

急性肝功能衰竭临床特点和诊疗现状

刘言言, 李莉*

[关键词] 急性肝功能衰竭; 肝功能; 肝性脑病; 诊治

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2018.06.002

中图分类号: 605.97

文献标识码: A

1 前言

虽然急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 并非急重症中常见的临床疾病, 但其具有非常高的死亡率。发达国家的 ALF 常发生在没有肝病的年轻患者中, 药物诱导的肝损伤是主要原因^[1]; 发展中国家的病因学主要是病毒性感染, 如乙型和戊型肝炎感染被认为是主要病因。虽然来自发展中国家的数据很少, 但发达国家的监测报告显示, 每年每百万人发病率为 1 至 6 例, 接近每年 2000 例^[1]。由于 ALF 发病率低、疾病进展凶险和临床表现高异质性导致了有限的证据基础来指导临床治疗^[2]。然而, 由于重症监护治疗的进步和急诊肝移植的出现, 近年来存活率有所提高^[3]。急诊往往是 ALF 的诊治通道或急诊 ICU (EICU) 治疗中心, 了解或掌握 ALF 发病机制和诊疗策略是对 ALF 早期诊断、及时和恰当处理的重要基础, 本文重点讨论了当前 ALF 的临床特点和诊疗策略。

2 ALF 病因和分类

ALF 具有多种潜在病因, 包括药物毒性、病毒感染、自身免疫和遗传性疾病、血栓形成、恶性肿瘤、发热性肝损伤和缺血性肝损伤; 代谢紊乱如 Wilson 病 (WD), HELLP (溶血, 升高的肝酶, 低血小板) 综合征、妊娠急性脂肪肝、瑞氏 (Reye) 综合征、半乳糖血症、遗传性果糖不耐症、血色素沉着症、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症和酪氨酸血症也可引起 ALF (表 3)^[4]。发展中国家中病毒感染占主导地位, 而药物特别是对乙酰氨基酚引起的肝损伤是发达国家最常见的病因。

既往 ALF 诊断采用 N40 定义, 但考虑到不同的疾病表型, 根据症状出现到发展为肝性脑病之间的间隔来区分 ALF^[5,6], 目前最广泛接受的定义来自美国肝病研究学会 (AASLD) 的推荐, 包括: ①国际标准化比值 ≥ 1.5 ; ②伴有任何程度肝性脑病的神经功能障碍, 疾病持续时间 < 26 周; ③ Wilson 病、垂直获得性 HBV 感染或自身免疫性肝炎患者尽管有肝硬化的可能, 但疾病持续时间 < 26 周^[7]。

国外 ALF 最常见的分类系统是由 O'Grady 等^[8]提出的成人急性肝衰竭标准, 将 ALF 分为三组: 超急性、急性和亚急性, 由出现黄疸与脑病发作之间的间隔决定 (表 1)。这种分类能够体现早期肝损伤后脑病和意识改变对预后的重要性^[8]。在不到 1 周内发生的超急性表现最常由对乙酰氨基酚中毒或病毒感染引起, 急性或亚急性病例常是特异性药物诱导的肝损伤或特发性疾病的结果, 但可能与慢性肝病相混淆。亚急性 ALF 临床表现较轻, 但此类患者的预后较病情发展更快的患者更差^[9]。在国内, 肝衰竭诊治指南 2012 年版将 ALF 分为急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭和慢性肝衰竭四型^[10]。表现为急性发作的慢性肝病如乙型肝炎或自身免疫性肝炎具有与 ALF 很难区分的临床特征, 称为慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic hepatic failure, ACLF)^[11]。

3 ALF 的临床病理生理学特点

3.1 炎症反应

ALF 的临床过程遵循多器官衰竭的临床过程。肝细胞功能的丧失导致肝坏死, 以及毒素和细胞因子的释放, 导致严重的全身性炎症和由于免疫力下降导致的继发性细菌感染^[13]。肝坏死导致代谢功能的严重快速丧失, 导致糖异生、乳酸和氨清除以及合成能力降低, 临床表现为低血糖、乳酸血症、高氨血症和凝血障碍^[14]。细胞因子、炎症

基金项目: 国家自然科学基金 (81670764)

*专家介绍: 李莉, 副主任医师, 研究方向: 急诊及危重症医学研究和临床工作, Email: sheep315@120.com

作者单位: 中山大学孙逸仙纪念医院急诊科, 广州 510289

表 1 急性肝衰竭亚型的分类,临床特征和预后^[12]

临床表现	超急性	急性	亚急性
从黄疸到脑病的时间	0~1 周	1~4 周	4~12 周
凝血功能障碍严重程度	严重	中度	轻度
颅内高压程度	中度	中度	轻度
无急诊肝移植	好	中	差
病因明确	对乙酰氨基酚	乙型肝炎	药物诱导

介质的释放及随后的全身炎症反应导致各种临床特征,包括循环功能障碍、胰腺炎、免疫抑制、骨髓抑制、急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征^[15]。

3.2 凝血功能障碍

凝血功能障碍是 ALF 的标志性临床表现。除了血管性血友病因子(von Willebrand)和因子Ⅷ之外的所有凝血因子均在肝脏中合成,并且许多凝血因子的半衰期只有数小时。ALF 中主要是凝血因子Ⅱ,Ⅴ,Ⅶ,Ⅸ和Ⅹ的生成减少。此外,血管内凝血和纤维蛋白溶解消耗血小板和凝血因子,加剧凝血功能障碍。继发于尿毒症的血小板减少症和血小板功能障碍在 ALF 患者中也很常见,据报道不低于 60% 的 ALF 患者伴发尿毒症时出现严重的血小板减少症和血小板功能障碍^[7]。

3.3 循环衰竭

ALF 导致循环功能障碍最初是由于血容量减少^[48]。在肝坏死和细胞因子释放导致全身性炎症状态,其特征为血管舒张和类似感染性休克的心输出量增加^[16]。这反过来导致重要器官的灌注不足,加剧多器官衰竭。同样,急性肾功能衰竭和肝肾综合征是 ALF 的重要并发症,主要是 ALF 血流动力学改变的结果^[17]。最初肾脏损伤是继发于血容量不足的肾前性急性肾衰,但随后由于肾小管持续缺血导致迅速发展的急性肾小管坏死^[18]。另外,也有发生直接的肾毒性损伤,如对乙酰氨基酚中度、毒鹅膏中毒或对甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲恶唑的特异反应^[19]。大于 50% 的 ALF 患者可能出现明显的肾功能障碍,在老年人和对乙酰氨基酚诱导的肝毒性患者中更常见^[20]。

3.4 低血糖和电解质紊乱

低血糖和电解质异常是 ALF 的重要并发症。导致低血糖的主要机制是糖异生受损和功能失调的肝细胞对胰岛素的摄取减少^[4]。外周循环中胰岛素水平的增加导致严重的低血糖症。患者常出现低钠血症、低钾血症、低磷血症和酸碱失衡等电解质紊乱,其中低钠血症通常由高血容量引起^[21]。

中枢神经系统引起的过度通气导致呼吸性碱中毒,进而肾脏钾氢离子交换增加导致低钾血症,但这些电解质异常很少会导致心律失常^[12]。

3.5 肝性脑病

肝性脑病是 ALF 患者中关键的神经系统表现,并且是诊断 ALF 所必需的。肝性脑病根据其严重程度分 1 级到 4 级^[22]。1 级:行为改变、伴有欣快感、焦虑和注意力下降;2 级:主要是迷失方向、嗜睡或精神错乱;3 级:明显的迷失方向、语音不连贯和嗜睡;4 级:患者为昏迷状态,对言语或疼痛刺激无反应。ALF 的严重程度与出现的脑病程度相对应,脑病的分级越高,预后越差。

肝性脑病的发病机制与炎症介质和循环中的神经毒素(如氨)会改变脑血流量和改变血脑屏障通透性有关^[23],这可导致星形胶质细胞肿胀、脑水肿和脑功能障碍。大脑星形胶质细胞可通过利用谷氨酸将氨代谢转化为谷氨酰胺,由于谷氨酰胺具有渗透活性,水会进入星形胶质细胞,引起脑水肿。由于 ALF 患者尿素循环严重受阻,血中氨和其他有毒含氮化合物的大量增加导致大脑星形胶质细胞中谷氨酰胺合成增加^[23]。ALF 患者偶尔会出现癫痫发作,导致脑缺氧,加剧脑水肿和颅内高压(ICH)^[23]。ALF 患者中,血流动力学不稳定性和全身性低血压会进一步加重肝性脑病发生。75%~80% 的 ALF 和 4 级肝性脑病患者会发生脑水肿,脑水肿所致的颅内高压(ICH)患者占 ALF 死亡人数的 20%~25%^[24]。因为颅内高压可能在 ALF 的其他临床症状之前出现并且可能在干预之前导致小脑疝,相关颅内高压的一些检测指标应该被高度关注^[25]。

4 ALF 的治疗策略和方案

4.1 药物及其他因素的肝毒性

对乙酰氨基酚中毒有效的解毒剂是 N-乙酰半胱氨酸(NAC)。对乙酰氨基酚摄入后的一段时间内通常不会出现肝毒性,对乙酰氨基酚中毒的治疗与 ALF 的治疗是不同的^[12,26]。Rumack-Mathew 列线图有助于预测对乙酰氨基酚毒性患者肝毒性的发展^[27]。在确诊的病例中,对乙酰氨基酚水平应根据列线图确定,以确定肝毒性发生的风险,并应立即使用 NAC,其在摄入对乙酰氨基酚 8 小时内效果最显著^[28],直至摄入后 48 小时仍有效^[29],剂量如表 2 所示^[7]。此外,如果对乙酰氨基酚摄入时间小于 4 小时,建议在 NAC 之前给予活性炭,剂量为 1 g/kg 体重剂量^[7]。

表 2 N-乙酰半胱氨酸给药

给药途径	剂量	维持量
静脉给药	150 mg/kg+5%葡萄糖溶液 15 min 内输注	4 h 内给予 50 mg/kg, 然后在 16 h 内给予 100 mg/kg
口服	140 mg/kg 或配制成 5% 稀释液通过鼻胃管注入	每 4 h 70 mg/kg, 共 17 次

药物诱导的肝毒性诊断通常须排除其他肝病,应立即停止使用任何可能导致 ALF 的药物。虽然 NAC 在药物诱导的肝衰竭中的疗效尚未得到明确证实,但建议使用 NAC,剂量与对乙酰氨基酚的治疗剂量相当^[10]。在疑似或确认蘑菇中毒导致的 ALF 的情况下,通过鼻胃管活性炭洗胃可能在摄入后的最初几小时有帮助^[30]。目前已使用的三种用于治疗继发于蘑菇中毒的 ALF 的药物:青霉素 G、水飞蓟宾^[88](称为水飞蓟素或乳蓟)和 NAC^[10],这些药物必须分别给药,不能够组合用药。在美国,治疗蘑菇诱导的 ALF 的静脉注射青霉素 G 的剂量为 300,000 U~100 万 U/kg·d^[31];在欧洲,水飞蓟宾使用剂量为 30~40 mg/kg·d,无论是静脉内还是口服都持续 3~4 天。尽管缺乏大规模研究数据,但与治疗对乙酰氨基酚中毒剂量相同的 NAC 可以在蘑菇中毒中使用^[32]。

甲型肝炎和戊型肝炎引起的 ALF 没有特异性治疗,以支持治疗为主^[33]。AASLD 推荐急性乙型肝炎诱导的 ALF 患者可使用包括拉米夫定在内的抗病毒药物^[34,35]。疑似疱疹病毒或水痘带状疱疹病毒感染的患者应及早给予静脉注射阿昔洛韦,每 8 小时静脉注射 5~10 mg/kg 至少 7 天^[7]。患有暴发性威尔森病的患者需要移植才能存活,并且不建议有明显肝功能障碍的情况下使用青霉素,可通过透析或血浆置换进行血液滤过^[7]。自身免疫性肝炎是 ALF 的另一个可能可逆的原因,因为这些小部分患者对单用 60 mg/d 剂量的泼尼松或泼尼松 30 mg/d 与硫唑嘌呤 50 mg/d 的组合治疗有反应。作为初始治疗,而大多数其他人最终将需要肝移植^[7]。大多数妊娠相关的 ALF 通常可通过分娩来解决,少数患者最终仍需要肝移植^[36]。

4.2 肝性脑病

由于 ALF 没有确切的治疗方案,了解 ALF 的疾病病理过程以及多器官衰竭的发展,有助于临床医生进行一些疾病特异性并发症的治疗。ALF 常见的并发症之一是肝性脑病,其治疗目的为尽可能预防脑病的发作、减缓严重脑病的发展、尽量减少脑水肿和 ICH 的发展。神经支持治疗的重点是维持稳定的脑灌注,控制血氨及其脑代谢。虽

然 L-鸟氨酸-L-天冬氨酸能够促进肌肉中氨转变为谷氨酰胺,降低血氨水平,但一项大型随机对照试验显示,该药物未能降低血清氨水平、降低脑病的严重程度,或提高 ALF 患者的存活率^[37]。口服乳果糖是一种可接受的急性肝性脑病治疗方法,口服初始剂量为 45 mL,然后每小时重复一次,直至患者排便。对于不能口服的患者,可根据需要每隔 2 小时使用乳果糖灌肠剂一次(700 mL 水+300 mL 乳果糖,保留 1 小时)直至神志改善^[38]。慢性肝病中常用的药物可能不适用于 ALF,尤其是新霉素、利福昔明和其他不可吸收的抗生素。ICH 需要更积极的措施,目标是颅内压(ICP)<20~25 mmHg,同时保持患者的脑灌注压(CPP)高于 50~60 mmHg。多种治疗方法可用于保持血液动力学稳定性以增加 CPP,包括液体复苏、血管内容量扩张和血管加压剂。高渗盐水(30%氯化钠 20 mL 或 3%氯化钠 200 mL,保持血清钠 145~155 mol/L)或 20%甘露醇(2 mL/kg)对减少脑水肿有效,过度通气亦可短期使用^[39]。然而,以上方法减轻脑水肿作用是短暂的。肝性脑病的推荐治疗项目包括插管、镇静、床头抬高至少 30°,以及尽量减少干预和导致 ICP 升高的刺激^[7]。预防剂量的抗癫痫药物,如苯妥英,尚未显示可改善预后^[40]。

ALF 患者有时会自发过度通气,降低动脉血中二氧化碳的分压,导致脑血管收缩和颅内压降低。因此,应保留 ALF 中的自发性过度通气,因为它有助于恢复脑自主调节,但这种影响是暂时的。相关研究没有证实过度通气的 ALF 患者有生存优势,也没有数据证明预防性过度通气在这方面具有优势^[41]。只有当所有其他疗法都失败时,才建议在危及生命的 ICH 中进行过度通气^[7]。在大量复苏或严重肝性脑病的情况下,通常需要机械通气。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)在 ALF 患者中很常见,实施保护性通气策略非常必要,旨在最大限度减少肺损伤^[42]。虽然确定 ICH 是 ALF 生存的巨大风险指标,但目前还没有有效的神经系统监测指导脑病治疗,这些风险因素包括血氨>200 μmol/L 或治疗后血氨持续≥150 μmol/L、小于或等于 35 岁、并发肾功能衰竭和心衰^[43]。

4.3 凝血功能障碍

凝血功能障碍仍然是 ALF 的重要并发症。在没有出血的情况下,不建议常规纠正血小板减少或血浆输注以升高国际标准化比值(INR)^[7]。然而,已证实维生素 K 缺乏的 ALF 患者,AASLD 建议给予维生素 K (5~10 mg,皮下注射)^[7]。此外,虽然新鲜冰冻血浆(FFP)和Ⅳ因子凝血酶原复合物浓缩物(PCC)可能在治疗凝血功能障碍中发挥作用,但不建议在没有出血的情况下使用^[44]。如果患者出现明显出血或需要进行具有高出血风险的侵入性手术(如放置 ICP 监护仪),则应首先用血浆校正凝血功能障碍^[7]。如果 INR 明显高,或患者需要大量血浆,可以使用重组活化因子Ⅶ^[45]。血小板计数 $<50\,000/\text{mm}^3$ 且有临床显著出血的血小板减少患者应接受血小板输注。在没有出血的情况下,不建议输注血小板^[45]。对于需要侵入性操作的患者,血小板输注的需要取决于血小板减少的程度和出血风险。对于低风险阶段,血小板计数 $<30\,000/\text{mm}^3$ 时考虑输注。对于高风险阶段,保持血小板计数 $>50\,000$ 细胞/ mm^3 ,以便最大限度地减少出血^[46,47]。在 ALF 伴有凝血功能障碍情况下,胃肠道出血是一个问题,患者应给予质子泵抑制剂、硫糖铝或 H₂受体阻滞剂,预防应激性溃疡出血^[7]。

4.4 感染

感染使许多 ALF 病例复杂化,死亡率升高,因为感染会加重肝性脑病及肝移植进行。对于 ALF 危重病人尤其是严重肝性脑病患者,应给予广谱抗生素。最常见的是第三代头孢菌素但要注意其肾损害^[7,48]。革兰氏阳性球菌(如葡萄球菌和链球菌)以及肠道的革兰氏阴性细菌是 ALF 患者中最常见感染菌属^[48]。文献中也经常报道真菌感染,最常见的是念珠菌病,使用氟康唑可能延缓病情发展^[48],当然,合理选择是获得细菌培养后,但急诊医生常面临患有严重脑病、肾衰竭或机械通气的高风险患者中采用经验性用药。

4.5 肾功能不全

鉴于 ALF 患者中肾衰竭的多因素性质,很难根据病因采取相应措施。通过维持血液动力学稳定、纠正血容量不足以及使用血管加压药来控制肾前性衰竭^[48,49]。此外,应避免使用所有肾毒性药物,包括抗生素如氨基糖苷类和非甾体类抗炎药。继发于肝肾综合征的急性肾功能衰竭通常仅在肝功能恢复或肝移植时才会改善^[50]。有适应症时应考虑早期透析,在需要肾脏替代治疗的患者

中优选连续而非间歇的形式^[51]。另外,肾替代疗法可用于治疗难治性高氨血症和其他生化或酸碱紊乱。应及时治疗任何相关的电解质异常以及低血糖,ALF 通常需要连续输注葡萄糖,频繁监测血糖至关重要,因为肝性脑病通常会掩盖低血糖的症状^[50]。

4.6 心血管功能障碍

ALF 中循环障碍的特征在于全身血管阻力降低和心输出量增加,类似于感染性休克。应采用有创血流动力学监测引导的静脉输液复苏和血管加压药。需要关注的是,由于 ALF 肾上腺功能不全常见^[52],尽管有足够的容量复苏和血管加压剂的使用,患者可能存在持续性低血压。对于临床高度怀疑的患者,需要用类固醇治疗肾上腺皮质功能不全,通常推荐的皮质类固醇激素治疗包括静脉注射氢化可的松 200~300 mg/d,分四次给药,持续一周,然后逐渐减量^[53]。

4.7 肝移植

尽管实施了最积极的治疗,但肝移植仍然是许多 ALF 患者生存的唯一选择。应该尽早决定是否肝移植并给予咨询服务。如果患者是移植候选人,建议尽早转移到移植病房,由移植团队进行治疗和评估肝脏移植^[7]。

5 ALF 的预后

ALF 有许多预后评估工具,但最常见的两种是 King's College 标准(附 1)^[54]和终末期肝病模型(the Model for End-Stage Liver Disease, MELD)评分(表 3)^[55]。由于对死亡率预测的高特异性,King's College Criteria 是最广泛使用的 ALF 患者预后评估工具,但其敏感性和阴性预测值低^[56]。文献报道,King's College 标准的敏感性为 68%~69%,特异性为 82%~92%^[57],仅适合于预测成人 ALF^[58]。

MELD 评分是肝功能衰竭患者短期死亡率的一种可靠和有效的预测模型。由美国器官共享网络(the United Network for Organ Sharing, UNOS)和器官采购与移植网络(the Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)组织采用,目前是美国等待肝移植患者供体器官分配的首选方法。最近,几项回顾性研究在预测与 ALF 相关的死亡率方面已经显示 MELD 评分与 King's College Criteria 具有可比较的预测价值^[59,60]。根据 meta 分析的结果,MELD 评分可能在预测 ALF 患者的住院死亡率以及急诊肝移植需求方面发挥作用(表 3)^[60]。

ALF 患者的分配取决于多种因素,包括 ALF 的潜在病因、临床稳定性和疾病严重程度、可能需要急诊肝移植。在 ALF 患者的评估中使用预后标准并尽早联系肝移植医院至关重要,因为移植可能是唯一可以提供长期益处的治疗方法。暴发性肝功能衰竭的许多患者至少需要重症监护病房,并且尽可能转到移植中心^[12,61]。

附1 King's College 标准 以下之一的存在应该促使转诊/转移到肝移植中心:A 酸中毒(入院动脉pH值<7.30); B 肝性脑病(Ⅲ级或Ⅳ级),凝血功能障碍(PT>100 s),急性肾损伤(肌酐>3.4 mg/dL); C 对乙酰氨基酚诱发的暴发性肝衰竭患者出现高乳酸血症(4小时乳酸>3.5 mmol/L,或12小时乳酸>3.0 mmol/L); D 高磷血症(48~96 h 磷酸盐>3.7 mg/dL)。

表3 MELD 评分和相关死亡率

MELD 评分	死亡率/%
≤9	1.9
10~19	6.0
20~29	19.6
30~39	52.6
≥40	71.3

注:>12岁患者,初始MELD值计算(initial MELD, MELD(i))评分= $0.957 \times \ln(\text{Cr}) + 0.378 \times \ln(\text{胆红素}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643$,然后,舍入到小数点后十位并乘以10。最大MELD评分为40分。当MELD(i)>11: MELD 评分=MELD(i) + $1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD(i)} \times (137 - \text{Na})]$

6 总 结

尽管 ALF 对急诊科是少见病,但就所需要的治疗和护理非常复杂,涉及到治疗决策的时间敏感性,代表了最具挑战性的临床实践。早期诊断、早期治疗是使其能够最大化获益的关键。

参 考 文 献

- [1] Bower WA, Johns M, Margolis HS, et al. Population-based surveillance for acute liver failure [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(11):2459-2463.
- [2] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011 [J]. Hepatology, 2012, 55(3):965-967.
- [3] Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients [J]. J Hepatol, 2013, 59(1):74-80.
- [4] Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(41):7069-777.
- [5] Wlodzimierz KA, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. Systematic review: acute liver failure-one disease, more than 40 definitions [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35:1245-56.
- [6] Mochida S, Nakayama N, Matsui A, et al. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis [J]. Hepatol Res, 2008, 38(10):970-979.
- [7] Lee W, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update. [Available at] http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/141022_Position_ALF_4UFb.pdf; 2011.
- [8] O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: re-defining the syndromes [J]. Lancet, 1993, 342(8866):273-275.
- [9] Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, et al. Aetiology and outcome of acute liver failure [J]. HPB (Oxford), 2009, 11(5):429-434.
- [10] 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_2012年版[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3):177-183.
- [11] Arroyo V, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure: definition, diagnosis, and clinical characteristics [J]. Semin Liver Dis 2016, 36(2):109-116.
- [12] Bernal W, Wendon J. Acute liver failure [J]. N Engl J Med, 2013, 369(26):2525-2534.
- [13] Possamai LA, Thursz MR, Wendon JA, Antoniadou CG. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure [J]. J Hepatol, 2014, 61(2):439-445.
- [14] Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, et al. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria [J]. Liver Transpl, 2000, 6(2):163-169.
- [15] Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure [J]. Crit Care Med, 2014, 42(3):592-600.
- [16] Fede G, Privitera G, Tomaselli T, et al. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis [J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(1):31-40.
- [17] Karvellas CJ, Durand F, Nadim MK. Acute kidney injury in cirrhosis. Crit Care Clin, 2015, 31(4):737-750.
- [18] Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. Acute renal dysfunction in liver diseases [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(42):5552-5559.
- [19] Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function [J]. Int J Nephrol Renov Dis 2014, 7:457-68.
- [20] Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure [J]. Gut, 2009, 58(3):443-449.

- [21] Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(36):2804-2811.
- [22] Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2011, 53(2):558-566.
- [23] Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, Shawcross DL. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48):9240-9255.
- [24] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure [J]. *Lancet*, 2010, 376(9736):190-201.
- [25] Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management [J]. *Semin Liver Dis*, 2003, 23(3):271-282.
- [26] Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2016, 4(2):131-142.
- [27] Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity [J]. *Pediatrics*, 1975, 55(6):871-876.
- [28] Whyte IM, Francis B, Dawson AH. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(10):2359-2368.
- [29] Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial [J]. *BMJ*, 1991, 303(6809):1026-1029.
- [30] Nordt SP, Manoguerra A, Clark RF. 5-year analysis of mushroom exposures in California [J]. *West J Med*, 2000, 173(5):314-317.
- [31] Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002, 40(6):715-757.
- [32] Montanini S, Sinardi D, Praticò C, et al. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in *Amanita phalloides* (death cap) poisoning. Case report on 11 patients [J]. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49(12):1044-1047.
- [33] Manka P, Verheyen J, Gerken G, Canbay A. Liver failure due to acute viral hepatitis (A-E) [J]. *Visc Med*, 2016, 32(2):80-85.
- [34] Tillmann HL, Patel K. Therapy of acute and fulminant hepatitis B [J]. *Intervirology*, 2014, 57(3-4):181-188.
- [35] Shiffman ML. Management of acute hepatitis B [J]. *Clin Liver Dis*, 2010, 14(1):75-91.
- [36] Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: causative and prognostic factors [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(1):30-34.
- [37] Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7):2159-2168.
- [38] Al Sibae MR, McGuire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, 5(3):617-626.
- [39] Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2004, 39(2):464-470.
- [40] Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure - a controlled clinical trial [J]. *J Hepatol*, 2004, 41(1):89-96.
- [41] Ede RJ, Gimson AE, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure [J]. *J Hepatol*, 1986, 2(1):43-51.
- [42] Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure [J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(2):188-200.
- [43] Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(8):925-931.
- [44] Huang WT, Cang WC, Derry KL, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for coagulopathy reversal in patients with liver disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(8):1028-1035.
- [45] Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Bleeding complications in acute liver failure [J]. *Hepatology* 2018, 67(5):1931-1942.
- [46] De Gasperi A, Corti A, Mazza E, Prosperi M, Amici O, Bettinelli L. Acute liver failure: managing coagulopathy and the bleeding diathesis [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(4):1256-1259.
- [47] Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(11):2498-2508.
- [48] Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(5):1066-1079.
- [49] Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW. Hepatorenal syndrome [J]. *Clin Biochem Rev*, 2007, 28(1):11-17.
- [50] Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease [J]. *Semin Dial*, 2009, 22(2):169-172.
- [51] Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(4):445-456.
- [52] Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. American College of Critical Care Medicine Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(6):1937-1949.
- [53] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure [J]. *Gastroenterology*

(下转 626 页)

关。消融治疗通过对电极的改进(多针联合等),扩大了一次消融范围,但对直径大于 3.0 cm 的肿瘤,冷冻消融和射频消融效果仍不肯定,两组中共 21 例未能一次完全消融的病灶中 18 例最大直径超过 3.0 cm,可能是由于肿瘤生长形态不规则,消融范围未能完全覆盖的原因。本研究中两组均未见明显并发症及副作用出现,不足的是射频组在治疗过程中患者的疼痛感较明显,6 例需静脉麻醉才能完成治疗。综上所述,冷冻消融与 RFA 治疗是安全的,均能有效灭活肿瘤细胞,是有效的非手术治疗肝癌的方法之一。

消融技术的正确和熟练使用,还有赖于医生的经验积累。对于体积较大的肝癌(直径>5.0 cm)和多发病灶(>4 个),分次消融和多针消融是否可延长患者生存期也需要更大样本、多中心的循证医学证据证实。

参 考 文 献

- [1] 罗葆明. 超声引导射频消融治疗肝癌亟需解决的几个问题[J]. 岭南现代临床外科, 2014, 14(3): 227-229.
 - [2] Nishikawa H, Kimura T, Kita R, Osaki Y. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2013, 29(6): 558-568.
 - [3] Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7(3): 237-257.
 - [4] Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis [J]. *Cancer*, 2008, 113(10): 2671-2680.
 - [5] 文艳玲, 罗葆明, 杨海云, 等. 低杆温微波刀与冷循环射频消融在肝肿瘤治疗中的临床应用[J]. *中国超声医学杂志*, 2006, 22(9): 689-691.
 - [6] 罗葆明, 杨海云, 文艳玲, 等. 冷循环射频消融治疗肝癌的疗效分析[J]. *中华超声影像学杂志* [J]. 2005, 14(3): 205-211.
 - [7] 罗葆明, 文艳玲, 杨海云, 等. 射频及射频联合其他介入性治疗对肝癌术后复发的应用比较[J]. *中华医学超声杂志_电子版*, 2004, 1(6): 263-266.
 - [8] 曹建民, 史东宏, 许健, 等. 肝癌的氩氦刀冷冻治疗近期疗效的探讨[J]. *介入放射学杂志*, 2008, 17(4): 258-261.
 - [9] Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(9): 1430-1436.
 - [10] 孙丛, 柳澄, 刘艳丽, 等. 氩氦刀治疗兔肝脏肿瘤疗效的实验研究[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(3): 343-345.
- (收稿日期:2018-10-10)
-
- (上接 623 页)
- gy, 1989, 97(2): 339-345.
 - [55] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1): 91-96.
 - [56] Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 299-305.
 - [57] McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3): 492-499.
 - [58] Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, et al. King's College Hospital Criteria for nonacetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(2): 319-23.e1.
 - [59] Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients [J]. *Hepatology*, 2004, 39(3): 764-769.
 - [60] Katoonzadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure [J]. *Liver Int*, 2007, 27(3): 329-334.
 - [61] Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. Liver Transplantation in patients with multiple organ failures: feasibility and outcomes [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(5): 1047-1056.
- (收稿日期:2018-11-10)