·综述·

DOI：10.12449/JCH260732

人工肝支持系统治疗肝衰竭伴血小板减少的机制、风险及管理策略

马　茹，王志伟，马　立，丁子惠，李星宇，王　艳

山西医科大学第三医院（山西白求恩医院，山西医学科学院，同济山西医院）感染病科，太原 030032

通信作者：王艳，wangyan@sxbqeh.com.cn（ORCID：0000-0002-1725-589X）

摘要：人工肝支持系统治疗肝衰竭常并发血小板减少，增加出血风险。本文系统阐述血小板在肝病中的病理生理作用，系统分析不同人工肝支持系统模式对血小板的差异影响，重点关注生物相容性、抗凝策略等环节，总结个体化血小板输注、促血小板生成药物应用等管理策略，并论证血小板计数作为治疗安全性与疗效预测指标的价值，以期为临床精准干预提供依据。

关键词：肝功能衰竭；肝，人工；血小板减少

基金项目：北京肝胆相照公益基金会人工肝专项基金（iGandanF-1082023-RGG030）；山西省基础研究计划项目（202403021211104）

Mechanisms, risks, and management strategies of artificial liver support system in treating liver failure with thrombocytopenia

Ma Ru, Wang Zhiwei, Ma Li, Ding Zihui, Li Xingyu, Wang Yan

Department of Infectious Diseases, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Wang Yan, wangyan@sxbqeh.com.cn (ORCID: 0000-0002-1725-589X)

Abstract: Artificial liver support therapy for liver failure is often complicated by thrombocytopenia, which increases the risk of bleeding. This article systematically elaborates on the pathophysiological role of platelets in liver disease, and systematically analyzes the differential effect of various artificial liver support modalities on platelets, with a focus on key factors such as biocompatibility and anticoagulation strategies. This article also summarizes the clinical management approaches including individualized platelet transfusion and the application of thrombopoietic agents and discusses the value of platelet count as a predictive indicator for treatment safety and efficacy, in order to provide a basis for precise clinical intervention.

Key words: Liver Failure; Liver, Artificial; Thrombocytopenia

Research funding: Artificial Liver Special Fund, Beijing GANDAN Xiangzhao Public Welfare Foundation (iGandanF-1082023-RGG030); Foundamental Research Program of Shanxi Province (202403021211104)

肝功能衰竭是多种肝病进展的终末阶段，其病理过程涉及复杂的凝血失衡、炎症反应及免疫调节障碍[1]。随着人工肝支持系统（artificial liver support system，ALSS）技术的发展，血浆置换、分子吸附再循环系统（molecular absorbent recirculating system，MARS）等治疗模式已成为改善肝衰竭短期预后的重要手段[2]。然而，ALSS治疗在改善胆红素和毒素清除的同时，常伴随血小板数量下降和功能障碍，这一现象长期以来被视为治疗的潜在副作用[3-4]。近年来的基础与临床研究重新认识了血小板的多重功能，表明其在肝病中的作用远超传统止血范畴，是连接凝血、免疫及再生的重要枢纽[5]。本文综合近年研究进展，系统探讨血小板在肝病进展及ALSS治

疗中的病理生理作用、不同治疗模式对血小板的影响、抗凝与输注管理的最新策略，并总结血小板作为预后指标及治疗靶点的临床价值，旨在为ALSS治疗的个体化血小板管理提供理论与循证依据。

1 肝病中的血小板减少及其复杂角色

肝病患者，尤其是慢性肝病患者和肝衰竭患者，常伴有血小板减少症。该常见并发症不仅显著增加患者的自发性或治疗相关出血风险，还可能迫使临床医生延迟甚至终止部分必要的侵入性诊疗（如肝穿刺、ALSS等），从而直接影响原发病的诊疗进程与整体预后。其发生机制复杂，主要涉及血小板生成减少、破坏增加、脾内滞留所致分布异常，以及微循环障碍与感染等状态下的异常消耗等多个病理环节[6]。因此，血小板减少症的有效管理已成为肝病综合治疗中不可忽视的关键环节。

然而，血小板相关风险并非仅由其数量决定。研究表明，血小板活化异常（包括网织血小板亚群比例升高及高度活化状态）已被证实是不良预后因素，与慢性肝病患者肝功能失代偿及死亡风险显著相关[7]；还可能直接增加门静脉血栓形成的风险[8]。值得注意的是，即使在血小板数量减少的背景下，残余血小板仍可通过功能性补偿机制参与止血，其核心机制在于其功能状态，而非单纯数量水平。现有研究显示，血小板可通过免疫性血栓止血机制，而非经典凝血级联通路，在维持血管屏障完整性中发挥作用。具体而言，血小板可在不引发广泛血栓的情况下，以单细胞迁移与局部分泌的方式动态维护血管屏障[9]。动物模型为此提供了直接证据，当受体缺陷或关键信号轴（如血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa-Src激酶通路）被阻断，将导致特定组织微血管渗血或止血失败[9]。同时，血小板是血液循环中1-磷酸鞘氨醇的关键来源之一，该分子通过激活内皮细胞相关信号通路，直接巩固血管内皮连接并维持屏障功能[10-11]。上述机制共同解释了血小板在数量减少背景下仍可维持局部止血与血管稳态的现象。因此，对肝病患者凝血功能的评估，已从单纯依赖血小板计数转向强调包括血小板功能在内的整体状态评估[12]。

值得注意的是，血小板在肝病中还表现出“双刃剑”特性。在免疫调节方面，血小板通过释放细胞因子参与固有免疫；但在病理状态下，其过度活化又会驱动中性粒细胞外陷阱的过量释放，反而加剧炎症损伤与微循环障碍[5]。在组织修复方面，血小板具有促纤维化和抗纤维化的双重作用：一方面，其释放的血小板源性生长因子、肝细胞生长因子等能刺激肝细胞增殖，且血小板来源的外泌体在动物模型中显示出抗纤维化作用；另一方面，越来越多的研究亦支持血小板具有促纤维化作用，相关研究显示，抗血小板药物可通过阻断相关炎症反应来延缓非酒精性脂肪性肝病相关肝纤维化的进展[13-14]，从侧面反映了血小板在该病理过程中的重要作用。

2 ALSS治疗模式对血小板数量与功能的影响

不同ALSS治疗模式的选择，本身即预先决定了血小板消耗的风险程度。血小板下降幅度与治疗原理直接相关，研究表明，治疗性血浆置换对血小板的影响最为轻微。一项包含3种ALSS治疗模式的比较分析显示，血浆置换治疗后血小板中位数仅下降8.0%，远低于使用CytoSorb®血液吸附器治疗的26.5%和MARS治疗的18.4%[4]。这一差异源于技术原理的根本不同：CytoSorb®作为新型血液吸附器，其巨大的比表面积在直接吸附毒素的同时，也增加了因截留或激活作用所致血小板消耗的风险；MARS基于白蛋白透析，清除过程更为温和；血浆置换则因补充外源性血浆成分，对血小板的稀释与消耗效应相对最轻。

以吸附为基础的各类技术对血小板消耗各有不同。MARS治疗后，血小板计数可由$(131\pm95)\times10^9$/L降至$(106\pm72)\times10^9$/L，血小板减少是其最常见的不良事件，发生率可达30.6%[15]。值得注意的是，虽然血小板下降较为普遍，但进一步分析表明，低纤维蛋白原与低凝血因子Ⅴ水平是预测出血风险更重要的独立危险因素，而非血小板计数本身[16]。双重血浆分子吸附系统（double plasma molecular absorb system，DPMAS）对血小板的消耗效应尤为突出。与血浆置换治疗相比，DPMAS治疗后血小板计数更低[$(51.02\pm17.11)\times10^9$/L vs $(87.31\pm21.38)\times10^9$/L]，联合治疗模式（血浆置换+DPMAS）会进一步加剧血小板与纤维蛋白原的消耗[17-18]。其他吸附技术同样影响显著，研究表明，CytoSorb®联合血液滤过或高级器官支持系统治疗后，血小板计数分别下降至58×10^9/L和37×10^9/L，35%～39%的患者需要输注血小板支持[3]。

除治疗模式本身，血小板消耗与血液和吸附材料的接触时间呈正相关。一项针对CytoSorb®的重症监护室回顾性研究显示，血小板消耗与血液和吸附材料的接触时间呈正相关，血小板中位数由72×10^9/L下降至44×10^9/L（治疗24 h后，下降38.9%，P=0.043），并在治疗结束时进

一步降至31×10^9/L（下降56.9%，P=0.001 4），其降幅远超过治疗时长较短的方案[19]。这一新型吸附技术的单次治疗时间长达24 h，远超MARS的8 h，这使得血小板在体外循环中与人工材料接触的时间更长，被激活和消耗的机会更多。此外，CytoSorb®组患者接受的治疗次数也更多，意味着累计暴露时间更长[19]。其机制在于，延长的接触时间持续加剧了血小板的黏附、活化及可能的补体激活等消耗途径[20]。血液与吸附膜的持续接触可引起血小板表面糖蛋白构象改变，从而诱导机械性破坏与补体激活，这一过程与CytoSorb®使用时间成正比[20]。因此，在采用血液吸附技术时，控制单次以及累计治疗时长是管理血小板减少风险的重要可调控手段。此外，采用低剪切力滤膜、缩短血路长度并适当提高吸附柱更换频率，可在一定程度上降低血小板的损耗[21]；然而，吸附柱的使用涉及成本控制，且随着使用时间延长吸附强度随之降低，会影响治疗效果，因此需定时更换吸附柱。

3 生物相容性与血小板耗损的机制

在血液净化系统（包括血液灌流、血液透析和体外循环）中，血液与人工材料的直接接触常诱发一系列生理反应，包括血小板黏附、激活和耗竭。在这一体系中，血小板反应被视为最早期也是最敏感的血液相容性不良信号。其对材料表面结构、电荷状态以及界面蛋白吸附构象高度敏感，一旦被激活，将迅速引发凝血级联反应与微血栓形成，导致血小板消耗性减少及潜在的系统栓塞风险[22-23]。因此，血液相容性已成为评估人工材料安全性的核心指标，其核心评估维度通常包括红细胞完整性、溶血率、血浆蛋白吸附、凝血因子活化水平、补体系统响应以及血小板的数量变化、黏附趋势与活化状态[24]。

血小板下降并非主要源于生成减少，而是源于消耗增加与破坏加剧，其机制复杂且相互关联，主要包括蛋白介导的黏附识别、材料诱导的激活反应以及灌流过程中剪切力刺激等因素。因此，开发对血小板激活与吸附更温和的ALSS装置材料，是未来技术发展的重要方向[24]。

传统的吸附剂材料（如活性炭、聚苯乙烯系树脂等）虽具备较强的毒素清除能力，但因其表面通常呈疏水性、带正电或结构粗糙，易吸附纤维蛋白原、免疫球蛋白等血浆蛋白，进而诱导血小板识别精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列基序并发生黏附与激活。活化的血小板释放腺苷二磷酸等活性分子，促进凝血酶生成及纤维蛋白聚集，从而形成血栓，导致灌流系统阻塞和血小板消耗性减少[23-24]。此外，在血液透析系统中广泛使用的中空纤维膜材料（如聚醚砜、聚丙烯腈等）也存在类似问题，其疏水性和缺乏表面屏蔽结构，常诱发血小板附着与蛋白污染[25]。

为提升材料表面对血小板的相容性，近年来研究者在吸附剂与膜材料表面引入多种抗黏附结构，如两性离子聚合物、水凝胶、聚醚砜涂层、仿肝素涂层等，从分子层面抑制蛋白非特异性吸附与血小板激活[26]。在吸附剂方面，利用硫酸化多糖对聚合物吸附树脂进行表面改性，可显著提升材料亲水性，降低血小板黏附率，并在猪体灌流实验中证实其不引起血小板显著下降，表现出良好的体内血液相容性[26]。在血液透析膜方面，在中空纤维膜表面引入两性离子单体（如磺丙基甜菜碱、磷酰胆碱等），可形成高亲水性的界面水化层，有效阻断血小板附着与蛋白沉积，维持长期血液相容性。部分响应型高分子膜（如温度/光电刺激膜）还可在运行中实现表面构象自调节，从而具备自清洁和抗污染再生功能。

另有研究报道了一种创新的固体抗凝微球及吸附柱双层灌流系统，体现出良好的血小板相容性，有效降低了对全身系统性抗凝剂的依赖[27]。通过材料科学与工程学创新，设计与血小板相互作用更温和、生物相容性更优的ALSS装置，是从根源上减轻治疗相关血小板减少的关键策略。

4 抗凝剂对血小板的影响

抗凝策略的选择直接调控血小板的活化水平与消耗程度。不同抗凝药物对血小板的影响存在显著差异。局部枸橼酸抗凝（regional citrate anticoagulation，RCA）仅在滤器内局部螯合钙离子，因此不会引起全身凝血系统激活及血小板活化。一项研究表明采用RCA不影响连续性肾脏替代治疗期间的全身及回路中凝血酶生成、纤溶或血小板功能[28]。相关证据显示，与肝素抗凝相比，采用RCA可显著降低膜式治疗性血浆置换患者的出血事件风险（比值比为5.659，95%置信区间：2.266～14.129），但两组间治疗前后血小板计数及变化值无显著差异，平均动脉压也是独立风险因素之一[29]。在儿童肝衰竭患者中，RCA联合膜式血浆置换的滤器凝血事件发生率低至2.2%，能比肝素维持更稳定的抗凝状态，因而在儿童人群中表现出更好的安全性和有效性[30]。一项系统性综述显示，在采用RCA的体外器官支持过程中，血小板

下降主要集中于血浆置换组，平均变化为−26.153×10⁹/L（95%置信区间：−39.229×10⁹/L～−13.070×10⁹/L），差异具有统计学意义；而采用RCA的连续性肾替代治疗或MARS治疗对血小板影响较小，但需注意防治低钙及碱中毒等代谢并发症[31]。相反，肝素抗凝可能更易导致血小板计数下降及相关出血事件，且两者在滤器凝血率方面无显著差异（肝素组略低）[32]。新型抗凝剂如甲磺酸萘莫司他，作为一种短效的丝氨酸蛋白酶抑制剂，因其不依赖于抗凝血酶Ⅲ且半衰期短，在体外膜肺氧合、连续性肾替代治疗及肝衰竭外循环的应用中，与肝素相比，其造成的血小板消耗相对较小，出血风险相对较低，但其在ALSS中的应用仍需前瞻性研究进一步探讨[33-35]。此外，直接凝血酶抑制剂在ALSS领域的应用数据尚有限。

5 升血小板药物与血小板输注管理

ALSS治疗中关于血小板的管理是减少出血风险与提高治疗效果的关键环节，涉及血小板输注、促血小板生成药物的应用。血小板输注策略有望从基于固定阈值的模式转向以临床风险为基础的个体化决策。当前证据表明，对于低风险操作（如中心静脉置管），血小板计数维持在20×10⁹/L以上即可；而对于高风险操作或活动性出血时，则建议维持在50×10⁹/L以上[36]。更为重要的是，应结合血栓弹力图等即时凝血功能监测技术指导输注。研究显示，该策略可减少约60%的血小板不合理使用，且不增加出血风险[37]。促血小板生成药物为择期ALSS治疗前的血小板提升提供了可行方案。研究数据显示，在接受择期操作的慢性肝病患者中，阿伐曲泊帕治疗5～7 d可使血小板计数平均升高41.1×10⁹/L，约90%的患者可免于围手术期血小板输注，较重组人血小板生成素提升血小板更迅速（5～7 d达峰），且安全性良好、经济适用[38-39]。另一项真实世界研究也证实了芦曲泊帕的有效性与安全性，其可显著减少围手术期输血率[40-41]。这些药物为计划性ALSS治疗或中心静脉置管前的预处理提供了有效选择。因此，ALSS治疗期间的血小板管理应建立多层次的综合策略：通过血栓弹力图等指导输注决策，并对择期治疗患者应用促血小板生成药物进行预处理。

6 血小板与ALSS的安全性与疗效

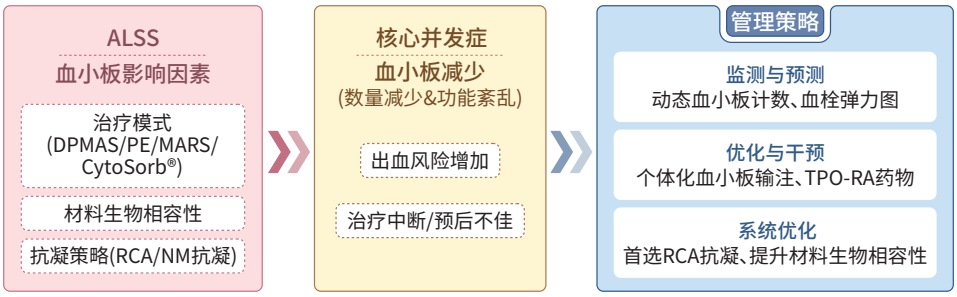
血小板水平是评估ALSS治疗安全窗与预测患者预后的关键客观指标。大量临床证据表明，维持一定的血小板计数既是保障ALSS治疗安全实施的前提，也与肝功能恢复程度及短期生存率密切相关。治疗前或治疗早期的血小板计数直接关系到ALSS治疗的安全性阈值。研究表明，当血小板计数维持在（40～50）×10⁹/L以上时，接受DPMAS等治疗的安全性处于可接受范围，未出现显著增加的出血并发症或治疗失败比例[42]。反之，若血小板计数降低至20×10⁹/L以下，则与90 d内死亡或肝移植等不良结局的风险显著升高相关[43]。研究发现，治疗前或ALSS治疗后血小板水平较高的患者，其凝血酶原时间、白蛋白与胆红素等关键指标的改善更为充分，短期临床结局亦更为理想[44-45]。这种关联性提示，血小板计数的恢复可能不仅是凝血系统改善的反映，更可能是肝细胞再生潜力与内在修复能力活跃的间接标志。

基于上述关联性，将血小板计数整合至现有预后评分系统中，能有效提升风险分层与生存预测的准确性。研究显示，将血小板计数整合入改良终末期肝病模型评分后，可显著提升对接受血浆置换治疗患者生存率的预测效能与重分类能力[45]。另一项基于病程分期的研究也证实，结合凝血国际标准化比值与血小板计数进行分层，有助于识别最可能从ALSS干预中获益的人群及最佳治疗时机，且与90 d死亡风险相关[46]。

7 小结与展望

ALSS在清除毒素、改善肝功能的同时，常导致血小板数量减少与功能障碍，构成治疗的主要并发症与安全瓶颈。本文系统阐明，血小板减少主要源于体外循环中的非生理性消耗，其程度因治疗模式而异，其中以吸附为基础的技术尤为显著。血小板在肝病中扮演着复杂多重角色：既是止血的核心环节，也是免疫炎症与肝再生的关键调节者。当前，通过采用RCA等优化策略，可在一定程度上控制血小板的过度激活与消耗（图1）。

未来该领域仍面临诸多挑战与机遇。首要任务是继续开展高质量临床证据，确立不同治疗情境下的血小板安全阈值。其次，开发血小板功能的快速床旁评估技术，是实现实时风险调控的关键。再次，通过改良抗凝方案与研发血液相容性更佳的新型ALSS材料，从结构上减少血小板的非必要损耗。最后，深入解析血小板在肝脏修复与免疫微环境调节中的具体机制，有望在ALSS支持的同时协同促进肝组织再生，最终提升患者的整体生存获益。



注：ALSS，人工肝支持系统；DPMAS，双重血浆分子吸附系统；PE，血浆置换；MARS，分子吸附再循环系统；TPO-RA，血小板生成素受体激动剂；RCA，局部枸橼酸抗凝；NM，甲磺酸萘莫司他。

图1　人工肝支持治疗相关血小板减少的机制与管理策略

Figure 1　Mechanisms and management strategies of thrombocytopenia associated with artificial liver support therapy

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：马茹负责设计论文框架，起草论文；王志伟、马立和丁子惠负责查找资料，绘制图表；李星宇负责拟定写作思路；王艳负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] Hernaez R, Solà E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: An update[J]. Gut, 2017, 66(3): 541-553. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312670.

[2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝专家委员会, 国家感染性疾病临床医学研究中心, 等. 人工肝血液净化系统治疗指南(2023年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(6): 401-411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.06.001.
Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Expert Committee of Liver Failure and Artificial Liver, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; National Clinical Research Center for Infectious Diseases, et al. Guidelines on application of artificial liver blood purification system (version 2023)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2023, 16(6): 401-411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.06.001.

[3] Schönfelder K, Hirsch L K, Kribben A, et al. Artificial liver support with Cytosorb and continuous veno-venous hemodiafiltration versus advanced organ support (ADVOS) for critically ill patients with hyperbilirubinemia and acute-on-chronic liver failure (ACLF)[J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1): 432. DOI: 10.1186/s12882-025-04342-6.

[5] Nicolai L, Pekayvaz K, Massberg S. Platelets: Orchestrators of immunity in host defense and beyond[J]. Immunity, 2024, 57(5): 957-972. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.04.008.

[6] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学分会, 中国老年学和老年医学学会转化医学分会. 肝病相关血小板减少症临床管理中国专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2307-2320. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.007.
National Clinical Research Center for Infectious Diseases; Society of Hepatology, Beijing Medical Association; Translational Medicine Branch, Chinese Association of Gerontology and Geriatrics. Chinese expert consensus on clinical management of hepatopathy-related thrombocytopenia[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(10): 2307-2320. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.007.

[7] Zanetto A, Toffanin S, Campello E, et al. Reticulated platelets are increased and hyper-activated in patients with cirrhosis, especially those with poor outcome[J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(8): 1327-1334. DOI: 10.1016/j.dld.2024.03.007.

[8] Lecchi A, Tosetti G, Ghali C, et al. Comprehensive investigation of platelet function in patients with cirrhosis[J]. Thromb Res, 2024, 237: 64-70. DOI: 10.1016/j.thromres.2024.03.017.

[9] Kaiser R, Escaig R, Nicolai L. Hemostasis without clot formation: How platelets guard the vasculature in inflammation, infection, and malignancy[J]. Blood, 2023, 142(17): 1413-1425. DOI: 10.1182/blood.2023020535.

[10] Weigel C, Bellaci J, Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate and its receptors in vascular endothelial and lymphatic barrier function[J]. J Biol Chem, 2023, 299(6): 104775. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104775.

[11] del Gaudio I, Nitzsche A, Boyé K, et al. Zonation and ligand and dose dependence of sphingosine 1-phosphate receptor-1 signalling in blood and lymphatic vasculature[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(14): 1794-1810. DOI: 10.1093/cvr/cvae168.

[12] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1151-1184. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.

[13] Dalbeni A, Castelli M, Zoncapè M, et al. Platelets in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 842636. DOI: 10.3389/fphar.2022.842636.

[14] Maeda Y, Watanabe Y, Ishikawa N, et al. Platelet-rich plasma-derived extracellular vesicles improve liver cirrhosis in mice[J]. Regen Ther, 2024, 26: 1048-1057. DOI: 10.1016/j.reth.2024.10.010.

[15] Monet C, de Jong A, Aarab Y, et al. Adverse events, short- and long-term outcomes of extra corporeal liver therapy in the intensive care unit: 16 years experience with MARS® in a single center[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 282. DOI: 10.1186/s13054-022-04165-z.

[16] Yoo S W, Ki M J, Kim D, et al. Bleeding complications associated with the molecular adsorbent recirculating system: A retrospective study[J]. Acute Crit Care, 2021, 36(4): 322-331. DOI: 10.4266/acc.2021.00276.

[17] 贾金凤, 梁菲, 黄建伟, 等. 双重血浆分子吸附系统模式人工肝治疗对血小板的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2022, 54(3): 548-551. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2022.03.022.
Jia Jinfeng, Liang Fei, Huang Jianwei, et al. Effect of artificial liver with double plasma molecular absorb system model on patients´ platelets and corresponding treatment strategy[J]. J Peking Univ Heal Sci, 2022, 54(3): 548-551. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2022.03.022.

[18] 代梅, 申友书, 赵菲, 等. 血浆置换联合双重血浆吸附模式人工肝治疗对纤维蛋白原的影响[J]. 肝脏, 2023, 28(5): 523-526. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.05.007.
Dai Mei, Shen Youshu, Zhao Fei, et al. Effect of plasma replacement combined with dual plasma adsorption mode artificial liver therapy on fibrinogen[J]. Chin Hepatol, 2023, 28(5): 523-526. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.05.007.

[19] Haselwanter P, Scheiner B, Balcar L, et al. Use of the CytoSorb adsorber in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Sci Rep,

2024, 14: 11309. DOI: 10.1038/s41598-024-61658-3.
[20] Papamichalis P, Oikonomou K G, Valsamaki A, et al. Liver replacement therapy with extracorporeal blood purification techniques current knowledge and future directions[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(17): 3932-3948. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i17.3932.
[21] NALESSO F, BETTIN E, BOGO M, et al. Renal replacement therapy combined with artificial or bioartificial liver support system[M]//Nutrition, Metabolism and Kidney Support. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024: 595-609.
[22] ISO 10993-4: 2017 Biological evaluation of medical devices-Part 4: Selection of tests for interactions with blood[S].
[23] Zhang L Q, Liu G H, Xia Q P, et al. Research progress on blood compatibility of hemoperfusion adsorbent materials[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12: 1456694. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1456694.
[24] Damianaki A, Stambolliu E, Alexakou Z, et al. Expanding the potential therapeutic options of hemoperfusion in the era of improved sorbent biocompatibility[J]. Kidney Res Clin Pract, 2023, 42(3): 298-311. DOI: 10.23876/j.krcp.22.223.
[25] Can E G, Eskizengin H. Recent updates on blood purification: Use of smart polymer materials[J]. J Biomed Mater Res A, 2025, 113(3): e37883. DOI: 10.1002/jbm.a.37883.
[26] Su R, Liu W, Shi G, et al. A superior material with antithrombotic properties serves as a secure adsorbent for the elimination of bilirubin in vitro and in pig models[J]. Chem Eng J, 2024, 499: 156533. DOI: 10.1016/j.cej.2024.156533.
[27] Wang Y L, Wang S S, He X Q, et al. A breakthrough trial of an artificial liver without systemic heparinization in hyperbilirubinemia beagle models[J]. Bioact Mater, 2023, 20: 651-662. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.06.019.
[28] Fisher R, Moore G W, Mitchell M J, et al. Effects of regional citrate anticoagulation on thrombin generation, fibrinolysis and platelet function in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: A prospective study[J]. Ann Intensive Care, 2022, 12(1): 29. DOI: 10.1186/s13613-022-01004-w.
[29] Jiao J, Yu Y, Wei S J, et al. Heparin anticoagulation versus regional citrate anticoagulation for membrane therapeutic plasma exchange in patients with increased bleeding risk[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2210691. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2210691.
[30] Hu F, Sun Y L, Bai K, et al. Clinical application of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children with liver injury[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 847443. DOI: 10.3389/fped.2022.847443.
[31] Peng B, Lu J Q, Guo H B, et al. Regional citrate anticoagulation for replacement therapy in patients with liver failure: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1031796. DOI: 10.3389/fnut.2023.1031796.
[32] Ren S, Huang L M, Li Y, et al. Comparison of efficacy and safety of different anticoagulation regimens in plasma exchange: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2024, 19(10): e0311603. DOI: 10.1371/journal.pone.0311603.
[33] Lang Y H, Zheng Y, Qi B C, et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate during extracorporeal life support[J]. Int J Cardiol, 2022, 366: 71-79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.022.
[34] Sun X K, Wang F, Chen Z W, et al. Integrative anticoagulation of nafamostat mesylate in double plasma molecular adsorption system plus sequential half-dose plasmapheresis for patients with liver failure: A randomised controlled trial protocol[J]. BMJ Open, 2025, 15(2): e098898. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-098898.
[35] 曾俊杰, 钟林翠, 彭恩兰, 等. 体外加入甲磺酸萘莫司他后血标本不同放置时间对其抗凝强度监测影响[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(7): 671-673, 677. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.07.03.
Zeng Junjie, Zhong Lincui, Peng Enlan, et al. The influence of different placement time on the monitoring of anticoagulation strength of blood samples after adding naph-thalmostat mesylate in vitro[J]. Chin J Med Offic, 2024, 52(7): 671-673, 677. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.07.03.
[36] Biolato M, Vitale F, Galasso T, et al. Minimum platelet count threshold before invasive procedures in cirrhosis: Evolution of the guidelines[J]. World J Gastrointest Surg, 2023, 15(2): 127-141. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i2.127.
[37] Kumar R, Ng L X L, Wong Y J, et al. Rotational thromboelastometry reduces the need for preemptive transfusion in cirrhosis: A randomized controlled trial (NCT: 05698134)[J]. J Clin Exp Hepatol, 2025, 15(1): 102409. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.102409.
[38] Satapathy S K, Sundaram V, Shiffman M L, et al. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure[J]. Medicine, 2023, 102(40): e35208. DOI: 10.1097/MD.0000000000035208.
[39] Wang Y S, Wang W, Zhang S, et al. Clinical efficacy of avatrombopag and recombinant human thrombopoietin in the treatment of chronic liver disease-associated severe thrombocytopenia: A real-world study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1009612. DOI: 10.3389/fphar.2022.1009612.
[40] Yoshiji H, Suzuki J, Imasaki M, et al. Safety and effectiveness of lusutrombopag in patients who have chronic liver disease with thrombocytopenia and undergoing invasive procedures: Real-world post-marketing surveillance in Japan[J]. Hepatol Res, 2023, 53(11): 1105-1116. DOI: 10.1111/hepr.13945.
[41] Gallo P, de Vincentis A, Terracciani F, et al. Final results from the first European real-world experience on lusutrombopag treatment in cirrhotic patients with severe thrombocytopenia: Insights from the REAl-world lusutrombopag treatment in ITalY study[J]. J Clin Med, 2024, 13(13): 3965. DOI: 10.3390/jcm13133965.
[42] Niu L Y, Zhou J M, Zhao N H, et al. Safety and efficacy of DPMAS in patients with acute-on-chronic liver failure based on different platelet count levels[J]. J Clin Apher, 2025, 40(1): e70006. DOI: 10.1002/jca.70006.
[43] Ouyang R J, Li H, Xia J, et al. Lower platelet counts were associated with 90-day adverse outcomes in acute-on-chronic liver disease patients[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(9): 9342-9353. DOI: 10.21037/apm-21-1019.
[44] 李守娟, 王丽, 周明, 等. 经选择性血浆分离器行人工肝治疗低血小板计数慢加急性肝衰竭患者的效果及安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(6): 1191-1195. DOI: 10.12449/JCH240619.
Li Shoujuan, Wang Li, Zhou Ming, et al. Efficacy and safety of artificial liver support therapy with a selective plasma separator in low-platelet count patients with acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(6): 1191-1195. DOI: 10.12449/JCH240619.
[45] Li X, Li H, Zhu Y C, et al. PLT counts as a predictive marker after plasma exchange in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 851. DOI: 10.3390/jcm12030851.
[46] Ma Y J, Xu Y, Du L Y, et al. Outcome of patients with different stages of acute-on-chronic liver failure treated with artificial liver support system[J]. Front Med, 2024, 11: 1381386. DOI: 10.3389/fmed.2024.1381386.

收稿日期：2025-11-27；**录用日期：**2026-01-28
本文编辑：林姣

引证本文：马茹, 王志伟, 马立, 等. 人工肝支持系统治疗肝衰竭伴血小板减少的机制、风险及管理策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1717-1722.
Ma Ru, Wang Zhiwei, Ma Li, et al. Mechanisms, risks, and management strategies of artificial liver support system in treating liver failure with thrombocytopenia[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1717-1722.