

血液灌流治疗高胆红素血症的研究进展*

魏 斌 袁 直 何炳林

(南开大学高分子化学研究所 天津, 300071)

提要 胆红素是血红素的分解产物, 由于它的毒性, 去除胆红素一直是人工肝支持装置研究的热门课题。本文综述了包括 NK-110, BR-601, AR-1, MR 等在内的十几种用于治疗高胆红素血症的高效吸附剂。

关键词 胆红素, 高胆红素血症, 血液灌流, 肝支持装置

高未结合胆红素血症(Hyperbilirubinemia)是在新生儿中常见的一种疾病^[1], 胆红素在血液中的浓度过高, 会伤害患有高未结合型胆红素血症的婴儿的大脑(核黄疸)。肝昏迷患者的症状与一系列毒素(如氨、胆红素、胆汁酸)在血液中的积累有关, 有效地去除这些毒性物质可使患者减轻症状^[2,3]。所以在医学界胆红素(主要包括游离胆红素和与白蛋白结合的胆红素)的去除很受关注。

光疗法无疑是近代治疗新生儿高胆红素血症的首选疗法, 在临床上应用光疗法治疗婴儿高胆红素血症取得了一定的疗效^[4,5], 它无明显的毒副作用, 已得到了广泛的临床应用和深入研究^[6-9]。虽然光疗法有许多优点, 但光疗法需要较长的时间才能使血浆中的胆红素浓度有明显下降, 同时由于胆红素在血浆中与白蛋白结合, 因此在血液透析中很难把它除去。对早期高胆红素血症患者可以用光疗法治疗, 而对于晚期患者和急性患者要用换血的办法治疗, 但这需要很多血液, 并时常伴有一些并发症的发生。许多学者, 如 Sideman^[10,11], Lopukhin^[12]等人建议用血液灌流从婴儿的血液中去胆红素, 达到治疗高胆红素血症的目的。

血液灌流(Hemoperfusion)技术是 60 年代出现的, 它是将吸附材料装入灌流罐中, 血液从动脉血管引出后, 经一血泵(或心脏)压入灌流罐, 血液中的代谢产物或毒素被罐内的吸附材料清除后, 再送回静脉血管中^[13]。用作血液灌流

的吸附材料主要有两大类^[14], 活性炭和树脂(包括非极性高聚物吸附剂和极性高聚物吸附剂), 现分述如下。

1 活性炭类

活性炭属于广谱类吸附剂, 可以吸附很多种物质, 在血液灌流的初期采用活性炭做为吸附材料^[15-18], 但因对血小板破坏严重, 而且微小炭粒在血管中即造成栓塞, 并影响电解质平衡, 使其应用受到了限制。1970 年 Chang^[19,20]首先研制成白蛋白-火棉胶活性炭微囊(ACAC), 将颗粒活性炭包膜用于血液灌流, 它基本解决了在血液灌流中由于颗粒散落而造成的血栓塞以及白血球、血小板下降的问题, 这才使活性炭血液灌流进入了临床实用阶段^[21]。1976 年, Ota 等人^[22]用包膜活性炭对肝昏迷(hepaticcoma)病人进行血液灌流, 尽管当时对从血液中吸附出来的毒性物质尚不清楚, 但它证实了血液灌流对抢救



魏 斌 男。1972 年 11 月生。1990 年 7 月入南开大学化学系高分子专业学习, 1994 年 7 月毕业, 获理学学士学位。同年考入南开大学高分子化学研究所攻读硕士学位至今, 从师于著名高分子化学家何炳

林先生、袁直副教授, 进行有关血液净化吸附剂研制及应用的工作。

* 国家自然科学基金和天津市 21 世纪青年科学基金资助项目。

肝昏迷患者的有效性。

1980年, Otsubo 等人^[23]将由热固性材料制备的活性炭(Activated Charcoal Derived from Thermosetting Resin, CTSR)用于狗的血液灌流实验表明, 在3h内胆红素总量由24.3mg/dl降至11.3mg/dl, 与白蛋白结合的胆红素则由19.4mg/dl降至9.6mg/dl, 去除率分别为53%和51%;同时, 碱性磷酸酯酶(alkaline phosphatase)由5600IU下降到了4400IU。而对血清谷草转氨酶(SGOT), 血清谷丙转氨酶(SGPT)的含量几乎没有影响。

CTSR 历经聚合、炭化、活化并反复提纯, 其化学纯度很高, 经检测已超出了医用要求的标准, 显著降低了对人体的危害, 使CTSR成为一种可用于推广的吸附剂, 同时由于包膜和不包膜的CTSR对血液的影响基本一致, 而不包膜的吸附量较高, 因此不包膜的CTSR将在肝衰竭的治疗中有很大的应用潜力。

2 树脂类

2.1 IONEX 系列

IONEX 是70年代末 Idezuki 等人研制的用于吸附胆红素和胆汁酸的一系列新型吸附剂^[24~26], 其主要成分是叔胺阴离子的交换树脂。并成功的从实验动物及高胆红素血症患者的血液中吸附了胆红素和胆汁酸。在体外实验中, 经过了2h的血液灌流, 使血液中的胆红素的浓度由5.8mg/dl下降到了2.7mg/dl, 分别去除了48%的游离胆红素和67%的与白蛋白结合的胆红素。

在血液灌流中发现 IONEX 有一重大缺陷, 即它在灌流中吸附大量的肝素(heparin), 这成为临床应用的严重障碍。1985年, Kanai 等人^[27]对 IONEX 进行改进, 以减少它对肝素的吸附。他们采取的方法是在灌流前使 IONEXV-27 固载肝素达到饱和状态, 使之不能再吸附肝素, 因此他们将肝素附着在 IONEX 表面而推出了 IONEX 的改进型 HIo (Heparin-fixed IONEX)。IONEX 和 HIo 的对比实验表明, IONEX 对肝素的吸附非常强烈, 而 HIo

对胆红素的吸附率仅下降了20%的情况下, 几乎完全避免了对肝素吸附。

可以看出, 以 HIo 与 IONEX 相比, 前者提高了血液相容性, 有效的防止了 IONEX 对肝素的吸附, 为 IONEX 走向临床排除了一个很大的障碍。

2.2 MR 系列

Sideman^[28]等人报道了大网树脂(MR)对白蛋白结合的胆红素有很好的吸着效果, 此后很多学者设法提高 MR 的生物相容性, 以避免对血液成份的破坏。

Ihlenfeld 等人^[29]认为白蛋白包埋有效的防止了吸附剂对血液中的蛋白质的吸着。1977年 Sideman 等人^[30]证实了用适当的生物相容性较好的膜包裹吸附剂, 可以使吸附剂的生物相容性大大提高。1983年 Sideman 等人^[31]用交联白蛋白对 MR 树脂包埋, 同时与 Dowex 1X2, Dowex 1X1 和 Amberlite IRA 904 等强碱性树脂, 及 Amberlite IRA93 等弱碱性树脂作了吸附比较。结果表明, 白蛋白包膜的 MR 是一种生物相容性和对胆红素去除能力都很好的阴离子交换树脂。

1981年, Sideman 等人^[32]采用交联白蛋白包膜 MR, 进行了体外实验, 去除了溶液中85%的游离胆红素, 其中只有1.5%是由固载在 MR 树脂上的白蛋白吸附的, 其余部分都是由 MR 树脂吸着的。经反复的灌流, 似乎并未对受灌流动物的健康状况构成影响。

1986年 Brandes 等人^[33]报道了用血液灌流抢救一个出现黄疸症的新生婴儿。这个婴儿出生的第2天即患黄疸症, 用光疗法治疗婴儿的高胆红素血症, 但胆红素的浓度依然居高不下。第6天后胆红素的浓度增至24mg/100ml。经过90min的血液灌流, 胆红素的浓度由24mg/100ml降到了20mg/100ml。经过护理, 婴儿在第56天出院, 健康状况良好。在这一病例中, 胆红素的去除率近20%。这是婴儿第一次成功的实施血液灌流去除胆红素。

2.3 XAD 系列

XAD-4 是吸附与蛋白质结合的大分子, 如胆红素^[34]、胆汁酸^[35]、脂溶性小分子和巴比妥类药物^[36]中应用最广泛的一种, XAD-4 虽已临床应用, 但由于受血液相容性的影响而受到了限制。自从 1978 年 XAD-4 的包埋提出后^[37], 有许多材料用于包埋, 如 1978 年, Ton^[38,39] 等人采用了非交联的白蛋白覆盖在 XAD 系列树脂的表面, 先后研究并用于对肝衰竭病人的血液灌流。其中, 二乙酰基甲壳质 (DAC) 包膜的 XAD-4 由于有很好的生物相容性而受到了重视。

Matsushita 在 1979 年^[40] 和 1982 年^[41] 提出将二乙酰基甲壳质包埋 XAD-4 用于血液灌流后, 于 1985 年^[42] 用狗做模拟实验, 发现未包膜的 XAD-4 树脂对血液中的红细胞、白细胞和血小板有较强的吸附作用, 被吸附的细胞聚集在树脂上。观察包膜的 XAD-4, 可以发现其聚集量远小于不包膜 XAD-4。不包膜 XAD-4 对总胆红素和与白蛋白结合的胆红素的吸附率分别为 33.7% 和 26.0%, 包膜的 XAD-4 对总胆红素和与白蛋白结合的胆红素的吸附率分别为 25.0% 和 32.5%, 无明显差别。在经过 60min 的血液灌流后, 未包膜的 XAD-4 对白血球和血小板的吸附量分别为 $(80.4 \pm 4.34)\%$ 和 $(44.2 \pm 5.91)\%$, 而经 DAC 包膜的 XAD-4 对白血球和血小板的吸附量分别为 $(63.7 \pm 2.39)\%$ 和 $(37.2 \pm 3.86)\%$ 。SGOT 和 SGPT 在用包膜和未包膜的 XAD-4 树脂所作的灌流中都下降了 20%。

可以看出, 用 DAC 包膜的 XAD-4 用于血液灌流时白细胞和血小板的破坏远小于不包膜的 XAD-4。用 DAC 包膜后提高了 XAD-4 的生物相容性, 并保持了 XAD-4 原有的对胆红素的吸附容量。

2.4 BR 系列

BR-601 是以苯乙烯、二乙烯基苯为骨架的共聚物结合着氨基作为交换基团的阴离子交换树脂。

1980 年, Asanuma 等人^[43] 证实了 BR-

601 对诸如胆红素类的与蛋白质结合的物质有很强的结合能力。

1986 年, Kenichi Sakagami 等人^[44] 用 BR-601 (Asahi Medical CO., Japan) 为吸附剂, 对 5 例患者进行了血浆灌流手术, 吸附率随着处理血浆量的增大而下降, 但在处理了 3000ml 血浆后对总胆红素的吸附量仍然高达 $(56.6 \pm 5.5)\%$, 对与白蛋白结合的胆红素的吸附量达 $(56.8 \pm 3.6)\%$ 。在 5 名受灌流患者中, 有 4 名的昏迷度下降, 病况好转。可以看出, BR-601 作为一种人工肝辅助装置, 可有效的使肝昏迷症状减轻, 但迄今未能在提高患者的存活率上获得明显证据。

1989 年, Miyazaki 等人^[45] 对用 BR-601 进行血液灌流治疗手术后肝衰竭、清除胆红素、胆汁酸做了一系列研究。经过对多个病人的治疗发现, BR-601 可以有效的防止血小板在吸附剂表面聚积、去除胆红素和胆汁酸, 可以替代需要大量新鲜冷冻血浆的血浆置换疗法。

同时他们发现, 血浆灌流和血浆置换治疗肝昏迷病人时, 在减轻昏迷度上同样有效, 但二者都不能有效的提高病人的存活率。这一发现表明应使病人在初期阶段时开始接受肝辅助装置的治疗, 以避免因产生复杂的机体衰竭影响治疗效果。他们建议当昏迷度为 1 或 2, 总胆红素浓度低于 10mg/dl, 凝血因子 II (prothrombin) 高于 30% 时可使用含 BR-601 的肝辅助装置。

1991 年, Kaoru Tabei 等人^[46] 对肝衰竭病人进行了血浆灌流和血浆置换, 传统的血浆置换使血浆中胆红素浓度由 $(20.7 \pm 1.2)\%$ mg/dl 下降到 (14.9 ± 1.0) mg/dl, 胆红素去除率为 $(28.5 \pm 2.2)\%$, BR-350 使血浆中的胆红素浓度由 (31.3 ± 2.5) mg/dl 下降到 (18.7 ± 2.5) g/dl, 去除率为 $(41.5 \pm 4.5)\%$ 。

2.5 NK 系列

1982 年, 李乃宏、何炳林等人^[47] 研制成功了一种带有氰基的大孔吸附树脂 NKA-9, 主要用于吸附腹水中的胆红素。NKA-9 是以聚

苯乙烯为骨架,制成大孔吸附树脂后,在骨架上引入—CN基,它对游离胆红素和与白蛋白结合的胆红素均有较高的吸附能力。研究表明,NKA-9不仅保持了对脂溶性的游离胆红素有较强的结合能力,而且对水溶性的与白蛋白结合的胆红素也表现了较高的吸附效率。NKA-9吸附树脂对游离胆红素和与白蛋白结合的胆红素的吸附率均在50%以上,总去除率也高达53.4%。同时,其对胆红素的吸附速度也很快,在10min内即可达到最大吸附值。经过急性中毒性实验,树脂溶出物测定表明NKA-9符合医用标准,对生物体无毒害作用,已初步用于人工肝支持装置。

1985年,童明容、何炳林等人^[48]合成了NK-110树脂,成功的去除了大分子毒性物质,如游离胆红素,并对其吸附性能进行了表征,结果表明,体外实验中,经3h的灌流后,NK-110对胆红素的吸附量为92.3%。在高胆红素浓度的溶液中,19NK-110树脂可以吸附24.8mg的胆红素。

从几种树脂的参数以及对胆红素的吸附量对比中他们认为,非极性高分子吸附剂在吸附非结合型胆红素时,想获得好的吸附容量,需孔径大于12nm,同时表面积也要大于400m²/g。

2.6 AR-1系列

1977年,Yamazaki等人^[49]报道了一种新型吸附剂AR-1,它是苯乙烯,二乙烯基苯的共聚物,平均孔径120nm,孔容为0.87ml/g,比表面积为640m²/g。经过4h的吸附实验后,测得胆红素的吸附率为53%,明显优于活性炭、XAD-2、XAD-4和XAD-7。AR-1对于含量过高的胆红素有很好的吸附容量,同时其他的生化参量,如电解质、蛋白质总量等,基本上没有什么改变。所有接受灌流手术者能很好的接受治疗,基本上没有副作用,高胆红素血症无恶化迹象。

2.7 固载酶系列

使用离子交换树脂,吸附树脂等吸着剂或吸附剂去除胆红素治疗高胆红素血症已获得

广泛的研究,但是大量树脂的使用以及这些树脂对一些血液成份的吸附和破坏,使得它们在临床应用上并不理想。

1985年,Sung等人^[50]提出将胆红素氧化酶(Bilirubin Oxidase, BO)固载到琼脂糖载体上,促使胆红素转化为胆绿素,以降低胆红素的毒性。他们将胆红素氧化酶固载在琼脂糖上,这种酶能促进胆红素转化为胆绿素和水^[51],胆绿素(biliverdin, BV)比胆红素的毒性小得多^[52],同时胆绿素和其他产物在人体中的含量是正常值的60倍时仍然没有毒性。同时由于胆红素氧化酶的半衰期长达63h,而一般灌流仅用2h左右,所以在灌流中它能够保持较高的活性。从理论上讲这一方法将有很广阔的研究价值。

2.8 甲壳素系列

甲壳素广泛存在于大自然中,由蟹(或虾)壳制得,有较好的生物相容性和血液相容性,不用包膜即可直接用于血液灌流,经灌流后的动物长期存活,对内毒素、芳香族氨基酸有较好的吸附。1990年,徐国风、何树初等人^[53]对甲壳素在血液灌流中的应用进行了研究,结果表明,甲壳素对血清中与白蛋白结合的胆红素的吸附去除率可达50%~60%,按中华人民共和国药典(1977年版)的方法进行初步毒性试验,包括急性毒性试验、流血试验、致热源试验、皮下刺激试验均为阴性,证实了这是一种很有前途的人工肝吸附解毒剂。但由于采用的是不可逆急性肝昏迷模型,所以无法反映该吸附解毒剂对肝昏迷的抢救疗效。

1995年,何炳林、张跃华等人^[54]对交联甲壳糖吸附树脂对胆红素的吸附性能做了系统研究,结果表明,在37℃条件下,所合成的树脂的最高吸附量约90%,吸附平衡时间约为8h,在2h内吸附率最大。

2.9 包含氨基阳离子系列吸附剂

氨基阳离子吸附剂是一种很有发展潜力的吸附剂。它主要包含两大类:一类是寡肽及聚氨基酸;另一类是含氨基阳离子的树脂。它们的

吸附机理主要是根据氨基阳离子和胆红素羰基阴离子间的离子键相互作用而吸附胆红素。在这一方面, Henning, Brown, Zhu X X 等人作了很多工作并取得了很大的进展^[59, 61, 64, 65]。

2.9.1 寡肽对胆红素的吸附 用血清白蛋白包膜的活性炭, 和一些阴离子交换树脂, 如 Dowex 1X2^[55], 已经用作血液灌流吸附剂了, 血清白蛋白是胆红素在血液中的天然结合物, 由于一个白蛋白可以牢固结合两个胆红素分子^[56, 57], 所以人们作了大量的研究工作^[58, 59], 以期研制出生物相容性好, 且对胆红素有较高吸着容量的新型吸附剂。用高分子固载的肽链的吸附结果证明氨基酸的碱性在影响对胆红素的吸附率的诸因素中是一个很重要的方面^[60]。

1980 年, Brodersen^[56] 等人报道了一分子白蛋白可以吸着两分子胆红素, 每个胆红素都被吸附在这一白蛋白的不同位点上。尽管白蛋白上吸着胆红素的确切位置尚不能确定, 但有迹象表明, 胆红素在白蛋白上的附着点一定是在赖氨酸和精氨酸的位置或接近这两个氨基酸的位置^[58]。肽链可以由各种氨基酸人工合成, 包括氨基丙酸、精氨酸、赖氨酸、以及组氨酸, 其中比较成功的有精氨酸和赖氨酸, Henning 等人的工作^[59, 61]表明, 高聚物固载的肽链包含这两个氨基酸者都是胆红素的优良吸附剂。1988 年, Bouvier 等人^[62]通过吸附等温线证实了碱性氨基酸精氨酸、赖氨酸在吸附胆红素时为主要因素。

Henning 等人^[59, 61, 63]的研究结果表明, 将寡肽固载在网状聚丙烯酰胺树脂上, 可以在含水的缓冲溶液中结合胆红素。进一步的研究发现, 高分子载体上固载的肽所含氨基酸越多, 吸附的胆红素也越多, 且对胆红素的吸附容量与聚合物所固载的氨基酸数目以及排列顺序有关。

1987 年, Zhu X X 等人^[64]用 NMR 研究了胆红素与氨基酸之间的作用, 认为氨基酸与胆红素之间的作用力主要是离子键, 作用过程包括胆红素分子内氢键的打开和肽与胆红素之间

羧酸胺离子键的形成, 这一研究成果奠定了氨基阳离子作为胆红素吸附剂的研究基础。

直接以血清白蛋白为吸着剂时, 由于其分子量达 66000, 相对吸着量下降, 因此, 人们希望只固载上真正对胆红素有吸附作用的部位, 以提高其吸着量。1987 年, Bouvier^[65]在交联的聚丙烯酰氨上结合了人体血清白蛋白(HSA)排序为 136~148 的氨基酸序列, 成功的吸附了胆红素、测定了结合常数。

1987 年前后, Henning 等人^[66]又对胆红素和寡肽间的结合能力做了研究, 提出 (Arg)₅(Ala)₃ 对胆红素有很高的吸附量, 且在牛血清白蛋白(BSA)存在时仍可竞争吸附胆红素。当牛血清白蛋白存在时, 因为第一个与牛血清白蛋白结合的胆红素结合的能力很强^[56, 57], 所以 (Arg)₅(Ala)₃-resin 只能对与牛血清白蛋白结合的第二个胆红素有吸附作用。

2.9.2 聚氨基酸对胆红素的吸附 聚氨基酸吸附剂是在寡肽吸附剂的研究中提出的, 其指导思想是将在寡肽中对胆红素有强烈吸附作用的部分氨基酸单体聚合起来, 以期显著提高该系列吸附剂对胆红素的吸附量。

1990 年 Zhu XX, Brown 等人^[67]提出, 肽尤其是聚赖氨酸包膜的树脂, 对胆红素有较强的亲合能力; 吸附胆红素的容量与赖氨酸基团的个数成正比, 表明胆红素和赖氨酸间确有特殊的相互作用, 进一步证实了以前 NMR 研究^[64, 68]的结果, 即胆红素的羰基与赖氨酸的正性部位形成了离子键。

他们通过一个简单的例子把聚氨基酸对胆红素的结合能力与白蛋白和胆红素间的结合能力作一比较: 人血清白蛋白是胆红素在血清中天然载体, 是大约含 584 个氨基酸基团的聚肽, 每一个白蛋白分子分子量约为 66300, 可以强烈键合两分子胆红素, 除此以外还能较弱地键联 9~13 个胆红素分子^[69]。而对于聚赖氨酸包膜的树脂, 每一个赖氨酸基团平均可以键合 0.6 个胆红素分子。如果将组成白蛋白的 584 个氨基酸全换成赖氨酸, 聚合含 584 个赖氨酸

单体的聚赖氨酸,则相应的可以吸附约 350 个胆红素分子。可以看出,聚赖氨酸比白蛋白对胆红素的吸附容量要大得多。早在 1975 年,就有人提出用聚 *D*-lysine 替代聚 *L*-lysine 不影响吸附量,同时提高了化学和生物稳定性^[70],聚赖氨酸包膜的树脂比含赖氨酸的寡肽包膜的树脂对胆红素的亲和力还要大,这就进一步开拓了聚氨基酸系列吸附剂的应用前景。

从以上的结果来看,聚赖氨酸包膜的树脂是有较好的生物相容性、有商品化价值的新型吸附剂,在去除血液中胆红素等有毒物质中将大有作为。

2.9.3 包含氨基阳离子的树脂对胆红素的吸附 如前所述 Henning, Brown 等人^[66,67,71]在 80 年代后期报道了固载氨基酸的树脂对胆红素有很好的吸附作用,他们认为主要是靠树脂上的氨基阳离子和胆红素羧基阴离子间的相互作用而吸附胆红素,而且其离子间的相互作用已被 Zhu X X 等人^[64,68]的 NMR 研究所证实,另外疏水作用也加强了吸着效果^[62]。在这一理论研究的基础上,他们提出将包含氨基阳离子的树脂用作胆红素的吸附剂,也应有很好的效果。

1990 年, Brown 等人^[72]用交联聚丙烯酸甲酯与二、三和四胺反应合成了含胺的胆红素吸附剂,所含胺基官能团比例为(2~8)meq/g 干树脂,用该吸附剂对胆红素的吸着结果的研究指出:(1)胆红素阴离子和树脂上带正电的氨基基团之间的作用力为吸附结合的主要作用力;(2)树脂上的疏水空间和胆红素的疏水基团间的亲合加强了吸附力。该树脂有较好的吸附率,受缓冲溶液改变的影响小。氨基的季胺化作用大大提高了吸附容量,与 HSA 相比有较强的竞争能力。

基于以上研究,对胆红素理想的吸附剂应有较大的阳离子氨基基团的官能度和适当的疏水空腔,同时,也应当有一定的亲水性以提高其血液相容性。该文^[72]中合成的一些树脂,如: $P-\text{CONH}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$,既有氨基的亲水性,又

有亚甲基的疏水结构,利用这种协同作用可提高其对胆红素的吸附效果。这样的树脂在血液灌流或其它的人工肝辅助装置治疗高胆红素血症中有很大的研究价值,该系列吸附剂目前正处在研制阶段,迄今尚未见有关其临床应用的报道。

3 参考文献

- 1 Maisels M J . et al . *Pediatr Clin North Am* , 1972, 19, 447
- 2 Willson R A . et al . *Gastroenterology* , 1974, 62, 95~107
- 3 Weston M L . et al . *Gut* , 1974, 15, 482~486
- 4 王家琰 等. 内科讲座. 北京:人民卫生出版社, 1982, 5, 7
- 5 Daniel Alagille M D . et al . *Liver and Biliary Tract Disease in Children* , Printed in USA , 1979, 18
- 6 John F Ennever , et al . *Photochemistry and Photobiology* , 1988, 47(6), 871
- 7 Lightner D A . et al . *Acc Chem Res* , 1984, 17, 417
- 8 Odell G B . *Cerebral Energy Metabolism and Metabolic Encephalopathy* , Plenum New York , 229~261
- 9 Stoll M S . *Bile Pigments and Jaundice* , Marcel Dekker , New York , P551~580
- 10 Sideman S . et al . *asaio J* , 1980, 3, 85
- 11 Mor L A . et al . *Hemoperfusion; Kidney and liver Support and Detoxification, Part I* , New York : Hemisphere — McGraw — Hill , 1980, 175~190
- 12 Lopukhin M A . *Am J Gastroenterol* , 1977, 68, 345
- 13 童明容, 化学通报, 1984, (12), 32
- 14 Ouchi K . et al . *Trans Amer Soc Artif Intern Organs* , 1978, 24, 246
- 15 Bronnima R . et al . *Trans Amer Soc Artif Intern Organs* , 1956, 1, 16
- 16 Steinberg A . et al . *Proc Soc Exp Biol Med* , 1944, 56, 124~127
- 17 Muirhead E E . et al . *J Lab Clin Med* , 1948, 33, 841
- 18 Yatzidis H . et al . *Proc Eur Dial Transplant Assoc* , 1964, 1, 83~84
- 19 Chang T M S . et al . *Canadian J Physical Pharmal* , 1969, 47, 1043
- 20 Chang T M S . et al . *Trans Amer Soc Artif Intern Organs* , 1970, 16, 141
- 21 Chang T M S . et al . *Trans Amer Soc Artif Intern Organs* , 1975, 21, 502
- 22 Ota K . et al . *Proc Eur Dial Transplant Assoc* , 1976, 13, 250
- 23 Otsubo O . et al . *Trans Amer Soc Artif Intern Organs* , 1980, 26, 124
- 24 Idezuki Y . et al . *Artif Organs (Japan)* , 1978, 7, 1053

- 25 Idezuki Y, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1981, 27, 428
- 26 Idezuki Y, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1982, 28, 220
- 27 Kanai F, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1985, 31, 451
- 28 Sideman S, et al. Artigicial Kidney, Artificial Liver and Artificial cells, New York: plenum Press, 1978, 173~184
- 29 Schechter D C, et al. Surgery, 1958, 14, 892~897
- 30 Sideman S, et al. Chapter in Artificial Organs, Macmillan Press London, 1977, 413~434
- 31 Sideman S, et al. Journal of Biomedical Materials Research, 1983, 17, 91~107
- 32 Sidemen S, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1981, 27, 434
- 33 Brandes J M, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1986, 32, 68
- 34 Matsushita M, et al. Jpn J Artif Organs, 1980, 9, 423
- 35 Bolhuis P A, et al. Int J Artif Organs, 1978, 1, 135
- 36 Rosenbaum J L, et al. Artif Organs 1978, 2(Suppl), 257
- 37 Kondo M, et al. Jpn J Artif Organs, 1978, 7, 1078
- 38 Ton H Y, et al. Artif Organs, 1979, 3, 20~22
- 39 Hughes R, et al. Artif Organs, 1979, 3, 23~26
- 40 Koshino I, et al. Artif Organs, 1979, 3(Suppl), 262
- 41 Matsushita M, et al. Jpn J Artif Organs, 1982, 11, 846
- 42 Matsushita M, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1985, 31, 664
- 43 Asanuma Y, et al. Clin Toxicol, 1980, 17, 571~581
- 44 Kenichi Sakagami, et al. Acta Med Okayama, 1986, 40(5), 249~255
- 45 Miyazaki M, et al. Biomat art cells art org, 1988~1989, 16(5), 977
- 46 Kaoru Tabei M D, et al. Biomat art cells art org, 1991, 19(1), 193
- 47 李乃宏 等. 中国生物医学工程学报, 1982, 1(1), 40~43
- 48 Tong MingRong, et al. Proceedings of the V International Symposium on Hemoperfusion and Artificial Organs, P379, China Academic Publishers, 1983
- 49 Abe T, et al. Trans Jpn Soc Artif Intern Organs, 1977, 6, 624
- 50 Sung C, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1985, 31, 264
- 51 Sung C, et al. Chemical Engineering Master's, Thesis, MIT, 1985
- 52 Cowger M L, et al. Phototherapy and the Newborn; An Overview Washington, DC: NAS, 1974, 93~113
- 53 徐国风 等. 生物医学工程学杂志, 1990, 7(2), 131~136
- 54 张跃华 等. 高等学校化学学报, 1995, 16(4), 643~647
- 55 Sideman S, et al. Trans Amer Soc Artif Intern Organs, 1979, 25, 497
- 56 Brodersen R, et al. Crit Rev Clin Lab Sci, 1980, 11, 305
- 57 Jacobsen J, et al. Febs lett, 1969, 5, 112
- 58 Jacobsen C, et al. Eur J Biochen, 1972, 27, 513
- 59 Henning D S, et al. Int J Artificial Organs, 1984, 7, 209
- 60 Lopukhin M A, Am J Gastroenterol, 1977, 68, 345
- 61 Henning D S, et al. Int J Artificial Organs s, 1986, 9, 33
- 62 Bouvier M, et al. Can J Chem, 1989, 67, 596
- 63 St—Pierre L E, et al. US, 4 593 073. 1986
- 64 Zhu X X, et al. Canadian Journal of Spectroscopy, 1987, 32(3), 49~55
- 65 Bouvier M, et al. Can J Chem, 1987, 65, 1927~1934
- 66 Henning D S, et al. Biomat art Cells Art Org, 1987~1988, 15(4), 677~686
- 67 Zhu X X, et al. Biomat Art Cells Art Org, 1990, 18(1), 75~93
- 68 Zhu X X, et al. Can J Spectrosc, 1988, 33, 63
- 69 Shapovvalenko E P, et al. Bioorganicheskaya Khimiya, 1978, 4, 315
- 70 Lehninger A L, et al. Biochemistry, Worth Publishers, NY, 1975, 269
- 71 Clas S—D, et al. Biomat art cells art org, 1989, 17(2), 137~151
- 72 Gaoming W U, et al. Reactive Polymers, 1991, 14, 49~61

Study on Absorbent for Bilirubin in Hemoperfusion

Wei Bin, Yuan Zhi, He Binlin

(Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin, 300071)

Summary Bilirubin, a natural bile pigment formed by the catabolism of hemoglobin, has drawn much attention from researchers because of its biomedical importance, especially in relation to jaundice. The study reviewed kinds of absorbent with high sorption capacity for bilirubin, including NK—110, BR—601, AR—1, MR and so on.

Key words Bilirubin, Hyperbilirubinemia, Hemoperfusion, Hepatic assist devices