

《2019年亚太肝病学会共识建议:慢加急性肝衰竭管理更新》摘译

陈婧,苏海滨,胡瑾华

(解放军总医院第五医学中心 肝衰竭诊疗与研究中心,北京 100039)

关键词:慢加急性肝功能衰竭;肝硬化;诊疗准则(主题)

中图分类号:R575.3

文献标志码:B

文章编号:1001-5256(2019)09-1933-04

An excerpt of acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2019 update

CHEN Jing, SU Haibin, HU Jinhua. (Liver Failure Treatment and Research Center, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China)

Key words:acute-on-chronic liver failure; liver cirrhosis; practice guidelines as topic

在过去近5年,亚太肝病学会慢加急性肝衰竭(ACLF)研究联盟(AARC)数据库新增ACLF病例超过3300例,依据该数据库资料分析,AARC于2019年对《慢加急性肝衰竭共识》(以下简称“共识”)进行了更新。新的《共识》强调了ACLF不同于肝硬化急性失代偿(acute decompensation,AD);ACLF慢性肝病具有可逆性;AARC评分可指导ACLF治疗策略。新增内容包括药物诱导ACLF、自身免疫性肝炎诱导ACLF、急性肝静脉血栓形成/肝静脉流出道阻塞-ACLF;门静脉和全身血流动力学改变及其与ACLF的相关性;ACLF急性门静脉高压和急性静脉曲张破裂出血的疾病进展。本《共识》首次提出儿童ACLF的管理。采用GRADE推荐系统,按证据质量从高到低分为3级(A、B、C),推荐强度从高到低分为1、2级。本文对该共识推荐意见摘译整理如下,供临床医生参考。

1 ACLF定义

ACLF是一种慢性肝病基础上(不论既往是否诊断慢性肝炎/肝硬化)出现的急性肝损伤症候群,表现为4周内出现黄疸(血清胆红素 $\geq 5 \text{ mg/dl}$)、凝血异常[国际标准化比值(INR) ≥ 1.5 或PTA $<40\%$]、伴随腹水和(或)肝性脑病(HE)患者,具有28 d高病死率(A1)。

自1995年ACLF概念被提出,其定义几经更改,世界各地的专家对此具有不同理解,尤其是东西方存在较大差异。争论的焦点集中在:肝外器官衰竭例如肾或循环衰竭是否应包括在

ACLF定义中;肝硬化失代偿期基础上发生的急性损伤属于ACLF还是AD;脓毒症本身是否会导致肝衰竭,还是肝衰竭的结果等。

迄今为止,AARC数据库已纳入15个国家43个中心5228例ACLF患者,总体4周病死率为39.9%。因此认为将急性损伤时间定义为4周是比较合适的。肝性损伤[黄疸、凝血异常、HE和(或)腹水]是必不可少的,而肝外损伤(肾脏、呼吸、循环衰竭)往往继发于主要器官即肝损伤,是一个较晚的事件。将肝外器官功能衰竭包括在ACLF定义中,可能导致错过ACLF潜在“黄金”治疗窗(A1),因此ACLF定义中不应包括肝脏以外的器官衰竭。“病死率”通常不应出现在任何疾病的定义中(C2)。然而,由于早前(2014年共识)的定义已包括病死率,因此延续此前定义。

ACLF患者28 d和90 d病死率较高(A1)。但90 d存活的ACLF患者近70%出现逆转(C2)。90 d病情好转的ACLF患者2/3在1年内持续恢复(C2)。凝血功能好转先于黄疸下降(C2)。AARC肝衰竭评分(表1)包括TBil、INR、HE分级、血乳酸和血肌酐,可预测疾病严重程度和预后(A1)。ACLF患者基线AARC分级可预测疾病可逆性(C2)。根据AARC评分对肝衰竭进行分级[I级(5~7分)、II级(8~10分)、III级(11~15分)],可有效预测和指导治疗(B1)。高血小板、低白细胞和无HE也是疾病逆转的独立预测因素(C2)。瞬时弹性成像有助于确定ACLF患者在基线和随访时的恢复概率(C2)。

表1 AARC评分

分数	TBil(mg/dl)	HE分级	INR	血乳酸(mmol/L)	血肌酐(mg/dl)
1	<15	0	<1.8	<1.5	<0.7
2	15~25	I~II	1.8~2.5	1.5~2.5	0.7~1.5
3	>25	III~IV	>2.5	>2.50	>1.5

注:最低5分,最高15分

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.009

收稿日期:2019-08-01;修回日期:2019-08-01。

作者简介:陈婧(1981-),女,主治医师,博士在读,主要从事肝衰竭诊疗及机制研究。

通信作者:胡瑾华,电子信箱:13910020608@163.com。

[本文首次发表于 Hepatol Int, 2019, 13(4): 353-390]

2 ACLF 急性事件

在嗜肝病毒感染患者中,HBV再激活和肝炎病毒重叠感染是急性损伤诱发ACLF的主要原因(A1)。嗜肝性非病毒感染包括细菌、寄生虫和真菌感染(C2)。对于有确切急性肝损伤诱因的ACLF患者,细菌感染并不被认为是ACLF诱因(B2)。如果细菌感染直接诱发肝衰竭,并且达到ACLF诊断标准,细菌感染应被认为是ACLF诱因。但目前数据不足以证明感染本身会导致黄疸及肝衰竭(C2)。

药物诱导ACLF与药物性肝损伤不同(A1)。发展至药物诱导ACLF的患者可能出现肝功能失代偿甚至死亡等严重后果(B1)。作为急性打击因素的药物包括抗结核药物、补品和替代药物、抗逆转录病毒药物以及甲氨蝶呤(B1)。阿奇霉素、唑类抗真菌药物和抗生素在肝硬化中的应用风险还需要更多证据(B2)。肝损伤风险与抗结核治疗方案中肝毒性药物数量成正比(C2)。

自身免疫性肝炎诱导ACLF患者常表现为血清自身抗体阴性或IgG水平正常(B2)。在没有组织学检查的情况下血清阴性自身免疫性肝炎病例可能被忽略(B1)。

代偿性肝硬化(Child-Pugh A级)患者急性静脉曲张破裂出血导致ACLF概率低于5%(B2),但在Child-Pugh B级患者中需进一步研究(C2)。代偿性肝硬化发生急性静脉曲张破裂出血后90d内出现ACLF的患者,病死率升高(B2)。

肝硬化或Budd-Chiari综合征的患者并发急性肝静脉血栓形成可诱发ACLF(C2)。伴急性肝静脉血栓形成或Budd-Chiari综合征的ACLF患者,应与无ACLF的急性肝静脉血栓形成或Budd-Chiari综合征患者同样进行血栓形成倾向评估(C2)。尚无证据显示非肝硬化门静脉纤维化或肝外门静脉阻塞可导致ACLF(C2)。目前缺乏伴有急性肝静脉血栓形成或Budd-Chiari综合征的ACLF患者的自然病史及预后相关数据,也无肝脏血管性病变伴发ACLF的治疗建议(C2)。

3 ACLF的慢性肝脏疾病

伴或不伴肝硬化的慢性肝脏疾病均属于慢性基础肝病范畴(A1)。常见的慢性基础肝病包括HBV、HCV、酒精、非酒精性脂肪性肝病相关的慢性肝炎或肝硬化(A1)。既往已有失代偿表现(黄疸、HE、腹水)患者应被排除(C1)。慢性基础肝病和肝硬化的诊断要依靠病史、体格检查、实验室检查、内镜或影像学检查(A1)。

超重/肥胖和血脂异常可加重ACLF患者病情(B1)。超重/肥胖增加ACLF患者短期(30d)病死率(B1)。非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎相关肝硬化患者发生ACLF及其自然史需进一步比较(C2)。

酒精正在成为亚洲地区急性肝损伤和慢性基础肝病最常见的病因(B2)。药物性肝损伤和自身免疫性病因呈上升趋势(B2)。HBV再激活致ACLF和急性HAV/HEV重叠感染致ACLF在一些区域呈下降趋势,而酒精、中药、药物和补充剂致ACLF呈上升趋势(A1)。急性损伤因素和慢性损伤原因不明的病例,在东方仅占ACLF的5%~15%,而在西方,这一比例约为40%(A1)。

4 ACLF与AD区别

ACLF和AD部分患者极其相似,常常被混淆。通过对AARC数据分析,专家对二者的鉴别进行了总结(表2)。ACLF作为一种肝损伤的独特临床症候群,损伤部位主要为肝脏,患者在4周内迅速出现肝衰竭,病情进展迅速,28d、90d病死率高。但90d存活的患者可能出现病情逆转,肝功能储备恢复、肝纤维化和门静脉高压消退,其长期存活、疾病可逆和恢复已有明确报道(A2)。

AD是在肝硬化基础上发生的急性失代偿事件(腹水、HE、黄疸、急性静脉曲张破裂出血或细菌感染)(B1)。一般在3个月内发生(A2)。总体黄疸水平低于ACLF。腹水/HE/急性静脉曲张破裂出血等失代偿表现先于黄疸发生(B1)。28d、90d病死率低于ACLF,但很少出现疾病完全逆转。

表2 ACLF与AD区别

参数	ACLF	AD
表现	明显肝损伤表现 首先出现	有或没有肝损伤表现 先出现或后出现
有明确诱因	达95%	达70%
损伤到发病时间	4周内	12周内
肝硬化基础	有或无	有
既往失代偿	无	有或无
1个月、3个月病死率	33%~51%	23%~29%
病情逆转	约半数	不常见

5 肝活组织检查在ACLF诊治中的作用

经颈静脉肝活组织检查有助于明确急性损伤的原因(B1),慢性基础肝病诊断、分期及病因(A2),评估肝脏纤维化程度,有助于区分ACLF与失代偿性肝硬化,对ACLF患者的预后判断有一定帮助(B1)。ACLF患者肝活组织检查应进行个体化选择,尤其是酒精性肝炎、严重自身免疫性肝炎和肝豆状核变性(Wilson病)急性恶化者(A2)。肝活组织检查某些组织学参数是ACLF预后的预测因子,例如肝内胆汁淤积、嗜酸性变和肝组织坏死(B1)。肝活组织检查评估标准的统一对于慢性肝脏疾病和急性损伤的诊断及治疗至关重要(C2)。评估肝脏硬度的非侵袭性方法和生物标志物有助于鉴别晚期纤维化患者。在ACLF患者中这些方法的效能还需要进一步研究验证(C2)。

6 ACLF合并脓毒症

炎症以及天然免疫、适应性免疫失衡在ACLF疾病发生发展中起重要作用(B1)。全身炎症反应综合征和脓毒症早期在肝硬化患者中很难界定(A2)。在转诊ACLF患者中,约1/3转院时存在细菌感染,入院后第1周继续增加(B2)。在发生感染人群中,器官功能障碍和衰竭发生率明显较高,且伴有较高短期病死率(B2)。最常见感染包括自发性细菌性腹膜炎(SBP)、肺炎、尿路感染和菌血症(A1)。二次感染(二次打击)与ACLF患者预后不良相关(B1)。应密切监测ACLF患者是否存在感染,以便早期诊断治疗。推荐定期对血液和体液常规检查(A1)。急性时相反应蛋白,如C反应蛋白和降钙素原,是可靠的感染相关生物标志物,推荐用于筛查细菌感染(B1)。疑似或确诊细菌感染,应立即开始单独或联合广谱抗菌药物治疗,根

据药敏结果进行调整(A1)。经验抗生素治疗应根据环境、当地细菌耐药资料、感染严重程度和类型而定。为优化经验性抗生素治疗,鉴别社区获得性感染、卫生保健相关感染和院内感染非常重要(A2)。

侵袭性真菌感染在ACLF患者中并不少见。根据真菌学和临床证据,可分为确诊、疑诊或可能诊断(B2)。生物标志物如半乳甘露聚糖或B-D葡聚糖可用于辅助诊断(B1)。侵袭性肺曲菌病越来越被认识是ACLF患者伴发疾病和死亡的原因之一。伏立康唑血浆浓度监测可确保ACLF合并侵袭性曲霉菌感染中药物应用的安全性和有效性(C2)。棘白菌素可用于特定患者侵袭性真菌感染预防(B2)。在ACLF患者中,棘白菌素后氟康唑序贯治疗的预防作用需要进一步评估(C1)。ACLF中真菌感染预后不良,预测因子包括糖尿病、急性肾损伤(AKI)、入住ICU、院外细菌感染、长期使用抗生素(入院前5 d)和近期住院史(B2)。

快速SOFA评分和Sepsis-3标准在评估ACLF患者感染严重程度方面的价值尚不清楚。建议在SBP患者中使用白蛋白,以预防1型肝肾综合征(HRS)的发生并降低病死率(A2)。对于其他感染,白蛋白的预防和治疗作用尚不明确(B2)。抗感染治疗有效的患者,病死率显著降低(B2)。

7 ACLF器官功能障碍和器官功能衰竭

7.1 ACLF合并AKI AKIN标准(定义为血肌酐在48 h内绝对值增加0.3 mg/dl,或升高超过基线1.5倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在7 d之内)应被用于ACLF合并AKI诊断和预后判定(A1)。ICU中ACLF患者AKI分期及病程应纳入尿量(C2)。在没有基线血肌酐数据时,应根据血肌酐临界值来诊断AKI,大于1.1 mg/dl提示肾功能障碍,大于1.5 mg/dl提示肾衰竭(B1)。ACLF患者应根据PIRO评分(易感性、感染/炎症、治疗反应、器官功能衰竭)进行分层,识别AKI高风险患者(B1)。

与失代偿性肝硬化相比,AKI在ACLF患者中更为常见且进展迅速,与预后不良显著相关(B1)。AKI病程是临床结局重要决定因素(A1)。新发AKI或AKI持续存在都与ACLF患者高短期病死率密切相关(B1)。血肌酐浓度1.1~1.5 mg/dl或AKIN I级同样与ACLF患者高病死率密切相关(B2)。

应尽最大努力预防AKI发生(C1)。针对PIRO要素治疗可预防ACLF患者AKI发生发展,例如针对全身炎症用抗炎策略(静脉输注白蛋白、N-乙酰半胱氨酸)、降低胆红素、避免使用肾毒性药物、积极处理循环衰竭和维持较高平均动脉压(C2)。使用血管收缩剂治疗ACLF合并AKI资料有限。对ACLF合并HRS-AKI患者,静脉输注特利加压素优于去甲肾上腺素(B1)。特利加压素治疗时应密切监测不良反应(A1)。AKI严重程度、MELD评分和ACLF分级可预测ACLF合并HRS-AKI患者对特利加压素和白蛋白的治疗反应(B1)。系统性炎症可能成为AKI-ACLF患者新的治疗靶点(A2)。当出现危及生命的变化,如保守治疗无效的容量过负荷、高钾血症、高钠血症和代谢性酸中毒,应紧急启动肾替代治疗(C1)。当AKI伴多器官功能衰竭或非少尿患者不能保持每天体液平衡时,肾

替代治疗门槛应降低(C1)。

7.2 ACLF合并HE 约1/3ACLF患者合并HE,包括1~2级HE(器官功能障碍)和3~4级HE(器官功能衰竭)(B2)。所有等级的HE都与病死率增加有关;3~4级HE患者病死率显著高于1~2级HE患者(B1)。炎症在ACLF患者HE发病过程中起主要作用,与细胞因子风暴密切相关(B1)。HE患者需加强医疗病房或ICU住院管理,包括:(1)识别和治疗包括感染在内的诱发因素;(2)降低高氨血症和全身炎症的特异性治疗。对难治性患者可选择高剂量血浆分离净化或白蛋白透析,检查门体静脉分流情况、必要时栓塞治疗(C1)。

血氨是ACLF合并HE的简单标志物,与HE/脑衰竭的严重程度密切相关(B2)。血氨动态变化与HE临床表现高度一致(B2)。乳果糖、利福昔明、脱氨治疗仍然是肝硬化患者HE主要治疗方法(B1)。

7.3 ACLF凝血障碍 ACLF患者处于低凝状态,并随SIRS和脓毒症发生而加重(C2)。传统的凝血功能评估指标,包括凝血酶原时间、部分活化凝血活酶时间、INR、纤维蛋白原水平和出血时间,不能预测ACLF患者出血风险(B2)。系统凝血评估方法(黏弹性技术和凝血酶生成试验)可作为评估ACLF患者凝血异常的有效工具(B2)。系统凝血评估试验为凝血提供了一个更加接近生理过程的评估,应该被考虑用于指导肝移植(A1)、其他重大手术(B2)及侵袭性操作(C2)的输血管理。

7.4 ACLF患者门静脉和全身血流动力学改变以及急性静脉曲张破裂出血 基线肝静脉压力梯度(HVPG)是ACLF患者病死率的重要预测因素(B2)。门静脉高压且HVPG>18 mm Hg和(或)急性静脉曲张破裂出血,腹水、SBP和HE等并发症是ACLF患者死亡的独立预测因素(B2)。应强调HVPG测量的安全性和标准化程序。需要对HVPG的非侵袭性替代方法进行研究以用于ACLF患者(C1)。

ACLF患者门静脉压力升高不仅会导致急性静脉曲张破裂出血,还会导致其他全身并发症和器官功能衰竭(A1)。非选择性β-受体阻滞剂可减少全身炎症,对ACLF患者治疗作用不局限于门静脉血流动力学改善(A2)。如果无禁忌证,ACLF患者开始并继续非选择性β-受体阻滞剂治疗是安全的,可能会提高短期存活率(B2)。

穿刺放液诱发循环功能障碍(paracentesis induced circulatory, PICD)是由于大量穿刺抽液(>5 L)引起的全身和内脏血流动力学明显紊乱、有效动脉血容量下降的结果(A1)。在没有预防措施情况下进行大量放液,约80%ACLF患者会发生PICD。使用白蛋白扩容可降低发病率(A1)。特利加压素对PICD部分有效,与白蛋白联用可协同预防PICD(B1)。

8 ACLF预后模型和疾病严重程度评分

AARC评分(表1)是有效的ACLF病情严重程度及预后评估模型,优于MELD/MELD-Na、SOFA和CLIF-SOFA评分(A2)。按照AARC-ACLF定义诊断为ACLF的患者,应尽早(入院时)进行AARC评分(B1),并在治疗第4天和第7天动态评估,以预测病情发展和预后(A2)。ACLF患者累积病死率随第1周AARC评分增加而增加(A2)。入院时评分低于10分

或在第1周结束时评分降至10分以下提示生存率提高(B1)。ACLF治疗建议应基于AARC评分。AARC评分>10分的患者建议列入肝移植计划。AARC评分用于肝移植手术的全面评估还需进一步前瞻性研究(B2)。

(肝外)器官功能障碍和衰竭不应用于ACLF定义,但可用于判断ACLF患者预后(A1)。ACLF病死率随衰竭器官个数增加而增加(C1)。肝脏、肾脏和大脑是ACLF(直接)功能器官。呼吸和循环衰竭不是ACLF直接功能器官,在评估肝移植时相反。

乳酸可用于确定ACLF症候群的严重程度。相较于基线乳酸值,乳酸清除率更能反映患者的病情(C1)。肾脏替代治疗和体外肝脏支持系统对高乳酸血症的治疗作用有限(B2)。

9 ACLF治疗

恰当的疾病管理对ACLF的预后有决定性影响,ACLF患者一旦确诊HBV感染,应在等待HBV DNA结果的同时立即给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗。推荐使用强效抗病毒药物,如替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺或恩替卡韦(B2)。建议核苷(酸)类似物抗病毒治疗第15天评估HBV DNA降低情况;如果降低<2log,则提示预后不良(B2)。对酒精性ACLF和自身免疫性肝炎-ACLF患者皮质类固醇治疗是有益的(B1)。

早期肝移植可避免脓毒血症和多器官功能衰竭,ACLF患者在疾病早期就应进行肝移植评估(B1)。HBV再激活、MELD评分处于中等水平的ACLF患者,如果同时存在肝硬化、胆红素>10mg/dl、PTA<40%、血小板<100×10⁹/L,应考虑进行早期移植(C2)。严重酒精性肝炎且不适用类固醇治疗,经社会心理评估复发风险低的患者应优先考虑肝移植(A1)。晚期ACLF患者肝移植后预后良好(A1)。器官功能衰竭本身不是肝移植的禁忌证,但如需心肺支持,或者在病程第4天或第7天出现迅速进展的心肺功能衰竭者除外(C2)。

目前没有一个公认的标准和评分系统,能够早期、准确预测哪些ACLF患者能从肝移植中获益(A2)。AARC评分用于肝移植患者选择具有优势,但还需要在更大规模及在不同人群

中验证,同时评估其对肝移植预后的预测能力(B2)。

血浆置换(PE)在ACLF患者肝移植或肝细胞自我再生前是一种有效的桥接治疗手段(C1)。ACLF患者可在特定肝病房(HDU、ICU)安全实施PE治疗(B2)。PE被认为可能是Wilson病和重症自身免疫性肝病(不适合使用类固醇激素)患者的一种特异性治疗手段(B2)。PE联合促进肝脏再生的治疗方法仍需在ACLF患者中进一步评估(C2)。

10 儿童ACLF

儿童ACLF首次被列入共识。儿童ACLF最常见的慢性基础肝病是Wilson病和自身免疫性肝病,最常见急性诱发事件是病毒性肝炎(HAV、HEV、HBV)、慢性疾病/药物性肝炎的暴发(B1)。现有ACLF定义可用于儿童ACLF诊断,然而迫切需要前瞻性多中心进一步研究。HE在儿童中诊断困难,年龄较大儿童推荐使用West Haven量表,3岁以下儿童推荐使用改良后HE评估量表(C2)。约33%儿童ACLF患者短期(28d)预后差(B2)。约半数儿童ACLF患者出现一个或多个肝外器官功能衰竭(B1)。AKI和3-4级HE是儿童ACLF患者中最常见的肝外器官功能衰竭。半数儿童ACLF患者入院时合并AKI,这些患者预后不良的风险较其他患者增加数倍(B2)。

AARC评分简单、便捷、可动态预测儿童ACLF预后(B2),但需要针对儿童进行必要修正(C2)。AARC评分≥11分的患儿需要紧急评估并列入肝移植(B2)。

引证本文:CHEN J, SU HB, HU JH. An excerpt of acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2019 update[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(9): 1933-1936. (in Chinese)

陈婧,苏海滨,胡瑾华.《2019年亚太肝病学会共识建议:慢加急性肝衰竭管理更新》摘译[J].临床肝胆病杂志,2019,35(9):1933-1936.

(本文编辑:刘晓红)

·消息·

《临床肝胆病杂志》对基金项目论文开通“绿色通道”

为了进一步提升《临床肝胆病杂志》的学术水平,提高优秀论文刊发的时效性,《临床肝胆病杂志》已对国家、省、部、市(地)级科研基金资助的论文开通“绿色通道”,即免收审稿费,一经审查合格,优先发表。

来稿请将“基金项目”脚注于文章首页左下方,完整表述如:“××基金资助项目(基金编号:××××××)。

热忱欢迎广大作者积极撰文,踊跃投稿。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2019年9月20日