

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2018.05.008

# 人工肝不同模式治疗肝衰竭疗效分析\*

郑晓君<sup>1</sup>, 严敬<sup>2</sup>, 龚文兰<sup>2</sup>, 龙林<sup>2</sup>, 向海鸿<sup>2</sup>, 刘翠芸<sup>2</sup>, 刘文革<sup>2</sup>, 陈明发<sup>2</sup>, 罗杰<sup>2</sup>, 席文娜<sup>2</sup>, 姚雪兵<sup>2</sup>, 高珍<sup>2</sup>, 孙珂<sup>2</sup>, 孙水林<sup>2,Δ</sup>

<sup>1</sup>南昌大学医院肝病科(江西南昌 330006); <sup>2</sup>南昌大学第二附属医院感染科(江西南昌 330006)

**【摘要】** 目的 探讨人工肝血浆灌流(PP)模式、血浆透析滤过(PDF)模式、PP联合PDF模式治疗肝衰竭患者的临床疗效。方法 对收治的76例患者根据人工肝治疗模式分为PP组、PDF组、PP联合PDF组,并进行回顾性分析,比较不同人工肝模式疗效的差异。结果 3种模式治疗后肝衰竭患者临床指标均有改善,3组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。经人工肝治疗出院后12、24周,3组患者生存率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 人工肝PP模式、PDF模式及PP联合PDF模式均能有效清除血液中胆红素等有毒物质、改善机体的内环境,3种模式均能提高肝衰竭患者的生存率,且3种治疗模式疗效无明显差异。

**【关键词】** 人工肝; 肝衰竭; 临床疗效

人工肝支持系统是借助于体外装置清除体内各种有害物质,补充肝脏必需物质,维持内环境稳定,暂时辅助或替代肝脏的相应功能,为肝细胞再生及肝脏功能的恢复创造时间并提供有利的内环境,从而提高肝衰竭患者生存率<sup>[1-5]</sup>的一种治疗手段。目前非生物型人工肝在肝衰竭治疗中广泛应用,包括血浆/血液灌流(PP/HP)、血浆置换(PE)、血液透析(hemodialysis, HD)、血液滤过(HF)等多种模式。血浆透析滤过(PDF)模式是PE、HD、HF 3种模式的组合,能持续清除分布广、易弥散、生成快的小分子物质,维持机体内环境及血流稳定,需利用血浆;而PP模式则采用吸附树脂吸收体内毒素,对细胞因子清除效果较好,不需要使用血浆,可减少体内生物活性物质的丢失,在血浆紧缺时是对PDF模式很好的补充<sup>[6-8]</sup>。目前关于两种模式应用的对比研究较少,本研究重点比较两种模式在毒素清除及患者预后改善上的疗效差异,为临床人工肝模式的选择提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年4月至2017年2月于我院诊断为肝衰竭并使用人工肝治疗的76例患者的临床资料,其中男63例,女13例;年龄17~79岁,平均(45.0 ± 12.9)岁;根据不同人工肝治疗模式分组:PP组14例,其中男11例,女3例,年龄24~58岁,平均(42.5 ± 11.0)岁;PDF组45例,其中男40例,女5例,年龄25~78岁,平均(45.0 ± 13.2)岁;PP+PDF组17例,其中男12例,女5例,年龄17~79岁,平均(47.4 ± 13.7)岁;根据患者肝

衰竭不同阶段分组,早期肝衰竭组53例,中期肝衰竭组16例,晚期肝衰竭组7例。纳入标准:所有病例均符合2012年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组学术会议制定的《肝衰竭诊疗指南》中的有关标准。排除标准:患者有精神、神经系统疾病,无法进行正常交流,对治疗前后临床表现的改善难以进行评估;患者为过敏体质,不能耐受人工肝过程中的血液制品;因各种因素而导致资料无法收集的肝衰竭患者。3组患者的年龄、性别等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 将肝衰竭患者分为3组,PP组、PDF组、PP+PDF组,3组患者均给予积极内科综合治疗,且均接受日本Kuraray产KM-9000人工肝不同模式的治疗,治疗前均于股静脉处进行深静脉置管建立血液循环通路。PP组采用日本旭成医疗株式会社生产PE-08血浆膜型分离器,佛山市博新生物科技有限公司生产DX350阴离子吸附柱。PDF组采用Evacure3A 20膜型分离器。PP+PDF组采用两种模式结合的治疗方式。3组患者治疗前、治疗中根据患者情况决定肝素钠用量,治疗后予肝素钠封管。

1.2.2 疗效判定 主要疗效指标为出院后12、24周患者的生存率。其余指标包括:总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)、终末期肝病模型(MELD)评分。MELD评分 =  $9.6 \times \ln(\text{肌酐 mg/dL}) + 3.8 \times \ln(\text{胆红素 mg/dL}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4 \times (\text{病因:胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0,其他为1})$ 。

\* 江西省重点研发计划项目(编号:20171BG70086),江西省卫生计生委科技计划(编号:20171093)

Δ通信作者。E-mail: sunshuilin2280@126.com

1.3 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。单因素分析比较时服从正态分布的计量资料采用 *t* 检验,非正态分布的计量资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用非参数检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者人工肝治疗前后组内比较 3组患者治疗后 TBIL、ALT、AST 指标均有降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3组患者治疗后 MELD 评分均降低,其中 PDF 组、PP + PDF 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),PP 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3组患者治疗后 PTA 均升高,其中 PDF 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),PP 组、PP + PDF 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );PDF 组、PP + PDF 组治疗后 INR

降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),PP 组治疗后 INR 升高,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );PDF 组治疗后 ALB 水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),PP 组、PP + PDF 组治疗后 ALB 水平降低,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1、2。

表 1 3组患者组内治疗前后 TBIL、INR 及 MELD 评分变化  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	INR	MELD
PP 组				
治疗前	14	375.2 $\pm$ 132.9	1.8 $\pm$ 0.7	22 $\pm$ 6
治疗后	14	204.8 $\pm$ 187.9	2.0 $\pm$ 1.6	20 $\pm$ 10
PDF 组				
治疗前	45	361.0 $\pm$ 110.4	1.8 $\pm$ 0.6	24 $\pm$ 4
治疗后	45	206.8 $\pm$ 197.1	1.5 $\pm$ 0.6	19 $\pm$ 7
PP + PDF 组				
治疗前	17	385.9 $\pm$ 153.1	1.7 $\pm$ 0.6	23 $\pm$ 3
治疗后	17	204.6 $\pm$ 169.4	1.5 $\pm$ 0.6	19 $\pm$ 6

表 2 3组患者组内治疗前后 PTA、ALB、ALT、AST 变化

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	PTA( %)	ALB( g/L)	ALT[ $M(P_{25}, P_{75})$ U/L]	AST[ $M(P_{25}, P_{75})$ U/L]
PP 组					
治疗前	14	49.7 $\pm$ 31.7	32.8 $\pm$ 3.1	255( 121 ,545)	208( 108 ,412)
治疗后	14	57.5 $\pm$ 34.5	32.2 $\pm$ 4.4	34( 20 ,57)	56( 34 ,119)
PDF 组					
治疗前	45	41.4 $\pm$ 16.9	31.5 $\pm$ 3.8	226( 99 ,492)	144( 86 ,285)
治疗后	45	56.6 $\pm$ 27.2	33.2 $\pm$ 4.4	38( 29 ,59)	62( 39 ,110)
PP + PDF 组					
治疗前	17	47.9 $\pm$ 25.7	31.9 $\pm$ 3.9	317( 70 ,632)	137( 104 ,653)
治疗后	17	56.1 $\pm$ 25.1	31.1 $\pm$ 4.7	34( 19 ,74)	46( 39 ,70)

2.2 3组患者人工肝治疗前后变化的组间比较 3组患者 TBIL 值、MELD 评分均有减低,PTA 值升高,3组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );PDF 组治疗后

ALB 水平升高,PP 组、PP + PDF 组治疗后 ALB 水平降低,3组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 3组患者组间治疗前后 TBIL、MELD、PTA、ALB 等指标变化比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	$\Delta$ TBIL( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>e</sup>	$\Delta$ MELD <sup>e</sup>	$\Delta$ PTA( % ) <sup>e</sup>	$\Delta$ ALB( g/L ) <sup>e</sup>
PP 组	14	176.7 $\pm$ 144.6	2 $\pm$ 7	-7.7 $\pm$ 22.4	0.6 $\pm$ 3.9
PDF 组	45	154.2 $\pm$ 168.3	5 $\pm$ 5	-15.2 $\pm$ 19	-1.6 $\pm$ 4.3
PP + PDF 组	17	181.3 $\pm$ 204.1	4 $\pm$ 7	-8.1 $\pm$ 23.5	0.8 $\pm$ 4.9

2.3 3组患者人工肝治疗后生存率比较 出院后 12 周,PP 组肝衰竭患者总体生存率 72.7% ( 随访 11 例,存活 8 例),PDF 组患者总体生存率 70.0% ( 随访 40 例,存活 28 例),PDF + PP 组患者总体生存率 71.4% ( 随访 14 例,存活 10 例),3组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );出院后 24 周,PP 组肝衰竭患者总体生存率 62.5% ( 随访 8 例,存活 5 例),PDF 组患者总体生存率 67.6% ( 随访 37 例,存活 25 例),PDF + PP 组患者总体生存率 55.6% ( 随访 9 例,存活 5 例),3组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 3组模式治疗后 12、24 周生存率

%

项目	例数	12 周	24 周
PP 组	14	72.7	62.5
PDF 组	45	70.0	67.6
PP + PDF 组	17	71.4	55.6
$\chi^2$ 值		0.035	0.480
<i>P</i> 值		0.983	0.787

2.4 不同阶段肝衰竭患者经人工肝治疗后生存率比较 出院后 12 周,早期肝衰竭组患者总体生存率 76.1% ( 随访 46 例,存活 35 例),中期肝衰竭组患者总体生存率 71.4% ( 随访 14 例,存活 10 例),晚

期肝衰竭组患者总体生存率 20.0% (随访 5 例, 存活 1 例), 早期肝衰竭组和中期肝衰竭组组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 早期肝衰竭组和晚期肝衰竭组以及中期肝衰竭组和晚期肝衰竭组组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

肝衰竭病情重、病死率高、治疗困难, 传统内科药物治疗作用有限, 而肝移植则因手术费用昂贵及肝源的稀缺性在临床应用中极为受限。人工肝血浆净化装置在清除肝衰竭患者血液中的胆红素、肌酐、尿素氮、炎症因子、细菌毒素等物质及改善机体内环境方面发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。

人工肝 PDF 模式整合了 PE、HF、HD 3 种模式, 优点是能更多地保留凝血因子、减少白蛋白、球蛋白的丢失, 有效地选择性地清除大分子的蛋白结合毒素、中小分子、细胞因子、炎症介质等, 透析过程中可设定脱水量, 利于维持水、电解质平衡及血流动力学稳定。缺点是由于滤器孔径大, 透析过程中有血浆丢失, 需要补充血浆。PP 模式, 通过血浆分离技术滤出血浆, 再利用血浆灌流柱中的吸附介质, 吸附性清除胆红素等代谢产物或毒性物质, 以达到净化患者血液的目的。PP 模式的优点是吸附过程中血细胞等有形成分不与吸附介质接触, 避免了血细胞的破坏, 且因为吸附过程无需血浆, 节约宝贵血浆资源的同时也避免了过敏现象。其缺点则是易造成血浆中白蛋白及凝血因子的部分丢失<sup>[10]</sup>, 对除胆红素外的其他毒素的清除作用相对较弱。

本研究显示: 3 组患者经过治疗后 TBIL、ALT、AST 值均降低 ( $P < 0.05$ )。其中 TBIL 值反映肝脏的代谢、解毒能力, ALT、AST 则可反映肝细胞的损伤程度, 3 项指标的降低提示 PP 模式、PDF 模式能有效替代部分肝脏解毒功能, 清除对肝脏有损伤的毒素、炎症因子等毒性物质, 为肝脏的修复提供良好的内环境, 阻止肝衰竭患者肝脏的进一步损伤; 3 组患者经过治疗后 PTA 均有上升, 其中 PDF 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 PTA 是反映肝脏坏死程度及预后的敏感指标, 该值升高提示 PP 模式、PDF 模式能减轻肝衰竭患者的肝脏损伤, 改善肝衰竭患者的预后; 3 组患者经过治疗后 MELD 评分值均有降低, 其中 PDF 组、PP + PDF 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而 MELD 评分值是对终末期肝病短期、中期病死率进行预测的重要指标, 该值下降提示 3 种治疗模式都能降低肝衰竭患者的死亡率; 进一步分析 3 组患者治疗前后的 INR 值、ALB 值变化, PDF 组治疗后 INR 值降低, ALB 值升高 ( $P <$

0.05), 而 PP 组、PP + PDF 组治疗后均出现 INR 值升高, ALB 值降低的情况 ( $P > 0.05$ ), 可能与 PP 模式造成血浆白蛋白、凝血因子的丢失, 而 PDF 模式可通过体外血浆的置换, 补充治疗过程丢失的白蛋白及凝血因子有关。

通过对 3 组患者治疗前后的 TBIL、MELD 评分、PTA、ALB 等指标变化进行组间比较, PP 组、PDF 组、PP + PDF 组治疗后 TBIL、MELD 等指标均降低, PTA 升高, 且组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示人工肝 PP 模式、PDF 模式及 PP + PDF 模式均能清除对肝脏有损伤的毒素、炎症因子等毒性物质, 改善患者的预后, 降低患者的病死率, 且 3 种人工肝治疗模式的疗效无明显差异。3 组患者治疗前后 ALB 的变化差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。分析 3 组患者的临床转归情况, 出院后 12 周, 通过随访发现 PP 组治疗后患者的存活率为 72.7%, 而 PDF 组、PP + PDF 组存活率分别为 70.0% 和 71.4%, 3 组存活率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示 3 种治疗模式在改善患者预后的疗效无明显差异。进一步分析不同阶段肝衰竭患者行人工肝治疗对患者存活率的影响, 结果显示: 出院后 12 周, 早期肝衰竭组、中期肝衰竭组患者总体存活率分别为 76.1%、71.4%, 而晚期肝衰竭患者存活率仅为 20%, 对 3 组患者存活率进行  $\chi^2$  检验, 早期肝衰竭组和中期肝衰竭组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 早期肝衰竭组和晚期肝衰竭组以及中期肝衰竭组和晚期肝衰竭组组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示在早、中、晚三期肝衰竭患者的治疗中, 及早的人工肝干预可提高肝衰竭患者的存活率。

综上所述, 在肝衰竭患者的治疗中, 及早进行人工肝支持治疗能有效改善患者预后, PP 模式、PDF 模式、PP + PDF 模式均能有效清除毒素、提高患者存活率, 疗效无明显差异, 临床上可根据医疗条件选择合适的治疗模式。

### 参考文献

- [1] Stadlbauer V, Davies NA, Sen S, et al. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(1): 96-109.
- [2] Catalina - Rodriguez MV, Bañares - Cañazares R. Artificial liver support systems: update on albumin dialysis (MARS) [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2005, 28(8): 453-460.
- [3] Ting PP, Demetriou AA. Clinical experience with artificial liver support systems [J]. *Can J Gastroenterol*, 2000, 14(Suppl D): 79D-84D.
- [4] Kjaergard LL, Liu J, Als - Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute - on - chronic liver failure: a systematic review [J]. *JAMA*, 2003, 289(2): 217-222.

(下转第 736 页)

- on Ventilated Patients: Heated Humidifications or Heat and Moisture Exchangers? [J]. *Open Respir Med J*, 2015, 9: 104 - 111.
- [2] 燕朋波, 侯亚红, 刘翠华, 等. 机械通气患者撤机拔出气管插管序贯性护理的临床效果研究 [J]. *中国实用护理杂志*, 2016, 32(29): 2241 - 2245.
- [3] 白雪, 方芬, 刘伟红, 等. 利多卡因湿化对口腔颌面外科老年气管插管患者吸痰的效果观察 [J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2015, 13(4): 215 - 217.
- [4] Jiang M, Song JJ, Guo XL, et al. Airway Humidification Reduces the Inflammatory Response During Mechanical Ventilation [J]. *Respir Care*, 2015, 60(12): 1720 - 1728.
- [5] Freck C, Mitchell VS, McNarry AF, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(6): 827 - 848.
- [6] Hernández - Jiménez C, García - Torrentera R, Olmos - Zúñiga JR, et al. Respiratory mechanics and plasma levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 are affected by gas humidification during mechanical ventilation in dogs [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101952.
- [7] 张宗雪, 蒋亚玲, 冯珊珊, 等. 巧用 T 形管在长期机械通气患者氧气雾化中的应用 [J]. *广东医学院学报*, 2013, 31(2): 155 - 156.
- [8] 吴开锋, 陈佳, 向建文, 等. 湿化高流量鼻导管给氧呼吸支持在早产儿呼吸窘迫综合征撤机中的应用 [J]. *广东医学*, 2016, 37(21): 88 - 90.
- [9] 李恺, 王艳丽, 叶秀桢, 等. 湿化高流量鼻导管通气在早产儿机械通气撤机中的应用研究 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2014, 29(5): 306 - 309.
- [10] Karamanlı H. Effect of Heated Humidification on Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Subjects With Obstructive Sleep Apnea and Nasopharyngeal Symptoms [J]. *Respir Care*, 2016, 61(9): 1270 - 1272.
- [11] Tanaka S, Iwata S, Kinoshita M, et al. Use of Normothermic Default Humidifier Settings Causes Excessive Humidification of Respiratory Gases During Therapeutic Hypothermia [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2016, 6(4): 180 - 188.
- [12] 江家树, 汤展宏, 赵晓琴, 等. 加热湿化器对急性呼吸衰竭无创机械通气患者气管插管率的影响 [J]. *广西医学*, 2015, 37(12): 1721 - 1722, 1731.
- [13] 张宝珍, 杨珍, 张红友, 等. 滴入湿化液后不同吸痰时机预防气管插管痰痂形成的研究 [J]. *护理研究*, 2015, 29(25): 3122 - 3124.
- [14] 杨雪莲, 赵庆华, 余华, 等. 颅脑疾病气管插管患者气道湿化方法的效果比较 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(18): 2588 - 2589, 2592.
- [15] de Oliveira SA, Lucio LM, Modolo NS, et al. The Humidity in a Low - Flow Dräger Fabius Anesthesia Workstation with or without Thermal Insulation or a Heat and Moisture Exchanger: A Prospective Randomized Clinical Trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170723.
- [16] 郭艳, 朱银珍, 王丽玉, 等. 主动湿化法对 ICU 气管插管脱呼吸机患者气道湿化的效果观察 [J]. *护理实践与研究*, 2016, 13(15): 140 - 141.
- [17] 肖金花, 穆恒明, 蓝微波, 等. 气管插管持续湿化对预防肺部感染的效果分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(24): 6129 - 6130, 6133.
- [18] 费凤英, 衣萍, 林见敏, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与 C 反应蛋白联合检测的临床应用价值 [J]. *检验医学*, 2014, 29(10): 1031 - 1033.
- [19] 曾庆哲, 杨瑞青, 刘斌, 等. YKL - 40 和 IL - 6 在评估慢阻肺患者预后中的应用 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(2): 227 - 230.
- [20] 郑静, 何海兰. 右美托咪定目标导向镇静对机械通气患儿应激/炎症反应的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(5): 73 - 77.

(收稿日期: 2017-07-12 编辑: 杜冠辉)

(上接第 732 页)

- [5] Liu J, Kjaergard LL, Als - Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for liver failure: a Cochrane Hepato - Biliary Group Protocol [J]. *Liver*, 2002, 22(5): 433 - 438.
- [6] Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al. Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1386 - 1392.
- [7] Bektas M, Idilman R, Soykan I, et al. Adjuvant therapeutic plasma exchange in liver failure: assessments of clinical and laboratory parameters [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 517 - 521.
- [8] Biancofiore G, Bindi LM, Urbani L, et al. Combined twice - daily plasmaexchange and continuous veno - venous hemodiafiltration for bridging severe acute liver failure [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(8): 3011 - 3014.
- [9] Komura T, Taniguchi T, Sakai Y, et al. Efficacy of continuous plasma diafiltration therapy in critical patients with acute liver failure [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4): 782 - 786.
- [10] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016年版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9(2): 97 - 103.

(收稿日期: 2017-06-26 编辑: 陈兵)