

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003271

血浆置换联合双重血浆分子吸附系统人工肝治疗肝衰竭高胆红素血症患者疗效研究

代 梅,刘 霞,陈宗倩,赵 菲,王章琴,刘康彦,杨 平,罗亚文,申友书
(遵义医科大学附属医院感染科,遵义 563000)

【摘要】目的:探讨血浆置换(plasma exchange, PE)联合双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)即PE+DPMAS治疗前与第1次、第2次治疗后肝衰竭高胆红素血症患者的临床疗效。**方法:**采用回顾性分析方法,选取2020年1月至2022年5月于遵义医科大学附属医院就诊的57名肝衰竭患者,根据采取的人工肝治疗模式不同将接受PE治疗的24例患者纳入对照组,接受PE+DPMAS的33例患者纳入实验组。收集2组治疗前与2次治疗后肝衰竭高胆红素血症患者的临床资料,观察并对比2组治疗前后肝功能、凝血功能、营养状况等指标变化情况。**结果:**实验组与对照组治疗前总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、球蛋白(globulin, Glb)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)与第1次、第2次治疗后比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但实验组治疗比对照组治疗能更好地清除TBil、ALT、AST。2组治疗前、第1次治疗后、第2次治疗后TBil分别为 $(388.37 \pm 180.26) \mu\text{mol/L}$ vs. $(382.37 \pm 151.39) \mu\text{mol/L}$ 、 $(296.22 \pm 137.81) \mu\text{mol/L}$ vs. $(310.76 \pm 113.57) \mu\text{mol/L}$ 、 $(244.63 \pm 143.40) \mu\text{mol/L}$ vs. $(293.91 \pm 149.77) \mu\text{mol/L}$,差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组治疗前与2次治疗后白蛋白比较差异均无统计学意义($P>0.05$),对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);实验组国际标准化比率(international normalized ratio, INR)治疗前与2次治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$),对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。前白蛋白、白蛋白与纤维蛋白原第1次治疗后2组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);实验组与对照组不同治疗节点比较,TBil、血小板、Glb、ALT、AST差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**2次PE+DPMAS治疗模式更能有效吸附和降低肝衰竭患者体内的胆红素和转氨酶,且对凝血功能、白蛋白影响小,是治疗高胆红素血症患者的有效手段。

【关键词】肝衰竭;高胆红素血症;血浆置换;双重血浆分子吸附系统;临床疗效分析

【中图分类号】R512.62

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-02-13

Clinical effect of plasma exchange combined with double plasma molecular adsorption system in artificial liver support therapy for patients with liver failure and hyperbilirubinemia

Dai Mei, Liu Xia, Chen Zongqian, Zhao Fei, Wang Zhangqin, Liu Kangyan, Yang Ping, Luo Yawen, Shen Youshu
(Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

【Abstract】**Objective:** To investigate the clinical effect of plasma exchange (PE) combined with double plasma molecular adsorption system (DPMAS) in patients with liver failure and hyperbilirubinemia after the first and second times of treatment. **Methods:** A retrospective analysis was performed for 57 patients with liver failure who attended our hospital from January 2020 to May 2022, and according to artificial liver support therapy, 24 patients who received PE were enrolled as control group, while 33 patients who received PE+DPMAS were enrolled as experimental group. Clinical data were collected from the two groups of patients with liver failure and hyperbilirubinemia before and after two times of treatment, and the two groups were observed and compared in terms of the changes in liver function, coagulation function, nutritional status, and other indicators after treatment. **Results:** Both the experimental group and the control group had significant changes in total bilirubin (TBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), globulin (Glb), and fibrinogen after the first and second times of treatment ($P<0.05$), but the experimental group showed better clearance of TBil, ALT, and AST compared with the control group, and there was no significant difference in TBil between the experimental group and the control group before treatment [$(388.37 \pm 180.26) \mu\text{mol/L}$ vs. $(382.37 \pm 151.39) \mu\text{mol/L}$, $P>0.05$], after the first time of treatment [$(296.22 \pm 137.81) \mu\text{mol/L}$ vs. $(310.76 \pm 113.57) \mu\text{mol/L}$, $P>0.05$], and after the second time of treatment [$(244.63 \pm 143.40) \mu\text{mol/L}$ vs. $(293.91 \pm 149.77) \mu\text{mol/L}$, $P>0.05$]. There was no significant change in albumin in the experimental group before and after two times of treatment ($P>0.05$), while there was a significant change in albumin in the control group ($P<0.05$); there was no significant change in international normalized ratio (INR) in the experimental group before and after two times of treatment ($P>0.05$).

作者介绍:代 梅,Email:1011788498@qq.com,

研究方向:慢性肝病。

通信作者:罗亚文,Email:luoyw719@163.com。

基金项目:贵州省科学技术厅基金资助项目(编号:黔科合支撑[2021]一般049)。

优先出版:[\(2023-07-18\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230717.1539.014.html)

There was no significant change in albumin in the experimental group before and after two times of treatment ($P>0.05$), while there was a significant change in albumin in the control group ($P<0.05$); there was no significant change in international normalized ratio (INR) in the experimental group before and after two times of treatment ($P>0.05$).

ment ($P>0.05$), while there was a significant change in INR in the control group ($P<0.05$). There were significant differences between the two groups in prealbumin, albumin, and fibrinogen after the first time of treatment ($P<0.05$), and there were no significant differences in TBil, platelet count, Glb, ALT, and AST between the experimental group and the control group at different time points of treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** The therapeutic paradigm of PE+DPMAS for two times is more effective in adsorbing and reducing bilirubin and aminotransferases in patients with liver failure, with little impact on coagulation function and albumin, and therefore, it is an effective method for the treatment of patients with hyperbilirubinemia.

[Key words] liver failure; hyperbilirubinemia; plasma exchange; double plasma molecular adsorption system; clinical efficacy analysis

肝功能衰竭(liver failure, LF)由严重和广泛的肝细胞功能障碍引起,保守治疗的病死率高达60%~80%,常合并严重的胆红素代谢紊乱,可直接对中枢系统产生严重影响,同时累及肾脏、凝血功能及心血管系统等,导致最终预后不良。因此,减少胆红素、炎症因子及代谢产物等毒素在体内蓄积在一定程度上可以避免对肝细胞的进一步损害^[1-2]。肝移植是晚期疾病患者的唯一治疗方式,但受到高成本、移植器官短缺和移植后免疫排斥的限制。研究表明,人工肝支持技术(artificial liver support system, ALSS)帮助患者度过危险期以过渡到肝移植或自发恢复已成为一种行之有效的治疗方案。ALSS治疗可以改善慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者的短期预后^[3],特别是在血浆置换(plasma exchange, PE)模式下。因此,PE一直是我国LF患者推荐的治疗方法之一^[4]。双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorb system, DPMAS)是一种把血液灌流和胆红素吸附结合在一起的人工肝治疗技术^[5],不仅可以缓解PE模式引起的血浆短缺问题,降低胆红素的同时也能清除体内各种毒素、炎症介质和细胞因子,两者联合在发挥彼此优势的同时相互弥补不足,实现治疗最大化^[6],但对于治疗次数、间隔(每日/隔日)仍没有共识。故本研究对LF高胆红素血症患者的临床相关数据进行分析,评估经1次和2次PE+DPMAS和PE人工肝治疗模式的临床疗效及安全性,为临床治疗提供指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2020年1月至2022年5月于遵义医科大学附属医院就诊的57例LF高胆红素血症患者治疗前与2次治疗后的临床资料,根据采取的人工肝治疗模式不同将接受PE治疗的24例患者纳入对照组;接受PE+DPMAS的33例患者纳入实验组;均为LF患者。2组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①患者符合2022版《人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)》^[7]中的人工肝适应证;②年龄>

18岁。排除标准:①活动性未经治疗的脓毒症患者;②合并肝细胞癌或其他恶性肿瘤;③伴有HIV感染或者先天性免疫缺陷性疾病;④怀孕或哺乳期;⑤合并重症糖尿病、自身免疫性疾病;由于心脑血管事件引起的不稳定梗死;⑥结合其他重要器官功能障碍或者移植;⑦伴有严重并发症,包括严重感染、消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等。

1.3 治疗方法

患者入院后均给予内科保守治疗,包括抗病毒治疗、一般支持治疗、补充血液制品(如白蛋白、血浆)和对症治疗。在局部麻醉下行股静脉穿刺留置股静脉单针双腔导管,对照组接受PE治疗,2次治疗间隔时间为0~3 d,循环血量1 500~6 350 mL,常规给予低分子肝素500 U抗凝,地塞米松5~10 mg,葡萄糖酸钙5 g+5%GS 250 mL以预防低钙血症,泵速130~150 mL/min,低分子肝素钙500 U,治疗时间约为3 h。实验组在PE结束后,采用血液灌流器(HA330-II 健帆生物科技集团有限公司)和血浆胆红素吸附器(BS30 珠海健帆生物科技股份有限公司)串联进行血浆吸附,治疗时间为4~5 h,2次治疗间隔时间为1~5 d,DPMAS治疗使用与PE相同的膜血浆置换设备、相同的血浆分离器、体外血液循环和双腔透析导管进行。治疗过程中根据患者情况追加肝素抗凝或地塞米松抗过敏,全程心电监护,密切关注患者不适反应。

1.4 观察指标

比较2组治疗前与治疗后24 h内的实验室指标(特别是总胆红素)变化情况:总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、球蛋白(globulin, Glb)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比率(international normalized ratio, INR)、血小板(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, Alb)和前白蛋白(prealbumin, PAB)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 18.0软件及GraphPad Prism 8.0.1对数据进行统计学分析。采用独立样本t检验比较2组之间的实验室指标变化情况,组内比较采用配对样本t检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,非正态分布的计量资料2组间比较采用非参数检验;二分类变量采用卡方检验,计数资料以频数表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 2组一般资料比较

2组性别、年龄与病因差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表 1 不同治疗方法肝衰竭患者一般资料比较($n=57$; $\bar{x} \pm s$; $n, \%$)

指标	实验组($n=33$)	对照组($n=24$)	t/Z 值	P 值
女/男	3/30	5/19	0.764	0.382
年龄/岁	50.97 ± 12.70	50.63 ± 9.53	0.117	0.907
LF病因				
HBV	24(72.7)	19(79.2)		
酒精性肝病	2(6.1)	2(8.3)		
自身免疫性肝病	3(9.1)	3(12.5)	3.160	0.396
其他肝病	4(12.1)	0(0.0)		

2.2 2组治疗前与第1次、第2次治疗后TBil浓度的变化

2组治疗前TBil浓度 $(388.37 \pm 180.26) \mu\text{mol/L}$ vs. $(382.37 \pm 151.39) \mu\text{mol/L}$ 、第1次治疗后TBil浓度 $(296.22 \pm 137.81) \mu\text{mol/L}$ vs. $(310.76 \pm 113.57) \mu\text{mol/L}$ 、第2次治疗后TBil浓度 $(244.63 \pm 143.40) \mu\text{mol/L}$ vs. $(293.91 \pm 149.77) \mu\text{mol/L}$ ；2组治疗前与2次治疗后比较差异均有统计学意义($P<0.05$)，2组在3个治疗节点比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

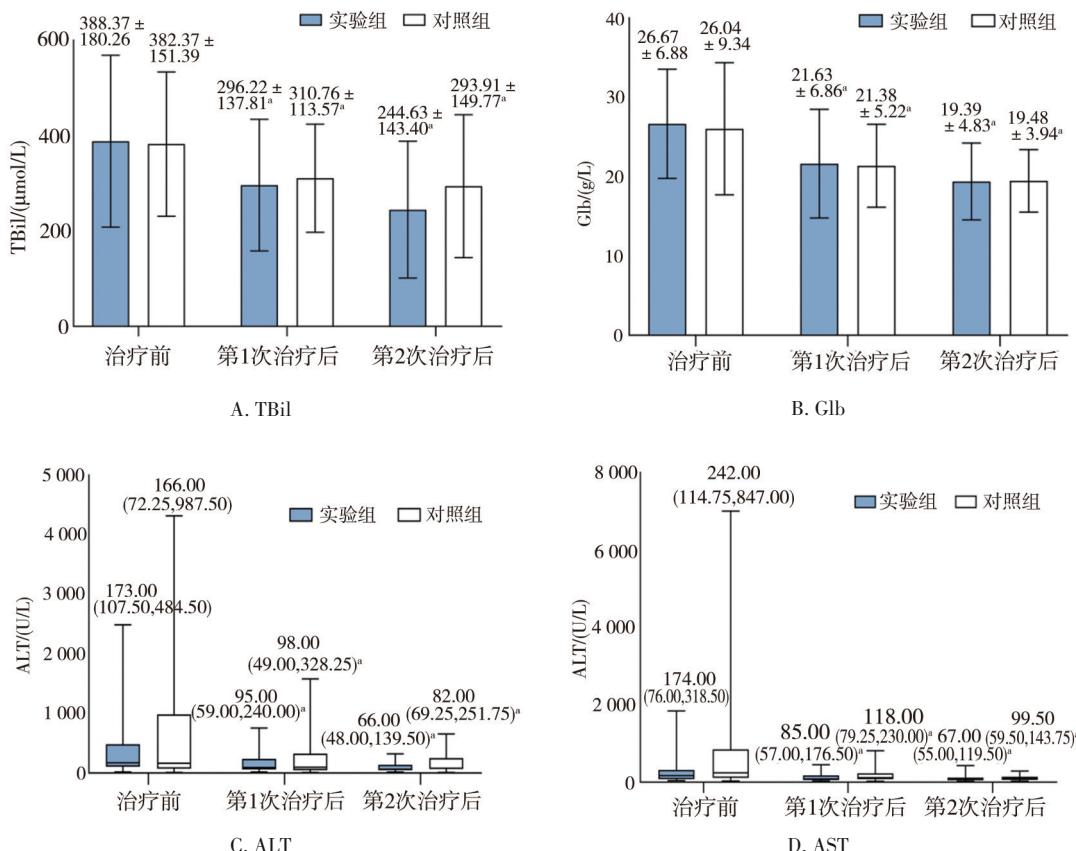
2.3 2组治疗前后主要临床指标变化比较

治疗前2组PTA与INR比较差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)，第1次治疗后2组FIB、PAB与Alb比较差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)；第2次治疗后2组比较各项主要临床指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。实验组2次治疗后TBil、

ALT与AST改善程度优于对照组，差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组INR、Alb治疗前与2次治疗后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。具体见图1至图3。

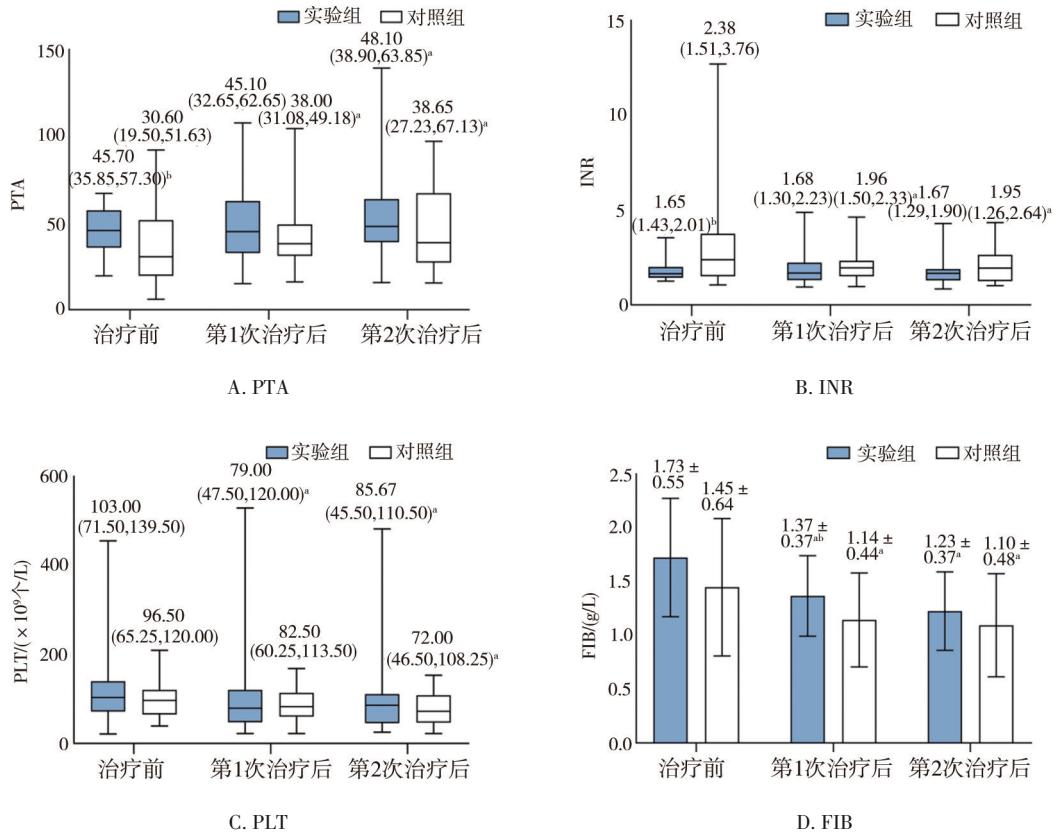
3 讨 论

单一作用方式的ALSS可能不足以满足患者的治疗需求，因此不同类型的ALSS组合以利用各自的优势相互补充已成为一种有利的选择^[8]。总胆红素反映了潜在肝损伤的严重程度，ALSS治疗后第2天的总胆红素水平反映了新的血管稳态和再生环境^[9]，如果患者总胆红素较低，则意味着ALSS治疗有效去除有毒物质，从而为急性加重期的肝脏再生和自发恢复提供适宜的环境。Li MQ等^[10]在ALF患者中联合应用了PE、血液灌注(blood perfusion, HP)和连续静脉血液透析过滤(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)，结果表明PE+HP+CVVHDF能有效去除胆红素。Xu WX等^[11]研究发现，PE联合DPMAS能有效清除胆红素，改善肝功能。本研究结果表明，2次PE+DPMAS比单独使用2次PE具有明显更高的降胆红素能力，且对Alb、



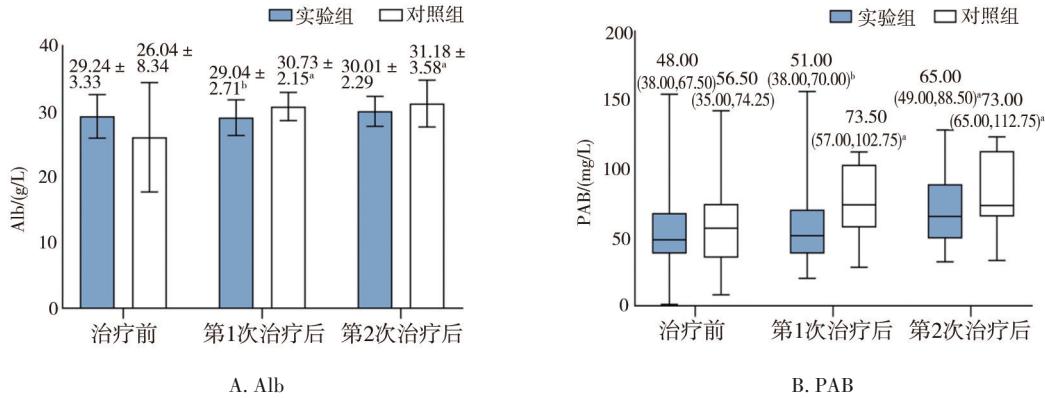
注：a，治疗前与2次治疗后比较， $P<0.05$

图1 不同治疗方法2组LF高胆红素血症患者治疗前与2次治疗后肝功能指标变化比较



注: a, 治疗前与2次治疗后比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.05$

图2 不同治疗方法2组LF高胆红素血症患者治疗前与2次治疗后凝血功能指标变化比较



注: a, 治疗前与2次治疗后比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.05$

图3 不同治疗方法2组LF高胆红素血症患者治疗前与2次治疗后营养状况指标变化比较

PTA、INR 并无明显的降低作用,有效避免出血风险和低白蛋白血症;可能是因为 PE 模式可更多保留患者血浆内的中、大分子物质,如凝血因子、球蛋白,且 DPMAS 使用中性大孔吸附树脂和离子交换树脂的 2 个吸附柱来连续吸附等离子体,然后将其返回到体内。

DPMAS+PE 在 HBV-ACLF 初始阶段的有效性

可能归因于阻断炎症因子风暴引起的肝细胞损伤。乙型肝炎病毒感染是 ACLF 的主要致病因素,全身炎症反映综合征在该病症的病理生理学中起关键作用,其中细胞因子起着特别重要的作用。炎症反应导致一系列连锁反应,引起肝细胞大量坏死、炎性细胞浸润和肝缺血性损伤,以及肠黏膜屏障损伤引起的肠源性内毒素血症。许多非特异性炎性细

胞因子在肝脏中的积累导致肝脏继发性损伤,导致 LF^[12-13]。LF 患者肝脏的解毒功能明显降低,体内积聚大量有毒物质,包括各种水溶性毒素、蛋白结合毒素和代谢物,严重影响肝细胞的再生和功能恢复。由于多个重要器官同时受累,因此可能发生多器官功能障碍,导致高病死率和极差预后^[8]。ALSS 因其恢复肝功能、改善患者预后和改善患者生活质量的能力,已成为目前 ACLF 的一线临床治疗方法^[14]。作为 ALSS 的重要组成部分,PE 最常用于肝功能衰竭,以清除内毒素和大分子蛋白质结合毒素并改善严重的凝血功能障碍。对于中小分子,如氨,芳香族氨基酸和肌酐,通常使用 PDF(PE 和血浆透析滤过的组合)^[15-16]。DPMAS 用于去除中大分子,包括胆红素、白蛋白结合毒素和炎症介质。使用 ALSS 可以在短时间内迅速改善患者状况,从而获得 LT 的桥梁。非生物人工肝联合综合治疗有效改善了 HBV-ACLF 患者的病情,降低短期死亡率^[17]。

本研究大部分患者每隔 1 天进行 1 次人工肝治疗,考虑主要基于以下两点:①缩短每次疗程的治疗时间,并为患者留出足够的休息时间;②PE 的替代液是新鲜冷冻血浆,因此在 PE 治疗后,有足够的时间吸附和重新分配血浆,以帮助肝脏再生和恢复。一项关于 PE 和 PE+DPMAS 在 67 例中国严重肝衰竭患者的队列中临床疗效比较研究表明,联合技术显著提高了 24 d 生存率,同时减少了血浆的使用,并观察到凝血功能的改善以及有效去除胆红素和胆汁酸^[18]。PE 治疗模式可以通过清除血液中的炎症介质和有害物质,补充必需蛋白质(白蛋白、凝血因子)和调节免疫细胞活性来减少肝损伤和全身毒性反应^[6]。Yao J 等^[8]研究发现,PE 和 DPMAS+PE 均有效降低了 TBil 水平,但 DPMAS+PE 组治疗后 24 h 和 72 h 后降低 TBil 的下降率明显大于 PE 组。本研究中,对照组 2 次治疗后凝血功能低于实验组,白蛋白浓度在第 2 次治疗后 2 组比较差异无统计学意义。可根据病情适当选用 2 次或者更多次的 PE+DPMAS 人工肝治疗模式以提高疗效,对早中期患者可明显改善病情,可以为肝功能恢复创造更好的环境。

参 考 文 献

- El-Agamy DS, Shebl AM, Shaaban AA. Modulation of d-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure by nilotinib[J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(1):51-60.
- Junior Paschoal FM, Nogueira RC, Oliveira ML, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic changes in fulminant hepatic failure[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2017, 75(7):470-476.
- Alshamsi F, Alshammary K, Belley-Cote E, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(1):1-16.
- Chinese Society of Infectious Diseases Liver Failure and Artificial Liver Group, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group CSOH. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(1):18-26.
- 张秀灵,段志文,杨瑞东,等. 血源紧张条件下血浆置换联合双重血浆分子吸附系统治疗早中期肝衰竭患者临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2):289-290.
- Zhang XL, Duan ZW, Yang RD, et al. Plasma exchange combined with double plasma molecular adsorption system in treatment of patients with liver failure[J]. J Pract Hepatol, 2019, 22(2):289-290.
- Guo XJ, Wu FQ, Guo WB, et al. Comparison of plasma exchange, double plasma molecular adsorption system, and their combination in treating acute-on-chronic liver failure[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6):300060520932053.
- 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(3):457-468.
- Expert consensus on clinical application of artificial liver and blood purification(2022 edition)[J]. J Pract Hepatol, 2022, 25(3):457-468.
- Yao J, Li S, Zhou L, et al. Therapeutic effect of double plasma molecular adsorption system and sequential half-dose plasma exchange in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Apher, 2019, 34(4):392-398.
- Shang J, Wang MQ, Wen Q, et al. A novel prognostic model to predict outcome of artificial liver support system treatment[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):7510.
- Li MQ, Ti JX, Zhu YH, et al. Combined use of non-biological artificial liver treatments for patients with acute liver failure complicated by multiple organ dysfunction syndrome[J]. World J Emerg Med, 2014, 5(3):214-217.
- Xu WX, Li YM, Wang L, et al. Efficacy and safety of combination treatment of double plasma molecular adsorption system and low volume plasma exchange for patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: a multicentre randomised controlled clinical trial[J]. BMJ Open, 2021, 11(12):e047690.
- Casulleras M, Zhang IW, López-Vicario C, et al. Leukocytes, systemic inflammation and immunopathology in acute-on-chronic liver failure[J]. Cells, 2020, 9(12):2632.
- Wu CC, Peng WT, Cheng D, et al. Efficacy and economic evaluation of nonbiological artificial liver therapy in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(2):433-440.
- Bai WJ, Yao C, Mao DW, et al. The clinical efficacy of double plasma molecular absorption system combined with plasma exchange in the treatment of acute-on-chronic liver failure: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022:3139929.
- Xiao LL, Xu XW, Huang KZ, et al. Artificial liver support system improves short-term outcomes of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure: a propensity score analysis[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:3757149.
- Chen JJ, Huang JR, Yang Q, et al. Plasma exchange-centered artificial liver support system in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a nationwide prospective multicenter study in China[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15(3):275-281.
- García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1):109.
- Zhou YD, Yang L, Han QF, et al. Clinical effect of combined artificial extracorporeal liver support therapy for toxic hepatic failure[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2017, 35(1):51-53.

(责任编辑:周一青)