

# 人工肝血浆置换术治疗肝衰竭病人的临床疗效及预后分析

曹 蕴,徐葵花,赵守松

**[摘要]** **目的:**探讨人工肝血浆置换治疗 40 例肝衰竭病人的临床疗效,评估采用终末期肝脏模型(MELD)评分对肝衰竭的预后判断的价值。**方法:**回顾性分析 40 例应用人工肝血浆置换术治疗的肝衰竭病人的临床资料,判断其临床疗效。并对 40 例肝衰竭病人进行 MELD 评分分组,观察其临床结局。**结果:**血浆置换术治疗前后,病人的主要实验室指标丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、肌酐、凝血酶原时间、国际标准化比值较治疗前明显下降( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),胆碱酯酶、白蛋白、凝血酶原活动度较治疗前明显提高( $P < 0.01$ )。40 例肝衰竭病人行血浆置换术治疗共 140 例次,其中 4 例次出现不良反应,总发生率 2.8%。其中 30 例病人有效,10 例病人无效,总有效率为 75%。MELD 评分高者,人工肝治疗的无效率会较高,但无效率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**对于肝衰竭病人,使用血浆置换进行治疗临床效果好、不良反应少。MELD 评分用于判断肝衰竭病人预后的效果仍需进一步研究。

**[关键词]** 肝功能衰竭;血浆置换;终末期肝病模型评分

**[中图分类号]** R 575.3

**[文献标志码]** A

**DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.008

## The clinical efficacy and prognosis analysis of the artificial liver plasma replacement in the treatment of liver failure

CAO Yun, XU Kui-hua, ZHAO Shou-song

(Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical effects of artificial liver plasma replacement in the treatment of liver failure in 40 patients, and evaluate the value of model for end-stage liver disease (MELD) score in predicting the prognosis of liver failure. **Methods:** The clinical data of 40 liver failure patients treated with artificial liver plasma replacement were retrospectively analyzed. The clinical effects and MELD scores of the patients were evaluated, and the clinical outcome of the patients was observed. **Results:** After the plasma replacement, the levels of ALT, AST, TBIL, Cr, PT and INR significantly decreased ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ), and the levels of CHE, ALB and PTA significantly increased compared with before treatment ( $P < 0.01$ ). The patients were treated with artificial liver plasma replacement for 140 times, the adverse reactions occurred in 4 times, and the incidence rate of which was 2.8%. Thirty cases were effective, 10 cases were invalid, and the effective rate of which was 75%. The invalid rate of artificial liver treatment in three groups with high MELD scores was higher, and the difference of invalid rate was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** The plasma replacement has good clinical effects and few adverse reactions. MELD score as a predicting prognosis indicator of plasma replacement treating liver failure needs further research.

**[Key words]** liver failure; plasma replacement; model for end stage liver disease score

肝衰竭是各种原因引起的肝细胞大量坏死,远远超过了肝脏的再生能力,进而导致肝脏功能急剧恶化甚至衰竭的危重病症,病死率可达 50% ~ 70%<sup>[1]</sup>。在我国,约 90% 的肝衰竭是继发于乙型肝炎病毒感染。仅仅通过内科药物治疗,病人病情恢复较慢,容易出现各种并发症,死亡率较高。近年来,随着人工肝治疗技术的广泛应用<sup>[2]</sup>,内科药物治疗结合人工肝治疗,使病人的病程缩短,死亡率较前明显下降。而血浆置换是人工肝最常用的方法之一。肝衰竭病人单纯内科治疗,效果较差,死亡率

高。人工肝和肝移植给这部分病人提供了生存的希望。但血浆的缺乏,治疗费用高,是否做人工肝需要一个评分系统来协助决定。近年来应用终末期肝脏模型(MELD)评分来预测肝移植病人等待供肝期间的死亡率及预测病人移植术后的死亡率效果较好,给肝衰竭的病人提供了一个有效的评价指标。但有些学者<sup>[3]</sup>认为 MELD 评分仍有不足。本研究对 40 例病人血浆置换术治疗前进行 MELD 评分,并观察其临床结局,治疗前后肝衰竭病人的临床表现,实验室指标及临床预后的资料,进一步验证 MELD 评分对肝衰竭预后的预测价值。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 9 月至 2017 年 2 月在我科

[收稿日期] 2016-12-09 [修回日期] 2017-10-19

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 感染科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 曹 蕴(1979-),女,主治医师。

住院诊断为肝衰竭并符合人工肝血浆置换术适应证的病人 40 例。其中男 31 例,女 9 例;年龄 25 ~ 83 岁;急性肝衰竭 3 例,亚急性肝衰竭 2 例,慢加急性肝衰竭 19 例,慢性肝衰竭 16 例。引起肝衰竭的病因:慢性乙型病毒性肝炎 32 例,急性戊型病毒性肝炎 5 例,慢性乙型病毒性肝炎重叠急性甲型病毒性肝炎 1 例,慢性乙型病毒性肝炎重叠急性戊型病毒性肝炎 1 例,布加综合征 1 例。病人入院时及住院过程中的并发症:并肝性脑病 11 例,肝肾综合征 3 例,上消化道出血 1 例,肺部霉菌感染 1 例。

诊断标准按《病毒性肝炎防治方案》<sup>[4]</sup>中相关标准。纳入标准按《肝衰竭诊疗指南》<sup>[5]</sup>中人工肝治疗适应证标准:各种原因引起的肝衰竭早中期,凝血酶原活动度(PTA)在 20% ~ 40% 之间和血小板  $>50 \times 10^9/L$  为宜;晚期肝衰竭病人,未达到肝衰竭诊断标准,但有肝衰竭倾向者,也可考虑干预;符合诊断标准,于我院行人工肝血浆置换术治疗并已知情同意者;所有病人均经我院医学伦理会审核通过。排除标准:不符合诊断标准者;精神病不配合治疗者;存在人工肝血浆置换术治疗禁忌者。

## 1.2 治疗方法

1.2.1 内科综合治疗 核苷类似物(拉米夫定 + 阿德福韦酯,恩替卡韦,替比夫定)抗病毒治疗,同时给予还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁、腺苷蛋氨酸、前列地尔及血浆,人血白蛋白保肝降酶退黄及对症支持治疗。

1.2.2 血浆置换治疗 使用日本 ACH-10 型人工肝机行血浆置换术。告知家属病情,签署知情同意书。取得家属和病人的配合,实施常规血管穿刺,血管为股静脉或颈内静脉。建立体外循环通路,用 0.9% 氯化钠注射液进行体外循环管路与分离器的冲洗。治疗前应用地塞米松 5 mg,异丙嗪 25 mg 预防过敏,并依据病人凝血酶原时间(PT),适当应用低分子肝素抗凝,治疗中给予心电监护,血浆分离速度保证血液流速为 100 mL/min。置换过程中,密切监测病人的动脉压、静脉压、跨膜压和病人生命体征的变化,观察病人的不良反应情况。每次置换的血浆量在 2 500 ~ 3 000 mL,治疗后予以鱼精蛋白对抗肝素处理,术后指导病人坚持下肢踝泵运动,预防下肢深静脉血栓形成。40 例病人共进行血浆置换治疗 140 例次,平均每人 3.5 例次。

1.3 观察指标 病人人工肝血浆置换术治疗前后,临床症状:乏力、纳差、黄疸、腹胀等症状的改善情况;并发症:感染、电解质紊乱、肝性脑病、肝肾综合

征、上消化道出血等发生或改善情况;实验室指标:血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆碱酯酶(CHE)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、肌酐(Cr)、凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、总胆汁酸(TBA)、总蛋白(TP)的变化情况。

1.4 疗效判定 本实验使用卫计委颁布的关于肝衰竭临床诊治标准<sup>[6]</sup>,对病人的治疗结果进行全面调查。显效:病人临床症状明显改善,TBIL 下降 50% 以上,肝脏功能较前明显改善。有效:病人临床症状得到一定程度改善,TBIL 下降在 50% 以下,肝功能较前有所改善。无效:病人临床症状无改善,TBIL 下降不明显,甚至较前有升高趋势,肝功能较前恶化,视为治疗无效。

1.5 统计学方法 采用配对样本 *t* 检验和  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 临床症状及并发症 血浆置换治疗术后,病人精神、食欲、黄疸、出血倾向均较治疗前有所改善,总有效率 75%。病人住院时和住院过程中的并发症发生率 40% (16/40),包括肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血,均较前改善,而 1 例合并肺部真菌感染的病人死亡。

2.2 血浆置换前后实验室指标的变化 血浆置换前后 ALT、AST、TBIL、Cr、PT、INR 较治疗前明显下降( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),CHE、ALB、PTA 较前明显提高( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

2.3 不良反应 40 例肝衰竭病人共进行血浆置换术治疗 140 例次,其中 4 例次出现不良反应,总发生率 2.8%,主要为皮疹 3 例次,肢体麻木 1 例次。给予对症处理后,病人均顺利完成治疗。

2.4 MELD 评分与无效率情况 MELD 分值<sup>[7]</sup> =  $3.8 \times \ln[\text{胆红素}(10 \text{ mg/L})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \ln[\text{肌酐}(10 \text{ mg/L})] + 6.4 \times (\text{病因:胆汁性或酒精性为 } 0; \text{其他为 } 1)$ 。MELD 评分 I 组 (< 20 分)、II 组 (20 ~ 29 分)、III 组 (30 ~ 39 分)中 MELD 评分高者,人工肝治疗的无效率会较高,但无效率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

## 3 讨论

肝衰竭是各种原因引起的肝细胞大量坏死,远远超过了肝脏的再生能力,进而导致肝脏功能急剧恶化甚至衰竭的危重病症。肝脏细胞大量坏死后,肝脏的合成能力和对毒性物质的代谢能力均明显下

表 1 血浆置换前后实验室指标的对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	ALT/(U/L)	AST/(U/L)	ALB/(g/L)	Cr/( $\mu\text{mol/L}$ )	TBIL/( $\mu\text{mol/L}$ )	CHE/(U/L)	PTA/%	TBA/( $\mu\text{mol/L}$ )	TP/(g/L)	PT/s	INR
治疗前	446.35 $\pm$ 707.96	363.33 $\pm$ 389.58	32.60 $\pm$ 5.05	81.50 $\pm$ 55.24	407.45 $\pm$ 107.28	3 101.98 $\pm$ 1 314.14	31.45 $\pm$ 16.05	210.31 $\pm$ 111.10	63.28 $\pm$ 9.32	26.17 $\pm$ 9.98	2.30 $\pm$ 0.83
治疗后	82.62 $\pm$ 55.95	92.70 $\pm$ 70.76	35.16 $\pm$ 3.57	68.83 $\pm$ 55.24	232.94 $\pm$ 94.94	5 877.03 $\pm$ 1 174.25	47.71 $\pm$ 19.55	160.09 $\pm$ 76.07	54.08 $\pm$ 10.12	17.86 $\pm$ 3.94	1.58 $\pm$ 0.38
<i>t</i>	3.24	4.51	3.49	2.45	7.46	10.78	10.72	2.83	4.25	6.35	6.95
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 不同 MELD 评分病人无效率比较 [*n*; 百分率 (%) ]

分组	显效	有效	无效	无效率/%	$\chi^2$	<i>P</i>
I 组 (<20 分)	6	2	1	11.11	2.80	>0.05
II 组 (20 ~ 29 分)	10	7	5	22.73		
III 组 (30 ~ 39 分)	1	4	4	44.44		

降,导致机体代谢紊乱,大量代谢产物和毒性物质堆积(如胆红素、内毒素、各种细胞因子等)<sup>[7]</sup>,肝功能各项指标出现明显异常。人工肝是指借助体外机械、化学或生物性装置,暂时或部分替代肝脏功能,清除内毒素,降低血清总胆红素,清除体内有害物质,补充必需物质,改善内环境,从而协助治疗肝脏功能不全或相关疾病。血浆置换疗法是一种常用的人工肝技术,是目前肝衰竭病人主要和基本的人工肝治疗方法。它不仅可清除体内中小分子的代谢毒素、大分子的免疫复合物等物质,同时又可以补充体内所缺乏的白蛋白、凝血因子等必需物质<sup>[8]</sup>,为肝脏再生提供有利条件。本研究显示,血浆置换治疗后病人的肝功能、凝血功能等各项指标较前明显改善,明显缩短病程和住院时间,减少并发症的产生,提高了病人的生存率。此外,对肝细胞不能再生的病人,血浆置换术可为肝移植病人渡过围手术期难关,提高肝移植成功率<sup>[9-11]</sup>。

本研究发现,病人经过血浆置换治疗后 ALT、AST、TBIL、Cr、PT、INR 较治疗前明显下降, CHE、ALB、PTA 较治疗前明显提高。各项指标反映肝功能损害、肝脏合成功能均较治疗前明显好转。病人症状体征也较前有明显改善。因此对于肝衰竭病人,血浆置换疗法对其具有良好的治疗效果。肝衰竭严重者出现凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的临床症候群,病死率极高<sup>[12]</sup>,因此准确地判断肝衰竭病人的预后对选用合适的治疗方法非常重要。目前临床治疗过程中认为 TBIL 和 PTA 是评价肝衰竭最重要的指标<sup>[13-14]</sup>。但其对肝衰竭病人预后的评估仍不够全面。国内外多项研究提示 MELD 评分对肝衰竭短期和长期的生存预后

有较为准确的预测价值<sup>[15-16]</sup>。MELD 评分认为在肝病基础上发生肾脏系统的并发症,可以使肝衰竭病人获得更高的评分结果。通过该研究可以看到肝衰竭病人 MELD 评分中, I 组 (<20 分), II 组 (20 ~ 29 分), 无效率比 III 组 (30 ~ 39 分) 低, 但差异无统计学意义。MELD 评分对血浆置换治疗肝衰竭病人的预后的预测价值仍需进一步研究。

血浆置换治疗过程中可能出现肢体麻木、电解质紊乱、感染、过敏反应、血压下降、出血等<sup>[17-18]</sup> 不良反应。因此在治疗过程中,要密切观察病人的生命体征的变化,注意病人可能出现的各种症状,及时给予相应的对症处理,以保证血浆置换术可以顺利进行。本研究 40 例肝衰竭病人共进行血浆置换术治疗 140 例次,其中 4 例次出现不良反应,总发生率 2.8%,主要为皮疹 3 例次,肢体麻木 1 例次。对症处理后,病人均顺利完成治疗。说明人工肝血浆置换术的安全性较高。总之,掌握好血浆置换术的适应证,对肝衰竭病人进行 MELD 评分,及时选用合适的治疗方法,可以提高病人的生存率。在内科治疗的基础上及时开展人工肝血浆置换治疗,可以尽快改善病人症状,提高生存率。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 程家喜,孙丽华,张跃新,等. 终末期肝病模型评分及血清钠在肝衰竭近期预后判断中的意义[J]. 中华临床感染病杂志, 2014,7(3):338.
- [2] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, et al. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2012,5(6):321.
- [3] ASRANI SK, KIM WR. Model for end stage liver disease: end of the first decade[J]. Clin Liver Dis, 2011,15(1):685.
- [4] 刘志红,江建宁,罗光汉,等. 终末期肝病模型评价人工肝支持治疗肝衰竭的临床疗效[J]. 临床肝胆病杂志, 2010,26(6):615.
- [5] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病分会重症肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006,14(9):643.
- [6] 鲁艳玲,张娟娟,马建奇,等. 血浆置换联合血液灌流治疗肝衰竭的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2015,14(3):254.



部超声监护下清宫治疗,采用超声明确妊娠囊的位置,监护清宫术中的每一步骤,避免术中子宫穿孔和术后宫内残留,70例病人中69例完整去除妊娠囊,术后 $\beta$ -hCG恢复正常时间为 $(20.73 \pm 5.53)$ d,月经恢复时间为 $(40.97 \pm 8.97)$ d,无一例子宫穿孔及再次药物治疗、再次清宫、治疗失败需切除子宫病人,均无恶心、呕吐、血管炎、过敏、盆腔感染、子宫穿孔、失血性休克、死亡等治疗性并发症发生,提示子宫动脉栓塞后超声监护清宫安全可行。

综上所述,而随着国家“全面二胎”政策的施行,CSP发生率可能会进一步提高。对于有剖宫产史的妊娠者,一定要考虑到CSP的可能性,一旦明确诊断,应尽早终止妊娠。去除病灶、保留子宫和生育功能、保障病人安全是治疗的基本原则。对于不同类型的CSP应该选用不同的治疗方案。对于大多数的CSP,尤其是内生型,子宫动脉栓塞联合超声引导下清宫术栓塞后阴道流血少,清宫术中出血少,清除妊娠物率高、术后宫内无残留、无治疗性并发症发生,而且又保留了病人的生育功能,值得推广。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,

2013:58.

- [2] RUNMEI M, TERENCE TL, YONGHU S, *et al.* Practice audits to reduce caesareans in a tertiary referral hospital in south-western China[J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(7):488.
- [3] LONG Q, KLEMETTI R, WANG Y, *et al.* High Caesarean section rate in rural China; is it related to health insurance (New Co-operative Medical Scheme)? [J]. Soc Sci Med, 2012, 75(4):733.
- [4] HE M, CHEN MH, XIE HZ, *et al.* Transvaginal removal of ectopic pregnancy tissue and repair of uterine defect for caesarean scar pregnancy[J]. BJOG, 2011, 118(9):1136.
- [5] JAIN S, SUNEJA A, MALIK R, *et al.* Caesarean scar pregnancy: a diagnostic dilemma and impending catastrophe[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(1):221.
- [6] LI YR, XIAO SS, WAN YJ, *et al.* Analysis of the efficacy of three treatment options for caesarean scar pregnancy management[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(11):2146.
- [7] 周应方, 杨慧霞. 重视剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的预防和处置[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(1):3.
- [8] WANG GW, LIU XF, BI FF, *et al.* Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous caesarean scar pregnancy[J]. Fertil Steril, 2014, 101(5):1501.

( 本文编辑 卢玉清 )

( 上接第 1571 页 )

- [7] 虞岱斌, 李亚明, 段钟平. 细胞因子与肝损伤的关系及人工肝治疗对细胞因子的影响[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2006, 4(5):26.
- [8] 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症肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(3):210.
- [9] SAHBA F, SAMUEL D. Artificial liver support: a real step forward[J]. Minerva Med, 2015, 106(1):35.
- [10] XU X, LIU X, LING Q, *et al.* Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. PLoS One, 2013, 8(3):e58738.
- [11] LEE JY, KIM SB, CHANG JW, *et al.* Comparison of the molecular adsorbent recirculating system and plasmapheresis for patients with graft dysfunction after liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(7):2625.
- [12] O'GRADY JG, SCHALM SW, WILLIAMS R. Acute liver failure: redefining the syndromes[J]. Lancet, 1993, 342(8866):273.

- [13] ZHANG XQ, JIANG L, YOU JP, *et al.* Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. Hepatol Res, 2011, 41(1):46.
- [14] 沈强. 血浆置换治疗慢性肝衰竭的临床疗效观察[J]. 安徽医学, 2011, 32(12):2004.
- [15] HSU CY, LIN HC, HUANG YH, *et al.* Comparison of the model for end stage liver disease (MELD), MELD-Na and MELDNa for outcome prediction in patients with acute decompensated hepatitis[J]. Digest Liver Dis, 2010, 42(2):137.
- [16] RAHIMIDEHKORDI N, NOURIJELYANI K, NASIRITOUSI M, *et al.* Model for End stage Liver Disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores: ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions[J]. Arch Iran Med, 2014, 17(2):118.
- [17] 刘丽珍, 段军民. 少量血浆置换联合血浆灌流治疗肝衰竭临床疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(7):165.
- [18] 陆长春, 蔺咏梅, 韩洁, 等. 人工肝治疗重型肝炎肝衰竭对近期预后的影响[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(3):318.

( 本文编辑 刘梦楠 )