

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.18.020 [http://www.crter.org]

顾劲扬, 施晓雷, 任昊帧, 肖江强, 丁义涛. 体外生物人工肝支持系统治疗肝功能衰竭的系统评价[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(18):3374-3380.

体外生物人工肝支持系统治疗肝功能衰竭的系统评价☆

顾劲扬^{1,2}, 施晓雷^{1,2}, 任昊帧¹, 肖江强¹, 丁义涛^{1,2}

1 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科, 江苏省南京市 210008

2 江苏省肝胆疾病临床医学中心, 江苏省南京市 210008

文章亮点:

通过系统回顾近 15 年来生物人工肝治疗肝功能衰竭的研究进展和应用疗效, 显示尽管现有生物人工肝系统的临床报道表明其对缓解症状和临床指标具有一定疗效, 但在近远期生存率方面似无明显影响。今后需对生物人工肝用细胞来源、细胞培养方式, 甚至生物反应器方面做更加深入的研究和改进, 开发出更为有效的肝脏支持系统。

关键词:

器官移植; 器官移植循证医学; 人工器官; 生物人工肝; 肝功能衰竭; 临床试验; 系统评价; 生化指标

缩略语:

生物人工肝: bioartificial liver, BAL

摘要

背景: 生物人工肝支持系统由生物反应器和细胞材料组成, 治疗过程中可部分替代肝脏的主要功能如解毒、合成、分泌和生物转化等功能。

目的: 回顾和评价体外生物人工肝支持系统近 15 年来治疗肝功能衰竭的疗效。

方法: 检索 1995 至 2009 年 PubMed 和 Cochrane 数据库有关生物人工肝支持系统的临床研究。被纳入的研究类型包括随机对照试验、临床对照试验和病例报告。

结果与结论: 共纳入 31 项研究, 在生物人工肝支持系统治疗之后, 患者生化指标呈现好转趋势, 且大部分患者神经系统症状均得到改善, 但多数患者生存率未见明显改善。说明尽管生物人工肝支持系统被证明具有一定治疗效果, 但今后仍然有许多方面需要改进。

顾劲扬☆, 男, 1980 年生, 江苏省南京市人, 汉族, 2009 年南京医科大学毕业, 博士后, 主治医师, 主要从事肝移植联合生物人工肝治疗重症肝功能衰竭的基础与临床研究。
gjyind@126.com

通讯作者: 丁义涛, 主任医师, 教授, 博士生导师, 南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科, 江苏省南京市 210008
dingyitao@yahoo.com.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2013)18-03374-07

收稿日期: 2012-10-19
修回日期: 2013-01-21
(20111108022/GW·C)

Systematic evaluation of extracorporeal bioartificial liver support system for the treatment of liver failure

Gu Jin-yang^{1,2}, Shi Xiao-lei^{1,2}, Ren Hao-zhen¹, Xiao Jiang-qiang¹, Ding Yi-tao^{1,2}

1 Department of Hepatobiliary Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

2 Jiangsu Clinical Center of Hepatobiliary Disease, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Bioartificial liver support system is composed of the bioreactors and the cellular materials, which could partially replace the major liver functions, including detoxification, synthesis, secretion and biotransformation.

OBJECTIVE: To overview and evaluate the current clinical effect of extracorporeal bioartificial liver support system for the treatment of liver failure over the past 15 years.

METHODS: Relevant clinical studies from 1995 to 2009 were retrieved from PubMed database and Cochrane Library database. Enrolled studies included randomized controlled trials, controlled clinical

Gu Jin-yang☆, Doctor,
Attending physician,
Department of Hepatobiliary
Surgery, Nanjing Drum Tower
Hospital, the Affiliated Hospital
of Nanjing University Medical
School, Nanjing 210008,
Jiangsu Province, China;
Jiangsu Clinical Center of
Hepatobiliary Disease, Nanjing
210008, Jiangsu Province,
China
gjnynd@126.com

Corresponding author: Ding
Yi-tao, Chief physician,
Professor, Doctoral supervisor,
Department of Hepatobiliary
Surgery, Nanjing Drum Tower
Hospital, the Affiliated Hospital
of Nanjing University Medical
School, Nanjing 210008,
Jiangsu Province, China;
Jiangsu Clinical Center of
Hepatobiliary Disease, Nanjing
210008, Jiangsu Province,
China
dingyitao@yahoo.com.cn

Received: 2012-10-19

Accepted: 2013-01-21

trials and case reports.

RESU LTS AND CONCLUSIONS: Thirty-one studies were included. There was a trend of falling into the normal ranges with the clinical and biochemical parameters after bioartificial liver support system treatment. The neurological status of most patients was improved or stabilized during bioartificial liver support system treatment as well. No significant effect on survival rate could be seen after bioartificial liver support system treatment. Although, bioartificial liver support system has proved to be a success in some clinical cases, it still needs to be improved greatly in many aspects.

Key Words: organ transplantation; evidence-based medicine of organ transplantation; artificial organ; bioartificial liver; liver failure; clinical trial; systematic review; biochemical parameters

Gu JY, Shi XL, Ren HZ, Xiao JQ, Ding YT. Systematic evaluation of extracorporeal bioartificial liver support system for the treatment of liver failure. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(18):3374-3380.

0 引言

原位肝移植是目前治疗肝衰竭唯一有效的方法^[1-4],但存在供体匮乏及需要长期使用免疫抑制剂的问题^[5-6]。近30年以来,体外生物人工肝(bioartificial liver, BAL)支持系统为肝功能衰竭患者顺利桥接到肝移植带来曙光^[7-8]。BAL由生物反应器和细胞材料组成^[9],治疗过程中可部分替代肝脏的主要功能如解毒、合成、分泌和生物转化等功能。首次将BAL系统成功应用治疗患者的病例出现于1987年,该患者共接受2次BAL治疗,分别持续了5, 4.5 h,期间未发生任何不良反应^[10]。自此不同类型的BAL应运而生,主要包括HepatAssist、ELAD、TECA-HALSS、AMC-BAL、LSS、BLSS、RFB、MELS、HBL和BHS。文章通过对有关上述研究的系统回顾来总结和评估BAL过去15年的研究进展和应用疗效。

1 资料和方法

1.1 文献检索和纳入标准 以“bioartificial liver”为检索词,全面检索1995年1月至2009年12月间发表并收录于PubMed和Cochrane数据库的英文文献。主要会议摘要和参考文献采取人工检索的方式搜索全文。仅保留有关BAL临床应用的全文论文,述评、摘要、书籍等剔除。

1.2 数据提取和处理 全部的数据由顾劲扬、任昊帧和肖江强3位研究者独立提取和记录。如有分歧经3位研究者讨论决定。所有作者对提取的数据如一般资料、患者的基本信息和临床特征、BAL的类型、治疗次数,以及数据结果均达成共识。

2 结果

2.1 文献检索结果 在PubMed数据库共检索到2 812篇文章, Cochrane数据库检索到10篇论文。其中3篇因非英语论文被排除,另有2 778篇研究为摘要、评论、综述、动物实验或非相关研究。剩余41篇相关研究经进一步筛选后,发现尚有9项研究由于数据不足而无法纳入,1篇为重复发表论文,故最终共有31篇文献纳入本项研究。

2.2 纳入研究特征 纳入的研究及患者特征详见表1。

其中美国14项^[11-12, 14-22, 24, 28-29, 31], 中国5项^[23, 33, 35, 39-40], 意大利4项^[19, 30, 32, 38], 德国3项^[26, 36-37], 荷兰3项^[27, 34, 41], 英国和法国各1项^[13, 25]。

表 1 纳入生物人工肝支持系统临床研究的基本特征

Table 1 Basic features of the included literatures on bioartificial liver support system

作者	年份	研究中心	病因	患者数量	男/女	年龄(岁)	脑病分期
Demetriou * ^[11]	1995	Cedars-Sinai Medical Center, USA	急性肝衰竭, 爆发性肝衰竭	10	7/3	34.4	2 例 III, 5 例 IV
Coffman ^[12]	1996	St. Vincent Medical Center, USA	爆发性肝衰竭	9	4/5	33.7	II-IV
Ellis ^[13]	1996	Kings' College School of Medicine and Dentistry, England	急性肝衰竭	9	6/3	30	I (0-IV)
			急性肝衰竭	8	3/5		II (I-II)
			急性肝衰竭	3	0/3		III (I-III)
			急性肝衰竭	4	3/1		III (II-III)
Chen * ^[14]	1997	Cedars-Sinai Medical Center, USA	爆发性肝衰竭	15	5/10	35.7	1 例 II, 3 例 III/IV, 11 例 IV
			肝移植后无功能	3	1/2	48.3	3 例 IV
			慢加急性肝衰竭	10	8/2	51.9	3 例 III/IV, 7 例 IV
Watanabe * ^[15]	1997	Cedars-Sinai Medical Center, USA	爆发性肝衰竭	18	7/11	36.1	1 例 III, 17 例 IV
			肝移植后无功能	3	1/2	48.3	3 例 IV
			慢加急性肝衰竭	10	7/3	51.4	2 例 III, 8 例 IV
Watanabe * ^[16]	1997	Cedars-Sinai Medical Center, USA	爆发性肝衰竭	4	0/4	33.8	4 例 IV
Baquerizo * ^[17]	1999	Cedars-Sinai Medical Center, USA	急性肝衰竭	8	2/6	36.9	未评估
Detry * ^[18]	1999	Cedars-Sinai Medical Center, USA	爆发性肝衰竭	8	1/7	33.4	2 例 III, 6 例 IV
Donini § ^[19]	2000	University of Udine, Italy	急性肝衰竭	1	未评估	56	III
Millis * ^[20]	2001	University of Chicago, USA	爆发性肝衰竭	1	0/1	21	IV
Millis * ^[21]	2001	University of Chicago, USA	爆发性肝衰竭	3	未评估	未评估	III
Petrovic * ^[22]	2001	Cedars-Sinai Medical Center, USA	爆发性肝衰竭	12	7/5	35.3	未评估
			爆发性肝衰竭	18	10/8	43.3	未评估
Xue ^[23]	2001	Chinese PLA General Hospital, Beijing, China	急性肝衰竭	6	3/3	40	2 例 IV
Demetriou * ^[24]	2002	Cedars-Sinai Medical Center, USA	急性肝衰竭	85	25/60	37.2	33 例 III, 25 例 IV, 15 例 NE
			急性肝衰竭	86	26/60	37.3	31 例 III, 28 例 IV, 15 例 NE
Samuel ^[25]	2002	Université Paris Sud, France	爆发性肝衰竭	10	4/6	31	6 例 III, 4 例 IV
Irgang † ^[26]	2002	Humboldt University, Germany	急性肝衰竭	8	1/7	36.5	> II
Kerkhove ‡ ^[27]	2002	University of Amsterdam, The Netherlands	急性肝衰竭	7	2/5	34.3	2 例 III, 3 例 III/IV, 2 例 IV
Mazariegos # ^[28]	2002	University of Pittsburgh, USA	爆发性肝衰竭	1	0/1	41	IV
Millis * ^[29]	2002	University of Chicago, USA	爆发性肝衰竭	5	2/3	22.2	4 例 III, 1 例 IV
Morsiani ^[30]	2002	University of Ferrara School of Medicine, Italy	爆发性肝衰竭	7	5/2	33	1 例 III, 6 例 IV
			肝移植后无功能, 急性肝衰竭				
Patzer # ^[31]	2002	University of Pittsburgh, USA	急性肝衰竭, 慢加急性肝衰竭	4	1/3	42.5	> II
Pazzi ^[32]	2002	University of Padova, Italy	爆发性肝衰竭	13	5/8	35	IV
			慢加急性肝衰竭	5	3/2	55	III-IV
Ding ^[33]	2003	Affiliated Drum Tower Hospital of Medical College in Nanjing University, China	急性肝衰竭	12	9/3	41.8	未评估
Kerkhove † ^[34]	2003	University of Amsterdam, The Netherlands	急性肝衰竭	1	0/1	35	IV
Qian ^[35]	2003	Zhejiang University, China	重型肝炎	15	13/2	37.9	未评估
Sauer † ^[36]	2003	Humboldt University, Germany	急性肝衰竭	8	1/7	36.5	1 例 II, 3 例 III, 4 例 III-IV
Sauer † ^[37]	2003	Humboldt University, Germany	肝移植后无功能	1	0/1	26	IV
Baccarani § ^[38]	2004	University of Udine, Italy	爆发性肝衰竭	1	0/1	28	IV
Liu ^[39]	2004	Artificial Liver Treatment and Training Center, China	急性肝衰竭	5	3/2	33	3 例 III, 1 例 IV
Gan ^[40]	2005	First Hospital affiliated to Suzhou University, China	急性肝衰竭	10	7/3	39.5	IV
			急性肝衰竭	10	8/2	41.5	II
			急性肝衰竭	10	7/3	40.5	I
Nicuolo ‡ ^[41]	2005	University of Amsterdam, The Netherlands	急性肝衰竭	14	未评估	32.3	未评估

注: *患者来自 Cedars-Sinai Medical Center; §患者来自 University of Udine; #患者来自 University of Pittsburgh; *患者来自 University of Chicago;
†患者来自 Humboldt University; ‡患者来自 University of Amsterdam。

2项随机对照试验进行了有关ELAD和HepatAssist研究^[13, 24]。除去以上4项研究, 剩余29篇文献均为BAL安全性和有效性的观察。共10种BAL装置应用于临床研究, 分别为HepatAssist^[11-12, 14-18, 22, 24-25, 32], ELAD^[13, 20-21, 29], TECA-HALSS^[23, 33, 35, 40], AMC-BAL^[27, 34, 41], LSS^[26, 36], BLSS^[28, 31], RFB^[30, 38], MELS^[37], HBL和BHS^[19, 39]。481例患者的年龄范围从21-56岁, 男女比例为1:1.35, 大

部分患者有脑病分期(26/31), III期和IV期比例分别为21.62%和33.47%。31项研究中肝脏疾病的类型有: 急性肝衰竭^[11, 13, 17, 19, 23-24, 26-27, 30-31, 33-34, 36, 39, 41], 爆发性肝衰竭^[11-12, 14-16, 18, 20-22, 25, 28-30, 32, 38], 肝移植后无功能^[14-15, 30, 37], 慢加急性肝衰竭和重症肝炎^[14-15, 31-32, 35]。

2.3 BAL治疗情况 见表2。

表2 纳入研究的生物人工肝治疗方式

Table 2 Treatment modality of bioartificial liver support system in the included literatures

作者	治疗方式	治疗次数	治疗时间(h)	系统	肝细胞类型	细胞来源	细胞数量	灌流液
Demetriou * ^[11]	生物人工肝+原位肝移植	1-2	6-7	HepatAssist	猪或人	冻存或新鲜分离	1×10 ⁹ 或(4-6)×10 ⁹	血浆
Coffman ^[12]	生物人工肝+原位肝移植	1-3	7	HepatAssist	猪	冻存	5×10 ⁸	血浆
Ellis ^[13]	生物人工肝+原位肝移植	1	3-72	ELAD	人	C3A 细胞株	400 g	全血
	标准化治疗+原位肝移植							
	生物人工肝+原位肝移植	1	20-168	ELAD	人	C3A 细胞株	400 g	全血
	标准化治疗+原位肝移植							
Chen * ^[14]	生物人工肝+原位肝移植	1-3	6	HepatAssist	猪	新鲜分离或冻存	5×10 ⁹	血浆
	生物人工肝+原位肝移植	1-3	6					
	生物人工肝	1-5	6					
Watanabe * ^[15]	生物人工肝+原位肝移植	2.1	6	HepatAssist	猪	新鲜分离或冻存	5×10 ⁹	血浆
	生物人工肝+原位肝移植	1.6	6					
	生物人工肝	1.8	6					
Watanabe * ^[16]	生物人工肝+原位肝移植	2-3	6-7	HepatAssist	猪	新鲜分离或冻存	5×10 ⁹	血浆
Baquerizo * ^[17]	生物人工肝+原位肝移植	1-5	6	HepatAssist	猪	新鲜分离	5×10 ⁹	血浆
Detry * ^[18]	生物人工肝+原位肝移植	2-4	6	HepatAssist	猪	冻存	(5-7)×10 ⁹	血浆
Donini § ^[19]	生物人工肝	3	6	BHS	猪	冻存	1.5×10 ¹⁰	血浆
Millis * ^[20]	生物人工肝+原位肝移植	1	108	ELAD	人	C3A 细胞株	400 g	全血
Millis * ^[21]	生物人工肝+原位肝移植	1	18-80	ELAD	人	C3A 细胞株	400 g	全血
Petrovic * ^[22]	生物人工肝+原位肝移植	1.8(1-30)	6	HepatAssist	猪	冻存	(5-7) ×10 ⁹	血浆
	标准化治疗+原位肝移植							
Xue ^[23]	生物人工肝	1	6-7	TECA-HALSS	猪	新鲜分离	(1-2) ×10 ¹⁰	血浆
Demetriou * ^[24]	生物人工肝+原位肝移植	2.9(1-9)	6	HepatAssist	猪	冻存	(5-7) ×10 ⁹	血浆
	标准化治疗+原位肝移植							
Samuel ^[25]	生物人工肝+原位肝移植	1-3	6	HepatAssist	猪	冻存	5×10 ⁹	血浆
Irgang † ^[26]	生物人工肝+原位肝移植	1	8-46	LSS	猪	新鲜分离	(1.8-4.4) ×10 ¹⁰	血浆
Kerkhove ‡ ^[27]	生物人工肝+原位肝移植	1-2	8-35	AMC-BAL	猪	新鲜分离	10×10 ⁹	血浆
Mazariego # ^[28]	生物人工肝+原位肝移植	2	12	BLSS	猪	新鲜分离	70-100g	全血
Millis * ^[29]	生物人工肝+原位肝移植	1	12-107	ELAD	人	C3A 细胞株	200-400 g	全血
Morsiani § ^[30]	生物人工肝+原位肝移植	1-2	6-24	RFB	猪		200-230 g(1-15) ×10 ¹⁰	血浆
Patzer # ^[31]	生物人工肝+原位肝移植	1.5(1-2)	12	BLSS	猪	新鲜分离	100-120 g	全血
Pazzi ^[32]	生物人工肝	1	6	HepatAssist	猪	新鲜分离	5×10 ⁹	血浆
	生物人工肝	1	6					
Ding ^[33]	生物人工肝	1-2	6	TECA-HALSS	猪	新鲜分离	10×10 ⁹	血浆
Kerkhove ‡ ^[34]	生物人工肝+原位肝移植	2	35	AMC-BAL	猪	新鲜分离	10×10 ⁹	血浆
Qian ^[35]	生物人工肝	1	6.5-8.5	TECA-HALSS	猪	新鲜分离	(1-2) ×10 ¹⁰	血浆
Sauer † ^[36]	生物人工肝+原位肝移植	1	8-46	LSS	猪	新鲜分离	(1.8-4.4) ×10 ¹⁰	血浆
Sauer † ^[37]	生物人工肝+原位肝移植	1	79	MELS	人	新鲜分离	470 g	血浆
Baccarani § ^[38]	生物人工肝+原位肝移植	1	4	RFB	人	新鲜分离	6.5×10 ⁹	血浆
Liu ^[39]	生物人工肝+原位肝移植	1	8-10	HBL	猪	新鲜分离	(2-4) ×10 ⁹	血浆
Gan ^[40]	生物人工肝	1	6-10	TECA-HALSS	猪	新鲜分离	(1-2) ×10 ¹⁰	血浆
	血浆置换							
	标准化治疗							
Nicuolo ‡ ^[41]	生物人工肝+原位肝移植	1-2	4-35	AMC-BAL	猪	新鲜分离	10×10 ⁹	血浆

注: *患者来自 Cedars-Sinai Medical Center; §患者来自 University of Udine; #患者来自 University of Pittsburgh; *患者来自 University of Chicago; †患者来自 Humboldt University; ‡患者来自 University of Amsterdam。

大多数患者接受了一二次BAL治疗, 最多者接受了9次治疗^[24]。每次治疗时间根据不同的系统, 3-168 h不等。不同的系统使用的细胞数量也不同, 如HepatAssist系统使用了 5×10^9 个细胞, 而MELS则需要470 g细胞, 一般来说以 10×10^9 到 20×10^9 个肝脏细胞数为最多见。在细胞类型选择方面, 大多数的BAL系统选择新鲜分离的猪肝细胞, 除此之外, 还有使用低温冻存的猪肝细胞、低温冻存或新鲜分离的人肝细胞及C3A肝细胞株等。

2.4 BAL治疗结果 大多数作者描述了临床和生化指标、肝移植过渡期、存活率和不良反应事件, 以评估BAL治疗效果。大体而言, 上述指标均有不同程度改善, 包括转氨酶、血氨、总胆红素、凝血酶原时间、国际标准化比值、颅内压和脑灌注压。大部分患者神经系统的功能状态也得到了改善或稳定。其中肝移植过渡期从3 h到8 d不等。值得一提的是, 两项随机对照试验结果不尽如人意。Ellis等^[13]报道了生物人工肝联合原位肝移植治疗组与单纯原位肝移植手术组在生存期方面统计并无明显差异。Demetriou等^[24]报道了在使用HepatAssist系统治疗的患者中, 只有因过量摄入对乙酰氨基酚引起急性肝衰竭这一亚组的患者, 他们的生存率才有明显改善。另外, 5个BAL系统报道发生了不良反应, 其中暂时性低血压最为常见。BAL治疗效果列于表3。

3 讨论

现有2项随机对照临床研究表明BAL对患者总体生存率并无明显改善, 仅在爆发性/亚爆发性肝衰竭组中(不包括肝移植后无功能)可以观察到相对风险比显著降低。其原因可能在于反应器内细胞数过少、细胞材料类型不合适或肝移植等因素的干扰。目前采用的评估指标包括格拉斯哥昏迷评分系统和颅内压及脑灌注压, 入选的大多数研究均提示BAL治疗期间或治疗后患者神经系统症状得到明显改善与控制, 不过在对LSS系统的研究中尚缺乏该方面报道。至于BLSS系统, 由于治疗期间需要对患者使用镇静剂, 所以有关精神状态亦无法评估。大部分临床研究提示BAL治疗后血氨和胆红素数值均有所下降, 但不包括TECAHALSS和MELS系统, LSS系统则未见血氨降低, 而ELAD试验结果尚提示上述指标还有上升趋势。这些差异可能来自于患者自身和治疗持续时间的不同。关于不良反应事件有5种BAL均给予不同程度报道。其中暂时性低血压出现在治疗的开始阶段。其他的一些不良反应, 例如免疫排斥反应、出血、

肾衰竭、血小板减少、败血症、心律失常和低氧血症比较少见。使用同种异体或异种肝细胞进行短期BAL治疗时, 没有发生明显免疫反应。

不同BAL系统使用的细胞数是不一样的, 目前对细胞数的定量还比较混乱, 有的系统使用“克”来作为计量单位, 而其他的则直接通过细胞计数来表示细胞数量, 造成很难比较不同系统的细胞生物活性。多数BAL系统采用的细胞数在 10×10^9 - 20×10^9 之间, 理论上足够支持残余肝脏的功能。研究表明, 至少需移植40%的肝脏才能够降低发生肝功能衰竭的风险^[42]。当有功能的肝脏损失超过60%时, 即便反应器中的细胞能够完全发挥代谢功能, 但是否能代替衰竭的肝脏以维持患者的生存仍存在疑问。目前BAL系统中用于临床研究的细胞类型包括人肝细胞、肝细胞株和猪肝细胞。人肝细胞理论上是最优的选择, 但来源极其匮乏。ELAD系统采用的是C3A细胞株, 具有蛋白合成的功能, 但清除氨的能力有限。尽管目前尚未有C3A细胞株致癌的报道, 但是它的安全性仍受到质疑。猪肝细胞来源广泛, 并且可以随时获取。不过它最大的缺点就是存在免疫排斥和猪内源性反转录病毒感染的可能性, 但目前为止尚未有BAL治疗不安全的报道。尽管现有BAL系统的临床报道表明其对缓解症状和临床指标具有一定疗效, 但在近远期生存率方面似无明显影响。

作者贡献: 文章设计、实施及评估为全体作者。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 未涉及与伦理冲突的内容。

作者声明: 文章为原创作品, 内容真实, 文责自负; 数据准确, 文章内容不涉及泄密, 已由单位审核; 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执。

4 参考文献

- [1] Lee WM. Acute liver failure. N Engl J Med. 1993; 329:1862-1872.
- [2] Shakil AO, Mazariegos GV, Kramer DJ. Fulminant hepatic failure. Surg Clin North Am. 1999; 79:77-108.
- [3] Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: the basis of the definition, prognosis and pathophysiology of acute on chronic liver failure. Hepatology. 2006; 44:371A.
- [4] Millis JM, Losanoff JE. Technology insight: liver support systems. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005; 2:398-405, 434.

表 3 纳入研究的生物人工肝疗效

Table 3 Curative effect of bioartificial liver support system in the included literatures

作者	生存率	过渡期(h)	谷丙转氨酶	谷草转氨酶	氨	总胆红素	凝血酶原时间	国际标准化比值	颅内压	脑灌注压	神经系统症状	不良反应
Demetriou * ^[11]	80%	36	↓	↓	↓	↓	↓	未评估	↓	↑	改善	无
Coffman ^[12]	100%	未评估	↓	↓	↓	-	-	未评估	↓	↑	改善	未评估
Ellis ^[13]	78%	3-72	未评估	未评估	↓	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	1例恶化	心律失常, 出血, 败血症, 肾衰竭
	75%		未评估	未评估	↑	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	4例恶化	肾衰竭, 颅内压增高
	33%	20	未评估	未评估	↓	↑	未评估	未评估	未评估	未评估	2例恶化	暂时性低血压, 败血症
	25%		未评估	未评估	↑	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	3例恶化	暂时性低血压
Chen * ^[14]	100%	19-71	↓	↓	↓	↓	↑	未评估	↓	↑	改善	暂时性低血压
	100%	21 h-8 d	↓	↓	↑	↓	↑	未评估	未评估	未评估	改善	
	20%	未评估	↓	↑	↓	↓	-	未评估	↑	↑	改善	
Watanabe * ^[15]	94.4%	45.3	↓	↓	↓	↓	↑	未评估	↓	↑	改善	暂时性低血压
	100%	83	↓	↓	↑	↓	↑	未评估	未评估	未评估	难以评估	
	20%	89	↓	↑	↓	↓	↓	未评估	↑	↑	改善	
Watanabe * ^[16]	100%	20-58	↓	↓	未评估	↓	未评估	未评估	↓	↑	改善	未评估
Baquerizo * ^[17]	87.5%	24-74	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估
Detry * ^[18]	100%	20-58	↓	↓	↓	未评估	↑	未评估	↓	↑	改善	无
Donini § ^[19]	0		未评估	未评估	↓	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	改善	未评估
Millis * ^[20]	100%	108	未评估	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	-	未评估	改善	未评估
Millis * ^[21]	66.7%	18-80	-	未评估	-	-	未评估	-	-	未评估	未评估	无
Petrovic * ^[22]	100%	19-109	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估
	72.2%		未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估
Xue ^[23]	100%		↓	未评估	↓	↓	↓	未评估	未评估	未评估	改善	未评估
Demetrio * ^[24]	71%	5 d										血小板减少症, 暂时性低血压, 免疫排斥反应,
	62%	3 d	-	-	-	↓	-	-	-	-	稳定	低氧血症, 败血症, 肾衰竭, 颅内压增高
Samuel ^[25]	80%	9-110	↓	未评估	↓	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	改善	心律失常, 出血, 暂时性低血压
Irgang † ^[26]	100%	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	无
Kerkhove ‡ ^[27]	71.4%	1-3d	未评估	未评估	↓	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	改善	暂时性低血压
Mazariegos # ^[28]	0	未评估	↓	↓	↓	↓	↓	↓	未评估	未评估	改善	低血糖, 暂时性低血压, 败血症
Millis * ^[29]	80%	12-107	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	稳定	未评估
Morsiani ^[30]	71.4%	6-24	↓	↓	↓	↓	未评估	↓	未评估	未评估	改善	无
Patzer # ^[31]	25%	16 d	↓	↓	↓	↓	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	低血糖, 部分凝血酶原时间延长, 心律失常, 出血, 暂时性低血压
Pazzi ^[32]	100%		未评估	未评估	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估
	100%		未评估	未评估	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估
Ding ^[33]	75%		↓	未评估	↓	↓	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估
Kerkhove ‡ ^[34]	100%	47	↓	↓	↓	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	改善	未评估
Qian ^[35]	73.3%		↓	↓	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	无
Sauer † ^[36]	100%	未评估	未评估	未评估	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	血小板减少症
Sauer † ^[37]	100%	79	未评估	未评估	↓	↓	未评估	↓	未评估	未评估	改善	无
Baccarani § ^[38]	100%	8	↓	↑	↓	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	稳定	无
Liu ^[39]	60%	未评估	未评估	未评估	↓	↓	未评估	↓	未评估	未评估	改善	未评估
Gan ^[40]	30%		↓	未评估	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	改善	无
	20%		↓	未评估	未评估	↓	未评估	未评估	未评估	未评估	稳定	
	0%		↓	未评估	未评估	↑	未评估	未评估	未评估	未评估	恶化	
Nicuolo ‡ ^[41]	71.4%	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	未评估	暂时性低血压

注: *患者来自 Cedars-Sinai Medical Center; §患者来自 University of Udine; #患者来自 University of Pittsburgh; *患者来自 University of Chicago; †患者来自 Humboldt University; ‡患者来自 University of Amsterdam

- [5] Harper AM, Rosendale JD. The UNOS OPTN Waiting List and Donor Registry: 1988-1996. *Clin Transpl.* 1996;69-90.
- [6] Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338:1741-1751.
- [7] Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42:1364-1372
- [8] Yarmush ML, Dunn JC, Tompkins RG. Assessment of artificial liver support technology. *Cell Transplant.* 1992;1:323-241.
- [9] Strain AJ, Neuberger JM. A bioartificial liver--state of the art. *Science.* 2002; 295:1005-1009.
- [10] Matsumura KN, Guevara GR, Huston H, et al. Hybrid bioartificial liver in hepatic failure: preliminary clinical report. *Surgery.* 1987;101:99-103.
- [11] Demetriou AA, Rozga J, Podesta L, et al. Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1995; 208:111-117.
- [12] Coffman KL, Hoffman A, Rosenthal P, et al. Neurological and psychological sequelae in transplant recipients after bridging with the bioartificial liver. *Gen Hosp Psychiatry.* 1996;18:20S-24S.
- [13] Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology.* 1996; 24:1446-5141.
- [14] Chen SC, Mullon C, Kahaku E, et al. Treatment of severe liver failure with a bioartificial liver. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 831:350-360.
- [15] Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, et al. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg.* 1997; 225:484-494.
- [16] Watanabe FD, Shackleton CR, Cohen SM, et al. Treatment of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure with a bioartificial liver. *Transplant Proc.* 1997;29:487-488.
- [17] Baquerizo A, Mhoyan A, Kearns-Jonker M, et al. Characterization of human xenoreactive antibodies in liver failure patients exposed to pig hepatocytes after bioartificial liver treatment: an ex vivo model of pig to human xenotransplantation. *Transplantation.* 1999; 67:5-18.
- [18] Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, et al. Clinical use of a bioartificial liver in the treatment of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Am Surg.* 1999;65:934-938.
- [19] Donini A, Baccarani U, Risaliti A, et al. Temporary neurological improvement in a patient with acute or chronic liver failure treated with a bioartificial liver device. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1102-1104.
- [20] Millis JM, Cronin DC, Johnson R, et al. Bioartificial liver support: report of the longest continuous treatment with human hepatocytes. *Transplant Proc.* 2001;33:1935.
- [21] Millis JM, Cronin DC, Johnson R, et al. Safety of continuous human liver support. *Transplant Proc.* 2001; 33:1954.
- [22] Petrovic LM, Arkadopoulos N, Demetriou AA. Activation of hepatic stellate cells in liver tissue of patients with fulminant liver failure after treatment with bioartificial liver. *Hum Pathol.* 2001; 32:1371-1375.
- [23] Xue YL, Zhao SF, Luo Y, et al. TECA hybrid artificial liver support system in treatment of acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2001; 7:826-29.
- [24] Demetriou AA, Brown RJ, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg.* 2004;239:660-670.
- [25] Samuel D, Ichai P, Feray C, et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation.* 2002; 73:257-264.
- [26] Irgang M, Sauer IM, Karlas A, et al. Porcine endogenous retroviruses: no infection in patients treated with a bioreactor based on porcine liver cells. *J Clin Virol.* 2003;28:141-154.
- [27] van de Kerkhove MP, Di Florio E, Scuderi V, et al. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs.* 2002;25:950-959.
- [28] Mazariegos GV, Patzer JN, Lopez RC, et al. First clinical use of a novel bioartificial liver support system (BLSS). *Am J Transplant.* 2002;2:260-266.
- [29] Millis JM, Cronin DC, Johnson R, et al. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation.* 2002; 74:1735-1746.
- [30] Morsiani E, Pazzi P, Puviani AC, et al. Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients. *Int J Artif Organs.* 2002;25:192-202.
- [31] Patzer J, Lopez RC, Zhu Y, et al. Bioartificial liver assist devices in support of patients with liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2002; 1:18-25.
- [32] Pazzi P, Morsiani E, Vilei MT, et al. Serum bile acids in patients with liver failure supported with a bioartificial liver. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:1547-1554.
- [33] Ding YT, Qiu YD, Chen Z, et al. The development of a new bioartificial liver and its application in 12 acute liver failure patients. *World J Gastroenterol.* 2003; 9:829-832.
- [34] van de Kerkhove MP, Di Florio E, Scuderi V, et al. Bridging a patient with acute liver failure to liver transplantation by the AMC-bioartificial liver. *Cell Transplant.* 2003;12:563-568.
- [35] Qian Y, Lanjuan L, Jianrong H, et al. Study of severe hepatitis treated with a hybrid artificial liver support system. *Int J Artif Organs.* 2003; 26:507-513.
- [36] Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, et al. Clinical extracorporeal hybrid liver support--phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation.* 2003;10:460-469.
- [37] Sauer IM, Zeillinger K, Pless G, et al. Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis--treatment of a patient with primary graft non-function. *J Hepatol.* 2003; 39:649-53.
- [38] Baccarani U, Donini A, Sanna A, et al. First report of cryopreserved human hepatocytes based bioartificial liver successfully used as a bridge to liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004; 4:286-289.
- [39] Liu Q, Duan ZP, Huang C, et al. Evaluation of effect of hybrid bioartificial liver using end-stage liver disease model. *World J Gastroenterol.* 2004; 10:1379-1381.
- [40] Gan JH, Zhou XQ, Qin AL, et al. Hybrid artificial liver support system for treatment of severe liver failure. *World J Gastroenterol.* 2005;11:890-894.
- [41] Di Nicuolo G, van de Kerkhove MP, Hoekstra R, et al. No evidence of in vitro and in vivo porcine endogenous retrovirus infection after plasmapheresis through the AMC-bioartificial liver. *Xenotransplantation.* 2005;12:286-292.
- [42] Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg.* 1997; 226:261-270.