

综述

肝移植治疗慢加急性肝衰竭研究进展

张天翼, 于也萍, 夏 强, 杭化莲

上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科, 上海 200127

[摘要] 慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 指在慢性肝病的基础上由各种损伤因素引发的急性肝功能失代偿。该病常伴肝外器官衰竭且短期死亡率极高。目前 ACLF 缺乏有效的治疗手段, 肝移植手术是唯一有潜在治愈概率的治疗方式。肝移植的术前评估十分重要。我国由于乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染群体基数较大, 需着重考虑 HBV 相关 ACLF 的术前情况, 并根据 COSSH-ACLF、CLIF-ACLF 等评分对患者术前情况进行评估。手术时机方面, 在患者处于 ACLF2 级时进行肝移植也许能够提高患者生存获益, 但相关结论需要进一步的研究讨论。围手术期主要以病因处理以及多器官衰竭处理为主。术中则需要注意合理安排供体修整和受体游离的时间安排。术后除了肝移植常规并发症外, 还需注意感染、肝性脑病、器官衰竭等 ACLF 相关并发症的处理。术前与术后的器官衰竭情况均与患者长期预后相关。该文结合笔者所在科室大量 ACLF 肝移植实际工作经验, 在查阅大量文献的基础上, 就 ACLF 肝移植术前评估、手术时机选择、围手术期管理、术中注意事项、术后并发症以及长期预后作一综述。

[关键词] 慢加急性肝衰竭; 肝移植; 多器官衰竭; 死亡率; 并发症

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.021 **[中图分类号]** R657.3 **[文献标志码]** A

Research progress in liver transplantation for acute-on-chronic liver failure

ZHANG Tian-yi, YU Ye-ping, XIA Qiang, HANG Hua-lian

Department of Liver Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] Acute-on-chronic liver failure (ACLF), caused by various factors, is a rapid decompensation of liver function based on chronic liver disease, which is often accompanied by multiple organ failure and high short-term mortality. So far, there is no effective treatment except liver transplantation, which is the only possible cure. The evaluation before surgery is critical. Due to the large amount of hepatitis B virus (HBV) patients in our country, the evaluation of HBV-related ACLF (HBV-ACLF) is important. Systems like COSSH-ACLF, and CLIF-ACLF could be used for the evaluation. For the timing of surgery, transplantation at the state of ACLF-2 may have more benefit for patients but the conclusion need more research to prove. During the perioperative period, management of organ failure and basic disease is needed. The timing of dissociation of the receptor and trimming of the donor need to be carefully managed during the surgery. After the surgery, beside the usual complication of liver transplantation, events such as infection, organ failure, hepatic encephalopathy should be dealt with. The condition of organ failures before and after liver transplantation is associated with the long-term mortality of patients. This article aims to make review on the assessment before liver transplantation, timing of transplantation, perioperative management, notice during surgery and complication after surgery based on massive clinical experience and plenty of document readings.

[Key words] acute-on-chronic liver failure (ACLF); liver transplantation; multiple organ failure; mortality rate; complication

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是肝衰竭的一种特殊类型。我国《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》^[1] 中指出, ACLF 是指在慢性肝病基础上, 由各种诱因引起的以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的综合征, 可合并包括肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等, 以及肝外器官功能衰竭。目前该疾病仍没有统一的定义, 亚太肝脏研究协会 (The Asian Pacific Association for the

Study of the Liver, APASL) 以及欧洲肝脏研究协会 (The European Association for the Study of the Liver, EASL) 所提出的定义^[2-3] 使用较广泛。由于 ACLF 患者常伴发脓毒症以及多器官衰竭, 在未经有效治疗情况下, 患者 4 周内死亡率接近 50%。而目前对于 ACLF 患者往往采用保守支持治疗手段, 只能暂时缓解患者症状并保护患者肝功能。当其他治疗手段对患者治疗效果不佳时, 肝移植对本疾病来说是仅有的可能完全治愈的治疗

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81570561); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20181806); 上海市重中之重临床医学中心 (2017ZZ01018); 上海交通大学医工交叉重点项目 (YG2021ZD10)。

[作者简介] 张天翼 (1997—), 男, 本科生; 电子信箱: 949728601@qq.com。

[通信作者] 杭化莲, 电子信箱: hanghualian@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science foundation of China (81570561); Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20181806); The Most Important Clinical Medical Center in Shanghai (2017ZZ01018); Shanghai Jiao Tong University Medical Engineering Cross Grant (YG2021ZD10)。

[Corresponding Author] HANG Hua-lian, E-mail: hanghualian@shsmu.edu.cn。



手段^[4]。但由于ACLF病程危急且存在多器官衰竭,患者术后生存率相对较低。对于ACLF肝移植仍有许多问题值得研究。本文就ACLF肝移植术前评估、手术时机选择、围手术期管理、术中注意事项、术后并发症以及长期预后的研究进展作一综述。

1 术前评估

ACLF是在慢性肝病的基础上,由多种急性损伤引发的急性肝功能失代偿,不同病因对手术效果以及生存率的影响也不同。以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活、细菌感染、胃肠道出血等为代表的急性损伤是导致ACLF发生发展的常见病因。

基于较大的HBV感染病患群体基数,HBV相关ACLF(HBV-ACLF)是我国最常见的ACLF类型。HBV-ACLF在HBV复燃或再激活时,肝细胞凋亡导致大量损伤相关模式分子(death associated molecular pattern, DAMP)以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解产物被释放,被以Toll样受体为代表的模式识别受体识别,引起后续机体固有免疫过度激活,导致系统性炎症反应综合征(systematic inflammatory response syndrome, SIRS)出现;若在窗口期内未有效治疗,则极易进展至肝外器官衰竭^[5]。

对于HBV-ACLF,目前较为有效的评分系统为COSHH-ACLF(Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B-ACLF)评分。该评分将国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、年龄、胆红素水平纳入考量,指出INR与胆红素水平对HBV-ACLF有预测临床预后的作用,并提出了HBV-SOFA(HBV-Sequential Organ Failure Assessment)评分的概念,用以上变量建立了公式,能更精准地预测预后^[6]。

ACLF病程常伴肝外器官衰竭。EASL将肝外器官衰竭作为ACLF重要的诊断要素,并根据衰竭器官与系统(肾脏、脑组织、呼吸、循环及凝血)的严重程度提出CLIF-SOFA评分系统,将潜在ACLF患者分为无ACLF、ACLF1级、ACLF2级、ACLF3级。其中,无ACLF指无器官衰竭或有一个与肾脏无关的器官衰竭,血清肌酐水平<1.5 mg/dL且未见肝性脑病指征,或仅存在脑衰竭指征且血清肌酐水平<1.5 mg/dL;ACLF1级指在肝衰竭基础上仅有肾衰竭或只有凝血衰竭、循环衰竭、肺衰竭的其中1个,并且血清肌酐水平在1.5~2.0 mg/dL,可伴有一级或二级肝性脑病;ACLF2级指存在任意2个器官衰竭;

ACLF3级指存在3个或以上的器官衰竭^[7]。ACLF患者近期死亡率随ACLF分级提高而上升,其中ACLF3级患者在进入移植等待列表后1年内死亡率更高。但在肝移植方面,ACLF3级患者移植术后1年生存率为83.6%,其他ACLF分级患者1年生存率为82.3%~86.2%,三者生存率在统计学上没有明显差异^[8]。虽然短期生存率相差不大,ACLF3级患者在术后并发症概率较高,长期预后也较差。由于中国HBV-ACLF患者基数最大,黄疸以及凝血障碍在术前也需密切观察。

患者术前的心理状态也是值得研究的因素。病情严重的患者心理状态往往较不稳定,心理状态稳定的患者病程则相对稳定^[9]。

2 ACLF肝移植手术时机

目前对于ACLF患者的非手术治疗主要是针对引发ACLF的急性损伤因素进行处理。体外肝脏支持系统对于ACLF的改善未见明显成效。血浆置换术对HBV-ACLF患者的生存率有一定提升,然而对于其他病因引起的ACLF目前尚未发现有疗效^[10]。而ACLF患者在没有行肝移植的情况下近期预后极差,且死亡率随着CLIF-SOFA评分升高而上升,ACLF3级患者30 d内死亡率超过80%^[11]。当常规对症保肝治疗手段均失效时,及时行肝移植是唯一有效且可行的治疗手段。一些研究^[12]表明,自ACLF发病30 d内行肝移植的患者生存率都有所提高,结合ACLF较高的短期死亡率,提示ACLF肝移植窗口期较短,应尽可能在病程早期进行手术。

CANONIC队列研究^[13]结果表明,ACLF患者28、90、180 d内死亡率均高于非ACLF的急性肝衰竭患者。鉴于ACLF患者较高的短期死亡率以及较短的移植窗口期,移植手术需尽快实施,但现阶段肝移植等待者名单及其评分体系可能会影响ACLF患者肝移植的顺利进行。目前欧美普遍以终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分来对终末期肝病等待患者进行排序,而其对ACLF患者来说存在弊端。MELD评分是根据胆红素水平、肌酐水平以及INR进行计算的,计算公式^[14]为: $R=0.378 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.95 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 0.64 \times (\text{病因:胆汁性或酒精性}0, \text{其他}1)$ 。该评分将肾衰竭、肝衰竭以及凝血衰竭纳入了考量范围,而没有考虑其他器官衰竭情况。而ACLF患者常伴有脑衰竭、呼吸衰竭、循环衰竭等其他器官衰竭,导致部分ACLF3级患者的MELD评分与疾病

严重程度不符,从而错过最佳手术时机^[15]。ACLF2级相对ACLF3级病情较轻,ACLF3级的患者术后1年生存率为82.0%,而ACLF2级的患者1年后生存率可达90.2%,移植成功率与术后生存率较高^[16]。因此,笔者所在科室通过大量临床实践提出尽可能在患者处于ACLF2级时进行肝移植,这样患者生存获益可能更大。但目前对于ACLF病程发展的研究较少,ACLF2级向ACLF3级发展的时间仍未知,ACLF2级患者行肝移植可行性仍需大量循证医院验证,术前评估、手术预后及长期预后等也需要更多研究及理论支持。

3 围手术期管理

目前ACLF患者围手术期处理主要以保守治疗与辅助治疗为主。除了一般肝衰竭术前处理外,由于ACLF常伴有多器官衰竭,术前处理主要以治疗病因、缓解已有的器官衰竭以及预防其他器官衰竭为主。

3.1 HBV-ACLF

对于HBV-ACLF,研究^[17]表明使用替诺福韦2周后,HBV-DNA会大幅下降,且能使患者术前生存率从17%提升至57%。其他抗病毒药物,比如恩替卡韦、替比夫定等也能起到相似的作用。此外,替比夫定与替诺福韦联用可以有效改善肾功能,但其抗HBV效果并没有明显提升^[15]。

3.2 酒精肝相关ACLF

酒精肝可用巴氯芬以及糖皮质激素进行治疗。激素治疗对于60%的患者有效,能提升1个月内的生存率,但对提升长期生存率无效;且由于酒精肝相关ACLF常伴有腹水、急性肾衰竭、SIRS以及易感染的情况,激素的使用需十分谨慎。粒细胞集落刺激因子对于激素不敏感或不耐受的患者治疗是近年来出现的一个新概念,也许能成为一个可行方案^[18]。

3.3 药物相关ACLF

药物相关ACLF也是较为常见的肝衰竭类型。一项对1449名ACLF患者的研究^[19]表明,有11.6%的患者存在药物引起的肝损伤。其中,引起肝损伤的药物主要以抗结核药以及补充替代治疗为主。

3.4 多器官衰竭处理

ACLF患者的多器官衰竭术前也需要着重处理。可能

存在的器官衰竭有肾衰竭、呼吸衰竭、脑衰竭等。脑衰竭主要表现为肝性脑病,约有40%患者存在肝性脑病,且常与高死亡率有关^[20]。患者确诊后第一周若出现Ⅲ~Ⅳ级肝性脑病,死亡率可达14.3%。血清氮水平对ACLF相关肝性脑病严重程度有较好的提示作用^[21]。存在肝性脑病的ACLF患者病情较为严重,可出现颅内高压以及脑水肿,需进入ICU进行监护、机械辅助通气保护呼吸道以及降低血清氮水平。乳果糖、利福昔明可降低血清氮水平,改善肝性脑病和生存率^[22]。肾衰竭在ACLF中也较常见,多由肝肾综合征引起。肾衰竭的处理首先是停用肾毒性药物、非甾体类抗炎药物、利尿剂与血管扩张剂等导致肾损的药物。其次是利用抗生素预防感染,白蛋白扩容处理低血容量。白蛋白可与特利加压素联用,虽然该方法只对45%的急性肾损伤患者起效,但对生存率是有益的^[23]。呼吸衰竭可以通过机械辅助通气进行处理,同时需注意患者是否存在酸碱失衡、心律失常的并发症。研究^[11]表明,呼吸衰竭对于生存率的影响可能大于3个器官以上衰竭。对于ACLF相关呼吸衰竭可能需要更多研究来探明其与ACLF患者生存率的关系以及如何选择处理方式。

人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)对ACLF也是可考虑的治疗方案。有研究^[16]表明,任何分级的ACLF患者,接受ALSS治疗后,相较于未接受该治疗的患者,生存率都有提升,但统计学上两者生存率没有差异。

ACLF3级患者若能在术前纠正部分器官衰竭,使其从ACLF3级降级为ACLF2级甚至更低,对于手术的进行、术后生存率以及长期预后都有益处。对于围手术期管理和术前处理需对病因以及器官衰竭的治疗做更多研究。

4 术中注意事项

由于ACLF患者常伴有呼吸衰竭与循环衰竭,因此术中维持呼吸、循环的稳定性十分重要。及时补充凝血物质例如血小板等可改善患者早期死亡率。同时要尽量缩短无肝期,合理安排供体修整与受体游离时间。ACLF由于凝血功能差、受体游离时组织器官脆弱,易出血且止血困难,故最好与修肝组提前协调好,待受体游离好就能阻断下肝,这时候供体已修整好,正好可以备上肝使用,形成良好的衔接。新肝开放后肝功能恢复,凝血功能才能逐渐恢复。手术完成后注意对患者进行腹腔止血,

关腹前可先观察约20 min, 确认无明显活动性出血及渗血方可关腹, 尽量避免二次剖腹探查止血的发生。

5 术后并发症

肝移植常见并发症有胆道并发症、免疫排斥反应、大出血等。肝动脉血栓形成(hepatic artery thrombosis, HAT)也是一种严重的技术性并发症。早期HAT经常导致暴发性肝衰竭、胆管坏死和胆漏、复发性菌血症, 最终导致移植物丢失和再次移植或受体死亡。

ACLF肝移植术后除了常见并发症外, 还会并发感染、肝性脑病、免疫功能紊乱、凝血机制障碍、神经精神障碍等。肝移植手术本身和随后的免疫抑制治疗是移植后短期与长期神经精神功能障碍的危险因素。且由于患者必须长期服用免疫抑制剂, 术后体质弱、抵抗力低, 容易发生感染, 影响术后生活质量和生存率。此外, 免疫抑制治疗还可能导致患者免疫功能紊乱, 使免疫力进一步下降。

ACLF患者术后还会并发其他器官衰竭, 无ACLF~ACLF2级患者术后也存在恶化为ACLF3级的情况。术后并发症与器官衰竭的处理对患者的短期和长期预后十分重要, 需结合ACLF患者的特点对处理方法继续研究。

6 长期预后

一项对器官共享联合网络(United Network for Organ Sharing, UNOS)数据库中患者的研究^[24]将ACLF患者分为4类: 术前从ACLF3级降级为无ACLF~ACLF2级的患者, 术前保持ACLF3级的患者, 术前保持无ACLF~ACLF2级的患者以及术前从无ACLF~ACLF2级恶化为ACLF3级

的患者。研究发现术前降级的患者, 术后1年生存率相较于ACLF3级患者明显提高, 可达88.2%, 而保持ACLF3级的患者为82.0%。无ACLF~ACLF2级患者术后1年内生存率则为90.2%。而恶化患者术后1年内生存率为83.8%, 低于降级患者。此外, 移植术前存在3个器官衰竭的患者, 术后1年生存率为85.3%, 高于术前4~6个器官衰竭(82.4%)以及从3个器官衰竭发展为4~6个的患者(81.9%), 可见存在4~6个器官衰竭的患者术后1年生存率最低。

7 总结

目前传统内科药物治疗对于ACLF尤其是ACLF3级的患者效果欠佳, 而肝移植对于ACLF患者是唯一可能完全获得治愈的手段。术前对于病因、分级和器官衰竭情况的评估尤为重要。对于HBV-ACLF患者来说, COSSH-ACLF评分具有较好的预测价值。目前肝移植偏向于对病情较重的患者优先施行, 即ACLF3级较为优先。然而ACLF3级患者病程危急、移植窗口期短、手术难度高、预后差。因此我们通过大量临床实践提出, 选择患者处于ACLF2级或者经过积极治疗将ACLF3级患者转化为ACLF2级时再进行肝移植手术, 这样可提高肝移植手术的成功率和患者长期生存率, 这或许是未来肝移植治疗ACLF的趋势, 当然仍需要大量临床研究及循证医学证据。移植术中主要需要注意患者呼吸以及循环的维持, 缩短无肝期以及合理安排供体修整和受体游离时间。术后并发症治疗以控制感染、免疫功能紊乱以及器官衰竭为主。目前ACLF肝移植长期预后主要依据其术后的器官衰竭情况以及分级来预测。

参·考·文·献

- [1] 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]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6): 401-410.
- [2] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) 2014[J]. Hepatol Int, 2014, 8(4): 453-471.
- [3] Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2012, 57(6): 1336-1348.
- [4] Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(3): 131-149.
- [5] 石新星, 张艳琼, 朱鹏, 等. 乙型肝炎相关慢急性肝衰竭患者预后的危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(4): 700-705.
- [6] Wu T, 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.
- [7] Arroyo V, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure: definition, diagnosis, and clinical characteristics[J]. Semin Liver Dis, 2016, 36(2): 109-116.
- [8] Artru F, Louvet A, Ruiz I, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 708-715.
- [9] Sokolovic S, Dervisevic V, Fisekovic S. Mental health status can reflect disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Eur J Rheumatol, 2014, 1(2): 55-57.
- [10] Putignano A, Gustot T. New concepts in acute-on-chronic liver failure: implications for liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2017, 23(2): 234-243.
- [11] Fernández J, Saliba F. Liver transplantation in patients with ACLF and multiple organ failure: time for priority after initial stabilization[J]. J Hepatol, 2018, 69(5): 1004-1006.
- [12] Wu T, Sundaram V. Transplantation for acute-on-chronic liver failure[J].

- Clin Liver Dis (Hoboken), 2019, 14(4): 152-155.
- [13] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis[J]. Hepatology, 2015, 62(1): 243-252.
- [14] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33(2): 464-470.
- [15] Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 774-780.
- [16] Liu H, Zhang Q, Liu L, et al. Effect of artificial liver support system on short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Artif Organs, 2020, 44(10): E434-E447.
- [17] Linecker M, Krones T, Berg T, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest first" policy: a search for the upper limits[J]. J Hepatol, 2018, 68(4): 798-813.
- [18] Jindal A, Vyas A, Sharma M, et al. A randomized open label trial of tenofovir monotherapy *versus* tenofovir plus telbivudine in spontaneous reactivation of hepatitis B[J]. Saudi J Gastroenterol, 2019, 25(5): 319-326.
- [19] Devarbhavi H, Choudhury A, Reddy V, et al. Acute on chronic liver failure secondary to drugs: causes, outcome and predictors of mortality[J]. J Hepatol, 2016, 64(2): S232.
- [20] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol Int, 2009, 3(1): 269-282.
- [21] Selva Rajoo A, Lim SG, Phyo WW, et al. Acute-on-chronic liver failure in a multi-ethnic Asian city: a comparison of patients identified by Asia-Pacific Association for the study of the liver and European Association for the study of the liver definitions[J]. World J Hepatol, 2017, 9(28): 1133-1140.
- [22] Vyas T, Maiwall R, Jinadala A, et al. Goal directed ammonia lowering therapy in acute on chronic liver failure (ACLF) with hepatic encephalopathy (HE): a randomized trial (clinicaltrials. gov identifier: NCT02321371)[J]. J Clin Exp Hepatol, 2017, 7(1): S19-S20.
- [23] Maiwall R, Chandel SS, Wani Z, et al. SIRS at admission is a predictor of AKI development and mortality in hospitalized patients with severe alcoholic hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(3): 920-929.
- [24] Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, et al. Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival[J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 481-488.

[收稿日期] 2020-06-01

[本文编辑] 张慧俊

高峰高原学科建设计划

药学

瞄准药学科学前沿和经济社会发展对创新药物的迫切需求,以科研创新和成果转化为重点,提升跨学科、跨行业的协同创新能力和知识服务能力,加强高端人才引进培养和学科结构的优化,在药理学、药物化学、药物设计和化学生物学、纳米药剂学、新药多中心临床试验和临床药学等重点研究方向的学科绩效发展指标取得重要突破,成为具有明显特色和有一定国际影响的学科,保持全球“药理学和毒理学”领域的ESI前1%的机构,药学一级学科点跻身国内学科排名前20%。



医学院西院教学楼