及 9 个月时,应用腹部超声检测腹水、CT 观察肝脏肿瘤及肝脏体积并检测患者的肝功能指标,如血清白蛋白、血清胆碱酯酶、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素以及凝血酶原激活时间。**结果:**2 名患者由于皮肤瘙痒中断血小板输注治疗,2 名患者治疗后随访丢失,最后共 6 名患者的数据纳入研究。在接受完最后一次血小板输注治疗后,6 名患者的血小板计数无显著提高。最后一次血小板输注治疗后 1 个月和 3 个月复查时,患者的血清白蛋白水平显著升高。治疗后 1 周、3 个月以及 9 个月时,患者血清胆碱酯酶在均显著增加。**结论:**尽管血小板输注治疗对一部分患者存在不良反应,但其可显著提高肝硬化患者的一些肝功能指标,可以作为临床治疗肝硬化的新方法深入研究。

关键词:血小板输注治疗;肝硬化;肝功能;血清白蛋白;血清胆碱酯酶

中图分类号:R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)06-1116-04

Platelet Transfusion Omproves Liver Function in Patients with Hepatitis Cirrhosis *

HU Ga-wei^{1,2}, LI Rong-zhi², YANG Peng², GENG Wen-nan², HUANG Ya-qiong^{2△}

(1 The hospital of PLA No.68307, Zhangye, Gansu, 733000, China;

2 General Hospital of Lanzhou Millitary Region of PLA, Lanzhou, Gansu, 730050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of platelet transfusion on the liver function of patients with cirrhosis. **Methods:** The study included 10 patients with cirrhosis (Child-Pugh class A or B), who all presented thrombocytopenia (platelet counts between 50,000 and 100,000/ μ l). The subjects received 10 unit of platelet concentrate once a week for 12 weeks. They were followed up for 9 months after the last transfusion. We used abdominal ultrasonography and CT scan to investigate ascites and liver tumor during the process of the trial. The serum albumin, serum cholinesterase, AST, ALT, total bilirubin (T-Bil), prothrombin time activity were observed t at 1 week, 1 month, 3 month, 9 month after the last transfusion. **Results:** 2 patients discontinued platelet transfusion because of pruritus, and 2 patient were excluded from the analysis for receiving a procedural treatment after 12 platelet transfusion. Thus, the remaining 6 patients were analyzed. The platelet counts did not increase significantly after the last transfusion. Serum albumin was significantly increased at 1 month and 3months after the last transfusion. Serum cholinesterase improved significantly at 1 week, 3 months and 9 months after the last transfusion. **Conclusion:** Platelet transfusion could improve some indicators of liver function in patients with cirrhosis, though adverse events related to platelet transfusion were observed in some patients. Platelet increment therapy could be a new strategy for treating cirrhosis.

Key words: Platelet transfusion; Hepatitis cirrhosis; Liver function; Serum albumin; Serum cholinesterase

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)06-1116-04

前言

肝硬化作为慢性肝病的晚期表现,是威胁人类生命健康的世界性难题。临床研究发现血小板减少是肝硬化患者的常见并发症^[1],64%的肝硬化患者有血小板减少的表现^[2]。血小板减少的患者有时能够接受有效高浓度的干扰素来治疗肝炎病毒感染或者或者外科手术切除肝癌细胞。除了血小板减少外,肝硬

化患者还有其他一些严重的并发症,例如:肝性脑病、腹水、肝肾综合征、食管胃底静脉曲张破裂出血以及门脉高压^[3,4]。一旦针对肝硬化的多种并发症的综合治疗失败,肝脏移植则成为最后的治疗手段。但是其供体的稀缺以及手术的高死亡率始终是无法克服的难题。因此,寻找其他有效的手段治疗肝硬化已成为目前肝脏病学界的研究热点。血小板不仅具有止血的作用,而且在伤口愈合以及组织再生方面也具有重要意义^[5]。目前尚

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30770823)

作者简介:胡尔伟(1979-),男,医师,本科,研究方向:肝胆疾病的外科诊治

△通讯作者:黄亚琼,E-mail: 76392201@qq.com,电话:0931-8995227

(收稿日期:2014-05-23 接受日期:2014-06-18)

无关于血小板输注治疗肝硬化的研究报道,因此本临床探索性试验旨在观察其对于肝硬化患者的临床疗效、安全性以及可行性。

1 资料与方法

1.1 病历入选

临床选择 10 名肝硬化患者,入选的标准:患者年龄大于 20 岁;Child-Pugh 分级为 A 或者 B;血小板指数在 50000 至 100000/ μL ;无恶性肿瘤;无严重的心脑血管并发症;生存预期最少 12 个月并且同意接受试验性治疗。排除的标准:肝癌患者;怀孕患者;哺乳期患者;有血小板输注休克史的;接受过骨髓间充质移植治疗患者(自体间充质移植患者除外);免疫抑制患者;IgA 缺失或者其他的血浆蛋白缺失以及不同意接受试验性治疗患者。所有入选患者都签署了知情同意书。

1.2 治疗前期身体状况评估

入选患者进行标准的体格检查以及血样标本的采集来检测肝功能,肝纤维化标志物,全血细胞计数,血凝,尿素和电解质以及人类免疫缺陷病毒血清学检查。Child-Pugh 分级和血清白蛋白,血清总胆红素,凝血酶原激活时间,腹水,肝性脑病等指标来评估入选患者。

1.3 血小板输注治疗

10 个单位的血小板浓度含有 2.0×10^{11} 血小板。每一名入选患者每个星期通过外周静脉输注 10 个单位血小板连续输注 12 个星期。为了检测患者是否耐受血小板输注治疗,我们每次在输注血小板前以及输注 1 小时后采集患者血样。1 小时校正增值计数来比较血小板输注前与输注后 1 小时的区别^[9]。血小板输注无效定义为 1 小时校正增值计数连续两次小于 5000/ μL

^[9]。一旦诊断血小板输注治疗无效,则观察抗人白细胞抗原和抗人血小板抗原抗体的表达。如果任意一个抗体被检测到,则终止血小板输注治疗。

1.4 随访

在血小板输注治疗期间,受试患者每周进行体检,包括:肝功能、肝纤维化标志物、全血细胞计数、血凝系列、尿素和电解质。然后,在受试患者血小板输注治疗结束后 1 周、1 个月、3 个月、9 个月时随访。以血清白蛋白、血清胆碱酯酶、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素以及凝血酶原激活时间作为检测肝功能的指标;透明质酸、4 型胶原、3 型胶原前体作为肝纤维化的检测指标。在受试患者血小板输注治疗后 1 个月、3 个月以及 9 个月应用腹部超声以测腹水及 CT 检测肝脏肿瘤及肝脏体积作为干细胞再生的指标。入选患者在接受血小板输注治疗前 4 个星期直至治疗结束不接受抗病毒治疗,例如核苷酸类似物、干扰素。

1.5 统计学分析

各分组所得计量数据采用均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS17.0 软件处理数据,两组间均数比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选受试患者

2010 年 9 月至 2012 年 6 月,10 名肝硬化患者接受试验性血小板输注治疗(表 1)。入选患者 6 名男性,4 名女性,平均年龄 67.0 岁(58~72 岁)。Child-Pugh 分级:5 名患者 A 级,5 名患者 B 级。

表 1 入选受试患者指标

Table 1 The characteristics of patients

	Age	Gender	Diagnosis	Child-Pugh class (score)	IFN history	Transfusion history	Pregnancy history
Patient 1	64	Male	HBV,LC	B(7)	-	-	-
Patient 2	58	Male	NASH,LC	A(6)	-	-	-
Patient 3	71	Male	HCV,LC	A(6)	-	+	-
Patient 4	67	Male	HCV,LC	B(7)	-	-	-
Patient 5	71	Female	HCV,LC	B(7)	+	+	+
Patient 6	72	Female	HCV,LC	A(5)	+	+	+
Patient 7	68	Female	HCV,LC	A(5)	+	+	+
Patient 8	70	Female	HCV,LC	B(5)	+	+	+
Patient 9	59	Male	HCV,LC	B(8)	+	+	-
Patient 10	68	Male	HCV,LC	A(6)	+	+	-

2.2 随访结果以及不良事件

第 4、6 两名患者由于出现皮肤瘙痒中断血小板输注治疗,第 5、8 两名患者接受完整血小板输注治疗后,随访不到 1 个月后失去联系。因此,最后完成试验并得到完整随访数据一共 6 人。

2.3 血小板输注治疗后患者肝功能的变化

首先,分析发现 6 名受试者的血小板计数的平均数发生改变(图 1)。每次血小板输注 1 小时后血小板计数增加 20000 至 30000/ μL ,但 1 周后又基本恢复到原来的基本水平。在最后一次血小板输注后的 1 周、1 个月、3 个月、9 个月,血小板计数分别是: $87900 \pm 30100/\mu\text{L}$ ($P=0.88$), $86600 \pm 38700/\mu\text{L}$ ($P=0.97$), $92700 \pm 42200/\mu\text{L}$ ($P=0.47$), $84900 \pm 48100/\mu\text{L}$ ($P=1.10$), 与血小

板输注前($82700 \pm 33700/\mu\text{L}$)比较均无显著差异。

试验期间通过 Child-Pugh 分级评分、血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总胆红素以及凝血酶原激活时间来监测受试患者的肝功能,均未发现试验性治疗有导致肝功能恶化迹象,腹部超声未发现受试患者治疗后出现腹水,CT 也未检出受试患者有肿瘤。血清白蛋白在治疗后的 1 个月($3.81 \pm 0.32 \text{ g/dl}$)、3 个月($3.79 \pm 0.27 \text{ g/dl}$, $P < 0.05$)均较治疗前($3.41 \pm 0.41 \text{ g/dl}$)显著增高($P < 0.05$),见图 2,而治疗后 1 周($3.71 \pm 0.37 \text{ g/dl}$, $P = 0.10$)和 9 个月($3.69 \pm 0.32 \text{ g/dl}$, $P = 0.22$)与治疗前相比,虽然有增加的趋势但是无统计学差异。血清胆碱酯酶在治疗后 1 周($173.8 \pm 35.9 \text{ IU/l}$)、3 个月($169.8 \pm 35.6 \text{ IU/l}$)以及 9 个月($165.8 \pm 36.9 \text{ IU/l}$)比治疗前($142.8 \pm 49.6 \text{ IU/l}$)有显著增高($P < 0.05$),见图 3,而治疗后 1 个月($159.9 \pm 41.6 \text{ IU/l}$, $P = 0.11$)与治疗前相比虽然有增加趋势但是无统计学差异。

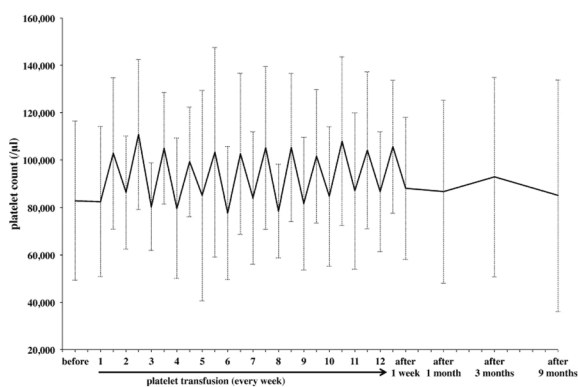


图 1 6 名入选受试患者的小血小板计数平均数随时间变化图。数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm \text{SD}$)表示

Fig. 1 The mean platelet counts of the analyzed patients($n=6$) is presented.

The data are expressed

As the mean $\pm$ standard deviations

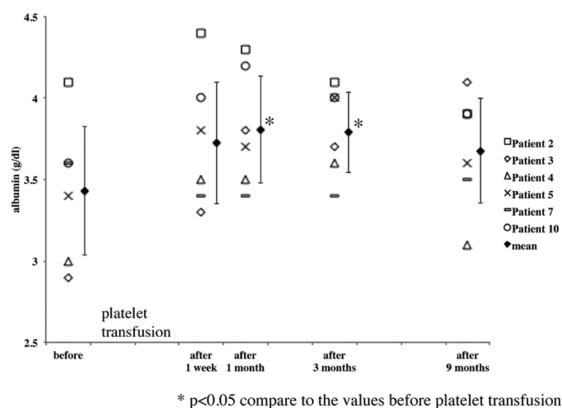


图 2 6 名入选受试患者血清白蛋白平均数随时间变化图。数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm \text{SD}$)表示。1 周、1 个月、3 个月、9 个月时间点数据分别于血小板输注前数据相比较, $*P < 0.05$

Fig. 2 The mean serum albumin of the analyzed patients($n=6$) is presented.

The data are expressed as the mean $\pm$ standard deviations. $*P < 0.05$

compared with the level before platelet transfusion

3 讨论

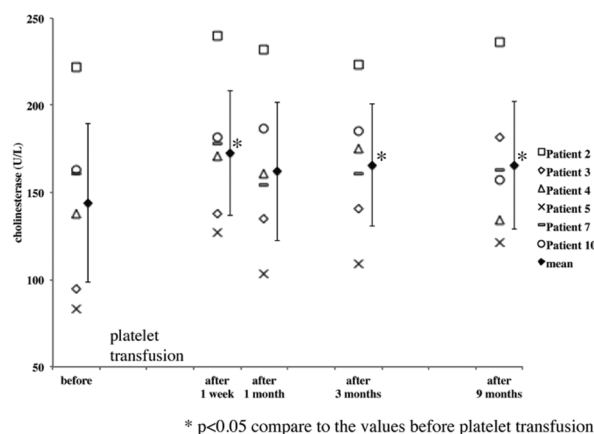


图 3 6 名入选受试患者血清胆碱酯酶平均数随时间变化图。数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm \text{SD}$)表示。1 周、1 个月、3 个月、9 个月时间点数据分别于血小板输注前数据相比较, $*P < 0.05$

Fig. 3 The mean serum cholinesterase of the analyzed patients($n=6$) is presented. The data are expressed as the mean $\pm$ standard deviations.

$*P < 0.05$ compared with the level before platelet transfusion

血小板输注治疗作为一种治疗手段已被应用于治疗血小板减少症,并取得了较好的疗效,但同时也产生了一些并发症^[7]。有研究报道,在体外实验中,血小板可以促进肝细胞增生并抑制其纤维化^[8-10]。一些体内试验又发现血小板减少可以促进肝脏再生以及减少肝脏纤维化的发生^[11-14]。因此,我们推想通过增加患者血小板可能能够提高患者肝功能。本实验旨在探讨血小板灌注治疗对肝硬化患者肝功能的影响。

当肝脏受到损伤后,血小板会聚集到受损的肝脏,并在窦周间隙被激活^[15]。同时,血小板与肝细胞的直接接触是导致干细胞再生的重要因素之一^[8,9],而与造血干细胞的直接接触则是抑制肝脏纤维化的重要因素之一^[10]。因此,血小板可能通过外周静脉聚集于受损的肝脏,并且直接接触干细胞以及造血干细胞从而提高肝功能抑制肝脏纤维化。

本研究结果显示受试患者在接受血小板输注治疗后血清白蛋白以及胆碱酯酶显著增加。

血清白蛋白在血小板输注治疗后 3 个月有所增加,但是在 9 个月时又恢复至治疗前的水平。可能的原因是输注的血小板在一个星期内消失,导致血小板计数降至基础水平。针对肝硬化患者,通过脾切除以及部分脾动脉栓塞术可以导致血小板减少并达到改善肝功能的目的^[16]。然而,肝硬化患者血小板减少后行脾切除手术又会有血流不止的高风险^[17]。因此,血小板输注不仅可以提高肝功能还能够预防手术治疗中出血的高风险。同时,有研究发现给小鼠输注人的血小板也可以促进肝切除后肝脏再生^[18]。而对于患者肝脏纤维化的观察我们则是通过瞬时弹性扫描,一种无创的方法来检测肝脏的纤维化^[19]。尽管通过肝脏穿刺取得的活体组织标本是准确判断肝脏纤维化的金指标,但是由于其对于血小板减少患者这样的有创性检查手段可能造成的出血不止我们没有采用^[20]。通过检测发现血小板输注治疗没有导致肝脏的纤维化进一步恶化,这部分实验结果我们没有在文章中展示。

综上所述,本临床试验性研究发现血小板输注可提高肝硬化患者部分肝功能指标水平,尽管在试验性治疗过程中有一些

患者也出现了不良反应,如皮肤瘙痒,但是其提高肝硬化患者肝功能的效果基本明确。今后,还有许多工作需要我们去进一步改进和完善,如试验性治疗的设计,患者的入选,后期的随访以及指标选择的针对性。与此同时,也应该结合基础研究来进一步探明其机理。为将来血小板输注治疗肝硬化在临床推广应用打下坚实的基础。

参考文献(References)

- [1] Afdhal N, Mchutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2008, 48: 1000-1007
- [2] Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patient with nonalcoholic chronic liver disease[J]. Am. J. Gastroenterol, 2000, 95: 2936-2939
- [3] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies [J]. J. Hepatol, 2006, 44: 217-231
- [4] Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: part 2. Complications and treatment [J]. Am. Fam. Physician, 2006, 74: 767-776
- [5] Anitua E, Andia I, Ardanza B, et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration [J]. Thromb. Haemost, 2004, 91: 4-15
- [6] Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Platelet transfusion therapy. One-hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations[J]. JAMA, 1980, 243: 435-438
- [7] Stroncek DF, Rebulla P. Platelet transfusion[J]. Lancet, 2007, 370: 427-438
- [8] Matsuo R, Ohkohchi N, Murata S, et al. Platelet strongly induce hepatocyte proliferation with IGF-1 and HGF in vitro [J]. J Surg Res, 2008, 145: 279-286
- [9] Kawasaki T, Murata S, Takahashi K, et al. Activation of human liver sinusoidal endothelial cell by human platelets induces hepatocyte proliferation[J]. J Hepatol, 2010, 53: 648-654
- [10] Ikeda N, Murata S, Maruyama, et al. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: in vitro study[J]. Hepatol Res, 2011, 42: 91-102
- [11] Murata S, Ohkohchi N, Matsuo R, et al. Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice [J]. World J Surg, 2007, 31: 808-816
- [12] Murata S, Hashimoto I, Nakano Y, et al. Single administration of thrombopoietin prevents progression of liver fibrosis and promotes liver regeneration after partial hepatectomy in cirrhotic rats [J]. Ann Surg, 2008, 248: 821-828
- [13] Myronovych A, Murata S, Chiba M, et al. Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice[J]. J Hepatol, 2008, 49: 363-372
- [14] Watanabe M, Murata S, Hashimoto I, et al. Platelets contribute to the reduction of liver fibrosis in mice [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24: 78-89
- [15] Endo Y, Nakamura M. Active translocation of platelets into sinusoidal and disse spaces in the liver in response to lipopolysaccharides, interleukin-1 and tumor necrosis factor [J]. Gen Pharmacol, 1993, 24: 1039-1053
- [16] Murata K, Ito K, Yoneda K, et al. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55: 1407-1411
- [17] Patel AG, Parker JE, Wallwork B, et al. Massive splenomegaly is associated with significant morbidity after laparoscopic splenectomy [J]. Ann Surg, 2003, 238: 235-240
- [18] Takahashi K, Kozuma Y, Suzuki H, et al. Human platelets promote liver regeneration with Kupffer cells in SCID mice [J]. J Surg Res, 2013, 180(1): 62-72
- [19] Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography [J]. J Hepatol, 2008, 48 (5): 835-847
- [20] Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(10): 877-883