DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.06.001
第25卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 6
2003年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2003

文章编号:1000-5404(2003)06-0467-02

专家论坛

加强我国生物人工肝的研究

Enhancing the study of bioartificial liver in China

王宇明 (第三军医大学附属西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

尽管传统对症支持疗法有了长足进步,肝衰竭的病死率仍居高不下。国外报道暴发性肝衰竭(FHF)病死率在80%左右;国内由于重症肝炎诊断标准与国外不一致,具体应用中亦各不相同,各家报道的病死率高低不一,但如以相同标准比较,病死率不应比西方国家低[1]。为此,国外学者一直致力于人工肝和肝移植治疗的研究。肝移植被认为是此类患者最有效的治疗手段,但存在以下问题:①供体不足问题突出,众多患者在等待供体期间死亡;②肝移植手术生命危险性高;③须终生使用免疫抑制药物;④易发生各种致命性感染;⑤易继发肾功能衰竭及癌变;⑥耗资巨大。

肝脏是人体的重要器官之一,具有解毒、生物合成和生物转化等多种功能。由于多种原因所致肝衰竭必然导致机体的代谢紊乱和毒性物质的大量堆积,二者又进一步影响肝细胞功能,形成肝衰竭的恶性循环。人工肝研究的目的,是希望通过以细胞为基础的人工肝支持系统,为肝衰竭患者等待肝移植或肝再生而自然恢复争取时间、创造条件。人工肝支持系统分为非生物型及生物型。广义上讲,生物人工肝应包括体外肝细胞培养支持系统、肝细胞移植及肝移植,狭义生物人工肝指体外肝细胞支持系统[2]。人工肝研究40余年来的主要的进展,是近10余年的体外生物人工肝支持系统(BALSS),从而被美国学者Jauregui[3]形容为"从婴儿期发展到青少年期",并成为人工肝研究的主流。

与非生物人工肝相比,生物人工肝究竟有无明显的优越性?回答应当是肯定的。新近Kamohara等[4]报道生物人工肝在改善肝功能、提高脑灌流压、降低颅内压及延长模型动物存活时间等方面均明显优于血浆置换。Cuervas等[5]报道生物人工肝可促进猪暴发性肝衰竭模型肝功能的自然恢复。在当前正在进行体外人工肝的临床验证中,压倒多数为生物型,亦反映了它的巨大优越性和潜力。

我国有关人工肝研究始始于20世纪70年代,如原重庆医学院(现重庆医科大学)消化内科李宗明教授及原第七军医大学(现第三军医大学)新桥医院传染科的程懋坪教授等分别开展过非生物型人工肝研究,但由于当时采用全血活性炭灌流,易出现血小板的活化,产生血液相容性问题。作者于1990年赴日本岐阜大学第1内科留学,所在科室开展了血浆置换/血浆灌流及生物人工肝的基础研究工作,前者在日美欧国家已属较为成熟的方法。自20世纪90年代初期起我国兴起的人工肝研究主要形成了两大体系:一是以浙江大学(即原浙江医科大学)为代表的物理型人工肝,含血浆置换或/和血浆灌流,二是我科借助于过去有关人胎肝细胞悬液治疗重症肝炎及肝细胞分离培养等研究基础,利用国际上刚刚兴起的生物人工肝研究热潮,开展了相关研究,并于1992年获得国家自然科学基金有关生物人工肝的首项资助。此后承担了有关生物人工肝的国家自然科学基金面上项目4项、国家自然科学基金仪器专项基金1项、国家"九五"重点攻关项目1项、国家"863"项目1项、全军"十五"攻关及临床应用项目各1项及重庆市攻关项目1项。如同人体、心脏及红细胞之间的关系一样,生物人工肝的核心问题有装置、生物反应器及肝细胞。我们针对这三大难题,经过10余年的努力,在生物人工肝研究领域取得一定成绩,解决了一系列关键技术,如建立了肝细胞分离与高密度培养的可靠方法,构建了培养肝细胞-中空纤维型生物人工肝。在系统评价和动物实验的基础上,进一步建立了具有完全自主知识产权的混合生物人工肝支持系统,并将其成功应用于重症肝炎/肝衰竭的治疗,取得较为满意的成果。本期学报重点刊登的8篇论文,是我科近年来深入开展生物人工肝基础与临床研究的部分结果,内容涉及生物人工肝肝细胞大量分离、保存、培养,反应器研究、猪肝细胞安全性与临床应用可靠性,以及混合人工肝疗效评价等,这些均为目前生物人工肝研究的热点问题。此外,新近我们在有关生物人工肝装置的全能化、智能化及微型化等,以及肝干细胞作为生物人工肝细胞来源的研究方面均取得初步成效,可望进一步促进生物人工肝研究的发展。

新近美国华盛顿大学Rajvanshi等[6]对1960-1999年Medline英文文献进行了有关急性肝衰竭(ALF)包括慢性肝衰竭急性发作(Acute on chronic liver failures, ACF)短时支持疗法进行了总结,其病例包括个案报道、病例系列、综述中的未发表病例报道及对照临床验证等。临床疗效包括肝功能改善、成功的肝移植桥接治疗、无须肝移植而恢复及死亡等不同状态。由于缺乏多组病例对照研究,故未行统计学分析。分析结果提示,以细胞为基础和以非细胞成分为基础的支持疗法对肝衰竭均见满意疗效,初步经验表明这些方法是安全的;然而上述资料尚不适宜进行疗效评价。据此认为目前人工肝支持系统尚不宜推荐作为常规疗法。然而,鉴于当前这些肝支持系统安全性无问题,支持进一步进行III期临床验证。

今后我国有关人工肝的研究如何发展,国内专家意见尚不一致。不过,无论是国外还是国内,对人工肝的共同意见是:①有需求:原因是乙型肝炎和丙型肝炎所致肝衰竭发病率居高不下,同时药物性和酒精性肝病/肝衰竭及创伤所致肝衰竭呈增加趋势,肝移植只能解决极少数病人需求;②有保障:正如Raj-

作者简介:王宇明(1951-),男,江苏省海安县人,主任医师,教授,博士生导师,主要从事肝炎重型化方面的研究。电话:(023)68754141

收稿日期:2003-01-10;修回日期:2003-02-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

vanshi等[6]总结的那样，虽然采用循证医学的方法尚不能科学总结人工肝对肝衰竭的疗效(事实上，考虑到肝衰竭病因、诊断、分型、并发症等的复杂性[7]，其各种治疗均难以采用随机双盲或循证医学的方法进行分析)，但人工肝的安全性则是有保障的；③有前景：随着科学技术的进步，将血浆置换、血浆灌流、生物人工肝、血液透析、血液透析/滤过即肾脏替代疗法(CRRT)及腹水浓缩回输等功能合为一体的全能化仪器已指日可待；人肝干细胞研究的发展更可望解决细胞来源问题[7]；迄今为止，生物反应器均沿用了肾透析用的中空纤维管，其细胞的稳定性、粘附性及其与血浆交换均存在众多问题。因此，有关研究大有可为[8,9]。

当前，全国有关人工肝研究队伍不断壮大，临床应用及课题经费日益增多，生物人工肝研究亦成为多家单位的主攻方向。如能加强协作，稳步前进，必将大大提高肝衰竭救治水平，使我国有关研究步入国际先进行列。

关键词：生物人工肝；肝衰竭；治疗
中图法分类号：R318.14　　文献标识码：A

参考文献：

[1] 王宇明，顾长海. 重症肝炎的概念和诊断——历史变迁、现状和展望[J]. 中华肝脏病杂志，2000，8(1)：5－8.
[2] 王宇明. 人工肝支持疗法研究进展[J]. 中华消化杂志，1996，16(3)：168－169.
[3] Jauregui H O. Cellular component of bioartificial liver support systems[J]. Artif Organs，1999，23(10)：889－893.
[4] Kamohara Y，Fujioka H，Eguchi S，*et al*. Comparative study of bioartificial liver support and plasma exchange for treatment of pigs with fulminant hepatic failure[J]. Artif Organs，2000，24(4)：265－270.
[5] Cuervas-Mons V，Colas A，Rivera J A，*et al*. *In vivo* efficacy of a bioartificial liver in improving spontaneous recovery from fulminant hepatic failure：a controlled study in pigs[J]. Transplantation，2000，69(3)：337－344.
[6] Rajvanshi P，Larson A M，Kowdley K V. Temporary support for acute liver failure[J]. J Clin Gastroenterol，2002，35(4)：335－344.
[7] 王宇明，陈耀凯，顾长海，等. 重型肝炎命名和诊断分型的再认识——附477例临床分析[J]. 中华肝脏病杂志，2000，8(5)：265－267.
[8] 王宇明，陈耀凯. 肝干细胞与肝病[J]. 中华肝脏病杂志，2002，10(3)：235－237.
[9] 王宇明，王英杰. 长期肝细胞培养研究：现状与展望[J]. 中华实验外科杂志，1996，13(3)：129－130.

(编辑　张　宁)

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)06-0468-01

急性髓细胞白血病完全缓解7年后复发1例

A case report of acute myeloid leukemia relapse after 7 years of complete remission

姜明杰，靳　彦，童燕敏，张　勇　　(第三军医大学附属西南医院血液科，重庆 400038)

患者，男，47岁。1995年3月15日无明诱因出现头昏、乏力、发热，最高体温39 ℃，无咳嗽、咳痰、胸痛、咯血，偶有鼻出血。因头昏、乏力加重，当地县医院血常规示血红蛋白68 g/L，白细胞2.0×10^9/L，白细胞分类见异常细胞。经骨髓检查诊断为急性白血病。4月6日来我院，查体：生命体征平稳，中度贫血貌，全身皮肤粘膜无黄染及瘀点、瘀斑，浅表淋巴结无肿大，胸骨压痛(＋)，双肺呼吸音清晰，未闻及干湿啰音。心率86次/min，律齐，各瓣膜区未闻及杂音。腹柔软，无压痛。肝脾肋下未及，双肾区无叩痛，双下肢无水肿。经骨髓检查诊断为急性髓细胞白血病M2a型。予以阿克拉霉素＋阿糖胞苷化疗，获完全缓解，以后先后予以TA、AA、HA、DA、NA等共14次化疗，一直处于完全缓解状态。2002年5月初患者出现头昏、乏力，院外骨髓检查提示急性髓细胞白血病M2a复发，即来我科诊治。查骨髓象仍示急性髓细胞白血病M2a复发。入院予以TA化疗(THP 30 mg l，3，5 d；Ara-c 100 mg 1～7 d)，5月20日复查血常规WBC 14×10^9/L，Hb 62 g/L，Plt 47×10^9/L，骨髓示急性髓细胞白血病M2a骨髓完全缓解。此后一直在我院行巩固维持治疗，目前仍处于完全缓解中。

国内外对长期缓解后复发的急性白血病均有不少报道[1]。国内报道急性白血病治疗后缓解达20年仍复发的病例，表明微小残留病变(MRD)是复发的根源。Vora等[2]认为缓解后的急性白血病多在2年内复发，晚期复发率为1%，与白血病缓解后强化治疗不充分有关。本例患者的复发，也表明急性髓细胞白血病缓解后应定期进行强化治疗的重要性。

关键词：白血病；复发
中图法分类号：R733.71　　文献标识码：B

参考文献：

[1] 王晓莉，傅明伟，张胜敏，等. 成人急性淋巴细胞白血病完全缓解11年后复发1例报告[J]. 实用癌症杂志，2000，15(1)：6.
[2] Vora A，Frost L，Goodeve A，*et al*. Late relapsing childhood lymphoblastic leukemia[J]. Blood，1998，92(7)：2334－2337.

(编辑　张大春)

作者简介：姜明杰(1963－)，女，四川省广安市人，主管护师，主要从事血液疾病治疗及护理方面的研究。电话：(023)68754000－73059

收稿日期：2003-01-19；修回日期：2003-02-28

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net