

## · 综述 ·

## 急性、亚急性肝衰竭临床研究进展

张强 孙凤霞

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群,是由多种因素引起的严重肝脏损害,进而导致肝脏本身合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,为伴有凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等临床表现的一组症候群,其病死率极高。尤以急性、亚急性肝衰竭(acute/subacute liver failure, ALF/SLF)更为危急。本文就急性、亚急性肝衰竭的病因、治疗概括及预后等,综述如下。

## 一、肝衰竭的病因

肝衰竭的病因极为复杂,不同地区的病因构成存在较大差异。我国肝衰竭患者的病因主要是病毒性肝炎(尤其是乙型肝炎),其次是药物及肝毒性物质(如乙醇、化学制剂等)所引起。而在欧美国家,药物是引起急性、亚急性肝衰竭的主要原因。

Marudanayagam 等<sup>[1]</sup> 回顾性分析了 1992~2008 年所收集的急性肝衰竭病例 1237 例,发现最常见的病因为药物性肝损伤(68.1%),其中 90% 是由乙酰氨基酚服用过量引起。其他病因包括未分型病毒性肝炎(15%)、乙型肝炎(2.6%)、甲型肝炎(1.1%)、急性布加综合征(1.5%)和急性肝豆状核变性(0.6%)等。刘晓燕等<sup>[2]</sup> 分析了急性、亚急性、慢加急性肝衰竭病例 1977 例,发现急性肝衰竭最常见的 3 种病因为戊型肝炎(33.96%)、乙型肝炎(13.21%)和药物性肝损伤(9.43%);亚急性肝衰竭最常见的 3 种病因为药物性肝炎(31.53%)、戊型肝炎(16.22%)和乙型肝炎(9.91%)。曹长安等<sup>[3]</sup> 对 151 例亚急性重型肝炎患者进行病因分析,结果显示乙型肝炎病毒感染仍是亚急性重型肝炎的主要病因(33.1%),其次为戊型肝炎病毒(23.8%)和未明确病原(25.2%),药物性亚急性重型肝炎占 12.6%。目前单独讨论亚急性肝衰竭病因的文献数量较少。

综合国内外文献可知,西方国家由乙酰氨基酚所引起的肝衰竭占其病因的主要地位,我国 HBV 感染是引起肝衰竭的最主要病因,与国外差别较大。但近年来我国对乙型肝炎的防治高度重视,人群已实现普遍接种乙型肝炎疫苗,故由乙型肝炎引起的肝衰竭比例有所下降,而药物或酒精性肝衰竭比例则有所上升,在病因构成上有向欧美地区靠拢的趋势。

## 二、肝衰竭的治疗

肝衰竭的病情凶险,变化迅速,迄今仍缺乏特效的治疗方法。原则上强调早期诊断、早期治疗,针对不同病因采取相应的综合治疗措施,并积极防治各种并发症。

1. 一般支持治疗:肝衰竭患者应绝对卧床休息,减少体力消耗,以减轻肝脏负担,并加强病情监护。给予患者高碳水化合物、低脂、适量蛋白质饮食。进食不足者,每日静脉补给足够的液体和维生素,保证每日总热量为 6272 kJ (1500 kcal) 或以上。补充白蛋白及新鲜血浆,并酌情补充凝血因子。注意纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,预防感染。

2. 保肝抗炎治疗:肝衰竭的病理基础是肝组织大块坏死,因此,阻止肝细胞继续坏死并积极促进肝细胞再生尤为重要。目前,常用的保肝药物包括甘草甜素类、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等。另外,促肝细胞生长素、前列腺素 E1 脂质体等作为促进肝细胞再生的药物,近年来应用也较为广泛。王昕红等<sup>[4]</sup> 使用复方甘草酸苷联合促肝细胞生长素治疗重型肝炎,在有效率及肝功能改善方面均优于对照组,尤以早、中期治疗更为明显,故强调该治疗的早期应用。郑明华等<sup>[5]</sup> 对所收集 9 组前列腺素 E1 脂质体治疗的肝衰竭病例随机对照研究进行荟萃分析,结果表明治疗组病死率较对照组低 22%,研究分析结果显示该疗法对早、中期肝衰竭病死率的影响具有统计学意义,而对晚期肝衰竭病死率的影响无统计学意义。

3. 抗病毒治疗:对乙型肝炎病毒感染所导致的肝衰竭患者,可尽早酌情使用核苷(酸)类似物如拉米夫定、恩替卡韦等,可在短时间内降低 HBV DNA 水平,且安全性良好<sup>[6]</sup>。但抗病毒治疗是否能缓解肝衰竭的病情、改善预后等方面尚存在争议。国内一项 80 例肝衰竭病例的临床研究显示,拉米夫定治疗组在总胆红素水平、凝血功能及 HBV DNA 载量的改善方面均显著优于对照组,病死率较对照组显著降低(7.5% vs 25%)<sup>[7]</sup>。而印度一项安慰剂对照试验研究结果则表明,虽然拉米夫定治疗组在降低 HBV DNA 方面有优势,但在生化指标和病情改善上与安慰剂组并无差异<sup>[8]</sup>。

4. 激素治疗:目前对糖皮质激素在肝衰竭治疗中的应用意见不一。一般认为非病毒感染性肝衰竭,如自身免疫性肝病和急性乙醇中毒(严重酒精性肝炎)等所导致肝衰竭是其适应证;对于病毒性肝衰竭,由于激素可导致病毒复制活跃而较少应用。吴广利等<sup>[9]</sup> 分析了 21 例非感染性亚急性肝衰竭患者的临床特点,其中 12 例应用糖皮质激素治疗,结果显示治疗组病死率为 25%,而对照组为 77.78%,两组比较存在显著性差异。也有研究认为病毒性肝炎导致的肝衰竭早期应用激素有利于减轻肝脏炎症坏死,从而可以改善患者的临床转归<sup>[10]</sup>。相反意见则认为即使是自身免疫性肝病,激素治疗也不能改善其病情,甚至会增加合并感染的风险<sup>[11]</sup>。

5. 人工肝治疗:人工肝是借助体外机械、化学或生物性装置,可暂时或部分替代肝脏功能,从而协助治疗肝功能不全、肝衰竭或相关肝脏疾病。包括非生物型、生物型和组合生物型。人工肝治疗能清除肝衰竭时产生的多种毒素及炎

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.02.022

基金项目:北京市中医药科技项目(112008-001)

作者单位:100029 北京,北京中医药大学(张强);首都医科大学附属北京地坛医院(孙凤霞)

通讯作者:孙凤霞,Email:sunfengxia666666@sina.com

性介质,稳定内环境,进而改善患者肝、脑、肾等功能,短期内提高患者的生存率,此观点已基本得以认可<sup>[12]</sup>,但长期疗效尚未证实。张晶等<sup>[13]</sup>进行了一项前瞻性、多中心、大样本的对照研究,将518例重型肝炎分为人工肝治疗组和常规内科治疗对照组,分别分析其生存情况。结果显示,对照组中位生存时间为 $(29.0 \pm 4.5)$  d,治疗组为 $(35.0 \pm 4.3)$  d,但两组比较差异无统计学意义;急性重型肝炎患者人工肝治疗组的中位生存期为 $(8.0 \pm 0.4)$  d,内科治疗对照组为 $(4.0 \pm 0.2)$  d,两组比较具有显著性差异,人工肝治疗2次以上疗效更为显著;但对亚急性重型肝炎、慢性重型肝炎患者的生存时间并无影响。

6. 肝移植:肝移植是治疗晚期肝衰竭最有效的治疗手段,适用于各种原因所导致的中晚期肝衰竭,经积极内科和人工肝治疗疗效欠佳者以及各种类型的终末期肝硬化,可明显提高患者生存率。朱继业等<sup>[14]</sup>回顾性分析了565例原位肝移植患者的临床资料,结果显示,2000年5月至2003年12月完成的171例患者术后1个月、1年、3年和5年的存活率分别为87.8%、73.2%、60.2%和57.7%;2004年1月至2009年1月完成的394例患者术后1个月、1年、3年和5年的存活率分别为91.2%、84.9%、69.2%和66.1%,存活率显著提高。

### 三、肝衰竭的预后及评估因素

肝衰竭病情危重,病死率较高。据统计,2000年前肝衰竭的病死率为70%以上<sup>[15]</sup>。近年来由于急重症医学支持治疗的快速发展,其病死率有所下降。美国ALF研究组织调查显示急性肝衰竭自然生存率约为45%,25%的患者接受了肝移植,移植后1个月和1年的生存率分别为90%和70%,未接受肝移植的患者病死率约为30%<sup>[16]</sup>。

准确判断肝衰竭的预后对实施有效治疗至关重要,如何早期诊断肝衰竭、判断肝损害程度及其预后成为对肝衰竭诊疗研究的重点方向。目前,国内外应用较广泛的评估系统有英国皇家学院(King's College Hospital, KCH)标准及终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分。KCH标准由英国爱丁堡大学皇家医学院提出,以判断肝衰竭患者是否需要紧急肝移植,在西方国家得到广泛应用和认可。2001年美国器官分配网络提出终末期肝病评分模型,发现评分越高,死亡风险越大,越需行肝移植。Zaman等<sup>[17]</sup>通过分析72例对乙酰氨基酚过量引起的急性肝衰竭患者来比较MELD评分与KCH标准在判断患者是否需要紧急肝移植方面的优劣,结果提示MELD评分的敏感性及阴性预测结果均高于KCH标准,但其特异性较差,较高的假阳性率限制了其在临床中的应用。将MELD评分与KCH标准联合起来评价,可提高诊断的特异性,以避免可能自发恢复的患者接受不必要的肝移植。

此外,不少学者分析了肝衰竭患者的预后与年龄、病因、并发症等指标的关系,并尝试寻找能评估患者预后的单项化验指标。李宝森等<sup>[18]</sup>研究发现,急性和亚急性患者的病死率与病情最重时凝血酶原时间、白细胞及中性粒细胞比例均呈正相关,而与凝血酶原活动度、总胆固醇均呈负相关;亚急性患者的病死率与病情最重时总胆红素、乳酸及肌酐水平呈正相关,与胆碱酯酶、甘油三酯、血小板、白蛋白呈负相关。

韩晓群等<sup>[19]</sup>对130例重型肝炎患者临床资料进行分析,检测患者的甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)和空腹血糖并分析测定结果与预后的关系。结果显示,AFP < 20  $\mu$ g/L和39例低血糖患者病死率均高于其他AFP值升高和正常血糖及高血糖患者( $P < 0.01$ )。提示AFP和空腹血糖水平对重型肝炎的预后判断具有重要的意义。

Dhiman等<sup>[20]</sup>统计分析了144例病毒性肝炎引起的暴发性肝衰竭患者,病死率为63.9%,研究显示该组患者的年龄、黄疸持续时间、黄疸与肝性脑病出现的时间间隔(jaundice-encephalopathy interval, JEI)、肝性脑病等级、是否发生脑水肿、总胆红素水平、凝血酶原时间、肌酐水平及MELD评分在存活组与死亡组之间均存在显著性差异。以下6项被确认为预后不良的独立危险因素:年龄 $\geq 50$ 岁, JEI > 7 d, 3或4级肝性脑病,脑水肿,凝血酶原时间 $\geq 35$  s, 肌酐 $\geq 1.5$  mg/dl。其中3项结果阳性有助于判断是否可以存活。MELD评分33分为存活组与死亡组最恰当的分界点。研究结果提示在预测暴发性病毒性肝衰竭患者的临床转归方面,上述6项因素判断法优于MELD评分及KCH标准。

### 参 考 文 献

- 1 Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)*, 2009, 11(5): 429-434.
- 2 刘晓燕, 王慧芬, 胡瑾华, 等. 核苷类似物治疗乙型肝炎病毒感染所致慢加急性肝衰竭的短期疗效. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16(10): 772-775.
- 3 曹长安, 邹正升, 李保森, 等. 151例亚急性重型肝炎患者临床特征与预后分析. *临床内科杂志*, 2006, 23(2): 96-98.
- 4 王昕红, 张光文, 乔汉臣, 等. 复方甘草酸苷(美能)联合促肝细胞生长素治疗重型肝炎. *中国药房*, 2003, 14(12): 738-739.
- 5 郑明华, 杨新军, 徐叶进, 等. 前列腺素E1脂微球载体制剂治疗对肝衰竭患者生存的影响——中国9个相关研究的meta分析. *实用医学杂志*, 2007, 23(9): 1299-1302.
- 6 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis, a multicenter experience. *J Viral Hepat*, 2006, 13(4): 256-263.
- 7 Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3): 775-783.
- 8 Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(1): 97-101.
- 9 吴广利, 王伟, 刘同刚. 糖皮质激素治疗非感染性亚急性肝衰竭的临床观察. *肝脏*, 2010, 15(1): 68-69.
- 10 李梦东, 聂青和. 糖皮质激素治疗重型肝炎的临床及实验研究. *实用肝脏病杂志*, 2005, 8(1): 1-6.
- 11 Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*, 2007, 13(7): 996-1003.
- 12 卢青. 人工肝治疗重型肝炎的现状与评价. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(9): 686-687.
- 13 张晶, 段钟平, 何金秋, 等. 人工肝治疗对重型肝病患者的生存期

- 的影响. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 647-651.
- 14 朱继业, 高鹏骥, 栗光明, 等. 单中心 565 例肝移植病例分析. 北京大学学报(医学版), 2009, 41(3): 368-372.
  - 15 邢汉前, 邹正升, 陈菊梅, 等. 重型肝炎患者病因、诱因、年龄分布及其与预后的关系. 临床内科杂志, 2003, 20(1): 47-48.
  - 16 Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: summary of a workshop. Hepatology, 2008, 47(4): 1401-1415.
  - 17 Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. Transplant Proc, 2006, 38(7): 2097-2098.
  - 18 李保森, 邹正升, 张伟, 等. 215 例急性和亚急性重型肝炎临床特征对比性分析. 中华实验和临床病毒学杂志, 2006, 20(3): 244-246.
  - 19 韩晓群, 龚慧欣. 甲胎蛋白和空腹血糖测定在重症肝炎预后判断中的意义. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17(4): 260-261.
  - 20 Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. Liver Transpl, 2007, 13(6): 814-821.

(收稿日期: 2011-07-04)

(本文编辑: 孙荣华)

张强, 孙凤霞. 急性、亚急性肝衰竭临床研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(2): 165-167.

