

肝衰竭综合治疗进展

聂青和

【摘要】 综合治疗是肝衰竭临床救治的基本治疗方法,包括基础支持、重要药物、中医中药、合理选用抗生素、抗病毒治疗和处理肠源性内毒素血症等,作者对糖皮质激素治疗肝衰竭的利与弊略加了讨论。强调了营养支持、输注新鲜血浆或全血或白蛋白的重要性,保持水、电解质平衡,维护机体内环境稳定是临床救治的关键,同时积极预防及治疗并发症,并对肝衰竭的其它疗法进行了简述。肝衰竭综合治疗目的就是要达到疗效最大化,进而提高患者的生存质量,降低病死率。实现这一目标对临床医师及科研人员来讲仍“任重而道远”。

【关键词】 肝衰竭 肠源性内毒素血症 治疗 营养支持

doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2013.01.005

肝衰竭的综合治疗虽然是个“老生常谈”的话题,但毕竟是临床工作中的棘手问题。近几年,临床医生在诊断和治疗肝衰竭方面取得了长足的进步,但是其病死率仍高居不下^[1]。

一、基础支持治疗

需对肝衰竭患者实施危重症护理,尽可能在ICU监护,严格消毒隔离制度,防治医院内交叉感染。因此其治疗原则为^[2]:早诊断、早治疗;综合治疗;积极防治各种并发症。卧床休息,同时确保每日能量和液体补充,维持内环境稳定。在此基础上动态监测肝肾功能、凝血机制、血液生化、血氨和血常规等实验室检测指标^[3]。

(一) 营养支持及评价 保持营养支持对肝细胞的再生至关重要^[4]。近年研究提示:选择肠内营养较好,因为肠外营养有增加脓血症的风险。为了全面评估肝病患者的营养状况,需要建立有效且权威的营养评价指标。临床常用的TSF、ALB、AMC及BMI评分准则有经济、方便、实用等特点,能够在一定程度上反映病人的营养状况,而CHI及TRF评估准则能够快速准确地评价肝衰竭和肝硬化病人的营养状况。不论那种评估标准均有其不可避免的局限性。可以在进行营养支持的同时采用更为系统全面的检测标准如肌酐/身高指数、氮平衡、CD4/CD8和转铁蛋白等来进一步对肝病患者营养状况做更为深入和准确的评价。

(二) 输注新鲜血浆或全血或白蛋白 新鲜血浆

中含有多种人体所需的物质,如调理素、多种补体以及多种凝血因子,并且是凝血系统第V因子的唯一来源,对维持正常血浆胶体渗透压、增强患者免疫力和提高利尿及凝血功能有帮助^[5]。

肝衰竭患者伴有低蛋白血症时,肝性脑病的发病率也会随着蛋白的降低而升高。若给肝硬化患者补充大量的蛋白质后可能引起患者产生与肝性脑病相同的脑电图改变及相似的临床症状,这也从侧面反映了肝性脑病患者氨中毒的分子机制。由此可见,预防肝衰竭肝性脑病的发生,首先应该限制蛋白饮食,但由于肝衰竭时肝细胞损伤导致蛋白的合成降低,若过分限制蛋白饮食可能会导致病人免疫力持续低下和凝血障碍。有试验采用多次输入人血白蛋白来治疗肝衰竭合并低蛋白血症患者,结果表明这样不仅不会引起高氨血症,还能够通过改善肝脏功能来促进肝细胞再生。美国《白蛋白临床应用指南》明确指出,白蛋白正确的临床使用包括休克、ARDS、烧伤和体外循环,偶尔的使用包括肾透析、急性肝衰竭、腹水,需要进一步观察的应用有汞中毒、新生儿黄疸;不合理的临床应用为肾病综合征、代偿期肝硬化、补充营养。

(三) 维持水、电解质平衡,保持机体内环境稳定 在大量腹水患者,使用大剂量利尿剂可能会引起电解质紊乱,不适当地使用谷氨酸钠等药物则可能引起代谢性碱中毒。当患者昏迷不能进食时,虽然有肠内营养,但体内脂肪会加速分解,进而产生大量的酮体,易导致代谢性酸中毒。肝性脑病患者常常由于发热、血NH₃升高和低氧血症等原因导致通气过度,体内CO₂排出过多导致呼吸性碱中毒。因此,在治疗原发病的基础上,要密切监测病人血气,积极纠正电解质紊乱,维持机体内环境的稳态,以降低病死率^[6]。

作者单位:710038 西安市 第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心

作者简介:聂青和 男,51岁,医学博士,博士后,主任医师,教授,博士生导师,博士后合作导师。主要研究方向:肝衰竭和慢性肝炎肝纤维化的临床与实验研究。E-mail:nieqinghe@163.com

二、重要的药物治疗现状

国内习惯给予促肝细胞生长素 160~240mg/d,但国外学者不支持该药的应用^[7]。我们自己已经多年不再应用所谓的促肝细胞生长素治疗肝衰竭和肝硬化患者了。国内外研究发现,PEG1能够通过蛋白激酶系统解除核内组蛋白DNA的合成抑制,从而促进肝细胞再生,同时它还能提高肝细胞内cAMP水平,并能改善肝肾循环,减少肝损害,并降低肝肾综合征的发生。对早期肝衰竭应用PEG1治疗可以阻止患者向肝衰竭晚期发展,但在部分患者可能会出现发热、恶心、呕吐等不良反应。若患者应用后不良反应较大时应立即停药。谷胱甘肽有抗氧化、中和自由基及解毒作用。在急性肝衰竭患者细胞内谷胱甘肽水平明显下降,在其浓度降低时,能加速免疫损伤,抑制淋巴细胞功能。应用N-乙酰半胱氨酸(NAC)可提高谷胱甘肽水平,改善组织缺氧,防止肝细胞坏死。Harrison等^[8]在醋氨酚所致急性肝衰竭患者应用NAC治疗,其病死率较对照组明显降低(37%对58%),且肝性脑病~期降低(51%对75%),他们认为NAC可增加心脏血流量,提高氧摄取量及降低氧消耗量,改善组织低氧状态。

胸腺肽可增强机体抵抗力,减少肝衰竭严重感染的发生。目前临床救治中应用胸腺素 α 1(thymosin α 1)效果较好^[9],但价格较高。对肝衰竭病人在综合治疗基础上应用日达仙能提高生存率。最新一项研究表明,在10例肝衰竭患者静脉给予新的多烯磷脂酰胆碱(polyenylphosphatidyl choline)后,9例达到肝功能好转而病情稳定,因为研究发现在严重肝功能损害时,存在重要磷脂类(essential phospholipids, EPL)的缺乏^[10]。

三、中医中药

肝性脑病又称“肝昏迷”,属中医“神昏”、“谵妄”等范畴,病位在肝、脑,与脾、胃、肾等脏腑有关。在应用西药的基础上加用具有祛湿活血、通腑泄浊、豁痰开窍的中药保留灌肠能够得到满意的效果。

已有研究表明在血浆置换的基础上联合益气健脾、清热利湿、凉血活血为主要功效的中药组方治疗肝衰竭患者,可以收到显著的效果。该联合方案符合中医“急治标、缓治本、标本兼治”的思想,而且在一定程度上将中药扶元固本、擅长调理的特点发挥出来,能减缓肝细胞死亡,提高患者的生存率,降低并发症的发生^[11]。由于肝衰竭患者多数消化道症状严重,不能服用中药,故临床上多应用有清热利湿退黄作用的中药注射液。

四、合理选用抗生素

肝衰竭患者易发生肠道菌群失调,主要表现为类杆菌、专性厌氧菌如双歧杆菌显著减少,而革兰阴性

杆菌如大肠埃希菌和克雷伯菌等显著增多,导致原有的肠道菌群环境被破坏,革兰阴性杆菌过度生长。当患者免疫功能低下,导致肠腔内菌群平衡被破坏,革兰阴性杆菌过度增生致机体不能承受时,正常菌群就会移位至腹腔而致病^[12]。很多革兰阴性杆菌对抗生素耐药。我们主张采用降阶梯疗法,但并不主张用抗生素预防感染,以避免细菌对抗生素耐药的产生。大约30%患者会发生真菌感染。Bass等^[13]发现一种口服抗生素利福昔明(rifaximin)能够有效减少肝性脑病的发作。一般应用抗生素10~14日,但具体应用时间要结合患者病情而定。国外学者主张在肝衰竭患者存在严重感染时,应用抗生素剂量要足,疗程要足够长,可延长2~3周,必要时可联合用药^[14]。同时要避免应用对肝、肾有损害的药物。

五、乙型肝炎肝衰竭的抗病毒治疗

在我国,肝衰竭最常见的病因是乙型肝炎病毒感染,可选用起效快的核苷类似物如拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定或替诺福韦^[15]。

六、肠源性内毒素血症的治疗

肝硬化患者由于门静脉压力增高,导致肠黏膜充血、水肿,致使肠道通透性增加,细菌通过通透性增高的肠壁渗透至血液循环的机会增加。当肠道菌群失调时,肠球菌、肠杆菌增多,释放的内毒素增加,导致内毒素血症。内毒素血症也与肝脏解毒功能降低导致血液中内毒素水平升高有关。长期的内毒素升高可以导致细胞因子反应,进一步加重肝脏损害,易引起感染、腹水、上消化道出血及肝肾综合征等并发症。因此,积极治疗肠源性内毒素血症显得尤为重要^[16]。首先要改善肝功能、提高Kupffer细胞的功能,加强肝脏的清除作用。其次是降低门静脉压力,减轻肠道淤血,改善肠道屏障作用。最后要减少肠道内毒素的产生与吸收,使用促肠动力药,促进肠道细菌及其毒素排出,减轻肠源性内毒素血症的产生^[17]。口服肠道益生菌和乳果糖,可促进和维持肠道菌群平衡,纠正肠道菌群失调,阻止或减少肠道内细菌及毒素入血。乳果糖是对人体有益的双歧杆菌的增长因子,促进肠道内双歧杆菌迅速繁殖,产生乳酸、醋酸等有机酸,降低肠道pH值,抑制G⁻细菌生长,减少肠道内毒素的产生及吸收,乳果糖的缓泻作用亦可清除肠道内腐败物及有毒物质。此外,酌情选用抗氧化剂还原型谷胱甘肽、缓解胆汁淤积的腺苷蛋氨酸以及修复肝细胞膜的多烯磷脂酰胆碱等药物治疗也是有益的。人源性LPS单克隆抗体的研制及应用也是今后努力的方向之一。

七、糖皮质激素治疗肝衰竭的利与弊

肝衰竭时机体内强烈的细胞免疫反应、细胞因子以及内毒素等是导致肝细胞坏死的主要机制。这些因

素都会导致肝细胞缺血、缺氧,进而引起肝细胞水肿、坏死。在肝衰竭早期可能存在肾上腺皮质功能低下,而后期则表现为免疫功能低下,这些都为糖皮质激素的应用提供了依据。糖皮质激素治疗肝衰竭的机制有:作为一种广谱免疫抑制剂,可通过抑制细胞毒性T细胞等淋巴细胞的功能而阻止或延缓过强的细胞免疫所致的原发性肝损伤;能抑制肝细胞膜表达ICAM-1,从而阻止细胞毒性T细胞等淋巴细胞对HBV感染肝细胞的攻击破坏;能抑制肝内外单核-吞噬细胞释放TNF- α 、白细胞介素-1等多种炎症介质,从而阻止或延缓继发性肝内微循环障碍的发生;

具有很强的稳定肝细胞膜的功能。因此,有学者认为短期应用糖皮质激素可直接阻止肝细胞进一步崩解坏死^[18]。但由于可能出现的加重感染、出血和促进病毒复制等原因而使其的应用存在争议。

肝衰竭并非应用糖皮质激素治疗的禁忌症,关键在于如何掌握激素治疗的最好时机。我们反对不分具体情况、常规给予激素治疗的做法。正确掌握适应证,合理选择激素治疗可挽救部分肝衰竭患者的生命。反之,无助于肝衰竭的治疗,甚至可能加速其病情恶化,陷入治疗中的尴尬境地。大部分肝衰竭早期患者肝功能损害严重,黄疸迅速加深,病情继续恶化,易进展到中期及晚期。应用糖皮质激素治疗肝衰竭早期患者,有效率显著高于对照组。但在肝衰竭病程中期若病情发展迅猛,为了阻止肝衰竭病程向晚期发展,临床上可慎选此疗法。若早、中期患者病情发展较缓和,则不宜使用激素。在肝衰竭晚期(出现肝性脑病、腹水、感染或出血等),不宜应用激素,尤其是处于终末期,用则利少弊多。现在临床上血制品、抗生素、质子泵抑制剂及核苷(酸)类似物等在肝衰竭治疗中得以普遍应用,使糖皮质激素治疗肝衰竭成功率明显提高。所以,我们认为激素在肝衰竭治疗中的应用价值还是值得重视并加以提倡的^[19]。当然,只有更多的临床资料积累,更深入的试验研究论证,才能作出可信的结论。

八、积极预防及治疗并发症

肝衰竭极易发生感染、出血、肝性脑病、肝肾综合征,甚至多脏器衰竭等。积极预防及治疗并发症是十分重要的。

九、肝衰竭的其它疗法

人工肝支持治疗系在体外采用某种具有解毒或代谢等作用的装置和方法来支持肝脏功能,对急性肝衰竭患者起辅助治疗作用。施行肝移植治疗后患者1~3年生存率可达50%~75%^[20]。肝移植的存在问题主要是手术的时机、围手术期处理和术后中长期管理等。干细胞和肝细胞移植将为肝病病人提供一条新的

治疗途径^[21]。

参考文献

- [1] Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: what are the implications. *Curr Gastroenterol Rep* 2012, 14:63-66.
- [2] 聂青和. 重型肝炎的临床救治进展. *胃肠病学和肝病杂志*, 2005, 14:524-527.
- [3] 罗新栋, 聂青和. 重型肝炎实验室检测的临床意义. *实用肝病杂志* 2004, 7:7-9.
- [4] 聂青和. 重型肝炎综合治疗进展的临床教学实践及体会. *实用肝病杂志* 2006, 9:104-106.
- [5] Goel GA, Deshpande A, Lopez R et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10:422-427.
- [6] 张绪清, 聂青和. 重型肝炎水、电解质紊乱和酸碱失衡的诊断与治疗. *实用肝病杂志* 2004, 7:72-74.
- [7] Larson AM. Acute liver failure. *Disease Month* 2008, 54:457-485.
- [8] Harrison PM, Farzaneh F. Regulation of HGF/SF gene expression in MRC-5 cells by N-acetylcysteine. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 279:108-115.
- [9] 聂青和. 胸腺肽 $\alpha 1$ 单用治疗慢性乙型肝炎的临床荟萃分析. *中国实用内科杂志* 2006, 26:382-386.
- [10] Lee WM. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33:36-45.
- [11] Zhang A, Sun H, Wang Z et al. Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine. *Planta Med* 2010, 76:2026-2035.
- [12] 杨洁, 聂青和. 肠道细菌DNA移位的研究现状. *中国实用内科杂志* 2009, 29:563-565.
- [13] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010, 362:1071-1081.
- [14] Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012, 61:297-310.
- [15] 聂青和. 治疗慢性乙型肝炎新药—替诺福韦酯. *世界华人消化杂志* 2008, 16:2679-2688.
- [16] Nie QH, Yang J, Wang AH et al. Effects of intestinal intervention on bacterial translocation in a rat model of acute liver failure in vivo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, 22:1316-1322.
- [17] 杨洁, 聂青和. 肝衰竭与肠道屏障功能障碍. *实用肝病杂志*, 2010, 13:66-69.
- [18] 李梦东, 聂青和. 糖皮质激素治疗重型肝炎的临床及实验研究. *实用肝病杂志* 2005, 8:1-6.
- [19] 聂青和. 糖皮质激素在肝衰竭治疗中的地位. *中华肝病杂志* 2012, 20:414-415.
- [20] Bachir NM, Larson AM. Adult liver transplantation in the United States. *Am J Med Sci* 2012, 343:462-469.
- [21] Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat. *Liver Int* 2012, 32:544-553.

(收稿:2012-10-27)

(校对:陈从新)