

FROST & SULLIVAN

沙利文

# 中国人工肝行业现状 与发展趋势蓝皮书

二零二三年三月

[www.frostchina.com](http://www.frostchina.com)

版权所有

© 2023弗若斯特沙利文咨询(中国)



扫码了解详情

## 摘要

沙利文谨此发布《中国人工肝行业现状与发展趋势蓝皮书》，旨在对人工肝行业进行深入分析，从患者需求、治疗现状、技术发展、资本热度及竞争格局等多方面，挖掘人工肝领域存在的巨大未满足需求，追踪行业和技术发展的脉络，分析市场发展背后的驱动因素。

本报告关注人工肝行业整体运行态势的同时，聚焦于新兴生物型人工肝技术的发展现状，对中国及全球在研生物型人工肝的肝细胞源和生物反应器类型进行了梳理，反映当下前沿生物型人工肝技术的临床进展和产业化壁垒等情况。

### ■ 肝衰竭在我国疾病负担沉重

我国是肝病高发国家，有数亿人遭受不同类型的肝病困扰，各种肝病引起的肝衰竭成为临床多发病，由于病情凶险、进展迅速、预后较差，其具有病死率高的特点，一般的内科药物治疗下的病死率高达 50% ~ 80%<sup>1</sup>。

### ■ 肝衰竭的治疗存在巨大临床缺口

肝功能衰竭的治疗一直是临床上亟待解决的难题，目前治疗方式非常有限，存在巨大的临床需求。肝衰竭的治疗主要以内科综合治疗、人工肝支持及肝移植相结合的形式。内科药物治疗效果通常不佳，而肝移植受供体短缺、手术费用高昂的限制，临床上仅少部分肝衰竭患者接受肝移植治疗。经过多年发展，人工肝血液净化技术在肝衰竭救治中的作用已得到临床验证，逐渐拓展至其他疾病的临床应用，然而目前广泛使用的传统型人工肝仍面临血浆供给不足、无法改善患者死亡率以及副作用巨大等问题。

### ■ 生物型人工肝彰显广阔市场潜力

生物人工肝系统利用体外的生物反应器进行功能肝细胞的培养，血液中的毒素经其中的肝脏细胞代谢并排出，同时补充肝脏细胞合成的物质，最终输入人体。其优点在于生物人工肝治疗不受血浆制约且副作用小，并通过体外肝细胞分泌的物质，加速体内病肝的修复，达到治愈患者的目的。近年来，国内生物型人工肝研究的进度加快，目前已有动物试验及临床数据支持其安全性和可行性。未来，随着技术进一步成熟，突破生物人工肝的关键性技术要点——种子细胞的培养与生物反应器的构建，生物型人工肝彰显着广阔的应用前景。具备优良性能的生物型人工肝将引领我国人工肝治疗迈上新台阶，惠及更多患者。

# 目录

## 第一章 肝衰竭疾病概览

• 肝衰竭的定义、病因及分类	06
• 肝衰竭流行病学分析	07
• 肝衰竭的临床诊断与分期	08
• 临床诊疗路径 —— 内科综合治疗	09
• 临床诊疗路径 —— 肝移植	10
• 临床诊疗路径 —— 人工肝支持治疗	11

## 第二章 人工肝支持系统 (ALSS) 介绍

• 人工肝支持系统概述	13
• 人工肝支持系统的发展历程	14
• 非生物型人工肝的技术介绍	15
• 非生物型人工肝的组合应用	18
• 代表性非生物型人工肝系统	19
• 非生物型人工肝的临床应用挑战	20

## 第三章 生物型人工肝的开发

• 生物型人工肝概述	22
• 发展要素 —— 肝细胞源	22
• 发展要素 —— 生物反应器的构建	25
• 生物型人工肝在研项目	26
• 代表性生物型人工肝产品 —— ELAD®	27
• 代表性生物型人工肝产品 —— HepAssis2®	30

# 目录

## 第四章 生物型人工肝的产业发展

• 生物型人工肝的审评审批路径	32
• 生物型人工肝产业化分析	34
• 生物型人工肝产业发展驱动力	35
• 生物型人工肝产业发展趋势	36

## 第五章 生物型人工肝行业投融资案例

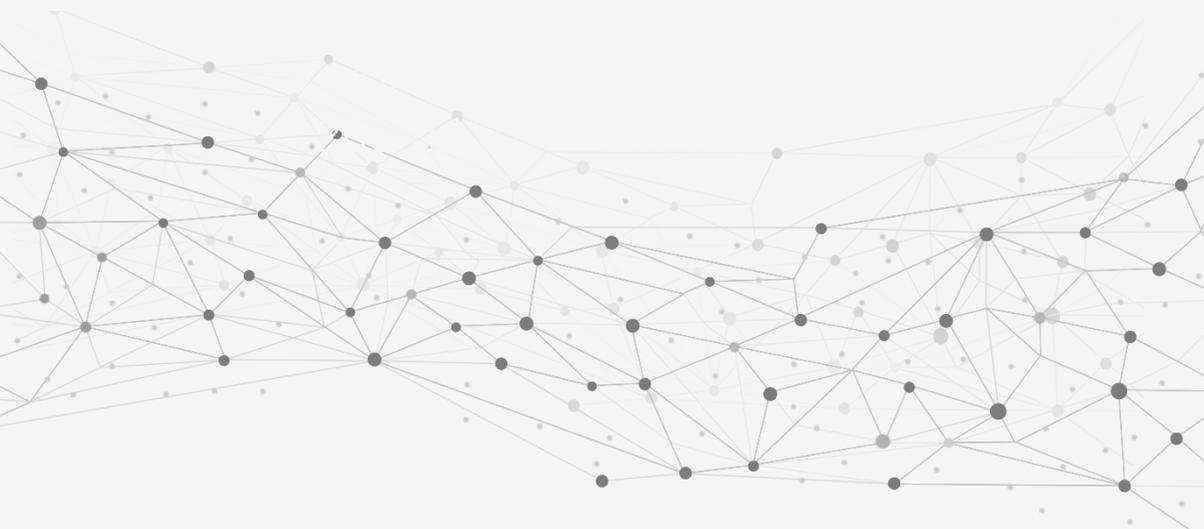
• 生物人工肝领域投融资案例	38
----------------	----

## 第六章 生物型人工肝领域公司介绍

• 全干医科	40
• 微知卓生物	42
• 乾晖科技	44
• 赛立维生物	45
• 壹瑞特生物	46
• 冠昊生物	47
• Vital Therapies	48
• 参考文献	49
• 法律声明	50
• 联系我们	51

# 第一章

## 肝衰竭疾病概况



# 肝衰竭的定义、病因及分类

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群，肝衰竭具有病因众多、发病机制复杂、病情进展快等特点

## 肝衰竭的定义及分类

成人肝脏的重量近占到人体重量的2.5%，但流经肝脏的循环血量却占据了心输出量的25%。作为机体的重要器官之一，肝脏起到生物合成、生物转化、分泌代谢及解毒等功能。肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群，根据《肝衰竭诊治指南（2018版）》，肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害，导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿，出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。基于病史、起病特点及病情进展速度，肝衰竭可分为四类：急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性（亚急性）肝衰竭和慢性肝衰竭。

图 1：肝衰竭造成的生理功能障碍



## 肝衰竭的病因

肝炎病毒、药物、酒精、自身免疫性疾病等多种因素可导致肝衰竭。在中国，引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒，其次是药物及肝毒性物质（如酒精、化学制剂等），儿童肝衰竭还可见于遗传代谢性疾病。肝衰竭的常见病因如下表：

图 2：肝衰竭的常见病因

病因	定义
肝炎病毒	甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒 (HAV、HBV、HCV、HDV、HEV)
其他病毒	巨细胞病毒 (CMV)、EB 病毒 (EBV)、肠道病毒、疱疹病毒、黄热病毒等
药物	对乙酰氨基酚、抗结核药物、抗肿瘤药物、部分中草药、抗风湿病药物、抗代谢药物等
肝毒性物质	酒精、毒蕈、有毒的化学物质等
细菌及寄生虫等	严重或持续感染 (如脓毒症、血吸虫病等)
肝脏其他疾病	肝脏肿瘤、肝脏手术、妊娠急性脂肪肝、自身免疫性肝病、肝移植术后等
胆道疾病	先天性胆道闭锁、胆汁淤积性肝病等
代谢异常	肝豆状核变性、遗传性糖代谢障碍等
循环衰竭	缺血缺氧、休克、充血性心力衰竭等
其他	创伤、热射病等
原因不明	-

资料来源：《肝衰竭诊治指南（2018版）》，沙利文分析

# 肝衰竭流行病学分析

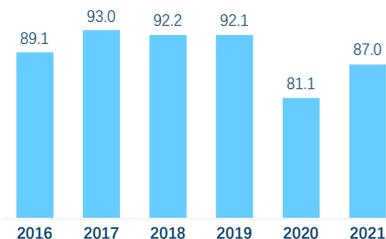
我国拥有众多的肝衰竭患者群体，肝衰竭疾病负担沉重，临床诊疗需求巨大

## ■ 我国病毒性肝炎患者群体巨大，肝炎病毒为肝衰竭的主要病因

肝衰竭的病因多种多样，其中肝炎病毒为肝衰竭的主要病因。全球有数亿人遭受肝病的影响，慢性HBV感染者人数约为2.4亿，抗HCV阳性患者为1.1亿。大多数发达国家在预防、诊断和治疗体系较为完善的背景下，病毒性肝炎的发病率正逐步下降。中国作为肝病大国，随着免疫规划的逐步完善，我国病毒性肝炎的防控效果逐渐显现，但患者群体依然庞大，《病毒性肝炎健康管理专家共识（2021年）》显示，我国约有7,000万例慢性HBV感染者和1,000万例HCV感染者。

此外，每年新增患者人数众多，据《2022中国卫生健康统计年鉴》中对2021年甲乙类法定报告的汇总，病毒性肝炎的发病率为87.0/10万人，新增肝炎患者人数高达123.6万，为排在首位的传染病类型。在各肝炎类型中，乙肝病例占据近80%。病毒性肝炎的死亡率也高居传染病类目的第三名，达到了0.04/10万人。同时，随着经济发展及生活方式的改变等因素，除了病毒性肝炎，脂肪性肝病、酒精性肝病、药物性肝病等非传染性肝病的发病率在我国正在逐渐上升，进一步加剧了我国肝衰竭的疾病负担。

图 3：中国病毒性肝炎的发病率（每十万人），2016-2021年



## ■ 肝衰竭疾病的短期死亡率高，疾病负担沉重

受限于我国基层医疗诊断水平不均，诊断标准难以统一。此外，肝衰竭的发生在整个肝病体系中处于散发的情况，目前尚未有官方指南对肝衰竭的患病率以及患病人数进行准确的统计。据估计，我国每年新发肝衰竭患者人数约为50至100万。一般内科治疗下的病死率高达50%~80%，其中IV期肝性脑病患者的病死率更达90%~95%<sup>1</sup>。

据中国人民解放军第302医院对3,916例肝衰竭患者的流行病学调查研究表明：ALF占2.9%，SALF占9.5%，ACLF占87.6%，ACLF为占比最大的肝衰竭类型<sup>2</sup>。由于各大国际肝病学会对于ACLF诊断标准的适用人群和定义存在差异，全球流行病学数据较匮乏。Mezzano等通过荟萃分析全球30项运用EASL-CLIF诊断标准的队列研究，在184,041例肝硬化失代偿期患者中，ACLF的估算患病率达到35%，90天估算死亡率为58%<sup>3</sup>。整体上基于各种诊断标准的ACLF死亡率均较高。

资料来源：《病毒性肝炎健康管理专家共识（2021年）》，《中国卫生健康统计年鉴（2022）》，文献资料，沙利文分析

中国肝炎感染者占全球总数的比例

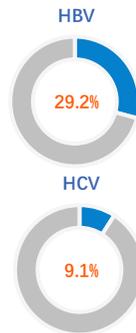
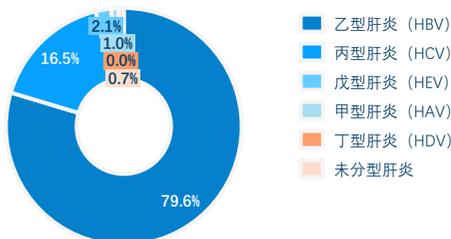


图 4：中国病毒性肝炎的发病率，按分型拆分，2021年



中国肝衰竭患病人数



中国肝衰竭死亡率



# 肝衰竭的临床诊断与分期

肝衰竭在临床分类和分期上主要可分为以下“四类四期”

## ■ 肝衰竭的分类及临床诊断

急性肝衰竭	<p>急性起病，2周内出现Ⅱ度及以上肝性脑病（按Ⅳ级分类法划分）并有以下表现者：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>极度乏力，并伴有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状</li><li>短期内黄疸进行性加深，血清总胆红素（Tbil）<math>\geq 10 \times</math> 正常值上限（ULN）或每日上升<math>\geq 17.1 \mu\text{mol/L}</math></li><li>有出血倾向，凝血酶原活动度（PTA）<math>\leq 40\%</math>，或国际标准化比值（INR）<math>\geq 1.5</math>，且排除其他原因</li><li>肝脏进行性缩小</li></ol>						
亚急性肝衰竭	<p>起病较急，2至26周出现以下表现者：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>极度乏力，有明显的消化道症状</li><li>黄疸迅速加深，血清总胆红素（Tbil）<math>\geq 10 \times</math> ULN或每日上升<math>\geq 17.1 \mu\text{mol/L}</math></li><li>伴或不伴肝性脑病</li><li>有出血表现，PTA<math>\leq 40\%</math>（或INR<math>\geq 1.5</math>）并排除其他原因者</li></ol>						
慢加急性（亚急性）肝衰竭	<p>在慢性肝病基础上，由各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的综合征，可合并包括肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症，以及肝外器官功能衰竭。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>患者黄疸迅速加深，Tbil<math>\geq 10 \times</math> ULN或每日上升<math>\geq 17.1 \mu\text{mol/L}</math></li><li>有出血表现，PTA<math>\leq 40\%</math>（或INR<math>\geq 1.5</math>）</li></ol> <p>根据不同慢性肝病进行进一步分类：</p> <table border="1"><tbody><tr><td>A型</td><td>在慢性非肝硬化肝病基础上发生的慢加急性肝衰竭</td></tr><tr><td>B型</td><td>在代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭，通常在4周内发生</td></tr><tr><td>C型</td><td>在失代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭</td></tr></tbody></table>	A型	在慢性非肝硬化肝病基础上发生的慢加急性肝衰竭	B型	在代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭，通常在4周内发生	C型	在失代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭
A型	在慢性非肝硬化肝病基础上发生的慢加急性肝衰竭						
B型	在代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭，通常在4周内发生						
C型	在失代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭						
慢性肝衰竭	<p>慢性肝衰竭在肝硬化基础上，缓慢出现肝功能进行性减退和失代偿：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>血清Tbil升高，常<math>&lt; 10 \times</math> ULN</li><li>白蛋白（Alb）明显降低</li><li>血小板明显下降，PTA<math>\leq 40\%</math>（或INR<math>\geq 1.5</math>），并排除其他原因者</li><li>有顽固性腹水或门静脉高压等表现</li><li>肝性脑病</li></ol>						

## ■ 临床分期

根据临床表现的严重程度，亚急性肝衰竭和慢加急性（亚急性）肝衰竭可分为早期、中期和晚期：

前期	极度乏力，并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状；丙氨酸转氨酶（ALT）和/或天冬氨酸转氨酶（AST）大幅升高，黄疸进行性加深（ $85.5 \mu\text{mol/L} \leq \text{Tbil} < 171.1 \mu\text{mol/L}$ ）或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ；有出血倾向， $40\% < \text{PTA} \leq 50\%$ （INR $< 1.5$ ）
早期	极度乏力，并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状；ALT和/或AST继续大幅升高，黄疸进行性加深（Tbil $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ）；有出血倾向， $30\% < \text{PTA} \leq 40\%$ （或 $1.5 \leq \text{INR} < 1.9$ ）；无并发症及其他肝外器官衰竭
中期	在肝衰竭早期表现基础上，病情进一步发展，ALT和/或AST快速下降，Tbil持续上升，出血表现明显（出血点或瘀斑）， $20\% < \text{PTA} \leq 30\%$ （或 $1.9 \leq \text{INR} < 2.6$ ），伴有1项并发症和/或1个肝外器官功能衰竭
晚期	在肝衰竭中期表现基础上，病情进一步加重，有严重出血倾向（注射部位瘀斑等），PTA $\leq 20\%$ （或INR $\geq 2.6$ ），并出现2个以上并发症和/或2个以上肝外器官功能衰竭

资料来源：《肝衰竭诊治指南（2018版）》，沙利文分析

# 临床诊疗路径 —— 内科综合治疗

肝衰竭的内科综合治疗包括一般支持治疗、病因治疗和特异性治疗、预防并发症，仍缺乏特效药物和手段

## ■ 内科综合治疗

一般支持治疗包括卧床休息、加强病情监护、肠内营养、积极纠正低蛋白血症等；病因治疗和特异性治疗分为HBV DNA阳性患者的治疗、药物诱导肝损伤的治疗、妊娠急性脂肪肝或HELLP综合征的治疗等；并发症的防治主要针对肝性脑病、脑水肿等。

### 一般支持治疗

- 卧床休息，减少体力消耗，减轻肝脏负担，病情稳定后加强适当运动
- 加强病情监护，完善病因及病情评估等相关实验室检查
- 推荐肠内营养，包括高碳水化合物、低脂、适量蛋白饮食；进食不足者，每日静脉补热量、液体、维生素及微量元素
- 纠正低蛋白血症，补充白蛋白或新鲜血浆，并酌情补充凝血因子
- 进行血气监测，注意纠正水电解质及酸碱平衡紊乱，纠正低钠、低氯、低镁、低钾血症

### 对症治疗

#### 护肝药物治疗

- 应用抗炎护肝药物、肝细胞膜保护剂、解毒保肝药物以及利胆药物，减轻肝脏组织损害，促进肝细胞修复和再生，减轻肝内胆汁淤积，改善肝功能

#### 微生态调节治疗

- 建议应用肠道微生态调节剂、乳果糖或拉克替醇，以减少肠道细菌移位或内毒素血症，改善肝衰竭患者预后

#### 免疫调节剂治疗

- 非病毒感染性肝衰竭患者，如自身免疫性肝炎及急性酒精中毒（重症酒精性肝炎）等，可考虑肾上腺皮质激素（甲强龙）治疗
- 慢性肝衰竭、肝硬化合并自发性腹膜炎、肝硬化患者，可考虑使用胸腺肽 $\alpha 1$ ，有助于降低病死率和继发感染发生率
- 肝病合并感染患者，可考虑胸腺肽 $\alpha 1$ 单独或联合乌司他丁，或有助于降低28天病死率

### 针对病因治疗

肝衰竭病因包括发病原因及诱因两类，诱因如重叠感染、各种应激状态、饮酒、劳累、药物影响、出血等，发病原因包括肝炎病毒感染、药物性肝损伤、急性妊娠期脂肪肝/HELLP综合征、肝豆状核变性。

#### 肝炎病毒感染

- 针对HBV DNA阳性的肝衰竭患者，建议使用核苷（酸）类药物抗病毒治疗，例如恩替卡韦、替诺福韦；针对HCV RNA阳性，可根据肝衰竭发展情况选择抗病毒时机及药物治疗，抗病毒治疗首选无干扰素的直接抗病毒药物治疗方案，并根据HCV基因型、患者耐受情况等进行个体化治疗。

#### 药物性肝损伤

- 因药物肝毒性所致急性肝衰竭，应停用所有可疑的药物。研究证明，N-乙酰半胱氨酸（NAC）对药物性肝损伤所致的急性肝衰竭有效。

#### 急性妊娠期脂肪肝/HELLP综合征导致的肝衰竭

- 建议及时中止妊娠，如果终止妊娠后病情仍继续进展，需考虑人工肝和肝移植治疗。

#### 肝豆状核变性

- 采用血浆置换、白蛋白透析、血液滤过，以及各种血液净化方法组合的人工肝支持治疗，可以在较短时间内改善病情。

### 并发症的内科综合治疗

#### 脑水肿

- (1) 有颅内压增高者，给予甘露醇或者高渗盐水治疗；(2) 祥利尿剂，一般选用呋塞米，可与渗透性脱水剂交替使用；(3) 应用人血白蛋白，特别是肝硬化白蛋白偏低的患者；(4) 人工肝支持治疗；(5) 肾上腺皮质激素不推荐用于控制颅内高压；(6) 对于存在难以控制的颅内高压，急性肝衰竭患者可考虑应用轻度低温疗法和吡喹嗪，后者只能用于大脑高血流灌注的情况下。

#### 肝性脑病等

- (1) 去除诱因；(2) 视患者电解质和酸碱平衡情况酌情选择精氨酸、门冬氨酸-鸟氨酸等降氨药物；(3) 人工肝支持治疗；(4) 吡喹嗪可以考虑应用于难控制的颅内高压患者

# 临床诊疗路径 —— 肝移植

肝移植是有效的肝衰竭治疗手段，然而存在供体短缺、费用昂贵、手术难度较大的临床痛点

## 肝移植的适应症

**急性/亚急性或慢性肝功能衰竭患者**

终末期肝病模型（MELD）评分是评估肝移植的主要参考指标，MELD评分在**15-40分**是肝移植的最佳适应症

**慢加急性肝衰竭患者**

经过积极的内科综合治疗及人工肝治疗后分级为**2-3级**的患者，例如CLIF-C评分 < 64分，建议**28天**内尽早进行肝移植

**合并肝癌患者**

应符合肿瘤无大血管侵犯；肿瘤累计直径 **≤8cm** 或者直径 **>8cm**且术前AFP **≤ 400ng/ml** 且组织学分级为**高/中分化**

## 肝移植的禁忌证

4个及以上器官功能衰竭（肝、肾、肺、循环、脑）；脑水肿并发脑疝；循环功能衰竭，需要2种及以上血管活性物质维持，且对血管活性物质剂量增加无明显反应；肺动脉高压，平均肺动脉压力（mPAP）>50 mmHg；严重的呼吸功能衰竭，需要最大程度的通气支持[吸入氧浓度（FIO<sub>2</sub>）≥0.8，高呼气末正压通气（PEEP）]或者需要体外膜肺氧合（ECMO）支持；持续严重的感染，细菌或真菌引起的败血症，感染性休克，严重的细菌或真菌性腹膜炎，组织侵袭性真菌感染，活动性肺结核；持续的重症胰腺炎或坏死性胰腺炎；营养不良及肌肉萎缩引起的严重的虚弱状态需谨慎评估肝移植。

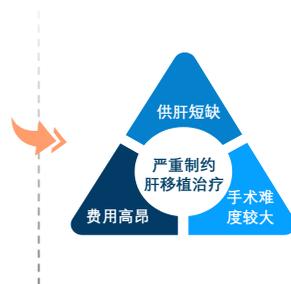
## 肝移植的应用现状

目前，肝移植已成为治疗终末期肝病的常规手术，是有效的治疗手段这一点已得到共识。据《中国器官移植发展报告（2020）》中的数据显示，2015-2020年我国公民逝世后器官捐献肝移植受者术后1年、3年累计生存率分别为83.6%、74.9%。亲属间活体肝移植受者术后1年、3年累计生存率分别为91.8%、88.7%。

图 5：中国肝移植受者和移植物的术后生存率（2015-2020）

分组	术后1年生存率 (%)		术后3年生存率 (%)	
	受者	移植体	受者	移植体
死亡供肝移植 (DDLT)	83.6	82.9	74.9	73.8
活体肝移植 (LDLT)	91.8	91.1	88.7	87.6

- 供肝短缺是目前影响患者进行肝移植的难题，尽管近年来随着公民逝世后器官捐献的不断发展，供肝数量仍不能满足巨大的患者需求。据中国肝移植注册中心（China Liver Transplant Registry, CLTR）的数据显示，2018年至2020年国内肝移植手术年平均约**6,000例**，远低于每年新增的50-100万肝衰竭患者数量。
- 器官移植手术所需费用较高，是一项经济负担沉重的治疗方式，肝移植手术费用约为**60-100万元**（不含供体相关的处理费用），个人通常承担其中**80%**的费用。
- 由于我国重症患者的比例较高，手术具有较大挑战，生存率与国际先进水平还存在差距。例如，据《欧洲肝病研究学会临床实践指南：肝移植》<sup>7</sup>中显示，肝移植后1年和10年存活率分别为**96%**和**71%**。



资料来源：《肝衰竭诊治指南（2018）版》、《中国器官移植发展报告（2020）》、中国肝移植注册中心、沙利文分析

# 临床诊疗路径 —— 人工肝支持治疗

目前所应用的人工肝支持治疗以血液净化为基础，是肝衰竭患者重要的治疗方案之一

## ■ 人工肝的适应症



各种原因引起的肝衰竭前、早、中期；晚期肝衰竭患者也可进行治疗，但并发症增多，治疗风险大，临床医生应慎重进行治疗，同时积极寻求肝移植机会



严重胆汁淤积性肝病，各种原因引起的严重高胆红素血症患者



终末期肝病在肝移植术前等待肝源、肝移植术后出现排异反应、移植肝无功能期的患者



其他疾病：如合并严重肝损伤的脓毒症或多器官功能障碍综合征、急性中毒、难治性重症免疫性疾病、血栓性血小板减少性紫癜、重症肌无力等

## ■ 人工肝的相对禁忌证

临床上，人工肝治疗没有绝对的禁忌证，为了减少并发症和治疗意外，存在相对禁忌证：严重活动性出血或弥散性血管内凝血者；对治疗过程中所用血制品或药品如血浆、肝素和鱼精蛋白等高度过敏者；循环功能衰竭者；脑梗死非稳定期者；妊娠晚期。

## ■ 人工肝的疗效判断



### 治疗后有效率

肝性脑病减轻；消化道症状显著改善；PTA稳定在30%以上；血清胆红素降低。



### 治疗后4周好转率

改善肝性脑病、消化道症状，稳定血清胆红素、PTA或国际标准化比值（INR）、终末期肝病模型（MELD）评分等指标以及其他实验室指标改善。



### 远期疗效

用生存率来评价，包括治疗后12、24及48周生存率。

## ■ 人工肝的应用现状

人工肝是目前治疗肝衰竭的有效方法之一，可以清除患者体内的炎症介质以及毒性物质，具备肝脏部分合成和解毒的能力，已在临床上广泛应用。人工肝治疗模式多样，实际费用根据不同模式的选择差别较大，尽管部分地区已经将人工肝治疗纳入医保报销的范围之内，但是报销比例较低，多数耗材需要自费，对于患者来说存在一定的经济负担。

- 以临床应用的较为流行血浆置换结合胆红素吸附柱的模式来看，费用单次预计约0.8-1.1万，患者总花费可达2万至6万元。
- 以应用较广的、不含血浆输入的双重血浆分子吸附为例，患者总花费可达2万至3万元。
- 在海外应用较广的Mars系统也被引入了我国部分一线城市的三甲医院。以MARS系统为例，包括耗材与白蛋白透析液在内的单次费用约0.7-0.8万元左右，患者总花费约在2万至4万元。



### 使用频率

根据患者的病情决定非生物型治疗频率和次数，第一、二周每周进行2-5次，之后1-2次，**每例患者平均3-5次<sup>4</sup>**。

资料来源：《肝衰竭诊治指南（2018）版》，人工肝血液净化技术临床应用专家共识（2022年版），沙利文分析

## 第二章

# 人工肝支持

# 系统 (ALSS) 介绍



# 人工肝支持系统概述

作为肝功能替代疗法，人工肝系统基于肝细胞的强大再生能力，有望恢复肝功能或为肝移植创造条件

## ■ 人工肝系统的简介及分类

人工肝技术是有效的肝功能替代疗法，其治疗机制是基于肝细胞的强大再生能力，通过一个体外的机械、理化和生物装置，清除各种有害物质，补充必需物质，改善内环境，暂时替代衰竭肝脏的部分功能。目前，人工肝支持系统可主要分为非生物型、生物型和混合型。非生物型人工肝主要起到解毒的功能，是目前临床使用的主要人工肝系统。而生物型和混合型人工肝除了解毒功能外还有着部分合成和代谢功能，由于其治疗方案需要根据患者的实际病情进行调整，目前处于小规模应用阶段，是未来人工肝脏治疗发展的潜力方向。

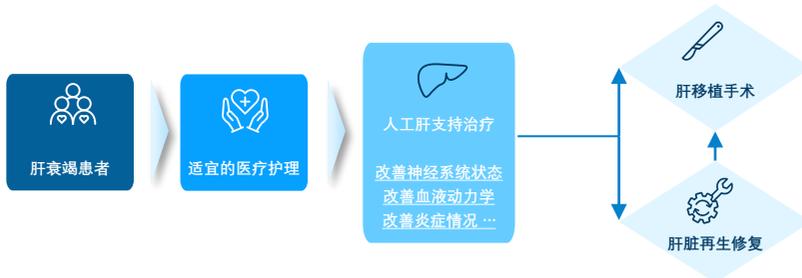
图 6：人工肝系统的分型

	 功能	 主要技术	 主要系统
<b>非生物型 (NBAL)</b>	利用物理化学的原理，应用吸附、透析、滤过、置换等方法清除血液中的毒性代谢产物	血浆置换、血浆灌流、血液滤过和血液透析等血液净化技术	李氏非生物型人工肝系统 (Li-NBAL)、MARS、CAPS系统和普罗米修斯系统等
<b>生物型 (BAL)</b>	以体外培养的肝细胞为基础构建体外生物反应装置，具有肝特异性解毒、生物合成及转化的功能	大规模体外细胞培养技术；生物反应器	ELAD系统、HepaAssis2、李氏生物型人工肝系统、BLSS系统、RFB系统等
<b>混合型 (HAL)</b>	兼具非生物型和生物型人工肝的代谢功能	兼具非生物型和生物型人工肝相关技术	李氏混合型生物型人工肝 (Li-HAL系统)、MELS系统、HepatAssist系统、AMC系统等

## ■ 人工肝的应用目的

促进肝细胞有效再生被视为提高肝衰竭存活率的治疗目的之一，对于具有可逆性肝损伤的肝衰竭患者，通过使用ALSS，为其肝细胞的再生创造条件和时间，肝功能将有望恢复，从而避免肝移植；ALSS可起到“桥梁作用”，肝衰竭患者可通过ALSS治疗，改善患者的内环境，为肝移植创造条件或协助治疗肝移植后的最初无功能状态。此外，ALSS可作为辅助措施进行肝极量切除术，或可作为肝脏特殊或应激情况下的辅助治疗手段。

图 7：ALF和ACLF患者使用人工肝支持系统的目标



资料来源：人工肝血液净化技术临床应用专家共识（2022年版），公开信息，沙利文分析

# 人工肝支持系统的发展历程

21 世纪开始，非生物型人工肝得到快速推广，其技术趋于成熟，生物型人工肝逐渐展现良好的临床应用前景

## ■ 发展历程

1950s-

**人工肝研究探索阶段：早期的人工肝装置主要尝试开发代偿肝脏的解毒功能，同时应用生物材料的装置开始出现**

- Schechter 等报道了用离子交换树脂Dowex50-X8直接血液灌流来治疗肝性脑病
- Kimoto发明了具有复杂功能的混合型人工肝脏，将并联的交叉血透器与狗的肝循环相连，并配有用于吸附氨和纠正酸碱平衡的离子交换树脂，使升高的血氨和胆红素降低
- Yatzidis研制出了血液活性炭灌流技术
- Nose提出将犬肝脏的制备产物置于生物反应器，透过凝胶型的半透膜进行灌流，维持血糖浓度、清除多余的乳酸和氨

1970s-

**血液净化技术推动了非生物型人工肝的发展：随着膜技术的发展，传统的血液透析、血液滤过、血液灌流得到改善**

- Opolon 等发现聚丙烯腈膜血液透析对动物意识的恢复、脑电图的改善和脑神经递质的纠正有着良好的效果
- 张明瑞用微囊膜的活性炭灌流能防止白细胞与血小板的破坏及活性炭颗粒的释放，推动了活性炭血液灌流的临床使用

1980s-

**非生物型人工肝的研究持续深入，生物型人工肝的研究兴起：血液净化装置取得较大进展；肝细胞分离和培养技术升级**

- 新兴技术如血液透析吸附、血液透析滤过、血浆置换的出现提升血液净化的效率，并被应用于非生物型人工肝系统中
- 新一代生物型人工肝出现，肝细胞被放置或培养于生物反应器中，当血液或血浆流过反应器时，通过半透膜或直接接触的方式与肝细胞进行物质交换，肝细胞发挥解毒、合成、生物转换等功能，从而达到支持作用。后续研究围绕着肝细胞的长期培养、功能维持、生物反应器的设计、肝细胞的冻存复苏等

2000s-

**非生物型人工肝技术已趋于成熟，新型生物型和混合型人工肝装置不断推出：细胞源和生物反应器上研发进展显著**

- 生物型人工肝方面，猪肝细胞、肿瘤源性肝细胞系、永生化肝细胞株、肝干细胞、转分化干细胞等先后被用作细胞源；中空纤维型生物反应器、平板单层生物反应器、包裹流化床式生物反应器等装置被发明；反应器中增加了供氧、温度控制等，以提高肝细胞的活性。纳米、微流控等技术被引入到反应器的设计当中，其性能被不断地改进与优化

# 非生物型人工肝技术介绍

借助一系列体外装置，利用超滤、吸附、渗透、弥散、滤过等原理，继而衍生多种治疗技术

## ■ 非生物型人工肝常用治疗模式

非生物型人工肝是目前临床应用最为广泛的人工肝治疗模式，由血液净化发展而来，包括血浆置换、血液/血浆灌流、白蛋白透析，以及与血液透析和血液滤过等复合的血液净化方式。主要开展的血液净化技术路线如下：

### ➤ 不含外源血浆补充的模式

血液滤过 (HF)  
血液透析 (HD)  
血液透析滤过 (HDF)

- HF将全血经通路引出体外，流经体外循环回路中的血滤器，利用膜两侧液体的压力差作为跨膜压，以超滤的方式清除毒素，同时补充电解质溶液。HD将全血流经体外的透析器，血液中的代谢产物通过半透膜弥散到透析液中，电解质等也弥散至血液中。HDF是利用血液滤过器进行滤过和补充置换液的同时进行血液透析。



#### 注意事项

- 适用于合并水/电解质/酸碱平衡紊乱、肾功能不全、脑水肿、肝性脑病、SIRS患者。



#### 优势

- 清除中、小分子物质效率较高，能快速纠正容量过负荷，准确地进行电解质及酸碱失衡的调节。



#### 缺点

- 对大分子毒素、蛋白结合毒素等清除效率低，治疗肝衰竭时最好与其他人工肝模式联用。治疗在单位时间内容量或电解质浓度变化较大，易引起低血压、失衡综合征等。

配对血浆滤过吸附 (CPFA)

- CPFA可以视为血浆吸附与HF/HD的串联，也称为连续性血浆滤过吸附，是指全血引出体外，先经过血浆分离器分离出血浆，血浆经吸附器吸附后与血细胞混合，再经HF或HD后回输至体内的血液净化过程。



#### 注意事项

- 根据患者具体情况选择不同的吸附器。



#### 优势

- CPFA将血浆吸附治疗和HF/HD有机地结合在一起，可以同步清除蛋白结合毒素和水溶性毒素，具有广谱、连续清除血液中的致病溶质，并同时调整水电解质、酸碱平衡及维持内环境稳定的优点。



#### 缺点

- CPFA对设备要求高，操作复杂，治疗费用较高；如果运用不当，可能带来并发症。因此，应严格掌握CPFA的适应证。

# 非生物型人工肝技术介绍

## 血液灌流 (HP) 血浆灌流 (PP)

- HP/PP是在体外循环条件下，血液或血浆流经灌流器，与活性炭或树脂等充分接触，通过吸附原理对血液中内源性或外源性毒素进行清除。HP是使全血直接流经灌流器，PP先将血浆从全血中分离出来再经过灌流器，对血浆中的各种毒素进行吸附后，血浆与血液有形成分汇合返回体内。



### 注意事项

- 肝衰竭患者不推荐行HP，可行PP；HP 适用于各种中毒的治疗。



### 优势

- 吸附范围广，对中、大分子物质及蛋白结合物质清除率较高，不依赖血浆。PP可避免对血细胞等有形成分的破坏。特异性胆红素吸附可以特异性地吸附胆红素和少量胆汁酸。



### 缺点

- 无法补充血浆成分，无法调节水、电解质、酸碱平衡，会丢失部分白蛋白和凝血因子，HP容易破坏血液有形成分。

## 双重血浆分子吸附系统 (DPMAS)

- 将血液在体外经过血浆分离器，分离出来的血浆依次经过阴离子树脂血浆胆红素吸附柱和中性大孔树脂吸附柱，血浆中的胆红素等毒素被吸附一部分后，与血细胞等有形成分汇合回到人体。血浆经过两个吸附柱的联合吸附，能增加对炎性介质、胆红素等毒素的清除能力。



### 注意事项

- 凝血功能差的患者建议与含外源性血浆补充的模式联合应用。



### 优势

- 可迅速清除胆红素、炎性介质等，不需要外源性血浆，必要时可换用一套新的吸附柱行连续加强治疗。



### 缺点

- 无法补充凝血因子，必要时可与含外源性血浆补充的模式联合应用；对白蛋白和凝血因子也有一定的吸附作用，治疗后必要时应给予相应补充；体外循环容积较大，治疗初始时段易发生低血压。

# 非生物型人工肝技术介绍

## 含外源血浆补充的模式

### 血浆置换 (PE) 选择性血浆 (SPE)

- 利用离心法或膜分离法分离血浆和细胞成分，以新鲜血浆置换患者血浆以达到去除内毒素、净化血液的目的；如使用血浆成分分离器，其膜孔径及蛋白筛选系数低于血浆分离器，就可进行SPE，将更多保留患者血浆内的中、大分子物质，如凝血因子、球蛋白等。



#### 注意事项

- 有明显肝性脑病者不建议单独行PE/SPE模式，可与其他模式联合应用。



#### 优势

- 操作简单、可广谱快速高效清除毒素、补充新鲜冰冻血浆成分、治疗时间较短、患者耐受性好等。



#### 缺点

- 受血浆来源限制、水溶性毒素清除差、可能加重肝性脑病、存在血浆过敏可能、血制品相关感染风险、治疗后可发生水钠潴留等。离心式PE分离的血浆中可能混有细胞成分、操作相对较复杂等。

### 血浆透析滤过 (PDF)

- 是选择性血浆滤过与透析的一体化杂合，使用蛋白筛选系数介于血浆分离器与血液滤过器之间的血浆成分分离器，同时完成血浆滤过与透析治疗。将部分含蛋白结合毒素的血浆滤出膜外，通过弥散、对流清除部分水溶性毒素，同时将新鲜冰冻血浆、白蛋白溶液等补充入体内。



#### 注意事项

- 根据患者具体情况选择不同规格的血浆成分分离器。



#### 优势

- 可同时清除蛋白结合毒素和水溶性毒素，补充体内缺乏的凝血因子、生物活性物质，维持电解质及酸碱平衡，治疗后血液中毒素的反弹相对少，避免可能出现的失衡综合征、组织水肿等并发症。



#### 缺点

- 受血浆来源限制，存在血浆过敏、血制品相关感染风险，治疗时间相对较长，对抗凝要求高等。

### 双重滤过血浆置换 (DFPP)

- 使用膜型血浆分离器分离出血浆，然后血浆流经血浆成分分离器，血浆中大于血浆成分分离器膜孔径的分子无法通过膜孔而被拦截，作为废液被丢弃；血浆中的小分子可以通过膜孔汇入静脉端血流而回到体内。此模式可以清除血浆中分子量较大的致病物质。



#### 注意事项

- 根据患者具体情况选择不同的置换液，设置合适的弃浆泵与分浆泵速度比值。



#### 优势

- 选择性清除血浆中的大分子致病物质，减少白蛋白的丢失及对新鲜冰冻血浆的需求量，降低交叉感染和过敏反应的发生率。



#### 缺点

- 丢失一部分凝血因子，操作相对复杂。

# 非生物型人工肝的组合应用

单一模式功能简单、疗效有限，组合模式在临床实际开展中往往更能满足患者多维度的治疗需求

## ■ 非生物型人工肝常用治疗模式

人工肝模式的选择需要基于患者的病因、病情、病期以及实际设备情况、血浆储备情况、家属意愿、经济情况等多方面综合因素进行个性化治疗。随着血液净化技术的进展，人工肝治疗模式也逐渐从最初的一方法治疗发展为不同方法的组合治疗方式，组合型非生物人工肝利用各自的优势进行功能互补，突破了传统治疗的限制，更好地满足了临床需求。目前国内以PE为基础的NBAL组合模式最常见，例如：PE联合HF、PD，PE联合DPMAS等。

### 组合模式案例一：DPMAS+PE

**优点：**DPMAS能特异性吸附胆红素、清除炎症因子及其他毒素，且又不丢失自体血浆，同时联合PE可补充凝血因子及白蛋白，缓解血浆资源短缺问题。与单独应用DPMAS或PE相比，可增加对胆红素等毒素的清除力度，取得更好的治疗效果。

**缺点：**无法改善肾功能。以血浆为置换液行PE时可能会加重肝性脑病等。

### 组合模式案例二：HDF+PE

**优点：**PE能清除血浆内的大分子量毒素，但对血氨、肌酐等中、小分子量的毒素清除能力较弱；HDF恰好弥补了这一不足，PE联合HDF能够清除各种分子量的毒素，有效纠正水、电解质平衡紊乱，改善肾功能不全与肝性脑病，维持内环境的稳定。

**缺点：**PE对血浆需求量较大，血浆资源紧张时此模式开展受限，可考虑行SPE等。

### 组合模式案例三：HDF+DPMAS

**优点：**此组合模式在血浆资源紧张时也能开展，且可减少外源性血浆制品导致的过敏及感染风险；对胆红素、炎性介质、内毒素、中小分子水溶性毒素清除能力强，在改善患者黄疸症状的同时，可延缓SIRS及MODS的发生，为肝功能恢复创造有利条件。

**缺点：**DPMAS对白蛋白及凝血因子等有益物质有吸附、消耗作用，此组合模式本身无法补充凝血因子。

### 组合模式案例四：PDF+PP

**优点：**PDF能清除大、中、小分子毒素，并能补充凝血因子；治疗时间较长，增强了毒素的清除效果，更有利于维持血流动力学和内环境稳定。PDF联合PP可以更加有效地清除胆红素及其他大分子毒素。

**缺点：**重症肝病患者凝血功能差，此组合模式治疗时间长，应给予合理的抗凝治疗及监测，保证治疗的顺利进行及降低患者出血风险等。

### 组合模式案例五：PE+PP+HDF

**优点：**此组合模式可有效弥补单个模式的缺点，对大、中、小分子毒素均具有很好的清除能力，能调节水、电解质、酸碱平衡紊乱，同时可以补充凝血因子。

**缺点：**PE对血浆需求量较大，血浆资源紧张时此模式开展受限，可考虑行SPE。体外循环管路复杂，治疗时间长，应给予合理的抗凝方案及监测，保证治疗的顺利进行，同时降低患者出血风险。

资料来源：人工肝血液净化技术临床应用专家共识（2022年版），沙利文分析

# 代表性非生物型人工肝系统——MARS、Li-NBAL

目前临床流行的人工肝支持系统中，欧美以MARS系统为代表，国内以李兰娟院士团队发明的Li-NBAL为代表

## ■ 分子吸附再循环系统 (MARS)

### 应用情况

- 自1999年MARS在欧洲进入临床，至2015年已逾4,500例急性慢性肝病患者接受过MARS人工肝治疗，是欧美国家应用最广泛的非生物型人工肝之一，在我国一线城市的三甲医院中也较为流行应用。

### 参数设置

- 血流、白蛋白透析液速度80~120 mL/min，透析液流速150~250 mL/min，治疗时长多设为6~8 h；白蛋白透析液为10%~20%的人血白蛋白溶液，约600mL。

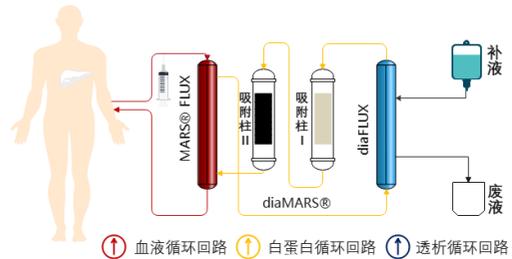
### 系统原理

**血液循环回路：**血液流经模拟肝细胞膜的MARS FLUX透析膜，大分子毒素与透析膜结合转运到膜外逆流的白蛋白透析液中，净化后的血液回流入体内。

**透析液循环回路：**携带毒素的白蛋白透析液到达dia FLUX低通量透析与透析液交换，将清除水溶性小分子物质。

**白蛋白循环回路：**白蛋白透析液依次通过活性炭吸附柱和阴离子交换树脂吸附柱，与白蛋白结合的毒素解离并释放出白蛋白，毒素被吸附后白蛋白得以循环使用。

图 8：MARS系统示意图



## ■ 李氏非生物型人工肝 (Li-NBAL)

### 应用情况

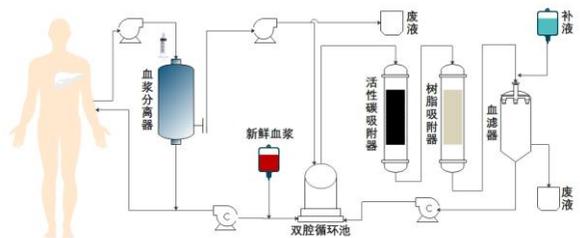
- 目前Li-NBAL系统已在全国范围内推广，应用于超过30个省市的300余家医疗单位，迄今为止，Li-NBAL治疗肝衰竭已开展逾15万余例。

### 系统原理

**治理模式集成化：**Li-NBAL系统将血浆置换、血浆灌流、血液滤过等多种净化方式模块化集成，实现治疗模块的组合，研制了双腔循环池、有机耦联血浆分离、选择性血浆置换、吸附和滤过四个功能单元。

**治疗过程：**首先进行血浆置换，再进行血浆吸附和血浆滤过。对于有肝衰竭倾向和慢急性肝衰竭早期的患者，建议联合低容量血浆置换及血浆吸附滤过；对于慢急性肝衰竭中晚期患者，建议提高血浆置换量，完成血浆置换后序贯进行血浆吸附滤过治疗。

图 9：Li-NBAL系统示意图



资料来源：公开信息，沙利文分析

# 非生物型人工肝的临床应用挑战

非生物型人工肝在肝衰竭救治中发挥积极作用，在临床应用上仍存在许多难点亟待解决



## 挑战 1：血浆供应

血浆在临床上具有较强的刚性需求，而目前我国医疗卫生长期面临着血浆短缺的困境。非生物型人工肝以血浆置换（PE）应用最为广泛，然而血浆置换所需血浆量较大，单次PE治疗需要2,500-3,000ml的血浆作为置换液，在血浆难以及时供应的情况下将延误后续治疗。同时，随着现代医学的发展以及新兴医疗技术不断出现，临床使用量的增长进一步带动了临床用血量的攀升。目前，相比巨大的需求，我国血浆采集量的情况并未有显著缓解。



## 挑战 2：治疗模式

非生物型人工肝治疗模式众多，基于不同的治疗原理，每种治疗方法具有各自的使用特点，例如其毒素的清除效果、反弹率、对治疗机器的要求等，因此在操作的注意事项上也存在差异。临床上需要根据患者的个体情况合理选择，采用规范的人工肝优化方案，临床医生需要熟知各种血液净化技术的原理，具备实际操作经验，在提高治疗的效果的同时减少不良反应和并发症的发生，合理控制治疗费用。



## 挑战 3：治疗时机

肝衰竭的病因、肝衰竭分期、患者疾病的等综合情况决定了治疗介入的合理时机，临床上需要基于各项详尽的检测指标来判断患者状况，通过这些指标的反弹情况来评定临床的即刻疗效并维持状况以有效决定随后的治疗时机，将有助于合理利用血浆、白蛋白等紧缺资源，并取得良好的治疗效果。

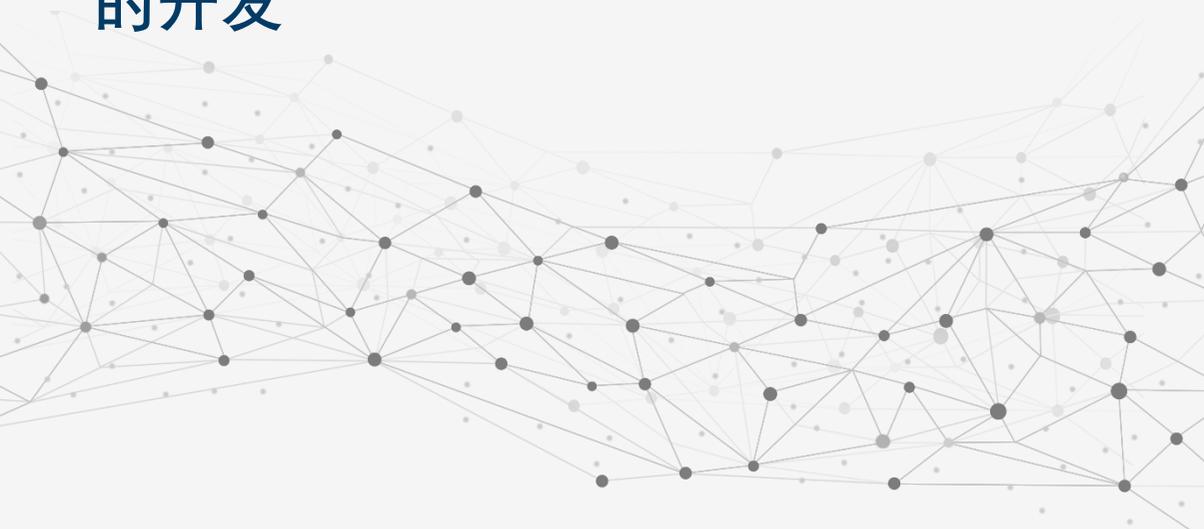


## 挑战 4：临床疗效

人体的肝脏功能精密且复杂，非生物型人工肝以清除患者血液中的毒性物质为主，然而不能完全替代肝脏的生理功能如代谢、分泌与合成功能，难以从根本上逆转肝脏的病理损害。从目前已有的临床数据来看，非生物型人工肝可以有效降低肝衰竭患者的各项生化指标，如血清学指标以及改善肝性脑病等并发症，但疗效有限，对其是否能够提升生存率仍存在争议。

# 第三章

## 生物型人工肝 的开发



# 生物型人工肝的概述

生物型人工肝为肝衰竭治疗提供了全新的解决方案，肝细胞源和生物反应器是生物人工肝的两大核心要素

## ■ 生物型人工肝的应用优势

对比传统的物理人工肝，生物人工肝具有显著优势，其研发原理和临床应用都展示出良好的临床潜力，能解决肝衰竭治疗中的诸多痛点。首先，生物型人工肝的性能更接近人体自身的肝功能，体外肝细胞合成有益蛋白如白蛋白、凝血因子等，能及时补充给患者，而患者体内的血浆有毒物质等可以被体外肝细胞所代谢，从而起到缓解患者的肝脏压力、维持内环境稳态的作用。同时，生物型人工肝不需要外源输入血浆与白蛋白，将降低对于血液制品的依赖。此外，生物型人工肝能有效促进肝再生、恢复肝功能，使患者无需面对肝移植手术匮乏等困境，也为计划肝移植的患者预留更多等待机会。

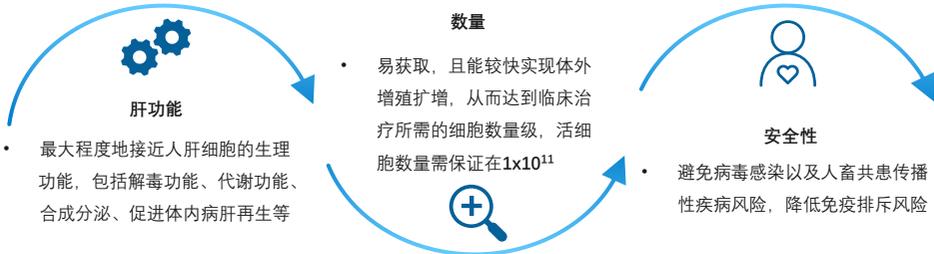
## ■ 生物型人工肝的核心要素

生物人工肝支持系统主要包括功能肝细胞、生物反应器和辅助体外循环装置，将培养的肝细胞放置或培养于体外生物反应器中，通过体外循环装置将患者血液或血浆流经反应器，再通过半透膜或直接接触的方式与培养的肝细胞进行物质交换。其中，肝细胞源和生物反应器是使其功能发挥的核心元件。



### 核心元件一：肝细胞源

生物人工肝救治肝衰竭患者的关键在于肝细胞源，生物人工肝种源细胞的肝功能差异决定其BAL系统的功能发挥的潜力。作为BAL的核心材料，理想的肝细胞源需要满足优异肝功能、足够的肝细胞数量与安全性三方面的要求：



### 核心元件二：生物反应器

生物反应器的基本作用是包裹并固定细胞，为肝衰竭病人血液、血浆与肝细胞的物质交换提供场所，为体外肝细胞培养提供适宜的微环境，并形成有效的免疫阻隔。生物反应器的性能直接关系到人工肝支持系统的治疗效果和安全性，理想的反应器需要具备合理的设计和高生物相容性的材料以保证肝细胞源功能发挥和患者治疗的安全性，大致需具备以下四方面的要求：



- 1 反应器空间合理，减少血容量，降低治疗风险
- 2 能够高效维持肝细胞与血浆和代谢物的交换
- 3 结构合理，能够均匀地支撑肝细胞的附着
- 4 形成有效免疫阻隔，保证治疗的安全性

# 发展要素 —— 肝细胞源

科学界正致力于开发可应用于人工肝的肝细胞源，相应研究正在不断深入探索

## ■ 肝细胞源的类型



### 动物源性肝细胞

动物源性细胞以猪肝细胞常见，目前猪肝细胞被采用于大多数基础和临床研究中。浙江大学医学院李兰娟院士团队采用猪肝细胞的生物人工肝系统进行了小型猪肝衰竭的治疗实验，延长了肝衰竭猪的存活时间<sup>5</sup>。猪肝细胞的大小与结构接近人类肝细胞，猪肝细胞与人原代肝细胞的代谢能力相近，具有与人肝细胞相似的生物功能和免疫原性，同时，猪肝细胞容易获得、成本低，可以满足BAL系统的应用需求。然而，猪肝细胞表型稳定性不足，只能短期应用；且异源物种肝细胞的采用存在免疫反应，可能引起异种蛋白反应；此外，猪肝细胞携带的内源性逆转录病毒具有疾病传播的潜在风险，无法保证其生物安全性，欧洲等地已经禁止了采用猪肝细胞的生物人工肝系统。



### 原代人肝细胞

人原代肝细胞从新鲜的肝脏组织中分离获得，有着较好的功能有药物代谢、蛋白合成功能，被认为是BALs的理想细胞来源。然而，人原代肝细胞难以达到治疗所需的数量，一是其来源困难，受限于供体器官的短缺，二是其在体内可以实现快速增殖，但是在体外环境下，对于原代人肝细胞增殖机制的研究证据不足，因此限制了其应用于BALs。此外，在长期体外培养中人原代肝细胞容易失去其原有的生物学功能。近年来，将原代人肝细胞作为生物人工肝种源细胞的系统，如柏林夏洛特医学中心的MELS系统、加利福尼亚洛杉矶医疗中心的HepatAssist系统均已停止了研发。



### 肿瘤源性肝细胞

肿瘤源性肝细胞来源广泛，常用的肿瘤源性肝细胞株包括HepG2、C3A以及HepaRG等<sup>6</sup>。其增殖能力强，具有在体外无限增殖的优势，可以满足功能肝细胞的数量要求。但同时也会导致细胞肝功能损失，在解毒和代谢能力方面较弱，且应用肿瘤源性肝细胞在临床治疗过程中存在潜在的致癌性。因此，应用肿瘤源性肝细胞在BALs中需要加强其生物学功能并解决安全性问题，避免在临床治疗过程中造成病人致癌隐患。



### 干细胞衍生肝细胞

从人诱导多能干细胞（hiPSCs）衍生的肝细胞功能强大，表现出与原代肝细胞相似的肝特异性功能。hiPSCs规避了伦理和政策问题，成为了生成功能性肝细胞的研究热点。有研究小组采用了一种有效的两步扩增培养系统，从hiPSCs中衍生出大量功能性肝球状体。将肝球状体组装成多层BAL装置，成功拯救了ALF猪<sup>7</sup>。然而，肝细胞来源的肝样细胞往往存在分化效率低、诱导过程复杂等问题，且hiPSC分化方案和培养方案费用高昂、时间周期冗长，此外，hiPSCs衍生的肝细胞是否可以在BAL装置中长期维持其肝功能尚未研究充分，并且需要解决在治疗过程中细胞活力和功能可能丧失的问题<sup>8</sup>。

资料来源：文献资料，沙利文分析

# 发展要素 —— 肝细胞源



## 转分化肝细胞

直接转分化是指将某一种成体终末分化细胞特定地转化为其他种类的终末分化细胞，功能性肝细胞也可以通过直接转分化产生。惠利健团队与Atsushi Suzuki小组首次报道了小鼠成纤维细胞转化成肝细胞，该方法不需要进行复杂的hiPSC分化过程，加速肝细胞的产生。2011年，惠利健团队通过转导Gata4、Hnf1α和Foxa3并使p19Arf失活，直接从小鼠尾尖纤维母细胞诱导出功能性肝细胞样细胞<sup>9</sup>。2014年，该团队通过慢病毒表达FOXA3、HNF1A和HNF4A，成功将人成纤维细胞转分化为肝实质细胞（即hiHep细胞）<sup>10</sup>。通过基因编辑的方法，是一种加速肝分化的手段，但由于细胞肝系分化的基础研究不足，造成基因编辑细胞的不确定性。Morris等在2014年发表的文章中指出，iHeps细胞并非肝细胞，而是iEPs细胞，即诱导的内胚层祖细胞，且iHeps细胞高表达肠上皮细胞特征基因Cdx2等<sup>11</sup>。



## 永生化肝细胞

采用永生化技术建立永生化肝细胞是解决细胞来源的重要途径之一，细胞永生化的基本原理是将SV40 T、hTERT等永生化基因引入原代细胞，或者通过表达端粒逆转录酶，将癌化相关的基因导入人正常肝细胞，使正常肝细胞变成肿瘤细胞株，从而获得体外增殖能力，开发出永生化肝细胞。南方医科大学的高毅教授团队通过Tet-on基因编辑系统将猴肾细胞病毒SV40 T转染到正常的人肝细胞，建立了永生化肝细胞系HepGL，将其作为种源细胞<sup>12</sup>。永生化肝细胞系保留了部分正常肝细胞的功能，如尿素生成与氨清除能力。但永生化细胞表型、核型往往不稳定，其体外增殖代数受限，细胞肝功能不稳定，并且肿瘤基因可能会残留，在临床应用时需保证永生化肝细胞的生物安全性<sup>13</sup>。

图 10：不同来源的肝细胞比较 <sup>14</sup>

类型	肝功能	增殖能力	可及性	成本	安全风险
动物源肝细胞	●	●	●	●	●
肝癌细胞	●	●	●	●	●
永生化细胞	○	●	●	●	●
原代肝细胞	●	○	○	●	○
干细胞	●	○	●	●	●
转分化细胞	●	●	●	●	○

备注：● 高/好      ○ 低/差

资料来源：文献资料，沙利文分析

# 发展要素 —— 生物反应器的构建

目前生物反应器主要有四种：中空纤维型、灌注床/支架型、平板型、微囊悬型<sup>15</sup>

## 1 中空纤维反应器

图 11：中空纤维反应器的示意图

机制	肝细胞在中空纤维外表面生长，血液在内腔中流动，与细胞通过中空纤维膜进行双向物质传递
优点	较大的表面积与体积比，具有免疫阻隔的作用，受剪切作用较小
缺点	肝细胞在反应器内分布不均，中空纤维膜造成物质交换程度较低

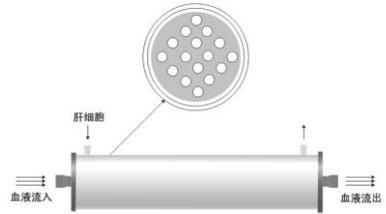
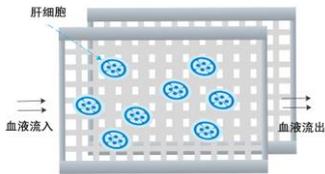


图 12：平板型反应器的示意图

## 2 平板型生物反应器



机制	反应器将肝细胞平铺在单层/多层平板上培养
优点	细胞分布均匀，与体内相近的微环境；减少流体力学剪切力对细胞的损害
缺点	表面积与体积之比较小，存在较大的死腔，剪切力大

## 3 灌注/支架式反应器

图 13：灌注式反应器的示意图

机制	将肝细胞种植在生物反应器上，反应器提供固相载体使肝细胞黏附固定，肝细胞黏附并生长于孔隙中
优点	使血浆与细胞直接接触，增加了物质的转运；三维支架也促进肝细胞三维结构的形成，提高细胞培养密度
缺点	剪切力大，灌注不均，过滤器易堵塞

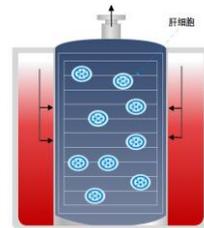
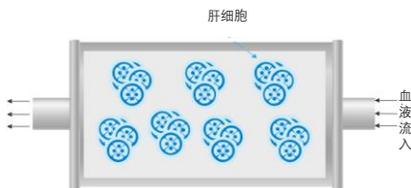


图 14：微囊悬液式反应器的示意图

## 4 微囊悬液式反应器



机制	将肝细胞用一种半透膜材料包裹，制成多孔微囊，然后进行灌注培养
优点	细胞在相同的微环境，有大量细胞培养的空间，具有免疫阻隔作用
缺点	微囊随时间延长会降解，细胞将承受剪切力作用，微囊包裹限制了肝细胞的物质交换能力

资料来源：公开信息，沙利文分析

# 生物型人工肝在研项目

生物型人工肝的产品多数处于研发阶段，已有前序企业拉开产业化帷幕

## ■ 在研的BAL产品

在生物人工肝领域，目前全球范围技术都处于研发阶段，尚未有相关的产品上市，中国研发机构或企业开展的BAL项目数量较多。从生物反应器的应用类型上来看，中空纤维型生物反应器具备良好的免疫阻隔作用和物质传输，是目前应用最广泛的生物反应器。从细胞来源的种类来看，国内在研的系统多数采用人源肝细胞，而海外项目多数采用猪肝细胞或肝癌细胞。

图 15：国外代表性的在研生物人工肝系统

人工肝名称	人工肝类型	细胞来源	反应器类型	机构名称
ELAD	非生物型及生物型	C3A肝癌细胞系	中空纤维型	Vital Therapies
HepatAssist	生物型	猪源肝细胞	中空纤维型	Circe Biomedical
AMC-BAL	生物型	猪源肝细胞	中空纤维型	阿姆斯特丹大学医学中心
BLSS	生物型	猪源肝细胞	中空纤维型	匹兹堡大学
MELS	非生物型及生物型	人源肝细胞/猪源肝细胞	中空纤维型	柏林洪堡大学

图 16：国内代表性的在研生物人工肝系统

人工肝名称	细胞来源	反应器类型	人工肝机	机构名称	项目进展
HepAssis2	人源胎肝细胞 HL2	中空纤维型	一代机采购市售设备，正在开发二代人工肝机	武汉全干医疗科技有限公司	已完成医疗技术备案，正在市场准入
HepaCure	转分化细胞 hiHep	多层平板型	采购市售设备	上海微知卓生物科技有限公司	已取得IND批件
BAL based on IHH	永生化细胞 IHH	微囊悬液式	采购市售设备	苏州瑞徕生物科技有限公司	临床试验进行中
ZHJ-series	永生化细胞 HepGL	灌流式	自研临床型样机	广州乾晖生物科技有限公司	临床前研究阶段
Aliver (Ali-BAL)	转分化细胞 HepLPCs	气液交互式	采购市售设备	上海赛立维生物科技有限公司	临床前研究阶段
ELAD (引进)	肝癌细胞C3A	中空纤维式	从Vital Therapies引进设备	山东壹瑞特生物科技有限公司	尚未开始临床试验

资料来源：公开信息，沙利文分析

# 代表性生物型人工肝产品 —— ELAD®系统

ELAD®系统提供了潜在的治疗方法，是全球率先完成临床III期的生物型人工肝产品

## ■ ELAD (Extracorporeal Liver Assist System)

体外肝辅助装置ELAD使用4个装载C3A肝细胞的中空纤维反应器，使用之前，每个反应器里装载少量的肝细胞，经过2周的培养，肝细胞增殖至约400克，通过静脉-静脉血滤机分离出血浆（30-60ml/L），血浆循环流入反应器的内腔，确保C3A细胞不会回输至患者体内，血浆通过与中空纤维外表面的C3A细胞进行物质交换，去除患者体内的有毒物质。

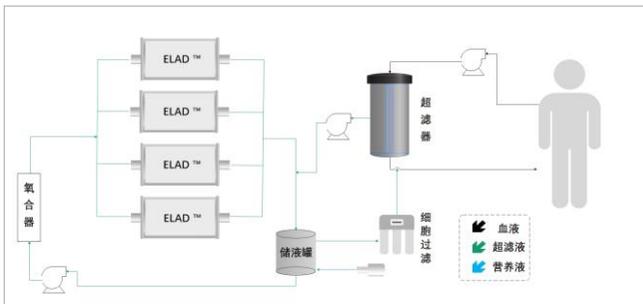
**肝细胞源：** C3A肝癌细胞系

**生物反应器：** 4个中空纤维式反应器

**灌装细胞量：** 440克（约  $10^{11}$  个细胞）

**治疗时间：** 每次连续3-5天

图 17：ELAD人工肝支持系统示意图



## ■ 核心技术：C3A细胞系



- C3A细胞株是从肝细胞瘤分离获得的类似但分化程度较好的肝细胞株，能产生多种生命必需因子。

### 1 生理支持

- 白蛋白、转铁蛋白、甲胎蛋白、脂肪酸结合蛋白 (FABP)、促红细胞生成素

### 2 减少炎症

- 白细胞介素-1受体拮抗剂、 $\alpha$ -1抗胰蛋白酶、c3补体、凝溶胶蛋白、白细胞介素-8

### 3 代谢支持

- 减少循环胆红素、增几个或次级结合胆汁酸、供应或消耗能量、通过细胞色素P-450活性解毒

### 4 促进细胞存活

- 双向调节因子、血管内皮生长因子、胎盘生长因子、生长/分化因子15 (GDP-15)

## ■ 临床数据

美国Vital therapies公司的ELAD®是目前开展临床病例最多的生物人工肝系统，1999年至2018年期间累计开展了11起临床试验，总入组患者数约600人，积累了大量临床数据和研究成果。回顾其既往的临床探索，ELAD®系统在全球的多个试验点开展了3起临床III期试验，分别是2006-2007年于中国、2013-2015年于美国、欧盟和澳大利亚以及2016-2018年于美国与欧盟。

资料来源：公开信息，沙利文分析

# 代表性生物型人工肝产品 —— ELAD®系统

ELAD®系统于中国完成III期试验，临床结论认为其具备良好功能，系统运行稳定且总体安全性较好

## □ 关键临床III期试验：VTIC-301<sup>16</sup>

VTIC-301是一项开放标签、随机（ELAD+标准护理和单独护理）对照、多中心研究，旨在研究体外肝脏支持系统ELAD治疗肝功能不全及衰竭的有效性和安全性。



- 总入组数：**69**例入组，中期分析**49**例，分配ELAD和对照组治疗数分别为32和17例。
- 适应症：慢加急性肝衰竭ACLF



- 两组内科治疗基本相同，对照组只进行血浆置换和血液滤过治ELAD组；ELAD组进行血浆置换和血液滤过治疗后接入ELAD治疗，治疗时间48~72小时，最长达120小时。
- 以血浆置换前的指标作为基线，在治疗前后和治疗过程中检测肝功能、凝血功能以及各器官的系统功能，并随访84天。



2个中心：



试验结果显示研究达到了疗效终点要求

图 18：VTIC-301试验的生存率示意图

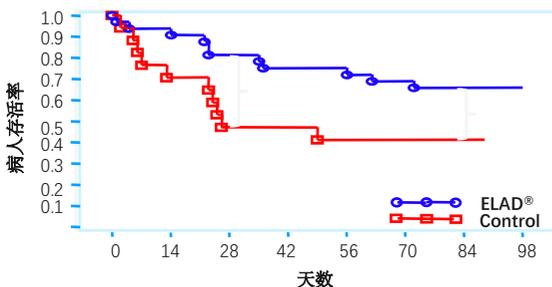


图 19：各时间点的胆红素中位数数据

ELAD组 (mg/dL)	治疗组基线	治疗结束	第14天	第28天
		22.7	10.88	19.42
对照组 (mg/dL)	治疗组基线	治疗结束	第14天	第28天
		26.65	20.99	28.61

- 基于 ITT 统计法进行生存率分析，ELAD 组的总体无肝移植生存期数据显著改善。

28天无肝移植生存率	
ELAD治疗组 (81%)	对照组 (47%)
84天无肝移植生存率	
ELAD治疗组 (66%)	对照组 (41%)

- ELAD生物人工肝具有显著的清除胆红素的作用：

组内比较的结果显示ELAD治疗结束时比血浆置换前胆红素下降11.31mg/dL。

资料来源：公开信息，沙利文分析

# 代表性生物型人工肝产品 —— ELAD®系统

后续全球多中心的大规模III期临床试验结果不尽如人意，未能显著延长患者的生存期

## □ 关键临床III期试验：VTI-208<sup>17</sup>

VTI-208是一项开放标签、随机、多中心、对照研究，主要旨在探究 ELAD 系统对于酒精诱发的肝病 (AILD) 和严重酒精性肝炎 (sAH) 受试者在总生存期 (OS) 方面的安全性和有效性，次要目的是评估研究第28天和第91天的幸存者比例。

- 入组情况**
  - 总入组数：**203**例入组，分配ELAD和对照组治疗数分别为96和107例
  - 适应症：慢加急性肝衰竭ACLF (AILD、sAH)
- 试验设计**
  - 对照组接受单独的标准护理而ELAD组接受标准护理以及3-5天连续ELAD治疗，并随访12周
- 试验地点**
  -   

### 💡 试验结果

-  该研究表明，其试验结果未达到其一级和二级治疗终点（治疗患者 MELD 分数在 18-35 之间，无年龄上限），总体结果没有显示疗效，宣告失败。
- 亚组分析结果有显著性差异，以下分组显示疗效：年龄<50岁、MELD<30、国际标准化比值INR<=2.5、血肌酐<1.3mg/dL、胆红素>= 16mg/dL

## □ 关键临床III期试验：VTI-308

- VTI-308是一项开放标签、随机、对照、多中心、关键性研究，旨在探究 ELAD 系统对于严重酒精性肝炎 (sAH) 受试者的临床效果。

- 入组情况**
  - 总入组数：**151**例入组，分配ELAD和对照组治疗数分别为78和73例
  - 适应症：重度酒精性肝炎 (ALID/sAH)
- 试验设计**
  - 对照组接受单独的标准护理而ELAD组接受标准护理以及ELAD治疗
- 试验地点**
  -  

### 💡 试验结果

-  **未达到终点观察指标，但 ELAD 治疗后可以提高患者 91 天的生存率即 ELAD组：68.6% vs 对照组 53.6%，P=0.08。**
- 根据其临床数据分析，进行 ELAD 系统治疗的受试者的炎症标志物水平与胆红素水平有显著降低，肝保护因子水平升高。

# 代表性生物型人工肝产品 —— HepAssis2®系统

基于HepAssis2®系统开展了全球第二大、中国第一大规模入组患者数量的临床试验，显示了其优异的疗效

## ■ 全干医科：HepAssis2®

全干医科旗下的HepAssis2®人工肝系统，主要由生物反应器、人工肝机、血液管路、加热器、增氧器、肝素泵、血浆分离器、数据记录等装置组成。

患者的血液先流经血浆分离器进行细胞与血浆分离。带有毒素的血浆经增氧后进入装载HL2细胞的改良后生物反应器，毒素通过扩散作用与反应器中的肝细胞接触并被净化；经过净化的血浆与血细胞重新汇合后回输患者体内，完成治疗循环。

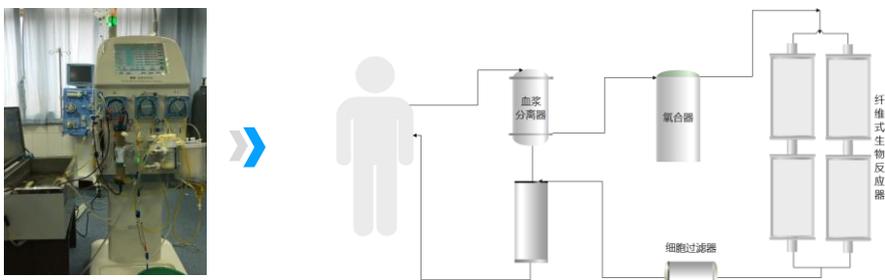
肝细胞源：HL2细胞

生物反应器：4个中空纤维式反应器

灌装细胞量：约  $10^{11}$  个细胞

治疗时间：每次约6-10个小时

图 20: HepAssis2®人工肝支持系统示意图



## ■ HepAssis2®的临床数据

全干医科在武汉大学中南医院肝胆研究院进行了40例59次临床人工肝治疗。BAL治疗组血浆用量显著少于NBAL人工肝治疗组，从生化指标胆红素的降低幅度来看，BAL的清除能力与NBAL相当，在未接受肝移植的患者组中，BAL组的长期存活率显著优于NBAL组。



### 生物人工肝入组及治疗方法

- 治疗频次：20例 33次生物型人工肝治疗
- 治疗方式：没有或少量血浆（600 ml左右）
- 入组诊断：慢加急、亚急性、酒精肝、急性肝衰竭

#### 接受肝移植

- 8例经生物人工肝治疗后成功肝移植

#### 未接受肝移植

- 单次降胆红素平均 35%，反弹慢
- 长期存活率 50%



### 传统人工肝入组及治疗方法

- 治疗频次：20例 26次传统人工肝治疗
- 治疗方式：2,000 ml 血浆置换+胆红素吸附柱
- 入组诊断：慢加急、亚急性、急性肝衰竭

#### 接受肝移植

- 13例人工肝治疗后成功肝移植

#### 未接受肝移植

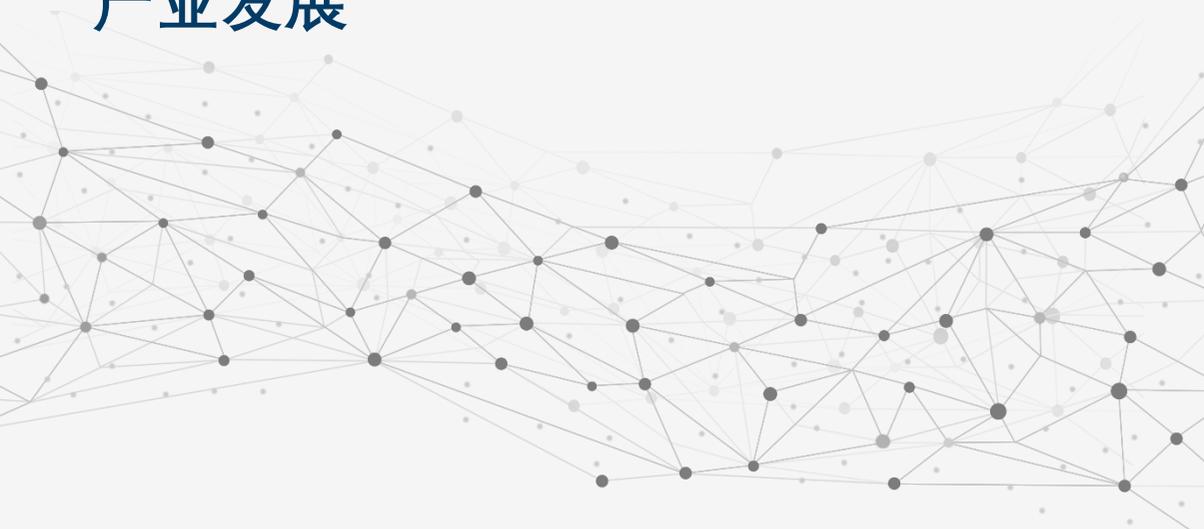
- 单次降胆红素平均 30%，反弹快
- 长期存活率 0%

资料来源：公开信息，沙利文分析

(注：28天生存率两组间差异有统计学意义， $P=0.022$ ；48周天生存率两组间差异有统计学意义， $P=0.022$ )

# 第四章

## 生物型人工肝的 产业发展



# 生物型人工肝的审评审批路径

生物型人工肝目前已构建了“医疗技术”与“药械组合”双通道

## ■ 生物型人工肝的审评审批路径分析

生物型人工肝是一种将器械和细胞治疗相结合的复合装置，同时具备技术和产品的属性。相应的也有两种监管模式并存：一种是作为医疗技术的监管，一种是作为药械组合的监管。



- 全干医科的生物人工肝技术已完成湖北省的新增医疗技术备案
- 项目编号：310905028x



- 微知卓的血浆生物净化柱IND申请获NMPA默示许可
- 受理号：CXSL2200373

### > 以医疗技术申请

相较2009年的版本，2018年施行的新版《医疗技术临床应用管理办法》在管理上进行了诸多创新，优化了医疗技术临床应用管理，为更多的医疗技术提供临床准入的路径。按规定，限制类技术的应用可实施备案管理，研发机构或企业可以联合医院向卫生行政部门申请，完成医疗技术临床备案后在试点医院开展此类医疗技术。

图 21：《医疗技术临床应用管理办法》2009年与2018年版对比

	2009年版	2018年版
风险程度及管理权限	<p>第一类安全性、有效性确切，由医疗机构进行常规管理</p> <p>第二类虽然安全性、有效性确切，但涉及一定伦理问题或风险较高，由省级卫生行政部门根据本辖区情况制定并公布，报卫生部备案</p> <p>第三特殊管理的医疗技术，由卫生类涉及重大伦理问题、高风险、安全性和有效性尚需经规范的临床试验研究验证、需要使用稀缺资源、卫生部规定的其他需要部制定公布</p>	<p>对限制类技术进行重点管理，从行政许可审批转变到备案式管理</p> <p>对禁止临床应用的医疗技术实施负面清单管理，明确规定安全性、有效性确切是医疗技术临床应用的底线标准</p> <p>除了禁止类技术和限制类技术，其他临床应用的医疗技术由医疗机构自我管理</p>
监管重点	对于第二类和第三类医疗技术则由卫生部、省级卫生行政部门负责能力技术审核	将监管重点放在限制类技术的临床应用上
管理方式	审批式管理	备案式管理

资料来源：公开信息，沙利文分析

# 生物型人工肝的审评审批路径

## 以药械组合申请

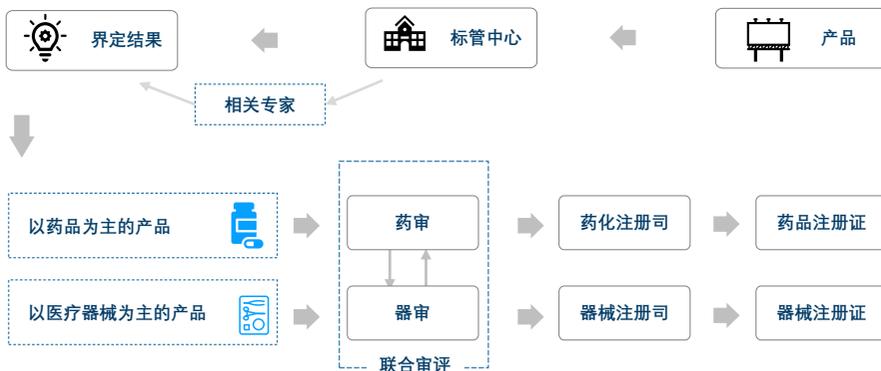
药械组合产品系由药品和医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的医疗产品。药械组合产品的审评审批涉及部门多，产品本身复杂多样，同时药品和器械监管存在差异，导致审评资料要求难以规范、协作和流转机制不畅等问题，国家局通过启动多部门合作开展药械组合产品相关监管政策研究，不断改进和优化药械组合产品的管理。

图 22：药械组合审评审批



## 药械结合的审评流程

申请人可以按照确定的管理属性申报注册，申请人不能确认其管理属性时，应当向标管中心申请药械组合产品属性界定。界定完成后，以药品作用为主的药械组合产品，按照药品有关要求申报注册；以医疗器械作用为主的药械组合产品，按照医疗器械有关要求申报注册，分别执行相应监管类别对原产国上市证明文件的要求。



资料来源：公开信息，沙利文分析

# 生物型人工肝产业化分析

除了自主研发的核心部件外，多数耗材和设备等可通过上游供应商采购完成

## ■ 生物型人工肝的产业链



## ■ 产业化壁垒

临床研究的最终目的是实现产业化，使得生物型人工肝系统可以惠及更多患者，而其在产业发展过程中遇到诸多壁垒因素：

- 临床路径申报及审批程序**
  - 全球范围内尚未有生物人工肝产品获批上市，在我国申报审批路径仍在探索发展中。目前含天然细胞的产品通过医疗技术备案，经过基因编辑或细胞改造的产品可通过药械组合的形式向NMPA申报。
- 细胞来源和功能稳定性**
  - 适合种子细胞需要发挥必需的肝脏功能，在体外培养显示出良好的活性及功能稳定性，且具备规模化增殖的能力。因此，合适的细胞来源获取和培养是BAL产业化的关键技术瓶颈。
- 治疗成本**
  - 作为一款全新的治疗产品，BAL的治疗成本是患者所关注的重点之一，有效降低治疗成本，将减轻病患的经济压力。BAL的成本主要集中在细胞培养和配套医疗器械上，在优化细胞培养工艺的同时，以安全、具备成本效益的方式增加细胞数量至目标细胞数量。

资料来源：公开信息，沙利文分析

# 生物型人工肝产业发展驱动力



## 治疗需求：

*肝衰竭治疗存在巨大的、未满足的临床需求，亟待生物型人工肝填补空白*

中国拥有广大的肝病患者群体，肝功能衰竭是各种肝病终末期的临床表现，发病迅速且病情凶险，肝衰竭的治疗存在大量未满足需求。当前主流的治疗手段仍存在较多不足之处，体现在于：内科综合治疗主要使用药物治疗，但难以立即缓解患者病情；肝移植是肝功能衰竭治疗的最有效手段，但其成本高昂、供肝来源紧缺限制了其使用；非生物型人工肝已广泛应用于临床，以血浆置换为代表的非生物型人工肝技术面临着严峻的血浆来源受限的问题，此外尽管其能有效地清除毒素但无法弥补合成和分泌方面的不足。接近人体肝功能的生物人工肝支持系统的出现有望为肝衰竭患者提供全新的治疗方案。



## 技术创新：

*创新生物技术更新迭代，将为未来生物人工肝技术的发展开辟新方向*

生物人工肝技术研发难度较大，其作为一个综合的系统，亟待组织工程学、材料科学、分子生物学、物理学等多学科共同发展、互相协作。随着细胞及生物工程技术的迭代发展，临床研究进展加快。功能肝细胞和生物反应器是BALs发挥功用的核心模块，各方积极探索能适用于临床治疗级别的BALs，从肝细胞源的选择、细胞培养技术至生物反应器的构建。在功能肝细胞方面，细胞来源、细胞长期稳定性和细胞活性等问题有望得到解决和优化。在生物反应器方面，设备的设计和材料有望进一步完善。



## 政策利好：

*1. 相关政策相继出台，鼓励并支持细胞产业发展，正创造良好的行业发展环境*

随着生物细胞技术和产业在全球范围内的快速发展，“细胞治疗及临床转化”成为我国“十四五”健康保障发展的重大课题之一。国家相关部委及多个地方政府也陆续颁布一系列支持性的政策，从临床研究到产业发展，围绕着支持细胞产业的集群化发展、细胞产业的标准化建设、创新生物技术中心的建设等，致力于细胞创新技术的开发和最终产品的转化落地创造更多新机遇。

*2. 一系列相关政策的颁布，将规范生物人工肝的临床使用和审评审批路径*

生物型人工肝的临床治疗应用在逐渐规范，审评审批机制日益完善。目前有两种监管体系适用于生物型人工肝这一新兴技术的审批申报：医疗技术和药械组合。2018年施行的新版《医疗技术临床应用管理办法》优化了医疗技术的临床应用管理，我国缺乏对于医疗技术的临床准入的监管资源和监管能力，从审核制转向备案制，有利于技术的商业化转化；近年来，药械组合产品属性界定和注册方面的法规已近完善，同时政府开展了科学高效的联合审评，注册申报资料中相应部分由牵头审评中心转交协作审评中心同步进行审评。随着清晰的申报路径和监管体系逐步搭建起来，生物型人工肝领域的产业化发展将迎来更多机遇。

# 生物型人工肝产业发展趋势



肝衰竭患者个体差异明显，针对患者的个性化、精准化人工肝治疗时代或将到来

肝衰竭临床病因和病理生理学复杂，存在个体化差异，不同病因和病期的肝功能衰竭患者需要采取不同的治疗模式。随着治疗手段的多样化、有效性不断提升，未来生物人工肝的治疗模式将针对患者的需求和特点将模块创新组合，向个性化、精准化的方向发展。此外，目前我国人工肝治疗方案参差不齐，在人工肝治疗的模式选择、治疗频率、疗程以及治疗时机上，未来有望形成规范化的标准体系。



生物人工肝商业模式逐渐打通，建设配套完善的血液净化中心将促进行业良性发展

我国大量肝衰竭患者存在刻不容缓的治疗需求，这些患者目前集中在综合性的公立医院，人工肝净化设备时常出现满负荷运转的情况，无法及时接收危重病人。随着生物型人工肝的商业模式不断探索，目前人工肝企业正积极与医院开展合作治疗中心模式，共建人工肝治疗中心。未来，肝衰竭患者的主要治疗场景或将从综合医院转向独立的血液净化中心，优质的诊治资源和丰富的血液净化经验向血液净化中心转移，形成系统化、规范化的诊疗体系，从而为患者提供专业的生物人工肝治疗服务，提高以生物人工肝为核心治疗方案的诊疗水平。此外，也将便于灵活调动资源、降低细胞产品在转运过程中的成本与风险，保障医疗质量和安全。



生物型人工肝的产品可及性上升，渗透率提升后惠及更多患者，市场将持续扩容

基于长期的经验积累与技术沉淀，种子细胞的筛选和细胞培养技术日益成熟，生物型人工肝将具备更优的临床疗效，同时，在技术革新以及配套医疗器械的自主研发进程加快等背景下，生物型人工肝的治疗成本将显著下降。采取其他治疗方法例如非生物型人工肝的潜在用户将有效转化为生物人工肝的付费用户，此外，生物型人工肝的适用人群也将从肝衰竭向前延伸至重症肝炎，进一步扩大潜在患者群体。



生物型人工肝的产业化进程加速，产业下游的需求扩大，将有效带动上游产业进步

生物人工肝的配套医疗器械包括血液透析机、体外循环管路等。未来随着生物人工肝下游应用的不断扩大，也将推动上游的配套医疗器械产业进入发展的快车道，从而进一步降低生物人工肝的治疗成本，以此为出发点，惠及其他贴壁细胞产业，将会促进细胞治疗进程。先行企业也将利用其在生物人工肝领域的先进技术以及自有的产业配套下的成本优势，完成全产业链布局，从而占据领先的发展位置。

资料来源：公开信息，沙利文分析

## 第五章

# 生物型人工肝行

# 业投融资案例



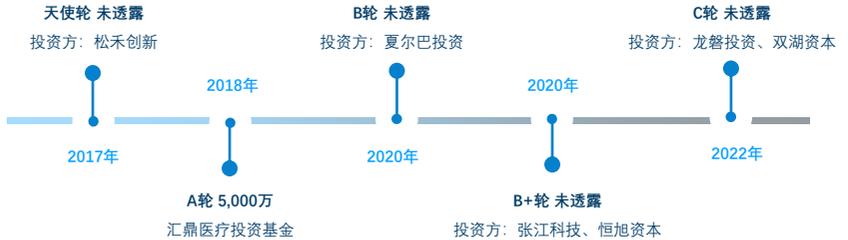
# 生物型人工肝投融资案例

资本的涌入将助力生物人工肝技术临床转化，加快产业化步伐

## ■ 武汉全干医疗科技有限公司



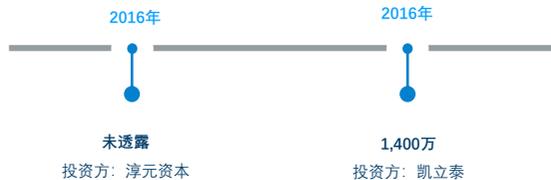
## ■ 上海微知卓生物科技有限公司



## ■ 广东乾晖生物科技有限公司



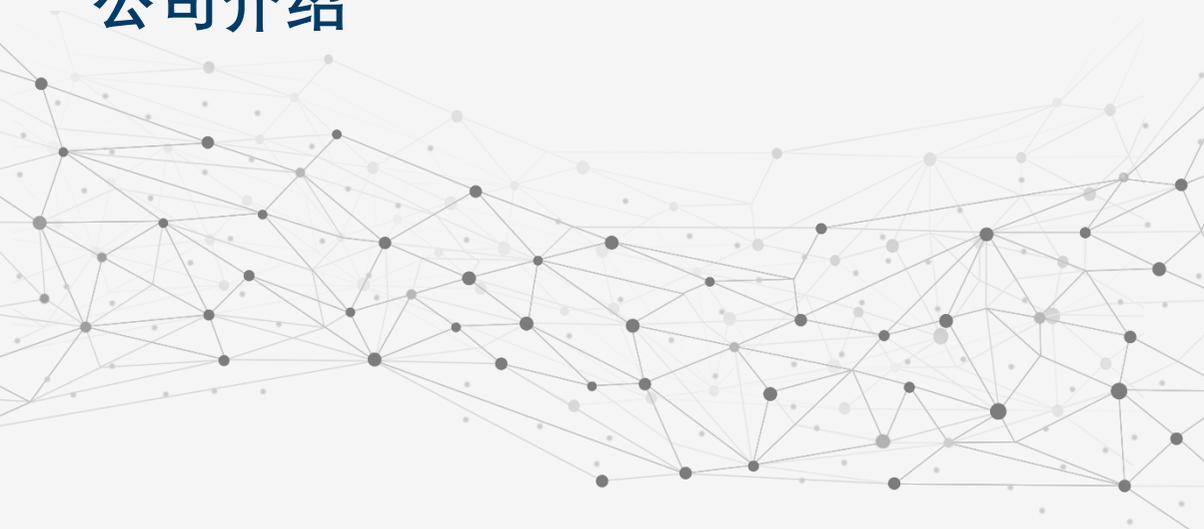
## ■ 上海赛立维生物科技有限公司



# 第六章

## 生物型人工肝领域

### 公司介绍



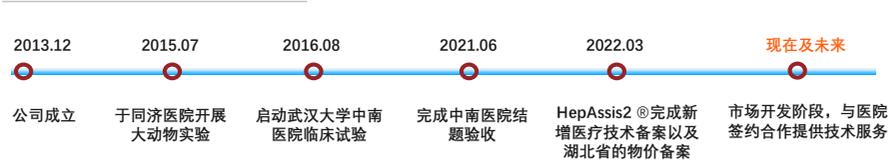
# 公司介绍 —— 全干医科

## ■ 公司介绍

武汉全干医疗科技股份有限公司于2013年成立，是中国生物人工肝产业化的领军企业，公司主营业务围绕生物人工肝进行医疗器械、生物新材料、药物等系列产品开发，以及生物人工肝治疗技术推广开展。公司研发的新型HepAssis2®为全球首款进入商业化阶段的生物人工肝治疗技术，未来公司以生物人工肝项目，联合多家企业、研究机构共同布局，向着基础研究—医疗技术服务—医疗器械耗材—生物高值材料的全产业链方向发展，加速生物型人工肝的产业化进程。



图 23：公司发展历程



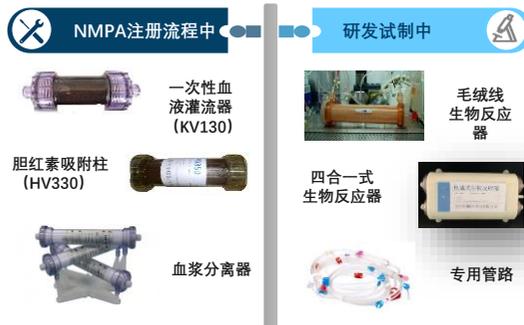
## • 武汉焕新肝

武汉焕新肝是全干医科全资子公司，以研发二代生物人工肝（药械组合产品）为核心，并延伸干细胞药，开发免疫细胞药以及基因药等多产品线，用于治疗各类中重型肝病。同时，布局贴壁细胞在线培养设备、组件以及关键耗材的研发，致力于突破细胞产业化的高成本壁垒。

产品	分类	应用场景	项目阶段
二代生物人工肝（TG2细胞）	药械组合	各类肝衰竭	临床前研究
智能化生物人工肝工作站	三类医疗器械	生物人工肝治疗	样机已出
干细胞治疗肝硬化	创新药	脂肪肝酒精肝硬化	临床前研究
中空纤维膜和微载体	高值耗材	贴壁细胞培养	开发制剂

## • 苏州全康

由全干医科控股的子公司苏州全康是一家研发三类医疗器械的科技型企业，致力于研发生产进口替代的血液净化医疗器械。未来多款自主研发生产的一次性耗材配合HepAssis2生物人工肝系统使用，将大幅降低系统使用成本。近日，一次性使用血液灌流器KV130通过了国家药品监督管理局医疗器械技术审批，该产品已列入国家科技重大专项医疗器械名单。



资料来源：公司官网、沙利文分析

# 公司介绍 —— 全干医科



## ■ 产品优势

### 人源性肝细胞HL2

1. 具有极强的体外增殖能力，可实现大规模工业化生产
2. 含有与正常肝细胞一样的肝功能蛋白和基因，解毒代谢和合成分泌功能良好
3. 不携带乙肝、丙肝等病毒基因组片段

### 选择性中空纤维+细胞过滤器

1. 反应器具有较大的表面积与体积比，便于代谢物转运，保持较小死腔
2. 细胞过滤器不允许任何有形物质通过，细胞及碎片不会进入人体
3. 安全屏障保证HL2细胞只与血浆进行物质交换，减少肿瘤和免疫反应的发生可能

## ■ 产能布局



### 高标准的 生产基地

- 公司拥有符合GMP相关要求的试验场地和生产车间，武汉中试基地面积约1,100m<sup>2</sup>，其中生产车间275.2m<sup>2</sup>。新建研发实验室800m<sup>2</sup>，将用于一代生物人工肝的生产和二代生物人工肝的研发。

- 为满足未来不断增长的市场需求，公司计划在全国布局五大生产基地，其中西部工厂已经敲定落户重庆巴南区，单个标准细胞工厂面积达12,000m<sup>2</sup>，产能可达5万人份。



### 持续扩张的 产能规模

图 24：生产基地计划布局概况



### 地域

华中区  
华东区  
华南区  
华西区  
华北区

### 细胞工厂所在地

武汉或吉安  
济南或徐州  
广州附近  
重庆  
天津或廊坊

资料来源：公司官网，沙利文分析

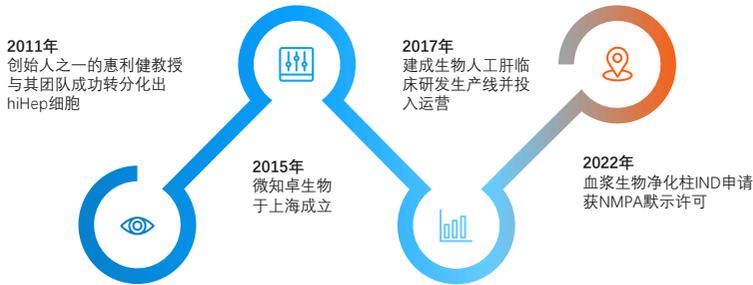
# 公司介绍 —— 微知卓生物

## ■ 公司介绍

上海微知卓生物科技有限公司成立于2015年，公司拥有国际领先的细胞分化与生产技术，是一家专注于重症肝脏疾病及细胞治疗的新型生物医药技术公司。公司创始人来自于国际一流学术科研院所与顶尖制药公司，致力于研发出全球领先的创新生物医疗技术与产品，为病患提供更好的临床解决方案。



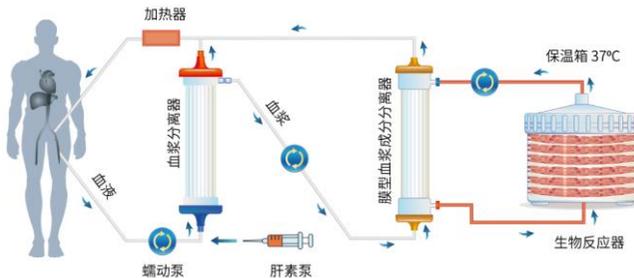
图 25：公司发展历程



## ■ 产品介绍 —— Hepacure生物型人工肝

Hepacure生物型人工肝是以 hiHep为种子细胞的是一种体外肝功能支持系统，其核心技术在于通过导入三个肝脏相关的转录因子，将人体脐带成纤维细胞转化为肝样细胞。Hepacure可以短时间代替肝脏功能促进肝衰竭患者自体肝功能的恢复，也能为计划肝移植的病人争取时间，等待合适的肝源。它就像一个小型肝透析机，在透析过程中，不仅对血液有解毒功能，还能为肝脏补给营养，促进患者肝细胞再生，恢复正常肝功能，具有非常重要的临床价值。

图 26：HepaCure生物型人工肝图示



资料来源：公司官网、沙利文分析

# 公司介绍 —— 微知卓生物

## ■ 产品介绍 —— 可增殖肝实质细胞 (ProlIH)

**特点 1** ProlIH细胞在退分化后能够维持部分肝实质细胞的药物代谢及转运能力。

**特点 2** ProlIH细胞能够有效预测药物的肝脏毒性，新型培养方案能够有效促进 ProlIH 细胞在肝脏药物代谢、胆汁转运及药物毒性筛选应用中的灵敏度。

**特点 3** ProlIH 细胞能够在体外进行规模化扩增培养，能够作为体外批量化制备替代性人肝实质细胞产品的种子细胞，尤其在早期药物代谢、胆汁转运及肝脏毒性筛选中。



图 27：人原代肝细胞ProlIH的核心技术

应用领域/适应症

- (1) 用于肝细胞移植治疗遗传代谢性肝病。
- (2) 用于药物筛选等研发服务。

核心技术

**原代肝细胞体外扩增技术：** 建立全新的人肝细胞体外扩增理论和培养体系，通过一种特殊的培养基实现人原代肝细胞体外大规模扩增。

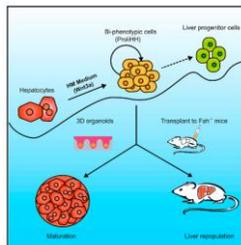


图 28：研发生产基地概况



嘉定生产中心



张江研发中心

## ■ 产能规模

微知卓分别于上海嘉定工业园区核心区域和上海张江高科技园区设立有生产线及研发中心。

资料来源：公司官网、沙利文分析

# 公司介绍 —— 乾晖生物

## ■ 公司介绍

广东乾晖生物科技有限公司成立于2011年，是国内领先的致力于“组合型生物人工肝脏”及类器官等生物技术和产品研发的高新技术企业，目前拥有全维度生物人工肝脏技术解决方案以及最完整的人工肝脏相关产品管线，逐步形成一中心两市两基地的产业化格局。公司目前拥有符合GMP标准百级层流生产车间，配置系统的先进仪器设备，满足技术产品的研发和生产需求；运营团队均具有相关领域特长或拥有国内外一线医药企业的工作经验。



图 29：公司发展优势

### 团队优势



乾晖科技公司拥有国内顶尖的多学科复合团队，更是拥有国内唯一组合型人工肝器械研发团队

### 先发优势



连续15年获得国家863计划人工肝重大课题和国家重点研发计划支持；研发成果经国家科技部认定国内领先

### 细胞库优势



具备丰富的细胞库提供优质的细胞来源

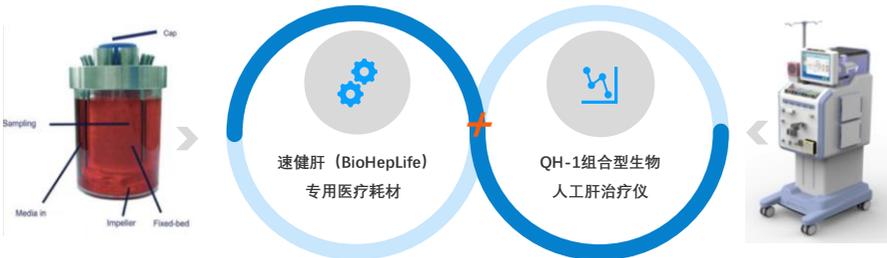
### 技术优势



接触式生物反应器、组合型生物人工肝治疗仪等核心技术已申请专利，形成专利壁垒

## ■ 产品介绍

以自主研发的专机医用耗材结合生物人工肝治疗仪，致力于达到更加治疗效果、更低治疗成本的目的。



## ■ 产品管线

组合型生物人工肝治疗仪QH-1和体外肝模块BioHepLife正委托医疗器械CRO上市公司开展临床试验IND申报，此外，体内人工肝E-HepLife以及类肝脏试剂盒QH-LGZ正处于临床探索中。

产品	型号名称	应用范围	研究阶段
体内人工肝	E-HepLife	肝衰竭治疗	临床探索
类肝脏试剂盒	QH-LGZ	医疗及制药（肝癌）	临床探索

资料来源：公司官网、沙利文分析

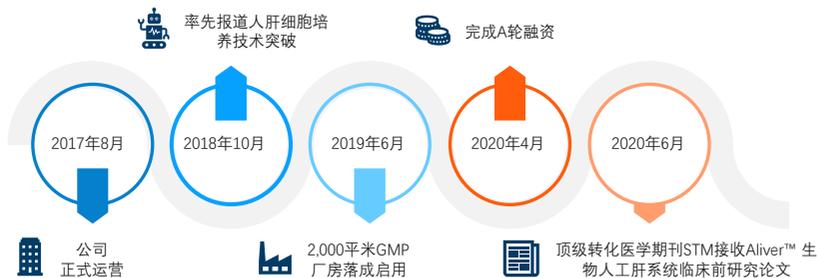
# 公司介绍——赛立维生物

## ■ 公司介绍

上海赛立维生物科技有限公司成立于2013年，设立于张江高科技核心园区，植根于干细胞与再生医学领域，专注于为肝病患者提供全新的细胞治疗解决方案，致力于成为国际肝病细胞治疗领域的领军者。



图 30：公司发展历程



## ■ 产品介绍



- 赛立维生物前期筛选建立了自主知识产权人肝细胞，并设计开发了全新的三维生物反应器，构建了新一代生物人工肝系统Aliver™，在大动物肝衰竭动物模型中取得了显著的疗效。

### 作用机理

通过基因改造永生化并功能增强肝前体样细胞，将装载有Ali-Cell肝细胞的生物人工肝支持系统通过体外循环对肝衰竭患者血浆进行代谢解毒，并合成活性物质减轻肝损伤促进肝脏再生修复。

### 作用机理

将来源于正常人同种异体的肝细胞体外培养扩增，经微创介入手术将细胞直接移植入患者肝脏中，重塑体内再生微环境，从而缓解肝硬化并重启肝再生。主要用于失代偿肝硬化的治疗。

- 赛立维生物前期实现了原代肝细胞向肝前体样细胞的高效可逆转化和扩增，肝细胞来源的肝前体样细胞可定植肝脏并实现损伤修复，在动物模型中成功治愈了代谢性肝病和肝硬化。

### Ucyte™

同种异体肝细胞



- 新生婴儿的脐带华通胶中含有丰富的间充质干细胞，将其分离培养后制备成干细胞制剂，具有较强的抗炎作用和再生诱导能力，可用于治疗急性或慢加急性肝衰竭等炎性相关肝病。

### 作用机理

将来源于脐带的间充质干细胞uMSC通过静脉滴注输入患者体内减轻炎性肝损伤并促进肝脏再生修复。主要用于肝衰竭的治疗。

资料来源：公司官网、沙利文分析

# 公司介绍 —— 壹瑞特生物

## ■ 公司介绍

山东壹瑞特生物科技有限公司成立于2019年10月，总部位于中国(山东)章锦综合保税区内，致力于肝病的研究和治疗，公司拥有的ELAD生物人工肝是目前全球领先的体外肝脏辅助治疗装置，并在综保区内拥有三千余平的集科研、生产、存储、办公为一体的高精尖细胞生物反应器产业化中心。



## ■ 公司优势

### 技术平台



- 有万级GMP无菌净化车间，引进细胞生物研发仪器、全流程半自动化的大型细胞培养设备以及质量检测设备

### 研发实力



- 拥有ELAD技术和资产，包括生产和治疗仪器，研发设备，全球专利，规模化细胞培养技术以及丰富的临床治疗经验

### 临床进度



- 生物型人工肝领域唯一曾完成过III期临床的产品

### 核心团队



- 团队具备资深研发经验，曾深入参与ELAD产品的研发过程



ELAD  
治  
疗  
系  
统

生物反应器装置

## ■ 核心产品

公司目前拥有ELAD治疗系统、ELAD细胞生物反应器装置、灌流机等产品。

## ■ 发展计划

以最终达成国际化发展作为目标，壹瑞特生物采取“双通道”发展战略，一方面向国家药监局递交注册申请；另一方面与国内顶尖传染病医院合作，以治疗方法的方式向卫健委备案进行临床转化治疗。

# 公司介绍 —— 冠昊生物

## ■ 公司介绍

冠昊生物科技股份有限公司是一家立足再生医学产业，拓展生命健康相关领域，嫁接全球高端技术资源和成果的高新技术企业，持续在生物材料、细胞干细胞、药业、以及先进医疗技术、产品业务领域布局，核心业务形成“3+1”格局，即材料、细胞、药业三大业务板块和一个科技孵化平台。公司全资子公司北昊研究院依托于北京大学邓宏魁教授的CiPS技术及EPS技术，持续开展生物型人工肝细胞治疗技术研究。



图 31：生物型人工肝项目的发展进程



## ■ 技术介绍

公司开展的生物人工肝项目目前处于科研阶段，主要是探索诱导多能干细胞来源的人工肝细胞复合人工肝支持系统，以及治疗急性肝衰竭的安全性和有效性。

**1 技术原理：**基本原理是将活的肝细胞置于生物反应器中，通过半透膜与患者血浆进行物质交换，短时间替代肝脏工作。

**2 肝细胞获取工艺：**通过化学小分子组合处理，使得体细胞首先向着具有胚外内胚层样细胞的状态进行转变，然后胚外内胚层样细胞又向高度类似胚胎发育早期二细胞期的细胞群样的细胞状态进行转变，激活二细胞期样细胞相关基因的表达，使得体细胞最终重编程为多能干细胞（CiPS细胞），并诱导转变成为肝母细胞。

**3 技术优势：**化学小分子可以透过细胞，容易操作；小分子不会整合到染色体中，较为安全；可以微调小分子的浓度、持续时间、结构和组合，大大提高重编程效率。

资料来源：公司官网、沙利文分析

# 公司介绍 —— Vital Therapies

## ■ 公司介绍

Vital Therapies INC 成立于2003年，是一家生物治疗公司，致力于开发基于细胞靶向治疗肝功能衰竭，公司的主要产品是ELAD系统（Extracorporeal Liver Assist Device）。ELAD生物型人工肝系统以人肝癌细胞株C3A基于中空纤维反应器结合，是世界上首例以人体肝细胞为基础的生物人工肝。

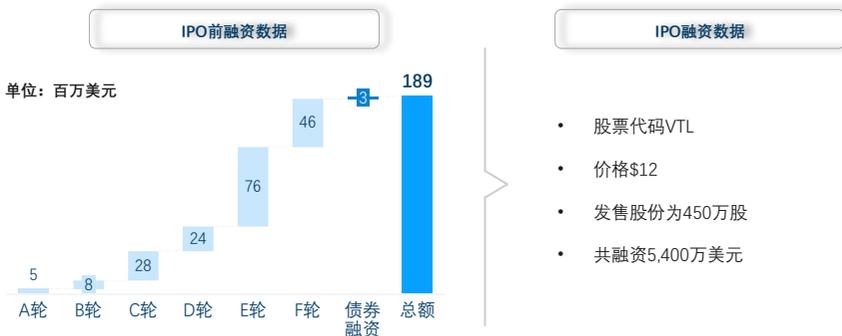


图 32：生物型人工肝项目的发展进程



## ■ 投融资生命周期

Vital Therapies一度受到资本的青睐，也是全球范围内首家专注于人工肝领域、完成了上市流程的公司。自2004年至上市前总共进行过6轮融资，共募集资金约1.89亿美元。在未有产品上市的情况下，该公司于2014年4月17日在纳斯达克上市，股票代码VTL，共融资5,400万美元。在2015年的III起临床试验失败后，股价快速下跌，于2019年其资产和业务被Immunic Therapeutics (NASDAQ: IMUX) 通过股权互换的形式完成收购，目前Vital Therapies已退市。



资料来源：公开信息，CBInsight，沙利文分析

## 参考文献

1. 李兰娟.(2018).中国人工肝研究——跟跑者迈向领跑者. 中国发明与专利(04),37-44.
2. You S, Rong Y, Zhu B, Zhang A, Zang H, Liu H, Li D, Wan Z, Xin S. Changing etiology of liver failure in 3,916 patients from northern China: a 10-year survey. *Hepatol Int*. 2013 Jun;7(2):714-20. doi: 10.1007/s12072-013-9424-5. Epub 2013 Feb 7. PMID: 26201805.
3. MEZZANO G, JUANOLA A, CARDENAS A, et al. Global burden of disease: Acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2021. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322161.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*, 2016, 64 (2) : 433-485.
5. Zhou P, Shao L, Zhao L, Lv G, Pan X, Zhang A, et al. Efficacy of fluidized bed bioartificial liver in treating fulminant hepatic failure in pigs: a metabolomics study. *Sci Rep* 2016; 6: 26070.
6. 李刚磊,武杰,王斌,成亚飞 & 王世明.(2018).用于生物人工肝的HepG2、C3A细胞系蛋白合成与代谢功能的比较研究. 临床医药文献电子杂志(42),76-77+79. doi:10.16281/j.cnki.jocml.2018.42.041.
7. Chen Sitong,Wang Jinglin,Ren Haozhen... & Shi Xiaolei.(2020).Hepatic spheroids derived from human induced pluripotent stem cells in bio-artificial liver rescue porcine acute liver failure.. *Cell research*(1). doi:10.1038/s41422-019-0261-5.
8. 郭志辉,韩焕钦 & 郑伟强.(2019).干细胞用于生物型人工肝的研究进展. 肝脏(04),457-459. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.04.037.
9. Sekiya Sayaka & Suzuki Atsushi.(2011).Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors.. *Nature*(7356). doi:10.1038/nature10263.
10. Huang P, Zhang L, Gao Y, et al. Direct Reprogramming of Human Fibroblasts to Functional and Expandable Hepatocytes. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 370-384;
11. S. A. Morris, et al. Dissecting engineered cell types and enhancing cell fate conversion via CellNet. *Cell* 158, 889-902 (2014).
12. 李治国,吴青松,刘广波,潘明新,葛梅,杜江... & 高毅.(2011).永生化人肝细胞系的建立和生物学特性研究.(eds.)第6届全国疑难及重症肝病大会论文集(pp.304-305).
13. 庄康敏,李爱民 & 刘思德.(2013).关于生物人工肝细胞材料的研究新进展. 胃肠病学和肝病杂志(05),495-497.
14. 武之涛,彭青,高毅 & 潘国宇.(2019).生物人工肝的研究进展. 中国细胞生物学学报(04),594-600.
15. Sakiyama Ryoichi,Blau Brandon J & Miki Toshio.(2017).Clinical translation of bioartificial liver support systems with human pluripotent stem cell-derived hepatic cells.. *World journal of gastroenterology*(11). doi:10.3748/wjg.v23.i11.1974.
16. Duan Z,Xin S,Zhang J,You S,Chen Y,Liu H... & Millis M.(2018).Comparison of extracorporeal cellular therapy (ELAD®) vs standard of care in a randomized controlled clinical trial in treating Chinese subjects with acute-on-chronic liver failure. *Hepatic Medicine : Evidence and Research*.
17. Sussman Norman L & Kelly James H.(2018).Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial.. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society(5). doi:10.1002/lt.25026.

## 法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。本报告数据和信息均来源于公开信息渠道，沙利文拥有对报告的最终解释权。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

# 联系我们

毛化 Fred Mao

弗若斯特沙利文大中华区医疗业务合伙人兼董事总经理

 电话: +86 5407 5780 x 8608

 手机: +86 159 2139 6033

 邮箱: [fred.mao@frostchina.com](mailto:fred.mao@frostchina.com)



FROST & SULLIVAN

沙利文