

# DPMAS 与 PE 治疗肝衰竭的疗效及相关预后预测因子的筛选和预后列线图预测模型的构建

王玉静<sup>1</sup>, 贺璐璐<sup>2</sup>, 丁小莹<sup>1</sup>, 歧红阳<sup>1</sup>

1. 新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院)消化内科, 河南 新乡 453000;

2. 新乡市传染病医院内科二病区, 河南 新乡 453000

**【摘要】** 目的 观察双重血浆分子吸附系统(DPMAS)与血浆置换(PE)治疗肝衰竭的效果,并筛选其相关预后预测因子,构建预后列线图预测模型。方法 前瞻性选取2021年1月至2023年10月新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院)收治的159例行人工肝治疗的肝衰竭患者作为研究对象,其中66例接受PE治疗,43例接受DPMAS治疗,50例接受DPMAS联合PE治疗。统计预后情况,根据预后情况分为预后良好组110例和预后不良组49例,比较两组患者的临床资料,采用Lasso-Logistic回归筛选肝衰竭患者预后情况的独立预测因子,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估独立预测因子预测预后的价值,并构建列线图预测模型,采用校正曲线、ROC和决策曲线(DCA)曲线评估该模型的预测效能。结果 经单因素分析结果显示,终末期肝病评估模式(MELD)评分、谷丙转氨酶(ALT)、治疗方案、白细胞计数(WBC)、感染、国际标准化比值(INR)、上消化道出血、总胆红素(TBIL)、肝性脑病、谷草转氨酶(AST)、肝肾综合征、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)与DPMAS和PE治疗肝衰竭的预后有关( $P<0.05$ );经Lasso回归分析筛选DPMAS和PE治疗肝衰竭预后的特征变量分别为MELD评分、治疗方案、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6;经Logistic回归分析结果显示,MELD评分、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6均是影响DPMAS和PE治疗肝衰竭预后的独立危险因素( $P<0.05$ ),DPMAS联合PE治疗是预后的独立保护因素( $P<0.05$ );Lasso-Logistic回归筛选的10个独立预测因子具有良好预测价值,基于10个独立预测因子构建列线图模型,校正曲线结果显示C-index为0.912,校准度为0.895,ROC显示该预测模型的曲线下面积(AUC)为0.853(95%CI:0.778~0.927),DCA曲线显示该模型具有较高的临床正向净获益。结论 肝衰竭患者接受DPMAS和与PE治疗后有明显好转,但有部分患者可出现预后不良,其中MELD评分、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6及DPMAS联合PE治疗是影响肝衰竭患者预后的因素,基于以上因素构建的肝衰竭患者预后列线图预测模型具有良好的预测效能和临床适用性。

**【关键词】** 肝衰竭;双重血浆分子吸附系统;血浆置换;预后;预测因子

**【中图分类号】** R657.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)11-1574-07

**Effect of dual plasma molecular adsorption system and plasma exchange in the treatment of liver failure, screening of prognostic factors, and construction of prognostic nomogram prediction model.** WANG Yu-jing<sup>1</sup>, HE Lu-lu<sup>2</sup>, DING Xiao-ying<sup>1</sup>, QI Hong-yang<sup>1</sup>. 1. Department of Gastroenterology, Xinxiang Central Hospital (the Fourth Clinical College of Xinxiang Medical College), Xinxiang 453000, Henan, CHINA; 2. Ward II, Department of Internal Medicine, Xinxiang Infectious Disease Hospital, Xinxiang 453000, Henan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of dual plasma molecular adsorption system (DPMAS) and plasma exchange (PE) in the treatment of liver failure, to screen the related prognostic predictors, and to construct a prognostic nomogram prediction model. **Methods** A prospective study was conducted to select 159 patients with liver failure who received artificial liver treatment at Xinxiang Central Hospital (the Fourth Clinical College of Xinxiang Medical College) from January 2021 to October 2023. Among them, 66 patients received PE treatment, 43 patients received DPMAS treatment, and 50 patients received DPMAS combined with PE treatment. The prognosis was statistically analyzed, and the patients were divided into a good prognosis group of 110 patients and a poor prognosis group of 49 patients based on the prognosis. The clinical data of the two groups of patients were compared, and the independent predictors of the prognosis of patients with liver failure were screened using Lasso-logistic regression. The value of the independent predictors in predicting the prognosis was evaluated using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. A nomogram prediction model was constructed, and the predictive performance of the model was evaluated using calibration curves, ROC curves, and Decision Curves Analysis (DCA). **Results** The results of univariate analysis showed that the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, alanine aminotransferase (ALT), treatment regimen, white blood cell count (WBC), infection, international normalized ratio (INR), upper gastrointestinal bleeding, total bilirubin (TBIL), hepatic encephalopathy, aspartate aminotransferase (AST), hepatorenal syndrome, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) were associated with the prognosis of liver failure treated by DPMAS and PE treatment ( $P<0.05$ ). Lasso-regression analysis showed that the characteristic variables for the prognosis of DPMAS and PE treatment of liver failure were

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(编号:LHGJ20210913)。

第一作者:王玉静(1985—),女,硕士,副主任医师,主要研究方向为重症肝病治疗与研究。

通讯作者:歧红阳(1978—),女,硕士,主任医师,主要研究方向为重症肝病治疗与研究,E-mail:1986249124@qq.com。

MELD score, treatment regimen, infection, hepatic encephalopathy, ALT, AST, TBIL, INR, CRP, IL-6. Lasso-logistic regression analysis showed that MELD score, infection, hepatic encephalopathy, ALT, AST, TBIL, INR, CRP, and IL-6 were all independent risk factors affecting the prognosis of DPMAS and PE treatment for liver failure ( $P < 0.05$ ), and DPMAS combined with PE treatment was an independent protective factor for prognosis ( $P < 0.05$ ). The 10 independent predictors screened by Lasso-logistic regression had good predictive value. Based on the 10 independent predictors, a nomogram model was constructed. The calibration curve showed that the C-index was 0.912 and the calibration degree was 0.895. The ROC showed that the area under the curve (AUC) of the prediction model was 0.853 (95%CI: 0.778–0.927). The DCA curve showed that the model had a high clinical positive net benefit. **Conclusion** Patients with liver failure showed significant improvement after receiving DPMAS and PE treatment, but some patients may have poor prognosis. Among them, MELD score, infection, hepatic encephalopathy, ALT, AST, TBIL, INR, CRP, IL-6, and DPMAS combined with PE treatment are factors that affect the prognosis of liver failure patients. The prognostic column chart prediction model for liver failure patients based on the above factors has good predictive power and clinical applicability.

**【Key words】** Liver failure; Dual plasma molecular adsorption system; Plasma exchange; Prognosis; Predictive factors

肝衰竭是多种因素造成的肝实质性严重损害,可造成肝脏毒性、合成和排泄等功能发生失代偿,临床表现为凝血功能障碍、消化道出血、肝性脑病、腹腔积液及黄疸等<sup>[1]</sup>。肝衰竭发病因素较多,如甲型或乙型肝炎病毒、酒精、药物等,由于其发病原因较多,临床尚无有效治疗方法,多采取内科综合治疗、肝移植或人工肝支持,经治疗后能改善患者肝功能、凝血功能,有助于延长患者生存率<sup>[2-3]</sup>。血浆置换(PE)是临床常用人工肝治疗方式,能清除血浆内或吸附在血浆中有害分子,且再次输入新鲜冰冻血浆或白蛋白,从而达到治疗疾病目的<sup>[4]</sup>。双重血浆分子吸附系统(DPMAS)是一种新型的人工肝技术,不仅能清除胆红素、胆汁酸,还能降低机体内炎症介质<sup>[5]</sup>。Xu等<sup>[6]</sup>研究显示,DPMAS、PE治疗肝衰竭患者可提高临床疗效,但由于该病因复杂,疾病本身病情凶险,部分患者经治疗后效果不甚理想。既往有关DPMAS与PE的研究多为探究肝衰竭患者疗效,但有关其预后分析、独立预测因子筛选,并根据预测因子构建临床模型的研究少见。本研究主要观察DPMAS与PE治疗肝衰竭的疗效,并筛选相关预后预测因子,进一步构建预后列线图预测模型。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院)2021年1月至2023年10月肝衰竭患者159例作为研究对象,其中66例接受PE治疗,43例接受DPMAS治疗,50例接受DPMAS联合PE治疗。纳入标准:符合2018年版《肝衰竭诊治指南》<sup>[7]</sup>诊断标准;患者知情同意,并签订同意书。排除标准:恶性肿瘤;免疫性疾病;血管外溶血;器官移植史;存在过敏史或对血制品过敏;严重营养不良者;严重弥散性或活动性血管内凝血;合并心血管、脑、肾、内分泌等原发性严重疾病;其他严重传染性疾病,如艾滋病、肺结核等;造血系统障碍或血液疾病;精神或智力异常,无法交流。本研究患者知情同意,并获得我院伦理委员会审批[批号:2021-136-01(K)]。

1.2 治疗方法 所有患者均接受退黄、护肝、维持水电解质平衡、降酶等常规治疗。

1.2.1 DPMAS 经股静脉建立静脉通道,连接血浆分离器(EC-3A,日本川澄)、胆红素吸附器(BS330,

珠海健帆生物)、血液灌流器(HA330-II,珠海健帆生物),血液流速为100~120 mL/min、血浆分离速度为20~24 mL/min,时间为2~3 h,1次/d,每次间隔2 d,持续治疗28 d。

1.2.2 PE 经股静脉建立静脉通道,连接血液透析机(贝朗Diapact)、血浆分离器(贝朗Haemoselect L0.5)及配套管路建立体外循环通路,置换新鲜冰冻血浆,血液流速为120~150 mL/min,血液泵流速为60~100 mL/min,血浆分离速度为20~30 mL/min,时间为2~3 h,2 500~3 500 mL冰冻血浆+10 g人血蛋白,1次/d,每次间隔2 d,持续治疗28 d。患者治疗过程中密切监视心率、脉搏、呼吸和血压等体征。

1.3 疗效评估 治疗28 d评估患者疗效<sup>[8]</sup>,好转:肝衰竭症状、体征基本消失或好转,肝功能明显好转,总胆红素(TBIL)降低至正常5倍以下,凝血酶原活动度>40%,其他指标无波动;恶化:肝衰竭症状、体征未见好转,肝功能恢复较差或医治无效死亡。根据预后情况分为预后良好组和预后不良组。

1.4 资料收集 采用调查问卷、医院信息系统等形式收集患者基线资料和实验室指标。基线资料包括年龄、性别、发病原因[乙型肝炎病毒(HBV)感染所致肝损伤、酒精性肝损伤、药物性肝损伤、其他]、肝衰竭类型(急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭)、并发症(感染、上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征)、终末期肝病评估模式(MELD)评分、治疗方案(PE、DPMAS、DPMAS联合PE)。

1.5 实验室指标检测方法 收集所有患者入院后24 h内静脉血,采用血液细胞分析仪(BC6900,深圳迈瑞生物)测定白细胞计数(WBC),全自动生化分析仪(BK400,山东博科医疗器械有限公司)测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、TBIL、白蛋白(ALB)、血氨、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),全自动凝血分析仪(RAC-120,美国雷杜)测定国际标准化比值(INR),双抗体夹心法测定白细胞介素-6(IL-6),放射免疫法测定C反应蛋白(CRP)。MELD评分= $3.8 \times \ln [\text{TBIL} (\mu\text{mol/L}) \times 0.059 + 11.2 \times \ln (\text{INR}) + 9.6 \times \ln [\text{Scr} (\mu\text{mol/L})] \times 0.0113 + 6.4 \times (\text{胆$

汁/酒精性肝硬化为 0,其他为 1)<sup>[9]</sup>,ln 为自然对数。

1.6 质量控制 本研究严格按照纳入与排除标准筛选肝衰竭患者,以调查问卷、查阅病例资料等形式获取患者基线资料和实验室指标,均由经过培训的课题组成员调取患者资料。信息采集完成后,随机抽取 20%临床资料核查,核查无误后以双人录入形式输入临床资料,确保数据质量和结果真实性,录入后由双人核对,并进行统计学处理。

1.7 统计学方法 应用 SPSS27.0 统计软件分析数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Lasso-Logistic 回归筛选肝衰竭患者预后情况独立预测因子,采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评估独立预测因子预测预后价值,使用 R 语言构建列线预测模型,采用校正曲线、ROC 曲线、决策曲线(DCA)曲线评估该模型预测效能。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗效果 66 例患者接受 PE 治疗后好转 41 例(62.12%),恶化 25 例(37.88%);43 例患者接受 DPMAS 治疗后好转 28 例(65.12%),恶化 15 例(34.88%);50 例患者接受 DPMAS 联合 PE 治疗后好转 41 例(82.00%),恶化 9 例(18.00%)。将 159 例患者根据预后情况分为预后良好组 110 例与预后不良组 49 例。

2.2 预后良好组和预后不良组患者的临床资料比较 两组患者的年龄、性别、肝衰竭类型、发病原因、ALB、血氨、Scr、BUN、TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );预后不良组患者的感染比例、上消化道出血比例、肝性脑病比例、肝肾综合征比例明显高于预后良好组,MELD 评分、WBC、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6 水平也明显高于预后良好组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者的治疗方案比较差异也有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 预后良好组和预后不良组患者的临床资料比较[例(%), $\bar{x}\pm s$ ]

Table 1 Comparison of clinical data between patients with good prognosis and those with poor prognosis [n (%),  $\bar{x}\pm s$ ]

临床资料	预后不良组(n=49)	预后良好组(n=110)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别			0.053	0.818
男性	28 (57.14)	65 (59.09)		
女性	21 (42.86)	45 (40.91)		
年龄(岁)	55.68±5.31	56.43±5.08	0.701	0.485
MELD 评分(分)	26.32±3.09	23.58±2.74	4.663	0.001
肝衰竭类型			0.092	0.927
急性肝衰竭	7 (14.29)	15 (13.64)		
亚急性肝衰竭	8 (16.33)	20 (18.18)		
慢加急性肝衰竭	28 (57.14)	59 (53.64)		
慢性肝衰竭	6 (12.24)	16 (14.55)		
发病原因			0.513	0.608
HBV 感染所致肝损伤	26 (53.06)	62 (56.36)		
酒精性肝损伤	11 (22.45)	27 (24.55)		
药物性肝损伤	9 (18.37)	16 (14.55)		
其他	3 (6.12)	5 (4.55)		
治疗方案			2.066	0.039
PE	25 (51.02)	41 (37.27)		
DPMAS	15 (30.61)	28 (25.45)		
DPMAS 联合 PE	9 (18.37)	41 (37.27)		
并发症				
感染	10 (20.41)	8 (7.27)	5.826	0.016
上消化道出血	17 (34.69)	22 (20.00)	3.954	0.047
肝性脑病	13 (26.53)	10 (9.09)	8.333	0.004
肝肾综合征	8 (16.33)	7 (6.36)	3.938	0.047
实验室指标				
WBC ( $\times 10^9/L$ )	8.04±0.83	7.70±0.71	2.213	0.029
ALT (U/L)	292.57±66.38	236.72±52.13	4.835	0.001
AST (U/L)	315.74±37.55	285.40±31.27	4.451	0.001
TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	462.41±89.94	386.22±72.06	4.799	0.001
ALB (g/L)	30.52±5.79	30.83±5.42	0.270	0.787
Scr ( $\mu\text{mol/L}$ )	85.27±50.71	82.96±46.55	0.233	0.816
BUN (mmol/L)	8.14±2.20	7.67±2.04	1.086	0.279
TC (mmol/L)	2.41±0.38	2.37±0.41	0.0474	0.636
TG (mmol/L)	1.03±0.21	1.05±0.18	0.514	0.608
LDL-C (mmol/L)	3.15±0.74	3.09±0.65	0.429	0.668
HDL-C (mmol/L)	1.47±0.23	1.50±0.26	0.565	0.573
INR	2.58±0.42	2.16±0.37	5.284	0.001
CRP (mg/L)	25.23±5.74	18.05±4.11	7.658	0.001
IL-6 (ng/L)	72.39±20.08	56.24±13.42	5.150	0.001

2.3 预后独立预测因子的筛选 以 DPMAS 与 PE 治疗肝衰竭预后情况作为因变量(预后良好=0, 预后不良=1), 单因素分析中差异有统计学意义的 13 个因素(MELD 评分、治疗方案、WBC、感染、ALT、上消化道出血、AST、肝性脑病、肝肾综合征、TBIL、INR、CRP、IL-6)作为自变量(赋值方法见表 2)进行 Lasso 回归分析, 纳入的 13 个变量系数随着惩罚系数  $\lambda$  变化被压缩, 达到最佳影响因素选择的效果图(图 1)。采用交叉验证法绘制均方误差随  $\log\lambda$  的变化图(图 2), 寻找最佳惩罚系数  $\lambda$  ( $\lambda=0.004$ ), 此时模型性能优良。据此选出 MELD 评分、治疗方案、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6 等 10 个因素。以 DPMAS 与 PE 治疗肝衰竭预后情况作为因变量(预后良好=0, 预后不

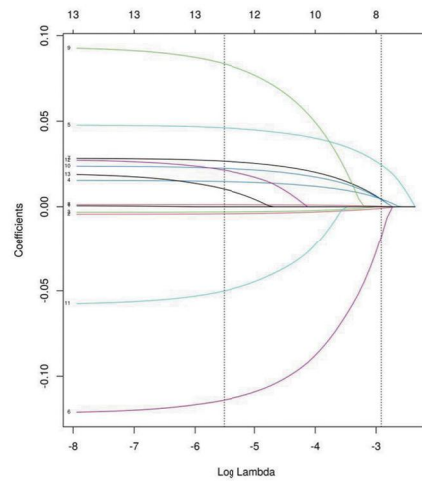


图 2 交叉验证最佳参数  $\lambda$  的选择过程

Figure 2 Procedure for selecting the best parameter  $\lambda$  for cross-validation

表 2 自变量赋值方法

Table 2 Independent variable assignment methods

自变量	赋值方法
MELD 评分	连续变量以实际值录入
治疗方案	无序变量引入哑变量 dao, 赋值为 PE 治疗=dao1, DPMAS 治疗=dao2, DPMAS 联合 PE 治疗=dao3
感染	无=0, 有=1
上消化道出血	无=0, 有=1
肝性脑病	无=0, 有=1
肝肾综合征	无=0, 有=1
WBC	连续变量以实际值录入
ALT	连续变量以实际值录入
AST	连续变量以实际值录入
TBIL	连续变量以实际值录入
INR	连续变量以实际值录入
CRP	连续变量以实际值录入
IL-6	连续变量以实际值录入

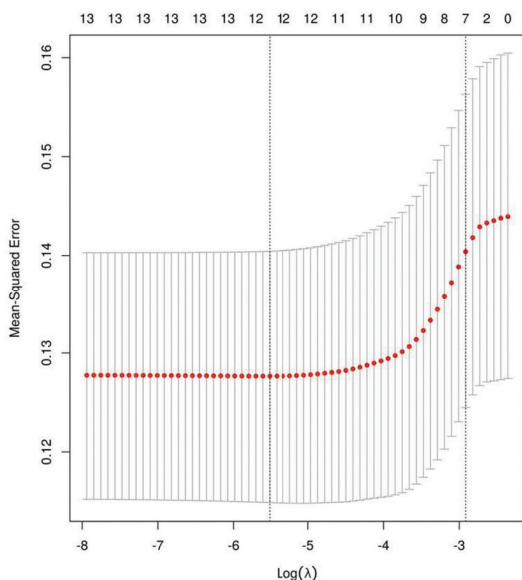


图 1 LASSO 回归筛选变量动态过程

Figure 1 Dynamic process of selecting variables by LASSO regression

良=1), Lasso 回归分析初步筛选出来的 10 个因素(MELD 评分、治疗方案、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6)作为自变量(赋值方法同表 2)进行 Logistic 回归分析, 结果显示, MELD 评分、ALT、感染、AST、肝性脑病、TBIL、INR、CRP、IL-6 是 DPMAS 与 PE 治疗肝衰竭预后的独立危险因素, DPMAS 联合 PE 治疗是预后独立保护因素( $P<0.05$ ), 见表 3。

2.4 独立预测因子预测预后的价值 将 Logistic 回归分析筛选出的 10 个独立因素(DPMAS 联合 PE 治疗、MELD 评分、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6)作为独立预测因子。经 ROC 分析结果显示, DPMAS 联合 PE 治疗、MELD 评分、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6 预测 DPMAS 与 PE 治疗肝衰竭预后的 AUC 分别为 0.722 (95%CI: 0.645~0.790)、0.744 (95%CI: 0.669~0.810)、0.862 (95%CI: 0.798~0.911)、0.822 (95%CI: 0.753~0.878)、0.782 (95%CI: 0.709~0.843)、0.783 (95%CI: 0.711~0.844)、0.759 (95%CI: 0.684~0.823)、0.802 (95%CI: 0.731~0.861)、0.803 (95%CI: 0.732~0.861)、0.764 (95%CI: 0.691~0.828), 见图 3。

2.5 利用独立预测因子构建预测模型 利用 10 个独立预测因子(DPMAS 联合 PE 治疗、MELD 评分、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6)构建列线图预测模型, 见图 4; 校正曲线显示, 该模型 C-index 为 0.912, 校准度为 0.895, 见图 5; ROC 曲线分析, 该模型预测 DPMAS 与 PE 治疗肝衰竭预后的曲线面积(AUC)为 0.853 (95%CI: 0.778~0.927), 见图 6; DCA 曲线显示, 所构建的模型净获益优于两种极端情况, 在 0~100% 阈概率范围内都具有较高的临床正向净获益, 见图 7。

表3 Logistic回归分析结果

Table 3 Logistic regression analysis results

变量	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$ 值	OR	95%CI	P值
MELD评分	2.081	0.619	11.305	8.015	2.576~24.935	0.001
治疗方案						
DPMAS治疗				1.000		
PE治疗	-0.116	0.223	0.272	0.890	0.349~2.271	1.125
DPMAS联合PE治疗	-0.752	0.282	7.114	0.471	0.276~0.805	0.001
感染	1.412	0.436	10.481	4.102	1.422~11.834	0.001
肝性脑病	1.726	0.510	11.448	5.616	2.168~14.547	0.001
ALT	1.537	0.454	11.461	4.650	1.624~13.317	0.001
AST	1.574	0.481	10.712	4.827	1.685~13.829	0.001
TBIL	1.467	0.502	8.540	4.336	1.559~12.061	0.001
INR	1.324	0.474	7.807	3.760	1.311~10.784	0.001
CRP	1.669	0.518	10.377	5.305	1.873~15.026	0.001
IL-6	1.593	0.523	9.281	4.920	1.699~14.248	0.001
常量	-4.289	0.975	12.114	-	-	0.001

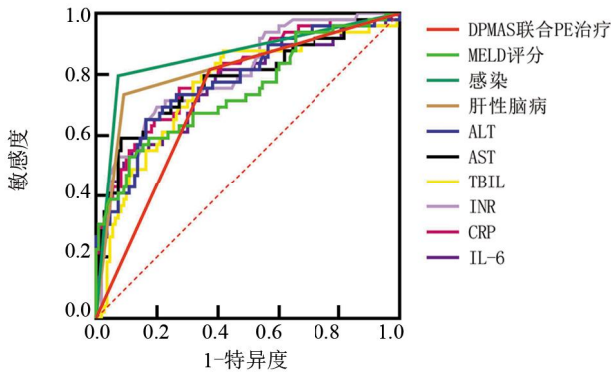


图3 独立预测因子预测肝衰竭患者预后价值的ROC

Figure 3 ROC of independent predictive factors in predicting the prognostic value of liver failure patients

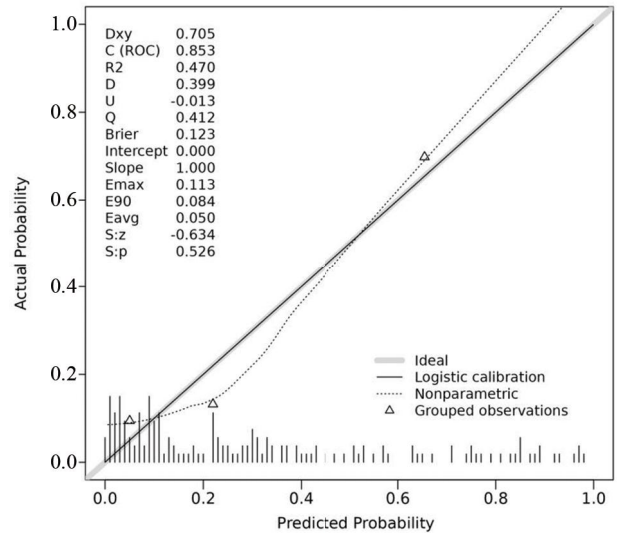


图5 校准曲线

Figure 5 Calibration curve

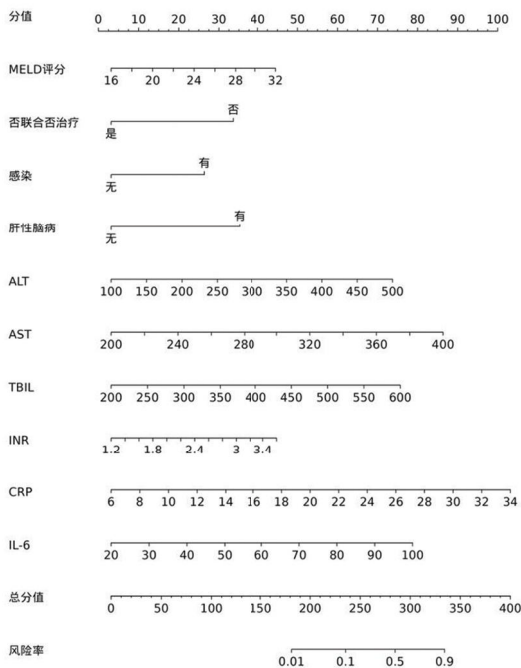


图4 列线图预测模型

Figure 4 Nomogram prediction model

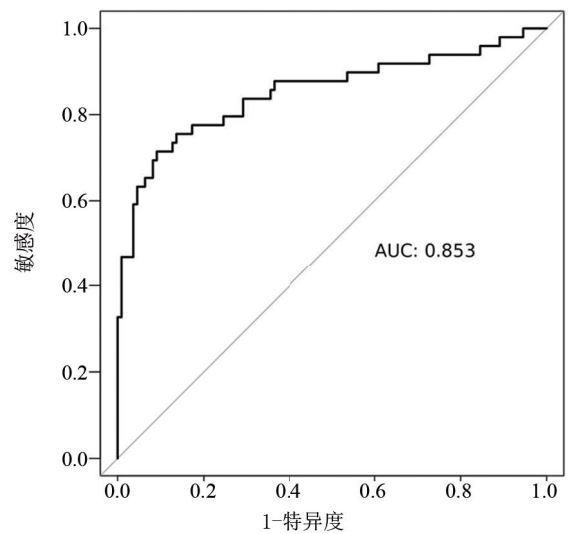


图6 ROC曲线

Figure 6 ROC curve

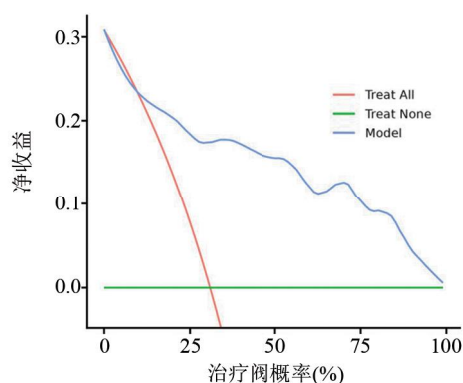


图7 DCA 曲线

Figure 7 DCA curve

### 3 讨论

肝衰竭患者肝功能严重受损,不能维持正常生理功能,而肝移植是治疗该病有效手段,但肝源短缺、费用较高等原因导致其在临床应用受限<sup>[10]</sup>。人工肝支持系统通过安装体外装置,暂时发挥部分肝功能作用,有助于肝功能恢复、肝细胞再生和修复<sup>[11]</sup>。PE是当前常用血液过滤方法,有效清除体内毒素、大分子物质,及时补充机体缺乏的白蛋白、补体、凝血因子,有助于维持内环境稳定<sup>[12]</sup>。DPMAS借助中性大孔树脂和离子交换树脂的吸附作用,有效清除体内胆红素和胆汁酸过度堆积问题,还可去除体内有害物质,保留自身血浆,无需消耗大量外部血浆,减少输血和疾病传播风险<sup>[13]</sup>。人工肝治疗肝衰竭患者虽然能提高肝功能,延长患者生存时间,但所需血浆供应有限,在治疗过程中肝脏可能损失血小板、生长因子等物质,部分患者会出现不耐受、低血压、心悸等不良反应,影响预后<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,患者接受PE、DPMAS、DPMAS联合PEz治疗后,49例患者预后效果较差,占比30.82%,远低于姚雅极等<sup>[8]</sup>报道,产生差异的原因可能与患者治疗方法、纳入样本年龄、并发症占比等有关。

本研究经Lasso-Logistic回归分析筛选出10个最佳预后独立预测因子,其中MELD评分、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6是DPMAS与PE治疗肝衰竭预后的独立危险因素,DPMAS联合PE治疗是预后的独立保护因素,ROC曲线也显示上述预测因子具有良好预测价值,AUC均超过0.72以上,表明上述因子是影响患者预后的因素,可作为其预后参考。MELD评分是评估肝病常用评分系统,可以有效预测不同病因所致的肝衰竭生存率。如兰小勤等<sup>[16]</sup>研究显示,MELD评分可用于评估PE治疗慢性加急肝衰竭患者短期预后,这与本研究观点一致,MELD评分分数越高,患者病情越严重,预后效果较差。肝衰竭患者本身病情危重,在多种因素作用下,加上DPMAS与PE治疗需要安装体外装置,若患者免疫功能较差,抵抗病原菌能力降低,易发生各种感染,如肺炎、腹膜炎和泌尿系统感染等<sup>[17-18]</sup>。此外感染还能加剧肝脏组织损伤程度,加

重肝病进展,肝衰竭患者一旦发生感染,很难控制,预后极差<sup>[19]</sup>。肝性脑病发病机制复杂,多认为其与NH<sub>3</sub>、假性神经递质等异常有关,是肝衰竭患者病情危重常见并发症,对患者预后起决定性作用<sup>[20]</sup>。有研究认为,肝性脑病、感染与肝衰竭预后呈正相关<sup>[21]</sup>,本研究得出类似观点:肝性脑病、感染占比越高,预后效果越差。

肝脏是胆红素代谢唯一场所,AST分布在肝脏细胞线粒体、ALT分布在肝细胞质内,肝脏受损严重,肝细胞大量坏死、变性,小叶结构重建增加胆小管阻塞,导致肝细胞合成能力减退和代谢能力减弱,细胞膜和线粒体同时受累,释放大量ALT、AST、TBIL进入血液内,影响患者预后<sup>[22-23]</sup>。肝脏是凝血物质生产主要场所,在凝血和纤溶稳态中扮演重要作用,肝衰竭患者中肝细胞伴有不同程度坏死和损害,引起抗凝物质消耗,凝血因子合成能力减弱<sup>[24]</sup>。有研究表明,INR可反映肝脏凝血功能和肝脏受损程度,准确评估肝衰竭短期预后<sup>[25]</sup>。肝衰竭患者肝脏基础功能差,免疫力较低,单核细胞吞噬功能降低,且加重肝脏细胞发生不同程度炎性浸润,诱发炎症反应,进一步促进CRP、IL-6,加重炎性损伤程度<sup>[26]</sup>。有研究显示,PE不能清除水溶性毒素,滤过的血浆不能重复使用,故需要大量血浆,但输入外源性血浆可能出现感染、过敏等症状,单独使用效果不佳<sup>[27]</sup>。DPMAS治疗有较强吸附能力,对机体白蛋白有大量损耗,对凝血因子有一定吸附作用,联合PE可有效减轻白蛋白、凝血因子消耗。研究证实,DPMAS与PE联合使用治疗肝衰竭优于DPMAS、PE分别单独使用<sup>[28]</sup>。本研究根据筛选的10个独立预测因子构建列线图预测模型,校正曲线显示,该模型校准度良好,与实际观测值有较好一致性;ROC曲线和DCA曲线显示,所构建的模型有较高的预测效能和临床正向净获益。

综上所述,肝衰竭患者接受DPMAS与PE治疗后有明显好转,但有部分患者可出现预后不良,其中MELD评分、感染、肝性脑病、ALT、AST、TBIL、INR、CRP、IL-6、DPMAS联合PE治疗是影响患者预后不良的因素,基于以上因素构建肝衰竭预后列线图预测模型,该模型具有良好预测效能和临床适用性。

### 参考文献

- [1] Vasques F, Cavazza A, Bernal W. Acute liver failure [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2022, 28(2): 198-207.
- [2] Ledgerwood C, Villgran V, Mardirossian N, et al. Acute liver failure [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2022, 45(3): 248-257.
- [3] Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, et al. North american society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition position paper on the diagnosis and management of pediatric acute liver failure [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 74(1): 138-158.
- [4] Chris-Olaiya A, Kapoor A, Ricci KS, et al. Therapeutic plasma exchange in liver failure [J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(8): 904-915.
- [5] Xu WX, Zhu S, Yang L, et al. Safety and efficacy of double plasma

- molecular adsorption system with sequential low-volume plasma exchange in intermediate-stage hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28650.
- [6] Xu WX, Li YM, Wang L, et al. Efficacy and safety of combination treatment of double plasma molecular adsorption system and low volume plasma exchange for patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: a multicentre randomised controlled clinical trial [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e047690.
- [7] Liver Failure and artificial liver Group, Infectious Diseases Society of Chinese Medical Association, Severe liver disease and artificial liver Group, Hepatology Society of Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018) [J]. *Journal of Clinical Hepatol*, 2019, 35(1): 38-44.  
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]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 38-44.
- [8] Yao YJ, Zou SQ, Hu JM, et al. Analysis of prognostic factors in the elderly patients with liver failure and its construction of predictive model [J]. *Journal of Jiangsu University (Medicine Edition)*, 2021, 31(2): 143-146, 151.  
姚雅极, 邹圣强, 胡佳民, 等. 老年肝衰竭患者预后影响因素分析及其预测模型的构建[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2021, 31(2): 143-146, 151.
- [9] Wang QQ, Ding J, Wu KL, et al. Relationship between RDW, ApoA1 and the severity of patients with liver cirrhosis based on MELD scores [J]. *Int J Lab Med*, 2023, 44(18): 2177-2181, 2186.  
王晴晴, 丁洁, 武昆利, 等. 基于 MELD 评分探讨 RDW 及 ApoA1 与肝硬化患者病情严重程度的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(18): 2177-2181, 2186.
- [10] Ferstl P, Trebicka J. Acute decompensation and acute-on-chronic liver failure [J]. *Clin Liver Dis*, 2021, 25(2): 419-430.
- [11] Saliba F, Bañares R, Larsen FS, et al. Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1352-1367.
- [12] Goel A, Zachariah U, Daniel D, et al. Growing evidence for survival benefit with plasma exchange to treat liver failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(6): 1061-1073.
- [13] Wallon G, Guth C, Guichon C, et al. Extracorporeal albumin dialysis in liver failure with mars and spad: a randomized crossover trial [J]. *Blood Purif*, 2022, 51(3): 243-250.
- [14] Xu WX, Zhu S, Yang L, et al. Safety and efficacy of double plasma molecular adsorption system with sequential low-volume plasma exchange in intermediate-stage hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28650.
- [15] Wang L, Xu WX, Zhu S, et al. Double plasma molecular adsorption system with sequential low-dose plasma exchange in patients with hepatitis b virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective study [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(4): 908-917.
- [16] Lan XQ, Ji YL, Chen JJ, et al. Effect of artificial liver support therapy on the short-term prognosis of patients with liver failure in the plateau stage: a stratified analysis based on Model for End-Stage Liver Disease score [J]. *Journal of Clinical Hepatol*, 2020, 36(9): 2005-2009.  
兰小勤, 纪雅丽, 陈金军, 等. 基于 MELD 评分分层分析人工肝治疗对平台期肝衰竭患者短期预后的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(9): 2005-2009.
- [17] Wong F, Piano S, Singh V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 330-339.
- [18] Zhang Q, Shi BX, Wu L. Characteristics and risk factors of urinary tract infection in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: a retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(28): e29913.
- [19] Belicard F, Pinceaux K, Le Pabic E, et al. Bacterial and fungal infections: a frequent and deadly complication among critically ill acute liver failure patients [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2023, 55(7): 480-489.
- [20] Badal BD, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy in acute-on-chronic liver failure [J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(3): 691-702.
- [21] Yao YJ. Analysis of prognostic factors in elderly patients with liver failure and construction of prediction model [D]. Zhengjiang: Jiangsu University, 2022.  
姚雅极. 老年肝衰竭患者预后影响因素分析及其预测模型的构建[D]. 镇江: 江苏大学, 2022.
- [22] Zhu CH, Zhang DH, Zhu CW, et al. Adult stem cell transplantation combined with conventional therapy for the treatment of end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 558.
- [23] Yang K, Pan Y, Jin L, et al. Low serum soluble transferrin receptor levels are associated with poor prognosis in patients with hepatitis b virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(6): 2757-2764.
- [24] Cao QM, Mei ZC. Predictive value of elevated serum D-dimer for short-term prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1): 472.
- [25] Ishikawa T, Egusa M, Fujioka T, et al. A combination of liver stiffness and international normalized ratio is an ideal prognostic predictor of portosystemic shunt occlusion in patients with portal hypertension [J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(3): 246-256.
- [26] Costa D, Simbrunner B, Jachs M, et al. Systemic inflammation increases across distinct stages of advanced chronic liver disease and correlates with decompensation and mortality [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(4): 819-828.
- [27] Maiwall R, Bajpai M, Singh A, et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): e831-e854.
- [28] Yang H, Luo YY, Pan LD, et al. Clinical efficacy of DPMAS combined with PE in the treatment of liver failure [J]. *Chinese Hepatology*, 2023, 28(6): 707-710, 739.  
杨航, 罗永燕, 潘璐达, 等. DPMAS 联合 PE 治疗肝衰竭的临床效果观察[J]. *肝脏*, 2023, 28(6): 707-710, 739.

(收稿日期: 2024-01-23)