

《肝衰竭诊治指南（2018 版）》指南解读

陈佳佳, 范林骁, 李兰娟* (浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003)

关键词: 肝功能衰竭; 人工肝; 肝移植

中图分类号: R575.3 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2020) 11-1279-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.11.005

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群, 病因多样, 临床表现复杂, 病死率极高, 临床诊治难度大。我国于 2006 年 10 月制订了首版《肝衰竭诊治指南》, 并根据国际国内最新研究成果于 2012 年及 2018 年做了修订。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重型肝病与人工肝学在《肝衰竭诊治指南（2012 年版）》的基础上, 更新并发布了《肝衰竭诊治指南（2018 年版）》。根据《肝衰竭诊治指南（2018 年版）》^[1], 肝衰竭定义为多种因素引起的严重肝脏损害, 导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿, 出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。本文对新版指南进行解读, 内容涵盖肝衰竭的分类、定义、分期、治疗及预后评估等多个方面, 旨在促进临床医师对肝衰竭的认识, 在全面考虑患者具体病情基础上, 为制订合理的诊治方案提供参考。

在我国, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是肝衰竭最常见的病因, 其次为药物及肝毒性物质导致的肝损伤, 而欧美国家最常见的病因是丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 和乙醇。根据患者有无基础肝病, 诱因与发病时间间隔以及临床表现, 将肝衰竭分为急性肝衰竭 (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 或 subacute-on-chronic liver failure, SACLf) 和慢性肝衰竭 (chronic liver failure, CLF)^[1], 详细定义见表 1。

1 慢加急性肝衰竭定义、分型及分期要点

ACLF 是我国最常见的肝衰竭类型之一, 是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能恶化, 临床上表现为肝内和或肝外多个器官功能衰竭的综合征, 内科综合治疗往往预后不佳, 短期病死率高^[2]。

表 1 肝衰竭分类及定义^[1]

分类	定义
急性肝衰竭	急性起病, 无基础肝病史, 2 周内出现以Ⅱ度以上肝性脑病为特征的肝衰竭
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, 短期内出现急性肝功能失代偿和肝功能衰竭的临床表现
慢性肝衰竭	在肝硬化基础上, 缓慢出现肝功能进行性减退导致的以反复腹水和 / 或肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿

一直以来, 国际国内不同专家对 ACLF 的定义有所分歧, 目前临床上常用的定义和诊断标准包含以下几种: ①欧洲肝病学会标准; ②美国终末期肝病研究联盟标准; ③亚太肝病学会共识; ④中国肝衰竭指南; ⑤乙肝相关慢加急性肝衰竭诊断中国标准 (the Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis, COSSH-ACLF)。观点分歧主要集中在慢性肝病的定义、是否包含肝外器官衰竭, 以及炎症反应综合征与 ACLF 的因果关系。此次指南更新结合近期的研究结果, 明确了慢性肝病的定义, 即包含慢性非肝硬化肝病、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化三种类型的基础肝病, 分别对应为 A、B、C 三个类型。并且根据肝脏功能、凝血功能的严重程度, 以及并发症或累及脏器的数量和严重程度, 将慢加急性分为如下 4 期。

1.1 肝衰竭前期 主要表现: ①极度乏力, 并有明显食欲减退、呕吐和腹胀等严重消化道症状; ②谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和 / 或天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 大幅升高, 黄疸进行性加深, $85.5\mu\text{mol/L} \leq \text{总胆红素 (total bilirubin, TBil)} < 171\mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1\mu\text{mol/L}$; ③有出血倾向, $40\% < \text{凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA)} \leq 50\%$, 国际标准化比值 (international

*通信作者, E-mail: ljlj@zju.edu.cn

standardized ratio, INR) < 1.5^[1]。

1.2 肝衰竭早期 主要表现: ①极度乏力, 并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状; ②ALT 和/或AST 继续大幅升高, 黄疸进行性加深(TBil ≥ 171 μmol/L 或每日上升 ≥ 17.1 μmol/L); ③有出血倾向, 30% < PTA ≤ 40% (或 1.5 ≤ INR < 1.9); ④无并发症及其他肝外器官衰竭^[1]。

1.3 肝衰竭中期 在肝衰竭早期表现基础上, 病情进一步发展, ALT 和/或AST 快速下降, TBIL 持续上升, 出血表现明显(出血点或瘀斑), 20% < PTA ≤ 30% (或 1.9 ≤ INR < 2.6), 伴有1项并发症和/或1个肝外器官功能衰竭^[1]。

1.4 肝衰竭晚期 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(注射部位瘀斑等), PTA ≤ 20% (或 INR ≥ 2.6), 并出现2个以上并发症和/或2个以上肝外器官功能衰竭^[1]。

可以看到与2012版指南不同的是, 在疾病分期中, 在充分评估肝脏功能和凝血功能外, 还要充分评估并发症及肝外器官功能的累及情况, 以利于判断疾病预后。

2 慢性肝衰竭的定义要点

根据新版指南, 慢性肝衰竭是在肝硬化基础上, 缓慢出现肝功能进行性减退导致的以反复腹水和/或以肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿^[1]。具体表现为黄疸、低蛋白血症、凝血功能障碍、门静脉高压征、脾功能亢进及肝性脑病。当肝硬化患者出现急性黄疸加重的过程, 临床医生可能会在慢性肝衰竭与慢加急性肝衰竭两个诊断中犹豫, 指南明确了总胆红素在正常10倍以内的情况, 没有急性加重过程的为慢性肝衰竭。并且根据从发病机制角度, 慢性肝衰竭的疾病进程是不可逆的, 而慢加急性肝衰竭经过治疗后还可以出现病情的好转。

3 肝衰竭的预后评估

在诊疗过程中, 要注意进行阶段性的预后评估, 在肝衰竭早期显得尤为重要。临床应用较多的几个综合预后模型, 包括终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)、MELD联合血清Na(MELD-Na)等。单一临床指标如年龄、TBil、PT、血肌酐、甲胎蛋白、乳酸, 有无合并肝性脑病等, 也可以用于简单的临床预后判断。

浙江大学医学院附属第一医院针对乙型肝炎人群的ACLF, 开展多中心前瞻性研究、提出了COSSH-ACLF, 并综合HBV-SOFA评分、年龄、INR和TBil水平等4个指标用于预测HBV-ACLF患者预后, 提出COSSH-ACLFs评分模型^[3], 相对于CLIF-C ACLFs、MELD等评分模式, 其预测HBV-ACLF短期病死率的敏感度和特异度最高。

4 肝衰竭的内科综合治疗

目前, 尚无针对肝衰竭的特效药物和手段, 内科综合治疗是治疗肝衰竭的重要治疗基础。指南强调早期诊断, 根据病因以及分类、分型, 进行早期干预, 对改善疾病预后具有重要意义。除一般对症支持、护肝抑炎、纠正低蛋白血症等治疗措施外, 新版指南建议在肠内营养的原则下, 通过夜间加餐补充营养使总体摄入能量达标。肝衰竭患者存在肠道微生态失衡, 益生菌减少, 肠道有害菌增加^[4]。研究发现在ALF发生时肠道微生态系统会发生破坏, 并导致ALF进一步加重, 这一恶性循环的发展是SIRS的一个重要诱因^[5], 因此, 对ALF患者进行健康肠道菌群的调整和重建变得至关重要。新版指南提出应用肠道微生态调节剂、乳果糖或拉克替醇, 利于减少肠道细菌易位或内毒素血症的发生^[1]。粪菌移植作为一种直接快速调节患者肠道菌群的治疗方法, 自1958年起已被应用于如伪膜性肠炎, 慢性便秘以及炎症性肠病等胃肠道疾病。已有报道粪菌移植治疗肝性脑病的研究^[6], 研究结果显示相比于传统治疗方式, 接受粪菌移植的肝性脑病患者未出现严重不良反应, 微生态失调得到纠正的同时, 患者的住院时间减少, 认知能力得到改善。因此指南提出了粪菌移植治疗肝衰竭尤其是肝性脑病的思路, 建议开展临床研究, 拓宽肝衰竭的治疗模式。

新指南仍旧强调病因治疗的重要性, HBV-DNA阳性的肝衰竭患者, 不论病毒载量的高低, 均应立即口服抗病毒药物快速降低HBV-DNA载量^[7], 以提高患者存活率^[8]。丙型肝炎直接抗病毒药物治疗方案的研究进展, 给丙型肝炎肝衰竭患者带来了希望。指南中增加了对HCV-RNA阳性肝衰竭抗病毒治疗的补充, 注意针对适应证、时机个体化选择药物治疗方案。对肝移植患者, 术前根据MELD评分和移植等待时间选择进行抗病毒治疗的契机; 对于术后再感染患者, 主张移植术后早期开始治疗。

新版指南更新的重点之一在于对各种肝衰竭并发症的防治措施。结合国内外对并发症防治的临床研究数据, 首次对于肝性脑病患者限定了蛋白摄入和总体能量支持的每日维持剂量; 抗感染治疗秉承逢样必采, 从经验到精准治疗的原则, 注意防治继发真菌感染; 对于低钠血症、顽固性腹水, 纠正容量, 积极控制感染, 避免肾毒性药物, 以及应用新型利尿药物, 以预防急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)及肝肾综合征的发生, 一旦出现上述并发症, 积极去除诱因, 并选择特利加压素联合白蛋白或去甲肾上腺素联合白蛋白方案改善肾脏功能。在所有并发症防治中, 都提倡加强及时合理有效的综合治疗,

人工肝治疗在并发症防治中也起到重要积极作用。

5 肝衰竭的人工肝治疗

人工肝支持系统分为非生物型人工肝 (non-bioartificial liver, NBAL)、生物型人工肝 (bioartificial liver, BAL) 及混合型人工肝 (hybrid artificial liver, HAL)。其治疗机制是基于肝细胞具有强大的再生能力, 通过体外的机械、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^[1]。李氏非生物型人工肝系统用于治疗肝衰竭患者已有 30 余年的发展历史^[9]。个体化、优化组合的李氏非生物型人工肝系统的应用发展了血浆置换/选择性血浆置换、血浆(血液)灌注/特异性胆红素吸附、血液滤过、血液透析等传统方法, 是目前治疗肝衰竭的有效方法之一, 在降低肝衰竭患者病死率、提高患者治疗好转率方面起到重要作用^[10]。

科技部“十一五”重大专项课题支持下开展的一项全国多中心回顾性研究, 来自全国 10 家三甲医学中心的 250 例不同分期的 HBV-ALCF 纳入了该项研究, 入组患者共接受了 661 例次人工肝治疗, HBV-ALCF 患者治疗好转率显著提升, 早期、中期、晚期的好转率分别达到 75%、70%、33%^[10]。血浆的短缺使得人工肝的临床应用受到限制, 因此通过对治疗模式进行新的探索, 我们建立了新型李氏人工肝 (Li-ALS) 治疗方案。临床前研究已经证实, Li-ALS 创新治疗模式 [低血浆量 PE+ 血浆滤过吸附 (plasma filtration adsorption, PFA)] 可显著减少血浆用量, 并可显著延长肝衰竭模型猪的生存时间^[11]。Li-ALS 已在多家单位开展临床应用研究, 在肝衰竭患者的诊治中, 同样获得显著临床疗效。

新版指南建议对肝衰竭患者早期、积极人工肝治疗, 将治疗时极前移, 除对早、中期患者进行积极干预外, 将肝衰竭前期患者也写入适应证中, 以有效阻断疾病进展。研究发现, 及时降低 MELD 评分过高的肝衰竭患者, 使其能够接受肝移植手术治疗十分关键。针对 MELD 评分 > 30 分的终末期肝病, Li-ALS 不仅可以降低 MELD 评分, 而且可以改善肝移植预后。因此对于晚期肝衰竭患者也应该积极人工肝治疗, 有效降低 MELD 评分, 为患者赢得等待供肝时间, 并改善肝移植预后。

此外, 生物型人工肝及混合型人工肝的研究也取得了新的进展, 我们的研究团队在前期研究的基础上构建了流化床式生物人工肝 (fluidized bed bioartificial Liver, FBBAL), 研究发现该生物人工肝可显著改善 D-氨基半乳糖诱导的急性肝衰竭猪的生

存时间, 经治疗后, 血清磷脂酰胆碱, 溶血磷脂酰胆碱, 鞘磷脂酶和脂肪酸明显减少, 结合胆汁酸明显增加^[12]。尽管如此, 生物人工肝及混合型人工肝仍处于实验室研究阶段, 如何获得合适的细胞源及怎样构建完美的生物反应器, 以最大限度地在体外保持肝细胞的功能, 仍然是亟待解决的问题。

6 肝衰竭的肝移植治疗

肝移植是经内科综合治疗、人工肝等治疗后效果不佳的中晚期肝衰竭的最有效的治疗手段。肝衰竭患者在接受肝移植治疗前, 应严格把握其适应证和禁忌证。与 2012 版的肝衰竭诊治指南相比, 2018 年版指南增加了针对不同患者的评分和评级, 予以量化增加可操作性: MELD 评分是急性/亚急性肝衰竭、慢性肝功能衰竭患者肝移植的主要参考指标, 评分介于 15~40 分最佳; 对经过内科及人工肝治疗后分级为 2~3 级的慢加急性肝衰竭患者, 如 CLIF-C 评分 < 64 分, 尽早进行肝移植。合并肝癌的患者如果行肝移植, 在肿瘤累计直径大小、肿瘤血管侵犯情况、AFP 水平和组织病理分级方面也做了相应的限定。

新版指南去除了绝对禁忌证和相对禁忌证的区分, 列出的所有禁忌证都可看作绝对禁忌证, 对肺动脉高压和呼吸功能衰竭方面的禁忌证进行了详细描述。

通过营养支持、药物、人工肝、肝移植等多角度多方面对肝衰竭患者进行精细化、个体化、组合式的管理, 患者的生存率和生存质量明显得到提升。随着对肝衰竭发病机制的研究和认识不断深入, 一些新的治疗方式也被陆续应用于肝衰竭的治疗, 其中目前研究较多的就是不同来源干细胞在肝衰竭的临床应用。干细胞因其免疫调节功能和定向分化能力在多种疾病的动物实验及临床试验中都表现出了一定的治疗效果^[13], 其中间充质干细胞因其获取相对便捷^[14], 具有强大的分泌能力^[15]而被作为一种十分有前景的细胞治疗细胞源。不同来源的间充质干细胞在多种 ALF 动物模型 (小鼠、大鼠、小型猪、猴) 上均表现出了治疗效果^[16-17]。在间充质干细胞治疗乙肝导致的 ALCF 患者的小样本临床研究中^[18], 整体效果显示可显著降低患者病死率, 并且安全性良好, 为临床大规模应用奠定了基础。未来随着发病机制的探索和临床研究的开展, 指南也将不断更新, 为肝衰竭的临床救治提供依据, 从而降低疾病病死率, 提高救治成功率。

参考文献:

- [1] 李兰娟, 韩涛. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019(2):164-171.
- [2] 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.