

AASLD急性肝功能衰竭管理建议: 2011年更新摘译

李玥, 王琳, 杨松, 成军 (首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

本建议书的撰写遵循循证医学证据的原则, 但由于相关证据尚不够充分, 该文中提供的数据更多基于专家的建议, 而非随机对照试验。因此只作为建议, 而非严格意义上的诊疗指南, 证据分级见表1。

1 背景

急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 是指在无基础肝脏疾病的患者出现肝脏功能快速恶化, 导致神志及凝血功能异常。就目前而言, 患者短期生存率 (1年) 超过65% (包括行肝移植患者)。

2 定义

ALF指既往无肝硬化病史, 病程短于26周, 出现凝血功能障碍 ($\text{INR} \geq 1.5$) 及任何程度的肝性脑病的患者。如患者26周内诊断出的Wilson病、垂直传播的HBV感染者或自身免疫性肝炎, 同时出现上述ALF表现, 也可以考虑此诊断。ALF也称为暴发性肝功能衰竭或暴发性肝炎或坏死, 但命名为“急性肝功能衰竭”更为妥当。ALF包括所有病程在26周内的肝功能衰竭患者。既往根据病程的长短将疾病进一步分类的做法, 如分为“超急性” (< 7 天), “急性” (7~21天) 和“亚急性” (< 26 周) 等; 但这一分类对于疾病预后的评估并无帮助。

3 诊断和初始评价

所有发生急性肝炎的临床及实验室检查异常的患者均应进行凝血酶原时间检测及肝性脑病的评估。如患者凝血酶原时间延长 $\geq 4 \sim 6$ 秒或更多

($\text{INR} \geq 1.5$), 同时存在神志障碍, 则ALF的诊断成立, 应予以收治入院。

病史采集需尽量详尽, 包括病毒感染可能性以及药物或其他毒素接触史。若存在严重的肝性脑病, 可由患者家属提供病史, 但部分情况下病史无法获取。体格检查应包括评估神志状态并查找慢性肝病的征象。完善早期实验室检查以全面评估病因学和ALF的严重性, 见表2。

推荐意见

①ALF患者需住院治疗并密切监测, 条件允许情况下, 尽可能进入ICU诊治 (III); ②应在评估疾病进程时, 尽早与移植中心联系, 对于有指征的患者, 应做好转至肝移植科的准备 (III); ③需尽早明确ALF的病因以指导进一步诊治 (III)。

4 确定病因并特异性治疗

4.1 对乙酰氨基酚肝损害 对乙酰氨基酚的肝脏损害须有过量摄入史, 无论是故意大量摄入或为治疗疼痛而非故意过量摄入。对乙酰氨基酚的毒性呈剂量依赖, 导致ALF的摄入量多须达到10 g/d (150 mg/kg)。

推荐意见

①对于4小时内出现的确诊或疑似对乙酰氨基酚摄入过量的患者, 在予乙酰半胱氨酸 (NAC) 前应给予活性炭口服 (I); ②所有患者尽早应用NAC, 对乙酰氨基酚的血药浓度及氨基转移酶升高水平可提示肝损害的严重程度 (II-1); ③NAC可用于疑似对乙酰氨基酚导致的肝功能衰竭患者, 或者用于过量摄入证据并不充分但氨基转移酶指标提示可能为该成分中毒的患者 (III)。

表 1 推荐意见中证据的循证医学等级

级别	定义
I	随机对照临床试验
II-1	非随机的对照临床试验
II-2	队列研究或病例对照分析研究
II-3	非对照的病例随访研究
III	专家推荐意见、描述性流行病学

表 2 初步实验室检测分析

凝血酶原时间/INR
生化学检测
钾、钠、氯、钙、磷、镁离子水平、碳酸氢根浓度、葡萄糖
ALT、AST、碱性磷酸酶、GGT、总胆红素、白蛋白、血肌酐、尿素氮
动脉血气分析
动脉乳酸
全血细胞计数
血型筛查
对乙酰氨基酚血药浓度
毒理学筛查
病毒性肝炎血清学标志物
抗-HAV-IgM、HBsAg、抗-HBc-IgM、抗-HEV ^a 、抗-HCV、HCV RNA ^b 、HSV1-IgM、VZV
血清铜蓝蛋白水平 ^c
妊娠相关检测（女性）
血氨（条件允许采动脉血）
自身免疫指标
ANA、ASMA、免疫球蛋白水平
HIV-1、HIV-2 ^d
淀粉酶及脂肪酶

注：^a有临床表现时进行检测；^b对存在潜在感染可能性的患者进行检测；^c仅在考虑存在Wilson病时检测（例如，患者小于40岁，不能用其他原因解释的ALF），此外尿酸水平和胆红素水平与碱性磷酸酶水平的比值也有提示意义；^d需行肝移植术时进行检测

4.2 非对乙酰氨基酚导致的ALF 在非对乙酰氨基酚导致的ALF患者，乙酰半胱氨酸也可能改善预后。在一项随机、对照临床试验研究中，非对乙酰氨基酚导致的ALF患者，在早期肝性脑病患者（I和II级）应用NAC可能改善生存率。

4.3 毒蘑菇中毒

推荐意见

①明确或疑似毒蘑菇中毒的ALF患者，建议应用青霉素G及乙酰半胱氨酸治疗（III）；②继发于毒蘑菇中毒的急性肝功能衰竭患者应列入肝移植名单，该治疗可能是挽救患者生命的惟一有效措施。

4.4 药物性肝损伤（DILI）

推荐意见

①对考虑为DILI的患者，采集用药史应详

细（包括开始服用时间、剂量及最后一次服用时间），其中应包括过去1年中服用的处方药、非处方药、中草药及补养品（III）；②条件允许情况下应鉴定所服用的非处方药物成分（III）；③在治疗药物性肝损害导致的急性肝功能衰竭患者时，应精简治疗方案，仅应用必需的药物（III）；④乙酰半胱氨酸可能对药物性肝损害导致急性肝功能衰竭有效（I）。

4.5 病毒性肝炎

推荐意见

①甲型和戊型肝炎相关的急性肝功能衰竭应给予充分的对症支持治疗，目前尚无有效的抗病毒特异性治疗（III）；②核苷（酸）类似物用于治疗乙型肝炎相关的急性肝功能衰竭患者并预防肝移植术后再发（III）；③确诊或者疑似单纯疱疹

疹病毒或水痘-带状疱疹病毒导致的急性肝功能衰竭患者应使用阿昔洛韦治疗,用法:5~10 mg/kg,静脉输注,每8小时1次(III)。

4.6 Wilson病

推荐意见

①排除Wilson病必须检测血浆铜蓝蛋白水平、血清铜和尿铜水平、裂隙灯检测K-F环、条件允许行肝组织活检检测肝脏内铜含量,并计算总胆红素与碱性磷酸酶的比值(III);②当ALF病因很可能为Wilson病时,应尽快考虑行肝移植术(III)。

4.7 自身免疫性肝炎

推荐意见

①当考虑急性肝功能衰竭为自身免疫性肝炎所致,而自身抗体为阴性时,需行肝组织活检明确(III);②自身免疫性肝炎导致凝血功能异常和轻度肝性脑病时,需考虑应用皮质类固醇治疗(泼尼松,每日40~60 mg)(III);③自身免疫性肝炎患者应用皮质类固醇治疗同时,应考虑肝移植术(III)。

4.8 妊娠急性脂肪肝或HELLP综合征(溶血,肝酶升高,血小板计数减低)

推荐意见

妊娠急性脂肪肝或HELLP综合征患者,应及时终止妊娠。若分娩后患者肝功能衰竭不能快速恢复时,应考虑肝移植术(III)。

4.9 急性缺血性损伤

推荐意见

有证据显示ALF为急性缺血损伤导致时,心血管支持治疗为首选(III)。

4.10 布加综合征

推荐意见

对肝功能衰竭伴肝静脉血栓形成的患者,除恶性淋巴瘤,可考虑行肝移植术(II-3)。

4.11 肝脏恶性占位病变

推荐意见

既往癌症病史或肝脏明显肿大的肝功能衰竭患者,应考虑潜在恶性病变可能,应进行影像学 and 肝组织活检明确或除外诊断(III)。

4.12 其他不明确病因

推荐意见

经过初步全面评估后仍不明确病因时,应进行肝组织活检以明确特殊病因并指导进一步治疗(III)。

5 治疗

由于ALF在总体上缺乏有效的治疗办法,所以在针对特异性病因的治疗后,主要是重症监护支持的治疗措施。具体内容见表3。

6 中枢神经系统

6.1 预防/治疗颅内压升高 脑水肿和颅内高压(ICH)在ALF中出现与肝性脑病的严重程度相关,见表4。脑水肿很少见于I~II期肝性脑病患者,但在III期脑病患者中的发生率增加至25%~35%,在IV期昏迷患者中的发生率为65%~75%甚至更高。

6.2 I~II期肝性脑病 尽可能避免应用镇静剂;难以控制的激惹状态可应用小剂量短效苯二氮卓类药物。

6.3 III~IV期肝性脑病 当患者进展到III/IV期肝性脑病,必须进行气管插管和机械通气。

6.4 癫痫发作 癫痫发作可增加颅内压,必须立即应用苯妥英钠进行控制。短效苯二氮卓类药物应在苯妥英钠无效时应用。

6.5 颅内压升高的特异性治疗

6.5.1 甘露醇 一些小型研究显示甘露醇在ALF患者中可纠正颅内压升高,也可以提高生存率。但甘露醇的作用是短暂的,而且对严重颅内高压的患者(ICP>60 mm Hg),甘露醇不能将ICP降至可接受的水平(<25 mm Hg)。静脉应用甘露醇(快速注射,单次剂量0.5~1.0 g/kg)被推荐用于ALF患者颅内高压时的一线治疗。如果需要,上述剂量可重复1或2次,只要血浆渗透压<320 mmol/L。对ICH高风险的患者预防性应用甘露醇尚未被研究。

6.5.2 高通气 基于现有证据,预防性高通气用于ALF患者无意义。如果危及生命的ICH在应用甘露醇或其他治疗措施无法控制时,紧急高通气可能延缓脑疝的发生;除以上紧急情况外,强制性高通气并不推荐作为常规处理措施。

6.5.3 高张氯化钠 对发展为脑水肿高风险的患者

表 3 急性肝功能衰竭的重症监护措施

脑水肿/颅内高压	
I 期/II 期脑病	
考虑转至肝移植中心，等待肝移植	
脑CT：排除其他原因导致意识障碍；对脑水肿的识别意义不大	
避免应用兴奋剂；尽可能避免应用镇静剂	
抗生素：监测和治疗感染；预防性应用可能有益	
乳果糖：可能有效	
III期/IV期脑病	
继续上述治疗措施	
气管插管（可能需要镇静剂）	
抬高床头	
考虑配置颅内压（ICP）监测设备	
癫痫发作时立即治疗；预防性治疗意义尚不清楚	
甘露醇：用于ICP明显升高或脑病征兆	
高张盐水提高血钠水平至145~155 mmol/L	
高通气：短期有效；可用于脑病征兆时	
感染	
监测感染，出现感染时立即抗生素治疗	
预防性应用抗生素可能有益，但尚未证实	
凝血功能障碍	
维生素K：至少给予1剂量单位	
新鲜冰冻血浆（FFP）：只用于侵入性操作或活动性出血时	
血小板：只用于侵入性操作或活动性出血时	
重组活化因子VII：侵入性操作时可能有效	
预防应激性溃疡：给予H ₂ 受体拮抗剂或质子泵抑制剂（PPI）	
血流动力学障碍/肾衰竭	
容量补充	
升压支持（多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素）以维持足够的平均动脉压	
避免肾毒性药物	
必要时持续血液透析	
加压素推荐用于容量复苏和去甲肾上腺素无效的低血压	
代谢相关	
密切监测：葡萄糖、钾、镁、磷	
营养支持：尽可能肠道营养，或全胃肠外营养	

表 4 肝性脑病分期

分期	定义
I	行为改变和意识水平轻微改变
II	定向力障碍，嗜睡，可出现扑翼样震颤，行为失常
III	显著的意识模糊；言语散乱，大部分时间呈昏睡状态，但声音刺激可唤醒
IV	昏迷，对疼痛刺激无反应，去皮质或去大脑体态

[高血氨，肝性脑病高分期，急性肾衰竭和（或）需要应用血管升压类药物]，高张盐水被推荐作为预防措施。而对已经形成颅内高压的患者，高张盐水作为治疗手段的研究尚未进行。

6.5.4 巴比妥类药物 当严重颅内高压应用其他治

疗措施无效时，巴比妥类药物（硫喷妥或戊巴比妥）也可考虑应用；已被证实可有效降低ICP。

6.5.5 高氨血症的药物治疗 理论上，促进氨解毒和清除的化合物可能有助于脑水肿的预防和治疗。然而，在一项随机安慰剂对照大样本的研究中，

L-鸟氨酸L-天冬氨酸(LOLA)不能降低动脉血氨水平及提高生存率。

推荐意见

①在肝性脑病早期,乳果糖可经口服或直肠给药以起到清洁肠道的作用,但以不引起腹泻为宜,且可能引起肠积气而干扰肝移植时的手术区(Ⅲ);②患者进展到晚期肝性脑病(Ⅲ或Ⅳ期)时应进行气管内插管(Ⅲ);③癫痫发作时应使用苯妥英钠和短半衰期的苯二氮卓类药物。不推荐预防性使用苯妥英钠(Ⅲ);④在有颅内压监测专家、患者等待进行肝移植的前提下,ALF患者出现晚期肝性脑病时推荐进行颅内压监测(Ⅲ);⑤在缺乏颅内压监测时,推荐密切监测患者神经系统体征(每小时)以发现早期颅内高压的证据(Ⅲ);⑥出现颅内高压时,推荐快速注射甘露醇(根据体重单次剂量为0.5~1.0 g/kg)作为一线治疗;但不推荐预防性使用甘露醇(Ⅱ-2);⑦对发展为脑水肿高风险的ALF患者(血氨>150 μmol/L、Ⅲ/Ⅳ期肝性脑病、急性肾衰竭需要使用血管升压类药物以维持平均动脉压),推荐预防性使用高张盐水诱导高钠血症,使血钠水平维持在145~155 mmol/L(Ⅰ);⑧对渗透剂无效的颅内高压,短效巴比妥类药物和诱导低体温致核心体温34~35℃可考虑作为肝移植的过渡阶段(Ⅱ-3);⑨皮质醇类药物不可用于ALF患者控制颅内高压(Ⅰ)。

7 感染

推荐意见

①推荐进行定期病原体培养以尽早发现细菌或真菌感染。在活动性感染或病情恶化(进展到晚期肝性脑病或出现全身炎症反应综合征)的早期,应根据培养结果迅速开始抗生素治疗(Ⅲ);②预防性使用抗生素和抗真菌药物不能改善ALF患者总体预后,因此不提倡用于所有患者,特别是轻微肝性脑病患者(Ⅲ)。

8 凝血功能障碍

虽然INR的升高是ALF定义的组成部分,但这并不意味着ALF患者一定存在出血倾向。凝血因子的合成普遍减少,而凝血因子和血小板的消耗也会出现,因此血小板计数通常降至≤150 000/ml。但

最近的研究显示通过一些补偿机制,用凝血弹性描记法测定的止血功能总体是正常的,甚至在INR显著升高的患者中亦是如此。在未发生出血时,不宜通过输注血浆纠正INR,因为临床显著的出血很少见,而且应用血浆可影响INR及干扰病情的判断。血浆输注还有其他不利,包括输血相关急性肺损伤的风险、容量过度负荷。维生素K(5~10 mg皮下注射)应常规使用,因为ALF患者存在维生素K缺乏。在未发生出血时,非ALF患者的血小板计数低于10 000/ml时建议开始输注血小板。

推荐意见

血小板减少和(或)凝血酶原时间延长的替代治疗只在发生出血或侵入性操作前推荐(Ⅲ)。

8.1 出血

推荐意见

在ICU住院的ALF患者,应预防性使用H₂受体阻滞剂或质子泵抑制剂(或硫糖铝作为二线用药)以避免应激导致酸相关性胃肠道出血(Ⅰ)。

9 血流动力学障碍和肾衰竭

推荐意见

①对于ALF患者,推荐液体复苏和维持足够的血容量,低血压开始治疗时应静脉使用生理盐水(Ⅲ);②若急性肾功能衰竭需要透析支持,推荐持续性透析模式而非间歇性模式(Ⅰ);③对于ALF患者,很少需要肺动脉导管置入,且肺动脉导管置入与并发症发病率显著相关。应通过容量替代保证适宜的容量状态(Ⅲ);④全身应用血管升压类药物,如去甲肾上腺素,应在难治性低血压或为保证足够的脑灌注压(CCP)时使用。在去甲肾上腺素难治性病例,血管加压素或特立加压素可添加到去甲肾上腺素中使用,但在出现颅内高压的严重脑病患者中应谨慎使用(Ⅱ-1);⑤对ALF患者,循环支持的目标是平均动脉压(AMP)≥75 mm Hg和脑灌注压(CCP)为60~80 mm Hg(Ⅱ)。

10 代谢相关

推荐意见

对ALF患者,必须小心维持体内代谢平衡。总体营养状态以及葡萄糖、磷、钾、镁水平应密切监测,出现代谢紊乱应迅速纠正(Ⅲ)。

11 预后和肝移植

11.1 预后 快速准确地识别最可能从紧急原位肝移植中获益的患者很关键。因此，研究关于生存率和肝移植需求的可靠预测模型至关重要。现已报道的部分ALF预测因素及模型见表5。

推荐意见

现有的预后评分系统尚不能充分预测临床结局和决定是否进行肝移植。因此在进行预后评估与把握移植指征时应综合评估，不能仅参照治疗指南的推荐意见（III）。

11.2 肝移植

推荐意见

①紧急肝移植适用于预后预测因子提示为死亡高风险的急性肝功能衰竭患者（II-3）；②活体

肝移植或辅助性肝移植在器官来源有限的情况下可以考虑，但其应用仍有争论（II-3）。

11.3 人工肝系统

推荐意见

现有的人工肝系统尚不推荐在临床试验以外使用，其未来在急性肝功能衰竭治疗中的应用价值尚不清楚（II-1）。

12 总结

急性肝功能衰竭的处理是对内科医师和重症监护医师医疗水平的挑战。对有肝性脑病证据的所有患者均应立即开始针对特异性病因的治疗和考虑进行肝移植。因为患者病情可能迅速恶化，所以安排患者到有处理ALF经验和专长的监护中心治疗可能获得最好的临床结局。

收稿日期：2011-11-27

表 5 ALF患者预后不良的可能预测因素^a

病因学
特异体质性药物损伤
急性乙型病毒性肝炎（和其他非甲型肝炎病毒感染）
自身免疫性肝炎
毒蘑菇中毒
Wilson病
布加综合征
病因不清
入院时昏迷分期
III期或IV期
英国皇家医学院标准（King's College Criteria, KCH）
对乙酰氨基酚所致ALF
以下情况强烈建议行原位肝移植（OLT）：
早期液体复苏后动脉血乳酸 > 3.5 mmol/L
以下情况建议行OLT：
充分液体复苏后pH < 7.3或
动脉血乳酸 > 3.0 mmol/L
24小时内同时出现以下3种情况建议行OLT：
出现III期或IV期肝性脑病
INR > 6.5
肌酐 > 3.4 mg/dl
非对乙酰氨基酚所致ALF
以下情况建议行OLT：
INR > 6.5和出现脑病（无论分期）或以下情况出现任意3种（出现脑病，无论分期）：
年龄 < 10或 > 40岁 ^b
进展为脑病前黄疸持续 > 7天 ^b
INR ≥ 3.5
血清胆红素 ≥ 17 mg/dl
预后差的病因学，比如Wilson病、特异体质性药物反应、病毒血清学指标阴性的肝炎

注：^a注意：除了Wilson病和毒蘑菇中毒，这些预测因子对是否需要立即肝移植无预测价值；^b最近的研究中，这些标准还未被证实可预测临床结局