

· 指南与规范 ·

慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识

中国中西医结合学会

关键词:慢加急性肝功能衰竭;中西医结合疗法;共识

中图分类号:R575.3

文献标志码:B

文章编号:1001-5256(2021)09-2045-09

Expert consensus on the diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure with integrated traditional Chinese and Western medicine

Chinese Association of Integrative Medicine

Key words: Acute-on-Chronic Liver Failure; TCM WM THERAPY; Consensus

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上,由各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的临床症候群,以慢性肝病急性失代偿、多脏器功能衰竭及高病死率为主要特征。慢加急性肝衰竭属于中医“急黄”“瘟黄”等范畴,《诸病源候论·黄疸诸侯·急黄候》中记载“脾胃有热,谷气郁蒸,因为热毒所加,故卒然发黄,心满气喘,命在顷刻,故云急黄也”。其基本病机为“湿热毒邪互结交蒸于脾胃,熏蒸肝胆,肝胆疏泄失司,胆汁不循常道外溢”。在发病过程中可出现“鼓胀”“血证”及“肝厥”等,病位在肝胆,连及脾肾,病机上多属于“正虚邪实”。根据 ACLF 这些年的研究进展,参考已公开发表的肝衰竭指南、专家共识以及在文献调研的基础上,本专家共识从“ACLF 的流行病学现状、中西医结合诊断标准、中西医结合辨证分型及分型论治、中西医结合预防调护”等方面进行了全面系统的编写。与以往发表的指南相比,本专家共识更加突出了中西医结合的诊治原则。在“病因病机”方面强调了中西医结合对发病原因、病理机制的认识,创新性提出了疾病不同进展阶段的中西医病机演变及虚实变化,形成了“ACLF 中西医结合病机的新认识。在治疗方面,本共识推荐根据 ACLF 的分期进行中医辨证治疗,根据 ACLF 不同发病阶段的特点,根据主要病机、主症遣方用药,同时根据次症、兼夹症进行辨证加减,细化和优化了诊疗方案,突出体现了中西医结合诊断、治疗疾病的理念。

ACLF 的病名由日本学者 Ohnishi H 等于 1995 年首次提出。在“肝衰竭”概念出现以前,我国以“重型肝炎”定义类似疾病。2006 年,中华医学会感染病学分会和肝病学会制定的《肝衰竭诊疗指南》中首次提出我国慢加急性肝衰竭定义和诊断标准,并分别于 2012 年^[1]和 2018 年^[2]进行了更新。2009 年亚太肝病学会(APASL)发布了 ACLF 共识^[3],2013 年欧洲肝病学会肝衰竭联盟(EASL-CLIF)提出了新的 ACLF 诊断标准^[4]。随着对肝衰竭认识和研究的深入,肝衰竭诊疗指南不断更新和完善,但目前世界范围内仍未形成统一的诊疗标准。东西方定义的主要区别在于 EASL-CLIF 强调肝硬化基础上的单

器官或多器官衰竭,而 APASL 重点强调慢性肝炎或肝硬化等慢性肝病的急性恶化加重,我国的 ACLF 定义和 APASL 对 ACLF 定义相似。

近 10 余年来,国内关于重型肝炎、肝衰竭的中医证候规律、中西医结合的辨证治疗研究日趋增多,中西医结合治疗在改善症状、提高患者生存率等方面显示了独特的疗效和优势。

本专家共识按照 GB/T1.1—2020《标准化工作导则第 1 部分:标准的结构和编写》规则起草。在参考既往已公开发表的肝衰竭指南、专家共识及文献调研的基础上,总结临床经验,坚持中西医结合诊治原则,细化和优化诊疗方案。本专家共识将根据国内外有关 ACLF 中西医结合诊疗进展进行不断更新和完善。

本专家共识证据评价分级和推荐等级按照《ZYYXH/T 中华人民共和国中医药行业标准·中医临床诊疗指南编制通则》(送审稿)提出的“中医文献依据分级标准”和“证据分级及推荐强度参考依据”实施。证据级别分为 I、II、III、IV、V 五个级别,推荐等级分为 A、B、C、D、E 五个级别,见表 1。

表 1 证据评价分级和推荐等级分级标准

级别	详细说明
证据级别	
I	大样本(≥100 例),随机研究,结果清晰,假阳性或假阴性的错误很低
II	小样本(<100 例),随机研究,结果不确定,假阳性和/或假阴性的错误较高
III	非随机,同期对照研究和基于古代文献的专家共识 ¹⁾
IV	非随机,历史对照和当代专家共识 ²⁾
V	病例报道,非对照研究和专家意见 ³⁾
推荐等级	
A	至少有 2 项 I 级研究结果支持
B	仅有 1 项 I 级研究结果支持
C	仅有 II 级研究结果支持
D	至少有 1 项 III 级研究结果支持
E	仅有 IV 级或 V 级研究结果支持

注:1)基于古代文献的专家共识指古代医籍记载,历代沿用至今,当代专家调查意见达成共识者;2)当代专家共识指当代专家调查意见达成共识;3)专家意见仅指个别专家意见。

1 范围

本共识提出了 ACLF(急黄)的诊断、辨证、治疗、预防与调护等的建议;适用于 18 周岁以上人群 ACLF 患者的诊断和治疗;适合中医科、中西医结合科、感染科、肝病科、消化科等相关科室临床医师使用。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

(1)GB/T 1.1 标准化工作导则第 1 部分:标准的结构和编写。

(2)GB/T 7714 文后参考文献著录规则。

3 术语和定义

ACLF 是在慢性肝病基础上,由各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的临床症候群,可合并包括肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症,以及肝外器官功能衰竭。患者黄疸迅速加深,血清总胆红素(total bilirubin, TBil) ≥ 10 倍正常值上限或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$,有出血表现,凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA) $\leq 40\%$ 或国际化标准比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 [2]。

ACLF 属于中医学急黄(或瘟黄)的范畴。患者主要证候为面目、皮肤、小便骤然发黄,伴有极度乏力、恶心、呕吐等全身及消化道症状,部分患者可伴身热、烦渴,甚则神昏、谵语或嗜睡,舌红绛,苔黄燥,脉弦数或弦细数。

4 流行病学

ACLF 是一种临床综合征,以慢性肝病急性失代偿、多脏器功能衰竭及高病死率为主要特征,其中诱发因素主要为病毒感染、药物及肝毒性物质、细菌感染、过量饮酒等。在欧洲的研究中,ACLF 患者年龄较轻(平均 56 岁),酒精性肝硬化患者占 60.3%,慢性丙型肝炎患者仅占 9.3%,乙型肝炎患者极少;40%~50% 的 ACLF 患者无明显诱发因素,细菌感染及 3 个月内大量饮酒被认为是 ACLF 发生的主要诱因 [4]。亚太肝衰竭联盟(APASL ACLF Research Consortium, AARC)最新的数据 [5] 显示,在过去的 5 年里酒精已经成为亚洲地区最主要的急性肝损伤病因(49%),与之前乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染占优势的数据形成了对比,由 HBV、甲型或戊型肝炎病毒所致急性肝损伤诱发 ACLF 呈现下降趋势。因此,从全球角度看,酒精是导致 ACLF 的主要病因。在我国的患者人群中,HBV 感染相关的 ACLF 占 80% 以上,其次为药物及肝毒性物质(如酒精、化学制剂等),儿童肝衰竭还可见于遗传代谢性疾病 [2]。ACLF 是肝脏疾病中的危急重症,病情进展迅速,常伴有一个或多个肝外器官功能衰竭,28 天短期病死率高达 40%~80% [4-5]。

5 发病机制和病因病机

慢性原发性肝病和急性病因诱发肝损伤是 ACLF 发病的必要条件,急性病因包括感染因素和非感染因素 [4-7]。感染因素包括肝炎病毒急性感染、肝炎病毒再激活(应用免疫抑制剂、停用抗病毒药或病毒学突破等)以及其他部位的感染和炎症;非感染性因素包括酒精、肝毒性药物、自身免疫性肝炎、遗传代谢性肝病、外科手术等,多发生于肝硬化或慢性肝炎基础上。

ACLF 的发病机制极其复杂,其发生与发展主要受致病因

素和宿主两方面因素的影响。在肝衰竭的发生发展过程中,致病因素所诱发的免疫病理损伤及宿主机体的炎症反应、免疫失衡及免疫应答发挥重要作用。全身炎症反应是 ACLF 的标志,过度的炎症反应表现为促炎细胞因子水平的增高以及在免疫应答过程中各种免疫细胞的活化 [8-9]。各种致肝损伤因素通过氧化应激、细胞凋亡、免疫炎症等机制对肝脏造成原发性损伤,称为对肝脏的“初次打击”,由于原发性肝损伤造成的肠源性内毒素血症激活 Kupffer 细胞,释放多种细胞因子、炎症介质导致继发性肝损伤及肝脏微循环障碍,抑制效应 T 淋巴细胞增殖和发挥功能,出现炎症因子风暴,则称为对肝脏的“二次打击” [10-11]。原发性肝损伤和继发性肝损伤相互叠加,导致了大量的肝细胞凋亡、坏死,发生严重肝功能失代偿,从而导致肝功能衰竭,出现黄疸、凝血功能障碍、腹水、肝性脑病等表现。ACLF 归属于中医学“急黄”“瘟黄”“肝瘟”等范畴,其致病因素包括外感时邪疫毒,或饮食所伤饥饱失常或嗜酒过度,或脾胃虚弱,或药物毒物等。其病位主要在肝,横连于胆,克伐脾胃,上行于脑、或陷于心包,下及于肾,最终导致血脉受损,脾肾亏虚,肝胆脾胃俱损。基本病机为在慢性肝病基础上,湿热毒邪互结交蒸于脾胃,蕴结中焦,熏蒸肝胆,肝胆疏泄失司,胆液不循常道,则外溢肌肤而见身、目、小便发黄 [12-13]。

当肝衰竭发生后,如不能控制病情进展,肝脏的功能则进一步下降,在肝衰竭的基础上出现电解质紊乱、严重感染、出血、肝肾综合征、肝性脑病等严重并发症,进而累及多脏器,出现多脏器功能衰竭。我国学者认为在肝衰竭的不同阶段,随着病程而发生病机演变和不同程度的虚实变化 [14-15]。ACLF 早期阶段,在 ACLF 发生发展过程中,此期以正邪交争、气血两燔为主要病机,肝胆热毒炽盛,湿热壅滞中焦,此时邪正交争剧烈,机体炎症反应过度,免疫功能亢进,导致大量肝细胞炎症、坏死,患者多表现出身目发黄,黄色鲜明,舌红苔黄腻、脉弦滑等实证;疾病中期,热毒之邪深入血分或内迫心营,以致脉络瘀阻或闭阻心包,在“湿热胶结”的基础上形成“毒瘀阻络”;热壅营血则伤及气阴,瘀阻脉络、脏腑气机失调则腑气不通,浊气上扰,则变证丛生,多表现为邪实正损、虚实夹杂之证;肝衰竭晚期,肝体肝用俱损,肾火渐衰无以温煦脾阳,导致阴竭阳亡,多器官功能衰竭,此时正虚邪陷,以虚证为主。肝衰竭恢复期,病变日久,正气耗伤,脾肾同亏,气血阴阳俱损,此期肝细胞再生活跃、肝功能逐渐恢复,体现出邪衰正复的病愈趋势。

6 中西医结合诊断与分型

6.1 诊断标准 参照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制定的《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》 [2],《中国科技术语·中医内科妇科儿科学名词》(2011 年)以及《中医内科学》(周仲英主编,中国中医药出版社,2008 年)中相关内容制定。

临床诊断:在慢性肝病基础上,由各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的综合征,可合并包括肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症,以及肝外器官功能衰竭。患者黄疸迅速加深,血清 TBil $\geq 10 \times \text{ULN}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;有出血表现,PTA $\leq 40\%$ (或 INR ≥ 1.5)。在“黄疸”“胁痛”“积聚”“鼓胀”等病史基础上,由于疫毒复发、饮酒、重感外邪、劳累等诱因急骤起病,出现皮肤巩膜黄染明显,困倦乏力,脘腹胀满等症,常伴发热烦躁,

或见神昏谵语,或见吐血、衄血、便血、或肌肤出现瘀斑,可见舌质红绛,苔黄而腻,脉弦数或弦细数。

6.2 分型分期 根据不同慢性肝病基础分为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^[2]。根据临床表现的严重程度,慢加急性肝衰竭可分为前期、早期、中期和晚期^[2]。

(1)前期: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丙氨酸转氨酶(ALT)和/或天冬氨酸转氨酶(AST)大幅升高,黄疸进行性加深($85.5 \mu\text{mol/L} \leq \text{Tbil} < 171 \mu\text{mol/L}$)或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;③有出血倾向, $40\% < \text{PTA} \leq 50\%$ ($\text{INR} < 1.5$)。

(2)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 $\text{Tbil} \geq 171 \mu\text{mol/L}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$);③有出血倾向, $30\% < \text{PTA} \leq 40\%$, (或 $1.5 < \text{INR} \leq 1.9$);④未出现肝性脑病或其他并发症。

(3)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), $20\% < \text{PTA} \leq 30\%$, (或 $1.9 < \text{INR} \leq 2.6$)。

(4)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), $\text{PTA} \leq 20\%$, (或 $\text{INR} \geq 2.6$),并出现以下之一者:肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染、Ⅱ度以上肝性脑病。

6.3 中医辨证分型 ACLF 证候均为本虚标实,实证中以毒、热、湿、瘀为主,虚证以阳虚、气虚、阴虚最为常见,疾病早期以实证为主,中期多表现为虚实夹杂,晚期多表现为阴阳气血俱损,则以虚证为主。为便于临床掌握及指导治疗,本共识把临床中最常见的实证、虚证列出如下^[16-22],以下证型中凡具备主症3项(其中主症①必备),或主症2项(其中主症①必备)加次症2项,即可诊断。

(1)毒热瘀结证

证候特征:

主症:①发病急骤,身黄、目黄,颜色鲜明甚至其色如金;②困倦乏力;③呕恶厌食或脘腹胀满;④或见壮热、神昏谵语,或有出血表现(吐血、衄血、便血、肌肤瘀斑)。

次症:①口干口苦,或口渴但饮水不多;②大便秘结;③尿黄赤而短少;④皮肤瘙痒,或抓后有出血点,或皮肤灼热;⑤苔黄干燥或灰黑,脉数有力(洪数、滑数、弦数等);或舌少苔、苔薄白或薄黄,脉弦或弦涩;或舌质红,或红绛,或紫暗,或有瘀斑、瘀点。

(2)湿热蕴结证

证候特征:

主症:①身目黄染,小便短黄;②肢体困重,乏力明显;③口苦泛恶,脘腹胀满;④高热或身热不扬。

次症:①大便黏滞秽臭或先干后溏;②口干欲饮或饮而不多;③舌质红,舌苔黄腻,脉弦滑或弦数。

(3)脾肾阳虚证

证候特征:

主症:①身目黄染、色黄晦暗;②畏寒肢冷,或少腹腰膝冷痛;③神疲,纳差;④食少便溏或饮冷则泻。

次症:①腹胀,恶心呕吐;②头身困重;③口干不欲饮;④下肢浮肿,或朱砂掌、蜘蛛痣,或有胁下痞块;⑤舌质淡胖,或舌边有齿痕,舌苔腻或滑、舌苔白或稍黄,脉沉迟或弱。

(4)肝肾阴虚证

证候特征:

主症:①身目晦暗发黄或黄黑如烟熏;②头晕目涩,腰膝酸软;③口干,口渴;④全身燥热或五心烦热。

次症:①形体消瘦;②少寐多梦;③胁肋隐痛,遇劳加重;④腹壁青筋,朱砂掌及蜘蛛痣;⑤腹胀大如鼓,水肿;⑥舌红少津,脉细数。

7 中西医结合治疗

7.1 治疗原则

7.1.1 西医治疗原则 参照《肝衰竭诊治指南(2018年版)》,肝衰竭诊断明确后,应加强监护、动态评估病情、积极采取治疗措施,早期诊断、早期治疗一定程度能改善患者的预后。目前,肝衰竭的内科治疗主要采取相应的病因治疗和综合治疗,并积极预防和治疗各种并发症,病情较重者可进行人工肝治疗,并根据病情进展情况进行肝移植前准备。

7.1.2 中医治疗原则

7.1.2.1 解毒凉血利湿是治疗肝衰竭的重要法则 湿热疫毒是主要病因,血分瘀热是重要病机,湿热瘀毒互结,熏蒸肝胆,弥漫三焦,阻遏气血,则皮肤黄染深重。“瘀热以行,身必发黄”,瘀热愈甚,毒邪愈烈,致使病情急转直下。ACLF 早期阶段,毒邪侵袭,肝胆热毒炽盛,湿热壅滞中焦,此时邪正交争剧烈,机体炎症反应过度,免疫功能亢进,此时当以驱除毒邪为主,解毒、凉血、利湿是此阶段的重要治法。

7.1.2.2 截断逆挽是抢救肝衰竭成功的关键手段 肝衰竭病情凶险,传变极快。清热解毒是截断的关键,通腑是截断的转机,凉血化瘀是截断的要点。ACLF 中期,热毒之邪深入血分或内迫心营,在“湿热胶结”的基础上形成“毒瘀阻络”;热壅营血则伤及气阴、瘀阻脉络,导致脏腑气机失调,腑气不通、浊气上扰,则变证丛生,此阶段多表现为邪实正损、虚实夹杂;“逆流挽舟法”则强调先安未受邪之地,根据病情及早采用滋肝、健脾、温阳、补肾等法,有助于截断病势^[20,23]。

7.1.2.3 顾护脾胃、扶正固本是提高肝衰竭疗效的基本法则 ACLF 的基本病因病机是“本虚标实”。肝衰竭晚期及恢复期,肝体肝用俱损,正虚邪陷,以虚证为主。此阶段患者正气耗伤,脾肾同亏,气血阴阳俱损。脾胃为后天之本,气血生化之源,大量临床经验表明,脾胃运化功能是否正常与患者预后密切相关。因此,顾护中焦脾胃、扶助正气促进患者生理机能的恢复,以达到正复邪退是提高肝衰竭疗效的基本法则。

7.2 治疗方法

7.2.1 病情监护 评估精神状态,监测生命体征,记录体质量、24小时尿量、排便次数及性状等;完善病因及病情评估的相关实验室检查,包括生化检测、凝血功能、血常规、病毒标志物、甲胎蛋白、铜蓝蛋白、自身免疫性肝病相关抗体检测、感染相关指标及样本培养;进行心电图、腹部彩超(肝、胆、脾、胰、肾、腹水、胸水)、腹部CT或MRI、胸片(必要时胸部CT)等检查,动态监测肝功能、凝血功能、肾功能、血常规等。(证据级别:Ⅲ)

7.2.2 支持治疗 强调患者卧床休息,减少体力消耗,病情稳定后可适当活动;营养支持推荐低脂、高碳水化合物、适量蛋白

饮食,夜间加餐补充能量,进食量少者给予静脉补充;补充白蛋白或新鲜血浆积极纠正低蛋白血症、改善凝血功能,酌情补充凝血因子;纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱;注意消毒隔离,预防医院内感染。(证据级别:Ⅲ)

7.2.3 病因治疗 病因治疗对肝衰竭的转归、预后具有重要意义,首先应去除诱因(如重叠感染、饮酒、药物影响等);其次,针对不同的病因进行治疗^[2]。(1)病毒性肝炎所致 ALCF:HBV DNA 阳性的肝衰竭患者,早期快速降低 HBV DNA 载量可提高患者的存活率,建议立即使用核苷(酸)类药物抗病毒治疗,优先选用核苷类似物恩替卡韦或替诺福韦酯类快速强效低耐药抗病毒药^[24](推荐强度:A;证据级别:Ⅱ);丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV) RNA 阳性的肝衰竭患者,可根据肝衰竭发展情况选择抗病毒及药物治疗时机进行无干扰素个体化治疗。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。对于其他病毒感染者,可依据病原学参考该病的抗病毒治疗。(2)药物性肝损伤:因药物所致急性肝衰竭,应立即停用所有可疑的药物。研究^[25]证明,N-乙酰半胱氨酸对药物性肝损伤所致急性肝衰竭有效。(3)其他类型肝衰竭:如急性妊娠期脂肪肝导致的肝衰竭建议立即终止妊娠,如终止妊娠后病情仍持续进展,需进行人工肝和肝移植治疗。肝豆状核变性者,采用白蛋白透析、血液滤过、血浆置换等人工肝支持治疗。

中医在清除体内致病毒素及肠源性内毒素血症方面具有一定疗效,推荐应用:(1)温阳解毒化瘀方^[26],药物组成:茵陈、薏苡仁各 30 g,白术、丹参各 15 g,制附片 10 g,赤芍 60 g 等(推荐强度:B;证据级别:Ⅱ)。(2)清毒汤^[27],药物组成:黄连,大黄,厚朴,枳实,生地,乌梅,小蓟,茜草,血余炭等(推荐强度:B,证据级别:Ⅱ)。(3)中药保留灌肠联合人工肝治疗^[28],药物组成:大黄 10 g(后下),赤芍 10 g,酒黄芩 10 g,白芍 15 g,茯苓 15 g,生薏苡仁 15 g,白及 10 g,乌梅 30 g 等(推荐强度:B,证据级别:Ⅱ)。(4)祛毒护肠汤灌肠^[29](推荐强度:B;证据级别:Ⅱ),药物组成:蒲公英 30 g,茯苓 20 g,大黄 20 g,黄芩 15 g,赤芍 15 g,薏苡仁 15 g,甘草 8 g 等(推荐强度:B;证据级别:Ⅱ)。

7.2.4 保肝治疗 推荐应用肝细胞膜保护剂(如多烯磷脂酰胆碱等)、解毒保肝药物(如水飞蓟类药物等)、抗炎护肝药物(甘草酸制剂等)以及利胆退黄(如熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸等)药物。不同保肝药物分别通过不同的途径达到减轻肝损伤、肝内胆汁淤积及促进肝细胞修复和再生的作用。(证据级别:Ⅲ)

7.2.5 微生态治疗和免疫调节治疗 肝衰竭患者存在肠道微生态失衡^[30-31],建议应用肠道微生态调节剂以减少肠道细菌易位或内毒素血症。关于免疫调节剂的应用,肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存在不同意见。既往指南中推荐,如自身免疫性肝炎及急性酒精中毒或重症酒精性肝炎等非病毒感染性肝衰竭,可考虑肾上腺皮质激素治疗(甲强龙,1.0~1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹);其他原因所致肝衰竭早期或前期未合并感染等并发症及禁忌证情况下可酌情短期使用,糖皮质激素对降低 TBil 水平更有效,可显著降低肝衰竭患者的住院病死率和腹水发生率^[32]。(证据级别:Ⅲ)

7.2.6 并发症的治疗

7.2.6.1 肝性脑病(神昏) (1)应去除严重感染、出血及电解

质紊乱等诱因。(2)调整蛋白质摄入及营养支持^[33]:一般情况下蛋白质摄入量为 1.2~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,Ⅲ度以上肝性脑病者蛋白质摄入量为 0.5~1.29 g·kg⁻¹·d⁻¹,在危重期营养支持能量摄入推荐 25~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,病情稳定后为 35~40 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,病情改善后给予标准饮食。(3)应用乳果糖口服或高位灌肠酸化肠道,促进氨的排出。(4)酌情选择精氨酸、门冬氨酸-鸟氨酸等降氨药物。(5)对症治疗:如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,不推荐预防性用药;Ⅲ度以上肝性脑病患者出现肝肺综合征并发呼吸衰竭时建议行气管插管,严重者采用人工肝支持治疗。肝性脑病属于中医学“神昏”的诊治范畴,推荐应用开窍醒神的方药配合大黄煎剂保留灌肠酸化肠道,减少毒性代谢产物的吸收。推荐方药:(1)清开方加减^[34],药物组成:制大黄、败酱草、石菖蒲等(推荐强度:C;证据级别:Ⅱ)。(2)安宫牛黄丸(推荐强度:E;证据级别:Ⅳ)。(3)大黄煎剂保留灌肠^[35-36],药物组成:醋制大黄 30 g,乌梅 30 g 等(推荐强度:A;证据级别:Ⅰ)。

7.2.6.2 感染 对患者应常规进行血液和体液的病原学检测(证据级别:Ⅲ),对合并感染的患者应明确感染灶,完善病原学检查及样本培养,首先应根据经验选择抗感染药物,并及时依据病原学检测及药敏结果调整用药(证据级别:Ⅱ),联合多个抗感染药物或应用广谱抗感染药物时,应注意预防继发真菌感染;除肝移植前围手术期患者外,不推荐常规预防性使用抗感染药物^[37](证据级别:Ⅱ)。

7.2.6.3 低钠血症及顽固性腹水(鼓胀) 水钠潴留所致稀释性低钠血症是其常见原因,对于低钠血症伴顽固性腹水者,建议使用托伐普坦;对顽固性腹水患者推荐螺内酯联合袢利尿剂治疗,应答差者可应用托伐普坦^[38](证据级别:Ⅲ)。中医药采用温阳健脾、利水化湿、通利二便等方法治疗鼓胀具有一定疗效,鼓胀的中医治疗,参考中华中医药学会脾胃病分会《肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见(2017)》^[39]辨证论治(证据级别:Ⅲ)。

7.2.6.4 急性肾损伤及肝肾综合征(关格) 积极控制感染,纠正低血容量,避免肾毒性药物,防止急性肾损伤(acute renal injury, AKI)的发生。对于 AKI,应立即停用可能肾损伤的药物,减少或停用利尿治疗,积极控制感染,并使用晶体或白蛋白或血浆扩充血容量(证据级别:Ⅱ)。肝肾综合征、肾衰竭属于中医关格的诊治范畴,推荐参阅《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》^[40]进行治疗(证据级别:Ⅱ)。

7.2.6.5 出血 (1)食管胃底静脉曲张破裂出血:首选生长抑素类似物或特利加压素降低门静脉压力,尽快行内镜下止血治疗(证据级别:Ⅰ);经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)对降低门静脉压力、降低再出血风险具有一定作用(证据级别:Ⅱ);常规推荐使用 H2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂(证据级别:Ⅰ)。(2)对弥漫性血管内凝血患者,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,血小板显著减少者输注血小板(证据级别:Ⅲ)。

7.2.7 非生物型人工肝支持治疗 人工肝是通过体外的机械、理化和生物装置清除血浆中的各种有害物质,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,或为肝移植等待肝源争取时间。人工肝支持系统分为生物型、非生物型和混合型三种,非生物型人工肝已在临床广泛应用且具有一定疗效(证据级别:Ⅱ)。人工

肝治疗宜选择 PTA 介于 20%~40% 的患者为宜,晚期肝衰竭患者应用人工肝治疗并发症多见,治疗风险大,应权衡利弊,慎重选择。

7.2.8 肝移植 肝移植是治疗中晚期肝衰竭的最有效方法之一,适用于经积极内科综合治疗和/或人工肝治疗无法好转或恢复的患者。

7.2.9 中医辨证治疗 本共识推荐根据 ACLF 的分期进行辨证中医治疗,根据 ACLF 不同发病阶段的特点,明确患者的主症、次症、兼夹症,确定本病不同分期的主要病机及次要病机,根据主要病机、主症遣方用药,同时根据次症、兼夹症进行辨证加减。疾病早期以过度炎症反应、肝细胞大量坏死为特征,应采取中西药物相互配合抑制过激的免疫反应,如肝衰竭早期使用抗病毒药通过抑制病毒复制控制免疫反应,可尝试应用短程激素,此期多表现为热毒瘀结证及湿热蕴结证,中药以清热凉血、解毒化瘀为主,配合通腑泄浊祛邪外出以逆流挽舟、截断病势控制病情进展;肝衰竭中期以免疫低下、器官功能紊乱、虚实夹杂为特征,配合应用免疫增强剂以减少感染、增强机体抵御病邪的能力,通过益气养阴、温补脾肾等中药振奋正气驱邪外出,防止患者进展到终末期;肝衰竭晚期,肝体肝用俱损,脾肾阳虚,阴竭阳亡,伴多器官功能衰竭,临床表现以虚证为主,此时当顾护胃气、扶正固本,尽早行肝移植、人工肝治疗,预防和治疗多器官功能衰竭。肝衰竭恢复期,病变日久,正气耗伤,气血阴阳俱损,此期当以补益气血、调和阴阳为主,配合营养支持治疗,促进肝细胞再生及肝功能的恢复。

(1) 毒热瘀结证

病机:湿热交蒸,毒瘀搏结,脾失健运,腑气不通。

治法:解毒凉血,健脾化湿。

推荐方药:

①犀角地黄汤加减(唐·孙思邈,《备急千金要方》)。药物组成:水牛角 30 g,生地 24 g,丹皮 9 g,芍药 12 g,黄连 6 g,升麻 9 g,栀子 12 g,茵陈 30 g 等。(推荐强度:E;证据级别:IV)

②解毒凉血方加减^[41-42]。药物组成:茵陈 30~60 g,生大黄 15 g,栀子 15 g,生地黄 5 g,黄芩 15 g,赤芍 30 g,蒲公英 30 g,郁金 15 g,丹参 15 g,牡丹皮 15 g,紫草 15 g,白术 15 g,茯苓 15 g,陈皮 15 g 等。(推荐强度:B;证据级别:II)

③凉血解毒化瘀方加减^[35,43]。药物组成:茵陈、赤芍、丹参、蒲公英、茯苓、白花蛇舌草、郁金、生地、白术、栀子等。(推荐强度:A;证据级别:I)

推荐中成药“赤丹退黄颗粒”^[44]。药物组成:赤芍、丹参、葛根、瓜蒌。具有凉血清肝,活血退黄的功效。用于肝胆蕴热、瘀血阻络所致的黄疸,症见身目俱黄,胁肋隐痛或不适,小便自利,大便干,皮肤瘙痒,口渴喜饮等;病毒性瘀胆型肝炎之黄疸见上述证候者。(推荐强度:A;证据级别:I)

(2) 湿热蕴结证

病机:湿热疫毒,阻滞中焦,熏蒸肝胆,脉络瘀阻。

治法:清热利湿,健脾化瘀。

推荐方药:

①茵陈蒿汤加减(东汉·张仲景,《伤寒论·辨阳明病脉证并治》)。药物组成:茵陈 18 g,栀子 12 g,大黄 6 g,茯苓 10 g,猪苓 10 g,泽泻 10 g 等。(推荐强度:D;证据级别:III)

②复方茵陈方加减^[44]。药物组成:茵陈 30~60 g,栀子

12 g,大黄 10 g,炒白术 30 g,黄芩、甘草各 6 g 等。(推荐强度:A;证据级别:I)

③阳黄证(湿热瘀黄)基础方药^[45]。药物组成:赤芍 60 g,丹参 15 g,虎杖 15 g,茵陈 30 g,栀子 10 g,大黄 10 g,白术 10 g 等。(推荐强度:B;证据级别:I)

④茵虎退黄方加减^[46]。药物组成:茵陈 45 g,虎杖 30 g,赤芍 30 g,茯苓 30 g,猪苓 20 g,炒白术 20 g,郁金 20 g,车前子 30 g,玉米须 30 g 等。(推荐强度:C;证据级别:II)

推荐中成药:

①茵栀黄注射液。药物组成:茵陈提取物、栀子提取物、黄芩苷、金银花提取物(以绿原酸计)。本品用于肝胆湿热,面目悉黄,胸胁胀痛,恶心呕吐,小便黄赤。急性、迁延性、慢性肝炎,属上述证候者。(推荐强度:E;证据级别:IV)

②苦黄注射液。药物组成:苦参、大黄、茵陈、柴胡、大青叶。本品清热利湿,疏肝退黄。主治湿热黄疸,也用于黄疸型病毒性肝炎。(推荐强度:E;证据级别:IV)

(3) 脾肾阳虚证

病机:湿毒久羁,耗伤正气,气虚及阳。

治法:健脾温阳,化湿解毒。

推荐方药:

①茵陈术附汤^[47](清·程国彭,《医学心悟》)。药物组成:茵陈 5 g,白术 10 g,附子 2.5 g,干姜 2.5 g,炙甘草 5 g,肉桂 1.5 g。(推荐强度:B;证据级别:I)

②温阳化浊退黄汤^[18]。药物组成:白附片 30 g(先煎),干姜 15 g,茵陈 30 g,生大黄 6 g,赤芍 30 g,虎杖 15 g,人参 15 g,白术 15 g,甘草 10 g 等。(推荐强度:B;证据级别:II)

附1:如果患者阳虚不明显,以脾气虚弱为主,可选用以下方药。

①扶正解毒化瘀方加减^[44]。药物组成:炙黄芪、茯苓、刘寄奴、丹参、益母草、炒白术各 30 g,虎杖 30~60 g,猪苓 20 g 等。(推荐强度:B;证据级别:I)

②益气解毒化瘀方加减^[35,43]。药物组成:黄芪、太子参、炒白术、炙附子、豨莶草、虎杖等。(推荐强度:A;证据级别:I)

附2:如果患者以肾阳虚为主者,可选用以下方药。

①温阳退黄方加减^[44]。药物组成:茵陈 15~30 g,炮附子 3~10 g,白术、白蔻仁各 10 g,赤芍 50 g 等。(推荐强度:B;证据级别:I)

②温阳通络中药复方^[48]。药物组成:制附片 60 g,干姜 60 g,茵陈 60 g,赶黄草 30 g,桃仁 30 g,红花 30 g,生蒲黄 30 g,郁金 40 g,威灵仙 30 g,三七粉 20 g,蜜甘草 20 g 等。(推荐强度:C;证据级别:II)

(4) 肝肾阴虚证

病机:湿热之邪,内蕴脾胃,熏蒸肝胆,久则肝血不足,肝肾亏虚。

治法:滋补肝肾,健脾化湿。

推荐方药:

①六味地黄丸(北宋·钱乙,《小儿药证直诀》)合二至丸(明·王三才,《医便》)加减。药物组成:生地、熟地 24 g,山药 12 g,茯苓 9 g,丹皮 9 g,泽泻 9 g,山茱萸 12 g,女贞子 15 g,旱莲草 15 g 等。(推荐强度:E;证据级别:IV)

②补肾生髓成肝方加减^[49]。药物组成:地黄、茵陈、姜黄、

五味子、生甘草、山药、枸杞、山茱萸、菟丝子、茯苓、丹皮、泽泻等。(推荐强度:B;证据级别:I)

7.2.10 其他疗法 结肠灌洗透析联合中药灌肠^[50],方法:(1)采用结肠透析机行结肠灌洗加结肠透析。以 0.9% 氯化钠注射液 5000 ml 先行结肠灌洗清除肠内容物,再采用 3% 氯化钠注射液 5000 ml + 25% 甘露醇溶液 250 ml 行结肠透析;(2)中药保留灌肠,灌肠方(组成:生大黄 15 g,水牛角 20 g,白茅根 15 g,黄连 6 g,蒲公英 15 g,枳实 10 g)(推荐强度:C;证据级别:II),或通腑逐瘀方灌肠^[51](组成:生大黄 30 g,枳实 10 g,厚朴 10 g,黄芩 15 g,乌梅 30 g,甘草 10 g)(推荐强度:C;证据级别:II),或赤芍解毒汤保留灌肠^[52](组成:大黄 10 g,厚朴、枳实各 15 g,甘草 20 g,蒲公英、土茯苓、白茅根各 30 g,赤芍 50 g)。(推荐强度:D;证据级别:III)。

8 中西医结合护理调养

8.1 日常调护 有慢性肝病基础的患者,应严格戒酒,避免过度劳累,保持情志舒畅,HBV 感染者应定期在专科医生处随访,有抗病毒治疗适应证时应及时进行抗病毒治疗。服用抗病毒药物期间应加强用药依从性,不得自行停药。慢性肝病患者应定期复查,以便及时发现病情变化。肝主疏泄,具有调畅情志的作用。ACLF 的患者病情往往较重,对患者进行心理疏导可使患者心情舒畅,达到气机调畅、气血调和尤为重要。因此,应加强患者的心理疏导和护理。

8.2 生活饮食调护 患者需绝对卧床休息,减少体力消耗,不宜进行体育锻炼及体力劳动,以充分增加肝脏回流血液,减轻肝脏负担,改善肝脏微循环,促进肝功能恢复;患者食欲差,恶心、呕吐、腹胀等消化系统症状明显,每日静脉补给足够的热量、氨基酸、维生素等,维持水电解质平衡。合理科学的饮食,不仅有助于提高、巩固治疗效果,亦有助于促进患者的康复。医护人员应指导患者及家属,认真制订膳食计划,根据患者疾病不同发展阶段和证型,实施饮食指导。应鼓励患者经胃肠道进食营养丰富、易消化、清淡、新鲜、柔软的食物,避免粗纤维食物及禁食煎炸等粗糙食品,以防引起上消化道大出血。此外,出现肝昏迷时要严格禁用含蛋白质的食物,出现腹水时应根据血钠情况调整钠盐饮食。“肝病忌辛”,辛辣之物能助火伤及肝阴,辣椒、葱、蒜等应少食为宜;甜腻之品易滋腻碍胃,影响消化功能,应忌生冷甜腻之物。疾病恢复期可选择益气健脾的食物鼓舞胃气,促进气血生化,如黄芪粥、党参粥,配合柑橘、山药、苡仁、大枣、扁豆等,湿邪较重的患者,饮食方案宜选用以健脾祛湿、消胀养荣为原则,可选用山药、茯苓、赤小豆、鲤鱼、鲫鱼等。

8.3 中医特色调护 ACLF 患者常伴有食欲差,恶心、呕吐、腹胀、失眠、肝区疼痛等症状,对患者辨证施护,配合耳穴压丸、穴位贴敷、穴位按摩等中医特色疗法缓解患者症状。

(1)对于水肿患者中医调护^[53]。①中药脐贴,药物组成:羌活 6 g,甘遂 6 g,牵牛子 6 g,冰片 3 g,大黄 10 g,黄芪 15 g 等,将上述中药研磨粉末混合,用食醋调成糊状,外敷于肚脐上,并用胶布固定,敷药时间为 12 小时,每日 1 次。②艾灸,穴位:神阙、关元、气海、三阴交、足三里,将艾条点燃后在距离皮肤 2~3 cm 的位置采用回旋灸的手法进行艾灸,每个穴位 2~3 min,以皮肤出现潮红为度,防止烫伤。(推荐强度:D;证据级别:III)

(2)穴位按摩。可选择睛明穴、印堂、太阳穴、神门及足三里等穴位进行按摩。(推荐强度:D;证据级别:III)

(3)耳穴压丸。选择皮质下穴、胃、肾、肝等穴位,用王不留行籽贴于耳穴。(推荐强度:D;证据级别:III)

ACLF 是肝脏疾病中的危急重症,病死率较高。肝衰竭的内科治疗尚缺乏特效药物和手段,虽然越来越多的新疗法(如体外细胞治疗、干细胞移植等)应用于肝衰竭的治疗中,但仍处于探索阶段,疗效有待验证。中西医结合治疗能有效缓解患者的临床症状,促进黄疸消退、改善患者的预后,但中医中药应用于肝衰竭治疗的多中心、大规模 RCT 研究仍较少,辨证分型及治疗方案尚不统一,给临床应用带来一定困扰。以期今后能开展全国范围内的高质量、多中心随机的对照临床研究,形成统一规范的中医药治疗 ACLF 辨证论治方案和体系,为中医药治疗肝衰竭提供有力的循证医学证据。

牵头单位:首都医科大学附属北京地坛医院、首都医科大学附属北京中医医院

参与单位:北京大学第一医院、解放军总医院第五医学中心、广西中医药大学第一附属医院、杭州市西溪医院、大连医科大学附属第一医院、广东省中医院、湖南中医药大学第一附属医院、福建医科大学孟超肝胆医院、首都医科大学附属北京佑安医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、湖北省中医院、沈阳市第六人民医院、上海市公共卫生临床中心、北京中医药大学、深圳市中医院、深圳市第三人民医院、河南省中医院、上海中医药大学附属曙光医院、赤峰市传染病防治医院、中国中医科学院西苑医院、成都中医药大学附属医院、南京市第二医院、上海中医药大学附属普陀医院

主要起草人:王宪波、李秀惠、王晓静、刘慧敏、宫媛

编写工作组组长:王宪波、孙克伟、李秀惠、徐春军

编写工作组成员:于岩岩、王立福、王融冰、毛德文、过建春、朱英、朱镠婵、江宇冰、池晓玲、孙克伟、李芹、李海、李筠、李瀚旻、汪晓军、张明香、肖小河、陈晓蓉、陈薇、赵海芹、周小舟、胡建华、聂广、党中勤、徐春军、高月求、郭小平、郭朋、扈晓宇、靳华、谭善忠、薛冬英

利益冲突声明:工作组所有成员均声明不存在利益冲突

参考文献:

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2012) [J]. Chin J Hepatol, 2019, 35 (1): 38-44. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.
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.
- [2] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35 (1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
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