

《2020 美国重症医学会指南—ICU 成人急性和慢加急性肝衰竭管理》更新解读^{*}

章晓红¹ 王宗强² 刘润兵³ 李俊英¹ 付晶¹ 苏明华¹

(1. 电子科技大学四川省人民医院急诊科·急诊医学教研室, 四川 成都 610072; 2. 川北医学院, 四川 南充 637000; 3. 遵义医学院, 贵州 遵义 563000)

【摘要】 美国重症医学会于 2020 年 2 月发表《2020 美国重症医学会指南—ICU 成人急性和慢加急性肝衰竭管理》。该指南由 25 名多学科临床专家和方法学专家组成专家工作组, 提出并确定对肝衰竭重症患者和临床意义重大的 30 个问题; 采用委员会的持续证据评估流程, 对新产生的临床循证证据进行审查、评估、讨论, 最终就 ICU 急性或慢加急性肝衰竭的管理给出了 29 条推荐意见(来自 30 个人群、干预、对照和预后方面的问题), 涉及 5 组(心血管、血液、呼吸、肾脏、和内分泌)。其中包括 6 条强烈推荐意见, 19 条有条件的推荐意见, 4 条最佳实践声明, 还有两种情形由于证据不足专家组未给出推荐意见。本文就此指南的要点进行解读, 以供临床借鉴。

【关键词】 急性肝衰竭; 慢加急性肝衰竭; ICU; 解读

【中图分类号】 R575.3 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.12.002

Interpretation of the 2020 SCCM guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU

ZHANG Xiaohong¹, WANG Zongqiang², LIU Runbing³, LI Junying¹, FU Jing¹, SU Minghua¹

(1. Department of Emergency Medicine, Emergency Medicine Teaching and Research Section, Sichuan Provincial People's Hospital, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China;

2. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China;

3. Zhunyi Medical University, Zhunyi 563000, Guizhou, China)

【Abstract】 SCCM updated the guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU in March 2020. This guidelines incorporates the systematic review conducted by SCCM, an expert group consisting of 25 liver failure scientists, to identify the new evidence supporting the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU. This guideline reports 29 recommendations (from 30 population, intervention, comparison, and outcomes questions) on the management acute or acute on chronic liver failure in the ICU, related to five groups (cardiovascular, hematology, pulmonary, renal, and endocrine). Overall, six were strong recommendations, 19 were conditional recommendations, four were best-practice statements, and in two instances, the panel did not issue a recommendation due to insufficient evidence. This present review aims to interpret this guidelines by reviewing the literature.

【Key words】 Acute Liver Failure; Acute-On-Chronic Liver Failure; Intensive Care Units; Interpretation

基金项目: 四川省科技厅课题(2019JDKP0056)

执行编委简介: 章晓红, 四川省人民医院急诊内科学科副主任、主任医师、硕士生导师。现任中国医师协会心肺复苏专委会理事、中华医学会科普专业委员会委员、四川省医学会科学普及专业委员会主任委员、四川省医学会急诊专业委员会神经心脏学组副组长等。长期从事急诊医学和重症医学的医疗、教学、科研、管理工作。主要研究方向为危急重症、中毒、灾难医学。先后负责国家级、省部级、厅局级课题 10 余项。以第一作者或通信作者发表学术论文 32 篇, 其中 SCI 论文 18 篇。参编/译国家级规划教材与专著 5 部。

急性肝衰竭(Acute Liver Failure, ALF)或慢加急性肝衰竭(Acute On Chronic Liver Failure, ACLF)并不少见^[1], 且进展为重症的风险较高^[2]。一旦出现危重症, 由于肝病特殊性, 将导致患者在各个脏器系统具有独特病理生理过程; 临床诊疗中, 用于一般重症的脏器衰竭的策略并不总是适合肝衰竭患者, 因此, 如何对 ICU 内 ALF 或 ACLF 患者进行科学的管理, 降低患者的死亡率, 提高生存质量, 已引起全世界重症专家的共同关注。

2020 年 2 月,美国重症医学会(The Society Of Critical Care Medicine, SCCM)建立了由 25 名临床多学科成员组成的专家团,提出肝衰竭重症领域内最重要的 30 个问题,搜索数据库(Medline, Co-chrane Registry 或 EMBASE)进行相关研究,根据 GRADE (Grade of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)分级系统,确定结果的优先级、评估证据质量及推荐强度,形成并发表了“重症监护室成人急性和慢加急性肝衰竭管理指南”^[3],旨在指导临床医师(重症和急诊医师以及其他包括药师、护士、高护和营养师在内的医务工作者)救治肝衰竭重症患者。该指南中,ACLF 定义为以肝硬化急性失代偿、脏器功能障碍及短期病死率高为特征的综合征;ALF 定义为无慢性肝病证据的患者首发肝病症状 26 周内,出现肝性脑病和肝脏合成功能障碍。指南首次就急性肝衰竭或慢加急性肝衰竭患者的心血管、血液学、肺脏、肾脏、内分泌和营养部分相关的独特的表现提出了具体处理建议,因此更具临床实践性。本文就此指南的要点进行解读。

1 心血管部分

1.1 复苏液体选择 意见 1:不推荐羟乙基淀粉作为 ALF 或 ACLF 患者的初始复苏液体(强推荐,中等证据质量)。意见 2:不建议明胶溶液作为 ALF 或 ACLF 患者的初始复苏液体(弱推荐,低证据质量)。意见 3:建议使用白蛋白对 ALF 或 ACLF 患者进行液体复苏,特别是当血清白蛋白较低(<3 mg/dL)时(弱推荐,低证据质量)。

肝衰竭表现为心输出量增加和血压下降的高动力循环,其主要机制是外周和内脏血管舒张,多数患者需要液体复苏。2013 年丹麦哥本哈根大学 Nicolai 等^[4]一项纳入了 3456 例败血症患者随机分组的 9 个试验的 Meta 分析表明,与晶体或白蛋白相比,羟乙基淀粉 130/0.38~0.45 增加了肾脏替代疗法及红细胞输注的使用频率,且导致败血症患者发生更多的不良事件。作为初始液体复苏的药物,明胶溶液也不比晶体液更好^[5]。

ALF 或 ACLF 患者使用白蛋白复苏可能有多重收益。首先,肝脏合成白蛋白能力下降,使用白蛋白进行液体复苏,有助于纠正低蛋白血症;其次,白蛋白的基本功能是维持血浆胶体渗透压,能有效维持血容量以及保持血流动力学的稳定。著名的 ALBIOS 研究结果表明,相比晶体液,白蛋白更容易实现血流动力学的稳定性,显著降低 Sepsis 患者的死亡率^[6]。另一项 Meta 分析显示,穿刺大量放腹水的同时给予白蛋白能预防穿刺引流导致的循环功能障碍($OR =$

0.39 ; $95\%CI = 0.27 \sim 0.55$)并能降低病死率($OR = 0.64$; $95\%CI = 0.41 \sim 0.98$)^[7]。

1.2 复苏目标与监测 意见 4:建议 ALF 或 ACLF 患者平均动脉压(Mean Arterial Pressure, MAP)目标为 65 mmHg,同时进行灌注评估(弱推荐,中等证据质量)。意见 5:对于 ALF 或 ACLF 合并休克的患者,建议置入动脉导管进行动态血压监测(弱推荐,中等证据质量)。意见 6:建议使用有创血流动力学监测指导 ALF 或 ACLF 合并灌注受损患者的治疗(弱推荐,低证据质量)。

MAP 是组织灌注的驱动压,在一定程度上反映了组织灌注状态。最佳的 MAP 可能因患者不同而不同,并且低 MAP 的低灌注风险必须与血管活性剂对心肌需氧量,局部缺血和与更高 MAP 目标相关的心律失常的潜在有害影响相平衡(个体化)。2004~2012 年 SSC 指南均推荐 MAP 65 mmHg 作为初始复苏目标^[8]。2014 年 SEPSISPAM 研究发现,与 65 mmHg 相比,更高的 MAP 目标值(80 mmHg)对感染性休克患者 28 天和 90 天病死率、尿量、肾功能、动脉血乳酸等均无明显改善,且增加患者心律失常风险^[9]。当肝衰竭患者处于血管舒张的高动力状态时,血压虽低于 65 mmHg,但仍有血流,无低灌注,因此肝衰竭患者 MAP 目标应当个体化,同时要评估灌注是否充足。

对于休克患者,通过袖带测量血压不够精准。指南强调了“反复评估”的重要性,建议 ALF 或 ACLF 的休克患者放置动脉导管,以动态监测血压^[10]。国内学者就不同部位置管的安全性已进行论证,表明肝衰竭患者超声引导下桡动脉置管通常是安全的,而股动脉置管则感染风险高^[11]。

对于临床存在灌注不良的 ALF 或 ACLF 重症患者,专家组建议应用有创血流动力学监测来指导治疗^[12]。肝移植后有创血流动力学监测的并发症亦不多^[13]。应用超声心动图等无创血流动力学动态监测 ALF/ACLF 重症患者,可能是未来的方向,但是目前尚没有肝衰竭患者的无创血流动力学监测数据。

1.3 血管活性药物的选择 意见 7:对于充分液体复苏后仍有低血压或正在进行液体复苏也存在严重低血压和组织灌注不足的 ALF 或 ACLF 患者,推荐去甲肾上腺素作为一线首选的血管加压药(强推荐,中等证据质量)。意见 8:对于充分液体复苏后仍有低血压的 ALF 或 ACLF 患者,建议在去甲肾上腺素基础上加用低剂量的血管加压素(弱推荐,低证据质量)。

一些大型、多中心随机对照研究支持去甲肾上腺素比多巴胺具有更低的心律失常风险,支持去甲肾上腺素

腺素作为脓毒性休克实现目标 MAP 的首选血管加压药^[8,14]。一项 meta 分析纳入了 17 项 RCT 研究,共有 2,904 例分布性休克患者,结果显示在儿茶酚胺的基础上加用血管加压素($n=8$)或血管加压素类似物($n=9$)能够升高血压或者减少儿茶酚胺的用量。该 meta 分析显示,28 天病死率显著下降(血管加压素组和单用儿茶酚胺组分别为 36.6% 和 40.7%)($RR=0.89$; 95% $CI=0.82\sim 0.97$)。这 17 项研究中有 3 个共有 292 例肝病伴分布性休克的患者;对这些患者汇总分析同样显示血管加压素组的病死率显著下降(51.0% vs 69.4%; $RR=0.76$; 95% $CI=0.62\sim 0.94$)。因此,本指南建议尽管液体复苏仍低血压的 ALF 或 ACLF 患者在去甲肾上腺素的基础上加用小剂量血管加压素来升压^[15]。在以肝硬化分层,共纳入肝硬化患者($n=84$)研究中,血管加压素使肢端缺血发生率增加(28.6% vs 9.5%; $RR=3.00$; 95% $CI=1.05\sim 8.55$),显示加用血管加压素病死率上获益的可能性必须要和指端缺血风险增加相权衡^[14]。

2 血液学部分

2.1 评估出血和血栓风险 意见 9:对于 ALF 或 ACLF 危重患者,建议使用黏弹性实验[血栓弹力图/旋转式血栓弹力仪(TEG/ROTEM)]评估出血和血栓形成风险,优于国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)、血小板和纤维蛋白原(弱推荐,低证据质量)。意见 13:对接受侵入性操作的 ALF 或 ACLF 危重患者,推荐使用黏弹性测试(TEG/ROTEM)评估出血风险,优于 INR、血小板和纤维蛋白原(强推荐,中等证据质量)。

肝硬化患者既易出血(尤其是在有创操作时),又容易发生血栓。单一传统的凝血指标如血细胞计数、凝血酶原等,不能综合反映肝病患者的出凝血全貌。粘弹性实验包括血栓弹力图和旋转式血栓弹力计[ROTEM],可以通过同一个标本,实时完整地评价 ALF 或 ACLF 重症患者促凝和抗凝途径活性的改变,明确血小板功能、纤溶亢进以及过早的血块溶解。在一项开放标签的单中心 RCT 研究中,计划进行有创操作的肝硬化重症患者 60 例和标准治疗方案(输血指针: $INR>1.8$ 和/或血小板计数 $<50\times 10^9/L$) 指导的血液制品输注相比,应用血栓弹力图(输血策略:如果反应时间 >40 min,则 TEG 组将计划输新鲜冰冻血浆;如果最大振幅 <30 mm,则将考虑输血小板)使患者输血明显要少(100% vs 16.7%; $P<0.0001$),未观察到出血并发症(0% vs 3.3%; $P=NS$)或 90 天病死率(26.6% vs 23.3%; $P=NS$)增加,表明粘弹性实验检测可以使 ALF 或 ACLF 重症患者获益^[16]。

2.2 血红蛋白目标 意见 10:对 ALF 或 ACLF 的危重症患者,建议输血阈值为 7 mg/dl(弱推荐,低证据质量)。已证实输红细胞是肝移植后死亡的独立预测因子,或与增加肝移植患者血栓风险有关^[17]。一项共纳入 889 例急性消化道出血患者的单中心 RCT 研究,与自由策略(9 g/dL)相比,限制性输血目标(7 g/dL)组输血反应[风险比(Hazard Ratio, HR)=0.35; 95% $CI=0.19\sim 0.65$]和不良事件($HR=0.73$; 95% $CI=0.56\sim 0.95$)明显更少。按有无肝硬化分层,限制性输血和自由输血 6 周的死亡无显著差异($HR=0.57$; 95% $CI=0.30\sim 1.08$; $P=0.08$),同时研究还发现限制性输血使肝硬化 Child-Pugh A、B 级的患者在死亡率上的获益($HR=0.30$; 95% $CI=0.11\sim 0.85$)^[18]。

2.3 静脉血栓栓塞的防治 意见 11:对于门静脉血栓形成或肺栓塞,建议使用低分子量肝素或维生素 K 拮抗剂抗凝(弱推荐,极低证据质量)。意见 12:对于住院治疗的 ACLF 患者,建议使用低分子量肝素来预防静脉血栓,优于气压袜(弱推荐,低证据质量)。备注:没有足够的证据支持对 ALF 患者的推荐建议。

肝硬化患者每年门静脉血栓(Portal Vein Thrombosis, PVT)发生率约 8%,抗凝 1 年可获益^[19]。对 121 例肝硬化伴良性门静脉血栓患者行抗凝或不治疗,发现抗凝完全或部分再通的比例更高($RR=3.82$; 95% $CI=1.86\sim 7.85$);抗凝治疗的大出血($RR=0.20$; 95% $CI=0.02\sim 1.62$)或肝素诱导的血小板减少症(Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT)($RR=1.94$; 95% $CI=0.08\sim 45.54$)风险则没有区别^[20]。一项开放标签的单中心 RCT 研究对 70 例肝硬化患者预防用低分子量肝素 LMWH 和不做处置进行比较。随访至 2 年时,使用 LMWH 的患者发生门静脉血栓的风险显著降低($RR=0.05$; 95% $CI=0.00\sim 0.83$),病死率($RR=0.65$; 95% $CI=0.31\sim 1.37$)和出血($RR=2.12$; 95% $CI=0.20\sim 22.30$)未见增加^[21]。比较 203 例接受药物或机械预防的慢性肝病患者,发现病死率($RR=0.29$; 95% $CI=0.07\sim 1.17$)或出血($RR=0.35$; 95% $CI=0.05\sim 2.69$)没有差异^[22]。有 RCT 研究共 408 例患者,药物预防的患者静脉血栓栓塞发生率更低($RR=0.47$; 95% $CI=0.09\sim 2.32$),且并发症的几率更低^[22-23]。

2.4 新型止血药物的应用 意见 14:对于血小板减少的 ACLF 患者,行手术/侵入性操作之前不推荐使用艾曲泊帕(强推荐,中等证据质量)。备注:没有足够的证据来支持或反对使用凝血酶原复合物;血小板减少在 ACLF 中很常见。

艾曲泊帕是一种口服促血小板生成素受体激动

剂。ELEVATE 研究将 292 例各种病因的慢性肝病且血小板 $<50 \times 10^9/L$ 的患者随机分组,择期有创操作前应用艾曲波帕(75 mg/日)或安慰剂共 14 天。145 例应用艾曲波帕的患者有 104 例(72%)避免了输注血小板,而 147 例应用安慰剂的患者有 28 例(19%) ($P < 0.001$)。然而,6 例使用艾曲波帕的患者发生了门静脉血栓,而使用安慰剂的患者仅发生 1 例,两相比较就及早终止了研究^[24]。

3 呼吸系统方面

3.1 机械通气的潮气量、呼气末正压 意见 15:对于 ALF 或 ACLF 合并急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)患者,建议采用小潮气量策略,优于高潮气量策略(弱推荐,低证据质量)。意见 16:对于 ALF 或 ACLF 合并 ARDS 患者,不建议使用高呼气末正压通气(弱推荐,低证据质量)。备注:临床医生在权衡了潜在益处与颅内压增高、静脉回流减少的风险后,对中重度 ARDS 患者,可谨慎选择高呼气末正压通气。

正压通气是治疗 ARDS 的有效措施。9 项 RCT 研究对比了 ARDS 小潮气量和正常潮气量策略,共 1629 例患者,证实了小潮气量策略降低病死率($RR = 0.80$; $95\%CI = 0.66 \sim 0.98$)^[25]。此外,应用高呼气末正压(Positive End-Expiratory Pressure, PEEP)的患者 PaO_2/FiO_2 明显改善,中重度 ARDS 患者可能获益^[26]。但医生应在可能的获益与颅内压(Intracranial Pressure, ICP)增高和静脉回流减少之间权衡利弊后谨慎选择高 PEEP。LUNG SAFE 研究纳入了遍布 50 个国家 459 个 ICU 的严重急性呼吸衰竭患者 2377 例。以 8~12 cm H₂O 为界值区分高 PEEP、低 PEEP,由临床小组决定使用高 PEEP 还是低 PEEP。其中共有 103 例慢性肝病患者的病死率高达 72.8%。高 PEEP 治疗未能降低病死率^[27]。专家组因此建议 ALF 或 ACLF 的 ARDS 不要使用高 PEEP (有条件的推荐,证据质量低)。

3.2 肺动脉高压治疗 意见 17:对于平均肺动脉压 >35 mmHg 的患者,建议使用经批准治疗肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension, PAH)的药物治疗门静脉性肺动脉高压(Portalpulmonary Hypertension, POPH)(弱推荐,极低证据质量)。

POPH 是指由于门脉高压进展而出现 PAH。4.5%~8.5% 等候肝移植的肝硬化患者出现 POPH, POPH 的生存预后较其他类型 PAH 差^[28]。一项 POPH 患者的 RCT 研究显示,马昔滕坦(Macitentan)能安全改善 POPH 患者的血流动力学^[29]。非对照小样本研究显示,依前列醇类似物,如依前列醇

(Epoprostenol) 或曲罗尼尔(Treprostinil)能改善 POPH 患者血流动力学。西地那非(Sildenafil)、5 型磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂如波生坦(Bosentan)或安贝生坦(Ambrisentan)亦能改善 POPH 患者血流动力学,让患者达到肝移植指针^[30]。

3.3 肝肺综合征 意见 18:在等待肝移植期间,建议采用补充氧气的支持疗法治疗肝肺综合征(Hepatopulmonary Syndrome, HPS)。

HPS 特征为肺前毛细血管和毛细血管扩张导致低氧,早期为通气血流失调,后期还可合并动静脉分流。肝硬化的缺氧性肺血管收缩能力丧失约 30%,导致重力依赖性的肺血管失张力,伴有斜卧位呼吸一直立性低氧血症。此外,6%~21% 的 HPS 患者肝移植后早期(<24 h)会出现严重低氧,使病死率高达 45%。目前,肝移植是唯一证实长期获益的治疗。吸氧、头低脚高位(Trendelenburg Positioning, 特伦德伦伯格氏体位)、接着吸入依前列醇、吸入一氧化氮,以及静脉亚甲蓝已推荐作为这类患者的支持模式^[31]。

3.4 肝性胸水 意见 19:对于那些不能行经颈静脉肝内门体分流术(Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS)或作为一种姑息性治疗手段的患者,建议在进行胸膜固定术时放置胸腔引流管治疗肝性胸腔积液。

4%~6% 肝硬化患者出现肝性胸水,一般通过限钠利尿来减少胸水的生成。对反复有胸水的患者,最有效的治疗是 TIPS,然而, TIPS 可并发肝性脑病(Hepatic Encephalopathy, HE)。一项系统性综述显示,对不能选择经颈静脉肝内门体分流术或姑息治疗为目的的患者,接受胸膜固定术的肝性胸水患者 206 例中有 148 例(72%; $95\%CI = 0\% \sim 4.7\%$)完全有效^[32]。

3.5 经鼻高流量氧疗和/或无创通气 意见 20:对于伴有严重低氧的 ALF 或 ACLF 危重患者,建议使用高流量鼻导管(High-Flow Nasal Cannula, HFNC),优于无创通气(弱推荐,低证据质量)。备注:如果存在高碳酸血症,建议使用无创正压通气或有创机械通气。

Ni 等^[33]对 HFNC 和无创正压通气(Non Invasive Positive Pressure Ventilation, NIPPV)相比较的 6 项 RCT 研究进行了 meta 分析, HFNC 和 NIPPV 之间气管插管率没有差别($OR = 0.73$; $95\%CI = 0.47 \sim 1.13$),死亡率没有差别($OR = 0.63$; $95\%CI = 0.34 \sim 1.18$)。因此,对于缺氧的 ALF 或 ACLF 重症患者,建议使用经鼻高流量氧疗,而非无创通气(有条件的推荐,证据质量低)。注:这条推荐意见适用于没有二

氧化碳储留的患者。高碳酸血症患者可能更适合无创或有创机械通气,而不是 HFNC。

4 肾脏部分

4.1 肾脏替代治疗与时机 意见 21:没有足够的证据来给出推荐意见或建议。备注:如患者存在高钾血症或严重酸碱失衡等肾脏替代治疗(Renal Replacement Therapy, RRT)紧急适应证,则不应停止 RRT 治疗。意见 22:建议尽早应用 RRT 治疗 ALF 合并急性肾损伤患者(弱推荐,极低证据质量)。备注:没有足够的证据对 ACLF 人群提出推荐建议。

一方面,在肝移植手术的再灌注阶段,RRT 能更好地控制体温、电解质和容量。另一方面,RRT 需要受过培训的医护来调整。对术中要还是不要连续肾脏替代治疗(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT),当前证据不足,不能形成推荐意见。对于术前已经进行 CRRT 的患者,如有高钾血症或酸碱紊乱等有持续 CRRT 指征的患者,则不要停止 RRT。

一项回顾性观察研究以血尿素氮(BUN)80 g/dL 作为判断 RRT 早晚的阈值,结果显示并发急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)的 ALF 患者如果早期开始 RRT,每千例 ALF 患者减少了 216 例死亡($OR=0.31$; $95\%CI=0.09\sim 1.03$)^[34]。因此,专家组建议急性肾损伤的 ALF 患者早期开始 RRT(有条件的推荐,证据质量非常低)。早期开始 RRT 是指在以下情况之前开始 RRT:①高钾血症($>6\text{mmol/L}$ 伴心电图异常)。②液体过负荷/肺水肿且利尿剂抵抗。③严重代谢性酸中毒($PH<7.15$)。④ $BUN>35.7\text{mmol/L}$ 。⑤改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) AKI 3 期。注:对于 ACLF 人群没有足够的证据形成推荐意见。

4.2 肝肾综合征的防治 意见 23:对于进展为肝肾综合征的重症 ACLF 患者,推荐使用血管加压药物。(强推荐,中等证据质量)。备注:血管加压药物可以是血管加压素、去甲肾上腺素、米多君和奥曲肽。意见 24:没有足够的证据提出经颈静脉肝内门体分流预防肝肾综合征(Hepatorenal Syndrome, HRS)推荐建议。

HRS 是肝硬化腹水并发肾脏损伤,以严重肾血管收缩同时全身(外周和内脏)血管扩张为特征。扩容治疗无效,肝移植是 HRS 的最佳治疗。临床上,缩血管药联合白蛋白仍然是最常用的治疗手段。最近一项综述,纳入 9 项 RCT 研究共 534 例 HRS 患者,结果发现,相比安慰剂/无治疗,使用特利加压素治疗可以让每 1000 例 HRS 患者死亡减少 92 例($RR=0.85$; $95\%CI=0.73\sim 0.98$)^[35]。另一篇综述纳入 10 项 RCT 研究共 474 例 HRS 患者,对使用特利加压素与

去甲肾上腺素(7 项研究)、与奥曲肽(1 项),与米多君和奥曲肽(1 项)、或与多巴胺(1 项)进行比较,表明可以任意选择特利加压素,去甲肾上腺素,米多君^[36]。最近一项 meta 分析对 6 项 RCT 研究进行总结,在 390 例肝硬化顽固性腹水患者比较 TIPS 放置和穿刺放腹水对 HRS 的预防疗效,结果:TIPS 患者 HRS 发生率比未行 TIPS 的 HRS 发生率显著减少(9% vs 24% ; $RR=0.38$; $95\%CI=0.16\sim 0.94$; $P=0.02$)。继续 meta 分析并纳入多个 RCT 研究的其他数据,发现 TIPS 同样能使肝移植生存率改善(每 1000 例患者死亡减少 28 例, $RR=0.91$; $95\%CI=0.70\sim 1.17$)而且也降低了肝病相关的死亡率(每 1000 例患者死亡减少 49 例, $RR=0.91$; $95\%CI=0.75\sim 1.10$)。然而, TIPS 使得肝性脑病风险升高($RR=1.64$; $95\%CI=1.15\sim 2.33$)^[37]。因此,专家组的结论是当前证据不足以支撑推荐意见。

5 内分泌和营养

5.1 血糖控制目标 意见 25:推荐 ALF 或 ACLF 患者的血糖目标为 110~180 mg/dl(强推荐,中等证据质量)。一项 312 例急性失代偿肝硬化患者的回顾性分析,发现严格血糖管理因低血糖增加病死率^[38]。因此,要获得最佳预后就要把预防低血糖纳入到管理中。

5.2 应激剂量糖皮质激素的作用 意见 26:建议使用应激剂量的糖皮质激素治疗 ALF 或 ACLF 患者的脓毒症休克(弱推荐,低证据质量)。备注:在给予充分的液体复苏及血管活性药物后若血流动力学仍不稳定,应使用应激剂量的糖皮质激素。

一项 75 例肝硬化伴脓毒性休克患者的单中心 RCT 研究显示,应用糖皮质激素在病死率($RR=0.92$; $95\%CI=0.66\sim 1.30$)或逆转休克($RR=1.58$; $95\%CI=0.98\sim 2.55$)上没有获益,主要不良事件发生率更高($RR=1.65$; $95\%CI=1.02\sim 2.64$)^[39],故本条推荐意见与危重病相关的皮质功能不全和脓毒性休克指南相一致。

5.3 营养 意见 27:不建议 ALF 或 ACLF 患者采用低蛋白目标,而应采用与无肝衰竭危重患者相当的蛋白目标(每天 1.2~2.0 g 蛋白质/kg 干重或理想体重)(弱推荐,极低证据质量)。意见 28:对于能耐受肠内药物治疗的 ALF 或 ACLF 住院重症患者,不建议使用支链氨基酸(弱推荐,极低证据质量)。意见 29:对于无肠内进食禁忌证的 ALF 或 ACLF 重症住院患者,建议肠内营养优于肠外营养(弱推荐,低证据质量证据)。

来自一项小样本非重症肝硬化患者的 RCT 研究

表明,相比普通患者蛋白质目标[1.2~2.0 g/kg/d(干体重或理想体重)],限制蛋白质对肝性脑病的分级或病死率无益^[40]。同样,4 项 RCT 共 195 例非重症肝硬化患者添加支链氨基酸(Branch Chain Amino Acids,BCAA),发现对肝性脑病没有进一步获益($RR=0.66$;95% $CI=0.34\sim 1.30$)^[41]。一篇包括 23 项 RCT 研究(6,478 例重症患者)的 meta 分析发现,相比肠外营养(Parenteral Nutrition,PN),肠内营养(Enteral Nutrition,EN)病死率的下降没有统计学意义($OR=0.98$;95% $CI=0.81\sim 1.18$);23 项研究中有 14 项(6,075 例重症患者)对血行感染也进行了评价,发现 EN 起到了有益作用($OR=0.59$;95% $CI=0.43\sim 0.82$)^[42]。

5.4 药物性肝衰竭 意见 30:建议对 ALF 或 ACLF 患者进行药物因素筛查。已证实或高度怀疑是药物所致的 ALF 或 ACLF,应停止使用该药物。意见 31:对于 ALF 或 ACLF 患者,建议根据患者的残余肝功能和现有文献来调整经肝脏代谢的药物剂量。

在美国等国,药物性肝衰竭占比 50%;血清药物浓度监测对否认用药的或有脑病的患者可协助明确药物性 ALF。一方面,受损肝脏原本代谢药物的能力下降,药物蓄积和中毒的风险增加。HRS 亦能导致药物排泄障碍,由此进一步降低了药物清除;另一方面,RRT、体外膜氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation,ECMO)、分子吸附再循环系统(Molecular Adsorbent Recirculating System,MARS)也会影响 ALF 和 ACLF 药物代谢和清除净效应。因此,在肝衰竭治疗过程中,只要有药物性肝损伤的可能性就应当使用药物性肝损伤因果关系评价表(Roussel Uclaf Causality Assessment Method,RUCAM),或药学会诊协助诊治^[43]。

6 小结

本指南针对 ALF 或 ACLF 重症患者的心血管、血液、呼吸、肾脏和内分泌方面的管理给出 29 条推荐意见,可为 ICU 医生解决 ALF 和 ACLF 诊疗中的常见问题提供指导意见,但指南所倚重的证据中的重症患者,并非专门肝病重症患者,且这些研究包括的肝衰竭患者较少,故需要进行针对肝衰竭重症患者进行更多大样本的大型研究。

【参考文献】

[1] BAPTISTE M, THIERRY A, BENJAMIN L, *et al.* Liver transplantation in critically ill patients: Preoperative predictive factors of post-transplant mortality to avoid futility [J]. Clin Transplant, 2017, 31(12): e13115.

[2] LODES U, JACOB D, MEYER F. Acute Liver Failure, Acute-

On-Chronic Liver Failure, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension, Artificial Liver Support on the ICU [J]. Zentralbl Chir, 2017, 142(3): 275-286.

[3] NANCHAL R, SUBRAMANIAN R, KARVELLAS CJ, *et al.* Guidelines for the management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations [J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e173-e191.

[4] HAASE N, PERNER A, HENNINGS LI, *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. BMJ, 2013, 346: f839.

[5] MOELLER C, FLEISCHMANN C, THOMAS-RUEDDEL D, *et al.* How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin [J]. J Crit Care, 2016, 35: 75-83.

[6] CAIRONI P, TOGNONI G, MASSON S, *et al.* ALBIOS Study Investigators: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. N Engl J Med, 2014, 370: 1412-1421.

[7] BERNARDI M, CARACENI P, NAVICKIS RJ, *et al.* Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials [J]. Hepatology, 2012, 55: 1172-1181.

[8] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45: 486-552.

[9] BOURGOIN A, LEONE M, DELMAS A, *et al.* Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function [J]. Crit Care Med, 2005, 33: 780-786.

[10] OHORO JC, MAKI DG, KRUPP AE, *et al.* Arterial catheters as a source of bloodstream infection: A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2014, 42: 1334-1339.

[11] GU WJ, WU XD, WANG F, *et al.* Ultrasound guidance facilitates radial artery catheterization: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. Chest, 2016, 149: 166-179.

[12] WHEELER AP, BERNARD GR, THOMPSON BT, *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury [J]. N Engl J Med, 2006, 354: 2213-2224.

[13] LU SY, MATSUSAKI T, ABUELKASEM E, *et al.* Complications related to invasive hemodynamic monitors during adult liver transplantation [J]. Clin Transplant, 2013, 27: 823-828.

[14] AVNI T, LADOR A, LEV S, *et al.* Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10: e0129305.

[15] MCINTYRE WF, UM KJ, ALHAZZANI W, *et al.* Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: A systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2018, 319: 1889-1900.

- [16] DE PIETRI L, BIANCHINI M, MONTALTI R, *et al.* Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial [J]. *Hepatology*, 2016, 63:566-573.
- [17] DE BOER MT, CHRISTENSEN MC, ASMUSSEN M, *et al.* The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106:32-44.
- [18] VILLANUEVA C, COLOMO A, BOSCH A, *et al.* Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:11-21.
- [19] FRANCOZ C, BELGHITI J, VILGRAIN V, *et al.* Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: Usefulness of screening and anticoagulation [J]. *Gut*, 2005, 54: 691-697.
- [20] SENZOLO M, M SARTORI T, ROSSETTO V, *et al.* Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2012, 32:919-927.
- [21] VILLA E, CAMMÀ C, MARIETTA M, *et al.* Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143: 1253-1260. e4.
- [22] SMITH CB, HURDLE AC, KEMP LO, *et al.* Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease [J]. *J Hosp Med*, 2013, 8:569-573.
- [23] ALDAWOOD A, ARABI Y, ALJUMAH A, *et al.* The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients [J]. *Thromb J*, 2011, 9:1(58). doi:10.1186/1477-9560-9-1
- [24] AFDHAL NH, GIANNINI EG, TAYYAB G, *et al.* ELLEVATE Study Group: Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367:716-724.
- [25] WALKEY AJ, GOLIGHER EC, DEL SORBO L, *et al.* Low tidal volume versus non-volume-limited strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017, 14(Suppl_4):S271-S279.
- [26] BRIEL M, MEADE M, MERCAT A, *et al.* Higher vs lower positive end expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 303:865-873.
- [27] LAFFEY JG, BELLANI G, PHAM T, *et al.* LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group: Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: The LUNG SAFE study [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42:1865-1876.
- [28] KROWKA MJ, SWANSON KL, FRANTZ RP, *et al.* Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm [J]. *Hepatology*, 2006, 44:1502-1510.
- [29] SITBON O, BOSCH J, COTTREEL E, *et al.* Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7:594-604.
- [30] CARTIN-CEBA R, SWANSON K, IYER V, *et al.* Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension [J]. *Chest*, 2011, 139:109-114.
- [31] NAYYAR D, MAN HS, GRANTON J, *et al.* Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15:903-913.
- [32] HOU F, QI X, GUO X. Effectiveness and safety of pleurodesis for hepatic hydrothorax: A systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61:3321-3334.
- [33] NI YN, LUO J, YU H, *et al.* Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis [J]. *Chest*, 2017, 151:764-775.
- [34] WU VC, KO WJ, CHANG HW, *et al.* Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: Effect on postoperative outcomes [J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 205:266-276.
- [35] ALLEGRETTI AS, ISRAELEN M, KRAG A, *et al.* Terlipressin versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6:CD005162.
- [36] SRAELEN M, KRAG A, ALLEGRETTI AS, *et al.* Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9:CD011532.
- [37] BAI M, QI XS, YANG ZP, *et al.* TIPS improves liver transplantation free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: An updated meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20:2704-2714.
- [38] YAMADA T, SHOJIMA N, NOMA H, *et al.* Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43:1-15.
- [39] ARABI YM, ALJUMAH A, DABBAGH O, *et al.* Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: A randomized controlled trial [J]. *CMAJ*, 2010, 182:1971-1977.
- [40] MAHARSHI S, SHARMA BC, SACHDEVA S, *et al.* Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14:454-460. e3; quiz e433.
- [41] GLUUD LL, DAM G, LES I, *et al.* Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5:CD001939.
- [42] ZHANG G, ZHANG K, CUI W, *et al.* The effect of enteral versus parenteral nutrition for critically ill patients: A systematic review and metaanalysis [J]. *J Clin Anesth*, 2018, 51:62-92.
- [43] DELCÒ F, TCHAMBAZ L, SCHLIENGER R, *et al.* Dose adjustment in patients with liver disease [J]. *Drug Saf*, 2005, 28: 529-545.