

# 生物型人工肝支持系统新型曝气装置的研究

楼晗芬<sup>1,2</sup> 李明<sup>1</sup> 周晓峰<sup>1,2</sup> 刘剑峰<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院电工研究所 北京 100080 <sup>2</sup>中国科学院研究生院 北京 100049)

E-mail: louhanfen@mail.iee.ac.cn

**摘要** 生物反应器是生物型人工肝支持系统 (Bioartificial Liver Support System, BALSS) 的核心部件, 肝细胞在反应器中存活, 分泌出的活性物质对肝衰竭患者起到生物合成、代谢、解毒的作用。肝细胞的生长状态直接关系到BALSS的效果。向分体双循环生物反应器内通入氧气、氮气、二氧化碳, 可以控制系统内溶解氧浓度 (DO) 值和酸碱度 (pH) 在一定范围之内, 从而保证体外培养肝细胞能够最大程度发挥功能活性。本文所述内容是对该生物反应器曝气装置的改进, 利用中空纤维膜式吸收器构建了适用于BALSS的新型曝气装置, 采用人工神经网络 (ANN) 自适应算法, 计算机根据传感器实时测量的 pH 与 DO 值, 通过执行机构对气体进行调控, 达到了安全、稳定、高效的目的。

**关键词** 生物型人工肝支持系统; 曝气装置; 中空纤维膜式吸收器; 神经网络  
中图分类号 TP273\*5

## Study on a New Aeration Device in Bioartificial Liver Support System

Lou Hanfen<sup>1,2</sup>, Li Ming<sup>1</sup>, Zhou Xiaofeng<sup>1,2</sup>, Liu Jianfeng<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Institute of Electrical Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080 <sup>2</sup>Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

**Abstract** A bioreactor is the core part of Bioartificial liver support system (BALSS). Liver cells are cultured in the reactor and produce active substances which play a role in composition, metabolization and detoxification for hepatic failure patients. Effect of BALSS is determined by the state of liver cells' growth. By ventilating O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, and CO<sub>2</sub> into the bioreactor, dissolved oxygen (DO) and pH of the inside medium can be controlled within certain range, so that liver cells are able to exert a maxim function and viability. A new aeration device for BALSS is presented, which improves the old bioreactor by using hollow fiber membrane, where artificial neural network (ANN) is adopted, computer analyses real time data from DO sensor and pH sensor, and operation parts adjust gases accordingly, so that safety, stability and high efficiency can be achieved.

**Key words** BALSS; aeration device; hollow fiber membrane; ANN

## 1 BALSS 简介

生物型人工肝支持系统 (Bioartificial Liver Support System, BALSS) 是救治爆发性肝功能衰竭患者的有效手段之一, 其基本原理是将体外培养的肝细胞置于体外循环装置 (生物反应器) 中, 使病人的血液或血浆通过半透膜间接与肝细胞进行物质交换, 具有高活性和正常功能的肝细胞在生物反应器中可以发挥肝脏的解毒、代谢、合成功能, 通过有效的体外循环及计算机智能控制, 可以对患者受损的肝脏提供体外支持, 从而使其渡过危险期, 有望达到肝细胞再生或桥接肝移植的目的<sup>[1]</sup>。

图1为BALSS示意图, 其中分体双循环生物反应器是BALSS的核心部件, 存活在生物反应器中的肝细胞产生活性物质, 随着培养液循环从交换柱弥散进入患者体内; 与此同时, 肝衰竭患者因为肝功能严重受损, 体内无法代谢分解的毒性物质随患者血液弥散进入生物反应器, 由生物反应器内被培养的肝细胞进行生物解毒、合成、代谢, 减轻患者体内肝脏的负担。从而对肝衰竭

患者受损的肝脏起到生物支持作用。生物反应器内肝细胞的生长状态直接关系到BALSS的效果, 要使体外培养肝细胞最大程度发挥功能活性, 关键是把生物反应器中溶解氧浓度 (DO) 和酸碱度 (pH) 控制在肝细胞存活所需范围之内。因此构建适用于BALSS的曝气装置, 将氧气、氮气、二氧化碳根据需求, 按照一定比例和时序安全高效地送入反应器, 使DO与pH值控制在预定范围之内, 是本文的核心工作。

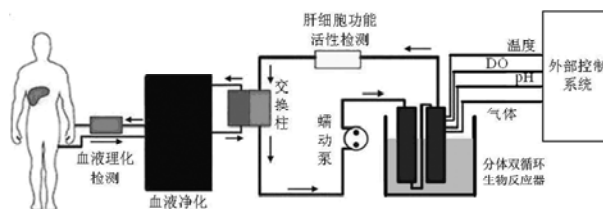


图1 BALSS 示意图

## 2 生物反应器的结构和控制

根据形状、结构及肝细胞的培养或放置方式不同, BALSS生物反应器可以分为平板型、中空纤维型、灌流

收稿日期: 2006-05-17

作者简介: 楼晗芬 (1982-), 硕士研究生, 主要从事生物型人工肝控制系统曝气装置的设计。

床式/支架型和包裹/悬液型4个型别<sup>[2-3]</sup>。中空纤维型生物反应器将肝细胞黏附于纤维丝的内腔或者外腔，平板单层生物反应器将细胞种植在平板上；灌注床或支架生物反应器将肝细胞种植在灌注床或支架上，促成三维结构的形成；而包裹/悬液型生物反应器将细胞用材料包裹，制成多孔微胶囊，然后进行灌注培养。这些类型的BALSS生物反应器，肝细胞培养于其中，依赖培养液中营养成分存活。当BALSS临床使用需要 $10^9 \sim 10^{10}$ 高密度培养肝细胞时，这些结构的生物反应器难以提供稳定的DO值和pH环境，因此需设计满足上述需求的BALSS生物反应器。

我所自主设计开发的分体双循环生物反应器(见图2)可以满足培养大规模肝细胞的需要。反应器主体分为培养罐和配气罐两部分，培养液通过蠕动泵在两罐之间循环。培养罐中采用多层平板结构，肝细胞生长于其中。培养罐中的pH传感器和DO传感器将实时测得的数据送入计算机，计算机根据算法按一定时序打开电磁阀，将氧气、氮气、二氧化碳按比例地送入混气室，而后通入配气罐。当这些气体不能完全溶于培养液时，气泡黏附在培养液的血清中活性成分表面，产生的泡沫需由专门消泡装置消除。在蠕动泵的驱动下培养液在两罐间循环流动，可以保证培养罐中肝细胞的生长环境营养均匀，且pH和DO值维持在培养肝细胞存活需要范围之内。

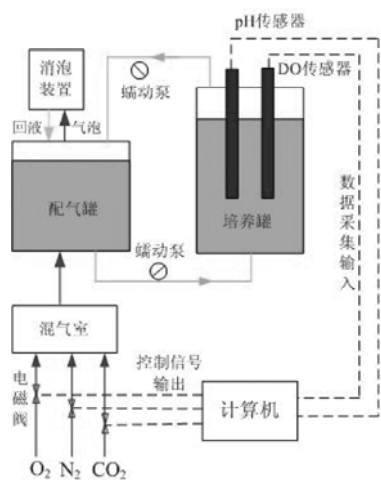


图2 分体双循环生物反应器

按照常规，在生物反应器内，为达到一定DO水平可以通过提升搅拌转速、加大通气量，以及提高培养罐的压力来实现；而为调节pH值一般采用加入酸性或碱性物质来实现。BALSS对肝衰竭患者做生物支持时不宜添加此类化学药品，因此在我们的分体双循环生物反应器内是通过改变进入系统中氧气、氮气、二氧化碳的比例来实现对DO值和pH的调控。计算机采集来自传感器的信号，根据体外培养肝细胞生长的需要，控制相关电磁阀打开或关闭，将氧气、氮气、二氧化碳送入配气罐

中，维持培养液的DO值和pH在一定范围之内，从而保证肝细胞可以存活并发挥生物解毒、合成、代谢的作用。在实际工作中我们发现，由于在配气罐中采用直接鼓泡法，气体溶解效率较低，DO值最多提高到150%左右。同时，因为培养液中含有一定比例血清，当通入的气体不能完全溶解而溢出时，会黏附在活性物质表面产生大量泡沫，消泡装置难以及时全部清除。残存泡沫流入循环管路和培养罐中，会影响肝细胞正常生长。

### 3 一种新型曝气装置

针对分体双循环生物反应器带来的气体溶解效率低以及产生大量气泡的问题，我们采用中空纤维膜式吸收器，替代分体双循环生物反应器中的配气罐，构建出BALSS的新型曝气装置，如图3所示。

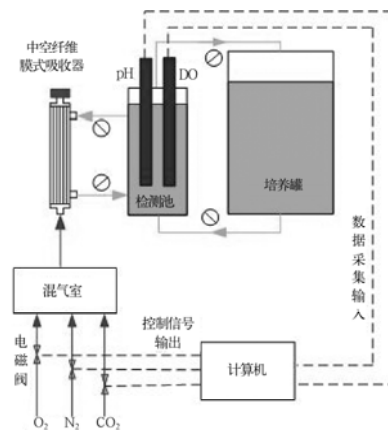


图3 新型BALSS曝气装置

其原理是利用疏水性微孔膜将气体吸入BALSS培养液，可以实现无泡式曝气，提高气液传质效率<sup>[4]</sup>。如图4所示，气体流入中空纤维膜接触器的纤维丝内腔，培养液以相反方向在纤维丝外腔与壳之间的空隙流动，气体依靠膜两侧的压力差（经膜驱动压），通过膜微孔由高压侧向低压侧弥散，从而实现气体进入培养液的传质过程。

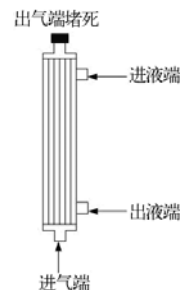


图4 中空纤维膜式接触器

在我们构建的曝气装置中，中空纤维微孔膜选用疏水性聚矾材料，因而纤维丝与壳之间的培养液不会润湿膜，从而保证气体易于从纤维丝内通过微孔向纤维丝外扩散。另一方面，气体流动通路出口端堵死，可以迫使

纤维丝内气压升高,有利于气体向培养液一侧弥散。同时,培养液在中空纤维膜接触器的壳与纤维丝外空间的空隙流过,与流过纤维丝内腔相比,液体回路蠕动泵仅需较小压力,可以减少对培养液中血细胞及其它有形成分的损伤,提高气血交换能力。

和原有分体双循环生物反应器相比,中空纤维膜替代了图2中的配气罐,培养罐的前端增加了检测池。气体从中空纤维丝内腔流入,通过压力差渗透入培养液。检测池中pH传感器和DO传感器分别进行实时测量,计算机采集数据后,根据我们设计的算法控制电磁阀打开或关闭,从而保证培养罐中肝细胞能够正常生长。

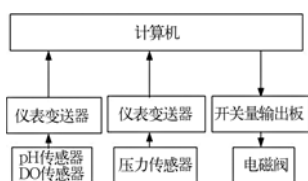


图5 计算机控制框图

实验证明这样的膜式曝气法与直接鼓泡相比,具有更高气体溶解率,并且可以抑制泡沫产生。同时,由于中空纤维膜的纤维填充率高达70%,纤维丝外腔与壳间隙体积很小,因此与原有配气罐相比可以减少50%培养液体积。这些优点,都为BALSS临床应用创造了有利条件。

图5为计算机对该曝气装置的控制框图,其中pH传感器、DO传感器和压力传感器实时测量数据,经过仪表变送器模数转换后送入计算机,计算机根据给定算法得出控制量,经过开关量输出板控制执行机构使电磁阀按需求打开或者关闭。BALSS生物反应器中pH和DO值的变化具有互相关联、大滞后、非线性等特征<sup>[5]</sup>,线性系统的控制理论不适用于BALSS过程。因此我们利用具有自适应能力的人工神经网络(ANN)构造负反馈闭环控制单元。将传感器测量得到的DO、pH值看作ANN的输入,电磁阀的开闭时序(包括何时打开以及阀门开启时长)看作ANN的输出。过程的输入输出视作黑箱模型,利用可实时测定的时间序列数据训练人工神经网络,从而达到当测量DO与pH值和预设值不同时,人工神经网络可以给出电磁阀开闭信号的最终目的。图6是ANN闭环控制系统示意图。



图6 ANN闭环控制系统

将k时刻pH实际值与期望值之间误差 $e_1(k)$ 、k时刻DO实际值与期望值之间误差 $e_2(k)$ 、k时刻pH误差的一阶变化量 $\Delta_1(k)$ 、二阶变化量 $\Delta^2_1(k)$ 、k时刻DO误差的一阶变化量 $\Delta_2(k)$ 、二阶变化量 $\Delta^2_2(k)$ 、k-1时刻氧气通

路电磁阀状态 $Q_{O_2}(k-1)$ 、氮气通路电磁阀状态 $Q_{N_2}(k-1)$ 、二氧化碳通路电磁阀状态 $Q_{CO_2}(k-1)$ 作为输入量,k时刻三路气体通路的电磁阀状态 $Q_{O_2}(k)$ 、 $Q_{N_2}(k)$ 、 $Q_{CO_2}(k)$ 作为期望输出量,可以构造三层前向神经网络如图7所示。使用带惯性项BP改进算法,设计多组曝气实验,获得输入输出训练对反复训练神经网络。利用Matlab软件仿真计算当t时刻传感器测得溶解氧浓度 $DO(t)$ 与酸碱度 $pH(t)$ 后,根据期望值 $r_{DO}(t)$ 、 $r_{pH}(t)$ 大小,神经网络输出氧气、氮气、二氧化碳三路气体电磁阀的开闭情况 $Q_{O_2}(t)$ 、 $Q_{N_2}(t)$ 、 $Q_{CO_2}(t)$ 。

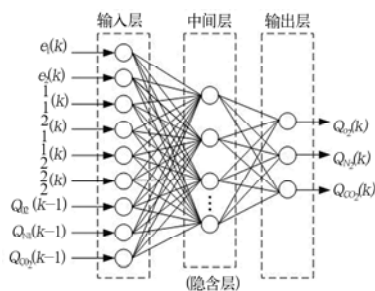


图7 三层前向神经网络用于BALSS曝气方案

## 4 小结与展望

生物反应器是BALSS的核心部件,为保证体外培养肝细胞能够在其中存活、发挥功能活性,通过向生物反应器中通入氧气、氮气、二氧化碳,来控制DO值和pH维持在肝细胞正常生长所需范围之内。本文利用了中空纤维膜构建适用于BALSS的曝气系统,国内外尚未见有相关报道。而关于选用何种中空纤维膜材料,以及在何种操作条件下,气体向培养液中的扩散效率更高,需要做大量吸收实验来获得经验参数。

而BALSS生物反应器中pH和DO值的变化又具有互相关联、大滞后、非线性等特征,由于不知道对象的数学模型,不能用传统PID控制理论控制执行机构动作,因此我们利用ANN黑箱模型形成负反馈闭环控制单元,从而构造出新型的生物反应器曝气系统,为建立更安全、更高效的新一代BALSS做出理论和实践上的探索与尝试。

## 参考文献

- [1] 王英杰.生物人工肝.北京:人民卫生出版社,2002
- [2] Hughes RD, Williams R. Use of bioartificial and artificial liver support devices. Semin Liv Dis, 1996(16):435~444
- [3] 王文奇.生物型人工肝的研究进展.山东医药, 2005, 45 (31): 66~67
- [4] 张六六, 许春燕, 牛津立, 沈志松.中空纤维膜无泡供氧过程的传质性能研究.膜科学与技术, 2004, 24 (5): 16~22
- [5] 贾士儒.生物反应器工程原理.北京:科学出版社, 2003