

《肝衰竭诊治指南(2024年版)》解读

韩 涛

南开大学人民医院, 天津市人民医院, 天津 300121

通信作者: 韩涛, hantaomd@126.com (ORCID: 0000-0003-4216-6968)

摘要: 2024年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组对我国《肝衰竭诊治指南(2018年版)》进行了更新。《肝衰竭诊治指南(2024年版)》涵盖肝衰竭的定义和病因、肝衰竭的分类和诊断、肝衰竭的治疗、展望4个方面的内容。本文对新版指南更新的要点进行解读,以期更好地指导肝衰竭的临床诊疗。

关键词: 肝功能衰竭; 诊断; 治疗学; 诊疗准则(主题)

Interpretation of guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version)

HAN Tao. (Tianjin Union Medical Center, Nankai University, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China)

Corresponding author: HAN Tao, hantaomd@126.com (ORCID: 0000-0003-4216-6968)

Abstract: In 2024, Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association updated Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018 version). Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version) covers the definition and etiology of liver failure, the classification and diagnosis of liver failure, the treatment of liver failure, and future prospects. This article gives an interpretation of the updated key points in the new edition of the guideline, in order to better guide the management of liver failure in clinical practice.

Key words: Liver Failure; Diagnosis; Therapeutics; Practice Guidelines as Topic

肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群,病死率高。根据国内外最新的研究成果,2024年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组对我国《肝衰竭诊治指南(2018年版)》(以下简称:2018年版指南)进行了更新^[1-2]。《肝衰竭诊治指南(2024年版)》(以下简称:新版指南)基于最新的循证医学证据,既与国际前沿进展接轨,又结合我国具体实际,以期更好地指导和规范我国肝衰竭的诊疗。新版指南涵盖肝衰竭的定义和病因、肝衰竭的分类和诊断、肝衰竭的治疗、展望4个方面的内容,采用牛津大学循证医学中心证据分级进行证据评估,根据GRADE推荐标准对推荐强度进行评估。现对新版指南更新的要点进行解读。

1 肝衰竭的定义和病因

新版指南对病因部分进行了适当调整,新增免疫相

关的肝衰竭,包含自身免疫性肝病、肿瘤免疫治疗、乙型肝炎不规范抗病毒治疗等所致肝衰竭。我国肝脏疾病谱已经发生变化,虽然目前引起成人肝衰竭的主要病因仍是肝炎病毒,儿童肝衰竭多见于遗传代谢性疾病,但药物、酒精、代谢相关脂肪性肝病等所占的比例不断攀升,其中肿瘤免疫治疗、乙型肝炎不规范抗病毒治疗等引起的严重肝损伤/肝衰竭也是突出的临床问题。

2 肝衰竭的分类与诊断

2.1 更新了急性肝衰竭、亚急性肝衰竭和慢加急性(亚急性)肝衰竭的定义 新版指南中,肝衰竭的分类仍分为: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]和慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF),并保留了肝衰竭前期,但对ALF、SALF、ACLF的定义进行了修订。ALF、

SALF发生的时间点由原来的2周内、2~24周分别更新为4周内和4~24周,对ACLF的定义、诊断标准、分级与预后评估有了更加全面的描述,这也是新版指南更新最多的部分。

ALF:无基础肝病病史,急性起病,4周内出现Ⅱ级及以上肝性脑病为特征的肝衰竭,并有以下表现:(1)乏力、厌食、腹胀、恶心及呕吐等严重消化道症状;(2)凝血功能障碍,国际标准化比值(INR) ≥ 1.5 或凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$,并排除其他原因者;(3)总胆红素(TBil)进行性升高。新版指南删除了TBil ≥ 10 倍正常值上限(ULN)或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$,淡化了胆红素水平的阈值,更加突出了ALF的肝性脑病特征^[3-4]。

SALF:无基础肝病病史,起病较急,4~24周出现以下表现:(1)乏力、厌食、腹胀、恶心及呕吐等严重消化道症状;(2)严重黄疸,TBil $\geq 10 \times \text{ULN}$ 或每日上升 $\geq 1 \text{ mg/dL}$;(3)凝血功能障碍,INR ≥ 1.5 或PTA $\leq 40\%$,并排除其他原因者;(4)腹水,伴或不伴肝性脑病。从中可以看出ALF与SALF的临床特征存在一定差异。新版指南中,ACLF的定义更加明确:在慢性肝病(无论有无肝硬化)基础上,不同原因导致短期内出现急性肝功能恶化,以肝脏和/或肝外器官衰竭和短期高病死率为主要特征的复杂临床综合征。

新版指南仍保留了肝衰竭前期的概念。未达到SALF和ACLF诊断标准,但患者极度乏力,有严重的消化道症状,ALT和/或AST大幅升高,黄疸进行性加深($5 \text{ mg/dL} \leq \text{TBil} < 12 \text{ mg/dL}$)或每日上升 $\geq 1 \text{ mg/dL}$, $40\% < \text{PTA} \leq 50\%$ (INR < 1.5),考虑为肝衰竭前期。为保持与新版指南中ACLF脏器衰竭的胆红素阈值标准一致,仅将TBil的阈值由 10 mg/dL 改为 12 mg/dL ,其余没有变动。肝衰竭前期的识别有利于肝衰竭的预警及早诊早治,有利于及早阻止或减缓疾病的快速进展,提高肝衰竭患者的生存率。

2.2 新增中国重型乙型肝炎研究小组(COSSH)-ACLF诊断标准与分级 基于我国乙型肝炎相关ACLF人群特征的COSSH-ACLF诊断标准^[5],循证医学证据等级较高,被新版指南采纳。依据COSSH诊断标准,将ACLF划分为3个等级。ACLF 1级(早期):肝衰竭(TBil $\geq 12 \text{ mg/dL}$)合并 $1.5 \leq \text{INR} < 2.5$,或合并肾功能障碍(肌酐 $1.5 \sim 1.9 \text{ mg/dL}$),或合并Ⅰ~Ⅱ级肝性脑病。ACLF 2级(中期):出现2个器官衰竭(肝、肾、脑、凝血、呼吸和循环)。ACLF 3级(晚期):出现3个或3个以上器官衰竭(肝、肾、脑、凝血、呼吸和循环)。

新版指南从脏器衰竭的角度认为,COSSH-ACLF标准的1、2、3分级分别相当于2018年版指南中ACLF的早、中、晚期。但从INR具体阈值角度看,COSSH分级与原有分期并不完全对应,提示在临床上不能单独依靠单一指标进行肝衰竭严重程度的评价,更多的是需要进行综合评价。

2.3 新增国内外常用的ACLF诊断标准与预后评估模型 目前东西方ACLF的定义和诊断标准尚存在差异,新版指南汇总了常用的ACLF诊断标准与预后评分系统,如COSSH、亚太肝病学会、欧洲肝病学会-慢性肝衰竭联盟和北美终末期肝病研究联盟以及世界胃肠病学组织提出的ACLF诊断标准或共识^[5-9],并从临床研究的类型、研究人群、主要病因、发病诱因、采用的定义和分级、器官衰竭的定义、等级分布、短期病死率以及相关的预警和预后评分模型等方面进行了比较,便于临床与科研参考。尽管目前国际上尚无统一的ACLF诊断标准,但是已呈现出从争议逐渐走向共识的趋势^[10-14]。我国肝衰竭诊治指南更具兼容性,也为未来建立国际统一的ACLF定义和诊断标准奠定了基础。

2.4 完善了疗效判断标准,更加强调肝衰竭的动态预后评估 新版指南完善了疗效判断标准,不仅有助于临床判断病情的变化,也有助于相关科研工作的开展。新版指南还系统总结了目前常用的不同类型肝衰竭预后评价工具,如经典的终末期肝病模型(MELD)、MELD联合血清Na(MELD-Na)、iMELD、皇家医学院医院(King's College Hospital, KCH)标准、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA),以及ACLF预后评分模型包括CLIF-C ACLF评分、COSSH-ACLF评分、COSSH-ACLF II评分、APASL-AARC评分和NACSELD-ACLF评分等,删除了单一因素的预后指标。可应用上述综合评估系统,实施贯穿诊疗全程的动态预后评估^[5-9, 15-16]。

2.5 完善了肝衰竭的肝脏病理特征及机制方面的内容 临床上,肝衰竭多是功能性诊断,新版指南一方面指出肝衰竭患者实施经皮肝穿刺具有较高的风险,但也建议根据临床实际情况,可选择相对出血风险小的经颈内静脉肝穿刺^[17],以便提供更可靠的病理学信息。新增ACLF的系统性炎症反应和免疫代谢失衡等发病机制,完善了病理学特征的描述。

3 肝衰竭的治疗

在肝衰竭的治疗方面,新版指南强调早诊断、早治疗,加强监护与动态评估,在内科综合治疗的基础上,及

时联合人工肝和桥接肝移植,从而降低病死率。在2018年版指南的基础上,新版指南进行了相应的更新。

3.1 内科综合治疗 内科综合治疗包括一般支持治疗、对症治疗、病因治疗以及并发症的治疗。新版指南完善了肝衰竭病情监测指标、个体化营养治疗方案等内容。应用肠道微生态调节剂与粪菌移植,有助于改善肝衰竭肠道微生态失衡^[18]。

在免疫调节剂的应用方面,新版指南对肾上腺皮质激素、胸腺肽 $\alpha 1$ 、粒细胞集落刺激因子以及其他免疫调节剂的使用进行了不同强度的推荐,新增自身免疫性肝炎相关肝衰竭的二线和三线治疗方案。

新版指南尤其强调病因包括诱因治疗的重要性。抗病毒治疗更加积极,对于HBsAg阳性的肝衰竭患者,不论HBV DNA是否阳性,均推荐立即使用核苷(酸)类药物抗病毒治疗,并优先选择快速强效的核苷(酸)类药物,如恩替卡韦、替诺福韦、丙酚替诺福韦和艾米替诺福韦等。HCV RNA阳性的肝衰竭患者,移植后一旦出现HCV RNA阳性,应及时给予直接抗病毒药物治疗。

鉴于肿瘤免疫治疗所致的肝损伤逐渐增多,新版指南新增免疫检查点抑制剂所致3级以上严重肝损伤治疗的推荐意见。除立即停用相关药物外,给予甲基强的松龙,若治疗3~5天后无明显改善,可考虑加用麦考酚酯或他克莫司^[19]。药物治疗效果不佳时,尽早联合人工肝治疗。新增铜螯合剂联合人工肝、肝移植可改善肝豆状核变性所致肝衰竭患者的预后。

积极防治并发症、维持或支持器官功能稳定是肝衰竭治疗的关键环节,结合国际前沿进展,新版指南对脑水肿、肝性脑病、感染、低钠血症及顽固性腹水、急性肾损伤及肝肾综合征、消化道出血、肝肺综合征及门肺高压等并发症的治疗进行了较全面的更新,删除了部分证据不足的推荐意见。此部分内容较多,仅举例说明。对于肝性脑病伴抽搐的患者可酌情使用半衰期短的药物,可以给予丙泊酚、右美托咪定来镇静和镇痛,但不推荐预防用药^[11]。更加重视对感染的全面筛查与防治。结合急性肾损伤及肝肾综合征的最新分型,更加强调预防,尽快查明原因并积极采取相应的治疗方案^[11,20]。重度门脉性肺动脉高压既往肝移植的风险很大,近年来已有新的进展,新版指南新增了相关内容。

3.2 非生物型人工肝支持治疗 新版指南再次肯定了非生物型人工肝在肝衰竭救治中的临床疗效,尤其是适合ALF、SALF和ACLF COSSH分级1~2级(早、中期)的患者,对于晚期的患者应权衡利弊,同时积极寻求肝移

植机会。我国非生物型人工肝技术不断成熟并具有特色,目前已由以置换、吸附和滤过等经典的单一治疗模式,转变为根据病情进行不同模式的优化组合,进而发展为系统化、技术操作标准化、治疗功能集成化的人工肝系统^[21-22]。同时也指出,目前生物型和混合型人工肝尚在研发阶段,临床应用仍需积极探索。

3.3 肝移植 肝移植仍是治疗终末期肝功能衰竭的最有效方法,尤其是经积极内科综合治疗和人工肝治疗疗效欠佳的患者。近年来随着肝移植领域新技术的不断涌现^[23-24],禁忌证不断减少,新版指南对肝移植的适应证与禁忌证进行了较大更新。

适应证:(1)对于ALF、SALF、CLF患者,MELD评分在15~40分是肝移植的最佳适应证。鉴于上述MELD评分范围比较宽,而肝衰竭进展有急有缓,因此,新版指南新增了超紧急状态患者拥有供肝分配最高优先级(A1)。(2)经过积极的内科综合治疗及人工肝治疗后CLIF-C分级为2~3级的ACLF患者,建议尽早行肝移植。新增AARC ACLF I~II级治疗1周内评分无下降患者和AARC ACLF III级患者应优先行肝移植治疗。(3)对于合并肝癌的肝衰竭患者,在原适应证基础上,新增无肝外转移的陈述,更加严谨。(4)新增对于合并严重肾损伤或终末期肾病的肝衰竭患者可考虑肝肾联合移植。

肝移植的禁忌证较2018年版指南明显减少,仅列举:(1)严重脑水肿并发脑疝;(2)严重循环功能衰竭,对血管活性药物剂量增加无反应;(3)持续严重的感染,细菌或真菌引起的败血症、感染性休克,活动性肺结核;(4)合并存在肝外弥漫多发未控制的恶性肿瘤;(5)合并存在未控制的严重精神疾病。

4 展望

新版指南新增展望相关的内容,指出了一些肝衰竭研究的未来方向。如需要进一步揭示肝衰竭的发病机制,开展高质量的临床研究,研发包括新型智能型非生物型和生物型人工肝脏、细胞治疗以及肝移植等在内的创新技术,探讨人工智能等技术应用于肝衰竭患者的管理,从而进一步降低肝衰竭的病死率。

5 小结

总之,《肝衰竭诊治指南(2024年版)》有助于医生了解目前肝衰竭诊治的最新临床证据和推荐意见,并结合临床具体情况,制订合理的诊治方案,从而进一步规范与提升我国肝衰竭的诊治水平。但鉴于肝衰竭的复杂

性,新版指南不可能涵盖肝衰竭诊治过程中遇到的所有场景,仍存在许多尚未解决的问题。随着研究的不断进展,该指南也会不断更新与完善。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献:

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018 version) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [2] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(12): 2371-2387. DOI: 10.12449/JCH241206.
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2024年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(12): 2371-2387. DOI: 10.12449/JCH241206.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
- [4] SHINGINA A, MUKHTAR N, WAKIM-FLEMING J, et al. Acute liver failure guidelines[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(7): 1128-1153. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002340.
- [5] WU TZ, LI J, SHAO L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Gut, 2018, 67(12): 2181-2191. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
- [6] SARIN SK, CHOUDHURY A, SHARMA MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): An update[J]. Hepatol Int, 2019, 13(4): 353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 461-491. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
- [8] BAJAJ JS, O'LEARY JG, REDDY KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures[J]. Hepatology, 2014, 60(1): 250-256. DOI: 10.1002/hep.27077.
- [9] JALAN R, YURDAYDIN C, BAJAJ JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure[J]. Gastroenterology, 2014, 147(1): 4-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.005.
- [10] BAJAJ JS, O'LEARY JG, LAI JC, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(2): 225-252. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001595.
- [11] KARVELLAS CJ, BAJAJ JS, KAMATH PS, et al. AASLD practice guidance on acute-on-chronic liver failure and the management of critically ill patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2024, 79(6): 1463-1502. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000671.
- [12] ZHANG Q, LI Y, HAN T, et al. Comparison of current diagnostic criteria for acute-on-chronic liver failure[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122158. DOI: 10.1371/journal.pone.0122158.
- [13] KULKARNI AV, SARIN SK. Acute-on-chronic liver failure-steps towards harmonization of the definition! [J]. J Hepatol, 2024, 81(2): 360-366. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.036.
- [14] QIU ST, ZHANG Q, HU JX, et al. Impact of onset time, number, type, and sequence of extrahepatic organ failure on prognosis of acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(3): 257-265. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00379.
- [15] YU ZJ, ZHANG Y, LI YH, et al. Development of a widely applicable and simple prognostic score for patients with acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(5): 867-878. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00328.
- [16] YU ZJ, ZHANG Y, CAO YY, et al. A dynamic prediction model for prognosis of acute-on-chronic liver failure based on the trend of clinical indicators[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1810. DOI: 10.1038/s41598-021-81431-0.
- [17] SUE MJ, LEE EW, SAAB S, et al. Transjugular liver biopsy: Safe even in patients with severe coagulopathies and multiple biopsies [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(7): e00063. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000063.
- [18] BLOOM PP, TAPPER EB, YOUNG VB, et al. Microbiome therapeutics for hepatic encephalopathy[J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1452-1464. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.004.
- [19] CUNNINGHAM M, GUPTA R, BUTLER M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: Pathogenesis and management[J]. Hepatology, 2024, 79(1): 198-212. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000045.
- [20] MAIWALL R, SINGH SP, ANGELI P, et al. APASL clinical practice guidelines on the management of acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Int, 2024, 18(3): 833-869. DOI: 10.1007/s12072-024-10650-0.
- [21] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Expert Committee of Liver Failure and Artificial Liver, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines on application of artificial liver blood purification system (version 2023) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2023, 16(6): 401-411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.06.001.
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝专家委员会. 人工肝血液净化系统治疗指南(2023年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(6): 401-411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.06.001.
- [22] Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical application of artificial liver and blood purification (2022 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(4): 767-775. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.007.
- 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 767-775. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.04.007.
- [23] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on liver transplantation[J]. J Hepatol, 2024, 81(6): 1040-1086. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.032.
- [24] KIM DS, YOON YI, KIM BK, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines on liver transplantation [J]. Hepatol Int, 2024, 18(2): 299-383. DOI: 10.1007/s12072-023-10629-3.

收稿日期: 2024-11-28; 录用日期: 2024-12-06

本文编辑: 朱晶

引证本文: HAN T. Interpretation of guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(12): 2388-2391.

韩涛.《肝衰竭诊治指南(2024年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(12): 2388-2391.