

• 诊治分析 •

血浆置换治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者的预后因素分析

张慧芳, 蔡超, 陈璐, 林秀丽, 朱碧红, 李姗姗

【关键词】 乙型肝炎; 慢加急性; 肝功能衰竭; 血浆置换; 疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.015

【中图分类号】 R575.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0170-04

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在慢性肝病基础上,由于多种诱发因素导致的病情急剧恶化,表现为急性黄疸加深及凝血功能显著受损的一种综合征^[1]。ACLF 发病率及病死率较高^[2]。乙型病毒性肝炎是引起 ACLF 的主要原因。肝移植是目前唯一能够彻底治愈该疾病的方法^[3],但存在供体匮乏及治疗成本昂贵的两大难题。血浆置换(plasma exchange, PE)技术是目前最常使用的人工肝治疗模式^[4]。PE 不仅能够迅速清除患者体内的有害物质,同时还能补充血浆蛋白和凝血因子,为肝细胞的修复与再生创造有利条件^[5]。2022 年版的《慢加急性肝衰竭临床指南》明确指出,PE 能够提升 ACLF 患者生存率^[6]。本研究回顾性分析温州医科大学附属第一医院近 10 年收治的乙型肝炎病毒(HBV)-ACLF 患者临床资料,分析 PE 治疗在 HBV-ACLF 患者治疗中的短期疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2022 年 12 月本院收治的 HBV-ACLF 患者 340 例,将 PE 治疗患者纳入研究组,单内科综合治疗患者纳入对照组。另根据疗效将 PE 治疗组分为有效组和无效组。本研究获得温州医科大学附属第一医院临床研究伦理委员会批准(伦理批号:KY2024-R178),所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 ACLF 的诊断标准^[1],年龄 18 ~ 80 岁;(2)HBsAg 阳性,病程

超过 6 个月。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒感染、药物性肝损伤、酒精性肝病、遗传代谢性肝病、自身免疫性肝病或肿瘤;(2)患有严重心脑血管疾病、肺部疾病及其他关键器官功能障碍。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患者均接受内科综合治疗并防治相关并发症,PE 以股静脉穿刺置管建立血管通路,采用 1Q21 血液净化装置,OP-08w 膜型血浆分离器进行血浆置换。总置换量约 3 000 ml,血流量速度 100 ~ 120 ml/min,分离速度 20 ~ 30 ml/min。给予地塞米松预防过敏,普通肝素抗凝。

1.3.2 观察指标 收集患者住院时间、年龄、性别、入院 24 h 内白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板、总胆红素(TBiL)、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血肌酐(Cr)、甲胎蛋白、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)、乙型肝炎 DNA(HBV-DNA)、血氨、糖尿病、高血压病、入院后肝性脑病、入院后消化道出血、入院后肝肾综合征、入院时腹水、入院后细菌感染、生存情况;PE 治疗组患者第 1 次血浆置换前白细胞计数、血小板、TBiL、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、Cr、PT、PTA、INR、血氨及人工肝治疗次数;治疗后 TBiL、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、PT、PTA,并且引入终末期肝病模型(MELD 评分)。MELD 评分公式计算: $R=3.8 \times \ln(TBiL) + 9.6 \times \ln(Cr) + 11.2 \times \ln(INR) + 6.4$ ^[7]。中性粒细胞/淋巴细胞比值=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3.3 疗效判定^[1] 有效:TBiL 较峰值下降 50% 以上,凝血功能改善(PTA > 40%或 INR < 1.5)。无

作者单位: 325015 浙江省温州,温州医科大学附属第一医院

通信作者: 李姗姗, Email: lss13736772148@163.com

效：肝功能无明显改善，治疗效果欠佳自动出院、转院或死亡。

1.4 统计方法 采用 SPSS 27.0 统计软件进行分析。对患者行倾向性评分匹配，共形成 144 对匹配病例。符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示，组间比较采用 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)表示，用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料用百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验；影响因素分析采用 logistic 回归分析；预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组临床资料比较 研究组消化道出血发生率、白细胞计数、PT、INR 及入院 24 h MELD 评分均低于对照组，住院时间久于对照组，TBIl、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血

氨及生存率均高于对照组(均 *P* < 0.05)，见表 1。

2.2 有效组和无效组入院 24 h 内基线特征及并发症情况比较 无效组年龄、Cr、PT、INR、入院 24 h MELD 评分高于有效组，住院时间、甲胎蛋白低于有效组(均 *P* < 0.05)，见表 2。无效组入院后消化道出血、肝肾综合征、肝性脑病发生率明显高于有效组(均 *P* < 0.05)，见表 3。

2.3 有效组和无效组行 PE 治疗前实验室指标及人工肝治疗情况比较 无效组 PE 治疗前 TBIl、天冬氨酸氨基转移酶、Cr、PT、INR、血氨、MELD 评分高于有效组，血小板、PTA 低于有效组(均 *P* < 0.05)，见表 4。

2.4 研究组患者 PE 治疗前后肝功能、凝血功能变化情况 研究组患者治疗后，TBIl、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶均有明显下降，白蛋白、PTA 有明显升高(均 *P* < 0.05)，见表 5。

2.5 影响患者预后的多因素分析 住院时间、发生消化道出血、存在肝肾综合征及 MELD 评分是 PE

表 1 研究组和对照组 HBV-ACLF 患者临床资料比较

指标	对照组(<i>n</i> =144)	研究组(<i>n</i> =144)	<i>t</i> (<i>Z</i>) [χ^2] 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	46.9±13.0	48.8±12.2	1.29	> 0.05
住院时间(d)	18.00(8.00, 31.00)	23.50(15.25, 33.00)	(2.60)	< 0.05
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	7.61±4.26	6.58±2.83	2.41	< 0.05
血小板(×10 ⁹ /L)	100.5(62.5, 158.0)	112.0(78.5, 144.0)	(0.89)	> 0.05
甲胎蛋白(ng/ml)	45.13(10.05, 138.10)	47.11(17.19, 162.66)	(1.33)	> 0.05
总胆红素(μmol/L)	213.50(111.25, 347.75)	291.00(193.25, 400.50)	(3.89)	< 0.05
白蛋白(g/L)	29.54±5.77	30.96±4.84	2.77	< 0.05
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	266.00(72.25, 847.75)	513.50(169.50, 1080.50)	(2.98)	< 0.05
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	245.00(105.25, 633.00)	398.50(165.00, 798.25)	(2.63)	< 0.05
血肌酐(μmol/L)	68.00(58.00, 84.00)	66.00(56.25, 75.75)	(1.34)	> 0.05
凝血酶原时间(s)	25.23±6.87	23±4.54	2.96	< 0.05
凝血酶原活动度(%)	37.49±13.30	40.14±12.20	1.76	> 0.05
国际标准化比值	2.33±0.85	2.07±0.51	3.51	< 0.05
入院 24 h MELD 评分	33.27±8.38	21.95±4.74	14.12	< 0.05
血氨(μmol/L)	54.50(36.25, 76.75)	63.00(47.25, 84.75)	(2.47)	< 0.05
中性粒细胞/淋巴细胞比值	4.00(2.00, 7.00)	4.00(2.00, 5.75)	(0.37)	> 0.05
HBV-DNA 定量(IU/L)	140 000(3 550, 6 000 000)	200 000(2 425, 9 275 000)	(0.29)	> 0.05
性别 男	118(81.94)	119(82.64)	[0.02]	> 0.05
[例(%)] 女	26(18.06)	25(17.36)		
糖尿病[例(%)]	22(15.28)	29(20.14)	[1.17]	> 0.05
入院后消化道出血[例(%)]	21(14.58)	8(5.56)	[6.48]	< 0.05
入院后肝性脑病[例(%)]	29(20.14)	37(25.69)	[1.26]	> 0.05
入院后肝肾综合征[例(%)]	24(16.67)	17(11.81)	[0.85]	> 0.05
入院时腹水[例(%)]	97(67.36)	88(61.11)	[1.39]	> 0.05
高血压[例(%)]	23(15.97)	23(15.97)	[0.00]	> 0.05
入院后细菌感染[例(%)]	44(30.56)	45(31.25)	[0.02]	> 0.05
生存[例(%)]	49(34.03)	85(59.03)	[18.89]	< 0.05

注：HBV 为乙型肝炎，ACLF 为慢加急性肝衰竭，MELD 为终末期肝病模型评分

表 2 有效组和无效组 HBV-ACLF 患者入院 24 h 内基线资料比较

项目	无效组(<i>n</i> =59)	有效组(<i>n</i> =85)	<i>t</i> (<i>Z</i>)值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	51.8±12.6	45.9±11.6	2.88	< 0.05
住院时间(d)	18.00(12.00, 28.00)	28(20.50, 34.50)	(3.35)	< 0.05
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	6.32±2.33	6.78±2.64	0.98	> 0.05
血小板(×10 ⁹ /L)	105.00(70.00, 139.00)	117(85.50, 148.00)	(1.87)	> 0.05
甲胎蛋白(ng/ml)	38.64(13.61, 86.40)	61.16(25.58, 290.20)	(2.97)	< 0.05
总胆红素(μmol/L)	294.00(166.00, 420.00)	281.00(198.50, 395.00)	(0.42)	> 0.05
白蛋白(g/L)	30.72±4.08	30.80±5.02	0.11	> 0.05
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	487.00(225.00, 1 070.00)	562.00(124.50, 1 092.50)	(0.41)	> 0.05
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	443.00(186.00, 1 046.00)	351.00(127.50, 718.50)	(1.66)	> 0.05
血肌酐(μmol/L)	72.00(57.00, 89.00)	65.00(55.50, 71.50)	(2.21)	< 0.05
凝血酶原时间(s)	24.13±5.16	22.53±3.92	2.11	< 0.05
凝血酶原活动度(%)	39.05±13.68	41.01±11.18	0.94	> 0.05
国际标准化比值	2.18±0.59	1.99±0.43	2.29	< 0.05
血氨(μmol/L)	57.00(48.00, 81.00)	65.00(49.50, 88.00)	(1.46)	> 0.05
入院 24 h MELD 评分	23.26±5.82	21.19±4.03	2.52	< 0.05
中性粒细胞/淋巴细胞比值	3.70(2.59, 5.67)	3.61(2.40, 6.40)	(0.60)	> 0.05
HBV-DNA 定量(IU/L)	240 000(3 900, 2 700 000)	200 000(2 050, 5 700 000)	(0.72)	> 0.05

注:HBV 为乙型肝炎,ACLF 为慢加急性肝衰竭,MELD 为终末期肝病模型评分

表 3 有效组和无效组 HBV-ACLF 患者并发症发生情况 例(%)

并发症	无效组(<i>n</i> =59)	有效组(<i>n</i> =85)	χ^2 值	<i>P</i> 值
肝性脑病	24(40.68)	14(16.47)	10.51	< 0.05
消化道出血	10(16.95)	1(1.18)	12.28	< 0.05
细菌感染	20(33.90)	24(28.24)	0.53	> 0.05
肝肾综合征	14(23.73)	2(2.35)	16.11	< 0.05

注:HBV 为乙型肝炎,ACLF 为慢加急性肝衰竭

治疗 HBV-ACLF 患者预后的独立影响因素(均 *P* < 0.05),见表 6。

3 讨论

HBV-ACLF 的发病机制极为错综复杂,炎症细胞因子释放、免疫功能紊乱等多种因素均在其病情

中扮演着重要角色。一旦患者出现感染、肝性脑病等危急并发症,短期内显著恶化,甚至威胁到生命^[8-9]。PE 系统是非生物型人工肝的一种治疗模式,不仅能迅速清除患者体内的有害物质,减轻肝脏炎症反应,还能补充所需的血浆蛋白和凝血因子,为肝细胞的修复与再生创造了有利条件^[5]。

本研究结果显示,PE 治疗后患者 TBiL、ALT、AST 较治疗前有明显下降,这提示 PE 治疗可清除诸如内毒素、炎症介质等有害物质,能够暂时性地替代肝脏的功能。PE 主要通过使用正常人的冰冻或新鲜血浆,来置换患者体内含有有害物质的血浆。PE

表 4 有效组和无效组 HBV-ACLF 患者行 PE 治疗前各项指标及 PE 治疗情况比较

项目	无效组(<i>n</i> =59)	有效组(<i>n</i> =85)	<i>t</i> (<i>Z</i>) χ^2 值	<i>P</i> 值
白细胞(×10 ⁹ /L)	8.35±3.94	7.42±3.58	1.46	> 0.05
血小板(×10 ⁹ /L)	89.00(56.00, 130.00)	112.00(77.00, 156.50)	(2.35)	< 0.05
总胆红素(μmol/L)	394(326, 494)	328(247, 433)	(2.71)	< 0.05
白蛋白(g/L)	32.16±3.86	32.58±5.21	0.52	> 0.05
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	197.50(86.75, 364.25)	140.00(57.00, 340.00)	(1.57)	> 0.05
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	221.50(95.75, 385.00)	108.00(76.50, 213.50)	(3.10)	< 0.05
血肌酐(μmol/L)	73.00(57.00, 97.00)	64.00(55.50, 72.50)	(2.87)	< 0.05
凝血酶原时间(s)	27.08±6.06	21.45±3.06	6.98	< 0.05
凝血酶原活动度(%)	32.85±10.02	44.03±11.02	6.21	< 0.05
国际标准化比值	2.54±0.74	1.87±0.41	6.94	< 0.05
MELD 评分	27.15±5.60	21.51±4.17	6.92	< 0.05
血氨(mmol/L)	91(68, 116)	76(51, 96)	(2.73)	< 0.05
PE 次数	3(2, 4)	2(2, 4)	(0.41)	> 0.05
PE≥3 次[例(%)]	32(45.24)	39(45.88)	[0.97]	> 0.05

注:HBV 为乙型肝炎,ACLF 为慢加急性肝衰竭,PE 为血浆置换,MELD 为终末期肝病模型评分

表 5 研究组患者 PE 治疗前后肝功能及凝血功能变化

项目	治疗前	治疗后	t(Z)值	P 值
总胆红素(μmol/L)	361.00(278.50, 443.50)	267.00(112.25, 417.50)	(5.60)	< 0.05
白蛋白(g/L)	32.36±4.68	33.92±3.66	3.56	< 0.05
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	175.00(63.00, 361.00)	67.00(38.50, 97.00)	(8.88)	< 0.05
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	149(82, 288)	72(53, 110)	(8.33)	< 0.05
PT(s)	23.76±5.50	23.66±8.90	0.20	> 0.05
PTA(%)	38(30, 49)	41(29, 58)	(3.36)	< 0.05

注:PE 为血浆置换,PT 为凝血酶原时间,PTA 为凝血酶原活动度

表 6 影响 HBV-ACLF 患者 PE 治疗预后的
多因素 Logistic 回归分析

变量	P 值	OR 值	95% CI
住院时间	< 0.05	0.95	0.92 ~ 0.98
消化道出血	< 0.05	6.22	1.13 ~ 34.16
肝肾综合征	< 0.05	7.35	1.41 ~ 38.29
PE 治疗前 MELD 评分	< 0.05	1.44	1.26 ~ 1.66

注:MELD 为终末期肝病模型评分

治疗为肝细胞的再生与修复创造了有利条件与时间窗口,促进了肝功能的逐步恢复和内环境的稳定,实现了对病情的有效控制^[10]。本研究发现,PE 治疗后患者 PTA 有明显改善($P < 0.05$)。这提示 PE 能够实现患者肝脏的部分功能代偿,与张乐等^[11]的结论一致。本研究结果显示,研究组生存率高于对照组($P < 0.05$),无效组和有效组 PE 治疗次数差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),这可能与患者病情及家属经济等因素有关。

本研究显示,PE 有效组患者住院时间长于无效组,这与无效组患者并发症多,患者自动出院较多有关。有效组患者 PE 治疗前 Cr、PE 治疗前 MELD 评分、肝性脑病、肝肾综合征、消化道出血发生率明显低于无效组。这提示有肝外脏器损害的 HBV-ACLF 患者,单纯 PE 治疗效果差。因 PE 治疗主要清除大分子,对小分子效果差。本研究发现,住院时间的长短、是否发生消化道出血、是否存在肝肾综合征及 PE 前患者的 MELD 评分是影响 PE 治疗 HBV-ACLF 患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。MELD 评分体系涵盖了 TBiL、INR 及 Cr 三项指标,能够更全面、准确地反映患者的肝脏功能状况。高 MELD 评分可能会导致不良预后^[12],影响 PE 治疗的疗效。

综上所述,住院时间长、消化道出血、肝肾综合征及 MELD 评分是影响 PE 治疗独立危险因素。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 西南医科大学学报,2019,42(2):99-106.

[2] LAI J L, LIU Y M, PAN C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist expression is inversely associated with outcomes of hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. Exp Ther Med, 2017, 13 (6): 2867-2875.

[3] TOMESCU D, POPESCU M, BIANCOFIORE G. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2020, 34(1): 25-33.

[4] 谢倩,余泽波.人工肝治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭近期疗效及费效比分析[J].现代医药卫生,2020,36(17):2720-2722,2725.

[5] 李雪,陈备金,李浩,等.非生物型人工肝治疗慢加急性肝衰竭的研究进展[J].临床消化病杂志,2023,35(4):332-335.

[6] BAJAJ J S, O'LEARY J G, LAI J C, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(2): 225-252.

[7] YIP T C, LEE H W, WONG V W, et al. Factors associated with improvement in MELD score after antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(9): 1610-1618.

[8] KOŁODZIEJCZYK A A, FEDERICI S, ZMORA N, et al. Acute liver failure is regulated by MYC- and microbiome-dependent programs [J]. Nat Med, 2020, 26(12): 1899-1911.

[9] 陈姣艳,陈斌,曹冬容,等.慢性乙型肝炎并发肝衰竭死亡危险因素的研究[J].肝脏,2021,26(9):994-997.

[10] 李虎年,胡海丽,魏宗婷,等.连续性肾脏替代治疗单用及联合血液灌流、血浆置换在高脂血症性重症急性胰腺炎的疗效评价[J].中国动脉硬化杂志,2018,26(4):394-399.

[11] 张乐,岳云璇,夏加伟,等.非生物型人工肝治疗肝衰竭的疗效评价[J].昆明医科大学学报,2017,38(1):82-87.

[12] 许娟,杜粉静,侯静涛,等. MELD 评分联合血氨在 HBV 相关慢加急性肝衰竭 90 天预后的预测作用 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022,27(6):742-745.

收稿日期:2024-11-04
(本文编辑:孙海儿)