

· 指南解读 ·



王宇明 博士后,博士生导师,现任西南医院感染病专科医院教授、主任医师,先后承担国家重大专项课题3项、国家自然科学基金课题14项(含重点项目2项)、“863”项目2项、“973”项目1项、国家科技部“九五”重点攻关项目1项、全军高技术推广项目1项、全军“十五”项目1项。其研究成果获国家专利12项,国家科技进步二等奖1项,重庆市科技进步一等奖1项,重庆市科技进步二等奖1项,军队科技进步二等奖7项,军队科技进步三等奖3项,军队医疗成果二等奖、三等奖各1项。主编专著16部,参编专著31部,以第一作者/通讯作者在国内期刊上发表论文400余篇,包括 Gastroenterology、Hepatology 和 CGH。被评为总后优秀党员、国务院教育委员会全国百名优秀博士生导师、总后优秀基层主官、总后优秀教师、全军科技工作先进个人、院优秀党支部书记等,获军队院校育才金奖、总后院校优秀教学成果奖、校教学名师等,荣立个人二等功1次、三等功2次。现担任中国医师协会感染病分会副会长、国家药典委员会委员、中华医学会预防接种异常反应专家鉴定指导委员会成员、国家卫生计生委合理用药专家委员会专业组委员、《军队后勤科技装备评价专家库》第一层级技术专家、中国肝炎防治基金会第四届理事会专家委员会委员等,为20余家国内外著名杂志编委、常务编委或副主编。

2017 年 EASL 临床实践指南《急性(暴发性)肝功能衰竭的管理》解读

王宇明

400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所

Email:wym417@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.04.001

【关键词】 肝功能衰竭,急性; 疾病管理; EASL 临床实践指南; 指南解读

Interpretation of EASL clinical guideline on the management of acute (fulminant) liver failure

Wang Yuming

Institute for Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Wang Yuming, Email:wym417@163.com

【Key words】 Liver failure, acute; Disease management; EASL clinical practical guideline; Guideline interpretation

急性肝衰竭(ALF)通常作为描述患者出现或进展为急性发作的肝功能不全的一种定义。欧洲肝病研究学会(EASL)根据最新的循证医学证据和治疗理念于2017年出版了《急性(暴发性)肝功能衰竭的管理》指南^[1],提出的诊疗建议内容涉及急性肝功能不全的定义、主要临床特点、疾病负担、评估和管理、特殊器官的处理、人工或生物肝脏装置、肝移

植以及儿童ALF等。这些建议对我国ALF诊疗观念的更新具有重要的参考和借鉴价值。现将主要诊疗推荐意见及今后相关研究的注意事项介绍并解读如下。

1 ALF 的定义及临床特征

推荐意见:

● 严重急性肝损伤(ALI)的定义,通常指在临床脑病之前出现肝损伤标志物(血清转氨酶升高)和肝功能受损[黄疸和国际标准化比值(INR) >

引用格式:王宇明. 2017 年 EASL 临床实践指南《急性(暴发性)肝功能衰竭的管理》解读[J]. 中华临床感染病杂志,2017,10(4): 241-249. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.04.001.

1.5] 的临床综合征(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 慢性自身免疫性肝炎、Wilson 病和 Budd-Chiari 综合征急性发作的患者即便存在原有肝病的异常血象及凝血征象,若发展为肝性脑病,仍可能被认为属于 ALF(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 对于 ALF 的诊断,肝性脑病的临床表现极为重要,但起初脑病表现不明显,有必要在首次出现肝性脑病征象后密切监测(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:研究预测 ALI 进展为 ALF 的生物标志物;进一步研究亚急性表现患者轻微肝性脑病的更好检测手段;回顾性研究在超急性、急性和亚急性肝衰竭(SALF)的背景下 INR 或凝血酶原活动度(PTA)在 ALF 中的临界值。

评述:我们早已发现,西方国家对于 ALF 的诊断并不取决于慢性肝病史的存在与否,而包括我国在内的亚太地区则认为慢性肝病基础是决定疾病特征的重要因素。对比我国的《肝衰竭诊治指南(2012 年版)》^[2],西方国家的 ALF 除了包括我国的 ALF、SALF,还包含了部分慢加急性肝衰竭(ACLF)患者。对于脑病的严重程度,我国以 II 度以上肝性脑病为限定,而 EASL 指南对其没有限定。这种界定更有利于 ALF 的早期诊断和防治,有效降低 ALF 的病死率,值得借鉴,但是,从疗效判断方面看,我国指南仍有可取之处。

2 欧洲对 ALF 进行的研究

推荐意见:

● ALF 是一个涉及多中心数据的少见临床诊断,如欧洲 ALF 登记处,需要评估结果、最佳管理及进行适当多中心研究(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 虽然超急性和急性综合征通常情况下易于诊断,但 SALF 可能被误认为肝硬化而失去肝移植的机会(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 肝移植的临床应用因病因和地区而异(证据 II-3 级,推荐 2 级)。

今后的研究方向:根据国际公认的 ALF 及 SALF 的定义,将所有 ALF 患者登记到网络数据库中;对国际公认的 ALF 凝血异常进行评估;在欧洲范围内开展广泛的流行病学研究,以确定 ALF 和 ALI 患病率和发病率。

评述:我国对 SALF 的诊断已明确排除慢性肝病史,但同时也发现 SALF 患者肝组织可呈现新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死,有时有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,其特征类似于肝硬化。因此,临床诊断时要注意亚急性过程与肝硬化基础上的慢加急性过程的差异。同时,EASL 指南强调病因和地区差异性在肝移植中的重要性,从而期望提高肝移植的利用率与成功率。对于今后的研究,EASL 指南提出将所有 ALF 患者登记到网络数据库中,在欧洲范围内开展广泛的流行病学调查,以确定不同地区 ALF 和 ALI 患病率和发病率。相比之下,我国最大规模的肝衰竭临床研究系从“十五”到“十二五”的全国重大项目开始,但尚未形成在网络上全面登记的系统。

3 ALF 的病因评估

3.1 排除肝硬化和/或酒精性肝损伤病因

推荐意见:

● 亚急性肝衰竭的临床表现和放射学特征类似于肝硬化(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● ALF 肝活检的适应证是有限定的,应采用经颈静脉途径进行,且由具有经验的组织病理学家在专业的医疗中心进行操作。如有可能,应排除潜在的慢性肝病、恶性肿瘤或酒精性肝病,但活检并不适用于预后判断(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 应及早将患者转到内科中心,使可能从移植获益的患者能够得到恰当而详细的观察,另外在内科中心这个专家云集的环境里,患者不用肝移植而自然存活的机会最大(证据 III 级,推荐 1 级)。

评述:由于此类患者常伴有严重的凝血功能障碍,西方常用的是经颈静脉肝活检。鉴于 SALF 的临床表现和放射学特征与肝硬化相似,采用活检主要鉴别慢性肝病、恶性肿瘤或酒精性肝病,但有证据表明活检并不适用于判断预后^[3]。另外,此处的慢性肝病是指肝硬化,而并非泛指慢性肝病。目前国外文献及各类推荐意见中^[3,4],多处提到经颈静脉肝活检可拓宽肝活检范围及降低肝活检风险,值得关注。同时,肝病内科拥有丰富的临床经验,仍然是肝衰竭诊治的主力,专科医生承担了肝衰竭的早期诊断治疗,表现在西方国家的肝移植中心负责人多为内科肝病专家。随着我国肝移植的发展,内外科应当联合作战,对肝衰竭患者建立绿色通道和快速有效的处理体系。

3.2 明确病因及对因治疗

3.2.1 寻找病因

推荐意见:

● 对于以往有癌症病史或存在明显肝肿大的

患者应进行影像学 and 肝穿刺活检以排除恶性浸润(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 改善血液动力学状态可解决急性缺血性损伤,但并非紧急肝移植的指征,它可能发生在低血压证据缺如的情况(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

评述:对于以往有肿瘤病史或存在明显肝肿大而怀疑恶变的 ALF 患者,由于考虑到肿瘤细胞沿穿刺针道播散的风险,我国较少使用肝活检。

3.2.2 药物性肝损伤(DILI)

推荐意见:

● DILI 是严重 ALI 和 ALF 的常见原因(特别是对乙酰氨基酚中毒)。入院时,需要对每例患者进行毒理学筛查和对乙酰氨基酚水平测定(尽管通常为阴性)。如果患者已经有凝血障碍及血清转氨酶升高,应给予 N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 与单次服用对乙酰氨基酚过量患者相比,反复服用过量患者预后更差,且更可能发生多器官功能衰竭(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 由非对乙酰氨基酚引起的肝毒性所致 ALF 系一种排除诊断(证据 III 级,推荐 2 级)。

● 应常规筛查病毒的病因学及其相关共同因素的影响(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 如果怀疑自身免疫性肝炎为 ALF 病因,但免疫球蛋白和自身抗体检测为阴性时,应行肝活检明确诊断;早期使用肾上腺皮质激素(GC)治疗可能有效,但 7 d 内缺乏改善应立即行肝移植,因为 GC 可致脓毒症并增加病死率(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:进一步更新欧洲 ALF 的登记注册;明确在现代重症监护支持下预后不良的标准;应用生物标志物进一步探索共同因素在 ALF 发展中的应用(如对乙酰氨基酚加合物、病毒核酸检测)。

评述:在我国,病毒性肝炎是导致 ALF 的主要原因,肝炎血清学及病毒学检测对疑诊或确诊 ALF 至关重要。在欧美等西方国家,对乙酰氨基酚所致肝中毒是导致 ALF 的主要原因,但我国对乙酰氨基酚所致 ALF 尚不多见,其救治经验亦不多。EASL 指南也一如既往建议治疗中应试用 NAC,并评估疗效及安全性。对自身免疫性肝病,本指南对 GC 的推荐有所保留,一是强调“早期可能有效”,二是建议使用 7 d 无效者考虑进行肝移植,三是强调 GC 亦增加脓毒症发生的风险,四是强调 GC 不能降低病死率,仅能减少血管加压药的需求。GC 的优缺点

均十分突出,成败的关键在于临床技巧,“用得是良药,用不好是毒药,不可滥用”。我们曾对应用 GC 提出几点认识^[5]:首先,在扩大 GC 适应证的同时应充分分析利弊,考虑应用 GC 后主要作用和目的能否达到,同时其不良事件的风险如何。其次,应用疗程过短(3~5 d)或过长均存在弊端。前者可能不足以遏制过强免疫应答,骤然停药后反而诱导更强的免疫应答;后者则可诱发出血、感染或病毒耐药。最后,临床上常见有关免疫抑制下 HBV 再激活所致肝衰竭,且机制常与免疫活化无关,其典型代表为纤维淤胆性肝炎,且一旦发生预后极为恶劣,故应保持高度警惕,重在预防。因此,结合我国国情,应用 GC 时应权衡利弊,不要盲目扩大适应证,同时还需不断总结探讨,提高治疗水平,扬长避短,进而提高存活率。

3.2.3 其他病因

推荐意见:

● 评估临床情况对于确定不常见的 ALF 病因至关重要(证据 III 级,推荐 1 级)。

● 对于大量腹水的 ALF,应排除急性 Budd-Chiari 综合征,其诊断基于成像技术(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● Coombs 试验阴性的溶血性贫血、总胆红素(TBil)和碱性磷酸酶(ALP)的比值增高亦是 Wilson 病所致 ALF 的临床特征(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 妊娠急性脂肪肝和 HELLP 综合征所致 ALF(特别是在乳酸水平升高和肝性脑病的情况下)建议尽快中止妊娠,其筛选应包含脂肪酸缺陷(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 应对 ALF 患者进行系统性疾病的筛查(证据 III 级,推荐 1 级)。

评述:国际公认,ALF 的病因是判断预后最好的指标之一,对于治疗具有重要的意义。因此,全面评估临床情况以确定 ALF 病因至关重要。急性 Budd-Chiari 综合征多为下腔静脉和/或肝静脉完全阻塞引起,阻塞病变多为血栓形成,多始于肝静脉出口处,血栓可急剧蔓延到下腔静脉,肝进行性肿大和压痛,腹水迅速增长,易误诊为急性肝炎及暴发性肝衰竭。因此,对于大量腹水的 ALF,可采用成像技术进行鉴别诊断并及时处理。临床研究发现^[6],Wilson 病所致的 ALF 可出现 Coombs 试验阴性的溶血性贫血、TBil/ALP 比值增高,相较于包括美国肝病研究学会(AASLD)在内的其他指南,EASL 指南亦建议诊断 Wilson 病所致 ALF 的检查应包括 TBil/ALP 的

比值。对于妊娠急性脂肪肝和 HELLP 综合征均可出现肝衰竭、肾衰竭,中止妊娠后内科予以人工肝和床旁 RRT 支持治疗有助于病情恢复。

3.3 密切监测

推荐意见:

● ALF 的诊断应始终结合全面的临床情况,同时与专科中心开展适当的调查和讨论,这在亚急性临床病程的情况下特别重要(证据Ⅲ级,推荐1级)。

● 应进行密切全面的临床评估(2次/d)、生理参数评估,密切监测血液及代谢状态(证据Ⅲ级,推荐1级)。

● 应将每小时尿量和肌酐作为评估肾功能的标志物(证据Ⅲ级,推荐1级)。

● 对于肝外器官受累所致临床恶化者应向重症监护室和三级医学中心转移(证据Ⅲ级,推荐1级)。

今后的研究方向:进一步研究预测疾病恶化和进展的生物标志物;在住院病房中对容量状态和适当液体(配比)进行评估;脓毒症护理评估要点。

评述:ALF 是一组临床症候群,其诊断应全面结合临床情况,密切监测病情变化。EASL 指南强调每小时尿量作为评估肾功能和肌酐的标志物,并密切监测,进一步说明急性肾损伤(AKI)在肝衰竭中越来越受到大家的重视。值得注意的是,诊断为 ALF 后,应与专科移植中心联系,在西方国家非常强调早期转移患者,这是因为一旦病情急剧恶化,如发展至Ⅲ或Ⅳ度脑病,患者转运风险增加甚至无法转运。然而,在我国,肝移植工作还涉及供体和经济条件限制。

4 特殊器官管理

4.1 心血管系统管理

推荐意见:

● 大多数 ALF 患者出现血容量减少时需要进行晶体复苏(证据Ⅱ-1级,推荐1级)。

● 持续性低血压需要重症监护管理,采用恰当监测技术并掌握血管扩张剂的使用(证据Ⅱ-3级,推荐1级)。

● 去甲肾上腺素是选择性血管扩张剂(证据Ⅲ级,推荐1级)。

● 容量负荷过多与不足同样有害(证据Ⅱ-2级,推荐1级)。

● 缺氧性肝炎可考虑使用正性肌力剂(证据

Ⅱ-3级,推荐1级)。

● 迄今尚无文献明确定义血压控制指标(证据Ⅲ级,推荐2级)。

● 采用氢化可的松治疗不能降低病死率,但能减少对血管加压药的需求(证据Ⅱ-1级,推荐1级)。

今后的研究方向:研究生物标志物对血容量状态进行准确评估以了解充血与出血;研究微循环状态而非血压作为复苏的终点;适当利用静脉-动脉体外膜氧合治疗 ALF 和缺氧性肝炎的亚组患者。

评述:ALF 患者通常表现为容量不足,需要液体复苏,与许多其他低血容量综合征一样,初始液体应选择晶体液。西方国家的研究者认为,去甲肾上腺素可能是增加外周器官灌注,同时引起最低程度心动过速和保护内脏(肝脏)血流量的最好药物,但去甲肾上腺素并非唯一选择,还包括特利加压素、米多君等^[7]。有研究发现^[8],对可能存在相对肾上腺功能不全的患者,使用 GC 可减少去甲肾上腺素剂量,并降低总病死率。同时,在临床应用中,对血压进行评估时还需要考虑患者平时的血压水平。如果高血压患者的既往血压控制不佳,“正常水平”的血压实际上意味着存在低灌注,动脉血压的目标值应当以患者平时血压为准,而不应简单地设定某一个经验数值(如 75 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa),为此, EASL 指南明确提出今后有必要研究微循环状态,而非将血压作为复苏的终点。由于缺血/再灌注损伤是缺氧性肝炎肝脏损伤的主要机制,在临床应用中可考虑使用正性肌力药物以纠正缺血/再灌注损伤,防止缺氧性肝炎的进一步恶化。

4.2 呼吸系统管理

推荐意见:

● ALF 患者应采用标准镇静和肺保护呼吸机技术(证据Ⅱ-3级,推荐1级)。

● 避免过度兴奋或高碳酸血症(证据Ⅲ级,推荐1级);

● 应定期进行胸部物理治疗,同时避免呼吸机相关性肺炎的发生(证据Ⅲ级,推荐1级)。

今后的研究方向:应用体外肺支持技术解决高度特异性亚组患者的风险收益。

评述:EASL 指南明确 ALF 患者呼吸系统管理的重要性,此类患者肺部感染常见,且治疗困难,这在我国尤其突出。例如,我国肝胆外科公认肺部感染是肝移植的禁忌证,就是基于术中全麻下呼吸机应用极易加重肺部感染。保护气道非常重要,同时

应避免呼吸机相关性肺炎的发生,应用体外肺支持技术来解决高度特异性亚组患者的风险收益需要进一步研究。

4.3 胃肠道系统管理

推荐意见:

- ALF 患者可增加静息能量的消耗,因此可采用肠内或肠外营养(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

- 对于有进展性脑病的患者应避免鼻胃喂养(证据 III 级,推荐 1 级)。

- 肠内营养时应注意监测氨的水平(证据 III 级,推荐 1 级)。

- 质子泵抑制剂(PPIs)管理应平衡呼吸机相关性肺炎和艰难梭菌感染的风险(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

- 建立肠道喂养时可考虑停止 PPIs(证据 III 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:小肠梗阻和功能障碍的生物标记物的研究。

评述:ALF 患者分解代谢过度,有必要加强肠内或肠外营养支持,但肠内营养时要注意氨的监测,以及通过乳果糖等维持肠道内酸性环境以防止肝性脑病的发生;而 PPIs 管理可用于预防应激所致的胃酸相关性胃肠道出血^[9-10],并间接预防呼吸机相关性肺炎和艰难梭菌感染的风险。

4.4 代谢管理

推荐意见:

- ALF 患者应密切关注 ALF 患者的生化异常和恢复过程(证据 III 级,推荐 1 级)。

- 低血糖症在 ALF 患者中很常见,且与病死率增加有关,故需予以纠正,并同时避免高血糖症的发生(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

- 低钠血症患者预后较差,应纠正血钠水平,使其维持在 140 ~ 150 mmol/L(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

- 血清乳酸水平升高是预后不良的标志物,肾脏替代治疗(RRT)可以纠正酸中毒和代谢紊乱(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

评述:长期以来,低钠血症-顽固性腹水-急性肾损伤是公认的严重肝病时最常见的并发症,三者均可独立存在,但多数患者仍常见三者相互关联及连续发展^[7]。目前认为肝硬化患者血钠浓度与顽固性腹水、自发性腹膜炎、肝性脑病及 AKI 均相关,同时,低钠血症还是肝移植一个重要的危险因子,与移植后并发症的发生率升高相关,且可影响移植后短

期生存率。因此,从源头上控制血钠浓度是预防严重肝病并发症,如肝性脑病、顽固性腹水及 AKI 等的关键措施。EASL 指南亦明确指出血钠浓度应维持在 140 ~ 150 mmol/L,而非传统的 125 ~ 130 mmol/L。众所周知,肝脏是利用乳酸的主要器官,对于 ALF 患者,乳酸升高则提示预后不良,且常伴有缺氧、严重酸中毒等,此时及时采用 RRT 可以快速纠正酸中毒和代谢紊乱,防止疾病进一步发展,提高存活率。

4.5 AKI 和 RRT

推荐意见:

- 早期体外支持(如 RRT)应考虑用于持续性高氨血症、控制低钠血症及其他相关代谢异常、流体平衡及体温控制(证据 III 级,推荐 1 级)。

- RRT 循环的抗凝作用仍然是一个争议问题,如果使用柠檬酸盐,应该密切监测代谢状态(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

- 在 ALF 危重患者中应进行连续性 RRT,而不是间歇性血液透析(证据 III 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:进一步研究体外循环抗凝治疗的监测与管理;RRT 的适应证;AKI 预测和恢复的生物标志物。

评述:EASL 指南采用 AKI 来表达肾脏的损伤,而非肝肾综合征(HRS)。事实上,HRS 是 AKI 的一种功能形式,它常发生在早期肝硬化患者身上。AKI 与 HRS 的差异包括^[11]:(1)HRS 为肝硬化伴腹水,血清肌酐 > 133 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/L),并排除肝病以外因素(利尿剂、休克、肾毒性药物等)的影响;(2)AKI 则为血清肌酐突然增加 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ (3 mg/L),或增加 $\geq 50\%$ (达到基线值的 1.5 倍),而不用除外其他因素的影响(是否容量反应性),故包含 HRS;(3)HRS 诊断表面容易,实际上较为困难,这是因为要排除肝外因素并不容易;而 AKI 诊断不难,但对其处理须区别病因。由此看来,AKI 诊断的意义是突出实用性,更有利于肝衰竭肾损伤的早期诊治,从而有效降低病死率。值得注意的是,在需要接受 RRT 的患者中,通常采取连续性而不是间断的形式,主要原因为连续性 RRT 可达到更高的新陈代谢水平和血液动力学稳定性^[12]。同时,指南明确提出,今后需要进一步研究体外循环抗凝治疗的监测与管理、RRT 的适应证及 AKI 预测和恢复的生物标志物,以期更安全有效地防治 AKI。

4.6 凝血的监测和管理

推荐意见:

● 对于 ALF 患者,不支持常规使用新鲜冷冻血浆和其他凝血因子,但在特殊情况下(如侵入性 ICP 监测仪或活动性出血)可使用(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 输血时血红蛋白目标为 7 g/dL(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 每日检查应预防静脉血栓的形成(证据 III 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:抗凝治疗在改善微循环和减少肝损伤的作用;凝血障碍和危重 ALF 患者的护理监测;ALF 患者出现血栓并发症的风险和干预措施。

评述:严重肝病时,肝脏的合成功能下降,除 VII 因子外,凝血、抗凝因子减少,轻微的改变就可以打破凝血平衡,极易发生出血或血栓。对于这类患者,有学者认为,如果没有禁忌证可考虑抗凝治疗。然而,亦有学者认为,即使抗凝治疗预防静脉血栓形成的证据不断增加,仍存在很多问题值得商榷。首先,有研究指出,肝硬化门静脉血栓发生静脉曲张破裂出血的风险是非肝硬化门静脉血栓患者的 80~120 倍^[13],在这种情况下抗凝治疗是否有效目前尚不能确定,需进一步研究证实。其次,门静脉血流速度降低也是肝硬化门静脉血栓形成的一个重要决定因素,因此提高血流速度是关键。再次,目前抗凝治疗的研究仍较少,且存在以下问题有待明确:(1)根据血栓的分期、程度,其抗凝治疗是否有效?(2)肝功能较差的患者抗凝治疗的安全性和有效性如何?(3)目前的研究均为回顾性研究,尚不能提供静脉血栓抗凝治疗的有力证据,还有待进行广泛的前瞻性随机对照研究;(4)目前关于最佳抗凝药物以及合理治疗方案也无公认的统一标准。因此,在临床上我们应根据患者的肝功能、血栓情况(分期、程度)及出血风险等具体情况决定是否抗凝治疗。然而,我国临床上常见的误区是盲目补充血浆、凝血因子及血小板制剂,从而在原有凝血系统活化的情况下促进和加重血栓形成,对此我们称之为矫枉过正、过犹不及,需要引起重视。

4.7 感染

推荐意见:

● 预防性抗生素、非吸收性抗生素及抗真菌药物尚未显示可以改善 ALF 的转归(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

● 所有 ALF 患者应定期监测(证据 III 级,推荐 1 级)

● 在出现肝性脑病、临床感染症状或全身炎症

反应综合征时,应尽早抗感染治疗(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 对那些多器官功能衰竭需要长期监护的患者,可根据生物标志物水平的变化指导抗真菌治疗(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:将反映炎症指标和肝功能的生化指标综合起来研究;鉴别感染与炎症的生物标志物;促进肝脏再生和减少医院脓毒症的免疫调节治疗。

评述:感染是 ALF 患者的常见并发症。最常见的病原体为革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌和链球菌)和革兰阴性菌,30% 患者可发生真菌感染,主要是假丝酵母菌属。我国以革兰阴性菌及深部真菌感染常见,后者常因长时间使用广谱抗生素而诱发。如果不预防性应用抗生素,应监控感染(包括胸片和定期痰液、尿液和血液真菌和细菌培养),并适当放宽抗细菌或抗真菌治疗的指征。对于今后 ALF 患者并发感染的研究方向,指南亦明确提出要进一步加强对抗炎症标志物与肝功能标志物相结合的研究,鉴别感染与炎症的生物标志物及促进肝脏再生的治疗和减少医院脓毒症的免疫调节治疗。

4.8 颅内高压的管理

推荐意见:

● 对于低度脑病的 ALF 患者,应经常评估患者恶化的迹象(证据 III 级,推荐 1 级)。

● 在 III 级或 IV 级肝性脑病患者中,应进行气管插管以提供安全环境并预防误吸所致感染,另外,要定期监测反映颅内高压的指标(证据 III 级,推荐 1 级)。

● 经颅多普勒是一种有效的非侵入性监测工具(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 基于下列一个以上变量的存在,包括进展到 III 级或 IV 级脑病、接受气管插管和机械通气、且被认为是颅内高压(ICH)高危人群应考虑接受有创颅内压监测:(1)存在超急性和急性表现的年轻患者;(2)初始干预措施治疗后(RRT 和补液),血氨水平并未降低且超过 150~200 mol/L;(3)肾功能受损的患者;(4)接受升压药物支持治疗($>0.1 \text{ lg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)的患者(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

● 短期过度换气所致颅内压激增可考虑使用甘露醇或高渗盐水(同时监测颈静脉氧饱和度以防止过度换气和脑缺氧的风险)。亚低温和吡哆美辛可考虑在难以控制的颅内高压中应用,而后者仅在脑充血的情况下应用(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:对于颅内压非侵入性准确评估尚需进一步验证;进一步探讨炎症与脑刺激征之间的关系及大脑炎症的治疗。

评述:已有研究证明^[14],侵入性颅内压监测并不能改善 ALF 住院患者的生存率,而经常性的神经学检查(包括瞳孔)和经颅多普勒探查是监测脑水肿和颅内压征兆的简单易行操作方法。对于颅内高压 ALF 患者,通过静脉内推注高渗盐水或甘露醇治疗持续增加的颅内压,而亚低温疗法也可在持续升高的颅内压病例中使用。值得注意的是,临床上常见因输入高钠液体所致桥脑中央髓鞘溶解症,故在临床实际应用中应保持警惕。当存在脑充血时,使用静脉内推注吡哆美辛的做法在我国临床应用不多,还需要进一步临床证实。对于颅内压非侵入性准确评估需要进一步验证,同时需要进一步探讨研究炎症与脑膜刺激征之间的关系及大脑炎症的治疗,这在指南亦明确指出。

5 人工和生物人工肝脏装置

推荐意见:

- 新的肝脏支持系统(生物人工肝或吸附剂型人工肝)应仅仅用于随机对照研究(RCT)中的患者队列(证据 II-1 级,推荐 1 级)。

- RCT 中的血浆交换可改善无移植 ALF 患者的生存质量,并可调节免疫功能障碍(证据 I 级,推荐 1 级)。

- 对于接受早期治疗且最终不会接受肝移植的患者,血浆交换可能会有更大的益处(证据 I 级,推荐 2 级)。

今后的研究方向:在进行设计的 RCT 中,新的人工肝支持系统用于(诊断)明确的患者队列;开发并验证肝功能动态代谢和合成能力的动态监测工具;研究使用各种肝脏支持系统(如血浆置换)时抗微生物清除及给药方案。

评述:迄今为止,人工肝的研究取得了较大进展。对人工肝支持系统治疗肝衰竭的荟萃分析发现^[15],人工肝支持系统对肝衰竭的总体预后有一定程度的改善,对 ALF 的预后则有争议,对 ACLF 患者的预后改善明显,故 EASL 指南对其在 ALF 的地位持肯定态度。人工肝支持应是肝衰竭患者内科综合治疗中必不可少的治疗措施之一,应用好这一措施还需有针对性地选择好人工肝模式,调整患者机体内环境。同时,指南明确指出,今后需要新的人工肝支持系统在 RCT 中诊断明确的患者队列中进行研

究,开发肝功能动态代谢和合成能力的测量评估方案并验证,研究使用各种肝脏支持系统时抗微生物清除及给药方案。

6 肝移植

6.1 肝移植预后评估和移植标准

推荐意见:

- 预后评估不仅应在移植中心进行,而且还应在首诊地区进行,这是因为必须尽早作出患者转移到专科中心的安排(证据 III 级,推荐 1 级)。

- 肝性脑病的发生、发展具有重要的预后意义,一旦发生提示肝功能严重受损。对于 SALF 患者,甚至低度脑病亦可能表明预后极差(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

- 严重肝损伤、肝外器官功能衰竭和亚急性发作的患者预后较差(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

- 符合 Clichy 或皇家学院(King's College)标准的患者应考虑肝移植(证据 II-2 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:今后的研究应前瞻性评估现有的自然史、采用高方法学质量;采用足够大的样本量,以及多中心研究;未来的研究应避免建立肝移植与生存率无关的预测模型。

评述:EASL 指南提出 ALF 的处理原则与我国“三早一就”(早期发现、早期诊断、早期治疗及就地治疗)处理原则非常相似,其中,明确了早期肝性脑病诊断的意义,提出未来的研究方向,一是研究应前瞻性地评估自然史,提高方法,进行大规模、多中心及大样本研究;二是应避免建立肝移植与生存率无关的预测模型。这为我们今后的研究提供了方向。

6.2 肝移植:伦理问题、术后

推荐意见:

- 对于须紧急肝移植的 ALF 患者,需要有经验的多学科团队进行评估(证据 III 级,推荐 1 级)。

- 不可逆性脑损伤是肝移植的禁忌证(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

- 存在潜在恶化风险的 ALF 患者或可能成为肝移植首先考虑的人选,应在发生肝性脑病之前将患者转移到专科单位进行评估(证据 III 级,推荐 1 级)。

- 登记候补肝移植的 ALF 患者应优先得到器官捐赠(证据 III 级,推荐 1 级)。

- 急性 HBV 感染的移植患者需要持续的抗病毒治疗来抑制病毒复制(证据 II-3 级,推荐 1 级)。

今后的研究方向:ALF 患者行肝移植禁忌证的

定义和验证; ALF 患者行肝移植无效的定义和验证; 阐明辅助性肝移植在 ALF 患者中的作用; 长期结局的定义(如移植受者和自发生存者的生活质量); 再生能力的生物标志物。

评述: 本指南指出 ALF 的肝移植患者需要经验丰富的多学科团队在专科进行评估, 强调及早进行, 并采用登记制度。提出了未来关于肝移植的研究方向, 包括 ALF 患者移植禁忌证和无效的定义和验证、辅助性肝移植在 ALF 患者中的作用、长期结局的定义(如移植受者和自发生存者的生活质量)及再生能力的生物标志物。

7 儿童肝衰竭

推荐意见:

● 儿童 ALF 的定义不取决于是否存在脑病(证据 II-3 级, 推荐 1 级)。

● 一些病因是儿科患者特有的(特别是代谢紊乱)(证据 II-3 级, 推荐 1 级)。

● 儿科肝移植标准与成年人不同(证据 II-3 级, 推荐 1 级)。

今后的研究方向: 应进行儿童 ALF 国际流行病学的研究; 明确儿童 ALF 的肝移植标准; 最佳评估方案及临床管理的实践。

评述: 过去对诊断儿童 ALF 的必备条件无特殊规定。然而, 近年来许多学者认识到肝性脑病在肝衰竭患儿中出现较晚, 部分婴儿和年龄较小的儿童甚至不出现肝性脑病而直接进入肝病终末期。此外, 由于儿童尤其是年幼儿童或婴儿的肝性脑病诊断困难, 因此, EASL 指南明确指出儿童 ALF 比较公认的定义为无已知慢性肝病的患儿出现严重急性肝功能受损的多系统紊乱, 伴或不伴与肝细胞坏死有关的脑病。根据这个定义, 脑病不是儿童 ALF 的必备条件, 无已知的慢性肝病意味着急性起病的 Wilson 病、自身免疫性肝炎或感染时间未知的乙型肝炎均可包括在内。然而, 我国对儿童 ALF 的研究资料并不多, 今后需要进一步加强研究, 提高认识, 规范适合我国国情的儿童 ALF 诊断。同时, 本指南指出对于儿童 ALF 的研究, 未来应进行儿童 ALF 国际流行病学的研究、明确儿童 ALF 肝移植标准、最佳评估方案及临床管理的实践, 尚需进一步研究验证。

8 结束语

由于 ALF 病情危重, 其处置对医师和重症监护

人员的诊疗水平和技术构成了挑战。在临床上应做到尽可能地早期监测诊断和规范化治疗。应特别强调的是, 我国肝衰竭的特征与西方国家不尽相同, 在我国更常见的肝衰竭仍是慢加急性(亚急性)肝衰竭, 且导致 ALF 的病因也不完全相同(我国病毒性肝炎所致较为多见), 对 ALF 的定义更加严格限制在无过去慢性肝病史范围内。患者的经济条件亦存在很大差异。由此可见, 上述更新建议并非完全适合我国临床诊治实践, 故临床医师应以此为参考, 结合患者的病情和自己的经验对患者实施“规范化”的合理临床诊治。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1047-1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006. Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure (2012 version) [J]. Chin J Hepatol, 2013, 21(3): 177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.
- [3] Singhal A, Vadlamudi S, Stokes K, et al. Liver histology as predictor of outcome in patients with acute liver failure [J]. Transpl Int, 2012, 25(6): 658-662. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01470.x.
- [4] Lee WM, Stravitz RT, Larsen AM, et al. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011 [J]. Hepatology, 2012, 55(3): 965-967. DOI: 10.1002/hep.25551.
- [5] 王宇明, 朱鹏. 肝衰竭热点争议问题研究进展[J]. 传染病信息, 2012, 25(3): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2012.03.007. Wang YM, Zhu P. Recent advances in controversial issues of liver failure [J]. Infect Dis Info, 2012, 25(3): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2012.03.007.
- [6] Koch A, Trautwein C, Tacke F. Acute liver failure [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2017, 112(4): 371-381. DOI: 10.1007/s00063-017-0282-0.
- [7] 王宇明. 肝硬化合并低钠血症-顽固性腹水-急性肾损伤的防治新认识[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(7): 481-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.07.001. Wang YM. Management of liver cirrhosis patients with

- hepionatremia refractory ascites-acute kidney injury[J]. Chin J Hepatol, 2012, 20(7): 481-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.07.001.
- [8] Etogo-Asse FE, Vincent RP, Hughes SA, et al. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness[J]. Liver Int, 2012, 32(1): 128-136. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02657.x.
- [9] Alqudah MA, Al-Azzam S, Alzoubi K M, et al. Overuse of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in Jordan[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(8): 597-602. DOI: 10.5414/CP202533.
- [10] 樊国斌, 李素娟, 沈钦华. 应激性溃疡预防用药干预前后的效果评价[J]. 临床消化病杂志, 2015, 27(5): 269-272. DOI: 10.3870/lexh.j.issn.1005-541X.2015.05.04.
- Fan GB, Li SJ, Shen QH. The efficacy evaluation on the medicine intervention in stress ulcer[J]. Chin J Clin Gastroenterol, 2015, 27(5): 269-272. DOI: 10.3870/lexh.j.issn.1005-541X.2015.05.04.
- [11] 王宇明, 朱鹏. 终末期肝病中的急性肾损伤与肝肾综合征[J]. 中华肝病杂志, 2013, 21(3): 173-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.005.
- Wang YM, Zhu P. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in end stage liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2013, 21(3): 173-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.005.
- [12] Heung M, Yessayan L. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversies and consensus[J]. Crit Care Clin, 2017, 33(2): 365-378. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.003.
- [13] Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(3): 366-374. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x.
- [14] Zhang X, Medow J, Iskandar B, et al. Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review[J]. Physiol Meas, 2017, DOI: 10.1088/1361-6579/aa7256.
- [15] Zheng Z, Li X, Li Z, et al. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(4): 929-936. DOI: 10.3892/etm.2013.1241.

(收稿日期: 2017-06-12)

(本文编辑: 彭芳)

《中华临床感染病杂志》第三届编委会组成人员名单

(以下按姓氏汉语拼音顺序)

顾 问: 侯金林	刘克洲	马亦林	沈倍奋	田德英	王宇明	余 海	
名誉总编辑: 钟南山							
总 编 辑: 李兰娟							
副 总 编 辑: 陈 智	胡必杰	黄建荣	卢洪洲	王贵强	魏 来	肖永红	
编 辑 委 员: 蔡卫平	陈永平	陈 瑜	陈 智	范建高	甘建和	高志良	樊国忠
	韩 涛	胡必杰	胡志东	黄建荣	黄文祥	江建宁	蒋佩茹
	李成忠	李家斌	李兰娟	李太生	李兴旺	李用国	李智伟
	林 锋	刘正印	卢洪洲	鲁晓擎	吕晓菊	孟庆华	宁 琴
	尚 佳	邵一鸣	盛吉芳	施军平	舒跃龙	谭德明	唐 红
	唐小平	王福生	王贵强	王 辉	王建设	王 凯	王 磊
	王选铨	王英杰	韦 嘉	魏 来	闻礼永	夏宁邵	肖永红
	杨永峰	姚航平	于岩岩	余祖江	俞云松	袁杰利	袁正宏
	张伦理	张文宏	张欣欣	张跃新	赵彩彦	赵龙凤	赵英仁
	周建英	卓 超	宗志勇				郑树森