

血浆吸附技术用于治疗高脂血症的疗效及安全性分析

白岩¹, 史华山², 郭瑞敏³, 李向红⁴, 石勇¹

(1. 京东誉美中西医结合肾病医院输血科, 河北 廊坊 065201; 2. 邯郸磁县人民医院输血科, 河北 邯郸 056500; 3. 三河市医院检验科, 河北 廊坊 065200; 4. 京东誉美中西医结合肾病医院内科重症监护室, 河北 廊坊 065201)

【摘要】目的: 探讨血浆吸附技术用于治疗高脂血症的疗效及安全性。**方法:** 100例高脂血症患者采用随机数字表法分为对照组($n=50$)与观察组($n=50$), 对照组给予辛伐他汀治疗, 观察组采用血浆吸附治疗; 观察两组患者治疗前后的血脂代谢指标、凝血功能、总蛋白和治疗效果, 及治疗期间不良反应的发生情况。**结果:** 治疗后, 两组患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总蛋白均低于治疗前($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$), 两组患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均高于治疗前($P<0.05$), 且观察组高于对照组($P<0.05$); 治疗后, 观察组凝血四项包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)均优于治疗前及对照组($P<0.05$)。治疗后, 对照组患者谷氨酸转氨酶(ALT)水平高于治疗前($P<0.05$), 观察组未发生明显变化($P>0.05$)。治疗后, 观察组临床有效率高于对照组($P<0.05$), 不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论:** 血浆吸附技术有利于改善高脂血症患者血脂代谢状况、凝血功能及总蛋白水平, 且降低了肝功能损伤的程度, 不良反应风险较低。

【关键词】 高脂血症; 血浆吸附; 辛伐他汀; 血脂代谢; 凝血功能; 肝功能

【中图分类号】 R972.6; R589.2 **【文献标志码】** A

Efficacy and safety of plasma adsorption technology in the treatment of hyperlipidemia

BAI Yan¹, SHI Hua-shan², GUO Rui-min³, LI Xiang-hong⁴, SHI Yong¹

(1. Department of Blood Transfusion, Jingdong Yumei Nephrotic Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Langfang 065201; 2. Department of Blood Transfusion, Hebei Provincial Cixian People's Hospital, Handan 056500; 3. Department of Laboratory Medicine, Sanhe Hospital, Langfang 065200; 4. MICU, Jingdong Yumei Nephrotic Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Langfang 065201, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy and safety of plasma adsorption technology in the treatment of hyperlipidemia. **Methods:** 100 cases of hyperlipidemia patients were selected as the research objects, and they were divided into control group ($n=50$) and observation group ($n=50$) according to different treatment methods. The control group was given simvastatin treatment, and the observation group was given plasma adsorption treatment. The blood lipid metabolism index, coagulation function, total protein and treatment effect of the two groups were compared, and the occurrence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results:** After treatment, the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total protein of the two groups were lower than before treatment ($P<0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) of the two groups were higher than before treatment ($P<0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, the four coagulation items including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) in the observation group were better than those before treatment and in the control group ($P<0.05$). After treatment, the level of ALT in the control group was higher than that before treatment ($P<0.05$), and there was no significant change in the observation group ($P>0.05$). After treatment, the clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$), and the incidence of adverse reactions was lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Plasma adsorption technology can improve the blood lipid metabolism, coagulation function and total protein of patients with hyperlipidemia, and avoid the influence on liver function, the risk of adverse reactions is low.

【Key words】 Hyperlipidemia; Plasma adsorption; Simvastatin; Lipid metabolism; Coagulation function; Liver function

基金项目: 河北省卫健委科研基金项目(20191304)

作者简介: 白岩(1984-), 男, 主管检验师。E-mail: a15267132941@sina.com

通讯作者: 史华山。E-mail: 1034367355qq.com

高脂血症是中老年人群的常见疾病,其危险因素包括高饱和脂肪或反式脂肪饮食、缺乏运动、吸烟及肥胖等^[1]。近年来,受生活水平、饮食习惯及周围环境改变等因素的影响,我国高脂血症发病率呈上升趋势,在一定程度上增加了冠心病、心肌梗死以及中风等心血管事件的发生风险^[2],因此有必要对高脂血症患者采取有效治疗措施。他汀类药物是《2018 美国血液胆固醇管理指南》^[3]中推荐的降脂药物,用于治疗高脂血症具有显著疗效。但临床研究^[4]证实,他汀类药物具有一定的副作用,患者依从性较差,约有三分之一患者在服用他汀类药物 1 年内停止治疗,因此有必要探寻新的治疗方式以改善预后。血浆吸附(血液灌流)技术于上世纪 70 年代初进入临床应用阶段,通过将患者血液引出体外并以吸附的方式清除血液中外源性药物或代谢产物,发挥净化血液的效果,该技术目前主要用于多器官功能衰竭^[5]、外源性中毒^[6]等重症患者,在高脂血症患者中的研究尚不多见。而部分研究^[7]也指出血液灌流可有效改善高脂血症性胰腺炎患者的血脂代谢。为此,本研究以高脂血症患者为研究对象,从血脂代谢、凝血功能等方面评估血浆吸附技术的临床应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月至 2020 年 10 月京东誉美中西医结合肾病医院收治的 100 例高脂血症患者。入组标准:(1)符合《中国成人血脂异常防治指南》^[8]中高脂血症诊断标准;(2)治疗前 3 个月内未进行降脂治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)凝血功能障碍患者;(2)严重心、脑血管疾病患者;(3)严重精神类疾病患者;(4)肝、肾功能不全者;(5)恶性肿瘤患者;(6)哺乳期、妊娠期妇女。100 例高脂血症患者采用随机数字表法分为对照组($n=50$)及观察组($n=50$)。对照组中,男性 28 例,女性 22 例;年龄 48~73 岁,平均年龄(64.13 ± 8.30)岁;病程 1~7 年,平均病程(4.28 ± 2.19)年;合并糖尿病 16 例,合并高血压 21 例,吸烟患者 27 例。观察组中,男性 26 例,女 24 例;年龄 49~71 岁,平均年龄(63.87 ± 9.15)岁;病程 1~8 年,平均病程(4.33 ± 2.35)年;合并糖尿病 14 例,合并高血压 26 例,吸烟患者 25 例。两组基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究得到患者家属同意,并通过本院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 两组均给予饮食指导,维持低脂、低胆固醇饮食。对照组患者给与辛伐他汀治疗,于每

晚睡前 1 h 口服辛伐他汀片(康普药业股份有限公司),初始剂量为 10 mg,治疗过程中可适当增减剂量,每日最大剂量不超过 40 mg,连续服用 4 周。观察组患者给与血浆吸附治疗:采用德国 COM. TEC 血细胞分离机,德国 P1R 血细胞分离套件,日本 EC-50W 膜型血浆成分分离器,进行血浆吸附治疗,患者静脉置管为血路,以枸橼酸钠作为抗凝剂,枸橼酸钠与全血比例因全血流速而改变,全血流速因血路设置 30~80 mL/min,血浆循环容量设置为 2 500 mL,治疗时间约 2 h,弃浆 200 mL,两周治疗 1 次,共治疗 4 次,4 周后评估治疗效果。

1.2.2 观察指标 (1)搜集两组年龄、性别、病程,计算身体质量指数(body mass index, BMI)并进行比较。(2)分别于治疗前、治疗后,采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国, Beckman)测定脂代谢及肝功能指标。(3)分别于治疗前、治疗后,采用 CS5100 全自动凝血分析仪(日本, Sysmex)测定两组患者凝血四项,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。(4)评估两组治疗效果,评估标准参照《新药临床研究指导原则》^[9]:显效,符合血清总胆固醇(total cholesterol, TC)下降 $\geq 20\%$ 、甘油三酯(triglyceride, TG)下降 $\geq 40\%$ 、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)升高 ≥ 0.26 mmol/L 中任意一条;有效,符合 TC 下降 10~20%、TG 下降 20~40%、HDL-C 升高 0.10~0.26 mmol/L 中任意一条;无效,未达到上述标准。有效率=(显效+有效)/总数 $\times 100\%$ 。(5)记录两组治疗期间不良反应,主要包括腹痛、便秘、胃胀气、疲乏无力、头晕/头痛等。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后脂代谢及凝血功能指标比较

治疗前,两组脂代谢指标及凝血四项差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、FIB 低于治疗前,观察组低于对照组($P<0.05$),两组 HDL-C、PT、APTT、TT 高于治疗前,观察组高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血脂及凝血功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=50)	6.18 ± 0.93	4.19 ± 0.60 *	2.44 ± 0.53	1.57 ± 0.37 *	1.10 ± 0.33	1.39 ± 0.36 *	4.38 ± 0.61	3.08 ± 0.50 *
观察组 (n=50)	6.30 ± 0.98	3.22 ± 0.48 *	2.51 ± 0.50	1.36 ± 0.28 *	1.12 ± 0.35	1.54 ± 0.38 *	4.29 ± 0.66	2.66 ± 0.46 *
t 值	0.628	8.927	0.679	3.200	0.294	2.226	0.708	4.371
P 值	0.531	<0.001	0.499	0.002	0.769	0.045	0.481	<0.001

续表 1

组别	PT (s)		APTT (s)		TT (s)		FIB (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=50)	10.98 ± 1.88	13.11 ± 2.01 *	27.11 ± 4.36	30.06 ± 4.80 *	10.60 ± 1.93	12.81 ± 2.35 *	6.73 ± 1.39 *	4.73 ± 0.90 *
观察组 (n=50)	11.04 ± 1.75	14.67 ± 2.26 *	26.98 ± 4.22	32.17 ± 4.69 *	10.59 ± 2.28	13.97 ± 2.82 *	6.80 ± 1.52 *	4.08 ± 0.82 *
t 值	0.165	3.647	0.151	2.223	0.024	2.234	0.240	3.775
P 值	0.869	<0.001	0.880	0.028	0.981	0.028	0.811	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.2 两组治疗前后总蛋白水平比较

治疗前, 两组总蛋白水平比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后, 两组患者总蛋白水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后总蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s, g/L$)

组别	治疗前	治疗后
对照组 (n=50)	120.15 ± 15.31	106.58 ± 13.21 *
观察组 (n=50)	119.26 ± 15.47	101.37 ± 12.08 *
t 值	0.289	2.058
P 值	0.773	0.042

* P < 0.05, 与同组治疗前比较

2.3 两组患者治疗效果比较

治疗后, 对照组中显效、有效、无效的患者分别为 18 例、25 例、7 例, 观察组中分别为 26 例、23 例、1 例, 观察组患者临床有效率高于对照组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者治疗效果比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	有效率
对照组 (n=50)	18(36.00)	25(50.00)	7(14.00)	43(86.00)
观察组 (n=50)	26(52.00)	23(46.00)	1(2.00)	49(98.00)
χ^2 值				4.891
P 值				0.027

2.4 两组治疗前后肝功能比较

治疗前, 两组谷氨酸转氨酶 (ALT) 水平比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后, 对照组 ALT 水平高于治疗前 (P < 0.05), 观察组患者治疗前后 ALT 水平无明显变化 (P > 0.05)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 ALT 水平比较 ($\bar{x} \pm s, IU/L$)

组别	治疗前	治疗后
对照组 (n=50)	31.25 ± 4.91	35.20 ± 6.09 *
观察组 (n=50)	31.33 ± 4.68	31.07 ± 5.12
t 值	0.083	3.670
P 值	0.934	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前比较

2.5 两组治疗期间不良事件发生情况比较

观察组不良反应总发生率低于对照组 (6.00% vs. 20.00%, P < 0.05)。见表 5。

表 5 两组治疗期间不良事件发生情况比较 [n (%)]

组别	腹痛	便秘	胃胀气	疲乏无力	头晕/头痛	总发生率
对照组 (n=50)	1(2.00)	2(4.00)	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	10(20.00)
观察组 (n=50)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)	2(4.00)	3(6.00)
χ^2 值						4.332
P 值						0.037

3 讨论

高脂血症是指体内脂肪代谢或转运异常而引起的血浆内脂质水平过高的病症, 具有发病隐匿、逐渐以及全身性等特点, 是心脑血管疾病的主要危险因素^[10]。他汀类药物是高脂血症的主要治疗手段, 可通过调节血脂水平发挥对心血管系统的保护作用。辛伐他汀作为常用的他汀类药物, 可通过竞争性抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶, 从而抑制内源性胆固醇的合成, 并通过上调低密度脂蛋白受体水平降低 TC、LDL-C 水平, 但具有一定副作用^[11]。血浆置换是治疗高脂血症的方式之一, 通过将患者血液引入血液净化装置, 分离血浆与血细胞, 弃去高浓度脂质血浆后, 将新鲜血浆及分离出的血细胞重新补充回体内, 以实现降脂效果^[12]。本研究发现观察组患者治疗后血脂代谢指标、凝血功能、总蛋白水平明显优于治疗前及对照组, 与王琳^[13]研究结果一致, 证实了血浆吸附技术用于治疗高脂血症的可行性。此外, 血浆吸附技术无需大量新鲜血浆, 与血浆置换比较, 优势较明显, 仅利用血液中血细胞与血浆成分比重存在差异的原理, 通过离心的方式分离出血浆, 不但提升了血浆分离的充分性, 还降低了凝血风险, 避免了破膜、溶血等不良情况的发生。李秀华^[14]以重症肌无力长耳白兔模型为实验对象, 提出

血浆吸附技术有利于改善血浆蛋白、血脂水平;陈志斌等^[15]以家族性高胆固醇血症患者为研究对象,提出采用血浆置换技术进行吸附治疗有利于降低患者TC、LDL-C。上述两者的研究结果均与本研究相似。

肝功能损伤是他汀类药物的常见不良反应,主要表现为转氨酶升高^[16]。在本研究中,对照组患者治疗后ALT水平较治疗前明显上升,这可能是由于辛伐他汀对肝脏具有高度选择性,口服后大部分辛伐他汀经肝组织吸收,在肝脏中发挥作用,因此会对肝功能产生一定影响,特别是肝脏受损患者;此外,部分年患者存在合并症,需要服用其他药物联合治疗,辛伐他汀由CYP3A4代谢,在同时应用其他经CYP3A4代谢的药物时可能导致辛伐他汀的血药浓度增加,加重肝功能损伤的程度^[17-19]。胡君等^[20]指出,高脂血症患者口服辛伐他汀治疗后,转氨酶水平较治疗前明显上升;Pose等^[21]以失代偿期肝硬化和中重度肝衰竭患者为研究对象,发现患者服用辛伐他汀后天冬氨酸转氨酶、ALT明显升高,且随着服用剂量的增加,肝功能损伤程度增加,上述研究与本文结果基本一致。此外,他汀类药物的其他不良反应还包括腹痛、便秘、胃胀气、疲乏无力、头晕/头痛等。在本研究中,观察组患者上诉不良反应发生率较低,这可能是由于血浆吸附技术在一定程度上降低了不良反应的发生率。赵继红等^[22]以重症肝炎患者为研究对象,提出血浆吸附技术在改善患者白蛋白水平的同时无明显不良反应,与本研究基本一致。

综上所述,血浆吸附技术有利于改善高脂血症患者血脂代谢状况及凝血功能,可在提高治疗效果的同时降低不良反应风险;此外,该疗法可快速降脂,更易被患者接受,有一定的临床推广价值。

参考文献

- [1] Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia[J]. *Am J Manag Care*,2017,23(9 Suppl):S139-S148.
- [2] 周明刚,邓学军,罗贵全,等.血脂及血管内皮指标与冠心病患者疾病程度的相关性分析[J]. *中南医学科学杂志*,2020,48(6):611-613,627.
- [3] Grundy SM,Stone NJ,Bailey AL,et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol:A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*,2019,139(25):e1082-e1143.
- [4] 盛中华,章力.小檗碱联合他汀类药物治疗高脂血症的临床疗效和安全性研究与分析[J]. *中国药物与临床*,2020,20(1):94-96.
- [5] Li L,Bo W,Chen H,et al. Hemoperfusion plus continuous veno-venous hemofiltration in the treatment of patients with multiple organ failure after wasp stings[J]. *Int J Artif Organs*,2020,43(3):143-149.
- [6] 李书锐,王日兴,李诗阳.还原型谷胱甘肽联合血液灌流对中老年急性有机磷农药中毒患者肝、肠胃及神经功能的改善效果[J]. *中国老年学杂志*,2020,40(13):2817-2821.
- [7] 覃冬林,欧琴,韦爱芳,等.持续缓慢低效血液透析联合血液灌流治疗高脂血症性胰腺炎的效果观察[J]. *现代消化及介入诊疗*,2020,25(7):917-919.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[S].2016.
- [9] 中国国家药品监督管理局,国家卫生和计划生育委员会.新药临床研究指导原则[S].1993.
- [10] Renew JR. Perioperative Management of Hyperlipidemia Medications[J]. *Curr Clin Pharmacol*,2017,12(3):152-156.
- [11] 韩婷.3种他汀类药物治疗高脂血症成本-效果分析[J]. *临床医药文献电子杂志*,2019,6(47):174.
- [12] Iliá S,Geromarkaki E,Miliaraki M,et al. Therapeutic Plasma-albumin Exchange for Hyperlipidemia Induced Acute Pancreatitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2018,66(6):e162.
- [13] 王琳.血液灌流治疗高脂血症的临床应用[J]. *现代养生 B*,2016,(3):92.
- [14] 李秀华.全血灌流免疫吸附法治疗被动转移型重症肌无力动物模型的研究[D].天津:天津医科大学,2006.
- [15] 陈志斌,王子秋,王朝晖,等.家族性高胆固醇血症基因突变分析及长期血脂吸附疗效研究[J]. *内科理论与实践*,2019,14(4):219-224.
- [16] 喻明丽,陈洁,陈永刚,等.他汀类药物致肝损伤的生化特征[J]. *昆明医科大学学报*,2018,39(8):13-17.
- [17] Ju A,Li YY,Qu Z,et al. Impact of the Herbal Breviscapine on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Rats: The Involvement of CYP3A4[J]. *Drug Res (Stuttg)*,2017,67(5):271-274.
- [18] Jiang F,Choi JY,Lee JH,et al. The influences of SLC01B1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics of simvastatin, in relation to CYP3A4 inhibition[J]. *Pharmacogenomics*,2017,18(5):459-469.
- [19] 陈步宽.他汀类药物致肝损伤临床特点及影响因素分析[J]. *肝脏*,2017,22(10):885-887,903.
- [20] 胡君,王春,杨靖.自拟化痰降脂汤联合辛伐他汀对高脂血症患者血脂及肝功能指标的影响探析[J]. *中外医疗*,2018,37(26):171-173.
- [21] Pose E,Napoleone L,Amin A,et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(1):31-41.
- [22] 赵继红,王冰月,田洁,等.应用血浆灌流吸附联合血液滤过技术治疗重症肝炎的临床探讨[J]. *中国血液净化*,2006,5(2):82-84.

(收稿日期:2020-12-19

修回日期:2021-02-12)