

生物人工肝

BIOARTIFICIAL
LIVER

王英杰 主编



人民卫生出版社

生物人工肝

Bioartificial Liver

主编 王英杰

审阅 李梦东 王宇明 胡仕琦 顾长海

编者 (以姓氏笔画为序)

于乐成	第三军医大学西南医院	博士
王泽文	第三军医大学西南医院	硕士
王英杰	第三军医大学西南医院	博士
牛润章	第三军医大学西南医院	硕士
甘建和	苏州大学第一附属医院	副教授
朱永红	第三军医大学基础部	博士后
刘鸿凌	第三军医大学西南医院	硕士
向德栋	第三军医大学西南医院	硕士
何念海	第三军医大学西南医院	博士
张绪清	第三军医大学西南医院	博士
陈耀凯	第三军医大学西南医院	博士后
聂青和	第四军医大学唐都医院	博士后
郭海涛	第三军医大学西南医院	硕士
管文贤	第四军医大学西京医院	教授

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物人工肝/王英杰主编. —北京: 人民卫生出版社,
2002

ISBN 7-117-05095-0

I. 生... II. 王... III. 人工肝 IV. R318.14

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 056826 号

生物人工肝

主 编: 王英杰

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 33.5 插页: 4

字 数: 793 千字

版 次: 2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05095-0/R·5096

定 价: 61.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

内 容 提 要

本书是国内第一部有关生物型人工肝的专著，由一批从事该领域研究的青年学者编写而成，集中反映了这一新型人工肝支持系统十余年来的发展和取得的成就。本书共 18 章，由三方面内容组成，重点是以培养肝细胞为基础的新型体外生物人工肝支持系统，内容涉及该系统的肝细胞来源、肝细胞体外分离技术、高密度培养、生物反应器、动物实验和临床研究进展，同时介绍了广义生物人工肝的有关内容，包括体外肝灌注、肝组织工程、肝细胞移植和肝移植。此外，本书还对生物人工肝相关的非生物人工肝、正常肝脏结构与功能、肝功能衰竭以及肝细胞的基础知识作了较详细的介绍。

本书编写时参考了大量最新文献，并结合作者的研究工作加以探讨，注重系统性、先进性、科学性和实用性，力求全面反映生物人工肝的基础与临床研究水平及最新进展，以期推动我国生物人工肝的研究。本书内容丰富、新颖，图文并茂，可供生物工程、肝脏病学以及相关学科研究人员参考，也可供肝病内、外科及相关科室的临床医师参阅，同时可作为医学院校学生和研究生参考书。

主 编 简 介



王英杰，1960年10月出生，陕西延安市人。1985年毕业于延安大学医学系，获学士学位；1992年和1997年在第三军医大学分别获得传染病学硕士学位和博士学位。现任第三军医大学西南医院全军感染病研究所教授、主任医师、硕士生导师。

主要从事重型肝炎肝衰竭发病机制和防治的研究，主攻方向为生物人工肝研究。1994年以来先后负责完成了4项省部级以上生物人工肝方面的课题研究，1997年攻读博士学位期间，担任国家“九五”重点攻关项目“混合生物人工肝支持系统的构建及其治疗重型肝炎肝衰竭的研究”课题的首席专家。在前期大量基础与实验研究的基础上，成功地构建了具有完全自主知识产权、国内外尚无先例的新型“三合一”混合生物人工肝支持系统，已获专利，并顺利通过验收，过渡应用于临床，为重型肝炎肝衰竭的治疗提供了新的手段。

1994年至今在 *World J Gastroenterol*、中华医学杂志、中华传染病杂志、中华肝脏病杂志等发表论文90余篇，研究论文获得过包括中华医学会中青年肝病科研论文一等奖在内的多项奖励。主编《分离培养人肝细胞用于生物人工肝治疗肝衰竭的实验研究》专著1部，参编《实用传染病学》、《急性肝衰竭》、《现代感染性疾病与传染病学》、《感染病学新进展》等专著10余部。硕士研究课题《重型肝炎外周血单核细胞、中性粒细胞、血小板的功能与形态改变及其意义》和博士课题《分离培养人肝细胞用于生物人工肝治疗肝衰竭的实验研究》分获1998年和1999年军队科技进步二等奖（第一完成人），博士研究论文于1999年获首届全国百篇优秀博士学位论文奖。两次荣立三等功，2000年被评为军队“科技新星”。

现为国家自然科学基金专项基金“杂交型体外生物人工肝系统的建立及自动化控制”的项目首席专家，同时承担着国家自然科学基金项目、军队重大科技成果扩试项目、全国优秀博士基金项目等生物人工肝相关基础、临床及仪器研究课题。兼任中华医学会重庆分会感染病专业委员会委员、重庆市生物医学工程学会委员兼生物材料与人工器官专委会副主任委员、《肝脏》杂志编委、《肝脏电子快讯》编委，并为《中华肝脏病杂志》、《中华外科杂志》、《第三军医大学学报》等杂志的特邀审稿人。

11/12/35/1

序 一

生物人工肝 (bioartificial liver, BAL) 是目前体外人工肝支持系统的重要研究领域之一。由于其在动物实验和临床应用中的良好效果,以及近年来在生物反应器和细胞材料等方面的研究进展,生物人工肝研究发展迅速,并日益受到各国肝病学者的关注。

在全世界,尤其在我国的,病毒性肝炎发病率较高,其中乙型、丙型和丁型肝炎常发展成慢性。急慢性病毒性肝炎以及由其他原因引起的肝病患者中,常发生肝功能衰竭,其病死率较高,但目前尚无有效的治疗方法。自 80 年代后期,国外即开始对生物人工肝的研究,其目的是为肝功能衰竭患者提供一种可靠的过渡支持疗法,使其有时间等待供肝接受肝移植,或自身肝再生并获得恢复的可能。经过 10 余年的研究,实现这一目标已为期不远了。在我国,生物人工肝研究起步较晚,技术条件相对较差,但目前已取得令人瞩目的成绩,第三军医大学西南医院等单位在我国生物人工肝研究方面做出了重要贡献。

本书是由一批从事生物人工肝研究的青年肝病学者编写的,集中反映了近年来在生物人工肝及其相关研究领域中所取得的新进展和新成果,既有基础理论和实验技术,又有实验研究和临床应用,同时还介绍了有关生物人工肝研究的难点、问题及研究方向。本书内容丰富、新颖,可读性强,是一部学术水平较高的有关生物人工肝的专著。

我衷心祝贺本书及时面世。本书的出版必将为推动我国生物人工肝研究的发展,提高重型肝炎肝功能衰竭的治疗水平做出贡献。

中国工程院院士
中华医学会肝病学会主任委员



2001. 12. 20

序 二

人工器官是生物医学工程领域的重要学科之一，其中的人工肝研究走过了半个世纪的艰难历程，在 20 世纪的最后 10 年，终于取得了重要的进展，这就是新一代以培养肝细胞为基础的生物型人工肝的出现和发展，它是细胞学、工程学、材料学以及基础与临床医学等多学科技术提高并交叉结合的产物，是上个世纪生物医学工程领域少有的发展最快的学科之一。经过 10 余年的努力，生物人工肝已进入临床研究和试用阶段，已有的结果显示出在治疗肝脏功能衰竭方面所具有的重要作用和诱人前景。

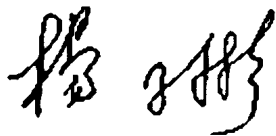
在我国，早在 20 世纪 70 年代，就有一批有志者开始了第一代物理型人工肝的研究，如大家熟悉的活性炭吸附技术，但受当时技术条件的制约，在临床应用方面未能取得突破，类似的人工肝技术和方法也无明显进展，以后的研究基本上处于停滞或徘徊状态。

国外学者在 80 年代后期借助细胞分离技术的发展，开始用培养肝细胞进行生物人工肝的研究。而在国内，第三军医大学是我所知的开展此项研究最早的单位之一。在那里聚集了一批以王英杰教授为代表的年轻有为的博士和硕士们，在不到 10 年的时间里，他们把这项研究进行得有声有色。我曾有幸亲临参观考察，目睹了他们在这一领域中取得的显著成绩。今天很高兴又看到了他们编写的国内该领域第一本高水平专著，我认为这本集自身研究经验、成果和国外最新研究进展为一体的专著是对我国人工肝事业又一新的贡献。

目前，国内已掀起了人工肝研究的又一次热潮，但研究水平参差不齐，不少还是非生物型。生物人工肝研究难度较大，尚有许多问题急需解决，本书的问世无疑将有力地推动我国人工肝研究的进一步发展。

基于此，我愿为此书作序，并推荐该书。

中国生物医学工程学会秘书长



2001. 12. 24

前 言

肝脏是机体的重要器官,有“化学工厂”之称。各种原因一旦造成肝细胞的大量坏死,将出现肝功能衰竭,导致机体代谢的严重紊乱和毒性物质的大量堆积;二者又反过来进一步加重肝损伤,并影响残存肝细胞的再生,从而形成肝功能衰竭的恶性循环。由于我国乙型肝炎病毒等感染率很高,临床上以重型肝炎为代表的肝功能衰竭十分常见,而且目前传统内科对症支持治疗很难奏效,病情凶险,预后极差。

自1956年Sorrention首次提出人工肝概念并开始研究以来,人们一直希望采用体外肝脏支持的方法来代替患者衰竭的肝脏功能,为其等待肝移植或自身肝再生创造条件。实践证明,早期的各种人工肝技术和方法对肝衰竭患者均有一定的肝支持和治疗作用,如降低黄疸、改善肝性脑病等,但对患者的预后并无太大作用。

随着肝细胞分离、培养技术的成熟以及生物医学工程等技术的发展,20世纪80年代后期,以培养肝细胞为基础的新型生物人工肝的出现,成为人工肝发展史上新的里程碑。自1987年体外生物人工肝首次治疗急性肝衰竭并获得成功以来,生物人工肝逐渐成为肝功能衰竭治疗研究的热门课题,并在基础与临床研究方面均取得重大进展,被誉为很有可能像人工肾曾经为肾衰竭的治疗带来革命性变化一样,为肝功能衰竭的现代治疗提供有效手段。

我国生物人工肝的研究起步较晚,研究力量严重不足。第三军医大学从1990年起开始进行体外生物人工肝的研究,历经十余年的艰苦努力,先后解决了肝细胞分离、高密度高活性培养、中空纤维生物反应器建立及性能评价等难题。在此基础上承担并完成了国家“九五”重点攻关项目“混合生物人工肝的构建及其治疗重型肝炎肝衰竭的研究”,研制出具有完全自主知识产权的混合生物人工肝支持系统,治疗重型肝炎取得了可喜的成绩。为进一步推动我国生物人工肝研究的广泛开展和迅速发展,我们编写了这本专著,旨在全面系统地介绍生物人工肝的基本原理、关键技术、研究方法与临床应用的最新进展。由于国内尚无此方面的专著,且研究报道较少,我们在编写过程中参阅了大量国外文献,并结合我们近十年研究工作的经验及成果,力求充分反映这一新型交叉学科的新技术、新成果和新进展,并揭示其发展的趋势,希望此书能成为我国生物人工肝研究的基石,起到抛砖引玉的作用。

承蒙中国工程院院士、中华医学会肝病学会主任委员庄辉教授和我国著名生物医学工程学专家、中国生物医学工程学会历届秘书长杨子彬教授热情指导并为本书作序,在此致以衷心的感谢。本书得以问世,离不开我的导师李梦东教授、王宇明教授、胡仕琦

教授的鼓励、指导和帮助，离不开编者们的热情相助和共同努力，也离不开人民卫生出版社的大力支持。此外，本书还得到顾长海教授的指导并审阅部分稿件，在此一并深表谢忱。

本书由一批从事相关领域研究的青年学者编写，其学术造诣和写作风格各异，加之主编水平有限，疏漏或谬误之处在所难免，祈望同道和广大读者予以指正。

王英杰

2001.12.10 于重庆

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述	1
第二节 人工肝的发展简史	8
第三节 非生物型人工肝的作用与研究现状	12
第四节 生物人工肝	16
第五节 我国人工肝研究的历史与现状	23
第六节 问题与展望	26
第二章 肝脏的结构与功能	37
第一节 概述	37
第二节 肝细胞的超微结构与功能	39
第三节 肝细胞异质性与肝脏非实质细胞	44
第四节 肝脏的胆红素代谢	45
第五节 肝脏在物质代谢中的作用	56
第六节 肝脏的其他功能	58
第三章 肝功能衰竭	63
第一节 概念和分类	63
第二节 急性肝衰竭的病因	67
第三节 肝功能衰竭发病机制	71
第四节 重型肝炎肝组织病理改变	77
第五节 临床表现	80
第六节 重型肝炎的并发症	86
第七节 肝功能衰竭的治疗	92
第四章 早期生物人工肝与体外肝灌流	99
第一节 概述	99
第二节 体外肝脏灌流系统	102
第三节 体外肝灌流的实验研究	106

第四节	体外肝灌流的临床应用现状	110
第五章	现代生物人工肝的基础——肝细胞	119
第一节	概述	119
第二节	实质肝细胞	130
第三节	肝窦内皮细胞	139
第四节	Kupffer 细胞	147
第五节	肝脏星形细胞	154
第六节	Pit 细胞	160
第六章	生物人工肝细胞材料的来源与选择	175
第一节	人肝细胞	175
第二节	猪肝细胞	177
第三节	肝细胞株	181
第四节	肝干细胞	190
第七章	生物人工肝肝细胞的大量分离与保存	197
第一节	生物人工肝肝细胞分离的基本方法	197
第二节	人肝细胞的大量分离	200
第三节	成年猪肝细胞的大量分离	204
第四节	乳猪肝细胞的大量分离	207
第五节	猪肝细胞的自动纯化	209
第六节	肝细胞的低温保存	210
第七节	低温保存肝细胞的复苏	214
第八章	生物人工肝的肝细胞培养	219
第一节	概述	219
第二节	微囊包裹肝细胞培养法	224
第三节	肝细胞的凝胶和固相固定培养	227
第四节	微载体培养肝细胞	229
第五节	球形聚集培养肝细胞	234
第六节	肝细胞的中空纤维培养	237
第九章	生物反应器	246
第一节	概述	246
第二节	反应器的膜材料	251
第三节	透析器型与平板型生物反应器	253
第四节	中空纤维型生物反应器	257
第五节	灌流床式/支架型生物反应器	262

第六节	肝细胞包裹与悬浮型生物反应器	267
第七节	生物反应器性能与细胞活性的评价	271
第十章	生物人工肝的动物实验	279
第一节	实验动物与模型	279
第二节	平板与透析器型生物人工肝的动物实验	287
第三节	中空纤维型生物人工肝的动物实验	290
第四节	新型生物人工肝的动物实验	296
第五节	国内生物人工肝动物实验情况	301
第十一章	生物人工肝临床应用的意义与进展	308
第一节	生物人工肝与肝移植	308
第二节	生物人工肝与肝再生	311
第三节	生物人工肝支持的实施	314
第四节	生物人工肝的初步临床研究结果	316
第五节	生物人工肝临床应用的评价	323
第十二章	物理型人工肝	329
第一节	血液透析	329
第二节	血液滤过	335
第三节	血液灌流	341
第四节	连续性肾脏替代治疗	348
第五节	Biologic-DT 系统	354
第六节	MARS 人工肝	359
第十三章	中间型人工肝—血浆置换	370
第一节	血浆置换的原理	370
第二节	血浆置换常用的置换液	374
第三节	血浆置换术的操作过程	375
第四节	血浆置换的适应证	377
第五节	血浆置换治疗重型肝炎	378
第六节	血浆置换的其他临床应用	385
第十四章	混合生物人工肝	389
第一节	概述	389
第二节	混合生物人工肝的构建	392
第三节	混合生物人工肝的动物实验	395
第四节	混合生物人工肝的临床研究	398
第五节	我国混合生物人工肝的研究	406

第十五章	体外人工肝支持的血液循环	412
第一节	体外人工肝血液循环的血管通路	412
第二节	体外人工肝血液循环的抗凝方法	420
第三节	体外人工肝治疗过程中血流动力学改变及不良反应	430
第十六章	肝组织工程	444
第一节	概述	444
第二节	组织工程的原理及技术	446
第三节	肝组织工程研究的特征	448
第四节	肝组织工程与体外生物人工肝系统	451
第五节	组织工程肝脏的研究现状	454
第十七章	肝细胞移植	460
第一节	肝细胞的分离和保存	460
第二节	肝细胞移植的方法与实验研究	463
第三节	肝细胞移植的免疫反应及其防治	468
第四节	肝干细胞移植	474
第五节	肝细胞移植临床应用现状	476
第十八章	肝移植	484
第一节	概述	484
第二节	肝脏移植免疫	487
第三节	肝移植的适应证及禁忌证	496
第四节	肝移植供体的选择	501
第五节	肝移植的手术操作要点	504
第六节	肝移植的术后管理	508
第七节	肝移植术后并发症及其处理	520

第一章

绪 论

伴随着科学技术的迅速发展,人工器官已成为医学科学中发展最快的领域之一。各种人工器官的出现和发展为心脏疾病、呼吸功能衰竭、肾功能衰竭等治疗提供了新的手段和方法,尤其是血液透析的出现,为肾功能衰竭的治疗带来了革命性的变化。借鉴于人工肾技术发展起来的人工肝(artificial liver)经过研究者近半个世纪的努力,也已发展成人工器官领域重要的、进展最快的学科。特别是随着生物医学技术的不断提高,产生了以肝细胞为材料的新型人工肝系统,并且在短短的 10 余年里取得令人瞩目的成绩,推动了人工肝乃至人工器官领域研究的深入发展,为肝功能衰竭的治疗提供了新的希望。

第一节 概 述

肝脏是人体最大的“化工厂”和“加工厂”,担负着机体十分复杂的生物合成、转化代谢以及分泌排泄等功能。人工肝研究近 50 年的历史证明,各种单纯以解毒为主要功能的人工肝方法和技术难以代偿肝功能衰竭时的肝脏功能,只有以肝细胞为主要生物材料的生物人工肝(bioartificial liver, BAL)才能具备真正意义上的“肝脏”的功能,为肝功能衰竭患者提供可靠的人工肝支持^[1,2]。十余年来,随着细胞分离与培养技术的不断发展和完善,结合组织工程学、细胞生物学、生物材料学等最新技术成就,生物人工肝揭开了人工肝脏研究新的里程,成为该领域研究的热点。到目前为止,生物人工肝的研究已基本完成了动物实验,进入 I~III 期临床试验,该人工肝系统无论是在肝衰竭动物模型研究方面,还是在对肝功能衰竭患者的临床支持治疗方面均取得了令人瞩目的成绩^[3-5],被国外学者誉为很有可能像人工肾曾使肾衰竭的治疗产生革命性变化一样,为肝功能衰竭的现代治疗提供有效的手段。

一、概 念

人工肝顾名思义,是具有肝脏功能的人工器官。但与人工瓣膜、人工关节等人工器官不同,迄今为止的大多数人工肝都不植入人体内,而是具有一定正常肝脏功能的体外装置,像人工肾一样,通过体外血液循环和某种特殊的器材实现对原有肝脏在功能上的

支持,即人工肝支持 (artificial liver support)。由于体外循环本身及人工肝材料等较为复杂,故一般称之为人工肝支持系统 (artificial liver support system, ALSS) 或体外肝辅助装置 (extracorporeal liver assist divers, ELAD) 和体外人工肝支持系统 (extracorporeal artificial liver support system, EALSS), 均简称为人工肝。

生物人工肝包括肝组织体外灌流系统和以培养肝细胞为基础的生物人工肝两个类别的人工肝支持系统,前者最具代表性的是尸肝或动物肝灌流,属于早期生物人工肝系统,在细胞型生物人工肝出现之前,研究较多(见第四章);后者是近十余年来快速发展起来的新型人工肝,目前通常所说的生物人工肝就是指这种培养肝细胞型生物人工肝支持系统,称为体外生物人工肝支持系统 (extracorporeal bioartificial liver support system, EBLSS)。由于正常肝脏的结构和功能十分复杂,以往的各种人工肝系统和装置均无法与之相比,仅在某一方面具有一定的、近似的肝脏功能,且效果相差较大,也十分有限。生物人工肝由于采用的是具有活性和生理功能的肝细胞,使其与正常人肝脏最为接近,成为人工肝乃至人工器官发展史上的一次重大突破。

新型生物人工肝的出现虽为该领域的研究带来了全新的变化,但也仅仅是刚从婴儿期发展到青少年期 (from infancy to atolescence)^[6],尚不能完全代偿正常肝脏的所有功能,因此,将发展至今的各种人工肝技术、方法与装置统称为人工肝支持系统似更恰当和合适。

二、基本原理

肝脏是机体重要的解毒器官,各种原因一旦造成肝细胞大量坏死,并出现肝功能衰竭,必将导致机体的代谢紊乱和毒性物质的大量堆积,二者又进一步影响肝细胞功能,加剧肝细胞坏死,影响残存肝细胞再生,从而加重肝功能衰竭,形成恶性循环。人工肝研究的出发点就是寄希望采用人工解毒、代偿肝脏代谢及合成功能的方法,打破上述恶性循环,稳定肝衰竭患者的内环境(图1-1),为具有较强再生能力的肝细胞再生或为进一步肝移植而创造条件、争取时间。

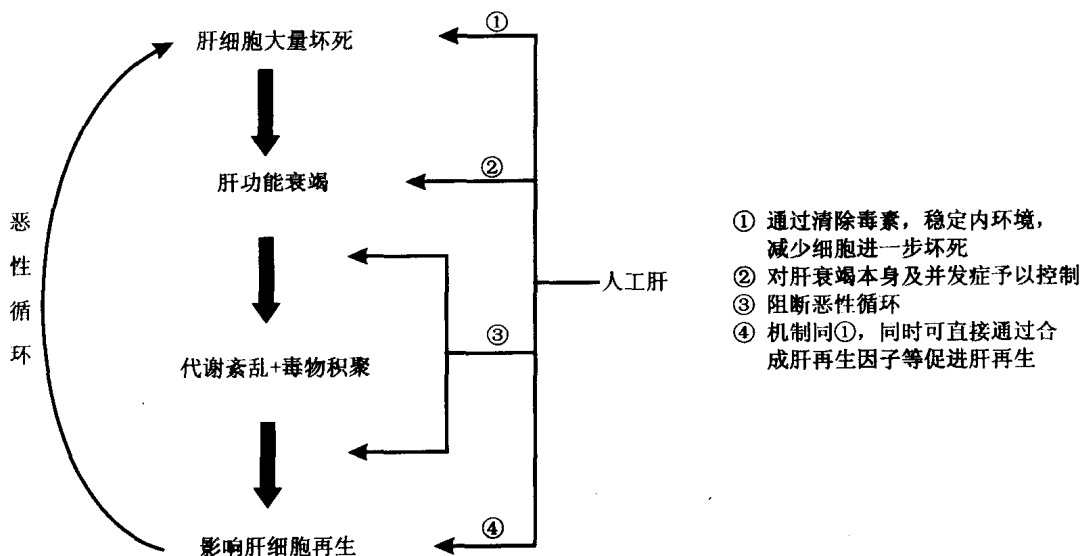


图1-1 肝衰竭的恶性循环与人工肝的作用机制

已知肝细胞具有很强的再生能力,动物实验显示肝大部分切除术后,可在较短的时间内,由剩余肝组织增生而完全恢复,这是肝组织区别于肾脏、心脏以及肺脏等组织器官的关键之处,而正是肝细胞的这一特点,使人工肝只是在肝衰竭的关键时期给患者提供临时性的肝支持,而不像人工肾那样须对肾衰竭进行终生替代治疗。

由于肝衰竭所致的代谢紊乱和大量的毒性物质堆积在肝衰竭的发病机制中起重要作用,尤其是在患者肝性脑病、脑水肿等发病过程中起关键作用。故长期以来,用于人工肾的血液净化技术就被移植为主要的人工肝方法,试图通过机械解毒作用来减少肝衰竭患者体内越积越多的毒性物质。以培养细胞为基础的生物人工肝,由于细胞材料及功能与正常肝脏完全相似,可在生物反应器内与患者血液发生类似于肝窦样的物质交换与转换,其显然要先进于任何一种血液净化技术,是设计最合理、作用最完善的人工肝,也是最有希望不仅对肝衰竭患者体内毒性物质进行特异性解毒转换,而且能最大程度地代偿肝脏的生物合成功能。

培养肝细胞型生物人工肝是肝细胞培养技术与血液净化技术原理相结合的产物,其核心材料一是培养的具有活性与功能的肝细胞,二是可供细胞培养或放置并能与人工肝治疗对象接触进行肝支持的装置,即生物反应器。二者相互依存,共同完成生物人工肝的生物功能。

就所用肝细胞而言,勿须置疑,其自然是最符合正常肝脏组成的生物材料,也就最有可能发挥出自然肝脏的替代与支持作用,这是以往各种物理型人工肝或中间型人工肝都无法比拟的^[7]。其基本的原理是将体外培养增殖的肝细胞(人肝细胞、哺乳动物肝细胞或肝细胞系)置于特殊的生物反应器内(也可直接或继续培养于反应器),利用体外循环装置将肝衰竭患者血液/血浆引入生物反应器内,通过反应器内的半透膜或直接与肝细胞接触进行物质交换与生物作用。由于这一过程如正常机体血液流过肝脏肝窦一样,一方面血液中的毒性物质被培养肝细胞摄取、转化、代谢,另一方面血液中因肝功能衰竭而缺乏的机体必需物质由培养肝细胞合成、补充,从而实现理想模式的人工肝支持与治疗(图1-2)。

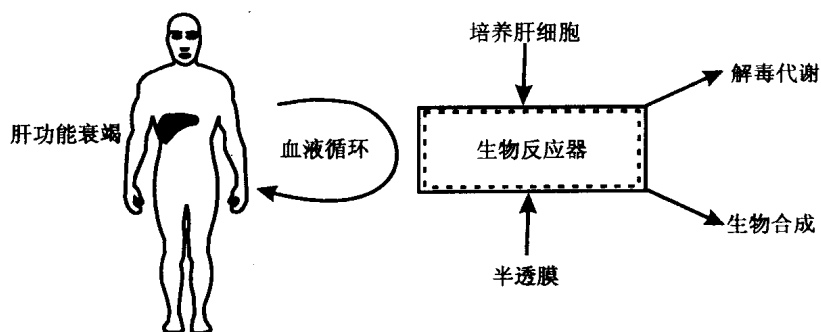


图1-2 肝细胞型生物人工肝原理示意图

在人工肝发展的近50年历程中,为什么只有近10余年才发展出肝细胞型生物人工肝支持系统,这主要得益于肝细胞分离培养技术的发展与提高,分离肝细胞所具有的良好生物学功能正是肝细胞型生物人工肝的主要的理论依据之一。具体来说,在正常肝组织中,细胞间紧密接触,在细胞表面调节因子(cell surface modulator, CSM)的作

用下,不发生细胞增殖功能,称为接触抑制(contact inhibition);相反,当肝脏切除、坏死,特别是在消化、分离、体外原代肝细胞培养中,肝细胞间排列松散,肝细胞由CSM抑制下释放,从而发生细胞增殖,产生活跃的生物学功能。藉此而构成的细胞型生物人工肝系统具有肝细胞的生物合成与解毒代谢两大功能。

三、分型和分类

在人工肝的发展过程中,先后出现了多种人工肝方法,大致可分为两大类。一类为早期人工肝支持系统,该系统大多以解毒为主,部分兼有补充生物活性物质的作用。早期人工肝可进一步分为非生物型(I型, non-biologic device)和中间型(II型, middle device)人工肝支持系统,此类人工肝中应用于临床治疗肝衰竭者的典型代表是血液/血浆灌流(活性炭灌注)和血浆置换。另一类为生物人工肝支持系统,是一种新型的人工肝支持系统,由生物成分和合成材料组成,包括生物人工肝支持系统和混合生物人工肝支持系统,分别属III、IV型人工肝(biologic device, hybrid bioartificial liver)。

各型人工肝的技术方法及主要功能见表1-1。

表1-1 人工肝支持系统的分型(一)

分 型	主 要 技 术	功 能
I 型(非生物型)	血液透析 血液/血浆灌流 血液滤过 血液透析滤过	以解毒功能为主
II 型(中间型)	血浆交换 交换输血	去除毒性物质 补充生物活性物质
III 型(生物型)	交叉血液循环 肝灌流 体外生物反应装置 体内植入肝细胞等	具有肝特异性解毒、 生物合成及转化功能
IV 型(杂交型)	III型与I、II型混合组成	兼有I、II型功能

表1-1所示的人工肝分型方法主要来自日本学者的观点^[2],对此美国学者有不同的观点和分型意见,如Dowling等^[4]将人工肝分为三型,把血液净化技术统归为I型人工肝,II型人工肝则专指体外肝脏灌流(*ex vivo* liver perfusion),而培养肝细胞为基础的系统为III型人工肝,具体见表1-2。

表1-2 人工肝支持系统的分型(二)

I 型	被动去毒装置/方法(passive detoxification) 血液透析/滤过 血液/血浆灌流 血浆交换 只有排泄(excretory)功能
II 型	体外肝灌流(<i>ex vivo</i> liver perfusion)