

双重血浆分子吸附系统治疗慢加急性肝衰竭的胆红素吸附最佳时间及CTP-总胆红素反弹率联合评分对其疗效的预测价值

闫占杰, 王文玲, 韩阳, 赵方程, 尹惠敏, 李荣宽 (大连医科大学附属第二医院 感染科, 辽宁 大连 116023)

摘要: **目的** 探讨应用双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)治疗慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者胆红素吸附最佳时间以及影响人工肝疗效的因素, 建立新的预测模型, 优化人工肝治疗策略。**方法** 以大连医科大学附属第二医院感染科2021年5月至2023年10月收治的行DPMAS治疗的ACLF患者为研究对象。动态监测DPMAS治疗前、治疗1 h、2 h、3 h、4 h、治疗次日的总胆红素(total bilirubin, TBil)水平, 计算治疗各个时间点的总胆红素吸附率(total bilirubin adsorption rate, TBAR)。根据患者90 d转归分为生存组和死亡组, 收集患者入院首次化验指标, 并计算首次行DPMAS治疗后总胆红素反弹率(total bilirubin rebound rate, TBRR)、Child-Turcotte-Pugh (CTP)评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、MELD-Na评分、iMELD评分、年龄-胆红素-国际标准化比值-肌酐(age-bilirubin-international normalized ratio-creatinine, ABIC)评分、白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)评分、胆红素残存比(ratio of pre-treatment to post-treatment total bilirubin, RPTB)等, 应用多因素Logistic回归分析影响人工肝疗效的独立危险因素并建立新的预测模型。绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析不同指标对患者预后的预测价值。**结果** 共纳入73例患者, 治疗1 h、2 h、3 h、4 h时TBAR分别为24.30% (17.69%, 28.72%)、30.02% (24.13%, 36.06%)、33.48% (27.07%, 39.43%)、36.01% (29.33%, 41.89%), 组间差异有统计学意义($H=42.415$, $P<0.001$)。其中, 治疗2 h、3 h、4 h的TBAR均显著高于治疗1 h(P 均 <0.001), 治疗3 h、4 h的TBAR均显著高于2 h($P=0.006$, $P<0.001$), 治疗3 h和4 h的TBAR差异无统计学意义($P=0.099$)。90 d时36例患者生存, 37例死亡。死亡组患者年龄(中位数: 62岁比51.5岁)、白细胞(中位数: $6.39 \times 10^9/L$ 比 $7.53 \times 10^9/L$)、中性粒细胞绝对值(中位数: $4.52 \times 10^9/L$ 比 $6.48 \times 10^9/L$)、CTP评分(中位数: 10.86分比12.59分)、MELD评分(中位数: 14.11分比17.83分)、MELD-Na评分(中位数: 14.37分比21.16分)、iMELD评分[(32.87 ± 1.83)分比(40.48 ± 1.66)分]、TBRR(中位数: 13.52%比27.36%)、ABIC评分(中位数: 6.85分比8.32分)、MLR(中位数: 0.49比0.72)及NLR(中位数: 4.78比8.61)显著高于生存组, 血小板与白细胞比值(中位数: 20.90比11.41)和总胆红素清除率(total bilirubin clearance rate, TBCR)(中位数: 26.36%比19.36%)显著低于生存组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。多因素Logistic回归分析表明CTP评分($OR=2.565$, 95%CI: 1.201~5.476, $P=0.015$)和TBRR($OR=1.056$, 95%CI: 1.002~1.114, $P=0.043$)是患者死亡的独立危险因素, 通过系数法推导出新的预测模型为 $CTP-TBRR = -13.729 + 0.942 \times CTP + 0.055 \times TBRR$ 。CTP评分、TBRR及CTP-TBRR的ROC曲线下面积分别为0.803、0.772、0.944, CTP-TBRR新模型较单一评分模型预测效能更高(z 值分别为3.158、3.423, P 值分别为0.0016、0.0006), 敏感度为91.9%, 特异度为86.1%。**结论**

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.007

基金项目: 北京肝胆相照公益基金会人工肝专项基金(RGGJJ-2021-022)

通信作者: 李荣宽 Email: dalianlrk@126.com

DPMAS治疗ACLF患者最佳胆红素吸附时间为3 h, CTP评分和TBRR可有效预测DPMAS对ACLF患者的疗效, CTP-TBRR预测模型可进一步优化人工肝治疗策略。

关键词: 双重血浆分子吸附系统; 肝衰竭, 慢加急性; 总胆红素反弹率; 预后

The optimal duration of bilirubin adsorption and the predictive value of CTP-total bilirubin rebound rate score on efficacy of double plasma molecular adsorption system in patients with acute-on-chronic liver failure

Yan Zhanjie, Wang Wenling, Han Yang, Zhao Fangcheng, Yin Huimin, Li Rongkuan (*Department of Infectious Diseases, The Second Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116023, China*)

Abstract: Objective To investigate the optimal duration of bilirubin adsorption in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) who were treated with the double plasma molecular adsorption system (DPMAS), and to identify risk factors influencing the efficacy of artificial liver therapy and to develop a new predictive model for optimizing artificial liver treatment strategies.

Methods Total of 73 ACLF patients treated with DPMAS at the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from May 2021 to October 2023 were enrolled. Total bilirubin (TBil) levels were dynamically monitored at pre-treatment, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h and the next day post-treatment and total bilirubin adsorption rate (TBAR) was calculated for each time interval. Patients were divided into survival group and death group based on 90-day outcomes. Initial laboratory parameters were collected and clinical scores including the total bilirubin rebound rate (TBRR), Child-Turcotte-Pugh (CTP) score, model for end-stage liver disease (MELD) score, MELD-Na score, iMELD score, age-bilirubin-international normalized ratio-creatinine (ABIC) score, albumin-bilirubin (ALBI) score and the ratio of pre-treatment to post-treatment total bilirubin (RPTB) were calculated. Independent risk factors influencing therapeutic efficacy were identified through Multivariate Logistic regression analysis and a novel CTP-TBRR predictive model was established. The predictive performance was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curves.

Results Total of 73 cases were enrolled. The TBAR values at 1 h, 2 h, 3 h and 4 h of DPMAS treatment were 24.30% (17.69%, 28.72%), 30.02% (24.13%, 36.06%), 33.48% (27.07%, 39.43%) and 36.01% (29.33%, 41.89%), respectively, the difference was statistically significant ($H = 42.415$, $P < 0.001$). TBAR at 2 h, 3 h and 4 h were significantly higher than that at 1 h (all $P < 0.001$) and TBAR of 3 h and 4 h were significantly higher than that of 2 h ($P = 0.006$, $P < 0.001$), while no difference was observed between 3 h and 4 h ($P = 0.099$). At 90 days, 36 patients survived and 37 died. Compared to those of the survival group, patients in death group exhibited significantly higher values in age (median: 62 years vs. 51.5 years), white blood cell count (median: $6.39 \times 10^9/L$ vs. $7.53 \times 10^9/L$), neutrophil count (median: $4.52 \times 10^9/L$ vs. $6.48 \times 10^9/L$), CTP score (median: 10.86 points vs. 12.59 points), MELD score (median: 14.11 points vs. 17.83 points), MELD-Na score (median: 14.37 points vs. 21.16 points), iMELD score [(32.87 \pm 1.83) points vs. (40.48 \pm 1.66) points], TBRR (median: 13.52% vs. 27.36%), ABIC score (median: 6.85 points vs. 8.32 points), MLR (median: 0.49 vs. 0.72) and NLR (median: 4.78 points vs. 8.61 points) (all $P < 0.05$). Conversely, platelet-to-white blood cell ratio (median: 20.90 vs. 11.41) and total bilirubin clearance rate (TBCR; median: 26.36% vs. 19.36%) were significantly lower in death group. Multivariate Logistic regression analysis showed that CTP score ($OR = 2.565$, 95%CI: 1.201~5.476, $P = 0.015$) and TBRR ($OR = 1.056$, 95%CI: 1.002~1.114, $P = 0.043$) were independent risk factors for mortality. The prognostic model was formulated as: $CTP-TBRR = -13.729 + 0.942 \times CTP + 0.055 \times TBRR$. The area under the ROC curve of CTP score, TBRR and the CTP-TBRR model were 0.803, 0.772 and 0.944, respectively. The combined model demonstrated superior predictive performance compared to individual parameters ($z = 3.158, 3.423$, $P = 0.0016, 0.0006$), with sensitivity and specificity of 91.9% and 86.1%. **Conclusions** The optimal adsorption duration for DPMAS therapy in ACLF

patients was 3 hours. CTP score and TBRR can effectively predict the efficacy of DPMAS in patients with ACLF, and the CTP-TBRR prediction model can further optimize the artificial liver treatment strategy.

Keywords: Double plasma molecular adsorption system; Liver failure, acute-on-chronic; Bilirubin rebound rate; Prognosis

肝衰竭是由多病因介导的严重肝实质细胞损伤及功能障碍性疾病,导致合成、解毒、代谢和生物转化功能显著失代偿,以血清胆红素异常升高、凝血因子合成障碍、肝肾综合征及门脉高压性腹水等为主要临床表现,同时可伴随多器官功能紊乱及内环境稳态失衡,其发病机制涉及肝细胞广泛坏死、再生障碍、微循环失调及全身炎症反应等多环节病理生理改变^[1]。慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是肝衰竭最常见的类型,目前针对ACLF患者的内科治疗疗效有限,病死率高达50%~90%^[2],肝移植通常被认为是唯一有效的方法,但存在肝源短缺、手术费用较高以及手术并发症等问题。近年来,人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)不断完善,逐渐在临床工作中广泛开展,明显降低了肝衰竭患者的病死率^[3]。双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)作为人工肝的一种吸附模式,能够有效吸附因肝脏功能下降导致的毒素蓄积,在肝衰竭的治疗过程中发挥重要作用^[4],目前DPMAS的治疗时间尚无统一标准,本研究希望得出最佳吸附时间,为制定该技术的规范化操作方案提供参考。另外,肝衰竭患者病情危重,病死率高,临床预后判断困难,一些研究尝试应用终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及其衍生评分MELD-Na评分、iMELD评分^[5]以及Child-Turcotte-Pugh (CTP)评分、年龄-胆红素-国际标准化比值-肌酐(age-bilirubin-international normalized ratio-creatinine, ABIC)评分^[6]、胆红素残存比^[7]、白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)评分^[8]、总胆红素反弹率(total bilirubin rebound rate, TBRR)^[9]等判断肝衰竭患者的预后,这些评价系统对临床工作有一定指导价值,但肝衰竭患者病情复杂,单一评分系统存在一定局限性,并不适用于所有患者,尤其经不同模式人工肝治疗后,其预后也可能发生变化。本研究拟综合各种评分及单一指标,建立一种更准确的临床预测模型,优化人工肝治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021年5月至2023年10月大连医科大学附属第二医院感染科共收治行DPMAS治疗的ACLF患者90例,共行219次DPMAS治疗。根据纳入排除标准,最终入组73例,共行147次DPMAS治疗。纳入标准:①ACLF的诊断符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》中的相关标准^[10];②每例患

者共行3次DPMAS治疗。排除标准:胆道器质性梗阻、溶血性黄疸、恶性肿瘤、生命体征不平稳、严重心肾功能不全、妊娠期及哺乳期患者,临床资料不全者。本研究通过大连医科大学附属第二医院伦理委员会审批(批件号:2023-245)。

1.2 治疗方法

1.2.1 标准内科治疗 所有入组患者均接受内科综合治疗:包括生命体征、病情的密切监测,保肝降酶,退黄等对症治疗,抗病毒等对因治疗,肝性脑病、腹水、肝肾综合征等并发症的治疗。

1.2.2 DPMAS治疗 超声引导下置入颈内静脉/股静脉导管作为血液净化通路。血液净化装置为DIAPACTCRRT机配套DPMAS管路,管路应用普通肝素100 mg及4000 ml生理盐水预冲洗,治疗过程中应用普通肝素抗凝,并参照压力监测情况调整肝素用量,确保患者全身肝素化。全血经血浆分离器L 0.5分离,血流速度为130 ml/min,分浆速度为25 ml/min,单次治疗量6000 ml,血浆相继经BS 330胆红素吸附柱及HA 330-II灌流器吸附后与血细胞汇合回输至体内。治疗过程中持续监测血压、脉搏、呼吸、心率等生命体征,注意有无血压下降、出血、凝血等不良反应发生,单次治疗时间为4 h。每位患者共行3次DPMAS治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 动态监测总胆红素水平 DPMAS治疗前、治疗1 h、2 h、3 h、4 h于导管动脉端采集患者静脉血3 ml静置,血液凝固后留取血清,应用西门子2400测定TBil水平,计算各时间点的总胆红素吸附率(total bilirubin adsorption rate, TBAR), $TBAR = (1 - h_n/h_0) \times 100\%$ (其中 h_0 表示治疗前TBil水平, h_n 表示治疗到某一时间点的TBil水平,例如: h_1 即治疗1 h的胆红素水平)。

1.3.2 计算各项预测指标或预测模型的评分 患者入院后首次采血,测定肝脏生物化学相关指标:包括TBil、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、白蛋白(albumin, ALB)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、肌酐(creatinine, Cr)、白细胞、红细胞、血小板、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、中

性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞绝对值、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)、血小板与白细胞比值(platelet-to-white blood cell ratio, PWR)、血清 Na^+ 及治疗次日(治疗后18~20 h)TBil水平。MELD评分= $3.8 \times \ln [\text{TBil} (\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln (\text{INR}) + 9.6 \times \ln [\text{Cr} (\text{mg/dl})] + 6.4 \times \text{病因}$ (胆汁性或酒精性肝病为0,其他为1)。MELD-Na评分=MELD评分+ $1.59 \times [135 - \text{血清Na}^+ (\text{mmol/L})]$, 血清 $\text{Na}^+ > 135 \text{ mmol/L}$ 按照135 mmol/L计算, 血清 $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/L}$ 按照120 mmol/L计算, 其余按照实际值计算。iMELD评分= MELD评分+ $(0.3 \times \text{年龄}) - (0.7 \times \text{血清Na}^+) + 100^{[5]}$ 。CTP评分包括肝性脑病、腹水、ALB、PT、TBil 5个指标, 具体评分见表1。ABIC评分= $0.1 \times \text{年龄} + 0.08 \times \text{TBil} (\text{mg/dl}) + 0.3 \times \text{Cr} (\text{mg/dl}) + 0.8 \times \text{INR}^{[6]}$ 。总胆红素残存比(ratio of pre-treatment to post-treatment total bilirubin, RPTB) = 首次治疗结束时TBil/首次治疗前TBil^[7]。ALBI评分= $0.66 \times \lg [\text{TBil} (\mu\text{mol/L})] - 0.085 \times [\text{ALB} (\text{g/L})]^{[8]}$ 。TBRR = (治疗次日TBil / 治疗结束时TBil - 1) $\times 100\%$ 。总胆红素清除率(total bilirubin clearance rate, TBCR) = $(1 - \text{治疗结束时TBil} / \text{治疗前TBil}) \times 100\%^{[11]}$ 。

1.4 随访 采用电话随访患者90 d转归情况, 分为生存组(36例)和死亡组(37例)。

1.5 统计学处理 用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。TBil、ALB、ALBI评分等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, ALT、AST、ALP等不符合正态分布的计量资料以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示, 两组间比较采用Wilcoxon非参数检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用Bonferroni法校正。性别为计数资料, 以例数表示, 两组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析人工肝疗效的影响因素。绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析不同指标对患者预后的预测价值, ROC曲线下面积 > 0.7 即认为有临床价值, ROC曲线下面积 > 0.8 则认为预后准确性较高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 每个时间点TBAR 入组的73例患者中男性48例, 女性25例, 平均(56.68 ± 1.60)岁, 入院共行147次DPMAS治疗。治疗1 h、2 h、3 h、4 h时TBAR分别为24.30% (17.69%, 28.72%)、30.02% (24.13%, 36.06%)、33.48% (27.07%, 39.43%)、36.01% (29.33%, 41.89%), 组间差异有统计学意义($H = 42.415, P < 0.001$)。其中, 治疗2 h、3 h、4 h的

TBAR均显著高于治疗1 h (P 均 < 0.001), 治疗3 h、4 h的TBAR均显著高于2 h ($P = 0.006, P < 0.001$), 治疗3 h和4 h的TBAR差异无统计学意义 ($P = 0.099$)。

2.2 生存组和死亡组患者一般资料 死亡组患者年龄、白细胞、中性粒细胞绝对值、CTP评分、MELD评分、MELD-Na评分、iMELD评分、TBRR、ABIC评分、MLR、NLR均显著高于生存组, PWR和TBCR显著低于生存组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 其他指标差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析ACLF患者预后的影响因素 将表1中有统计学差异的指标纳入多因素Logistic回归分析, 结果表明CTP评分 ($OR = 2.565, 95\%CI: 1.201 \sim 5.476, P = 0.015$)和TBRR ($OR = 1.056, 95\%CI: 1.002 \sim 1.114, P = 0.043$)是患者死亡的独立危险因素, 见表3。基于独立危险因素进一步通过系数法推导出新的预后模型: $CTP-TBRR = -13.729 + 0.942 \times CTP + 0.055 \times TBRR$ 。

2.4 CTP评分和TBRR对预后的判断价值 CTP评分、TBRR及CTP-TBRR的ROC曲线下面积分别为0.803、0.772、0.944, CTP-TBRR显著高于CTP评分和TBRR (z 值分别为3.158、3.423, P 值分别为0.0016、0.0006), CTP评分与TBRR差异无统计学意义 ($z = 0.431, P = 0.667$), 表明CTP-TBRR较单一评分模型预测价值更高, 灵敏度、特异度均高于单一评分模型, 见表3、图1。

表1 CTP评分标准

指标	1分	2分	3分
肝性脑病分级	无	I~II	III~IV
腹水	无	轻度	中重度
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	< 34	34~51	> 51
ALB (g/L)	> 35	28~35	< 28
PT延长 (s)	1~3	4~6	> 6

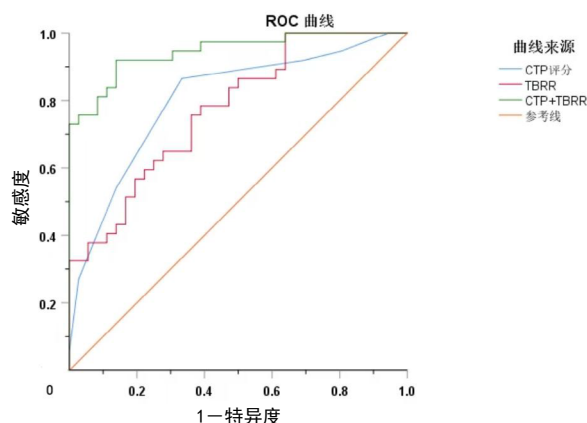


图1 CTP评分和TBRR预测行DPMAS治疗的ACLF患者预后的ROC曲线

表 2 生存组和死亡组行 DPMAS 治疗的 ACLF 患者的一般资料

项目	生存组 (36例)	死亡组 (37例)	统计量值	P值
年龄 [$M(p_{25}, p_{75})$, 岁]	51.50 (42.25, 62.75)	62.00 (53.00, 67.00)	$z = 2.539$	0.011
男/女 (例)	20/16	28/9	$\chi^2 = 1.695$	0.193
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	69.07 (36.67, 154.44)	119.47 (51.97, 288.85)	$z = 1.434$	0.151
AST [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	153.64 (79.48, 248.73)	149.42 (79.58, 352.48)	$z = 0.386$	0.699
ALP [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	152.43 (102.52, 221.63)	142.00 (99.44, 205.80)	$z = -0.535$	0.593
GGT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	94.21 (56.08, 172.1)	79.95 (46.51, 144.05)	$z = -0.971$	0.332
TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	376.04 ± 30.62	399.00 ± 30.00	$t = -0.784$	0.436
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	31.81 ± 0.96	30.13 ± 0.84	$t = 1.315$	0.193
INR [$M(p_{25}, p_{75})$]	1.96 (1.62, 2.18)	2.05 (1.77, 2.54)	$z = 1.539$	0.124
单核细胞绝对值 [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	0.54 (0.33, 0.74)	0.56 (0.45, 0.76)	$z = 1.159$	0.247
MELD评分 [$M(p_{25}, p_{75})$, 分]	14.11 (9.03, 17.84)	17.83 (13.87, 26.59)	$z = 2.825$	0.005
PT [$M(p_{25}, p_{75})$, s]	22.10 (19.33, 24.23)	23.30 (21.00, 27.50)	$z = 1.755$	0.079
白细胞 [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	6.39 (4.87, 7.65)	7.53 (5.63, 11.95)	$z = 2.267$	0.023
中性粒细胞绝对值 [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	4.52 (3.41, 5.87)	6.48 (4.19, 9.51)	$z = 2.543$	0.011
淋巴细胞绝对值 [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	0.93 (0.63, 1.35)	0.76 (0.51, 1.17)	$z = -1.423$	0.155
红细胞 [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^{12}/\text{L}$]	3.40 (2.59, 3.86)	3.38 (2.69, 4.36)	$z = 0.988$	0.323
血小板 [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^9/\text{L}$]	108.00 (61.75, 173.25)	91.00 (60.00, 147.50)	$z = -0.463$	0.643
MLR [$M(p_{25}, p_{75})$]	0.49 (0.34, 0.89)	0.72 (0.43, 1.37)	$z = 2.267$	0.010
NLR [$M(p_{25}, p_{75})$]	4.78 (2.35, 9.31)	8.61 (4.93, 12.57)	$z = 2.582$	0.010
PLR [$M(p_{25}, p_{75})$]	122.86 (75.28, 204.73)	135.90 (87.79, 172.26)	$z = 0.783$	0.433
PWR [$M(p_{25}, p_{75})$]	20.90 (12.93, 29.43)	11.41 (5.91, 19.97)	$z = -2.505$	0.012
Cr [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	66.05 (53.68, 88.56)	76.56 (54.89, 131.93)	$z = 1.181$	0.238
Na ⁺ [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	136.29 (134.4, 137.91)	136.55 (133.30, 138.72)	$z = 0.188$	0.851
iMELD评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	32.87 ± 1.83	40.48 ± 1.66	$t = -3.083$	0.003
ABIC评分 [$M(p_{25}, p_{75})$, 分]	6.85 (6.04, 8.19)	8.32 (7.21, 9.60)	$z = 2.670$	0.008
ALBI评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	-1.05 ± 0.83	-0.87 ± 0.07	$t = -1.64$	0.105
RPTB ($\bar{x} \pm s$)	0.64 ± 0.02	0.62 ± 0.02	$t = 1.049$	0.298
CTP评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	10.86 ± 0.28	12.59 ± 0.23	$t = -4.825$	< 0.001
MELD-Na评分 [$M(p_{25}, p_{75})$, 分]	14.37 (9.03, 19.84)	21.16 (15.34, 26.90)	$z = 3.211$	0.001
TBRR [$M(p_{25}, p_{75})$, %]	13.52 (1.54, 22.81)	27.36 (16.55, 61.46)	$z = 3.994$	< 0.001
TBCR [$M(p_{25}, p_{75})$, %]	26.36 (22.19, 35.33)	19.36 (7.80, 26.25)	$z = -3.74$	< 0.001

表 3 行 DPMAS 治疗的 ACLF 患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald χ^2	OR值	95%CI	P值
年龄	0.081	0.044	3.325	1.084	0.994~1.182	0.068
白细胞	0.120	0.680	0.031	1.128	0.297~4.275	0.860
中性粒细胞绝对值	0.025	0.786	0.001	1.025	0.219~4.788	0.975
MLR	0.179	0.795	0.051	1.196	0.252~5.681	0.822
NLR	0.052	0.113	0.213	1.054	0.844~1.316	0.645
PWR	0.041	0.049	0.707	0.959	0.871~1.057	0.080
iMELD评分	-0.211	0.285	0.547	0.810	0.463~1.417	0.459
ABIC评分	0.344	0.896	0.147	1.411	0.244~8.170	0.701
CTP评分	0.942	0.387	5.922	2.565	1.201~5.476	0.015
MELD评分	0.037	0.136	0.074	1.038	0.795~1.354	0.786
MELD-Na评分	0.169	0.206	0.668	1.184	0.790~1.774	0.414
TBRR	0.055	0.027	4.013	1.056	1.002~1.114	0.043
TBCR	-0.108	0.064	2.826	0.898	0.791~1.018	0.093
常量	-13.729	6.176	4.941	-	-	< 0.001

注：“-”为无相关数据。

表 4 CTP 评分和 TBRR 对行 DPMAS 治疗的 ACLF 患者预后的预测价值

项目	曲线下面积 (95%CI)	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CTP评分	0.803 (0.700~0.905)	11.50	86.5	66.7	0.532
TBRR	0.772 (0.667~0.877)	17.10	75.7	63.9	0.396
CTP-TBRR	0.944 (0.893~0.996)	0.43	91.9	86.1	0.780

3 讨论

ALSS能够暂时替代部分肝脏功能，已有大量

数据表明ALSS可改善肝衰竭患者的预后^[12-16]。从模式上，ALSS分为非生物型、生物型和混合型，其中

非生物型人工肝(non-bioartificial liver, NBAL)是目前技术发展较成熟的人工肝支持系统,广泛应用于临床,分为单纯模式及复合模式,单纯模式主要包括血浆置换(plasma exchange, PE)、血液透析(hemodialysis, HD)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血液灌流(hemoperfusion perfusion, HP)及血浆吸附(plasma adsorption, PA);复合模式有双重血浆置换(double filtration plasmapheresis, DFPP)、DPMAS、分子吸附再循环系统(molecular adsorbents recirculating system, MRAS)、血浆透析滤过(plasma diafiltration, PDF)等^[17]。ALSS是一种基于体外循环技术的多模式治疗体系,核心机制是通过弥散(清除小分子溶质)、对流(清除中分子物质)、吸附(结合大分子毒素)等物理作用,清除肝衰竭患者体内的毒性代谢产物,不仅能够为肝细胞再生提供功能代偿支持,还可作为终末期肝病接受移植前的桥接治疗,有效延长肝移植等待期并降低多器官衰竭风险^[18]。

DPMAS是我国科技工作者自主研发的人工肝治疗模式,通过体外血浆分离器分离出患者的血浆,随后依次经过离子树脂血浆胆红素吸附柱(BS 330)和中性大孔树脂吸附柱(HA 330-II),通过树脂的吸附作用,清除因肝功能衰竭而蓄积在患者血液中的有毒物质,尤其对胆红素、胆汁酸、炎症介质及细胞因子具有较强的吸附特异性^[19]。然而,在实际操作过程中,随着治疗时间的延长,吸附柱的吸附效能趋于饱和,当吸附能力达到高峰后,效能开始下降,若继续治疗,DPMAS的治疗益处可能不再显著,且潜在风险可能增加,包括感染、出血、血栓、血流动力学不稳定、电解质紊乱以及患者的主观不适等。目前,临床上关于DPMAS治疗时间仍未达成统一标准^[20-24],既往文献表明,绝大多数胆红素吸附材料在2.5~3 h内便会达到吸附饱和,BR 350树脂型吸附柱在治疗高胆红素血症患者时,经过3 h治疗后仍能保持较好的吸附能力^[25]。本研究将单次治疗时间设定为4 h,通过比较3 h和4 h TBAR发现差异无统计学意义,即治疗3 h后,滤器对胆红素的吸附效率已达到饱和,延长治疗时间虽然可能进一步降低胆红素水平,但对治疗效果的增益十分有限。因此在具体实施DPMAS治疗时,临床医生应根据患者的具体情况和治疗目标,参考吸附柱的最佳吸附效率时间,为每位肝衰竭患者量身制定个体化的治疗时长。

由于肝衰竭患者病情危重,及时评估其预后对优化治疗方案及合理分配医疗资源至关重要,目前临床上常用于评估肝衰竭患者预后的方法有CTP评分、MELD评分、MELD-Na评分、iMELD评分、ABIC评分、ALBI评分等^[26-28]。CTP评分建立的初

衷是用于评估肝硬化患者的肝功能和手术风险,但后来被广泛用于预测肝衰竭患者的预后^[29]。MELD评分最初用于评估接受经颈静脉肝内门体分流术患者的预后风险,后发展为肝移植术前评估的重要标准,近年其应用范围已延伸至肝衰竭患者的预后评估^[30]。ABIC作为酒精性肝炎特异性预后工具,研究证实其在乙型肝炎病毒相关ACLF患者的生存预测中具有临床价值^[31]。ALBI评分通过白蛋白与胆红素参数的数学模型创新性地量化了肝细胞功能的损伤程度,主要应用于肝癌患者肝衰竭风险分层及预后预测体系^[32]。DPMAS能够特异性吸附胆红素,临床观察发现,DPMAS治疗后血液胆红素水平会有一定程度反弹,这是因为肝脏损伤持续存在,胆汁排泌功能短时间内尚未恢复,且治疗后血浆胆红素水平下降,与组织器官中的胆红素水平形成浓度梯度,从而导致胆红素重新从组织器官释放到血浆中。近年来,一些学者采用TBRR评估人工肝治疗肝衰竭患者的疗效,研究表明TBRR具有一定的预测价值^[33,34]。然而,现有的一些指标和评分仍有一定的局限性,如缺少反映肝衰竭患者炎症和免疫反应的指标,既往有研究表明,肝脏长期处于病理环境下,库普弗细胞释放白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 等促炎细胞因子,使体内炎症反应持续存在^[35,36],体内被激活的免疫炎症反应可诱导大量粒细胞从骨髓迁移至外周血中,外周淋巴细胞数量明显下降,同时,释放的炎症细胞因子会触发骨髓中炎症细胞的释放^[37-39]。为更全面地评估DPMAS对肝衰竭的疗效,本研究综合纳入了多项现有评分系统和反映肝脏炎症的指标,如MLR^[40,41]、PLR^[42]、NLR^[43,44]、PWR^[45]、白细胞、中性粒细胞等。Logistic回归分析表明CTP评分和TBRR是影响人工肝疗效的独立危险因素,通过系数法合成新的预测模型较CTP评分和TBRR的预测价值好。在本研究中,CTP评分显示出较好的预测效能,这可能是因为该评分系统中包含了反映肝脏合成、分泌、解毒、生物转化等多种基本功能的指标,能够比较全面地反映肝脏的受损程度^[46];TBRR的预测效能略逊于CTP评分,但其计算简便,不受主观因素影响,临床应用便捷有效,当TBRR > 17.70%时,提示ACLF患者人工肝治疗效果较差。其他相关研究也表明,TBRR值越高,人工肝疗效越差。如江元森等^[46]对接受血浆置换联合持续缓慢血液透析滤过治疗的肝衰竭患者的研究发现,TBRR高的患者预后较差,尽管研究人群和治疗模式不同,但其结果与本研究一致,表明TBRR对严重肝脏疾病患者的疗效可能具有较高的预测价值,值得进一步探索。本研究构建的CTP-TBRR新预测模型对于经DPMAS治疗的ACLF

患者疗效预测效能较好, ROC曲线下面积为0.944, 且敏感度和特异度均高于单一预测模型, 最佳临界点为0.43, $CTP-TBRR \geq 0.43$ 提示患者人工肝疗效较差。

综上所述, DPMAS治疗ACLF患者时, 胆红素吸附时间应至少为3 h。本研究推导的CTP-TBRR预测模型能够为临床决策提供帮助, 特别是在选择是否继续人工肝治疗以及调整治疗方案时具有参考价值。希望这项我国具有自主知识产权的人工肝技术在临床应用中的规范化推广能够为ACLF患者的治疗提供更精准的支持。

参考文献

- [1] CHEN Y, HAN T, DUAN Z. Clinical application of artificial liver and blood purification: expert consensus recommendations[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(1):4-17.
- [2] 李佳琪, 李君. 慢加急性肝衰竭: 定义、诊断与发病机制[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2):121-126.
- [3] 马元吉, 杜凌遥, 白浪, 等. 非生物型人工肝治疗肝衰竭的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(9):1004-1008.
- [4] 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.
- [5] 郭北辰, 李雨韩, 陈蕊, 等. MELD 3.0、MELD和MELD-Na评分对慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(11):2635-2642.
- [6] 曹丹, 李大江, 王颖, 等. CTP联合ABIC评分预测乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭患者短期预后的临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(2):118-122.
- [7] SHANG J, WANG M, WEN Q, et al. A novel prognostic model to predict outcome of artificial liver support system treatment[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7510.
- [8] JOHNSON P J, BERHANE S, KAGEBAYASHI C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):550-558.
- [9] 辛克锋, 李铭, 李莎莎, 等. TBARR、TBRR、TBCR在血浆置换治疗后慢加急性肝衰竭患者预后评估中的作用[J]. *山东医药*, 2018, 58(25):44-46.
- [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(2018年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(2):164-171.
- [11] 刘莹, 朱萍, 梁静. 总胆红素反弹率与总胆红素清除率在人工肝治疗重症药物性肝损伤预后评估中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(3):606-612.
- [12] 张静, 周新民. 肝衰竭前期的人工肝治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2):229-232.
- [13] 尚亚利, 聂贝贝, 申晶晶. 人工肝血浆置换联合血液滤过治疗慢加急性肝衰竭合并早期肝性脑病患者的临床效果[J]. *医药论坛杂志*, 2023, 44(24):68-71.
- [14] 牛丹, 李博玲, 宗媛. 三种非生物型人工肝治疗肝衰竭的疗效分析[J]. *肝脏*, 2023, 28(9):1028-1036.
- [15] 黄玥, 彭虹, 罗新华. 组合型人工肝的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2):233-238.
- [16] 李涵, 胡永建, 刘洋, 等. 人工肝血液净化技术治疗肝衰竭患者的近期疗效及其影响因素[J]. *中国民康医学*, 2023, 35(16):7-10.
- [17] 四川大学华西医院. 非生物型人工肝设备与技术专家共识[J]. *中国医学装备*, 2023, 20(3):176-185.
- [18] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4):767-775.
- [19] 黄蝶, 张鑫赫, 佟静, 等. DPMAS治疗药物性肝损伤伴严重高胆红素血症患者临床疗效研究[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2024, 33(2):125-128.
- [20] 王玉静, 贺璐璐, 丁小莹, 等. DPMAS与PE治疗肝衰竭的疗效及相关预后预测因子的筛选和预后列线图预测模型的构建[J]. *海南医学*, 2024, 35(11):1574-1580.
- [21] 罗可, 刘波颖. 非生物型人工肝三种不同治疗模式在肝衰竭治疗中的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2024, 14(10):30-33.
- [22] 陈佳伟, 蔡毅峰, 章志坚, 等. 双重血浆分子吸附联合低剂量血浆置换治疗肝衰竭高胆红素患者的疗效研究[J]. *中外医学*, 2024, 43(11):9-12.
- [23] 蓝婧. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的研究进展[J]. *慢性病学杂志*, 2024, 25(3):357-359, 363.
- [24] 邹波, 朱龙川, 甘达凯, 等. 低置换量血浆置换术联合双重血浆分子吸附术治疗慢加急性肝衰竭患者短期预后的结果[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(3):348-352, 359.
- [25] 周建辉, 陈香美, 杨云生, 等. 血浆胆红素吸附时间的探讨[J]. *军医进修学院学报*, 2007, 28(1):40-41.
- [26] BATRA N, GAIDHANE SA, KUMAR S, et al. Outcome predictors of acute-on-chronic liver failure: a narrative review[J]. *Cureus*, 2024, 16(6):e61655.
- [27] 龚红梅, 毛青, 蒋黎. 肝衰竭预后评分模型[J]. *肝脏*, 2024, 29(4):471-475.
- [28] 刘晶雪, 李树臣. 不同评分模型对肝衰竭患者预后的预测能力及其研究进展[J]. *肝脏*, 2023, 28(7):857-861.
- [29] PUGH R N, MURRAY-LYON IM, DAWSON J L, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. *Br J Surg*, 1973, 60(8):646-649.
- [30] MALINCHOC M, KAMATH P S, GORDON F D, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4):864-871.
- [31] DOMINGUEZ M, RINCÓN D, ABRALDES J G, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11):2747-2756.
- [32] HIRAOKA A, KUMADA T, MICHITAKA K. Newly proposed ALBI grade and ALBI-T score as tools for assessment of hepatic function and prognosis in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Liver cancer*, 2019, 8(5):312-325.
- [33] 王忠成, 邵建国, 顾尔莉. 总胆红素反弹率对人工肝治疗慢加亚急性肝衰竭的短期预测[J]. *中华传染病杂志*, 2013, 31(11):678-680.
- [34] 周晓丽, 魏丽, 王兆勋, 等. TBRR、TBCR对人工肝治疗HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J]. *肝脏*, 2024, 29(5):542-544, 556.
- [35] 张斌, 迪丽胡玛尔·扎依尔, 张诗雨, 等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭发病机制及治疗进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023, 15(1):28-33.
- [36] 丁蕊, 赵红, 闫杰, 等. 慢加急性肝衰竭的定义及治疗进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(1):1-5.
- [37] ALCARAZ-QUILES J, TITOS E, CASULLERAS M, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1):202-216.
- [38] SCHWABE R F, LUEDDE T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(12):738-752.
- [39] WANG Y, CHEN C, QI J, et al. Altered PGE2-EP2 is associated with an excessive immune response in HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):93.
- [40] 杨雪彦, 吴寅平, 吕丽, 等. 单核细胞与淋巴细胞比值动态变化对慢加急性乙型肝炎肝衰竭预后的诊断价值[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2024, 62(3):61-69.
- [41] 王满, 王树俊, 徐侠. MLR联合MELD评分对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭预后的预测价值[J]. *现代临床医学*, 2023, 49(6):417-420.
- [42] 夏普开提·甫拉提, 吐尔洪江·吐逊, 温浩, 等. 术前血小板与淋巴细胞比值对肝切除术后肝衰竭的预测价值[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2023, 12(3):289-293.
- [43] 邱梅花, 李耿祥, 丘永芳, 等. NLR在预测慢性乙型肝炎肝衰竭中的应用价值分析[J]. *临床医学工程*, 2024, 31(4):451-452.
- [44] 崔雪曼, 杨赞儒, 付海燕, 等. NLR和HBD-1与M30对乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭患者人工肝治疗短期预后的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(11):1621-1625.
- [45] 毛静, 刘鑫华, 杨军杰, 等. 炎症和免疫指标对乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭预后判断价值研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024, 16(1):18-21.
- [46] 麦峻婷, 江元森, 庄鹏, 等. 人工肝治疗后总胆红素反弹率影响因素的多重回归分析及预后相关性分析[J]. *广东医学*, 2005, 26(9):1211-1213.

收稿日期: 2024-06-19

闫占杰, 王文玲, 韩阳, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗慢加急性肝衰竭的胆红素吸附最佳时间及CTP-总胆红素反弹率联合评分对其疗效的预测价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025, 17(1): 44-50.