

第一届全国人工肝及血液净化学术年会
暨全国人工肝及血液净化攻关协作组成立大会

论 文 集

2004年12月 北京



全国人工肝及血液净化攻关协作组



中华医学会肝病学会分会重肝与人工肝学组



中国肝炎防治基金会治疗及预防技术咨询中心

目 录

专题发言

1.人工肝技术的进展和人工肝治疗的规范化研究.....	段钟平 (1)
2.血浆置换在治疗肝衰竭中有关问题探讨.....	许家璋 (4)
3.分子吸附再循环(MARS)临床应用现状与进展.....	张伦理 (7)
4.人工肝和肝移植治疗重型肝炎.....	丁义涛 (12)
5.肝移植术后预防移植物 HBV 再感染的系列研究.....	卢实春 (15)
6.生物型人工肝的研究进展与展望.....	李 涛 (17)
7.持续性血液透析滤过治疗重型肝炎.....	何金秋 (19)
8.重型肝炎的发病机制与治疗.....	周霞秋 (24)
9.血液净化在临床各学科中的应用.....	田 军 (30)
10.人工肝及相关血液净化治疗的规范化护理.....	郭会敏 (32)
11.自身免疫性肝病诊断和治疗进展.....	贾继东 (36)
12.慢性病毒性肝炎的治疗策略.....	张玲霞 (40)
13.结合病理学改变探讨重型肝炎的分类及时限划分.....	王泰龄 (45)

大会交流

1.人工肝支持系统治疗重型肝炎的效价比研究.....	李聪智 (48)
2.血液灌流+血液透析成功抢救毒鼠强中毒 32 例临床分析与体会.....	胡益群 (50)
3.血液灌流对继发性甲状旁腺功能亢进的影响.....	李荣山 (52)
4.人工肝支持系统治疗重型肝炎的临床观察.....	姚玉梅 (55)
5.人工肝和肝移植治疗重型肝炎的临床研究.....	丁义涛 (57)
6.连续的血液净化技术在治疗危重病中的临床体会.....	赵 华 (62)
7.血液灌流串联血液透析抢救治疗重度鱼胆中毒.....	李碧祥 (64)
8.树脂吸附血液灌流器治疗肝性高胆红素血症的临床观察.....	王堂明 (65)
9.402 例重型肝炎人工肝治疗临床观察.....	金福东 (68)
10.乳猪原代肝细胞的分离培养.....	杨 桦 (70)
11.人工肝支持系统治疗重症肝炎的护理心得.....	高 焱 (71)
12.血浆置换及 HA 型血液灌流治疗急性、亚急性重肝.....	金福东 (73)
13.21 例慢性重型肝炎血浆置换治疗的疗效评估及影响因素分析.....	袁 宏 (75)
14.MARS 人工肝治疗肝功能衰竭 12 例临床研究.....	熊亚星 (78)
15.MARS 联合血浆置换抢救一例爆发性肝炎的临床观察.....	陈 红 (80)
16.重症肝炎生化、凝血功能检测及甲胎蛋白与预后的分析.....	陈 红 (82)
17.多种组合混合型生物人工肝管道连接操作体会.....	刘全妹 (84)
18.分子吸附再循环系统成功治疗 SARS 体会.....	罗红涛 (86)
19.分子吸附再循环系统治疗中国首例 SARS 患者的护理.....	刘全妹 (88)

20.缓慢血浆置换与血液透析联合生物人工肝治疗重型肝炎.....	罗红涛 (90)
21.混合型生物人工肝治疗 20 例重型肝炎综合护理.....	刘全妹 (94)
22.混合型生物人工肝治疗重型肝炎的初步研究.....	罗红涛 (98)
23.人工肝血浆置换治疗重型肝炎常见并发症及其防治.....	何盛华 (102)
24.血浆置换疗法治疗慢性重型肝炎的临床观察.....	李 路 (104)
25.血浆置换治疗慢性乙型重型肝炎临床分析.....	李 铭 (106)
26.血浆置换治疗慢性重型肝炎预后的相关因素分析.....	林明华 (108)
27.血液透析治疗肾综合征出血热合并急性肾功能衰竭 102 例的临床分析	张海涛 (111)
28.人工肝支持治疗重型病毒性肝炎临床分析.....	刘富青 (113)
29.人工肝治疗中的不良反应及其处理.....	刘 燕 (114)
30.人工肝支持系统治疗重型肝炎 24 例临床分析.....	龙庆华 (116)
31.人工肝支持系统治疗重型肝炎的临床研究.....	宋树芬 (117)
32.血浆置换治疗重型肝炎中并发症的防治研究.....	宋树芬 (121)
33.人工肝支持系统的治疗重型肝炎的临床护理.....	滕春玲 (123)
34.HA 性大孔树脂血液灌流治疗慢性肾功能衰竭的临床观察.....	王秀玲 (125)
35.慢性肾功能衰竭患者血液透析前后血浆内皮素、P 物质、内源性洋地黄 物质的变化及其临床意义.....	王秀玲 (127)
36.MARS 治疗对主要内分泌激素的影响.....	史宇飞 (130)
37.低分子肝素与普通肝素在 MARS 治疗中的对比研究.....	王芝花 (132)
38.人工肝治疗临床工作规程.....	向瑞玺 (134)
39.血液净化疗法的不良反应及对策.....	徐学俊 (136)
40.血浆置换联合日达仙等治疗重型肝炎疗效观察.....	张月萍 (137)
41.血液灌流联合血液透析对重症肝炎并发症的疗效初步观察.....	阎如义 (139)
42.人工肝血浆置换治疗肝衰竭中的体会.....	袁 峰 (140)
43.血液灌流在中毒治疗中的临床观察.....	袁 峰 (141)
44.血浆置换治疗慢性重型肝炎临床疗效观察.....	张建军 (142)
45.两种不同体外血液循环通路进行血浆置换治疗慢性重型肝炎的疗效观察	张建军 (144)
46.以 MELD 法评价 MARS 人工肝治疗重型肝炎的疗效和预后.....	张跃新 (145)
47.人工肝支持系统治疗暂时血液通路建立的初步探讨.....	赵振国 (149)
48.血浆置换联合血液透析治疗重型肝炎肝肾综合征临床观察.....	赵振国 (150)
49.人工肝联合肝移植治疗慢性肝衰竭的临床体会.....	周大明 (153)
50.人工肝血浆置换术中配合及护理.....	田兔红 (156)
51.单重血浆置换治疗慢性重型肝炎 32 例临床观察.....	陈伟奇 (158)
52.血液吸附联合血液透析在肾移植治疗中的应用.....	周淑华 (159)
53.树脂型血液灌流器抢救急性毒鼠强中毒 32 例临床分析.....	周淑华 (162)
54.分子吸附再循环系统治疗肝衰竭 45 例.....	陈士俊 (163)
55.分子吸附再循环系统治疗中毒性肝衰竭 3 例.....	陈士俊 (165)
56.MARS 人工肝治疗重度肝损害的临床观察和护理.....	朱宝焕 (166)
57.人工肝支持系统治疗重型病毒性肝炎的疗效观察.....	朱孝武 (169)
58.人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎临床研究.....	李保森 (172)
59.人工肝支持系统 (ALSS) 治疗慢性淤胆型肝炎临床研究.....	赵 军 (173)
60.血液透析治疗 11 例肾综合征出血热的体会.....	常彬霞 (174)
61.人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎的临床研究.....	王小明 (174)

62.腹水超滤浓缩回输术治疗肝硬变顽固性腹水患者的护理.....	张 秀 (174)
63.一例过敏性休克的早期表现.....	曹春艳 (175)
64.控制血液净化治疗患者院内感染的护理探讨.....	张 彬 (175)
65.台湾生物人工肝技术的进展.....	王植熙 (176)
66.人工肝支持系统研究进展.....	赵秀英 (176)
67.大鼠肝干细胞的诱导分离及其对暴发性肝功能衰竭治疗作用的评估	张金卷 (177)
68.人胎儿肝干细胞移植治疗暴发性肝功能衰竭 SCID 小鼠的实验研究	杜 智 (177)
69.中空纤维固定化幼年猪肝细胞血液灌流治疗肝衰犬实验研究	李 涛 (178)
70.应用 PAHF 人工肝技术治疗重症肝炎的探讨.....	赵继红 (178)
71.HB-H-6 树脂胆红素吸附血浆灌流器的实验研究	杜 斌 (179)
72.肝细胞在线快速定性监测系统.....	项红升 (179)
73.生物人工肝支持系统控制方案的现状及展望.....	刘剑峰 (180)
74.大鼠骨髓干细胞向肝细胞分化的研究.....	展玉涛 (180)
75.应用血液净化技术治疗重型肝炎时并发症的防治.....	杨春林 (181)
76.血液净化患者治疗中出现低血压的常见原因及防治措施.....	赵晓燕 (181)
77.重型肝炎血液净化治疗的护理.....	蔡玉珍 (182)
78.药物性急性肝衰模型的建立及人工肝治疗.....	李亚明 (182)
79.人工肝血浆置换后的内科治疗.....	韩大康 (185)
80.持续性血液滤过抢救急性戊肝合并甲亢危象一例.....	张 晶 (185)
81.人工肝支持系统对慢性重型肝炎临床治疗的探讨.....	单 晶 (187)
82.实验性肝纤维化过程中 MMP-2 基因表达与酶活性的动态变化.....	朱跃科 (187)
83.肝移植受术术后外周血来源树突状细胞乙肝表面抗原提呈功能检测	卢实春 (188)
84.慢性重症乙型肝炎肝移植 23 例报告.....	卢实春 (197)
85.优思弗联合人工肝治疗慢性重型肝炎的临床观察.....	陈 晓 (202)
86.人工肝支持系统治疗重型肝炎并发症的防治.....	陈 晓 (202)
87.慢性重型病毒性肝炎的物质能量代谢特点及相关性研究.....	孟庆华 (202)
88.慢性重型肝炎患者营养干预前后能量、物质代谢的初步研究	孟庆华 (203)
89.慢性重型肝炎患者膳食结构及膳食营养素初步调查.....	孟庆华 (203)
90.人工肝支持系统治疗重症肝炎的临床研究.....	尹忠诚 (204)
91.大剂量前稀释 CVVH 时血流量对溶质清除影响	张伟明 (204)
92.高容量血液滤过中前稀释置换液剂量对溶质清除的影响.....	张伟明 (205)
93.血浆置换治疗肝功能衰竭.....	张修礼 (206)
94.三种人工肝疗法对重型肝炎患者电解质的影响.....	王宝华 (207)
95.血浆置换治疗慢性重型肝炎的临床研究.....	王义国 (207)
96.血浆置换成功救治 1 例肝损害为主的鱼胆中毒患者.....	吴邦富 (208)
97.生物型人工肝支持系统中肝细胞的体外培养方法.....	梅兴国 (208)
98.持续血液净化治疗多脏器衰竭.....	伦立德 (209)
99.双重血浆分离治疗溶血性尿毒综合征.....	伦立德 (209)
100.双重血浆分离治疗高胆红素血症.....	伦立德 (210)
101.HEMA 和 DMAEMA 聚合物改性血液过滤材料的研究.....	胡盼盼 (210)
102.血浆置换治疗重型肝炎的疗效观察.....	韩忠厚 (211)
103.人工肝治疗的安全护理.....	郭永青 (211)
104.血浆置换治疗乙型肝炎肝衰竭的临床研究.....	陈兴华 (212)

105.人工肝支持系统治疗慢性重型病毒性肝炎的临床观察.....	李长春 (213)
106.血液灌流及血液透析滤过治疗高黄疸肝炎.....	安 萍 (215)
107.床旁血液灌流抢救重度毒物中毒致心跳呼吸停止的体会.....	张晓莺 (217)
108.成功救治罕见有机磷原油皮肤中毒 1 例.....	平叶红 (218)
109.尿毒症低剂量透析和常规透析充分性的比较.....	孙吉安 (219)
110.急性邻甲苯胺中毒并发急性肾功能衰竭一例报道.....	赵 莉 (221)
111.HA 型灌流器抢救毒鼠强中毒 60 小时一例.....	杨志敏 (222)
112.床旁血液滤过在多器官功能障碍综合征中的应用.....	任添华 (223)
113.肝细胞腺瘤及其自发破裂出血所致急腹症的诊治.....	翁以炳 (228)
114.急性胰腺炎患者并发 MODS 的机制探讨.....	段美丽 (231)
115.热稀释法及阻抗法测定危重症患者心输出量的对比研究.....	冀晓俊 (235)
116.中药 912 液对急性重症感染患者血流动力学、氧代谢影响的研究.....	李 昂 (238)
117.采用不同置换液进行人工肝血浆置换治疗重型肝炎的临床疗效分析.....	邹春毅 (243)
118.颈内静脉插管导管误入锁骨下静脉一例报告.....	邹春毅 (248)
119.联合应用人工肝支持系统治疗暴发性肝炎 3 例报告.....	邹春毅 (249)
120.HA 大孔吸附树脂血浆灌流治疗病毒性肝炎、高胆红素血症的临床护理体会.....	刘迎阳 (252)
121.不同方法血浆置换治疗慢性重型肝炎 22 例临床分析.....	赵文霞 (254)
122.肝脏疾病的细胞治疗.....	贾战生 (257)
123.MARS 人工肝在肝移植围手术期的应用.....	杨毅军 (264)
124.人工肝支持系统治疗 110 例重型肝炎的护理.....	付惠杰 (266)
125.中西医结合人工肝支持系统治疗重型肝炎的临床观察.....	李永生 (267)
126.人工肝支持系统治疗重型肝炎 130 例报告.....	李勇忠 (269)
127.11 例人工肝治疗患者的疗效观察.....	刘丽华 (273)
128.血浆置换治疗重型肝炎临床观察.....	柳忠生 (274)
129.非生物型人工肝支持系统的应用现状.....	彭 丹 (278)
130.较少血浆用量在人工肝治疗重型肝炎中的临床观察.....	彭 丹 (281)
131.人工肝支持系统的临床应用.....	彭 丹 (284)
132.人工肝支持系统抢救毒草中毒一例.....	彭 丹 (288)
133.人工肝支持系统在救治 18 例重型肝炎中的应用.....	彭 丹 (288)
134.人工肝支持系统治疗在重型肝炎的临床研究.....	彭 丹 (290)
135.MARS 和 PE 单次治疗对肝衰竭患者肝功能的影响.....	宋修光 (295)
136.床旁单泵血液滤过在抢救重症 APF 中的应用.....	王乃平 (297)
137.血浆置换联合抗病毒治疗对重型肝炎预后的影响.....	李 东 (298)
138.人工肝支持系统治疗慢性乙型重型肝炎的疗效观察.....	龚钰清 (300)
139.重型乙型肝炎患者血浆置换前后白介素-18 的变化及意义.....	陈 悦 (303)
140.Structural and Functional Characterization of Human Hepatic Stimulator Substance (hHSS) Gene Promoter.....	Ling-yue DONG (305)
141.Isolation and preliminary characterization of a liver potential progenitor cells ---small round hepatic cells.....	Zhong-yu YAN (306)
142.Transfection of Human Hepatic Stimulator Substance Gene Desensitizes Hepatoma Cells to H ₂ O ₂ -induced Cell Death.....	Y. Wu (307)
143.肝功能检查的临床评价.....	刘德恭 (307)
144.药物性脂肪肝血清游离脂肪酸谱的变化及意义.....	阎 明 (311)

145. ALDH 基因多态性与酒精性肝病关系的研究	阎 明 (315)
146. 药物急性重型肝炎的临床探讨	彭向欣 (319)
147. 胎牛血清在体外培养肝细胞极性形成的作用	张先杰 (320)
148. 缺血再灌注损伤机制再探	张先杰 (321)
149. 基因表达谱芯片技术筛选 XTP3 蛋白反式调节基因	王春花 (321)
150. 慢性重型肝炎伴胃粘膜病变及门脉高压性胃病的研究	金 瑞 (326)
151. 重症肝炎与细胞凋亡	徐 升 (326)
152. 重症肝炎中医治疗思路与方法	刘友章 (328)
153. 肝硬化顽固性腹水的超滤浓缩回输术的应用	金 翘 (332)
154. 放腹水后注射抗生素治疗肝病腹水细菌性腹膜炎的临床观察	马红星 (332)
155. 乙肝感染者 HBV-M 及定量 PCR 法检测 HBV-DNA 相关性探讨及意义	朱子彬 (333)
156. 硫普罗宁(凯西莱)注射液治疗酒精性肝病临床观察	周海莲 (333)
157. 慢性重型肝炎甲胎蛋白水平与疾病预后的关系	曹祥梦 (334)
158. 重型肝炎病例医院感染分析	韩硬海 (335)
159. 急性肝衰竭并发 MODS 的治疗	郭利民 (336)
160. 日达仙治疗重型肝炎 27 例临床观察小结	瑞金医院 (342)
161. 重型肝炎并发多脏器功能衰竭的临床研究	李新月 (345)
162. 外周血淋巴细胞及亚群监测—日达仙治疗慢重肝预后的早期指标	江 南 (346)
163. 胸腺肽 $\alpha 1$ 与干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床研究	游 晶 (348)
164. 人工肝支持系统治疗重型肝炎的临床观察	冯铁柱 (350)
165. 慢性重型肝炎 56 例临床分析	侯瑞芳 (351)
166. 120 例肝硬化失代偿期重症病人临床治疗体会	马敬民 (354)
167. 白蛋白吸附转运毒素治疗重型肝炎的疗效观察	杨积明 (354)
168. 人工肝支持系统治疗重型肝炎 117 例总结	杨积明 (357)
169. 人工肝血浆置换治疗技术在重型肝炎中的应用分析	庞永立 (361)
170. 人工肝在肝移植术前肝功能维护中的作用	郝建宇 (365)
171. 提高肝移植效果的探讨—单个中心连续 180 例病例分析	陈大志 (367)
172. 肝功能衰竭伴肝肺综合征肝移植中的肺功能保护	李 宁 (367)
173. 急诊肝移植治疗暴发性肝功能衰竭	贺 强 (368)
174. 血液灌流治疗重型肝炎的临床应用	林大力 (369)
175. 血浆置换治疗重型肝炎 17 例临床分析	林大力 (369)
176. 血透中神经肽 Y、神经降压素的连续动态观察	李少华 (369)
177. 乙型肝炎患者血清免疫抑制酸性蛋白的变化及临床意义	欧 强 (370)
178. 人工肝支持系统治疗重型肝炎的疗效观察	陈永平 (370)
179. 中低血药浓度下 Fk506 在肝移植中的应用	吴 平 (372)
180. 实验性猪原位肝移植术中内毒素血症的观测及血液灌流治疗	吴 平 (374)
181. 肝移植术后乙肝复发的预防和治疗	张忠涛 (377)
182. 肝移植术后的细菌感染	张忠涛 (383)
183. 重症肝炎多器官功能衰竭危险因素及其防治的临床研究	赵和平 (388)
184. 人工肝治疗重型肝炎疗效价值初探和体会	薛佩莲 (389)
185. 山东肝损害型极毒蘑菇中毒的人工肝支持治疗的探讨	田 军 (391)
186. 26 例儿童急危重症患者应用血液净化治疗的体会	鲜万华 (394)
187. 人工肝血浆置换治疗急性妊娠脂肪肝	田 军 (395)

188.血浆置换治疗暴发性肝衰竭.....	田 军 (398)
189.中西医结合治疗慢性乙型重型肝炎 23 例疗效观察.....	马全义 (400)
190.人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎 34 例临床研究.....	徐 微 (402)
191.人工肝联合肠道水疗中药肠浴治疗肝功能衰竭的应用体会.....	谢 胜 (402)
192.单纯血浆置换治疗建立循环回路的体会.....	袁春兰 (404)
193.Plasauto IQ 型血浆置换仪治疗重型肝炎疗效观察.....	邹 愚 (405)
194.连续性血液净化治疗肝性脑病.....	戎 旻 (409)
195.枸橼酸钠置换液在连续性血液净化治疗中的应用.....	陈舜杰 (409)
196.血浆置换联合 HDF 与血液灌液联合 HDF 在人工肝支持治疗中的比较	陈舜杰 (410)
197.MARS 人工肝在重型肝炎和肝脏移植中的临床应用研究	李 立 (410)
198.人工肝联合肝移植治疗重型肝炎的临床分析.....	周文三 (414)
199.血浆置换治疗慢性重型肝炎血常规及电解质的变化.....	董九香 (415)
200.床旁血液持续滤过的疗效观察.....	荆晓江 (417)
201.血浆置换治疗高胆红素血症疗效观察.....	荆晓江 (417)
202.中间型人工肝治疗重型肝炎临床观察.....	刘三都 (418)
203.人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎临床疗效观察.....	常伟宏 (420)
204.血浆置换术治疗各型重型肝炎 171 例疗效及影响因素分析.....	徐天敏 (420)

专 题 发 言

人工肝技术的进展和人工肝治疗的规范化研究

首都医科大学附属北京佑安医院 北京市人工肝治疗培训中心 段钟平

一、重型肝炎与肝衰竭是全球性医学难题和人工肝发展的基础

各种原因所致重型肝炎、肝脏功能不全与肝脏衰竭临床上十分常见，肝炎病毒感染、大量或长期饮酒、应用对肝脏有毒性的药物、一些代谢性疾病、自身免疫性疾病、肝肿瘤、外科手术、严重感染等均可引起或加重肝脏损害，严重时则导致肝脏功能不全及肝脏衰竭。

全球重型肝炎及肝衰竭的病因在不同地区差别明显，从临床类型上看，东南亚、非洲及美洲部分地区，重型肝炎、肝衰竭病因和类型与我国相似，病因以病毒性为主，临床多是慢性过程或在慢性肝病基础上突然加重，例如在慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎甚至无症状病毒携带基础上重叠甲型肝炎病毒(HAV)和戊型肝炎病毒(HEV)等噬肝病毒感染，劳累、酗酒、应用肝损害药物等都可能成为慢性重型肝炎、肝衰竭诱发或加重的因素。在欧美等国家，重型肝炎和肝衰竭类型以急性和亚急性为主，病因以药物、酗酒、手术创伤等多见。

内科综合治疗、人工肝支持治疗和肝脏移植是重型肝炎及肝脏衰竭三种基本治疗方法。发达国家近年肝脏移植技术已经基本成熟和普及，主要存在问题是供肝短缺、肝衰竭以急性为主而供肝在时间上无法满足要求，因此至少有 30% 以上适合肝移植的病例无法得到手术机会而在等待中死亡。国内肝脏移植病例数近 3 年几乎以倍数增长，但因为手术及术后用药价格昂贵、供肝短缺、传统观念及技术因素的限制，还远未普及。我国 2003 年完成肝移植不到 1 000 例，而同期发生重型肝炎和肝衰竭的患者约 8.2 万例，死亡率 70% 以上。由此可见，重型肝炎和肝衰竭仍然是目前和未来较长时期国内外肝病治疗面临的突出难题。

人工肝正是在此背景下迅速发展起来的以血液净化为基础的一系列实用性很强的技术，发展很快。据不完全统计，目前国内有近 700 家单位开展了人工肝治疗，遍布全国各大中城市，每年行各种人工肝操作一万余人次。开展人工肝治疗的科室有消化内科、肝病内科、传染/感染科、肾内科、血液净化(透析)中心、肝胆外科、ICU 等，专业人员包括了内科、外科、透析室、急救等各方面的医护人员及机器设备维护的工程师和技术人员。

二、人工肝技术的概念、分类与作用

1. 人工肝的概念：人工肝脏是借助体外机械、化学或生物性装置，暂时及部分替代肝脏功能，从而协助治疗肝功能不全、肝衰竭或相关疾病的方法。人工肝与一般内科药物治疗的主要区别在于，前者主要通过“功能替代”治病，后者主要通过“功能加强”治病。由于人工肝以体外支持和功能替代为主，故又称人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)。

作者简介：段钟平，男，42 岁。中华医学会肝病学会常务委员，中华医院管理学会血液净化分会常务委员，中国血液净化杂志副主编，中华肝脏病杂志编委。现任首都医科大学附属北京佑安医院副院长，主任医师、教授，北京市人工肝治疗培训中心主任，中华医学会肝病分会重肝与人工肝学组组长，中国肝炎防治基金会治疗及预防技术咨询中心副主任。

2.人工肝的分类:人工肝目前根据其组成和性质主要可分为三类:①非生物型,又称物理型,主要通过物理或机械的方法和/或借助进行化学的方法进行治疗,包括血浆置换(plasma exchange, PE)、全血或血浆胆红素、氨及药物灌流吸附(direct hemoperfusion/plasma absorption, DHP/PA)、血液滤过(HF)等均属此类。②生物型,将生物部分如同种及异种肝细胞与合成材料相结合组成特定的装置,患者的血液或血浆通过该装置进行物质交换和解毒转化等。③混合型,由生物与非生物部分结合组成的具有两者功能的人工肝支持系统。也有人认为,象血浆置换等方法,在去除有害物质的同时,补充了凝血因子等生物活性成分,可单独归为一类,即中间型或过渡型人工肝,但三型分类法可能更简明和被普遍认可。

3.人工肝的作用:人工肝的用途归纳起来主要有以下几个方面:①通过人工肝支持,为重型肝炎或肝衰竭时的肝细胞再生创造时间,使可逆性肝损伤患者肝功能得到恢复,从而避免肝移植;②为肝移植创造条件,是重型肝炎肝移植的桥梁;协助治疗肝移植后的最初无功能状态;③作为辅助措施有助于行肝极量切除术,或作为肝脏特殊或应激情况下的辅助治疗手段。

人工肝的作用原理基于肝脏损伤的可逆性及肝细胞的强大再生能力,即通过人工肝辅助治疗,期望在内环境改善情况下肝脏能够自发恢复(spontaneous recovery),或为肝脏移植和其它特效治疗进行准备,因此肝脏病变情况和治疗时机特别重要。重型肝炎和肝衰竭时常有严重的代谢紊乱及毒性物质积聚,反过来促进肝脏损伤和抑制肝细胞再生,形成恶性循环。因此,具备良好的解毒功能是人工肝最基本和最重要的作用。其次由于自然肝脏具有合成、分泌、转化等多种作用,具有其中一种或几种功能的肝脏支持系统,从理论上讲都应称为人工肝脏技术。把血液透析、血液滤过、血液吸附等血液净化技术归为人工肝支持技术,原因也在于此,只是其适应对象、适应症和适用范围不同而已。

在北京市及科技部支持下,我国不同地区的十余家单位从2003年1月开始,进行了包括血浆置换、血液灌流、分子吸附等数种人工肝方法的多中心临床对照研究。研究的中期结果显示,对重型肝炎无论是病毒性还是药物性,在内科综合治疗基础上及时配合人工肝治疗,与对照组比较,患者半年存活率可提高约17%,一年存活率至少提高11%以上。如果配合肝脏移植,患者病死率还有较大幅度降低。在研究过程中,许多危重患者因此而得救。

三、人工肝技术目前发展的概况与趋势

目前国内有近700家单位开展了人工肝治疗,尚有数十家单位从事人工肝材料、设备、细胞及组织工程等基础研究。人工肝技术经过近年来的迅速发展,已经呈现出如下特点:

1.治疗应用范围的不断扩大。从最初治疗暴发性肝衰竭(acute hepatic failure),到后来的慢性重型肝炎、慢性肝炎重度黄疸、胆汁淤积性肝病、急性中毒的解毒,以及肝极量切除术和肝移植前后的肝脏支持替代治疗等,对并发严重感染、肝肾综合症、肝性脑病的终末期肝病患者也可起到辅助治疗作用。

2.从单一治疗模式向多种方法联合或序贯应用的发展。包括非生物型人工肝方法的联合应用和将非生物人工肝和生物人工肝结合起来的混合型生物人工肝支持系统。目前研究比较多的联合首先是血浆置换与血液滤过的联合治疗,即在血浆置换完成后,再配合血液滤过或血液透析滤过治疗。这一联合的优点是,先行的血浆置换,可在短时间内去除大量的血浆中各种分子量、不同溶解性的毒素,后续的血液净化治疗再去掉部分条件性或选择性毒性物质以及炎性介质和中分子物质,这样毒素去除量更大,范围更广;血浆置换引起的水电介质和酸碱改变可经后续的治疗予以调整,血浆胶体渗透压的急剧变化及水钠储留等血浆置换的副作用会大幅度下降;血浆置换输入的较大的抗凝剂可以予以清除;首先置换补充的凝血因子可减少后续治疗出血的风险。此外,血浆置换+血浆灌流,血液滤过+血液灌流,血浆置换+分子吸附循环(MARS)等方法也被国内外众多学者采用。可以预见,把不同非生物型血液净化技术结合构成的人工肝支持方法在临床上的应用会愈加广泛。在生物人工肝前加用血浆置换、胆红素吸附、血液灌流等非生物人工肝方法,既可加强毒素的清除,又可减少毒素对生物反应器内肝细胞的损害。目前国内多数新开发设计的生物人工肝系统在生物反应器前都带有非生物毒素清除系统,以加强毒素的清除,延长细胞的功能和寿命。

3.持续性血液净化技术的应用日益广泛。如持续性血液(透析)滤过、缓慢持续血浆置换、长时间的

生物人工肝支持治疗等, 此类方法强调长时间缓慢持续地清除毒性物质, 较长时间维持机体内环境的稳定, 以利于肝细胞的再生和功能恢复。目前国外最新建立的混合生物人工肝系统, 体外细胞数量可达 400-450 克, 与人体血液循环系统连接后细胞活性可维持 7-10 天, 如此长时间的体外支持, 必将对重型肝病的预后产生重要影响。相关的系统已经完成 I-II 期临床试验, 若进展顺利, 有望在 2-3 年后正式投入临床。

4. 对各种人工肝方法的选择、适应证、不良反应、治疗时机、治疗间隔和预后判断的认识逐渐深入。根据患者的病情和经济承受能力制定个体化的治疗方案, 选择最佳的治疗方法; 对可能出现的过敏、出血、血压下降已经能够做到有效的治疗和预防; 慢性重型肝炎早中期的疗效高于晚期; 同时配合强有力的内科治疗, 预防人工肝治疗后的出血和感染是降低死亡率的关键; 根据治疗后胆红素的反弹趋势通过计算机运算得出的“生存曲线”和“死亡曲线”可以进行预后判断等等。

四、人工肝技术需要解决的问题和努力的方向

1. 人工肝治疗的标准化与规范化。尽管对肝衰竭与人工肝的认识不断深入, 但由于人工肝治疗的方法较多, 又是一门新兴的学科, 许多方面尚需规范和标准化。下面以血浆置换为例阐述。血浆置换一次治疗的血浆置换量如果过少, 将达不到治疗效果, 如果过多, 将造成无效置换, 增加花费和治疗风险。有学者通过高等数学推理及临床模拟, 基本完成了血浆置换管理系统的设计工作。借助该系统, 不仅可以获得较好的治疗成本效益比 (E/C), 更有利于国内外血浆置换治疗的标准化及技术交流。血浆置换治疗的成本效益比例, 呈不规则的抛物线形态, 一次治疗血浆用量不足或过多, 都不能得到理想的结果。另外, 运用该标化管理系统, 可在每次治疗前预测出治疗结束时的预期胆红素水平, 其误差值 <5-7%。近期, 在北京市科委及国家科技部两个有关人工肝及重肝重大项目支持下, 已在国内组织十余家单位进行多中心研究, 将在未来 3 年内逐步建立及完善我国人工肝临床应用规范, 可能对我国人工肝事业的健康有序发展起到积极作用。

2. 肝素等抗凝剂的应用。重型肝炎患者本身已有凝血机制的障碍, 人工肝体外循环治疗时肝素的使用必将进一步加重凝血功能的紊乱。目前国内人工肝治疗肝素用量大小不一, 往往依据经验或参考血液透析的用量。肾透析的患者大部分凝血功能正常, 其所用肝素用量对肝病患者显然偏大。肝素用量不足将导致管路凝血, 影响治疗顺利进行, 肝素用量过大将加重出血倾向, 甚至带来严重后果。重型肝炎患者普遍存在凝血机制的障碍, 肝素应用后 APTT 的变化更加敏感, 小剂量肝素应用后即可引起 APTT 的显著变化。重型肝炎患者肝素剂量过大将导致 APTT 的显著延长, 甚至大于 100 秒的检测上限, 而且在相当长的一段时间内 APTT 明显延长, 出血风险加大, 该风险有可能由于血浆置换时大量输入正常血浆而被掩盖, 应引起临床医师的足够重视。通过监测 APTT 指导重型肝炎患者人工肝治疗的肝素用量, 可保证治疗的安全顺利进行, 并且为人工肝体外循环抗凝剂的规范应用提供了依据。

3. 持续性血液净化或联合治疗由于治疗时间的延长, 会增加治疗过程中的风险及人力消耗, 对病房日常治疗及药物应用影响较大, 应注意与一般治疗的合理衔接及患者身体的耐受状态。

4. 生物人工肝的细胞来源及生物安全性问题。动物源性肝细胞虽可大量获得, 但有导致人畜共患疾病、将动物源性疾病传染给人类、异种蛋白进入人体导致免疫反应等风险, 同时细胞储备难以与临床需要匹配, 动物饲养条件尤其规模化生产的条件要求高; 成人肿瘤来源的肝细胞系可大量增殖, 利于规模化生产, 成本也较低, 但肝细胞的功能有所下降, 且有致瘤的潜在风险。胎肝细胞虽较理想, 但受到伦理学及来源和数量的限制。肝干细胞体外的大量增殖及肝细胞的定向分化等难题还未取得突破, 真正应用于生物人工肝尚需时日。

此外, 动物源性生物人工肝的生物安全性评估和监测系统需进一步完善。特别是 SARS 流行后, 使人们更加重视人畜共患疾病。猪体内存在猪逆转录病毒 (PERVs), 有可能通过生物反应器的半透膜进入人体。笔者通过近 2 年的研究已证实中国实验用小型猪的肌肉组织、肝脏组织和猪肝细胞培养悬浮液中均存在猪逆转录病毒 (PERVs), 但患者治疗后半年内无逆转录病毒感染的证据, 进一步的随访仍在进行中。应及早建立完善的监测 PERVs 系统, 筛选供体、监测受体, 以保证猪细胞来源的生物人工肝和异种

移植临床应用的生物安全性。目前国内猪肝细胞型生物人工肝 PERV 的 PCR、RT-PCR、ELISA、RT-ACTIVITY (逆转录酶活性) 检测方法研究都取得重要进展, 有的方法已经成熟。

5. 肝细胞在体外培养系统中的增殖与生物反应器的完善。应进一步完善肝细胞体外高密度培养的技术与方法, 提高生物反应器内肝细胞的密度和质量。目标就是如何使体外培养的肝细胞更好地发挥其功能。

6. 稳定、可重复的急性肝衰竭动物模型的建立将为评价各种人工肝治疗方法的效果提供良好的平台, 并有助于从组织学、分子生物学基础上探讨重型肝炎的发病机理和人工肝的干预机制。灵敏且稳定的肝细胞功能检测方法的建立与完善有助于生物人工肝的效果评价和维持时间的评估及研究毒性物质对肝细胞功能的影响。

总之, 随着对重型肝炎、肝衰竭病理生理学认识的逐步深入、人工肝技术的逐步成熟与完善, 人工肝将能够发展到早期、重复、较长时间的支持肝脏的功能。象人工肾给肾功能衰竭的治疗带来的革命性变化一样, 人工肝必将为重型肝病、肝衰竭的治疗带来巨大变化。内科综合治疗、人工肝支持治疗和肝移植综合治疗模式的建立、完善及规范化应用, 会显著降低病死率, 大大改善重型肝病患者的预后。

血浆置换在治疗肝衰竭中有关问题探讨

解放军第八一医院肝病研究所 许家璋

近年来, 国内外多家相继开展了血浆置换治疗各类肝衰竭的研究, 取得了较大的进展。血浆置换治疗肝衰竭已普及国内数百家医院, 为更好促进其健康、有序的发展。现就血浆置换的原理、临床应用情况及存在问题同与会代表共同探讨。

血浆置换 (plasma exchange, PE) 已成功用于肝衰竭、肝脏移植围手术期、血液病、肿瘤、自身免疫病及各类中毒等多种疾病的治疗。PE 是目前临床上最常用的人工肝支持疗法。

一. 血浆置换治疗肝衰竭的原理: PE 装置主要由血浆分离器 (plasma separator) 和体外循环控制系统组成。目前国外制造的空心纤维膜型血浆分离器, 膜上最大孔径为 $0.2-0.4\mu\text{m}$, 这种膜滤过式血浆分离法对血细胞损伤较小, 不易发生凝血机制障碍。PE 治疗是采用血浆分离器将肝衰竭患者的血浆从全血中分离出来, 同时代之以新鲜冷冻血浆或人血白蛋白溶液, 这样既可除去血液的中、小分子及与血浆蛋白结合的大分子毒性物质, 又可补充多种生物活性物质。控制系统能够平衡调节置换液与废弃血浆的速度的比例, 对患者的血容量和血液动力学影响较小。

肝脏是人体中重要的脏器之一, 具有排泄胆汁, 合成白蛋白和多种凝血因子, 解毒, 糖原的合成、分解、储藏以及调节机体内环境等各种重要功能。当肝脏在各种致病因子作用下, 短期内发生大块或亚大块坏死, 导致肝功能衰竭, 其临床以明显黄疸、凝血功能低下或/和肝性脑病为主要特征。肝衰竭病因众多, 我国以病毒性肝炎及药物引起为最常见。血浆置换治疗肝衰竭只能临时替代肝脏的部分功能, 为肝细胞的再生创造一定的条件。肝功能衰竭能否逆转, 取决于存活的肝细胞的数量多少, 如果肝细胞坏死殆尽, 即丧失了再生的基础, 欲用药物治疗, 即便生物人工肝, 也很难逆转肝衰竭, 只能依靠肝脏移植。因此, 根据肝衰竭的主要发病机理, 进行综合性治疗同时加用血浆置换治疗是十分必要的。

二. 我国肝功能衰竭的现状:

1. 病死率高达 80% 以上。
2. 目前尚无特效的治疗方案和药物。
3. 慢性肝衰竭和 HBV 感染各占 85% 左右。

分析我院近 15 年来的 1260 例肝衰竭患者入院时相关指标。

1) 血清总胆红素 (TBIL):

表 1. 1260 例肝衰竭患者中入院时血清总胆红素

胆红素水平	例 数
171 ~400 μ mol/L	673 例
401 ~500 μ mol/L	375 例
501 ~600 μ mol/L	198 例
>601 μ mol	114 例

2) 凝血酶原活动度 (PTa):

本研究分析的 1260 例组肝衰竭入院时测得的 PTa 均<40%,

表 2. 1260 例肝衰竭患者中入院时凝血酶原活动度

凝血酶原活动度	例 数
< 10%	35 例
11 ~20%	150 例
21 ~30%	425 例
31 ~40%	650 例

3) 血清白蛋白: 平均值 $\pm$ 标准差为 29.5 ± 4.1 g/L, 其中 308 例血清白蛋白<25g/L, 有大量腹水, 伴有自发性腹膜炎。血清胆碱酯酶活力 (CHE) 2.14 ± 1.05 ku/L。

4) 血清病原学分型: 1260 例肝衰竭组, HAV 感染者 22 例, HBV 感染者 1027 例, HCV 感染者 23 例, HEV 感染者 11 例, TTV 感染者 4 例; 二种或二种以上肝炎病毒重叠感染者 114 例, 重叠 HBV 感染的 99 例, 病原学诊断不明者 59 例, 1260 例中与 HBV 感染有关的病例共计 1126 例, 占 89.9%。

我们曾经对 126 例肝衰竭患者凝血酶原活动度与疾病的转归 (预后) 的关系进行过分析, 其结果见表 3

表 3. 126 例患者凝血酶原活动度与疾病的转归 (预后) 的关系

Pta	N	存活例数	存活率 (%)
< 10	9	0	0.00
10~	26	8	30.76
20~	28	14	50.00
30~	20	15	75.00
40~	27	25	92.59
≥ 50	16	16	100.00

注: F 检验各组相互比较 $P<0.01$

三. 血浆置换的临床应用

关于 PE 的应用指征, 尚无一致的标准, 日本主要用于暴发性肝炎 (FHF) 和手术后 FHF 患者。PE 的疗效各家报道不一致, 大岛总结了 PE 治疗 117 例 FHF 病人, 苏醒率 36%, 存活率 24%。小出典男报告 Okayama 大学医学部第一内科 1987-1993 年采用 PE 治疗急性和亚急性肝衰竭 22 例, 存活 5 例。由于这些研究在病例选择、治疗方式及治疗时间等方面未统一标准, 也无严格的随机对照, 故不能据此对 PE 疗法作出确切评价。Kodrup 等从理论推算得知, FHF 的毒性物质弥散在包括血浆的大量细胞外液 (相当于体重的 20%) 中, 如果每次置换相当于细胞外液总量的血浆, 连续 3 天治疗, 可使毒性物质降为治疗前的 18%。实际应用该法治疗 11 例 III/IV 期肝性脑病的 FHF 患者, 6 例扑热息痛中毒者 5 例存活, 2 例非甲非乙型肝炎、1 例乙型肝炎、1 例氟烷中毒及 1 例戒酒硫中毒患者死亡。所有死亡患者治疗期间血压维持稳定, 其中 4 例意识改善, 2 例曾完全苏醒。以上结果表明, 大量血浆置换至少对于扑热息痛中毒者

优于常规 PE 治疗。基于 PE 疗法的基本过程, 不难理解所有报告均显示生化指标明显改善, 血中毒性物质浓度显著降低, 而凝血因子、白蛋白等生物活性物质浓度明显升高。但对生化指标的意义评价却不一致, Kondrup 等发现活者治疗前血清胆红素为 $2 \pm 50 \mu\text{mol/L}$, 而死亡者为 $490 \pm 95 \mu\text{mol/L}$, 两者存在显著差异; 大量血浆置换后血清胆红素下降为治疗前的 21%, 与理论推算相近, 故血清胆红素水平可作为 PE 解毒功能的指标; 乳糖清除能力 (lactose elimination capacity)。

我们曾报道: 在综合性治疗的基础上加用血浆置换治疗 105 例肝功能衰竭病例, 其中 单用血浆置换患者 92 例 (210 次, 治疗组), 与同期未用 ALSS 的病例 103 例 (对照组) 进行比较, 其见表 4。

表 4 92 例 (210 例次) 治疗前后血生化指标和比较

	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (u/L)	AST (u/L)	ALB (g/L)	GLOB (g/L)	CHE (Ku/L)	HDL (mmol/L)	TBA (u/L)
治疗前	472.5 ± 153.2	389.0 ± 101.7	102.1 ± 87.8	167.4 ± 146.7	30.9 ± 1.3	32.3 ± 2.8	2.4 ± 0.5	0.2 ± 0.3	346.7 ± 203.7
治疗后	234.6 ± 67.1	190.5 ± 56.2	62.2 ± 45.7	77.5 ± 62.3	32.1 ± 1.5	31.0 ± 1.2	3.4 ± 1.0	0.5 ± 0.2	190.6 ± 82.9
t 值	20.687	24.812	5.824	8.174	8.759	6.667	12.987	12.00	10.285
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

以上提示: 血浆置换治疗早、中期肝功能衰竭病例均具有明显疗效。

血浆置换治疗对预后分析 治疗组存活率为 71.7% (66/92), 与对照组 55.3% (57/103) 比较有显著性差异 (χ^2 值为 5.65, $p < 0.05$)。两组早期或晚期患者存活率之比均未见差异 ($p > 0.05$); 治疗组中期患者的存活率则高于对照, 两者差异显著 ($p < 0.05$) (见表 5)

表 5 两组各期患者存活率的比较

分期	治 疗 组			对 照 组			X^2 值	P 值
	例数	存活数	存活率 (%)	例数	存活数	存活率 (%)		
早期	30	27	90.0	31	25	80.6	1.0665	$P > 0.05$
中期	50	37	74.0	55	30	54.5	4.3004	$P < 0.05$
晚期	12	2	16.7	17	2	11.8	0.1423	$P > 0.05$

对于晚期病例由于出现多脏器功能衰竭, 其治疗存活率仅 10%。早期治疗的患者无论是否加用血浆置换治疗, 其治疗存活率分别为 80%—90%, 提示早期诊断, 早期治疗是抢救肝功能衰竭的关键。如何正确、客观、科学地评价人工肝支持系统治疗肝功能衰竭的患者疗效? 我们认为: 应规范肝衰竭的临床分型、分期诊断标准, 加强综合性治疗, 预防和治疗各类并发症, 积极开展人工肝的临床和基础研究 为肝细胞再生创造条件, 才可不断提高治疗肝衰竭病例的存活率。

四. 血浆置换疗法存在问题及对策

PE 需要消耗大量的新鲜冷冻血浆, 其中含有大量的柠檬酸, 输入体内将影响肝细胞的能量代谢和电解质的平衡。我们曾报道: 大量血浆置换时血钙、甲状旁腺素和骨钙素的变化。

1. 血浆置换治疗前后患者血 Ca^{2+} 、TCA、HPT 和 BGP 各浓度的变化, 见表 6。

表 6 20 例 36 治疗次血浆置换前后血 Ca^{2+} 、TCA、PTH 和 BGP 各浓度的比较

时 间	Ca^{2+} ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TCA ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	PTH ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	BGP ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
治疗前	1.37 ± 0.21	2.40 ± 0.23	55.53 ± 22.38	4.87 ± 1.31
治疗后即刻	$0.35 \pm 0.18^{**}$	$0.83 \pm 0.31^{**}$	$147.55 \pm 30.80^{**}$	$8.38 \pm 1.23^{**}$
治疗后 1 h	$1.25 \pm 0.16^*$	$2.20 \pm 0.21^*$	$57.27 \pm 40.64^*$	$6.92 \pm 1.50^{**}$

与治疗前比较, *: $P > 0.05$; **: $P < 0.01$

与治疗前比较, 患者血浆置换治疗后即刻血 Ca^{2+} 和 TCA 浓度明显降低 ($P < 0.01$), PTH 和 BGP 浓度显著提高 ($P < 0.01$); 而治疗后 1 小时血中除 BGP 仍偏高外, Ca^{2+} 、TCA、PTH 各浓度已基本恢复,

与治疗前水平无明显差异 ($P > 0.05$)。

2. 健康者血液、重肝患者治疗前血液和置换治疗用血浆中 Ca^{2+} 、TCA、PTH 和 BGP 各浓度的情况, 见表 7。

表 7 三种血样中 Ca^{2+} 、TCA、PTH 和 BGP 各浓度的比较

血 样	n	Ca^{2+} ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TCA ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	PTH ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	BGP ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
健康者	10	1.32 ± 0.18	2.71 ± 0.14	48.66 ± 22.18	5.17 ± 1.84
重肝患者	36	$1.37 \pm 0.21^*$	$2.40 \pm 0.23^*$	$55.53 \pm 22.38^*$	$4.87 \pm 1.31^*$
置换用血浆	10	$0.05 \pm 0.02^{**}$	$0.41 \pm 0.35^{**}$	$49.40 \pm 27.65^*$	$5.04 \pm 1.15^*$

与健康者比较, *: $P > 0.05$; **: $P < 0.01$

与健康者比较, 患者治疗前血中 Ca^{2+} 、TCA、PTH 和 BGP 各浓度均无明显差异 ($P > 0.05$); 置换治疗用血浆样本中的 PTH 和 BGP 水平也无明显变化 ($P > 0.05$), 但 Ca^{2+} 和 TCA 含量极低 ($P < 0.01$)。

3. 血浆置换治疗中不良反应的发生和防治对策 (见表 8)

表 8 血浆置换中不良反应情况及防治对策

不良反应	例次%	防治对策
一过性血压下降	1.9% (4/210)	输入 20 g 白蛋白或 400 ml 血浆
畏寒、寒战、发热	18.6% (39/210)	术前和术中非那根 25-50 mg 或琥珀酸氢化考的松 100mg 静脉推注
恶心、呕吐	4.3% (9/210)	胃复安 10mg 肌肉注射
注射部位淤斑和出血倾向	11.5% (24/210)	术前补充凝血酶原复合物和新鲜血浆, 术后用鱼精蛋白中和肝素

分子吸附再循环 (MARS) 临床应用现状与进展

江西医学院第一附属医院感染病科 张伦理

由各种因素诱导的严重肝细胞损害所致的急性或慢性肝功能衰竭是临床上比较棘手的医学难题, 目前常规内科学治疗方法尚缺乏特异性和有效性。因此, 患有急、慢性肝衰竭的患者死亡率仍居高不下, 严重威胁人类的生命健康。力求有效解决急、慢性肝衰竭治疗难题成为当务之急。人工肝支持系统的问世, 为临床积极而有效的治疗急、慢性肝衰竭提供了一种有效的、及时的治疗方法和手段。在一定程度上降低了急、慢性肝衰竭患者的病死率, 提高了其生存率。

一、MARS 人工肝支持系统的研制与发展

人工肝支持系统的研制与发展自 1955 年首次使用血透技术治疗高血氨血症以来, 经历了许多不同技术的开发和发展过程及历史。国内外先后采用了血液滤过、全血或血浆置换、血液或血浆灌流、全血交叉循环透析和人-人交叉循环等技术作为治疗肝衰竭的尝试。^[1, 2]在亚洲地区对于严重肝衰竭及其并发症治疗应用较为普遍的血浆置换, 也有应用持续静脉-静脉血液灌注及血浆吸附等技术的报道。^[3, 4]1999 年以来, 在欧洲和亚洲部分地区, 分子吸附再循环系统 (Molecular Adsorbent Recirculating System — MARS) 开始应用于临床治疗各种病因导致的急、慢性肝衰竭及其并发症。MARS 是由德国 Teraklin 公司研制开发的一种较为先进的具有透析、滤过及吸附功能的白蛋白吸附透析技术。^[4]迄今为止, 已应用于临床治疗急、慢性肝衰竭及其并发症患者, 随着临床应用的不断扩大和推广, MARS 的治疗范围已由原来的病毒性肝炎所致的肝衰竭发展至其他病因所致的肝衰竭及其并发症。成为临床上针对急、慢性肝衰竭及其

并发症的一种先进、安全且有效的治疗手段和方法。

二、MARS 的工作机理和作用

(一) 工作机理

MARS 人工肝支持系统主要由四个部分组成：1、白蛋白透析器：其中主要结构为“人工智能膜”。该膜可允许病人血液中的蛋白结合毒素在膜的内外进行交换，同时也允许小分子水溶性毒素弥散。2、血液透析器：通过透析将小分子水溶性毒性产物及多余水份排出。3、活性碳吸附罐：通过活性碳吸附白蛋白循环液中的蛋白结合毒素而达到清除目的。4、阴离子树脂吸附罐：利用不同电荷负载而达到吸附白蛋白循环中的蛋白结合毒素并加以清除。MARS 的工作原理主要为三个循环：1、血液循环：将病人血液中的结合毒素和水溶性毒素交换或弥散至白蛋白循环液中。2、白蛋白循环：以白蛋白为载体，将蛋白结合毒素运送到活性碳吸附罐及阴离子吸附罐加以吸附清除，同时将水溶性毒素运载至血液透析器透析清除。3、透析液循环：主要清除小分子水溶性毒素和水份，同时还可通过调节透析液中电解质的浓度而达到调节病人机体电解质平衡的目的。MARS 依据上述工作机理。可达到既清除蛋白结合性毒性产物，又可清除水溶性毒素的效果，从而部分替代肝脏的解毒功能，同时由于 MARS 与血液透析机联机工作。因此具有部分替代肝、肾功能的作用。^[4]

(二) 作用及功能

1、清除血液中因肝衰竭而过多蓄积的毒性产物，包括蛋白结合性毒性产物和水溶性毒素。迄今为止大量临床应用研究结果证实，MARS 可清除毒性产物包括，胆红素、胆酸、血氨、肌酐、尿素氮、内毒素、中短链脂肪酸、硫醇、苯酚、芳香族氨基酸及其代谢产物和炎性细胞因子（如 IL-6, IL-8, TNF- α 及 NO 等）。^[4, 5, 6, 7] MARS 还可清除某些体内过量蓄积而对机体有害的重金属（如铜、锰等）^[8]、某些激素（如游离 T3 和 T4、肾素^[9]）以及某些生物毒素（如白伞毒、鱼胆毒素）等等。

2、改善患者精神症状：MARS 治疗后，部分患者的肝昏迷程度可得到改善和减轻。与 MARS 治疗能清除血氨、中短链脂肪酸、芳香族氨基酸及其代谢产物等物质有关。^[10]

3、改善血流动力学：经过 MARS 治疗，患者的平均动脉压可得到提高，从而改善各脏器的血液灌流。该现象可能与肾素被部分清除致体循环血管阻力增加相关。^[9]

4、改善肾功能：采用 MARS 治疗可明显改善慢性重型肝炎或肝衰竭所致肝肾综合症的肾功能损害。^[11]

5、改善患者的 Child-pugh 评分：经 MARS 治疗后，患者的 Child-pugh 评分可得到较明显的改善。^[25]

6、可在清除毒性物质的同时，保持体内有用物质不被清除：MARS 治疗后，患者血液中对人体有用的物质，如生长激素、孕激素、T3、T4、白蛋白、免疫球蛋白、antithrombin III、transferrin、thyroglobulin 及 α 1-antitrypsin 等仍保持较高含量。^[12]

7、组织相容性良好：MARS 治疗对患者血液中的白细胞、红细胞和血小板的数量和质量均无明显影响。

8、极少严重不良反应和医源性感染发生，表明 MARS 临床应用具有很好的安全性。

9、适用范围较广，使用禁忌较为局限。

三、MARS 人工肝支持系统的临床应用现状与进展

MARS 人工肝支持系统自 1999 年进入临床应用以来，在临床应用上呈现迅速增长。临床采用 MARS 治疗病人的例次数由 2000 年的 300 多例次迅速增长至 2003 年的 2000 多例次，并取得了令人满意的效果。目前 MARS 人工肝在临床上主要应用于：

(一) 重型病毒性肝炎

包括急性重型、亚急性重型及慢性重型肝炎。国内一组应用 MARS 治疗的 149 例乙型肝炎（重型）的病人，其中急性重型（ASH）占 11%，亚急性重型（SSH）占 8%，慢性重型（CSH）占 81%。平均年龄 44.3 $\pm$ 13.2 岁，平均治疗次数 2.33 次/每例。经 MARS 治疗后，患者的总胆红素、血氨、尿素氮、肌酐、IL-6, IL-8, TNF- α 及 NO 均有较明显的下降。存活率提高，死亡率下降。ASH 16 例，存活 13 例，死亡

3 例; SSH+CSH (早期) 26 例, 存活 25 例, 死亡 1 例; SSH+CSH (中期) 38 例, 存活 31 例, 死亡 7 例; SSH+CSH (终末期) 69 例, 存活 13 例, 死亡 56 例。^[13]我科应用 MARS 治疗重型乙型肝炎患者 52 例。经 MARS 治疗后: 临床症状及体征明显改善, 血清总胆红素、血氨、尿素氮、芳香氨基酸、内毒素、IL-6、TNF- α 水平明显降低 ($p<0.05$); 总体存活率为 50% (26/52)。^[14]

(二) 各种病因导致的多脏器衰竭 (MODS)

国内报道一组因各种病因导致的 MODS 病人 39 例。其中, 肝衰竭所致为 27 例; 脓毒败血症 1 例; 产后感染 2 例; 肺炎 2 例; 化脓性胆管炎 2 例; 急性胰腺炎 1 例; 严重烧伤 1 例及 SARS 1 例, 所有病人发生的各种并发症主要包括: 肾功能衰竭占 71.8%, DIC 占 17.9%, 脑水肿/肝昏迷占 71.8%; 呼吸衰竭/ARDS 占 48.7% 及心血管功能不全占 53.8%。经 MARS 治疗后 SOFA 评分由治疗前的 8.97 ± 1.78 下降到治疗后的 5.87 ± 3.14 , 差异非常显著。其中 16 例患者成功地过渡到肝移植, 该组患者存活率达 41%。^[15]

(三) 中毒所致肝衰竭

MARS 治疗各种毒性产物所致的肝衰竭已有报道

1、毒蕈中毒:

国外报道一组 6 例因食用毒蕈中毒导致肝功能衰竭的小儿患者, 男性 2 例, 女性 4 例。年龄 7-16 岁, 所有病人合并有肝性脑病, 治疗前 ALT 平均为 4082u/L, 总胆红素平均为 6.3mg/dl, PT 平均为 52.3 秒。经 MARS 治疗后, ALT 平均下降 35%, 总胆红素平均下降 39%。PT 平均缩短 37%。治疗后, 4 例患者痊愈出院, 总体生存率为 66.7%。^[16]国内报道 MARS 治疗食用毒蕈中毒导致肝功能衰竭患者 5 例。其中我科 4 例, 2 例经治疗后清醒并痊愈出院, 至今随诊身体状况良好; 2 例死亡。另一例 27 岁的孕妇, 食用毒蕈中毒导致肝衰竭, MARS 治疗后也清醒并痊愈出院。^[17]

2、药物中毒:

国外报导过量服用扑热息痛和苯妥英钠后出现肝衰竭的病人各 1 例, 经 MARS 治疗后愈合出院。^[18]国内报道应用 MARS 治疗药物中毒所致肝衰竭患者 14 例。13 例在住院期间经抢救存活, 但其中有 2 例在出院后 6-12 个月的随访中死亡。该组病人的总的生存率为 79%。^[19]

3、鱼胆中毒:

我科采用 MARS 治疗鱼胆中毒致多脏器功能衰竭患者 3 例。年龄为 54-67 岁。治疗前患者均出现肝、肾、心脏等多脏器功能不全, 经 MARS 治疗后, 患者血液中的 ALT 由治疗前平均 5423.20 ± 1146.57 u/L 下降至治疗后的平均 1147.21 ± 686.47 u/L; AST 由治疗前的平均 8697.82 ± 3143.41 u/L 下降至治疗后的平均 1386.75 ± 1103.22 u/L; 乳酸脱氢酶由治疗前的平均 3987.44 ± 1024.21 u/L 下降至治疗后的平均 1204.06 ± 980.51 u/L; α -羟丁酸脱氢酶由治疗前的平均 894.81 ± 326.72 u/L 下降至治疗后的平均 129.11 ± 78.2 u/L; Cr 由治疗前的平均 426.17 ± 149.82 mmol/L 下降至治疗后的平均 56.43 ± 22.87 mmol/L; BUN 则由治疗前的平均 9.23 ± 3.41 mmol/L 下降至治疗后的平均 6.89 ± 2.23 mmol/L。所有病人都痊愈出院。^[20]

(四) 肝移植前后的肝衰竭

国内报道一组 38 例肝衰竭病人准备给肝移植手术治疗, 其中 PBS 12 例, 急性肝衰竭 6 例, 活动性肝硬化 4 例, 肝炎后肝硬化 8 例, 肝癌 6 例, Wilson 氏病 2 例。经过 MARS 的过渡治疗, 有 8 例病人成功地过渡到肝移植手术 (包括 3 例再次肝移植病人), 而其余 30 例病人则病情改善, 无需行肝移植术。该组病人都生存超过 6 个月, 生存率为 100%。同样, MARS 治疗也可用于解决肝移植术后供肝无功能的问题。国内一研究中心报道 2 例行肝移植术后供肝无功能的患者, 经 MARS 治疗后, 2 例均成功地进行了再移植。^[21]

(五) 甲状腺功能亢进合并肝衰竭

我科应用 MARS 治疗 6 例甲状腺功能亢进合并肝衰竭患者。平均年龄 25 岁。经治疗后患者的临床症状如心悸、腹泻、乏力及食欲不振等均得到明显改善。患者血液中 PT_3 和 PT_4 分别由治疗前的平均 14.11 ± 5.49 pg/ml 和 10.56 ± 4.12 pg/ml 降至平均 8.86 ± 3.35 pg/ml 和 4.45 ± 1.91 pg/ml。治疗前后的结果存在非常显著的差异 (P 均 <0.01)。同时, 患者血液中的 T.Bil 和 D.Bil 分别由治疗前的平均 473.43 ± 116.48 umol/L

和 $250.65 \pm 63.96 \mu\text{mol/L}$ 降至平均 $291.26 \pm 45.96 \mu\text{mol/L}$ 和 $147.42 \pm 31.96 \mu\text{mol/L}$ 。两者前后差异具有极其显著的意义 ($P < 0.005$ 、 $P < 0.0005$)。而其 PT 延长现象则有所缩短, 由治疗前的平均 19.8 ± 7.12 秒缩短至 13.65 ± 2.18 秒。其中 4 例患者痊愈出院, 2 例死亡, 生存率为 66.67%。而对照组 7 例病人采用常规内科药物治疗后无效, 均死亡。^[22]

(六) Wilson 氏病所致肝衰竭

英国学者采用 MARS 治疗 Wilson 氏病所致急性肝衰竭患者 2 例。作为等待肝移植术的过渡治疗方法。治疗后, 患者血清中的总胆红素、血氨的含量较治疗前明显下降。而其血清中的铜的含量则分别由治疗前的 53.7 和 35.0 mmol/L 下降至 17.4 和 13.0 mmol/L 。同时, 患者的肝性脑病也得到较好的改善。2 例患者均成功地过渡到肝移植术。^[23]

(七) 严重的急性酒精性肝炎

国外报道 8 例患严重的急性酒精性肝炎合并肝性脑病和肝肾综合征的患者, 应用 MARS 治疗后, 患者血液中总胆红素、Cr、PT 以及肝性脑病等均得到改善。同时, 患者的平均动脉压、体循环血管阻力和心输出量等也均有持续性改善。5 例患者好转出院, 其中 4 例随访 3 个月仍存活。^[24]

(八) 肝肾综合征

国外二个研究中心报道 13 例严重肝病合并肝肾综合征的患者, 其 Child-pugh 评分均为 C, 平均胆红素含量 $> 20 \text{ mg/dl}$, 尿钠 $< 20 \text{ mmol/L}$ 。将病人随机分为 MARS 治疗组和 HDF 治疗组。结果显示: 与 HDF 组比较, 病人能比较好的耐受 MARS 治疗; 其胆红素和肌酐水平均明显降低, 肾功能明显改善。从而使其生存期明显延长。^[11]另一研究结果提示: 8 例患慢性肝炎急性失代偿的病人, Child-pugh 评分均为 C, 平均胆红素含量 $> 20 \text{ mg/dl}$, 其中 5 例合并肝肾综合征。经过 MARS 治疗后, 患者平均胆红素下降 65.5%, 而肌酐下降则达 48.4%。同时其平均动脉压明显提高。^[9]

(九) 胆汁淤积症

国外报道 26 例用常规内科治疗无效的严重慢性肝炎合并胆汁淤积症的患者。血清胆红素水平平均 $> 15 \text{ mg/dl}$ 。其中有 23 例合并肝性脑病, 11 例伴有顽固性腹水, 23 例患者均有不同程度的感染。所有患者均接受 MARS 治疗, 1 次/d 或 1 次/2d, 平均治疗次数为 5.5 次/人。经过 6h MARS 治疗后, 患者血清胆红素和胆酸含量明显下降, 肝性脑病程度得到改善, 并且所有病人的 Child-pugh 评分均得到改善。^[25]

总之, MARS 人工肝支持系统具有部分替代肝、肾功能的作用, 既可清除患者血液中的蛋白结合毒素, 又可清除水溶性毒素。同时还能够患者体内过量蓄积而对机体组织细胞有害的物质, 如铜、锰、铁等金属物质和某些激素, 如游离 T₃、T₄, 肾素及去甲肾上腺素等。因此, 在临床上的应用范围越来越广泛。除了应用于重型病毒性肝炎的治疗外, 更可应用于非病毒性肝炎所致的急、慢性肝衰竭病人的治疗。还可作为肝衰竭病人过渡到行肝移植术的有效治疗方法。

四、展望

随着 MARS 的临床应用的不断深入发展, MARS 治疗肝衰竭的疗效日趋得到认可, 为肝衰竭的临床治疗提供了一种较好的治疗方法和手段。今后 MARS 的研究和应用着重需解决下列问题:

(一) MARS 治疗的规范化: 主要解决如何掌握 MARS 治疗的时机、治疗的时间的长短、治疗的最佳次数等。

(二) MARS 治疗的范围: 在现有的治疗范围的基础上, 利用其蛋白质吸附及安全性好的特点, 进一步拓展 MARS 在临床上的应用范围。

(三) MARS 所需耗材的国产化: 通过将其耗材国产化而达到降低 MARS 治疗的成本, 减少病人就医的经济负担。

参考文献

1、Kiley JE, Pender J, Welch HF, et al. Ammonia intoxication treated by hemodialysis. N Engl J Med 1958, 259: 1156-1161