



Supported by the National Fund for  
Academic Publication in Science and Technology  
国家科学技术学术著作出版基金资助出版

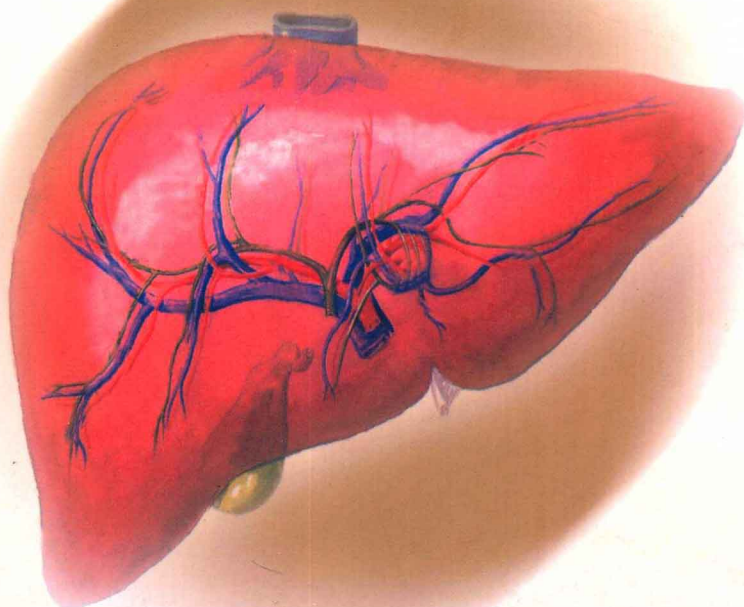
A  
R  
T  
I  
F  
I  
C  
I  
A  
L  
L  
I  
V  
E  
R

# 人工肝脏

---

## ARTIFICIAL LIVER

· 李兰娟 主编 ·



浙江大学出版社



Supported by the National Fund for  
Academic Publication in Science and Technology  
国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 人工肝脏

*ARTIFICIAL LIVER*

李兰娟 主编



浙江大学出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

人工肝脏 /李兰娟主编. —杭州:浙江大学出版社,  
2001.4

国家科学技术学术著作出版基金资助出版  
ISBN 7-308-02648-5

I.人... II.李... III.人工肝-研究  
IV.R318.14

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 13058 号

出版发行 浙江大学出版社  
(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310027)  
(E-mail: zupress@mail. hz. zj. cn)  
(网址: <http://www.zjupress.com>)

责任编辑 陈晓嘉

排 版 浙江大学出版社电脑排版中心

印 刷 浙江印刷集团公司

开 本 889mm×1194mm 1/16

印 张 21.75

字 数 523 千字

版 印 次 2001 年 4 月第 1 版 2001 年 4 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 7-308-02648-5/R·086

定 价 50.00 元

人又肝旺攻克

奎型肝火火

壬子年

九月廿二

二〇〇〇年  
九月

造福患者  
发展人工肝  
造

王宝恩

2000年九月

# 序

肝脏是人体主要的物质代谢器官,肝病是人类常见的多发病。在我国,病毒性肝炎的发病率相当高,其中以乙型肝炎的危害最为严重。随着高新技术在肝病治疗领域的发展与应用,医患双方对慢性肝病、重型肝炎的治疗有了新的希望。

浙江大学医学院附属第一医院李兰娟主任医师为攻克重型肝炎病死率高达80%的国际性难题,自1986年起历经15年的艰苦攻关,创建了人工肝脏支持系统(ALSS)并用于治疗重型肝炎,取得重大突破。她创建了一套完整的ALSS技术规范 and 治疗方法;探索并确定了ALSS治疗过程中的压力、温度、速度和有效置换量;攻克了应用ALSS治疗过程中易出血、低血压、灌流凝固等技术难关;探明了ALSS治疗的适应证和禁忌证,并将其成功地应用于肝移植围手术期,为肝移植创造了时机和条件。迄今为止,ALSS已在临床上成功治疗重型肝炎数百例。实践表明,ALSS能有效地清除重型肝炎患者体内积蓄的内毒素、胆红素和引起肝性脑病的各种有毒物质,补充蛋白质、凝血因子等必需物质,暂时替代肝脏的部分解毒、代谢、合成功能,明显地改善临床症状,极大地降低病死率:急性、亚急性重型肝炎患者的病死率由80%降至20.6%,慢性肝炎由94.4%降至51.2%;开辟了重型肝炎治疗的新途径。该成果曾获1997年度浙江省科技进步一等奖,1998年度国家科技进步二等奖。李兰娟主任医师被评为国家级有突出贡献的中青年专家。

新世纪伊始,欣闻由李兰娟主任医师主编的专著《人工肝脏》即将付梓。应该说,这对国内从事人工肝脏研究的学者和医护人员是一件十分有意义的事。因为虽然自20世纪80年代,国内医学界即逐步开展了人工肝脏方面的研究,但至今还没有一本关于这些研究及进展的专著。李医师主编的这部著作既有坚实的理论基础又有精湛的专业知识,书中结合她自己的研究实践,分别阐述了目前人工肝脏的三种基本类型:非生物型人工肝脏、生物型人工肝脏与混合型人工肝脏的作用机理、临床应用实践及前景,并收集了其他一些国家在该领域中的最新研究进展和成果,内容相当丰富。相信这部著作,必将成为我国从事肝病临床工作的各级医师必备的参考书。

在此衷心祝贺国内首版《人工肝脏》专著的问世,感谢李兰娟主任医师等为临床医学作出的新贡献。

浙江大学医学院  
马亦林  
2001年2月

# 前言

肝炎是威胁人类健康的严重疾病,其中重型肝炎病情凶险,进展迅速,肝细胞在短期内大量坏死,并迅速导致肝功能衰竭,病死率甚高。国内外学者虽然对重型肝炎的诊治研究给予了高度重视,对其发病机理、临床诊断等方面的研究已取得显著成绩,但治疗上仍未有重大突破,病死率一直居高不下。

我们于1986年开始从重型肝炎的发病机理着手研究人工肝脏支持系统(ALSS),希望能有效地解决因肝细胞大量坏死、肝功能衰竭所致的高胆红素血症、内毒素血症、有毒物质的积蓄、氨基酸代谢障碍、白蛋白和凝血因子减少、病毒血症等问题,以达到改善病人内环境,阻断病毒、毒素加重肝细胞进一步坏死的恶性循环和纠正肝性脑病的目的,为肝细胞的再生创造条件,赢得时间,使病人能渡过危险的肝功能衰竭难关而获得生存。我们结合国内外的相关学科技术,经过反复探索研究,创建了一套ALSS技术规范 and 治疗方法。通过血液灌流的改进,有效地吸附、清除中分子有毒物质。我们应用血浆特异性吸附器直接吸附血浆胆红素;应用膜型血浆成分分离器进行血浆置换,并增加置换量以补充大量蛋白质和凝血因子等人体必需的物质;用持续滤过来纠正肝肾综合征的水、电解质紊乱。我们克服了重型肝炎病人应用ALSS治疗易出血、低血压等难点,针对肝功能衰竭的不同病情进行不同组合,以暂时替代肝脏的部分合成、解毒和代谢功能。千余次临床应用结果显示,ALSS每次治疗后,患者症状明显好转、乏力减轻、食欲增加、昏迷改善或转清;肝功能明显改善,血胆红素下降50%~60%,白蛋白上升,球蛋白下降,白球蛋白比例提高到正常范围;内毒素降至正常范围;蛋氨酸等芳香氨基酸降低,支链氨基酸与芳香氨基酸比例得以提高;乙肝病毒含量降低,从而降低了重型肝炎的病死率。我们还将ALSS应用于晚期肝病患者的肝移植围手术期,为肝移植创造了时机和条件。近年来,随着细胞培养技术的进步,生物型人工肝脏有了较大进展,出现了混合型人工肝脏,并开始应用于临床。由于ALSS安全、有效,国内外众多专家前来参观、进修,我们也已举办了多期全国ALSS技术学习班。目前ALSS技术已在全国各地推广应用,挽救了许多重型肝炎病人的生命。鉴于国内至今还缺少人工肝脏方面的专著,我们编写了这本书,希望能够从原理、结构、方法到临床应用的各个方面,全面、系统地介绍人工肝脏。为此,既参阅了国内外有关人工肝脏研究的大量文献,又结合了我们的研究成果和临床经验,力求通过这本书反映人工肝脏研究的新成就和发展趋势。其目的在于推动我国人工肝脏研究的迅速发展,为重型肝炎等肝功能衰竭患者提供有效的治疗方法,同时也希望有更多的学者加入到对人工肝脏理论和实践问题的研究中来。

本书分上下两篇共11章。上篇第1~7章,分别介绍人工肝脏的发展历史及现状,人工肝

脏的作用机理、非生物型人工肝脏,生物型人工肝脏和混合型人工肝脏的原理和操作,人工肝脏治疗过程中的并发症及防治,人工肝脏治疗期间的监护和处理;下篇第8~11章,分别介绍重型病毒性肝炎、肝硬化和其他原因导致的肝功能衰竭及肝脏移植围手术期中人工肝脏的应用。

本书在编写过程中得到了王季午教授、毛江森院士的鼓励和指导,得到了王宝恩教授、马亦林教授、干梦九教授、刘克洲教授等的支持。在本书出版之际,谨向他们表示衷心的感谢。

浙江大学医学院  
附属第一医院  
李兰娟  
2001年2月



# 目 录

## 上 篇

<b>1 人工肝脏概述</b>	(3)
1.1 人工肝脏的概念和分型	(3)
1.2 研究人工肝脏的必要性	(4)
1.3 人工肝脏的发展历史	(5)
1.4 国外人工肝脏研究的现状	(7)
1.5 国内人工肝脏研究的现状	(9)
1.6 展望	(11)
<b>2 人工肝脏作用机制</b>	(14)
2.1 人工肝脏与内毒素	(14)
2.2 人工肝脏与肝功能	(29)
2.3 人工肝脏与内环境	(40)
2.4 人工肝脏与氨基酸代谢	(47)
2.5 人工肝脏与有毒代谢产物	(58)
2.6 人工肝脏与细胞因子	(65)
<b>3 非生物型人工肝脏</b>	(79)
3.1 概述	(79)
3.2 血液透析	(80)
3.3 血液滤过	(93)
3.4 血液灌流	(103)
3.5 血浆置换与吸附	(111)
<b>4 生物型人工肝脏</b>	(124)
4.1 基本原理	(124)
4.2 肝细胞类型的选择及培养	(126)
4.3 生物反应器	(132)
4.4 人工肝脏的常用动物模型	(134)
4.5 临床应用及前景	(137)

<b>5 混合型人工肝脏</b>	(141)
5.1 基本原理	(141)
5.2 混合型人工肝脏的构建	(142)
5.3 混合型人工肝脏的动物实验	(144)
5.4 混合型人工肝脏的 I 期临床试验及应用前景	(144)
<b>6 人工肝脏治疗中的并发症及防治</b>	(147)
6.1 出血与灌流器凝血	(147)
6.2 低血压	(154)
6.3 继发感染	(156)
6.4 过敏反应	(159)
6.5 其他病症	(162)
<b>7 人工肝脏治疗与护理</b>	(168)
7.1 重型肝炎的人工肝脏治疗与护理	(168)
7.2 人工肝脏治疗期间病人的观察与护理	(177)

## 下 篇

<b>8 重型病毒性肝炎与人工肝脏</b>	(185)
8.1 重型病毒性肝炎的定义和分类	(185)
8.2 重型病毒性肝炎病原学	(187)
8.3 重型病毒性肝炎发病机制	(196)
8.4 重型病毒性肝炎临床表现及并发症	(202)
8.5 重型病毒性肝炎的内科综合治疗	(213)
8.6 人工肝脏治疗重型病毒性肝炎	(231)
<b>9 肝硬化与人工肝脏</b>	(240)
9.1 肝硬化的发病机制和临床表现	(240)
9.2 肝硬化的内科综合治疗	(250)
9.3 人工肝脏在肝硬化中的应用	(260)
<b>10 其他重型肝炎与人工肝脏</b>	(266)
10.1 重型药物性肝炎与人工肝脏	(266)
10.2 急性重型中毒性肝病与人工肝脏	(272)
10.3 重型酒精性肝病与人工肝脏	(279)
<b>11 肝脏移植与人工肝脏</b>	(292)
11.1 肝脏移植	(292)
11.2 人工肝脏在肝脏移植手术后的应用	(323)
11.3 肝脏移植展望	(330)

# 上 篇

---

- 1 人工肝脏概述
- 2 人工肝脏作用机制
- 3 非生物型人工肝脏
- 4 生物型人工肝脏
- 5 混合型人工肝脏
- 6 人工肝脏治疗中的并发症及防治
- 7 人工肝脏治疗与护理



# 1 人工肝脏概述

人工器官的研制和广泛应用是 20 世纪医学领域的重要进步。人工心肺如体外循环机、呼吸机的出现,创造了心脏外科的奇迹;而人工肾脏如血液透析的出现,则给急、慢性肾功能衰竭的治疗带来了新的契机。同样,在肝功能衰竭的治疗领域里也出现了人工肝脏 (artificial liver)。

## 1.1 人工肝脏的概念和分型

研究人工肝脏的出发点是:肝功能衰竭不但造成严重的全身性生理紊乱和毒性物质的积聚,还影响到肝细胞的功能及再生,形成恶性循环,因此有必要设计人工肝脏,即通过一个体外的机械或理化装置,担负起暂时辅助或完全代替严重病变肝脏的功能,清除各种有害物质,代偿肝脏的代谢功能,直至自体肝脏功能恢复或进行肝脏移植。由于肝脏功能复杂,到目前为止,人工肝脏还没有完全成功的定型装置,临床上也尚未达到一致公认的疗效,多数人工肝脏只能取代肝脏的部分功能,因此,人工肝脏又被称为人工肝脏支持系统 (artificial liver support system, ALSS),简称人工肝脏。

人工肝脏有以下三种主要类型:

(1)非生物型人工肝脏:指以清除各种毒素功能为主的装置,包括血液透析、血液滤过、血液/血浆灌流、血浆置换等。其中血浆置换既能清除毒性物质,又能补充生物活性物质。因此,非生物型人工肝脏也称为中间型人工肝脏。

(2)生物型人工肝脏:指将同种或异种生物的全肝、肝组织片、培养的肝细胞、肝细胞微粒、肝细胞酶等与生物合成材料结合、组装而成的体外装置,包括离体肝灌流、人-哺乳动物交叉循环、体外生物反应器(内含肝酶、肝细胞成分、肝组织片和人工培养的肝细胞等)。20 世纪 90 年代以后,生物型人工肝脏一般是专指以人工培养的肝细胞为基础构建的体外生物反应装置。

(3)混合型人工肝脏:指在体外循环中,将生物型人工肝脏与非生物型人工肝脏装置结合起来,代替肝脏的解毒、合成及生物转化等功能的综合装置。

国内外关于人工肝脏的概念和分型十分相似,但又不尽一致,尤其是在生物型人工肝脏和混合型人工肝脏的具体区分上。有些研究者将包含活性炭灌流的混合型人工肝脏称为生物型人工肝脏;而有些研究者则认为生物型人工肝脏也可称为混合型人工肝脏,因为它不是单纯由生物成分组成,而是将生物成分(肝细胞)置入人工合成半透膜,并借用传统透析装置来发挥肝

脏功能的。另外,少数研究者将肝细胞移植\*也归于人工肝脏范畴。

为与人工肝脏分型的一般习惯保持一致,本书关于人工肝脏的概念和分型仍将按照前述非生物型人工肝脏、生物型人工肝脏、混合型人工肝脏三种类型加以叙述。

## 1.2 研究人工肝脏的必要性

肝脏对维持全身器官的稳定运行发挥着至关重要的作用。病毒、药物、毒素所致的暴发性肝功能衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)极易引发多器官功能紊乱。急性肝功能衰竭患者常发展为肝性脑病,表现为认知功能障碍或神志改变。引起肝性脑病的确切原因尚不清楚,但已出现了多种论说,包括假性神经递质学说、氨基酸代谢不平衡学说、氨中毒学说等。急性肝功能衰竭可并发急性肾衰竭,引起严重的电解质和酸碱平衡紊乱,预后较差。随着肝脏合成功能的急剧下降,还可导致严重的凝血障碍。另外,由于肝脏蛋白和补体的合成障碍,急性肝功能衰竭患者多处于免疫抑制状态,易致败血症成为非常危险的并发症。

急性肝功能衰竭的常规内科治疗效果不一,但一般都不很理想。尽管监护技术和支持疗法不断进步,病死率仍达65%~90%,其中Ⅳ期肝性脑病患者的病死率高达90%~95%。

对经内科治疗病情仍恶化的肝病患者,要考虑进行紧急肝脏移植。目前,肝脏移植治疗急性肝功能衰竭的疗效确切,病死率可降至20%。然而由于供肝来源有限,技术难度甚大,致使约90%的患者因在等待肝脏移植期间发展为不可逆性脑部损伤或多器官衰竭而死亡。即使是接受了肝脏移植的患者,也可能因术前一般情况较差,同时合并有其他脏器的功能衰竭,使移植效果受到影响。

鉴于以上原因,有必要建立一种支持装置来维持急性肝功能衰竭患者病情的稳定,以降低患者在等待移植过程和移植后危险期中的死亡率。应用有效的人工肝脏能使患者的生命维持相对较长的时间,部分患者的病变肝脏可望通过肝细胞的再生而恢复。当然,研制人工肝脏的最终目的不仅是将其用于急性肝功能衰竭的抢救,而且还是为慢性肝病、肝癌和肝大块切除的患者提供体外的肝功能支持。

近年来,随着肝脏移植技术的快速发展,人工肝脏的研究不断深入并体现了它的必要性。从事肝脏移植的外科医生Friedman<sup>[1]</sup>总结了肝脏移植从20世纪90年代初期至90年代中后期的一些变化情况:期间,肝脏移植患者的生存率提高了5%以上(1990年为78.6%,1994年为83.9%),进行尸体肝脏移植的病例增加了46%(1990年为2690例,1995年为3926例);与此同时,等待肝脏移植的平均时间增加了465%(1990年为45d,1995年为254d),在等待移植过程中死亡的患者增加了2倍(1990年为318人,1996年为954人)。从这些数据中可见,研制具有较完善功能的人工肝脏对肝脏疾病的救治意义重大。

\* 肝细胞移植指将体外培养的肝细胞移植到患者的腹腔、脾脏、门脉系统或肝脏等部位。

## 1.3 人工肝脏的发展历史

1956年, Sorrention 证明了新鲜肝组织匀浆的解毒能力, 首次提出了“人工肝脏”的概念。从那时至今, 人工肝脏经历了近半个世纪的发展过程。追溯 20 世纪这一段历史, 大致可分为以下几个阶段。

### 1. 20 世纪 50~60 年代——人工肝脏研究的兴起

20 世纪 50 年代, 大多数的研究者认为引起肝性脑病的毒素是一种可透析分子, 因此, 早期的人工肝脏装置主要集中于代偿肝脏的解毒功能。一个经典的例子是: Kiley 等应用血液透析治疗肝性脑病患者, 结果有效地降低了血氨, 使患者意识恢复, 但患者的存活时间并没有因此而延长。1958 年, Schechter 等报道了用离子交换树脂 Dowex50-X8 直接血液灌流来治疗肝性脑病的病例。同一时期, Kimoto 发明了第一个具有复杂功能的混合型人工肝脏, 它由四只并联的交叉血透器与四只狗的肝循环相连, 并配有四台用于吸附氨和纠正酸碱平衡的离子交换树脂装置。该系统能使升高的血氨和胆红素降低, 一例Ⅳ期肝性脑病患者经 55 min 治疗之后, 奇迹般地苏醒过来。1964 年, Yatzidis 发明了活性炭血液灌流技术。

在上述研究进行的同时, 又出现了应用生物材料的人工肝脏装置。1958 年, Otto 等提出了离体肝脏的血液灌流方法; Eiseman 和 Abonna 对其进行了改进, 认为这是一种能迅速而有效地代替正常肝脏功能的方法。但有一些问题在当时是很难解决的, 如复杂的设备、免疫反应等。1959 年, Nose 介绍了将狗肝脏的肝组织匀浆、新鲜肝脏切片或肝组织的冰冻干颗粒置于生物反应器中, 透过凝胶型的半透膜进行灌流的装置。在数量有限的临床应用, 该装置能维持血糖浓度, 清除血清中过量的乳酸和氨, 这使它成为现代生物型人工肝脏的雏形。这种装置的最大难题是如何维持所采用的肝脏组织的活性。

综上所述, 这一阶段的人工肝脏装置形式多样, 出现了包括非生物型、生物型, 甚至混合型在内的多种人工肝脏装置。但总的说来, 人工肝脏的研究尚处于探索阶段, 临床应用较少。表 1.1 列出了一些早期人工肝脏装置的临床疗效, 表明人工肝脏从方法学上看具有可行性。有文献报道<sup>[2]</sup>, 经治疗后, 患者的神经系统症状常暂时好转, 但患者的存活率并无显著改变。

### 2. 20 世纪 70 年代——血液净化技术推动了非生物型人工肝脏的发展

人工肝脏的发展, 是医学科学整体发展和多学科协作的结果。20 世纪 70 年代, 随着膜技术的发展并应用于人工肝脏, 传统的血液透析、血液滤过、血液灌流得到了改善。聚丙烯腈 (polyacrylonitrile, PAN) 膜的出现, 使血液透析的疗效得到改善: 它能清除相对分子质量为 1 500~15 000 的物质, 接近活性炭灌流的吸附范围; 对血氨、芳香氨基酸的清除能力优于活性炭灌流。1976 年, Opolon 等用铜仿膜与 PAN 膜, 对暴发性肝功能衰竭的猪模型进行了血液透析的对比研究, 发现 PAN 膜血液透析对动物意识的恢复、脑电图的改善和将脑神经递质纠正

表 1.1 早期人工肝脏装置的临床疗效

技术	研究者	报道年份	脑病改善比例	存活比例
Kolff 透析	Kiley	1958	4/5	0/5
狗肝脏灌注	Kimoto	1959	1/2	0/2
猪肝脏灌注	Eiseman	1965	8/8	0/8
尸体肝脏灌注	Sen	1966	4/5	1/5
交换输血	Trey	1966	7/7	5/7
人-人交叉循环	Burnell	1967	2/3	1/3
血浆交换	Sabin	1968	3/3	0/3
活性炭灌注	Gazzard	1974	11/22	10/22
聚丙烯腈血液透析	Opolon	1976	13/24	5/24

到正常范围都有良好的效果。

由于对与 FHF 相关的毒性物质的认识尚未完全明确,因此关于吸附型人工肝脏的研究主要限于改善吸附剂的血液相容性和吸附能力。1972 年,张明瑞首先报道了用微囊膜包裹的活性炭灌注可使急性酒精性肝炎引起的昏迷患者意识转清。由于微囊膜把活性炭与血液的有形成分离开来,从而防止了白细胞和血小板的破坏及活性炭颗粒的暴露,使活性炭血液灌注在临床上得以开展。

在这一时期,Seglen 等对肝细胞的分离进行了深入的研究,并将其发展成完善的原位两步灌注法,这使制备高产量的存活肝细胞悬液成为可能,为下一阶段以培养肝细胞为基础的生物型人工肝脏研究的兴起作出了重要贡献。然而在当时,肝细胞体外培养一周后,其生物功能与活性大大降低,这使许多实验研究受到了限制。

### 3. 20 世纪 80~90 年代——非生物型人工肝脏的持续深入研究及生物型人工肝脏研究高潮的兴起

在这个时期,一些新的血液净化装置被研制出来,并用于肝功能衰竭的治疗,如血液透析吸附(hemodiabsorption)<sup>[3]</sup>装置与血液透析滤过(hemodiafiltration)<sup>[4]</sup>装置。前者通过在透析膜的近透析液一侧悬浮微小的吸附剂颗粒来吸附透析液中的有毒物质,使血液透析更加有效;后者是一种将血液滤过和血液透析相结合的治疗方法,结合了弥散和对流两种清除方式的优点,对中分子物质的清除率更高。

此外,还有一种方法,就是血浆置换。它通过血浆分离膜,将血浆分离至膜外,在将其中的内含物(包括一些有毒的大分子物质)排出体外的同时,加入大量新鲜冰冻血浆\*,从而代替肝脏的解毒、调节和合成功能(已知或未知的)。血浆置换的临床应用主要是在 80 年代以后进行的。其缺点是:在血浆交换的同时,一些病人生存所必需的物质也可能被清除出体外,所需费用也比较高。因此几年后,该项技术在血浆分离的基础上有了新的发展——分离后的血浆不予舍弃,而是流经含多种吸附剂的灌注装置再返流回体内,从而减少了血浆中有用或必需成分的丢失。如血浆成分分离法,即应用两个不同孔径的血浆过滤器先后分离血浆,使某一类不需

\* 新鲜冰冻血浆能提供正常肝脏产生的活性物质。



要的蛋白质或大分子物质有选择地分离出体外,从而节约了白蛋白及血浆的置换量。血浆置换的研究及应用在日本最多。据统计,1981 以前,日本 FHF 的存活率约 17%;在 1982~1984 年,随着血浆置换的应用,存活率提高到 25%~30%<sup>[5]</sup>。

在我国,浙江大学医学院附属第一医院李兰娟等于 1986 年开始研究人工肝脏,经过十余年的努力,解决了重型肝炎应用人工肝脏治疗过程中的一系列难题。根据不同病情,李兰娟等把血浆置换与血液灌流、血浆吸附、血液透析滤过等联合应用,证明了这种系统不仅能有效地消除重型肝炎肝功能衰竭患者体内积蓄的大量有毒物质(包括内毒素、胆红素、芳香氨基酸、氨、致病菌等),而且能补充足量的蛋白质、凝血因子、氨基酸等必需物质,明显地提高重型肝炎的临床治愈好转率(对 88 例重型肝炎患者的治疗统计显示:早、中、晚期重型肝炎的治愈好转率分别为 90.9%、71.0%、20.5%)<sup>[6]</sup>。在对晚期肝病患者肝脏移植围手术期进行 ALSS 治疗,不仅为患者赢得了时间,以便接受肝脏移植治疗,还对提高移植成功率起到了重要作用。

随着肝细胞分离和培养技术的日趋成熟,人们将经过培养的肝细胞引入人工肝脏,于是便出现了新一代的生物型人工肝脏。其基本结构是:将培养的肝细胞放置或继续培养于体外生物反应器中,患者的血液或血浆流过反应器时,或通过半透膜或以直接接触的方式与培养的肝细胞进行物质交换,使其中的肝细胞发挥解毒、合成、生物转化等功能,从而达到支持作用。在这一时期,为了达到更好的治疗效果,学者们围绕着肝细胞的长期培养、功能维持、生物反应器的设计、肝细胞的冻存等课题进行了大量的研究。

## 1.4 国外人工肝脏研究的现状

Marx 等对 1995 年 10 月至 1996 年 4 月期间 MEDLINE 和 SCI 上的有关人工肝脏的文章进行统计,按国别分类得到表 1.2<sup>[7]</sup>。从表中可以看出,人工肝脏已成为国外研究的重点,目前研究较多的国家有美国、日本、德国、英国和法国等。值得一提的是,在日本,由于其保守的人文观念,肝脏移植受到很大限制;但另一方面,借助其医学水平和经济实力,在人工肝脏领域则起步较早,研究也比较深入,尤其是在非生物型人工肝脏的临床应用方面积累了丰富的经验。

表 1.2 有关人工肝脏文章的国家分布(1995.10~1996.4)

	美国	德国	日本	英国	法国	加拿大	其他	总数
MEDLINE	10	5	7	2	2	1	36	63
SCI	13	4	11	3	2	2	4	39

经过近半个世纪的发展,人们对非生物型人工肝脏有了新的认识:它们在清除毒素方面各有特点(见表 1.3<sup>[8]</sup>)。血液透析对分布容积大、弥散性强的小分子(如氨)的清除能力最强;而对相对分子质量在 15 000~20 000 之间的大分子,血液滤过的效果好;内毒素以及与白蛋白结合的物质只有血浆置换才能清除,且血浆置换除了解毒功能外,还能补充白蛋白、凝血因子以及其他生物活性物质。因此,近年来出现了将血浆置换与血液透析、血液灌流等结合起来应用的血液净化方法,临床效果较好。Yoshiba 等<sup>[4]</sup>将血浆置换与血液透析滤过结合起来,治疗了