

非生物型人工肝治疗肝衰竭的临床应用现状及进展

吴妍¹, 张斌^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院急诊ICU, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月18日; 录用日期: 2022年10月8日; 发布日期: 2022年10月17日

摘要

非生物型人工肝在肝衰竭的临床救治中已得到一定肯定, 本文综述不同非生物型人工肝模式的机制及目前临床应用现状, 总结各人工肝模式的研究进展、抗凝方案的选择及对未来进一步探索的展望。

关键词

非生物型人工肝, 肝衰竭, 应用现状, 进展

Clinical Application Status and Progress of Abiotic Artificial Liver in the Treatment of Liver Failure

Yan Wu¹, Bin Zhang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Emergency ICU, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Sep. 18th, 2022; accepted: Oct. 8th, 2022; published: Oct. 17th, 2022

Abstract

Abiotic artificial liver has been recognized in the clinical treatment of liver failure. This article reviews the mechanism and current clinical application status of different abiotic artificial liver models, summarizes the research progress of each artificial liver model, the selection of anticoagulant protocols and prospects for further exploration in the future.

*通讯作者。

Keywords

Abiotic Artificial Liver, Liver Failure, Application Status, Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

肝脏作为人体复杂且最大的实质器官,是人体的解毒、合成、调节等重要场所,肝脏在病毒,酒精,药物等因素作用下,可演变为肝功能的严重损伤,各种代谢物质和毒素(胆色素、胆汁酸、胆固醇、氨、肌酐、IL-6,芳香族氨基酸、色氨酸、 γ -氨基丁酸、苯二氮卓类、一氧化氮、脂肪酸、肿瘤坏死因子等细胞因子)等会在体循环中积聚。毒素以白蛋白结合毒素为主。代谢物及毒素的不断积聚可影响肝细胞的再生。所剩的肝脏质量会大幅度降低,衰竭的肝脏也会释放坏死物质,如DNA,组蛋白, HMGB-1,并激活体循环中的先天免疫细胞。如从衰竭的肝脏中释放CD80和CD86通过与CD4细胞表面的细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白结合而与T细胞结合,这增加了对反复感染的敏感性并导致多器官衰竭和死亡的可能性。肝衰竭基于其病因、发病的特点及病情发展的快慢,肝衰竭可分四类:急性肝衰竭(Acute Liver Failure, ALF)、亚急性肝衰竭(Subacute Liver Failure, SALF)、慢加急性(亚急性)肝衰竭[Acute (Subacute) Chronic Liver Failure, ACLF或SACLF]及慢性肝衰竭(Chronic Liver Failure, CLF) [1]。

人工肝技术出现于上个世纪50年代,我国人工肝的发展开始于1986年。人工肝支持系统可暂时清除一系列有毒物质,创造一个有利于肝脏再生的内部环境,人工肝可成为移植的桥梁以获得时间或最终作为恢复的桥梁。目前非生物型人工肝技术在临床应用上已快速推展,主要通过分离、吸附、透析、过滤等原理替代肝脏功能,现已有多种方式广泛应用于临床,并可灵活组合及创新转换,包括血浆置换(Plasma Exchange, PE)、分子吸附循环系统(Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS)、单通道白蛋白透析(Single Pass Albumin Dialysis, SPAD)、普罗米修斯系统(Prometheus)血液灌流(Hemoperfusion, HP)、血液透析(Hemodialysis, HD)、血浆胆红素吸附(Plasma Specific Bilirubin Adsorption, PBA)等多种方式[2]。

非生物型人工肝模式的临床应用及进展:

血浆置换(PLASMA EXCHANGE, PE)/治疗性血浆置换(Therapeutic Plasma Exchange, TPE): TPE已被用作血浆置换的同义词。目前我国最常使用的非生物型人工肝类型。血浆置换可以通过膜分离或离心进行。离心血浆置换在美国更常见,而膜分离在亚洲及德国更流行。血浆置换的有益作用被认为是从全血中分离出血浆并弃之,消除血浆中发现的致病介质(包括白蛋白结合毒素、自身抗体、补体成分和细胞因子等),并将新鲜的血浆与保留的成分回输人体。此治疗需消耗大量异体血浆,且过敏反应等风险可能会出现,水溶性毒素及中小分子物质不能很好地去除,同时也会丢失血液中如生长因子等有益物质。目前国内外较多研究显示PE可提高ALF患者的生存率,调节氨的释放及清除,清除内源性分子,血管活性物质等,以及通过调节对肝坏死的先天性和适应性免疫反应。未来更好的前瞻性研究需要在ALF患者中证实这些结果,以及是否也可以外推至ACLF患者。

选择性血浆置换(Selective Plasma Exchange, SePE): 一种新的简易的等离子体交换的方法,使用更小孔径的选择性膜等离子体分离器,与普通血浆置换相似需添加与血浆液量相等的量的置换液,置换液一般以白蛋白为主,较普通式血浆置换可以节约血浆的使用。SePE可以有效地去除细胞因子等小分子物质,保留干细胞因子、凝血因子等有益大分子物质,降低出血的风险[3]。SePE不能去除IgM等大分

子物质, 如需去除 IgM, SePE 不是最佳选择, 当仅靶向针对 IgG 时, SePE 是安全有效的选择, PE 结合 SePE 可很好地去除 Igs, 进一步指导选择合适的血浆置换方式需考虑病原物质的特征和去除动力学的不同[4]。严丽军等一项慢加亚急性肝衰竭患者使用选择性血浆置换治疗的情况的分析报告结果, 建议选择血浆置换可尽早应用于慢性乙型肝炎有肝衰竭趋势患者, 治疗费用可大大减低, 早期治疗较晚期好转率较高[5]。

大容量血浆置换(High Volume Plasma Exchange, HVPE): 每次置换量为每天 8~12 L 或大于或等于标准体重的 15%与新鲜冷冻血浆置换。在系统性回顾分析中大容量血浆置换治疗已被证明可以提高急性肝衰竭非移植患者的生存率。慢加急性肝衰竭时血浆置换治疗可改善未移植患者 30 天和 90 天的生存率。进一步需要精心设计随机对照试验, 评估急慢性肝衰竭患者是否可以将大量血浆置换治疗。确定所需的血浆置换的最佳持续时间、频率及所用血浆量[6]。大量血浆置换已作为急性肝衰竭管理的 I 级推荐纳入欧洲指南。Ji Eun Kim 等总结了大量血浆置换治疗急性肝衰竭初步经验, 接受 HVPE 的患者在 30 天时的生存率为 94%, 远高于对照组(69%)。治疗组 16 例患者凝血功能障碍等明显改善, 治疗组 3 例患治疗后自发恢复。4 名患者肝性脑病分级的较前有所改善, 其他患者肝性脑病分级未较治疗前加重, 该研究表明 HVPE 可以成为改善 ALF 患者预后的可行选择[7]。HVPE 显著提高急性肝衰竭生存率与改善血液动力学与生物化学相关, HVPE 治疗也可降低 DAMP 和 sB7 等分子[8]。

对于治疗性血浆置换的研究, 其是一项侵入性但可挽救患者生命的操作治疗, 目前对于血浆置换各类型的选择, 其最佳适应症, 持续时间、使用频率、停止时间等仍有待继续探索。血浆置换是伴有凝血功能障碍的优质选择, 有相关研究显示对于急性肝衰竭, 如果情况准许, 建议大容量 TPE 治疗, 目标血浆置换容量 8~12 L, 否则, 每日 1~1.5 L 总血浆量置换, 直至患者临床表现明显改善[9]。

分子吸附循环系统(Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS): 欧美国家使用偏多, 由血液回路、白蛋白回路和经典的“肾”回路组成。血液经过高通量滤过器, 其外由 10%~20%白蛋白包裹, 依据溶质沿浓度梯度移动及蛋白质结合亲和力, 白蛋白结合毒素扩散到反向流动的白蛋白液中, 毒素进一步进入活性炭和阴离子交换树脂的吸附柱后被吸附, 白蛋白回路可循环使用, 很大程度上减少白蛋白的消耗。“肾”回路: 一个低流量透析器清除肌酐, 氨等水溶性毒素。为保证体液、酸碱等平衡可向该回路输入有益物质。最终被处理过后的血液由血液回路回归。目前研究显示 MARS 可改善生化和临床状况, 对 ACLF 患者的肝性脑病分级有所改善, 但对 ACLF 及 ALF 患者的生存率没有明显的影响[10]。MARS 的明显副作用可表现在血红蛋白水平和血小板计数的轻度下降。Stefan Gilg 等一项前瞻性研究表述 MARS 治疗肝切除术后肝功能衰竭(PHLF)的安全性和可行性, 并显示出对患者预后的有利影响[11]。MARS 是 PHLF 的潜在治疗选择, 但目前相关回顾性分析结果不能推荐 MARS 作为治疗 PHLF 的标准治疗, 需对 MARS 在 PHLF 中的早期应用进行进一步的前瞻性研究[12]。

普罗米修斯系统(Prometheus): 部分血浆分离吸附系统(FPSA)与高通量血液透析器组合而成。其原理与 MARS 相似, 有所不同的是其血浆分离器的膜能使白蛋白结合毒素自由通过, 毒素进一步进入中性树脂吸附器及阴离子交换器的特殊吸附器进行清除。水溶性毒素通过高通量血液透析器进行去除。清除完毒素的白蛋白再返回患者体内。该系统与 MARS 系统的区别于不需要使用大量外源性白蛋白, 但在白蛋白回路中加入高通量血液透析器, 凝血的风险增加。目前有研究显示其类似于 MARS 可以去除白蛋白结合毒素及水溶性毒素。但去除毒素的白蛋白功能是否恢复完全需要进一步研究。对于 ACLF 患者连续治疗的情况下其可明显降低患者肌酐、氨、血清胆红素、胆汁酸等, 没有明显提高生存率。对于 ALF 患者治疗这方面研究较少。目前需进一步改善 Prometheus 系统管路凝血、血流动力学等方面。

单通道白蛋白透析(Single Pass Albumin Dialysis, SPAD)其设置较其他人工肝方法简易, 血液通过使用含白蛋白透析液的高通量中空纤维血液滤器透析, 透析后透析液被丢弃。毒素被清除, SPAD 因其简易

更适于中等及发展中的医院应用, 相比较 MARS 需要消耗大量的白蛋白。SPAD 可以降低胆红素, 肌酐等水平, 对于 ALF 和 ACLF 的治疗都是有效的, 与 MARS 的治疗效果之间不存在明显的差异[13]。在透析液白蛋白浓度的选择研究方面, Rosa Bianca Schmuck 等通过模拟 ALF 证明 SPAD 可有效消除白蛋白结合毒素和水溶性毒素。且成功评估了 SPAD 中 3%白蛋白浓度和 700 mL/h~1000 mL/h 的透析液流量是最佳的组合[14]。

双重血浆分子吸附系统(Double Plasma Molecular Absorb System, DPMAS)我国目前使用较广泛, 国外对 DPMAS 研究较少, 结合血液灌流吸附炎症介质、细胞因子等, 及新型胆红素吸附柱特异性去除胆红素的优点。同时可吸附白蛋白及凝血因子等, 需给予一定的补充。对于灌注器选择上的研究, 对比了碳灌注器或树脂灌注器与特异性胆红素吸附柱组合成 DPMAS 的治疗效果, 两组在生物指标、临床症状改变及不良反应差异不具有统计学意义[15]。对于暴发性肝功能衰竭的研究中表明 DPMAS 与 PTE 交替使用可快速去除胆红素和氨等物质, 补充血液所需物质, 维持内平衡稳定, 可作为 ALF 的有效过渡治疗[16]。一项 DPMAS、PE 和 PE + DPMAS 对不同阶段 ACLF 进行综合物理治疗的 NBAL 有效性的对比研究中表明 PE、DPMAS 和 PE + DPMAS 治疗均有一定的改善 ACLF 患者的疾病指标。PE + DPMAS 可显著提高 28 天生存率, 降低轻度 ACLF 患者的死亡率(PE: 57.1% vs. DPMAS: 50.0% vs. PE + DPMAS: 84.6%, $P = 0.026$) [17]。另一项 PE + DPMAS 研究结果显示联合使用可更有效地改善 ACLF 患者的暂时性 TBIL, 并提高中晚期乙型肝炎病毒相关的慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者的 28 天生存率[18]。DPMAS 联合 PE 可能是治疗 ACLF 患者的一种有效人工肝治疗方式。目前对于 DPMAS 联合半量血浆置换的研究, 其应用于早期肝衰竭最具经济效果优势; DPMAS 联合等量血浆置换应用于肝衰竭中、晚期最为成本经济的人工肝治疗方案[19]。

血液透析(Hemodialysis, HD)/血液滤过(Hemofiltration, HF): HD 主要利用弥散原理, 透析器半透膜两侧的浓度梯度为驱动力, 血液流经透析器, 经半透膜与透析液进行跨膜运动, 血氨等低分子物质可弥散进入透析液中被去除, 而透析液中有益电解质可弥散进入血液, 清除氨等有害物质改善肝性脑病及肝肾综合征且可维护酸碱及电解质等平衡。HF 主要依据对流原理, 通过跨膜压中分子物质经过血滤器半透膜从压力高的一侧移动至压力低的一侧, 溶质随之被带出从而形成超滤液, 同时补充与细胞外液相似的置换液。过多的水分可被滤除缓解水肿, 氨等可引发肝性脑病的物质可被去除, 但胆红素却不能被很好的清除。肝衰竭所引发的内毒素多且复杂, 目前单独使用 HD 及 HF 很少。

血液透析滤过(Hemodiafiltration, HDF)/在线连续血液透析滤过(On-Line Continuous Hemodiafiltration, OL-CHDF)日本使用较多, HDF 结合血液透析(Hemodialysis, HD)、血液滤过(HF)及血浆置换的优点。血液透析(HD)可去除包括氨等低分子量物质, 血液滤过(HF)可有效去除促炎细胞因子在内的中等分子量物质, 三者的结合可平衡血浆置换的缺点, 且减少血浆的使用量。Nand 等在一项前瞻性研究中 HDF 对高胆红素血症、氮质血症和液体过量的患者有一定的改善作用[20]。HDF 较 MARS 治疗方式是单独去除水溶性毒素及白蛋白结合毒素, 去除毒素还可加入凝血因子等物质, 其简化了透析监护仪的设置, 且降低了血液净化治疗的成本。具有很大潜力的血液净化装置[21]。在线连续血液透析滤过(On-Line Continuous Hemodiafiltration, OL-CHDF)可 24 小时内连续透析进行大容量血浆过滤治疗, 在线生成超净置换液高效去除毒素, 透析过程中血流动力学很稳定。成本较成品细胞外液制剂便宜, 且可进行高效率大容量的治疗。Takikawa 等人在一项多中心联合研究表明在线 CHDF 对 ALF 肝性脑病患者的意识恢复上较传统血液净化治疗有显著的疗效[22]。较常规的血液透析滤过及在线 HDF, 在线 CHDF 兼具滤器的问题较少, 使用常规供水系统即可等优点[23]。

血浆透析滤过(Plasma Diafiltration, PDF)将透析与选择性膜的血浆过滤相结合。其借用 HDF 的原理, PDF 的血浆成分分离器其蛋白筛选系数选择介于血浆分离器与血液过滤器之间, 血浆滤过与透析治疗可

同时完成。Yannan Zhang 等在一项回顾性研究中 PDF 治愈率为 62.7%。PDF 治疗后总胆红素、IL-18、IL-6 等 16 种毒素、MELD 评分和 SOFA 评分等临床指标都发生较大变化[24]。该研究进一步总结出 PDF 适用于伴有全身炎症反应综合征的急性肝功能衰竭需要进一步进行随机对照研究。

人工肝治疗的顺利进行需要通畅的通路, 需抗凝剂进行抗凝, 对于抗凝方案的选择, 临床目前大多数使用普通肝素。使用肝素进行抗凝封管, 其抗凝效果明显, 但肝素可由导管尖端逐渐渗透进入体循环, 引发出血及血小板降低。肝衰竭患者凝血功能存在异常, 这一并发症对于肝衰竭可能引发更多不利。参照目前血液净化抗凝方案的研究, 枸橼酸盐局部抗凝也在一些研究中开展, 其通过螯合凝血过程中多部位起作用的凝血因子 IV, 从而降低钙离子水平而抗凝。但因枸橼酸主要在肝脏中代谢, 大量使用可发生蓄积, 可引发代谢紊乱的风险。遂如需使用枸橼酸抗凝首先需要评估患者枸橼酸代谢的能力。有研究显示人工肝治疗使用 4%枸橼酸钠封管可能更安全。凝血功能指标不会在封管期间明显改变[25]。TPE 的抗凝目标在于防止回路故障与损失昂贵的血液成分和防止出血之间取得恰当的平衡, TPE 期间使用枸橼酸较肝素出血的风险低, 但枸橼酸应用于膜分离血浆置换, 因其需要更高的血流量, 因此需要更多枸橼酸抗凝, 副作用更频繁。枸橼酸抗凝需预防性给与钙防止低钙血症的发生。肝素进行抗凝时, 所需剂量应考虑药物及其辅助因子抗凝血酶的体外损失。MARS 治疗期间使用枸橼酸抗凝, 该方法过滤器丢失的风险低, 血液成分丢失较少, 是一种安全有效的抗凝方法[26]。

非生物型人工肝治疗方案的应用有一定阶段性治疗效果。如胆红素水平 $> 500 \mu\text{mol/L}$ 者, DPMAS 联合 PE 有很好的治疗效果。MASR 安全平稳, 其可清除白蛋白毒素及水溶性毒素, 很好的维护酸碱及电解质稳定, 当肝衰竭合并肝性脑病、MODS、肝肾综合征等, MASR 是很好的选择, 但其耗材费用大, 需专业技术人员操作。高氨血症是肝性脑病的主要病因, MASR、Prometheus 系统、SPAD、血液透析滤过等都可清除血氨分子。当合并脑水肿、肌酐等异常时, 血液透析滤过可加重肝性脑病。单一的高胆红素血症, 胆红素吸附是较经济的选择, 但高胆红素血症伴有凝血功能障碍, PE 是更合适的治疗方案。高胆红素血症伴有肝性脑病, 可以选择 MARS、DPMAS、Prometheus 系统等模式。MARS、Prometheus 系统、PDF 等均能兼顾到肝脏与肾脏。当肝衰竭患者合并肾损伤时, 根据肝衰竭及肾衰竭的病情程度进行合理选择。

肝移植是目前治疗肝衰竭唯一且明确手段, 但由于肝来源的不足、技术的限制以及费用的高昂, 临床上尚不能广泛开展。人工肝治疗方案可作为肝移植的桥接手段或者是缓解患者病情的策略。各非生物型人工肝模式有不同的适应症及优缺点, 要求临床医生运用丰富的临床经验进行快速的判断, 针对性进行选择。进一步总结人工肝临床运用进展, 开展各模式的创新探索。

参考文献

- [1] 肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2): 164-171.
- [2] 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(2): 97-103.
- [3] Ogawa, T., Yoshino, H., Sasaki, Y., et al. (2018) Our Approaches to Selective Plasma Exchange. *Contributions to Nephrology*, **196**, 194-199. <https://doi.org/10.1159/000485722>
- [4] Ohkubo, A. and Okado, T. (2017) Selective Plasma Exchange. *Transfusion and Apheresis Science*, **56**, 657-660. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.010>
- [5] 严丽军, 徐立新. 人工肝选择性血浆置换治疗慢加亚急性肝衰竭及费效比分析[J]. 肝脏, 2018, 23(4): 361-362.
- [6] Tan, E.X., Wang, M.X., Pang, J., et al. (2020) Plasma Exchange in Patients with Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 219-245. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.219>
- [7] Kim, J.E., Chun, S., Sinn, D.H., et al. (2021) Initial Experience with High-Volume Plasma Exchange in Patients with Acute Liver Failure. *Journal of Clinical Apheresis*, **36**, 379-389. <https://doi.org/10.1002/jca.21873>

- [8] Khamri, W., Abeles, R.D., Hou, T.Z., *et al.* (2017) Increased Expression of Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 by T Cells, Induced by B7 in Sera, Reduces Adaptive Immunity in Patients with Acute Liver Failure. *Gastroenterology*, **153**, 263-276. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.023>
- [9] Bauer, P.R., Ostermann, M., Russell, L., *et al.* (2022) Plasma Exchange in the Intensive Care Unit: A Narrative Review. *Intensive Care Medicine*, **48**, 1382-1396.
- [10] Larsen, F.S. (2019) Artificial Liver Support in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Current Opinion in Critical Care*, **25**, 187-191. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000584>
- [11] Gilg, S., Sparrelid, E., Saraste, L., *et al.* (2018) The Molecular Adsorbent Recirculating System in Posthepatectomy Liver Failure: Results from a Prospective Phase I Study. *Hepatology Communications*, **2**, 445-454. <https://doi.org/10.1002/hep4.1167>
- [12] Sparrelid, E., Gilg, S. and van Gulik, T.M. (2020) Systematic Review of MARS Treatment in Post-Hepatectomy Liver Failure. *HPB (Oxford)*, **22**, 950-960. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.03.013>
- [13] Tandon, R. and Froggi, S. (2021) Artificial Liver Support Systems. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 1164-1179. <https://doi.org/10.1111/jgh.15255>
- [14] Schmuck, R.B., Nawrot, G.H., Fikatas, P., *et al.* (2017) Single Pass Albumin Dialysis-A Dose-Finding Study to Define Optimal Albumin Concentration and Dialysate Flow. *Artificial Organs*, **41**, 153-161. <https://doi.org/10.1111/aor.12736>
- [15] Yan, G.S., Li, L.L., Jiang, S.L., *et al.* (2019) Clinical Study of Different Adsorbents with Dual Plasma Molecular Adsorption System in the Treatment of Hepatic Failure. *Chinese Journal of Hepatology*, **27**, 51-55.
- [16] Lei, Y., Liang, Y., Zhang, X., *et al.* (2021) Alternating Therapeutic Plasma Exchange (TPE) with Double Plasma Molecular Adsorption System (DPMAS) for the Treatment of Fulminant Hepatic Failure (FHF). *Clinical Case Reports*, **9**, e5220. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5220>
- [17] Guo, X., Wu, F., Guo, W., *et al.* (2020) Comparison of Plasma Exchange, Double Plasma Molecular Adsorption System, and Their Combination in Treating Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article ID: 1220731605. <https://doi.org/10.1177/0300060520932053>
- [18] Yao, J., Li, S., Zhou, L., *et al.* (2019) Therapeutic Effect of Double Plasma Molecular Adsorption System and Sequential Half-Dose Plasma Exchange in Patients with HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Clinical Apheresis*, **34**, 392-398. <https://doi.org/10.1002/jca.21690>
- [19] Kong, L.X., Qiu, F., Wang, H.M., *et al.* (2020) Economic Evaluation of Plasma Exchange Combined with Dual Plasma Adsorption Therapy for Early, Mid and Late Stage Liver Failure. *Chinese Journal of Hepatology*, **28**, 434-440.
- [20] Nand, N., Verma, P. and Jain, D. (2019) Comparative Evaluation of Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration and Continuous Arterio-Venous Hemodiafiltration in Patients of Hepatic Failure and/or Hepatorenal Syndrome. *Journal of the Association of Physicians of India*, **67**, 39-42.
- [21] Fujiwara, K., Abe, R., Yasui, S., *et al.* (2019) High Recovery Rate of Consciousness by High-Volume Filtrate Hemodiafiltration for Fulminant Hepatitis. *Hepatology Research*, **49**, 224-231. <https://doi.org/10.1111/hepr.13255>
- [22] Takikawa, Y., Kakisaka, K., Suzuki, Y., *et al.* (2021) Multicenter Study on the Consciousness-Regaining Effect of a Newly Developed Artificial Liver Support System in Acute Liver Failure: An On-Line Continuous Hemodiafiltration System. *Hepatology Research*, **51**, 216-226. <https://doi.org/10.1111/hepr.13557>
- [23] Inoue, K. (2021) Newly Developed On-Line Continuous Hemodiafiltration for Acute Liver Failure. *Hepatology Research*, **51**, 154-155. <https://doi.org/10.1111/hepr.13621>
- [24] Zhang, Y., Dong, R., Li, Y., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Plasma Diafiltration: Review of Case Reports and Case Series. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13859>
- [25] 马元吉, 许艳, 白浪, 等. 肝素钠与枸橼酸钠封管液在人工肝治疗肝衰竭患者的应用比较[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 66-69.
- [26] Dyla, A., Mielnicki, W., Bartczak, J., *et al.* (2017) Effectiveness and Safety Assessment of Citrate Anticoagulation during Albumin Dialysis in Comparison to Other Methods of Anticoagulation. *Artificial Organs*, **41**, 818-826. <https://doi.org/10.1111/aor.12876>