

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.016

PE 与 DPMAS 治疗肝衰竭的临床疗效对比及 WBC、NLR 的影响*

江守伟 金坤 韩华 沈强[△] 李磊

(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)感染病科 安徽 合肥 230001)

摘要 目的: 研究血浆置换(plasma exchange, PE)与双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)治疗肝衰竭的临床疗效以及对白细胞(white blood cells, WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)的影响。**方法:** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月期间我院收治的 170 例肝衰竭患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,对照组 64 例,观察组 106 例。两组患者均给予内科综合治疗,对照组采取 PE 治疗方案,观察组采取 DPMAS 治疗方案,对比两组患者的疗效。分别于治疗前后检测两组患者肝功能指标、凝血功能指标、电解质水平、WBC 和 NLR 值。观察并记录两组患者治疗期间发生的不良反应。**结果:** 治疗后两组患者的总有效率无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗后两组患者的血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)的水平均显著下降($P<0.05$);与对照组治疗后相比,观察组治疗后患者的血清 ALT、AST 无统计学差异($P>0.05$),而 TBIL 的表达水平较低($P<0.05$)。对照组治疗后凝血酶原时间(prothrombin time, PT)与治疗前无统计学差异($P>0.05$),而凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)显著高于治疗前($P<0.05$);观察组治疗后的 PT 和 PTA 与治疗前相比均有统计学差异($P<0.05$)。治疗后对照组 Na^+ 和 K^+ 水平与治疗前无统计学差异($P>0.05$),而 Cl^- 水平显著下降($P<0.05$);观察组治疗后 K^+ 和 Cl^- 水平与治疗前相比无统计学差异($P>0.05$),而 Na^+ 水平显著下降($P<0.05$)。两组患者治疗后 WBC 值无统计学差异($P>0.05$);两组患者治疗后 NLR 均显著降低($P<0.05$)。两组患者不良反应总发生率无统计学差异($P>0.05$)。**结论:** PE 和 DPMAS 对肝衰竭均具有显著的临床疗效,均可显著改善肝功能,降低 NLR,但两种治疗方案对凝血功能、电解质等部分指标的影响不一,在实际应用中应综合考虑,权衡利弊,选取应用最合适的治疗方案以达到最佳疗效。

关键词: 血浆置换;双重血浆分子吸附系统;肝衰竭;白细胞;中性粒细胞与淋巴细胞的比值

中图分类号:R575.3;R457 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)15-2882-05

Comparison of Clinical Efficacy and Effect on WBC and NLR of PE and DPMAS in the Treatment of Liver Failure*

JIANG Shou-wei, JIN Kun, HAN Hua, SHEN Qiang[△], LI Lei

(Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of USTC Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, 230001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy of plasma exchange(PE) and double plasma molecular adsorption system (DPMAS) and their effects on WBC and neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) in the treatment of liver failure. **Methods:** 170 patients with liver failure admitted to our hospital from January 2017 to December 2019 were randomly divided into the control group and observation group, with 64 cases for control group and 106 cases for observation group. Both groups were treated with comprehensive physical treatment, the control group was treated with PE and observation group was treated with DPMAS, the clinical efficacy of two groups were compared. The liver function indexes, coagulation function indexes, electrolyte levels, WBC and NLR of two groups were detected before and after the treatment. The adverse reactions of all patients were recorded during the treatment. **Results:** The total efficacy rate of two groups had no significant difference($P>0.05$). The expression of serum alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST) and total bilirubin (TBIL) of two groups were decreased after the treatment ($P<0.05$), compared with control group, the ALT and AST of observation group had no difference after the treatment($P>0.05$) while TBIL was much lower($P<0.05$). The prothrombin activity(PTA) of control group was increased after the treatment ($P<0.05$), the prothrombin time (PT) and PTA of observation group were significantly different comparing with pre-treatment ($P<0.05$). The Cl^- of control group was decreased after the treatment ($P<0.05$), and the Na^+ of observation group was decreased after the treatment ($P<0.05$). The WBC of two groups had no significant difference after the treatment ($P>0.05$), and the NLR of two groups were decreased after the treatment ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions of two groups had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Both PE and DPMAS had significant clinical efficacy in the treatment of liver failure, the liver function was improved and the NLR was decreased, but the coagulation function indexes and electrolyte levels were different, we

* 基金项目:安徽省自然科学基金青年基金项目(1208085QH147)

作者简介:江守伟(1982-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:感染病科,电话:15056061168, E-mail: jshw617@163.com

△ 通讯作者:沈强(1976-),男,本科,副主任医师,研究方向:重症肝病的诊治,电话:13956047279, E-mail: shwnqiang525@163.com

(收稿日期:2020-04-08 接受日期:2020-04-31)

should weigh the advantage and disadvantage to choose the most suitable treatment to achieve the best curative effect.

Key words: Plasma exchange; Double plasma molecular adsorption system; Liver failure; WBC; Neutrophil to lymphocyte ratio

Chinese Library Classification (CLC): R575.3; R457 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)15-2882-05

前言

肝衰竭(Liver failure)是指由诸如病毒感染、药物、酒精等各种体内有害因素作用于肝脏组织使其严重受损,从而导致合成、生物转化、解毒、排泄等一系列功能障碍或失代偿,出现以黄疸、腹水、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病等为主要表现的一组复杂的临床症候,病死率高达70%^[1]。目前肝衰竭尚无特异性治疗方法,临床主要采取内科基础治疗、人工肝支持及肝脏移植的综合治疗方案^[2]。其中人工肝支持系统是治疗肝衰竭最为重要的手段之一,它包括生物型人工肝支持系统、非生物型人工肝支持系统和混合型人工肝支持系统三类。PE是我国目前广泛应用于临床的非生物型人工肝支持系统,其借助于血浆分离装置将含有毒素的血浆替换为健康血浆,是治疗肝衰竭的重要手段^[3]。然而,近年来的多项研究^[4-6]认为,PE技术在置换除去患者血浆中有害物质的同时也一并去除了其中有益于肝细胞再生的物质,且大量异体血浆的输入也存在潜在感染的风险,除此之外,日益紧张的血源也大大限制了其临床应用。DPMAS是一种较为新颖的人工肝技术,其借助于离子交换树脂和大孔吸附树脂的强大吸附能力,吸附患者血浆中的毒素、炎症因子等有害物质,将血浆净化后再次输回患者体内,不消耗血浆,无血液制品相关并发症,具有广阔的应用前景^[7]。中性粒细胞与NLR是反映机体系统性炎症的重要指标,多位学者研究^[8-11]认为,WBC和NLR可作为肝衰竭早期诊断和预后评估的重要指标。为探究PE和DPMAS两种治疗方案的具体应用价值,本研究选取了170例肝衰竭患者,分别采取PE和DPMAS技术进行治疗,对比其临床疗效及对相关指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年12月期间我院收治的170例肝衰竭患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,对照组采取PE治疗方案,共64例,观察组采取DPMAS治疗方案,共106例。

对照组男50例(78.12%),女14例(21.88%),平均年龄(48.06±13.29)岁,BMI(21.13±2.14)kg/m²;观察组男82例(77.36%),女24例(22.64%),平均年龄(50.63±12.04)岁,BMI(21.46±2.38)kg/m²。以上两组一般资料无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审批通过,所有受试者家属均自愿参与并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)依据《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[12]确诊为肝衰竭;(2)血清总胆红素(total bilirubin, TBIL) $>171\ \mu\text{mol/L}$;(3)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)活动性出血者;(2)对血浆、人血白蛋白及肝素等过敏者;(3)存在循环功能衰竭或严重的原发性心、肺、脑、肾等重要器官功能异常的患者;

(4)临床资料不完善者。

1.3 治疗方法

所有患者均给予内科综合治疗,包括抗病毒、保肝、抗炎、抗氧化、改善微循环、血浆白蛋白支持治疗等。

对照组采用PE法治疗:治疗前于股静脉留置单针双腔导管,建立体外循环的血管通路(旭化成PE-CSGNL1或哈娜好BLS-121-CX(注册证编号20153451633)),肝素(北京赛生药业有限公司,国药准字H11020362)预冲洗管路,术前常规给予异丙嗪(北京市永康药业有限公司,国药准字H11020529)25mg抗过敏,使用血液净化机(旭化成血液净化机(Plasauto Σ),健帆血液净化机(DX-10))和血浆分离器(日本旭化成OP-08W和威高WG-F50-PP)缓慢分离血浆约2000~3000mL,控制血液流速为100~120mL/min,血浆分离速度20~30mL/min,同时补充新鲜血浆约2000~3000mL,术中根据患者凝血功能注射相应剂量的肝素钠,每次治疗时间为2~3h,根据病情决定每位患者的治疗总次数,且每次治疗间隔2~5d。

观察组采取DPMAS的治疗方法:术前操作同PE,血管通路旭化成PA-CSGNL1或哈娜好BLS-121-CX(注册证编号20153451633),将患者血浆泵过血液灌流器(HA330-II血液灌流器购自珠海健帆生物科技股份有限公司)和胆红素吸附器(BS330胆红素吸附器购自珠海健帆生物科技股份有限公司)后与血细胞混合输回患者体内,无需补充血浆或置换液,根据病情决定每位患者的治疗总次数,每次治疗间隔2~5d。部分患者给予联合血浆置换。

1.4 疗效评价

有效:治疗后患者乏力、纳差、腹胀、恶心、呕吐等临床症状明显改善,黄疸、腹水、肝性脑病、肝肾综合征等得以控制,生化指标明显改善,TBIL下降大于40%;无效:未达到上述指标或病情恶化^[13]。总有效率(%)=(有效例数/总病例数) $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标

肝功能指标:ALT、AST、TBIL;凝血功能指标:PT、PTA;电解质水平:Na⁺、K⁺、Cl⁻;WBC、中性粒细胞(neutrophil)、淋巴细胞(lymphocyte),并计算NLR:NLR=neutrophil(N)/lymphocyte(L) $\times 100\%$ 。

1.6 安全性评价

观察并记录两组患者治疗期间发生的不良反应。

1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0,计数资料以率[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用配对t检验或独立t检验, $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 疗效比较

对照组总有效率为51.56%,观察组总有效率为61.32%,两组相比无统计学差异($P>0.05$),见表1。

表 1 两组患者临床疗效对比

Table 1 Comparison of clinical efficacy of two groups

Groups	n	Effective	Ineffective	Total effective rate(%)
Control group	64	33	31	51.56
Observation group	106	65	41	61.32

2.2 肝功能指标比较

治疗前两组患者血清 ALT、AST、TBIL 的表达水平均无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后两组患者的血清 ALT、AST 和

TBIL 的表达水平均显著下降 ($P<0.05$); 与对照组治疗后相比, 观察组治疗后患者的血清 ALT、AST 无统计学差异 ($P>0.05$), 而 TBIL 的表达水平较低 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标的表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of expression levels of liver function indexes of two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Control group	243.94 \pm 326.35	63.27 \pm 82.26*	204.28 \pm 246.35	77.48 \pm 66.15*	426.11 \pm 146.71	225.03 \pm 109.83*
Observation group	261.50 \pm 311.70	80.42 \pm 109.57*	191.16 \pm 184.63	91.57 \pm 73.71*	391.44 \pm 129.17	178.18 \pm 88.82*#

Note: Compared with pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the control group, # $P<0.05$.

2.3 凝血功能指标比较

治疗前两组患者的 PT 和 PTA 无统计学差异 ($P>0.05$); 对照组治疗后 PT 无差异 ($P>0.05$), 而 PTA 显著升高 ($P<$

0.05); 观察组治疗后的 PT 和 PTA 与治疗前相比均有统计学差异 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后凝血指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of coagulation indexes of two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	PT(s)		PTA(%)	
		Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
Control group	64	25.15 \pm 9.19	24.82 \pm 13.47	34.17 \pm 18.27	46.86 \pm 18.51*
Observation group	106	25.23 \pm 11.07	43.47 \pm 26.22*#	38.27 \pm 26.34	19.98 \pm 19.88*#

Note: Compared with pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the control group, # $P<0.05$.

2.4 电解质水平比较

治疗前两组患者 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 水平均无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后对照组 Na^+ 和 K^+ 水平与治疗前无统计学差异

($P>0.05$), 而 Cl^- 水平显著下降 ($P<0.05$); 观察组治疗后 K^+ 和 Cl^- 水平与治疗前相比无统计学差异 ($P>0.05$), 而 Na^+ 水平显著下降 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后电解质水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of electrolyte levels of two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Na^+ (mmol/L)		K^+ (mmol/L)		Cl^- (mmol/L)	
		pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
Control group	64	134.73 \pm 4.09	135.02 \pm 5.66	3.87 \pm 0.79	3.65 \pm 0.53	97.45 \pm 6.00	92.69 \pm 13.53*
Observation group	106	134.45 \pm 4.74	132.34 \pm 5.15*#	3.72 \pm 0.66	3.79 \pm 0.58	97.18 \pm 11.14	98.47 \pm 11.38#

Note: Compared with pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the control group, # $P<0.05$.

2.5 WBC 和 NLR 比较

两组患者治疗前后 WBC 值均无统计学差异 ($P>0.05$); 两组患者治疗前 NLR 值无统计学差异 ($P>0.05$), 治疗后两组均显著降低 ($P<0.05$), 且观察组下降程度稍大 ($P>0.05$), 见表 5。

2.6 不良反应比较

对照组不良反应总发生率为 18.75%, 观察组总发生率为 24.53%, 两组相比无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 6。

3 讨论

人工肝支持系统治疗肝衰竭的根本机制是基于肝细胞本身强大的再生能力, 借助体外机械循环和净化装置, 暂时性的替代肝脏的功能, 清除血液中的各种有害物质并补充有益物质, 改善机体内循环环境, 为肝细胞再生和肝功能的恢复争取时间, 已成为肝衰竭患者等待肝源的桥梁^[14,15]。PE 技术在清除体内毒素的同时不可避免的伴随大量有益物质如补体、白蛋

表 5 两组患者治疗前后 WBC 和 NLR 比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of WBC and NLR of two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	WBC($\times 10^9/L$)		NLR	
		pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
Control group	64	7.09 \pm 3.77	6.42 \pm 4.18	5.81 \pm 2.34	2.17 \pm 0.72*
Observation group	106	8.43 \pm 12.98	9.32 \pm 18.69	5.72 \pm 2.32	1.99 \pm 0.74*

Note: Compared with pre-treatment, * $P < 0.05$.

表 6 两组患者不良反应对比[例(%)]

Table 6 Comparison of adverse reactions of two groups[n(%)]

Groups	n	Rash	Hypotension	Hemorrhage	Palpitate	Fever	Total rate(%)
Control group	64	3(4.69)	4(6.25)	1(1.56)	1(1.56)	3(4.69)	12(18.75)
Observation group	106	6(5.66)	9(8.49)	3(2.83)	3(2.83)	5(4.72)	26(24.53)

白、免疫球蛋白等的流失,且对于小分子毒性物质的清除能力不甚理想^[16,17];而 DPMAS 在 PE 的基础上串联胆红素吸附器和树脂灌流器,不仅能特异性吸附血浆中胆红素、胆汁酸等,还对内毒素、炎症因子等具有强大的吸附能力,且不消耗血浆。李荣华等^[18]的研究表明,DPMAS 对肝衰竭尤其是早期肝衰竭疗效显著,且对血细胞及凝血功能影响较小。本研究对比了 PE 和 DPMAS 对肝衰竭的临床疗效,两者总有效率并无显著差异,说明 DPMAS 在不消耗血浆的同时也达到了良好的疗效,且未明显增加不良反应的发生,缓解了部分医疗机构血源匮乏的难题,为更多患者创造了治疗条件。在本研究中,两组患者治疗后的血清 ALT、AST、TBIL 水平均显著下降,且治疗后对照组与观察组 ALT 和 AST 的水平无统计学差异,与刘春涛^[19]等学者的研究类似,发现 DPMAS 模式治疗乙肝相关慢加急性早期肝衰竭患者,患者的 TBIL 水平均显著低于 PE 联合常规内科治疗,同时也显示肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)也显著低于 PE 联合常规内科治疗,且并发症少,说明 DPMAS 模式治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭的疗效优于 PE 模式,不良反应发生率更低,3 个月存活率更高,可作为临床优先选择。分析为两种人工肝方案均可明显改善患者的肝功能状态;而由于观察组采取了 DPMAS 治疗方案,得益于胆红素吸附器对血浆中胆红素的特异性吸附能力,使得观察组治疗后 TBIL 的水平显著低于对照组。然而,DPMAS 在吸附血浆中胆红素、胆汁酸、内毒素等有害物质的同时,也不可避免的会吸附血浆中的凝血因子等有益物质,造成凝血功能的下降;而在 PE 术中置换的健康血浆中则含有多种凝血因子^[20,21],因此本研究中,对照组治疗后 PT 略有下降、PTA 显著上升,观察组治疗后 PT 显著上升、PTA 显著下降,与秦含玉等^[22]的研究报道相符,显示急性肝衰竭患者经过 DPMAS 治疗的后,患者的 PT 较治疗前延长,PTA 较治疗前降低;但是张宝文^[23]的研究与本研究结果不同,其结果显示 DPMAS 和 PE 均能显著升高 PTA,且 PE 组升高 PTA 的效果最佳,分析其原因可能与 PE 治疗时血浆的剂量有关。因此,对于凝血功能存在异常的患者,应权衡利弊,综合考虑选用何种治疗方案,以及注意在治疗过程中及时补充凝血因子。对比本研究中两组患者治疗前后电解质水平发现,治疗后对照组 Na^+

和 K^+ 水平与治疗前无统计学差异,而 Cl^- 水平显著下降;观察组治疗后 K^+ 和 Cl^- 水平与治疗前相比无统计学差异,而 Na^+ 水平显著下降,与 Xian YC^[24]等学者对研究类似,DPMAS 治疗急性慢性衰弱患者,治疗后血清 Na^+ 水平较治疗前降低,PE 组患者血清 K^+ 和 Cl^- 水平明显降低。可见两种治疗方案对患者的电解质的影响不一。叶晓玲等^[25]的研究认为,PE 和 DPMAS 治疗过程中往往会出现电解质紊乱、水钠潴留、稀释性低钠钾血症等。此外,肝衰竭患者摄入过少、呕吐导致丢失过多亦会造成电解质平衡被打破,因此在治疗过程中应因注意电解质的适宜补充。

肝衰竭的发病机制尚不明确,目前普遍认可的为免疫损伤、缺血缺氧和内毒素血症的三重打击学说^[26]。肝衰竭患者往往伴随炎症浸润、肝细胞的大量坏死,内毒素介导的内毒素-巨噬细胞-细胞因子风暴^[27]在肝衰竭的发生发展中起重要作用。细胞因子风暴在直接损伤肝细胞的同时,还可刺激巨噬细胞释放炎症因子,如 TNF- α 、IL-2、IL-6 等,从而进一步损伤肝细胞。随着病情的进展,白介素还可进一步激活细胞免疫和体液免疫,导致 T 淋巴细胞表面黏附因子表达显著增加,T 淋巴细胞大量聚集浸润于肝脏,从而使得 NLR 显著升高。本研究中,两组患者治疗后 NLR 均显著降低,表明机体炎症反应明显好转,结合患者病情变化和肝功能指标,提示 NLR 可作为评估病情变化及预后的指标之一。而两组患者治疗前后 WBC 值均无统计学差异,推猜测肝衰竭患者可能存在合并其他感染,具体原因有待进一步探研究。Nieto 等^[28]的研究结果显示,PE 和 DPMAS 治疗肝衰竭后患者血清 TNF- α 和 IL-6 均显著降低,炎症因子的降低对维持内环境稳定、减轻肝脏损伤、延缓甚至阻止肝功能进一步衰竭至关重要。李元元等^[29]的研究表明,NLR 与慢加急性肝衰竭之间呈正相关,NLR 值越高,肝衰竭发生率越高。研究认为^[30],肝衰竭会引起机体 WBC 水平的上升,从而对机体起到保护作用。诸海军等^[31]研究也表明,WBC、NLR 和 IL-6 可作为肝衰竭早期诊断的参考指标,且敏感度可能高于 ALT 和 AST。此外,本研究中并未检测具体炎症因子(如 TNF- α 、IL-6 等)的表达水平的变化,无法准确反映 PE 和 DPMAS 术前术后机体炎症反应的情况,在今后的研究中将进一步完善。

综上,PE 和 DPMAS 对肝衰竭均具有显著的临床疗效,显著改善了肝功能,降低了 NLR,但两种治疗方案对部分指标的影响不一,在实际应用中应综合考虑,权衡利弊,选取最合适的治疗方案以达到最佳疗效。

参考文献(References)

- [1] Yang FJ, Peng L, Liu YY, et al. Research advances in diagnosis and treatment of liver failure in 2016 [J]. *Chin J Hepatol*, 2017, 25(2): 94-99
- [2] Zhou YD, Yang L, Han QF, et al. Clinical effect of combined artificial extracorporeal liver support therapy for toxic hepatic failure[J]. *Chin J Indus Hygiene Occupa Dis*, 2017, 35(1): 51-53
- [3] 刘菲菲,吴吉圆,张海月,等.慢加急性乙型肝炎肝衰竭临床特征及血浆置换治疗对其预后的影响 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(2): 188-193
- [4] 程芝灵,孙桂香,林辉,等.血浆置换治疗肝衰竭临床疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(6): 664-671
- [5] 李兰娟.肝衰竭与李氏人工肝进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2017, 10(2): 91-94
- [6] Zhou N, Li J, Zhang Y, et al. Efficacy of coupled low-volume plasma exchange with plasma filtration adsorption in treating pigs with acute liver failure: A randomised study[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(2): 378-387
- [7] 苏春雄,雷任国,兰玲鲜,等.双重血浆分子吸附术治疗肝衰竭的疗效观察[J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(5): 818-820
- [8] Templeton AJ, McNamara MG, Seng B, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): e124
- [9] Fisher J, Silva TE, Eduardo SESP, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: Circulating cytokines are related to prognosis in indeterminate stages of cirrhosis[J]. *Cytokine*, 2017, 91: 162-169
- [10] 罗光成,黄云丽,闫惠平,等.HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清细胞因子水平与疾病预后的关系研究[J]. *检验医学*, 2014, 29(1): 26-30
- [11] Wu Y, Chen HL, Zhang JH, et al. Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and coronary lesion severity in patients with acute myocardial infarction[J]. *Clin J Med Offic*, 2016, 44(9): 910-913
- [12] 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
- [13] 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
- [14] Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, et al. Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, 10 years of Mars experience from Finland[J]. *Scand J Surg*, 2011, 100(1): 8-13
- [15] Yang L, Wu T, Li J, et al. Artificial liver treatment improves survival in patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure: a case-control matched analysis[J]. *Hepatol Res*, 2020, 5: e13497
- [16] 郑园园,江鹏,宋叶,等.体外膜肺氧合、血浆置换、持续性肾脏替代治疗联合治疗甲状腺功能亢进危象一例报道[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(3): 252-253
- [17] Lu H, Cui Z, Zhou XJ, et al. Plasma exchange and rituximab treatments in primary membranous nephropathy combined with crescentic glomerulonephritis: A case report [J]. *Medicine*, 2019, 98(18): e15303
- [18] 李荣华,傅蕾,黄燕,等.双重血浆分子吸附治疗肝衰竭的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(1): 78-82
- [19] 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): 125-131
- [20] 黄鹏,黄寨,熊滨,等. PE 联合 DPMAS 治疗对 AFLP 患者凝血功能的影响[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(9): 80-82
- [21] 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): 90-93
- [22] 秦金玉,贾佳,李国福.双重血浆分子吸附系统治疗急性肝衰竭的临床研究[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2018, 4(1): 31-36
- [23] 张宝文,阳学风,罗湘俊,等.双重血浆吸附、胆红素吸附及血浆置换治疗肝衰竭的疗效比较 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(12): 103-106
- [24] Xian YC, Cheng SQ, Yang JY, et al. Effects of plasma exchange combined with double plasma molecule absorption system in treatment for patients with HBV related acute on chronic liver failure [J]. *Chinese journal of experimental & clinical infectious diseases*, 2016, 10(6): 674-679
- [25] 叶晓玲,程书权,杨景毅.不同人工肝方法治疗亚急性重型肝炎的疗效对比研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(27): 3775-3778
- [26] 叶一农,高志良.乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. *传染病信息*, 2009, 22(5): 276-279
- [27] Balmasova IP, Yushchuk ND, Mynbaev OA, et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14156-14171
- [28] Nieto JC, Sanchez E, Roman E, et al. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46): 17516-17524
- [29] 李元元,耿华,于双杰,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值与乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭疾病进展的临床研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(4): 411-414
- [30] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1426-1437
- [31] 诸海军,万健,孙莲娜,等.WBC、IL-6 及 NLR 值对慢加急性肝衰竭患者的早期预警价值[J]. *肝脏*, 2019, 24(9): 1076-1078