

急性肝衰竭的加强治疗管理

李克¹, 成军² (1. 解放军第302医院, 北京 100039; 2. 首都医科大学北京地坛医院, 北京 100015)

ICU病房的加强治疗管理使急性肝衰竭患者的成活率得到很大提高, 英国国王学院医院在这方面做了大量工作, 国际上的肝移植标准就是出自此处。目前, 他们发表了其对急性肝衰竭进行处理的综述, 值得借鉴。

假定患者需要紧急器官移植, 一般需要把患者从普通医院转运到ICU中心。但患者的管理需要在移至ICU中心前开始, 以优化患者的一般情况, 这样就可能中断进展至肝外器官衰竭的进程。

患者在SOFA评分后, 被转入ICU。容量复苏和心血管监测以阻止或延迟肝外器官功能衰竭, 特别是肾功能衰竭。晶体或胶体都需要, 接受含钠配方。对肝性脑病(HE)患者进行气管插管和临床神经学监测。任何有HE进展的表现都适合进行镇静、插管和机械通气。颅内高压是脑水肿的结果, 可能突然发生, 应该经常检查瞳孔。同时, 避免对凝血异常进行纠正。

1 在ICU的医疗管理

1.1 心血管支持 包括循环液体容量、系统灌注和氧输送(患者为高排低阻型循环)。应用PiCCO技术进行血流动力学监测。尽管容量正常, 如果心脏指数低于 $3.5 \text{ L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$, 给予正性肌力药物。液体复苏和低血压使用去甲肾上腺素维持平均动脉压 65 mm Hg 。测定皮质醇水平, 如果水平降低给予氢化可的松。

1.2 感染控制和脓毒血症 感染的高发病率可能是由于多重水平的复杂免疫功能异常以及侵入性医疗手段引起的。严防院内感染非常重要。实践中使用抗生素的阈值很低, HE患者和其他器官衰竭患者、符合肝移植标准的患者、肝功能严重异常尚无HE但有全身炎症反应综合征(systemic

inflammatory response syndrome, SIRS)的患者都给予抗生素和抗真菌治疗。如果细菌培养阴性, 疗程3~5天。如果符合感染标准则延长疗程。

1.3 肾脏支持 肾功能异常应该给予扩容以阻止发展到完全无尿状态, 这对于急性肝衰竭患者发展很重要。对于明显肾功能异常的患者, 在病程早期给予持续肾替代治疗(CRRT)。

持续血滤有较好的血流动力学和代谢稳定性, 在有脑水肿和颅内高压危险的患者中耐受较好。多数肝脏中心现在使用碳酸缓冲滤过液而不是醋酸或乳酸盐滤过液, 防止加重酸中毒和高乳酸血症。滤过剂量至少是 $35 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 这个剂量在普通ICU可以提高患者生存率。高剂量血滤可控制其他方法不能控制的顽固性酸中毒, 并且可作为严重依赖血管活性药物休克的辅助治疗。

急性肝衰竭使用RRT的新指征包括减少血氨水平、控制患者体温。降低血氨可能阻止疾病进展并减少发展为严重HE和颅内高压的危险。以此方法控制体温, 可提高总体血流动力学和系统血管阻力, 重要的是未明显损害肝脏灌注。

1.4 呼吸支持 急性肝衰竭侵入性呼吸支持目的是在HE患者意识水平下降后保护呼吸道, HE 3级以上的患者都给予气管插管和机械通气。通气策略与普通ICU一样, 为了减少肺气压伤的危险。常规目标是二氧化碳分压(PCO_2) 在 $4\sim 5 \text{ kPa}$ 。应用(PEEP)很少加重颅内高压。气管造口术在这些患者中耐受良好。

1.5 营养支持 对于基础营养支持策略, 目前资料很少。由于肝脏糖原异生能力的丧失和肝糖原储备减少, 可导致临床上严重的低血糖, 持续静脉输入葡萄糖被广泛应用, 同时给予胰岛素稳定血糖

水平, 这些处理可使能耗的底物氧化类型正常化。

维生素缺乏也是急性肝衰竭的重要部分, 特别是维生素B₁和B₆缺乏与损伤的免疫系统和抗氧化物状态有关。RRT治疗的患者缺少这些维生素和其他水溶性维生素及微量元素的几率大增。维生素补充一般应用肠道外途径, 安全可靠, 可降低病死率。

正常人在休息状态, 肝脏能耗占20%~25%。急性肝衰竭时, 虽然肝脏的功能性细胞丢失, 但是肝能耗达到20%~30%水平而大于正常水平。另外, ALF患者蛋白分解代谢增加, 骨骼肌分解增加。而且在RRT治疗的患者氨基酸丢失的几率也大增。为支持高能量需求保持肌肉团块和免疫功能, 提供人工营养支持是必需的。

目前, 推荐使用的营养支持是经肠道而非肠道外途径。肠道营养补充在转入ICU 24小时之内开始。在疾病开始阶段提供20~25 kcal/(kg·d), 在恢复阶段给予25~30 kcal/(kg·d)。食物配方的最佳搭配, 尤其是蛋白质和氨基酸组分目前尚未知晓, 主要是担心过高的蛋白载量可加重高血氨。实际应用时给予1.0~1.5 g/(kg·d), 并不断测定血氨水平, 如果接近或超过150 μmol/L, 应该减少蛋白载量。

1.6 神经系统管理 存在HE是诊断ALF必需的。发生ALF时HE的精确发病机制尚未完全了解, 但循环中血氨升高可能是主要因素。实验证明, 氨可以诱导神经递质合成和释放, 神经氧化的应急状态、线粒体功能的损害和星型细胞代谢氨成谷氨酰胺时导致渗透压改变。这些改变所致的净变化导致明显脑功能改变和星型细胞肿胀。临床研究证明动脉血氨水平和严重HE显著相关。

颅内高压(ICH)可能是最极端的HE表现, 还有一些其他因素在发病机制中起重要作用。ICH的危险性在血氨高于150~200 μmol/L时(尤其是持续升高)明显增加, 但许多患者在较低的血氨水平上也可发生HE。ICH趋向是系统过程中的一部分, 也就是多器官衰竭之一, 而非单独发生。此时脑代谢率(CMR)和脑血流(CBF)改变可

能比较突出。开始时, CBF和CMR均下降, 但在HE晚期, 脑血管自动调节丧失导致进行性脑血管扩张和局部高血容量从而导致脑血容量增加, 临床表现为ICH。终末期前, 由于ICP尚未控制, CMR低下且脑灌注压下降, 可使CBF进一步下降。

未进行肝移植患者的生存情况依然较差, 成功的管理仍然是临床上的主要挑战。

1.6.1 预防严重肝性脑病 部分患者可能因循环中血氨下降而中断HE的进展, 因此目前有几种药物和非药物治疗用于该情况。目前观点, 持续静脉静脉血滤(CVVHF)可使动脉血中的血氨明显下降, 另外还可使核心体温和系统血流动力学在这一方面获益。相似地, 获得性感染和HE进展之间的关系是预防使用抗生素的有力证据。

1.6.2 处理严重肝性脑病 HE发展到3度或以上, 应给予气管插管和机械通气。镇静药物有多种, 鸦片类药物和镇静药如丙泊酚为目前的标准药物。这些药物可降低CMR和ICP, 同时维持脑血管的自动调节和对二氧化碳的反应。最重要的是肝衰竭不影响丙泊酚的药代动力学, 因此容易使镇静维持在稳定水平。HE患者的气管插管和镇静应按照一系列成形的方案处理。

患者头部向上呈30°角可提高颈静脉流出及优化脑灌注。类似地, 静脉流出不能被固定胶带所阻塞。其他护理措施应该减少ICP的一过性升高, 如减少咳嗽、经常转头、气管内吸痰。但应用合适的物理治疗有效清除呼吸道分泌物是必需的, 可减少肺部感染的发生。应避免常规神经肌肉阻滞, 因可能遮盖发作证据。其他减少ICP的策略包括对电解质进行主动处理、血钠和血镁的控制及控制体温和PCO₂。低速输注高张盐水, 维持血钠在145~155 mmol/L, 可减少ICP和延缓ICH的发生。尽管可短期使用以控制ICP一过性升高, 但目前证据不支持过度通气。同时应进行血氧的监测。

1.6.3 体温控制 在ALF中, 体温与ICH的发展有关。多数治疗中心的目标是维持正常体温。当预防或治疗ICH时, 较大程度的降温是否有益于患者为正在研究的主题。ALF动物模型和非对照临床

研究中证实降温对减少脑水肿(CE)和ICH严重性明显有益。在等待肝移植的ALF患者中,中度低体温($32\sim 33\text{ }^{\circ}\text{C}$)对控制顽固性ICH有效,并能提高系统血流动力学。体温低于 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,就会出现心律失常,进一步的中度低体温还会发生其他并发症,包括凝血障碍、肝再生损伤和感染增加。当低温时间延长($\geq 48\sim 72$ 小时),感染几率就会增加。在等待随机对照的结果出来之前,目前的策略是在HE气管插管的患者中维持体温在 $36\text{ }^{\circ}\text{C}$,对于ICH患者应维持在 $34\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.6.4 神经系统监测 在讨论患有严重HE患者的脑监测工具时,常规临床检查的重要性未被充分认识。神经系统改变的体征如肢体张力改变和阵挛出现,为预示发生CE和ICH及出现瞳孔异常的指征。

尽管可以直接测量ICP,但监测ICP会出现罕见而严重的并发症,尤其是颅内出血。除非有HE临床体征的证据,目前的政策是延迟插入、使用非侵入性的工具。这些非侵入性监测工具包括红外分光镜检查、经颅多普勒检查、持续脑电描记术和颈静脉血氧定量法(JVO)。

一名患者可使用如上所提的所有方法,但常规推荐在所有HE插管患者中使用JVO,可以实时监测颈静脉氧饱和度(SvjO_2),提供脑氧输送和消耗。 SvjO_2 值升高可能表明脑充血而低值表明相对缺血,提供可能影响脑灌注和代谢活性的ICP目标和治疗向导,尤其是那些具有血管活性特点的治疗。

现在尚无确切证据证明ICP监测可提高ALF患者的预后,因此许多中心把这样的设备给予那些有ICH高度危险的患者。

如血氨水平高于 $200\text{ }\mu\text{mol/L}$ 或低于此值但一直维持在高水平的患者与ICP密切相关。年轻患者虽然血氨水平低但伴发肾功能异常需应用血管加压素也存在发展至ICH的高度危险。

侵入性设备中,应用硬膜外设备比硬膜下或实质设备的并发症少,为常规选择的设备,尚无明确证据表明在插管之前需要给予重组因子VIIa。

1.6.5 治疗ICH 一旦插入监测ICP设备,ICP监测

允许指导ICP和CPP(脑灌注压=平均动脉压-颅内压)的管理。传统上所,ICP持续 $> 40\text{ mm Hg}$ 和CPP $< 50\text{ mm Hg}$ 与预后不良相关。但并非绝对的,也有个别患者可完全恢复。笔者医院的CPP水平一般维持在 40 mm Hg 以上。

持续ICP $> 20\sim 25\text{ mm Hg}$ 或出现ICH的其他体征,需根据方案处理。

ALF患者中治疗ICH主要有两种机制,甘露醇和高张盐水主要通过渗透压作用,吲哚美辛、低温和高通气可降低脑血流。使用多种设备监测ICP和JVO,选择合理的方法治疗,减少诱导脑缺血的危险。笔者医院的方案是由优化镇静同时使用或不使用神经肌肉阻断剂,然后使用甘露醇或高张盐水。

顽固性病例使用吲哚美辛并诱导低体温($< 34\text{ }^{\circ}\text{C}$)。这些药物中,证据最好的是甘露醇和高张盐水。吲哚美辛的不良反应是可诱导脑缺血而限制了其使用,吲哚美辛仅仅用于脑充血并需有JVO监测。相似地,由于巴比妥酸盐和深度低体温的不良反应,除了顽固性病例外,不推荐使用。肝切除术最好保留用于那些内科治疗未控制的ICH,已有移植肝但还不能立即移植的患者。

2 结论

ALF仍然是一种危险度高但处理仍然非常棘手的疾病。40年来,ALF疗效的提高是全世界临床工作者和研究者的贡献。通过早期应用和全身多系统支持治疗,患者的生存时间似乎可以继续延长。虽然其发病机制和治疗的许多方面仍然不确定,但仍需继续在这方面努力。可能需要应用多中心随机对照试验才能得出最后的结论。

本文译自: Bernal W, Auzinger G, Sizer E, et al. Intensive care management of acute liver failure[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28: 188-200.

原文作者单位: Liver Intensive Therapy Unit, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, United Kingdom.

通讯作者信息: Address for correspondence and reprint requests: William Bernal, MD, MRCP, Liver Intensive Therapy Unit, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, United Kingdom (Email: william.bernal@kcl.ac.uk). Liver Failure and Liver Support; Guest Editor, William M. Lee, MD, FACP.

收稿日期: 2008-09-08