

· 指南解读 ·

# 2017 年 AGA 关于急性肝衰竭诊断和管理指南解读

杨淑娟<sup>1,2</sup>，赵英仁<sup>1,3</sup>，何英利<sup>1,3</sup>

- 1. 西安交通大学肝炎研究所 (西安 710061)
- 2. 西安市第八人民医院 (西安 710061)
- 3. 西安交通大学第一附属医院感染科 (西安 710061)

【关键词】 急性肝衰竭；临床实践指南；指南解读

## The interpretation of American Gastroenterological Association Institute guideline for the diagnosis and management of acute liver failure (2017)

YANG Shujuan<sup>1,2</sup>，ZHAO Yingren<sup>1,3</sup>，HE Yingli<sup>1,3</sup>

- 1. Institute of Hepatitis, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, P.R.China
  - 2. The Eighth Hospital of Xi'an, Xi'an, 710061, P.R.China
  - 3. Infectious Disease Department, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, P.R.China
- Corresponding author: HE Yingli, Email: heyingsli2000@xjtu.edu.cn

【Key words】 Acute liver failure; Clinical practice guideline; Guideline interpretation

### 1 概述

肝功能衰竭是由多种病因所致的，以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等为主要表现的一种临床综合征，其临床表现复杂，病死率高，受到国内外学者的广泛关注。围绕肝功能衰竭的诊断和管理，国内外学会进行了大量的研究和探讨，相继出台了一些指南或共识。2011<sup>[1]</sup>美国肝病协会(AASLD)发布了急性肝衰竭指南<sup>[1]</sup>，2012年中华医学会感染病学分会和肝病学会更新了肝功能衰竭诊治指南<sup>[2]</sup>，2014年亚太肝病协会(APASL)发布了慢加急性肝衰竭共识<sup>[3]</sup>，2017年欧洲肝病协会(EASL)发布了急性(爆发性)肝衰竭管理指南<sup>[4]</sup>，同年美国胃肠协会(AGA)发布了急性肝衰竭诊断和管理指南<sup>[5]</sup>，这些指南对推动肝功能衰竭的相关研究及国内外的学术交流均起到了积极作用。

在2017年2月美国胃肠学会(AGA)发布的急性肝衰竭指南(以下简称指南)中，对急性肝衰竭(ALF)的时间限定为起病4周内出现肝性脑病，超过4周并小于6月出现肝性脑病称为亚急性肝衰

竭。该定义与AASLD对ALF的定义不同，AASLD定义ALF为：既往无肝硬化，出现凝血功能异常，伴不同程度精神异常且病程<26周的肝衰竭。我国肝衰竭诊疗指南对ALF定义是：起病2周内出现Ⅱ度以上肝性脑病为特征的肝衰竭。AASLD的指南中对急性肝衰竭的定义包含了我国ALF、亚急性肝衰竭和部分慢加急性肝衰竭，AGA的指南中对急性肝衰竭的定义则包含我国的ALF和部分亚急性肝衰竭。因此，AGA对ALF的定义更接近我国肝衰竭诊疗指南对ALF定义，但时间节点仍有不同。我国指南以Ⅱ度肝性脑病为限定，而AASLD和AGA对ALF肝性脑病并无限定。这样界定有利于早期诊断和治疗ALF，同时也对临床工作者早期识别亚临床肝性脑病提出新的挑战。此外，AGA与AASLD指南认为，自身免疫性肝病、Wilson's病、垂直传播慢性HBV感染急性发作的患者，即使既往存在慢性肝病异常，也被认为属于ALF范畴，这与我国ALF指南有一定的分歧。AGA的指南针对的人群为成人ALF(>18岁)，而其他学会组织关于肝衰竭的指南并未限定特定人群。

与其他学会组织的肝衰竭管理指南一样，AGA发布指南也采用GRADE系统进行证据分级，该项指南将推荐意见的证据质量分为高质量、中等质

DOI: 10.7507/1672-2531.201708109  
基金项目：国家自然科学基金资助项目(编号：81570528, 81770622)  
通信作者：何英利, Email: heyingsli2000@xjtu.edu.cn

量、低质量和极低质量，推荐等级分为强推荐和条件推荐。但与其他指南不同的是，AGA 的指南只关注目前有争议的方面，而不是全面的、已被普遍接受的观点。该指南 11 条推荐意见汇总结果见表 1，本文对这些推荐意见进行了解读。

2 对有争议的检查的推荐意见

2.1 针对 ALF 患者，AGA 指南推荐不常规检测 Wilson’s 病

Wilson’s 病 (Wilson’s disease, WD) 是一种常染色体隐性遗传性疾病，致病基因是位于 13 号染色体 *ATP7B* 基因突变所致<sup>[6]</sup>。*ATP7B* 基因编码蛋白的主要功能是转运铜离子，其功能缺陷时导致铜在肝脏、脑组织、角膜沉积。该病发病率低 (约为 1/30 000)<sup>[7]</sup>，主要影响儿童和青年，临床上出现神经心理症状或者慢性肝脏表现，该病可导致 ALF。铜蓝蛋白测定、24 小时尿铜、血清和肝脏铜含量检测均易出现假阳性和假阴性结果<sup>[7]</sup>。由于存在 500 个以上的基因突变，且大多数患者为杂合突变，造成基因检测较困难<sup>[8]</sup>。目前 WD 诊断流程主要适用于慢性肝病，还没在 ALF 中验证。在仅有的 2 个病例-对照研究中 (包含 37 例 WD，322 例对照 ALF)，铜蓝蛋白测定诊断能力有限，血清铜>2mg/L 的敏感度和特异度分别为 75% 和 96%，所有 WD 患者尿铜增加，碱性磷酸酶与总胆红素比值下降也提示 WD，其 cut-off 值为 0.57 的敏感性为 100%，但特异性仅为 26%<sup>[9, 10]</sup>。WD 是 ALF 的少见病因，有 5 个研究纳入 3 393 例 ALF 患者，其中仅 6 例诊断为 WD<sup>[11-16]</sup>。这些研究提示，ALF 的 WD 筛查具有阴性预测值高，但阳性预测值低的特点。尽管如此，因血清铜和尿铜具有无创、低廉的特点，而 WD 除了肝移植无特别有效的干预措施，故常规检

测 WD 能让 WD 患者及时加入肝移植等待名单。

2.2 针对 ALF 患者，AGA 指南推荐进行单纯疱疹病毒检测，并治疗单纯疱疹病毒感染患者

在世界范围内，超过 90% 人群感染过单纯疱疹病毒 (HSV- I 和 HSV- II)，美国和北欧感染率稍低<sup>[17]</sup>。HSV 感染多导致口周或生殖器疱疹，全身性感染罕见，但能导致脑炎、肺炎、肝炎和肝衰竭。新生儿、婴儿、免疫缺陷患者、孕妇是全身感染的高危人群，如报道的第一例急性 HSV 所致肝炎患者就为孕妇<sup>[18]</sup>。AGA 指南评价了 ALF 成人患者的 HSV 流行率、HSV 血清学诊断的准确性和阿昔洛韦的治疗效果。有 4 个病例研究报道了 513 例成人 ALF，其中 HSV 占病因构成的 1%<sup>[19-22]</sup>。其中病例数最大的一个报道来自美国<sup>[20]</sup>，在 354 例成人 ALF 中，仅有 1 例 (0.3%) 为 HSV 血清学阳性。评价 HSV 血清学检查效能的报道非常少，有一个研究评估了 4 例确诊为 HSV 感染的 ALF (通过肝活检或者尸检)、12 例孕妇合并 ALF 和 51 例原因不明的 ALF，其中 4 例确诊病例的血清 HSV-DNA 均为阳性，其余病例均为阴性；4 例确诊病例只有 2 例 HSV IgM 阳性，1 例孕妇和 6 例未确定病因的 ALF 病例血清 HSV IgM 也为阳性<sup>[23]</sup>。在治疗方面，尽管立即启动阿昔洛韦治疗，HSV 导致的 ALF 预后仍然极差<sup>[24]</sup>。由 HSV 导致的急性肝炎，阿昔洛韦治疗组结局优于未治疗组，但这项研究为回顾性研究，故可能存在选择性偏倚<sup>[25]</sup>。成人 ALF 中 HSV 感染并不少见，但鲜有研究评价血清学诊断的准确性和抗病毒治疗的获益。由于 HSV 检测具有无创性，也不昂贵，故 AGA 指南推荐进行 HSV 检测。

2.3 针对免疫功能正常的 ALF 患者，AGA 指南推荐不常规检测水痘带状疱疹病毒

目前仅有 10 例的病例报告报道了水痘带状疱疹

表 1 AGA 关于急性肝衰竭诊断和管理指南的 11 条推荐意见

序号	推荐意见内容	推荐强度	证据质量
1	对 ALF 患者，指南推荐不常规检测 Wilson’s 病	有条件推荐	极低
2	对 ALF 患者，指南推荐检测单纯疱疹病毒，并治疗单纯疱疹病毒感染患者	有条件推荐	极低
3	对免疫功能正常的 ALF 患者，指南推荐不常规检测水痘带状疱疹病毒	有条件推荐	极低
4	出现 ALF 的妊娠女性，指南推荐检测戊型肝炎	有条件推荐	极低
5	对 ALF 患者，指南推荐不进行肝活检	有条件推荐	极低
6	对 ALF 患者，指南推荐进行自身抗体检测。	有条件推荐	极低
7	针对 ALF 患者的预后评估模型，AGA 推荐使用终末期肝病模型 (MELD) 评分而不使用国王学院标准 (KCC)	有条件推荐	极低
8	对 ALF 合并颅内压增高患者，AGA 不推荐使用经验性治疗方案降低患者颅内压	有条件推荐	极低
9	对 ALF 患者，指南推荐体外人工肝支持系统，仅可用于临床试验范围	无	无
10	针对对乙酰氨基酚相关 ALF 患者，指南推荐使用 N-乙酰半胱氨酸	强推荐	极低
11	针对非对乙酰氨基酚相关 ALF 的患者，指南推荐 N-乙酰半胱氨酸，只可用于临床试验范围	无	无

疹病毒 (VZV) 感染导致的 ALF, 8 例患者出现免疫抑制, 9 例具有皮疹和播散性 VZV 感染表现。这些患者即使立即抗病毒治疗, 预后也非常差, 仅有 2 例肝移植治疗的患者存活。对免疫功能健全和无皮疹的 ALF 患者常规筛查 VZV 无获益<sup>[26, 27]</sup>, 但指南并未讨论免疫缺陷患者、有皮疹和播散性 VZV 表现患者进行 VZV 筛查是否获益。

#### 2.4 针对出现 ALF 的妊娠妇女, AGA 指南推荐检测戊型肝炎

在 20 世纪 90 年代已证实戊型肝炎病毒 (HEV) 经过粪-口途径传播, 临床表现与甲型肝炎病毒感染相似, 均表现为急性肝炎, 印度和亚洲爆发的急性肝炎 30%~60% 由 HEV 感染所致<sup>[28]</sup>。在免疫功能健全的个体, HEV 极少导致 ALF, 致死率为 0.2%。然而, 在妊娠期尤其是妊娠晚期, 死亡率急剧攀升<sup>[29]</sup>。HEV 疫苗已经在中国获批, 但美国尚未获批<sup>[30]</sup>。该疫苗能预防疾病发生, 但不具有治疗作用。目前尚没有 HEV 所致 ALF 或死亡的系统评价, 该指南回顾的 13 个研究 (共 821 例妊娠妇女合并 HEV 感染), 大多数为回顾性观察性研究, 其中 12 项来自印度, 1 项来自巴基斯坦。10 项来自印度新德里的研究, 其作者相互重叠, 故推测这些研究纳入的病例可能被重复计算。56%~96% ALF 患者由 HEV 感染所致, 75% 妊娠合并 ALF 患者 HEV 检测为阳性。在 6 项研究中, 采用匹配的方法比较了 1 238 例 ALF 患者病因构成, 发现与非妊娠妇女相比, HEV 感染妊娠妇女发生 ALF 风险显著增高。有 5 项来自印度的研究评价了 HEV 导致 ALF 的临床结局, HEV 感染孕妇的 ALF 死亡率为 33%~71%。目前, 针对 HEV 感染尚无有效治疗措施<sup>[31]</sup>。

#### 2.5 针对 ALF 患者, AGA 指南推荐不进行肝活检

肝活检是一种重要的协助诊断的方法, 诊断不明时一般推荐进行肝活检进行病理学检查, 但肝活检在 ALF 的应用值得探讨。ALF 患者由于凝血功能障碍导致肝活检风险增加, 但肝活检有助于诊断 ALF 和提供预后信息<sup>[32]</sup>。目前尚没有研究比较肝活检与常规临床诊断方法的优劣, 有 2 个研究报告显示, 通过肝活检, 有 18% ALF 患者的基础疾病诊断改变<sup>[33, 34]</sup>。在 1 个研究中, 43% ALF 患者通过肝活检明确了诊断。但没有研究表明改变诊断是否导致治疗方案变化或是否影响肝移植决定。肝移植能提供死亡风险的信息, 帮助筛选、分层肝移植患者。有 4 个研究通过肝活检预测 ALF 死亡风险, 结果显示超过 50% 肝细胞坏死能预测 ALF 死亡, 这部分患者死亡率升高 3 倍。有 2 个研究表明肝细胞

坏死程度与死亡率呈现剂量-反应关系。常规经皮肝活检导致的严重不良事件发生率为 0.8%, 死亡率为 0.08%, ALF 患者进行肝活检的风险显著升高。肝活检的诊断获益仅稍优于常规诊断措施, 其提供的预后信息并不优于终末期肝病模型 (MELD) 评分和国王学院标准 (KCC)。总体来讲, 经皮肝穿刺活检或经颈静脉肝活检对排除慢性疾病、恶性肿瘤、酒精性肝病具有一定的意义, 但操作均具有较大风险, 且并不能提供预后信息。在中国较少使用肝活检。

#### 2.6 针对 ALF 患者, AGA 指南推荐进行自身抗体检测

自身免疫性肝炎 (AIH) 具有隐匿性特点, 历经数月或数年进展为慢性肝脏疾病, 但也有 AIH 导致 ALF 的报道<sup>[35]</sup>。AIH 病因的诊断非常重要, 因为 AIH 导致的 ALF 可能对皮质激素治疗迅速应答, 获得良好的治疗效果。目前 AIH 的诊断标准用于区别其他的慢性肝病而不是 ALF。在 1 个病例-对照研究<sup>[36]</sup>中, 依据 ALF 发病前的诊断, 29 例 ALF 患者的病因可能是 AIH, 43 例患者病因不明。AIH-ALF 患者抗核抗体或者抗平滑肌抗体阳性率为 93%, 对照组中阳性率为 42%; AIH-ALF 患者皮质激素治疗存活率高于对照组。在另一项小样本 (AIH10 例) 的病例-对照研究中<sup>[37]</sup>, 7 例 AIH-ALF 患者抗核抗体或抗平滑肌抗体阳性, 而 20 例对照组中 16 例阳性, 两组自身抗体阳性率并无差异。尽管目前无高质量的数据支持 ALF 患者需要检测自身抗体, 但该项检测具有廉价和无创的特点, 且自身抗体阳性可能提示对皮质激素治疗应答良好, 因此推荐在 ALF 患者中进行自身抗体检测。

### 3 对预后评分系统的推荐意见

针对 ALF 患者的预后评估模型, AGA 指南推荐使用 MELD 评分而不使用 KCC。对一些 ALF 患者, 肝移植是唯一能挽救生命措施, 匹配合适的供体并不容易, 在恰当的时间做出肝移植决定至关重要, 过晚决定可能导致患者在等待移植过程中死亡; 相反, 如果患者处于恢复阶段, 接受肝移植将导致不必要的手术和长期免疫抑制治疗<sup>[38]</sup>。因此, 需要能够预测是否需要行肝移植的预后评价系统, 目前研究较多的是 KCC 和 MELD 评分<sup>[39]</sup>。有 8 个研究评估了 KCC 的评分效能, 纳入 962 例 ALF 患者, 其中 455 例 (47%) 死亡。各个研究中 KCC 预测死亡的敏感度为 47%~76%, 特异性为 64%~95%, 合并的敏感度为 61%, 合并的特异度为 86%。

6个研究评估了MELD的效能,纳入了526例ALF患者,其中304例(58%)死亡。除1个回顾性研究外,其余研究均自定义了MELD截断值(30.5~35),这些研究的敏感性为70%~92%,特异性为56%~85%。合并的敏感性为77%,合并的特异性为72%。相比之下,KCC特异性更高(阳性结果时能较好地预测死亡),MELD敏感性更高(阴性结果时预测自发性恢复)。该指南并未评价Clichy标准、APACHE-II、乳酸、AFP等变量对预后的预测作用。

## 4 对干预措施的推荐意见

### 4.1 针对ALF合并颅内压增高患者,AGA指南推荐不使用经验性治疗方案降低患者颅内压

ALF患者高颅内压(ICP)与死亡率升高有关<sup>[40]</sup>。出现轻度脑病应经常评估患者情况,但该指南并未建议颅压监测。不可逆的脑损伤是肝移植的禁忌症,对严重肝性脑病(3级或4级),推荐用丙泊酚镇静、气管插管及机械通气,降低ICP的措施有高渗盐水、甘露醇、低温、降低脑氨水平和机械通气。干预措施需要评估降低ICP的获益和增加脑缺血或其他风险(如低体温时感染风险增大;高渗输液可能导致脑桥中央髓鞘溶解综合症)。1个RCT纳入54例严重脑水肿患者进行ICP检测,并给予低温干预,结果显示两组在高ICP和死亡率方面,差异并无统计学意义<sup>[41]</sup>。另一个RCT研究,包括72例ALF伴有3级或4级肝性脑病,比较了高渗盐水(30%)和常规治疗用于维持血钠145~155 mmol/L,结果显示两组在高ICP和死亡率方面,差异并无统计学意义<sup>[42]</sup>。此外,的几个RCT研究中,L-鸟氨酸-L-天冬氨酸、甘露醇和机械通气降低颅内压对病死率总体上没有影响,也未发生与治疗相关的不良事件。

### 4.2 针对ALF患者,AGA指南推荐体外人工肝支持系统,但仅可用于临床试验范围

使用体外人工肝支持系统,可为ALF患者肝脏自发恢复提供时间,有一定的潜在价值,从而避免肝移植。人工肝系统也可用于需要肝移植的患者维持生命,以便允许有更多时间来等待合适的供体<sup>[38]</sup>。3个系统评价对ALF患者使用人工肝支持治疗进行了评估,均表明人工肝对死亡率没有明确的影响。在7个包括415例ALF患者的RCT中,没有观察到人工肝能够改善生存率。然而,在另4个包括332例ALF患者的研究中,使用人工肝的患者有显著生存获益,干预组和常规护理组的不良事件没有区别。2个RCT研究评估了213例ALF患者使用

生物人工肝系统,没有观察到死亡率的显著改善,但存在降低死亡率的趋势。4个RCT研究评估了340例ALF患者的白蛋白透析与常规治疗,表明白蛋白透析组有死亡率降低的趋势,但并不显著。4个RCT研究显示传统的体外人工肝支持系统的死亡率没有下降,然而,白蛋白和人工生物肝脏支持系统的组合可降低死亡率<sup>[43]</sup>。值得注意的是,人工肝支持系统也具有显著的潜在风险,如成本高、资源要求高。尽管该指南对体外人工肝推荐级别不高,但来自中国的数据显示李氏人工肝能改善患者预后。此外,血浆置换治疗可以改善未接受肝移植ALF患者生活质量,并调节患者免疫功能缺陷。对最终不接受肝移植的患者早期实施血浆置换可能会有更大获益<sup>[44]</sup>。

### 4.3 针对表现为对乙酰氨基酚相关ALF的患者,AGA指南推荐使用N-乙酰半胱氨酸

这是该指南唯一一项强烈推荐的意见,但证据质量有限。静脉注射N-乙酰半胱氨酸(NAC)主要通过促进还原型谷胱甘肽合成,清除自由基、保护线粒体,减轻氧化还原反应导致的肝损伤。NAC能促进一氧化氮产生,后者具有强大的舒血管作用,提高肝细胞的血液供应<sup>[45]</sup>。NAC用于对乙酰氨基酚过量所致的肝损伤,8小时内治疗可取得较好的治疗效果。

### 4.4 针对表现为非对乙酰氨基酚相关ALF的患者,AGA推荐使用N-乙酰半胱氨酸,只可用于临床试验范围

AGA推荐静脉注射NAC用于对乙酰氨基酚过量所致的肝损伤,但NAC在ALF治疗过程中的效能尚不清楚,尤其是非对乙酰氨基酚所致的ALF<sup>[46]</sup>。2个RCT研究评价NAC与安慰剂治疗228例患者与ALF,没有观察到NAC对总体死亡率的影响。在另一个114例ALF患者的析因分析中,1期或2期肝性脑病的ALF患者接受NAC治疗后死亡率下降。另一个RCT研究纳入50例对乙酰氨基酚所致的ALF患者,NAC改善了对乙酰氨基酚组的死亡<sup>[47]</sup>。当上述3个研究结果进行综合评价时,显示NAC能小幅改善ALF的死亡率。

## 5 总结

指南仅针对具有争议的11条意见依据证据给予推荐,只涵盖诊断、预后评分体系和干预三方面。有争议的观点一般是由于可搜寻的数据不多或搜寻的证据质量不高所致。11条推荐意见中,除第十条为“强烈推荐”外,其余均为“有条件推