

三种非生物型人工肝模式治疗慢加急性肝衰竭患者的对比研究

蔡毅峰¹, 王朝辉², 程书权³ (1.中南大学湘雅二医院桂林医院 消化内科, 广西 桂林 541001; 2.青岛市第六人民医院 肝病科, 山东 青岛 266033; 3.桂林市第三人民医院 肝病科, 广西 桂林 541001)

摘要: **目的** 比较单纯血浆置换术(plasma exchange, PE)、双重血浆分子吸附术(dual plasma molecular adsorption system, DPMAS)及DPMAS + PE治疗慢加急性肝衰竭的疗效。**方法** 以2019年1月至2020年12月桂林市第三人民医院住院的140例慢加急性肝衰竭患者为研究对象,在常规检查、内科综合治疗的基础上,按随机数字表法分为PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组,3组患者均每隔3~4 d行1次治疗。测定治疗前、治疗后2周、4周患者的肝功能[丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、球蛋白(globulin, GLB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)]、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、血常规[白细胞(white blood cell, WBC),血红蛋白(hemoglobin, HGB),血小板(platelet, PLT)]及血氨,观察治疗前和治疗后2周、4周3组患者的临床症状和体征,观察8周、12周时治疗有效率及24周、48周的生存率。**结果** PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组治疗2周时分别死亡1例、2例、1例,治疗4周时分别死亡1例、1例、2例。死因为消化道出血、肝性脑病及呼吸循环衰竭等并发症,死亡患者退出研究。①治疗2周、4周时DPMAS + PE组患者乏力、食欲不振等临床症状体征改善的比例较PE组和DPMAS组显著提高(P 均 < 0.05)。②治疗8周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组临床有效率分别为60.8% (28/46)、58.6% (27/46)和85.3% (41/48),差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.668$, $P = 0.008$),其中DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组($\chi^2 = 7.250$, $P = 0.007$; $\chi^2 = 8.382$, $P = 0.004$)。治疗12周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的临床有效率分别为73.8% (34/46)、69.4% (32/46)和93.7% (45/48),差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.570$, $P = 0.008$),其中DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组($\chi^2 = 6.892$, $P = 0.009$; $\chi^2 = 9.274$, $P = 0.002$)。③治疗24周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的生存率分别为65% (30/46)、61% (28/46)、83% (40/48),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.390$, $P = 0.041$),DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组($\chi^2 = 4.055$, $P = 0.044$; $\chi^2 = 5.924$, $P = 0.015$)。治疗48周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的生存率分别为61% (28/46)、54% (25/46)、79% (38/48),差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.873$, $P = 0.032$),DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组($\chi^2 = 3.760$, $P = 0.043$; $\chi^2 = 6.546$, $P = 0.011$)。④治疗2周、4周时3组患者ALT、AST、TBil、ALP、PT、HGB和血氨水平较治疗前显著降低,GLB、WBC水平显著升高(P 均 < 0.05)。治疗前、治疗2周、4周时3组患者上述指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。⑤治疗8周和12周,3组患者MELD评分均显著低于治疗前[PE组: (22.7 ± 2.1)分 vs (21.5 ± 3.6)分 vs (33.5 ± 5.5)分; DPMAS组: (24.7 ± 5.1)分 vs (23.5 ± 3.7)分 vs (34.6 ± 5.9)分; DPMAS + PE组: (18.2 ± 4.3)分 vs (16.33 ± 3.4)分 vs (32.7 ± 4.2)分],且DPMAS + PE组均显著低于PE组和DPMAS组(P 均 < 0.05)。⑥PE组、DPMAS组、DPMAS + PE组不良反应发生率分别为58.7% (27/46)、4.3% (2/46)、10.4%

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.008

基金项目: 桂林市科学研究与技术开发计划项目(20140120-9-1)

通讯作者: 蔡毅峰 Email: caiyifengx@126.com

(5/48), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 44.59, P < 0.001$), DPMAS组和DPMAS + PE组不良反应发生率均显著低于PE组 ($\chi^2 = 31.47, P < 0.001$; $\chi^2 = 24.38, P < 0.001$)。

结论 DPMAS + PE可有效改善患者的临床症状及体征, 具有较好的临床预后及远期生存率。与单纯PE相比, DPMAS + PE治疗可减少血浆使用量, 不良反应发生率较低。

关键词: 肝衰竭, 慢加急性; 人工肝治疗; 血浆置换术; 双重血浆分子吸附术

A comparative study of three non-biological artificial liver models in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure

Cai Yifeng¹, Wang Zhaohui², Cheng Shuquan³ (1.Department of Gastroenterology, Guilin Hospital, Xiangya II Hospital, Central South University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; 2.Department of Hepatology, Qingdao Sixth People's Hospital, Qingdao 266033, Shandong Province, China; 3.Department of Hepatology, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of plasma exchange (PE), double plasma molecular adsorption system (DPMAS) and DPMAS + PE in treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. **Methods** A total of 140 patients with acute-on-chronic liver failure in the Third People's Hospital of Guilin from January 2019 to December 2020 were collected. On the basis of routine examination and comprehensive medical treatment, the patients were randomly divided into PE group, DPMAS group and DPMAS + PE group according to random number table method. All three groups were treated once every 3 to 4 days. The liver function indexes [alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), globulin (GLB), total bilirubin(TBil), alkaline phosphatase (ALP)], prothrombin time (PT), white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB), platelet PLT) and blood ammonia were measured before treatment, 2 weeks and 4 weeks after treatment, and the evolution of clinical symptoms were observed before treatment and 2 and 4 weeks after treatment. The effective rate (8 weeks and 12 weeks after treatment) and survival rate (24 weeks and 48 weeks after treatment) were also observed. **Results** For patients in PE group, DPMAS group and DPMAS + PE group, there were 1 case, 2 cases and 1 case died after 2 weeks of treatment, respectively; and 1 case, 1 case and 2 cases died after 4 weeks of treatment, respectively. The causes of death were complications such as gastrointestinal hemorrhage, hepatic encephalopathy, and respiratory and circulatory failure. Dead patients withdrew from the study. ①After 2 weeks and 4 weeks treatment, the proportion of clinical symptoms improvement such as fatigue and poor appetite in DPMAS + PE group were significantly higher than that in PE group and DPMAS group (all $P < 0.05$). ②At 8 weeks of treatment, the clinical effective rate of PE group, DPMAS group and DPMAS + PE group were 60.8% (28/46), 58.6% (27/46) and 85.3% (41/48), respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.668, P = 0.008$). The clinical effective rate of DPMAS + PE group was significantly higher than that of PE group and DPMAS group ($\chi^2 = 7.250, P = 0.007$; $\chi^2 = 8.382, P = 0.004$). At 12 weeks of treatment, the clinical effective rate of PE group, DPMAS group and DPMAS + PE group were 73.8% (34/46), 69.4% (32/46) and 93.7% (45/48), respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.570, P = 0.008$). The clinical effective rate of DPMAS + PE group was significantly higher than that of PE group and DPMAS group ($\chi^2 = 6.892, P = 0.009$; $\chi^2 = 9.274, P = 0.002$). ③At 24 weeks of treatment, the survival rates of patients in PE group, DPMAS group and DPMAS + PE group were 65% (30/46), 61% (28/46) and 83% (40/48), respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 6.390, P = 0.041$). The survival rate of patients in DPMAS + PE group was significantly higher than that of PE group and DPMAS group ($\chi^2 = 4.055, P = 0.044$;

$\chi^2 = 5.924$, $P = 0.015$). At 48 weeks of treatment, the survival rates of patients in PE group, DPMAS group and DPMAS + PE group were 61% (28/46), 54% (25/46) and 79% (38/48), respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 6.873$, $P = 0.032$). The survival rate of patients in DPMAS + PE group was significantly higher than that of PE group and DPMAS group ($\chi^2 = 3.760$, $P = 0.043$; $\chi^2 = 6.546$, $P = 0.011$). ④At 2 weeks and 4 weeks of treatment, the levels of ALT, AST, TBil, ALP, PT and blood ammonia of patients in three groups reduced significantly and levels of GLB and WBC increased significantly compared with before treatment (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the above indexes among the three groups before treatment, 2 weeks and 4 weeks after treatment (all $P > 0.05$). ⑤After 8 weeks and 12 weeks of treatment, the MELD scores in all three groups were significantly lower than that of before treatment [PE group: (22.7 ± 2.1) points vs (21.5 ± 3.6) points vs (33.5 ± 5.5) points; DPMAS group: (24.7 ± 5.1) points vs (23.5 ± 3.7) points vs (34.6 ± 5.9) points; DPMAS + PE group: (18.2 ± 4.3) points vs (16.33 ± 3.4) points vs (32.7 ± 4.2) points], and MELD score in DPMAS + PE groups were significantly lower than that of PE and DPMAS group (all $P < 0.05$). ⑥The incidence of adverse reactions in PE group, DPMAS group and DPMAS + PE group were 58.7% (27/46), 4.3% (2/46), 10.4% (5/48), respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 44.59$, $P < 0.001$). The incidence of adverse reactions in DPMAS + PE group and DPMAS group were significantly lower than that of PE group ($\chi^2 = 31.47$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 24.38$, $P < 0.001$). **Conclusions** DPMAS + PE can effectively improve the clinical symptoms and signs of patients with acute-on-chronic liver failure, and has a good clinical prognosis and long-term survival rate. Compared with PE, DPMAS + PE treatment can reduce plasma usage and has a lower incidence of adverse reactions.

Key words: Liver failure, acute-on-chronic; Artificial liver therapy; Plasma replacement; Dual plasma molecular adsorption

肝衰竭是由多种因素引起的肝功能严重障碍或失代偿,临床以出现黄疸、凝血机制障碍、肝性脑病、腹水、肝肾综合征等为主要表现^[1,2],病死率可达60%~90%^[3]。内科常规治疗往往效果欠佳,人工肝体外支持技术能暂时或部分替代肝脏功能,已成为治疗肝衰竭的重要辅助方法之一^[4-6]。临床上关于人工肝的具体模式较多,如血液透析、血液滤过、血浆置换(plasma exchange PE)、血浆灌流、特异性胆红素吸附、连续性血液净化、血浆透析滤过等。双重血浆分子吸附术(dual plasma molecular adsorption system, DPMAS)是近年来普遍较为推崇的一种新型人工肝技术,既能清除胆红素又可清除炎症因子^[7-9],且不丢失自体血浆,可为肝细胞再生提供一个相对良好的外环境。本研究尝试对慢加急性肝衰竭患者进行PE + DPMAS,并与单纯PE、DPMAS进行对比分析,以评价其疗效的差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月至2020年12月在桂林市第三人民医院肝病科住院的140例慢加急性肝

衰竭患者为研究对象,均符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[10]中关于慢加急性肝衰竭的诊断标准。纳入标准:①年龄>18岁;②符合肝衰竭诊断标准;③患者本人或者家属知情同意。排除标准:①急性肝衰竭、亚急性肝衰竭或慢性肝衰竭患者;②伴有严重感染或严重心脑血管疾病的患者;③严重活动性出血或弥散性血管内凝血者;④对治疗过程中所用血制品或药品如血浆、肝素和鱼精蛋白等高度过敏者;⑤循环功能衰竭者。本研究得到医院伦理委员会的同意(批件文号:20190015-32)。

1.2 研究方法 患者入院后均按慢加急性肝衰竭给予保肝、降酶、退黄(异甘草酸镁、还原性谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱)以及输注人血白蛋白、维持水电解质平衡、营养支持等内科综合治疗,同时积极防治并发症。在充分知情告知的基础上,签署知情同意书。患者按随机数字表法分为PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组。PE组患者术中每次血浆置换量为3000 ml。DPMAS组患者血浆吸附量为3000 ml/次。DPMAS + PE组患者先行PE,每次

置换血浆量减少至1200 ml，再行DPMAS。3组患者每隔3~4 d行1次治疗。人工肝参数设置：血泵流量15~350 ml/min，动脉压指示范围不小于-40~-40 kPa（-300~300 mmHg），静脉压指示范围不小于-40~-40 kPa（-300~300 mmHg），滤器前压指示范围不小于-40~-40 kPa（-300~300 mmHg），脱水总量在0~4200 ml/h的超滤率范围内。使用的血液净化装置为全自动血液净化装置Plasauto-IQ（日本Asahi-KASEI公司）。人工肝耗材包括一次性BS330胆红素吸附器（珠海健帆生物科技股份有限公司），中性大孔树脂血液灌流器HA330-II（珠海健帆生物科技股份有限公司）。

1.3 观察指标 根据《肝衰竭诊治指南（2018年版）》，肝衰竭疗效指标包含主要和次要指标。主要疗效指标为24周、48周生存率。次要疗效指标包括：①症状和体征，对比治疗前、治疗2周、4周时3组患者乏力、食欲不振、腹胀、出血倾向、腹水、肝性脑病的发生率；②实验室指标，治疗前、治疗2周、4周各组患者的肝功能[丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase, AST）、球蛋白（globulin, GLB）、总胆红素（total bilirubin, TBil）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）]、凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、血常规[白细胞（white blood cell, WBC），血红蛋白（hemoglobin, HGB），血小板（platelet, PLT）]及血氨；③比较3组患者8周、12周时的临床预后（治疗过程中病死患者退出研究）；④比较3组患者治疗前、治疗8周和治疗12周终末期肝病模型（model for end-stage liver disease, MELD）评分的差异。

1.4 临床预后标准 根据中华传染病与寄生虫病学会人工肝学组制定的标准^[1]，临床预后分为临床治愈、好转、未愈。临床治愈：乏力、食欲不振、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失；黄疸消退，肝脏恢复正常大小；血清TBil ≤ 2倍正常

值上限（normal upper limit, ULN），凝血酶原活动度（prothrombin time activity, PTA）≥ 90%，白蛋白（albumin, ALB）≥ 36 g/L，AST和ALT ≤ 2 × ULN。临床好转：乏力、食欲不振、腹胀、出血倾向等临床症状消失或明显好转，肝性脑病消失；黄疸、腹水等体征明显好转；血清TBil ≤ 5 × ULN，PTA ≥ 60%，ALB ≥ 30 g/L，AST和ALT ≤ 5 × ULN。临床未愈：乏力、食欲不振、腹胀、出血倾向等临床症状改善不明显，肝性脑病存在；黄疸、腹水等体征改善不明显；肝功能指标改善不明显（TBil > 5 × ULN，PTA < 40%或INR > 1.6）。

1.5 统计学处理 所有研究数据均利用SPSS 13.0统计软件包进行统计学分析，肝功能、凝血功能、血常规及血氨等计量资料符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，两两比较的LSD-*t*检验，患者症状、体征及临床预后等计数资料采用频数及百分率表示，组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究纳入的140例患者中男性患者127例（90.71%），女性患者13例（9.29%）。年龄21~80岁，平均（41.54 ± 12.78）岁。病因构成如下：乙型肝炎96例（68.58%），药物性肝病22例（15.71%），酒精性肝病15例（10.71%），其他原因7例（5.00%）。PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的性别、年龄及病因差异无统计学意义（ P 均> 0.05），见表1。PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组治疗2周时分别死亡1例、2例、1例；治疗4周时分别死亡1例、1例、2例。死因为消化道出血、肝性脑病及呼吸循环衰竭等并发症，死亡患者退出研究。

2.2 各组患者治疗2周和4周临床症状体征改善的比较 治疗2周、4周时3组患者出现乏力、食欲不振、腹胀、出血倾向、腹水、肝性脑病的临床症状体征的比例均较治疗前显著降低（ P 均< 0.05）。组间比较显示，治疗前3组患者出现以上临床症状体征的

表1 PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组慢加急性肝衰竭患者的一般资料

组别	例数	男/女（例）	年龄（ $\bar{x} \pm s$, 岁）	病因（例）			
				乙型肝炎	药物性肝病	酒精性肝病	其他
PE组	46	42/4	40.13 ± 13.22	32	7	4	2
DPMAS组	46	43/3	41.24 ± 11.54	30	6	5	1
DPMAS + PE组	48	42/6	42.04 ± 12.78	34	9	6	4
统计量值	-	-	$F = 0.876$	-	-	-	-
P 值	-	0.671	0.445	-	0.953	-	-

注：“-”为使用Fisher确切概率法。

比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗2周、4周时DPMAS + PE组患者以上临床症状体征比例较PE组和DPMAS组显著降低 (P 均 < 0.05)，见表2。

2.3 各组患者肝功能指标的比较 治疗2周、4周时3组患者ALT、AST、TBil和ALP水平较治疗前显著降低，GLB水平显著升高 (P 均 < 0.05)。治疗前、治疗2周、4周时3组患者ALT、AST、TBil和ALP水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)，见表3。

2.4 3组患者血常规、凝血功能、血浆氨指标的比较 治疗2周、治疗4周时3组患者PT、HGB和血氨水平较治疗前显著降低，WBC水平较治疗前显著升高 (P 均 < 0.05)，PLT水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。组间比较显示，治疗前、治疗2周、治疗4周时3组患者各指标差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)，见表4。

2.5 3组患者主要疗效指标（24周、48周生存率）比较 治疗24周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的生存率分别为65%（30/46）、61%（28/46）、83%（40/48），差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.390$, $P = 0.041$)，DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组 ($\chi^2 = 4.055$, $P = 0.044$; $\chi^2 =$

5.924, $P = 0.015$)。治疗48周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的生存率分别为61%（28/46）、54%（25/46）、79%（38/48），差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.873$, $P = 0.032$)，DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组 ($\chi^2 = 3.760$, $P = 0.043$; $\chi^2 = 6.546$, $P = 0.011$)。

2.6 3组患者治疗8周、12周时临床预后的比较 治疗8周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的临床有效率分别为60.8%（28/46）、58.6%（27/46）和85.3%（41/48），差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 9.668$, $P = 0.008$)，其中DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组 ($\chi^2 = 7.250$, $P = 0.007$; $\chi^2 = 8.382$, $P = 0.004$)；治疗12周时PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组患者的临床有效率分别为73.8%（34/46）、69.4%（32/46）和93.7%（45/48），差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 9.570$, $P = 0.008$)，其中DPMAS + PE组显著高于PE组和DPMAS组 ($\chi^2 = 6.892$, $P = 0.009$; $\chi^2 = 9.274$, $P = 0.002$)，见表5。

2.7 3组患者MELD评分的比较 治疗8周和12周，3组患者MELD评分均显著低于治疗前，且DPMAS + PE组均显著低于PE组和DPMAS组 (P 均 < 0.05)，见表6。

表2 PE组、DPMAS组和DPMAS + PE组慢加急性肝衰竭患者治疗前后临床症状、体征发生率 [例 (%)]

组别	乏力					食欲不振				
	治疗前	治疗2周	治疗4周	χ^2 值	P值	治疗前	治疗2周	治疗4周	χ^2 值	P值
PE组	46 (100.0)	15 (33.3) ^a	15 (32.6) ^a	56.290	< 0.001	44 (95.6)	16 (35.5) ^a	14 (30.4) ^a	49.186	< 0.001
DPMAS组	46 (100.0)	16 (36.3) ^a	12 (26.0) ^a	60.375	< 0.001	45 (97.8)	17 (38.6) ^a	11 (23.9) ^a	58.542	< 0.001
DPMAS + PE组	47 (97.9)	7 (14.8) ^{ab}	5 (10.4) ^{ab}	96.708	< 0.001	47 (97.9)	6 (12.7) ^{ab}	4 (8.3) ^{ab}	102.621	< 0.001
χ^2 值	1.931	6.174	6.966			0.549	8.992	7.413		
P值	0.381	0.046	0.031			0.76	0.011	0.025		

组别	腹胀					出血倾向				
	治疗前	治疗2周	治疗4周	χ^2 值	P值	治疗前	治疗2周	治疗4周	χ^2 值	P值
PE组	41 (89.1)	9 (22.2) ^a	6 (13.0) ^a	67.858	< 0.001	32 (69.5)	2 (4.4) ^a	1 (2.1) ^a	71.278	< 0.001
DPMAS组	43 (93.4)	8 (18.1) ^a	4 (8.7) ^a	83.495	< 0.001	35 (76.0)	3 (6.8) ^a	0 (0.0) ^a	82.001	< 0.001
DPMAS + PE组	45 (93.8)	1 (2.1) ^{ab}	0 (0.0) ^{ab}	126.559	< 0.001	37 (77.0)	2 (4.2) ^{ab}	1 (2.1) ^{ab}	87.300	< 0.001
χ^2 值	2.853	8.683	6.274			0.811	6.374	5.994		
P值	0.24	0.013	0.043			0.667	0.041	0.038		

组别	腹水					肝性脑病				
	治疗前	治疗2周	治疗4周	χ^2 值	P值	治疗前	治疗2周	治疗4周	χ^2 值	P值
PE组	41 (89.1)	14 (31.8) ^a	10 (21.7) ^a	49.616	< 0.001	11 (23.9)	10 (22.2) ^a	1 (3.0) ^a	9.842	0.007
DPMAS组	42 (91.3)	16 (36.3) ^a	11 (23.9) ^a	48.174	< 0.001	13 (28.2)	12 (27.2) ^a	2 (5.4) ^a	10.222	0.006
DPMAS + PE组	44 (91.6)	5 (10.6) ^{ab}	3 (6.2) ^{ab}	96.502	< 0.001	15 (31.2)	3 (6.3) ^{ab}	0 (0.0) ^{ab}	24.000	< 0.001
χ^2 值	0.208	9.011	6.178			0.635	7.271	7.321		
P值	0.901	0.011	0.046			0.728	0.026	0.013		

注：^a 与同组治疗前相比 $P < 0.05$ ；^b 与PE组和DPMAS组相比， $P < 0.05$ 。

表3 PE组、DPMAS组和DPMAS+PE组慢加急性肝衰竭患者治疗前后肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	GLB (g/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALP (U/L)
PE组					
治疗前	277.2 \pm 54.2	252.2 \pm 48.0	27.3 \pm 4.8	360.3 \pm 79.7	150.8 \pm 49.7
治疗2周	75.4 \pm 43.6	56.5 \pm 39.8	31.4 \pm 4.2	96.1 \pm 51.3	93.3 \pm 34.4
治疗4周	68.4 \pm 49.3	51.2 \pm 42.4	32.1 \pm 4.3	88.4 \pm 51.2	87.3 \pm 21.5
F值	87.64	92.45	4.562	96.68	14.58
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
治疗前vs治疗2周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	15.32、0.012	17.98、0.007	3.181、0.005	16.52、0.009	6.051、0.003
治疗前vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	16.74、0.008	18.30、0.006	3.459、0.004	16.70、0.008	6.512、0.002
治疗2周vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	0.539、0.892	0.678、0.793	0.598、0.818	0.465、0.854	0.625、0.723
DPMAS组					
治疗前	283.5 \pm 53.9	264.7 \pm 47.9	26.2 \pm 4.5	348.4 \pm 78.9	154.4 \pm 41.6
治疗2周	81.6 \pm 48.7	63.4 \pm 41.7	32.1 \pm 4.4	98.1 \pm 53.6	95.4 \pm 36.7
治疗4周	85.3 \pm 55.6	65.2 \pm 34.8	31.5 \pm 5.2	97.8 \pm 55.9	92.1 \pm 38.8
F值	74.15	89.32	5.168	92.52	15.36
P值	< 0.001	< 0.001	0.021	< 0.001	< 0.001
治疗前vs治疗2周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	15.08、0.017	17.36、0.014	3.784、0.003	18.91、0.007	6.121、0.003
治疗前vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	14.51、0.019	16.89、0.015	3.523、0.004	16.32、0.008	6.325、0.002
治疗2周vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	0.226、0.987	0.334、0.797	0.587、0.879	0.502、0.754	0.448、0.816
DPMAS+PE组					
治疗前	265.8 \pm 61.3	248.2 \pm 52.5	26.3 \pm 4.5	359.3 \pm 81.9	160.0 \pm 47.4
治疗2周	79.8 \pm 45.2	65.4 \pm 38.6	34.2 \pm 3.9	104.2 \pm 53.4	98.1 \pm 33.6
治疗4周	77.1 \pm 57.6	63.5 \pm 35.7	35.1 \pm 4.4	94.3 \pm 56.8	96.9 \pm 31.8
F值	76.32	82.01	7.413	89.36	16.03
P值	< 0.001	< 0.001	0.017	< 0.001	< 0.001
治疗前vs治疗2周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	16.52、0.016	15.79、0.020	4.175、0.004	17.39、0.008	5.761、0.004
治疗前vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	16.23、0.015	15.31、0.021	4.329、0.003	18.09、0.007	5.654、0.005
治疗2周vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	0.374、0.895	0.415、0.798	0.698、0.717	0.571、0.762	0.673、0.751
3组治疗前相比 (<i>F</i> 值、 <i>P</i> 值)	1.183、0.309	1.576、0.229	0.808、0.447	0.745、0.436	0.882、0.659
3组治疗2周相比 (<i>F</i> 值、 <i>P</i> 值)	1.975、0.278	2.764、0.202	0.297、0.776	0.375、0.679	0.562、0.797
3组治疗4周相比 (<i>F</i> 值、 <i>P</i> 值)	0.981、0.479	2.201、0.277	1.875、0.339	0.697、0.338	0.984、0.369

注：PE为单纯血浆置换术，DPMAS为双重血浆分子吸附术。

表4 PE组、DPMAS组和DPMAS+PE组慢加急性肝衰竭患者治疗前后血常规、凝血功能、血浆氨指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PT (s)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	血氨 ($\mu\text{mol/L}$)
PE组					
治疗前	24.3 \pm 5.2	7.6 \pm 2.6	120.8 \pm 19.2	116.4 \pm 39.8	62.6 \pm 24.8
治疗2周	20.5 \pm 3.8	9.1 \pm 2.3	108.9 \pm 16.5	109.2 \pm 39.2	47.2 \pm 26.4
治疗4周	19.5 \pm 4.1	9.6 \pm 2.3	106.9 \pm 17.8	110.4 \pm 44.6	45.1 \pm 29.1
F值	14.900	7.870	8.020	0.401	5.781
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.672	0.003
治疗前vs治疗2周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	5.803、0.003	4.204、0.006	4.489、0.006	1.177、0.658	3.876、0.004
治疗前vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	7.288、0.000	5.573、0.005	5.214、0.005	0.975、0.835	4.380、0.003
治疗2周vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	1.510、0.694	1.385、0.747	0.746、0.831	0.194、0.664	0.522、0.843

续表 4

组别	PT (s)	WBC ($\times 10^9/L$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	血氨 ($\mu\text{mol/L}$)
DPMAS组					
治疗前	23.5 \pm 5.4	7.5 \pm 1.9	124.5 \pm 16.6	119.3 \pm 42.0	61.3 \pm 25.2
治疗2周	19.6 \pm 4.4	9.2 \pm 2.6	110.8 \pm 15.9	112.6 \pm 38.6	39.1 \pm 26.3
治疗4周	18.4 \pm 4.9	9.9 \pm 2.5	112.6 \pm 16.3	115.1 \pm 42.9	35.4 \pm 27.9
F值	13.87	8.112	7.845	0.636	6.354
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.814	0.002
治疗前vs治疗2周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	6.002、0.004	4.015、0.006	4.367、0.007	1.645、0.812	5.369、0.003
治疗前vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	6.117、0.003	5.341、0.005	5.074、0.006	1.124、0.941	5.893、0.002
治疗2周vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	1.689、0.744	1.228、0.697	0.668、0.745	0.247、0.699	0.461、0.765
DPMAS + PE组					
治疗前	25.8 \pm 5.2	7.3 \pm 2.4	123.5 \pm 19.0	118.8 \pm 44.8	64.3 \pm 26.3
治疗2周	19.3 \pm 3.9	9.1 \pm 2.4	111.1 \pm 14.8	113.2 \pm 41.3	45.2 \pm 27.4
治疗4周	18.7 \pm 4.2	9.0 \pm 2.5	109.3 \pm 15.2	109.8 \pm 39.6	37.4 \pm 29.9
F值	17.470	7.650	7.911	0.703	6.332
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.797	0.002
治疗前vs治疗2周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	7.120、0.002	4.688、0.005	4.225、0.006	1.589、0.714	6.854、0.003
治疗前vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	7.225、0.003	4.982、0.004	4.658、0.005	1.332、0.838	5.332、0.005
治疗2周vs治疗4周 (<i>t</i> 值、 <i>P</i> 值)	1.833、0.711	1.774、0.621	0.535、0.802	0.375、0.603	0.512、0.655
3组治疗前相比 (<i>F</i> 值、 <i>P</i> 值)	2.318、0.102	0.204、0.815	0.503、0.605	0.434、0.725	0.164、0.848
3组治疗2周相比 (<i>F</i> 值、 <i>P</i> 值)	1.090、0.338	0.025、0.975	0.876、0.443	1.376、0.543	0.225、0.703
3组治疗4周相比 (<i>F</i> 值、 <i>P</i> 值)	3.467、0.297	0.067、0.658	1.674、0.335	1.067、0.567	0.156、0.856

注：PE 为单纯血浆置换术，DPMAS 为双重血浆分子吸附术。

表 5 PE 组、DPMAS 组和 DPMAS + PE 组慢加急性肝衰竭患者治疗 8 周和 12 周临床预后比较 [例 (%)]

组别	治疗8周			治疗12周		
	临床治愈	好转	未愈	临床治愈	好转	未愈
PE组	19 (41.3)	9 (19.5)	18 (39.1)	21 (45.6)	13 (28.2)	12 (26.0)
DPMAS组	18 (39.1)	9 (19.5)	19 (41.3)	24 (52.1)	8 (17.3)	14 (22.9)
DPMAS + PE组	31 (64.5)	10 (20.8)	7 (14.5)	34 (70.8)	11 (22.9)	3 (6.2)

注：PE 为单纯血浆置换术，DPMAS 为双重血浆分子吸附术。

表 6 PE 组、DPMAS 组和 DPMAS + PE 组慢加急性肝衰竭患者治疗前、治疗 8 周和治疗 12 周 MELD 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗8周	治疗12周	F值	P值
PE组	33.5 \pm 5.5	22.7 \pm 2.1	21.5 \pm 3.6	7.480	< 0.001
DPMAS组	34.6 \pm 5.9	24.7 \pm 5.1	23.5 \pm 3.7	14.081	< 0.001
DPMAS + PE组	32.7 \pm 4.2	18.2 \pm 4.3	16.33 \pm 3.4	10.221	< 0.001
F值	1.555	30.17	47.63	-	-
P值	0.214	< 0.001	< 0.001	-	-
<i>t</i> ₁ 值	0.924	3.272	3.698	-	-
<i>P</i> ₁ 值	0.357	0.027	< 0.001	-	-
<i>t</i> ₂ 值	1.047	7.447	9.669	-	-
<i>P</i> ₂ 值	0.454	< 0.001	< 0.001	-	-
<i>t</i> ₃ 值	2.486	10.69	13.33	-	-
<i>P</i> ₃ 值	0.076	< 0.001	< 0.001	-	-

注：PE 为单纯血浆置换术，DPMAS 为双重血浆分子吸附术；*t*₁、*P*₁ 为 DPMAS 组与 PE 组相比，*t*₂、*P*₂ 为 DPMAS + PE 组与 PE 组相比，*t*₃、*P*₃ 为 DPMAS + PE 组与 DPMAS 组相比；PE 组治疗前 vs 治疗 8 周 *t* = 12.20, *P* < 0.001, 治疗前 vs 治疗 12 周 *t* = 12.18, *P* < 0.001, 治疗 8 周 vs 治疗 12 周 *t* = 1.909, *P* = 0.059; DPMAS 组治疗前 vs 治疗 8 周 *t* = 13.18, *P* < 0.001, 治疗前 vs 治疗 12 周 *t* = 14.78, *P* < 0.001, 治疗 8 周 vs 治疗 12 周 *t* = 1.571, *P* = 0.256; DPMAS + PE 组治疗前 vs 治疗 8 周 *t* = 16.87, *P* < 0.001, 治疗前 vs 治疗 12 周 *t* = 15.34, *P* < 0.001, 治疗 8 周 vs 治疗 12 周 *t* = 1.634, *P* = 0.178; “-” 为无相关数据。

2.8 不良反应 PE组出现皮疹8例、寒战4例、抽搐10例及低血压5例,不良反应发生率为58.7% (27/46), DPMAS组出现2例低血压,不良反应发生率4.3% (2/46), DPMAS + PE组出现皮疹2例、寒战1例及抽搐2例,不良反应发生率10.4% (5/48), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 44.59, P < 0.001$), DPMAS组和DPMAS + PE组不良反应发生率均显著低于PE组 ($\chi^2 = 31.47, P < 0.001; \chi^2 = 24.38, P < 0.001$)。

3 讨论

肝衰竭是各种急慢性肝病后出现的危重状况,在我国多见于乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染的慢性肝炎患者,一旦发生,进展迅速,治疗困难。临床中以慢加急性肝衰竭居多^[12,13],虽然目前仍以内科综合治疗为主,但大多治疗效果欠佳,病死率一直居高不下。人工肝支持系统作为目前临床常用的治疗肝衰竭的辅助方法,能够清除各种有毒物质和代谢产物,为肝细胞再生及肝功能恢复创造有利条件^[14-16]。PE能够将含有毒性物质的血浆进行替换,但由于血源缺乏、过敏因素及用血安全等不足,单纯PE已显示出较大的应用局限性^[17,18]。DPMAS是近年来开始应用的一种新型人工肝技术,在特异性胆红素吸附的基础上串联一个可以吸附中大分子毒素的广谱吸附器,既可清除胆红素又可清除炎症因子等有害物质^[19,20],弥补PE的不足,但缺点在于不能补充凝血因子及白蛋白等有益物质。故临床逐步开始应用DPMAS联合PE治疗肝衰竭。本研究尝试应用DPMAS联合PE治疗慢加急性肝衰竭,在观察其临床有效性的同时与单纯PE及DPMAS进行横向对比分析。

研究表明,3组不同人工肝模式均可短期内改善患者临床症状,减轻患者痛苦,且DPMAS联合PE较前两种更为明显,考虑是因为胆红素吸附柱和血液灌流器联合应用,加强了对胆红素、炎症介质、内毒素的清除作用,能迅速改善患者食欲不振、乏力、肝性脑病等症状,同时又能补充凝血因子及白蛋白,纠正患者凝血功能障碍和低蛋白血症,减少腹水,并能降低出血风险。肝功能和凝血功能是肝衰竭预警及判断预后的重要指标,通过2~4周治疗,患者TBil、AST、ALT、ALP及PT指标较治疗前均明显下降,组间比较无明显差异;经过较长期(8~12周)的综合治疗,联合治疗组临床治愈率及好转率优于两种单纯治疗组。联合治疗组24~48周的生存率亦高于单纯治疗组,但本研究样本量偏少,需进一步研究来验证。3组患

者术后白细胞计数较术前均有所升高,但组间差异不显著,这可能与清除体内炎症介质如白细胞介素(interleukin)-6、IL-10、肿瘤坏死因子及内毒素后,稳定了内环境,宿主免疫紊乱纠正有关^[21-23]。因吸附剂不直接与血细胞接触,对血液中的有形成分破坏较少,故血小板计数无明显变化,这与之前的研究结果一致^[24]。3组患者血氨水平较治疗前下降,组间对比无显著差异,说明对以血氨增高为主导的肝性脑病患者,在及时行人工肝术干预,能有效阻止意识障碍进一步恶化,为肝移植术赢得宝贵时间^[25,26]。在评价肝病严重程度、判断预后方面统计MELD评分有重要的临床价值,3组治疗8周、12周后MELD评分较治疗前均显著下降,且联合治疗组更明显,说明DPMAS既可特异吸附胆红素,不丢失自体血浆,同时联合PE又可补充凝血因子及白蛋白,起到稳定内环境、维持水电解质平衡的积极作用。人工肝治疗过程中有低血压、血浆过敏(包括寒战、抽搐、手足麻木)等不良反应,联合治疗组在减少血浆用量后,以上过敏反应显著减少,降低了临床医疗风险。

综上,DPMAS联合PE可集合两种模式优点为一体,在有效清除炎症介质及内毒素、减轻机体炎症反应、为肝细胞再生创造条件的同时,又能补充白蛋白及凝血因子,缓解临床症状,改善患者预后^[27,28]。在目前血制品紧缺的大环境下,减少40%~50%的血浆用量不仅能使血液资源得以优化应用,而且能在一定程度上减少输入血浆引起的一系列不良反应和通过血浆感染的疾病,如枸橼酸盐中毒、发热、感染等^[29,30],提高了安全性,值得临床进一步推广应用。

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[J]. 中华移植杂志,2013,7(1):48-56.
- [2] 秦娇,强丽,陈文,等. 红细胞分布宽度可作为乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者短期死亡的独立预测因子[J]. 南方医科大学学报,2018,38(11):1354-1359.
- [3] 张玲霞,周先志. 现代传染病学[M]. 2版. 北京:人民军医出版社,2010:1-5.
- [4] 中国中西医结合学会. 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(9):2045-2053.
- [5] 许何明,张骏飞,董静,等. 双重血浆分子吸附系统联合激素治疗慢加急性肝衰竭的疗效[J]. 实用医学杂志,2020,36(1):115-120.
- [6] 许开亮,雷鸣,袁维方,等. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭高胆红素患者疗效研究[J]. 创伤与急危重病医学,2020,8(2):91-93,96.
- [7] 段志文,武杨屏,范晶华,等. 不同血液净化方式治疗各型肝衰竭的临床疗效比较[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(4):390-392.
- [8] 周亚东,杨琳,韩秋风,等. 组合型人工肝技术治疗中毒性肝功能衰

- 竭的临床研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(1):51-53.
- [9] 周玮莎, 张乐, 彭静, 等. 血浆置换加双重血浆分子吸附对自身免疫性肝炎合并肝衰竭的细胞因子的影响[J]. 昆明医科大学学报,2021,42(4):73-77.
- [10] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南[J]. 现代医药卫生,2018,34(24):3897-3904.
- [11] 中华传染病与寄生虫病学会人工肝学组. 人工肝支持系统的适应症、禁忌症和疗效判断[J]. 中华肝脏病杂志,2002,10(6):405.
- [12] 钟韵, 赵树山, 黄燕, 等. 单纯血浆置换与双血浆分子吸附系统联合半剂量血浆置换治疗重型肝炎患者疗效的Meta分析[J]. 中国感染控制杂志,2020,19(5):417-425.
- [13] WU D, SUN Z, LIU X, et al. Hint: A novel prognostic model for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Aliment Pharmacol Ther,2018,48(7):750-760.
- [14] BLACHIER M, LELEU H, PECK-RADOSAVLJEVIC M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data[J]. J Hepatol,2018,58(3):593-608.
- [15] BAKOS A, RIKKER C, TÓVÁROSI S, et al. Therapeutic effect of the latest extracorporeal elimination procedure (Prometheus treatment) in acute liver failure caused by intoxication[J]. Orv Hetil,2019,148(42):1981-1988.
- [16] GONZALEZ H C, JAFRI S M, GORDON S C. Management of acute hepatotoxicity including medical agents and liver support systems[J]. Clin Liver Dis,2017,21(1):163-180.
- [17] 阮军, 尹恒, 寇国先. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的Meta分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2020,30(5):433-437.
- [18] ZHU B, YOU S L, RONG Y H, et al. A novel stem cell therapy for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Braz J Med Biol Res,2020,53(11):e9728.
- [19] 李守娟, 王丽. 血浆置换联合血浆灌流治疗慢性乙型重型肝炎疗效观察[J]. 四川医学,2014,35(11):1472-1474.
- [20] 史媛媛. 人工肝血浆置换对肝衰竭的治疗效果及有效率影响分析[J]. 国际感染病学(电子版),2020,9(1):35-36.
- [21] 赵中夫, 韩德五, 张芸. 高迁移率族蛋白-1在实验性急性肝衰竭中的作用[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14(5):393-394.
- [22] LIU H, HAN T, TIAN J, et al. Monitoring oxidative stress in acute-on-chronic liver failure by advanced oxidation protein products[J]. Hepatol Res,2012,42(2):171-180.
- [23] SZABO G, VELAYUDHAM A, ROMICS L Jr, et al. Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: the role of toll-like receptors 2 and 4[J]. Alcohol Clin Exp Res,2005,29(11Suppl):140S-145S.
- [24] 杨景毅, 程书权, 洗永超, 等. 血浆置换疗法治疗重型肝炎的不良反应用137例临床分析[J]. 中国医疗前沿,2009,4(13):38-40.
- [25] 唐振祥, 程书权, 徐茹, 等. 非生物型人工肝技术辅助治疗慢性重型肝炎[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(53):10487-10491.
- [26] 范平, 江军, 陈仕祥, 等. 慢性重型肝炎患者早期预警及预后相关因素分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2009,18(12):1139-1140.
- [27] 闫国胜, 李丽丽, 姜少利, 等. 不同吸附剂在双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭中的临床研究[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(1):51-55.
- [28] YU H, CHEN Y, JIANG P. Prognostic value of hepatic encephalopathy for survival of patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hepatol,2019,18(4):607-612.
- [29] 谭友文, 叶云, 姜林仙, 等. 血浆置换联合持续血液滤过对肝功能衰竭患者短期生存期的影响[J]. 中华传染病杂志,2014,32(4):243-246.
- [30] 李爽, 陈煜. 血浆紧缺情况下非生物型人工肝治疗新模式的探讨[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(9):1687-1692.

收稿日期: 2021-12-20

蔡毅峰, 王朝辉, 程书权. 三种非生物型人工肝模式治疗慢加急性肝衰竭患者的对比研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023,15(1): 47-55.