

非生物型人工肝支持系统治疗慢加急性肝衰竭的应用

姜万祥¹, 孟 凡²

¹赣南医科大学第一附属医院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院消化内科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年3月24日; 录用日期: 2025年4月19日; 发布日期: 2025年4月27日

摘 要

慢加急性肝衰竭是临床常见的综合征, 其短期死亡率较高, 通过非生物型人工肝代替肝脏解毒, 并利用肝脏再生潜力, 达到肝脏功能的恢复或临床改善, 对于重症患者, 可有效维持患者生命体征。针对目前血液资源、肝脏配型资源稀缺的现状, 越来越多的研究重视了各类人工肝的组合治疗模式。本文将对目前较为广泛使用的非生物型人工肝的应用研究做出部分总结。

关键词

人工肝, 慢加急性肝衰竭, 血液透析, 双重血浆分子吸附系统

Application of Non-Biological Artificial Liver Support System in the Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure

Wanxiang Jiang¹, Fan Meng²

¹The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Mar. 24th, 2025; accepted: Apr. 19th, 2025; published: Apr. 27th, 2025

Abstract

Acute-on-chronic liver failure is a common clinical syndrome with a relatively high short-term mortality rate. The non-biological artificial liver can replace the liver in detoxification and utilize the

文章引用: 姜万祥, 孟凡. 非生物型人工肝支持系统治疗慢加急性肝衰竭的应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2953-2958. DOI: 10.12677/acm.2025.1541261

liver's regenerative potential to achieve the restoration or clinical improvement of liver function. For critically ill patients, it can effectively maintain the patients' vital signs. In view of the current situation of the scarcity of blood resources and liver matching resources, more and more studies have attached importance to the combined treatment models of various artificial livers. This article will make some summaries of the current application research on the non-biological artificial liver that is widely used.

Keywords

Artificial Liver, Acute-on-Chronic Liver Failure, Hemodialysis, Double Plasma Molecular Adsorption System

Copyright © 2025 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

1. 引言

慢加急性肝衰竭(Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF)是慢性肝病患者中常见的一种临床综合征,主要特点是急性失代偿、快速器官衰竭以及短期内高死亡率。目前关于 ACLF 病理生理学的证据表明,该疾病可能与循环病原体相关分子模式和损伤相关分子模式共同所致的强烈全身炎症密切相关,其最终导致全身器官衰竭的原因可能是组织灌注不足、直接免疫介导的损伤和线粒体功能障碍等综合作用的结果[1]。ACLF 的发展包括各种代谢物和毒素的积累,这些代谢物和毒素在大小、分布体积、亲脂性和蛋白质结合能力方面各不相同[2],目前大量临床数据研究已经证实,ACLF 是急性肝衰竭进展过程中最为严重且预后最差的一种类型,患者 3 个月和 1 年的死亡率分别为 53.7%和 67.4% [3]。在 ACLF 的早期给予有效治疗可促进肝脏功能恢复从而提高生存率,使用人工肝支持系统(Artificial Liver Support System, ALSS)代替肝脏解毒并过滤有害物质,维持患者的肝脏和肝外器官功能,利用肝脏的再生潜力,等待肝脏恢复正常功能,最终达到痊愈或临床改善的目的。总之,随着临床研究的逐渐深入和循证医学的证据增加,证明 ACLF 患者在使用人工肝支持系统后能够改善生存质量并延长生存时间。本文将简单总结有关 ACLF 的发病机制以及非生物型人工肝在治疗 ACLF 的临床研究现状。

2. 慢加急性肝衰竭定义

慢加急性肝衰竭是指在长期慢性肝病的基础上,由于各种内外在因素导致短期内出现肝功能急性失代偿的临床综合症状。关于 ACLF 的一致定义和诊断标准存在争议,目前存在多达 13 种已知的 ACLF 定义,每种定义根据不同国家或地区的需求都有不同的范围和不同的预后值[4],根据中国《肝衰竭诊疗指南》定义:ACLF 是指在慢性肝病基础上,由各种诱因引起的以急性黄疸加深(血清总胆红素 ≥ 10 倍正常值上限或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$)、凝血功能障碍($\text{PTA} \leq 40\%$ 或 $\text{INR} \geq 1.5$)为肝衰竭表现的综合征[5]。我国的诊疗指南中对 ACLF 的定义的侧重点更加偏向慢性肝病所致的急性肝脏功能失代偿本身,其目的是早诊断和早干预,进而降低患者的死亡率;而欧美等发达国家的 ACLF 定义更着重强调患者已有肝硬化基础,侧重于对肝病患者进行病情严重程度评估和预后判断。

由于 ACLF 发病过程复杂,尚未对其发病机制有明确阐述,目前针对 ACLF 临床特点等有以下几点推论:①细菌或病毒感染:目前各大肝病学会均认为细菌感染是导致慢性肝病患者出现慢加急性肝衰竭病情的重要危险因素[6][7],接近 2/3 的患者在确定诊断后的 4 周内感染的发生,且出现感染的患者病

死亡率远大于未感染者[8]。而肝炎病毒(HBV 最多见)的感染是我国 ACLF 发病的重要危险因素,其中乙型肝炎病毒再激活是导致乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者急性失代偿的主要原因。②酗酒:酒精所致的 ACLF 在患者群中比例较高,目前一些研究认为酒精能够损伤肝细胞的再生能力,从而为其他继发因素提供致病条件,最终导致 ACLF 的发生[9]。外国的一些研究者认为酒精能影响胃肠道系统的结构和完整性,改变肠道微生物群的数量,从而影响正常的肠道功能和免疫系统的功能,进一步干扰肠道生物和免疫系统之间的相互作用[10]-[12]。鉴于目前中国人口基数庞大、发展迅速、人民生活质量提升等因素,酒精性肝病所致的慢性肝衰竭也逐渐成为国内部分学者讨论的重点。③全身炎症反应:患者在慢性患病期间由于感染等因素导致炎症介质的产生,包括细胞因子、趋化因子、生长因子等,以及不同免疫细胞对趋化因子受体的表达,会导致全身炎症、免疫介导的组织损伤,进而导致肝衰竭。活化的免疫细胞释放包括蛋白酶、活性氧、前列腺素和白三烯等免疫介质则进一步加剧组织损伤[13],以上反应的循环最终导致肝功能的急剧恶化。④其他:例如慢性肝脏疾病患者随着病情不断发展,肝功能储备下降,此时使用肝脏毒性药物将会导致 ACLF 的发生,且病死率显著高于其他因素。门静脉高压引起的各项并发症也与 ACLF 的发病有关,其中因门高压引起静脉曲张破裂出血被认为是 ACLF 发病及死亡的重要危险因素。

3. 非生物型人工肝支持系统辅助治疗 ACLF 的应用与研究

由于各种类型的肝衰竭可导致毒素的累积,而这些细胞因子和物质可以通过过滤或吸附等方式去除,且全世界范围内肝脏供体数量远远不够,想要通过肝脏移植以达到挽救肝衰竭患者生命的方式在目前的医疗环境及科技技术下难以实现,因此在治疗 ACLF 患者的过程中使用人工肝替代治疗已经成为一种共识,各类型人工肝的组合模式引起了较多学者及医药公司兴趣。目前我国广泛使用的是非生物型人工肝,其中最常见的治疗模式包括血浆置换、血浆灌流、血液透析和双重血浆分子吸附系统等。

3.1. 血浆置换

PE 是使用最多的 NBAL 治疗模式,其治疗的优势在于能够同时清除非水溶性中、小分子毒素以及蛋白复合物等大分子物质,同时可将过滤后保留的血液有益成分与准备好的新鲜或冰冻血浆重新输注回患者体内,达到清除患者体内毒素并且补充凝血因子的作用[14],这使得 PE 治疗模式对有害物质清除率高于 HP、HD 等手段,在患者出现急性肝功能不全时往往被作为首选的人工肝治疗模式。目前有研究表明[15]血浆置换与替诺福韦酯联合用于治疗乙肝相关 ACLF 患者比较单纯使用替诺福韦酯治疗的患者,可以在不降低白蛋白、血小板等成分的情况下降低乙肝病毒载量并达到有效的胆红素清除率,这说明血浆置换在 ACLF 患者的治疗中拥有改善患者凝血功能,降低病毒载量,减少有毒物质的蓄积,减轻肝脏损害的作用。

但是由于血液资源紧缺,PE 的使用在某些地区受到了限制,一些代替方案也被广泛关注,有学者研究显示在 PE 治疗模式的初期使用部分血浆替代品,也能缓解患者病情改善患者肝功能,与使用全部血浆进行 PE 治疗的效果无明显差异,在具有较好的安全性的同时最多可节省 50%的血浆[16]。这一研究为血液资源短缺地区的 ACLF 患者进行人工肝治疗提供新的治疗方案指导。

3.2. 血浆置换联合血液透析或血浆透析滤过

PE 虽然作为常用的人工肝治疗模式,但其对水溶性的毒素清除作用不理想,而血液透析可以利用透析膜两侧的浓度或压力梯度差,使患者血液的有毒物质弥散到透析液中,同时透析液中的有益物质反向弥散到血液中,从而达到清除患者体内如胆红素、胆汁酸、肌酐等中小分子内毒素,纠正电解质紊乱的

目的[17]。所以在临床治疗中医生可以根据已有经验有选择地使用血浆置换 + 血液透析联合治疗模式以增加清除毒素的能力, 缓解患者肝功能损害, 减少因毒素累积而导致肝性脑病或其他并发症的几率。

血浆透析滤过(plasma diafiltration, PDF)模式可以将部分蛋白结合性毒素滤过后排除, 再通过弥散、对流等方式不同程度地清除水溶性毒素, 同时根据需要可补充各类置换液入体内防止水电解质紊乱, 周健[18]等研究员通过随机对照实验得出结论, 中晚期肝衰竭患者经 PDF 治疗后, 乏力、纳差等临床症状有所好转, 各项肝衰竭实验室指标较治疗前均明显下降, 治疗耐受性好, 无严重不良事件发生。血浆透析滤过联合血浆置换相比血浆置换联合持续血液过滤, 其中一项优势在于前者血浆用量更少, 材料成本更低, 血制品相关不良事件发生可能性更小, 另外一项优势在于 ACLF 患者往往有慢性肝病基础, 且病程相对较长, 肝组织再生呈正反馈效应, 原本坏死的肝细胞会发出生物信号持续地诱导周围正常肝组织分裂增生并合成相关生长因子, PE 治疗间隔适当延长, 可以避免过度清除患者体内肝细胞生长相关因子从而导致肝细胞的再生过程受阻, 所以该模式在一些技术发达地区被作为首选的 ACLF 组合治疗方式。

3.3. 双重血浆分子吸附系统联合血浆置换

DPMAS 在原有的吸附柱基础上增加了吸附广谱大分子毒素的吸收柱, 增加胆红素、胆汁酸的吸收能力, 减少 ACLF 患者高胆红素血症发生的可能性, 保护肝脏功能, 由于 DPMAS 有着治疗过程中不消耗血浆的优点, 有效减少 PE 治疗过程中血浆的消耗问题, 但 DPMAS 本身无法补充额外的血浆及凝血因子等物质[19][20], 且 PE 对蛋白结合型毒素的清除效率高于 MARS [21], 故近年来国内已经开展了 DPMAS + 半量 PE 的治疗模式以综合两者的优点, 此模式可以在增加过滤效率的同时减少血浆用量, 缓解目前血液资源紧缺的状况, 进而达到降低 ACLF 患者短期死亡率的目的。有研究表明[22], DPMAS + PE 模式治疗后 24 小时和 72 小时的 TBIL 下降率显著高于单纯 PE 模式, 在中晚期 ACLF 患者中, DPMAS + PE 组的 28 天生存率显著高于 PE 组, 这可能是因为该模式治疗时间相对普通 PE 模式长, 患者的胆红素清除更彻底, 并且能延迟清除胆红素等有毒物质以减少后续损害。

经过对比分析, 陈黎等[23]研究人员对 DPMAS 联合部分 PE 与普通 PE 两种治疗方案对 ACLF 患者短期(4、12 周)生存率的影响进行了深入研究, 他们发现在使用 DPMAS 联合部分(近半量) PE 的治疗组中, 对胆红素等有害物质的清除能力超过了单纯 PE 组, 而且前者治疗后患者血清 Ca^{2+} 浓度明显高于后者, 这有助于降低患者电解质紊乱出现的几率并减轻 ACLF 患者的身体负荷。研究人员认为, 普通 PE 组产生低钙血症的原因可能与治疗时输入大量冰冻血浆导致血液中枸橼酸钙浓度一过性增高有关。此外, 在研究中, DPMAS + 部分 PE 组治疗后白蛋白水平较 PE 组显著下降, 这可能与 DPMAS 治疗过程中无法补充蛋白甚至是造成蛋白质流失有关[24]。综上所述, DPMAS 联合部分 PE 的治疗方案在清除有害物质、降低电解质紊乱风险和减轻患者身体负荷方面表现出明显优势, 并且目前缺乏有效循证证据表示 DPMAS 治疗后白蛋白下降对 ACLF 患者生存预期有显著影响, 因此 DPMAS 联合(部分) PE 可以作为各类 ACLF 患者优先考虑的人工肝治疗模式之一。

3.4. 普罗米修斯系统(Prometheus)

普罗米修斯系统是一种高度自动化的过滤系统, 可以连续进行血液净化治疗, 清除体内的有害物质和多余水分, 同时还可以监测和治疗其他合并症。Prometheus 的原理是先使用血浆分离过滤器将白蛋白滤出, 同时进行高通量血液透析清除水溶性毒素, 被滤出的白蛋白流经特殊的吸附装置使得蛋白结合毒素被清除, 最后经过处理后的白蛋白能够重新回到血液循环中, 节省了补充外源性白蛋白的步骤[25], 所以这是 Prometheus 相比 MARS 的优势所在, 因此临床医师可以根据需要联合使用 Prometheus 或其他类别的肾脏替代疗法, 以获得更佳的临床治疗效果或疾病预后。一份大型随机对照多中心试验报告[26]显示

表明 Prometheus 系统对比传统内科治疗, 两组慢性肝功能衰竭患者生存率并未有显著的统计学差异, 但对于某些 ACLF 临床亚组患者, 例如出现肝肾综合征者, 在 Prometheus 治疗下生存率较传统内科治疗有明显提升。既往国外研究员对于在 ACLF 合并肝肾综合征的研究中发现, 不对称二甲基精氨酸(ADMA)是最有效的内源性一氧化氮合酶抑制剂, ADMA 水平升高与不同类型 ACLF 患者群体的死亡率增加有关, 经过 Prometheus 系统治疗后 ALCF 患者血浆 ADMA 的水平下降了 25% [27], 患者预后得到了明显改善。一项随机对照实验中, 对 84 例急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭的患者进行 Prometheus 系统治疗, 发现患者血清总胆红素、肌酐、血氨、尿素氮等指标均显著下降, 48.1% 的治疗患者成功过渡到肝移植阶段并存活[28]。肝硬化合并脾脏功能亢进的患者大多可表现为外周血小板计数减少, 国外曾有研究人员[29]对 Prometheus、MARS 的治疗后血小板计数做对比, 发现两者血小板计数均有所下降, 但仅在 Prometheus 组中具有统计学意义, 其中前者在血栓形成描记术中经常显示血小板功能障碍。因此, 在使用普罗米修斯系统体外治疗的整个过程中, 包括治疗结束后, 密切监测血小板计数是临床医生需要严肃考虑的问题。不过目前国内由于技术条件不成熟、治疗费用昂贵等问题, 仍然缺乏使用 Prometheus 治疗 ACLF 的多项数据。

4. 展望

迄今为止, 体外人工肝装置仍然未能取代内源性肝功能, 但确实为未来的研究提供了潜力, 多项研究均表明 ALSS 能够提高慢加急性肝衰竭患者的生存率, 并且能够作为后续肝移植治疗的桥梁。目前国内外非生物型人工肝技术已经相对成熟, 但随着临床研究不断深入, 科学技术飞速发展以及患者需求日益增大, 临床医生及研究人员必须迫切地对现有的 ALSS 模式加以改善, 例如血浆置换仍是目前国内广泛使用的 ALSS 模式, 血资源紧缺是国内大部分地区的难题, 而对于患者是否愿意接受 MARS 或 DPMAS 这类较为昂贵的治疗手段也值得考量。要综合优化 NBAL 方案, 可以通过结合患者年龄、性别、病情状况、经济条件甚至是教育水平进行个体化治疗, 在未来更多研究的支持下, 明确 ALCF 的发病机制, 在 ACLF 的早期过程中依靠科学有效的生物标记物, 结合更加有效的 ACLF 评分, 为疾病的发展轨迹提供可靠的预测因素, 更加精确把控疾病进程, 从而提高各个类型肝衰竭患者生存质量将是日后发展的方向。

参考文献

- [1] 项晓刚, 尚大宝, 张金铭. 慢加急性肝衰竭的疾病定义及发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2281-2287.
- [2] Moreau, R., Gao, B., Papp, M., Bañares, R. and Kamath, P.S. (2021) Acute-on-Chronic Liver Failure: A Distinct Clinical Syndrome. *Journal of Hepatology*, **75**, S27-S35. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.047>
- [3] Zaccherini, G., Weiss, E. and Moreau, R. (2021) Acute-on-Chronic Liver Failure: Definitions, Pathophysiology and Principles of Treatment. *JHEP Reports*, **3**, Article 100176. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100176>
- [4] Wlodzimirow, K.A., Eslami, S., Abu - Hanna, A., Nieuwoudt, M. and Chamuleau, R.A.F.M. (2012) A Systematic Review on Prognostic Indicators of Acute on Chronic Liver Failure and Their Predictive Value for Mortality. *Liver International*, **33**, 40-52. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02790.x>
- [5] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44.
- [6] Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., *et al.* (2013) Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients with Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, **144**, 1426-1437.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- [7] Bajaj, J.S., O'Leary, J.G., Lai, J.C., Wong, F., Long, M.D., Wong, R.J., *et al.* (2022) Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *American Journal of Gastroenterology*, **117**, 225-252. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>
- [8] Fernández, J., Acevedo, J., Wiest, R., Gustot, T., Amorós, A., Deulofeu, C., *et al.* (2017) Bacterial and Fungal Infections in Acute-on-Chronic Liver Failure: Prevalence, Characteristics and Impact on Prognosis. *Gut*, **67**, 1870-1880.

- <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314240>
- [9] Trebicka, J., Bork, P., Krag, A. and Arumugam, M. (2020) Utilizing the Gut Microbiome in Decompensated Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 167-180. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00376-3>
 - [10] Bajaj, J.S., O'Leary, J.G., Reddy, R.K., Wong, F., Biggins, S.W., Patton, H., *et al.* (2014) Survival in Infection-Related Acute-On-Chronic Liver Failure Is Defined by Extrahepatic Organ Failures. *Hepatology*, **60**, 250-256. <https://doi.org/10.1002/hep.27077>
 - [11] Philips, C.A., Augustine, P., Yerol, P.K., *et al.* (2019) Severe Alcoholic Hepatitis: Current Perspectives. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, **11**, 97-108.
 - [12] Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R. and Ginès, P. (2017) Acute-on-Chronic Liver Failure: An Update. *Gut*, **66**, 541-553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>
 - [13] Huang, K., Ji, F., Xie, Z., Wu, D., Xu, X., Gao, H., *et al.* (2019) Artificial Liver Support System Therapy in Acute-On-Chronic Hepatitis B Liver Failure: Classification and Regression Tree Analysis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 16462. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53029-0>
 - [14] 中华医学学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 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.
 - [15] 杨晓莉, 李凯. 血浆置换联合替诺福韦酯治疗 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2604-2608.
 - [16] 张行芬, 邓勤智. 5%白蛋白用于人工肝选择性血浆置换治疗的有效性和安全性评价[J]. 中国现代医生, 2016, 54(13): 27-30.
 - [17] Wang, L., Xu, W.X. and Peng, L. (2022) Research Advances in Combined Non-Bioartificial Liver in Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure in Adults. *Journal of Clinical Hepatology*, **38**, 1662-1666.
 - [18] 周健, 王笑笑. 人工肝血浆透析滤过与选择性血浆置换联合连续性血液滤过治疗中晚期肝衰竭疗效及安全性比较[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(5): 369-373.
 - [19] Tandon, R. and Froggi, S. (2020) Artificial Liver Support Systems. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 1164-1179. <https://doi.org/10.1111/jgh.15255>
 - [20] 秦华, 魏丽. 双重血浆分子吸附联合血浆置换治疗慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. 临床荟萃, 2019, 34(7): 633-636.
 - [21] Wu, M., Zhang, H., Huang, Y., Wu, W., Huang, J. and Yan, D. (2021) Efficiency of Double Plasma Molecular Adsorption System on the Acute Severe Cholestatic Hepatitis. *Blood Purification*, **50**, 876-882. <https://doi.org/10.1159/000513161>
 - [22] Yao, J., Li, S., Zhou, L., Luo, L., Yuan, L., Duan, Z., *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>
 - [23] 陈黎, 杨林. 部分血浆置换联合双重血浆分子吸附对慢加急性肝衰竭患者短期生存率的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(23): 32-37.
 - [24] 钟珊, 王娜. 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.
 - [25] Lee, K.C.L., Stadlbauer, V. and Jalan, R. (2016) Extracorporeal Liver Support Devices for Listed Patients. *Liver Transplantation*, **22**, 839-848. <https://doi.org/10.1002/lt.24396>
 - [26] Komardina, E., Yaroustovsky, M., Abramyan, M. and Plyushch, M. (2017) Prometheus Therapy for the Treatment of Acute Liver Failure in Patients after Cardiac Surgery. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **4**, 230-235. <https://doi.org/10.5114/kitp.2017.72226>
 - [27] Rifai, K., Bode-Boeger, S.M., Martens-Lobenhoffer, J., Ernst, T., Kretschmer, U., Hafer, C., *et al.* (2010) Removal of Asymmetric Dimethylarginine during Artificial Liver Support Using Fractionated Plasma Separation and Adsorption. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **45**, 1110-1115. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.485322>
 - [28] Şentürk, E., Esen, F., Özcan, P.E., Rifai, K., Pinarbaşı, B., Çakar, N., *et al.* (2010) The Treatment of Acute Liver Failure with Fractionated Plasma Separation and Adsorption System: Experience in 85 Applications. *Journal of Clinical Apheresis*, **25**, 195-201. <https://doi.org/10.1002/jca.20238>
 - [29] Dethloff, T., Tofteng, F., Frederiksen, H., Hojskov, M., Hansen, B.A. and Larsen, F.S. (2008) Effect of Prometheus Liver Assist System on Systemic Hemodynamics in Patients with Cirrhosis: A Randomized Controlled Study. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 2065-2071. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2065>