

· 综 述 ·

慢加急性肝功能衰竭的诊治进展综述

周信阳 王学海 钟发明

肝功能衰竭是临床常见的一组由多因素引起的严重肝脏损害,导致合成、解毒、代谢和生物转化等功能严重障碍或失代偿,出现以黄疸、腹水、凝血功能障碍、肝性脑病、肝肾综合征等为主要表现的严重临床症候群^[1-3]。基于病史、起病特点和病情进展速度,肝衰竭可分为4类:急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性(亚急性)肝衰竭[Acute (subacute)-on-chronic liver failure, ACLF 或 SACLf]和慢性肝衰竭^[3]。其中 ACLF 是一种既往有慢性肝病史的患者合并短期内出现的急性肝功能恶化和肝脏及肝外器官衰竭的临床综合征,常伴随极高的短期死亡率(超过 50%)^[4]。因此,综合国内外最新研究进展,全面分析 ACLF 的定义、病(诱)因、发病机制、诊断、治疗和预后,对该疾病的临床诊治具有重大的指导意义。

1 概述和定义

ACLF 由日本 Ohnishi 学者团队^[5]于 1995 年首次提出,是指在慢性肝病基础上,由各种诱因引起以急性快速的肝功能衰竭为表现,伴随有失代偿性肝衰竭等并发症、高发生率的器官衰竭和显著的短期死亡率等特征的临床综合征。目前,国内外文献报道的 ACLF 定义多达 13 种^[6,7],其中有 3 种根据临床实践得出的定义是当前较为公认的^[8]。首先,亚太肝脏研究协会^[9,10]定义为 ACLF 是一种发生在既往确诊或未确诊慢性肝病/肝硬化患者中的急性肝损伤,主要表现为黄疸[血清胆红素 ≥ 5 mg/dl (85 μ mol/L)],凝血功能紊乱[国际标准化比率(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 或凝血酶原活动度(PTA) $< 40\%$]以及病程 4 周内出现的腹水和/或肝性脑病,同时伴随 28 d 的高死亡率^[11];其次,美国肝脏研究协会和欧洲肝脏研究协会将其定义为与诱发事件密切相关的既

往慢性肝病的急性恶化,并伴随因多器官衰竭导致的 3 个月内死亡率显著增加^[12];第三,世界胃肠病学组织将其定义为一种发生在无论既往有没有诊断肝硬化的慢性肝病患者的临床综合征,其特征是急性肝功能失代偿导致肝功能衰竭(黄疸+INR 增高)和一个或多个肝外器官衰竭并伴随发病起 28 d 和 3 个月内的死亡率增加^[13]。遗憾的是,这 3 种定义都无法涵盖世界范围内全部的 ACLF 患者,且由于器官衰竭是定义 ACLF 所必需的,目前 ACLF 的诊断往往已在病程不可逆的时间点上,严重影响患者的治疗和预后,因而需要一个将器官衰竭和预后因素均纳入考量的综合性定义,以便早期诊断和治疗,改善患者预后^[14]。

2 病因和诱因

ACLF 诊断的前提是患者既往存在各种原因导致的慢性肝病,但不同的 ACLF 定义对慢性肝病的释义亦不相同。常见的慢性肝病包括肝硬化、慢性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、胆汁淤积性和代谢性肝病、病毒性肝炎、酒精性肝炎/肝硬化、药物性肝损伤、感染(自发性细菌性腹膜炎、败血症)等,脂肪肝则未得到公认^[15-17]。根据地域不同,慢性肝病的病因也存在差异。在西方国家,酒精性肝炎/肝硬化占所有 ACLF 患者慢性肝病病因的 45%~70%,病毒性肝炎仅占 10%~30%;而在亚洲地区,慢性乙型肝炎感染占 70%,酒精相关的慢性肝病则仅占 15%^[14,16,17]。慢性肝病的不同类型和阶段对 ACLF 的疾病进展和严重程度起着至关重要的作用,根据慢性肝病的不同可将 ACLF 分为 3 型:A 型为在慢性非肝硬化肝病基础上发生;B 型为在代偿期肝硬化基础上发生(通常在诱因出现后的 28 d 内发生);C 型为在失代偿期肝硬化基础上发生^[4,13]。

ACLF 疾病发生和进展的另一重要决定性因素是发病诱因,即诱发急性肝功能恶化的各种急性损

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.004.018

作者单位:321200 浙江金华,武义县第一人民医院普外科、浙江大学邵逸夫医院武义分院普外科

伤^[16-19],包括:重叠感染、病毒性肝炎(甲肝、乙肝或戊肝病毒再激活等)、细菌/真菌感染、曲张静脉出血、重大手术、急性中毒性肝病,自身免疫性肝炎、肝豆状核变性病(Wilson's disease)加剧、门静脉血栓形成、缺血性肝炎以及一些特发性因素等,其中感染最常见^[4]。急性损伤的性质和程度是决定肝功能衰竭速度和程度的重要因素,但有超过40%的患者无法找到明确的诱因^[4]。

3 发病机制

英国学者Jalan^[18]借鉴脓毒症的相关理论,用PIRO概念对ACLF的病理生理学机制进行描述,包括易感性(Predisposition)、损伤(Injury)、反应(Response)和器官衰竭(Organ failure)。易感性指患者既往存在的慢性肝病和伴随的疾病;损伤亦即诱发事件,指诱发器官功能损伤的各种急性事件,既可是直接加重肝损伤的各种疾病,如酒精性肝炎、药物性肝损伤等,又可是间接导致肝功能失代偿的各种肝外损伤,如外伤、手术、感染等;反应指机体对损伤的反应,是ACLF严重程度重要决定因素,主要指机体的炎症免疫应答,肝脏长期暴露于慢性升高的炎症因子及继发的急性损伤,导致严重的组织损伤和细胞因子及危险相关分子模式释放,出现机体免疫功能失调和异常的全身炎症反应,继而发展成全身炎症反应综合征;ACLF的发生和进展导致器官衰竭的机制目前还不十分清楚,认为免疫功能障碍和全身炎症通路的异常激活导致器官衰竭并形成反馈,肝外器官衰竭最常见于肾脏,随着衰竭器官(循环、肾、肺、肝等)数量的增加,ACLF患者预后越差^[14]。

4 诊断

当前ACLF的诊断主要依赖于患者的临床表现,慢性肝病基础上的急性肝衰竭伴随急性黄疸加深、凝血功能障碍、多器官功能衰竭和短期高死亡率是诊断ACLF的关键^[14]。患者黄疸迅速加深,血清总胆红素 $\geq 10 \times \text{ULN}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;有出血表现,PTA $\leq 40\%$ 或INR ≥ 1.5 ;合并肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征以及肝外器官功能衰竭等并发症;患者总体的28d死亡率约为33.0%,90d死亡率约为51.0%^[3,20,21]。

鉴于器官衰竭是诊断ACLF关键,学者们将序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)进行改进,用于诊断ACLF,称为慢性肝衰竭-序贯器官衰竭评分(chronic liver failure-se-

quential organ failure assessment, CLIF-SOFA)^[20],并在之后得到简化,称为慢性肝衰竭联合器官衰竭评分(CLIF-consortium organ failure score, CLIF-COF)^[22]。依据CLIF-SOFA评分,可将ACLF患者分成4级:0级即无ACLF:无器官衰竭或单个非肾脏的器官衰竭伴随肌酐 $< 1.5 \text{ mg/dl}$;1级:单纯肾功能衰竭或单个器官/系统功能衰竭(凝血、肝、循环、肺)伴随血清肌酐水平 $1.5 \sim 1.9 \text{ mg/dl}$ 和/或1~2级肝性脑病或单纯脑功能衰竭伴随血清肌酐水平 $1.5 \sim 1.9 \text{ mg/dl}$;2级:两个器官功能衰竭;3级:三个或以上的器官功能衰竭^[20]。

此外,组织病理学有助于区分临床常见的急/慢性肝损伤,也有助于诊断ACLF患者慢性肝病的病因和急性肝功能损伤的诱因,对患者的诊断和预后可能有作用。但是,病理学检查应根据患者个人情况谨慎进行,因存在凝血功能改变、多器官功能衰竭和腹水的患者进行肝活检具有较大风险^[23]。

5 治疗

ACLF目前尚无特异性的内科治疗方案,主要遵循处理病因、预防急性损伤、减轻炎症反应和为器官衰竭提供支持性治疗的原则,对患者进行合理的重症监护。ACLF确诊后应首先处理诱因,并动态评估病情、加强监护,及时给予病因治疗和对症支持治疗,如激素治疗,抗生素预防及治疗感染,抗病毒治疗等^[7,14,24]。中医及中西医结合治疗能够改善症状、提高患者的生存率,目前相关研究日趋增多^[25]。

体外肝支持系统(人工肝)是治疗ACLF的有效方法之一,可通过清除毒素和肝功能支持治疗,改善患者生化指标和血液动力学指标,作为患者行肝移植的桥梁^[26-28]。人工肝支持系统包括非生物型、生物型和混合型三种,各系统在治疗上各有优劣势、适应证和禁忌证,应根据不同患者的病情,综合评估,选择符合患者的个体化治疗,严格规范化操作^[3,29]。

肝移植是治疗ACLF最有效的方法,适用于经积极内科治疗和或人工肝治疗效果不佳,病情无法好转或加重者^[21,30]。由于ACLF的病程变化较快,且ACLF分级越高,短期死亡率越高,因此在多器官衰竭发生前行肝移植对患者的预后具有重要意义^[31]。对于病情严重的病人,需仔细评估移植可行性,对终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分 ≥ 30 分的患者应考虑紧急肝移植。心/肺功能衰竭、病程第4~7天迅速进展的器官衰竭、严重脑水肿、颅内出血、活动性感染/败血症、需要呼吸

机支持以及血流动力学不稳定的 ACLF 患者是肝移植的禁忌证^[21, 32, 33]。

此外,基于免疫调节或肝脏再生的创新疗法已被提出作为 ACLF 新的治疗方法,包括粒细胞集落刺激因子的使用^[34, 35]和干细胞移植^[36],但相关研究较少,疗效仍需进一步确认。亦有药物应用治疗 ACLF 的相关研究,如 HIF1 α 抑制剂的使用可以减轻 ACLF^[37],目前尚处于基础研究阶段。

6 预后评估

传统的 MELD、Child-Pugh 等评分系统评估 ACLF 患者预后的准确性有限,因这些评分系统没有将严重影响患者预后的肝外器官衰竭等因素考虑在内^[7]。因此,CLIF-SOFA 评分不仅是诊断 ACLF 的重要手段,亦是评估患者预后的有效模型^[20, 21]。

ACLF 是一种动态变化的综合征,理想的评分系统应能动态反映疾病的性质和对治疗的反应性。研究发现,ACLF 在诊断时的分级与患者预后(长期、短期)密切相关。短期预后方面,ACLF 0 级患者 28 d 和 90 d 的死亡率约为 1.9% 和 10%,1 级患者约为 23% 和 41%,2 级患者约为 31% 和 55%,3 级患者则约为 74% 和 78%。长期方面,近 49% 的 ACLF 患者能够得到改善,30% 的患者病情稳定或波动,20% 的患者出现恶化;长期疗效亦取决于 ACLF 等级,55% 的 ACLF 1 级患者病情得到改善,而 3 级患者则只有 15%^[38]。此外,由于大部分患者在病程第一周内即达到 ACLF 最终分级,因此疾病诊断后第 3~7 天 ACLF 分级的评估对患者 28 d 和 90 d 死亡率的预测效果比疾病诊断时的分级更加准确^[7, 21, 38]。综上,患者的病情分级对 ACLF 预后的评估是非常重要的,可以根据不同时间点的病情分级明确重症监护的方案,监测治疗的反应性,确定紧急移植的可行性和必要性,并为判断治疗效果提供合理依据^[16]。

此外,ACLF 的早期识别、早期诊断和早期积极治疗也是决定患者生存和预后的关键因素^[16]。

7 小结

ACLF 是一种有别于失代偿性肝硬化和急性肝功能衰竭的临床综合征,慢性肝病的背景、急性损伤的诱因、器官衰竭的发展和死亡率高是其临床特征,目前没有国际统一的定义和诊断标准。ACLF 的治疗策略主要在于病(诱)因治疗、缓解症状和器官支持;肝移植可显著改善患者生存率,但难以大范围推广;人工肝治疗可作为肝移植的桥梁并在一定程度上缓解患者症状和病程进展,疗效需进一步

验证;粒细胞集落刺激因子的使用和细胞移植有望成为改善患者预后的新治疗方案,但仍需更多的研究数据支持;特异性药物治疗目前尚处于早期基础研究阶段。

参考文献

- 1 Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure [J]. *Lancet*, 2019, 394(10201): 869-881.
- 2 Bernal W, Wendon J. Acute liver failure [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(26): 2525-2534.
- 3 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(01): 38-44.
- 4 Bernal W, Jalan R, Quaglia A, et al. Acute-on-chronic liver failure [J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1576-1587.
- 5 Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, et al. Acute-on-chronic liver failure [J]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu*, 1995(7): 217-219.
- 6 Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality [J]. *Liver Int*, 2013, 33(1): 40-52.
- 7 Hermaez R, Sola E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update [J]. *Gut*, 2017, 66(3): 541-553.
- 8 Duseja A, Singh SP. Toward a Better definition of acute-on-chronic liver failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(3): 262-265.
- 9 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, 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.
- 10 Sarin SK, Kedarisetty CK, 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.
- 11 Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, 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.
- 12 Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1864-1872.
- 13 Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1): 4-10.
- 14 Asrani SK, Simonetto DA, Kamath PS. Acute-on-Chronic

- Liver Failure [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12):2128-2139.
- 15 Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(3):131-149.
 - 16 Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutierrez-Garcia M L, et al. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42):12125-12140.
 - 17 Alam A, Chun SK, Ma D. Acute-on-chronic liver failure: recent update [J]. *J Biomed Res*, 2017, 31(4):283-300.
 - 18 Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6):1336-1348.
 - 19 中国中西医结合学会传染病专业委员会, 中国中西医结合学会肝病专业委员会, 中华中医药学会肝胆病分会. HBV 相关慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗推荐意见[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(6):1215-1221.
 - 20 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, 1431-1437.
 - 21 Choudhary N S, Saraf N, Saigal S, et al. Liver Transplantation for Acute on Chronic Liver Failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(3):247-252.
 - 22 Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(5):1038-1047.
 - 23 van Leeuwen DJ, Alves V, Balabaud C, et al. Acute-on-chronic liver failure 2018: a need for (urgent) liver biopsy? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(6):565-573.
 - 24 Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):717-735.
 - 25 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(3):494-503.
 - 26 Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure [J]. *Crit Care*, 2006, 10(4):R108.
 - 27 Banares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial [J]. *Hepatology*, 2013, 57(3):1153-1162.
 - 28 Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):782-789.
 - 29 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016年版)[S]. *中华临床感染病杂志*, 2016, 9(2):97-103.
 - 30 Yadav S K, Saraf N, Choudhary NS, et al. Living Donor Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure [J]. *Liver Transpl*, 2019, 25(3):459-468.
 - 31 Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(8):879-886.
 - 32 Heise M, Weiler N, Iken S, et al. Liver Transplantation in Acute-on-Chronic Liver Failure: Considerations for a Systematic Approach to Decision Making [J]. *Visc Med*, 2018, 34(4):291-294.
 - 33 Sundaram V, Jalan R, Wu T, et al. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5):1381-1391.
 - 34 Garg V, Garg H, Khan A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(3):505-512.
 - 35 Khanam A, Trehanpati N, Garg V, et al. Altered frequencies of dendritic cells and IFN-gamma-secreting T cells with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy in acute-on-chronic liver failure [J]. *Liver Int*, 2014, 34(4):505-513.
 - 36 Zhang Y, Chen XM, Sun DL. Effects of coencapsulation of hepatocytes with adipose-derived stem cells in the treatment of rats with acute-on-chronic liver failure [J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37(2):133-141.
 - 37 Xie F, Dong J, Zhu Y, et al. HIF1a Inhibitor Rescues Acute-on-Chronic Liver Failure [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(5):757-764.
 - 38 Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis [J]. *Hepatology*, 2015, 62(1):243-252.

(收稿日期 2019-09-24)

(本文编辑 蔡华波)