

# 乙型肝炎重症化 基础与临床 (第2版)

ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC HEPATITIS  
BASIC RESEARCH AND CLINICAL MANAGEMENT  
(SECOND EDITION)

主 编 ▲ 宁 琴    副主编 ▲ 陈 智 王宇明 沈关心 陈 韬



华中科技大学出版社  
<http://www.hustp.com>

**ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC HEPATITIS**  
**BASIC RESEARCH AND CLINICAL MANAGEMENT**  
(SECOND EDITION)

◆ 策划编辑 车 巍 ◆ 责任编辑 马梦雪 丁 平 毛晶晶 ◆ 装帧设计 原色设计

ISBN 978-7-5680-7340-0



9 787568 073400 >

定价：298.00元

# 乙型肝炎重症化 基础与临床 (第2版)

主 编 ▲ 宁 琴

副主编 ▲ 陈 智 王宇明

沈关心 陈 韬



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

## 内 容 简 介

本书是一本全面介绍乙型肝炎重症化的基础理论、机制研究和防治新进展的专著,分为基础和临床两个部分。基础部分着重于从宿主和病毒两个方面因素及其相互作用的影响来探讨乙型重型肝炎的发病机制,探索乙型肝炎重症化发生和发展的关键环节、调节机制、干预手段,并引入新的技术手段,建立具有实际应用意义的综合评估体系和靶点阻断新方法。临床部分重点介绍各种治疗的新进展,全面反映了乙型重型肝炎诊治的发展前沿。

本书内容丰富、文字流畅、资料新颖,紧密结合临床,全面反映乙型肝炎重症化研究领域的新理论、新技术和新进展,具有很高的权威性、科学性和实用性,可作为感染科或肝病科临床医师、研究生以及从事乙型重型肝炎研究的医学科研工作者案头必备的一本有价值的参考书。

### 声 明

未经主编和出版社书面授权,不得以任何方式复制本书内容。

#### 图书在版编目(CIP)数据

乙型肝炎重症化基础与临床/宁琴主编. —2版. —武汉:华中科技大学出版社,2022.1  
ISBN 978-7-5680-7340-0

I. ①乙… II. ①宁… III. ①乙型肝炎-急性病-诊疗 IV. ①R512.605.97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2021)第 269719 号

#### 乙型肝炎重症化基础与临床(第2版)

宁 琴 主 编

Yixing Ganyan Zhongzhenghua Jichu yu Linchuang(Di-er Ban)

策划编辑:车 巍

责任编辑:马梦雪 丁 平 毛晶晶

封面设计:原色设计

责任校对:刘 竣

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

电话:(027)81321913

武汉市东湖新技术开发区华工科技园

邮编:430223

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:湖北金港彩印有限公司

开 本:880mm×1230mm 1/16

印 张:51.25

字 数:1430千字

版 次:2022年1月第2版第1次印刷

定 价:298.00元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换  
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务  
版权所有 侵权必究

# 序 1

乙型重型肝炎一直以来是我国医药卫生事业中的重大课题,我国从“六五”到“十二五”都设有相关科技攻关项目,“863”“973”等重大科技攻关项目也多次立项资助该领域的相关研究。近年来,乙型重型肝炎的基础和临床研究取得了长足的进步,病毒学、分子生物学、免疫学、遗传学等学科的进展,为我们更好地从病毒和宿主两个方面揭示了乙型肝炎重症化发生、发展的内在机制。内、外科综合治疗的进展,尤其是抗乙型肝炎病毒药物、人工肝支持系统和肝移植的迅猛发展,显著地提高了乙型重型肝炎患者的救治存活率。尽管如此,乙型重型肝炎起病急重、发展迅猛、病死率高,仍是严重危害我国广大乙型肝炎病毒感染者健康的重大疾病,如何从根本上解决这一难题仍然任重而道远。

鉴于此,宁琴教授及国内长期从事乙型重型肝炎相关基础和临床研究的多位专家,历经一年半的共同努力,编写完成《乙型肝炎重症化基础与临床》(第1版)。《乙型肝炎重症化基础与临床》(第1版)自2014年1月出版以来受到业内学者们的广泛好评,并被国外大型出版机构Springer引进,线上线下国内外同步发行了该书的英文版。乙型肝炎重症化领域近年来的发展日新月异,因此《乙型肝炎重症化基础与临床(第2版)》的编写工作于2019年启动。

本书具有以下几个特点。①内容全面:本书涵盖了近年来国内外在乙型肝炎重症化的发病机制、诊断、治疗、预防和预后评估等方面的广泛研究成果,如国家973计划和“十一五”“十二五”以及“十三五”传染病防治国家科技重大专项项目的最新研究进展,是一部全面反映乙型肝炎重症化的基础理论、研究技术、临床诊治及最新进展的专著。②守正创新:各位编者在系统总结国内外最新研究成果的基础上,很好地体现了国内外一些最新观念、研究现状、研究热点和研究发展方向,集中体现了我国学者在乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎研究领域所做的贡献。③实用性强:全书涉及乙型肝炎重症化基础研究和临床诊治的方方面面,理论和实践结合紧密,内容丰富、翔实,简繁适当。

相信本书对肝病学、感染病学研究者和临床工作者均具有重要参考价值,对提高我国乙型重型肝炎的基础研究和临床诊治水平有积极意义!

李在娟

中国工程院院士

浙江大学附属第一医院传染病诊治国家重点实验室主任

## 序 2

乙型重型肝炎来势凶险,病情笃重,进展迅速,病死率高,严重威胁患者生命。我国于2007年和2008年分别启动了国家重点基础研究发展计划(973计划)“乙型肝炎重症化临床监测及防治的基础研究”(编号:2007CB512900)和“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项“十一五”计划“乙型重型病毒性肝炎临床治疗的新方案、新方法”课题(编号:2008ZX10002-005),对乙型肝炎重症化的机制、诊断、治疗、预防和预后判断等进行了广泛、深入的研究并取得了重要进展。

2011年6月华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授组织我国从事病毒性肝炎基础研究和临床工作多年的多所重点院校的著名专家,编写了“十二五”国家重点图书出版规划项目《乙型肝炎重症化基础与临床》(第1版)一书。《乙型肝炎重症化基础与临床》(第1版)自2014年问世以来,得到了广大从事肝病学、感染病学研究的同仁们的广泛好评。应广大读者强烈要求,宁琴教授启动了《乙型肝炎重症化基础与临床(第2版)》的编写工作。

本书分为基础和临床两个部分。基础部分着重从宿主(包括宿主生物遗传特征、免疫损伤机制、细胞凋亡、细胞坏死等)和病毒(包括病毒基因型、病毒变异、病毒复制等)两个方面因素及其相互作用,探讨乙型肝炎重症化的发病机制,包括目前国内外对乙型肝炎重症化机制的研究现状、最新认识、研究热点和今后的研究方向等。临床部分主要介绍乙型重型肝炎的临床表现、实验室诊断、病理学检查、并发症和治疗,以及乙型肝炎重症化的早期预警和预后判断等。本书各章主题突出、内容新颖、文字流畅、可读性强,具有很高的学术水平和重要的参考价值。

我衷心祝贺该书的及时出版!

我相信,该书的出版将极大地提高我国乙型重型肝炎的诊治水平!

庄辉

中国工程院院士  
北京大学医学部微生物学系教授、博士生导师

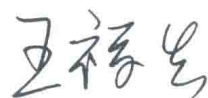
## 序 3

我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染的高流行区,HBV感染是我国乙型重型肝炎(肝衰竭)的最常见病因。临床上乙型重型肝炎(肝衰竭)病情笃重、发展迅猛、病死率高,是亟待解决的重大课题。慢性乙型肝炎是如何发展为重型肝炎的?乙型重型肝炎(肝衰竭)患者肝组织短期内出现大块或亚大块坏死的发病机制是什么?可否建立一套行之有效的乙型肝炎重症化早期评估体系?有无特异的治疗靶点和干预手段可阻止乙型肝炎重症化的发生和发展?乙型重型肝炎(肝衰竭)及其并发症的临床管理如何规范化?回答和解决这些问题是降低乙型重型肝炎(肝衰竭)发病率和病死率的关键,也是本书欲向读者阐述的核心内容。

宁琴教授团队多年来一直致力于乙型肝炎重症化的基础和临床研究工作,有丰富的研究经验和大量科研成果。宁琴教授于2011年邀请了我国从事病毒性肝炎研究工作的多位著名专家,历时3年编写完成《乙型肝炎重症化基础与临床》(第1版)。该书入选了“十二五”国家重点图书出版规划项目,并由世界著名的Springer出版社和华中科技大学出版社联合出版,该书英文版在线上线下、国内外同步发行,这也是我国学者第一次在全世界展示乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎领域取得的丰硕成果。为了保持该书的先进性,2019年宁琴教授启动了《乙型肝炎重症化基础与临床(第2版)》的编写工作,补充和更新了乙型肝炎重症化领域近年来的新进展、新技术。

本书是关于乙型肝炎重症化的专著,内容翔实、新颖,理论联系实际,论述深入浅出,具有很高的学术水平和重要的参考价值,适合从事肝病基础和临床研究的广大科研工作者及感染科、消化科临床医务人员和研究生参阅。

谨作此序,将本书郑重推荐给广大读者,并向本书的众多作者表示祝贺!



中国科学院院士  
中国人民解放军总医院第五医学中心感染病医学部主任  
国家感染性疾病临床医学研究中心主任

## 再版前言

乙型肝炎重症化是指乙型肝炎从轻症(轻、中度炎症)发展至重症(重型肝炎(肝衰竭))的过程。临床上,慢性 HBV 感染者易出现重症化,而一旦发展成为重型肝炎,则救治难度大,预后极差。近年来,国内外肝病研究者对乙型肝炎重症化的自然病史、发病机制、早期诊治和预后评估等方面进行了广泛和深入的研究,取得了丰硕的研究成果,阐明了乙型肝炎重症化过程中诸多重要问题。然而在长期的研究过程中,我深深感到需要一本系统介绍乙型肝炎重症化基础与临床相关理论知识和最新研究进展的专著,以飨广大肝病研究者和临床工作者,这也正是我编撰本书的初衷。

《乙型肝炎重症化基础与临床》(第 1 版)是国家新闻出版署立项的“十二五”国家重点图书出版规划项目(新出字[2011]93 号),是中华人民共和国科学技术部国家重点基础研究发展计划(973 计划)“乙型肝炎重症化临床监测及防治的基础研究”(编号:2007CB512900)的成果之一。《乙型肝炎重症化基础与临床》(第 1 版)由国内从事病毒性肝炎基础研究和临床实践多年的多所重点院校及知名医院的多位知名专家参加编写。各位专家本着“全面系统、重点突出、内容新颖、科学实用”的原则,对相关基础理论、研究技术、临床应用和研究前沿加以系统的总结,同时结合了自己的研究和实践经验,编写完成此书。本书第 1 版自 2014 年 1 月出版以来,受到广大读者好评,亦提出许多宝贵建议。为了补充更新乙型肝炎重症化领域近年来的新进展,我们于 2019 年 4 月启动《乙型肝炎重症化基础与临床(第 2 版)》的编写工作。在本书编写过程中,尤其难能可贵的是国内相关领域的几位资深专家在百忙之中担任了本书的顾问,他们在本书编审过程中的一丝不苟、严谨求实、精益求精的精神值得我们敬佩和学习。在此再次向各位编者和顾问专家的辛勤付出表示衷心的感谢!

本书囊括了近年来国内外在乙型肝炎重症化的发病机制、诊断、治疗、预防和预后评估等方面的广泛研究成果,特别是涵盖了国家 973 计划和“十一五”“十二五”以及“十三五”传染病防治国家科技重大专项项目的最新研究进展,是一部全面反映乙型肝炎重症化的基础理论、研究技术、临床诊治及最新进展的专著。本书分为基础和临床两个部分。基础部分着重于从宿主(如生物遗传特征、免疫损伤机制、细胞凋亡、细胞坏死等)和病毒(如病毒基因型、病毒变异、病毒复制等)两个方面因素及其相互作用,探讨乙型肝炎重症化的发病机制,特别是体现了国内外一些最新观念、研究现状、研究热点和研究发展方向。临床部分主要介绍乙型重型肝炎的临床表现、实验室诊断、病理学检查、并发症、重症化的早期预警和诊治及预后判断,治疗方面包括病因治疗、免疫治疗和细胞干预治疗等乙型重型肝炎诊治的最新进展。全书兼顾了知识的系统性、科学性和实用性,以基础研究知识为主,兼顾临床实践应用。本书可作为广大肝病学、感染病学研究者和临床工作者的实用参考书。

由于时间紧迫,加之主编学术水平有限,本书难免存在疏漏之处,恳请各位专家和广大读者不吝指正。



# 目 录

## 第一章 乙型肝炎重症化的概述

- 第一节 乙型肝炎重症化的概念和相关定义 /2
- 第二节 乙型肝炎重症化自然史 /8
- 第三节 乙型肝炎重症化的研究进展 /19

## 第二章 乙型肝炎重症化的研究方法和技术

- 第一节 乙型肝炎医学研究方法和技术概述 /34
- 第二节 乙型肝炎实验研究常用技术和方法 /43
- 第三节 乙型肝炎病毒的细胞模型 /59
- 第四节 乙型肝炎重症化的动物模型 /68
- 第五节 乙型肝炎重症化的临床研究 /81

## 第三章 乙型肝炎重症化的病毒学因素

- 第一节 乙型肝炎重症化的病毒学概论 /88
- 第二节 乙型肝炎病毒的生活周期与乙型肝炎重症化 /92
- 第三节 乙型肝炎病毒基因变异及准种与乙型肝炎重症化 /98
- 第四节 乙型肝炎病毒编码蛋白与乙型肝炎重症化 /108

## 第四章 乙型肝炎重症化的宿主遗传特征

- 第一节 乙型肝炎重症化遗传特征研究概述 /127

第二节	常见遗传变异与乙型肝炎重症化	/135
第三节	罕见遗传变异与乙型肝炎重症化	/143
第四节	乙型肝炎重症化的表观遗传因素	/158

## 第五章 乙型肝炎重症化的免疫学特征

第一节	肝脏的免疫学特点	/176
第二节	固有免疫在乙型肝炎重症化中的作用	/202
第三节	适应性免疫在乙型肝炎重症化中的作用	/222
第四节	凝血功能紊乱与肝衰竭	/237
第五节	抗病毒治疗对乙型肝炎重症化进程中免疫应答的影响	/254

## 第六章 乙型肝炎重症化的其他影响因素

第一节	宿主特征与乙型肝炎重症化	/271
第二节	乙型肝炎重症化的诱发因素	/284
第三节	肠道微生态与乙型肝炎重症化	/301
第四节	肝纤维化、肝硬化与乙型肝炎重症化	/314
第五节	肝癌与乙型肝炎重症化	/320

## 第七章 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床表现、实验室检查及辅助检查

第一节	乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床表现	/334
第二节	乙型肝炎所致重型肝炎与肝衰竭的分型诊断	/346
第三节	乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的病理学特征	/355
第四节	乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的实验室检查	/368
第五节	乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的病毒学检测	/400
第六节	乙型重型肝炎(肝衰竭)肝移植的临床及实验室指标参数	/407

## 第八章 乙型肝炎重症化和肝衰竭的主要并发症与肝外器官功能衰竭

第一节	腹水	/415
第二节	感染	/418
第三节	肝性脑病	/432
第四节	肝肾综合征	/449
第五节	肝肺综合征	/460
第六节	水、电解质紊乱及酸碱失衡	/474
第七节	其他并发症	/479
第八节	肝外器官功能衰竭	/494

## 第九章 乙型肝炎重症化的早期预警和乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床诊断

第一节	乙型肝炎重症化早期预警指标的筛选	/516
第二节	乙型肝炎重症化早期监控体系的探索	/538

第三节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床诊断	/547
第四节	肝衰竭的评分	/555

## 第十章 乙型肝炎重症化和重型肝炎(肝衰竭)的治疗

第一节	乙型肝炎所致重型肝炎与肝衰竭的治疗总论	/572
第二节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的监护	/579
第三节	乙型肝炎重症化和肝衰竭的支持治疗	/592
第四节	乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的营养治疗和管理	/598
第五节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的免疫治疗	/603
第六节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的人工肝治疗	/610
第七节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的细胞移植治疗	/629
第八节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的肝移植治疗	/650
第九节	乙型重型肝炎(肝衰竭)并发症的预防和临床治疗	/658
第十节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的中医药治疗	/673
第十一节	乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的其他治疗	/678
第十二节	乙型重型肝炎(肝衰竭)特殊人群的治疗	/686
第十三节	乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)肝外器官功能衰竭的治疗	/697

## 第十一章 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的抗病毒治疗

第一节	抗病毒治疗的基本原则和技术方法	/707
第二节	乙型重型肝炎(肝衰竭)的抗病毒治疗	/722
第三节	乙型肝炎肝硬化相关重型肝炎(肝衰竭)的抗病毒治疗	/730
第四节	乙型肝炎相关特殊人群的抗病毒治疗	/742
第五节	乙型重型肝炎(肝衰竭)肝移植的抗病毒治疗	/757

## 第十二章 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的预后、预防和研究展望

第一节	乙型重型肝炎(肝衰竭)预后的影响因素、评估指标及判断体系	/765
第二节	乙型肝炎重症化的预防	/779
第三节	乙型肝炎重症化的研究展望	/786

## 乙型肝炎重症化的概述

### ▶▶ 内容提要

1. 尽管多年来国内外学术界对肝衰竭的定义和分类等多个问题存在不同的看法,但近年来对肝衰竭的命名、分型和临床诊断方面的认识已逐渐趋于一致。

2. 乙型肝炎重症化是指轻症(轻、中度炎症)乙型肝炎患者肝组织在短期内出现大块、亚大块坏死,引起肝细胞功能进行性严重受损,导致机体代谢紊乱,引发继发性多器官功能障碍,表现出进展性的以凝血功能障碍和黄疸、肝性脑病、腹水为主要表现的临床症候群的动态过程。

3. 乙型重型肝炎发生、发展的自然史主要受宿主因素(如性别、年龄、诱发因素、基础疾

病等)和病毒学因素(如病毒基因型、病毒变异、病毒复制等)两个方面因素的影响;根据主要临床指标(如凝血酶原活动度等),可分为早、中、晚三期;抗病毒治疗和人工肝支持等综合治疗对其结局和预后积极的影响。

4. 近年来,对乙型肝炎重症化发病机制的研究主要集中在乙型肝炎病毒学、宿主免疫学、遗传学等方面;目前尚缺乏可早期预示乙型肝炎重症化发生、发展的敏感、可靠的指标;早期抗病毒治疗已成为阻止乙型肝炎重症化的重要手段,免疫调节与肝细胞损伤修复有望成为新的有效的干预方法。

### Abstract 1

1. Although the definition and classification of liver failure have differed, a consensus has been reached regarding the naming, typing and clinical diagnosis of liver failure.

2. Severe exacerbation of hepatitis B refers to massive and submassive necrosis in the livers of HBV infected patients with mild or moderate inflammation, taking place over a short period of time and leading to progressive damage of liver function, metabolic disorders, and secondary multiple organ failure. Clinical manifestations include progressive disturbances in blood

coagulation, jaundice, hepatic encephalopathy and ascites.

3. The natural history of severe hepatitis B is mainly influenced by host factors, including gender, age, inducing factors, and underlying diseases, and by virological factors, including virus genotype, viral mutation, and viral replication. Severe hepatitis B can be divided into early, middle and late stages according to major clinical indicators, e. g. prothrombin activity. Antiviral treatment and artificial liver support is beneficial to clinical outcomes and prognosis.

4. Recent research on the pathologic mechanism of severe hepatitis B has focused primarily on virology, host immunology, and genetics. No sensitive, reliable early warning parameters have been found to predict the development of severe hepatitis B. Early antiviral treatment has become an important means to prevent severe hepatitis B. Immune regulation and repair of liver cell damage are expected to become effective intervention measures.

## 第一节 乙型肝炎重症化的概念和相关定义

宁 琴 郭 威

### 一、肝功能衰竭概念的演变和分类

肝功能衰竭简称肝衰竭(liver failure),是多种因素引起的严重肝脏损害,导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。

多年来,各国学者对肝衰竭的定义、分类等问题进行了不断探索。关于急性肝衰竭的定义和命名,早年比较混乱:发病急骤者称为“急性肝萎缩”“急性致死性肝炎”或“急性肝坏死”等;发病较缓者称为“亚急性肝萎缩”“亚慢性肝萎缩”“亚急性致死性肝炎”或“亚急性肝坏死”等。1944年,Lucke等最早称其为“致死性流行性肝炎(fatal epidemic hepatitis)”,接着将其分为“暴发型(fulminant form)”和“亚急性型(subacute form)”两型,同时又发现与以上两种类型肝炎分别对应的肝组织学变化,即大块肝坏死和亚大块肝坏死。1970年,Trey等提出“暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure,FHF)”这一名称,其定义包含了四个方面内容:①它是一种有潜在可逆性的综合征;②由严重肝损害所致;③在出现首发症状8周内发生肝性脑病;④既往没有肝脏病史。该定义被全世界广泛采用,但亦存在无法涵盖多样化临床情况的局限性,因此不少学者提出了各种改进的分类方法。有学者主张修改FHF的发病时间限定,或另外提出亚暴发性肝衰竭(subfulminant liver failure,SFLF)、迟发性肝衰竭(late-onset hepatic failure,LOHF)、超急性肝衰竭(hyperacute liver failure,HALF)、急性肝衰竭(acute liver failure,ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure,SALF)等分型命名,目的主要是便于判断预后和选择肝移植适应证。以上分型都强调肝性脑病是诊断肝衰竭的必备条件,并未考虑凝血酶原时间(prothrombin time,PT)等肝衰竭的早期判断指标。为了统一各种不同意见,1996年在印度新德里召开的国际肝病研究协会专题委员会(International Association for the Study of the Liver Subcommittee,IASLS)对肝衰竭推荐了新的分型和命名。其基本意见是将急性肝病引起的肝衰竭分为“急性肝衰竭(acute hepatic failure,AHF)”和“亚急性肝衰竭(subacute hepatic failure,SAHF)”。将AHF和SAHF作为两个独立体,而不是一个综合征的两个亚型:①AHF为起病4周内出现的肝衰竭,以肝性脑病为主要特征,其中起病10天内发生肝性脑病者称为超急性肝衰竭(hyperacute hepatic failure,HAHF),起病10天至4周发生肝性脑病者称为暴发性肝衰竭(FHF);②SAHF为起病4~24周出现的肝衰竭,以腹水或肝性脑病为主要特征。这一分型将PT等纳入肝衰竭的诊断标准,肝性脑病不再作为唯一的诊断指标,这样更符合临床实际。但该诊断仍未考虑患者有基础慢性肝病,同时起病4周内发生AHF的情况,实际上它也不完全是以肝性脑病为特征,也有部分患者以重度黄疸、腹水为主要特征。

## 二、慢加急性肝衰竭的概念和差异

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是慢性肝病群体中最常见的危重症疾病形式,是导致慢性肝病患者死亡的主要原因之一。在 ACLF 概念提出后的二十多年时间里,共提出了十多种定义和诊断标准(图 1-1)。1995 年日本学者 Ohnishi 等描述慢加急性肝衰竭是在慢性肝病基础上出现急性损伤的一组症候群。2002 年,伦敦大学学院医学院附属医院(Affiliated Hospital of UCL Medical School)的 Rajiv Jalan 等进一步提出 ACLF 定义应包含以下三个方面内容:①既往肝功能稳定的慢性肝病患者;②存在诱发因素,如脓毒症、消化道出血、其他嗜肝病毒感染、酒精、肝毒性药物等;③2~4 周内出现高黄疸、肝性脑病、肝肾综合征等临床表现。2006 年,中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组制订的肝衰竭指南第一次提出 ACLF 的诊断标准;2009 年,亚太肝脏研究学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)发布 ACLF 专家共识,并于 2019 年再次更新;2012 年,重症医学中的器官衰竭概念正式引入 ACLF 定义;2013 年,欧洲肝脏研究学会慢性肝衰竭协作组(EASL-CLIF)通过前瞻性、大规模、多中心的临床研究,提出了 ACLF 的新定义和诊断标准。目前常用的 ACLF 的定义或诊断标准主要有以下几种。

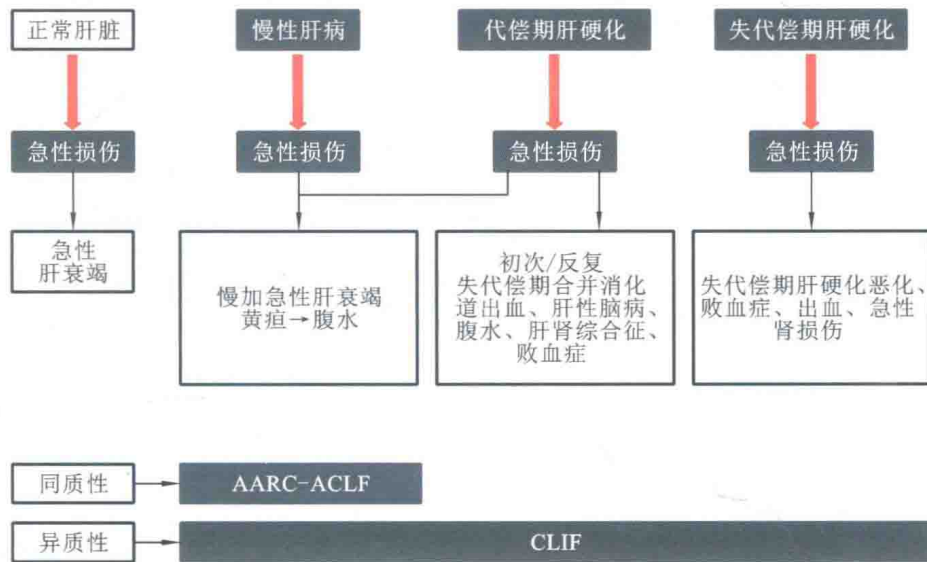


图 1-1 ACLF 的概念和不同定义中所包含的群体

### 1. 亚太肝脏研究学会(APASL)共识

2009 年亚太肝脏研究学会慢加急性肝衰竭专家组对 ACLF 的定义:已确诊或未经诊断的慢性肝炎患者急性发作,表现为以黄疸和凝血功能障碍为主的肝损伤[总胆红素(TBil)≥5 mg/dL 和国际标准化比值(INR)≥1.5 或凝血酶原活动度(PTA)≤40%],4 周内并发腹水和(或)肝性脑病。2014 年修订后对 ACLF 定义进行了补充,新增“较高 28 天病死率”作为定义的一部分。2019 年再次更新并提出 ACLF 是一种可逆的综合征。

### 2. 欧洲肝脏研究学会(EASL)标准

2011 年 EASL 慢性肝衰竭协作组(EASL-CLIF)基于肝硬化急性失代偿的患者开展了一项多中心、大规模、前瞻性研究(CANONIC 研究),并于 2013 年提出 ACLF 新的定义和诊断标准,认为 ACLF 是一种基于肝硬化急性失代偿出现多器官(肝、脑、肾等)功能衰竭,合并短期高病死率(28 天病死率≥15%)的复杂综合征。依据器官衰竭个数、种类及 28 天病死率情况,该研究纳入人群主要为欧洲酒精性及 HCV 感染肝硬化人群,极少纳入 HBV 感染者。2020 年 5 月,EASL-CLIF 根据以上诊断标准在 *N Engl J Med* 上发表了与 ACLF 研究相关的综述报道。

### 3. 北美终末期肝病研究联盟(NACSELD)标准

2014年NACSELD提出感染相关 ACLF(I-ACLF)概念,将 I-ACLF 定义为在肝硬化基础上并发感染且出现不少于2个器官(肾、脑、肺等)功能衰竭,同时具有短期(30天)较高病死率。随后NACSELD证实,I-ACLF对合并感染或未合并感染的肝硬化患者均适用。然而,该标准仅局限于脑、循环、肾脏及呼吸衰竭的发生,不包含肝脏和凝血衰竭,且研究人群同CANONIC研究相似,均为酒精性及HCV相关肝硬化,故尚未获得广泛认可。

### 4. 中国的肝衰竭指南

2006年我国出台了首部《肝衰竭诊疗指南》,其中根据肝脏病理组织学特征和病情发展速度,将肝衰竭分为四类:急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭。慢加急性(亚急性)肝衰竭是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿。《肝衰竭诊治指南(2018年版)》中提出 ACLF 的定义,认为 ACLF 是在慢性肝病基础上,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,伴或不伴肝外器官功能衰竭。根据不同慢性肝病基础分为 A(慢性非肝硬化)、B(代偿期肝硬化)、C(失代偿期肝硬化)等三型;根据疾病的严重程度,将 ACLF 分为早、中、晚三期。

### 5. 不同地区的 ACLF 诊断标准的差异

尽管多年来各国学者对 ACLF 的定义和诊断标准进行了不断探索和完善,但仍难以形成统一的认识(表 1-1),主要不同点如下:①慢性肝病基础不同:东西方 ACLF 人群基础肝病病因学存在差异是最根本的原因。亚太地区 ACLF 的慢性肝病包括任何病因导致的代偿期肝硬化,慢性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、胆汁淤积性肝病、代谢性肝病等;而欧美则多为酒精性或丙型肝炎肝硬化,代偿期或失代偿期均可。而病因学的差异导致 ACLF 形成的诱因、器官功能衰竭分布及预后也有所差异。②急性损伤因素不同:在亚太地区分为直接和间接损肝因素,直接损肝因素包括病毒性肝炎、酒精、药物、自身免疫性肝炎、威尔逊病等;间接损肝因素包括感染、手术、创伤等。各种因素中最为常见的是乙型肝炎病毒再激活,或重叠戊型肝炎病毒感染。在欧美,ACLF 急性打击因素主要是感染和饮酒。③疾病强调的重点不同:亚太地区强调肝脏本身功能衰竭,表现为黄疸、凝血功能障碍、腹水、肝性脑病等,而其他脏器功能衰竭常常出现在疾病后期,可认为是疾病的并发症。欧美 ACLF 患者是肝硬化急性失代偿人群,强调的是多器官功能衰竭,甚至没有肝衰竭,但只要存在其他2个器官功能衰竭,也可以称为 ACLF。

表 1-1 各地区指南 ACLF 诊断标准的差异

	APASL	EASL-CLIF	NACSELD	中国
定义	慢性肝病基础上急性肝损伤引起的严重肝脏损害,表现为凝血功能障碍和黄疸,起病4周内并发肝性脑病或腹水	多种因素引起的慢性基础肝病急性加重,导致多器官功能衰竭和28天高病死率	感染导致的慢性基础肝病急性加重,导致多器官功能衰竭	慢性肝病基础上多种因素引起的严重肝脏损害,出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群
提出时间	2009年	2013年	2014年	2006年
慢性肝病基础	非肝硬化慢性肝病及既往代偿性肝硬化	失代偿性肝硬化	失代偿性肝硬化	非肝硬化慢性肝病
急性诱因	肝损伤(酒精、药物、肝炎病毒感染等)	所有,部分无诱因	感染	肝损伤(主要是肝炎病毒感染)

续表

	APASL	EASL-CLIF	NACSELD	中国
诊断标准	INR $\geq$ 1.5 且 TBil $\geq$ 5 mg/dL	INR $\geq$ 2.5 且 TBil $\geq$ 12 mg/dL	无	PTA $\leq$ 40% 且 TBil $\geq$ 10 mg/dL 或每日上升 $\geq$ 1 mg/dL
肝衰竭对于诊断的必要性	必需	不必需	不必需	必需

### 三、重型肝炎的概念和分类

重型肝炎(肝衰竭)的病因主要包括各种病毒(嗜肝病毒和非嗜肝病毒)、药物、肝毒性物质、自身免疫性肝炎、妊娠期急性脂肪肝、遗传代谢疾病等。在欧美国家,药物是引起急性、亚急性肝衰竭的主要原因,酒精性肝损伤常导致慢性肝衰竭。在我国,引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒(主要是乙型肝炎病毒)感染,国内将因病毒性肝炎引发的肝衰竭称为“重症肝炎”。在1990年第六次全国病毒性肝炎学术会议上,正式把“重症肝炎”定名为“重型肝炎”。

2000年9月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》中,将重型肝炎在临床上分为以下三型。①急性重型肝炎:以急性黄疸型肝炎起病,2周内出现极度乏力,消化道症状明显,迅速出现Ⅱ度以上(按Ⅳ度划分)肝性脑病,凝血酶原活动度低于40%并排除其他原因者,肝浊音界进行性缩小,黄疸急剧加深;或黄疸很浅,甚至尚未出现黄疸,但有上述表现者均应考虑本病。②亚急性重型肝炎:以急性黄疸型肝炎起病,15天至24周出现极度乏力,消化道症状明显,同时凝血酶原时间明显延长,凝血酶原活动度低于40%并排除其他原因者,黄疸迅速加深,血清总胆红素每日上升 $\geq$ 17.1  $\mu$ mol/L 或血清总胆红素大于正常上限值的10倍,首先出现Ⅱ度以上肝性脑病者,称脑病型(包括脑水肿、脑疝等);首先出现腹水及其相关症候(包括胸水等)者,称为腹水型。③慢性重型肝炎:其发病基础如下。a.慢性肝炎或肝硬化病史;b.慢性乙型肝炎病毒携带史;c.无肝病史及无乙型肝炎病毒携带史,但有慢性肝病体征(如肝掌、蜘蛛痣等)、影像学改变(如脾脏增厚等)及生化指标改变(如丙种球蛋白升高,白蛋白/球蛋白值下降或倒置)者;d.肝组织病理学检查支持慢性肝炎。慢性乙型或丙型肝炎,或慢性乙型肝炎病毒携带者重叠甲型、戊型或其他肝炎病毒感染时要具体分析,应排除由甲型、戊型和其他肝炎病毒引起的急性或亚急性重型肝炎。慢性重型肝炎起病时的临床表现同亚急性重型肝炎,随着病情发展而加重,达到重型肝炎诊断标准(凝血酶原活动度低于40%,血清总胆红素大于正常上限值的10倍)。

### 四、肝衰竭与重型肝炎的关系

西方国家由肝炎病毒感染所致的严重肝炎较少见,而药物和脓毒血症引起的肝衰竭较常见,故主要从肝衰竭角度进行研究,极少有“重型肝炎”的表述。法国学者有时应用,称其为“严重肝炎”,日本学者称为“剧症肝炎”。对于国内重型肝炎(包括急性及亚急性)是否等同于英美文献上的暴发性肝炎问题,目前有两种不同的意见:一部分学者认为只等于国内的急性重型肝炎,而不同于亚急性重型肝炎;另一部分学者认为,在去除了慢性重型肝炎之后,国内的重型肝炎相当于国外的暴发性肝炎。对比国内外近期的分类方案,我们可以发现两者之间存在的差异主要有三点:①命名不同,国外称其为暴发性肝衰竭,国内称重型肝炎;②时限不同,国外急性和亚急性以4周为界,国内2000年方案以2周为界;③分类不同,国外分AHF和SAHF,国内分急性、亚急性和慢性重型肝炎。我国定义的慢性重型肝炎临床表现与亚急性重型肝炎相似,但有慢性肝炎、慢性无症状乙型肝炎病毒携带状态或肝硬化的证据,类似于肝衰竭中的慢加急性

肝衰竭。这种分型有其优越性,对我国重型肝炎诊治研究起到了重大作用。遵循这一标准,国内慢性重型肝炎最多。

## 五、乙型肝炎重症化

乙型肝炎病毒(HBV)感染的自然病程复杂多变,临床上包括从症状不明显的肝炎到急性黄疸型肝炎,甚至急性重型肝炎。与形成急性肝损伤相比,乙型肝炎病毒(HBV)感染更重要的特征是易在体内形成慢性化,导致多样化的临床表现,包括从非活动性的HBV携带状态到慢性迁延性肝炎、肝硬化等各种状态。乙型肝炎重症化是指乙型肝炎从轻症(轻、中度炎症)发展至重症(重型肝炎)的过程。从病理学上讲,即肝组织在短期内出现大块、亚大块坏死或桥接坏死,伴存活肝细胞的重度变性的过程;从病理生理学上讲,即肝细胞功能进行性严重受损,导致机体代谢紊乱、毒性物质堆积,引发多器官功能受损,并形成恶性循环的动态过程;从临床上讲,表现出进展性地以凝血功能障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的临床症候群。临床上乙型肝炎重症化主要表现为慢性乙型肝炎患者进展至慢加急性肝衰竭的过程。

## 六、乙型肝炎重症化研究的意义

### (一)乙型重型肝炎(肝衰竭)仍是严重威胁我国人民健康的传染性疾病

与国外肝衰竭主要由药物、酒精等中毒所致不同,我国的肝衰竭(重型肝炎)多由肝炎病毒(尤其是HBV)感染所致(约占70%)。我国是HBV感染高流行区,一般人群HBV感染流行率为7.18%。据此推算,我国约有HBV携带者9300万例,其中慢性乙型肝炎患者约2000万例。慢性HBV感染者可因生物毒物、药物、酒精、免疫抑制剂、HBV耐药变异、合并感染、威尔逊病、自身免疫性肝病和妊娠等因素导致急性发病,引起慢加急性肝衰竭。由HBV引起的重型肝炎仍是中国今后数十年甚至更长时间内的常见病。

乙型重型肝炎病情重,发展迅猛,病死率高(可达50%~90%),是临床亟待解决的难题。乙型肝炎从轻症发展至重症即重症化的过程,亦即肝组织在短期内出现大块或亚大块坏死的过程,其发病机制不甚明了,临床缺乏敏感的早期预警指标,治疗上无特异的治疗靶点和有效的干预手段,是重型肝炎病程难以预测和难治的根本原因。因此,揭示乙型肝炎重症化发生的关键机制,建立起一套行之有效的针对性综合评估体系和干预手段尤为重要,也是降低重型肝炎发病率和病死率的希望所在。

### (二)对乙型肝炎重症化进程中病毒学、遗传学、免疫学等关键问题的阐明和前沿基础的研究有助于深刻理解该疾病的发生、发展和转归的机制

HBV所致重型肝炎的发病机制十分复杂,目前认为,重型肝炎发生和发展的“启动或制控点”受病毒(如病毒基因型、病毒变异、病毒复制等)和宿主(如生物遗传特征、免疫损伤机制、细胞凋亡、细胞坏死等)两个方面因素及其相互作用的影响。HBV变异与HBV感染后的临床表现有关,且某些HBV变异与重型肝炎的发生直接相关。了解HBV生活周期及其复制的调控机制,可为深入研究重型肝炎的发病机制提供可能的切入点。其中,病毒复制是重型肝炎发生和发展的必需条件和主要原因。因此,深入研究HBV变异株产生的机制,变异株在转录、复制和生物学表型上的特性,宿主转录因子对HBV转录、复制的调控在乙型肝炎重症化中的作用和机制,将为寻找预警和监测乙型肝炎重症化发生和发展的标志物提供线索。

乙型重型肝炎的遗传学背景复杂,遗传关联研究缺乏。随着人类单倍型图(haplotype map, HapMap)计划的完成和高通量单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分型技术的发展,全基因组关联研究成为可能,并已在帕金森病、类风湿关节炎、肥胖等复杂疾病的遗传易感基因鉴定中发挥强大的作用。研究表明,表观遗传学漂移导致疾病的易感性和转归