

非生物型人工肝技术治疗肝衰竭的进展

古振涛,郑伟强

(广东医科大学附属医院感染内科,广东 湛江 524000)

摘要:非生物型人工肝是目前治疗肝衰竭的主要治疗方法,各种非生物型人工肝的联合应用模式日趋得到推崇,然而临床上对各种非生物型人工肝治疗肝衰竭疗效评价不一,该文主要阐述非生物型人工肝的作用机制、临床应用情况、优势及其局限性,同时对各种非生物型人工肝联合应用的可行性、必要性作一综述。

关键词:人工肝;肝衰竭;联合应用

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.006

Research progress of non-biological artificial liver technology in the treatment of liver failure

GU Zhentao, ZHENG Weiqiang

(Department of Internal Medicine Infection, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,
Zhanjiang, Guangdong 524000, China)

Abstract: Clinically, non-biological artificial liver is currently the main treatment of liver failure, and the combination of various non-biological artificial liver model is increasingly favored, but there is no agreement in evaluating clinical treatment with various non-biological artificial livers. In this paper, the mechanism, clinical application, advantages and limitations of non-biological artificial liver are described, and the feasibility and necessity of the combined application of various non-biological artificial livers are reviewed.

Key words: Artificial liver; Liver failure; Combined application

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,易导致肝脏的合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的临床症候群^[1]。临床上根据病情发展速度及其病理组织学特征,将肝衰竭分为急性肝衰竭(ALF)、亚急性肝衰竭(SALF)、慢加急性肝衰竭(ACLF)和慢性肝衰竭(CLF)。治疗上,肝脏移植是目前世界上最有效的治疗手段。然而,由于肝脏移植受肝脏供体、伦理学、高昂手术费用等因素的影响限制了它在临床上的广泛应用。过去研究在内科治疗上主要予以护肝、退黄、对症支持等治疗并积极防治各类肝衰竭并发症的发生,但这些治疗手段并不能明显改善肝衰竭的预后。19世纪50年代国外已开始非生物型人工肝的临床研究,1956年 Sorrentino^[2]提出“人工肝脏”的理论,1958年 Kiley等^[3]成功应用血液净化技术治疗肝衰竭。在国内,由李兰娟院士团队开发的李氏非生物型人工肝,在肝衰竭的治疗上取得了良好的疗效^[4]。因此,人工肝支持系统成为一种新的治疗肝

衰竭的救治手段,其主要原理是通过一个体外装置,暂时性的替代肝脏的部分功能,将各类毒素清除出体内,外源性的补充各种凝血因子及白蛋白等物质,改善肝脏的内环境状态,为肝细胞的再生、肝功能的恢复及等待肝脏移植创造了条件,早期的干预能改善预后和延长患者的生存时间。笔者就各类人工肝技术应用情况及相关问题进行系统分析和综述。

1 非生物型人工肝(NBAL)分类及应用

人工肝支持系统因其组成及性质不同,主要分为非生物型、生物型、混合型。其中NBAL主要包括血液透析(HD)、血液滤过(HF)、血浆置换(PE)、血液灌流(HP)、单通道白蛋白透析(SPAD)以及分子吸附循环系统(MARS)和普罗米修斯(Prometheus)系统^[5]。现在就临床上常用的几种NBAL作一介绍。

1.1 HD 肝衰竭时,易发生肝脏血氨代谢障碍和各种激素灭活减少、肝肾综合征等,导致肝性脑病和水电解质及酸碱平衡紊乱。HD通过弥散和对流原理能有效清除血氨、尿素氮的小分子毒物和芳香族氨基酸等中分子毒物,纠正各种电解质紊乱和酸碱失衡状态。1958年, Kiley等^[3]报道了第1例应

用 HD 治疗因肝硬化导致的肝衰竭患者。他应用血液透析治疗 5 位氨中毒的患者,虽然有 4 位患者的精神神经症状得到了改善,然而,这些改变不能影响患者的生存率。国内有学者^[6]在一项临床实验表明,HD 与 PE 联合治疗,比单独 PE 治疗能更有效改善肝肾功能,治疗肝肾综合征,纠正水电解质紊乱。基于 HD 的作用机制,其更适合伴有水电解质及酸碱平衡紊乱、肝肾综合征、肝性脑病的重型肝炎患者。HD 的半透膜孔径只允许水分和小分子物质通过膜孔进行物质交换,因此,由于半透膜孔径的影响,主要清除小分子水溶性毒物,不能有效透析大分子蛋白结合的毒素和炎性介质,这就限制了 HD 在肝衰竭中的应用。

1.2 HF HF 治疗肝衰竭时较少影响血流动力学的稳定性并能有效清除血氨和过多水分。司徒勋等^[7]研究发现,HF 能有效提高脓毒性休克患儿的血管活性物质的水平及改善血流动力学状态,因此 HF 特别适合血流动力学不稳定的肝衰竭治疗。血氨作为体内蛋白质的代谢废物,肝脏是其主要的代谢场所,但发生肝衰竭时,肝功能障碍,鸟氨酸循环不能有效清除血浆中的氨,导致血氨透过血脑屏障,引起神经细胞的三羧酸循环障碍,神经细胞供能不足,肝性脑病的发生。Chevret 等^[8]回顾性的研究了利用高通量血液滤过的方法治疗 22 例 ALF 的儿童,发现高通量血液滤过能提高患儿的血流动力学的稳定性,并有效清除血氨,改善精神神经症状。在重型肝炎的患者中,HF 能有效减轻肝性脑病的进展,然而,长时间的应用 HF 会导致机体内蛋白质及小分子激素等丢失导致耗减综合征的发生。血液滤过后会有一定滤液的丢失,因此需人为补充置换液以维持机体内环境的稳定,但是大量的置换液的补充会导致相关微量元素的堆积,从而引起中毒。

1.3 PE 肝脏作为人体最大的消化器官,同时具有解毒、合成、生物转化、免疫等复杂功能,因此,发生肝衰竭时,白蛋白、凝血因子合成减少,肝脏内环境紊乱也影响了枯否细胞、自然杀伤细胞等介导的免疫防御反应,导致入肝内毒素、炎性因子代谢紊乱减少,诱发内毒素血症及“细胞因子”风暴,引起全身炎症反应综合征,甚至可致多器官功能障碍。PE 能有效清除血浆氨、降低总胆红素水平、提高白蛋白水平、改善凝血功能和减少炎症因子。1970 年, Lepore 等^[9]首先成功用 PE 治疗肝衰竭。PE 治疗肝衰竭的原理是清除血浆中的毒素和提供缺失的成分,如白蛋白和凝血因子。国内外研究显示 PE 能逆转肝性脑病和肝衰竭患者的凝血功能^[10-11],但

是在一项多中心随机对照试验中发现^[12],高通量 PE 治疗能提高 ALF 患者的住院生存率,但是和标准药物治疗相比,肝移植前应用高通量 PE 并不能提高生存率,可是研究却发现 PE 能明显改善全身炎症反应综合征和降低序贯器官衰竭评估分数。赵文莉等^[13]将 84 例慢性重型肝炎分为对照组和试验组,结果显示在内科治疗的基础上 PE 能明显提高早、中期患者的好转率,晚期患者应用 PE 效果较差。研究表明^[14-15],每次行 PE 治疗后体内的肿瘤坏死因子、白细胞介素及 C-反应蛋白、降钙素原等水平较治疗前明显下降,因此,PE 可能在改善肝衰竭所致的全身炎症反应综合征中起到一定作用。

1.4 MARS NBAL 通过清除普遍认为的毒素来提高患者的生存率而发挥作用是失败的,治疗失败的主要原因是大部分技术是通过清除水溶性物质,然而与肝衰竭相关蛋白结合的毒物仍然保留在体内。MARS 通过血液循环将体内白蛋白结合毒物与白蛋白透析液充分接触,透析循环可清除大部分水溶性毒物,透析循环、白蛋白循环可将携带毒物的白蛋白透析液再次净化循环利用,能有效清除水溶性和白蛋白结合的中、低分子物质。肝衰竭患者血乳酸水平波动明显,有学者发现,结合终末期肝病评分,对病情的判断有重要意义^[16],但是乳酸水平的下降是否与良好的预后相关还有待进一步验证。MARS 能明显降低血乳酸、血胆红素、胆汁酸、血氨、尿素、肌酐水平,其中总胆红素和结合胆红素下降明显,但不影响非结合胆红素水平,并提高患者的平均动脉压、改善肝性脑病分级,对于 Wilson 病所致的肝衰竭患儿,MARS 既能改善肝功能,又能达到驱铜效果和改善肾功能,最近有学者发现,MARS 能够改善严重肝病引起的胆汁淤积性皮肤瘙痒症^[17-22]。但是,MARS 能否提高患者生存率方面存在分歧,Banares 等^[23]发表的 RELIFE 研究表明,应用 MARS 治疗 ACLF 的患者 28 d 生存率,其中意向性分析人群和符合方案集分析人群有相似的生存率(60.7% vs 58.9%;60.0% vs 59.2%),第 4 天的终末期肝病评分和肝性脑病的发生、血清胆红素的升高可作为独立的死亡预测因素,但总体来说,MARS 并不能明显降低患者病死率。

1.5 Prometheus Prometheus 系统是在部分借鉴 MARS 原理的基础上,联合了部分血浆分离吸附技术和高通量血液透析。与 MARS 相比,Prometheus 无需准备白蛋白透析液,因此可减少输入血制品所致的各种病毒感染及过敏的风险。Prometheus 也能有效清除各种水溶性和脂溶性毒物及相关炎性因

子,提高近期生存率。Vardar 等^[24]研究分现,Prometheus系统在治疗毒蕈中毒所致的 ALF 有显著效果,8 人中有 7 人存活,但研究样本基数小,缺少大样本研究。国外一项针对 Prometheus 系统治疗 ACLF 的研究表明,经 Prometheus 系统治疗后,5、10、30 d 的生存率分别为 91%、73%、36%,其能显著降低胆汁酸和血氨的浓度,然而却伴有非感染性的白细胞数量升高,虽然有研究表明 Prometheus 系统能明显清除多种介导炎症的细胞因子,却不能明显改变它们在血浆中的浓度^[25-26],因此,Prometheus 系统是否能改善全身炎症反应综合征还有待研究。

2 NBAL 的联合应用

随着人工肝技术的迅速发展,单一的 NBAL 治疗正逐步被组合型 NBAL 所取代,组合型 NBAL 其实就是各种单一 NBAL 的联合应用,取长补短,优势互补,同时根据患者不同的毒物堆积,选择有效的两个或两个以上的 NBAL 联合应用,以达到个体化治疗的目标。其中李氏 NBAL 就是其中的代表^[4],与临床内科治疗相比,组合型 NBAL 能获得明显的疗效、提高早期生存率^[27]。

2.1 PE 联合 HF PE 联合 HF 适合治疗合并肾功能不全的肝衰竭患者。PE 联合 HF 时先行 PE,可在短时间内去除各种毒素,后续的 HF 治疗再去除部分选择性或非选择性毒性物质以及炎性介质,这样能有效的去除更多的毒物;同时,PE 引起的水、电解质酸碱紊乱可经 HF 的治疗予以调整,大大减少了 PE 的不良反应;PE 联合 HF 能有效治疗挤压综合征所致的肾功能衰竭,提高肌酐清除率、降低 APACHE II 评分,早期效果更佳,有学者报道,PE 联合连续 HF 能明显改善肝衰竭所致的肝肾综合征的临床症状^[28-29]。最新一项研究表明^[30],抗结核药所致 SALF 患者,应用 PE 联合 HF 能改善肾功能和纠正水电解质紊乱,减少住院时间。叶卫江等^[31]探讨了利用 PE 联合 HF 治疗中晚期慢性重型肝炎,可纠正水电解质酸碱平衡,减轻脑水肿,同时能有效清除各种毒物,清除有害的炎性介质,避免了病情进一步加重,提高患者生存率。

2.2 PE 联合 HP PE 联合 HP 能更加有效清除血氨等毒素,适合应用于合并肝性脑病的肝衰竭。国内学者探讨了 PE 联合 HP 治疗肝衰竭导致的肝性脑病的疗效、血氨下降水平、好转率和生存率等问题,PE 联合 HP 能改善合并肝性脑病的肝衰竭^[32]。刘艳娟等^[33]回顾了 204 例慢性重型肝炎患者分别应用 PE 联合 HP 和单独应用 PE 治疗的疗效,发现两种治疗方案均能改善患者的主要生化指标,

但 PE 联合 HP 更能明显改善重型肝炎患者的肝脏功能,提高患者近期生存率,不良反应较单独应用 PE 明显减少,具有更高安全性。

2.3 配对 PE 滤过吸附 配对 PE 滤过吸附能有效改善合并多种并发症的肝衰竭病患。配对 PE 滤过吸附是将血浆吸附和 HF 并联起来,达到联合 PE、血浆吸附、HF 的一种新型血液净化技术,人体内血浆进行分离及吸附,达到吸附机体毒素及炎性因子的作用,在利用 HF、HD 清除体内过多的液体和小分子毒素时,特别适合伴有严重感染及水电解质酸碱失衡的肝衰竭治疗^[34]。黄劲松等^[35]探讨了 PE 滤过吸附治疗慢性乙型重型肝炎患者的临床疗效,其能明显改善临床症状和肝脏生化指标,近期的治疗有效率可达 72.09%,并且 PE 滤过吸附能减少大量血浆的应用,减少输血浆不良反应的发生。叶卫江等^[36]报道了 86 例慢性乙型重型肝炎的患者,其中 43 例接受 PE 滤过吸附治疗,其能明显改善肝脏生化指标,特别是低钠血症和低钾血症等水电解质紊乱的重型肝炎,能改善电解质情况,改善患者的预后。

3 展望

近几十年来,NBAL 的研究如火如荼进行中,然而,NBAL 不能完全代替肝脏的合成、分泌、代谢、解毒等功能,不能从根本上治疗肝衰竭,而且各种 NBAL 的原理单一性和生物相容性等问题也限制了它的有效应用,因此,根据患者的不同病情,采用各种 NBAL 的组合应用,充分体现个体化治疗,提高疗效,进一步的研发更高生物相容性的材料,能更有效的减少不良反应的发生。

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,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-327.
- [2] SORRENTINO M. New hypothesis on the mechanism of the artificial kidney[J]. Riforma Med, 1956(3):64-65.
- [3] KILEY JE, PENDER JC, WELCH HF, et al. Ammonia intoxication treated by hemodialysis[J]. N Engl J Med, 1958, 259(24):1156-1161.
- [4] 李兰娟, 黄建荣. 人工肝支持系统治疗重型病毒性肝炎的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1997, 16(4):202-203.
- [5] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝支持系统治疗肝衰竭指南(2009 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(6):321-325.
- [6] 刘正清, 郭立丽. 血浆置换联合血液透析滤过治疗重型肝炎肝肾综合征[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(1):53-56.
- [7] 司徒勋, 张剑辉, 陶建平, 等. 高容量血液滤过对脓毒性休克患

- 儿血流动力学及血管内皮通透性的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(9):956-960.
- [8] CHEVRET L,DURAND P,LAMBERT J,et al. High-volume hemofiltration in children with acute liver failure[J]. *Pediatr Crit Care Med*,2014,15(7):e300-e305.
- [9] LEPORE MJ,MARTEL AJ. Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Methods and results in five patients with acute fulminant hepatic necrosis[J]. *Ann Intern Med*,1970,72(2):165-174.
- [10] 刘菲菲,吴吉圆,张海月,等. 慢加急性乙型肝炎肝衰竭临床特征及血浆置换治疗对其预后的影响[J]. *实用肝脏病杂志*,2016,19(2):188-191.
- [11] HUANG YK,TAN DM,XIE YT,et al. Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent recirculating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy[J]. *Hepatogastroenterology*,2012,59(117):1323-1326.
- [12] LARSEN FS,SCHMIDT LE,BERNSMEIER C,et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure:An open randomised controlled trial[J]. *J Hepatol*,2016,64(1):69-78.
- [13] 赵文莉,胡勤明,白宇鹏,等. 血浆置换治疗慢性重型肝炎[J]. *实用肝脏病杂志*,2009,12(3):214-215.
- [14] ROCEN M,KIESLICHOVA E,MERTA D,et al. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management[J]. *Transplant Proc*,2010,42(9):3606-3611.
- [15] MAO WL,CHEN Y,CHEN YM,et al. Changes of serum cytokine levels in patients with acute on chronic liver failure treated by plasma exchange[J]. *J Clin Gastroenterol*,2011,45(6):551-555.
- [16] 李亚萍,张俊林. 慢性重型乙肝患者血乳酸水平变化及核苷类抗病毒治疗的疗效分析[J]. *安徽医药*,2014,18(1):152-154.
- [17] SPONHOLZ C,MATTHES K,RUPP D,et al. Molecular Adsorbent Recirculating System and single-pass albumin dialysis in liver failure—a prospective, randomized crossover study[J]. *Critical Care*,2016,20(1):1-13.
- [18] RUSTOM N,BOST M,COUR-ANDLAUER F,et al. Effect of molecular adsorbents recirculating system treatment in children with acute liver failure caused by Wilson disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2014,58(2):160-164.
- [19] SCHAEFER B,SCHAEFER F,WITTMER D,et al. Molecular Adsorbents Recirculating System dialysis in children with cholestatic pruritus[J]. *Pediatr Nephrol*,2012,27(5):829-834.
- [20] SCHAEFER B,SCHAEFER F,ENGELMANN G,et al. Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2011,26(11):3633-3639.
- [21] NOVELLI G,ROSSI M,PRETAGOSTINI M,et al. One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS[J]. *Transplant Proc*,2005,37(6):2557-2559.
- [22] WANG MM,CHEN SJ,YE QF,et al. Liver support therapy with molecular adsorbents recirculating system in liver failure;a summary of 252 cases from 14 centers in China[J]. *Chin Med J*,2008,121(21):2197-2201.
- [23] BANARES R,NEVENS F,LARSEN FS,et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure;the RELIEF trial[J]. *Hepatology*,2013,57(3):1153-1162.
- [24] VARDAR R,GUNSAR F,ERSOZ G,et al. Efficacy of fractionated plasma separation and adsorption system (Prometheus) for treatment of liver failure due to mushroom poisoning[J]. *Hepatogastroenterology*,2010,57(99/100):573-577.
- [25] RIFAI K,ERNST T,KRETSCHMER U,et al. Prometheus—a new extracorporeal system for the treatment of liver failure[J]. *J Hepatol*,2003,39(6):984-990.
- [26] ROCEN M,KIESLICHOVA E,MERTA D,et al. The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management[J]. *Transplant Proc*,2010,42(9):3606-3611.
- [27] LI LJ,ZHANG YM,LIU XL,et al. Artificial liver support system in China;a review over the last 30 years[J]. *Ther Apher Dial*,2006,10(2):160-167.
- [28] 刘涵,苟亚军,彭东,等. PE 联合 CVVH 治疗挤压综合征患者临床疗效研究[J]. *临床急诊杂志*,2015,16(8):585-587.
- [29] 王守君,翟萍,王世富,等. 血浆置换联合连续性血液滤过治疗重症医学科患者的应用观察[J]. *国际移植与血液净化杂志*,2012,10(5):41-43.
- [30] 侯环荣,尚佳,康谊,等. 血浆置换联合血液滤过治疗抗结核药物所致急性肝衰竭的效果分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,32(2):342-346.
- [31] 叶卫江,李兰娟,俞海燕,等. 血浆置换联合血液滤过治疗慢性乙型重型肝炎的临床研究[J]. *中华肝脏病杂志*,2005,13(5):370-373.
- [32] 刘燕,何金秋,邹正宇,等. 组合型非生物人工肝治疗重型肝炎合并肝性脑病临床研究[J]. *临床荟萃*,2008,23(7):495-496.
- [33] 刘艳娟,唐振祥,洗永超,等. 血浆置换联合血液灌流治疗慢性重型乙型肝炎的疗效[J]. *广东医学*,2014,35(2):246-250.
- [34] 叶卫江. 配对血浆滤过吸附的技术原理与研究现状[J]. *国际流行病学传染病学杂志*,2009,36(2):136-139.
- [35] 黄劲松,金洁,叶卫江,等. 两种新型非生物型人工肝治疗慢性乙型重型肝炎疗效观察[J]. *国际流行病学传染病学杂志*,2011,38(2):78-82.
- [36] 叶卫江,金洁,俞海燕,等. 配对血浆置换滤过吸附治疗慢性乙型重型肝炎的疗效[J]. *中华传染病杂志*,2010,28(4):248-252.

(收稿日期:2016-10-26,修回日期:2016-11-15)