

人工肝PE联合DPMAS不同序贯顺序对肝衰竭高胆红素血症治疗影响

孙振杰¹, 齐囡囡¹, 孟庆华², 王 晶³

淄博市第四人民医院重症医学科, 山东 淄博

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月30日

摘 要

目的: 观察人工肝治疗中PE与DPMAS不同序贯顺序对肝衰竭患者血清胆红素、白蛋白及凝血功能的影响。方法: 回顾性分析2018.6~2019.12在淄博市第四人民医院ICU住院的50例肝衰竭患者, 根据治疗方法将患者分为对照组($n = 20$)、试验组($n = 30$), 对照组采用PE + DPMAS治疗, 试验组采用DPMAS + PE治疗。比较上机前后两组患者的血清总胆红素、白蛋白、PT活动度。结果: 对照组上机治疗后胆红素、白蛋白、PT%均较上机前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 试验组胆红素、白蛋白较上机前下降, PT%较前上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。下机后两组组间比较, 胆红素、白蛋白、PT%差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: DPMAS + PE和PE + DPMAS两种治疗均能有效的清除胆红素, PE + DPMAS治疗效果更好。两种治疗均能不同程度的造成白蛋白消耗, DPMAS + PE影响较小。对于凝血功能, DPMAS + PE能明显的改善凝血功能, 而PE + DPMAS则造成凝血因子的丢失。

关键词

肝衰竭, 血浆置换, 双重血浆分子吸附系统

Effect of Different Sequential Sequence of Artificial Liver PE Combined with DPMAS on the Treatment of Hyperbilirubinemia in Liver Failure

Zhenjie Sun¹, Nannan Qi¹, Qinghua Meng², Jing Wang³

Department of Critical Care Medicine, The Fourth People's Hospital of Zibo, Zibo Shandong

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 30th, 2024

Abstract

Objective: To observe the effects of different sequence of PE and DPMAS on serum bilirubin, albumin and coagulation function in patients with liver failure. **Methods:** Fifty patients with liver failure hospitalized in ICU of the Fourth People's Hospital of Zibo City from June 2018 to December 2019 were retrospectively analyzed. According to treatment methods, the patients were divided into control group (n = 20) and experimental group (n = 30). The control group was treated with PE + DPMAS, and the experimental group was treated with DPMAS + PE. Serum activity of total bilirubin, albumin and PT% were compared between the two groups before and after operation. **Results:** In control group, bilirubin, albumin and PT% were decreased after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Bilirubin and albumin in experimental groups were decreased, and PT% was increased, with statistical significance ($P < 0.05$). There were significant differences in bilirubin, albumin and PT% between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both DPMAS + PE and PE + DPMAS can effectively clear bilirubin, and PE + DPMAS has a better effect. Both treatments can cause albumin depletion to varying degrees, DPMAS + PE has little effect. For coagulation function, DPMAS + PE can significantly improve coagulation function, while PE + DPMAS can cause loss of coagulation factors.

Keywords

Liver Failure, Plasma Exchange, Dual Plasma Molecularadsorption System

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

各种原因导致的肝衰竭是重症监护室常见病种之一，病死率高达 50%~70% [1]，严重威胁患者的生命安全。目前肝衰竭的治疗包括传统内科治疗、人工肝治疗、肝移植治疗，但是内科保守治疗效果有限，病死率仍在 60%以上[2]。肝移植虽发展迅速，但因为价格昂贵、肝源短缺等因素限制了其在临床上的应用[3]。人工肝支持系统是治疗肝衰竭的有效方法，它通过清除各种有害物质、补充必需物质、改善内环境，为肝细胞的再生及肝功能的恢复创造了条件[4]。近几年来，随着人工肝技术治疗重型肝病临床应用的不断推进，新型人工肝治疗模式——DPMAS 双重血浆分子吸附系统成为临床治疗热点。DPMAS 不仅可以有效降低血清胆红素水平，同时能清除肝衰竭毒素以及炎症介质，但是 DPMAS 不能补充凝血因子、白蛋白等[5]，联合血浆置换(PE)就能弥补该技术的劣势，二者联合治疗大大提高了肝衰竭治疗的有效率。李静[6]等研究发现，DPMAS 联合 PE 治疗肝衰竭的有效率可达 65.4%，相较单纯 PE 有效率 44.8%和单纯 DPMAS 有效率 44%有统计学意义。一项 DPMAS、PE 和 PE + DPMAS 对不同阶段 ACLF 进行综合物理治疗的 NBAL 有效性的对比研究中表明 PE、DPMAS 和 PE + DPMAS 治疗均有一定的改善 ACLF 患者的疾病指标。PE + DPMAS 可显着提高 28 天生存率，降低轻度 ACLF 患者的死亡率(PE: 57.1% vs. DPMAS: 50.0% vs. PE + DPMAS: 84.6%, $P = 0.026$) [7]。

本研究旨在通过研究 PE 与 DPMAS 不同序贯顺序对胆红素清除效率及白蛋白、凝血因子的影响，找到最佳序贯顺序，达到最大程度清除胆红素和炎性介质，同时降低体内白蛋白损耗。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2018.6~2019.12 在淄博市第四人民医院 ICU 住院的 50 例肝衰竭患者, 根据治疗方法将患者分为对照组($n = 20$)、试验组($n = 30$), 对照组采用 PE + DPMAS 治疗, 试验组采用 DPMAS + PE 治疗。对照组男 14 例, 女 6 例; 年龄 37~74 岁, 平均年龄(53.65 ± 12.68)岁。试验组男 23 例, 女 7 例; 年龄 31~68 岁, 平均年龄(50.63 ± 11.93)岁。两组患者性别分布经卡方检验, $P = 0.599 > 0.05$, 无明显差异, 有可比性。患者年龄分布进行卡方检验 $P = 0.433 > 0.05$, 平均年龄行独立样本 t 检验 $P = 0.397 > 0.05$, 均无明显差异, 有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准, 患者及其家属对本研究知情同意, 且已签署知情同意书。

2.2. 纳入及排除标准

2.2.1. 纳入标准

① 符合《肝衰竭诊疗指南 2018 版》[5]中肝衰竭诊断标准, 临床诊断为肝衰竭的患者; ② 短期内黄疸进行性加深, 血清总胆红素 $\geq 10 \times$ 正常值上限或每日上升 $\geq 17.1 \text{ mmol/L}$; ③ 凝血功能障碍, PT 活动度 $\leq 70\%$; ④ 患者及家属知情同意并签署知情同意书。

2.2.2. 排除标准

① $\text{PLT} < 5 \times 10^9/\text{L}$ 或存在活动性出血; ② 对血浆、肝素、枸橼酸钠过敏者; ③ 存在严重原发性心肺等器官功能障碍者; ④ 血流动力学极不稳定者; ⑤ 临床资料不全者。

2.3. 方法

2.3.1. 材料

百特血液净化机、膜型血浆分离器(楷图商贸有限公司生产)、BS330 胆红素吸附器(珠海健帆生物科技股份有限公司生产)、HA330-II 血液灌流器(珠海健帆生物科技股份有限公司生产)、双腔血液透析导管深静脉导管(广东百合医疗科技有限公司生产)及一次性血液过滤管路(海默医疗股份有限公司生产)。

2.3.2. 治疗方法

两组患者入院后根据病情均进行抗病毒、保肝、退黄等对症及支持治疗, 患者病情稳定后进行人工肝支持, 在上机前均予以右侧股静脉或右侧颈内静脉置管(视患者血管情况而定), 静脉导管用生理盐水及肝素钠预冲。使用血液净化管路将血浆分离器及 BS330 胆红素吸附器和 HA330-II 大孔树脂血液灌注装置连接, 常规肝素钠生理盐水预冲, 治疗抗凝方法为枸橼酸抗凝。试验组先行 DPMAS 治疗, 血流速 120~150 ml/h, 置换量 1500 ml/h, 治疗时间为 2 小时, 后序贯 PE 治疗, 血流速 120~150 ml/h, 血浆分离速度 1200~1500 ml/L, 置换血浆 1500~1800 ml, PE 治疗前给予患者地塞米松磷酸钠注射液 5 mg iv 及马来酸氯苯那敏注射液 10 mg im。对照组先行 PE 治疗, 后序贯 DPMAS 治疗。一次治疗约 4~4.5 小时, 所有患者隔日行治疗 1 次, 治疗期间进行心电监护。

2.4. 观察指标及判定标准

比较上机前后两组患者血液结果: 血清总胆红素、白蛋白、PT 活动度。

2.5. 统计学方法

汇总本次研究所获得的各类数据, 应用 SPSS 27.0 进行数据统计处理。定量资料表示为均值 $\pm$ 标准

差($\bar{x} \pm S$)形式, 数据正态分布和方差齐检验分别采用 One Sample K-S 检验、Fisher 检验, 组内比较, 呈正态分布的数据使用配对 t 检验, 偏态分布使用 Wilcoxon 检验; 组间比较时, 正态分布且方差齐的数据使用独立 t 检验、方差不齐时使用矫正 t 检验, 偏态分布数据用 Mann-Whitney U 检验。定性资料使用卡方检验。结果均以 $P < 0.05$ 代表差异存在统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者的胆红素比较

治疗前两组胆红素水平对比 $P = 0.107 > 0.050$, 两组有可比性; 治疗后两组胆红素均较前下降, 前后对比两组均 $P < 0.001$, 有统计学意义; 两组治疗后对比 $P = 0.016 < 0.050$, 有统计学意义。说明两种治疗均可明显降低胆红素, 但试验组下降 34.5%, 对照组下降 40.3%, 对照组较明显。见表 1。

Table 1. Bilirubin count ($\bar{x} \pm S$, $\mu\text{mol/L}$)

表 1. 胆红素计数($\bar{x} \pm S$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	干预前	干预后
对照组	266.49 $\pm$ 79.10	159.18 $\pm$ 50.14
试验组	303.42 $\pm$ 77.13	198.82 $\pm$ 58.17

3.2. 两组患者白蛋白比较

经 t 检验, 两组治疗前对比 $P = 0.780 > 0.050$, 有可比性; 治疗前后对比两组均 $P = 0.043 < 0.050$, 有统计学意义; 两组治疗后对比 $P < 0.001$, 有统计学意义。两种治疗方式均会造成白蛋白丢失, 但对照组下降 11.9%, 试验组下降 6.6%, 试验组对白蛋白影响较小。见表 2。

Table 2. Albumin ($\bar{x} \pm S$, g/L)

表 2. 白蛋白($\bar{x} \pm S$, g/L)

组别	干预前	干预后
对照组	32.29 $\pm$ 3.01	28.46 $\pm$ 2.71
试验组	32.50 $\pm$ 3.01	30.36 $\pm$ 3.44

3.3. 两组患者凝血指标比较

经 t 检验, 两组治疗前对比 $P = 0.072 > 0.050$, 有可比性; 治疗前后对比两组均 $P < 0.001$, 有统计学意义; 两组治疗后对比 $P = 0.020 > 0.050$, 有统计学意义。对照组治疗出现 PT%下降, 试验组 PT%升高, 能明显改善凝血功能。见表 3。

Table 3. PT% ($\bar{x} \pm S$)

表 3. PT% ($\bar{x} \pm S$)

组别	干预前	干预后
对照组	41.45 $\pm$ 6.29	36.55 $\pm$ 6.86
试验组	36.9 $\pm$ 11.16	45.13 $\pm$ 10.12

4. 结论

DPMAS + PE 和 PE + DPMAS 两种治疗均能有效的清除胆红素, PE + DPMAS 治疗效果更好。两种治疗均能不同程度的造成白蛋白消耗, DPMAS + PE 影响较小。对于凝血功能, DPMAS + PE 能明显的改善凝血功能, 而 PE + DPMAS 则造成凝血因子的丢失。

5. 讨论

人工肝血液净化技术治疗是治疗肝衰竭的有效办法之一, 目前已经在临床得到广泛应用, 并且其疗效得到广泛认可。当患者血清胆红素明显升高, 或者患者面临多个问题需要同时解决, 比如高胆红素、肾功能不全、水电解质酸碱平衡紊乱等, 此时建议采用组合模式。DPMAS + PE 是临床常用的组合模式。血浆置换(PE)是非生物型人工肝治疗的经典模式[8], 优势是能够清除毒素、同时可补充体内缺乏的白蛋白和凝血因子等[9]-[11], 但对小分子水溶性毒素清除能力差, 对肝性脑病、肝肾综合征等并发症治疗效果欠佳, 同时容易产生代谢性碱中毒、脑水肿、过敏反应、血源性传播疾病等副作用[12] [13]。DPMAS 即双重血浆分子吸附系统, 在胆红素吸附治疗的基础上增加一个可以吸附中大分子毒素的广谱血浆吸附剂, 可有效吸附胆红素、胆汁酸, 还可以清除体内毒素、炎性介质等, 但是对白蛋白剂凝血因子等物质有一定的消耗[14]。

本研究回顾性分析了 DPMAS 联合 PE 不同序贯方式用于肝衰竭患者的临床疗效, 发现 DPMAS + PE 和 PE + DPMAS 两种治疗均可有效降低血清胆红素水平, 其中 PE + DPMAS 治疗降低明显, 且与 DPMAS + PE 组比较有统计学意义($P < 0.05$), 这与秦华等[15]研究结果一致。两组均可降低血清白蛋白水平, 这与钟珊等[14]研究结果一致, 考虑 DPMAS 其吸附蛋白和毒素之间的高亲和力还会增加白蛋白的消耗[14]。其中 PE + DPMAS 组下降明显, DPMAS + PE 组对白蛋白影响较小, 两组比较有统计学意义($P < 0.05$)。DPMAS + PE 组 PTA 较治疗前有所升高, PE + DPMAS 组 PTA 较治疗前有所下降。本研究表明 DPMAS 与 PE 联合治疗有效清除了血清胆红素水平, 节约了血浆用量。PE 后序贯 DPMAS 治疗, 可明显降低血清胆红素水平, 但对白蛋白及凝血因子仍有一定消耗。DPMAS 治疗后序贯血浆置换, 虽胆红素清除有效率不及对照组, 但此种联合方式对白蛋白及凝血因子的影响相对小。

本研究为回顾性研究, 样本数据也较少, 可能存在某种程度的系统误差, 但 DPMAS 联合 PE 治疗总体上的疗效值得肯定, 大大提高了胆红素的清除能力, 减少了血浆的用量, 但二者序贯顺序的有效性、安全性及生存率影响等仍需进一步前瞻性研究以证实。

参考文献

- [1] 何娜娜, 张顺, 何丽荣, 等. 多种来源干细胞治疗终末期肝病的研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(7): 1189-1193+1204.
- [2] Yan, Q., Deng, L., Zhao, X., et al. (2018) Establishment and Characterization of an Immortalized Human Hepatocyte line for the Development of Bioartificial Liver System. *Cytotechnology*, **70**, 665-674. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0167-3>
- [3] Hanish, S.I., Stein, D.M., Scalea, T.M., et al. (2017) Molecular Adsorbent Recirculating System Effectively Replaces Hepatic Function in Severe Acute Liver Failure. *Annals of Surgery*, **266**, 677-684. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002361>
- [4] 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]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 18-26.
- [5] 章晓红, 王宗强, 刘润兵, 等. 《2020 美国重症医学会指南——ICU 成人急性和慢加急肝衰竭管理》更新解读[J]. 西部医学, 2020, 32(12): 1721-1727.
- [6] 李静, 刘俊铎, 王允彦, 等. 血浆置换联合双重血浆分子吸附系统序贯治疗终末期肝病肝功能衰竭的临床观察

- [J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(4): 325-330. <https://doi.org/10.13276/j.issn.2097-1656.2022.03.012>
- [7] Guo, X., Wu, F., Guo, W., *et al.* (2020) Comparison of Plasma Exchange, Double Plasma Molecular Adsorption System, and Their Combination in Treating Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article 0300060520932053. <https://doi.org/10.1177/0300060520932053>
- [8] 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.
- [9] Winters, J.L. (2012) Plasma Exchange: Concepts, Mechanisms, and an Overview of the American Society for Apheresis Guidelines. *Hematology-American Society of Hematology Education Program*, **2012**, 7-12. <https://doi.org/10.1182/asheducation.V2012.1.7.3797920>
- [10] Varghese, J., Joshi, V., Bollipalli, M.K., *et al.* (2020) Role of Therapeutic Plasma Exchange in Acute Liver Failure Due to Yellow Phosphorus Poisoning. *Indian Journal of Gastroenterology*, **39**, 544-549. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01095-y>
- [11] Stahl, K., Busch, M., Fuge, J., *et al.* (2020) Therapeutic Plasma Exchange in Acute on Chronic Liver Failure. *Journal of Clinical Apheresis*, **35**, 316-327. <https://doi.org/10.1002/jca.21799>
- [12] Ma, Y.J., Chen, F., Xu, Y., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Regional Citrate Anticoagulation during Plasma Adsorption plus Plasma Exchange Therapy for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: A Pilot Study. *Blood Purification*, **48**, 223-232. <https://doi.org/10.1159/000500408>
- [13] 尤丕聪, 王维秀, 贾洪艳, 等. 床旁人工肝治疗肝功能衰竭 28 例的临床观察[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(12): 758-759.
- [14] 钟珊, 王娜, 赵静, 等. 血浆置换联合双重血浆吸附治疗提高慢加急性肝衰竭预后[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 744-749.
- [15] 秦华, 魏丽. 双重血浆分子吸附联合血浆置换治疗慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. 临床荟萃, 2019, 34(7): 633-636.