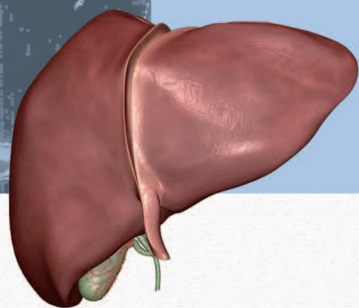
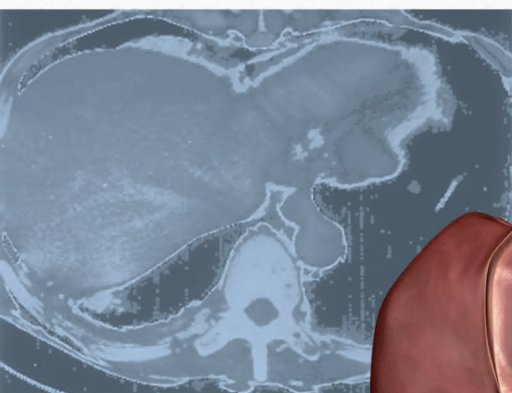


OPERATION AND APPLICATION OF
NON BIOARTIFICIAL LIVER SUPPORT SYSTEM

非生物型人工肝 操作与应用



主编 何金秋 熊墨龙

目前非生物型人工肝在临床被广泛使用
并被证明是行之有效且安全的体外肝脏支持方法

图书在版编目(CIP)数据

非生物型人工肝操作与应用 / 何金秋,熊墨龙主编.

-- 南昌:江西科学技术出版社,2017.11

ISBN 978-7-5390-6109-2

I. ①非… II. ①何… ②熊… III. ①人工肝 IV.
①R318.14

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第252267号

国际互联网(Internet)地址:

<http://www.jxkjcs.com>

选题序号:ZK2017285

图书代码:B17104-101

非生物型人工肝操作与应用

何金秋 熊墨龙 主编

出版 江西科学技术出版社
发行 江西科学技术出版社
社址 南昌市蓼洲街2号附1号
邮编:330009 电话:(0791)86615241 86623461(传真)
印刷 南昌市红星印刷有限公司
经销 各地新华书店
开本 787mm×1092mm 1/16
字数 280千字
印张 20.25
版次 2017年11月第1版 2017年11月第1次印刷
书号 ISBN 978-7-5390-6109-2
定价 68.00元

赣版权登字-03-2017-359

版权所有,侵权必究

(赣科版图书凡属印装错误,可向承印厂调换)



前 言

肝衰竭是由多种因素引起的肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血功能低下、黄疸、肝性脑病等为主要表现的一种临床症候群,是临床常见的严重肝病症候群,病死率极高。肝衰竭的治疗是临床诊治与抢救的一大难题。肝衰竭对人的生命及财产造成极大损害。目前肝衰竭的内科治疗尚缺乏特效药物和手段,肝移植是肝衰竭治疗的有效手段之一,但由于供肝紧缺及费用昂贵,肝移植远远满足不了临床需要,而2017年发展起来的非生物型人工肝技术能部分解决这种临床窘境。非生物型人工肝及相关血液净化技术已经成为重型肝炎肝衰竭重要的治疗手段。非生物型人工肝原理是暂时替代肝脏部分功能,清除各种有害物质,补充必需物质,改善微环境,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件。目前非生物人工肝在临床广泛使用并被证明是行之有效且安全的体外肝脏支持方法。

非生物型人工肝技术临床应用发展迅速,据统计,目前我国有500多家医院开展人工肝治疗技术。江西省南昌市第九医院开展人工肝治疗重型肝炎肝衰竭10余年,治疗例数近10000次。由最初单纯血浆置换一种模式发展到血液滤过、血液透析、血液灌流、血液吸附以及多种组合模式,如PE + CDF、PED、PEF、PE + PDA、DPMAS、DPMAS + PE、CRRT、CRRT + PE等,在人工肝技术方面取得了丰富的理论知识及实践经验,而且该院在人工肝培养及应用方面有一批经验丰富的专业人员,



培养全国相关专业医师人员近 200 名。

为了更好普及人工肝治疗,推广人工肝治疗技术,为进一步指导和规范人工肝技术操作临床应用,把笔者取得的经验传授给相关专业人员,向更多的肝衰竭患者普及,笔者特编撰《非生物型人工肝操作与应用》一书。希望本书对各级医院有效开展人工肝治疗做出一份贡献,对广大读者有所裨益。

虽然笔者力图提高书稿质量,但由于时间紧迫,信息有限,书稿一定仍存在不少缺点和错误,敬请各位读者指正,以便进一步修订更正。

熊墨龙

2017 年 9 月



目 录

第一章 总论	1
第一节 人工肝的发展演变过程	1
第二节 人工肝的概念和分型	3
第三节 非生物型人工肝的现状 & 展望	4
第四节 生物型人工肝的现状 & 展望	9
第五节 人工肝面临的问题与困难	17
第二章 人工肝制度	22
第一节 人工肝室工作人员相关管理制度	22
第二节 人工肝室血液净化器材使用登记管理制度	23
第三节 人工肝室安全管理相关制度	24
第四节 人工肝室患者相关管理制度	27
第三章 人工肝操作规程	29
第一节 人工肝室应急预案	29
第二节 护理常规	47



第三节	人工肝仪器操作规程	57
第四章	非生物型人工肝的准入和管理制度	63
第一节	开展非生物型人工肝治疗必须具备的条件	63
第二节	人工肝室的结构布局	64
第三节	开展非生物型人工肝治疗必须具备的管理制度	65
第五章	常用人工肝治疗仪及耗材介绍	67
第一节	非生物型人工肝治疗仪介绍	67
第二节	非生物人工肝使用的滤器和吸附器	84
第六章	置换液、透析液配制	92
第一节	配制室	92
第二节	置换液、透析液配制	92
第三节	常用配方	94
第四节	南昌市第九医院常用配方	97
第七章	人工肝血管通路的建立	98
第一节	概述	98
第二节	临时血管通路的建立	99
第三节	血管通路的建立常见并发症及其处理	103
第八章	人工肝的抗凝治疗	105
第一节	凝血状态评价	105
第二节	抗凝剂的使用禁忌	107
第三节	抗凝剂的合理选择	108
第四节	抗凝剂剂量的选择	109
第五节	抗凝治疗的监测	110
第六节	抗凝治疗的并发症及处理	112



第九章 非生物型人工肝治疗的适应证、禁忌证及疗效判断标准	115
第一节 非生物型人工肝治疗的适应证	115
第二节 非生物型人工肝治疗的相对禁忌证	115
第三节 人工肝治疗的疗效判断	116
第十章 血液透析	117
第一节 原理	117
第二节 适应证和禁忌证	119
第三节 操作前准备	121
第四节 操作流程	126
第五节 并发症及处理	128
第十一章 血液滤过	134
第一节 原理	134
第二节 适应证和禁忌证	136
第三节 血液滤过技术的类型	138
第四节 血液滤过装置及置换液	139
第五节 血液滤过操作程序及监测	141
第六节 并发症及处理	144
第七节 血液滤过常见的报警原因及处理	145
第十二章 血浆置换	148
第一节 原理	148
第二节 适应证和禁忌证	150
第三节 操作前准备	151
第四节 操作流程	155
第五节 并发症及处理	157



第十三章	血液灌流	159
第一节	原理	159
第二节	适应证和禁忌证	160
第三节	操作前准备	160
第四节	操作流程	163
第五节	影响疗效的因素	165
第六节	并发症及处理	166
第十四章	血浆胆红素吸附	168
第一节	原理	168
第二节	适应证和禁忌证	169
第三节	操作前准备	170
第四节	操作流程	173
第五节	并发症及处理	175
第十五章	血浆滤过透析	177
第一节	原理	177
第二节	适应证和禁忌证	178
第三节	操作前准备	179
第四节	操作流程	182
第五节	并发症及处理	184
第十六章	双重血浆分子吸附系统	190
第一节	原理	190
第二节	适应证和禁忌证	191
第三节	操作前准备	192
第四节	操作流程	196



第五节 并发症及处理	199
第十七章 血浆置换联合血液滤过透析	201
第一节 原理	201
第二节 适应证和禁忌证	202
第三节 操作前准备	204
第四节 操作流程	209
第五节 并发症及处理	212
第十八章 血浆胆红素吸附联合低容量血浆置换	215
第一节 原理	215
第二节 适应证和禁忌证	217
第三节 操作前准备	217
第四节 操作流程	221
第五节 并发症及处理	223
第十九章 连续性肾脏替代治疗	225
第一节 原理	225
第二节 适应证和禁忌证	228
第三节 操作前准备	228
第四节 操作流程	234
第五节 并发症及处理	236
第六节 注意事项	237
第七节 常见故障的处理方法	237
第二十章 分子吸附再循环系统	239
第一节 原理	239
第二节 适应证和禁忌证	240
第三节 操作前准备	241



第四节 操作流程	245
第五节 并发症及处理	248
第二十一章 持续缓慢血浆置换透析	249
第一节 原理	249
第二节 适应证和禁忌证	250
第三节 操作前准备	251
第四节 操作流程	254
第五节 并发症及处理	256
第二十二章 人工肝仪故障诊断及处理	262
第一节 初期诊断	262
第二节 初期诊断信息指南	262
第三节 报警信息	264
第四节 错误信息	273
第五节 停电时的处理	275
第二十三章 人工肝支持系统治疗重型肝炎的护理	277
第一节 人工肝治疗前的护理	277
第二节 人工肝治疗中的护理	279
第三节 人工肝治疗后病人的监测及护理	280
参考文献	282
附录 1: 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016 版)	285
附录 2: 肝衰竭诊治指南(2012 版)	299



第一章 总论

第一节 人工肝的发展演变过程

早在 1955 年 机械装置就已应用于治疗肝功能衰竭。1956 年 Sorrention 证明了新鲜肝组织匀浆具有类似正常肝细胞的解毒能力 ,首次提出了“人工肝脏”的概念。人工肝脏近半个世纪的发展过程 ,大致可分为以下几个阶段:

20 世纪五六十年代 ,是人工肝发展初期 ,这一时期研究开发的人工肝脏装置主要集中于提供血液解毒功能。Kiley 等率先使用的 Kolff 旋鼓式血液透析机治疗 4 例患者的肝性脑病 ,有效地降低了血氨 ,使患者意识恢复 ,但患者的存活时间没有延长。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昏迷。Otto 等研发了离体肝脏的血液灌流技术 ,Eiseman 和 Abonna 对此又加以改进。1959 年 ,Nose 介绍了应用犬肝脏的制备产物 ,如肝组织匀浆、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 ,在有限数量的临床应用中 ,该装置能维持血浆糖浓度 ,清除血清中过量的乳酸和氨 ,成为现代生物型人工肝脏的雏形。1964 年 ,Yatzidis 又研制出了活性炭血液灌流技术。这一阶段的人工肝脏装置形式多样 ,包括非生物型、生物型甚至混合型

的人工肝脏装置,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,人工肝脏在方法学上看具有可行性,经治疗后,患者的神经症状或肝性脑病症状常暂时好转,但患者的存活率无显著改变。

20世纪70年代,随着科学技术的整体发展,膜技术发展改进并应用于人工肝脏,传统的血液透析、血液滤过、血液灌流技术得到了改善。聚丙烯腈膜(polyacrylonitrile, PAN)的出现,使血液透析的疗效有了改观,它能清除分子量1500~15000道尔顿的物质,接近活性炭灌流的吸附范围,并对血氨、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、脑电图的改善和脑神经递质纠正到正常范围都有良好的效果。1972年,张明瑞首先报道了用微囊膜包裹的活性炭灌流可使急性酒精性肝炎引起的半昏迷患者意识转清。微囊膜的使用,把活性炭与血液的有形成分隔开,从而防止了白细胞和血小板的破坏及活性炭颗粒的释放,使活性炭血液灌流在临床上得以开展。20世纪70年代,Seglen等对肝细胞的分离进行了深入的研究,将其发展成完善的原位两步灌流法,使制备高产量的存活肝细胞悬液成为可能。

20世纪八九十年代,人工肝迅速发展,出现了血浆置换技术。血浆置换是通过血浆分离膜,将血浆分离至膜外,有毒的大分子物质被排出体外,同时加入大量新鲜冰冻血浆(新鲜冰冻血浆能提供肝脏正常产生的物质),来获得肝脏的解毒、调节和合成功能。血浆置换的研究及应用在日本最多,据OKA统计,1981年以前,日本FHF的存活率约17%,1982—1984年,随着血浆置换的应用,生存率提高到25%~30%。血浆置换在血浆交换的同时,患者必需的一些物质也可能同时被清除于体外,而且所需费用较高。因此在20世纪80年代后期,在血浆分离的基础上有了新的发展,分离后的血浆不予弃去,而流经含多种吸附剂的灌流装置,再反流回体内,减少了血浆中 useful 或必需成分的丢失。另有血浆成分分离法,即应用两个不同孔径的血浆过滤器,先后分离血浆,将某一类不需要的蛋白质或大分子物质有选择性地分离出体外,从而节约了置换白蛋白及血浆用量。

另外,还有一些新的血液净化装置被用于肝功能衰竭的治疗。血液透析吸附



(Hemodiabsorption) 是指在透析膜的近透析液一侧悬浮微小的吸附剂颗粒,其中吸附剂可结合透析液中的有毒物质,使血液透析更加有效。血液透析滤过(Hemodiafiltration) 是一种将血液滤过和血液透析相结合的治疗方法,它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。再如,将血浆置换与血液透析、血液灌流等联合应用的血液净化方法,临床效果较好。随着肝细胞分离和培养技术的日趋成熟,将培养的肝细胞引入人工肝脏,出现了新一代的生物型人工肝脏。

第二节 人工肝的概念和分型

人工肝脏有三个主要类型:

(1) 非生物型人工肝脏:指各种以清除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,也可称为中间型人工肝脏。

(2) 生物型人工肝脏:是将同种或异种的全肝、肝组织片、培养肝细胞、肝细胞微粒、肝细胞酶等与生物合成材料相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、肝片和培养的肝细胞等)。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所构建的体外生物反应装置。

(3) 混合型人工肝脏:指将生物反应器与血液透析滤过、血浆置换、血液灌流等偏重于解毒作用的装置结合起来,建立体外循环。

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,尤其是关于生物型人工肝脏和混合型人工肝脏的概念。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,因为它不是单纯的生物成分,而是由生物成分和合成成分组成,是将肝细胞置入人工合成半透膜并借用传统透析装置使其发挥肝脏的功能。

第三节 非生物型人工肝的现状与展望

人工肝支持系统是治疗肝衰竭有效的方法之一,其治疗机制是基于肝细胞的强大再生能力,通过体外机械、理化和生物装置,清除各种有害物质,补充必需物质,改善内环境,暂时替代衰竭肝脏的部分功能,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待机会进行肝移植。人工肝可分为非生物型人工肝、生物型人工肝和混合型人工肝。

一、常用非生物人工肝支持系统的机制及特点

(一) 血浆置换

应用健康人血浆或者替代物代替患者体内血浆,清除患者体内毒性物质,如肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6、IL-8及IL-18和组胺、激肽等可以引起肝细胞坏死的因子,清除胆红素、血氨等物质,为肝细胞再生创造良好的内环境,为肝衰竭恢复创造条件,是目前国内治疗肝衰竭最多的方法,但最佳时机是在疾病早期,特别是慢性肝衰竭和亚急性肝衰竭的早期。出现消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征及感染等并发症后治疗效果欠佳。对于肝衰竭患者应用人工肝治疗后,各家报道的存活率相差较大,估计与治疗时机及采取的方法有关。该方法与人工肾相似,替代患病器官工作,使其得到恢复,是成熟的肝脏替代疗法。不足之处是祛除有毒物质的同时,将血液中有益物质一并排出,同时消耗大量血浆,受血浆供给影响较大。笔者用白蛋白可以部分替代血浆,在置换开始时使用,疗效比单纯用血浆佳,还可以节省血浆800~1000ml。目前,新型的血浆分离器可以大大减少血浆用量,缓解血浆供给矛盾。

(二) 血液滤过

近似人体肾脏的肾小球滤过的功能,血液流过较大孔径的膜性物质,压力差使得血液中的毒素随水分清除而被带出。这种方法对中分子物质有效。在治疗过程



中要求补充置换液,保证体内水和离子平衡,类似于肾小管重新吸收。该方法对于伴有肝肾综合征及肝性脑病等并发症的患者较其他方法有效。

(三) 血液透析

类似于肾脏透析方法。血液流过半透膜,中小分子代谢产物从高浓度一侧流向低浓度一侧,并依靠膜两侧压力而流出,随透析液排出体外。分为标准透析和高通量透析,前者可以清除体内的尿素氮、肌酐、血氨等分子量小于300的小分子物质。高通量透析通过的代谢产物分子量在15000以内,像游离的胆红素、脂肪酸及芳香族氨基酸等都可以透过。该方法用于肝衰竭患者的水电解质紊乱和酸碱平衡失调,更用于各种肝衰竭伴肝肾综合征、肝性脑病、水电解质紊乱及酸碱平衡紊乱的患者。

(四) 血液/浆灌流

将血液或者将血浆分离后通过有吸附剂的容器,清除某些内源性或外源性毒物,达到血液净化的目的。分离患者血浆后再对其灌流吸附,可提高吸附的效果,减少灌流对细胞的影响。该方法主要治疗毒物中毒。肝衰竭时,大量毒性物质和代谢产物蓄积在体液中,需要肝脏进行转化处理,加重肝衰竭,形成恶性循环,因此,血液灌流作为物理型人工肝在肝衰竭早期得到应用。该方法与常规的血液透析相比,清除与蛋白结合的物质效果佳,通过血浆灌流使得患者外周血中的白细胞抑制因子、细胞毒性物质以及胆红素、酚、短链脂肪酸等可被有效的吸附。对水、电解质、酸碱失衡者无纠正作用。

(五) 连续性血液透析滤过

实质是24h甚至更长时间连续进行血液净化治疗,可以治疗肝、肾,甚至是心脏等脏器功能衰竭,代替肝、肾或者心脏的功能,清除体内的中分子或者小分子代谢物,保持机体环境平衡,每小时用透析液3000ml。南昌市第九医院人工肝治疗中心利用血浆置换联合持续性血液滤过治疗重型肝炎取得良好疗效,特别是有肝肾综合征和肝性脑病等并发症的患者疗效更佳。

(六) 白蛋白透析

肝脏代谢的产物大多为毒素,可与白蛋白结合,加入的白蛋白可以与血浆白蛋白竞争结合毒素,跨膜清除代谢产物,包括分子吸附再循环系统、单次白蛋白通过透析和连续白蛋白净化系统等,有效祛除与蛋白结合的及水溶性毒素,纠正水、电解质及酸碱失衡,适用于肝性脑病和肝肾综合征。

(七) 选择性胆红素吸附

将血浆和细胞分离后加入可以特异性吸附胆红素的吸附棒,且对胆汁酸有少量的吸附作用,但对其他代谢毒素则没有吸附作用。按照吸附棒吸附面积,每次可以吸附胆红素 $280 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ 。我们曾在江西省内最先开展此项技术治疗一例胆红素为 $1056 \mu\text{mol/L}$ 的患者,治疗一次胆红素下降到 $628 \mu\text{mol/L}$ 。后期结合药物治疗,患者病情很快恢复。

二、组合型非生物人工肝支持系统的机制及特点

(一) 血液透析滤过

将血浆置换与血液透析和滤过等结合起来联合应用,清除向血管内移动较慢的小分子及中分子溶质,包括胆红素、内毒素和炎症因子等,能有效维持水电解质的平衡及血流动力学的稳定。血浆使用量较少,仅为血浆置换使用量的一半(约 1600ml)。由于治疗滤器的孔径较血液过滤器大,在透析滤过中会有血浆丢失,丢失的血浆,可从新鲜冰冻血浆后稀释液中补充。

(二) 血浆置换联合血液滤过

血浆置换对中分子物质的清除能力也不如血液滤过。可以将血浆置换、血液滤过两种方法串联使用,先行血浆置换,后串联血液滤过,既起到清除大分子物质的作用,又可以清除中分子物质及调节水电解质和酸碱平衡。可用于肝衰竭、肝肾综合征、肝性脑病的治疗。

(三) 配对血浆滤过吸附

将血浆置换、胆红素吸附和血浆滤过 3 种方法串联或并联使用的联合治疗模



式,先行低容量血浆置换,继之血浆胆红素吸附并联血浆滤过,可补充一定的凝血因子,纠正凝血功能紊乱,血浆胆红素吸附与血浆滤过可清除中小分子毒物,也可清除循环中过多的炎性介质以恢复机体正常的免疫功能,同时纠正水、电解质、酸碱失衡。用于肝衰竭、肝肾综合征、伴有全身炎症反应综合征及水电解质酸碱失衡等危重疾病。

(四) 双重血浆分子吸附系统

该系统在血浆胆红素吸附治疗的基础上增加了一个可以吸附中大分子毒素的广谱吸附剂,不仅能够吸附胆红素而且还能够清除炎症介质,而且不耗费血浆,同时又弥补了特异性吸附胆红素的不足。

(五) 分子吸附再循环系统

该系统是目前欧美使用最广的非生物型人工肝。血液被泵出体外以后通过一个白蛋白包被的高通量滤过器,富含蛋白的透析液在滤过器中与血液逆流,血液中的有害代谢产物被转移到透析液中。随后透析液通过活性炭或者离子交换树脂的吸附柱,其中的有害代谢产物被清除,透析液重新回到滤过器中再次与血液进行交换。该系统可有效清除蛋白结合毒素和水溶性毒素,并纠正水、电解质、酸碱失衡。国外一项针对该系统应用10年来的研究表明,其在各种类型的肝衰竭中发挥了积极作用。

(六) 连续白蛋白净化治疗

基于分子吸附再循环系统的原理,采用高通量聚砜膜血滤器替代分子吸附再循环系统的主透析器,在白蛋白透析液循环回路中,采用国产丽珠系列等血液灌流器作为净化白蛋白的吸附介质,既有效降低了治疗成本,又可以有效清除蛋白结合毒素和水溶性毒素,纠正水、电解质、酸碱失衡。董庆华等的临床研究证明,该系统可以显著改善临床症状和肝肾功能,对痊愈好转率的影响与分子吸附再循环系统比较差异无统计学意义。

(七) 普罗米修斯系统

该系统是一个基于成分血浆分离吸附系统以及高通量血液透析的体外肝脏解