

# 慢加急性肝衰竭发病机制研究进展

郑盛<sup>1</sup>, 杨晋辉<sup>2</sup> (1. 云南省第三人民医院 消化内科, 昆明 650011; 2. 昆明医科大学附属第二医院 肝病中心, 昆明 650011)

我国是病毒性肝炎高发国家, 慢性乙型肝炎患者可发展为肝硬化、肝衰竭和原发性肝癌, 每年约100万人死于HBV相关的终末期肝病<sup>[1]</sup>。我国一项1977例肝衰竭患者研究证明, 慢加急性肝衰竭(aute-on-chronic liver failure, ACLF)仍是我国急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF)、ACLF 3类肝衰竭中最常见类型<sup>[2]</sup>。ACLF的临床表现复杂, 预后凶险, 进一步研究ACLF的发病机制对寻求有效的治疗方法具有重要意义。近年来, ACLF的发病机制研究获得较大进展。

## 1 ACLF的定义

我国2006年公布的《肝衰竭诊疗指南》指出, 肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群<sup>[3]</sup>。在我国引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒(主要是HBV), 其次是药物及肝毒性物质(如乙醇、化学制剂等)。慢加急性肝衰竭是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿, 根据临床表现的严重程度, 慢加急性(亚急性)肝衰竭可分为早期、中期和晚期。2008年3月韩国首尔召开的第18届亚太肝脏研究学会(APASL)年会公布了APASL关于ACLF共识讨论草案, 其慢加急性肝衰竭概念为: 在慢性肝病(先前诊断或未诊断)基础上, 因急性诱因作用, 临床表现为黄疸和凝血

障碍, 4周内并发腹水和(或)肝性脑病<sup>[4]</sup>。

## 2 ACLF的病因

2.1 ACLF的慢性肝病病因 ACLF慢性肝病的最主要病因是各种原因引起的失代偿性肝硬化。因此, ACLF的慢性肝病病因在整体上与其他肝硬化相似。欧美国家酒精性肝病占ACLF慢性肝病的50%~70%<sup>[5-7]</sup>, 而在我国乙型肝炎病毒占82%, 酒精性肝病仅占13%<sup>[8]</sup>。此外, ACLF的慢性肝病还包括自身免疫性肝病、代谢性肝病、胆汁性肝病, 但单纯性脂肪肝不包含在内。

2.2 ACLF的急性损伤病因 ACLF的急性损伤因素包括感染性与非感染性两类。国内最主要的是病毒性肝炎、细菌等感染性因素, 而在西方国家则主要是酒精及肝毒性药物等非感染性因素。在感染性因素中, 乙型肝炎病毒的重新激活是我国ACLF急性损伤的最主要病因, 化疗、免疫抑制剂以及抗病毒治疗均可诱发乙型肝炎病毒的激活<sup>[9-15]</sup>。在印度、孟加拉国等一些亚洲国家, 戊型病毒性肝炎是ACLF急性损伤的最主要病因<sup>[16]</sup>。而使用免疫抑制剂治疗也可以使丙型肝炎病毒重新激活<sup>[17]</sup>。此外, 细菌、真菌及寄生虫的感染亦可诱发ACLF<sup>[4]</sup>。在非感染性因素中, 酒精性因素是ACLF急性损伤的最主要病因<sup>[18]</sup>。近年来有文献报道外科手术也可诱发慢性肝病的急性损伤<sup>[19]</sup>, 另外还包括肝毒性药物、自身免疫性肝病、Wilson's病等。

## 3 ACLF与其他肝衰竭的异同

我国将急性肝衰竭定义为2周内出现的肝衰竭, 将亚急性肝衰竭定义为15天至28周内出现肝衰竭临床表现, 而美国肝病研究会(AASLD)则将急性肝衰竭定义为预先不存在肝硬化的患者出

现凝血异常(通常 $\text{INR} \geq 1.5$ )、不同程度的意识障碍,疾病持续时间 $< 26$ 周。该定义包括我国的急性肝衰竭和亚急性肝衰竭,这两类疾病均无慢性肝病基础,而ACLF则是预先存在慢性肝病的患者受到急性损伤后引起的失代偿性肝衰竭。

与慢性肝衰竭相比,虽然ACLF亦存在慢性肝病,但两者的病程特点明显不同。慢性肝衰竭是肝功能缓慢进行性下降,直至不可逆性肝衰竭;而ACLF则是慢性肝病患者在肝功能相对稳定的情况下,因各种急性损伤导致肝脏功能迅速恶化直至肝衰竭。

#### 4 ACLF的发病机制研究进展

**4.1 肝内炎症** 肝内炎症在代偿性肝硬化向ACLF进展的过程中具有重要作用。 $\text{TNF-}\alpha$ 是肝内炎症的主要介质,可促进肝细胞凋亡,与病情变化密切相关<sup>[20]</sup>。Zou等<sup>[21]</sup>对行肝移植的ACLF患者肝脏作免疫组织化学分析,发现促炎因子 $\text{TNF-}\alpha$ 明显升高,而抗炎因子 $\text{IL-10}$ 无明显变化。ACLF患者给予适当治疗后,肝组织内 $\text{TNF-}\alpha$ 表达显著减少。Mookerjee等<sup>[22]</sup>报道10例ACLF患者使用 $\text{TNF-}\alpha$ 抗体治疗24小时后,炎性因子均有所下降,并通过降低心输出量及肝内血管阻力来降低肝静脉压力梯度。但是, $\text{TNF-}\alpha$ 也可促进肝细胞的再生,完全抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 也可能抑制肝功能的恢复<sup>[23]</sup>。

**4.2 免疫功能紊乱** ACLF患者免疫系统的改变与病情变化密切相关。有文献<sup>[24]</sup>报道乙型肝炎ACLF及肝硬化患者外周血中 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ T及NK细胞数量明显低于慢性乙型肝炎组及正常对照组( $P < 0.001$ ),病死组低于存活组( $P < 0.05$ ),而肝内 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ T细胞的数量明显高于其他组,这种免疫细胞分布异常可能在ACLF患者病情发展过程中起重要作用。肝硬化患者易感性增加与机体非特异性免疫功能异常有关。Wasmuth等<sup>[25]</sup>首次报道ACLF患者外周血单核细胞表达人白细胞DR抗原(HLA-DR)明显下降,并且在体外内毒素刺激时 $\text{TNF-}\alpha$ 生成减少,单核细胞活性下降,表现出免疫麻痹的状态。Xing等<sup>[26]</sup>对ACLF不同时期外周血单核细胞数量及其分泌功能改变进行了研究,他

们发现HLA-DR随着ACLF患者病情的加重逐渐下降,而单核细胞分泌的促炎因子 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 在早期升高、晚期下降,内毒素受体TLR-4在ACLF患者各个时期均明显高于对照组。树突状细胞分布异常在ACLF的免疫麻痹中同样起着重要的作用。Zhang等<sup>[27]</sup>发现活化的类胞浆样树突状细胞(pDCs)在ACLF患者肝脏中聚集,并分泌干扰素 $\text{IFN-}\alpha$ 及 $\text{IL-10}$ 与 $\text{IL-12}$ 调节局部的免疫应答,而外周血中pDCs及 $\text{IFN-}\alpha$ 明显降低。这些结果进一步提示ACLF患者存在免疫功能紊乱。

**4.3 血流动力学异常** ACLF患者血流动力学的典型表现为门脉压力增加、心输出量增加、外周血管舒张、门体分流增加及肾脏血流量减少<sup>[28]</sup>。研究认为该现象与血管活性因子有关,具有可逆性。Kumar等<sup>[29]</sup>发现ACLF的体循环血流动力学及门脉压力改变介于代偿性肝硬化与失代偿性肝硬化之间,MARS可以明显降低门脉压力及体循环压力,而肝移植可以改变此现象。一氧化氮(NO)作为血管舒张剂,在ACLF的血流动力学中起重要作用<sup>[30]</sup>。在内毒素血症、感染等情况下,一氧化氮合酶(NOS)被诱导,产生大量NO,维持局部的血流及中和一些细胞毒性物质等<sup>[31]</sup>。Huang等<sup>[32]</sup>在内毒素血症大鼠模型研究了NO在肝脏微循环中的作用。研究表明在内毒素血症大鼠体内注入硝基左旋精氨酸甲酯(L-NAME)时微循环明显恶化,但随后被加入的左旋精氨酸(L-Arg)逆转。敲除NOS基因的小鼠,其肝脏损害较对照组明显加重,进一步显示了NO的肝脏保护作用<sup>[33]</sup>。

**4.4 中性粒细胞功能失调** 中性粒细胞功能失调在酒精性ACLF患者中起重要作用。中性粒细胞功能失调可引起感染、器官功能衰竭及病死率的增加。体外实验表明中性粒细胞功能失调可能与内毒素相关。用健康人的血浆孵育ACLF患者的中性粒细胞,或者在体外移除内毒素,可以恢复中性粒细胞的功能;反之,用ACLF患者血浆孵育健康人的中性粒细胞则可出现与ACLF患者相似的功能缺陷,而体外去除内毒素后中性粒细胞功能明显恢复<sup>[34]</sup>。因此,中性粒细胞功能受损与否可能

也是酒精性ACLF患者选择治疗手段的一项重要指征。

**4.5 低白蛋白血症** 白蛋白是血浆中最重要的蛋白质,不仅维持血浆胶体渗透压,而且在转运、解毒等方面亦有重要作用。在ACLF患者,不仅白蛋白数量降低,白蛋白的结构及功能也发生了改变,包括白蛋白氧化修饰及白蛋白结合位点的改变。Oettl等<sup>[35]</sup>发现ACLF患者血浆中氧化状态的白蛋白水平明显升高,而转运、解毒等功能明显降低。此外,胆红素水平的升高阻碍了白蛋白与内源性及外源性物质的结合。肝衰竭时,白蛋白结构及功能的改变为诊断及治疗ACLF提供了新的思路。在临床上,ACLF患者血浆白蛋白数量及功能明显降低,输注白蛋白或使用非生物型人工肝MARS可明显提高白蛋白结合率,改善循环状态,提高患者的生存率<sup>[36]</sup>。

**4.6 全身炎症反应综合征(SIRS)** SIRS是各种致病因素触发机体免疫而产生的一种以过度炎症、凝血及削弱纤溶反应为表现的临床过程。SIRS在肝硬化及肝衰竭患者的发生率极高,急性肝衰竭高达57%,肝硬化及慢性肝衰竭的发生率为30%~50%,而且,随着SIRS严重程度的增加,肝衰竭及肝性脑病的病死率亦显著增加<sup>[37]</sup>。SIRS是ACLF患者临床结局的一个较好的预测指标。SIRS在由代偿性肝硬化向ACLF发展进程中起重要作用。Afessa等<sup>[38]</sup>研究111例肝硬化出血患者,发现51例(46%)发生SIRS。SIRS通过上调内皮素表达引起星状细胞收缩,肝血窦压力升高,同时刺激内皮细胞合成NO及肝素样物质,造成凝血功能紊乱,从而诱发ACLF的发生。

## 5 ACLF的治疗研究进展

肝移植是治疗ACLF最有效的手段<sup>[39]</sup>。Chan等<sup>[40]</sup>认为需要肝移植的患者应按照英国皇家学院标准进行评估,对肝肾综合征(HRS)患者应进行早期干预。但是,由于供体缺乏,手术复杂加之术后需长期使用免疫抑制剂,故肝移植的发展受到一定限制。为此,各种肝脏支持治疗应运而生,包括各种人工肝支持系统、肝细胞移植等<sup>[41]</sup>。Meta

分析显示,与一般支持治疗相比,采用非生物型人工肝支持系统的ACLF患者生存率明显降低,但对急性肝衰竭患者的生存率无明显影响,而生物型和混合型人工肝可降低ALF及ACLF患者的生存率<sup>[42]</sup>。Jalan等<sup>[43]</sup>指出及时给予包括血液净化等手段的肝脏支持治疗,可为后期治疗创造良好的条件。若治疗干预时间选择适当,即使ACLF患者的肝功能损伤非常严重仍有逐步恢复希望。

## 6 结语

近年来,ACLF的病因及发病机制研究已取得较大进展。但是,由于ACLF发病机制较为复杂,因此仍然有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine[J]. N Engl J Med,2004,351(27):2832-2838.
- [2] 刘晓燕,胡瑾华,王慧芬,等. 1977例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因与转归分析[J]. 中华肝脏病杂志,2008,16:772-775.
- [3] 李兰娟. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2006,45:1053-1056.
- [4] 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,2009,3:269-282.
- [5] Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, et al. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit[J]. Aliment Pharmacol Ther,2006;23:883-893.
- [6] Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, et al. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems[J]. Hepatology,2001,34:255-261.
- [7] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Liver Transpl,2000,6:277-286.
- [8] Du WB, Li LJ, Huang JR, et al. Effects of artificial liver support system on patients with acute or chronic liver failure[J]. Transplant Proc,2005,37:4359-4364.
- [9] Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection[J]. Clin Liver Dis,2007,11:965-991.
- [10] Millionig G, Kern M, Ludwiczek O, et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening[J]. World J Gastroenterol,2006,12:974-976.
- [11] Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis,2007,45:1221-1229.



- [12] Paitoonpong L, Suankratay C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy[J]. *Scand J Infect Dis*,2008,40:54-58.
- [13] Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon (alpha)-2b therapy[J]. *Gut*,2005,54:1604-1609.
- [14] Perceau G, Diris N, Estines O, et al. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma[J]. *Br J Dermatol*,2006,155:1053-1056.
- [15] 吴广利, 侯敏, 吴立强, 等. 拉米夫定相关性慢加急性肝衰竭8例[J]. *肝脏*,2008,13:355.
- [16] Mahtab MA, Rahman S, Khan M, et al. Hepatitis E virus is a leading cause of acute-on-chronic liver disease: experience from a tertiary centre in Bangladesh[J]. *Hepatoliliary Pancreat Dis Int*,2009,8:50-52.
- [17] Hsieh CY, Huang HH, Lin CY, et al. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation after spontaneous remission in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*,2008,26:2584-2586.
- [18] 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:R108.
- [19] Del OJ, Flor-Lorente B, Flor-Civera B, et al. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis[J]. *World J Surg*,2003,27:647-652.
- [20] Auth MK, Kim HS, Beste M, et al. Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2005,40:54-59.
- [21] Zou Z, Li B, Xu D, et al. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Gastroenterol*,2009,43:182-190.
- [22] Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, et al. Tumor necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis[J]. *Gut*,2003,52:1182-1187.
- [23] Ambrosino G, Naso A, Feltracco P, et al. Cytokines and liver failure: modification of TNF- $\alpha$  and IL-6 in patients with acute on chronic liver decompensation treated with Molecular Adsorbent Recycling System (MARS)[J]. *Acta Biomed*,2003,74:7-9.
- [24] 孙颖, 李保森, 徐东平, 等. 肝内IFN- $\gamma$ 及其分泌细胞在乙型慢加急性肝衰竭发病机制中的作用[J]. *传染病信息*,2008,21:227-230.
- [25] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display 'sepsis-like' immune paralysis[J]. *J Hepatol*,2005,42:195-201.
- [26] Xing T, Li L, Cao H, et al. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure[J]. *Clin Exp Immunol*,2007,147:184-188.
- [27] Zhang Z, Zou ZS, Fu JL, et al. Severe dendritic cell perturbation is actively involved in the pathogenesis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Hepatol*,2008,49:396-406.
- [28] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis in portal hypertension[J]. *J Hepatol*,2000,32:141-156.
- [29] Kumar A, Das K, Sharma P, et al. Hemodynamic studies in acute-on-chronic liver failure[J]. *Dig Dis Sci*,2009,54:869-878.
- [30] Catalina MV, Barrio J, Anaya F, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure[J]. *Liver Int*,2003,23:39-43.
- [31] Laszlo F, Whittle BJ, Evans SM, et al. Association of microvascular leakage with induction of nitric oxide synthase: effects of nitric oxide synthase inhibitors in various organs[J]. *Eur J Pharmacol*,1995,283:47-53.
- [32] Huang TP, Nishida T, Kamike W, et al. Role of nitric oxide in oxygen transport in rat liver sinusoids during endotoxemia[J]. *Hepatology*,1997,26:336-342.
- [33] Morio LA, Chiu H, Sprowles KA, et al. Distinct roles of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2001,172:44-51.
- [34] Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome[J]. *Hepatology*,2007,46:831-840.
- [35] Oettl K, Stadlbauer V, Petter F, et al. Oxidative damage of albumin in advanced liver disease[J]. *Biochim Biophys Acta*,2008,1782:469-473.
- [36] Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethylstarch in spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepatology*,2005,42:627-634.
- [37] Foreman MG, Manino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey[J]. *Chest*,2003,124:1016-1020.
- [38] Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction[J]. *Am J Gastroenterol*,2000,95:484-489.
- [39] Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure[J]. *Hepatology*,2005,41:1179-1197.
- [40] Chan AC, Fan ST, Lo CM, et al. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*,2009,3:571-581.
- [41] Liu JP, Glud LL, Als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for liver failure[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2004:D3628.
- [42] Shah SR. Understanding hepatitis B[J]. *J Assoc Physicians India*,2005,53:711-716.
- [43] Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: Pathophysiological basis of therapeutic options[J]. *Blood Purif*,2002,20:252-261.

收稿日期: 2012-07-18