综　述

慢加急性肝衰竭的发病机制和治疗现状

蒙荫杰[1] 综述　邱　华[2]，毛德文[3] 审校
1.广西中医药大学研究生院（南宁 530000）；2.广西医科大学附属肿瘤医院 中医科（南宁 530000）；
3.广西中医药大学第一附属医院 肝病科（南宁 530000）

【摘　要】慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）是一种在慢性肝病基础上出现急性黄疸加深和凝血功能障碍的综合征，可合并一个或多个肝外器官衰竭，治疗难度大，病死率达50%以上。ACLF的发病机制复杂，至今尚未阐明，这也是长期以来ACLF临床疗效未获得根本性突破的重要原因之一。本文将结合最新的循证医学证据对ACLF的病因、发病机制及治疗进行综述，以期有助于了解ACLF的发病机制及为临床治疗方案的选择提供参考。

【关键词】慢加急性肝衰竭；急性肝衰竭；发病机制
【中图分类号】R57　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.017

Current status of pathogenesis and treatment of acute-on-chronic liver failure

MENG Yinjie[1] reviewing　*QIU Hua*[2]，*MAO Dewen*[3] checking
1.*Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning 530000，China*；2.*Department of traditional Chinese Medicine，Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital，Nanning 530000，China*；3.*Department of Hepatology，the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning 530000，China*

【**Abstract**】Acute-on-chronic liver failure（ACLF）is a syndrome of acute jaundice deepening and coagulopathy on the basis of chronic liver disease，which can be complicated by one or more extrahepatic organ failure. It is difficult to treat and the fatality rate is more than 50%. The complex pathogenesis of ACLF has not yet been clarified，which is one of the important reasons why the clinical efficacy of ACLF has not achieved a fundamental breakthrough for a long time. This paper reviewed the etiology，pathogenesis and treatment of ACLF based on the latest evidence-based medical evidence，in order to help understand the pathogenesis of ACLF and provide reference for clinical workers to choose treatment plans.

【**Key words**】Acute-on-chronic liver failure；Acute liver failare；Pathogenesis；Treatment；Review

慢加急性肝衰竭（acute- on -chronic liver failure，ACLF）病情进展迅猛，缺乏特效治疗，病死率约50%~90%[1]，是当今亟待解决的医学难题。ACLF可由不同的病因或诱因引发，这决定了ACLF的发病机制极其复杂，也为其治疗带来了极大的困难。目前对于ACLF的治疗主要包括西医内科综合治疗、人工肝治疗、肝移植和中医药治疗等。本文就ACLF的病因、发病机制及治疗进行综述，以期有助于了解ACLF的发病机制及为临床工作者治疗方案的选择提供参考。

1 ACLF病因

病毒感染、药物的超敏反应、酒精、毒素和代谢异常等均可引起ACLF，我国的乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus，HBV）感染率较高，是ACLF的首要病因基础，同时HBV的激活也是引起ACLF的主要诱因[2]。闫涛涛等[3]回顾性分析了2008年至2017年975例来自陕西地区的肝衰竭患者的病例资料，其中ACLF、急性肝衰竭（acute liver failure，ALF）、亚急性肝衰竭（subacute liver failure，SALF）患者的人数分别为695、115、165人，研究结果显示ACLF、SALF的主要病因均为HBV感染，而药物是ALF的主要病因，同时近5年（2013～2017年）HBV相关的肝衰竭比例较前5年（2008～2012年）显著下降，但药物和酒精相关的肝衰竭的发病率显著升高。国内的一项多中心前瞻性研究纳入了2 600例ACLF患者[4]，研究结果显示，70.5%的患者（1 833例）有肝硬化病史，29.5%（767例）的患者无肝硬化病史；男性患者占74%，平均年龄为48岁，此外，71.5%（1 859例）的患者为HBV相关的ACLF，只有28.50%（741例）的患者为其

基金项目：国家科技重大专项课题（2018ZX10725506-002）；国家中医临床研究基地建设项目（国中医药科技函[2018]131号）；国家自然科学基金资助项目（81860889）；第二批广西高层次骨干人才培养139计划（桂卫科教发[2018]22号）；广西中医药大学一流学科建设开放课题（2019XK020）

通信作者：邱　华，E-mail：qiuhua8899@163.com

引用本文：蒙荫杰，邱华，毛德文，等. 慢加急性肝衰竭的发病机制和治疗现状[J]. 西南医科大学学报，2023，46（3）：267-271. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.017

他病因导致的ACLF，这是我国最大的以ACLF患者为研究对象的多中心、前瞻性队列研究，有71.5%的患者为HBV相关的ACLF，是典型的东方型ACLF的代表，其研究的目的是建立一个东方型的ACLF诊断标准。

国外MEZZANO等[5]采用欧洲慢性肝衰竭研究协会（EASL-CLIF）制定的ACLF的诊断标准[6]，在Embase和PubMed两大数据库中检索，时间设置为2013年3月1日至2020年7月3日，同时将地区分为欧洲、东亚/南亚和北美/南美，共有30个队列研究（包括前瞻性或回顾性）符合纳入标准（43 206例ACLF患者和140 835例非ACLF患者），统计结果显示酒精是ACLF最常见的基础病因（45%），最常见的诱因是细菌感染（35%），肾功能障碍是最常见的器官衰竭（49%）。

2 ACLF发病机制

类似于脓毒血症，ACLF的病理生理学可以用“PIRO”系统进行阐述[7]，即包括易感性（Predisposition）、损伤（Injury）、对损伤的反应（Response）和器官衰竭（Organ failure）四个方面。易感性是指潜在肝病（如肝硬化代偿期与失代偿期或其他不同的慢性肝病基础）和相关并发症的严重程度。损伤根据部位的差异分为肝内因素和肝外因素，肝内因素如HBV再激活、酒精性/药物性肝炎、缺血等，肝外因素如细菌感染或手术。然而，约40%的患者无明显诱发因素[6]。损伤产生炎症反应是引起器官衰竭的主要原因。炎症可以继发于细菌感染，或者是无菌性的。无菌炎症最初是由损伤相关分子模式（danger associated molecular patterns，DAMPs）引起的，并引发和维持免疫反应，结果导致组织损伤和细胞坏死，细胞死亡后，细胞内物质释出后生成DAMPs。识别DAMPs的细胞受体包括Toll样受体（Toll-like receptors ，TLRs）、晚期糖基化终产物受体（receptor for advanced glycation end products，RAGE）、核苷酸结合寡聚结构域样受体（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors，NLRs）等[8]，这些受体的激活促进黏附蛋白的表达和促炎细胞因子[如白细胞介素（IL）-6、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）等]和生长因子的释放，从而维持炎症反应[9]，在这种情况下，代偿性抗炎反应与促炎细胞因子失去平衡，表现为炎症亢进[10]。感染相关炎症是由病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）引起的，PAMPs被宿主细胞的模式识别受体识别，这些受体包括TLRs、NLRs和C型凝集素受体（c-type lectin receptors，CLRs）等[11]。由此产生的过度炎症导致组织损伤和细胞死亡，从而导致PAMPs释放。PAMPs反过来被TLRs和NLRs识别，使炎症和细胞损伤持续存在。

机体的免疫功能状态与疾病的进展和转归密切相关。肝功能严重损害时，不同的免疫细胞，包括Kupffer细胞、单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞等，促使细胞因子和趋化因子的产生，引发细胞因子风暴，导致系统性炎症反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）[12,13,14]。受体酪氨酸激酶（MERTK）的高表达可以抑制固有免疫应答，进一步研究显示，在ACLF患者中，表达MERTK的单核细胞和巨噬细胞在ACLF患者的循环系统、肝脏和淋巴结中增加，并与系统性炎症反应和疾病的严重程度相关[15]。与严重脓毒症患者相似，ACLF存在细胞免疫抑制，表现为脂多糖（lipopolysccharide，LPS）刺激后TNF-α的生成减少和单核细胞人类白细胞抗原DR（HLA-DR）的表达下降[16]。ACLF患者表现为过度炎症反应与免疫抑制同时存在，机体免疫抑制时，免疫屏障功能显著下降，而过度炎症反应则会促进ACLF的病情进展，两者使得患者更容易发生院内感染，引发肝外器官衰竭，最终导致死亡。

3 西医治疗ACLF

ACLF病情危重，预后较差，早期诊断及精准治疗尤为重要，目前西医的治疗措施主要包括内科综合治疗（支持治疗、病因治疗、并发症的防治等）、人工肝支持治疗及肝移植等[17]。

3.1 内科综合治疗

3.1.1 *支持治疗* 支持治疗是指通过综合评估ACLF患者的病因及病情，加强患者营养、肺部及肠道管理，密切监测病情，达到减轻肝脏负担，促进肝细胞再生的目的。ACLF患者由于肝功能损害而出现营养相关的代谢障碍，导致患者普遍存在营养不良，而营养不良与并发症的发生率相关，且影响着疾病的转归，因此更要注重患者的营养管理[18]。营养不良是指蛋白质、能量及其他营养素的缺乏或过剩，引起机体功能的下降，甚至影响临床结局[19]。研究表明[20]，个体化精准评估营养状态及提供营养支持，可改善HBV-ACLF患者的预后。相关临床研究证实了睡前加餐可以使肝衰竭患者获益，表现为提高患者肝脏的储备功能，营养评估明显改善，肝性脑病（Hepatic encephalopathy ，HE）的发生率明显降低，进而降低病死率[21]。

3.1.2 *病因治疗* ACLF的病因对治疗方案的选择及预后评估具有重要意义。病因包括发病原因和诱因。诱因如HBV再激活、酒精、劳累、药物影响等，治疗时应首先去除诱因，再结合病因进行个体化治疗。如乙型肝炎病毒感染：一项前瞻性、随机对照研究观察采用抗病毒治疗（恩替卡韦或拉米夫定）与非抗病毒治疗对早、中期乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭（HBV-ACLF）患者的疗效，结果显示抗病毒治疗显著降低早、中期患者3个月及6个月的病死率[22]。研究证实HBV-ACLF早、中期的患者启动抗病毒治疗能降低患者的病死率，但对于晚期的肝衰竭患者，从抗病毒治疗中的获益不明显[23]。

3.1.3 *防治ACLF并发症*

3.1.3.1 *防治肝性脑病* 研究表明当ACLF出现HE并发症时提示预后较差，同时年龄、国际标准化比值（in-

ternational normalized ratio，INR）、HE分级、胆红素、肌酐和血钠是患者死亡的独立危险因素[24]。治疗上应首先去除诱因，如严重感染、水电解质紊乱等。同时调控饮食有利于防治HE，根据HE的严重程度调整蛋白质的摄入量，如Ⅲ度HE患者蛋白质每日摄入量为0.5～1.2g/kg，若因病情无法补充蛋白质，建议补充支链氨基酸，以避免患者自身蛋白氧化供能导致肝功能恶化[25]。研究显示[26]，ACLF相关的肝性脑病易伴发脑水肿和颅内压升高，晚期HE潜在的致命性风险是脑水肿引起的颅内高压直接导致脑疝的发生，同时低钠血症被认为是脑水肿的重要危险因素[27]。

3.1.3.2 防治急性肾损伤和肝肾综合征　急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的发生提示ACLF的预后不良，AKI的危险因素包括细菌感染、年龄、低血压、SIRS等[28]，研究显示30%～40%肝硬化患者的AKI是由细菌感染引起的，3个月生存率仅为31%[29]。低钠血症与AKI相互影响，低钠血症被证实是ACLF患者生存的一个独立的预测因素，ACLF患者合并低钠血症与无低钠血症的ACLF患者相比，前者90 d生存率更低[30]。早期防治AKI发生的策略：控制感染、纠正低血容量、避免潜在的肾毒性药物和慎重使用静脉造影剂（即避免诱发因素、减少循环功能、肾灌注的不足）；AKI早期治疗：扩充血容量、降低利尿药的应用频率或停用、慎用其他药物；后期治疗：停用利尿剂或采用白蛋白扩充血容量[17]。肝肾综合征（hepatorenal syndrome，HRS）是AKI的一种特殊形式，两者鉴别诊断具有挑战性，HRS可采用血管收缩药物（特利加压素）联合白蛋白治疗[31]。

3.1.3.3 防治感染　感染既是引起ACLF的诱因，也是其并发症之一。由于免疫失衡（过度的免疫炎症反应和免疫抑制同时存在），机体的免疫屏障被削弱，加上肠道功能紊乱、肠壁细菌易位等原因，ACLF发生感染的风险更高。ACLF的感染类型主要有自发性细菌性腹膜炎（apontaneous bacterial peritonitis，SBP）、尿路感染、自发性/继发性菌血症、肺部感染、皮肤和软组织感染等[32]。一项全球多中心研究纳入1 302例肝硬化感染住院病例，研究结果显示，最常见的感染是SBP（27%）、尿路感染（22%）和肺部感染（19%），革兰阴性菌最常见（57%），革兰阳性菌为38%，4%的真菌培呈阳性；48%的感染病例为社区感染，医疗相关感染及院内感染占比均为26%，21%的患者发生了第二次感染，28 d的死亡率为22%[33]。ACLF易合并真菌感染，发生率为2%～15%，导致病死率升高，合并念珠菌感染时，病死率约为30%～40%，而合并曲霉菌感染的患者病死率高达50%～100%[34-35]。KARVELLAS等[36]对1 551例ALF患者的病例资料进行回顾性队列研究，其中39%（600例）的患者预防性使用抗生素，对照组61%（951例）的患者未予使用，结果显示，预防性使用抗生素不能降ALF患者21 d内的血流感染发生率或死亡率低。ACLF合并感染的治疗策略：当出现感染征象，综合评估病情、感染部位（腹部、肺部或其他部分），结合患者既往用药史，先予经验性抗感染治疗，及时明确血液和体液病原菌及药敏试验并根据结果调整用药；除等待肝移植、AKI或合并多器官功能障碍患者外，不推荐预防性使用抗菌药物[17,37]。

3.2 人工肝支持治疗

人工肝支持系统（artificial liver support system，ALSS）作为暂时辅助或替代机体衰竭的肝脏部分功能的体外解毒装置，具有清除体内各种有害物质（如胆红素、尿素、肌酐、血氨等）、调节内环境稳定（如调节水电解质平衡等）和促进肝细胞再生的作用，能为肝功能的恢复和等待肝移植提供有效的“桥梁”。ALSS分为三种类型：生物型（bioartificial liver，BAL）、非生物型（non-biological artificial liver，NBAL）和混合型（hybrid artifiecial liver，HAL）。

3.2.1 NBAL　NBAL基于现代理化的原理，利用血浆置换、胆红素吸附、血液透析、血液滤过等技术清除患者体内产生的各种有害物质，主要适用于早、中期的肝衰竭患者，晚期使用的患者由于并发症多，治疗风险大，需进行综合评估，慎重选择[38]。NBAL常用的治疗模式有血浆置换（plasma exchange，PE）、双重血浆分子吸附系统（double plasma molecular adsorption system，DPMAS）、血浆透析滤过（plasma diafiltration，PDF）、分子吸附再循环系统（molecular adsorbent recirculating system，MARS）、血液灌流等。CHEN等[39]分析了我国10家医疗中心前瞻性收集的250例不同时期的HBV-ACLF患者的临床资料，结果显示PE治疗提高临床疗效，改善患者的预后，多因素分析发现年龄、肌酐（creatinine，Cr）、总胆红素水平（totol bilirubin，TBiL）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）及疾病分期是PE治疗患者死亡的独立危险因素。Meta分析显示[40]PE对早、中期患者的疗效较好，而晚期患者疗效不明显。最近的一项网状Meta[41]分析表明PE在降低ACLF患者30 d/90 d病死率方面优于MARS等。当下由于血制品（血浆等）供给的短缺，开展PE治疗将会受限，研发和实施少用或不用血浆的NBAL治疗模式成为当前研究的热点，同时临床上强调制定个体化治疗方案，通过综合评估患者的凝血功能、TBiL水平、有无水电解质紊乱、有无并发症、经济条件等，选择合适的治疗模式，执行精准化的治疗以求实现疗效的最大化。

3.2.2 BAL和HAL　BAL装置是将培养的肝细胞（人源性或猪源性肝细胞等）放置于在体外生物反应器内，当肝衰竭患者血浆通过反应器内的半透膜与培养的肝细胞进行物质交换，发挥肝细胞的解毒、合成及生物转化功能，能有效地促进毒素的清除和代谢，改善肝功能。HAL是将NBAL与BAL两者装置结合应用。理想的ALSS是与人体原来的生物器官（肝脏）接近或类似，具备正常肝脏的解毒、合成及生物转化功能，BAL由于含有培养的肝细胞，是与正常肝脏最为接近的ALSS，生物人工肝是目前研究的重点[42]。国内李兰娟团队[42]、

鄢和新团队[43]等研究中心对BAL进行了长期的研发工作，对BAL进行了不断改进和优化，但目前BAL仍局限在动物实验或早期临床试验阶段[44]，未实现临床转化，目前的研究证实BAL对于肝衰竭患者病死率的影响与常规的内科综合治疗结果无明显差异[45]。但由于BAL应用前景广阔，仍需加大研发力度，解决肝细胞、生物反应器等关键问题，尽早实现临床转化。

3.3 肝移植

肝移植（liver transplantation，LT）手段彻底改变了急性或终末期肝病患者的临床预后。美国一项数据调查显示，肝移植1、3、5年的生存率分别为85%、75%、68%[46]，而我国LT患者术后1、3、5年的生存率分别为84%，75%，71%[47]，两者相当。ACLF合并肝外器官衰竭的数量与患者LT术后的预后密切相关，SUNDARAM等[48]回顾性分析了56 801例LT患者的临床资料，根据EASL-CLIF诊断标准，患者被划分为4组：非ACLF组、ACLF-1级组（ACLF合并肾衰竭或仅包括循环衰竭、凝血衰竭、肺衰竭中的1个）、ACLF-2级组（ACLF合并任意2个器官衰竭）、ACLF-3级组（ACLF合并3个或以上的器官衰竭），各组患者比例分别为54.6%、15.4%、15.9%、14.1%，结果显示ACLF-3级组5年生存率（67.7%）均低于其他各组（75%～79%）。然而，另外一项研究[49]显示ACLF-3级患者肝移植1年移植物存活率为83.6%，而ACLF-1级和ACLF-2级患者1年生存率为82.3%～86.2%，统计结果提示三者生存率无明显差异。可见肝移植对ACLF-1级和ACLF-2级患者的长期预后更佳。影响ACLF患者肝移植预后的因素较多，寇建涛等[50]对51例危重症肝病患者（均存在不同程度的肝衰竭）的临床资料进行回顾性分析，结果提示术前凝血酶原时间活动度（prothrombin time activity，PTA）、PT、INR异常是患者LT术后死亡的危险因素。王兴强等[51]发现术后休克是ACLF-3级患者LT术后死亡的独立危险因素。LEVESQUE等[52]研究显示，肝移植前受者发生感染（1个月内）、男性受者、受者年龄较高、接受肝移植的原因、女性供肝者均为LT术后早期死亡（90 d）的独立危险因素。综上，为了提高肝衰竭患者LT术后的存活率及改善长期预后，需掌握LT手术适应证与禁忌证，做好肝衰竭患者LT术前评估，加强围手术期管理。

4 中医治疗ACLF

中医药是治疗ACLF的重要手段之一，随着中医药研究的深入及相关临床循证医学证据的增多，形成了中医/中西医结合治疗ACLF的诊疗指南[53]和专家共识[54]。一项国家“十二五”科技重大专项研究[55]共纳入934例HBV-ACLF患者，观察凉血解毒化瘀方或益气解毒化瘀方加减联合西医治疗对HBV-ACLF患者48周病死率的影响，结果显示中西医结合治疗方案在4～48周降低患者病死率方面优于单纯西医疗法，这与另一项多中心研究结论一致[56]。

临床研究证实[57]以大黄、乌梅为主的中药灌肠外用法能有效防治HE。药理学研究发现[58]大黄素可以影响细菌细胞膜的通透性，干扰菌体内的蛋白质合成，同时能够抑制代谢关键酶的活性，实现抗菌作用，从而减少细菌产氨。研究显示[59]乌梅能够调节肠道有益菌与有害菌的比例、上调肠道菌群的丰度，乌梅的有机酸成分具有广谱抗菌作用，对大肠杆菌、枯草杆菌等具有明显的抑制作用。因此大黄与乌梅联用可以调节肠道菌群，抑制有害菌，减少肠道中氨的产生与吸收，实现抗HE的作用。

5 小结与展望

目前，我国ACLF的病因基础仍以HBV感染为主，HBV感染导致的ACLF除病毒复制的因素外，诱因也十分复杂，如包括重叠其他肝炎病毒的感染（特别是戊型肝炎）、药物、饮酒、合并细菌感染等。ACLF的病理生理过程类似于脓毒血症，同时随着研究的深入，ACLF是一种免疫失衡性疾病的本质越发清晰，“免疫失衡→炎症打击”作为ACLF发病的核心机制贯穿于整个发生、发展的全过程，因此重建免疫平衡可能会成为治疗ACLF的重要手段。ACLF的治疗难度大，早期诊断与及时截断病情进展尤为重要。生物人工肝是与人体正常肝脏最为接近的人工肝支持系统，但面临着肝细胞来源、生物反应器等关键问题，其技术的突破仍有待进一步研究；另外，中医药在治疗ACLF已显示出一定的优势，中医药治疗也将成为一个重要的治疗手段。

6 参考文献

[1] 杨玲玲，李君. 慢加急性肝衰竭诊断标准东西方差异再认识[J]. 临床肝胆病杂志，2019，35(9)：1903-1908.
[2] 杨淑娟，田臻，何英利，等. 慢加急性肝衰竭发病诱因及其对预后的影响[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(1)：128-131.
[3] 闫涛涛，李娟，付珊，等. 陕西地区肝衰竭病因构成及变迁特点分析[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(2)：387-390.
[4] GU WY，XU BY，ZHENG X，*et al*. Acute-on-chronic liver failure in China：rationale for developing a patient registry and baseline characteristics[J]. Am J Epidemiol，2018，187(9)：1829-1839.
[5] MEZZANO G，JUANOLA A，CARDENAS A，*et al*. Global burden of disease：acute-on-chronic liver failure，a systematic review and meta-analysis[J]. Gut，2022，71(1)：148-155.
[6] MOREAU R，JALAN R，GINES P，*et al*. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology，2013，144(7)：1426-1437，1437.e1-1437.e9.
[7] GONG T，LIU L，JIANG W，*et al*. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol，2020，20(2)：95-112.
[8] TRIANTAFYLLOU E，WOOLLARD KJ，MCPHAIL MJW，*et al*. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure[J]. Front Immunol，2018，9：2948.
[9] PETRASEK J，BALA S，CSAK T，*et al*. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice[J]. J Clin Invest，2012，122(10)：3476-3489.
[10] CLÀRIA J，ARROYO V，MOREAU R. The acute-on-chronic liver failure syndrome，or when the innate immune system goes astray[J]. J Immunol，2016，197(10)：3755-3761.
[11] ARROYO V，ANGELI P，MOREAU R，*et al*. The systemic inflammation hypothesis：towards a new paradigm of acute decom-

pensation and multiorgan failure in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 670-685.
[12] HIRAO H, NAKAMURA K, KUPIEC-WEGLINSKI JW. Liver ischaemia-reperfusion injury: a new understanding of the role of innate immunity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(4): 239-256.
[13] KHANAM A, TREHANPATI N, RIESE P, *et al*. Blockade of neutrophil's chemokine receptors CXCR1/2 abrogate liver damage in acute-on-chronic liver failure[J]. Front Immunol, 2017, 8: 464.
[14] TRIANTAFYLLOU E, WOOLLARD KJ, MCPHAIL MJW, *et al*. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2948.
[15] BERNSMEIER C, POP OT, SINGANAYAGAM A, *et al*. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK[J]. Gastroenterology, 2015, 148(3): 603-615.e14.
[16] HOTCHKISS RS, MONNERET G, PAYEN D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12): 862-874.
[17] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(2): 99-106.
[18] KAPPUS MR. Acute hepatic failure and nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(1): 30-35.
[19] 马红琳, 杨婧, 金秋, 等. 终末期肝病营养支持的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 215-219.
[20] 范瑜燕, 刘旭东, 张玮. 营养状况评估和营养支持在乙型肝炎病毒相关性慢加急性肝衰竭转归中的作用观察[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(22): 3111-3114.
[21] 吴牧晨, 孟庆华. 慢加急性肝衰竭患者的营养评估及临床管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(4): 770-774.
[22] 苏海滨, 王慧芬. 乙型肝炎肝衰竭的抗病毒治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(10): 726-728.
[23] CHIEN RN, LIN CH, LIAW YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2003, 38(3): 322-327.
[24] CORDOBA J, VENTURA-COTS M, SIMÓN-TALERO M, *et al*. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF)[J]. J Hepatol, 2014, 60(2): 275-281.
[25] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
[26] JOSHI D, O'GRADY J, PATEL A, *et al*. Cerebral oedema is rare in acute-on-chronic liver failure patients presenting with high-grade hepatic encephalopathy[J]. Liver Int, 2014, 4(3): 362-366.
[27] HÄUSSINGER D, BUTZ M, SCHNITZLER A, *et al*. Pathomechanisms in hepatic encephalopathy[J]. Biol Chem, 2021, 402(9): 1087-1102.
[28] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1047-1081.
[29] MARTÍN-LLAHÍ M, GUEVARA M, TORRE A, *et al*. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 488-496.e4.
[30] CÁRDENAS A, SOLÀ E, RODRÍGUEZ E, *et al*. Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study[J]. Crit Care, 2014, 18(6): 700.
[31] BIGGINS SW, ANGELI P, GARCIA-TSAO G, *et al*. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2021, 74(2): 1014-1048.
[32] 陆霭琪, 杨可立, 关玉娟. 慢加急性肝衰竭合并感染的诊治[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2596-2599.
[33] PIANO S, SINGH V, CARACENI P, *et al*. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1368-1380.e10.
[34] 王宇, 许祥, 童晶晶, 等. 肝衰竭患者并发真菌感染病原学及影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(14): 2105-2109.
[35] 中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 311-317.
[36] KARVELLAS CJ, CAVAZOS J, BATTENHOUSE H, *et al*. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(11): 1942-1949.e1.
[37] FERNÁNDEZ J, PIANO S, BARTOLETTI M, *et al*. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: the MDRO challenge[J]. J Hepatol, 2021, 75, Supplement 1: S101-S117.
[38] 王璐, 许文雄, 彭亮. 组合型非生物型人工肝治疗成人慢加急性肝衰竭的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(7): 1662-1666.
[39] CHEN JJ, HUANG JR, YANG Q, *et al*. Plasma exchange-centered artificial liver support system in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a nationwide prospective multicenter study in China[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2016, 15(3): 275-281.
[40] 程芝灵, 孙桂香, 林辉, 等. 血浆置换治疗肝衰竭临床疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(6): 664-671.
[41] 甘亮亮, 张金周, 王贤东, 等. 人工肝支持系统治疗慢加急性肝衰竭效果的网状Meta分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 135-140.
[42] 李兰娟. 中国人工肝研究——跟跑者迈向领跑者[J]. 中国发明与专利, 2018, 15(4): 37-44.
[43] LI WJ, ZHU XJ, YUAN TJ, *et al*. An extracorporeal bioartificial liver embedded with 3D-layered human liver progenitor-like cells relieves acute liver failure in pigs[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(551): eaba5146.
[44] 武之涛, 彭青, 高毅, 等. 生物人工肝的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(4): 594-600.
[45] THOMPSON J, JONES N, AL-KHAFAJI A, *et al*. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: a multinational, prospective, controlled, randomized trial[J]. Liver Transpl, 2018, 24(3): 380-393.
[46] KIM WR, LAKE JR, SMITH JM, *et al*. OPTN/SRTR 2013 annual data report: liver[J]. Am J Transplant, 2015, 15 Suppl 2: 1-28.
[47] 郭伟, 卢姗, 范红, 等. 肝衰竭修复替代治疗的现状与发展对策[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(20): 3248-3255.
[48] SUNDARAM V, MAHMUD N, PERRICONE G, *et al*. Long-term outcomes of patients undergoing liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Transpl, 2020, 26(12): 1594-1602.
[49] 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.
[50] 寇建涛, 刘喆, 朱继巧, 等. 肝移植治疗危重症肝病的临床疗效研究[J]. 器官移植, 2020, 11(4): 482-486.
[51] 王兴强, 刘懿禾, 于立新, 等. 肝移植治疗慢加急性肝衰竭3级临床疗效初步分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(5): 325-328.
[52] LEVESQUE E, WINTER A, NOORAH Z, *et al*. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation[J]. Liver Int, 2017, 37(5): 684-693.
[53] 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医内科临床诊疗指南[J]. 北京中医药, 2019, 38(3): 200-206.
[54] 中国中西医结合学会传染病专业委员会,中国中西医结合学会肝病专业委员会,中华中医药学会肝胆病分会. HBV相关慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗推荐意见[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 后插1-后插6.
[55] 周超, 宫嫚, 张宁, 等. 中西医结合治疗方案干预乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(3): 203-207.
[56] 王立福, 李筠, 李丰衣, 等. 中西医结合治疗乙型肝炎病毒相关肝衰竭的疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(2): 70-74.
[57] 罗莉芬, 姚春, 杨小徽, 等. 通腑开窍法治疗轻微型肝性脑病探讨[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(5): 387-389.
[58] 李东辉, 王临艳, 吴红伟, 等. 大黄素药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 100-104.
[59] 朱月, 袁静, 孙文波, 等. 乌梅药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(7): 155-159.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-06-02;修回日期: 2022-09-16)