

肝衰竭患者糖代谢异常研究进展及血糖管理策略

阮月¹, 刘敏², 毛铄洁², 陈恩强², 邓蓉² (1. 四川大学华西医院 重症医学科, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院 感染性疾病中心, 四川 成都 610041)

摘要: 随着世界范围内酒精使用的增加、药物的过度使用以及肥胖和糖尿病等慢性疾病的日渐流行, 肝衰竭的发病率呈上升趋势。糖代谢异常尤其是低血糖在肝病患者中极为常见, 不仅会增加肝衰竭患者不良事件的发生率, 且对患者远期预后也有不良影响。本文详细阐述了肝衰竭患者的糖代谢异常, 包括糖代谢异常的特点、流行病学及低血糖的发生机制, 分析了糖代谢异常相关并发症以及低血糖发生的危险因素, 在此基础上对肝衰竭患者的血糖管理提出了具体对策与建议, 以期实现肝衰竭患者血糖的科学管理, 改善预后。

关键词: 肝衰竭; 糖代谢异常; 低血糖; 血糖管理

Research progress on abnormal glucose metabolism in patients with liver failure and strategies of blood glucose management

Ruan Yue¹, Liu Min², Mao Yaojie², Chen Enqiang², Deng Rong² (1. Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China; 2. Center of Infectious Disease, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

Abstract: With the worldwide increase in alcohol use, drug overuse and the increasing prevalence of chronic diseases such as obesity and diabetes, the incidence of liver failure is rising. Abnormal glucose metabolism especially hypoglycemia is very common in patients with liver disease, which will not only increase the incidence of adverse events in patients with liver failure, but also have adverse effects on the long-term prognosis. This study elaborated the abnormal glucose metabolism of liver failure, including the characteristics, epidemiology and the mechanism of hypoglycemia and analyzed the related complications caused by abnormal glucose metabolism and the risk factors of hypoglycemia. On this basis, specific countermeasures and suggestions were put forward for the blood glucose management of patients with liver failure, in order to realize the scientific management of blood glucose of patients with liver failure, ensure the safety of patients and improve prognosis.

Keywords: Liver failure; Abnormal glucose metabolism; Hypoglycemia; Blood glucose management

随着世界范围内酒精使用增加、药物过度使用以及肥胖和糖尿病等慢性疾病的日渐流行, 肝衰竭的发病率呈上升趋势^[1]。肝衰竭是由多种因素引起的严重肝脏损伤, 导致合成、解毒、代谢和生物

转化功能严重障碍或失代偿, 出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水、严重低血糖、消化道出血和感染等临床常见症状的严重肝病综合征, 其病情凶险, 病死率极高, 预后差^[2]。然而, 肝衰竭病情有逆转可能, 早期诊断及合理治疗可能改善肝衰竭患者的整体预后^[3]。肝脏是人体内合成、储存、分解和释放糖原最重要的器官,

在维持和调节血糖水平的稳定方面发挥至关重要的作用^[4]。研究表明,糖代谢异常在肝病患者中极为常见,尤其低血糖不仅会增加肝衰竭患者不良事件的发生率,还会对其远期预后产生不良影响^[5]。肝衰竭患者的血糖管理尤为重要,且具有一定的特殊性,主要表现为低血糖症经常发生在肝源性糖尿病(hepatic diabetes, HD)患者和急性应激患者中,且临床上HD很难与应激性高血糖症相鉴别,HD相关低血糖症与急性应激诱发的低血糖症难以鉴别^[6]。本文围绕肝衰竭患者的糖代谢异常,包括糖代谢异常的特点、流行病学、低血糖的发生机制,糖代谢异常相关并发症,低血糖发生的危险因素等研究进展进行综述,旨在寻找适合临床的肝衰竭患者血糖管理策略,预防因血糖紊乱引起的系列并发症,改善患者预后,促进患者康复。

1 肝衰竭的流行病学

肝衰竭可分为急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF)、慢加急性(亚急性)肝衰竭[acute (subacute)-on-chronic liver failure, ACLF或SACLF]及慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)^[2]。过去10年中,ALF与ACLF的流行病学正在迅速变化^[7]。

ALF是指无肝硬化和既存肝病的患者发生重度急性肝损伤,伴肝脏合成功能受损[国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5]和神志改变,如不治疗,预后较差^[8]。病毒性和药物性肝炎是成人ALF最常见的病因。药物性肝损伤是欧美国家ALF最常见病因,据估计,发达国家每年ALF的发病率为1~6例/100万人;美国ALF常见病因中“过量使用对乙酰氨基酚”占46%^[9],伦敦国王学院2095例ALF中,过量使用对乙酰氨基酚占比达60%^[10]。在中国、日本等东亚大部分地区,ALF主要病因为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染,印度则为戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染^[7]。ALF的总体病死率约为30%,在未进行肝移植的情况下,病死率可达50%~60%^[7]。HEV基因1型和2型每年造成亚洲和非洲2000多万例感染,导致约340万例急性肝炎、70 000例ALF相关死亡和3000例死产^[11]。

ACLF是在慢性肝病基础上发生的急性肝功能失代偿,进展期间可出现肝脏和(或)肝外多器官衰竭,短期病死率极高^[12]。在西方国家,慢性肝病主要以酒精性肝硬化为主,酗酒及细菌感染是ACLF的主要诱发因素^[13];亚太地区慢性肝病主要由HBV感染所致,而中国约有1.3亿携带者和3000万慢性感染者,每年病死例数在12万左右,

HBV-ACLF是肝衰竭的主要原因^[14]。各种病因所致肝衰竭的全球疾病负担是巨大的,亚太地区拥有全球一半以上的人口,ACLF的28 d中位病死率在50%~90%^[15]。我国一项前瞻性研究对468例肝硬化住院患者进行分析发现,29.3%患有ACLF,其28 d和90 d的无移植生存率分别为58.4%和32.2%^[16]。

2 肝衰竭患者的糖代谢异常

2.1 糖代谢异常的特点 目前,肝衰竭患者葡萄糖稳态的破坏仍未得到充分探索,尤其是肝衰竭患者低血糖的研究多局限于动物实验,主要讨论相关的调控机制,肝衰竭患者的糖代谢紊乱临床特征尚不明确^[6]。肝脏是体内调节糖代谢的主要场所,同时也是多种激素的作用靶点及分解代谢的重要器官^[17]。有研究表明,在肝硬化患者中,20%~60%可能患有糖尿病,60%~80%的患者可能有糖耐量受损,几乎所有肝硬化患者均存在不同程度的胰岛素抵抗;其葡萄糖稳态受损的患病率似乎随慢性肝病严重程度的增加而增加^[18]。肝衰竭患者由于肝细胞的大量死亡,糖酵解、糖类转化、糖原合成、糖原分解和糖异生及胰岛素的灭活受到严重影响,而血糖水平与肝细胞受损程度密切相关,肝衰竭患者的肝功能障碍加剧了葡萄糖稳态的紊乱^[19]。同时,许多临床研究表明,糖尿病可能会增加肝衰竭的严重程度并加速肝衰竭的进展,导致肝脏并发症和病死率显著增加^[18,20]。Wu等^[21]研究证实,ACLF患者糖代谢功能障碍的特征为碳水化合物的氧化减少,其糖异生素乱由关键糖异生酶的蛋白质表达和活性下调所致。

2.2 糖代谢异常的流行病学 有文献报道,约70%的肝衰竭患者会发生空腹血糖水平降低^[22];ALF患者低血糖发生率超过40%,ACLF患者低血糖发生率为45.41%,低血糖的发生与患者的死亡风险增加有关^[23]。一项对HBV相关ACLF患者的分析发现,进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)的患者中血糖高于正常值的发生率达76.19%,而HD的患病率为52.38%^[3]。Bar-Dayan等^[24]的研究中,合并肝硬化的ACLF患者低血糖发生率高达60.7%。我国的一项研究表明,ACLF患者血糖异常发生率为18.26%,高血糖发生率为3.85%,低血糖发生率为14.42%^[25],值得注意的是,前期与早期的ACLF患者多发轻度低血糖,而中期与晚期的ACLF患者则多发重度低血糖。ACLF患者并发低血糖时生存率仅为41.7%,显著低于血糖正常组^[25],与国外的研究一致,即严重的低血糖与不良结局有关^[26]。

2.3 低血糖的发生机制 低血糖可引起脑血流量的改变,出现脑细胞代谢障碍(易被误诊为肝性脑

病), 诱发全身反调节应激反应, 从而使去甲肾上腺素、肾上腺素、胰高血糖素、生长激素和皮质醇等血浓度升高, 可反应性加重肝脏细胞的缺血缺氧及炎症因子耐受性的下降, 致使肝损伤进展或恶化^[27]。此外, 肝衰竭患者的胰岛素清除率降低, 导致糖基化终产物、缺氧和缺氧诱发因子增加, 减少了肝血供并抑制肝脏再生, 从而影响患者的预后^[28]。总结肝衰竭患者低血糖发生原因, 可概括为以下几点: ①肝细胞的大量坏死导致肝糖原贮备降低; ②粗面内质网上的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶受到破坏, 导致残存的肝糖原也不能被分解为葡萄糖; ③肝脏对胰岛素的灭活作用下降, 导致高胰岛素血症, 进一步加重低血糖; ④肝脏对胰高血糖素的反应减弱, 肝糖原异生下调; ⑤严重的胃肠道症状使营养物质的吸收发生障碍, 加之脂类、蛋白质、糖类三大物质代谢紊乱, 肝糖原合成和贮备不足^[27,28]。

3 肝衰竭患者糖代谢异常相关并发症

研究显示, 糖尿病可加重已受损肝细胞的损伤, 促进慢性肝病患者肝脏炎症及纤维化的进展、增加肝病并发症的发生率、降低肝病患者的生活质量和生存率; 糖尿病可通过诱导免疫抑制增加严重感染的发生率, 从而导致病死率增加; 高血糖使内脏血管扩张, 增加了全身静脉系统的流量和压力; 糖尿病还与胃肠排空延迟有关, 可使肠道内细菌产氨增多, 血氨增加可加剧肝性脑病^[3]。

3.1 肝性脑病 肝性脑病的主要临床表现为精神状态异常, 如认知障碍、行为异常、意识障碍等, 严重者可出现昏迷^[29]。ACLF患者的肝功能严重障碍, 肝细胞灭活胰岛素和胰高血糖素的功能均降低, 胰岛素水平的增高导致支链氨基酸进入肌肉组织增多, 血中含量减少, 氨基酸比例的失衡可促进肝性脑病的发生, 而胰高血糖素的增多相较于胰岛素则更加显著, 其可促进糖原分解、糖异生作用及加强脂肪酸氧化, 为肝细胞的修复及再生提供一定的能量基础^[5]。糖尿病是肝性脑病发生及预后不良的独立危险因素; 在肝衰竭并发症方面, 糖尿病患者肝性脑病并发症的发生率显著高于非糖尿病患者^[30]。肝衰竭患者若存在胰岛素抵抗和糖尿病, 则具有较高的肝性脑病发病率, HD可能通过加重肝功能损伤间接引起肝性脑病^[31]。高血糖水平有利于细菌的生长与繁殖, 导致肠道微生物群失调和细菌易位, 使肠道转运时间延长、细菌过度生长繁殖^[32]。血糖升高还可诱导谷氨酰胺酶活性增强, 增强谷氨酰胺的产氨作用; 促进肾、肝、小肠活动, 增强机体内促炎因子如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-6的释放

过程, 而炎症反应则是肝性脑病发展过程中的第2次打击; 此外, 糖尿病患者的胰岛素抵抗加速了肌肉的分解和氨的产生, 导致肝衰竭患者体内氨产生增加, 从而诱发肝性脑病^[33]。

3.2 感染性并发症 感染是ACLF患者住院治疗中的最常见并发症之一, 与病死率增加有关, 以自发性腹膜炎和肺部感染最为常见, 前者可致病死率增加20%~40%^[34]。Chen等^[35]发现, 糖尿病前期及糖尿病患者细菌感染的风险较高, 可能与该部分患者总胆红素和INR水平较高、肝脏更易受HBV-ACLF中急性损伤的影响有关。可见, 预防与控制感染对ACLF并发糖尿病的患者具有重要意义。细菌感染可增加肝硬化急性恶化患者的葡萄糖代谢紊乱, 且细菌感染对肝硬化患者葡萄糖稳态的影响小于ACLF发展的影响, 这可能与大多数ACLF患者同时经历严重的肝损伤和全身炎症有关^[36]。北美终末期肝病研究联盟(North American Consortium For The Study Of End-Stage Liver Disease, NACSELD)队列的分析显示, 糖尿病与真菌感染风险增加有关, 真菌感染的发展与ACLF较差的30 d生存率有关^[37]。

3.3 不良预后 有研究表明, ACLF患者中血糖正常组的生存率为71.7%, 并发低血糖组为41.7%, 差异有统计学意义^[3,38]。Hung等^[39]对636例无糖尿病的肝硬化失代偿期患者进行的研究中, 低血糖患者的短期预后明显差于无低血糖患者, 低血糖患者的30 d病死率高达30.2%, 无低血糖患者仅为7.4%。ACLF患者的血糖水平与其肝功能受损程度、病情转归和预后密切相关, 血糖水平可反映肝细胞的合成功能^[40]。轻度低血糖多无典型症状, 其导致心血管事件的发生风险增加, 影响患者预后^[5]。低血糖是ACLF患者近期预后不良的独立危险因素^[41]。有研究者采用了由总胆固醇、血糖水平和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分形成的联合评分模型预测ACLF患者的近期预后, 结果表明, 预测的最佳临界值为0.56^[22]。一项研究评估了2型糖尿病与ACLF患者预后间的关联, 发现17.1%的患者有2型糖尿病, 且与预后不良相关^[42]。在目前的研究中, 大多数发生低血糖的患者患有糖尿病, 而糖尿病被认为是ACLF患者死亡的危险因素, 对患者预后的影响比低血糖更大^[6]。Lai等^[30]研究显示, 空腹血糖水平低和糖尿病均为ACLF患者重要的预后指标, 非糖尿病患者的累积生存时间明显长于糖尿病患者。Hu等^[6]发现, 糖尿病与ACLF患者的90 d死亡有关, 是ACLF患者预后的预测因子。此外, 糖尿病还可能与酒精相关的ACLF患者真菌感染风险

增加及30 d病死率恶化等独立相关^[35]。

4 肝衰竭患者低血糖的危险因素

4.1 合并糖尿病 许多临床研究表明,糖尿病可能会增加肝衰竭的严重程度并加速其进展,从而导致肝脏并发症和病死率显著增加^[18]。高血糖的有害影响包括氧化应激反应的增加和炎症反应的增强,糖尿病会损害肝脏的再生能力,并且与缺血再灌注损伤后的不良预后有关^[43]。Weng等^[28]研究表明糖尿病是ACLF最常见的合并症,发生率约为11.6%,同时也是ACLF患者的独立预后因素,糖尿病组患者的感染发生率和病死率显著高于非糖尿病患者。Lai等^[30]研究也表明,糖尿病是ACLF患者死亡的独立危险因素。

4.2 合并肝硬化 肝硬化是低血糖的危险因素之一,合并肝硬化的ACLF患者低血糖发生率可高达60.7%^[28]。患者肝硬化程度越重,糖代谢异常和空腹血糖调节受损越明显^[25],可能原因是肝硬化导致肝细胞数量减少,肝糖原合成减少,门静脉高压导致患者胃肠道淤血,患者食欲较差、摄入较少,因此空腹时更易发生低血糖^[24]。

4.3 凝血功能 纤维蛋白原是肝脏合成的众多凝血因子之一,在ALF患者中可显著降低,有研究证明,纤维蛋白原的降低可增加低血糖发生的风险^[4,44]。作为凝血因子的主要合成场所,肝脏的损伤程度与凝血因子的合成密切相关,凝血酶原时间可动态反映其损伤程度。因此,凝血酶原时间延长越久,表明肝脏损伤越严重,肝糖原合成及储存的功能越差,发生低血糖的风险越高^[45]。

4.4 住院时长 有报道,患者住院时长与低血糖的发生相关^[25,39,46]。推测原因可能与住院时长进一步反映了患者的病情严重、血糖控制差、血糖波动幅度大等有关^[46]。另外,肝衰竭患者多数存在严重的肝功能异常、营养吸收与利用障碍、腹水、食欲下降等,可能造成不同程度的营养不良^[47]。并且随患者住院时长的增加,临床治疗费用可能也会增加,再加上担心疾病进展,患者的心理负担相对较重,可能影响睡眠质量,而睡眠障碍的患者更易发生低血糖^[25]。

5 肝衰竭患者血糖管理的对策与建议

5.1 筛查、监测与控制血糖

5.1.1 人群筛查 肝衰竭患者的炎症反应可使体内蛋白水解加速,造成身体能量消耗增加以及引起食欲不振和厌食等胃肠道反应,导致营养摄入减少,因此存在血糖控制困难和持续性低血糖^[30,48]。医护人员应重视肝衰竭患者血糖的监测与管理,加强低血糖发生风险的评估,通过预防低血糖优化患者结局,提高无症状低血糖的检出率;发生低血糖时及

时干预,并进行原因分析^[49]。尤其肝衰竭合并有糖尿病、肝硬化、凝血酶原时间延长、住院时间长的患者,发生低血糖的风险更高,应注意血糖监测尤其是睡前血糖,积极预防严重低血糖的发生^[26]。

5.1.2 血糖监测 与常规血糖控制相比,现有证据并未表明严格的血糖控制可使肝衰竭患者有更多获益,反而可能会增加低血糖的发生风险。对于肝衰竭患者,应维持血糖不低于3.6 mmol/L,理想的血糖目标范围在8.33~10 mmol/L,高于目标范围的血糖值也可被接受^[23,50]。对于肝衰竭患者血糖监测的频次,建议对发生低血糖事件的患者1~2 h监测1次,无低血糖事件的患者每2~4 h监测1次^[51]。

5.1.3 血糖控制 目前尚无国际统一的规范与指南用于指导糖尿病合并肝病及HD的诊断与治疗。大多数口服降糖药物需在肝脏代谢,可能会造成肝肾损伤,且降糖药物的吸收、分布、代谢、清除和生物利用度也会因肝功能变化受到影响。因此,对于肝衰竭患者的血糖控制,应避免选择口服降糖药,推荐首选胰岛素。采用胰岛素进行血糖控制不仅能改善患者肝功能,还可根据患者血糖动态适时调整用量,做到真正血糖控制个体化^[52]。临床实践中则需加强患者空腹和三餐前后血糖以及肝功能的监测,防止重度低血糖的发生^[53]。

5.2 调整营养支持策略 由于严重的肝功能异常、营养素吸收与利用障碍、静息能量消耗增加、食欲下降、腹水腹胀、饮食营养摄入不能达标等原因,肝衰竭患者普遍存在不同程度的经口摄入营养素不足^[54,55],因此口服或静脉补充多种维生素和微量元素可作为常规支持策略。《终末期肝病临床营养指南》建议,应对存在营养不良及预计出现营养不良的肝衰竭患者给予个性化的营养支持,并根据患者的个体情况,从低剂量逐步增加能量与蛋白质的摄入,定期评定患者的营养状态,同时密切监测血糖、血氨、乳酸、凝血等,适时调整营养支持方案^[56]。美国肠外和肠内营养学会^[57]和欧洲临床营养与代谢学会^[58]建议严重肝功能不全的患者应多吃夜餐,以改善其营养代谢,预防低血糖的发生。研究表明,较高的空腹血糖水平可能对肝细胞存在一定的保护作用,适度上调空腹血糖水平,可促进肝功能的恢复^[5,59]。一项荟萃分析结果显示,严重肝病者睡前加餐可降低第2天空腹低血糖的风险,并有助于改善肝功能^[60]。建议增加肝衰竭患者的进餐频率,缩短两餐进食时间间隔,在睡前进行加餐,从而减少空腹及夜间低血糖的发生^[25],以碳水化合物为主的夜餐不仅可降低患者低血糖发生的风险,

还可改善肝病患者的肝功能^[61]。

5.3 构建低血糖风险预测模型 现有低血糖危险因素研究已明确,营养摄入不足、肝功能受损、低血糖史等与肝衰竭患者密切相关的特征对筛选低血糖预测因子非常重要^[62]。肝衰竭患者早期阶段即可发生低血糖,低血糖同时也是发现肝病的一个信号,是治疗及判断疾病预后的标志之一^[63]。国内外关于住院患者低血糖的风险预测研究多集中于糖尿病患者、重症患者及手术患者等,肝衰竭患者低血糖风险预测相关研究的报道较少^[64-66]。何娜等^[25]对ACLF患者低血糖发生现状及危险因素进行了调查,但未进行模型构建与验证。因此,构建肝衰竭患者的低血糖风险预测模型有利于低血糖的精准预测与快速识别,以便采取有计划、有重点的针对性预防措施,将低血糖管理前移,低血糖发生后的被动应对转变为发病前的主动防控^[64]。

6 小结

综上所述,肝衰竭患者存在严重的糖代谢紊乱,而合并糖尿病及低血糖事件又是肝衰竭患者各项严重并发症及不良预后的独立危险因素,因此掌握肝衰竭患者糖代谢异常的研究进展、制定相关的血糖管理策略对于肝衰竭患者的血糖管理具有重要理论意义与现实意义。本文详细阐述了肝衰竭患者的糖代谢异常,包括糖代谢异常的特点、流行病学及低血糖的发生机制,分析了糖代谢异常带来的相关并发症以及肝衰竭患者低血糖发生的危险因素,并在此基础上对肝衰竭患者的血糖管理提出具体的对策与建议,以期实现肝衰竭患者血糖的科学管理,改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SARIN S K, CHOUDHURY A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2016,13(3):131-149.
- [2] 徐培爽,陈金军. 肝衰竭的肝脏支持治疗:进展及展望[J]. *中华肝病杂志*,2024,32(12):1057-1059.
- [3] 胡欣欣. HBV相关慢加急性肝衰竭患者血糖变化及其危险因素分析[D]. 遵义:遵义医学院,2018.
- [4] YANG X, LIU X, WANG L, et al. Hypoglycemia on admission in patients with acute on chronic liver failure: a retrospective cohort analyzing the current situation, risk factors, and associations with prognosis[J]. *Ann Palliat Med*,2023,12(1):163-170.
- [5] 王海斌,李晖,陈晓蕾,等. 空腹血糖水平对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者疾病转归的影响[J]. *实用医学杂志*,2023,39(18):2373-2378.
- [6] HU H, HU X, TIAN C, et al. Diabetes is associated with poor short-term prognosis in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*,2021,15(5):1093-1102.
- [7] JINDAL A, SARIN S K. Epidemiology of liver failure in Asia-Pacific region[J]. *Liver Int*,2022,42(9):2093-2109.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. *J Hepatol*,2017,66(5):1047-1081.
- [9] LEE W M, SQUIRES R H JR, NYBERG S L, et al. Acute liver failure: summary of a workshop[J]. *Hepatology*,2008,47(4):1401-1415.
- [10] LENZ D, HØRBY JØRGENSEN M, KELLY D, et al. Etiology and outcome of adult and pediatric acute liver failure in Europe[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,2023,77(1):115-120.
- [11] GOEL A, AGGARWAL R. Advances in hepatitis E-II: epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2016,10(9):1065-1074.
- [12] 张斌,迪丽胡玛尔·扎依尔,张诗雨,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭发病机制及治疗进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(1):28-33.
- [13] CHEN E Q, SHIMAKAMI T, FAN Y C, et al. Acute-on-chronic liver failure: from basic research to clinical applications[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*,2018,2018:5029789.
- [14] ZHANG Q, SHI B, WU L. Characteristics and risk factors of infections in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: a retrospective study[J]. *PeerJ*,2022,10:e13519.
- [15] 郭金,龚作炯,石春霞. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭合并感染研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2022,14(3):5-8.
- [16] CAO Z, LIU Y, CAI M, et al. The Use of NACSELD and EASL-CLIF Classification Systems of ACLF in the prediction of prognosis in hospitalized patients with cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020,115(12):2026-2035.
- [17] 王少萍,吴玉萍,林小洁. 肝源性糖尿病与2型糖尿病患者临床和预后情况的差异及相关护理[J]. *世界华人消化杂志*,2014,22(24):3722-3726.
- [18] GARCÍA-COMPEÁN D, ORSI E, KUMAR R, et al. Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives[J]. *World J Gastroenterol*,2022,28(8):775-793.
- [19] 乔兵,周永,史昌河,等. 肝源性糖尿病诊疗进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,8(3):21-25.
- [20] CALZADILLA-BERTOT L, VILAR-GOMEZ E, TORRES-GONZALEZ A, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*,2016,48(3):283-290.
- [21] WU M, WU J, LIU K, et al. LONP1 ameliorates liver injury and improves gluconeogenesis dysfunction in acute-on-chronic liver failure[J]. *Chin Med J (Engl)*,2024,137(2):190-199.
- [22] 孔金峰,林太顺,陈丽芳,等. 血总胆固醇、血糖及MELD评分对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭近期预后的评估[J]. *中国医药指南*,2021,19(25):18-19.
- [23] BLEI A T, OLAFSSON S, WEBSTER S, et al. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure[J]. *Lancet*,1993,341(8838):157-158.
- [24] BAR-DAYAN Y, WAINSTEIN J, SCHORR L, et al. Hypoglycemia-simplifying the ways to predict an old problem in the general ward[J]. *Eur J Intern Med*,2019,60:13-17.
- [25] 何娜,江淑贤,郑子梅,等. 慢加急性肝衰竭患者低血糖发生现状及危险因素分析[J]. *中华护理杂志*,2022,57(7):846-852.
- [26] PFORTMUELLER C A, WIEMANN C, FUNK G C, et al. Hypoglycemia is associated with increased mortality in patients with acute decompensated liver cirrhosis[J]. *J Crit Care*,2014,29(2):316.
- [27] DRUMMOND J B, SOARES B S, VIEIRA E L M, et al. Interleukin-6 response to insulin-induced hypoglycemia is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation[J]. *J Neuroimmunol*,2021,350:577446.
- [28] WENG W Z, CHEN J F, PENG X H, et al. Risk factors for underlying comorbidities and complications in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Epidemiol Infect*,2022,150:e147.
- [29] 周志玲,张大志. 白蛋白治疗在肝性脑病中的研究进展[J]. *中华肝*