

· 专家论坛 ·

DOI: 10.12449/JCH240203

组合型人工肝的研究进展

黄 玥, 彭 虹, 罗新华

贵州省人民医院感染科, 贵阳 550000

通信作者: 罗新华, luoxinhua1972@126.com (ORCID: 0000-0001-8285-3063)

摘要: 目前体外人工肝支持系统在各种原因导致的肝衰竭、肝移植前后无功能时期、严重胆汁性淤积等疾病中取得良好治疗效果。其中非生物型人工肝(NBAL)通过各种模式互补组合广泛应用于临床,主要以改善机体凝血因子和白蛋白等物质的血浆置换模式联合其余增强清除体内有毒物质谱的模式。以肝细胞的合成、转化功能为设计理念的生物型人工肝(BAL)近年也取得飞速发展。肝衰竭患者先经NBAL解毒后,再予以BAL合成、转化体内活性物质,能更接近人体肝脏正常生理功能。根据患者病情个体化组合NBAL模式,再结合疗效稳定的BAL是未来重症肝病患者体外支持治疗方向。

关键词: 组合型非生物人工肝; 组合型生物人工肝; 治疗学

基金项目: 贵州省科学技术基金(黔科合基础-ZK[2021]重点013)

Research advances in combined artificial liver

HUANG Yue, PENG Hong, LUO Xinhua. (Department of Infectious Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, Guizhou 550000, China)

Corresponding author: LUO Xinhua, luoxinhua1972@126.com (ORCID: 0000-0001-8285-3063)

Abstract: At present, *in vitro* artificial liver support system has achieved a good therapeutic effect in the diseases such as liver failure due to various causes, non-function state before and after liver transplantation, and severe cholestasis. Non-bioartificial liver (NBAL) is widely used in clinical practice through various combinations of modes, mainly the plasma exchange mode for improving coagulation factors and albumin combined with other modes for enhancing the elimination of toxic substances in the body. Bioartificial liver (BAL), based on the design concept of the synthesis and transformation of hepatocytes, has achieved rapid development in recent years. Patients with liver failure can almost obtain the normal physiological function of human liver after NBAL detoxification and BAL synthesis and transformation of active substances in the body. NBAL mode combined with BAL with a stable therapeutic effect according to the conditions of the patient is the direction of *in vitro* support treatment for patients with severe liver disease in the future.

Key words: Combined Non-biological Artificial Liver; Combined Bioartificial Liver; Therapeutics

Research funding: Guizhou Science and Technology Foundation (ZK[2021] Key 013)

肝脏是体内代谢功能最旺盛器官之一,对维持机体内环境平衡至关重要。其主要功能包括分泌内源性活性物质、转化或者清除有毒物质。当病毒、药物、手术等因素导致肝功能受损时,体外人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)可短暂代替肝脏清除体循环中部分有毒物质,改善炎症情况和血流动力学,为肝脏再生修复或肝移植提供机会。基于肝脏的基本生理功能,

ALSS的设计分为两类,一类是围绕以清除血浆中各种毒素为目的非生物型人工肝(non-bioartificial liver, NBAL);另一类是类似肝细胞分泌和转换功能的生物型人工肝(bioartificial liver, BAL)。ALSS目前可用于各种原因导致的肝衰竭、肝移植术前等待、移植后出现排异、移植肝脏无功能期、肝脏胆汁淤积导致的顽固性瘙痒、急性药物/食物中毒等疾病^[1]。由于单一模式的ALSS存在一定

缺陷,不能兼顾清除毒性物质的同时补充相关活性物质(蛋白、凝血因子),所以临床广泛应用的是组合型ALSS。本文就近年来国内外组合型NBAL的临床应用情况和组合型BAL的研究进展进行阐述。

1 组合型NBAL

NBAL的建立由血液净化而来,通过外置装置利用超滤、吸附、渗透、弥散、滤过等原理来清除血液中各种有害物质。近年来随着膜技术不断发展,NBAL也根据患者的疾病特点、治疗需求衍生出许多模式。目前国内应用成熟的NBAL包括血浆置换(PE)/选择性血浆置换(SPE)、血浆分子吸附(MAS)、血液/血浆灌流(HP/PP)、血液/血浆透析滤过(HDF/PDF)等模式,国外主要为基于白蛋白透析的分子吸附再循环系统(MARS)及分级血浆分离和吸附普罗米修斯(Prometheus)系统。笔者结合国内《人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)》^[2]推荐的组合模式,介绍近年来组合型NBAL的临床应用进展,其优缺点详见表1。

1.1 DPMAS+PE 肝衰竭患者研究^[3-4]中发现相比于单独PE治疗组,DPMAS+PE治疗明显减少了血浆的消耗,改善肝酶、凝血功能,提高28天和90天生存率。在儿童急性肝衰竭人工肝支持治疗中,DPMAS+PE相比于单纯PE组不改变28天生存率,但是显著降低血浆消耗量,可减少人工肝治疗相关的不良事件发生^[5-6]。DPMAS+PE还用于改善甲亢危象合并急性肝损伤患者的临床症状^[7]。

1.2 PE+HDF/PDF 研究^[8-9]表明,PE+HDF可增加毒素清除范围,缓解肝性脑病、电解质紊乱、肾功能异常等,适用于伴肝肾综合征、肝性脑病等并发症的患者。在川崎病合并噬血细胞性淋巴组织细胞增多症和重症免疫患者中应用HDF+PE可明显改善症状与预后^[10-11]。PDF是PE与持续缓慢血液透析滤过相结合模式,用于脓毒性多器官衰竭患者,可明显降低28天死亡率^[12]。但在肝衰竭晚期合并多器官衰竭患者中持续的血浆透

析滤过相比于PDF更安全有效^[13]。PDF可降低巨噬细胞活化综合征患者体内的促炎因子水平^[14]、改善劳力性热射病的多器官功能障碍等^[15]。

1.3 HDF+DPMAS、PE+PP+HDF、PDF+PP 这3种模式是基于血液透析滤过的组合模式,体外循环血量大,治疗时间长,清除毒素范围广,能有效改善患者系统性炎症反应综合征/多器官功能障碍综合征状态。其中HDF+DPMAS可用于血源制品缺乏合并重症感染、多器官功能障碍患者。3种模式目前临床相关研究较少,国内有研究^[16]显示,PP+HDF组相比单用其中一种,凝血功能改变明显;但PP+HDF组与单用其中一种治疗的3、6个月生存率比较未见明显差异但均有提高。

1.4 MARS系统 MARS系统是基于白蛋白透析建立的体外人工肝支持体系,主要由血液回路、白蛋白回路和常规透析液回路组成。国外常用于各种原因导致的肝衰竭,胆汁淤积导致的瘙痒,药物、食物中毒等^[1]。在肝衰竭的相关研究中,MARS系统能改善患者胆红素、血氨、乳酸、血管活性物质、氧化应激介质和促炎因子等^[17],改善肝性脑病^[18]、肝肾综合征等并发症^[19],提高7天和14天的生存率^[20],28天、180天生存率有提高趋势但无明显统计学差异^[21]。2022年美国急性肝衰竭多中心研究^[22]发现MARS治疗的患者21天无移植存活率明显提高。另一项荟萃分析^[23]也提示MARS治疗次数是慢加急性肝衰竭(ACLF)患者生存率的独立预测因素。因此MARS对肝衰竭患者生存预后的影响存在一定的争议。MARS对于胆汁淤积性顽固性瘙痒的患者可以长时间缓解瘙痒,缓解症状持续中位时间可达3个月^[24]。

1.5 Prometheus系统 Prometheus系统由分级血浆分离吸附联合高通量血液透析系统组成,主要作用是清除蛋白结合性毒素和水溶性毒素,效果可能优于MARS系统^[25]。Prometheus系统可以有效降低急性肝衰竭患者生化指标水平,有利于患者成功过渡到肝移植^[26]。Prometheus系统治疗ACLF患者的生存获益也存在争议。欧洲的HELIOS

表1 组合型NBAL模型的优缺点^[2]

Table 1 Advantages and disadvantages of combined NBAL model

国内常见的NBAL组合模式	优点	缺点
DPMAS+PE	特异性高效吸附胆红素、清除毒素,补充凝血因子及白蛋白	无法改善肾功能,以血浆为置换液行PE时可能会加重肝性脑病
PE+HDF	毒素清除范围与程度增加,改善肾功能不全与肝性脑病,维持内环境稳定	血浆需求量较大,治疗时间相对较长
HDF+DPMAS	不需要用血浆,对胆红素、炎性介质、内毒素、中小分子水溶性毒素清除能力强	无法补充白蛋白、凝血因子等,治疗时间长
PDF+PP	减少血浆应用量,更有效地清除胆红素及其他大分子毒素,补充凝血因子及白蛋白	治疗时间长,重症患者的凝血监测与抗凝要求高
PE+PP+HDF	对大、中、小分子毒素都具有很好的清除能力,同时补充凝血因子	血浆需求量较大,治疗时间长,需给予合理的抗凝方案及监测

注:DPMAS,双重血浆分子吸附系统。

试验^[27]中,ACLF患者应用Prometheus系统治疗后,28天、90天生存率未见明显变化,但是在肝肾综合征I型或MELD评分>30分的亚组患者中有显著的生存获益。ACLF合并肝肾综合征的研究^[28]发现,Prometheus系统治疗后可降低血浆中不对称二甲基精氨酸(一氧化氮合酶抑制剂)水平。Prometheus系统治疗能够减轻患者顽固性瘙痒症状,最长缓解症状时间可达4周^[29]。在食物、药物中毒后应用Prometheus系统治疗可减轻肝损伤,避免肝移植^[30-31]。

1.6 临床试验注册的新模式 目前国际临床试验注册中心平台注册的新型组合型NBAL治疗为CABA系统(BS330血浆胆红素吸附+CA280细胞因子吸附柱)联合PE,该研究主要用于治疗终末期肝病患者,旨在降低终末期肝病患者体内促炎因子,改善患者体内免疫紊乱状态,但目前尚无相关临床结果(NCT05780190)。

2 组合型BAL

组合型BAL主要由生物反应器、NBAL系统、辅助循环系统组成。通常血液先由NBAL清除体内有毒物质,再由BAL中肝细胞进行物质交换,更接近人体自身肝脏的功能。为达到BAL理想的效果,生物反应器中肝细胞源需要满足易培养、存活时间长、无毒副作用、生理功能良好等特点。目前主要研究的BAL细胞有异种动物源性肝细胞、原代人肝细胞、肿瘤源性肝细胞、干细胞与间充质干细胞等。反应器则需要满足适合肝细胞生长的结构与高组织相容性,主要见于中空纤维型、灌注型、平板型、微囊悬浮型等4种结构。基于反应器和肝细胞源的特殊要求,目前尚无广泛应用于临床的BAL模式。现简述国内外组合型BAL的研究进展。

2.1 国内组合型BAL的研究进展

2.1.1 早期国内BAL研究 早期我国相关学者应用猪肝细胞的生物反应器结合PE构建组合型BAL,用于治疗慢性重型病毒性肝炎患者,发现该治疗可以持续降低内毒素、TNF- α 、IL-6水平,改善乏力、腹胀等症状^[32]。虽然猪肝细胞为主的BAL基础研究与临床少量研究提示其在重症肝病患者中安全、治疗效果优于单一的NBAL治疗^[33],但是由于猪内源性逆转录病毒可转移至生物反应器的滤过膜,治疗过程中与人的细胞接触具有潜在感染风险,目前已被欧洲国家禁用。2014年我国研究者应用中国人肝细胞(CL-1)的BAL联合HP治疗D-半乳糖胺诱导的急性肝衰竭实验动物,结果显示治疗后的动物生存率明显高于对照组,并且降低了体内ALT、TBil、总胆汁酸水平^[34]。但目前尚无CL-1细胞为基础的组合型BAL应用于临床的相关研究。

2.1.2 近期国内BAL研究 (1)hiHep-BAL:2023年惠利健教授研究组通过肝脏转录因子将人脐带成纤维细胞

转分化为可增殖的功能肝细胞(hiHep),构建了一种新型BAL。hiHep-BAL已被证实在动物肝切除模型中可显著降低血氨水平,改善凝血功能,并且增加了肝切除术后再生速度,提高存活率。临床扩大肝切除的患者治疗中未出现相关不良反应,治疗后肝酶、血氨、炎症指标等降低,治疗后第7天平均肝残余体积较未治疗组增高^[35-36]。目前hiHep-BAL已注册用于评估肝切除术后肝衰竭和急性肝衰竭临床试验。(2)干细胞型BAL:高毅教授证实间充质干细胞是一种多能干细胞,可以抑制过度炎症导致的肝损伤,并通过细胞因子分泌作用、分泌外泌体等方式发挥免疫调节、刺激组织再生等作用。干细胞型BAL目前已进展到临床试验阶段,但尚未公布相关研究详情。(3)气液交互式生物人工肝(Ali-BAL):该模型应用的肝细胞是转分化的HepLPC。药物诱导的急性肝衰竭动物研究结果提示体外Ali-BAL治疗3h后,血氨浓度、生化和凝血指数明显改善,预防了肝性脑病发生,是急性肝衰竭患者的潜在治疗途径^[37]。(4)HepAssis2[®]系统:应用人源肝细胞HL2组成BAL,目前于中南医院注册临床研究,其官网公布的数据显示,相比NBAL组,BAL组的血浆用量显著减少,生化指标降低幅度两组相当,长期无肝移植存活率显著升高。(5)其余相关BAL系统:ZHJ-Ⅲ(永生细胞HepGL)系统和RL-1新型BAL系统在进行临床研究,目前结果尚未公布。

2.2 国外目前常见的BAL系统

2.2.1 ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device)系统 肝肿瘤衍生的细胞系C3A细胞装载在中空纤维反应器为基础ELAD系统,通过静脉-静脉血滤机分离出血浆,与中空纤维外表面的C3A细胞进行物质交换,能够有效地改善白蛋白合成,去除患者体内的有毒物质^[38]。但该系统临床Ⅲ期试验结果提示治疗效果不佳后终止。

2.2.2 SRBAL (Spheroid Reservoir Bioartificial Liver)系统 在急性肝衰竭动物模型中,具有肝细胞球状体生物反应器的BAL可有效清除血清氨,保留肾功能和延缓颅内压增加,提高生存率^[39]。切除85%肝脏术后48h,SRBAL的治疗改善了肝切除术后急性肝衰竭患者的生存率,降低了血氨水平,并加速了肝再生^[40]。在非人灵长类动物急性肝衰竭模型中应用SRBAL装置连续治疗6h后,与对照组相比,SRBAL治疗降低了血氨和TBil水平,升高白蛋白水平,提高了急性肝衰竭动物模型的存活率,并且无猪内源性逆转录病毒感染。在生存的病例中,SRBAL治疗组坏死和凋亡肝细胞的比例较低,细胞因子TNF- α 、IL-8、IL-2 β 、IFN- γ 减少^[41]。

2.2.3 HepatAssist系统和BLSS系统 在肝移植后暴发性肝衰竭和原发性无功能的患者研究中发现,HepatAssist组与对照组的不良事件发生率无明显差异,研究结束时,猪内源性逆转录病毒感染均呈阴性。两组总体生存

率差异无明显统计学意义,但 HepatAssist 治疗的暴发性肝衰竭组患者生存率较对照组有升高趋势^[33]。由于 HepatAssist 临床研究治疗效果存在争议,目前仍处于Ⅲ期临床试验阶段。BLSS 系统相比于 HepatAssist 系统缺少活性炭吸附结构,目前临床相关研究^[42]仅提示其在标准治疗过程后通过核酸、基因组等筛查均无明确猪内源性逆转录病毒感染证据,后续试验进展尚未公布。

2.2.4 MELS (Modular Extracorporeal Liver Support) 系统和 AMC-BAL (Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver) MELS 是根据每例患者的实际临床需求量身定制适当的体外治疗单元。单元包含一种用于体外肝脏支持治疗的多室生物反应器。MELS 还包含排毒模块,

能清除白蛋白结合的毒素,在肝、肾衰竭时,可以添加用于连续静脉-静脉血液滤过的透析模块^[43]。有研究^[44]比较了 MELS 和 AMC-BAL 体外装置中肝细胞培养 7 天维持生理功能的效果,结果显示 7 天内两个生物肝反应器中的肝细胞特异性功能平均下降 9.7%。其中 AMC-BAL 在第 1 天和第 2 天的利多卡因消除量较高,第 7 天的氨消除量较高;MELS 细胞模块的乳酸脱氢酶释放量在第 7 天显著降低。早期 AMC-BAL 相关实验^[45]提示其可改善肝功能,但维持时间短。因此研究者通过高氧合、中等灌注和 3D 结构等上调肝细胞中线粒体,使得 AMC-BAL 系统肝细胞系功能增加^[46]。国内外常见的 BAL 相关特点总结见表 2。

表 2 国内外常见的 BAL 来源与研究进展
Table 2 Sources and research progress of common BAL

系统	细胞来源	反应器	来源	相关研究结果
国内				
hiHep-BAL	转分化细胞 hiHep	多层平板模型	(1) NCT05035108; (2) NCT03084198; (3) 微知卓生物科技有限公司	动物肝切除模型和临床扩大肝切除患者研究中,改善肝功能,增加术后肝脏再生速度,提高存活率 ^[35-36]
RL1-BAL	未知	未知	NCT04195282	比较 PE 与 RL1-BAL+PE 治疗 HBV-ACLF 的效果与预后。目前尚无相关临床指标。具体详细情况未公布
HepAssis2-BAL	人源肝细胞 HL2	中空纤维反应器	(1) ChiCTR2300075781; (2) 武汉全干医疗科技股份有限公司	相比 NBAL 组,BAL 组的血浆用量显著减少,生化指标降低幅度两组相当,长期无肝移植存活率显著升高。(结果来源该公司官网 http://www.whitogo.com/detail_254.html)
IHH-BAL	永生化细胞 IHH	微囊悬液式	苏州瑞徕生物科技有限公司	临床试验进行中,未见相关结果展示
ZHJ-Ⅲ系统	永生化细胞 HepGL	灌流式	(1) ChiCTR1800016021; (2) 广州乾晖生物科技有限公司	临床前研究阶段,结果尚未公布
Aliver 系统	转分化细胞 HepLPC	气液交互式	上海赛立维生物科技有限公司	临床前研究阶段。Ali-Cell 肝细胞的 BAL 可以对肝衰竭患者血浆进行代谢解毒,并合成活性物质减轻肝损伤促进肝脏再生修复 ^[37]
国外				
LifeLiver 系统	未知	未知	(1) NCT03882346; (2) 韩国三星医疗 HLB Cell Co. 公司	目前注册的研究是关于在等待紧急肝移植的急性或 ACLF 患者中的安全性和有效性,未见相关结果展示
ELAD 系统	人肝癌细胞株 C3A 细胞	中空纤维反应器	(1) NCT01875874; (2) NCT01829347; (3) Vital therapies 公司	Ⅲ期临床试验中因初期疗效不佳,ELAD 相关研究已提前终止,无明确结果 ^[38]
HepatAssist 系统	猪源肝细胞	中空纤维反应器	Circe biomedical 公司	该系统已进行相关临床研究,尽管研究证明没有猪逆转录病毒感染的安全性问题,但是临床疗效仍然存在争议,处于Ⅲ期临床阶段 ^[33]
BLSS 系统	猪源肝细胞	中空纤维反应器	(1) Excorp Medical 公司; (2) 匹兹堡大学; (3) PubMed	与 HepatAssist 的区别是没有活性炭,目前在Ⅰ~Ⅱ期临床阶段 ^[42]
MELS 系统	原代人肝细胞/猪源肝细胞	中空纤维反应器	(1) 柏林堡大学; (2) PubMed	基于 3D 构建的人肝细胞反应器,进入Ⅱ期临床阶段,也有采用猪肝细胞反应器,初步研究排除猪逆转录病毒感染风险 ^[43]

续表2

Table 2 Continued

系统	细胞来源	反应器	来源	相关研究结果
AMC-BAL	人源/猪源肝细胞	亲水聚酯矩阵反应器	(1)阿姆斯特丹大学医学中心; (2) PubMed	I 期临床结果已经发布,猪逆转录病毒感染风险可控。开发中心在对氧合灌注和细胞培养技术进行优化,准备后期临床试验 ^[44, 46]
SRBAL 系统	人源肝细胞	体外可串联活性炭和树脂吸附	(1) Mayo 医学中心; (2) PubMed	在急性肝衰竭动物模型中,含有肝细胞球状体的生物反应器的 BAL 系统可有效清除血清氨,保留肾功能和延缓颅内压增加 ^[39]

3 小结与展望

由于“膜技术”的突破,NBAL 根据体内毒素清除方向出现了许多模式。基于 PE 的相关组合模式可补充其余模式造成的血浆凝血因子、白蛋白等丢失,而其余模式减少了血源制品的需求,增加了机体内毒素清除范围与程度,清除炎症因子,为肝细胞再生修复提供微环境,阻断疾病进一步发展。混合型 BAL 的设计理念是结合 NBAL 解毒功能与 BAL 合成、转化、代谢功能为肝衰竭患者提供体外支持,减轻受损肝脏负担,为受损肝脏的再生修复提供环境和条件。但满足治疗条件的肝细胞来源和生物反应器两大核心是 BAL 发展的困境。近年来肝细胞来源不断取得突破,国内学者近年在转分化细胞与间充质肝细胞研究方向的进展,为 BAL 治疗提供新方向。待稳定高效的 BAL 广泛应用于临床治疗时,结合 NBAL 解毒功能的组合型 BAL 系统很可能成为急、慢性肝衰竭患者最有效的体外支持治疗手段,并且能有效缓解和改善重症患者体内免疫状态、炎症反应等,成为内科学重症支持治疗的必要手段。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 黄玥负责查找文献,撰写文稿;彭虹负责审阅文稿;罗新华负责审阅文稿及最后定稿。

参考文献:

- [1] SALIBA F, BAÑARES R, LARSEN FS, et al. Artificial liver support in patients with liver failure: A modified DELPHI consensus of international experts[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1352-1367. DOI: 10.1007/s00134-022-06802-1.
- [2] Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical application of artificial liver and blood purification (2022 edition)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(4): 767-775. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.007.
中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(4): 767-775. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.007.
- [3] LI XT, YAO Y, ZHENG RJ, et al. Analysis of curative effect and short-term survival rate of plasma exchange and double plasma molecular adsorption combined with half-volume plasma exchange in the treatment of liver failure[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(7): 736-741. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230228-00083.
- [4] WU C, PENG W, CHENG D, et al. Efficacy and economic evaluation of nonbiological artificial liver therapy in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 433-440. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00106.
- [5] GAO Q, CHEN J, ZHAO C, et al. Combination of plasma exchange and adsorption versus plasma exchange in pediatric acute liver failure: A multicenter cohort study[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 76(6): 710-715. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003759.
- [6] YANG CF, ZHANG Z, ZHANG XY, et al. Artificial liver support system in pediatric acute liver failure due to mushroom poisoning: Case series[J]. *Ann Hepatol*, 2021, 23: 100290. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.100290.
- [7] TAN YW, SUN L, ZHANG K, et al. Therapeutic plasma exchange and a double plasma molecular absorption system in the treatment of thyroid storm with severe liver injury: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(10): 1184-1190. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i10.1184.
- [8] ZHOU J, WANG XX, LIAN JS, et al. Comparison of efficacy and safety between artificial liver plasma diafiltration (PDF) and plasma exchange with continuous veno-venous hemofiltration (FPE+CVVH) for mid and late stage liver failure[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2018, 11(5): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.05.008.
周健, 王笑笑, 连江山, 等. 人工肝血浆透析滤过与选择性血浆置换联合连续性血液滤过治疗中晚期肝衰竭疗效及安全性比较[J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(5): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.05.008.
- [9] NAKAE H, IGARASHI T, TAJIMI K, et al. A case report of hepatorenal syndrome treated with plasma diafiltration (selective plasma filtration with dialysis) [J]. *Ther Apher Dial*, 2007, 11(5): 391-395. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2007.00505.x.
- [10] DUAN W, XIAO ZH, YANG LG, et al. Kikuchi's disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and literature review[J]. *Medicine*, 2020, 99(51): e23500. DOI: 10.1097/MD.00000000000023500.
- [11] OIWA H, YOSHIDA S, OKADA H, et al. Atypical drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ failure rescued by combined acute blood purification therapy: A case report[J]. *Int J Emerg Med*, 2023, 16(1): 33. DOI: 10.1186/s12245-023-00511-2.
- [12] EGUCHI Y. Plasma diafiltration for severe sepsis[J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 166: 142-149. DOI: 10.1159/000314864.
- [13] KOMURA T, TANIGUCHI T, SAKAI Y, et al. Efficacy of continuous plasma diafiltration therapy in critical patients with acute liver failure [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4): 782-786. DOI: 10.1111/jgh.12440.
- [14] KINJO N, HAMADA K, HIRAYAMA C, et al. Role of plasma exchange, leukocytapheresis, and plasma diafiltration in management of refractory macrophage activation syndrome [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(1): 117-120. DOI: 10.1002/jca.21570.
- [15] INOUE N, SATO A, IKAWA Y, et al. Successful treatment of exertional heat stroke using continuous plasma diafiltration[J]. *J Clin Apher*, 2016, 31(5): 490-492. DOI: 10.1002/jca.21439.
- [16] LI K, YANG XL, YANG DK. Effects of three modes of artificial liver therapy on liver function, coagulation function and survival rate in pa-

- tients with acute liver failure[J]. *China J Prac Med*, 2020, 47(16): 55-58. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20200507-02155.
- 李凯, 杨晓莉, 杨道坤. 三种模式非生物型人工肝对急性肝衰竭患者肝功能、凝血功能及生存率的影响[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(16): 55-58. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20200507-02155.
- [17] LALEMAN W, WILMER A, EVENEPOEL P, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure[J]. *Crit Care*, 2006, 10(4): R108. DOI: 10.1186/cc4985.
- [18] HASSANEIN TI, TOFTENG F, BROWN RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2007, 46(6): 1853-1862. DOI: 10.1002/hep.21930.
- [19] MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Liver Transpl*, 2000, 6(3): 277-286. DOI: 10.1002/lt.500060326.
- [20] GERTH HU, POHLEN M, THÖLKE G, et al. Molecular adsorbent recirculating system can reduce short-term mortality among patients with acute-on-chronic liver failure—a retrospective analysis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10): 1616-1624. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002562.
- [21] SALIBA F, CAMUS C, DURAND F, et al. Albumin dialysis with a non-cell artificial liver support device in patients with acute liver failure: A randomized, controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(8): 522-531. DOI: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00005.
- [22] MACDONALD AJ, SUBRAMANIAN RM, OLSON JC, et al. Use of the molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure: Results of a multicenter propensity score-matched study[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(2): 286-295. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005194.
- [23] BAÑARES R, IBÁÑEZ-SAMANIEGO L, TORNER JM, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: Focus on treatment intensity[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 1756284819879565. DOI: 10.1177/1756284819879565.
- [24] 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. DOI: 10.1007/s00467-011-2058-8.
- [25] RIFAI K. Fractionated plasma separation and adsorption: Current practice and future options[J]. *Liver Int*, 2011, 31(Suppl 3): 13-15. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02595.x.
- [26] SENTÜRK E, ESEN F, OZCAN PE, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications[J]. *J Clin Apher*, 2010, 25(4): 195-201. DOI: 10.1002/jca.20238.
- [27] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.056.
- [28] RIFAI K, BODE-BOEGER SM, MARTENS-LOBENHOFFER J, et al. Removal of asymmetric dimethylarginine during artificial liver support using fractionated plasma separation and adsorption[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(9): 1110-1115. DOI: 10.3109/00365521.2010.485322.
- [29] RIFAI K, HAER C, ROSENAU J, et al. Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus) [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(10): 1212-1217. DOI: 10.1080/00365520600610154.
- [30] BERGIS D, FRIEDRICH-RUST M, ZEUSEM S, et al. Treatment of Amanita phalloides intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®) [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21(2): 171-176.
- [31] 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]. *Hepato-gastroenterology*, 2010, 57(99-100): 573-577.
- [32] LI LJ, YANG Q, HUANG JR, et al. Study of severe hepatitis treated with a hybrid artificial liver support system[J]. *Chin J Dial Artif Organs*, 2004, 15(1): 21-24.
- 李兰娟, 杨芊, 黄建荣, 等. 混合型人工肝支持系统治疗慢性重型肝炎疗效研究[J]. *透析与人工器官*, 2004, 15(1): 21-24.
- [33] DEMETRIU AA, BROWN RS Jr, BUSUTTIL RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(5): 660-667; discussion 667-670. DOI: 10.1097/01.sla.0000124298.74199.e5.
- [34] ZHANG Z, ZHAO YC, CHENG Y, et al. Hybrid bioartificial liver support in cynomolgus monkeys with D-galactosamine-induced acute liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(46): 17399-17406. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17399.
- [35] WANG Y, ZHENG Q, SUN Z, et al. Reversal of liver failure using a bioartificial liver device implanted with clinical-grade human-induced hepatocytes[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 617-631. DOI: 10.1016/j.stem.2023.03.013.
- [36] 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.
- [37] LI WJ, ZHU XJ, YUAN TJ, et al. An extracorporeal bioartificial liver embedded with 3D-layered human liver progenitor-like cells relieves acute liver failure in pigs[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(551): eaba5146. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba5146.
- [38] KINASIEWICZ A, GAUTIER A, LEWISKA D, et al. Three-dimensional growth of human hepatoma C3A cells within alginate beads for fluidized bioartificial liver[J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(4): 340-347. DOI: 10.1177/039139880803100411.
- [39] 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.
- [40] CHEN HS, JOO DJ, SHAHEEN M, et al. Randomized trial of spheroid reservoir bioartificial liver in porcine model of posthepatectomy liver failure[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 329-342. DOI: 10.1002/hep.30184.
- [41] LI Y, WU Q, WANG Y, et al. Novel spheroid reservoir bioartificial liver improves survival of nonhuman Primates in a toxin-induced model of acute liver failure[J]. *Theranostics*, 2018, 8(20): 5562-5574. DOI: 10.7150/thno.26540.
- [42] KUDDUS R, PATZER JF 2nd, LOPEZ R, et al. Clinical and laboratory evaluation of the safety of a bioartificial liver assist device for potential transmission of porcine endogenous retrovirus[J]. *Transplantation*, 2002, 73(3): 420-429. DOI: 10.1097/00007890-200202150-00017.
- [43] GERLACH JC. Bioreactors for extracorporeal liver support[J]. *Cell Transplant*, 2006, 15(Suppl 1): S91-S103. DOI: 10.3727/000000006783982296.
- [44] POYCK PP, PLESS G, HOEKSTRA R, et al. In vitro comparison of two bioartificial liver support systems: MELS CellModule and AMC-BAL[J]. *Int J Artif Organs*, 2007, 30(3): 183-191. DOI: 10.1177/039139880703000302.
- [45] CALISE F, MANCINI A, AMOROSO P, et al. Functional evaluation of the AMC-BAL to be employed in a multicentric clinical trial for acute liver failure[J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(1-2): 647-649. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02183-7.
- [46] ADAM AAA, van WENUM M, van der MARK VA, et al. AMC-Bio-Artificial Liver culturing enhances mitochondrial biogenesis in human liver cell lines: The role of oxygen, medium perfusion and 3D configuration[J]. *Mitochondrion*, 2018, 39: 30-42. DOI: 10.1016/j.mito.2017.08.011.

收稿日期: 2023-10-30; 录用日期: 2023-11-29

本文编辑: 葛俊

引证本文: HUANG Y, PENG H, LUO XH. Research advances in combined artificial liver[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(2): 233-238.

黄明, 彭虹, 罗新华. 组合型人工肝的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 233-238.