

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.09.026

血浆置换联合血液灌流胆红素吸附对慢性重型乙型病毒性肝炎患者血清生化指标的影响*

王眉 党璇 党娥 牡丹 王晓莹[△]

(空军军医大学第一附属医院西京医院输血科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨血浆置换联合血液灌流胆红素吸附对慢性重型乙型病毒性肝炎患者血清生化指标的影响。**方法:**选取研究对象为我院 2018 年 5 月~2019 年 5 月收治的 80 例慢性重型乙型病毒性肝炎患者,采用随机数表法分为对照组(给予血浆置换术治疗)和研究组(给予血浆置换联合血液灌流胆红素吸附治疗)各 40 例,观察两组治疗前后血清生化指标包括肝功能指标[血清谷草转氨酶(serum aspartate aminotransferase, GOT)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, GPT)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血浆白蛋白(plasma albumin, Alb)、总胆红素(total bilirubin, TBiL)及球蛋白(globulin, GLO)]、血清炎症因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-18、IL-8、IL-10)、T 细胞亚群[CD4⁺、CD8⁺]及 HBV-DNA 载量。统计两组治疗后血浆用量及治疗时间、临床疗效及不良反应发生改善情况。**结果:**治疗后,研究组治疗效果明显优于对照组(92.5% vs 72.5%, $P < 0.05$);两组 TBA、AST、ALT、TBiL、GLO、TNF- α 、IL-6、IL-18 及 IL-8 水平, CD8⁺ 含量及 HBV-DNA 载量均有所下降,而 Alb、IL-10 水平及 CD4⁺ 含量均上升($P < 0.05$),其中研究组上述指标的变化优于对照组($P < 0.05$)。在治疗过程中,研究组血浆用量明显低于对照组($P < 0.05$);两组治疗时间比较无差异($P > 0.05$)。研究组不良反应发生率显著低于对照组(7.50% vs 27.50%, $P < 0.05$)。**结论:**血浆置换联合血液灌流胆红素吸附在慢性重型乙型病毒性肝炎患者效果明显优于与血浆置换,可调节血清生化指标,安全性高。

关键词:血浆置换;血液灌流胆红素吸附;慢性重型乙型病毒性肝炎;血清生化指标

中图分类号:R512.62;R459.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)09-1719-05

Effect of Plasma Exchange Combined with Hemoperfusion Bilirubin Adsorption on Serum Biochemical Indexes in Patients with Chronic Severe Hepatitis B*

WANG Mei, DANG Xuan, DANG E, DU Dan, WANG Xiao-ying[△]

(Department of Blood Transfusion, Xijing Hospital, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of plasma exchange combined with blood perfusion bilirubin adsorption on serum biochemical indexes in patients with chronic severe hepatitis B. **Methods:** The research subjects were 80 patients with chronic severe hepatitis B, who were admitted to First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from May 2018 to May 2019, and they were randomly divided into control group (n=40, given plasma exchange therapy) and research group (n=40, plasma exchange combined with blood perfusion bilirubin adsorption treatment). The serum biochemical indicators of the two groups of patients before and after treatment were observed, including liver function indicators (GOT, GPT, TBA, AST, ALT, Alb, TBiL and GLO), serum inflammatory factors (TNF- α , IL-6, IL-18, IL-8, IL-10), T cell subsets [CD4⁺, CD8⁺] and HBV-DNA load. The plasma dosage and treatment time, clinical efficacy and improvement of adverse reactions after treatment were statistically analysed in the two groups. **Results:** After treatment, the treatment effect of the study group was significantly better than that of the control group (92.5% vs 72.5%, $P < 0.05$). The levels of TBA, AST, ALT, TBiL, GLO, TNF- α , IL-6, IL-18 and IL-8, CD8⁺ content and HBV-DNA load in the two groups decreased, while the levels of Alb, IL-10 and the content of CD4⁺ increased ($P < 0.05$), and the above indicators in the study group were better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment process, the plasma consumption of the study group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the treatment time between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group (7.50% vs 27.50%, $P < 0.05$). **Conclusion:** The effect of

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2016JZ7529)

作者简介:王眉(1991-),女,本科,技师,研究方向:输血,电话:13259838759, E-mail:meiwww888@163.com

[△] 通讯作者:王晓莹(1989-),女,本科,技师,研究方向:输血,电话:13259002761, E-mail:398702711@qq.com

(收稿日期:2020-08-25 接受日期:2020-09-20)

plasma exchange combined with blood perfusion bilirubin adsorption in the patients with chronic severe hepatitis B was significantly better than plasma exchange, which can adjust serum biochemical indexes, with high safety.

Key words: Plasma exchange; Blood perfusion bilirubin adsorption; Chronic severe hepatitis B; Serum biochemical indicators

Chinese Library Classification(CLC): R512.62; R459.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)09-1719-05

前言

病毒性乙肝中最为严重的一种是重型病毒性肝炎,约占全部肝炎的0.2%~0.5%^[1],全球每年约有200万人死于慢性重型乙型肝炎诱发的肝功能衰竭,治疗措施在不断进步,但诱发的急性肝衰竭患者病死率仍高达90%^[2]。由于该病进展快,在短时间内可诱导肝细胞大片或亚大片坏死,严重损伤肝功能,若未给予及时有效的治疗可诱发感染、出血等各种并发症,而导致患者死亡。目前,非生物型人工肝是临床上治疗慢性重型乙型肝炎最为重要的辅助手段之一,血浆胆红素吸附、血液灌流、白蛋白透析、血液透析及血浆置换等均为非生物型人工肝的应用方式^[3,4],其中血浆置换具有快速补充凝血因子,降低血中炎性介质及胆红素作用等,可有效稳定血流动力学,改善肝性脑病症状、促使门静脉高压降低及临时替代已衰竭的肝功能等优势,但血浆置换具有一定的局限性,为降低其应用局限性。本研究探讨血浆置换联合血液灌流胆红素吸附对慢性重型乙型肝炎患者血清生化指标的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2017年10月~2019年12月收治的80例慢性重型乙型肝炎患者,随机将其分为对照组和研究组,各40例。对照组:男性31例,女性9例;年龄21~79岁,平均年龄(43.11±7.52)岁;重型肝炎早期18例,中期14例,晚期8例。观察组40例,男性32例,女性8例;年龄22~79岁,平均年龄(44.23±6.97)岁;重型肝炎早期17例,中期16例,晚期7例。两组一般资料比较无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《病毒性肝炎防治方案》中慢性重型乙型肝炎的诊断标准,并经肝功能检测及影像学检查确诊的患者;(2)临床资料完整;(3)患者及家属知情同意并签署知情同意书;(4)乙型肝炎表面抗原阳性,且均在半年以上。排除标准:(1)伴有肝脓肿或肝占位病变者;(2)伴有腹水、黄疸等其他重要器官损伤者;(3)合并肝癌者;(4)伴有精神或认知功能障碍,依从性较差者;(5)急性出血患者;(6)伴有肝包虫病变或肝海绵状血管瘤。

1.3 方法

患者入院后均给予降酶护肝、促胆代谢、营养补液以及抗氧化和抗感染等常规治疗,有出血情况者可根据情况予以止血或内镜治疗。

对照组入院完善相关检查后,现给予常规治疗如调节免疫、维持水电解质平衡、营养供给、抗感染,补充人血清白蛋白,防治肝性脑病及腹腔积液等并发症发生情况。同时给予血浆置

换治疗,使用德国贝朗Diapact血液净化机、配套管路和MicroPES膜式血浆分离器,为预防过敏先给予静脉注射地塞米松(辰欣药业股份有限公司;规格:1 mL:5 mg/支;国药准字:H37021969)5 mg。治疗前在恒温治疗室且在心电监护下行股静脉插管建立体外循环,保存血液泵流速80~120 mL/min,浆泵速度/血液泵流速25%~30%之间,单次术中血浆置换量3000 mL。观察组给予血液灌流胆红素吸附治疗,采用阴离子吸附柱AR-350(廊坊市爱尔血液净化器材厂),以3000 mL/次的血浆吸附量,术后根据对照组的方法给予血浆置换治疗,然而需减少单次置换血浆量至1200 mL。患者2~3次/周,治疗2~5次,病情稳定后可停止;在整个治疗过程中需时刻监测患者各项生命指征。

1.4 观察指标

观察两组治疗前后血清生化指标包括肝功能指标:GOT、GPT、TBA、AST、ALT、Alb、TBiL及GLO;血清炎性因子:TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-8、IL-10;T细胞亚群:CD4⁺、CD8⁺及HBV-DNA载量。分别抽取患者肘静脉血3~5 mL,离心后保存血清,GOT、GPT、AST、ALT、Alb、TBiL、GLO水平采用全自动生化分析仪(日立7020,日本日立公司)检测;IL-6、IL-18、IL-8、IL-10及TNF- α 水平采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测;CD4⁺、CD8⁺水平采用流式细胞术检测;HBV-DNA载量采用实时荧光聚合酶链式反应检测。统计两组治疗后血浆用量及治疗时间、临床疗效及不良反应发生改善情况。临床疗效:显效:临床症状如腹胀、纳差及乏力改善明显,并发症均好转,TBiL>60%;有效:临床症状缓解明显,并发症均好转,TBiL>30%~50%;无效:临床症状及体征未缓解或改善明显,TBiL无变化或升高,总有效率=显效率+有效率。不良反应:统计在治疗过程中出现的不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0。以 $\bar{x}\pm s$ 表示肝功能指标及血清炎症因子水平等计量资料,对比用t检验;以率(%)表示临床疗效等计数资料,采用 χ^2 检验进行比较, $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 两组疗效对比

治疗后,研究组治疗果明显优于对照组(92.5% vs 72.5%),差异显著($P<0.05$),见表1。

2.2 两组肝功能比较

治疗前,两组TBA、AST、ALT、Alb、TBiL及GLO水平比较无差异不显($P>0.05$);治疗后,两组TBA、AST、ALT、TBiL及GLO水平均有所下降,而Alb上升($P<0.05$);其中研究组各指标的变化优于对照组($P<0.05$),表2。

2.3 两组血清炎症因子比较

治疗前,两组TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-8、IL-10水平比较无差

异($P>0.05$); 治疗后, 两组 TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-8 水平均有 对照组($P<0.05$), 见表 3。
所下降, 而 IL-10 水平升高($P<0.05$); 其中研究组变化均优于

表 1 两组疗效对比(例, %)

Table 1 Comparison of efficacy between two groups (n, %)

Groups	n	Marked effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Study group	40	23	14	3	37(92.5)*
Control group	40	13	16	11	29(72.5)

Note: * $P<0.05$ compared with the control group.

表 2 两组肝功能对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of liver function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	TBA($\mu\text{mol/L}$)	AST(mol/L)	ALT(U/L)	Alb(g/L)	TBiL($\mu\text{mol/L}$)	GLO(g/L)
Study group	40	Before treatment	179.37 \pm 16.53	229.93 \pm 18.83	329.83 \pm 27.29	25.43 \pm 5.39	441.09 \pm 19.83	33.01 \pm 6.57
		After treatment	120.97 \pm 21.28**	19.73 \pm 2.19**	112.93 \pm 18.37**	29.43 \pm 5.01**	203.92 \pm 11.04**	21.03 \pm 2.38**
Control group	40	Before treatment	176.07 \pm 18.76	237.69 \pm 18.65	335.94 \pm 23.24	25.17 \pm 1.05	435.98 \pm 20.19	33.32 \pm 7.24
		After treatment	97.65 \pm 14.39#	76.54 \pm 18.73#	130.98 \pm 24.01#	26.91 \pm 3.54#	195.48 \pm 19.73#	23.08 \pm 3.01#

Note: * $P<0.05$ compared with control group, # $P<0.05$ compared with before treatment.

表 3 两组血清炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	TNF- α (pg/mL)	IL-18(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-10(ng/mL)
Study group	40	Before treatment	79.23 \pm 37.24	156.47 \pm 17.89	239.61 \pm 87.57	139.76 \pm 23.29	62.98 \pm 8.73
		After treatment	25.21 \pm 21.11**	89.62 \pm 14.53**	109.38 \pm 54.77**	63.29 \pm 7.93**	157.98 \pm 27.63**
Control group	40	Before treatment	80.11 \pm 37.85	151.43 \pm 20.13	226.89 \pm 81.42	140.72 \pm 19.75	61.87 \pm 7.76
		After treatment	49.68 \pm 27.59#	112.34 \pm 10.41#	167.94 \pm 61.01#	88.76 \pm 9.75#	108.79 \pm 9.76#

2.4 两组 T 细胞亚群及 HBV-DNA 载量比较

治疗前, 两组 CD4⁺、CD8⁺ 含量及 HBV-DNA 载量比较无 差异($P>0.05$); 治疗后 2 两组 CD8⁺ 含量及 HBV-DNA 载量均

有所下降, 而 CD4⁺ 含量升高($P<0.05$); 其中研究组均优于对 照组($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组 T 细胞亚群及 HBV-DNA 载量对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of T cell subsets and HBV-DNA load between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	HBV-DNA Load (Log Copy/mL)
Study group	40	Before treatment	28.37 \pm 5.73	36.02 \pm 7.65	7.13 \pm 2.19
		After treatment	38.97 \pm 9.76**	26.01 \pm 5.43**	2.71 \pm 0.23**
Control group	40	Before treatment	27.99 \pm 5.62	35.79 \pm 7.93	7.17 \pm 2.08
		After treatment	37.08 \pm 0.81#	28.63 \pm 4.57#	3.31 \pm 0.32#

2.5 两组血浆用量及治疗时间对比

在治疗过程中, 研究组血浆用量明显低于对照组($P<0.05$);

两组治疗时间比较无差异($P>0.05$), 见表 5。

表 5 两组血浆用量及治疗时间对比($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of plasma dosage and treatment time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Plasma dosage (mL)	Treatment time (h)
Study group	1103.09 \pm 201.28*	3.01 \pm 0.32
Control group	2897.65 \pm 238.76	2.93 \pm 0.21

2.6 两组不良反应发生率对比

研究组出现 1 例血压下降、1 例皮疹及 1 例口周麻木, 总不良反应发生率为 7.50 % (3/40); 对照组出现 4 例血压下降、3 例皮疹及 4 例口周麻木, 总不良反应发生率为 27.50 % (11/40); 两组患者总不良反应发生率有差异学显著 ($\chi^2=5.541$, $P=0.037$, $P<0.05$)。

3 讨论

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒感染诱发的慢性肝脏病变, 以黄疸、发热、恶心、乏力等为主要临床症状, 部分感染患者为无症状病毒携带者, 小部分患者可迁延转化为肝硬化甚者可发展为肝癌, 病情严重者可迅速进展为重症乙型病毒性肝炎^[5,6]。重型乙型病毒性肝炎的主要病理特点为大量肝细胞坏死, 可诱发肝衰竭, 是肝病患者死亡的主要原因之一。目前尚无特效疗法, 常采用内科综合治疗如抗感染及病毒、保护肝细胞、退黄、促进肝细胞生长、营养支持及预防并发症等, 同时结合非生物性人工肝治疗^[7]。如今非生物性人工肝治疗技术已相当成熟, 且价格便宜, 已得到国内外诸多学者的广泛关注^[8]。其中血浆置换是非生物性人工肝治疗方法中的一种, 是将血液中的大分子物质去除, 将血液循环中的毒性物质采用血浆分离技术进行清除, 其可有效清除机体内蓄积的有害物质, 有助于患者康复^[9]。但是治疗过程中需要大量血浆, 不仅增加了患者的治疗成本, 也容易发生血液传播性疾病, 且不良反应较多。血液灌流胆红素吸附是一种人工肝支持系统, 可特异性的降低血浆胆红素水平, 该技术术中采用一次性阴离子树脂血浆吸附柱, 其吸附剂为苯乙烯系大孔阴离子树脂, 具有机械性腔, 吸附容量大, 可强效清除血清蛋白与脂溶性物质紧密结合的物质, 能有效吸附有机阴离子和胆红素, 且部分可代替肝脏功能, 有利于稳定内环境^[10]。单独使用时具有较差的生物相容性, 会减少血小板和引起溶血反应, 且其管路会消化有益活性物质如生长激素、纤维蛋白原等, 同时不会改善凝血功能, 术中采用抗凝措施亦会增加出血风险, 限制了其在慢性重型乙型病毒性肝炎患者中的使用频率。

本研究结果显示, 治疗后研究组治疗效果明显优于对照组, 这与刘凤华^[11]等的研究结果相似, 提示血浆置换联合血液灌流胆红素吸附可有效改善慢性重型乙型病毒性肝炎患者的临床症状, 提高临床疗效。在临床中评估肝功能的指标主要包括 TBA、AST、ALT、Alb、TBil 及 GLO 等, 其中 AST、ALT 主要用于评价肝细胞受损严重程度^[12], TBil 主要用于评价肝脏解毒、分泌及排泄功能^[13]; TBA 由肝细胞合成, 参与调节机体胆汁酸代谢, 其水平可反应肝损伤程度; Alb 全部由肝脏合成, 若肝脏出现炎症活动时, 肝细胞数量会随之下降, Alb 水平也随之降低, 其水平可反应肝细胞数量; GLO 是多种蛋白混合物, 其水平在一定程度上可反应肝组织病理情况^[14]。汪清海^[15]等通过的研究提示, 采用胆红素吸附治疗慢性重型乙型肝炎患者, TBil、DBil、TBA 均下降, Alb 呈轻度下降; 汪艳^[16]等通过的研究提示, 血浆置换可有效改善慢性重型乙型肝炎患者的肝功, 但未对肝组织病理情况进行深入研究。唐碧波^[17]等的研究则提示, 血浆置换联合血浆灌流可有效改善肝衰竭患者肝功能。本研究中不仅对肝功能 TBA、AST、ALT、TBil 指标进行观察, 而

且观察了 GLO 水平, 结果显示, 治疗后, 研究组 TBA、AST、ALT、TBil 及 GLO 水平明显低于对照组, 而 Alb 高于对照组, 提示血浆置换联合血液灌流胆红素吸附可有效改善和恢复慢性重型乙型病毒性肝炎肝功能。

TNF- α 是体内重要的细胞因子, 可造成中性粒细胞聚集, 能够刺激 β 细胞及 T 细胞等体内免疫细胞, 且可与肝细胞成分发生反应, 进而损伤肝功能^[18,19]。IL-6 是体内重要的致炎性细胞因子, 对多种急性期反应蛋白的合成均具有调节作用, 且参与慢性肝病患者免疫调节因子, 在急、慢性肝损伤早期呈高水平表达。健康人外周血清中 IL-6 水平极低, 且 <5 kU/L, IL-6 在大部分静息细胞中并不存在, 但机体内若出现感染或其他因素刺激, 可激活单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞, 促使 IL-6 合成, 增加释放量, 反过来促进激活的 T 细胞增殖, 可促使未成熟的胸腺细胞分化为成熟的 T 淋巴细胞, 可随细胞内病毒具有清除作用, 同时可增加肝脏炎症反应, 加重损伤肝细胞。在肝炎、肝硬化肝炎的急性期患者血清 IL-6 的水平均明显高于健康人, 且在病情严重死亡者中呈高表达^[20-22]。IL-18 是一种重要促炎因子, 由活化的单核巨噬细胞分泌, 可诱导 Fas 配体与炎性介质介导的细胞毒效应, 且在自身免疫性疾病、肿瘤及感染等发病中起到主导作用^[23]。IL-8 能趋化和激活中性粒细胞, 在炎症部位聚集活化, 参与组织损伤与修复, 在机体内多种炎症疾病如抗病毒、抗感染等中发挥重要作用^[24]。IL-10 是体内重要的抗炎性细胞因子, 其具有降低患者细胞免疫功能, 可促进 T_{eg} 的增殖及活化, 可促使机体对外来病原的耐受, 致使乙肝病毒持续存在。Wong^[25]等的研究提示, 单核巨噬细胞和 kupffer 细胞在慢性重型乙型病毒性肝炎患者体内可不断增生, 可增加 TNF- α 、IL-6 等分泌水平, 释放级联反应, 加速系统性炎症反应综合征, 不仅加重肝衰竭, 而且会诱发多器官功能障碍综合征。贺碧英^[27]等的研究也证实, 血浆置换可改善慢性重型乙型肝炎患者的血清炎性介质; 王朝旭^[28]等通过的研究则提示, 血浆置换联合胆红素吸附可有效改善慢性重型乙型肝炎患者的血清炎症因子, 且效果优于单独使用血浆置换。本研究结果显示, 治疗后, 研究组 TNF- α 、IL-6、IL-18、IL-8 水平均低于对照组, 而 IL-10 水平高于对照组, 与前人研究结果一致, 提示血浆置换联合血液灌流胆红素吸附可有效降低慢性重型乙型病毒性肝炎患者血清炎症因子水平, 有利于患者康复。

朱翔^[29]等研究提示, 在乙型病毒性肝炎患者中外周血 T 细胞亚群及 HBV-DNA 载量均高于健康人, 提示外周血 T 细胞亚群及 HBV-DNA 载量可作为评价乙型病毒性肝炎患者疗效评价标准。Boni^[30]等研究提示, 乙型病毒性肝炎患者体内 CD8 和 CD4T 细胞免疫反应较低与血清中 HBV 载量相关, 说明 HBV 载量可影响 T 细胞免疫功能。在临床中关于慢性重型乙型病毒性肝炎患者采用血浆置换联合血液灌流胆红素吸附治疗对患者 T 细胞亚群及 HBV-DNA 载量的相关研究较少。本研究结果显示, 治疗后, 研究组 CD8⁺ 含量及 HBV-DNA 载量均低于对照组, 而 CD4⁺ 含量高于对照组, 提示血浆置换联合血液灌流胆红素吸附可有效调节慢性重型乙型病毒性肝炎患者 T 细胞亚群, 降低 HBV-DNA 载量。在临床上血浆置换是常用的人工肝技术, 其对慢性重型乙型病毒性肝炎患者的效果是明确的, 然而, 其在治疗过程中需使用大量新鲜血浆, 若血浆不充足则不

能开展该技术。本研究结果显示,在治疗过程中,研究组血浆用量明显低于对照组;两组治疗时间比较无差异,提示血浆置换联合血液灌流胆红素吸附可有效减少慢性重型乙型肝炎患者血浆用量,有效解决了目前血浆短缺的问题,且不增加治疗时间。

综上所述,血浆置换联合血液灌流胆红素吸附治疗慢性重型乙型肝炎患者效果确切,可有效改善肝功能,调节血清炎症因子、T细胞亚群及HBV-DNA载量,临床中可降低血浆使用量,且安全性高。

参考文献(References)

- [1] Zhu B, Liu J, Fu Y, et al. Spatio-Temporal Epidemiology of Viral Hepatitis in China (2003-2015): Implications for Prevention and Control Policies[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(4): e661
- [2] Rozga J, Malkowski P. Artificial liver support: quo vadis? [J]. *Ann Transplant*, 2010, 15(4): 92-101
- [3] 何小凤,罗玲,袁春兰,等.两种人工肝方法治疗重型乙型肝炎的近期疗效对比分析[J].*重庆医学*, 2017, 46(18): 2475-2477, 2480
- [4] 李守娟,王丽,胡朝霞,等.人工肝联合凉血解毒化瘀方治疗重型乙型肝炎疗效观察[J].*湖南中医药大学学报*, 2016, 36(6): 20-23
- [5] Herishanu Y, Katchman H, Polliack A. Severe hepatitis B virus reactivation related to ibrutinib monotherapy[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(4): 689-690
- [6] Zhang Y, Shi Y, Wu R, et al. Primary biliary cholangitis is more severe in previous hepatitis B virus infection patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(6): 682-686
- [7] Yang L, Wu T, Li J, et al. Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B (COSSH). Artificial liver treatment improves survival in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A case-control matched analysis[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(6): 656-670
- [8] Yang YT, Wang LL, Yan LT, et al. Platelet count is closely associated with the severity of liver injury in patients with chronic hepatitis B virus infection: A cross-sectional study [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 243-250
- [9] Ohkubo A, Okado T. Selective plasma exchange [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(5): 657-660
- [10] Su R, Rao Y, Shen X, et al. Preparation and Adsorption Properties of Novel Porous Microspheres with Different Concentrations of Bilirubin[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(2): 104-110
- [11] 刘风华,贺玉凯,李庆方,等.不同人工肝方法治疗乙型肝炎肝衰竭的疗效对比分析[J].*世界华人消化杂志*, 2013, 21(19): 1871-1876
- [12] 李学冬.扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎对患者肝功能、树突状细胞、门脉系统的影响及肝脏炎症和纤维化程度评价[J].*河北医药*, 2016, 38(13): 2041-2044
- [13] 王延伟,俞晓芳,张如棉,等.肝炎肝硬化患者相关理化指标特征及意义[J].*世界中医药*, 2015, 10(3): 359-362
- [14] 唐伟萍,钟楠,陈志未,等.噬血细胞综合征患者肝功能损害的临床特点分析[J].*中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1297-1304
- [15] 汪清海,罗开忠,田沂.胆红素吸附治疗慢性重型乙型肝炎的效果及安全性评估[J].*临床肝胆病杂志*, 2016, 32(7): 1296-1299
- [16] 汪艳,陈乐.血浆置换治疗慢性重型乙型肝炎的疗效及其影响因素[J].*新乡医学院学报*, 2016, 33(11): 993-995
- [17] 唐碧波,戴丽星,胡东辉,等.血浆置换与血浆灌流联合治疗肝衰竭的疗效及对炎症因子及肝功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(25): 4904-4907
- [18] 韩旭,徐骏权,王宝来,等.细胞因子(IL-6、IL-10、TNF- α)在华支睾吸虫病肝功能损伤中作用的研究[J].*中国微生态学杂志*, 2015, 27(3): 263-265, 271
- [19] Filliol A, Piquet-Pellorce C, Raguénès-Nicol C, et al. RIPK1 protects hepatocytes from Kupffer cells-mediated TNF-induced apoptosis in mouse models of PAMP-induced hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(6): 1205-1213
- [20] 谢梅,王芳.丙型肝炎患者血清IL-6和IL-12水平与疾病进展的相关性分析[J].*空军医学杂志*, 2018, 34(4): 258-261
- [21] Yang Z, Peng Y, Yang S. MicroRNA-146a regulates the transformation from liver fibrosis to cirrhosis in patients with hepatitis B via interleukin-6[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(6): 4670-4676
- [22] Mou H, Wu S, Zhao G, Wang J. Changes of Th17/Treg ratio in the transition of chronic hepatitis B to liver cirrhosis and correlations with liver function and inflammation [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2963-2968
- [23] 陈育义,吴家辉,郑宗志.慢性乙型肝炎患者血清及肝组织中IL-18和TNF- α 的表达及临床意义 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2016, 26(6): 341-343
- [24] 王德麟,汪晓莺.CXC亚族趋化因子白细胞介素-8在乙型肝炎病毒性肝炎发病过程中的作用机制研究 [J]. *南通大学学报(医学版)*, 2015, (3): 220-221, 222
- [25] Ennaifer R, Cheikh M, Romdhane H, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in a patient with chronic hepatitis C during treatment with Peg interferon alfa-2a and ribavirin [J]. *Tunis Med*, 2014, 92(1): 42-43
- [26] Wong GL, Chan HL, Lo AO, et al. Serum hepatitis B surface antigen kinetics in severe reactivation of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B patients receiving nucleoside/nucleotide analogues[J]. *Antivir Ther*, 2013, 18(8): 979-986
- [27] 贺碧英,龚作炯.血浆置换治疗在慢性重型乙型肝炎中的疗效探讨[J].*中国血液净化*, 2015, 14(7): 429-432
- [28] 王朝旭,李叶宁,王文龙,等.血浆置换联合胆红素吸附治疗慢加亚急性肝衰竭患者疗效及血清细胞因子水平变化[J].*实用肝脏病杂志*, 2017, 20(4): 492-493
- [29] 朱翔,韩凌飞,杨燕,等.病毒性肝炎患者外周血T细胞亚群与病毒载量、胃蛋白酶原水平及胃黏膜病变程度的相关研究[J].*中国免疫学杂志*, 2020, 36(1): 84-89
- [30] Boni C, Fiscaro P, Valdatta C, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection[J]. *J Virol*, 2007, 81(8): 4215-4225