

*Gangongneng Shuaijie
Xiandai Zhiliaoxue*

肝功能衰竭 现代治疗学



江苏省金陵科技著作出版基金

丁义涛 主编

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

Gaigongneng Shanggao
Xinxi Zhihuizhe

肝功能衰竭 现代治疗学

王学军 主编

第二版

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

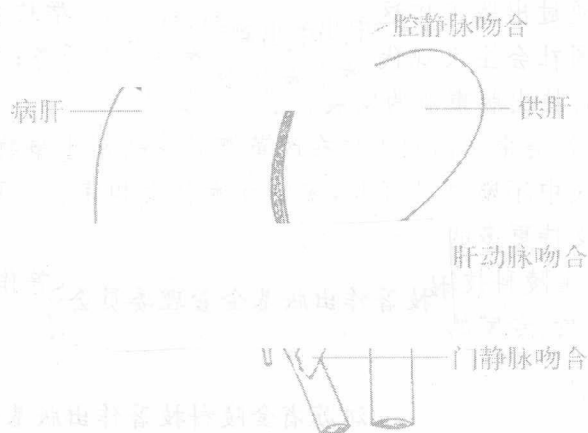
肝功能衰竭现代治疗学

GAN GONG NENG SHUAI JIE XIAN DAI ZHI LIAO XUE

主 编 丁义涛

编写人员 (按章节先后顺序排列)

丁义涛 赵 伟 张丽华 朱 斌 张炜炜 孔文滔 张 葵
严晓敏 唐 勤 张昭萍 孙 静 陈 重 朱章华 周文三
顾 勤 朱新华 徐庆祥 孙喜太 李 强 施晓雷 吴星宇
江春平 周建新 马正良 顾小平 仇毓东 吴亚夫



凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

肝功能衰竭现代治疗学/丁义涛主编. —南京: 江苏科学技术出版社, 2008. 12

ISBN 978-7-5345-6187-0

I. 肝… II. 丁… III. 肝疾病—功能衰竭—治疗学
IV. R575.305

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 150913 号

肝功能衰竭现代治疗学

主 编 丁义涛
责任编辑 傅永红
特约编辑 李淑兰
责任校对 郝慧华
责任监制 张瑞云

出版发行 江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)

网 址 <http://www.pspress.cn>

集团地址 凤凰出版传媒集团(南京市中央路 165 号, 邮编: 210009)

集团网址 凤凰出版传媒网 <http://www.ppm.cn>

经 销 江苏省新华发行集团有限公司

照 排 南京展望文化发展有限公司

印 刷 江苏新华印刷厂

开 本 787 mm×1 092 mm 1/16

印 张 26.5

插 页 4

字 数 660 000

版 次 2008 年 12 月第 1 版

印 次 2008 年 12 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5345-6187-0

定 价 80.00 元(精)

图书如有印装质量问题, 可随时向我社出版科调换。

社会主义的根本任务是发展生产力,而社会生产力的发展必须依靠科学技术。当今世界已进入新科技革命的时代,科学技术的进步不仅是世界经济发展、社会进步和国家富强的决定因素,也是实现我国社会主义现代化的关键。

科技出版工作肩负着促进科技进步,推动科学技术转化为生产力的历史使命。为了更好地贯彻党中央提出的“把经济建设转到依靠科技进步和提高劳动者素质的轨道上来”的战略决策,进一步落实中共江苏省委、江苏省人民政府作出的“科技兴省”的决定,江苏科学技术出版社于1988年倡议筹建江苏省科技著作出版基金。在江苏省人民政府、省委宣传部、省科技厅、省新闻出版局负责同志和有关单位的大力支持下,经省政府批准,由省科技厅、省出版总社和江苏科学技术出版社共同筹集,于1990年正式建立了“江苏省金陵科技著作出版基金”,用作支持自然科学范围内的符合条件的优秀科技著作的出版补助。

我们希望江苏省金陵科技著作出版基金的建立,能为优秀科技著作在江苏省及时出版创造条件,以通过出版工作这一“中介”,充分发挥科学技术作为第一生产力的作用,更好地为我国社会主义现代化建设和“科技兴省”服务;并能带动我省科技图书提高质量,促进科技出版事业的发展和繁荣。

建立出版基金是社会主义出版工作在改革中出现的新生事物,期待得到各方面给予热情扶持,在实践中不断总结经验,使它逐步壮大和完善。更希望通过多种途径扩大这一基金,以支持更多的优秀科技著作的出版。

这次获得江苏省金陵科技著作出版基金补助出版的科技著作的顺利问世,还得到参加评审工作的教授、专家的大力支持,特此表示衷心感谢!

江苏省金陵科技著作出版基金管理委员会

急性肝功能衰竭是临床上的一种严重综合征,在我国约 90% 的患者是由于急性重型肝炎所致,自然死亡率在 60%~90%。因此,如何面对挑战是对肝病内科医生的严峻考验。

传统内科治疗及单纯人工肝治疗不能根本逆转急性肝功能衰竭的预后,因此肝移植已成为目前抢救这类病人唯一有效的手段。肝移植存在的主要问题是供肝短缺,或患者情况严重等不及实施肝移植。现在尽管努力扩大供体来源,如劈裂式肝移植、活体肝移植及边缘供肝的应用,但仍远远不能满足临床的需求。应用体外人工肝支持系统能够暂时维持患者生命,以争取时间寻找供肝进行肝移植,或经治疗后肝功能得以自身恢复,从而起到桥梁作用。

以丁义涛教授领衔的南京大学医学院附属鼓楼医院移植中心,自 1998 年始进行人工肝(包括生物人工肝)联合肝移植治疗急性肝功能衰竭,在人工肝和肝移植方面已形成了自己的专业特色,是国内疗效较好的病例组之一。人工肝和肝移植联合治疗这一新的治疗模式从根本上逆转了急性肝功能衰竭的预后,是目前现代治疗较为理想的模式。

丁义涛教授主编的《肝功能衰竭现代治疗学》,从基础方面介绍了肝功能衰竭的病因和发病机制、病理学影像学实验室检查特点及临床分型和诊断标准,重点讨论了急性肝功能衰竭的治疗,尤其是人工肝和肝移植联合治疗,内容实用性强,对我国有关专科的医师,颇有参考和实用价值。

丁义涛教授在肝胆外科、人工肝方面颇有造诣,是国内该领域的著名权威专家。本书由丁义涛教授主编,编者多为该中心的教授、博士和留学归国人员。

据此,本人十分乐意向读者推荐该书,以供临床医学人员学习借鉴。

吴孟超

2008. 12

急性肝功能衰竭病情进展快,死亡率高。虽然肝移植可以显著提高其生存率,但供肝的来源有限,许多患者并不能及时得到供体。现代人工肝可以有效改善肝脏功能,可作为患者进行肝移植的桥梁。南京大学医学院附属医院移植中心从1998年开始迄今一直在努力探讨急性肝功能衰竭新的治疗模式。人工肝联合肝移植治疗能从根本上逆转急性肝功能衰竭的预后,可成为急性肝功能衰竭现代治疗模式。

肝功能衰竭和人工肝,尤其是生物肝,是当前国际医学界研究的热点之一。我国目前在这方面的研究相对薄弱,至今为止国内尚鲜见这方面的权威性专著。据悉,全国约有10万~12万人从事肝病内科、肝病外科和重症医学等专业的基础和临床研究。笔者在30多年工作积累的基础上,与本专业的资深专家一起编写了这本《肝功能衰竭现代治疗学》,就肝功能衰竭的发病机制和诊断,特别是治疗等方面的新观点和策略作了详细介绍,可供中高级医学专业人员阅读,并且可作为医学研究生科研的参考书。

本书特点如下。

1. 学术性。本书是一本基础理论和临床实践相结合的专著,从病因、病理学研究到临床诊断和治疗方法,作者均作了详细、最新的介绍,有很高的学术价值。

2. 新颖性。采用文献均来源于近年来的权威杂志,各作者均为肝病临床一线工作的教授、主任医师,并将最新的研究成果论述于书中。书中提出的许多新的观念和理论均以作者最新的实验研究为基础,因而内容很新颖。例如人工肝联合肝移植治疗可成为急性肝功能衰竭现代治疗的模式,这是本书首次提出并加以全面论述的内容。

3. 实用性。书中对肝功能衰竭的治疗,尤其是对人工肝联合肝移植治疗均有详尽的论述,对临床医师工作有较好的指导性。

希望本书的出版能对我国肝功能衰竭的基础和临床研究起到推动作用。

丁义海

序	1
前言	1
第一篇 基础篇	
第一章 肝功能衰竭概论	3
第二章 肝功能衰竭的病因和发病机制	11
第三章 肝功能衰竭的病理学特点	33
第四章 影像学检查在肝功能衰竭中的应用	44
第五章 肝功能衰竭实验室检查特点	58
第六章 肝功能衰竭的临床分型及诊断标准	84
第七章 肝功能衰竭的内科基础治疗	90
第二篇 肝功能衰竭内科综合治疗	
第八章 肝功能衰竭并发肝性脑病的治疗	105
第九章 肝功能衰竭并发肝肾综合征的治疗	120
第十章 肝功能衰竭并发自发性细菌性腹膜炎的治疗	134
第十一章 肝功能衰竭的重症监护治疗	151
第三篇 肝功能衰竭的人工肝治疗	
第十二章 人工肝概论	169
第十三章 血液灌流与血浆置换	177
第十四章 血液滤过及血液透析技术	207
第十五章 生物透析吸附系统和分子吸附再循环系统	220
第十六章 非生物人工肝的联合应用	232

第十七章 生物人工肝与组合型生物人工肝	237
第十八章 人工肝常用外周血管通路建立与抗凝方法	242
第十九章 肝功能衰竭的人工肝治疗	253

第四篇 肝功能衰竭肝细胞移植治疗

第二十章 细胞移植概论	269
第二十一章 肝细胞移植的方法和途径	273
第二十二章 肝细胞移植的细胞来源	277
第二十三章 肝细胞移植的临床应用	283
第二十四章 肝功能衰竭的肝细胞移植治疗	291

第五篇 肝功能衰竭的肝移植治疗

第二十五章 肝移植概论	303
第二十六章 肝移植适应证及手术时机	312
第二十七章 肝移植受体术前评估及处理	317
第二十八章 肝移植术的麻醉	323
第二十九章 肝移植外科技术	334
第三十章 肝移植免疫抑制方案	362
第三十一章 肝移植术后即时监测与处理	376
第三十二章 肝移植术后常见并发症及其处理	383
第三十三章 肝功能衰竭的人工肝与肝移植联合治疗	404

第一篇

GAN GONG NENG SHUAI JIE XIAN DAI ZHI LIAO XUE

基础篇

- 第一章 肝功能衰竭概论
- 第二章 肝功能衰竭的病因和发病机制
- 第三章 肝功能衰竭的病理学特点
- 第四章 影像学检查在肝功能衰竭中的应用
- 第五章 肝功能衰竭实验室检查特点
- 第六章 肝功能衰竭的临床分型及诊断标准
- 第七章 肝功能衰竭的内科基础治疗

第一章 肝功能衰竭概论

急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF) 是指患者突然发生大量肝细胞坏死, 或出现严重的肝功能损害, 并在起病 8~24 周内出现肝昏迷的一种综合征。在我国, 约 90% 的患者是由于急性重型肝炎所致; 在欧美国家, 患者多由药物中毒所致。ALF 自然死亡率在 60%~90%, 因此, 如何面对 ALF 的挑战是对肝病内科医生的严峻考验。传统内科治疗及单纯人工肝治疗不能根本逆转 ALF 的预后, 20 世纪 80 年代中期, 肝移植开始应用于治疗 ALF, 其明显提高了这类患者的生存率。依据不同病因和受体选择标准, 肝移植治疗 ALF 患者的一年生存率为 60%~90%。换言之, 肝移植已成为目前抢救这类患者唯一有效的手段, 主要存在的问题是缺少合适供肝, 或等不及实施肝移植。尽管努力扩大供体来源, 如劈裂式肝移植、活体肝移植以及边缘供肝的应用, 但仍远远不能满足临床需求。体外人工肝支持系统(artificial liver support systems, ALSS) 的应用能够暂时维持 ALF 患者生命, 以争取时间寻找供肝进行肝移植, 或经治疗后肝功能得以自身恢复, 从而起到桥梁作用。

第一节 急性肝功能衰竭的定义及分类

20 世纪 70 年代, Trey 提出了暴发性肝功能衰竭(fulminant hepatic failure, FHF) 的概念, 20 世纪 80 年代中期, 有学者提出用 ALF 替代 FHF(是指无肝病基础上肝脏损伤后 8~24 周发生肝性脑病和其他肝功能衰竭表现的一种严重临床综合征, 多由于药物所致)。但在亚洲, 特别是东亚, 由于乙型肝炎的流行, 患者多伴有慢性肝损害基础, 在一定条件下他们发生肝功能衰竭的表现和上述定义表现完全一致。因此, ALF 的概念应同时包括这部分具有慢性肝病基础而短时间内出现肝功能衰竭的表现者。根据我国国情, 参照大多数学者的意见, 作者认为: ALF 是指各种原因(有/无肝病基础) 短时间内导致肝细胞大面积坏死引起肝功能严重障碍所导致的综合征, 临床上主要表现为黄疸、肝性脑病和凝血功能障碍等。

根据既往有无慢性肝病病史, 目前趋向于将其分成 ALF 和慢性肝病急性衰竭两类。在我国, 广义的 ALF 患者中慢性肝病急性衰竭占绝大多数, 可分为以下几种类型:

(1) ALF: 即短期内肝细胞大量坏死导致肝功严重障碍, 临床上以急性肝功能障碍的表现相对显著。① 暴发型: 短期内(4 周内) 出现以肝性脑病为主要表现; ② 亚急性型: 5~24 周出现以腹水为主要表现, 有或无肝性脑病。

(2) 慢性肝病急性衰竭: 即肝损害慢性进行性加重导致肝功能失代偿, 临床上以门脉高压症所致的表现相对突出, 主要形式有: ① 缓慢进展型: 肝功能失代偿, 脑病反复发生;

② 急性加重型：肝功失代偿基础上，诱发因素致残存正常肝组织出现坏死，使肝损害加重，临床上出现黄疸，凝血酶原时间(PT)延长，AST 升高等。

第二节 急性肝功能衰竭的治疗

一、急性肝功能衰竭的传统内科治疗

传统内科治疗虽不能根本逆转 ALF 预后，但它不仅能促进一部分患者病情好转，而且也是维护重要器官功能、人工肝支持及肝移植治疗的基础，应该重视基础治疗和保护重要脏器功能，尤其是肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 和肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HSR) 的治疗。

基础治疗的目的是尽早去除引起 ALF 的病因，保护未受损伤的肝实质细胞，以及应用药物促进肝脏再生。基础治疗包括停止或少用有肝脏毒性的药物制品，给予保护肝功能及促进肝细胞再生的药物。进行必要的基础生命支持措施，维护水电解质及酸碱平衡，预防应激性溃疡等并发症等。

重要器官功能的维护在 ALF 治疗中有重要地位，不仅因为这些器官功能恶化可以直接导致患者死亡，而且重要器官的功能改善可使患者渡过危险期，提高人工肝支持或肝移植成功率，同时降低严重并发症的发生率。近年来，对 ALF 的治疗存活率显著提高，其重要原因即是 ICU 监护水平的进步，这使许多重要脏器的功能得以长时间有效地维护。

HE 系肝功能衰竭或失代偿性肝硬化门体静脉分流所出现的一系列代谢紊乱，其引起大脑功能障碍，临床表现为精神和神经系统异常，如性格、行为异常，进而烦躁、睡眠倒错、嗜睡、意识完全丧失或昏迷，是肝功能衰竭严重并发症和死亡的重要原因之一。HE 的治疗原则，一是预防治疗，防止亚临床型演变为临床型；二是针对临床型的表现与病理机制采取综合性治疗，如加强基础治疗，提高抵抗力；降低血氨及清除血中有毒物质；纠正氨基酸比例失衡，减少假性神经递质形成；控制并发症等。肝性脑病传统治疗中，已趋于淘汰使用谷氨酸盐，微生态制剂有了新的发展；苯二氮受体拮抗剂、门冬氨酸-鸟氨酸及纳洛酮等新药显示出较好的应用前景。

HRS 是重症肝病患者在无肾脏原发病变的情况下发生的一种进行性功能肾衰竭，常并发于 ALF 和肝硬化晚期。在 HRS 药物治疗方面，主要是收缩肾外血管，解除肾血管痉挛，提高肾灌注压，增加肾血流量。多巴胺和酚妥拉明是最早用于治疗 HRS 的血管活性药物，如 12 h 内未见明确疗效则应停用。新近有报道，用特利加压素和羟乙基淀粉治疗 HRS 获得了良好效果；米多君和奥曲肽，二者合用可改善肾血流量，未见明显不良反应；乙酰半胱氨酸可增加尿钠排出，提高肾小球滤过率，耐受性好，无不良反应。其他药物如去甲肾上腺素、内皮素-1 受体拮抗剂等的应用，因病例太少疗效尚难肯定。在透析治疗上，HRS 出现高钾血症、肺水肿时，应考虑行血液透析，透析治疗也可为肝移植创造条件，延长待肝时间。

二、急性肝功能衰竭人工肝治疗

ALSS 是指用人工方法来替代严重肝病患者衰竭的肝功能，为患者提供支持治疗的装

置与方法。体外 ALSS 分为非生物人工肝(nonbioartificial liver,NBAL)和 BAL。

NBAL 包括血液透析,从 20 世纪 50 年代起就应用于临床,然而并未能有效提高 ALF 存活率。血液生物膜滤过治疗的疗效也不令人满意。有报道,连续血液生物膜滤过能改善肝功能和减轻肝性脑病状况。有作者采用树脂和活性炭等材料进行血液灌流,可有效吸附肝衰竭患者血液中的毒性物质,有效改善肝功能,显著改善肝性脑病程度。但随机对照研究显示,上述方法治疗 ALF,其死亡率并未明显下降。

目前 NBAL 最有希望的方法是所谓中间型人工肝,如分子吸附循环系统(molecular adsorbents recirculating system, MARS),可去除与血浆蛋白结合的大分子物质(如内毒素)及中、小分子物质,并补充蛋白、调理性及凝血因子等多种生物活性物质。文献报道,1999~2006 年约 5 000 例患者接受了超过 20 000 次 MARS 治疗,主要应用的指征为:急性肝衰竭,慢性肝病的急性失代偿,移植后的肝脏功能障碍和无功能,以及肝切除后肝衰竭。关于 MARS 治疗继发性肝衰竭的资料还很有限,但已有令人鼓舞的早期经验的报道。MARS 治疗的临床效果在一组对照研究中能明显提高存活率,对照组中患者 7 天病死率为 100%,治疗组则为 63%。但 MARS 等治疗方法需消耗大量新鲜冷冻血浆,易发生人类免疫缺陷病毒(HIV)和肝炎病毒的经血传播,少数患者可出现过敏反应,置换过程中同时去除了患者机体内有利的物质。总之,单独应用 NBAL 治疗 ALF,虽能短暂改善肝功能状况,但不能明显提高其生存率。

南京市肝病中心迄今采用多种 NBAL 手段治疗近 2 000 例肝功能衰竭,对于人工肝使用方法,现代医学要求对不同患者进行个体化治疗,针对主要矛盾,应用有效技术进行针对性治疗。南京市肝病中心的经验是,对单纯高胆红素血症采用血液灌流进行单纯胆红素吸附;对血流动力学欠稳定伴有肝衰竭患者应用血液透析或滤过;对体内含大量蛋白结合毒素,或相对分子质量巨大的毒素,应用血浆置换予以清除。另外,不同的人工肝技术可以根据需要组合使用以增加治疗效果,例如血液透析加血液灌流等。组合型人工肝初步研究治疗效果较理想,理论上它可适用于所有患者,但其中非生物部分选用仍应坚持个体化标准,合理应用。

BAL 是 1980 年后期出现的新型 ALSS,是将肝细胞悬液、培养肝细胞等与生物合成材料相结合组装成某种形式的 ALSS,其不仅具有肝特异性的解毒功能,而且具有更高的效能。例如,参与三大物质代谢,具有生物转化功能,可清除毒性物质,能分泌具有促进肝细胞生长活性的物质等。该系统是将培养的肝细胞置于体外循环装置,即生物反应器中,患者血液/血浆流过生物反应器时,通过半透膜或直接接触与培养肝细胞间进行物质交换,从而起到理想的人工肝支持作用。

据报道,进入临床应用试验的 BAL 有美国加州洛杉矶 Ceders-Sinai 医学中心研制的 HepatAssist 2000 型 BAL,其正在进行多中心、上百例的Ⅲ期临床实验。最近该装置的临床应用是对 10 例急性肝衰竭患者进行 1~3 次治疗,直到肝移植。10 例患者的神经系统症状改善(治疗前昏迷等级为 6.5 ± 3.7 ,治疗后昏迷等级为 9.6 ± 4.4 , $P < 0.02$),胆红素和转氨酶显著降低,10 例患者均成功过渡到肝移植。荷兰的 AMC-BAL 是利用螺旋形、三维、非编织聚酯纤维、高密度猪肝细胞与氧合器结合构成的生物人工肝,可聚集培养猪肝细胞 10×10^9 个以上。文献报道,其治疗 13 例 ALF 伴有Ⅲ~Ⅳ期肝昏迷患者,治疗持续时间

8~35 h,其中12例成功过渡到肝移植,1例肝功能状况改善没有进行肝移植。所有患者经1~2次治疗后,肝昏迷状况和血液动力学稳定状况均有不同程度的改善;伴有肾功能衰竭者尿量有明显增加,平均血氨水平和血胆红素水平降低44%和31%;少部分病人(2例)治疗过程中有一短暂血压降低过程,无1例感染猪逆转录病毒。意大利肝病学者 Morsiani 等设计的辐射流式生物人工肝(radial flow bioreactor, RFB),可三维、高密度培养230 g猪肝细胞。文献报道,其治疗7例ALF,6例在RFB治疗2~8 h后进行肝移植,其中5例术后长期存活,所有患者经治疗后其肝昏迷状况和血液动力学稳定状况均有不同程度的改善,平均血氨水平和血胆红素水平降低33%和11%,治疗过程中血流动力学变化较小,随访期内无1例感染猪逆转录病毒。

南京大学医学院附属鼓楼医院移植中心采用聚砜膜纤维管自行构建新型BAL(BIOLIV A3A reactor),应用两步胶原酶法分离猪肝细胞,三维、高密度培养细胞,数量达 1×10^{10} 个,与NBAL同期或非同期使用,对12例ALF患者治疗14例次,每次支持时间为6~8 h,治疗前后观察患者一般状况,并检测血氨、凝血酶原时间和部分肝功能指标。结果应用BAL治疗后,患者血氨、凝血酶原时间和总胆红素均明显改善,治疗2天后血氨仍为 $(106 \pm 131) \mu\text{mol/L}$,与治疗前相比较 $[(172 \pm 187) \mu\text{mol/L}]$ 差异有显著意义($P < 0.05$);治疗后1个月,同期生物人工肝治疗组死亡1例,非同期生物人工肝治疗组死亡2例,患者总存活率75%(9/12例)。随访期内无1例感染猪逆转录病毒。由此,作者认为自行构建的新型BAL可支持ALF患者的肝功能,同期生物人工肝治疗可能优于非同期生物人工肝。

大量的实验研究和临床实验证明,猪肝细胞型BAL可以作为较好体外人工肝支持系统,使生物人工肝的应用日趋成熟,但猪肝细胞毕竟是异种肝细胞,仍然存在着免疫反应和传播病毒的潜在危险。

三、急性肝功能衰竭细胞移植治疗

肝细胞移植(liver cell transplantation, LCT)是将正常肝细胞、人体不同发育阶段的肝细胞、肝干细胞、基因修饰型肝细胞以及相关生长刺激因子,通过不同途径移植到受体适当的靶位,使之定居、增生,以至重建肝组织结构,并发挥主要正常肝功能的肝组织工程学手段。

LCT有脾内、经门静脉、经肝动脉、腹腔内、皮下、肌肉等多种途径。肝细胞来源主要有异种肝细胞,如猪肝细胞;同种肝细胞,如原代人肝细胞、肿瘤来源细胞系(C3A和HepG2)永生化的肝细胞、胚胎或成人干细胞(stem cell, SC)。

猪肝细胞可大量获得,且能表达与人肝细胞相当甚或更高水平的肝特异功能。然而,由于人兽共患疾病和免疫学问题,猪肝细胞的临床应用受到一定阻碍。原代人肝细胞移植是较理想的方法,但由于供体肝的短缺,其供给无法满足临床需要;另外其质量控制受限,不足之处是供者的异质性,冻存后功能降低,以及保持的肝细胞功能有限。

肿瘤源细胞系具有部分肝细胞功能,比如白蛋白合成,但其他功能不足,如氨清除活性;另外,肿瘤细胞迁移的危险性阻碍了其在临床上的应用。永生化的细胞株是利用永生化的基因转染肝细胞建立的永生化的肝细胞株,其可大量增生。永生化的肝细胞可提高ALF模型大鼠的存活率,但是癌变倾向严重,应用于临床仍需继续深入研究,以获取更多参数。SC是指一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞,在特定的条件下可以分化为不同的功能细胞,

形成多种组织和器官。骨髓起源的 SC 即骨髓干细胞(bone marrow stem cell, BMSC), 主要有 3 种: 造血干细胞、骨髓基质干细胞和多能前体细胞。BMSC 具有可塑性, 在一定的条件下其能转化为不同于其组织来源的细胞。

对于 BMSC 向肝细胞转化的研究, 是目前研究领域的热点问题。南京大学医学院附属鼓楼医院研究了小鼠骨髓单核细胞(bone marrow mononuclear cells, BMMCs)在肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、纤维原细胞生长因子-4(fibroblast growth factor-4, FGF-4)、制瘤素(oncostatin M, OSM)、表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)作用下分化为肝细胞的可能性及其分化特性, 于诱导的第 0、7、14、21、28 天, 观察细胞形态特征; 半定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测细胞白蛋白(ALB)、甲胎蛋白(AFP)mRNA 水平的表达; 免疫细胞化学法检测 ALB、AFP 和细胞角蛋白 18(CK18)蛋白水平的表达。结果: 培养 7 天时检测到 AFP、ALB、CK18 mRNA; 14 天时检测到 TTR、G-6-P、TAT mRNA; Western blot 证实, 诱导分化的 BMMCs 存在 ALB、CK18; 21 天时 ALB、CK18 染色阳性细胞率分别高达 69.45% 和 67.36%; 在分化的 BMMCs 中证实有糖元积聚, 3 天时有尿素产生。由此作者认为, 小鼠 BMMCs 在 HGF、FGF-4、OSM、EGF 作用下能诱导分化为肝细胞样细胞, 这些细胞具有肝细胞的一些合成和代谢功能, 为肝细胞移植提供实验基础^[27-28]。通过何种途径能最有效地解决干细胞在肝脏内的定植和分化, 是骨髓干细胞移植所要解决的问题。总之, 骨髓多能干细胞的存在对骨髓干细胞的生物性状、细胞功能及运用的科研和临床价值研究需要不断深入, 以治疗诸如 ALF 等疑难疾病。

近年来国外陆续有报道进入临床研究阶段的 HCT。Mito 等报道, 切除部分肝脏分离获得肝细胞后, 将其注入脾脏治疗 10 例 ALF 患者, 同位素跟踪发现 8 例患者移植肝细胞存活 1~11 个月, 临床症状改善。印度学者采用胎肝细胞移植治疗 ALF 伴Ⅲ度肝昏迷, 100% 患者过渡到肝移植且存活, 对照组仅 50%; ALF 伴Ⅲ度以上肝昏迷者的治疗结果亦与Ⅲ度肝昏迷者相同。Habiballah 等报道, 把流产胎儿的肝细胞混合悬液移植至 FHF 患者腹腔, 结果显示肝性脑病明显减轻, 肝功能好转。

LCT 治疗 ALF 存在的主要问题, 一是正常成人肝细胞更新缓慢, 移植肝细胞本身缺乏增生活性; 二是移植肝细胞与受体肝细胞相比缺乏生长优势。故其在临床应用尚待时日。

四、急性肝功能衰竭肝脏移植治疗

ALF 患者肝移植的疗效是随着肝移植技术进步而得到提高的, 自从肝移植技术及术后抗排异药物获得巨大进步以来, 肝移植后 ALF 患者的存活率大幅度提高, 这使肝移植治疗 ALF 这一模式逐渐被大多数临床医生接受。现近报道, 肝移植治疗 ALF 1 年存活率高达 70% 以上。南京大学医学院附属鼓楼医院移植中心肝移植治疗 ALF 1 年存活率为 93.3%。ALF 肝移植治疗一般提倡全肝移植, 但部分肝移植治疗 ALF 亦不乏报道。

ALF 进行肝移植的选择标准国内尚未统一, 英国肝病学者 O'Grady 根据 ALF 的病因提出肝移植的适应证为: ① 扑热息痛引起的 ALF, 患者动脉血 pH<7.3 (不管脑病分期), 或Ⅲ、Ⅳ期肝性脑病同时伴有 PT>100 s 和血清肌酐>300 μmol/L 者。② 非扑热息痛引起的 ALF, 患者 PT>100 s 或下述任意 3 个标准者: a. 年龄<10 岁或>40 岁; b. 病因为非 A 非 B 型肝炎、氟烷诱发肝炎或特异体质药物反应; c. 脑病开始前黄疸持续时间>7 天;

d. PT>50 s; e. 血清胆红素>300 $\mu\text{mol/L}$ 。但是该标准主要适用于药物原因所致 ALF, 不能完全适用于我国。有人提出, 病毒性肝炎进行肝脏移植的标准为发生神志错乱或昏迷者, 同时伴有凝血因子 V 降低 20% (年龄<30 岁), 或凝血因子 V 降低 30% (年龄>30 岁)。有学者对上述两种方法进行了比较, 一组回顾 81 例患者的研究表明, 两种方法的应用效果相近。

根据南京大学医学院附属鼓楼医院移植中心的经验, 提出 ALF 肝移植指征为: ① 没有基础肝病患者满足下列 3 项指标: 黄疸 1 周内出现 II 级以上肝性脑病、黄疸进行性升高 (每天>17.1 mmol/L)、凝血酶原时间>50 s (或凝血酶原活动度<20%)、血清肌酐>300 $\mu\text{mol/L}$ 、人工肝支持无好转者; ② 具有基础肝病患者满足下列 3 项指标: 急性起病 (病程在 24 周以内)、黄疸>170 mmol/L 且人工肝支持无好转迹象, II 级以上肝性脑病、凝血酶原时间>30 s (或凝血酶原活动度<30%), 血清肌酐>178 $\mu\text{mol/L}$ 。ALF 进行肝移植的禁忌证包括不能控制的颅内高压、难治性低血压、脓毒血症和成人呼吸窘迫综合征等。依据此项标准移植中心 ALF 肝移植一年存活率高达 93.3%。

肝移植治疗 ALF 存在的主要问题是缺少合适的供肝或等不及实施肝移植。尽管努力扩大供体来源, 如劈裂式肝移植、活体肝移植及边缘供肝的应用, 但仍远远不能满足临床需求, 因此临床医师们盼望急性肝功能衰竭新的治疗模式的出现, 以从根本上逆转 ALF 的预后。

五、急性肝功能衰竭新的治疗模式

ALF 病情进展快, 死亡率高。虽然肝移植可以显著提高其生存率, 但供肝的来源有限, 许多患者并不能够及时得到供体。Friedman 研究将肝移植适应证扩大到 ALF, 全美进行尸肝移植的病例增加了 46%, 由于技术的进步生存率有效提高; 但是等待肝移植的平均时间增加了 465%, 等待肝移植过程中 ALF 死亡患者增加了 2 倍。据 UNOS 资料, 2004 年 25 820 例患者等待肝移植, 仅 5 650 例患者能够接受肝移植, 其中 2 023 例 ALF 患者因缺少供肝或等不及实施肝移植而死亡。

现代 ALSS 可以有效改善肝脏功能, 可作为 ALF 通向肝移植的桥梁。ALSS 应用于肝移植前, 能有效改善患者术前的内环境紊乱, 使谷丙转氨酶和总胆红素、内毒素下降, 纠正水电解质紊乱, 改善患者的一般情况和多种器官功能, 增加手术安全性; 其也可帮助患者渡过原发性移植肝无功能、移植肝排斥反应、肝移植术后并发多器官功能衰竭等诸多难关, 给移植肝恢复功能创造良好条件, 并可显著降低肝移植术后并发症的发生, 提高肝移植患者的生存率。

南京大学医学院附属鼓楼医院移植中心从 1998 年至今一直在努力探讨急性肝功能衰竭新的治疗模式。2000~2004 年间采用 ALSS 和肝移植联合治疗 71 例 ALF, 共进行 151 次 NBAL, 16 次 BAL (其中组合型人工肝 14 次)。NBAL 方法包括血浆置换、生物透析吸附治疗系统 (Biologic-DT)、连续性静脉血液滤过 (CVVH)、MARS 等; BAL 为南京大学医学院附属鼓楼医院自行研制的异种生物肝支持系统 (BIOLIV A3A Reactor)。肝移植 60 例——原位经典肝移植 10 例, 背驮式原位肝移植 50 例, 其中 41 例为改良背驮式 (腔静脉成形术); V-V 转流 7 例, 未进行 V-V 转流 53 例。术后免疫抑制方案为环孢素 A CsA 或普乐可复 (FK506) + 骁悉 (MMF) + 泼尼松 (Pred)。结果 71 例 ALF 经人工肝和肝移植联合治疗后, 60 例 (84.5%) 成功过渡到 LT, 2 例 (2.7%) ALF 经组合型人工肝治疗好转, 未进