

组合型人工肝治疗对慢加急性肝功能衰竭患者血清IL-17的影响研究

朱立娜 黄初军 赵秋燕 尹春萍 唐源*
(曲靖市第一人民医院消化内科, 云南 曲靖 655000)

【摘要】目的 探讨组合型人工肝治疗对慢加急性肝功能衰竭(ACLF)患者血清白细胞介素-17(IL-17)的影响。**方法** 采用流式细胞仪检测肝损伤组、ACLF组血清IL-17的浓度含量,进一步检测ACLF患者进行血浆置换(PE)、双重血浆吸附(DPMAS)、血浆置换+双重血浆吸附(PE+DPMAS)治疗后的浓度,对比3组治疗前、治疗后指标变化。**结果** ACLF患者血清IL-17与肝损伤组比较有显著性差异($P < 0.05$)。ACLF患者进行人工肝不同模式治疗比较:PE组患者治疗前后IL-17的水平比较有统计学意义($P < 0.05$)。DPMAS组患者治疗前后IL-17浓度含量比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。PE+DPMAS组患者治疗前后IL-17含量比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。PE组、DPMAS组、PE+DPMAS组患者治疗前IL-17浓度差异无统计学意义($P > 0.05$);3组治疗后比较:PE+DPMAS组与PE组、DPMAS组间IL-17浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。PE组与DPMAS组比较IL-17浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ① ACLF患者IL-17浓度高于肝损伤组。② PE组、DPMAS组、PE+DPMAS组患者治疗ACLF均可以有效清除IL-17。其中PE+DPMAS治疗模式对ACLF患者血清IL-17的清除效果明显优于PE和DPMAS治疗组,DPMAS组清除IL-17的能力优于PE组。

【关键词】 人工肝;肝功能衰竭;白细胞介素-17

中图分类号: R575.3

文献标识码: B

文章编号: 1671-8194(2021)15-0031-03

Effect of Different Modes of Artificial Liver Therapy on Serum IL-17 in Patients with Acute-on-chronic Liver Failure

ZHU Li'na, HUANG Chujun, ZHAO Qiuyan, YIN Chunping, TANG Yuan*

(Department of Digestive Medicine, Qujing First People's Hospital, Qujing 655000, China)

[Abstract] Objective To investigate the effects of different modes of artificial liver therapy on serum interleukin-17(IL-17) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** Flow cytometry was used to detect the serum IL-17 concentration in the liver injury group and ACLF group, and to further detect plasma exchange (PE), dual plasma adsorption (DPMAS), plasma exchange + dual plasma adsorption (PE+DPMAS) treatments in ACLF patients after the concentration, compare the index changes of the three groups before and after treatment. **Results** There was a significant difference between serum IL-17 and liver injury in patients with ACLF($P < 0.05$). The comparison of different modes of artificial liver therapy in patients with ACLF: the differences of serum IL-17 between the pre-and post-treatment of PE group was statistically significant($P < 0.05$). The differences of serum IL-17 before and after treatment of DPMAS group was statistically significant($P < 0.05$). The differences of serum IL-17 before and after treatment of PE+DPMAS group was statistically significant($P < 0.05$). There were no significant differences of serum IL-17 between PE group, DPMAS group and PE+DPMAS group before treatment ($P > 0.05$). After the three groups of treatment, the differences of serum IL-17 between the PE + DPMAS group and the PE group and the DPMAS group was significant and statistically significant($P < 0.05$). The differences of serum IL-17 between PE group and DPMAS group was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** The concentration of cytokine IL-17 in ACLF patients is higher than that in liver injury group. The treatment of acute-on-chronic liver failure in PE group, DPMAS group and PE+DPMAS group could effectively remove the cytokine IL-17. The removal effect of PE+DPMAS treatment model on serum IL-17 in ACLF patients is significantly better than that of PE and DPMAS treatment group. The ability of the DPMAS group to clear IL-17 is better than that of the PE group.

[Key words] Artificial liver; Liver failure; Interleukin-17

DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2021.15.011

慢加急性肝功能衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是我国肝病最常见的死亡原因之一^[1]。既往研究显示,ACLF的发生是多因素作用的结果,促炎性细胞因子在肝功能恶化中起到关键的作用,与肝损伤进程呈正相关^[2]。IL-17是最新研究发现的一类辅助性CD₄⁺T细胞亚群中的Th17细胞分泌的促炎性细胞因子,与肝损伤呈正相关^[3]。目前内科药物治疗ACLF的效果不理想,非生物型人工肝是目前临床有效的治疗方法,其分为多种治疗模式:如血浆置换(plasma exchange, PE)、双重血浆吸附(double plasma adsorption, DPMAS)、血浆置换+双重血浆吸附(PE+DPMAS)等。对

于组合型人工肝治疗对IL-17影响的研究较少,故本研究观察了ACLF患者在不同模式的人工肝治疗情况下IL-17的浓度变化,探讨组合型人工肝治疗对IL-17的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年1月至2019年1月在我院住院的肝损伤患者60例为肝损伤组,年龄19~73岁,平均年龄(39.81±30.24)岁。ACLF患者69例为ACLF组,年龄25~67岁,平均年龄(42.47±10.24)岁,ACLF组按照人工肝类型进一步分为3组,其中PE组19例,DPMAS组20例,PE+DPMAS 30例。两组患者诊断均符合《肝衰竭诊治指南(2012年版)》诊断与分期^[1],以及《慢性乙型肝炎防治指南(2015版)》^[4]的要求。两组患者的性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

基金项目:曲靖市第一人民医院科研课题(2019YJKT10)

*通信作者: E-mail:2323922738@qq.com

1.2 实验器材、试剂 使用北京伟力公司生产的WLXGX—8888型伟力血液净化治疗装置。胆红素吸附柱：采用健帆的BS-330。血浆灌流器：HA330-II。肝功能衰竭患者使用人工肝治疗系统首次治疗前行单针双腔导管建立股静脉通路，建立体外循环。采用肝素钠进行抗凝治疗，其用量根据活化部分凝血活酶和凝血酶的时间进行调整。IL-17试剂检测：肝损伤组及LACF组所有患者IL-17浓度的检测采用的是武汉赛培生物科技有限公司的IL-17试剂盒，采用E34297502544型流式细胞仪(BD)进行检测。

1.3 人工肝治疗模式 PE组：使用模型血浆分离器分离出患者血浆，同时给予5%的人血白蛋白+新鲜冰冻血浆输入血液静脉端回路，回输患者体内，完成血浆置换过程，治疗时间1.5 h。每2~3 d治疗1次，根据病情治疗2~3次。治疗前、治疗结束后分别抽血离心保存血浆待检。DPMAS组：使用模型血浆分离器分离出患者血浆，分离出的血浆串联连接胆红素吸附柱(BS-330)和血浆灌流器(HA330-II)。治疗时间2 h。每2~3 d治疗1次，根据病情治疗2~3次，治疗前、治疗后分别抽血离心保存血浆待检。PE+DPMAS组：使用模型血浆分离器分离出患者血浆，先进行血浆置换，血浆置换结束后，继续将分离出的血浆经过串联的BS330+HA330-II双重吸附后回到静脉端回输患者体内，治疗时间4 h。每2~3 d治疗1次，根

表1 ACLF患者PE、DPMAS、PE+DPMAS治疗前后IL-17的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-17(pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
PE组	19	68.97±11.24	40.59±15.87	2.148	<0.05
DPMAS组	20	65.09±19.29	41.83±19.58	2.165	<0.05
PE+DPMAS组	30	62.03±17.57	30.53±10.28	3.118	<0.05
F值		12.454	13.642		
P值		<0.05	<0.05		

3 讨论

ACLF是指在慢性肝病基础上发生的急性或亚急性肝功能失代偿的临床综合征，是终末期肝病的主要死亡原因^[1]。ACLF的发生机制复杂，其中细胞因子是参与的主要炎性介质，在免疫反应和炎性反应中起着重要的作用，与肝功能衰竭过程中的肝细胞坏死和疾病临床预后密切相关。Th17细胞是以分泌白细胞介素-17(IL-17)为特征的CD₄⁺T细胞亚群，在天然免疫、组织炎症、自身免疫等方面起重要作用^[5-6]。Yasumi等^[7]研究发现，急性肝损伤时人血清中的IL-17水平明显升高。近来研究发现，急性和慢性肝病患者体内外周血单个核细胞(PBMC)IL-17 mRNA表达水平升高，肝脏Th17细胞增多^[8]。在动物实验模型中也发现，脂多糖诱发的急性肝损伤的小鼠血清中的IL-17显著升高，经抗IL-17治疗后，小鼠肝组织中的炎性细胞浸润明显减轻^[9]。本文研究发现，ACLF组患者血清IL-17明显高于肝损伤组，说明IL-17作为炎性细胞因子是肝细胞进一步损伤、恶化的因素，IL-17在急性肝功能衰竭中起着重要的作用，与以往研究结果一致^[10-11]。

以前，肝功能衰竭内科治疗的病死率高达60%~80%^[1]，近年来发展的人工肝技术已明显降低了肝功能衰竭患者的病死率。人工肝是借助于体外装置清除各种有害物质，同时补充肝脏必需物质，维持内环境稳定，暂时替代肝脏的部分功能，促进肝功能恢复的一种治疗方法。人工肝分为生物型人工

肝、非生物型人工肝、混合型人工肝，目前生物型和混合型人工肝因肝细胞提取非常困难仍处于试验阶段。非生物型人工肝是治疗肝功能衰竭使用的最广泛的方法，是目前临床治疗ACLF的有效治疗方法，以往研究结果提示，通过人工肝干预治疗，肝功能是可能逆转的，可以提高患者预后存活率达70%以上^[12]。PE是最早应用、比较广泛的非生物型人工肝治疗模式，是将患者的全血通过模型血浆分离器分离出血细胞和血浆，将分离出的患者血浆丢弃，将新鲜冰冻的血浆和血细胞重新混合回输患者体内的方法，可以清除有害物质、炎性因子和免疫复合物等，临床效果显著^[13]。但血浆置换需要大量的血浆，临床上血源比较紧张的时候限制了其应用^[14]。DPMAS是通过吸附的原理去除致病因子、炎性介质等有害大、中、小分子。首先将患者血液使用模型血浆分离器分离出血细胞和血浆，将分离出的血浆引入BS330和HA330-II双重吸附器进行吸附的治疗模式。两种吸附剂联合应用能去除更多炎性介质、细胞因子、内毒素、胆红素等有害物质^[15]。本文研究发现，PE组、DPMAS组IL-17的浓度在治疗前后有显著性差异，相比较发现清除IL-17的效果DPMAS组优于PE组，与以往研究结果一致^[16-17]。

2.1 统计学方法 运用SPSS16.0统计软件包分析数据，患者实验室指标及评分计量数据中正态分布的使用($\bar{x}\pm s$)表示，各组治疗前后比较采用配对t检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-q检验。采取P<0.05作为显著性检验的标准，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝损伤组、ACLF组比较 ACLF组的血清细胞因子IL-17浓度高于肝损伤组，差异有统计学意义，P<0.05。

2.2 3组人工肝治疗模式比较

2.2.1 PE组内治疗前后血清IL-17浓度差异显著，有统计学意义(P<0.05)，DPMAS组内治疗前后血清IL-17浓度差异显著，有统计意义(P<0.05)，PE+DPMAS治疗前后血清IL-17浓度比较差异显著，有统计学意义(P<0.05)见表1。

2.2.2 PE组、DPMAS组、PE+DPMAS组治疗前后比较 治疗前PE组、DPMAS组、PE+DPMAS组IL-17浓度比较差异不显著(P>0.05)，无统计学意义。治疗后PE组、DPMAS组、PE+DPMAS组比较血清IL-17浓度发现：PE+DPMAS与PE组、DPMAS组差异显著，有统计学意义(P<0.05)，PE组与DPMAS组间比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

肝、非生物型人工肝、混合型人工肝，目前生物型和混合型人工肝因肝细胞提取非常困难仍处于试验阶段。非生物型人工肝是治疗肝功能衰竭使用的最广泛的方法，是目前临床治疗ACLF的有效治疗方法，以往研究结果提示，通过人工肝干预治疗，肝功能是可能逆转的，可以提高患者预后存活率达70%以上^[12]。PE是最早应用、比较广泛的非生物型人工肝治疗模式，是将患者的全血通过模型血浆分离器分离出血细胞和血浆，将分离出的患者血浆丢弃，将新鲜冰冻的血浆和血细胞重新混合回输患者体内的方法，可以清除有害物质、炎性因子和免疫复合物等，临床效果显著^[13]。但血浆置换需要大量的血浆，临床上血源比较紧张的时候限制了其应用^[14]。DPMAS是通过吸附的原理去除致病因子、炎性介质等有害大、中、小分子。首先将患者血液使用模型血浆分离器分离出血细胞和血浆，将分离出的血浆引入BS330和HA330-II双重吸附器进行吸附的治疗模式。两种吸附剂联合应用能去除更多炎性介质、细胞因子、内毒素、胆红素等有害物质^[15]。本文研究发现，PE组、DPMAS组IL-17的浓度在治疗前后有显著性差异，相比较发现清除IL-17的效果DPMAS组优于PE组，与以往研究结果一致^[16-17]。

PE+DPMAS是PE和DPMAS的组合治疗模式，通过血浆置换(PE)结束后继续分离血浆进行双重吸附(DPMAS)治疗，可以节省管路和血浆分离器，本次研究发现，通过

PE+DPMAS联合治疗模式治疗前后IL-17的浓度变化明显,差异有统计学意义。PE+DPMAS治疗后的效果与PE、DPMAS相比均优于二者。说明组合型非生物型人工肝治疗模式清除IL-17效果最佳。既往研究发现,在IL-17促进肝损伤加重过程中,若选择更有效的PE+DPMAS治疗对肝功能的逆转有很大帮助,临床效果更优。

综上所述,IL-17是肝功能恶化过程中的介质之一,通过对比分析不同模式人工肝治疗过程中IL-17浓度变化,佐证了组合型人工肝在治疗ACLF过程中清除炎性介质的作用机制和优势。

参考文献

- [1] 陈佳佳,范林骁,李兰娟.《肝衰竭诊治指南(2018版)》指南解读[J].中国临床医生杂志,2020,48(11):1279-1282.
- [2] 刘政芳,黄伟,李芹.动态检测慢加急(亚急)性肝衰竭病人细胞因子的临床意义[J].安徽医药,2017,21(2):263-266
- [3] 李伟伟,耿晓松,侯丽娟,等.Th细胞及其相关因子在自身免疫性肝炎患者的表达及意义[J].肝脏,2018,23(5):407-410.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):5-16.
- [5] 刘泽宇,夏书月,高鸿美.Th17细胞调控哮喘患者体内炎症反应的研究[J].中国医药指南,2013,11(14):18-19.
- [6] 毛静芳.RSV毛细支气管炎患儿外周血CD₄⁺CD₂₅⁺调节性T细胞与Th17细胞功能变化及意义[J].中国医药指南,2012,10(11):541-542.
- [7] Yasumi Y,Takikawa Y,Endo R,et al.Interleukin-17 as a new marker of severity of acute hepatic injury[J].Hepatol Res,2007,37(4):248-254.
- [8] 陈智,朱海红,杨英.细胞因子风暴与肝衰竭[J].临床肝胆病杂志,2014,30(10):981-983.
- [9] 汤艳丽,陈瑜,马雄,等.白介素17在脂多糖诱导小鼠急性肝损伤中的作用[J].内科理论与实践,2016,11(2):91-94.
- [10] 李伟伟,耿晓松,侯丽娟,等.Th17细胞及其相关因子在自身免疫性肝炎患者的表达及意义[J].肝脏,2018,23(5):407-410.
- [11] 徐开菊,周巧灵,杨仁国.Th17及相关细胞因子在肝炎肝硬化患者中的表达变化研究[J].中国医药科学,2019,9(3):33-35.
- [12] 郑晓君,严敬,向海鸿,等.人工肝不同模式治疗肝衰竭疗效分析[J].广东医学,2018,39(5):730-736.
- [13] 郑晓君,严敬,龚文兰,龙林,等.人工肝不同模式治疗肝衰竭疗效分析[J].广东医学,2018,39(5):730-733.
- [14] 杨博,李肖甫.血液病患者过敏性输血反应与过敏史关系研究[J].中国输血杂志,2017,36(12):1360-1362.
- [15] 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.
- [16] 常莉,周平,冯璇璘.双重血浆分子吸附系统对急性肝功能衰竭患者炎症细胞因子及趋化因子影响研究[J].创伤与急危重病医学,2018,6(4):211-216.
- [17] 唐娟,邓薇,唐静,等.双重血浆分子吸附系统对慢加急性肝衰竭患者血清炎症因子、肝功能及免疫功能的影响[J].疑难病杂志,2017,6(9):903-910.

(上接30页)

因脑电图检查操作简单、方便,且价格低廉,可将其作为临床脑梗死MCI患者的辅助方法,若有脑电图出现异常则需要早期预防,避免出现病情恶化。总之,需要对急性脑梗死CMI患者给予一定的关注,及时对认知功能障碍进行早期干预,能够让患者获得良好的预后。与此同时,可以通过日常生活中的饮食、运动等习惯来降低老年人脑梗死的发病率,并且也可建议老年人可以定期去医院体检,及时发现问题及时进行治疗。

参考文献

- [1] 高园,史艳妮,柳孟丽,等.急性脑卒中患者轻度认知功能障碍与脑电图变化的相关性及其临床分析[J].检验医学与临床,2020,17(8):1097-1100.
- [2] 吴贤丽,李先锋,吴育朗,等.脑白质疏松与认知功能障碍的关系研究[J].吉林医学,2019,40(8):1718-1720.
- [3] 孔朝红,赵一龙,任国平等.脑电图在轻度认知功能障碍中的诊断价值[J].脑与神经疾病杂志,2019,27(2):76-79.
- [4] 赵虹.老年急性脑梗死患者脑电图异常与癫痫发作的关系探讨[J].影像研究与医学应用,2020,4(21):216-217.
- [5] 计畅,杨云红,刘彬.影响老年脑小血管病患者发生认知功能障碍的危险因素分析[J].中国老年保健医学,2020,18(1):44-47.
- [6] 钟亚兰.试论急性脑梗死患者并发肺部感染的危险因素[J].全科口腔医学电子杂志,2020,7(4):126,128.
- [7] 徐惠.急性脑梗死合并肺部感染病原菌特点及影响因素分析[J].中国基层医药,2021,28(2):250-253.
- [8] 蔡珍飞,吴肖萍,曹丹.2017年台州地区急性脑梗死发生的流行特征[J].实用预防医学,2019,26(10):1247-1250.
- [9] 王璐,高晓平,宋娟,等.脑电仿生电刺激对脑梗死后认知功能障碍的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(1):6-10.
- [10] 余年,许雯雯,林兴建.丁苯酞治疗急性脑梗死患者轻度认知功能障碍的随访研究[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(16):1751-1755.
- [11] 李娟,崔莉红,冀玉婷.重复经颅磁刺激技术联合多奈哌齐治疗脑梗死后认知功能障碍的效果观察[J].实用临床医药杂志,2020,24(21):39-42.
- [12] 闫芸,赵傲楠,仇颖慧,等.阿尔茨海默病低频域脑电图定量分析[J].阿尔茨海默病及相关病,2020,3(3):215-220.
- [13] 龙霞.定量脑电图在阿尔茨海默病中的临床应用研究进展[J].现代医药卫生,2019,35(5):695-698.
- [14] 任伟伟,黄再萍,钟志良.血管性痴呆与阿尔茨海默病脑电图比较[J].现代电生理学杂志,2020,27(4):216-219.
- [15] 袁斌.急性脑梗死早期神经功能恶化患者的脑电图变化及其临床意义[J].中国实用医刊,2020,47(15):22-25.