吸附型人工肝辅助装置生物相容性及其吸附性能的动物实验

杨固镛 程懋坪 胡日晖 陈云亮 李继民等

（第二附属医院 传染病科）

提 要

为了提高FHF存活率，我们应用上海活性炭厂研制的油棕炭，以火棉胶包裹、肝素液浸泡，装入不锈钢吸附罐内作为吸附型人工肝辅助装置的主要部分（吸附剂罐）。

对20只正常犬进行持续血液灌流2小时，灌流前后取动脉血各一份，测定21项指标，结果显示血白细胞、血小板、纤维蛋白原各自下降15.8%、20.5%、6.1%，血浆肌酐、尿酸、皮质醇、甲状腺素、氨基酸等有明显减少，实验中部分犬血压轻度下降，注射多巴胺后得到纠正，20只犬实验后全部存活，提示该装置生物相容性、吸附性能、安全性等均是良好的。

由于肝衰竭抢救存活率很低。根据国外人工肝研究报道[1-3]，其目的系为病人提供肝脏的解毒功能，企图使病人渡过危机，让肝细胞有充分的再生时间，以提高肝衰的存活率。研究证实暴发性肝炎病人如能存活，肝脏病理改变可完全消失[4]。70年代末，我们亦开展了此项研究。

一、吸附型人工肝辅助装置的研制

（一）吸附剂的筛选与制备：对多种吸附剂进行了筛选，以上海活性炭厂研制的油棕炭较理想，质地坚硬，不易破碎，吸附作用较好。为解决活性炭生物相容性差、脱粒问题，我们参照TMS Chang的包裹方法，结合我们的条件以火棉胶包裹，肝素浸泡。其步骤为：筛选6～12目大小的活性炭粒；以自来水和蒸馏水充分冲洗，清除炭粉；于120℃烤箱烘干、灭菌、碳坏热原；以5%化学纯火棉胶4 ml、无水乙醇10～20 ml、医用乙醚100ml配成包裹液，将100 g处理好的活性炭浸泡于此液内，以玻棒轻轻搅动，待泡裹液基本吸收后，倾入盘中铺平，置室温过夜，于≤80℃烤箱中使乙醚完全挥发，分装备用；实验前将其按犬体重每kg 3 g量盛入活性炭罐中，连接导管，用120℃15磅压力高压消毒30分钟，以注射用水反复冲洗清除活性炭余粒，经镜检离心沉淀冲洗液无炭末为止；将50 mg肝素注入该装置中，开动血泵使其混匀，置2小时左右备用。

（二）吸附剂容器的制备：以铬18不锈钢制成柱状、光洁度6级、不同直径的容器，两端以40目绢为滤网。

（三）排气泡装置：以医用硬质玻璃、输血尼龙网制成，可防气泡、血凝块、炭粒入体循环。

（四）血液驱动泵：利用市售微型输液泵。

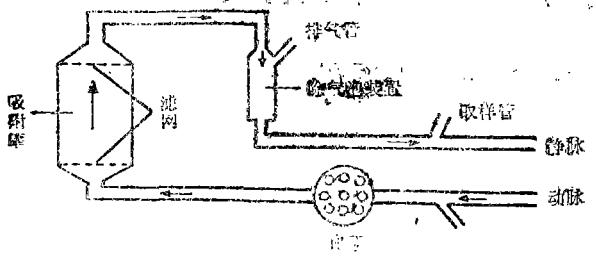
（五）联络导管：利用临床输液用的乳胶管及动静脉插管。

（六）恒温箱：与有关单位共同研制成可自动调节温度的恒温箱，将该装置的主要

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

部分置于其中。

（七）吸附型人工肝辅助装置组成（如下图所示）



二、吸附型人工肝辅助装置生物相容性及其吸附性能的动物实验

（一）步骤方法：共以20只犬作20次实验。每只犬以3%戊巴比妥钠每kg体重1 ml静脉麻醉，按无菌技术行股动静脉插管，以每kg体重1～2 mg肝素静注使全身肝素化，将动脉导管连于装置的动脉端，缓慢开动血泵，使动脉血从吸附容器下端进入其中，待其中气泡排尽后将静脉导管接于装置静脉端，调节血泵使血液流速为每分钟300ml左右，持续灌流2小时，每30分钟追加肝素1～2 mg。每30分钟数呼吸脉搏各一次，经常观察血流速度、血压、瞳孔、肺部变化。实验前后各采动脉血标本一份，检测红细胞、白细胞、血小板、纤维蛋白原、钾、钠、氯、二氧化碳结合力、肌酐、尿酸、尿素氮、白蛋白、球蛋白、谷丙酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、丙谷酰转肽酶、皮质醇、甲状腺素、氨基酸、血氨等21项指标。

（二）实验结果：实验的犬全部存活。杀死5只实验犬取两肺组织作病理检查，肺微血管内无炭末栓塞，肺组织无活性炭沉积。安全性好。

生物相容性良好，血白细胞、血小板及纤维蛋白原仅分别消耗15.8%、20.5%、6.1%，是在许可范围内；电解质、酸碱平衡、白球蛋白及酶系统均未受影响，但皮质醇及甲状腺素分别下降6.8%及8.2%。

吸附性能基本良好，血液灌流时，血浆肌酐、尿素氮及尿酸基本无下降，肌酐及尿素氮分别下降0.72%及0.04%，尿酸反上升28.8%。为弄清影响它们吸附的因素，又以高浓度的这三种物质溶液作了10次体外流动实验。结果肌酐、尿酸分别下降84%及73%，而尿素氮仅下降1.27%。前两者血液灌流时下降不明显可能系受动物内不断生量超过活性炭所能吸附的量，

虽然体内实验对肌肝、尿酸有良好的吸附作用，但未能从数字表达出来。从体内外实验结果均表明活性炭对尿素氮的吸附力差。血氨下降39.4%。对重型黄疸型肝炎患者的尿胆红素强阳性的标本作了10次流动吸附试验，每次4小时，结果尿色变浅，尿胆红素转阴，而对照则无改变，提示对尿胆红质有一定的吸附力。

以美国氨基酸自动分析仪对4只犬实验前后血浆氨基酸（AA）进行测定，结果在能测出的25种氨基酸中，除磷酸丝氨酸、半胱氨酸、组氨酸无下降外，其余22种氨基酸均有较明显地下降，乙醇氨下降达92.4%。其中支链氨基酸（BCAA）的缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和芳香氨基酸（AAA）的酪氨酸及苯丙氨酸分别下降36.9%、27.5%、16.6%及44.7%、25.97%。故对AA有吸附力。

实验中5只犬因肝素过量，动静脉插管处渗血较明显，以适量鱼精蛋白中和后渗血即停止；7只犬血压轻度下降经用多巴胺等药后恢复至正常，可能与血中拟交感神经药物被吸附有关[5]。

讨　论

肝性昏迷的发病机理很多，除氨中毒外；还有肝衰病人体内毒性物质（多为中分子）的积蓄；血中BCAA/AAA克分子比值下降，AAA相对升高，其与BCAA竞争进入

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

血脑屏障的载体，进入脑中的AAA增多，经过一系列酶的作用使假性神经介质（β-苯乙醇胺和鱼胺）浓度上升，正常神经介质儿茶酚胺（多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素）浓度下降，前者被神经末梢摄取，引起大脑神经活动功能障碍，甚致发生肝性脑病。吸附型人工肝能提高肝昏迷的清醒率可能与其对这些毒性物质的吸附有关。总之肝昏迷是由多种因素引起的，不同肝损伤引起的肝昏迷的主要机理也可能不同。

肝脏的功能极为复杂，要研制成能取代人的肝脏是极难的，目前国内外研制的人工肝仅具肝脏的部分解毒功能，故称人工肝辅助装置为宜，我们研制的装置主要是利用活性炭的吸附作用，故称吸附型人工肝辅助装置。

关于活性炭微囊的制备主要是解决易使血小板破坏、白血细胞减少、活性炭脱粒之不足，并保持其吸附力。1977年Williams报告18例因血小板大量破坏致出血性休克死亡。我们的活性炭制备经实验证明生物相容性、吸附性能以及安全性是良好的。渗血及血压下降均可纠正。

人工肝辅助装置对肝衰动物模型和肝昏迷病人，在存活率和清醒率均有所提高，但不稳定[6]，抢救急性药物中毒的效果良好[7]。对肝昏迷效果不甚理想主要是因为活性炭仅能吸附某些物质，而对另一些物质则不能吸附，例如小分子的尿素氮、中分子以上的毒性物质。也不能调节水与电解质的紊乱。故近年有用聚丙烯腈膜进行血液透析，可透出分子量为15000的中分子物质，提高了肝昏迷的清醒率，但对提高存活率仍不够满意[8]。总之对抢救肝衰应采取综合性措施，目前的人工肝有待改进。

（注：部分检查由我院化验科、病理科、同位素室及校中心实验室协助完成，在此表示衷心感谢。）

参 考 文 献

1. Frumlosky FA, et al: Prolonged hemoperfusion and hemodialysis in management of hepatic failure and hepatorernal syndrome. TASAIO 1978; 24: 235—238

2. Gelfand MC, et al: Biochemical correlates of reversal hepatic coma coated with charcoal hemoperfusion. TASAIO 1978; 24: 239—242

3. Chang TMS: Effect of hemoperfusion rat and time initiation of ACAC charcoal hemoperfusion on the survival of fulminant hepatic failure rats. TASAIO; 1978; 24: 243—245

4. Williams R, et al: Artificial liver support in FHF. Bulletin New York Academy of Med 1975; 51(4)

5. Akiharu Watanake, et al: Serum amino acids in hepatic encephalopaphy. Acta Hepato-gastroenterologica 1977; 26(5)

6. Berk DB, Chang TMS, et al: Artificial Kidney, Artificial Liver and Artificial Cells. Plenum Press, New York and London 1977, p281

7. 杨国铸等：吸附型人工肝辅助装置抢救急性药物中毒。重庆医药 1983; 6: 33

8. Oplon P, et al: Artificial Hepatic Support. Pitman, London 1975; p186

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Experiments on Biocompatibility & Absorptive Properties of Absorptive Type Artificial Liver Support System

Yang Guyong, et al

(Department of Infectious Diseases, Second Teaching Hospital,
The Third Military Medical College)

In order to raise the survive rate of FHF patients, an artificial liver support system of absorptive type was assembled. The main portion of this device is a stainless steel container filled with specially prepared activated charcoal (supplied by Shanghai Activated Charcoal Factory), of which the fine granules are well-coated with collodion and thoroughly-infused with heparin.

Experimental hemoperfusion was performed on 20 dogs with this system. Each hemoperfusion lasted for 2 hours and 21 indices were evaluated before and after each experiment. It was found that the blood leucocytes, lymphocytes and fibrinogen were reduced 15.7%, 20.8%, and 6.1% respectively, and the serum creatinine, uric acid, corticosteroid, thyroxine, amino acids, etc were also reduced markedly. Several of the experimental animals showed a slight lowering of blood pressure during the experiment, which was corrected by injection of dopamine. All the dogs survived after the experiment. These data suggested that this artificial liver support system worked well either on biocompatibility, absorptive properties, or safety.

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net