

慢性乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者肾上腺功能不全的临床观察

许彪, 张莹, 陈婧, 牟劲松, 王永刚, 李克 (解放军第302医院 重症医学中心, 北京 100039)

摘要: 目的 研究慢性乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭(ACLF)中肾上腺功能不全的发生率及肾上腺功能不全与疾病严重程度和预后的相关性。方法 为单中心的观察性研究, 纳入2013年3月至2014年11月入住中国人民解放军第三〇二医院的慢性乙型肝炎ACLF患者, 排除合并感染及半年内应用皮质激素的患者。根据晨起皮质醇水平将患者分为肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF组(皮质醇 $< 276 \text{ nmol/L}$)和肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF组(皮质醇 $\geq 276 \text{ nmol/L}$), 比较两组患者的血流动力学(SBP、 Δ SBP、DBP、 Δ DBP、HR和UO)、肝肾功能(ALT、AST、ALB、CHE、Scr和BUN)、凝血功能(PTA和INR)、MELD评分及预后。结果 共纳入54例慢性乙型肝炎ACLF患者, 其中肾上腺功能不全者27例(50%)。ACLF早期、中期和晚期肾上腺功能不全者分别为11例(55%)、13例(52%)和3例(33.3%), 各期患者肾上腺功能不全的患病率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.231, P = 0.666$)。肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF组与肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF组相比, 血流动力学指标(SBP、 Δ SBP、DBP、 Δ DBP、HR和UO)无统计学差异(P 均 > 0.05), 生物化学指标中, 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF组较肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF组的TBil [$314.5 \pm 146.0 \mu\text{mol/L}$ vs ($405.3 \pm 123.1 \mu\text{mol/L}$)]和ALB [$28.2 \pm 2.8 \text{ g/L}$ vs ($30.3 \pm 3.1 \text{ g/L}$)]降低, 差异有统计学意义($P = 0.011, 0.017$), 其他指标(ALT、AST、CHE、PTA、INR、Scr、BUN)无统计学差异(P 均 > 0.05)。在MELD评分[(26.1 ± 6.0) 分 vs (27.7 ± 5.0)分]及预后风险方面($OR = 0.862, 95\%CI: 0.295 \sim 2.513$)也无统计学差异(P 值分别为0.288和1.000)。结论 慢性乙型肝炎ACLF患者中肾上腺功能不全的发病率为50%, 但肾上腺功能不全与血流动力学、肝病严重程度及预后无显著相关性。因此, 以肾上腺功能不全作为慢性乙型肝炎ACLF的预后指标以及对肾上腺功能不全患者补充肾上腺皮质激素以纠正肾上腺功能不全从而达到改善肝脏功能及预后的设想仍需商榷。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 肝功能衰竭, 慢加急性; 肾上腺功能不全

Clinical observation on adrenal insufficiency in chronic hepatitis B patients with acute-on-chronic liver failure

XU Biao, ZHANG Ying, CHEN Jing, MU Jin-song, WANG Yong-gang, LI Ke (*Intensive Care Medicine Center, The PLA 302 Hospital, Beijing 100039, China*)

Abstract: Objective To explore the prevalence rate of adrenal insufficiency (AI) in patients with chronic hepatitis B patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the relationship between AI and ACLF.

Methods This is a observational single center study. Chronic hepatitis B patients with ACLF without bacterial infection and steroids use in half a year were enrolled and divided into AI group (serum cortisol $< 276 \text{ nmol/L}$) and non-AI group (serum cortisol $\geq 276 \text{ nmol/L}$) according to the serum cortisol concentration. The indexes of hemodynamics (SBP, Δ SBP, DBP, Δ DBP, HR and UO), hepatic and renal function (TBil, ALT, AST, ALB, CHE, Scr and BUN), coagulation function (PTa and INR), MELD score and outcomes between the two groups were compared. **Results** Total of 54 cases were enrolled in the trials and 27 cases (50%) of the patients were with AI. There were 11 cases (55%), 13 cases (52%) and 3 cases (33.3%) in early, middle and later stage of ACLF, respectively. The prevalence rates of AI among the three stages had no statistically significant

difference ($\chi^2 = 1.231$, $P = 0.666$). Between AI group and non-AI group, the indexes of hemodynamics (SBP, Δ SBP, DBP, Δ DBP, HR and UO) were with no statistically significant difference ($P > 0.05$). The levels of TBil [(314.5 \pm 146.0) μ mol/L vs (405.3 \pm 123.1) μ mol/L] and ALB [(28.2 \pm 2.8)g/L vs (30.3 \pm 3.1) g/L] in AI group decreased significantly ($P = 0.011$, 0.017), the difference in other indexes (ALT, AST, CHE, Scr, BUN, PTa, INR) were not statistically significant. Finally, there was no significant difference in MELD scores [(26.1 \pm 6.0) vs (27.7 \pm 5.0)] and prognostic risks ($OR = 0.862$, 95%CI: 0.295~2.513) between the two groups ($P = 0.288$, 1.000). **Conclusions** The prevalence rate of AI in chronic hepatitis B patients with ACLF was 50%, and AI in these patients had no relationship with hemodynamics, severe illness and prognosis, which did not support the hypothesis that chronic hepatitis B patients with ACLF complicated with AI could benefit in hepatic function and outcome from treatment of AI.

Key words: Hepatitis B, chronic; Liver failure, acute-on-chronic; Adrenal insufficiency

肾上腺功能不全(adrenal insufficiency, AI)常见于各种危重病,尤其是在严重感染的过程中。肾上腺功能不全在感染性休克、急性呼吸窘迫综合征、严重创伤及烧伤等危重病中的发病率约为30%^[1],补充小剂量的糖皮质激素可改善上述疾病的临床症状和预后^[2-4]。有研究表明,肝功能衰竭及失代偿期肝硬化和感染性疾病在病理和生理基础上有许多共同点,在危重肝病患者中,肾上腺功能不全也较常见,但其中许多并不存在感染^[5-9]。

Marik等^[6]研究发现,肾上腺功能不全在慢加急性肝功能衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者、急性肝功能衰竭患者、既往肝移植患者和近期肝移植术后未应用激素患者中的患病率分别为66%、33%、61%和92%。Fede等^[10]发现未合并感染的病情稳定的肝硬化患者中肾上腺功能不全的发病率为38%。研究显示,慢加急性肝功能衰竭患者占我国肝功能衰竭患者的90%以上,病情进展迅速,病死率高,是临床上常见的危重症之一,肾上腺功能不全与肝病的严重程度及住院病死率有关^[5,9]。

本文对慢性乙型肝炎ACLF进行肾上腺功能不全的流行病学以及预后情况的调查,以期了解ACLF患者中肾上腺功能不全的发生情况,并与病情的严重程度进行相关性分析,期望发现肾上腺功能不全与疾病预后的关联,以便寻找一种ACLF的预后判断指标和有效的治疗手段。

1 资料与方法

1.1 研究对象及诊断标准 本研究为一项单中心观察性研究,研究对象为2013年3月至2014年11月入住中国人民解放军第三〇二医院重症监护中心和肝衰竭治疗研究中心的慢性乙型肝炎ACLF患者,入选标准:①年龄 ≥ 16 岁且 ≤ 80 岁;②ACLF的诊断符合2012年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学

组和中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组制订的《肝衰竭诊疗指南》^[11]中的诊断标准;③按照2010年中华医学会肝病学分会和感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[12]中的诊断标准诊断为慢性乙型肝炎。排除标准:①合并感染;②近半年来使用过皮质醇治疗;③妊娠;④预期48小时内死亡。

肾上腺功能不全的诊断标准:按照2008年美国危重病急救医学会制定的危重病患者肾上腺功能不全的诊疗建议^[13]:随机皮质醇 < 276 nmol/L或250 μ g促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)刺激试验后,皮质醇浓度上升值 < 9 μ g/dl为危重病患者肾上腺功能不全的诊断标准。根据是否存在肾上腺功能不全,将所有患者分为肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF组和肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF组。

1.2 方法及检测指标 患者均于入组后第2日检测晨起8:00血清皮质醇浓度,于解放军总医院内分泌科实验室,应用美国西门子IMMULITE2000全自动化学发光免疫分析仪检测。血流动力学指标包括:测量皮质醇当时的收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、收缩压的变化值(Δ SBP = 肝功能衰竭前SBP-入组时SBP)、舒张压的变化值(Δ DBP = 肝功能衰竭前DBP-入组时DBP)、心率(heart rate, HR)和尿量(urine output, UO)。上述指标均由测量皮质醇浓度当日本院的护理记录单中获得,血清生物化学指标数据均由测量皮质醇浓度当日测得,肝功能指标包括:血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清白蛋白(albumin, ALB)和胆碱酯酶(cholinesterase,

CHE)；凝血功能指标包括：国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)；肾功能指标包括：血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和血肌酐(serum creatinine, Scr)。PTA应用日本希氏美康CA7000及CA2000全自动血凝仪检测，其他指标均由中国人民解放军第三〇二医院实验室应用美国贝克曼5400及5800全自动生化分析仪常规检测。疾病严重程度及转归指标采用终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)进行评价。将中国人民解放军第三〇二医院患者病历首页中治疗结果的“好转”和“治愈”定义为预后好，“无效”和“死亡”定义为预后差，因肝功能衰竭无法通过肝细胞再生恢复，故即使进行了肝移植治疗的仍定义为预后差。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组之间比较采用 t 检验；非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示，两组之间采用Mann-whitney U 检验；计数资料采用构成比表示，两组之间应用 χ^2 检验或Fisher精确检验。以两尾 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF患者的流行病学特征 共纳入54例慢性乙型肝炎ACLF的患

者，其中男性48例，女性6例；年龄22~67岁，平均 (41.7 ± 11.1) 岁。以随机皮质醇 < 276 nmol/L为诊断标准，肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF患者27例(50%)，其中男性23例，女性4例，平均 (42.3 ± 11.0) 岁；肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF患者27例(50%)，其中男性25例，女性2例，平均 (41.1 ± 11.5) 岁。两组间性别和年龄均无统计学差异($P = 0.669$ 、 0.700)；将本研究中ACLF患者根据《肝衰竭诊疗指南》^[11]中肝功能衰竭的严重程度分为早期、中期和晚期3组，3组间肾上腺功能不全的患病率均无统计学差异($P = 0.666$)，见表1。

2.2 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF组和肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF组各项测量指标的比较

2.2.1 血流动力学指标 两组患者的SBP、 Δ SBP、DBP、 Δ DBP、HR及UO等指标均无统计学差异($P > 0.05$)，见表2。

2.2.2 生物化学指标 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF组患者的TBil和ALB水平分别为 (314.5 ± 146.0) μ mol/L和 (28.2 ± 2.8) g/L，显著低于肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF组患者的 (405.3 ± 123.1) μ mol/L和 (30.3 ± 3.1) g/L，差异有统计学意义(t 值分别为-2.469和-2.632， P 值分别为0.017和0.011)，两组患者的其他肝功能指标(ALT、AST和CHE)、凝血功能指标(INR和PTa)及肾功

表1 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 患者的流行病学特征

组别	男性[例(%)]	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	ACLF分期[例(%)]		
			早期($n=20$)	中期($n=25$)	晚期($n=9$)
肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 组	23 (42.6)	42.3 ± 11.0	11 (55.0)	13 (52.0)	3 (33.3)
肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 组	25 (46.3)	41.1 ± 11.5	9 (45.0)	12 (48.0)	6 (66.7)
χ^2 值	0.750	0.387		1.231	
P 值	0.669	0.700		0.666	

表2 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 患者与肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 患者血流动力学比较

组别	SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	Δ SBP [中位数(四分位间距), mmHg]	DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)
肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 组($n=27$)	108.4 ± 12.9	14.0 (8.0, 25.0)	67.4 ± 11.3
肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 组($n=27$)	114.5 ± 10.9	17.0 (9.0, 22.0)	72.2 ± 11.9
统计量值	$t = -1.877$	$U = 341.000$	$t = -0.563$
P 值	0.066	0.684	0.576
组别	Δ DBP [中位数(四分位间距), mmHg]	HR ($\bar{x} \pm s$, 次/分)	UO ($\bar{x} \pm s$, ml/d)
肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 组($n=27$)	7.0 (-2.0, 12.0)	87.5 ± 9.8	1788 ± 739
肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 组($n=27$)	7.0 (1, 17)	88.8 ± 11.2	1566 ± 655
统计量值	$U = 305.5$	$t = -0.439$	$t = 1.164$
P 值	0.307	0.663	0.250

能指标(Scr和BUN)差异无统计学意义,见表3。

2.3 疾病的严重程度及转归 两组患者的MELD评分无统计学差异($F = -1.073, P = 0.288$),疾病预后风险也无统计学差异($\chi^2 = 0.074, P = 0.785$),见表4。

3 讨论

本研究为一项单中心的前瞻性观察研究,在慢性乙型肝炎ACLF患者中,以随机皮质醇 $< 276\text{nmol/L}$ 为诊断标准,肾上腺功能不全的患病率为50%,ACLF早、中、晚期的肾上腺功能不全患病率无统计学差异,同时肾上腺功能不全患者较非肾上腺功能不全患者的TBil和ALB降低,其他指标(血流动力学、肝功能、肾功能和凝血功能)无统计学差异。肾上腺功能不全患者的肝病严重程度与预后无显著相关性。

近年来,针对肝病患者肾上腺功能不全的相关研究已引起国内外许多学者的关注,尽管诊断标准不同,目前的文献显示肾上腺功能不全常见于各种肝病,包括33%急性肝功能衰竭和65%慢性肝病并全身性感染的患者^[14]。还有研究证实,肝功能不全患者中出现肾上腺功能低下以及肝病的严重程度与多器官功能衰竭有关,和是否存在感染无关,肾上腺功能不全可能是肝脏疾病的特征之一,因此有学

者提出了“肝肾上腺综合征”的概念^[6]。

我国最常见的肝功能衰竭类型为ACLF,其中由HBV感染引起的慢性乙型肝炎免疫炎症损伤是导致ACLF的主要原因。刘晓燕等^[15]针对我国1977例肝功能衰竭患者的大样本研究表明,我国ACLF患者中90.29%是由HBV感染引起,而针对慢性乙型肝炎相关重症肝病中肾上腺功能不全的研究却罕见发表。因此有必要对我国常见的慢性乙型肝炎ACLF患者中肾上腺功能不全的特征进行相关研究。

针对肾上腺功能不全研究的一个主要问题是诊断标准还未获得共识,不同研究所应用的诊断标准不同,造成在特定人群中肾上腺功能不全发病率的研究结果存在显著差异^[10,16-18]。本研究根据临床实际条件,选用2008年美国危重病急救医学会制定的危重病患者肾上腺功能不全的诊断标准^[13],以随机皮质醇 $< 276\text{nmol/L}$ 诊断为肾上腺功能不全,并分为肾上腺功能不全慢性乙型肝炎ACLF组与肾上腺功能正常慢性乙型肝炎ACLF组,比较两组在血流动力学、肝功能、肾功能、凝血功能、肝病严重程度及转归的差异。

Etogo-Asse等^[19]对2007年至2009年36例ACLF患者的观察性研究发现,采用ACTH兴奋试验,以皮质醇升高 $< 250\text{nmol/L}$ 或随机皮质醇 $< 276\text{nmol/L}$

表3 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 患者与肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 患者生物化学指标比较

组别	TBil ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	ALT [中位数 (四分位间距), U/L]	AST [中位数 (四分位间距), U/L]
肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 组 ($n = 27$)	314.5 \pm 146.0	109.0 (40.0, 213.0)	114.0 (71.0, 260.0)
肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 组 ($n = 27$)	405.3 \pm 123.1	150.0 (89.0, 781.0)	180.0 (129.0, 353.0)
统计量值	$t = -2.469$	$U = 280.500$	$U = 257.500$
P 值	0.017	0.146	0.064
组别	ALB ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	CHE ($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)	PTA ($\bar{x} \pm s, \%$)
肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 组 ($n = 27$)	28.2 \pm 2.8	1889.0 \pm 842.0	28 \pm 6
肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 组 ($n = 27$)	30.3 \pm 3.1	2148.2 \pm 1058.1	27 \pm 8
统计量值	$t = -2.632$	$t = -0.996$	$t = 0.876$
P 值	0.011	0.324	0.385
组别	INR ($\bar{x} \pm s$)	Scr ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	BUN [中位数 (四分位间距), mmol/L]
肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 组 ($n = 27$)	2.2 \pm 0.5	106.3 \pm 72.1	4.6 (4.0, 6.7)
肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 组 ($n = 27$)	2.2 \pm 0.5	106.7 \pm 53.4	4.3 (3.1, 8.6)
统计量值	$t = 0.060$	$t = -0.027$	$U = 326.5$
P 值	0.953	0.979	0.511

表4 肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 患者与肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 患者 MELD 评分及预后的比较

组别	例数	MELD 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	预后好 [例 (%)]
肾上腺功能不全慢性乙型肝炎 ACLF 组	27	26.1 \pm 6.0	12 (44.4)
肾上腺功能正常慢性乙型肝炎 ACLF 组	27	27.7 \pm 5.0	13 (48.1)
统计量值	-	$F = -1.073$	$\chi^2 = 0.074$
P 值	-	0.288	0.785

注:“-”为无相关数据

为标准,肾上腺功能不全的发病率为58%,并且与不良预后有关。Tsai等^[5]的研究将肾上腺功能不全定义为基础皮质醇 $< 15 \mu\text{g/dl}$ (375 nmol/L)或基础皮质醇为 $15 \sim 34 \mu\text{g/dl}$ ($375 \sim 850 \text{ nmol/L}$)时,用 $250 \mu\text{g}$ 促皮质素刺激后皮质醇浓度增加 $< 9 \mu\text{g/dl}$ (225 nmol/L),结果显示51.4%的肝硬化合并严重全身性感染患者存在肾上腺功能不全,住院病死率达80.7%,显著高于不合并肾上腺功能不全的患者(36.7%),而且肾上腺功能不全患者中75% Child-Pugh评分为C级,25%为B级。Fede^[10]等以 $1 \mu\text{g}$ 促皮质素刺激后血清皮质醇 $< 18 \mu\text{g/dl}$ (450 nmol/L)为诊断标准,研究发现在101例不合并感染的稳定肝硬化患者中38%存在肾上腺功能不全,MELD评分平均为17分,显著高于无肾上腺功能不全患者的MELD评分(12分)。

本研究以随机皮质醇 $< 276 \text{ nmol/L}$ 为诊断标准,ACLF患者肾上腺功能不全的发病率为50.0%,其中预后不良的患者占44.4%,MELD评分约为26分;无肾上腺功能不全的慢性乙型肝炎ACLF患者预后不良的发生率为48.1%,MELD评分为27分。两组患者的上述指标无显著差异,提示肾上腺功能不全与不良预后及肝功能不全程度无显著相关性。值得注意的是,本研究是以慢性乙型肝炎ACLF并排除感染的患者为研究对象,与上述研究中肾上腺功能不全的发病率相似,但不良预后的结果不同。可能的原因首先是研究人群不同;其次是诊断标准存在差异,进一步说明了统一诊断标准对于肾上腺功能不全临床诊断及研究工作的重要性;第三是肝病的严重程度不同,本研究纳入患者的病情显著重于上述研究,肾上腺功能不全在不同程度肝病中的临床表现及预后是否不同仍需进一步研究证实。

本研究还发现肾上腺功能不全患者的ALB水平显著低于非肾上腺功能不全患者,考虑原因为血清总皮质醇以游离型和结合型两种存在形式,其中仅有10%以游离型存在且具有生物活性^[20],其余主要与皮质醇结合球蛋白(corticosteroid binding globulin, CBG)和白蛋白结合存在,低蛋白血症可使血清总皮质醇下降,因此肾上腺功能不全患者的ALB水平偏低。另外,肾上腺功能不全患者胆红素水平也低于非肾上腺功能不全患者,但两者的其他肝功能损伤指标(包括ALT、AST、CHE及PTa)无统计学差异,故考虑上述差异无临床意义。

本研究存在以下几方面的局限:首先,研究中的

诊断标准未使用ACTH刺激试验,仅仅用随机总皮质醇作为诊断标准会低估肾上腺功能不全的发病率;其次,因研究条件有限,研究中未记录CBG水平,有研究^[21]发现肝病患者的CBG和白蛋白水平下降,以总皮质醇水平进行诊断可高估肝硬化患者肾上腺功能不全的发病率,其原因是虽然CBG与白蛋白水平下降会导致总皮质醇水平下降,但肝硬化患者中有生物活性的游离皮质醇水平实际上是增高的;第三,本研究的样本量较少,可能会对结果的内在检验效应产生一定影响;最后,本研究的人群为慢性乙型肝炎ACLF且不合并感染的患者,因此结论仅适用于这类人群,无法推广到其他肝病患者。

本研究首次对慢性乙型肝炎ACLF患者中肾上腺功能不全的发病特征进行了观察,发现慢性乙型肝炎ACLF患者肾上腺功能不全的发病率为50%,但肾上腺功能不全与患者的血流动力学、肝功能、肾功能、肝病严重程度和预后无相关性。因此以肾上腺功能不全作为慢性乙型肝炎ACLF的预后指标以及对此类患者补充肾上腺皮质激素以纠正肾上腺功能不全从而达到改善肝功能及预后的设想仍需斟酌,需要进一步采用更加准确的判断肾上腺功能不全的诊断方法,增加样本量,从而得到更加可靠的证据以指导临床工作。

参考文献

- [1] Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency[J]. Crit Care Clin, 2001, 17(1): 25-41.
- [2] Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness[J]. N Engl J Med, 1997, 337(18): 1285-1292.
- [3] Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin[J]. JAMA, 2000, 283(8): 1038-1045.
- [4] Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock[J]. JAMA, 2002, 288(7): 862-871.
- [5] Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock[J]. Hepatology, 2006, 43(4): 673-681.
- [6] Marik PE, Gayowski T, Starzl TE. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition[J]. Crit Care Med, 2005, 33(6): 1254-1259.
- [7] Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure[J]. Liver Int, 2003, 23(2): 71-77.
- [8] Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction[J]. Hepatology, 2002, 36(2): 395-402.
- [9] Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency

- in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival[J]. *Hepatology*,2006,44(5):1288-1295.
- [10] Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2011,54(2):243-250.
- [11] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病人工肝学组, 余方. 肝衰竭诊疗指南[J]. *中华临床感染病杂志*,2008,1(1):47-53.
- [12] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2011,5(1):79-100.
- [13] Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine[J]. *Crit Care Med*,2008,36(6):1937-1949.
- [14] O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, et al. Adrenal insufficiency in liver disease - what is the evidence[J]. *J Hepatol*,2007,47(3):418-423.
- [15] 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(10):772-775.
- [16] Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease[J]. *Intensive Care Med*,2006,32(2):275-280.
- [17] Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol[J]. *Liver Int*,2011,31(3):425-433.
- [18] Triantos CK, Marzigue M, Fede G, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2011,9(7):595-601.
- [19] Etogo-Asse FE, Vincent RP, Hughes SA, et al. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness[J]. *Liver Int*,2012,32(1):128-136.
- [20] Torpy DJ, Ho JT. Value of free cortisol measurement in systemic infection[J]. *Horm Metab Res*,2007,39(6):439-444.
- [21] Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2006,91(1):105-114.

收稿日期: 2016-01-12

许彪, 张莹, 陈婧, 等. 慢性乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者肾上腺功能不全的临床观察[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,8(3):53-58.

· 消息 ·

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录, 且拥有中华人民共和国国家新闻出版广电总局等多种网上查询路径。

本刊特色栏目:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针, 反映我国感染病临床和科研工作的重大进展, 促进国内外感染病学学术交流。

欢迎登陆本刊采编系统, 网址为: <http://zhshylcgr.j-ditan.com/>, 欢迎您点击和投稿。您只需简单登陆, 即可免费下载期刊的PDF版文章。

本刊为双月刊, 每期定价28元, 全年定价168元。编辑部常年办理邮购, 邮发代号: 80-729, 欢迎订阅。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059