

# 肝衰竭的治疗进展

王粤(综述),辛小娟(审校)

(重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016)

**[摘要]** 肝衰竭是由各种病因导致的肝功能严重损害,可出现肝性脑病、肝肾综合征等并发症,病情危重,病死率极高。乙型肝炎病毒感染是我国肝衰竭患者最常见的病因,最常导致的肝衰竭类型是慢加急性肝衰竭。目前对于肝衰竭患者最有效的治疗方法仍为肝移植,但其应用因供肝资源匮乏、价格高昂等因素受到一定的限制。近年来,人工肝、肝细胞移植和干细胞移植等新型治疗方式已成为当前研究的热点,针对肝衰竭的其他治疗方法包括病因治疗、一般支持治疗、并发症的治疗等也很重要。本文将对肝衰竭的治疗进行探讨,以期对临床工作提供参考。

**[关键词]** 肝功能衰竭;肝移植;肝,人工 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.02.011

**[中图分类号]** R575.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)02-0183-08

肝衰竭是肝炎病毒、药物、酒精、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等多种原因引起肝脏解毒、合成、代谢和生物转化功能严重损害,其主要表现包括黄疸、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、凝血功能障碍、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)等,病情危重,病死率极高。引起肝衰竭的病因在不同地区有明显差异,在欧洲和北美以酒精、药物为主,在亚太和非洲地区以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)为主。HBV在我国中度流行,是我国肝衰竭患者最常见的病因(66.24%),最常导致的肝衰竭类型是慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)<sup>[1-2]</sup>。目前,对肝衰竭进行综合治疗可改善患者预后,本文旨在对其治疗进展作一简要综述,希望能对患者的管理提供参考。

## 1 肝移植

目前,肝移植仍是治疗肝衰竭患者最有效的方法。根据中国肝移植登记中心数据库,肝衰竭患者在肝移植术后1年、3年和5年的移植物存活率分别为83.9%、79.4%和75.4%,且患者生存率分别为84.7%、80.3%和76.4%。ACLF患者肝移植术后90 d和1年生存率分别为86.6%和82.7%,慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)患者肝移植术后

90 d和1年生存率分别为92.5%和90.0%<sup>[2]</sup>。评估肝衰竭患者病情严重程度和确定肝移植优先级的主要依据是终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分,评分为15~40分是肝移植治疗的最佳适应证。ACLF患者的“移植窗口期”很短,短期病死率高,器官衰竭的发生对其预后的预测非常重要<sup>[1]</sup>。对于ACLF患者,慢性肝衰竭联盟 ACLF (chronic liver failure-consortium ACLF, CLIF-C ACLF)评分比MELD评分更能预测生存率。在CLIF-C ACLF评分系统中,ACLF 2~3级(2个及以上肝外器官衰竭)患者需优先考虑肝移植,并建议在诊断ACLF后3~7 d行肝移植术<sup>[2]</sup>。Zhang等<sup>[3]</sup>研究发现,对登记于肝移植等待名单中的CLIF-C ACLF 3级患者,无论供体器官质量如何,在登记后第1周内行肝移植术患者的1年生存率显著高于在名单中再多等待1 d行肝移植术的患者( $P < 0.001$ )。该研究强调了早期进行肝移植,而非等待最佳的供体器官或衰竭器官数量的改善,可最大限度地提高ACLF 3级患者的生存率。此外,还有研究使用中国重型乙型肝炎研究组 ACLF (Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B-ACLF, COSSH-ACLF)评分系统对HBV相关 ACLF (HBV-related ACLF, HBV-ACLF)患者进行分级,发现在诊断后第3~7天 ACLF 2级或3级和诊断最初 ACLF 3级的患者中,接受肝移植者28 d生存率为93.3%,未接受肝移植者为6.8%( $P < 0.001$ )<sup>[4]</sup>。然而,在诊断后第3~7天 ACLF 0级或1级的患者中,行肝移植者的28 d

[收稿日期]2023-03-20

[基金项目]重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZDXM004)

[作者简介]王粤(1998-),女,重庆合川人,重庆医科大学附属第一医院医师,医学学士,从事传染病学研究。

存活率为 100%，未行肝移植者为 91.5% ( $P=0.236$ )。该研究发现，在 HBV-ACLF 患者诊断后第 3~7 天重新评估 COSSH-ACLF 分级可指示紧急肝移植的情况，这对 HBV-ACLF 的肝移植治疗具有指导意义。因此可以认为，在患者入院明确诊断 ACLF 后 3~7 d 内应评估病情严重程度，通过 COSSH-ACLF 评分系统对 HBV-ACLF 进行分级，或通过 CLIF-C ACLF 评分系统对非 HBV 所致的 ACLF 进行分级，做出是否需行肝移植的治疗决策，对需行肝移植的患者，早期肝移植可能会最大程度地提高其生存率。

Wackenthaler 等<sup>[5]</sup>研究通过分析肝移植前行腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)的 CLIF-C ACLF 3 级患者，根据脾肿大(5 分)、肝萎缩(5 分)和腔静脉直径比 $<0.2$ (12 分)提出一个简单的预后评分，将患者分为高危组(评分 $>10$  分)和低危组(评分 $\leq 10$  分)，1 年生存率分别为 27% 和 67% ( $P<0.001$ )。该研究表明肝移植前的腹部增强 CT 可预测 ACLF3 级患者移植后的 1 年生存率，对肝移植患者的选择具有显著意义，特别是预后不确定的患者。Picard 等<sup>[6]</sup>研究发现 44% 登记于高紧急肝移植名单的急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)患者进行了经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)检查，他们的肝脏和肝外器官衰竭更严重，其中 51% 的患者 TCD 异常(即搏动指数 $>1.2$ )。与 TCD 正常患者相比，TCD 异常患者发生颅内高压更频繁(45.8% vs. 13.0%， $P=0.02$ )，需要镇静剂和去甲肾上腺素的加量也更频繁。该研究提出 TCD 在高紧急肝移植名单的 ALF 患者中可作为检测和管理颅内高压有效且无创的工具，并指导肝移植术后镇静剂的停用。总之，肝移植时机评估、患者筛选及术后管理等问题尚未完全解决，还需更多研究来提高肝衰竭患者肝移植术后的生存率。目前，由于供肝资源稀缺、费用高昂、术后需长期服用抗排斥药，肝移植在临床中的应用较为有限。

## 2 人工肝治疗

人工肝支持系统是通过一个机械、理化和生物装置，清除体内胆红素、氨、炎性介质等有害物质，补充凝血因子等必需成分，暂时替代部分肝功能，为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或作为肝移植前的桥梁，分为非生物型、生物型和混合型三种。非生物型人工肝(non-bioartificial liver, NBAL)已广泛应用于临床，对肝衰竭患者有一定疗效。Maiwall

等<sup>[7]</sup>研究发现血浆置换(plasma exchange, PE)能改善 ACLF 患者的全身炎症反应，延缓多器官功能衰竭的发展。与分级血浆分离和吸附相比，PE 提供了显著的生存获益，且不良反应更少，可能是 ACLF 患者首选的 NBAL。Chen 等<sup>[8]</sup>一项多中心前瞻性研究表明，基于 PE 的 NBAL 可显著改善 HBV-ACLF 患者短期(28 d、90 d 和 1 年)结局，对于 CLIF-C ACLF 2 级或 MELD 评分为 30~40 分的患者可能获益更大，从而减少患者对肝移植的依赖。此外，增加 PE 的频率可能为 HBV-ACLF 提供更大的益处。上述两项研究均表明 PE 能改善 ACLF 患者生存率，但有研究发现，与单一双重血浆分子吸附系统相比，双重血浆分子吸附系统序贯 PE 能更有效地改善 ACLF 患者的肝功能，然而在改善患者生存率方面没有优势，故仍需进一步研究以明确 PE 治疗的生存获益<sup>[9]</sup>。

Takikawa 等<sup>[10]</sup>新开发出一个在线连续血液透析滤过系统并应用于 ALF 患者，8 例患者中有 7 例(87.5%)在 10 d 内恢复意识，在统计学上高于历史对照组(47.1%)。这表示与现有的血浆净化治疗相比，新开发的系统在恢复 ALF 患者的意识方面有显著的疗效，并显示出极佳的治疗安全性。Li 等<sup>[11]</sup>发现在行肝移植术的 HBV-ACLF 患者中，接受 NBAL 治疗患者的肝移植术后 4 周和 12 周生存率明显高于未接受 NBAL 治疗患者(91.7% vs. 80.7%，87.2% vs. 73.7%， $P<0.05$ )，多变量回归分析显示，术前 NBAL 治疗是降低患者肝移植术后 4 周死亡率的独立保护因素。该研究表明术前 NBAL 治疗联合肝移植有效提高了 HBV-ACLF 患者肝移植术后的短期生存率，且 NBAL 安全有效地延长了肝脏捐献、术中失血和术后恢复的等待时间，未来还需要进行前瞻性大样本随机对照试验来进一步验证 NBAL 对肝衰竭患者肝移植术后的有益作用。NBAL 在肝衰竭患者的治疗中具有广泛的应用前景，目前还需要更多研究来明确不同 NBAL 模式对肝衰竭患者疗效、生存率的影响，以更好地指导临床工作。

生物型人工肝(bioartificial liver, BAL)是通过体外肝细胞来替代肝脏解毒、合成、代谢、生物转化功能的人工肝支持系统，混合型人工肝是将 NBAL 与 BAL 两者相结合的人工肝支持系统。BAL 和混合型人工肝尚未应用于临床，主要存在肝细胞来源和生物反应器方面的问题。近年来，体外肝细胞的主要来源包括人原代肝细胞、猪肝细胞、人肝癌细胞

系、永生化人肝细胞系和人多能干细胞。人原代肝细胞受限于器官来源,难以获得足够数量的细胞应用于BAL。猪肝细胞存在潜在的安全性问题,包括异种免疫排斥反应和动物源性病毒感染。人肝癌细胞系和永生化人肝细胞系的优势是能在体外无限增殖,但他们的功能严重受损,且有潜在的致癌风险,这限制了它们应用于临床<sup>[12]</sup>。人胚胎干细胞或诱导多能干细胞衍生的肝细胞样细胞在临床的应用受到完全分化细胞产量低、小规模培养、收获困难和免疫移植排斥的限制。为解决这些缺点,Xie等<sup>[13]</sup>利用藻酸盐微囊开发出一个新的三维分化系统,用于诱导人胚胎干细胞向肝细胞样细胞分化,且能保护细胞免受病毒感染,该系统培养出的肝细胞样细胞能代谢吡啶菁绿、有更好的氨清除能力,细胞成熟度和功能均优于二维培养。

BAL的临床应用还受限于缺乏适当的生物反应器。近年来,Weng等<sup>[14]</sup>使用纤维支架生物反应器对原代猪肝细胞进行高密度、三维培养,构建出BAL,将其应用于ALF猪模型中,能增强肝再生,减轻全身炎症反应和肝外器官(肾、脑)的损伤,从而延长生存期,可能是ALF患者潜在的治疗方法。开发新型生物反应器,需重点关注其细胞培养、保持细胞存活和功能的能力,以更好实现细胞与生物反应器之间的相容。BAL和混合型人工肝因有体外肝细胞的参与,不仅能清除有毒物质,还可提供合成、代谢和生物转化的肝脏功能,如能攻克肝细胞来源、生物反应器方面的难题,有望在未来取代NBAL,改善患者预后。

### 3 肝细胞移植(hepatocyte transplantation,HT)和干细胞移植

肝细胞/干细胞移植是将肝细胞/干细胞植入体内,以恢复或重建肝脏功能的治疗方式。HT的细胞来源通常是不适合移植的人体肝脏,肝细胞主要通过门静脉内、脾内或腹腔内注射的方式植入机体。目前,HT的临床安全性和短期疗效已得到广泛证实,然而还需解决诸如分离肝细胞的活力和/或功能降低、细胞移植不足和缺乏长期疗效等问题,以使HT能更广泛地应用于临床<sup>[15]</sup>。Shibuya等<sup>[15]</sup>分离小鼠肝细胞并通过悬滴法形成肝细胞球状体(hepatocyte spheroids,HSs),HSs显示出白蛋白、鸟氨酸氨甲酰基转移酶、葡萄糖-6-磷酸、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶、低密度脂蛋白受体、凝血因子和载脂蛋白E(apolipoprotein E,ApoE)的信使核糖核酸表达显著

高于二维培养的肝细胞。HSs( $3.6 \times 10^6$ 个细胞)或单个肝细胞( $3.6 \times 10^6$ 个细胞)通过门静脉移植到ApoE敲除小鼠的肝脏中,HSs移植后小鼠的血清ApoE浓度高于单个HT后小鼠,但差异无统计学意义。该研究表明HSs是一个潜在的单个肝细胞替代物,并可应用于HT,但还需更多的研究进一步明确HSs移植和单个HT之间的差异。

干细胞是一类具有自我复制、高度增殖、多向分化潜能的细胞,可通过静脉内、门静脉内、腹腔内注射等途径植入机体,在肝衰竭(尤其是ALF)中的应用是当前重要的研究领域。间充质干细胞(mesenchymal stem cells,MSCs)由于其资源丰富、免疫原性低、无伦理学限制等优势而被广泛用于研究,其通过分化成肝细胞样细胞、调节免疫细胞和分泌治疗因子以发挥有效治疗ALF的作用,但MSCs在ALF中的应用还需要进一步研究和优化<sup>[16]</sup>。肝细胞核因子4 $\alpha$ (hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ ,HNF4 $\alpha$ )是核转录因子家族的一员,对于维持肝细胞特性和恢复肝功能至关重要<sup>[17]</sup>。人脐带间充质干细胞(human umbilical cord MSCs,hUMSCs)易于获取,具有高度增殖、分化潜能,被认为是优良的遗传载体。Yu等<sup>[17]</sup>成功构建了过表达HNF4 $\alpha$ 的hUMSCs(hUMSCs with overexpression of HNF4 $\alpha$ ,HNF4 $\alpha$ -hUMSCs)和无过表达HNF4 $\alpha$ 的hUMSCs(hUMSCs without overexpression of HNF4 $\alpha$ ,CON-hUMSCs),用HNF4 $\alpha$ -hUMSCs处理的ALF小鼠中丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素1 $\beta$ 的血清浓度显著低于用CON-hUMSCs处理者,且HNF4 $\alpha$ -hUMSCs疗法较CON-hUMSCs疗法能显著减少ALF小鼠肝组织的坏死面积。总之,HNF4 $\alpha$ -hUMSCs对ALF的疗效明显优于CON-hUMSCs,为ALF的治疗提供了新思路。干细胞移植不受肝脏资源稀缺的影响,细胞来源广泛,在肝衰竭的治疗中具有良好的应用前景。

此外,还有研究将肝细胞和干细胞进行联合移植。Yamana等<sup>[18]</sup>将肝细胞和脂肪干细胞联合移植到同系先天性无白蛋白大鼠的肾包膜下或门静脉内,结果显示这两个移植部位的联合移植组中血清白蛋白水平平均显著高于单一HT组( $P < 0.001$ ),在肾包膜下模型中还发现肝细胞和脂肪干细胞的临近是发挥这种作用必需的条件。该研究表明肝细胞和脂肪干细胞联合移植可改善移植肝细胞的植入,这种效应可能是基于脂肪干细胞分泌的关键因子,如

肝细胞生长因子,血管内皮生长因子和白细胞介素6。肝细胞和干细胞联合移植可能比单一细胞移植对肝衰竭的治疗更有效,未来需要更多研究以进一步明确。

## 4 其他治疗方法

### 4.1 病因治疗

4.1.1 HBV 对于HBV相关肝衰竭患者,应予以核苷(酸)类似物抗病毒治疗,能显著抑制病毒复制、具有高耐药基因屏障的恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)和富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)被推荐为抗HBV的一线治疗药物<sup>[19]</sup>。目前,ETV、TDF和TAF三者HBV-ACLF患者中的疗效比较尚存在争议。彭文婷等<sup>[20]</sup>研究发现TAF与ETV在改善HBV-ACLF患者肝功能和降低病毒载量方面疗效一致,但TAF对肾功能的保护更具优势,且可降低肝衰竭前期患者的肝移植率、病死率。Hossain等<sup>[21]</sup>一项前瞻性研究发现接受TDF治疗的HBV-ACLF患者3个月生存率显著高于接受ETV治疗的患者,提示TDF治疗HBV-ACLF的近期疗效优于ETV。然而,Li等<sup>[19]</sup>前瞻性研究发现接受TAF、TDF和ETV治疗的HBV-ACLF第4周时在病毒学和生化应答方面显示出相似的有效性,且非肝移植患者的48周生存率也相似,表明三者治疗HBV-ACLF的近期疗效、远期疗效和安全性均无明显差异。因此,ETV、TDF和TAF在HBV相关肝衰竭中的疗效和安全性是否存在差异还需更多的大型多中心前瞻性研究来进行评估,以更好地选择抗病毒药物。

4.1.2 药物 怀疑因药物导致的肝衰竭,需追溯近半年内服用的任何处方药、非处方药、中草药、毒品等药物的相关信息,并立即停用所有可疑药物。在对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)相关ALF的治疗中,N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)通过补充谷胱甘肽储存、增加氧输送和消耗、减少炎症细胞因子的产生而延缓肝损伤,已被证明是安全有效的。因APAP相关ALF表现为超急性肝损伤模式,并可能在72h内迅速进展至死亡,故在确诊或疑似APAP相关ALF患者中应立即予以NAC,美国肝病研究协会认为即使在摄入APAP后48h或更长时间给药亦有效<sup>[22]</sup>。然而,NAC在非APAP相关ALF治疗中的生存获益仍存在争议,因NAC有极佳的安全性,可以考虑在非APAP相关

ALF患者中使用NAC<sup>[22]</sup>,但还需更多研究来明确其是否能改善生存率。

4.1.3 酒精 当酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)处理不当,病情进一步进展,可能会导致ACLF。AH的首要治疗方法是戒酒,不管病情严重程度如何,都应辅助患者完全戒酒。重症AH患者除了戒酒外,其一线治疗药物为糖皮质激素(glucocorticoids, GCs),首选泼尼松龙,且应注意以下几点:①患者食欲可,肾功能良好,无激素使用禁忌症;②选择冲击疗法(Maddrey判别函数 $\geq 32$ 分,起始剂量 $\geq 80$  mg/d泼尼松龙);③及时进行疗效评估;④预防激素不良反应<sup>[23]</sup>。此外,抗氧化治疗在AH的治疗中具有理论意义。NAC能限制氧化应激,被用于重症AH的研究,虽然NAC较标准药物并没有明显改善重症AH患者生存率,但法国一项多中心研究发现NAC联合泼尼松龙能显著降低患者病死率和感染、HRS的发病率<sup>[24]</sup>。因此,抗氧化的NAC与GCs联合使用可能是治疗AH的良好方案。

4.1.4 自身免疫性肝病 自身免疫性肝病是指由自身免疫系统的异常激活所致的一类肝脏疾病,主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)<sup>[25]</sup>。在急性或慢性AIH中,可使用GCs单药或GCs联合硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)治疗,如果诱导缓解完成,GCs应逐渐减少至有效的最低剂量或停药,继续AZA联合低剂量GCs或AZA单药维持治疗。对于急性重度AIH,由于AZA有潜在的肝毒性,应选择大剂量GCs单药治疗<sup>[26]</sup>。PBC的一线治疗药物为熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA),其不仅能改善患者的生化指标,还能延缓组织学进展、提高非肝移植生存率<sup>[25]</sup>。在UDCA不完全应答患者中,奥贝胆酸显示出约50%的治疗应答,此外,在UDCA的基础上加用苯扎贝特可显著延缓PBC的自然病程,改善非肝移植生存率<sup>[26]</sup>。目前尚无药物治疗可以延缓PSC的病情进展,且高剂量的UDCA有增加PSC患者不良结局的风险<sup>[26-27]</sup>。

4.2 一般支持治疗 肝衰竭患者病情严重,应加强监护,动态评估,予以支持治疗。患者因肝功能严重受损,常易引起凝血功能障碍、低蛋白血症、电解质紊乱等,需根据具体病情予以不同类型的护肝药物,以减轻肝组织损害,促进肝细胞修复及再生。此外,

输注冰冻血浆、冷沉淀以改善凝血功能,纠正低蛋白血症和维持水电解质平衡也是重要的治疗措施。营养不良的问题在肝衰竭患者中较常见,高达80%的重度肝衰竭患者会发生营养不良,其与患者生活质量下降、病死率增加相关<sup>[28]</sup>。因此,对于营养不良的肝衰竭患者需进行营养支持,推荐热量摄入至少为 $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,蛋白质或氨基酸摄入量维持在 $1.2 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,还应预防低血糖发生,并补充维生素、微量元素锌。此外,为保证营养消耗与供应平衡,可在夜间进食碳水化合物或支链氨基酸以缩短禁食时长<sup>[29]</sup>。

### 4.3 并发症的治疗

**4.3.1 HE** HE在ACLF患者中是常见的,且与全身炎症、多器官功能衰竭、肝功能差和高病死率独立相关<sup>[30]</sup>。对于隐性HE患者可考虑使用乳果糖治疗,这能改善认知和生活质量评分,且需在6个月内监测患者是否会发生显性HE。乳果糖和乳糖醇被推荐作为治疗显性HE的一线药物,也能预防显性HE复发<sup>[31]</sup>。Fu等<sup>[32]</sup>一项纳入了7项随机对照试验数据的荟萃分析显示,与单用乳果糖相比,乳果糖联合利福昔明治疗HE患者可增加有效率,并降低死亡风险。L-鸟氨酸-L-门冬氨酸不仅能降低血清氨,还可使显性HE患者更快恢复并缩短住院时间。由于锌是氮代谢的辅助因子,锌制剂可能有益于HE合并缺锌的患者,但不应作为单药治疗<sup>[31]</sup>。此外,补充支链氨基酸能降低脑血氨水平,并改善HE患者的精神状态及预后<sup>[29]</sup>。聚乙二醇3350有快速导泻的作用,Ahmed等<sup>[33]</sup>研究发现,该药可使HE早期持续消退,并改善28d生存率,对ACLF并发急性HE的患者安全且合适。

**4.3.2 感染** 感染以自发性细菌性腹膜炎、尿路感染和肺部感染较常见,病原体以细菌为主,真菌很少见。细菌感染(bacterial infections, BIs)作为ACLF的诱因和常见并发症,会使ACLF患者的临床病程恶化,导致不良预后。Liu等<sup>[34]</sup>通过对HBV-ACLF患者进行回顾性研究,发现BIs的发生率与ACLF分级( $P=0.003$ )和临床病程( $P=0.003$ )呈正相关,存在BIs患者的90d无移植生存率低于无BIs患者( $P<0.001$ )。与未预防性使用抗生素的患者相比,预防性使用抗生素的患者BIs发生率更低,无移植生存率更高( $P=0.046$ )。第三代头孢菌素与其他抗生素之间的疗效差异无统计学意义( $P=0.108$ ),因此被确认可用作预防性抗生素。Igna等<sup>[35]</sup>研究发现,可溶性白细胞分化抗原14亚型 $\geq$

$2300 \text{ ng/L}$ 和降钙素原 $\geq 0.9 \mu\text{g/L}$ 可作为早期诊断肝硬化合并ACLF患者感染发生的无创工具,以降低住院期间的病死率。评估所有入院的肝硬化合并ACLF患者感染发生情况及早期抗感染是治疗成功和逆转ACLF的关键。

**4.3.3 出血** 门静脉高压性出血者,治疗首选生长抑素类似物或特利加压素以降低门静脉压力,加用质子泵抑制剂抑制胃酸分泌。对食管胃底静脉曲张出血者,治疗方法除药物外,还包括三腔管压迫、内镜下止血、经颈静脉肝内门体分流术。Trebecka等<sup>[36]</sup>研究发现,ACLF是急性静脉曲张出血患者再出血和死亡的独立预测因素,预先(早期)行经颈静脉肝内门体分流术可以提高ACLF伴急性静脉曲张出血患者的生存率。

**4.3.4 HRS-急性肾损伤(HRS-acute kidney injury, HRS-AKI)** HRS-AKI常见于ACLF,血管收缩剂(尤其是特利加压素)和白蛋白是HRS-AKI的推荐治疗药物。Kulkarni等<sup>[37]</sup>前瞻性入组了116例接受特利加压素治疗的ACLF并发HRS-AKI患者,65%的患者对特利加压素有反应,整个队列患者的90d无移植生存率为57.8%(67/116)。21%的患者出现特利加压素相关的不良反应,这些患者的90d无移植生存率仅为1/3。该研究发现存在特利加压素相关不良事件的ACLF患者预后不良,特利加压素无应答可预测ACLF并发HRS-AKI患者的病死率。Wong等<sup>[38]</sup>一项双盲安慰剂对照试验将ACLF并发HRS-AKI患者随机分配至特利加压素组或安慰剂组(2组均含白蛋白),通过CLIF-C ACLF评分系统进行ACLF分级,发现特利加压素组ACLF 1~2级患者呼吸衰竭(respiratory failure, RF)的发生率为9.4%,ACLF 3级患者RF的发生率为30%( $P<0.001$ )。在安慰剂组中没有观察到这种差异。在ACLF 3级患者中,特利加压素组与安慰剂组的RF发生率差异有统计学意义( $P=0.01$ )。特利加压素组和安慰剂组ACLF 1~2级患者的90d生存率相似(分别为55.5%和56.6%),但ACLF 3级患者的90d生存率较低(27.55% vs. 50.0%,  $P=0.122$ ),主要与RF相关。因此,ACLF 3级并发HRS-AKI患者应慎用特利加压素。

**4.4 肠道微生态治疗** 肝脏和肠道的生理和解剖关系密切,大多数肝损伤会破坏肠道屏障和肠-肝轴的稳态,肠道屏障的破坏反过来又会使微生物及其代谢产物进入肝门静脉循环,加重肝损伤,最终引

起内毒素血症和全身炎症。肠道菌群失调的程度与肝损害的严重程度有关。益生菌可以抑制病原菌生长,减少细菌移位,增加微生物多样性,并改善肝功能和宿主的免疫及代谢功能。近年来,很多研究将益生菌应用于 ALF,发现青春双歧杆菌 CGMCC 15058、瑞士乳杆菌 R0052、罗伊氏乳杆菌 DSM 17938、长双歧杆菌 R0175 均能在 ALF 大鼠模型中起到减轻肝损伤的作用,都是具有治疗 ALF 前景的益生菌<sup>[39]</sup>。Zhuge 等<sup>[40]</sup>认为直接口服益生菌具有一定缺陷,比如胃肠道中的消化液、酶和胆盐会使益生菌的活力降低,因此他们使用藻酸盐-果胶微凝胶来封装唾液乳杆菌 LI01。结果发现,微凝胶封装的 LI01 通过减轻炎症反应、保护肠道屏障功能以有效减轻肝损伤,并显著提高 ALF 大鼠的生存率。此外,与游离 LI01 相比,微凝胶封装的 LI01 能免受胃肠道恶劣环境的影响,并在抗炎细胞因子的上调和黏液保护方面表现更优。目前益生菌种类很多,疗效各异,仍存在一些局限性,未能应用于临床中 ALF 的治疗,随科学研究的不断发展,未来可能是 ALF 治疗的新方法。

**4.5 免疫调节治疗** 系统性免疫反应的激活和系统性炎症被广泛认为是肝衰竭发病的关键,这使得免疫调节药物的应用具有一定的理论基础<sup>[41]</sup>。GCs 能迅速抑制过度的免疫和炎症反应,被应用于肝衰竭治疗已有多年,其可行性仍未达成一致。Jia 等<sup>[42]</sup>一项前瞻性多中心试验表明,对于 HBV-ACLF 患者,在标准治疗基础上加用甲泼尼龙 [ $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (第 1~3 天)、 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (第 4~5 天)和  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (第 6~7 天)] 静脉滴注 7 d 的方案可提高患者 6 个月生存率,且 HBV 脱氧核糖核酸的复制水平未见明显差异。GCs 理论上能在 ACLF 的早期阶段控制过度的系统性炎症,在晚期阶段加重免疫瘫痪,虽有研究发现 GCs 未改善 HBV-ACLF 患者生存率,但总的来说,在核苷(酸)类似物作为 HBV-ACLF 的基础治疗上,加用低剂量、短期 GCs 对早期 HBV-ACLF 患者是安全有效的<sup>[41]</sup>。胸腺肽  $\alpha 1$  是一种免疫调节多肽,能发挥免疫增强作用,并降低感染发生的风险,大多研究表明将其应用于肝衰竭患者的治疗可改善预后。Chen 等<sup>[43]</sup>一项随机对照临床试验显示,对于 HBV-ACLF 患者,在标准药物治疗基础上加用胸腺肽  $\alpha 1$ ,能显著提高 90 d 无肝移植生存率,且 HE 和感染的发生率明显降低,提示胸腺肽  $\alpha 1$  治疗 HBV-ACLF 患者是安全而有效的。粒细胞集落

刺激因子也具有免疫调节作用,但相关研究对其应用于 ACLF 的生存获益方面存在争议。Tong 等<sup>[44]</sup>一项大型随机对照试验表明粒细胞集落刺激因子治疗为 HBV-ACLF 患者提供了生存获益,且能促进单核细胞的抗炎/促修复表型(M2 样)转变,可能有助于 ACLF 的恢复。然而,Engelmann 等<sup>[45]</sup>一项多中心对照试验显示,粒细胞集落刺激因子对 ACLF 患者没有重要的有益影响,不应作为 ACLF 的标准治疗。这两项临床试验的结论完全相反,粒细胞集落刺激因子在 ACLF 中的治疗作用尚未明确,仍需进一步研究。

## 5 结 语

肝衰竭患者病情危重,病死率极高,及时进行综合治疗有利于改善患者预后。目前,对于肝衰竭患者最有效的治疗方法仍为肝移植,但其应用因供肝资源匮乏等因素受到一定的限制。近年来,人工肝、肝细胞移植和干细胞移植等新型治疗方式已成为当前研究的热点,如能解决应用安全性、生物工程技术、医学伦理等方面的问题,有望未来在临床中实现广泛应用,以提高患者生存率,改善生存质量。

## [参考文献]

- [1] Li X, Zhang L, Pu C, et al. Liver transplantation in Acute-on-Chronic liver failure: Timing of transplantation and selection of patient population[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1030336.
- [2] Ling S, Jiang G, Que Q, et al. Liver transplantation in patients with liver failure: Twenty years of experience from China[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 2110-2116.
- [3] Zhang S, Suen SC, Gong CL, et al. Early transplantation maximizes survival in severe acute-on-chronic liver failure: Results of a Markov decision process model[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(6): 100367.
- [4] Zhang X, Ying Y, Zhou P, et al. A stepwise evaluation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure to optimize the indication for urgent liver transplantation[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1): 284-295.
- [5] Wackenthaler A, Molière S, Artzner T, et al. Pre-operative CT scan helps predict outcome after liver transplantation for acute-on-chronic grade 3 liver failure[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(1): 12-21.
- [6] Picard B, Sigaut S, Roux O, et al. Evaluation of transcranial Doppler use in patients with acute liver failure listed for emergency liver transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2023, 37(6): e14975.
- [7] Maiwall R, Bajpai M, Choudhury AK, et al. Therapeutic plasma-exchange improves systemic inflammation and

- survival in acute-on-chronic liver failure: A propensity-score matched study from AARC [J]. *Liver Int*, 2021, 41(5): 1083–1096.
- [8] Chen YY, Li H, Xu BY, et al. Plasma exchange-based non-bioartificial liver support system improves the short-term outcomes of patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure: a multicenter prospective cohort study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 779744.
- [9] Zhang J, Luo H, Han Y, et al. Sequential versus mono double plasma molecular adsorption system in acute-on-chronic liver failures: A propensity-score matched study [J]. *Int J Artif Organs*, 2022, 45(1): 5–13.
- [10] Takikawa Y, Kakisaka K, Suzuki Y, et al. Multicenter study on the consciousness-regaining effect of a newly developed artificial liver support system in acute liver failure: An on-line continuous hemodiafiltration system [J]. *Hepatol Res*, 2021, 51(2): 216–226.
- [11] Li P, Liang X, Xu S, et al. A non-bioartificial liver support system combined with transplantation in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2975.
- [12] Liu J, Yuan Z, Wang Q. Pluripotent stem cell-derived strategies to treat acute liver failure: current status and future directions [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(4): 692–699.
- [13] Xie X, Zhou X, Liu T, et al. Direct differentiation of human embryonic stem cells to 3D functional hepatocyte-like cells in alginate microencapsulation sphere [J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3134.
- [14] Weng J, Han X, Zeng F, et al. Fiber scaffold bioartificial liver therapy relieves acute liver failure and extrahepatic organ injury in pigs [J]. *Theranostics*, 2021, 11(16): 7620–7639.
- [15] Shibuya K, Watanabe M, Goto R, et al. The efficacy of the hepatocyte spheroids for hepatocyte transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 9636897211000014.
- [16] Wang YH, Chen EQ. Mesenchymal stem cell therapy in acute liver failure [J]. *Gut Liver*, 2023, 17(5): 674–683.
- [17] Yu Y, Zhang Q, Wu N, et al. HNF4 $\alpha$  overexpression enhances the therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem/stromal cells in mice with acute liver failure [J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(24): 3176–3190.
- [18] Yamana H, Inagaki A, Imura T, et al. Cotransplantation with adipose tissue-derived stem cells improves engraftment of transplanted hepatocytes [J]. *Transplantation*, 2022, 106(10): 1963–1973.
- [19] Li J, Hu C, Chen Y, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 567.
- [20] 彭文婷, 顾慧敏, 蒋川, 等. 富马酸丙酚替诺福韦与恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的效果对比 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2022, 47(2): 194–201.
- [21] Hossain SMS, Mahtab MA, Das DC, et al. Comparative role of tenofovir versus entecavir for treating patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure [J]. *J Family Med Prim Care*, 2021, 10(7): 2642–2645.
- [22] Chayanupatkul M, Schiano TD. Acute liver failure secondary to drug-induced liver injury [J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24(1): 75–87.
- [23] 刘露露, 佟静, 王炳元. 酒精性肝炎临床治疗进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(6): 672–675.
- [24] Ballester MP, Sittner R, Jalan R. Alcohol and acute-on-chronic liver failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(5): 1360–1370.
- [25] 骆巧, 李刚. 自身免疫性肝病药物治疗研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(10): 1318–1321.
- [26] Heo NY, Kim H. Epidemiology and updated management for autoimmune liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(1): 194–196.
- [27] Abbas N, Quraishi MN, Trivedi P. Emerging drugs for the treatment of primary sclerosing cholangitis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 62: 23–35.
- [28] Llibre-Nieto G, Lira A, Vergara M, et al. Micronutrient deficiencies in patients with decompensated liver cirrhosis [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1249.
- [29] 郭金, 石春霞, 邓威, 等. 肝衰竭营养代谢特点及营养支持的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(3): 703–707.
- [30] Verma N, Dhiman RK, Choudhury A, et al. Dynamic assessments of hepatic encephalopathy and ammonia levels predict mortality in acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(4): 970–982.
- [31] Badal BD, Bajaj JS. Hepatic encephalopathy: diagnostic tools and management strategies [J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(3): 517–531.
- [32] Fu J, Gao Y, Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0267647.
- [33] Ahmed S, Premkumar M, Dhiman RK, et al. Combined PEG3350 plus lactulose results in early resolution of hepatic encephalopathy and improved 28-day survival in acute-on-chronic liver failure [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56(1): e11–e19.
- [34] Liu XQ, Zhang XY, Ying Y, et al. The role of prophylactic antibiotics in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients at risk of bacterial infection: a retrospective study [J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10(1): 44.
- [35] Igna R, Gîrleanu I, Cojocariu C, et al. The role of presepsin and procalcitonin in early diagnosis of bacterial infections in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(18): 5410.
- [36] Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1082–1091.
- [37] Kulkarni AV, Ravikumar ST, Tevetia H, et al. Safety and efficacy of terlipressin in acute-on-chronic liver failure with

- hepatorenal syndrome-acute kidney injury (HRS-AKI): a prospective cohort study[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):5503.
- [38] Wong F, Pappas SC, Reddy KR, et al. Terlipressin use and respiratory failure in patients with hepatorenal syndrome type 1 and severe acute-on-chronic liver failure [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2022,56(8):1284—1293.
- [39] Xue C, Chu Q, Li L. Research progress on the role of probiotics in acute liver failure[J]. *J Transl Int Med*,2022,10(2):83—85.
- [40] Zhuge A, Li B, Yuan Y, et al. Lactobacillus salivarius LI01 encapsulated in alginate-pectin microgels ameliorates D-galactosamine-induced acute liver injury in rats [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*,2020,104(17):7437—7455.
- [41] Ye C, Li W, Li L, et al. Glucocorticoid treatment strategies in liver failure[J]. *Front Immunol*,2022,13:846091.
- [42] Jia L, Xue R, Zhu Y, et al. The efficacy and safety of methylprednisolone in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective multi-center clinical trial [J]. *BMC Med*,2020,18(1):383.
- [43] Chen JF, Chen SR, Lei ZY, et al. Safety and efficacy of thymosin  $\alpha 1$  in the treatment of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled trial [J]. *Hepatol Int*,2022,16(4):775—788.
- [44] Tong J, Wang H, Xu X, et al. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates the recovery of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure by promoting M2-like transition of monocytes[J]. *Front Immunol*,2022,13:885829.
- [45] Engelmann C, Herber A, Franke A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) to treat acute-on-chronic liver failure: A multicenter randomized trial (GRAFT study)[J]. *J Hepatol*,2021,75(6):1346—1354.

(本文编辑:刘斯静)