·特别报道·

《2019 年 APASL 慢加急性肝衰竭共识建议（更新）》要点

朱　冰，游绍莉，胡瑾华，辛绍杰

[摘要]　本文对《2019 年 APASL 慢加急性肝衰竭共识建议（更新）》中慢加急性肝衰竭的概念、定义、治疗、预后以及儿童慢加急性肝衰竭等方面推荐意见的更新要点进行归纳和分析，以期临床医生能更好地理解新版指南，指导慢加急性肝衰竭临床实践。

[关键词]　亚太肝病学会；慢加急性肝衰竭；共识

[中国图书资料分类号]　R575.3　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1007-8134(2019)04-0289-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.001

Essentials of "Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update (2019)"

ZHU Bing, YOU Shao-li*, HU Jin-hua, XIN Shao-jie

Liver Failure Treatment and Research Center, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: youshaoli1972@163.com

[Abstract]　This article summarizes and analyzes recommendations of the "Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update (2019)" on the concept, definition, treatment, prognosis of acute-on-chronic liver failure (ACLF) and ACLF in children, so as to promote a better understanding of clinical physicians on the guideline (2019 edition) and provide guidance for clinical practice of ACLF.

[Key words]　APASL; ACLF; consensus

慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure, ACLF）最早于 1995 年由日本学者提出，其主要是指慢性肝病或肝硬化患者因急性损伤，在特定时间内发生急性肝功能失代偿。一直以来，欧洲肝病学会（European Association for the Study of the Liver, EASL）及亚太肝病学会（Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL）等不同组织对 ACLF 存在一些争议焦点，主要包括：是否应当将器官衰竭（肝外）包括在 ACLF 的定义中？究竟是脓毒症导致肝功能衰竭，还是脓毒症是肝功能衰竭的结果？ACLF 是否应当包括非肝硬化慢性肝病？ACLF 是否包括失代偿期肝硬化？ACLF 是否包括定义肝衰竭主要事件，如肝损伤原因、黄疸和凝血功能？鉴于此，APASL ACLF 研究联盟（APASL ACLF Research Consortium, AARC）分别于 2018 年 10 月在印度新德里、11 月在 APASL 会议期间，广泛征求领域专家意见建议，最终形成 ACLF 共识，并于今年 5 月正式发布。现将共识要点分析归纳，供同道参考使用。

[基金项目]　"十三五"国家重大专项（2017ZX10203201）

[作者单位]　100039 北京，中国人民解放军总医院第五医学中心肝衰竭诊疗与研究中心（朱冰、游绍莉、胡瑾华、辛绍杰）

[通信作者]　游绍莉，E-mail: youshaoli1972@163.com

1　ACLF 概念的明确

ACLF 是一组临床症候群，表现为各种损伤引起的急性严重肝脏功能不全。此类患者临床表现虽类似急性肝衰竭（acute liver failure, ALF），但有潜在慢性肝病或肝硬化基础，且预后差，明显有别于失代偿期肝硬化患者因急性损伤导致的急性失代偿（acute decompensation, AD）。

共识认为肝衰竭定义的主要事件包括肝损伤、黄疸、凝血障碍等基本要素。肝性脑病（hepatic encephalopathy, HE）是定义的一部分，但共识认为 HE 是肝衰竭的结果，是否要等到 HE 出现才诊断为肝衰竭尚存在争议。在正常肝脏、慢性肝病、代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化基础上，肝脏受到急性损伤打击后的表现，包括 ALF、ACLF、AD 及终末期肝病（end-stage liver disease, ESLD），如图 1 所示。APASL 对 ACLF 定义易于与 ALF 区别，且概念简单，所定义的人群具有同质性。

2019 年度 APASL 上，研究者对 ACLF 五个方面内容做了修订，更有利于临床医生对现有 ACLF 定义的理解。① ACLF 的急性肝损伤时间窗定义为 4 周是合适的；② ACLF 的可恢复性是 AARC 定义 ACLF 的一个特点，纳入 AARC 研究的患者随着时间推移，肝损伤表现为逐渐减轻，肝储备

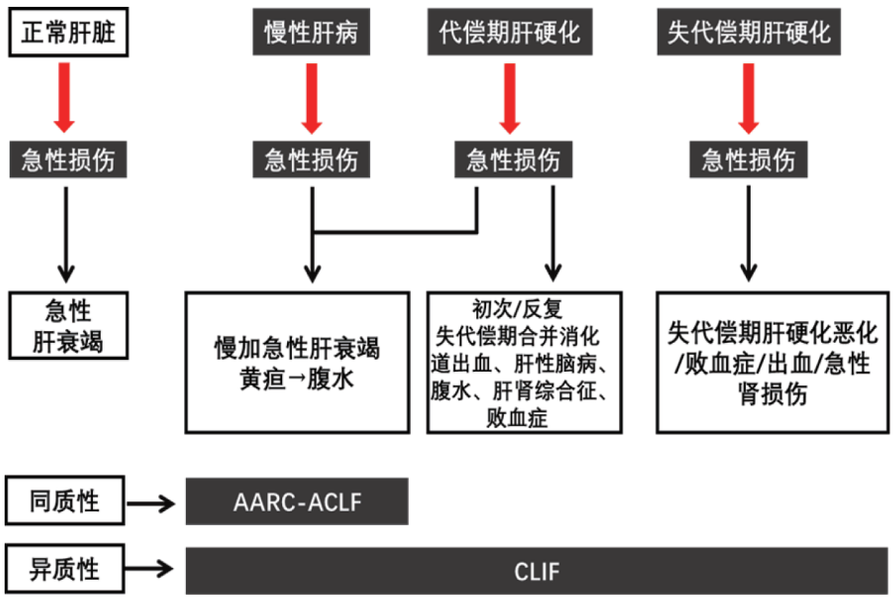


图 1　ACLF 的概念和不同定义中所包含的群体

Figure 1　The concept of ACLF and the groups contained in different definitions

改善，纤维化减轻，门脉压力降低；③ ACLF 与 AD、ESLD 应进行鉴别，针对不同肝病基础导致的肝衰竭表现须开展前瞻性队列研究，以分辨患者的同质性；④尽管病死率并不适合用于定义一种疾病，但是基于对这些重症患者在入院、治疗、肝移植中应予以优先的考虑，仍须保留病死率的表述；⑤重申 ACLF 的定义，不包括肝脏以外器官功能衰竭，肝外器官衰竭是肝衰竭的后续事件。

ACLF 患者 28 d 与 90 d 病死率较高，存活 90 d 的患者，约 70% ACLF 患者病情逐渐恢复，凝血指标先于胆红素恢复正常，AARC 基线评分可判别哪些患者易于恢复，基线和肝脏瞬时弹性成像连续检查可评估 ACLF 的可恢复性。

2　ACLF 诊断要点

2.1　ACLF 的定义　ACLF 是指在慢性肝病 / 肝硬化（先前诊断 / 未确诊）基础上的急性肝损伤，以黄疸（血清胆红素≥ 5 mg/dl）和凝血障碍 [国际标准化比值（international normalized ratio, INR）≥ 1.5 或 PTA ＜ 40%] 为主要表现，4 周内并发腹水和 / 或 HE，且 28 d 有较高病死率。

2.2　慢性肝病的定义　慢性肝病（chronic liver disease, CLD）包括肝硬化和非肝硬化慢性肝病。常见的慢性肝病包括 HBV、HCV、酒精性以及非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）所导致的慢性肝炎或肝硬化等。若伴有明显纤维化，非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis, NASH）应视为慢性肝病。既往有肝硬化失代偿表现的患者应当排除。ACLF 患者慢性肝病和肝硬化的诊断应结合病史、体格检查、实验室、内镜或影像学检查。当存在潜在的慢性肝病和 / 或不明原因慢性肝病和 / 或不明原因急性损伤时，建议通过经颈静脉肝活检协助诊断。

2.3　急性损伤病因的定义　①感染。嗜肝病毒感染，包括 HBV 再激活或重叠感染。HBV 再激活仍然是东方国家患者急性损伤的主要病因，再激活可以是自发的，也可以是因化疗或免疫抑制治疗、高效抗反转录病毒治疗 HIV 后免疫恢复、利妥昔单抗（抗 CD20）化疗后或潜伏 HBV 活化等因素引起。其他急性打击因素主要包括 HEV 重叠感染，其他感染包括螺旋体、原虫、蠕虫、真菌等，以及其他部位细菌、寄生虫播散至肝脏。目前资料不足以证明细菌感染本身可导致黄疸和肝功能衰竭。②药物诱导的 ACLF（drug-induced ACLF, ACLF-D）。ACLF-D 是一种不同于药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）的疾病，发展为 ACLF-D 的患者可发生失代偿和死亡的严重后果。药物可以作为诱发因素，诱导肝硬化患者发生 ACLF-D，例如抗结核药物、补充和替代药物、抗反转录病毒药物以及甲氨蝶呤等。阿奇霉素、唑类抗真菌药和抗菌剂等是否会诱发 ACLF 还须要更多证据验证。③自身免疫性肝病。自身免疫性肝炎相关 ACLF（auto-immune hepatitis ACLF, ACLF-AIH）常表现为自身抗体阴性或血清 IgG 水平正常，抗体阴性 AIH 病例在没有组织学确认情况下可能被忽视。临床伴随自身免疫性肝外特征 /

自身免疫性家族史或自身免疫性疾病患者要高度怀疑。对于 ACLF-AIH 患者，应考虑使用激素治疗。④急性静脉曲张出血（acute variceal bleeding, AVB）。AVB 发生率随着肝硬化严重程度增加而增加，代偿期肝硬化（Child-Pugh A 级）患者 AVB 导致 ACLF 发生率低于 5%；一旦发展为 ACLF，则 90 d 病死率会升高。⑤血管性肝病。在肝硬化患者中，急性门静脉血栓形成（portal venous thrombosis, PVT）可能诱发 ACLF。肝硬化或 Budd-Chiari 综合征（Budd-Chiari syndrome, BCS）患者急性 PVT 可能诱发 ACLF。目前尚无 PVT 或 BCS 表现的 ACLF 患者自然病史或预后的数据，也无血管性肝病 ACLF 患者可推荐的治疗建议。

2.4 ACLF 的凝血状态　ACLF 患者血液处于低凝状态，随着全身炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome, SIRS）和脓毒症的发展，患者凝血状态可能会发生改变。传统的凝血检测，包括 PT、APTT、INR、纤维蛋白原水平和出血时间，但上述指标不能全面衡量 ACLF 的出血风险。ACLF 凝血功能的评估和管理应以血总体粘弹性测定（包括 TEG/Sonoclot/ROTEM）为指导。

2.5 ACLF 肝组织学检查　经颈静脉肝活检有助于明确 ACLF 肝损伤病因。肝活检能够确定肝纤维化程度，对判定 ACLF 患者的预后及结局有一定的帮助，也有助于区分 ACLF 与失代偿性肝硬化。此外，胆管胆色素沉积、嗜酸性变和肝实质萎缩等组织学指标也可以预测 ACLF 预后。肝活检评估的标准化对于统一 CLD 和急性损伤的诊断和治疗至关重要。

3　ACLF 与 AD 的区别

ACLF 与 AD 很相似，但容易被混淆（见表 1）。AD 是发生在肝硬化或失代偿肝硬化基础上，在某些诱因作用下出现肝性表现（黄疸、腹水、HE）或肝外表现［静脉曲张出血、急性肾损伤（actute kidney injury, AKI）或脓毒症］，病程可长达 3 个月，胆红素水平一般低于 5 mg/dl，腹水、HE 、AVB 可能先于黄疸发生。AD 患者发生肝外器官衰竭时，短期病死率高。ACLF 是一种肝功能不全的综合征（黄疸、凝血障碍、腹水伴或不伴 HE），诱发因素仅来源于肝脏（酒精、病毒、药物、自身免疫等因素），在 4 周内发生肝功能衰竭。ACLF 的黄疸和凝血障碍先于腹水发生，腹水的进展是由于肝脏严重炎症后门脉压力的迅速升高，同时，肝外器官衰竭的表现，如 AKI、脓毒症、AVB 往往发生在 ACLF 之后。AD 长期存活率较 ACLF 低，多器官功能衰竭发生率均较 ACLF 高，AD 应该被认为是肝硬化病程发展中的一个时期的表现，而不是一个综合征。对潜在预测因子和诱因的评估有利于协助 AD 的管理。黄疸发生前的任何失代偿都强烈提示 AD，没有反复发作的失代偿表现则是 ACLF 的特点。

表 1　ACLF 与 AD 的区别

Table 1　Differentiating ACLF from AD

参数	ACLF	AD
表现	明显肝损伤指征	有 / 无明显肝损伤
可识别的诱因	～ 95%	～ 70%
出现表现的时间	4 周内	12 周内
肝硬化基础	有或无	有
之前失代偿情况	无	有或无
1，3 个月病死率	33% ～ 51%	23% ～ 29%
可恢复性	约 50%	不常见

4　ACLF 预后评估：推出 AARC 评分

AARC 评分是一个评估预后的较好工具，可以评估哪些患者可能出现逆转，效果优于 MELD、MELDNa、CLIF-SOFA 和 SOFA 评分。累积病死率随 AARC 评分增加而增加，第 1 周内 AARC 评分的变化趋势可以预测是否须要肝移植：＜ 10 分或降低至＜ 10 分，生存率提高，不须要肝移植；AARC 评分为＞ 10 分的患者应列入肝移植对象。AARC-ACLF 应在第 4 d 和第 7 d 进行评估，以预测疾病的进展和预后。

乳酸可协助判定 ACLF 的严重程度，乳酸清除率较基线乳酸更能反映患者的病情。血小板计数高、白细胞计数低和无 HE 是可恢复性的独立预后因子。年龄、肝硬化、肝静脉压力梯度（hepatic venous pressure gradient, HVPG）＞ 18 mmHg 和 / 或静脉曲张出血、腹水、自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis, SBP） 和 HE 等并发症是死亡的独立预测因素。超重或肥胖和血脂异常会增加 ACLF 患者肝病严重程度。

5　梳理规范 ACLF 的管理

5.1 恰当的处理对 ACLF 的疗效有重要影响　如早期（2 周内）HBV-ACLF 的抗 HBV 治疗、酒精性 ACLF 和 AIH-ACLF 选择激素治疗等。

5.2 ACLF 的血液净化治疗　血浆置换是 ACLF 肝移植或自发性恢复的有效治疗方法，特别是对 Wilson 病和严重的 ACLF-AIH 患者的治疗。当发生危及生命的容量过载、高钾血症、高钠血症和代谢性酸中毒，保守治疗无效时应立即启动肾脏替代治疗。

5.3 ACLF 脓毒症的处理　在 ALCF 患者中，入院时约有 1/3 存在细菌感染，入院第 1 周可能还会增加。无脓毒症的患者 28 d 病死率较低，基线合并脓毒症或在入院第 4 d 前出现脓毒症的患者病死率高。细菌感染是预测 ACLF 器官功能衰竭的重要因素。ACLF 最常见的感染是 SBP、肺炎、尿路感染和菌血症。ACLF 患者应密切监测感染的存在，以使其能够早期诊断和治疗。一旦怀疑或诊断为细菌感染，应单独或联合使用广谱抗菌药物，然后根据抗生素敏感性试验结果调整治疗。

5.4 肾功能障碍与肾功能衰竭的处理　对于 ACLF 患者的肾脏器官功能障碍的诊断，推荐使用急性肾损伤网络标准。在 ACLF 患者中，血清肌酐＞ 1.1 mg/dl 提示肾功能障碍，＞ 1.5 mg/dl 提示肾功能衰竭。ACLF 伴随 AKI 患者的 30 d 病死率很高。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，与更严重的预后相关。AKI 的分期及病程是临床预后的重要决定因素。ACLF 患者应根据 PIRO（易感性、感染 / 炎症、反应、器官衰竭）评分对 ACLF 患者分层，以确定发生 AKI 的风险。应尽一切努力防止所有 ACLF 患者出现 AKI。ACLF 患者 HRS-AKI 输注特利加压素治疗优于去甲肾上腺素。

5.5 HE 的处理　约有 1/3 的 ACLF 患者存在 HE，包括 1 ～ 2 级 HE（器官功能障碍）和 3 ～ 4 级 HE（器官衰竭）。HE 严重程度与病死率有关，3 ～ 4 级病死率高于 1 ～ 2 级 HE。炎症在 ACLF 患者 HE 发病机制中起重要作用，并与细胞因子风暴有关。处理方面包括识别与治疗感染在内的诱发因素，解决高氨血症和全身炎症。难治性患者可能须要大容量血浆置换或白蛋白透析，并须要鉴别门体分流和栓塞。氨与 HE/ 脑衰竭的严重程度有关，是 ACLF 中 HE 的简单有效的标记物。乳果糖、利福昔明降氨仍是肝硬化 HE 患者的主要治疗方法。

5.6 血流动力学改变及穿刺引起的循环功能障碍（paracentesis induced circulatory dysfunction, PICD）的管理　基线 HVPG 是预测 ACLF 病死率的重要指标，降低 HVPG 对 ACLF 的管理意义重大，应重视 HVPG 测定的安全性和标准化程序。ACLF 非侵袭性 HVPG 的替代测定方法须进一步研究。ACLF 患者如果在没有其他治疗的情况下进行穿刺大量放腹水，大约 80% 发生 PICD。使用白蛋白进行扩容，发病率可降低。加压素与白蛋白联合使用在预防 PICD 方面具有协同作用。ACLF 应用非选择性 β 受体阻滞剂是安全的，可减轻全身炎症、降低门脉压力及其他潜在作用，与提高短期存活率相关，推荐无禁忌证的 ACLF 患者使用。

5.7 ACLF 的肝移植　肝移植应该在 ACLF 病程的早期选择，可避免脓毒症和多器官衰竭的并发症，但目前尚缺少有效的标准和评分系统确定早期肝移植的时机。器官衰竭本身不应该成为肝移植的禁忌证，除非需要心、肺功能支持或第 4 d 或第 7 d 器官衰竭进展迅速。APASL AARC 评分在肝移植患者的筛选方面有较好优势。MELD 评分为中度升高的 HBV 再激活患者、肝硬化、胆红素＞ 10 mg/dl、PT ＜ 40%、血小板＜ 100×10^9/L 时，应早期移植。类固醇治疗无效的重症酒精性肝炎患者应优先考虑肝移植。

6　关注儿童 ACLF

APASL 首次对儿童 ACLF 形成共识。目前，儿童 ACLF 尚无专门的定义，存在的主要问题是：①临床确定 HE 非常困难，特别是年龄＜ 3 岁的儿童；②器官肿大的儿童，临床腹水诊断较困难；③部分儿童肝功能衰竭可能无黄疸表现，而当前的 ACLF 定义要求黄疸。APASL 认为可借助影像学、生化检测等手段协助诊断。目前，APASL-ACLF 定义可用于儿童 ACLF 诊断，但尚须进一步开展多中心前瞻性队列研究。

APASL 中关于儿童 ACLF 的研究数据主要来自印度 3 个中心的回顾性研究。约 14% 的儿童 CLD 病例表现为 ACLF，病因依次为 Wilson 病（41.2% ～ 45.7%）、自身免疫性肝病（17.6% ～ 41.9%）、隐源性肝硬化（3.2% ～ 41.2%）。最常见的急性损伤因素是病毒性肝炎和肝毒性药物。目前，共识认为应将胆道闭锁从 ACLF 定义中排除。儿童 ACLF 短期（28 d）生存率差，约为 33%。约 50% 的 ACLF 儿童可见一个或多个肝外器官衰竭，其中 AKI 和 3 ～ 4 级 HE 最常见。AKI 会使结局不良的风险成倍增加。AARC-ACLF 模型也可用于动态评估儿童 ACLF 的预后。评分≥ 11 分的患儿须要立即考虑肝移植。

7　总　　结

《2019 年 APASL 慢加急性肝衰竭共识建议（更新）》[1] 要点主要是基于 AARC 纳入的前瞻性研究队列（＞ 3300 例）数据，新增了关于 ACLF 与肝硬化 AD 的区别；ACLF 的可恢复性；DILI-ACLF，

（下转第 298 页）

不设陪护。其他措施包括：

1. 隔离病房应当设立明确的标识，通风良好，房门必须随时保持关闭，有专用的卫生间、洗手池，配备方便可取的手消毒剂。

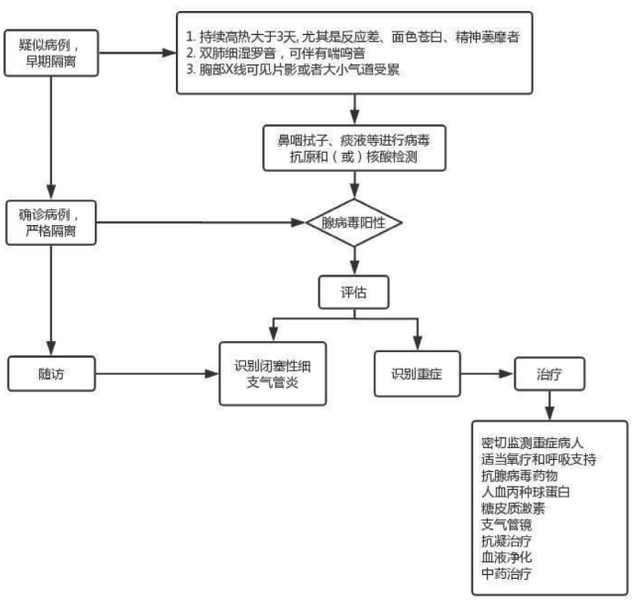
2. 腺病毒在一些物体（如水槽和毛巾）的表面可存活较长时间，且其对酒精、乙醚等常用消毒剂不敏感。因此，被腺病毒污染的物体表面和器具需要使用含氯、过氧乙酸等的消毒剂消毒或采用加热消毒处理。

3. 听诊器、温度计、血压计等医疗器具应当专人专用，非专人专用的医疗器具在用于其他患者前，应当进行彻底清洁和消毒。

4. 每一患者食具和便器应当专用。

5. 医务人员在接诊、救治和护理 HAdV 感染疑似病例或确诊病例时，应当做好个人防护，严格执行标准预防，接触隔离和飞沫隔离措施，落实手卫生。

九、儿童腺病毒肺炎诊疗流程



附录

儿童腺病毒肺炎诊疗规范（2019 年版）编写审定专家组

顾问：江载芳、王　辰、陆　权、胡仪吉、董宗祈

组长：倪　鑫

成员（按姓氏笔划排列）：王雪峰、邓　力、刘金荣、刘春峰、刘恩梅、刘瀚旻、闫钢风、杨镒宇、吴安华、吴谨准、邹映雪、张晓波、张　蕊、张育才、陆小霞、陆　权、陆国平、陈自佳、陈志敏、陈慧中、郑成中、赵成松、赵顺英、赵德育、胡仪吉、胡　艳、钟礼立、洪建国、钱素云、倪　鑫、殷　勇、曹　彬、崔　霞、彭　芸、董宗祈、曾健生、谢正德

编后语　编辑部对所刊载内容未作编辑加工

（上接第 292 页）

AIH-ACLF，PVT/ACLF；门静脉和全身血流动力学与 ACLF 的相关性的阐述，并指出 AARC 评分可用于指导 ACLF 治疗，同时首次就儿科 ACLF 达成一定共识。在过去的 5 年，ACLF 的领域研究进展迅速，东西方学者对 ACLF 定义争议较多，尤其是患者人群的同质性及急慢性肝损伤的准确区分都会影响到 ACLF 的病程、精准预后及肝移植的筛选。因此，东西方观念的融合，确认 ACLF 人群的同质性可能是科学处置此类患者的惟一道路。

【参考文献】

[1] 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.

（2019-07-20 收稿　2019-07-30 修回）
（本文编辑　揣征然）