

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.023

综 述

人工肝支持系统在老年肝衰竭中的应用现状及研究进展

田春燕,赵雪珂综述 穆茂审校



基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般094)

作者单位:550001 贵州贵阳,贵州医科大学临床医学院感染科(田春燕);550001 贵州贵阳,贵州医科大学附属医院感染科(赵雪珂、穆茂)

通信作者:穆茂,E-mail:mbully@163.com

【摘要】老年肝衰竭(LF)由于老年人自身的生理特点及伴发各种慢性基础病较多,如肝脏自身储备功能低下、心肺功能不全等,临床表现多样,预后凶险,是临床上亟待解决的难题。内科药物治疗效果有限,肝移植供需矛盾严峻以及手术成本高昂,因此,人工肝支持系统(ALSS)在当前LF治疗领域占据了主导地位,成为临床上不可或缺的治疗手段之一。本研究对ALSS在老年肝衰竭中的应用现状及研究进展进行综述,以期老年LF患者的临床决策提供一定的参考价值。

【关键词】肝衰竭;人工肝支持系统;应用现状;老年人

【中图分类号】R575.3 【文献标识码】A

Application status and research progress of artificial liver support system in senile failure Tian Chunyan^{*}, Zhao Xueke, Mu Mao. ^{*} Department of Infectious Diseases, Clinical Medical College of Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550001, China

Funding program: Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project (Qian Ke He Supporting[2021] General 094)

Corresponding author: Mu Mao, E-mail: mbully@163.com

【Abstract】Liver failure (LF) in the elderly is a difficult problem to be solved in clinic due to the physiological characteristics of the elderly and various chronic underlying diseases, such as low liver reserve function, heart and lung insufficiency, etc., with various clinical manifestations and dangerous prognosis. In the face of the limited therapeutic effect of medical drugs, the severe contradiction between the supply and demand of Liver transplantation and the high surgical cost, Artificial liver support system (ALSS) has occupied a leading position in the current LF treatment field, and has become one of the indispensable clinical treatment means. This study reviewed the application status and research progress of artificial liver in elderly patients with functional failure, in order to provide certain reference value for clinical decision-making in elderly patients with LF.

【Key words】Liver failure; Artificial liver support system; Application status; Elderly

肝脏是人体内承担解毒、代谢、分泌、合成等多种生命必需功能的重要器官^[1]。肝衰竭(liver failure, LF)是指由于严重肝损伤导致的凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等一系列症状。肝功能的严重失调,致使其无法正常执行合成、解毒、排泄以及生物转化等功能的一系列复杂病理状态^[2]。根据病因及病程等因素不同,LF可分为急性肝衰竭、慢急性肝衰竭、慢性肝衰竭^[3]。老年肝衰竭的发病率呈逐渐上升趋势。研究表明,老年肝炎在肝炎患者中的发病率占8%~10%,随着人口老龄化,患者数量不断增加。与其他年龄段有所不同,老年患者以乙型肝炎为主。此外,药物性肝损伤、酒精性肝病、自身免疫性肝病等在老年肝衰竭中也较为常见^[4]。生理机制上,老年患者肝脏体积缩小,肝细胞数量减少,肝实质细胞再生能力降低,代谢、解毒和合成等功能减退,对损伤因素耐受性变差。肝衰竭

发生时,免疫炎症反应复杂且剧烈。一方面免疫功能低下易引发感染加重病情,另一方面过度炎症反应会进一步损伤肝细胞,促进肝纤维化与肝硬化发展。同时,老年患者常合并心血管疾病、糖尿病等多种基础疾病,影响肝脏血液灌注与代谢,加重肝脏损伤,形成恶性循环^[5]。老年人罹患肝衰竭时,不仅病情更为复杂,且治愈率低,病死率极高,预后普遍较差,对医疗系统构成了重大挑战^[6]。目前针对LF的治疗策略涵盖了从传统药物到高科技辅助系统的全方位覆盖。其中肝移植是LF唯一的治愈方法,尤其对于晚期患者而言,1年的生存率高达80%以上^[7]。然而,器官供体稀缺与高昂的手术费用构成了巨大瓶颈,促使研究人员转向开发替代性疗法——人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)作为过渡或辅助治疗选项^[8]。ALSS基于模拟肝脏功能,实现血液净化,通过透析、吸

附等方式移除血液中的代谢废物和毒性物质,帮助缓解肝脏压力,给予肝细胞自我修复的时间窗口^[9]。文章对 ALSS 在老年肝功能衰竭中的应用现状及研究进展进行回顾,以为临床提供参考资料。

1 ALSS 概述

当肝脏因各种原因(如病毒感染、药物中毒、自身免疫性疾病等)导致功能衰竭时,体内的毒素堆积、代谢紊乱、凝血功能障碍等问题会威胁患者生命。ALSS 通过模拟肝脏的部分功能,清除体内的有害物质,补充必要的生物活性物质,调节内环境稳定,从而为患者提供临时的肝脏支持。自 Sorrentino^[10]首次提出以来,ALSS 已成为治疗 LF 的重要工具,该系统通过模仿天然肝脏的功能,不仅能有效地清除血液中的有毒代谢产物,还能补充必要的营养成分,调节机体内环境,为受损伤的肝细胞提供修复和再生的空间^[11]。当前,非生物型人工肝(non-biological artificial liver, NBAL)和生物型人工肝(biological artificial liver, BAL)分别代表了不同方向上的技术^[12]。NBAL 侧重于物理和化学方法的优化,主要利用血液净化装置对患者血浆进行针对性的处理,达到清除毒素的同时调节电解质和酸碱平衡的目的。BAL 则是利用含有肝细胞或其他具有肝脏功能细胞的生物反应器,合成和分泌肝脏特异性的蛋白质(如白蛋白、凝血因子等)参与物质代谢和解毒过程,为患者提供更接近生理状态的肝脏支持^[13]。对于一些可逆性病因引起的肝功能衰竭,如药物性肝损伤、急性病毒性肝炎等,ALSS 有可能帮助患者实现肝功能的完全恢复,避免肝移植手术。然而,老年肝衰竭患者因年龄、基础疾病、肝功能指标等个体差异较大,人工肝治疗老年肝衰竭面临多重挑战。生理功能衰退使老年患者对治疗中血流动力学改变适应能力差,易出现不适及并发症,且免疫功能低,增加感染、过敏风险。同时,老年患者常合并高血压、糖尿病等基础疾病,干扰治疗方案制定,加大治疗复杂性。且老年患者心理脆弱,人工肝治疗费用高,降低患者的治疗依从性,影响康复进程。

2 NBAL 在老年 LF 患者中的应用

2.1 血浆置换(plasma exchange, PE)治疗老年 LF

PE 作为一种直接而强大的治疗手段,旨在通过替换患者体内有害血浆,引入新鲜的健康成分,从而纠正代谢失衡,促进肝功能恢复,加速疾病进程的逆转^[12]。其基本原理在于清除体内的有害物质,如胆红素、免疫复合物和潜在的致病因子,同时补充必需的蛋白质、凝血因子及其他必要成分,以此维护内环境稳定,刺激肝细胞再生。作为人工肝支持系统中最常用的治疗方法,PE 已广泛应用于肝衰竭的治疗,且具有良好的治疗效果^[14]。符式景等^[15]对比了单纯使用乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)与 NAC 联合 PE 的效果,该研究收集了 2020 年 6 月—2021 年 6 月期间 120 例老年肝衰竭患者的数据,采用随机分组的方法,设立了 2 个治疗队列:对照组仅接受 NAC 治疗,而观察组则在此基础上增加 PE。研究结果显示,与对照组相比,观察组在接受综合治疗后多项肝功能指标均有显著改善,表现为较低的碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和间接胆红素(IBIL)。同时,观察组在凝血功能方面亦表现出优势,表现为

更短的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)以及更低的国际标准化比值(INR),提示其在促进凝血机制恢复方面的积极作用。此外,观察组治疗后降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)和白介素-6(IL-6)水平均明显下降,表明 PE 联合疗法在抑制炎症反应、减轻肝脏炎症损伤方面效果显著。有学者纳入 12 例中位年龄 60 岁的疑似补骨脂致严重肝损伤患者,应用血浆置换联合血液滤过人工肝支持系统治疗,结果显示,患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、AST、总胆红素(TB)、谷氨酰转氨酶(GGT)及 INR 水平均显著改善,6 个月随访期间,2 例患者死亡,2 例转为慢性,8 例恢复正常^[16]。

尽管 PE 能迅速清除患者血浆中的大分子毒素,如胆红素、炎性介质等,同时补充凝血因子、白蛋白等生物活性物质,显著改善患者临床症状,如黄疸症状的患者,但也有局限性。比如,它对于水溶性毒素的清除能力有限,此外,PE 依赖大量外来血浆,增加了血源感染和过敏的风险,且无法从根本上替代肝脏的代谢和合成功能。日本一项研究报道^[17],1 例 71 岁的单纯疱疹病毒急性肝衰竭合并肺炎患者,经激素治疗和血浆置换治疗肝衰竭,抗菌药物治疗肺炎,持续的菌血症和肝损伤仍旧导致患者死亡。但另一项日本的病例报道显示^[18],1 例 53 岁因新发乙型肝炎导致重型肝炎的患者,计算机断层成像(CT)显示轻度肝萎缩,有腹水和轻度脑水肿,在使用恩替卡韦、泼尼松龙、血浆置换治疗 63 d 后,出院前的 CT 显示该患者肝萎缩、腹水和脑水肿等症状有所改善。因此,把握治疗时机,在疾病早期选择合适的 ALSS 治疗模式可能是提高肝衰竭远期存活率的关键。

2.2 双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular absorption system, DPMAS)治疗老年 LF

DPMAS 作为 NBAL 的关键组成部分,是一种新兴的肝脏替代治疗手段,特别适用于重度黄疸和其他急性或慢性肝病患者的治疗。DPMAS 的核心技术主要包括血浆滤过器、胆红素吸附器和树脂血液灌流器,它们协同工作,实现血液中特定有害物质的选择性清除。相比于传统的单一步骤,DPMAS 的独特之处在于其能够在保留血浆成分的基础上,更加全面地清除有害物质。胆红素吸附器专注于去除胆红素,而额外加入的中大分子毒素广谱吸附剂则强化了系统的去毒能力,不仅避免了宝贵的血浆资源浪费,还能清除炎性介质^[19]。通过这种高效的多步骤处理,DPMAS 能够迅速清除大量的胆红素累积和其他有害物质,更全面地净化血液,同时保护和改善肝细胞功能,阻止疾病的进一步恶化,为肝细胞的再生创造有利条件。Huang 等^[20]对入院的 15 例老年急性肝衰竭患者进行 DPMAS 治疗,4 例患者接受短期治疗,1 例在治疗过程中死亡,其余 10 例痊愈出院,而使用常规治疗的 12 位急性肝衰竭患者仅有 2 例痊愈出院,3 例死亡,7 例放弃治疗。

尽管 DPMAS 利用中性大孔径分子广谱吸附剂灌流器(如 HA330-II)在清除某些特定类型的毒素方面表现出色,但对于肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 等小分子毒素,以及以多聚体形式或与蛋白质结合的大分子毒素的清除效果相对较弱。这类毒素因其尺寸较小或特殊的化学性质,不易被 DPMAS 的标准吸附材料有效捕获,从而限制了其在清除此类毒素方面的效能。在清除大分子毒素及炎性介质的过程中,DPMAS 可能会不

带走体内的一部分蛋白质,可能加剧营养不良,延缓恢复进程^[21]。一项关于交替 PE 和 DPMAS 治疗暴发性肝衰竭的报道显示,DPMAS 是在胆红素吸附治疗基础上,结合了广谱吸附柱(HA330-II)和胆红素特异性吸附剂(BS330)。它能有效清除胆红素,还对中大分子毒素如炎性介质有较好的吸附作用,可弥补 TPE 在清除某些毒素方面的不足,且能减少血浆有益物质的丢弃,降低潜在血源传染性疾病感染的风险^[22]。

2.3 PE+DPMAS 治疗老年 LF 单独使用 DPMAS 虽然能在一定程度上清除血液中的有害物质,但在某些情况下,其效果可能不及 PE。PE 作为另一种治疗方式,能有效移除血浆中的毒素,但由于其需要消耗大量血浆资源,限制了其广泛应用。鉴于此,临床实践中,将两者联用形成一种新型治疗模式,既能减少血浆消耗,又能减小对红细胞和血小板的影响,提升了治疗安全性与效率。朱正云等^[23]对 72 例老年 LF 患者采取 DPMAS 联合 PE 的治疗方案,在干预后 1 周或 1 个月,无论是 Child-Pugh 评分还是营养风险筛查(NRS-2002)评分,以及包括血清白蛋白、前清蛋白和转铁蛋白在内的营养指标,所有参数均显示出显著的积极变化($P<0.05$),这一联合治疗模式促进了肝功能的恢复,缓解了临床症状,缩短了疗程,达到了理想的治疗效果。一项纳入 50 例患者的前瞻性研究,探讨了 DPMAS 联合序贯小容量 PE 治疗中期乙肝相关慢加急性肝衰竭的安全性和有效性,联合治疗后患者的总胆红素水平、凝血酶原时间、国际标准化比值以及终末期肝病模型评分均显著低于治疗前^[24]。

此外,Xiang 等^[25]比较了 PE、血浆灌注联合 PE(PP+PE)、DPMAS+PE 治疗老年急性慢性肝功能衰竭的临床疗效、安全性及近期预后。结果发现,3 种人工肝治疗模式均能有效改善慢加急性肝衰竭(ACLF)患者的肝、肾和凝血功能。DPMAS+PE 组具有较好的去除内毒素和炎性介质的能力,能降低患者病死率,并且对治疗后的电解质影响最小。另一项回顾性分析比较了 NBAL 技术治疗 ACLF 患者的短期效果,PE、DPMAS 和 PE+DPMAS 均改善了所有 ACLF 患者的疾病指标。但联合治疗提高了短期治疗效果,在轻度 ACLF 患者中效果更为显著^[26]。对于肝衰竭导致的高胆红素血症患者,PE 需消耗大量血浆,且对小分子毒素消除有限,仅靠 PE 难以实现充分的血液净化。近年来,血浆采集量的减少极大地限制了血浆置换的临床应用。而 DPMAS 恰好能够弥补因血浆置换不足导致的清除效率下降问题。二者联合使用不仅能够显著改善患者的凝血功能,还能加速毒素的清除,维持机体内部环境的稳定。

总而言之,NBAL 在老年肝衰竭的治疗中主要应用于急性肝衰竭、亚急性肝衰竭以及慢性肝衰竭急性加重期等情况。对于药物性肝损伤、病毒性肝炎等引起的肝衰竭,人工肝治疗也有一定的应用价值。然而,不同模式的人工肝治疗在带来临床获益的同时,也伴随着一定的并发症风险。据报道,在纳入的老年肝衰竭患者队列中,过敏和感染是 PE 治疗后的主要并发症,这主要是由于输入的异体血浆中含有多种异体蛋白等成分,易引发免疫反应。老年患者免疫系统相对较弱,对异体物质的耐受性降低,增加了过敏风险。同时细菌、病毒等病原体更易侵袭机体,造成感染^[27-28]。DPMAS 使用的吸附柱虽经过

改良,但老年患者自身凝血机制的特殊性,仍使得凝血成为不可忽视的并发症。吸附柱可能存在少量杂质或未完全匹配人体组织相容性的材料,从而引发过敏^[29]。综上所述,不同模式人工肝在老年患者中的并发症发生率各有特点。临床医生在选择人工肝治疗模式时,需充分考虑老年患者的生理特点、基础疾病以及不同模式的并发症风险,以制定更为安全有效的治疗方案。

3 BAL 的临床研究进展

传统的 NBAL 主要通过物理或化学方法清除体内的毒素,但无法提供肝脏的合成和代谢功能。近年来,随着生物科技领域的迅猛发展,从种子细胞的选择与培育到生物反应器的设计,各个环节的技术革新正在推动这一概念逐步走向成熟。当前,BAL 在肝衰竭治疗中的临床前研究主要集中在动物模型的应用,优化肝细胞培养条件的体外实验。猪因肝脏生理结构和功能与人相似,成为 BAL 研究的常用模型。BAL 使用基于干细胞的技术,包括人类多能干细胞的分化,原代人类肝细胞的去分化,和人成纤维细胞的分化转移,目前已经在体外产生了功能性人类肝细胞作为原代人类肝细胞的替代物。Wang 等^[30]利用人类诱导肝细胞(hiHeps)设计制造的临床级生物人工肝(BAL)装置,在猪的肝切除术后肝衰竭模型中,治疗恢复了残余肝脏的氨解毒等功能,并促进了肝脏再生。针对 7 例扩大肝切除术患者的研究表明,hiHep-BAL 治疗耐受性良好,与肝功能改善和肝脏再生相关,安全可行。此外,在小鼠等小型动物模型中,BAL 也展现出一定的治疗效果,为进一步研究提供了基础数据。一项急性肝衰竭基于脐带间充质干细胞生物人工肝(hUCMSC-BAL)的治疗研究表明,hUCMSC-BAL 显著降低了炎症反应和细胞凋亡,改善了急性肝衰竭小鼠的肝功能,并促进了肝细胞的再生。转录组分析显示,hUCMSC-BAL 可以通过 sEV miR-139-5p/PDE4D 轴抑制细胞因子风暴和细胞凋亡^[31]。Li 等^[32]将人脐带来源的脱细胞细胞外基质(dECM)在聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)材料上包被,细胞实验证实 dECM 包被显著提高了 PET 的亲水性和生物相容性,有助于细胞黏附、增殖和功能分化。且在 PET-dECM 上,HepaRG 细胞的肝细胞功能显著增强。虽然 BAL 仍处于临床前研究,但其理念更为创新,BAL 旨在通过模仿天然肝脏的各种核心功能,如合成、解毒和代谢过程,为肝功能衰竭患者提供短期支持或过渡到移植的机会^[33]。

但基于以往 BAL 装置研究结果表明,治疗肝功能衰竭患者需要大约 10^{10} 个肝细胞,大约相当于人类肝脏中肝细胞的十分之一^[34]。为此,研发可供临床实践的 BAL 装置应该生产超过 10^{10} 个细胞的功能性肝细胞。此外,目前研究还需克服如何冷冻保存如此大量的功能性肝细胞,同时保持其活力和功能用于 BAL^[35]。BAL 在肝衰竭治疗中展现出巨大潜力,但仍面临肝细胞数量与功能不足、免疫排斥、成本高昂及缺乏统一标准等挑战,限制了其广泛应用。未来,随着技术的不断进步,BAL 有望成为肝衰竭治疗的重要手段,为患者带来新希望。

4 小结与展望

人工肝是一种用于治疗肝功能衰竭的体外支持系统,旨在

暂时替代肝脏的部分功能,为肝细胞再生和肝功能恢复创造条件。近年来,随着人口老龄化的加剧,老年肝功能衰竭患者的数量逐渐增加,人工肝在这一领域的应用也受到了广泛关注。人工肝在老年肝衰竭的治疗中具有一定的应用价值,但仍面临着诸多挑战和问题。一方面,老年患者肝脏药物代谢酶活性降低,导致药物半衰期延长,易发生药物蓄积中毒。且老年患者合并症众多,如高血压、糖尿病或心血管疾病等,进一步加大了治疗风险,使得治疗方案的制定极为复杂。另一方面,老年患者因机体储备功能减退,耐受性差,在治疗时易出现低血压、心律失常等并发症,恢复缓慢。

未来,在个性化治疗方案制定上,可借助基因检测技术,通过分析老年患者药物代谢相关基因多态性,精准指导抗凝剂等药物使用,减少不良反应。在新型材料研发方面,研发具有特异性吸附功能的纳米材料,提高毒素清除效率,减少对有益物质的吸附与丢失,降低并发症发生率。联合应用方面,可探索人工肝与干细胞治疗等联合应用模式,优化联合治疗参数,提高老年肝衰竭患者生存率与生活质量。随着科技的不断进步和多学科交叉合作,人工肝将在老年肝功能衰竭治疗中发挥更大作用,开启全新的医疗时代。

参考文献

- [1] Solé C, Guilly S, Da Silva K, et al. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: Relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):206-218. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.054.
- [2] Cavazza A, Triantafyllou E, Savoldelli R, et al. Macrophage activation markers are associated with infection and mortality in patients with acute liver failure [J]. *Liver Int*, 2024, 44(8):1900-1911. DOI: 10.1111/liv.15928.
- [3] Sparrelid E, Thorsen T, Sauter C, et al. Liver transplantation in patients with post-hepatectomy liver failure - A Northern European multicenter cohort study [J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(7):1138-1144. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.12.005.
- [4] Frith J, Jones D, Newton JL. Chronic liver disease in an ageing population [J]. *Age Ageing*, 2009, 38(1):11-18. DOI: 10.1093/ageing/afn242.
- [5] 王丽苹,何婷婷,崔延飞,等.老年药物性肝衰竭 65 例临床特征分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7):1626-1631.
- [6] 张仕华,柏承志,李春燕,等.老年 HBV 相关慢加急性肝衰竭预后的危险因素及风险预测列线图模型构建 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10):1976-1984.
- [7] Li P, Liang X, Xu S, et al. A non-bioartificial liver support system combined with transplantation in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):2975. DOI: 10.1038/s41598-021-82719-x.
- [8] Song Z, Xie Q, Zhou Y, et al. Effect of artificial liver support systems on gut microbiota in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Pathogens*, 2023, 12(9):1094. DOI: 10.3390/pathogens12091094.
- [9] Ju T, Jiang D, Zhong C, et al. Characteristics of circulating immune cells in HBV-related acute-on-chronic liver failure following artificial liver treatment [J]. *BMC Immunol*, 2023, 24(1):47. DOI: 10.1186/s12865-023-00579-8.
- [10] Sorrentino F. Paper electrophoresis of cytoplasmic proteins from normal and pathological liver cells [J]. *Experientia*, 1956, 12:385-386. DOI: 10.1007/BF02157282.
- [11] Sheng X, Zhou J, Gu X, et al. The effect of artificial liver support system on prognosis of HBV-derived hepatorenal syndrome: A retrospective cohort study [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:3451544. DOI: 10.1155/2022/3451544.
- [12] Goel A, Zachariah U, Daniel D, et al. Growing evidence for survival benefit with plasma exchange to treat liver failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(6):1061-1073. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.06.002.
- [13] Tuerxun K, He J, Ibrahim I, et al. Bioartificial livers: A review of their design and manufacture [J]. *Biofabrication*, 2022, 14(3):320031-320056. DOI: 10.1088/1758-5090/ac6e86.
- [14] Ryu LN, Hwang S, Ha S. Therapeutic plasma exchange as an effective salvage measure for post-hepatectomy hepatic failure: A case report [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2021, 25(2):270-275. DOI: 10.14701/ahbps.2021.25.2.270.
- [15] 符式景,郑辉才.乙酰半胱氨酸联合血浆治疗老年肝衰竭的临床疗效观察 [J]. *湖南师范大学学报:医学版*, 2022, 19(4):143-145.
- [16] Rong J, Xie Z, Chen E, et al. Fructus psoraleae-induced severe liver injury and treatment with two artificial liver support systems: A case series study [J]. *Ther Apher Dial*, 2020, 24(3):324-332. DOI: 10.1111/1744-9987.13438.
- [17] Shionoya K, Kako M, Masuda S, et al. Acute liver failure due to herpes simplex viral hepatitis diagnosed by skin lesions and blood tests: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2023, 17(1):338. DOI: 10.1186/s13256-023-04083-w.
- [18] Sano T, Akuta N, Suzuki Y, et al. Fulminant hepatitis due to de novo hepatitis b after cord blood transplantation rescued by medical treatment [J]. *Intern Med*, 2020, 59(12):1519-1524. DOI: 10.2169/internalmedicine.4190-19.
- [19] Bai W, Yao C, Mao D, et al. The clinical efficacy of double plasma molecular absorption system combined with plasma exchange in the treatment of acute-on-chronic liver failure: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:3139929. DOI: 10.1155/2022/3139929.
- [20] Huang T, Huang J, Liu TC, et al. Evaluating the effect of artificial liver support on acute-on-chronic liver failure using the quantitative difference algorithm: Retrospective study [J]. *JMIR Form Res*, 2023, 7:e45395. DOI: 10.2196/45395.
- [21] Wang L, Xu W, Zhu S, et al. Double plasma molecular adsorption system with sequential low-dose plasma exchange in patients with hepatitis b virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective study [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(4):908-917. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00254.
- [22] Lei Y, Liang Y, Zhang X, et al. Alternating therapeutic plasma exchange (TPE) with double plasma molecular adsorption system (DP-MAS) for the treatment of fulminant hepatic failure (FHF) [J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(12):e05220. DOI: 10.1002/cer3.5220.
- [23] 朱正云,杨柳青,张婷婷,等.血浆置换+双重重浆分子吸附系统

- 联合夜间营养干预在老年肝衰竭病人中的疗效观察[J]. 实用老年医学, 2022, 36(11): 1112-1115.
- [24] Xu W, Zhu S, Yang L, et al. Safety and efficacy of double plasma molecular adsorption system with sequential low-volume plasma exchange in intermediate-stage hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Med Virol, 2023, 95(3): e28650. DOI: 10.1002/jmv.28650.
- [25] Xiang Y, Li R, Cai J, et al. Three artificial liver models of treatment of acute-on-chronic liver failure[J]. Ther Clin Risk Manag, 2024, 20: 731-740. DOI: 10.2147/TCRM.S485620.
- [26] Guo X, Wu F, Guo W, et al. Comparison of plasma exchange, double plasma molecular adsorption system, and their combination in treating acute-on-chronic liver failure[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520932053. DOI: 10.1177/0300060520932053.
- [27] Sengul Samanci N, Ayer M, Gursu M, et al. Patients treated with therapeutic plasma exchange: A single center experience [J]. Transfus Apher Sci, 2014, 51(3): 83-89. DOI: 10.1016/j.transci.2014.10.006.
- [28] Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures[J]. J Clin Apher, 2007, 22(5): 270-276. DOI: 10.1002/jca.20143.
- [29] 钟珊, 王娜, 赵静, 等. 血浆置换联合双重血浆吸附治疗提高慢加急性肝衰竭预后[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 744-749. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-3418.2018.10.003.
- [30] 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. e8. DOI: 10.1016/j.stem.2023.03.013.
- [31] Feng L, Wang Y, Fu Y, et al. A simple and efficient strategy for cell-based and cell-free-based therapies in acute liver failure: hUCMSCs bioartificial liver[J]. Bioeng Transl Med, 2023, 8(5): e10552. DOI: 10.1002/btm2.10552.
- [32] Li Y, Zhang Y, Zhong K, et al. The development of a 3d pet fibrous scaffold modified with an umbilical cord decm for liver tissue engineering[J]. Polymers (Basel), 2024, 16(13): 1794. DOI: 10.3390/polym16131794.
- [33] Weng J, Han X, Zeng F, et al. Fiber scaffold bioartificial liver therapy relieves acute liver failure and extrahepatic organ injury in pigs [J]. Theranostics, 2021, 11(16): 7620-7639. DOI: 10.7150/thno.58515.
- [34] Li Z, Wu J, Wang L, et al. Generation of qualified clinical-grade functional hepatocytes from human embryonic stem cells in chemically defined conditions[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 59. DOI: 10.1038/s41419-019-1967-5.
- [35] Lee JH, Park HJ, Kim YA, et al. Selecting serum-free hepatocyte cryopreservation stage and storage temperature for the application of an "off-the-shelf" bioartificial liver system[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 12168. DOI: 10.1038/s41598-024-60711-5.

(收稿日期: 2025-03-21)

(上接 879 页)

- [45] Ma Y, Bu L, Wu D, et al. Hydrocephalus in primary brainstem hemorrhage risk predictors and management [J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 1842. DOI: 10.1038/s41598-025-86060-5.
- [46] Alimohammadi E, Foroushani AZ, Moradi F, et al. Dynamics of neutrophil-to-lymphocyte ratio can be associated with clinical outcomes of children with moderate to severe traumatic brain injury: A retrospective observational study [J]. Injury, 2022, 53(3): 999-1004. DOI: 10.1016/j.injury.2021.09.052.
- [47] Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients [J]. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2016, 81(5): 882-888. DOI: 10.1097/ta.0000000000000980.
- [48] Xu J, Li S, Lui KY, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential predictor of poor prognosis in adult patients with trauma and traumatic brain injury [J]. Frontiers in Surgery, 2022, 9: 917172. DOI: 10.3389/fsurg.2022.917172.
- [49] Fan Z, Hao L, Chuanyuan T, et al. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratios in associating with blood glucose admission predict the functional outcomes of patients with primary brainstem hemorrhage [J]. World Neurosurg, 2018, 116: e100-e107. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.089.
- [50] Zhang H, Deng J, Sun N, et al. Effect of coagulation function on cerebral microbleeds in intracerebral hemorrhage [J]. Brain and Behavior, 2020, 10(6): e01634. DOI: 10.1002/brb3.1634.
- [51] Zhou J, Wang R, Mao J, et al. Prognostic models for survival and consciousness in patients with primary brainstem hemorrhage [J]. Frontiers in Neurology, 2023, 14: 1126585. DOI: 10.3389/fneur.2023.1126585.
- [52] 朱秀聪, 马威, 郭春梅. CT 定位下微创引流术对高血压脑出血患者血清内毒素 1 及人星形胶质源性蛋白水平的影响 [J]. 中国医学装备, 2025, 22(1): 36-40. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8270.2025.01.007.
- [53] 王文涛, 闫春林, 王力明, 等. 微孔穿刺引流联合尿激酶治疗对脑出血后脑水肿程度及血清丙二醛、基质金属蛋白酶-9 和细胞黏附分子-1 水平的影响 [J]. 临床外科杂志, 2024, 32(8): 814-817. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2024.08.009.
- [54] 孙龙, 董致邳, 吴彦青. 血清 TSP-1 联合 MMP-9 对高血压脑出血患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值 [J]. 检验医学与临床, 2024, 21(11): 1515-1519. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.003.
- [55] 杨志云, 汤建, 崔玉凤. 血清神经元特异性烯醇化酶和基质金属蛋白酶-9 的表达水平与高血压脑出血患者颅内压及预后的关系 [J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(4): 392-396. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.04.015.

(收稿日期: 2025-03-10)