

《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 ≥ 5 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,电子邮箱: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 90 d 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(30 d)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,28 d、90 d 病死率高。但 90 d 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)。28 d、90 d 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)。侵袭性肺曲霉病越来越被认识是 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 PIR0 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 PIR0 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 1/3 ACLF 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 的预后具有决定性影响,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 < 2 log,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 > 10 mg/dl、PTA < 40%、血小板 < $100 \times 10^9/L$,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 (28 d) 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