

# 急性肝衰竭的综合治疗

宋传芳, 刘冰熔

宋传芳, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150001

作者贡献分布: 本文综述由宋传芳完成; 刘冰熔负责审校。

通讯作者: 刘冰熔, 教授, 主任医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科。songchuanfang1988@163.com

电话: 0451-866056562

收稿日期: 2012-09-22 修回日期: 2012-11-06

接受日期: 2012-11-15 在线出版日期: 2012-11-28

## Combined therapy for acute hepatic failure

Chuan-Fang Song, Bing-Rong Liu

Chuan-Fang Song, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Professor & Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. songchuanfang1988@163.com

Received: 2012-09-22 Revised: 2012-11-06

Accepted: 2012-11-15 Published online: 2012-11-28

## Abstract

Acute hepatic failure (AHF) is a devastating clinical syndrome characterized by rapid impairment of liver functions and development of encephalopathy, multiple organ failure, and in most cases cerebral edema. AHF has a high mortality rate. Although advances in drug treatment, artificial liver and liver transplantation have significantly improved the prognosis of AHF, there is still a lack of effective treatment for AHF because of its complicated etiopathogenesis, rapid progression and less clinical knowledge about managing the disease. There is an urgent need to develop effective treatments for AHF. This article aims to review recent advances in the treatment of AHF.

Key Words: Acute hepatic failure; Treatment; Anti-virus; Artificial liver; Liver transplantation

Song CF, Liu BR. Combined therapy for acute hepatic failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(33): 3237-3243

## 摘要

急性肝衰竭(acute hepatic failure, AHF)是一种严重的临床综合征,其特征是肝功能损伤迅速、肝性脑病的发生、多器官衰竭及多数情况下脑水肿的出现,其病死率极高。目前药物治疗、人工肝和肝移植的快速发展,AHF治疗效果有明显提高,但是由于其病因复杂,病情进展迅速,临床研究较少,对于AHF的治疗一直缺乏有效的方案。因此,AHF的有效治疗仍是临床亟待解决的问题,本文就AHF的治疗做一综述。

关键词: 急性肝衰竭; 治疗; 抗病毒; 人工肝; 肝移植

宋传芳, 刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20(33): 3237-3243

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3237.asp>

## 0 引言

急性肝衰竭(acute hepatic failure, AHF)是指多种因素造成的肝脏损伤导致肝细胞大量坏死或功能丧失发生急性严重肝功能不全,引起以黄疸迅速加深、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、凝血功能障碍和腹水等为主要特征的临床综合征。目前国内对AHF多采用内科综合治疗,包括支持、抑制肝细胞坏死和促进肝细胞再生,去除病因、调节免疫功能和防治各种并发症等,但疗效并不满意。近年来国内外学者对AHF的治疗致力于人工肝支持系统及肝/干细胞移植的尝试,收到了一定的疗效。

## 1 重症监护与一般支持治疗

1.1 重症监护 AHF患者应置于重症监护病房,每天检查肝脏的大小、神志变化及其他生命体征。监测肝、肾功能、电解质、凝血酶原时间等指标。

1.2 营养支持 AHF患者一般存在严重的代谢异常,体内大量代谢产物蓄积导致胃肠道功能紊乱,肠道营养摄入困难,导致营养不良,患者呈显著的负氮平衡,能量储备耗竭,免疫功能低下,

## ■背景资料

急性肝衰竭(AHF)是指多种因素造成的肝脏损伤导致肝细胞大量坏死或功能丧失,发生急性严重肝功能不全,引起以黄疸迅速加深、肝性脑病、凝血功能障碍和腹水等为主要特征的临床综合征。目前,AHF的治疗仍是世界性的难题,对于众多治疗方案国内外学者意见不一致,故在国内外的肝病会议上AHF仍是重要的议题。

## ■同行评议者

郑素军, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

## ■研发前沿

近年来多项研究表明人工肝支持系统及肝/干细胞移植可有效改善AHF患者生存质量。特别是肝/干细胞移植因具有相对细胞来源广、移植技术简单、对受体危害小等优点而发展迅速,但其仍需进行更加严密的试验及增加病例数以进一步证明其有效性。

不利于肝恢复,早期积极合理的肠内营养支持能够增加肝衰竭患者的能量和氮摄入量,促进蛋白质合成,恢复氮平衡,降低感染率,促进肝脏修复,改善患者预后<sup>[1,2]</sup>。由于肝糖原的储备减少、糖异生功能降低及高胰岛素血症等,患者往往容易出现低血糖。研究表明,在Child A级患者中蛋白质营养不良的发生率约为20%,而在C级患者中则超过60%<sup>[3]</sup>。经口摄入营养较少是病死率升高的预测因素<sup>[4,5]</sup>。总的来说,应保证肝衰竭患者104.60-125.52 kJ/(kg·dL)的能量供给,在患者不能耐受肠内营养时,及时给予肠外营养,以保证能量需求。

葡萄糖是肠外营养的首选供能物质,每日摄入葡萄糖100 g就能显著降低蛋白质分解。肝衰竭患者在应激状态下利用糖的能力很差,未被及时氧化可能引起或加重肝脏的脂肪变性;少数合并有糖尿病的患者过快、过量输入糖类可导致高血糖、糖尿,甚至高渗性非酮性昏迷。血糖较高的患者可给予适量的果糖代替葡萄糖,以减少胰岛素的用量<sup>[6]</sup>。肝衰竭患者易应用支链氨基酸提供氮源。目前复方氨基酸液除标准配方外,又研制出高支链氨基酸,其特点为支链氨基酸(L-亮氨酸、L-异亮氨酸和L-缬氨酸)的浓度较高,占总氨基酸量的40%-50%,而芳香族氨基酸(AAA)(色氨酸、L-酪氨酸和苯丙氨酸)的浓度较低。由于高支链氨基酸是唯一可经外周代谢的氨基酸,增加其浓度并不增加肝脏负担,且可与芳香族氨基酸竞争性进入血脑屏障,用于肝功能衰竭和HE,但对其在AHF及合并严重感染等伴有严重分解代谢病例中的节氮效果,尚难确定是否优于标准配方<sup>[7]</sup>。

## 2 病因治疗和发病机制的治疗

**2.1 抗病毒治疗** 在我国引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒感染,其中主要以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)为常见。HBV相关性肝衰竭的发病机制十分复杂,至今未能完全阐明。目前认为主要是由于宿主免疫系统对HBV感染的过度应答(免疫亢进)<sup>[8]</sup>。所以在早期进行有效地抗病毒治疗有助于改善HBV相关肝衰竭患者的生存率。我国肝衰竭诊疗指南和亚太肝病学会均推荐对于HBV相关的肝衰竭尽早应用核苷类似物进行抗病毒治疗。干扰素不适合用于肝衰竭患者的抗病毒治疗<sup>[9-13]</sup>。目前应用于临床的核苷类似物主要有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替

卡韦、替比夫定。替诺福韦和恩曲他汀还处于临床前期试验。

**2.1.1 拉米夫定:**拉米夫定是最先正式应用于临床治疗慢性乙型肝炎的口服核苷类药物。他的作用机制在于作为核苷(酸)类似物,与天然胞嘧啶核苷起竞争抑制作用,从而抑制HBV多聚酶反转录活性,使病毒反转录过程中止。但拉米夫定仅能阻断HBV DNA的反转录过程,而对HBV基因模板-共价闭合环状DNA(cccDNA)毫无影响,这是核苷(酸)类似物只能抑制而不能清除HBV的根本原因。拉米夫定主要缺点是长期使用易引起HBV DNA聚合酶酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸变异导致耐药,有可能诱发肝衰竭/重型肝炎或使其加重<sup>[14]</sup>。相关研究提示拉米夫定治疗并不能改善肝衰竭患者预后,经多因素分析表明影响肝衰竭患者预后的独立因素是血清总胆红素和凝血酶原活动度水平,但拉米夫定治疗可以持续改善存活患者的肝功能,并能延缓病情向肝硬化进展,因此具有远期效益。

**2.1.2 阿德福韦酯:**阿德福韦酯是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前药,在体内转化为阿德福韦发挥抗病毒作用。通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物和终止病毒DNA链延长而抑制HBV DNA多聚酶或反转录酶是其发挥作用的主要机制<sup>[15]</sup>。阿德福韦酯起效相对缓慢并可能具有肾毒性,所以在治疗HBV相关性肝衰竭中不作为抗病毒首选药物。近年来的研究表明,对于HBV相关性肝衰竭患者,拉米夫定联合阿德福韦酯具有协同抗病毒的作用,最大限度地降低了HBV的耐药性,有效地降低患者的病死率,是可应用的抗病毒的治疗方案<sup>[16]</sup>。

**2.1.3 恩替卡韦:**恩替卡韦为鸟苷类似物,在体内转化为三磷酸盐活性成分,从3个环节(HBV聚合酶的启动、前基因组RNA反转录为负链DNA以及HBV DNA正链的合成)与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争性抑制HBV的复制<sup>[17]</sup>。近年来多项研究表明恩替卡韦能效强、快速抑制HBV复制且耐药发生率低。在治疗HBV相关性的肝衰竭中能改善肝功能和降低其病死率<sup>[18,19]</sup>。

**2.1.4 替比夫定:**替比夫定是一种人工合成的天然脱氧胸腺嘧啶核苷对映体,可被细胞激酶磷酸化生成具有活性的三磷酸盐形式。替比夫定通过与天然底物脱氧胸腺嘧啶核苷竞争,掺入病毒DNA链中,导致DNA链延长终止,中断HBV的复制。其安全性和耐受性好,主要不良反应是

肌酸激酶升高<sup>[20]</sup>.

**2.1.5 替诺福韦酯:**替诺福韦酯(tenofovir, TDF)美国FDA已批准将其应用于HBV感染者的治疗,国内尚未上市. TDF在体内代谢后的产物是替诺福韦二磷酸可与5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争进入病毒DNA链,导致DNA延长受阻,进而阻断病毒的复制. 国外有研究报道TDF应用于HBV相关肝衰竭患者,各项指标如HBV DNA、转氨酶、胆红素等得到明显改善,降低了患者死亡率<sup>[21]</sup>.

目前对于HBV相关性肝衰竭的抗病毒治疗缺乏相关大标本的临床研究. 一般是在治疗过程中评估患者的整体病情及药物反应根据以往病毒性肝炎/肝硬化抗病毒的丰富经验选择抗病毒方案. 2012年ESAL版指南<sup>[22]</sup>对于HBV肝硬化,包括代偿性和失代偿性肝硬化的治疗推荐意见也进行了部分修改,但指南仍然保留了干扰素和核苷(酸)类似物的推荐意见,仍然推荐优先选择替诺福韦和恩替卡韦,并提高推荐级别为A1. 同时还明确提出不推荐选用拉米夫定,指南中还提出了代偿性肝硬化患者的停药指征,如乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性患者达到血清转换或HBeAg阳性和阴性患者达到HBsAg消失的患者在巩固治疗至少12 mo后可停药观察. 这和目前国内外指南所提的停药指征相同,尽管如此,在指南中强调了无论是否达到停药指征都应长期治疗,并且这和我国指南提出的延长治疗,减少复发的理念相似.

最近Zoulim和Locarnini<sup>[23]</sup>专门论述了关于慢性HBV治疗失败的处理,其中对恩替卡韦或替诺福韦治疗后部分病毒学应答患者提出的处理建议是更换或最好加用其他药物以达到HBV DNA在检测水平以下的目标.

**2.2 药物性肝衰竭治疗** 对于药物性肝衰竭治疗的关键是停用和防止再使用引起肝损伤的药物,也应尽可能避免使用与致病药物在生化结构和/或药物作用属于同一类的药物,仅给予必须的药物. 服了大剂量肝毒性药物的患者,宜早期洗胃、导泻,并加用吸附剂,以清除胃肠内残留的药物,可采取血液透析、利尿等措施,以促进其排泄和清除. 对于过量服用对乙酰氨基酚的患者,早期使用N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)治疗,肝衰竭的发生率明显低于晚期使用或不适用NAC治疗的患者<sup>[24]</sup>. 异烟肼引起的肝损伤可应用大剂量维生素B6静脉点滴. 其他防治肝损伤药物的种类繁多,但多数药物的治疗效果尚需进行循证医学研究评价. 非特异

解毒剂可选用NAC、还原型谷胱甘肽;抗炎、抗脂质过氧化、调节免疫和稳定溶酶体可选用甘草酸制剂;对药物所致的胆汁代谢障碍、淤胆可选用S-腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸;减轻氧化应激和脂质过氧化反应,稳定肝细胞膜性结构,抑制细胞凋亡可选多烯磷脂酰胆碱. 除非怀疑有超敏反应或者肝内胆汁淤积,否则不推荐使用皮质醇激素.

**2.3 免疫调节治疗**  $\alpha$ 1-胸腺素是一种人工合成的由28个氨基酸组成的多肽,有多种生物学活性,可增加Th1应答、促进淋巴细胞成熟、增加T细胞功能、增加NK细胞介导的细胞毒作用从而增强细胞抗感染能力. 肾上腺糖皮质激素的应用尚存在争议. 大多数学者主张AHF早期可以慎选中晚期肝衰竭则禁忌使用. 静脉用免疫球蛋白,具有免疫替代和免疫调节的双重治疗作用,对于预防和控制肝衰竭患者发生各类感染及减少炎症反应具有重要作用,目前多推荐使用.

**2.4 其他治疗** 肝细胞生长因子、生长激素、胰岛素-胰高糖素疗法及前列腺素E1能够促进肝细胞再生,减少肝细胞坏死. 口服乳果糖及使用改善微循环药物及抗氧化剂药如还原型谷胱甘肽、易善复和NAC,能够调整肠道菌群,抗内毒素治疗,减少内毒素吸收.

### 3 并发症的防治

**3.1 感染** 肝衰竭患者由于机体免疫功能低下、肠道微生态失调及侵袭性操作较多等原因容易合并感染. 较常见的感染有肺感染、自发性腹膜炎和败血症等. 早期、有效、联合应用抗生素可有效控制感染并减少感染的发生率,但患者的生存率未见明显提高,故目前不推荐预防性常规使用抗生素. 对于发生感染概率较高的肝衰竭患者(如II/III HE、顽固的低血压或全身炎症反应综合征),应根据经验性给予抗生素治疗<sup>[25]</sup>. 在应用抗生素时要考虑到肝衰竭患者的高动力循环的血流动力学状态及胸腹水存在等特点.

**3.2 HE** HE的治疗原则主要包括:积极的去除诱因如上消化道出血、严重感染、水电解质紊乱等,限制蛋白摄入,抑制肠道细菌可选用新霉素、甲硝唑等,高位弱酸性液体灌肠或口服乳果糖. 视情况选择精氨酸、L-鸟氨酸门冬氨酸等降氨药物;酌情应用支链氨基酸. 近年来研究表明左卡尼汀是机体脂肪代谢必需的辅助因子,能促进脂肪酸氧化,并促使脂肪转化为能量,通

#### ■相关报道

Pietrosi等收集并总结了全世界27例接受干细胞移植的肝衰竭患者的临床资料,结果显示肝细胞移植中多数患者病情有不同程度的改善. Stutchfield等收集并总结了在9个研究中心进行干细胞移植的53例患者的情况,患者通过外周静脉、门静脉或肝动脉进行干细胞移植,对其进行随访3-18 mo后,发现MELD评分、Child-Pugh评分、血清胆红素、血清白蛋白和国际标准化比值均有明显改善.



## ■创新盘点

本文综述了近几年国内外对AHF的一般支持及治疗方法,发现人工支持系统及肝/干细胞移植可有效地改善患者预后,从而为治疗AHF寻找到了新的方向。

过加强代谢能量的产生来降低血氨和促进尿素的生成,并为肝细胞修复和再生提供所需要的能量,有效改善肝脏的脂质代谢、减少脂肪的沉积,对肝衰竭的患者有一定的治疗价值<sup>[26-29]</sup>。

**3.3 脑水肿** 目前研究表明肝衰竭并发脑水肿是由多因素造成,并与HE的发病密切相关。体内氨触发了星形胶质细胞聚集谷氨酰胺,导致渗透物的代偿性缺失形成细胞毒性水肿引发脑水肿<sup>[30,31]</sup>。

根据上述原理降血氨控制HE是治疗脑水肿的基础。口服乳果糖或弱酸液灌肠清洁肠道,可降低氨在肠道的吸收从而减少脑水肿的发生<sup>[32]</sup>。有动物实验研究发现,*L*-鸟氨酸苯乙酸盐可降低血氨水平,进而缓解颅内高压<sup>[33]</sup>。米诺环素具有抗氧化、减少ALF脑并发症的作用<sup>[34]</sup>。有关低温疗法治疗脑水肿或颅高压的报道较多<sup>[35]</sup>,适度降低体温可有效降低颅内压,使脑血流恢复自我调节能力,而且可能通过抑制氧化应激反应来缓解肝损伤<sup>[36-40]</sup>。

**3.4 出血** 上消化道出血是AHF后期较常见的并发症,起病急,死亡率高,且一般发生上消化道出血后肝损害均有不同程度的加重,易诱发腹水、HE、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)、电解质紊乱等提示预后差。一般AHF患者预防性给予H<sub>2</sub>受体拮抗剂或质子泵抑制剂以预防应急状况下的酸相关胃肠道出血<sup>[41]</sup>。

**3.5 HRS** 在对HRS病理生理机制认识的基础上,近年来大多采用血管活性药物(特利加压素、血管加压素、去甲肾上腺素或奥曲肽等)联合血浆扩容(多采用人血白蛋白)进行治疗HRS以肾血管收缩为特点<sup>[42]</sup>,却采用血管收缩剂治疗,这似乎是矛盾的。但其合理性在于HRS发病初期内脏血管扩张,激活了内源性血管收缩物质。此外,肝衰竭患者常存在有效血容量不足,导致肾灌注不足。因此,液体复苏在早期HRS的治疗中非常重要。但应注意的是,过多的液体可引起脑水肿及肺水肿,伴有严重低蛋白血症的肝衰竭患者更易发生此类情况<sup>[43]</sup>。持续血液净化技术的应用,已在治疗危重症方面取得了显著疗效。对于急性肾衰竭,早期应用肾脏替代治疗有利于防止出现严重的电解质紊乱、酸中毒及液体过多等并发症。目前研究表明,持续性血液滤过优于间断滤过<sup>[44]</sup>。

## 4 人工肝支持治疗

人工肝支持治疗(artificial liver support system,

ALSS)可有效地清除血液中的毒素,适当补充凝血因子、白蛋白等物质,保持内环境平衡,为肝细胞再生营造良好的环境;患者通过ALSS治疗,能延长其生存时间,提高其接受肝移植的几率。有关人工肝的研究证实人工肝治疗可使患者死亡率降低,改善患者生存质量<sup>[45-48]</sup>。

人工肝分为非生物型、生物型和混合型。非生物型人工肝包括血浆置换、血液灌流、血液滤过、血液透析、连续性血液透析滤过、血液透析吸附、血浆滤过透析、血浆胆红素吸附等。依据临床具体情况选择合适的方法。上述方法单用或联合应用:重型肝炎伴有HE时,可选用血浆置换和血液灌流联合;伴有肾功能衰竭时,选用连续性血液透析滤过联合血浆置换或血浆滤过透析;伴有高胆红素血症时,选用血浆胆红素吸附联合血浆滤过透析;伴有水电解质紊乱时,选用连续性血液透析滤过联合血浆置换或血液透析吸附;有时可选择3种以上方法联合使用。目前非生物人工肝技术已经比较成熟,但替代肝脏功能目前仍不够全面。除了以上组合应用之外,治疗条件、模式的优化是今后的研究方向,目的是为了取得最佳的疗效,并适用于不同的个体。与非生物型人工肝临床应用日益普遍相比,生物型人工肝(bioartificial liver, BAL)进展缓慢,尤其在临床方面。从目前国内外的BAL临床试验研究的结果来看,经过半个世纪的不断努力,BAL已经越来越接近于临床应用。总体来说,虽然只有HepatAssist和ELAD BAL显示了一定程度的改善预后的作用,但大多数人工肝都能不同程度地改善患者的神经系统功能、血氨和胆红素等生化指标,并协助患者过渡到肝移植。在安全性方面,只有ELAD、BLSS、HepatAssist、AMC-BAL 4种生物人工肝在治疗中曾出现一过性低血压,均在补液和升压药物治疗后好转,没有发现其他严重的不良反应。令人担心的异源性肝细胞引起动物源性疾病和永生化细胞株引起人体肿瘤等问题没有成为现实,患者对治疗的耐受性良好。目前ELAD-BAL已进行到治疗后3年的随访,治疗组并没有显示出致癌性的增加,同时治疗组3年的无肝移植生存率高于对照组<sup>[49]</sup>。混合型人工肝一直被认为是今后人工肝领域的重要发展方向,其今后的发展令人瞩目。

## 5 肝移植及肝/干细胞移植

肝衰竭患者肝脏移植术后近期存活率已达90%

以上, 5年存活率接近80%<sup>[50]</sup>. 急性肝功能衰竭进行急诊肝移植的适应证如下(综合London和Clichy标准)<sup>[4,51]</sup>: 一是扑热息痛引起的AHF, 若动脉血pH[7.3(不管脑病分期)]或III、IV期HE伴有PT>100 s和血清肌酐>300 pmol/L者; 二是非扑热息痛引起的AHF, 不管脑病分期, 若PT>100 s, 或下列5项中具备任何3项者, 宜作肝移植: (1)年龄<10岁或>40岁; (2)病因是丙型肝炎、氟烷诱发的肝炎或特异体质药物反应; (3)脑病开始前黄疸持续时间>7 d; (4)PT>50 s; (5)血清胆红素>300 μmol/L; 三是病毒性肝炎, 出现昏迷或精神错乱, 凝血因子V<20%(<30岁); 或凝血因子V<30%(>30岁)<sup>[51,52]</sup>. 但由于供体器官的紧缺, 在等待供体器官的过程中很多患者发生死亡. 移植肝细胞能在受体内提供有效的肝功能, 促进自身肝细胞再生, 延长患者等待供体器官的时间. 甚至是可以代替肝移植治疗肝衰竭有效手段<sup>[53]</sup>. Pietrosi等<sup>[54]</sup>收集并总结了全世界27例接受干细胞移植的肝衰竭患者的临床资料, 结果表明肝细胞移植中多数患者病情有不同程度的改善. Stutchfield等<sup>[55]</sup>收集并总结了在9个研究中心进行干细胞移植的53例患者的情况, 患者通过外周静脉、门静脉或肝动脉进行干细胞移植, 对其进行随访3-18 mo后, 可发现MELD评分、Child-Pugh评分、血清胆红素、血清白蛋白和国际标准化比值均有了明显改善. 目前多项试验研究表明肝/干细胞移植治疗肝衰竭具有细胞来源广、移植技术简单、对受体危害小等优点, 但其仍需进行更加严密的试验及增加病例数以进一步证明其有效性.

## 6 结论

AHF是一种凶险的临床综合征, 尽管AHF治疗一直是国内外会议及研究的热点, 但至今未能找到特效的治疗办法. 近年来随着人工肝和肝/干细胞移植的研究和发展, 人工肝及肝/干细胞移植逐渐登上AHF治疗的舞台, 但是使人工肝及肝/干细胞移植替代肝功能具有更加全面性、针对性、普遍性、安全性仍是今后研究的重点和难点. 就目前国内外AHF治疗的研究发展来看, 寻找治疗AHF的有效方法仍任重而道远.

## 7 参考文献

- 1 Wiles A, Woodward JM. Recent advances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 265-272
- 2 Cottrell DB, Asturi E. Gastric intubation: assess-

- ment and intervention. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 16: 489-493
- 3 O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology* 2008; 134: 1729-1740
- 4 Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F, Xiol X, Gassull MA. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715-720
- 5 Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997; 27: 239-247
- 6 Chen SS, Santomango TS, Williams PE, Lacy DB, McGuinness OP. Glucagon-mediated impairments in hepatic and peripheral tissue nutrient disposal are not aggravated by increased lipid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1172-E1178
- 7 Satyanarayana A, Klarmann KD, Gavrilova O, Keller JR. Ablation of the transcriptional regulator Id1 enhances energy expenditure, increases insulin sensitivity, and protects against age and diet induced insulin resistance, and hepatosteatosis. *FASEB J* 2012; 26: 309-323
- 8 陈国民, 袁平戈. 乙型肝炎病毒致病机制新概念. *现代医药卫生* 2007; 23: 1581
- 9 Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269-282
- 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. 肝衰竭诊疗指南. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 643-646
- 11 Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Fujioka S, Takaguchi K, Ikeda H, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008; 47: 1293-1299
- 12 Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, Graziadei I, Encke J, Schmidt H, Vogel W, Schneider A, Spengler U, Gerken G, Dalekos GN, Wedemeyer H, Manns MP. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13: 256-263
- 13 Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 775-783
- 14 Thompson AJ, Ayres A, Yuen L, Bartholomeusz A, Bowden DS, Iser DM, Chen RY, Demediuk B, Shaw G, Bell SJ, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Lamivudine resistance in patients with chronic hepatitis B: role of clinical and virological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1078-1085
- 15 裕海明, 王儒强. 阿德福韦酯国内研究进展. *安徽医药* 2008; 12: 1098-1099
- 16 邓艳, 陈芳, 李雷, 夏杰, 黄辉煌, 闫大伟, 孙李建. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗肝衰竭疗效观察. *人民军医* 2012; 55: 981-982
- 17 Palumbo E. Entecavir for chronic hepatitis B: a review. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 1-4

## ■应用要点

随着近年来AHF发病率的增高, 作为治疗AHF的有效办法肝移植的需求逐年增高, 而供体器官紧缺限制了AHF治疗的发展. 随着对肝/干细胞移植研究的深入, 使细胞移植技术逐渐成熟, 拓宽了治疗AHF的道路, 也为患者带来了福音.

## ■名词解释

人工肝支持系统: 通过借助体外的机械、化学或生物性装置, 暂时辅助或代替肝脏的功能, 清除各种有害物质, 从而协助治疗肝功能不全、肝衰竭或相关疾病的方法。

- 18 Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Man-  
ka P, Saner FH, Roggendorf M, Gerken G, Canbay  
A. Hepatitis B-associated acute liver failure: imme-  
diate treatment with entecavir inhibits hepatitis B  
virus replication and potentially its sequelae. *Diges-  
tion* 2009; 80: 235-240
- 19 赵红, 王桂爽, 谢雯, 闫杰, 王艳斌, 程丹颖, 欧蔚妮, 冯  
亮, 成军. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的疗效  
观察. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2011; 5:  
188-194
- 20 Amarapurkar DN. Telbivudine: a new treatment for  
chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007; 13:  
6150-6155
- 21 Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC,  
Kumar A. Tenofovir improves the outcome in pa-  
tients with spontaneous reactivation of hepatitis B  
presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatol-  
ogy* 2011; 53: 774-780
- 22 European Association For The Study Of The Liver.  
EASL clinical practice guidelines: Management of  
chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;  
57: 167-185
- 23 Zoulum F, Locarnini S. Management of treatment  
failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 56  
Suppl 1: S112-S122
- 24 Whyte IM, Francis B, Dawson AH. Safety and  
efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acet-  
aminophen overdose: analysis of the Hunter Area  
Toxicology Service (HATS) database. *Curr Med Res  
Opin* 2007; 23: 2359-2368
- 25 Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, Shaikh AO,  
Caldwell SH, Mehta RL, Blei AT, Fontana RJ, Mc-  
Guire BM, Rossaro L, Smith AD, Lee WM. Intensive  
care of patients with acute liver failure: recom-  
mendations of the U.S. Acute Liver Failure Study  
Group. *Crit Care Med* 2007; 35: 2498-2508
- 26 陈静, 尹定丛. 左卡尼汀的临床应用进展. 中国医药导  
报 2010; 7: 9-10
- 27 贾梦山. 酒精性肝病70例临床诊治分析. 中国医药导  
报 2009; 6: 42
- 28 刘震, 沈洪亮, 张建表. 水飞蓟素与左卡尼汀对非酒  
精性脂肪性肝病的临床研究. 中国当代医药 2009; 16:  
19-20
- 29 尹海平. 左卡尼汀治疗老年冠心病心衰的疗效观察.  
中国现代医生 2010; 48: 73-93
- 30 Detry O, De Roover A, Honore P, Meurisse M. Brain  
edema and intracranial hypertension in fulminant  
hepatic failure: pathophysiology and management.  
*World J Gastroenterol* 2006; 12: 7405-7412
- 31 Raghavan M, Marik PE. Therapy of intracranial  
hypertension in patients with fulminant hepatic  
failure. *Neurocrit Care* 2006; 4: 179-189
- 32 Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver  
failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 542-553
- 33 Ytrebø LM, Kristiansen RG, Maehre H, Fuskevåg  
OM, Kalstad T, Revhaug A, Cobos MJ, Jalan R, Rose  
CF. L-ornithine phenylacetate attenuates increased  
arterial and extracellular brain ammonia and pre-  
vents intracranial hypertension in pigs with acute  
liver failure. *Hepatology* 2009; 50: 165-174
- 34 Jiang W, Desjardins P, Butterworth RF. Minocycline  
attenuates oxidative/nitrosative stress and cerebral  
complications of acute liver failure in rats. *Neuro-  
chem Int* 2009; 55: 601-605
- 35 Jalan R, Rose C. Hypothermia in acute liver failure.  
*Metab Brain Dis* 2004; 19: 215-221
- 36 Stravitz RT, Larsen FS. Therapeutic hypothermia for  
acute liver failure. *Crit Care Med* 2009; 37: S258-S264
- 37 Jiang W, Desjardins P, Butterworth RF. Hypother-  
mia attenuates oxidative/nitrosative stress, enceph-  
alopathy and brain edema in acute (ischemic) liver  
failure. *Neurochem Int* 2009; 55: 124-128
- 38 Stravitz RT, Lee WM, Kramer AH, Kramer DJ,  
Hynan L, Blei AT. Therapeutic hypothermia for  
acute liver failure: toward a randomized, controlled  
trial in patients with advanced hepatic enceph-  
alopathy. *Neurocrit Care* 2008; 9: 90-96
- 39 Vaquero J, Butterworth RF. Mild hypothermia for  
the treatment of acute liver failure--what are we  
waiting for? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*  
2007; 4: 528-529
- 40 Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate  
hypothermia with intracranial pressure monitor-  
ing as a therapeutic paradigm for the management  
of acute liver failure: a systematic review. *Intensive  
Care Med* 2010; 36: 210-213
- 41 刘晓峰, 孙自勤. 美国肝病研究学会(AASLD)急性肝衰  
竭诊治指南(2011更新版)简介. 医学与哲学 2012; 33:  
20-22
- 42 Mackelaite L, Alsauskas ZC, Ranganna K. Renal  
failure in patients with cirrhosis. *Med Clin North Am*  
2009; 93: 855-869, viii
- 43 Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in  
patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;  
14: 189-197
- 44 Auzinger G, Wendon J. Intensive care management  
of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14:  
179-188
- 45 Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artifi-  
cial and bioartificial support systems for acute and  
acute-on-chronic liver failure: a systematic review.  
*JAMA* 2003; 289: 217-222
- 46 Patzer II JF, Lopez RC, Zhu Y, Wang ZF, Mazar-  
iegos GV, Fung JJ. Bioartificial liver assist devices in  
support of patients with liver failure. *Hepatobiliary  
Pancreat Dis Int* 2002; 1: 18-25
- 47 Abe T, Kobata H, Hanba Y, Kitabata Y, Narukawa N,  
Hasegawa H, Abe T, Fukagawa M. Study of plasma  
exchange for liver failure: beneficial and harmful  
effects. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 180-184
- 48 Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW, Fair J,  
McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS, Lerut J, Ny-  
berg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B,  
Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM,  
Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney  
LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z,  
Solomon BA. Prospective, randomized, multicenter,  
controlled trial of a bioartificial liver in treating  
acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239: 660-667; dis-  
cussion 660-667
- 49 段忠平, 陈煜. 肝衰竭诊疗: 进展与展望. 临床肝胆病  
杂志 2012; 28: 721-725
- 50 彭志海, 邢同海, 戴德坚, 陈国庆, 徐军明, 钟林, 李涛,  
孙星, 王书云, 王兆文. 肝移植治疗急性肝功能衰竭的  
临床疗效分析. 中华医学杂志 2007; 87: 953-955
- 51 Paar WD, Müller A, Spengler U, Fischer HP,  
Hertfelder HJ, Hirner A, Sauerbruch T. [Prog-  
ress of acute liver failure and indications for liver  
transplantation]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123:  
549-555
- 52 茹素娟. 暴发性肝功能衰竭的原位肝移植. 国外医学:  
消化系统分册 1995; 15: 212
- 53 Dhawan A, Puppi J, Hughes RD, Mitry RR. Hu-  
man hepatocyte transplantation: current experience



- and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 288-298
- 54 Pietrosi G, Vizzini GB, Gruttadauria S, Gridelli B. Clinical applications of hepatocyte transplantation.

- 55 Stutchfield BM, Forbes SJ, Wigmore SJ. Prospects for stem cell transplantation in the treatment of hepatic disease. *Liver Transpl* 2010; 16: 827-836

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静

#### ■同行评价

本文选题好, 符合当前研究热点, 思路清晰, 对AHF临床治疗有一定参考意义。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

### • 消息 •

## 百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

**本刊讯** 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊。12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文。12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)