

血浆置换序贯双重血浆分子吸附系统对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者细胞因子的影响

张乐^{1,2} 张开义^{1,2} 李雨珊^{1,2} 夏加伟^{1,2} 沈含章^{1,2} 李翔^{1,2}

¹ 昆明市第三人民医院, 云南昆明 650041; ² 云南省传染病临床医学中心, 云南昆明 650041

通信作者: 李翔, Email: 15887138804@163.com

【摘要】 目的 探讨血浆置换(PE)序贯双重血浆分子吸附系统(DPMAS)对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者的免疫治疗的意义,以及对预后的影响。**方法** 选择2019年6月至2023年6月在昆明市第三人民医院住院治疗的符合HBV-ACLF早、中期诊断标准的120例患者作为研究对象。入院后根据治疗方案的不同将患者分为PE+DPMAS组(PD组,63例)和PE组(57例)。观察两组治疗后肝功能、凝血功能、细胞因子及终末期肝病模型(MELD)评分的变化及临床好转率。**结果** ①治疗后,PD组血清总胆红素(TBil)水平明显低于PE组($\mu\text{mol/L}$: 163.4 ± 53.3 比 226.1 ± 72.5 , $P < 0.05$),凝血酶原活动度(PTA)明显升高[(51.5 ± 9.2)% 比 (41.1 ± 7.7)%, $P < 0.05$]。②两组治疗后1、2、4周白细胞介素(IL-2、IL-6、IL-8)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与治疗前比较均呈下降趋势,于治疗4周达到最低水平,且PD组IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 均低于PE组[IL-2(ng/L): $1.83(1.75)$ 比 $2.04(1.85)$, IL-6(ng/L): $11.31(5.07)$ 比 $18.18(9.05)$, IL-8(ng/L): $21.14(8.35)$ 比 $29.09(12.41)$, TNF- α (ng/L): $9.16(5.10)$ 比 $14.12(7.27)$];治疗后1周、2周IL-10呈下降趋势,PD组治疗4周呈上升趋势,与治疗前基线水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗4周PD组IL-10水平明显高于PE组[ng/L : $24.72(11.56)$ 比 $19.03(10.04)$, $P < 0.05$]。③PD组治疗2周、4周临床好转率均明显高于PE组[治疗后2周: $65.08\%(41/63)$ 比 $40.35\%(23/57)$; 治疗后4周: $84.13\%(53/63)$ 比 $54.39\%(31/57)$, 均 $P < 0.05$]。④两组治疗4周后MELD评分均明显下降;与PE组相比,PD组MELD评分明显降低(分: 14.87 ± 3.45 比 19.68 ± 4.63 , $P < 0.05$)。**结论** 与单独PE比较,PE+DPMAS治疗ACLF早、中期患者能更好地清除体内释放的大量炎症介质,更好地实现对患者血清中促炎症细胞因子与抗炎细胞因子间平衡的调节,从而防止或延缓全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)的形成,临床治疗效果更佳,好转率更高,实现了减轻肝脏损伤,提高患者生存率,进而改善预后的目的。

【关键词】 血浆置换序贯双重血浆分子吸附系统; 乙型肝炎; 慢加急性肝衰竭; 细胞因子

基金项目: 云南省科学技术厅地方高校联合专项基金资助项目(202001BA070001-022); 云南省昆明市科技计划重点项目(2019-1-S-25318000001329); 云南省昆明市卫生科技人才暨“十百千”工程培养计划[2021-SW(省)-13]

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.013

Effects of plasma exchange followed by double plasma molecular adsorption system on cytokines in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

Zhang Le^{1,2}, Zhang Kaiyi^{1,2}, Li Yushan^{1,2}, Xia Jiawei^{1,2}, Shen Hanzhang^{1,2}, Li Xiang^{1,2}

¹The Third People's Hospital of Kunming, Kunming, 650041, Yunnan, China; ²Yunnan Clinical Medical Center for Infectious Diseases, Kunming 650041, Yunnan, China

Corresponding author: Li Xiang, Email: 15887138804@163.com

【Abstract】 Objective To explore the significance of immunotherapy for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) using plasma exchange (PE) followed by double plasma molecular adsorption system (DPMAS), as well as its impact on prognosis. **Methods** Patients who were admitted to the Third People's Hospital of Kunming from June 2019 to June 2023 and met the early and mid-stage diagnostic criteria for HBV-ACLF were selected as the research subjects, with a total of 120 cases. After admission, the patients were divided into the PE+DPMAS group (PD group, 63 cases) and the PE group (57 cases) based on different treatment plans. The changes in liver function, coagulation function, cytokines, and model for end-stage liver disease (MELD) scores after treatment, as well as the clinical improvement rates, were observed in both groups. **Results** ① After treatment, the levels of serum total bilirubin (TBil) in the PD group were significantly lower than those in the PE group ($\mu\text{mol/L}$: 163.4 ± 53.3 vs. 226.1 ± 72.5 , $P < 0.05$), and the prothrombin activity (PTA) was significantly increased [(51.5 ± 9.2)% vs. (41.1 ± 7.7)%, $P < 0.05$]. ② After treatment, the levels of interleukins (IL-2, IL-6, IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in both groups decreased compared to before treatment at 1, 2, and 4 weeks, reaching the lowest levels at 4 weeks, the levels of IL-2, IL-6, IL-8, and TNF- α in the PD group were lower than those in the PE group [IL-2 (ng/L): $1.83(1.75)$ vs. $2.04(1.85)$, IL-6 (ng/L): $11.31(5.07)$ vs. $18.18(9.05)$, IL-8 (ng/L): $21.14(8.35)$ vs. $29.09(12.41)$, TNF- α (ng/L): $9.16(5.10)$ vs. $14.12(7.27)$]. ③ The PD group showed a significant improvement in clinical response rates at 2 and 4 weeks compared to the PE group [2 weeks: $65.08\%(41/63)$ vs. $40.35\%(23/57)$; 4 weeks: $84.13\%(53/63)$ vs. $54.39\%(31/57)$, both $P < 0.05$]. ④ At 4 weeks after treatment, the MELD scores in both groups decreased significantly; compared to the PE group, the MELD scores in the PD group decreased significantly (score: 14.87 ± 3.45 vs. 19.68 ± 4.63 , $P < 0.05$).

vs. 14.12 (7.27)]. The levels of IL-10 decreased at 1 week and 2 weeks after treatment. In the PD group, IL-10 increased at 4 weeks after treatment. The differences compared to the baseline levels before treatment were statistically significant ($P < 0.05$). At 4 weeks after treatment, the level of IL-10 in the PD group was significantly higher than that in the PE group [ng/L: 24.72 (11.56) vs. 19.03 (10.04), $P < 0.05$]. ③ The clinical improvement rates in the PD group were significantly higher than those in the PE group at 2 weeks and 4 weeks after treatment [2 weeks after treatment: 65.08% (41/63) vs. 40.35% (23/57); 4 weeks after treatment: 84.13% (53/63) vs. 54.39% (31/57), both $P < 0.05$]. ④ After 4 weeks of treatment, the MELD scores in both groups decreased significantly. Compared with the PE group, the MELD score in the PD group was significantly lower (14.87 ± 3.45 vs. 19.68 ± 4.63 , $P < 0.05$). **Conclusion** Compared with PE alone, PE+DPMAS treatment for early and mid-stage ACLF patients can more effectively clear the large amount of inflammatory mediators released in the body, better regulate the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the patient's serum, thereby preventing or delaying the formation of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). The clinical therapeutic effect is better, with a higher improvement rate, achieving the goal of reducing liver damage, improving patient survival rate, and thus improving prognosis.

【Key words】 Plasma exchange followed by double plasma molecular adsorption system; Hepatitis B virus; Acute-on-chronic liver failure; Cytokine

Fund program: Yunnan Provincial Department of Science and Technology Local Universities Joint Special Fund Program (202001BA070001-022); Key Project of Kunming Science and Technology Program, Yunnan Province (2019-1-S-25318000001329); Kunming Health Science and Technology Talent Training Program and "Ten Hundred Thousand" Project, Yunnan Province [2021-SW (Provincial-Level)-13]

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.013

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是一种在慢性肝病基础上发生的复杂临床综合征, 该疾病由多种诱因触发, 其特征表现为急性肝功能恶化可伴随肝外多器官功能障碍, 典型临床特征包括快速进展的黄疸和凝血功能障碍, 可导致多种并发症, 如腹水、肝肾综合征、电解质失衡、肝性脑病、感染、肝肺综合征, 以及肝外器官功能衰竭等^[1-2]。在亚洲地区特别是我国, ACLF 有较高的发病率和病死率, 其中乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 再激活是最主要的致病因素。关于 ACLF 发病机制的研究表明, 细胞因子网络失调在 ACLF 的发病机制中扮演着核心角色^[3-6]。细胞因子作为重要的免疫调节分子, 通过调控肝细胞增殖和凋亡平衡参与肝脏损伤及修复过程; 研究表明, 当促炎/抗炎细胞因子之间的动态平衡遭到破坏时, 将直接影响肝细胞的命运, 进而影响疾病转归^[7-9]。基于这一机制, 针对细胞因子失衡的干预策略成为 ACLF 治疗的重要研究方向。本研究通过探讨血浆置换 (plasma exchange, PE) + 双重血浆分子吸附系统 (double plasma molecular adsorption system, DPMAS) 对 HBV-ACLF 患者细胞因子的调节作用, 旨在评估该联合治疗方案对免疫功能的调控价值及临床预后意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用前瞻性随机对照研究方法, 收集 2019 年 6 月至 2023 年 6 月在昆明市第三人民医院住院的符合 HBV-ACLF 早、中期诊断标准的 120 例患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准: ①《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》^[2]

中的诊断及分期标准; ②符合慢性乙型肝炎诊断标准^[10]; ③进行人工肝治疗 3 次及以上。

1.1.2 排除标准: ①入院前行人工肝治疗; ②因各种原因未完成人工肝治疗; ③人工肝治疗后行肝移植; ④合并严重感染、心脑血管疾病、活动性出血等并发症; ⑤存在肝病以外的其他严重慢性基础疾病。

1.1.3 伦理学: 本研究过程严格遵循赫尔辛基宣言, 并经昆明市第三人民医院伦理委员会批准 (审批号: 2018101616), 对患者采取的治疗和检测均获得患者或家属知情同意。

1.2 研究分组及一般资料 (表 1): 根据治疗方案的不同将患者分为 PE+DPMAS 组 (以下简称 PD 组, 63 例) 和 PE 组 (57 例)。两组患者性别、年龄、ACLF 比例比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 说明两组资料均衡, 有可比性。共行人工肝治疗 531 例次。

表 1 不同治疗方法两组 HBV-ACLF 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	ACLF 分期 (例)	
		男性	女性		早期	中期
PD 组	63	54	9	52.0 ± 13.7	36	27
PE 组	57	51	6	50.0 ± 14.1	31	26

1.3 设备与材料: 人工肝治疗仪为连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 血液净化装置和专用管路, 通过单针双腔导管建立血管通路。血浆置换分离器为模型血浆分离器, DPMAS 模式使用树脂灌流器及胆红素吸附柱。新鲜冰冻血浆由云南昆明血液中心提供, 人血白蛋白由昆明市第三人民医院药学部提供。

1.4 治疗方法:人工肝治疗为在病因和综合治疗基础上借助人肝支持系统,实施 PE 或 PE 序贯 DPMAS 模式治疗。术前常规静脉注射(静注)地塞米松 5 mg 预防过敏。PE:使用模型血浆分离器将血浆与置换液分离,置换液配方包括复方氯化钠注射液 400~800 mL 和 20% 人血白蛋白注射液 100~200 mL,同时还使用同血型异体血浆 1 000~2 000 mL,血液流速为 100~120 mL/min,血浆分离速度 20~30 mL/min,置换时间 1.5~3 h,滤出液 1 500~3 000 mL。PE 序贯 DPMAS:PE 配方与之前相同,序贯 DPMAS 模式的治疗时间不少于 3 h,吸附的血浆量约为 5 L。在保障循环血路的抗凝方面,根据凝血功能和血小板指标选择无肝素、低分子肝素钙或枸橼酸、奈莫司他动态调整抗凝剂用量。全程密切监测人工肝治疗仪跨膜压、动静脉压并进行持续心电图监护等。

1.5 观察指标:① 观察第 1 次人工肝治疗前当日(治疗前)和人工肝治疗后 4 周肝功能、凝血功能指标,包括总胆红素(total bilirubin, TBil)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、白蛋白(albumin, Alb)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)等;② 治疗前和人工肝治疗后 1、2、4 周采集空腹静脉血,检测血清白细胞介素(interleukins, IL-2、IL-6、IL-8、IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子水平;③ 临床好转:判断标准参照《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[2];④ 预后评估:采用终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分评估患者预后。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示。在组内比较中,正态分布的数据采用配对样本 t 检验,非正态分布的数据采用非参数检验(Wilcoxon 符号秩检验)。两组间比较时,根据数据是否符合正态分布,分别选用独立样本 t 检验或独立样本非参数检验(Mann-Whitney

U 检验)。计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能、凝血功能指标的比较(表 2):两组治疗前 TBil、AST、ALT、Alb、PTA 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后 TBil、AST、ALT 均较治疗前明显降低,Alb、PTA 均较治疗前明显升高,且 PD 组治疗后 TBil 明显低于 PE 组,PTA 明显高于 PE 组(均 $P<0.05$);两组治疗后 AST、ALT 及 Alb 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 两组治疗前和治疗后 1、2、4 周细胞因子指标的变化比较(表 3):两组治疗前各细胞因子指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后 IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 持续降低,治疗后 4 周达最低水平,IL-10 呈先降低后升高的趋势,且治疗后 PD 组 IL-6、IL-8、TNF- α 均明显低于 PE 组,IL-10 明显高于 PE 组(均 $P<0.05$)。

2.3 两组临床好转率比较(表 4):治疗后 2 周和 4 周,PD 组好转率均明显高于 PE 组(均 $P<0.05$)。

2.4 两组治疗前和治疗后 4 周 MELD 评分的比较(表 5):两组治疗前 MELD 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 4 周 MELD 评分均较治疗前明显下降,且治疗后 PD 组 MELD 评分明显低于 PE 组(均 $P<0.05$)。

表 2 不同治疗方法两组 HBV-ACLF 患者治疗前后肝功能、凝血功能指标的比较

组别	时间	例数 (例)	TBil ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	AST [U/L , $M(Q_R)$]	ALT [U/L , $M(Q_R)$]	Alb (g/L , $\bar{x}\pm s$)	PTA (%), $\bar{x}\pm s$)
PD 组	治疗前	63	342.6 $\pm$ 106.6	326.1(282.0)	436.2(313.2)	25.5 $\pm$ 3.7	32.4 $\pm$ 8.2
	治疗后	63	163.4 $\pm$ 53.3 ^a	128.3(108.4) ^a	116.2(136.4) ^a	32.8 $\pm$ 4.6 ^a	51.5 $\pm$ 9.2 ^a
PE 组	治疗前	57	326.3 $\pm$ 101.2	331.2(262.6)	451.1(302.4)	24.2 $\pm$ 4.6	33.2 $\pm$ 7.7
	治疗后	57	226.1 $\pm$ 72.5 ^{ab}	135.4(118.2) ^a	127.1(132.0) ^a	33.5 $\pm$ 4.1 ^a	41.1 $\pm$ 7.7 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与 PD 组同期比较,^b $P<0.05$

表 3 不同治疗方法两组 HBV-ACLF 患者治疗前和治疗后 1、2、4 周细胞因子水平的比较 [$M(Q_R)$]

组别	时间	例数 (例)	IL-2 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
PD 组	治疗前	63	3.12(3.04)	53.41(30.20)	80.19(76.65)	18.60(12.16)	24.96(17.50)
	治疗后 1 周	63	2.02(1.95) ^a	33.30(19.50) ^a	61.06(43.16) ^a	11.80(8.21) ^a	14.14(13.30) ^a
	治疗后 2 周	63	2.05(1.78) ^a	23.52(12.70) ^a	50.03(31.75) ^a	12.22(9.56) ^a	12.25(9.61) ^a
	治疗后 4 周	63	1.83(1.75) ^a	11.31(5.07) ^a	21.14(8.35) ^a	24.72(11.56) ^a	9.16(5.10) ^a
PE 组	治疗前	57	3.24(2.98)	54.19(31.03)	82.25(71.03)	18.49(11.28)	23.80(18.13)
	治疗后 1 周	57	2.17(2.03) ^a	41.23(26.57) ^{ab}	69.37(51.19) ^{ab}	14.12(9.10) ^{ab}	19.21(15.50) ^{ab}
	治疗后 2 周	57	2.14(1.82) ^a	30.37(17.06) ^{ab}	59.25(34.68) ^{ab}	15.71(8.28) ^{ab}	16.20(11.56) ^{ab}
	治疗后 4 周	57	2.04(1.85) ^a	18.18(9.05) ^{ab}	29.09(12.41) ^{ab}	19.03(10.04) ^b	14.12(7.27) ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与 PD 组同期比较,^b $P<0.05$

表 4 不同治疗方法两组 HBV-ACLF 患者 各时间点临床好转率比较			
组别	例数 (例)	临床好转率〔%(例)〕	
		治疗后 2 周	治疗后 4 周
PD 组	63	65.08 (41)	84.13 (53)
PE 组	57	40.35 (23) ^a	54.39 (31) ^a

注：与 PD 组比较，^a*P*<0.05

表 5 两组治疗前和治疗后 4 周 MELD 评分比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数 (例)	MELD 评分(分)	
		治疗前	治疗后
PD 组	63	28.82±6.07	14.87±3.45 ^a
PE 组	57	27.05±5.54	19.68±4.63 ^{ab}

注：与本组治疗前比较，^a*P*<0.05；与 PD 组同期比较，^b*P*<0.05

3 讨 论

HBV-ACLF 已成为我国最常见的肝脏疾病死亡原因,据统计,我国慢性乙型肝炎感染患者约有 7 000 万例,部分病例最终可进展为肝衰竭,以 ACLF 为主要临床分型^[2, 11-12]。ACLF 是一种在慢性肝病基础上(既往诊断或未诊断慢性肝炎/肝硬化)出现的以肝功能急性恶化合并肝和(或)肝外器官衰竭为特征的复杂综合征^[7, 13],具有较高的短期病死率。现有研究证实,细胞因子失衡介导的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是驱动 ACLF 进展的重要机制之一^[14]。当外源性因素直接对肝细胞造成损伤后,由受损肝细胞产生的损伤相关分子模式或由病原体产生的病原体相关分子模式被巨噬细胞/库普弗细胞上的模式识别受体识别,使得巨噬细胞/库普弗细胞被激活,释放炎症因子和趋化因子,启动细胞免疫应答并激活免疫细胞,进一步分泌大量促炎因子〔如 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-6 等〕,形成以 TNF- α 为核心的“炎症风暴”^[15]。值得注意的是,尽管抗炎介质(如 IL-10)水平同步升高,但其代偿性增幅显著低于促炎因子,最终导致辅助性 T 细胞 1/2(helper T cell 1/2, Th1/2)网络失衡。这种失衡状态不仅加剧了肝细胞的凋亡和坏死,更能通过正反馈机制引发脓毒症样免疫麻痹,最终导致多器官功能障碍的恶性循环^[16]。现已证实, TNF- α 、IL-6 及 IL-10 等多种细胞因子失衡与 ACLF 发生时的免疫功能紊乱有重要关系^[17]。因此,在 ACLF 的临床干预中,早期阻断或抑制细胞因子风暴的形成,清除体内过量细胞因子并切断细胞因子网络的关联,可有效减轻肝脏的炎性损伤,维持内环境稳态,对延缓或阻断肝衰竭的进展有重要意义。

PE 是目前最为成熟的人工肝治疗基础模式,其有效性和安全性已经过大量临床实践及研究证实,可清除体内过度集聚的毒性物质,如胆红素、内毒素等,降低炎症因子水平的同时也能补充白蛋白、凝血因子等,稳定机体内环境,从而为肝细胞的再生赢得时间^[11, 18-20]。DPMAS 是一种组合式的人工肝治疗方式,串联应用血液灌流器(中性大孔吸附树脂柱)和新型的胆红素吸附柱(阴离子交换树脂吸附柱)^[21-22],可高效吸附与蛋白结合的毒素、炎症介质及细胞因子,缺点是不能补充白蛋白和凝血因子等生物活性因子。PE 联合 DPMAS 技术可整合两种模式形成协同效应,补充凝血因子和白蛋白,高效清除机体内的胆红素及多种细胞因子,减轻炎症反应综合征,稳定内环境,促进肝功能恢复,进一步提高肝衰竭救治的成功率^[23-26]。

本研究选择符合 HBV-ACLF 早、中期诊断的 120 例患者,按不同治疗方式分组,比较两组不同时间点肝功能指标、凝血功能、MELD 评分及细胞因子变化。结果显示,经过人工肝治疗后 4 周,PD 组 TBil 明显低于 PE 组,PTA 明显高于 PE 组;治疗后,PD 组 MELD 评分较 PE 组降低明显;进一步比较两组临床好转率,发现治疗后 2 周、4 周 PD 组好转率明显高于 PE 组。由此可见,PE 联合 DPMAS 的治疗效果更佳,提示此种组合模式可作为 HBV-ACLF 早、中期患者人工肝治疗的优先选择。细胞因子作为机体信号传递分子,分为促炎和抗炎细胞因子^[27]。IL-6、IL-8 均为促炎细胞因子,IL-6 介导肝脏炎症反应,加剧肝细胞损害;而 IL-8 参与肝脏炎症级联反应,促进疾病进展。TNF- α 是造成肝细胞损伤的主要细胞因子,高水平可诱导肝细胞凋亡或坏死。IL-10 作为一种抗炎细胞因子,具有抑制 Th1 细胞合成和释放促炎细胞因子的作用,它与促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 相互作用,以此达到制约平衡的状态。目前,相关研究已证实,PE 联合 DPMAS 治疗能明显降低 TNF- α 、IL-6、IL-10 等多种细胞因子水平;然而,对于这些细胞因子在治疗后的动态变化相关研究还较少。本研究结果显示,在两种治疗方案下,治疗后细胞因子水平的变化有显著的动态特征和组间差异。组内细胞因子水平比较:促炎细胞因子(IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α):两组治疗后 1、2、4 周均较基线水平呈显著下降趋势。表明两种治疗方案均在一定程度上能有效抑制炎症反应,减少促炎因子的生成和释放,对控制炎症过程起

到了积极作用。抗炎细胞因子(IL-10): 两组治疗后 1 周、2 周, IL-10 水平均呈下降趋势,但在治疗后 4 周, PD 组 IL-10 水平较治疗前呈上升趋势。提示 PD 组在治疗后期对机体的抗炎调节机制产生更为积极的影响,可促进抗炎因子的生成和释放,有助于机体炎症反应的进一步缓解和内环境稳定。组间细胞因子水平比较: PD 组治疗后 1、2、4 周促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均明显低于 PE 组,在治疗后 1 周、2 周, PD 组 IL-10 水平低于 PE 组,治疗后 4 周, PD 组 IL-10 水平明显高于 PE 组。提示 PD 组在清除炎症细胞因子方面有显著优势,能在早期快速降低炎症因子水平,从而更有效减轻炎症反应,稳定内环境。同时,在治疗后期, PD 组能促进抗炎因子 IL-10 的生成,这可能有助于避免过度抑制炎症反应导致的免疫功能紊乱,与吴蓓等^[28]的研究结果一致,进一步证实 PE 联合 DPMAS 治疗在调节机体炎症反应和促进内环境稳定方面的有效性和科学性。

综上所述,本研究表明,与 PE 比较, PE 联合 DPMAS 治疗 HBV-ACLF 早、中期患者,可更有效地清除体内释放的炎症介质,重塑细胞因子网络平衡,从而防止或延缓 SIRS、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的病理进程,临床疗效更佳、好转率更高,从而实现减轻肝脏损伤、提高生存率的目标,为改善终末期肝病惠者预后提供了更优选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16 (3): 210-216. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2013.03.007.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22 (2): 164-171. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.02.004.
- [3] 张聪, 曾爱中. 细胞因子与慢加急性肝衰竭的关系及人工肝治疗的影响 [J]. 重庆医学, 2014, 43 (25): 3379-3381. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.25.046.
- [4] Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on chronic liver failure [J]. Blood Purif, 2009, 28 (4): 331-341. DOI: 10.1159/000232940.
- [5] Chastre A, Bélanger M, Beauchesne E, et al. Inflammatory cascades driven by tumor necrosis factor- α play a major role in the progression of acute liver failure and its neurological complications [J]. PLoS One, 2012, 7 (11): e49670. DOI: 10.1371/journal.pone.0049670.
- [6] Li FF, Miao LY, Sun H, et al. Establishment of a new acute-on-chronic liver failure model [J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7 (3): 326-333. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.09.003.
- [7] Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) [J]. Hepatol Int, 2019, 13 (4): 353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [8] Wu ZG, Han MF, Chen T, et al. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury [J]. Liver Int, 2010, 30 (6): 782-794. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02262.x.
- [9] Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5 (4): 523-537. DOI: 10.1586/egh.11.47.
- [10] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
- [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]. 昆明医科大学报, 2017, 38 (1): 82-87. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2017.01.017.
- [12] Liu J, Liang WN, Jing WZ, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bull World Health Organ, 2019, 97 (3): 230-238. DOI: 10.2471/BLT.18.219469.
- [13] 陈婧, 苏海滨, 胡瑾华. 《2019 年亚太肝病学会共识建议: 慢加急性肝衰竭管理更新》摘译 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (9): 1933-1936. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.009.
- [14] 刘青, 王泰岭. 慢加急性肝衰竭 (ACLF) 共识纪要: 亚太肝病学会推荐 (APASL) [J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26 (1): 13-18. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2010.01.004.
- [15] Kou K, Sun XD, Tian GY, et al. The mechanisms of systemic inflammatory and immunosuppressive acute-on-chronic liver failure and application prospect of single-cell sequencing [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 5091275. DOI: 10.1155/2022/5091275.
- [16] Hensley MK, Deng JC. Acute on chronic liver failure and immune dysfunction: a mimic of sepsis [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2018, 39 (5): 588-597. DOI: 10.1055/s-0038-1672201.
- [17] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7 (1): 4-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2014.01.002.
- [18] Yuan SE, Qian Y, Tan DM, et al. Therapeutic plasma exchange: a prospective randomized trial to evaluate 2 strategies in patients with liver failure [J]. Transfus Apher Sci, 2018, 57 (2): 253-258. DOI: 10.1016/j.transci.2018.02.001.
- [19] Wan YM, Li YH, Xu ZY, et al. Therapeutic plasma exchange versus double plasma molecular absorption system in hepatitis B virus-infected acute-on-chronic liver failure treated by entecavir: a prospective study [J]. J Clin Apher, 2017, 32 (6): 453-461. DOI: 10.1002/jca.21535.
- [20] Lan XQ, Hong CZ, Zhang XF, et al. Artificial liver support system improves one-year prognosis of patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40 (4): 940-948. DOI: 10.1111/jgh.16883.
- [21] Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, et al. Acute-on-chronic liver failure: pathogenesis, prognostic factors and management [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (42): 12125-12140. DOI: 10.3748/wjg.v21.i42.12125.
- [22] 刘春涛, 武瑞, 俞海燕, 等. 双重血浆分子吸附模式人工肝治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭的疗效观察 [J]. 浙江医学, 2019, 41 (2): 125-127, 131. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.2.2018-1086.
- [23] 蔡毅峰. 双重血浆吸附术联合血浆置换术治疗慢加急性肝衰竭的临床研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [24] 张静, 尹芳, 罗贯虹, 等. 血浆置换序贯双重血浆分子吸附治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者疗效及短期生存分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22 (1): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.01.023.
- [25] 左同坤, 郑以山, 汤庆, 等. 双重血浆分子吸附系统联合血浆置换用于慢加急性肝衰竭的价值 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17 (3): 79-83. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2020.03.025.
- [26] 周玮莎, 张乐, 彭静, 等. 血浆置换加双重血浆分子吸附对自身免疫性肝炎合并肝衰竭的细胞因子的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42 (4): 73-77. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210414.
- [27] 杨丽莎, 梁志清, 范剑薇, 等. 慢性 HBV 感染不同免疫状态证候分布特点的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29 (9): 935-938. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2013.09.010.
- [28] 吴蓓, 杜凌遥, 马元吉, 等. 不同组合人工肝支持系统治疗乙型肝炎病毒相关早、中期慢加急性肝衰竭患者的疗效及对炎症指标的影响 [J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13 (1): 32-38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.006.

(收稿日期: 2024-04-07)

(责任编辑: 邸美仙)