

# 组合型非生物型人工肝治疗慢性重型肝炎的临床疗效及患者长期预后\*

唐弋均<sup>1</sup> 秦学斌<sup>1</sup> 何凡<sup>1</sup> 江欢<sup>1</sup> 李无双<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨组合型非生物型人工肝治疗慢性重型肝炎的有效性、安全性以及对患者长期预后的影响。**方法:**将纳入研究的所有慢性重型肝炎患者按随机数字表法分为研究组和对照组,对照组在内科综合治疗基础上加用单纯血浆置换治疗,研究组在内科综合治疗基础上加用组合型非生物型人工肝治疗,比较 2 组患者一般临床资料、治疗前后肝功能变化、治疗后短期疗效以及治疗后不良反应,采用 Kaplan-Meier 生存分析比较 2 组患者随访 1 年总生存率。**结果:**研究共前瞻性纳入慢性重型肝炎患者 90 例,其中男 69 例(76.7%),女 21 例(23.3%);年龄 30~75 岁,平均年龄(47.2±11.0)岁,中位年龄 49 岁;平均体重指数(22.5±3.1) kg/m<sup>2</sup>。对照组和研究组各 45 例,2 组患者治疗后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素以及凝血酶原活动度较治疗前都有明显改善( $P<0.05$ ),并且研究组患者治疗后上述指标的改善程度明显优于对照组( $P<0.05$ );治疗后研究组患者肝性脑病意识转清有效率为 72.2%(26/36),肝肾综合征肾功能恢复有效率为 31.8%(7/22),电解质紊乱纠正率为 84.2%(32/38),腹水消退有效率为 62.5%(25/40),明显高于对照组患者相对应的 57.1%(20/35),9.5%(2/21),62.5%(25/40),47.4%(18/38)(均  $P<0.05$ );Kaplan-Meier 生存分析显示,研究组患者随访 3、6、12 个月的总生存率分别为 82.3%、62.5%、28.6%,明显高于对照组患者的 70.1%、38.9%、17.3%( $\chi^2=5.913, P=0.015$ )。**结论:**组合型非生物型人工肝可有效改善慢性重型肝炎患者肝肾功能,明显提高患者远期生存率。

**[关键词]** 组合型非生物型人工肝;慢性重型肝炎;长期预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2022.06.05

**[中图分类号]** R575.1 **[文献标志码]** A

## Efficacy, safety and long-term prognosis of combined abiotic artificial liver in the treatment of chronic severe hepatitis

TANG Yijun QIN Xuebin HE Fan JIANG Huan LI Wushuang

(Second Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi, 541001, China)

Corresponding author: QIN Xuebin, E-mail:qxuebin@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy, safety and long-term prognosis of combined abiotic artificial liver in the treatment of chronic severe hepatitis. **Methods:** All patients with chronic severe hepatitis included in the study were divided into the study group and the control group by the random number table method. Both groups were complicated with different degrees of complications. The control group was treated with simple plasma exchange on the basis of comprehensive medical treatment, and the study group was treated with combined abiotic artificial liver on the basis of comprehensive medical treatment. The general clinical data, changes of liver function before and after treatment, short-term efficacy and adverse reactions after treatment were compared between the two groups. Kaplan-Meier survival analysis was used to compare the 1-year overall survival rate of patients between the two groups. **Results:** A total of 90 patients with chronic severe hepatitis were prospectively included in the study, including 69 males(76.7%) and 21 females(23.3%), aged from 30 to 75 years, with an average age of (47.2 ± 11.0) years, a median age of 49 years and an average body mass index of (22.5 ± 3.1) kg/m<sup>2</sup>. All patients were randomly divided into 45 cases(50%) in the control group and 45 cases(50%) in the study group. Alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin and prothrombin activity of the patients in the two groups after treatment, were significantly improved compared with those before treatment( $P<0.05$ ), and all the above improvements in the study group were significantly better than those in the control group ( $P<0.05$ ). The consciousness conversion rate of hepatic encephalopathy in the study group was 72.2%(26/36), and the recovery rate of renal function in hepatorenal syndrome was 31.8%(7/22), the correction rate of electro-

\*基金项目:中国管理科学研究院教育科学研究所科教创新研究重点课题(No:KJCX3673)

<sup>1</sup>桂林医学院附属医院重症医学二科(广西桂林,541001)

通信作者:秦学斌,E-mail:qxuebin@163.com

lyte disorder was 84.2% (32/38), and the ascites regression rate was 62.5% (25/40), which was significantly higher than that of 57.1% (20/35), 9.5% (2/21), 62.5% (25/40), 47.4% (18/38) in the control group ( $P < 0.05$ ) respectively. Kaplan-Meier survival analysis showed that the overall survival rate of patients in the study group on 3, 6, and 12 months' follow-up (82.3%, 62.5%, 28.6%) was significantly higher than that in the control group (70.1%, 38.9%, 17.3%) ( $\chi^2 = 5.913$ ,  $P = 0.015$ ) respectively. **Conclusion:** Combined abiotic artificial liver can effectively improve liver and kidney function and long-term survival rate of patients with chronic severe hepatitis.

**Key words** combined abiotic artificial liver; chronic severe hepatitis; long-term prognosis

慢性重型肝炎又称慢性肝功能衰竭,患者一般有各种病毒或非病毒因素引起的慢性肝病或肝硬化病史,病毒大量复制,慢性肝病和肝硬化病情不断进展,发展至失代偿期,导致各种并发症如门静脉高压、自发性细菌性腹膜炎、食管胃底静脉曲张破裂出血、慢性肝衰竭等,一旦患者由肝硬化或慢性肝病进展至慢性重型肝炎,常伴有严重的代谢紊乱,大量肌酐、尿素等毒性物质蓄积,炎症因子释放,促进肝脏炎症损伤和肝纤维化,从而加重肝功能衰竭和门静脉高压症,引起消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等并发症,形成恶性循环<sup>[1]</sup>。关于慢性重型肝炎的治疗目前尚缺乏特异有效的药物,一般采用抗感染、保肝、退黄、补蛋白、营养支持等治疗,患者如果最终不进行肝移植治疗,病死率高达 80% 以上。组合型非生物型人工肝目前已广泛应用于慢性重型肝炎的辅助性治疗,可暂时及部分替代肝脏功能,清除各种毒素,补充生物活性物质,为患者肝细胞再生及肝功能恢复创造良好的内环境及为以后肝移植争取时间<sup>[2-5]</sup>。本研究通过对比单纯血浆置换和组合型非生物型人工肝(血浆置换加血液灌流加连续性血液透析)治疗慢性重型肝炎的临床疗效,探讨组合型非生物型人工肝治疗慢性重型肝炎的有效性、安全性以及对患者长期预后的影响,为此类患者选择有效而经济的非生物型人工肝方式提供临床依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

前瞻性纳入 2017 年 1 月—2020 年 12 月我院收治的慢性重型肝炎患者 90 例,根据简单随机化的方法分为研究组和对照组,每组 45 例。纳入标准:所有患者均符合 2016 年中华医学会感染病学分会修订的肝衰竭诊疗指南标准<sup>[6]</sup>。排除标准:各种原因引起的急性肝衰竭;合并肝癌等恶性肿瘤;既往接受过肝移植;合并严重血液系统疾病。

### 1.2 治疗方法

2 组患者入院后均给予内科常规治疗:抗感染、补蛋白、保肝、退黄、营养支持治疗,合并肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征给予相应对症治疗。对照组在内科综合治疗的基础上给予单纯血浆置换治疗,研究组在内科综合治疗的基础上采用组合

型非生物型人工肝(血浆置换加血液灌流加连续性血液透析)治疗。组合型非生物型人工肝治疗:经股静脉或颈内静脉插管建立临时通路,在床旁先做血浆置换,每次置换新鲜血浆 1500~3000 mL,血浆置换时血流速度为 80~120 mL/min,单次血浆置换完成后,再行血液灌流,采用中性大孔吸附树脂,血液灌流时间 2~3 h,血液灌流结束后行连续性血液透析治疗。使用日本 Plasaut CRRT 机进行连续性血液透析治疗,血液滤过器为德国贝朗 HiPS12,血流速度为 200~260 mL/min,置换液速度为 4000 mL/h,根据病情决定体液的超滤量,适当追加肝素抗凝,持续 8 h,治疗间隔控制在 3~5 d。

### 1.3 观察指标及随访

主要观察指标和随访:2 组患者治疗前 1 d 采血,完成 5 次治疗后再次采血,检测相关肝功能,随访人工肝治疗结束后 3、6、12 个月的生存率。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料采用  $\bar{X} \pm S$  表示,计数资料采用  $\chi^2$  检验,采用  $t$  检验或  $\chi^2$  检验比较 2 组患者一般临床资料、治疗后短期疗效以及治疗后不良反应;比较 2 组患者治疗前后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素以及凝血酶原活动度变化情况,治疗前后组内比较采用配对  $t$  检验,不同时间点组间比较采用两独立样本  $t$  检验;采用 Kaplan-Meier 生存分析比较 2 组患者随访 1 年总生存率;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般临床资料比较

研究共前瞻性纳入慢性重型肝炎患者 90 例,其中男 69 例 (76.7%),女 21 例 (23.3%);年龄 30~75 岁,平均年龄 (47.2±11.0) 岁,中位年龄 49 岁;平均体重指数 (22.5±3.1) kg/m<sup>2</sup>。2 组患者年龄、性别、肝硬化病因、食管胃底静脉曲张程度、肝性脑病、肝肾综合征、电解质紊乱以及腹水组间比较均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 2 组患者治疗前后肝功能比较

治疗前 2 组患者各肝功能指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),治疗后 2 组患者谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素以及凝血酶原活动度较治疗前

都有明显改善,并且研究组患者改善程度明显优于对照组( $P < 0.05$ ),2 组患者血清白蛋白水平均无明显改善( $P > 0.05$ ),见表 2。

**2.3 2 组患者治疗后短期疗效比较**

治疗后研究组患者肝性脑病意识转清、肝肾综合征肾功能恢复、电解质紊乱纠正、腹水消退情况

明显优于对照组患者,2 组患者住院期间存活率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

**2.4 2 组患者治疗后不良反应比较**

2 组患者治疗后不良反应如皮疹、寒战、低血压比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

**表 1 2 组患者一般临床资料比较**

例

基线资料	对照组 (n=45)	研究组 (n=45)	t/ $\chi^2$	P	基线资料	对照组 (n=45)	研究组 (n=45)	t/ $\chi^2$	P
性别			0.765	0.452	肝性脑病			0.772	0.449
男	34	35			是	35	36		
女	11	10			否	10	9		
年龄/岁	46.7±11.2	47.8±10.8	0.745	0.461	肝肾综合征			0.845	0.396
肝硬化病因			0.976	0.278	是	21	22		
乙肝	27	28			否	24	23		
丙肝	10	7			电解质紊乱			0.968	0.285
其他	8	10			是	40	38		
食管胃底静脉曲张程度			0.879	0.356	否	5	7		
Ⅱ度	20	18			腹水			0.875	0.356
Ⅲ度	25	27			是	38	40		
					否	7	5		

**表 2 2 组患者治疗前后肝功能比较**

$\bar{X} \pm S$

组别	谷丙转氨酶/ (U·L <sup>-1</sup> )	谷草转氨酶/ (U·L <sup>-1</sup> )	白蛋白/ (g·L <sup>-1</sup> )	总胆红素/ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	凝血酶原 活动度/%
对照组					
治疗前	146.4±34.2	164.3±38.4	22.3±4.7	146.5±45.7	37.8±5.7
治疗后	88.6±20.8 <sup>1)</sup>	96.2±18.9 <sup>1)</sup>	26.7±3.2	67.4±21.7 <sup>1)</sup>	46.9±6.6 <sup>1)</sup>
研究组					
治疗前	151.6±35.7	172.8±42.3	22.5±4.9	157.8±46.2	36.9±6.2
治疗后	56.7±10.6 <sup>1)2)</sup>	61.5±12.3 <sup>1)2)</sup>	26.8±4.2	51.2±18.5 <sup>1)2)</sup>	53.5±6.7 <sup>1)2)</sup>

与本组治疗前比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

**表 3 2 组患者治疗后短期疗效比较**

例

项目	对照组 (n=45)	研究组 (n=45)	$\chi^2$	P
肝性脑病意识转清			4.155	0.043
是	20	26		
否	15	10		
肝肾综合征肾功能恢复			3.876	0.048
是	2	7		
否	19	15		
电解质紊乱纠正			4.568	0.040
是	25	32		
否	15	6		
腹水消退			4.795	0.038
是	18	25		
否	20	15		
住院期间存活			2.344	0.097
是	35	38		
否	10	7		

**表 4 2 组患者治疗后不良反应比较**

例

项目	对照组 (n=45)	研究组 (n=45)	$\chi^2$	P
皮疹			0.789	0.456
是	0	2		
否	45	43		
寒战			0.789	0.456
是	0	2		
否	45	43		
低血压			0.712	0.512
是	0	1		
否	45	44		

**2.5 2 组患者治疗后 1 年总生存率比较**

90 例慢性重型肝炎患者随访 3、6、12 个月分别死亡 25 例、52 例、70 例,随访 3、6、12 个月的总生存率分别为 72.1%、42.2%、22.2%,随访 1 年总生存期为 1~12 个月,中位生存期为 6 个月。研究

组患者随访 1 年总生存期为 1~12 个月,中位生存期为 8 个月;对照组患者随访 1 年总生存期为 1~12 个月,中位生存期为 5 个月;研究组患者随访 1 年中位生存期明显高于对照组患者( $P < 0.05$ )。研究组患者随访 3、6、12 个月总生存率(82.3%、62.5%、28.6%)明显高于对照组患者(70.1%、38.9%、17.3%)( $\chi^2 = 5.913, P = 0.015$ ),见图 1。

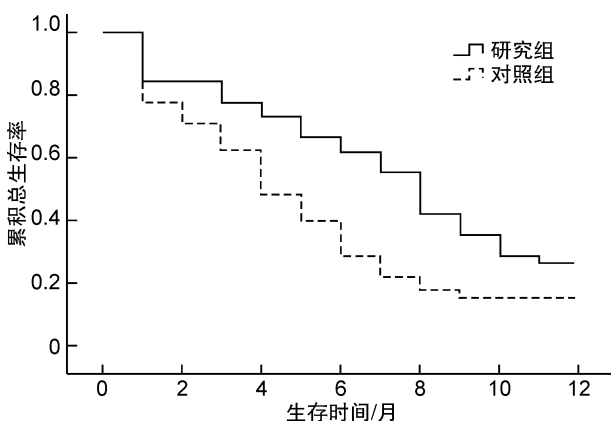


图 1 2 组患者治疗后 1 年总生存率比较

### 3 讨论

慢性重型肝炎患者肝细胞广泛变性坏死,肝组织广泛纤维化,大量内源性毒性物质蓄积,易并发肝性脑病、肝肾综合征等并发症,缺乏明确有效的治疗方法,预后差,病死率极高。常规的内科治疗主要包括抗感染、补蛋白、保肝、退黄、补充凝血因子治疗,但治疗效果欠佳,而肝移植虽然是根治慢性重型肝炎的方法,但费用高,且肝源短缺,很难推广应用于临床。非生物型人工肝作为目前常用的治疗重型肝炎的重要辅助手段,能够清除慢性重型肝炎患者体内各种内源性毒性代谢产物和炎症介质,为肝细胞再生及肝功能恢复创造良好的内环境或等待机会进行肝移植<sup>[7-9]</sup>。

目前人工肝主要治疗模式包括血液透析、血液滤过、血浆置换、血浆灌流、胆红素吸附等方式,临床应根据不同病情选择合适的治疗模式,治疗慢性重型肝炎国内应用最多的是血浆置换,血浆置换能够将含有毒性物质的血浆进行替换,它不仅能有效清除内毒素积聚,降低胆红素、胆酸等毒性代谢产物,还能补充免疫球蛋白、调理素、凝血因子等生物活性物质,短期内改善机体内环境,促使肝细胞再生和肝功能恢复<sup>[10-11]</sup>。但患者进展至慢性重型肝炎,由于严重的门静脉高压和肝功能衰竭,易并发多种严重并发症如肝性脑病、肝肺综合征、肝肾综合征、消化道出血等,血浆置换无法清除体内血氨、炎性因子、肌酐等物质,且治疗后患者会出现高钠血症、代谢性碱中毒等不良反应而加重脑水肿,故

单纯血浆置换不能提高慢性重型肝炎患者的生存率;另一方面,由于血源匮乏以及用血安全等因素,单纯的血浆置换无法满足患者需要<sup>[12]</sup>。相关文献报道血浆置换治疗早期肝衰竭患者病死率为 20%~30%,中期病死率为 40%~60%,而晚期病死率高达 80%以上<sup>[13]</sup>。而血液灌流中的 HA330-II 型树脂血液灌流器除能特异地吸附胆红素、胆汁酸、炎性因子,还能吸附肝衰竭患者血中的芳香族氨基酸、游离脂肪酸等细胞毒性物质,改善脑内能量代谢,减轻和改善肝性脑病。连续性血液透析主要清除肌酐等中小分子物质,精准控制容量,清除过多的溶质和水分,纠正电解质和酸碱平衡紊乱,减轻肝性脑病患者脑水肿,有效改善多器官功能。Yang 等<sup>[14]</sup>使用血浆置换联合血液灌注治疗慢性肝衰竭,1 年生存率高达 45%,明显高于单纯血浆置换。Ma 等<sup>[15]</sup>用血浆置换联合连续性血液透析治疗肝衰竭伴多器官功能衰竭患者,存活率高达 43%。本研究在内科综合治疗基础上应用血浆置换联合血液灌流联合连续性血液透析治疗慢性重型肝炎患者,结果显示组合型非生物型人工肝在改善肝性脑病、恢复肝功能、恢复肝肾综合征患者肾功能、纠正电解质紊乱方面,疗效明显优于单纯血浆置换治疗,并且明显提高患者 1 年生存率。提示组合型非生物型人工肝可有效减轻脑水肿、改善肝肾功能,清除炎性因子,阻止病情进展,弥补了血浆置换的不足,为最终接受肝移植的患者赢得时间。

综上所述,组合型非生物型人工肝更有利于代谢产物和毒性物质的清除,能有效改善慢性重型肝炎患者肝功能,明显提高患者远期生存率。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 李志红. 慢性重症肝炎及失代偿期肝硬化患者医院内感染的现状原因及防治[J]. 中国医药指南, 2017, 15(12):192.
- [2] 李爽,陈煜. 血浆紧缺情况下非生物型人工肝治疗新模式的探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9):1687-1692.
- [3] 杜卫星,叶青,李金科,等. 血浆置换联合血浆吸附治疗慢性肝炎黄疸的临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(1):40-42.
- [4] Tandon R, Froghi S. Artificial liver support systems [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(5):1164-1179.
- [5] 兰铃鲜,苏春雄. 非生物型人工肝对肝衰竭患者临床效果及预后的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(4):601-603.
- [6] 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.

- [J]. 数字中医药(英文),2020,3(2):67-79.
- [18] 刘薰,杨柱,龙奉玺,等. 蟾蜍等有毒中药在肿瘤防治中的应用[J]. 西部中医药,2020,33(9):129-132.
- [19] 王耀杰,相晓晗,韩丽娜,等. 中药地锦草乙醇提取物体外抑制胃癌细胞增殖活性及机制研究[J]. 癌变·畸变·突变,2020,32(3):187-193.
- [20] 李慧,姚建华,田芝奥,等. 季德胜蛇药含药血清对人肝癌细胞 Hep-G2 增殖和凋亡的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2012,22(1):32-33,37.
- [21] 姚建华,田芝奥,李慧,等. 季德胜蛇药联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14(5):379-380.
- [22] 沈宗毅,李卯晨,白素杭,等. 肝癌免疫治疗的研究进展[J]. 生物工程学报,2019,35(12):2326-2338.
- [23] 邓永,唐腾骞,张雷达. miRNA-200b 逆转肝细胞癌 HepG2 细胞对索拉菲尼的耐药性及其相关机制[J]. 第三军医大学学报,2021,43(22):2435-2440.
- [24] 彭契六,韦尚谋,张磊,等. miRNA-152 在肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(8):769-773.
- [25] 王汇锋,陈洁,赵思龙. miR-4282 对肝癌细胞侵袭、迁移能力的影响[J]. 锦州医科大学学报,2021,42(4):15-20.
- [26] 刘雪婷,王莹,宋家羽,等. miR-335 对恶性肿瘤的调控作用及其临床应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(4):721-724.
- [27] Li HW, Liu J. Circ\_0009910 promotes proliferation and metastasis of hepato-cellular carcinoma cells through miR-335-5p/ROCK1 axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24:1725-1735.
- [28] 张小舟,帅领,王庆大,等. 接受 TACE 治疗的肝细胞癌患者血清 miR-335 水平变化及其对预后判断的价值分析[J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(2):268-271.
- (收稿日期:2022-03-15)

(上接第 410 页)

- [7] Wu G, Wu D, Lo J, et al. A bioartificial liver support system integrated with a DLM/GelMA-based bioengineered whole liver for prevention of hepatic encephalopathy via enhanced ammonia reduction[J]. Biomater Sci,2020,8(10):2814-2824.
- [8] 杨文龙,孙水林,周锡进,等. 终末期肝病模型评分与 Child-Turcotte-Pugh 分级对非生物型人工肝治疗乙型肝炎相关性肝衰竭患者预测价值的研究[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2016,9(1):20-27.
- [9] 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.
- [10] Bertani H, Gelmini R, Del Buono MG, et al. Literature overview on artificial liver support in fulminant hepatic failure; a methodological approach[J]. Int J Artif Organs,2002,25(10):903-910.
- [11] 徐燕梅,黄国峰. 人工肝治疗机双重血浆置换治疗 PBC 皮肤瘙痒症的护理[J]. 黑龙江科学,2019,10(4):80-81.
- [12] Zhang HF, Xie ZY, Ouyang XX, et al. Accuracy of pipeline blood glucose monitoring in patients with severe liver injury undergoing artificial liver support system treatment[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2019,18(5):484-487.
- [13] 危敏,彭虹,熊庭婷,等. 新型人工肝组合技术双重血浆分子吸附联合血浆置换与单纯血浆置换治疗肝衰竭[J]. 中国组织工程研究,2019,23(14):2235-2240.
- [14] Yang CF, Zhang Z, Zhang XY, et al. Artificial liver support system in pediatric acute liver failure due to mushroom poisoning: Case series[J]. Ann Hepatol,2021,23:100290.
- [15] Ma Y, Chen F, Liu C, et al. A novel predictive score for citrate accumulation among patients receiving artificial liver support system therapy with regional citrate anticoagulation[J]. Sci Rep,2020,10(1):12861.
- (收稿日期:2022-03-15)