

人工肝的研究进展

李新婷 姚瑶 阿娜尔古丽·穆哈买尔 鲁晓擘

新疆医科大学第一附属医院感染科, 乌鲁木齐 830000

通信作者: 鲁晓擘, Email: xjykdluxiaobo@126.com

【摘要】 人工肝技术是指具有解毒、代谢等作用的体外装置, 可以暂时替代肝脏功能, 主要用于肝功能衰竭、高胆红素血症等患者的辅助支持治疗。人工肝目前分为非生物型人工肝和生物型人工肝, 前者应用广泛, 对于各种原因引起的肝衰竭能改善转氨酶、凝血功能等; 对于生物型人工肝, 主要是以研究种子细胞及生物反应器为主。本文就人工肝的适应证及分类等方面的内容展开综述。

【关键词】 肝, 人工; 适应证; 非生物型人工肝; 生物型人工肝; 混合型人工肝

基金项目: 国家自然科学基金(82060115)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20200528-00176

Advances on artificial liver

Li Xinting, Yao Yao, Anaerguli Muhamaier, Lu Xiaobo

Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Lu Xiaobo, Email: xjykdluxiaobo@126.com

【Abstract】 Artificial liver technology refers to an *in vitro* device with detoxification, metabolism and other functions, temporarily replacing the liver function. It is mainly used for the auxiliary supportive treatment of patients with liver failure or hyperbilirubinemia. At present, artificial liver technology is divided into non-biological artificial liver and biological artificial liver. The former is widely used and can improve transaminase and coagulation function for liver failure caused by various reasons. For bio-artificial liver, the researches focus on seed cells and bioreactors. In this article, the indication and classification of artificial liver are reviewed.

【Key words】 Liver, artificial; Indication; Non-biological artificial liver; Biological artificial liver; Mixed biological artificial liver

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82060115)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20200528-00176

肝衰竭是由多种因素引起的严重肝脏损害, 导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿, 病死率极高^[1]。肝移植是治疗肝衰竭唯一有效的方法, 但因肝源短缺等原因阻碍了其在临床的应用, 人工肝作为肝移植的桥梁是目前研究的热点。

一、人工肝适应证

人工肝适用于多种肝病的治疗, 包括: (1) 各种原因引起的肝衰竭、凝血酶原活动度介于 20%~40% 的患者, 田冰等^[2]通过临床对照试验发现, 药物性肝衰竭患者进行人工肝治疗后, 各项异常指标得到显著改善, 并降低了病死率; (2) 终末期肝病肝移植术前等待肝源、肝移植术后排异反

应、移植肝无功能期的患者, 人工肝是终末期肝病患者肝移植前等待的重要桥接治疗手段^[3]; (3) 严重胆汁淤积性肝病, 经内科治疗效果欠佳者使用人工肝治疗肝衰竭合并胆汁淤积症的患者可减少胆汁淤积, 暂时替代肝脏的部分功能^[4]; (4) 各种原因引起的严重高胆红素血症者, 韦明等^[5]发现严重高胆红素血症患者, 使用人工肝后临床症状、体征可得到改善, 且安全性高, 其总有效率高达 93.3%, 曾湘丽等^[6]通过研究指出人工肝治疗对高胆红素血症的患者效果较好, 患者血清胆红素水平下降明显, 其总有效率达 80%, 治疗前后对患者白细胞、血小板、血红蛋白、电解质影响甚微, 安全性佳。

二、人工肝支持系统

1. 非生物型人工肝

血浆置换(PE)是一种以正常人新鲜血液或血浆替代物来代替体内异常血浆,清除体内毒素,净化血液的方法。有研究表明 PE 联合内科治疗肝衰竭患者较单纯内科治疗有良好的治疗效果,3 个月后病死率下降了 10%,提示联合治疗可降低短期病死率^[6]。唐碧波等^[7]研究指出单纯 PE 及 PE 联合血浆灌流治疗均可使患者血清 ALT、总胆红素水平明显下降,白蛋白及凝血酶活动度上升,不良反应发生率低。同时 PE 可提高非肝移植患者的生存率,但需研究者确定所需的最佳 PE 时间和数量^[8]。目前 PE 不仅用于肝衰竭治疗,在神经科方面,对于治疗重症肌无力、格林巴利综合征、慢性炎症性多发性脱髓鞘性神经病等有一定疗效^[9]。

血浆滤过透析(PDF)是应用血浆成分分离器清除中、小分子溶质和白蛋白结合毒素,同时进行 PE、透析和滤过的一种非生物型人工肝模式。陈珍等^[10]发现肝衰竭患者使用 PDF 治疗,能清除毒素及有害的细胞因子,保留肝细胞生长因子及凝血因子,从而改善肝功能及凝血功能。冯均帅等^[11]指出 PDF 能改善肝衰竭合并脓毒症患者的凝血功能和肝功能,同时能清除炎症因子从而有效缓解病情。PDF 不仅可用于成人的肝衰竭治疗中,也可用于小儿暴发型肝炎及肝衰竭患者^[12]。但由于 PDF 使用新鲜冰冻血浆较 PE 少,花费较高,患者经济负担较重。

双重血浆分子吸附(DPMAS)采用了一种特殊的透析膜和含白蛋白的透析液组合吸附器,使体内的毒素(包括蛋白结合毒素和非结合毒素)通过吸附器转移至白蛋白透析液中,白蛋白结合毒素后经吸附器清除,而净化后的白蛋白透析液进入下一个循环,并再次与患者血液进行交换,从而更有效地清除水溶性毒素和白蛋白结合毒素。刘春涛等^[13]发现 DPMAS 治疗肝衰竭患者,其总胆红素、IL-6、肌酐、TNF- α 、总胆汁酸均明显下降,且比 PE 组下降明显,3 个月存活率较 PE 组高 20%,不良反应发生率也较 PE 组低 18%。DPMAS 可以高效地降低胆红素水平,但不能改善患者凝血功能^[14]。与 PE 相比,DPMAS 在清除细胞因子方面更优,同时并发症较少^[15]。DPMAS 治疗过程中白蛋白丢失较少,对血常规、离子水平无明显影响,其不受血浆限制,不良反应少,能有效地改善肝衰竭患者临床症状^[16]。

农村立等^[17]通过研究发现 PE 联合 DPMAS 治疗后总胆红素、白蛋白、国际标准化比值水平较单一 PE 治疗下降明显,血浆用量更少。联合治疗降低了输血感染风险及血浆过敏等不良反应,具有减少人工肝治疗次数和缩短住院时间的临床优势^[18]。PE 联合 DPMAS 治疗可以减少血浆用量,同时能

改善 DPMAS 对凝血功能及白蛋白的影响,安全性高^[19]。除了肝衰竭患者,联合治疗也可用于重症肝炎患者,不仅能改善肝功能水平,同时可降低 HBV DNA 水平^[20]。

普罗米修斯系统是采用部分血浆分离吸附和高通量血液透析联合组成,患者血浆中的白蛋白及白蛋白结合毒物都经过滤过器膜分离,进入一个包含有中性和阴离子树脂交换器进行解毒。据报道心脏术后出现急性肝衰竭的患者,使用普罗米修斯系统治疗后,降低了总胆红素、未结合的胆红素以及肝酶,推荐其作为联合重症监护的一部分^[21]。值得注意的是,此研究虽然描述了患者的血流动力学和生化指标改善,但生存率没有变化,且总死亡率非常高。另有研究表明,普罗米修斯系统能较好地降低胆红素、胆汁酸、氨、尿素和肌酐等水平^[22]。

2. 生物型人工肝

生物型人工肝的基本原理是人工培养的体外肝细胞放置于体外生物反应器中,当患者的血液流经反应器时,可与体外培养的肝细胞进行物质交换,通过种子细胞清除毒素等中间代谢产物,并且分泌促进肝细胞生长的活性物质^[23],其核心研究主要是体外肝细胞的来源和生物反应器。

体外肝细胞主要来源于原代人肝细胞、猪肝细胞和肿瘤来源的肝细胞系及干细胞。Takebe 等^[24]研究表明通过基因技术可使成纤维细胞产生的干细胞表达为肝脏细胞。Lee 等^[25]通过研究指出低温保存的猪细胞和人原代肝细胞是最常用的生物型人工肝的种子细胞,但使用猪肝细胞具有人畜共患病和排斥反应的风险^[26]。Yan 等^[27]利用肝肿瘤衍生细胞系作为生物型人工肝的肝细胞来源。最近主要研究的方向将干细胞作为种子细胞^[28],应用于生物型人工肝的干细胞具有合成及分泌白蛋白、凝血因子等功能优势,促进肝细胞再生,但目前仍处于临床实验阶段,其前景有待观望。

目前研究的生物反应器主要有中空纤维、平板单层、支架、流化床等生物反应器。Selden 等^[29]使用流化床生物反应器在严重肝功能衰竭的猪模型中有显著作用,可改善凝血功能,降低血管加压素,同时能改善血液 pH 值和颅内压值。Damanian 等^[30]研发了一种融合分离物的混合生物反应器,此生物反应器以低温凝胶为基础,种子细胞放置于生物反应器中,在生物反应器设计中加载低温凝胶支架,与传统生物反应器相比;胆红素和转氨酶大幅下降,白蛋白有所增加,提高了生物人工肝装置的效率。研究开发新型生物反应器,一方面需要合适的种子细胞,并保持肝细胞功能完整,另一方面使用的种子细胞与生物反应器之间需要良好的相容性,最大程度的提高物质交换。

3. 混合型人工肝

混合型人工肝结合了非生物型人工肝和生物型人工肝

的优势,从而更好地代替肝脏的解毒、生物合成和分泌代谢等功能。混合型人工肝同生物型人工肝一样受限于种子细胞及生物反应器,目前临床应用效果并不理想,但今后仍是研究发展的新方向^[31]。

三、结语

目前非生物型人工肝应用广泛,多数研究表明肝衰竭病因、分期的不同,选择不同的非生物型人工肝治疗方案,都能有效地降低肝酶、胆红素水平,改善凝血功能以及白蛋白水平。生物型人工肝的核心是肝细胞来源、肝细胞体外培养的方法以及生物反应器等,是目前需要攻克的主要难关。今后研究的热点是干细胞作为种子细胞来源,不管是肝源性还是非肝源性干细胞均有发展成肝细胞的潜能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(6): 379-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.002. Liver Failure and Artificial Liver Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018 edition)[J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2018, 45(6): 379-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.002.
- [2] 田冰, 李范, 邓宝成. 人工肝支持系统治疗药物性肝衰竭临床效果的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 823-828. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.023. Tian B, Li F, Deng BC. Clinical effect of artificial liver support system in treatment of drug-induced liver failure: A Meta-analysis [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(4): 823-828. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.023.
- [3] García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 109. DOI: 10.1186/s13613-018-0453-z.
- [4] 韦明, 李宏, 李勇, 等. 人工肝血浆置换治疗高胆红素血症临床疗效观察[J]. 中国农村卫生事业管理, 2017, 37(7): 877-878. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5916.2017.07.055. Wei M, Li H, Li Y, et al. Clinical effect of artificial liver plasmapheresis in the treatment of hyperbilirubinemia [J]. Chinese Rural Health Service Administration, 2017, 37(7): 877-878. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5916.2017.07.055.
- [5] 曾湘丽, 肖平, 周巧玲, 等. 胆红素吸附治疗高胆红素血症的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(3): 110-113. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.021. Zeng XL, Xiao P, Zhou QL, et al. Observation and analysis of bilirubin adsorption in patients with hyperbilirubinemia [J]. China Journal of Modern Medicine, 2019, 29(3): 110-113. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.021.
- [6] 李春燕. 血浆置换对不同程度乙肝相关性肝衰竭的治疗效果观察[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019. Li CY. Effect of plasma exchange on different degrees of HBV-related liver failure [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2019.
- [7] 唐碧波, 戴丽星, 胡东辉, 等. 血浆置换与血浆灌流联合治疗肝衰竭的疗效及对炎症因子及肝功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(25): 4904-4907. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.25.025. Tang BB, Dai LX, Hu DH, et al. efficacy of plasma exchange combined with plasma perfusion in treatment of liver failure and the influence on inflammatory factors and liver function [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(25): 4904-4907. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.25.025.
- [8] Tan EX, Wang MX, Pang J, et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(2): 219-245. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219.
- [9] 赵伟东. 血浆置换在神经科应用新进展[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018. Zhao WD. Recent advances in the application of plasma exchange in neurology [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2018.
- [10] 陈珍, 李自琼, 黄文祥. 肝衰竭血浆滤过透析应用进展[J]. 西部医学, 2015, 27(7): 1113-1115. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2015.07.049. Chen Z, Li ZQ, Huang WX. Progress with the use of plasma diafiltration in hepatic failure [J]. Medical Journal of West China, 2015, 27(7): 1113-1115. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2015.07.049.
- [11] 冯钧帅, 傅彩虹, 马茹, 等. 血浆滤过透析治疗肝衰竭合并脓毒症的疗效[J]. 临床荟萃, 2019, 34(4): 330-333. DOI: 10.3696/j.issn.1004-583x.2019.04.008. Feng JS, Fu CH, Ma R, et al. Efficacy of plasma diafiltration in treatment of hepatic failure complicated with sepsis [J]. Clinical Focus, 2019, 34(4): 330-333. DOI: 10.3696/j.issn.1004-583x.2019.04.008.
- [12] Nakae H, Igarashi T, Tajimi K, et al. A case report of pediatric fulminant hepatitis treated with plasma diafiltration [J]. Ther Apher Dial, 2008, 12(4): 329-332. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2008.00595.x.
- [13] 刘春涛, 武瑞, 俞海燕, 等. 双重血浆分子吸附模式人工肝治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭的疗效观察[J]. 浙江医学, 2019, 41(2): 125-127, 131. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.2.2018-1086. Liu CT, Wu R, Yu HY, et al. Double plasma molecular adsorption for patients with hepatitis B-associated acute-on-chronic liver failure [J]. Zhejiang Medical Journal, 2019, 41(2): 125-127, 131. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.2.2018-1086.
- [14] 秦含玉, 贾佳, 李国福. 双重血浆分子吸附系统治疗急性肝衰竭的临床研究[J]. 中华重症医学电子杂志, 2018, 4(1): 31-35. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2018.01.008. Qin HY, Jia J, Li GF. Retrospective observation on clinical effects of double plasma molecular absorption system in acute hepatic

- failure patients[J]. *Chin J Crit Care Intensive Care Med*, 2018, 4(1):31-35. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2018.01.008.
- [15] 刘春涛, 武瑞, 俞海燕, 等. 双重血浆分子吸附术对乙肝相关慢加急性肝衰竭患者细胞因子水平及预后的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(12):1459-1462. DOI:CNKI:SUN:ZWJZ.0.2019-12-015.
- Liu CT, Wu R, Yu HY, et al. Effect of double plasma molecular adsorption on serum cytokine level and prognosis in patients with hepatitis B associated acute-on-chronic liver failure[J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2019, 29(12):1459-1462. DOI:CNKI:SUN:ZWJZ.0.2019-12-015.
- [16] 郭龙. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的临床疗效研究[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- Guo L. The clinical study of efficacy of double plasma molecular adsorption system on treatment with liver failure[D]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [17] 农村立, 郭玺, 韦秋芳, 等. DPMAS 序贯血浆置换治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的短期疗效[J]. *重庆医学*, 2019, 48(4):608-611. DOI:10.3696/j.issn.1671-8348.2019.04.015.
- Nong CL, Guo Z, Wei QF, et al. Short-term efficacy of double plasma molecular adsorb system sequential plasma exchange in treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Chongqing Med*, 2019, 48(4):608-611. DOI:10.3696/j.issn.1671-8348.2019.04.015.
- [18] 李荣华, 傅蕾, 黄燕, 等. 双重血浆分子吸附治疗肝衰竭的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(1):78-82. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.015.
- Li RH, Fu L, Huang Y, et al. Clinical research of double plasma molecular absorption system in treatment of liver failure[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2018, 28(1):78-82. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.015.
- [19] 秦华, 魏丽. 双重血浆分子吸附联合血浆置换治疗慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. *临床荟萃*, 2019, 34(7):633-636. DOI:10.3696/j.issn.1004-583x.2019.07.013.
- Qin H, Wei L. Clinical effect of double plasma absorption combined with plasma exchange therapy in acute-on-chronic liver failure[J]. *Clinical Focus*, 2019, 34(7):633-636. DOI:10.3696/j.issn.1004-583x.2019.07.013.
- [20] 王云, 戚应杰, 岳莉, 等. 人工肝血浆置换与胆红素吸附联合治疗重症肝炎后患者肝功能及 HBV-DNA 水平变化[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(5):643-644, 647. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.016.
- Wang Y, Qi YJ, Yue L, et al. Changes of liver function and HBV-DNA level after artificial liver plasma exchange and bilirubin adsorption in combined treatment of patients with severe hepatitis[J]. *Lab Med Clin*, 2017, 14(5):643-644, 647. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.016.
- [21] Komardina E, Yaroustovsky M, Abramyan M, et al. Prometheus therapy for the treatment of acute liver failure in patients after cardiac surgery[J]. *Kardiokhir Torakochirurgia Pol*, 2017, 14(4):230-235. DOI:10.5114/kitp.2017.72226.
- [22] Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):782-789. e3. DOI:10.1053/j.gastro.2011.12.056.
- [23] Shi XL, Gao Y, Yan Y, et al. Improved survival of porcine acute liver failure by a bioartificial liver device implanted with induced human functional hepatocytes[J]. *Cell Res*, 2016, 26(2):206-216. DOI:10.1038/cr.2016.6.
- [24] Takebe T, Sekine K, Kimura M, et al. Massive and reproducible production of liver buds entirely from human pluripotent stem cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(10):2661-2670. DOI:10.1016/j.celrep.2017.11.005.
- [25] Lee JH, Lee DH, Lee S, et al. Functional evaluation of a bioartificial liver support system using immobilized hepatocyte spheroids in a porcine model of acute liver failure[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3804. DOI:10.1038/s41598-017-03424-2.
- [26] Sakiyama R, Blau BJ, Miki T. Clinical translation of bioartificial liver support systems with human pluripotent stem cell-derived hepatic cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(11):1974-1979. DOI:10.3748/wjg.v23.i11.1974.
- [27] Yan Q, Deng L, Zhao X, et al. Establishment and characterization of an immortalized human hepatocyte line for the development of bioartificial liver system[J]. *Cytotechnology*, 2018, 70(2):665-674. DOI:10.1007/s10616-017-0167-3.
- [28] 游茂春, 刘广益, 程俊, 等. 脂肪干细胞及其外泌体减轻肝细胞凋亡改善大鼠肝纤维化[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(7):30-37. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2020.07.004.
- You MC, Liu GY, Cheng J, et al. Adipose stem cells and their derived exosomes alleviate liver fibrosis in rats by reducing apoptosis[J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(7):30-37. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2020.07.004.
- [29] Selden C, Bundy J, Erro E, et al. A clinical-scale BioArtificial Liver, developed for GMP, improved clinical parameters of liver function in porcine liver failure[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14518. DOI:10.1038/s41598-017-15021-4.
- [30] Damania A, Hassan M, Shirakigawa N, et al. Alleviating liver failure conditions using an integrated hybrid cryogel based cellular bioreactor as a bioartificial liver support[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:40323. DOI:10.1038/srep40323.
- [31] 冯磊. 新型组合型生物人工肝支持系统优化与临床前评价[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- Feng L. The optimization and preclinical evaluation of a novel hybrid bio-artificial liver support system[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.