

• 综述 •

慢加急性肝衰竭诊断标准的研究进展

王霞, 杨晋辉*, 郑梦瑶, 江婷, 徐智媛, 马红琳



扫描二维码
查看原文

【摘要】 慢加急性肝衰竭 (ACLF) 是指在慢性肝病基础上遭受急性打击后, 出现严重的急性肝功能失代偿, 其因病情进展迅速、短期死亡率极高, 引起了全球肝病学家的关注。但由于不同国家 (地区) ACLF 的病因及临床特征等存在明显的差异, 目前国内外 ACLF 的诊断标准多达十余种。本文通过回顾几种较为常用的 ACLF 定义, 以及 ACLF 诊断标准相关研究, 比较各 ACLF 诊断标准之间的差异, 以期帮助临床医生更好地识别 ACLF、优化临床决策。目前全球尚无公认的 ACLF 诊断标准, 国内外 ACLF 的诊断标准存在着较大差异, 临床医生在实际工作中选用何种 ACLF 诊断标准应根据患者慢性肝病的病因、临床特征等因素综合考虑。

【关键词】 慢加急性肝功能衰竭; 肝功能衰竭; 肝硬化; 乙型肝炎; 诊断; 综述

【中图分类号】 R 575.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0493

王霞, 杨晋辉, 郑梦瑶, 等. 慢加急性肝衰竭诊断标准的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (7): 886-892, 902. [www.chinagp.net]

WANG X, YANG J H, ZHENG M Y, et al. Advances in diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (7): 886-892, 902.

Advances in Diagnostic Criteria for Acute-on-chronic Liver Failure WANG Xia, YANG Jinhui*, ZHENG Mengyao, JIANG Ting, XU Zhiyuan, MA Honglin

Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

*Corresponding author: YANG Jinhui, Chief physician/Professor/Doctoral supervisor; E-mail: yangjinhuiyfey@163.com

【Abstract】 Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a severe acute liver function decompensation that occurs after an acute attack on the basis of chronic liver disease, which has attracted the attention of hepatologists worldwide due to its rapid progression and sky-high short-term mortality. As the etiology and clinical features of ACLF significantly differ across various countries/regions, there are at least ten diagnostic criteria for ACLF at home and abroad. Therefore, in this paper, we reviewed the studies related to several commonly used definitions and diagnostic criteria of ACLF, and compared the differences among the diagnostic criteria, so as to help clinicians better identify ACLF and optimize clinical decision-making, thereby improving the clinical outcomes of ACLF patients. As there are still no recognized criteria for the diagnosis of ACLF worldwide, and large variations exist between the diagnostic criteria of ACLF at home and abroad, clinicians should select the diagnostic criteria for ACLF with sufficient consideration of etiology of chronic liver disease, clinical characteristics and other factors of patients.

【Key words】 Acute-on-chronic liver failure; Liver failure; Liver cirrhosis; Hepatitis B; Diagnosis; Review

慢加急性肝衰竭 (ACLF) 指在慢性肝病基础上遭受急性打击后, 出现急性肝功能失代偿, 以多器官/系统功能衰竭、短期高死亡率和严重全身炎症反应为主要特征的一组独特的临床综合征^[1]。一项大型荟萃分析表明, ACLF 的全球患病率约为 35%, ACLF 患者 90 d 死亡率约为 58%^[2]。由于不同国家或地区 ACLF 的病因、

诱因及临床特征等不同, 目前全球尚无统一的 ACLF 诊断标准。临床医生在识别 ACLF 时常感到困惑, 从而导致难以实现对 ACLF 的早期精准干预。因此, 本文通过回顾国内外较为常用的 ACLF 定义, 以及 ACLF 诊断标准相关研究, 分析各 ACLF 诊断标准之间的差异, 以期帮助临床医生更好地认识 ACLF、优化临床决策, 进而改善 ACLF 患者的临床结局, 减轻患者的家庭经济负担, 促进医疗资源合理利用。

1 国内外 ACLF 的诊断标准

1995 年日本的 OHNISHI 等^[3]将 ACLF 描述为一种肝脏同时遭受急、慢性打击的情况。此后的 20 多年间, 亚太肝病学会 (APASL)、欧洲肝病学会 (EASL)、

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160106); 云南省科技厅科技计划项目 (2019FE001); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2020J0181); 昆明医科大学研究生创新基金项目 (2022S074)

650101 云南省昆明市, 昆明医科大学第二附属医院消化内科

*通信作者: 杨晋辉, 主任医师/教授/博士生导师;

E-mail: yangjinhuiyfey@163.com

本文数字出版日期: 2023-01-05

北美终末期肝病联盟 (NACSELD) 等基于国家 (地区) 层面的队列研究相继发布了 ACLF 的定义及诊断标准。

1.1 APASL 发布的 ACLF 诊断标准 在 2008 年的亚太肝病学会年会上, ACLF 工作组的专家们系统回顾了已发表的文献, 分享了 20 多个国家的 ACLF 案例。考虑在以往的 ACLF 定义下, 病情较重的患者更易被识别, 而病情正在发展或通过接受早期诊治疾病能被逆转, 甚至治愈的患者可能会被遗漏^[4], ACLF 工作组的专家们最终达成一致, 将 ACLF 定义为在 (先前诊断或未诊断) 慢性肝病基础上出现的急性肝功能损伤, 以黄疸 [血清总胆红素 (TBil) ≥ 5 mg/dl] 和凝血功能障碍 [国际标准化比值 (INR) ≥ 1.5 或凝血酶原活动度 (PTA) $<40\%$] 为最初表现, 并且 28 d 内并发腹腔积液和 / 或肝性脑病^[4]。APASL 而后基于亚太肝病学会慢加急性肝衰竭研究联盟 (AARC) 开展的多项前瞻性多中心队列研究结果, 相继在 2014、2019 年更新了 ACLF 专家共识^[5-6], 并进一步强调了 ACLF 的诊断要点, 主要包括:

(1) 急性肝损伤的时间窗, 强调了 ACLF 患者高 28 d 死亡率。(2) 慢性肝病的界定, 包括肝硬化与非肝硬化慢性肝病 (病毒性、酒精性及非酒精性脂肪性肝病等所致的慢性肝炎或肝硬化), 既往发生过肝硬化失代偿的患者应被排除。(3) 急性诱发因素, 主要考虑肝内因素, 如嗜肝病毒的再激活、药物等, AARC 认为目前少有研究结果能为感染本身会导致黄疸及肝衰竭这一观点提供理论和证据支持, 故将感染视为 ACLF 的并发症。

(4) ACLF 的可逆性, 即血清 TBil 降至 5 mg/dl 以下, 凝血功能障碍逆转 (INR 降至 <1.5), 肝性脑病和 / 或腹腔积液消退, 肝储备功能改善, 肝纤维化减轻, 门静脉压力降低。AARC 指出, ACLF 的中位逆转时间为 30 d; AARC 开展的队列研究结果显示, 在生存时间超过 90 d 的 ACLF 患者中, 有 70% 的患者生存时间可超过 1 年。(5) 疾病严重程度评估, AARC 提出的 AARC 评分系统被认为可有效地预测病情发展及预后, 其主要由 5 项参数组成, 分别为血清 TBil、血肌酐、血清乳酸、INR 和肝性脑病, 具有简便、易于在床旁使用的特点。AARC 评分系统在预测 ACLF 患者 28 d 死亡率方面优于常用的终末期肝病模型 (MELD) 和慢性肝衰竭 - 序贯器官衰竭评估 (CLIF-SOFA) 评分, 还可以在第 1 周内可靠地预测患者对肝移植等干预措施的需求情况^[7]。与其他预后评分系统相比, AARC 评分系统在预测非亚洲 ACLF 患者 90 d 和 180 d 死亡率方面也同样具有良好的价值^[8]。(6) 2019 年版共识认为现有的 ACLF 定义可用于儿童 ACLF 的诊断, AARC 评分系统也可用于预测 ACLF 患儿的预后。印度的一项多中心研究显示, 在 APASL 发布的 ACLF 诊断标准、AARC 评分系统下, 儿童 ACLF 的总体患病率为 13.4%, ACLF 患儿的短期死

亡率为 29.8%, 并且 AARC 评分 ≥ 11 分的患儿可被认为是紧急肝移植候选者^[9]。尽管 AARC 开展的研究中纳入的慢性肝病患者的主要病因是乙型肝炎病毒 (HBV) 感染, 与欧美、日本等国家 (地区) 慢性肝病人群的病因及临床特征存在明显差异, 但来自上述国家 (地区) 的相关研究也证实采用 APASL 标准可以识别出病情轻或正在发展的早期 ACLF 患者^[10-11]。

1.2 EASL 发布的 ACLF 诊断标准 鉴于既往 ACLF 诊断标准的形成多基于专家共识, 缺乏循证医学证据支持, 2011 年 CANONIC 研究团队在欧洲 8 个国家 29 家肝病中心开展了一项前瞻性研究, 研究纳入的主要为酒精性肝病及丙型肝炎病毒 (HCV) 感染所致的肝硬化患者^[1]。该研究表明, ACLF 不同于单纯的急性失代偿肝硬化, 其以多器官 / 系统功能衰竭和严重全身炎症反应为临床特征, ACLF 患者短期死亡率比急性失代偿肝硬化患者高 15 倍^[1]。EASL 将 ACLF 定义为在肝硬化的基础上出现急性肝功能失代偿, 以多器官 / 系统 (肝脏、脑、肾脏、凝血系统、呼吸系统、循环系统) 功能衰竭和短期高死亡率 (28 d 死亡率 $>15\%$) 为主要特点。此外, CANONIC 团队通过改良序贯器官衰竭 (SOFA) 评分建立了 CLIF-SOFA 评分, 将其用于评估病情的严重程度, 根据器官 / 系统 (肝脏、脑、肾脏、凝血系统、呼吸系统、循环系统) 功能衰竭情况对 ACLF 进行分级。非 ACLF: (1) 无器官 / 系统功能衰竭; (2) 非肾脏的单一器官 / 系统功能衰竭且血肌酐 <1.5 mg/dl 且不伴有肝性脑病; (3) 单一脑衰竭合并血肌酐 <1.5 mg/dl。ACLF 1 级: (1) 单一肾衰竭; (2) 非肾脏的单一器官 / 系统功能衰竭合并血肌酐为 1.5~1.9 mg/dl, 伴或不伴 I / II 级肝性脑病; (3) 单一脑衰竭 (III / IV 级肝性脑病) 合并血肌酐为 1.5~1.9 mg/dl。ACLF 2 级: 2 个器官 / 系统功能衰竭。ACLF 3 级: ≥ 3 个器官 / 系统功能衰竭。ACLF 1~3 级患者的 28 d 死亡率分别为 22%、32%、76%^[1]。值得注意的是, EASL 发布的 ACLF 诊断标准中的慢性肝病特指肝硬化, 并且血清 TBil ≥ 12 mg/dl 是诊断肝衰竭的唯一指标, 对凝血系统功能衰竭 (INR >2.5 或血小板计数 $\leq 20 \times 10^3 / \mu\text{L}$) 的定义也更为严苛。同时考虑了肝内、外诱因, 将细菌感染、消化道出血视为 ACLF 最主要的诱发因素。EASL 发布的 ACLF 诊断标准是 ACLF 研究领域首个基于循证医学证据制定的诊断标准, 但由于该研究纳入的慢性肝病人群主要为酒精性、HCV 感染相关的肝硬化患者, 对其他病因所致的肝病人群的适用性尚存疑问。近期, 中国、印度及新加坡等国家学者发表的相关研究成果证实 EASL 发布的 ACLF 诊断标准也能较好地预测其他病因所致的肝病人群短期死亡率^[10-14]。

1.3 NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准 NACSELD 通过

对北美 8 个肝病中心的感染相关肝硬化住院患者进行调查,发现细菌或真菌感染极大地增加了肝硬化患者的并发症发生风险及死亡风险,并使其最终走上肝移植的道路^[15]。鉴于既往无感染相关的 ACLF (I-ACLF) 的诊断标准,为了改善患者预后和医疗资源分配,NACSELD 制定了一个简单、易操作的诊断标准。NACSELD 在 18 个肝病中心对因感染而住院的肝硬化患者进行了一项前瞻性研究^[16],将 I-ACLF 定义为在肝硬化基础上并发感染且出现 ≥ 2 个器官/系统(循环系统、脑、肾脏、呼吸系统)功能衰竭。各器官/系统功能衰竭的判断标准依次为休克(循环系统)、III/IV 级肝性脑病(脑)、需要接受肾脏替代治疗(肾脏)、需要机械通气设备支持(呼吸系统)。NACSELD 开展的研究发现,I-ACLF 患者的生存率与肝外功能衰竭的器官/系统数量密切相关,有 1、2、3、4 个器官/系统功能衰竭的 I-ACLF 患者,30 d 生存率分别为 72.6%、51.3%、36%、23%。一项纳入 1 079 例感染相关肝硬化患者和 1 596 例非感染相关肝硬化患者的多中心前瞻性研究结果表明,NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准对未合并感染的肝硬化住院患者同样适用^[17]。一项美国的全国性队列研究也验证了 NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准在预测失代偿性肝硬化患者短期生存率方面的表现较为出色,运用此诊断标准可以筛选出亟须肝移植的患者^[18]。由于 NACSELD 开展的研究中研究对象主要为酒精性和 HCV 相关的肝硬化患者,且 NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准中提及的器官/系统功能衰竭也并不包括肝衰竭和凝血系统功能衰竭,故较少有学者将 NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准应用于中国肝病人群相关研究。近期,中国学者通过比较 EASL 与 NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准在预测肝硬化患者预后中的表现,发现 NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准在预测肝硬化患者短期死亡率方面的准确性较高,但灵敏度较低^[13]。

1.4 日本的 ACLF 诊断标准 日本的一项全国性调查结果显示^[19],日本肝硬化患者的主要病因是丙型肝炎(占 60.9%),日本肝硬化患者的临床特征可能与欧洲和美国肝硬化患者相似,与中国、印度等亚洲国家的肝硬化患者不同。日本肝病人群 ACLF 的急性诱发因素主要为酗酒,与欧美肝病人群又存在一定差异。为了建立适用于日本肝病人群的 ACLF 诊断标准,日本难治性肝病研究小组基于 APASL、EASL 及中华医学会(CMA)提出的 ACLF 诊断标准进行了一项多中心回顾性研究,于 2018 年发布了日本的 ACLF 诊断标准:肝硬化患者且 Child-Pugh 评分为 5~9 分,在急性打击下 28 d 内出现严重肝功能恶化(血清 TBil ≥ 5.0 mg/dl, PTA $\leq 40\%$ 或 INR ≥ 1.5)^[11, 20]。对于 ACLF 严重程度的评估,日本难治性肝病研究小组认为采用 APASL、

CMA 制定的标准不能实现对 ACLF 的严重程度分级,因此推荐参考 CLIF-SOFA 评分系统,根据 6 个器官/系统功能衰竭情况评估 ACLF 的严重程度。日本一项全国性研究对本土 ACLF 诊断标准进行了验证,发现在该标准下日本 ACLF 的患病率为 37%,无肝移植生存率为 48%,并指出该诊断标准有助于识别遭受急性打击后预后不良的肝硬化患者^[21]。由于日本 ACLF 诊断标准的颁发时间较晚,且有待在更多的大型前瞻性队列研究中验证,故目前国际上较少使用。

1.5 中国的 ACLF 诊断标准 CMA 在 2006 年版《肝衰竭诊治指南》中首次提出 ACLF 这一概念,指南发布以来先后经过了两次(2012、2018 年)修订^[22-24]。

(1) ACLF 定义:在慢性肝病基础上,由各种诱因引起以急性黄疸加深(血清 TBil ≥ 10 倍基线值,或每天上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$)和凝血功能障碍(PTA $\leq 40\%$ 或 INR ≥ 1.5)为肝衰竭主要表现的综合征,可合并肝性脑病、腹腔积液、感染、肝肾综合征等并发症。(2) 分期方法:为了反映疾病的严重程度,2006 年版指南将 ACLF 分为早期、中期、晚期。国内的一项研究也表明,此分期方法可用于区分不同阶段的 ACLF 患者,利用此分期方法可更好地预测 ACLF 患者的 90 d 死亡率并筛选优先级肝移植患者^[25]。2012 年版指南在 2006 年版指南的基础上提出了 ACLF 前期这一概念,2018 版指南进一步将 ACLF 前期定义为出现严重消化道症状,黄疸加深(血清 TBil 为 85.5~171.0 $\mu\text{mol/L}$),有出血倾向($40\% < \text{PTA} \leq 50\%$ 或 $\text{INR} < 1.5$)。但是也有学者认为,在此定义下,HBV 相关的 ACLF 前期患者检出率较低,不适用于中国临床实践^[26]。中国慢加急性肝衰竭联盟计划在中国 14 家三级甲等医院开展前瞻性队列研究对这一概念进行验证^[27]。此外,2018 年版指南在各分期的定义中加入了肝外器官/系统功能衰竭情况。(3) 分型:基于 2014 年世界胃肠病组织(WGO)提出的 ACLF 的分型^[28],2018 年版指南根据不同慢性肝病基础将 ACLF 分为 3 型:A 型,在慢性非肝硬化肝病基础上发生的 ACLF;B 型,在代偿期肝硬化基础上发生的 ACLF(通常在 4 周内发生);C 型,在失代偿期肝硬化基础上发生的 ACLF。穆秀颖等^[29]的研究结果表明,3 型患者的临床特点、预后,以及影响其预后的危险因素均有差异,A、B、C 型 ACLF 患者的 28 d 死亡率分别为 22.2%、27.1%、37.6%,影响 A、B 型 ACLF 患者预后的独立因素包括反映肝脏坏死的实验室指标水平和并发症发生情况,影响 C 型 ACLF 患者预后的独立因素仅限于并发症发生情况。因此,基于不同慢性肝病基础对 ACLF 进行分型,有利于对患者进行管理和诊治,适用于中国 HBV 感染相关的 ACLF (HBV-ACLF) 患者。2020 年,徐曼曼等^[30]提出一种新的 ACLF 动态转归分型,

根据 ACLF 的病情发展过程,将其分为快速进展型、快速恢复型、缓慢进展型、缓慢恢复型、缓慢持续型,使用此动态分型方法不仅可以区分出不良预后患者肝移植的紧迫性,还可以区分生存患者恢复时间的长短,有利于医务人员更好地制定分级诊疗策略及院外随访计划。

考虑到中国为 HBV 感染高发地区,为了制定 HBV-ACLF 的诊断标准,中国重症乙型肝炎研究小组(COSSH)在中国 13 家三级甲等医院开展了一项前瞻性队列研究^[31]。研究发现,HBV 再激活是诱发 HBV-ACLF 的常见潜在事件,HBV-ACLF 患者的短期死亡率(肝硬化 52.1%、非肝硬化 60.2%)明显高于非 HBV-ACLF 患者(28.0%)。COSSH 将 HBV-ACLF 定义为一种与 HBV 感染相关的使慢性肝病患者(无论是否存在肝硬化)具有短期高死亡率的复杂综合征,其特征是肝功能急剧恶化和多器官/系统功能衰竭;并指出 HBV 相关慢性肝病患者,只要满足血清 TBil ≥ 12 mg/dl 和 INR ≥ 1.5 均应被诊断为 ACLF。与 EASL 发布的 ACLF 分级标准相似,COSSH 也根据肝脏及肝外器官/系统功能衰竭情况,将 ACLF 分为 3 级。ACLF 1 级:(1)单一肾衰竭(血肌酐 ≥ 2 mg/dl);(2)单一肝衰竭伴 INR ≥ 1.5 或肾损伤(血肌酐为 1.5~1.9 mg/dl)或 I/II 级肝性脑病;(3)单一器官/系统(凝血系统、呼吸系统、循环系统)功能衰竭伴肾损伤或 I/II 级肝性脑病;(4)单一脑衰竭伴肾损伤。ACLF 2 级:2 个器官/系统(肝脏、凝血系统、肾脏、呼吸系统、循环系统、脑)功能衰竭。ACLF 3 级: ≥ 3 个器官/系统功能衰竭。ACLF 1~3 级患者的 28 d 死亡率分别为 21%、61%、93%。与 EASL 发布的诊断标准相比,COSSH 发布的诊断标准将凝血功能障碍定义为 INR ≥ 1.5 (与 APASL 发布的诊断标准一致),将适用人群扩大至未发生肝硬化的患者,这一新标准的运用使 ACLF 的诊出率增加了近 20%,使更多的患者拥有了早期接受治疗的机会,有助于降低 ACLF 患者的死亡率^[31]。COSSH 还开发了可用于 HBV-ACLF 患者预后预测的评分系统——COSSH 评分,该评分系统纳入了年龄、肝性脑病等级等指标,与其他经典评分相比,COSSH 评分可以帮助医务人员更好地预测中国 HBV-ACLF 患者的短期预后^[32]。

2 ACLF 诊断标准比较

2.1 东西方 ACLF 诊断标准的主要差异 目前,各个国家(地区)采用的 ACLF 诊断标准大相径庭,主要原因是各个国家(地区)慢性肝病人群的病因不同。欧美(西方)人群慢性肝病的病因主要以酒精性肝病为主,ACLF 的主要临床特征为全身多器官/系统功能衰竭,肾脏衰竭较早出现;在中国及大部分亚洲国家(东方),慢性肝病人群的病因以病毒性肝炎为主,ACLF 患者早期以肝衰竭(黄疸、凝血功能障碍、腹腔

积液、肝性脑病)为主要临床表现,仅在疾病晚期才出现其他器官/系统功能损伤或衰竭。东西方 ACLF 诊断标准的不同之处主要体现在以下 5 方面:(1)制定 ACLF 诊断标准的目的。东方制定 ACLF 诊断标准的主要目的是为了早期识别 ACLF 患者,及时对其进行干预,进而最大限度地预防其发展为多器官/系统功能衰竭患者;而西方制定 ACLF 诊断标准的目的则主要是为了筛选出亟须肝移植的患者,优化医疗资源分配。

(2)对慢性肝病基础的界定。APASL 发布的 ACLF 诊断标准适用人群不包括既往发生过肝硬化失代偿的患者,EASL 与 NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准则仅适用于肝硬化患者,CMA 发布的 ACLF 诊断标准既适用于肝硬化患者又适用于非肝硬化患者。(3)对急性诱发因素的界定。ACLF 的急性诱发因素主要包括肝内与肝外因素。由于东方人群慢性肝病的发生主要与嗜肝病毒感染有关,急性诱发因素多为肝内因素,如病毒的再激活、病毒重叠感染、酒精、药物等,欧美则认为感染、酗酒、消化道出血等肝外因素为 ACLF 的主要诱发因素。(4)对器官/系统功能衰竭的界定。各诊断标准对 TBil 水平、凝血系统功能衰竭等的定义不同。另外,EASL 将肾衰竭定义为血肌酐 ≥ 2 mg/dl,将肾功能损害定义为血肌酐为 1.5~1.9 mg/dl,NACSELD 将肾衰竭界定为需要接受肾脏替代治疗;对于呼吸及循环衰竭,CMA 与 AARC 均认为其是 ACLF 的晚期并发症,故未将其列入诊断标准内容。(5)对 ACLF 严重程度的评估。基于不同的肝病人群提出不同的预后评估模型^[1, 5, 16, 24, 31],见表 1。

鉴于东西方对 ACLF 定义及诊断标准未达成一致,为了更好地定义 ACLF,2014 年 WGO 通过整合东西方对 ACLF 的定义^[28],初步将 ACLF 定义为慢性肝病患者(有或无先前诊断的肝硬化)在急性打击下,出现急性肝功能失代偿、肝功能衰竭(表现为黄疸和 INR 延长),伴 ≥ 1 个肝外器官/系统功能衰竭,导致从发病起 28 d 内,或至多 3 个月内病死率增加的一组临床综合征。WGO 还推荐根据不同慢性肝病基础将 ACLF 分为 A、B、C 3 种类型,A 型是在以慢性肝炎为代表的非肝硬化慢性肝病基础上发生的 ACLF,B 型为在代偿期肝硬化基础上发生的 ACLF,C 型为在失代偿期肝硬化基础上发生的 ACLF。穆秀颖等^[29]的研究结果表明,该分型方法的运用有助于中国医务人员对 HBV-ACLF 患者进行管理和诊治。遗憾的是,WGO 给出的 ACLF 诊断标准不够具体、细化,如慢性肝病、急性诱发事件、器官/系统功能衰竭等的定义均不确切。但值得注意的是,WGO 针对 ACLF 的定义,提出了以下建议:(1)应与急性肝衰竭(ALF)相区分;(2)应与失代偿性肝硬化相区分;(3)应对 ACLF 病理生理学进行定义;(4)

应利用明确的临床体征和实验室或其他检查指标来确认诊断并排除其他疾病；（5）应开发一个有效的临床评分系统来评估 ACLF 的严重程度。期待通过全球性、前瞻性的队列研究实现此定义的开发，最终使其能够适用于世界各地。

2.2 ACLF 诊断标准在预测 ACLF 患者预后方面的表现比较 印度一项研究发现，与 EASL 发布的诊断标准下的 ACLF 患者相比，APASL 发布的诊断标准下的 ACLF 患者生存率更高；而在 EASL 发布的诊断标准下，ACLF 患者器官 / 系统功能衰竭情况与短期高死亡率的关系更加明显^[10]。DHIMAN 等^[33]的研究发现，EASL 发布的诊断标准下的 ACLF 患者 28、90 d 死亡率明显高于非 ACLF 患者，而 APASL 发布的诊断标准下的 ACLF

患者与非 ACLF 患者 28 d 死亡率差异不大，其原因可能是 APASL 发布的 ACLF 诊断标准未涉及非肝器官 / 系统功能衰竭或非肝损伤，因此不能帮助临床医生识别仅有肝外器官 / 系统功能衰竭且具有高死亡风险的患者。新加坡一项研究结果表明，与 EASL 发布的诊断标准下的 ACLF 患者相比，符合 APASL 发布的诊断标准的 ACLF 患者 90 d 生存率更高，这主要是由于在 EASL 发布的诊断标准下，ACLF 均由肝硬化发展而来，而 APASL 还关注到尚未发生肝硬化的慢性肝病患者^[12]。美国一项大型研究证实，与 NACSEID 发布的诊断标准相比，EASL 发布的诊断标准在 ACLF 患者识别方面具有更高的灵敏度，在预测 ACLF 患者 30 d 死亡率方面具有更好的表现，且 EASL 发布的诊断标准下的 ACLF 3 级患者的死

表 1 东西方 ACLF 诊断标准的比较
Table 1 Differences between eastern and western diagnostic criteria of ACLF

项目	东方（APASL 发布的诊断标准 /CMA 发布的诊断标准）	西方（NACSELD 发布的诊断标准 /EASL 发布的诊断标准）
制定 ACLF 诊断标准的目的	明确最佳救治时机	筛选肝移植人群
标准制定研究纳入的慢性肝病患者的主要病因	HBV 感染	酒精性肝病，其次是 HCV 感染
对慢性肝病基础的界定	APASL 发布的诊断标准：肝硬化或非肝硬化慢性肝病（排除既往发生过肝硬化失代偿的患者） CMA 发布的诊断标准：肝硬化或非肝硬化	肝硬化
对急性诱发因素的界定	HBV 再激活	细菌感染、酗酒
对急性肝损伤时间窗的界定	4 周	未明确
对器官 / 系统功能衰竭的界定		
强调重点	肝脏本身功能衰竭	全身多器官 / 系统功能衰竭
对血清 TBil 水平的界定	APASL 发布的诊断标准：血清 TBil ≥ 5 mg/dl CMA 发布的诊断标准：血清 TBil ≥ 10 倍基线值，或每天上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$	NACSELD 发布的诊断标准：未纳入 EASL 发布的诊断标准：血清 TBil ≥ 12 mg/dl
对凝血功能障碍的界定	INR ≥ 1.5 或 PTA $<40\%$	NACSELD 发布的诊断标准：未纳入 EASL 发布的诊断标准：INR ≥ 2.5 ，或血小板计数 $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{l}$
对肾衰竭的界定	未纳入	NACSELD 发布的诊断标准：需要接受肾脏替代治疗 EASL 发布的诊断标准：血肌酐 ≥ 2 mg/dl（肾衰竭）、1.5~1.9 mg/dl（肾功能损害）
对呼吸系统衰竭的界定	未纳入	NACSELD 发布的诊断标准：需要机械通气设备支持 EASL 发布的诊断标准：PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 ，89 $<$ SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 214 或需要机械通气设备支持
对循环系统衰竭的界定	未纳入	NACSELD 发布的诊断标准：补液后 MAP <60 mm Hg 或收缩压较基线值下降 40 mm Hg EASL 发布的诊断标准：使用多巴胺、特利加压素等血管活性药物维持血压
对脑衰竭的界定	任意等级的肝性脑病均有诊断意义	NACSELD 发布的诊断标准：Ⅲ / Ⅳ级肝性脑病 EASL 发布的诊断标准：Ⅲ / Ⅳ级肝性脑病；合并其他器官 / 系统功能衰竭时，Ⅰ / Ⅱ级肝性脑病有诊断意义
腹腔积液	有诊断意义	未纳入
ACLF 严重程度评估	APASL 发布的诊断标准：AARC 评分系统 CMA 发布的诊断标准：将 ACLF 分为前期、早期、中期、晚期	NACSELD 发布的诊断标准：未明确 EASL 发布的诊断标准：CLIF-SOFA 评分系统

注：ACLF= 慢加急性肝衰竭，APASL= 亚太肝病学会，CMA= 中华医学会，NACSELD= 北美终末期肝病联盟，EASL= 欧洲肝病学会，HBV= 乙型肝炎病毒，HCV= 丙型肝炎病毒，TBil= 总胆红素，INR= 国际标准化比值，PTA= 凝血酶原活动度，PaO₂= 动脉血氧分压，FiO₂= 吸入氧浓度，SpO₂= 血氧饱和度，MAP= 平均动脉压，AARC= 亚太肝病学会慢加急性肝衰竭研究联盟，CLIF-SOFA= 慢性肝衰竭-序贯器官衰竭评估；1 mm Hg=0.133 k Pa；中国的 ACLF 诊断标准以 CMA 发布的 ACLF 诊断标准为代表；日本虽为东方国家，但日本慢性肝病的病因、临床特征却与欧美国家相似，与中国、印度等东方国家不同，而日本肝病人群 ACLF 的急性诱发因素又与欧美肝病人群存在一定差异，难以对其进行归类，故未将日本的 ACLF 诊断标准纳入分析

亡率与 NACSEID 发布的诊断标准下的 ACLF 患者死亡率相似^[14]。LEÃO 等^[34]通过比较 EASL、NACSELD 和 APASL 发布的诊断标准在预测 ACLF 患者死亡率方面的表现,发现与 NACSELD 和 APASL 发布的诊断标准相比,EASL 发布的诊断标准在预测 ACLF 患者 28、90 d 的死亡率方面具有更好的性能。中国学者 CAO 等^[13]通过比较 EASL 与 NACSELD 发布的诊断标准在预测 ACLF 患者预后中的表现,发现在预测 ACLF 患者 7 d 死亡率方面,NACSELD 发布的诊断标准优于 EASL 发布的诊断标准,而在预测 ACLF 患者 28、90 d 死亡率方面,EASL 发布的诊断标准优于 NACSELD 发布的诊断标准;并且 CAO 等^[13]提出可以将 NACSELD 发布的诊断标准用于快速识别入院后死亡风险较高的肝硬化患者,即对于符合 NACSELD 发布的诊断标准的 ACLF 患者,可考虑将其收治入重症监护室(ICU)并对其进行密切监护,或对其进行姑息治疗;对于不符合 NACSELD 发布的诊断标准的肝硬化患者,可进一步使用 EASL 发布的 ACLF 诊断标准对其进行风险评估,若其符合 EASL 发布的 ACLF 诊断标准,可建议其早期接受肝移植治疗,以降低其死亡率。

通过对 EASL、NACSELD 及 APASL 发布的诊断标准用于预测中国 ACLF 患者 28、90 d 死亡率方面的相关研究进行回顾^[13, 31, 35-38],发现三大国际诊断标准在中国肝病人群相关研究中得到了广泛使用,而国外基于 CMA 及 COSSH 发布的 ACLF 诊断标准开展的研究较少。日本一项全国性研究结果表明^[11],血清 TBil ≥ 10 mg/dl 的 ACLF 患者的预后情况与血清 TBil 为 5~10 mg/dl 的 ACLF 患者相比无明显差异,APASL 发布的诊断标准更适用于早期识别日本的 ACLF 患者,而 EASL 发布的诊断标准可用于评估 ACLF 患者的病情严重程度。中国学者通过利用 COSSH 与 EASL 发布的诊断标准预测伴或不伴肝硬化的 ACLF 患者的预后^[31],发现

无论对于伴肝硬化的 ACLF 患者,还是不伴肝硬化的 ACLF 患者,EASL 发布的诊断标准均能帮助医务人员早期识别 ACLF,而 COSSH 发布的诊断标准则能帮助医务人员更好地预测不伴肝硬化的 ACLF 患者的预后。基于上述国内外相关队列研究的回顾,本研究发现 APASL 发布的诊断标准可用于早期识别 ACLF 患者,COSSH、EASL、NACSELD 发布的诊断标准在预测 ACLF 患者器官/系统功能衰竭情况与短期高死亡率方面表现较好,可用于早期筛选出病情危重、需要接受重症监护或者肝移植治疗的 ACLF 患者。不难发现,在同一研究人群中,不同 ACLF 诊断标准下的 ACLF 患者死亡率差异较大,即使是在相同的 ACLF 诊断标准下,不同研究队列中的 ACLF 患者预后情况亦存在明显的差异(表 2)。因此,在临床实际工作中,临床医生在识别 ACLF 患者时,需要综合考虑后,再决定选用何种诊断标准。在筛选高危患者及亟须肝移植的患者时,可参照美国胃肠病学院新版指南的建议,通过 CLIF-SOFA 或 NACSELD 器官功能衰竭评分评估病情的严重程度^[39];可采用 COSSH 评分评估 HBV-ACLF 患者病情的严重程度,使需要接受重症监护或者肝移植治疗的 ACLF 患者尽早受益。

3 小结

ACLF 是发生在慢性肝病伴或不伴肝硬化患者中的一种潜在可逆性疾病,在未及时得到基础肝病治疗、肝脏支持治疗或者肝移植治疗的情况下,可能会导致患者出现多器官/系统功能衰竭、在 3 个月内死亡^[39]。目前全球尚无公认的 ACLF 诊断标准,国内外 ACLF 的诊断标准存在着较大差异,临床医生在实际工作中选用何种 ACLF 诊断标准应根据患者慢性肝病的病因、临床特征等因素综合考虑。临床医生要尽可能地早期识别 ACLF 患者,并在评估患者病情严重程度的基础上,优化一般内科治疗,并审慎地做出将其收治入 ICU、对其

表 2 五种 ACLF 诊断标准下 ACLF 患者的预后预测情况(%)

Table 2 The performance of five diagnostic criteria for ACLF in the prediction of prognosis in ACLF patients

第一作者	APASL 发布的 ACLF 诊断标准		EASL 发布的 ACLF 诊断标准		NACSELD 发布的 ACLF 诊断标准		COSSH 发布的 ACLF 诊断标准		CMA 发布的 ACLF 诊断标准	
	28 d 死亡率	90 d 死亡率	28 d 死亡率	90 d 死亡率	28 d 死亡率	90 d 死亡率	28 d 死亡率	90 d 死亡率	28 d 死亡率	90 d 死亡率
SELVA RAJOO 等 ^[12]	—	35.7	—	53.3	—	—	—	—	—	—
CAO 等 ^[13]	—	—	41.6	62.9	62.9	94.3	—	—	—	—
WU 等 ^[31]	0.7	5.1	40.7	63.2	—	—	—	—	—	—
DHIMAN 等 ^[33]	36.8	68.4	47.4	71.1	—	—	—	—	—	—
LEÃO 等 ^[34]	50.0	64.3	53.5	78.0	83.3	100.0	—	—	—	—
SHI 等 ^[35]	—	—	49.4	63.0	—	—	—	—	—	—
ZHANG 等 ^[36]	—	13.1	—	—	—	—	—	—	25.3	—
DONG 等 ^[37]	—	—	50.2	57.2%	—	—	37.1	47.5	—	—
XU 等 ^[38]	24.8	42.9	—	—	—	—	—	—	—	—

注: COSSH= 中国重症乙型肝炎研究小组; —表示无相应数据

进行姑息治疗/肝移植治疗等临床决策。同时,应加强地区间的合作,针对不同病因的 ACLF 开展全球性的研究。建立全球统一的 ACLF 诊断标准也是各国研究者未来共同致力于实现的目标。由于全球慢性肝病流行病学正在发生改变^[40],下一步应该针对不同病因的 ACLF 患者,在中国人群中开展多中心前瞻性研究,进一步完善与 ACLF 定义与诊断相关的要素(病因、急性诱发因素、临床特征等)的循证医学证据链,进而为建立全球统一的 ACLF 诊断标准提供更多的中国智慧。

作者贡献:王霞负责文献/资料的收集、整理及论文撰写;杨晋辉负责文章质量和审校;郑梦瑶、江婷、徐智媛负责论文的修改;马红琳协助整理文献/资料。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (7): 1426-1437.
- [2] MEZZANO G, JUANOLA A, CARDENAS A, et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2021, 71 (1): 148-155.
- [3] OHNISHI H, SUGIHARA J, MORIWAKI H, et al. Acute-on-chronic liver failure [J]. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu*, 1995 (7): 243-246.
- [4] SARIN S K, KUMAR A, ALMEIDA J A, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) [J]. *Hepatol Int*, 2009, 3 (1): 269-282. DOI: 10.1007/s12072-008-9106-x.
- [5] SARIN S K, CHOUDHURY A, SHARMA M K, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13 (4): 353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [6] SARIN S K, KEDARISSETTY C K, ABBAS Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014 [J]. *Hepatol Int*, 2014, 8 (4): 453-471. DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2.
- [7] CHOUDHURY A, JINDAL A, MAIWALL R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF Research Consortium (AARC) and CLIF-SOFA models [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11 (5): 461-471. DOI: 10.1007/s12072-017-9816-z.
- [8] LIN X, HUANG X, WANG L, et al. Prognostic value of acute-on-chronic liver failure (ACLF) score in critically ill patients with cirrhosis and ACLF [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e926574.
- [9] LAL B B, SOOD V, KHANNA R, et al. How to identify the need for liver transplantation in pediatric acute-on-chronic liver failure? [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12 (6): 552-559. DOI: 10.1007/s12072-018-9901-y.
- [10] AMARAPURKAR D, DHAROD M V, CHANDNANI M, et al. Acute-on-chronic liver failure: a prospective study to determine the clinical profile, outcome, and factors predicting mortality [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2015, 34 (3): 216-224.
- [11] MOCHIDA S, NAKAYAMA N, IDO A, et al. Proposed diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure in Japan [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48 (4): 219-224. DOI: 10.1111/hepr.13066.
- [12] SELVA RAJOO A, LIM S G, PHYO W W, et al. Acute-on-chronic liver failure in a multi-ethnic Asian city: a comparison of patients identified by Asia-Pacific Association for the Study of the Liver and European Association for the Study of the Liver definitions [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9 (28): 1133-1140.
- [13] CAO Z, LIU Y, CAI M, et al. The use of NACSELD and EASL-CLIF classification systems of ACLF in the prediction of prognosis in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115 (12): 2026-2035. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000771.
- [14] LI F, THULUVATH P J. EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF [J]. *J Hepatol*, 2021, 75 (5): 1096-1103. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.033.
- [15] BAJAJ J S, O'LEARY J G, REDDY K R, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American Consortium for the Study of End-stage Liver Disease (NACSELD) experience [J]. *Hepatology*, 2012, 56 (6): 2328-2335. DOI: 10.1002/hep.25947.
- [16] BAJAJ J S, O'LEARY J G, REDDY K R, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures [J]. *Hepatology*, 2014, 60 (1): 250-256. DOI: 10.1002/hep.27077.
- [17] O'LEARY J G, REDDY K R, GARCIA-TSAO G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (6): 2367-2374. DOI: 10.1002/hep.29773.
- [18] ROSENBLATT R, SHEN N, TAFESH Z, et al. The North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease-acute-on-chronic liver failure score accurately predicts survival: an external validation using a national cohort [J]. *Liver Transpl*, 2020, 26 (2): 187-195. DOI: 10.1002/lt.25696.
- [19] MICHITAKA K, NISHIGUCHI S, AOYAGI Y, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45 (1): 86-94. DOI: 10.1007/s00535-009-0128-5.
- [20] NAKAYAMA N, UEMURA H, UCHIDA Y, et al. A multicenter pilot survey to clarify the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure in Japan [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48 (4): 303-312. DOI: 10.1111/hepr.13064.
- [21] NAKAYAMA N, UEMURA H, UCHIDA Y, et al. Nationwide survey for patients with acute-on-chronic liver failure occurring between 2017 and 2019 and diagnosed according to proposed Japanese criteria [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56 (12): 1092-106. DOI: 10.1007/s00535-021-01834-8.
- [22] 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重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14 (9): 643-646.
- [23] 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重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南 (2012年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21 (3): 177-183.

(下转第 902 页)

- j.1365-2648.2004.03203.x.
- [55] ALPAYDIN A Ö, AKTAN R, KELE E, et al. Factors affecting the severity of fatigue in male patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2021, 221 (2): 86-92. DOI: 10.1016/j.rceng.2020.06.007.
- [56] CALIK-KUTUKCU E, SAVCI S, SAGLAM M, et al. A comparison of muscle strength and endurance, exercise capacity, fatigue perception and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects: a cross-sectional study [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 6. DOI: 10.1186/1471-2466-14-6.
- [57] VARDAR-YAGLI N, CALIK-KUTUKCU E, SAGLAM M, et al. The relationship between fear of movement, pain and fatigue severity, dyspnea level and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Disabil Rehabil*, 2019, 41 (18): 2159-2163. DOI: 10.1080/09638288.2018.1459886.
- [58] AKTAN R, OZALEVLI S, ALPAYDIN A O. Clinical outcomes of male subjects with moderate COPD based on maximum mid-expiratory flow [J]. *Respir Care*, 2021, 66 (3): 442-448. DOI: 10.4187/respcare.07794.
- [59] ARIKAN H, SAVCI S, CALIK-KUTUKCU E, et al. The relationship between cough-specific quality of life and abdominal muscle endurance, fatigue, and depression in patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1829-1835. DOI: 10.2147/copd.s88910.
- [60] INAL-INCE D, SAVCI S, SAGLAM M, et al. Fatigue and multidimensional disease severity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2010, 5 (3): 162-167.
- [61] MOLLAOGLU M, FERTELLI T K, TUNCAY F Ö. Fatigue and disability in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011, 53 (2): e93-98. DOI: 10.1016/j.archger.2010.07.001.
- [62] NISHIMURA K, NAKAYASU K, MORI M, et al. Are fatigue and pain overlooked in subjects with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (11): 2029.
- [63] LIM K E, KIM S R, KIM H K, et al. Symptom clusters and quality of life in subjects with COPD [J]. *Respir Care*, 2017, 62 (9): 1203-1211. DOI: 10.4187/respcare.05374.
- [64] 郭珊, 熊简. 慢性阻塞性肺疾病患者营养不良的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2020, 49 (15): 2588-2593.
(收稿日期: 2022-08-17; 修回日期: 2022-10-19)
(本文编辑: 徐晓晴)
-
- (上接第 892 页)
- [24] 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. 肝衰竭诊治指南 (2018 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27 (1): 18-26.
- [25] ZHANG J, LI J, CHEN Y, et al. Prognostic factors related to the mortality rate of acute-on-chronic liver failure patients [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2573-2580.
- [26] 李晨, 朱冰, 吕飒, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭前期患者诊断标准的探讨 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (2): 130-135.
- [27] 李海. CATCH-LIFE 中国多中心研究对慢加急性肝衰竭前期概念验证和新思路 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28 (4): 307-309.
- [28] JALAN R, YURDAYDIN C, BAJAJ J S, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (1): 4-10.
- [29] 穆秀颖, 童晶晶, 许祥, 等. 世界胃肠病组织慢加急性肝衰竭分型的临床应用 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2018, 45 (6): 390-394. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4149.2018.06.004.
- [30] 徐曼曼, 孔明, 曹影影, 等. 慢加急性肝衰竭分型新视点: 基于临床转归的动态分型新标准 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28 (4): 319-325.
- [31] WU T, LI J, SHAO L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Gut*, 2018, 67 (12): 2181-2191.
- [32] TONG J J, ZHAO W, MU X Y, et al. Predictive value of the Chinese group on the study of severe hepatitis B-acute-on-chronic liver failure score in the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Chinese Medical Journal*, 2019, 132 (13): 1541-1549.
- [33] DHIMAN R K, AGRAWAL S, GUPTA T, et al. Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (40): 14934-14941.
- [34] LEÃO G S, LUNARDI F L, PICON R V, et al. Acute-on-chronic liver failure: a comparison of three different diagnostic criteria [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18 (2): 373-378.
- [35] SHI Y, YANG Y, HU Y, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults [J]. *Hepatology*, 2015, 62 (1): 232-242. DOI: 10.1002/hep.27795.
- [36] ZHANG Q, LI Y, HAN T, et al. Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): e0122158. DOI: 10.1371/journal.pone.0122158.
- [37] DONG X, HE J, CHEN W, et al. Characteristics and outcomes of acute-on-chronic liver failure patients with or without cirrhosis using two criteria [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 8577.
- [38] XU M, KONG M, YU P, et al. Acute-on-chronic liver failure defined by Asian Pacific Association for the Study of the Liver should include decompensated cirrhosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 750061. DOI: 10.3389/fmed.2021.750061.
- [39] BAJAJ J S, O'LEARY J G, LAI J C, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117 (2): 225-252. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001595.
- [40] JINDAL A, SARIN S K. Epidemiology of liver failure in Asia-Pacific region [J]. *Liver Int*, 2022, 42 (9): 2093-2109.
(收稿日期: 2022-07-01; 修回日期: 2022-12-11)
(本文编辑: 陈俊杉)