

肝衰竭诊治指南(2012 年版)

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分会重型肝病与人工肝学组

【关键词】 肝功能衰竭; 肝,人工; 诊断; 治疗; 指南
Guideline for diagnosis and treatment of liver failure Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, CMA; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, CMA.

【Key words】 Liver failure; Artificial liver; Diagnosis; Treatment; Guideline

【First author's address】

Corresponding author: LI Lan-juan, Email: ljl@zju.edu.cn

DUAN Zhong-ping, Email: duan2517@sohu.com

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群,病死率极高。多年来,各国学者对肝衰竭的定义、病因、分类、分型、诊断和治疗、预后判断等问题不断进行探索。2005 年,美国肝病学会(AASLD)发布了《急性肝衰竭处理》的意见书(position-paper)^[1]。2006 年 10 月,中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组制订了我国第一部《肝衰竭诊疗指南》^[2],从定义、诱因、分类、诊断和治疗等方面对肝衰竭进行了系统而精要的阐述,既与国际接轨,又具中国特色,诊断分型突出了实用性,指导和规范了我国肝衰竭的临床诊疗。2009 年,亚太肝脏研究协会(APASL)推出了《慢加急性肝衰竭共识》^[3]。2011 年,AASLD 发布了《急性肝衰竭指南更新》^[4]。根据国内外最新研究成果,中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组再次对我国的《肝衰竭诊疗指南》进行更新。

《肝衰竭诊疗指南》(简称《指南》)旨在使医生对肝衰竭的诊治有进一步了解,并做出较为合理的决策,而非强制性标准。鉴于肝衰竭是由多种病因引起的复杂病理生理过程,本《指南》不可能包括或解决肝衰竭诊治中的所有问题。因此,在针对某一具体患者时,临床医生应参照本《指南》,并充分了解肝衰竭的最佳临床证据和现有的医疗资源,在全面

考虑患者的具体病情及其意愿的基础上,制订合理的诊治方案。随着对肝衰竭诊断、治疗研究的逐渐加深,本《指南》将根据最新的临床医学证据不断更新和完善。

本《指南》的制订遵守了循证医学原则,推荐意见所依据的证据共分为 3 个级别 5 个等级(表 1)。

表 1 证据等级与定义

证据等级*	定义
I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	分组或病例对照分析研究
II-3	多时间序列,明显非对照实验
III	专家、权威的意见和经验,流行病学描述

注:* 数字越小,证据等级越高。

一、肝衰竭的定义和病因

(一)定义

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。

(二)病因

在我国引起肝衰竭的首要病因是肝炎病毒(主要是乙型肝炎病毒),其次是药物及肝毒性物质(如乙醇、化学制剂等)。在欧美国家,药物是引起急性、亚急性肝衰竭的主要原因;酒精性肝损害常引起慢性或慢加急性肝衰竭。儿童肝衰竭还可见于遗传代谢性疾病(表 2)。

(三)发病机制

1. 宿主因素:①有众多证据显示宿主遗传背景在乙型肝炎重症化过程中的重要性。目前,对乙型肝炎病毒(HBV)感染与清除、慢性 HBV 感染相关肝硬化及肝癌等疾病表型的遗传因素研究较多,但对重型乙型肝炎遗传易感性研究较少。仅有的少量研究资料大多来自亚洲人群,是采用候选基因-疾病关联研究策略。主要针对涉及乙型肝炎免疫反应通路的几个基因,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)包括 TNF- α 及 TNF- β 、白细胞介素-10(IL-10)、干扰素诱生蛋白 10(IP-10, CXCL-10)、维生素 D 受体(VDR)、人白细胞抗原(HLA)等^[5]。②宿主免疫在肝衰竭发病中的作用已被广泛认可。以 CTL 为核心的细胞免疫在清除细胞内病毒方面起关键作用,同时也是造成细胞凋亡或坏死的主要因素。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2012.06.001

通信作者:李兰娟,浙江大学医学院附属第一医院 传染病诊治国家重点实验室,310003, Email: ljl@zju.edu.cn, 段钟平,首都医科大学附属北京佑安医院肝病科, Email: duan2517@sohu.com

引用格式: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分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南(2012 年版). 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.

表 2 肝衰竭的病因

肝炎病毒	代谢异常
甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒 (HAV、HBV、HCV、HDV、HEV)	肝豆状核变性、 遗传性糖代谢 障碍等
其他病毒	缺血缺氧
巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒(EBV)、 肠道病毒、疱疹病毒等	休克、充血性心 力衰竭等
药物及肝毒性物质	肝移植、部分肝切除、 肝脏肿瘤
对乙酰氨基酚、抗结核药(异烟 肼、利福平、吡嗪酰胺等)、抗代谢药、 抗肿瘤化疗药物、部分中草药(如土 三七)、抗风湿病药物、乙醇、毒蕈等	先天性胆道闭锁 其他
细菌及寄生虫等病原体感染	胆汁淤积性肝 病、创伤、辐射等
严重或持续感染(如败血症、血吸虫 病等)	
妊娠急性脂肪肝	
自身免疫性肝病	

2. 病毒因素:①病毒对肝脏的直接作用。我国以乙型肝炎患者居多。研究表明,细胞内过度表达的 HBsAg 可导致肝细胞损伤及功能衰竭。HBV 的 X 蛋白也可引起肝脏损伤,在感染早期,X 蛋白使肝细胞对 TNF- α 等炎性介质更敏感而诱导细胞凋亡,这可能与重型乙型肝炎发病有关。②研究表明,HBV 基因变异可引起细胞坏死,导致严重的肝脏损害。

3. 毒素因素:严重肝病患者,由于库普弗细胞功能严重受损,来自门静脉的大量内毒素未经解毒而溢入体循环。内毒素可直接或通过激活库普弗细胞释放的化学介质引起肝细胞坏死,且是其他肝毒性物质(如半乳糖胺、CCl₄ 和乙醇等)致肝坏死的辅助因素,因而可导致肝衰竭的发生。

4. 代谢因素:各类慢性肝病患者皆存在不同程度的肝脏微循环障碍,血液难以进出肝脏,无法保证对肝细胞的营养供应。胃肠道吸收的营养成分难以进入肝脏,消化不良;吸收在血液中的药物难以进入肝脏与肝细胞接触,无法有效发挥药物疗效;代谢废物难以排出肝脏,成为毒素,滞留于肝脏,导致肝细胞损伤,而加快肝病进展。

(四) 流行病学

我国肝衰竭的病因主要是 HBV 感染,这也是我国最常见的肝脏疾病死亡原因,临床表现以慢加急性肝衰竭为主,其次是药物及肝毒性物质(如乙醇、化学制剂等)导致的肝衰竭。在我国研究中,免疫抑制剂是 HBV 再激活的重要诱因之一,任一 HBV 血清学标志物阳性的感染者均可发生肝衰竭,为直接致病机制。大量病毒复制导致肝细胞营养耗竭;免疫麻痹(与免疫耐受完全不同)是损伤前提。

HBV 相关肝衰竭病情严重、并发症多、治疗困难、病死率高。发病人群以男性居多,女性较少,年龄则以青壮年为主,且呈上升趋势。这可能与男性更容易发生重型肝炎有关,也可能与饮酒因素有关。职业以农民、工人所占比例为

最多,除农民所占人口比例较大外,可能与该人群的生活工作环境、生活方式、医疗条件以及文化水平较低而不能正确认识疾病,无法及时就诊从而贻误最佳治疗时机有关。在多种民族中,以汉族最多,少数民族较少^[6]。随着 HBV 相关肝衰竭的分型发展及其演变,在我国,急性肝衰竭和亚急性肝衰竭呈减少趋势(因抗病毒治疗有效阻断了 CHB 的重症化过程);慢加急性肝衰竭和慢性肝衰竭呈增加趋势(因现有的慢性肝病患者常因各种诱因发生急、慢性肝失代偿)。

二、肝衰竭的分类和诊断

(一) 分类

根据病理组织学特征和病情发展速度,肝衰竭可分为四类:急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF)、慢加急性(亚急性)肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)和慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)。分类见表 3。

表 3 肝衰竭的分类及定义

肝衰竭的分类	定义
急性肝衰竭	急性起病,无基础肝病史,2 周以内出现以 II 度以上肝性脑病为特征的肝衰竭临床表现。
亚急性肝衰竭	起病较急,无基础肝病史,2~26 周出现肝功能衰竭的临床表现。
慢加急性(亚急性)肝衰竭	在慢性肝病基础上,出现急性(通常在 4 周内)肝功能失代偿的临床表现。
慢性肝衰竭	在肝硬化基础上,出现肝功能进行性减退引起的以腹水或肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿的临床表现。

(二) 诊断

1. 临床诊断

肝衰竭的临床诊断需要依据病史、临床表现和辅助检查等综合分析而确定。

(1) 急性肝衰竭

急性起病,2 周内出现 II 度及以上肝性脑病(按 IV 度分类法划分)并有以下表现者:①极度乏力,有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状;②短期内黄疸进行性加深;③出血倾向明显,血浆凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$ (或 INR ≥ 1.5),且排除其他原因;④肝脏进行性缩小。

(2) 亚急性肝衰竭

起病较急,2~26 周出现以下表现者:①极度乏力,有明显的消化道症状;②黄疸迅速加深,血清总胆红素(TBil)大于正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;③伴或不伴有肝性脑病;④出血倾向明显,PTA $\leq 40\%$ (或 INR ≥ 1.5)并排除其他原因者。

(3) 慢加急性(亚急性)肝衰竭

在慢性肝病基础上,短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群,表现为:①极度乏力,有明显的消化道症

状;②黄疸迅速加深,血清 TBil 大于正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;③出血倾向,PTA $\leq 40\%$ (或 INR ≥ 1.5),并排除其他原因者;④失代偿性腹水;⑤伴或不伴有肝性脑病。

(4)慢性肝衰竭

在肝硬化基础上,肝功能进行性减退和失代偿:①血清 TBil 明显升高;②白蛋白明显降低;③出血倾向明显,PTA $\leq 40\%$ (或 INR ≥ 1.5),并排除其他原因者;④有腹水或门静脉高压等表现;⑤肝性脑病。

2. 组织病理学表现

组织病理学检查在肝衰竭的诊断、分类及预后判定中具有重要价值,但由于肝衰竭患者的凝血功能严重低下,实施肝穿刺具有一定的风险,在临床工作中应特别注意。

肝衰竭发生时(慢性肝衰竭除外),肝脏组织学检查可观察到广泛的肝细胞坏死,坏死的部位和范围因病因和病程不同而不同。按照坏死的范围程度,可分为大块坏死(坏死范围超过肝实质的 2/3),亚大块坏死(约占肝实质的 1/2 ~ 2/3),融合性坏死(相邻成片的肝细胞坏死)及桥接坏死(较广泛的融合性坏死并破坏肝实质结构)。在不同病程肝衰竭肝组织中,可观察到一次性或多次性新旧不一的肝细胞坏死病变。目前,肝衰竭的病因、分类和分期与肝组织学改变的关联性尚未取得共识。鉴于我国 HBV 感染所致的肝衰竭最为多见,因此本《指南》以 HBV 感染所致的肝衰竭为例,介绍各类肝衰竭的典型病理表现^[7]:

(1)急性肝衰竭

肝细胞呈一次性坏死,可呈大块或亚大块坏死,或桥接坏死,伴存活肝细胞严重变性,肝窦网状支架塌陷或部分塌陷。

(2)亚急性肝衰竭

肝组织呈新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死;较陈旧的坏死区网状纤维塌陷,或有胶原纤维沉积;残留肝细胞有程度不等的再生,并可见细、小胆管增生和胆汁淤积。

(3)慢加急性(亚急性)肝衰竭

在慢性肝病病理损害的基础上,发生新的程度不等的肝细胞坏死性病变。

(4)慢性肝衰竭

主要为弥漫性肝纤维化以及异常增生结节形成,可伴有分布不均的肝细胞坏死。

(三)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。

1. 早期

(1)有极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;

(2)黄疸进行性加深(血清 TBil $\geq 171 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$);

(3)有出血倾向,30% < PTA $\leq 40\%$, (或 1.5 < INR ≤ 1.9);

(4)未出现肝性脑病或其他并发症。

2. 中期

在肝衰竭早期表现基础上,病情进一步发展,出现以下两条之一者:

(1)出现 II 度以下肝性脑病和(或)明显腹水、感染;

(2)出血倾向明显(出血点或淤斑),20% < PTA $\leq 30\%$, (或 1.9 < INR ≤ 2.6)

3. 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(注射部位淤斑等),PTA $\leq 20\%$, (或 INR ≥ 2.6),并出现以下四条之一者:肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染、II 度以上肝性脑病。

考虑到一旦发生肝衰竭治疗极其困难,病死率高,故对于出现以下肝衰竭前期临床特征的患者,须引起高度的重视,进行积极处理:

(1)极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;

(2)黄疸升高(TBil $\geq 51 \mu\text{mol/L}$, 但 $\leq 171 \mu\text{mol/L}$),且每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;

(3)有出血倾向,40% < PTA $\leq 50\%$ (或 1.5 < INR ≤ 1.6)。

(四)肝衰竭诊断格式

肝衰竭不是一个独立的临床疾病,而是一种功能性诊断。在临床实际应用中,完整的诊断应包括病因、临床类型及分期,建议按照以下格式书写,例如:

(1)药物性肝炎

急性肝衰竭

(2)病毒性肝炎,急性,戊型

亚急性肝衰竭(中期)

(3)病毒性肝炎,慢性,乙型

病毒性肝炎,急性,戊型

慢加急性(亚急性)肝衰竭(早期)

(4)血吸虫性肝硬化

慢性肝衰竭

(5)亚急性肝衰竭(早期)

原因待查(入院诊断)

原因未明(出院诊断)(对可疑原因写出并打问号)

(五)疗效判断

1. 主要疗效指标是生存率(4、12、24 和 48 周生存率)。次要疗效指标包括:乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向、肝性脑病、感染及腹水等临床症状和体征的改善;血液生化学检查示 TBil 下降,PTA(INR)恢复正常,血清白蛋白改善。

2. 治愈率或好转率

(1)临床治愈标准:①乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失;②黄疸消退,肝脏恢复正常大小;③肝功能指标基本恢复正常;④PTA(INR)恢复正常。急性、亚急性肝衰竭常以临床治愈率作为判断标准。

(2)临床好转标准:①乏力、纳差、腹胀、出血倾向等临

床症状明显好转,肝性脑病消失;②黄疸、腹水等体征明显好转;③肝功能指标明显好转(TBil 降至正常的 5 倍以下,PTA >40% 或 INR <1.6)。慢加急性、慢性肝衰竭以临床好转率作为判断标准。

(六) 预后评估

肝衰竭尚缺乏敏感、可靠的临床评估指标或体系。多因素预后评价模型如皇家医学院医院(King's College Hospital, KCH)标准、终末期肝病模型(MELD)、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)、Child pugh-Turcotte 评分(CTP)等,以及单因素指标如 TBil、凝血酶原时间(PT)、血肌酐、胆碱酯酶、血脂、血清钠等对肝衰竭预后评估有一定价值,可在临床参考应用。

三、肝衰竭的治疗

目前肝衰竭的内科治疗尚缺乏特效药物和手段。原则上强调早期诊断、早期治疗,针对不同病因采取相应的病因治疗措施和综合治疗措施,并积极防治各种并发症。肝衰竭患者诊断明确后,应进行病情评估和重症监护治疗。有条件者早期进行人工肝治疗,视病情进展情况进行肝移植前准备。(Ⅲ)

(一) 内科综合治疗

1. 一般支持治疗

(1) 卧床休息,减少体力消耗,减轻肝脏负担。(Ⅲ)

(2) 加强病情监测处理(Ⅲ);建议完善 PTA/INR,血氨及血液生化的监测,动脉血乳酸,内毒素,嗜肝病毒标志物,铜蓝蛋白,自身免疫性肝病相关抗体检测,以及腹部 B 超(肝胆脾胰、腹水),胸部 X 线检查,心电图等相关检查^[8-9]。(Ⅲ)

(3) 推荐肠道内营养,包括高碳水化合物、低脂、适量蛋白饮食,提供每公斤体质量 35~40 kcal 总热量,肝性脑病患者需限制经肠道蛋白摄入,进食不足者,每日静脉补给足够的热量、液体和维生素(Ⅲ);

(4) 积极纠正低蛋白血症,补充白蛋白或新鲜血浆,并酌情补充凝血因子(Ⅲ);

(5) 进行血气监测,注意纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,特别要注意纠正低钠、低氯、低镁、低钾血症(Ⅲ);

(6) 注意消毒隔离,加强口腔护理及肠道管理,预防医院感染发生(Ⅲ)。

2. 病因治疗

肝衰竭病因对指导治疗及判断预后具有重要价值,包含发病原因及诱因两类。对其尚不明确者应积极寻找病因以期达到正确处理的目的^[10]。

(1) 病毒性肝炎

对病毒性肝炎肝衰竭的病因学治疗,目前主要针对 HBV 感染所致的患者。对 HBV DNA 阳性的肝衰竭患者,不论其检测出的 HBV DNA 滴度高低,建议立即使用核苷(酸)类药物抗病毒治疗,应注意晚期肝衰竭患者因残存肝细胞过少、再生能力严重受损,抗病毒治疗似难以改善肝衰竭的结

局。在我国上市的核苷(酸)类药物中,拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定、阿德福韦酯等均可有效降低 HBV DNA 水平,降低肝衰竭患者的病死率。其中前三种更加强效快速,而阿德福韦酯则较为慢速,但对于高病毒载量且过去有过核苷(酸)类药耐药者,阿德福韦酯则为不可或缺的药物。今后,随着替诺福韦的上市,将可增加一种良好选择(Ⅱ)。考虑到慢性 HBV 相关肝衰竭常为终生用药,应坚持足够的疗程,避免病情好转后过早停药导致复发;应注意后续治疗中病毒耐药变异,并作出及时处理^[11-13]。对免疫抑制剂所致 HBV 再激活者应以预防为主,放宽核苷(酸)类药物的适应证(HBV 血清学标志物阳性即可)。

甲型、戊型病毒性肝炎引起的急性肝衰竭,目前尚未证明病毒特异性治疗有效(Ⅲ)。对确定或疑似疱疹病毒或水痘-带状疱疹病毒感染引发的急性肝衰竭患者,可使用阿昔洛韦(5~10 mg/kg,每 8 小时静滴)治疗,并应考虑进行肝移植(Ⅲ)。

(2) 药物性肝损伤所致急性肝衰竭

应停用所有可疑的药物(Ⅲ),追溯过去 6 个月服用的处方药、中草药、非处方药、膳食补充剂的详细信息(包括服用、数量和最后一次服用的时间)(Ⅲ)。尽可能确定非处方药的成分(Ⅲ)。已有研究证明,N-乙酰半胱氨酸(NAC)对药物性肝损伤所致急性肝衰竭有益^[14-15](Ⅰ)。其中,确诊或疑似对乙酰氨基酚(APAP)过量引起的急性肝衰竭患者,如摄入 APAP 在 4 h 之内,在给予 NAC 之前应先口服活性肽^[16](Ⅰ)。摄入大量 APAP 的患者,血清药物浓度或转氨酶升高提示即将或已经发生了肝损伤,应立即给予 NAC^[14-15](Ⅱ-Ⅰ)。怀疑 APAP 中毒的急性肝衰竭患者也可应用 NAC(Ⅲ)。必要时给予人工肝吸附治疗。对于非 APAP 引起的急性肝衰竭患者,应用 NAC 亦可改善结局。

(3) 确诊或疑似毒蕈中毒的急性肝衰竭患者,可考虑应用青霉素 G 和水飞蓟素^[17-20](Ⅲ)。

(4) 妊娠急性脂肪肝/HELLP 综合征所导致的肝衰竭

建议立即终止妊娠,如果终止妊娠后病情仍继续进展,须考虑人工肝和肝移植治疗。(Ⅲ)

3. 其他治疗

(1) 肾上腺皮质激素在肝衰竭中的应用

目前对于肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存在不同意见。非病毒感染性肝衰竭,如自身免疫性肝炎是其适应证,可考虑使用泼尼松,40~60 mg/d(Ⅲ)。其他原因所致肝衰竭前期或早期,若病情发展迅速且无严重感染、出血等并发症者,也可酌情使用(Ⅲ)。

(2) 促肝细胞生长治疗

为减少肝细胞坏死,促进肝细胞再生,可酌情使用促肝细胞生长素和前列腺素 E1(PEG1)脂质体等药物(Ⅲ),但疗效尚需进一步确定。

(3) 微生态调节治疗

肝衰竭患者存在肠道微生态失衡,肠道益生菌减少,肠道有害菌增加^[21],而应用肠道微生态制剂可改善肝衰竭患

者预后。根据这一原理,可应用肠道微生态调节剂、乳果糖或拉克替醇,以减少肠道细菌易位或降低内毒素血症及肝性脑病的发生(Ⅲ)。

4. 防治并发症

(1) 脑水肿

①有颅内压增高者,给予甘露醇 0.5 ~ 1.0 g/kg^[22-23](Ⅱ-2);②襻利尿剂,一般选用呋塞米,可与渗透性脱水剂交替使用(Ⅲ);③人工肝支持治疗(Ⅲ);④不推荐肾上腺皮质激素用于控制颅内高压^[24](Ⅰ);⑤急性肝衰竭患者使用低温疗法可防止脑水肿,降低颅内压(Ⅲ)^[25-26]。

(2) 肝性脑病

①去除诱因,如严重感染、出血及电解质紊乱等(Ⅲ);②限制蛋白饮食(Ⅲ);③应用乳果糖或拉克替醇,口服或高位灌肠,可酸化肠道,促进氨的排出,调节微生态,减少肠源性毒素吸收(Ⅲ);④视患者的电解质和酸碱平衡情况酌情选用精氨酸、鸟氨酸-门冬氨酸等降氨药物(Ⅲ);⑤对慢性肝衰竭或慢加急性肝衰竭患者可酌情使用支链氨基酸或支链氨基酸与精氨酸混合制剂以纠正氨基酸失衡(Ⅲ);⑥对Ⅲ度以上的肝性脑病建议气管插管(Ⅲ);⑦抽搐患者可酌情使用半衰期短的苯妥英或苯二氮卓类镇静药物,但不推荐预防用药(Ⅲ);⑧人工肝支持治疗(Ⅲ)。

(3) 合并细菌或真菌感染

①推荐常规进行血液和其他体液的病原学检测(Ⅲ);②除了慢性肝衰竭时可酌情口服喹诺酮类作为肠道感染的预防以外,一般不推荐常规预防性使用抗菌药物(Ⅲ);③一旦出现感染,应首先根据经验选择抗菌药物,并及时根据培养及药敏试验结果调整用药(Ⅱ-2)。使用强效或联合抗菌药物、激素等治疗时,应同时注意防治真菌二重感染(Ⅲ)。

(4) 低钠血症及顽固性腹水

低钠血症是失代偿肝硬化的常见并发症,而低钠血症、顽固性腹水与急性肾损伤等并发症常见相互关联及连续发展。从源头上处理低钠血症是预防后续并发症的关键措施。水钠潴留所致稀释性低钠血症是其常见原因,而现有的利尿剂均导致血钠排出,且临床上传统的补钠方法不仅疗效不佳,反而易导致脑桥髓鞘溶解症。托伐普坦(tolvaptan)作为精氨酸加压素 V2 受体阻滞剂,可通过选择性阻断集合管主细胞 V2 受体,促进自由水的排泄,已成为治疗低钠血症及顽固性腹水的新途径^[27-28]。

(5) 急性肾损伤及肝肾综合征

①保持有效循环血容量,低血压初始治疗建议静脉输注生理盐水(Ⅲ);②顽固性低血容量性低血压患者可使用系统性血管活性药物,如特利加压素或去甲肾上腺素加白蛋白静脉输注,但在有颅内高压的严重脑病患者中应谨慎使用,以免因脑血流量增加而加重脑水肿^[29](Ⅱ-1);③保持平均动脉压 ≥ 75 mmHg^[29](Ⅱ);④限制液体入量,24 h 总入量不超过尿量加 500 ~ 700 ml(Ⅲ);⑤人工肝支持治疗(Ⅲ)。

(6) 出血

①推荐常规预防性使用 H2 受体阻滞剂或质子泵抑制

剂^[23-24,30-31](Ⅰ)。②对门静脉高压性出血患者,为降低门静脉压力,首选生长抑素类似物,也可使用垂体后叶素(或联合应用硝酸酯类药物)(Ⅲ);食管胃底静脉曲张所致出血者可用三腔二囊管压迫止血;或行内镜下硬化剂注射或套扎治疗止血;可行介入治疗,如 TIPS(Ⅲ)。③对显著凝血障碍患者,可给予新鲜血浆、凝血酶原复合物和纤维蛋白原等补充凝血因子,血小板显著减少者可输注血小板(Ⅲ);对弥漫性血管内凝血(DIC)者可酌情给予小剂量低分子肝素或普通肝素,对有纤溶亢进证据者可应用氨甲环酸或止血芳酸等抗纤溶药物(Ⅲ)。④肝衰竭患者常合并维生素 K 缺乏,故推荐常规使用维生素 K(5 ~ 10 mg)^[32](Ⅲ)。

(7) 肝肺综合征

PaO₂ < 80 mmHg 时应给予氧疗,通过鼻导管或面罩给予低流量氧(2 ~ 4 L/min),对于氧气需要量增加的患者,可行加压面罩给氧或者行气管插管后上同步呼吸机(Ⅲ)。

(二) 人工肝支持治疗

1. 治疗机制和方法

人工肝支持系统是治疗肝衰竭有效的方法之一,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,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待机会进行肝移植。

人工肝支持系统分为非生物型、生物型和混合型三种。非生物型人工肝已在临床广泛应用并被证明有一定疗效(Ⅱ-2)。在临床实践中,血液净化常用方法有血浆置换(plasma exchange, PE)、血液/血浆灌流(hemoperfusion, HP)或 plasma perfusion, PP)、血液滤过(hemofiltration, HF)、血浆胆红素吸附(plasma bilirubin absorption, PBA)、连续性血液透析滤过(continuous hemodiafiltration, CHDF)等,我国学者创建了新一代个体化的非生物型人工肝支持系统:PE(血浆置换)、PEF(血浆置换联合持续血液滤过)、PED(血浆滤过透析 plasmadiafiltration)、PEAF(血浆置换联合体外血浆吸附和血液滤过)。上述技术针对不同病因、不同病情、不同分期的肝衰竭患者均有较显著疗效,统称为李氏人工肝系统 Li's Artificial Liver System(Li-ALS)。临床上应根据患者的具体情况合理选择不同方法进行个体化治疗:在药物和毒物相关性的肝衰竭应用 PBA/PEF/PED/PEAF 治疗,在严重感染所致的肝衰竭应用 PEF 治疗,在病毒性肝炎肝衰竭早期应用 PE 治疗,在病毒性肝炎肝衰竭中期应用 PEF 或 PAEF 治疗,伴有脑水肿或肾衰竭时,可选用 PEF 或 PED 治疗;伴有水电解质紊乱时,可选用 PED 或 PEF 治疗,对伴有显著淤胆症状者可用 PBA。其他原因所致肝衰竭治疗亦可参照应用该系统进行治疗。应注意人工肝支持系统治疗操作的规范化。

生物型及混合生物型人工肝支持系统不仅具有解毒功能,而且还具备部分合成和代谢功能,是人工肝发展的方向。国内外生物型/混合型人工肝尚处于临床试验阶段,部分系统完成了Ⅱ/Ⅲ期临床试验并证明了其对部分肝衰竭患者的有效性^[33-34]。现在生物型/混合型人工肝研究的方向是确

认其生物安全性,同时提高疗效,在此基础上扩大临床试验的规模进行验证。干细胞治疗肝衰竭是具有应用前景的研究方向,但其机制仍未阐明。虽然干细胞治疗在动物实验中获得了较好疗效^[35],但在临床应用中尚缺乏足够的经验及证据^[36-37]。

2. 适应证^[38](III)

(1)各种原因引起的肝衰竭早、中期,INR 在 1.5~2.5 之间和血小板 $>50 \times 10^9/L$ 的患者为宜;晚期肝衰竭患者亦可进行治疗,但并发症多见,治疗风险大,临床医生应评估风险及利益后作出治疗决定;未达到肝衰竭诊断标准,但有肝衰竭倾向者,亦可考虑早期干预。

(2)晚期肝衰竭肝移植术前等待供体、肝移植术后排斥反应、移植肝无功能期的患者。

3. 相对禁忌证(III)

(1)严重活动性出血或并发 DIC 者。

(2)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。

(3)循环功能衰竭者。

(4)心脑血管死非稳定期者。

(5)妊娠晚期。

4. 并发症(III)

人工肝支持系统治疗的并发症有出血、凝血、低血压、继发感染、过敏反应、低血钙、失衡综合征等,需要在人工肝支持系统治疗前充分评估并预防并发症的发生,在人工肝支持系统治疗中和治疗后要严密观察并发症,随着人工肝技术的发展,并发症发生率将进一步下降。

(三)肝移植

肝移植是治疗中晚期肝衰竭最有效的挽救性治疗手段(II-3)^[39-41]。当前可用的预后评分系统有 MELD 等对终末期肝病的预测价值较高,但对急性肝衰竭意义有限,因此,不建议完全依赖这些模型选择肝移植候选人(III)。

1. 适应证^[40,42]

(1)各种原因所致的中晚期肝衰竭,经积极内科综合治疗和(或)人工肝治疗疗效欠佳,不能通过上述方法好转或恢复者;

(2)各种类型的终末期肝硬化。

2. 禁忌证

(1)绝对禁忌证

①难以控制的感染,包括肺部感染、脓毒血症、腹腔感染、颅内感染、活动性结核病;②肝外合并难以根治的恶性肿瘤;③合并心、脑、肺、肾等重要脏器的器质性病变,需要基本生命支持,包括重度心功能不全、颅内出血、脑死亡、肾功能不全行肾脏替代治疗时间大于 1 个月;④获得性人类免疫缺陷综合征病毒(HIV)感染;⑤难以戒除的酗酒或吸毒;⑥难以控制的精神疾病。

(2)相对禁忌证

①年龄大于 65 岁;②合并心、脑、肺、肾等重要脏器功能性病变;③肝脏恶性肿瘤伴门静脉主干癌栓形成;④广泛门

静脉血栓形成、门静脉海绵样变等导致无法找到合适的门静脉流入道者。

3. 移植肝再感染肝炎病毒的预防和治疗

(1)HBV 再感染

肝移植术后 HBV 再感染的预防方案是术前即开始使用核苷(酸)类药物;术中和术后长期应用高效价乙型肝炎免疫球蛋白,并联合核苷(酸)类药物长期治疗,包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦酯等^[43-44]。近年发现对成功预防术后 HBV 再感染者可单用核苷(酸)类药物,且部分患者通过接种乙型肝炎疫苗获得持久性抗体(抗-HBs)。

(2)HCV 再感染

目前对于 HCV 感染患者肝移植术后肝炎复发,建议肝移植术前开始进行 α 干扰素及利巴韦林联合抗病毒治疗,以降低术后再感染率,但相应的严重药物相关不良事件发生率增高。术后是否需要进行抗病毒药物预防,尚无定论^[45-46](III)。小分子物质如蛋白酶抑制剂的上市(目前仅限于欧美等国)为其提供了新的选择,但仍待研究证实。

(专家组名单:李兰娟,段钟平,王宇明,黄建荣,贾继东,王贵强,缪晓辉,郭利民,谭德明,孟庆华,甘建和,高志良,张伦理,何金秋,陈士俊,尚佳,宁琴,谭德明,罗光汉,林锋,张大志,冯萍,程明亮,陈成伟,周新民,顾玉海,张跃新,陈红,李葳,阎如义,袁桂玉,于岩岩,辛绍杰,曹武奎,乌云,赵龙凤,侯金林,赵连三,唐红,甄真,刘沛,王峰,王凯,李用国,谢青,施光峰,赵伟,李旭,潘晨,杨芊)

参 考 文 献

- [1] Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005, 41(5): 1179-1197.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. *中华肝脏病杂志*, 2006, 9: 643-646.
- [3] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*, 2009, 3(1): 269-282.
- [4] Lee WM, Stravitz RT, Larsin AM, et al. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*, 2012, 55(3): 965-967.
- [5] Deng G, Zhou G, Zhai Y, et al. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2004, 40(2): 318-326.
- [6] Yan Z, Tan W, Xu B, et al. A cis-acting regulatory variation of estrogen receptor α (ESR1) gene is associated with hepatitis B virus related liver cirrhosis. *Hum Mutat*, 2011, 32(10): 1128-1136.
- [7] 孙艳玲, 赵景民, 周光德. 重型肝炎发病时相及临床病理特征的研究. *中华实验与临床病毒学杂志*, 2003, 17: 270-273.
- [8] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. *Lancet*, 2010, 376(9736): 190-201.
- [9] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiaodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002, 137(12): 947-954.

- [10] Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*, 2010, 51(6): 2117-2126.
- [11] Liao CA, Lee C M, Wu HC, et al. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 2002, 116(1): 166-169.
- [12] Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*, 2008, 47(3): 844-853.
- [13] Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*, 2008, 48 Suppl 1: S2-19.
- [14] Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig GL, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*, 1988, 319(24): 1557-1562.
- [15] Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*, 1991, 303(6809): 1026-1029
- [16] Sato R L, Wong JJ, Sumida SM, et al. Efficacy of superactivated charcoal administered late (3 hours) after acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med*, 2003, 21(3): 189-191.
- [17] Moroni F, Fantozzi R, Masini E, et al. A trend in the therapy of Amanita phalloides poisoning. *Arch Toxicol*, 1976, 36(2): 111-115.
- [18] Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, et al. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Hum Toxicol*, 1983, 2(2): 183-195.
- [19] Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, et al. Mushroom poisoning--from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(11): 3195-3198.
- [20] Enjalbert F, Rapior S, Nouqueler-soule J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002, 40(6): 715-757.
- [21] Chen FY, Yang H, Lu B, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2011, 54:562-572.
- [22] Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut*, 1982, 23(7): 625-629.
- [23] Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg*, 1986, 65(1): 41-43.
- [24] Rakela J, Mosley JW, Edward VM, et al. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. *Dig Dis Sci*, 1991, 36(9): 1223-1228.
- [25] Jalan R, Older Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*, 2003, 75(12): 2034-2039.
- [26] Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): 1338-1346.
- [27] Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 571-578.
- [28] Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 21(4): 705-712.
- [29] Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(9): 542-553.
- [30] Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut*, 1982, 23(7): 625-629.
- [31] Murphy N, Auzinger G, Bernel W, et al. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*, 2004, 39(2): 464-470.
- [32] Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, et al. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol*, 2005, 42(3): 365-370.
- [33] Millis JM, Cronin DC, Johnson R, et al. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation*, 2002, 74(12): 1735-1746.
- [34] Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*, 2004, 239(5): 660-667; discussion 667-670.
- [35] Li J, Zhang L, Xin J, et al. Immediate intraportal transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells prevents death from fulminant hepatic failure in pigs. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1044-1052.
- [36] Khan AA, Parveen N, Mahaboob VS, et al. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study. *Transplant Proc*, 2008, 40(4): 1140-1144.
- [37] Peng L, Xie DY, Lin BL, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: short-term and long-term outcomes. *Hepatology*, 2011, 54(3): 820-828.
- [38] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝支持系统治疗肝衰竭指南. *中华临床感染病杂志*, 2009, 2: 321-325.
- [39] Steadman RH, Van Rensburg A, Kramer DJ. Transplantation for acute liver failure: perioperative management. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15(3): 368-373.
- [40] Mochida S. Indication criteria for liver transplantation for acute liver failure in Japan. *Hepatol Res*, 2008, 38: S52-S55.
- [41] Ling Q, Xu X, Wei Q, et al. Downgrading MELD improves the outcomes after liver transplantation in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *PLoS One*, 2012, 7(1): 303-322.
- [42] 饶慧瑛, 郭芳, 魏来. 2005 年美国肝病学会急性肝衰竭诊治和肝移植患者评价指南简介. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(2): 154-156.
- [43] McCaughan GW. Prevention of post liver transplant HBV recurrence. *Hepatol Int*, 2011, 5(4): 876-881.
- [44] Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, et al. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(5): 479-487.
- [45] García-Pajares F, Almohalla C, Lorenzo Pelayo S, et al. Early and extended therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2012, 44(6): 1571-1573.
- [46] Everson GT, Terrault NA, Lok AS, et al. A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis c after liver transplantation. *Hepatology*, 2012, 23. [ahead of print]

(收稿日期:2012-11-26)

(本文编辑:金建华)