

## 国内外慢加急性肝衰竭研究进展及差异

周延<sup>1,3</sup>, 孟忠吉<sup>2\*</sup>, 胡康洪<sup>1\*</sup>

(1.湖北工业大学中德生物医学中心, 湖北 武汉 430000; 2.十堰市太和医院生物医学研究所, 湖北 十堰 442000; 3.汉江师范学院, 湖北 十堰 442000)

**【摘要】**慢加急性肝衰竭具有高病死率、病情变化快等特点, 严重威胁着患者的安全健康, 而早期诊治对延缓患者病情进展、降低病死率、优化预后具有重大意义。本文特此综述了慢加急性肝衰竭的定义、病因、国外诊断差异、预后评估等方面国内外的研究进展及差异, 旨在为我国规范化诊治慢加急性肝衰竭提供有效指导。

**【关键词】**慢加急性肝衰竭; 定义; 诊断; 预后

**【中图分类号】**R575.3      **【文献标识码】**A

DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2019.15.164

依据病情进展、病理组织学特征以及我国于2013年提出的《肝衰竭诊治指南》, 肝衰竭可分为慢性肝衰竭、慢加急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、急性肝衰竭等四类。对于慢加急性肝衰竭的明确标准或是定义, 全世界范围内尚未统一, 给临床医师带来诸多困惑。

### 1 定义

慢加急性肝衰竭描述的同时存在急性和慢性肝损害症状, 具有发展快、病死率高等特点。由于区域不同, 对该病的概念也不一样, 主要差异还是在于东西方<sup>[1]</sup>。

HBV-ACLF是我国肝衰竭中最常见的类型, 占80%~90%<sup>[2]</sup>。我国2012年更新了中国肝衰竭指南, 其中对于慢加急性肝衰竭, 其定义为: 基于慢性肝病之上, 在30 d内出现亚急性或者是急性肝功能失代偿的一种症候群表现, 以黄疸过深、明显消化道表现、无力、出血倾向、血清总胆红素超过正常值10倍、PTA<40%、伴发或未伴发肝性脑病、失代偿腹水等表现为主。亚太肝病学会(APASL)在2009年提出共识: 先前未明确或是明确为慢性肝病的患者, 出现急性肝受损表现, 以凝血机制紊乱、黄疸为主要表现, 并在30 d内并发肝性脑病或腹水。

来自欧洲的Jalan等<sup>[3]</sup>建议将ACLF患者根据有无肝硬化分为三型, 即I型: 患者在发展为ACLF之前无肝硬化; II型: 代偿期肝硬化患者在病毒、药物、酒精性、感染或手术等促发因素下出现肝功能急剧恶化; III型: 失代偿期肝硬化患者在发展为肝衰竭之前, 已经发生过静脉曲张出血、腹水、黄疸和(或)肝性脑病且须住院治疗。

### 2 病因

药物、肝炎病毒、肝毒性物质、妊娠急性脂肪肝、病原体感染以及自身免疫性肝病等等, 都有可能会引起肝衰竭。而在我国, HBV感染是导致肝衰竭的主要病因, 在诸多病因中位居首位, 近两年来, 药物性、酒精性肝衰竭的发生率逐步呈攀升态势。而在欧美地区, 亚急性、急性肝衰竭的主因在于药物, 酒精容易引起慢性肝衰竭。在美国、英国, 过量使用乙酰氨基酚所导致的药物性肝损伤, 为肝衰竭的主因, 具有40%左右的发病率<sup>[4]</sup>。而在部分亚洲国家, 比如印度等, 慢加急性肝衰竭的主因为戊型肝炎<sup>[5]</sup>。

**【文章编号】**ISSN.2095-8242.2019.15.188.02

另外, 手术、食管静脉曲张破裂出血、缺血性肝炎、感染等等, 都会增大慢加急性肝衰竭发生的风险。

肝衰竭诱因十分复杂, 主要有药物、过度劳累、病毒变异、感染等, 而核苷酸类、核苷类药物抗病毒治疗有关因素较为突出, 主要包括核苷酸类、核苷类药物减量应用或是突然中断, 抗病毒治疗不规范、HBV变异等。

### 3 国内外诊断差异

以慢加急性肝衰竭定义而言, 亚洲比较侧重于肝功能衰竭, 重点以肝损伤表现、有关参数指标为主, 而欧洲肝病学会慢性肝衰竭协作组(CANONIC)则比较侧重于肾脏、多器官功能衰竭、神经系统损伤, 特别是肾衰, 针对单纯凝血功能降低、肝衰者, 达不到慢加急性肝衰竭标准。国内外诊断慢加急性肝衰竭的差异, 主要表现在:

(1)在我国, 总胆红素最低水平界定为5~10 mg/dl, 而CANONIC中将总胆红素界定为≥12 mg/dl。(2)我国对凝血功能最低水平界定为≥1.5, 而CANONIC界定为≥2.5, 同时也纳入了血小板≤20×10<sup>9</sup>/L标准。(3)对于腹水、肝性脑病诊断意义, 我国认为任何级别的腹水、肝性脑病均具有重大价值, 而CANONIC认为合并其他脏器功能衰竭时, 1-2级肝性脑病才有意义, 相比于其他指标, 腹水不会影响到患者预后<sup>[6]</sup>。

肾衰竭是东西方诊断差异的关键, APASL未纳入这一诊断标准, 研究发现慢加急性肝衰竭患者中, 只有30%左右的患者存在肾功能衰竭, 此共识还提出, 慢加急性肝衰竭患者的死亡与肌酐无关, 但在CANONIC中指出, 合并肾功能衰竭的患者占比55%左右, 肾功能对患者预后具有重大影响<sup>[7]</sup>。

东西方诊断差异, 与疾病的诱因、病因不同相关, 国内主要以外伤、手术或感染所致的间接肝损害以及病毒性肝炎所致的肝损伤为主, 特别是乙肝, 主要包括重叠感染、乙肝病毒再激活等诱因, 也有部分无显著诱因<sup>[7]</sup>。在国外, 以酒精性肝病为主, 包括感染、酒精摄入等主要诱因, 诱因不明确者约有40%左右。然后在诊疗目的方面, 也存在较大差异, 国内以早期发现、早期诊疗为关键, 而西方则主要以病情评估、预后评估、肝移植筛选以及植入时

基金项目: 省科技厅重点项目(2014CFA075)

作者简介: 周延(1987-), 男, 湖北黄冈人, 硕士研究生在读

通讯作者: 胡康洪(1964-), 男, E-mail:hukh@hbut.edu.cn;

孟忠吉(1970-), 男, 主任医师, 教授, E-mail:zhongji.meng@163.com

机为主<sup>[8]</sup>。

#### 4 预后

CTP评分、MELD评分（终末期肝病模型）、SOFA评分（序贯器官衰竭估计）等，均为慢加急性肝衰竭患者常用的预后评估体系。

CTP评分主要根据轻重程度，将5个指标（肝性脑病、腹水、白蛋白、胆红素、凝血酶原时间）分为1分、2分、3分，以累加分值予以评价。其中白蛋白、胆红素以及凝血功能等指标评价，可以反映出患者病情变化情况，但是有一定的误差，且极易因为治疗而遭受不同程度的影响。另外，肝性脑病和腹水评估，主观性较强，客观量化缺失。电解质、肾功能等，对患者的生存率具有一定的影响，未在评估中纳入其指标。CTP满分为15分，评价范围小，通过CTP明确患者病情严重程度，较为粗糙<sup>[9]</sup>。

MELD评分可以动态反映出病情变化，在指标中纳入了肌酐，这对于评估肝肾综合征并发肝硬化患者的预后，具有重大的意义。MELD分值越高，提示患者病情程度越严重，可以对患者不同时间段的病死风险予以有效预测。现阶段，在终末期肝病患者的肝脏储备功能评估方面，MELD评分发挥了巨大作用。但是MELD评分对原位肝移植术后乙型肝炎相关ACLF患者没有预测能力<sup>[10]</sup>。

相较于MELD评分、CTP评分而言，具有更高的精确度，此种评估体系全方位考虑到了患者多器官功能状态，比如心血管、呼吸、中枢神经系统、凝血、血液以及肾功能等，能够有效评估患者短期内病死风险<sup>[11-12]</sup>。SOFA评估体系十分复杂，有研究认为此种评估体系比较适用于评估脂肪肝、酒精肝为主的慢加急性肝衰竭患者预后。CLIF-SOFA评分系统可以更好地预测ACLF的结局。我国陈辰等<sup>[13]</sup>等研究发现，CLIF-SOFA评分系统对于区分HBV-ACLF的严重程度及预后判断具有同样的意义。刘磊等<sup>[14]</sup>应用终末期肝病模型、人工神经网络、序贯器官衰竭评估模型（SOFA）等多种评分系统对HBV-ACLF进行短期预后评价，发现SOFA对其的预后判断能力较好。

AARC-ACLF评分是基于终末期肝病模型（MELD）和乳酸等指标建立的，在2014年亚太肝病学会ACLF共识中被推荐。AARC-ACLF是基于亚洲人群的研究，其标准包括的胆红素、INR、Cr、乳酸、肝性脑病五项指标在临床工作中更容易获得，计算过程简单方便。可能更适用于以中国指南标准的ACLF临床预后评估<sup>[13]</sup>。

总结：慢加急性肝衰竭具有高死亡率特点，病情进展迅速，备受国内外临床医学者的高度重视，但因东西方在病因及诊断上存在诸多差异，故依然面临很多问题，如制定出统一的慢加急性肝衰竭定义；加深研究不同时间段的病理机制；构建统一、客观、规范化的预后评估标准等，

以明确慢加急性肝衰竭病情严重程度、演变过程，为临床进一步诊治提供有效依据。

#### 参考文献

- [1] 姚勤伟,欧阳颖,孟庆华,等.慢加急性肝衰竭进展[J].北京医学,2017,39(09):987-988.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝治疗组,中华医学会肝病学分会重肝与人工肝学组.肝衰竭诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(9):634-636.
- [3] 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.
- [4] CRAIG DG,BATES CM,DAVIDSON JS,et al.Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity[J].Br J Clin Pharmacol,2011,71(2):273-282.
- [5] CROSSAN CL,SIMPSON KJ,CRAIG DG,et al.Hepatitis E virus in patients with acute severe liver injury[J].World J Hepatol,2014,6(6):426-434.
- [6] Moreau R,Jalan R,Gines P,et al.CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium.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.
- [7] 王宪波,高方媛.慢加急性肝衰竭:东西方诊断和预后的差异[J].世界华人消化杂志,2017,25(21):1910-1920.
- [8] 陈煜,李珊珊,段钟平.慢加急性肝衰竭的研究进展[J].北京医学,2015,37(09):816-819.
- [9] 雷青,孟忠吉.慢加急性肝衰竭的研究进展[J].中国医药导报,2016,13(14):45-48.
- [10] DUAN BW,LU SC,WU JS,et al.Model for end-stage liver disease (MELD) score does not predict outcomes of hepatitis B-induced acute-on-chronic liver failure in transplant recipients[J].Transplant Proc,2014,46(10):3502-3506.
- [11] 宁更献,李力,侯军良,等.慢加急性肝衰竭病因、临床特点与预后关系分析[J].河北医药,2017,39(02):214-216.
- [12] 周玲瑶,毛德文,张荣臻,王挺帅,陈月桥.慢加急性肝衰竭发病机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(03):52-54.
- [13] 陈辰,李嘉,周莉,陆伟.不同评分系统对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭短期预后的诊断价值[J].天津医药,2017,45(4):413-416.
- [14] 刘磊,王凤梅,阚志超,等.不同评分系统对乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短期预后评估的比较[J].实用医学杂志,2014,30(4):571-573.

本文编辑:吴卫