

解读2012年肝衰竭诊疗指南

浙江大学医学院附属第一医院
传染病诊治国家重点实验室
黄建荣

黄建荣 教授

研究方向——病毒性肝炎、人工肝

<p>现任职务</p> <p>传染病诊治国家重点实验室 副主任 中华肝脏病学会感染学组 主任 浙江省人工肝中心 副主任 浙江大学附属第一医院感染科 副主任</p> <p>学术兼职</p> <p>中华肝脏病学会人工肝学组 委员兼秘书 中国医师协会感染科分会 委员 浙江省医学会感染病学分会 副主任 浙江省医师协会感染病学分会 副会长 浙江省预防医学会寄生虫分会 副主任</p>	<p>学术成果</p> <p>◆ 获得国家科技进步二等奖1项 ◆ 获得省部级以上科研成果奖5项 ◆ 发表论文100多篇</p> <p>承担科研项目</p> <p>◆ 主持国家863计划重大专项——“新型生物膜人工肝材料与应用” ◆ 主持“十一五”国家传染病重大专项——“重症肝炎治疗新方法、新方案研究” ◆ 主持“十二五”国家传染病重大专项——“重症乙型肝炎治疗新方法研究”</p>
---	---

内 容

- ▶ 肝衰竭的定义和病因
- ▶ 肝衰竭的分类和诊断
- ▶ 肝衰竭治疗

肝衰竭定义

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害，导致其合成、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和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。

病 因

在我国引起肝衰竭的首要病因是肝炎病毒（主要是乙型肝炎病毒），其次是药物及肝毒性物质（如酒精、化学制剂等）。

在欧美国家，药物是引起急性、亚急性肝衰竭的主要原因。酒精性肝损害常导致慢性或慢加急性肝衰竭。

儿童肝衰竭还可见于遗传代谢性疾病。

病 因

2006年	2012年 (不再区分慢性和亚急性肝病)
<p>常见感染等因</p> <p>1. 肝炎病毒：甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒（HAV、HBV、HCV、HDV、HEV）</p> <p>2. 其他病毒：巨细胞病毒（CMV）、EB病毒（EBV）、肠道病毒等</p> <p>3. 药物及肝毒性物质：异烟肼、利福平、对乙酰氨基酚、抗代谢药、化疗药物等；酒精等</p> <p>4. 细菌及寄生虫等病原体感染：如败血症、疟疾等</p> <p>5. 妊娠期肝内胆汁淤积症</p> <p>6. 自身免疫性肝病</p>	<p>1. 肝炎病毒：甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒（HAV、HBV、HCV、HDV、HEV）</p> <p>2. 其他病毒：巨细胞病毒（CMV）、EB病毒（EBV）、肠道病毒等</p> <p>3. 药物及肝毒性物质：对乙酰氨基酚、抗代谢药（异烟肼、利福平、喹诺酮类等）、抗抑郁药、抗肿瘤化疗药、部分中草药（如土三七）、抗风湿药等；乙醇、酒精等</p> <p>4. 细菌及寄生虫等病原体感染：如败血症、疟疾等</p> <p>5. 妊娠期肝内胆汁淤积症</p> <p>6. 自身免疫性肝病</p>

流行病学

- ✓ 我国肝衰竭的病因主要是HBV感染，临床表现以慢加急性肝衰竭为主，其次是药物及肝毒性物质（如乙醇、化学制剂等）导致的肝衰竭。
- ✓ 发病人群以男性居多，女性较少，年龄则以青壮年为主，且呈上升趋势。
- ✓ 职业以农民、工人所占比例最为多。
- ✓ 在多种民族中，以汉族最多，少数民族较少。

我国肝衰竭的分类及诊断

- | 急性肝衰竭 | 亚急性肝衰竭 |
|---|--|
| 急性起病，2周内出现肝衰竭的临床表现。
黄疸及以上肝性脑病（按程度分类标准）并有以下表现者：
① 极度乏力，并有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状
② 短期内黄疸进行性加深
③ 出血倾向明显，PTA≤40%（或INR≥1.5），且排除其他原因
④ 肝组织学坏死 | 起病较急，15日~24日出现肝衰竭的临床表现。
① 极度乏力，有明确的消化道症状
② 黄疸迅速加深，血清总胆红素大于正常值上限10倍或每日上升≥17.1 μmol/L
③ 凝血酶原时间明显延长，PTA≤40%（或INR≥1.5）并持续其他原因 |

肝衰竭诊治指南，中华临床感染病杂志，2012，5：321-327

诊断

2006年	2012年
(3) 慢加急性（亚急性）肝衰竭 在慢性肝病基础上，短期内发生急性肝衰竭代偿期的主要临床表现。 (4) 慢性肝衰竭 在肝硬化基础上，肝功能进行性减退和失代偿。诊断标准为：①出现血清其他胆红素升高；②伴有肝性脑病；③血清总胆红素升高，白蛋白明显降低；④有凝血功能障碍，PTA≤40%。	(3) 慢加急性（亚急性）肝衰竭 在慢性肝病基础上，短期内发生急性或亚急性肝衰竭代偿期的临床表现。临床为：①极度乏力，有明确的消化道症状；②黄疸迅速加深，血清总胆红素大于正常值上限10倍或每日上升≥17.1 μmol/L；③由血倾向，PTA≤40%（或INR≥1.5）并排除其他原因者；④凝血酶原时间明显延长，且排除其他原因。 (4) 慢性肝衰竭 在肝硬化基础上，肝功能进行性减退和失代偿。①血清TBil明显升高；②白蛋白明显降低；③由血清内明显，PTA≤40%（或INR≥1.5），并排除其他原因者；④有腹水或门静脉高压等表现；⑤肝性脑病。

肝衰竭分期

根据临床表现的严重程度，亚急性肝衰竭和慢加急性（亚急性）肝衰竭可分为早期、中期和晚期。

2006年	2012年
1. 早期 ① 极度乏力，并有明显厌食、恶心和腹胀等严重消化道症状；② 黄疸进行性加深（血清总胆红素≥171 μmol/L或每日上升≥17.1 μmol/L）；③ 有出血倾向，30%≤凝血酶原活动度（PTA）≤40%；④ 未出现肝性脑病或明显腹水。 2. 中期 在肝衰竭早期临床表现上，病情进一步恶化，出现以下两条之一者： (1) 意识轻度以下肝性脑病或明显腹水；(2) 由血清内明显（但非点状出血），且20%≤PTA≤30%。 3. 晚期 在肝衰竭中期临床表现上，病情进一步加重，出现以下三条之一者： (1) 有昏迷性昏迷，例如肝性脑病、上消化道出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等；(2) 出现程度以上肝性脑病；(3) 有严重出血倾向（注射部位瘀斑等），PTA≤20%。	1. 早期 ① 有极度乏力，并有明显厌食、恶心和腹胀等严重消化道症状；② 黄疸进行性加深（血清TBil≥171 μmol/L或每日上升≥17.1 μmol/L）；③ 有出血倾向，30%≤PTA≤40%（或1.5≤INR≤1.9）；④ 未出现肝性脑病或明显腹水。 2. 中期 在肝衰竭早期临床表现上，病情进一步恶化，出现以下两条之一者： (1) 由血清内以下肝性脑病和（或）明显腹水、感染；(2) 由血清内明显（但非点状出血），且20%≤PTA≤30%。 3. 晚期 在肝衰竭中期临床表现上，病情进一步加重，有严重出血倾向（注射部位瘀斑等），PTA≤20%；(1) 有昏迷性昏迷，例如肝性脑病、上消化道出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等；(2) 出现程度以上肝性脑病；(3) 有严重出血倾向（注射部位瘀斑等），PTA≤20%。

肝衰竭前期临床特征

1. 极度乏力，并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状；
2. 黄疸升高（TBil≥51 μmol/L，但≤171 μmol/L），且每日上升≥17.1 μmol/L；
3. 有出血倾向，40%≤PTA≤50%（或1.5≤INR≤1.6）。

考虑到一旦发生肝衰竭治疗极其困难，病死率高，故对于出现以上肝衰竭前期临床特征的患者，须引起高度的重视，进行积极处理。

肝衰竭的诊断格式

肝衰竭不是一个独立的临床诊断，而是一种功能判断。在临床实际应用中，完整的诊断应包括病因、临床类型及分期，建议按以下格式书写

(1) 病毒性肝炎 急性肝衰竭
(2) 病毒性肝炎，急性，乙型 亚急性肝衰竭（中期）
(3) 病毒性肝炎，慢性，乙型 病毒性肝炎，急性，戊型 慢加急性（亚急性）肝衰竭（早期）
(4) 肝硬化，血吸虫性 慢性肝衰竭
(5) 亚急性肝衰竭（早期） 原因待查（入院诊断）原因未明（出院诊断）（对可疑原因用问号并打括号）

疗效判断

1. 肝衰竭治疗的主要疗效指标是生存率（4周生存率，12周，24周，48周生存率）。

次要疗效指标包括：

- 患者乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向、肝性脑病、感染、腹水等临床症状和体征的改善；
- 血液生化学检查示胆红素下降，PTA（INR）恢复正常，白蛋白改善；

2. 治愈率或好转率

- 临床治愈标准：①乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失；②黄疸消退，肝脏恢复正常大小；③肝功能指标基本恢复正常；④PTA（INR）恢复正常；⑤性、革急性肝衰竭患者以临床治愈率作为判断标准。
- 临床好转标准：①乏力、纳差、腹胀、出血倾向等临床症状明显好转；肝性脑病消失；②乏力、腹胀、腹水等体征明显好转；③肝功能指标明显好转（TBil降至正常的5倍以下，PTA>40%或INR<1.6）。急性性、慢性肝衰竭均以临床好转率作为判断标准。

预后评估

肝衰竭尚缺乏敏感、可靠的临床评估指标或体系。多因素预后评价模型如国王学院医院（King's College Hospital, KCH）标准、终末期肝病模型（MELD）等，以及单因素指标如Gc蛋白、血乳酸、血氨、甲胎蛋白等对肝衰竭预后评估有一定价值，可在临床参考运用。

研究成果

建立了1856例重型乙型肝炎大中心、大样本的治疗研究队列

入组患者诊断分期图 (2018)

入组患者性别分期图 (2018)

入组患者科别组成 (2018)

内科综合治疗已完成1856例

院前急救治疗已完成1114例

人工肝治疗已完成630例

肝移植治疗已完成88例

总体成果

◆ 重型乙型肝炎病死率已由文献报道的75%降至44.8%

- ✓ 早期病死率降至35.3%
- ✓ 中期病死率降至44.0%
- ✓ 晚期病死率降至60.4%

重病率下降 30.2%

目前平均水平 vs 本研究结果

重型乙型肝炎病死率下降至44.8%

肝衰竭内科综合治疗

目前肝衰竭的治疗尚缺乏特效药物和手段。原则上强调早期诊断、早期治疗，针对不同病因采取相应的综合治疗措施，并积极防治各种并发症。肝衰竭患者诊断明确后，应进行病情评估，进行重症监护病房和重症监护治疗。有条件者早期进行人工肝治疗。视病情进行肝移植前准备。（III）

肝衰竭内科综合治疗

2006年	2012年
<p>I. 一般支持治疗</p> <p>(1) 卧床休息，减少体力消耗，减轻肝脏负担（III）</p> <p>(2) 加强病情监护（III）</p> <p>(3) 高碳水化合物、低脂、适量蛋白质饮食；进食不足者，每日静脉补充足够的液体和电解质。保证每日6.272千焦耳（1500千卡）以上总热量（III）</p> <p>(4) 积极纠正低蛋白血症，补充白蛋白或新鲜血浆，并酌情补充凝血因子（III）</p> <p>(5) 注意纠正水电解质及酸碱平衡紊乱，特别注意纠正低钠、低氯、低钾血症和碱中毒（III）</p> <p>(6) 注意预防感染，加强口腔护理，预防医院内感染发生（III）。</p>	<p>I. 一般支持治疗</p> <p>(1) 卧床休息，减少体力消耗，减轻肝脏负担（III）</p> <p>(2) 加强病情监护（III）</p> <p>(3) 推荐肠内营养，包括高碳水化合物、低脂、适量蛋白质饮食，提供每公斤体重35—40kcal的热量，肝性脑病患者需限制蛋白质摄入。进食不足者，每日静脉补充足够的液体、电解质和维生素（III）。</p> <p>(4) 积极纠正低蛋白血症，补充白蛋白或新鲜血浆，并酌情补充凝血因子（III）</p> <p>(5) 进行血气监测分析，注意纠正水电解质及酸碱平衡紊乱，特别注意纠正低钠、低氯、低钾、低钾血症（III）</p> <p>(6) 注意预防感染，加强口腔护理，预防医院内感染的发生（III）。</p>

肝衰竭内科综合治疗

肝衰竭病因对指导治疗及判断预后具有重要价值，故临床上需要寻找肝衰竭的主要病因以指导进一步的处理（III）。建议进行以下辅助检查：PT/INR、肝肾功能、血脂、血糖、电解质、血气分析、动脉血乳酸、内毒素、嗜肝病毒标志物（甲、乙、丙、丁、戊型及CMV、EBV等）、铜蓝蛋白、血氨、抗核抗体检测、腹部B超（肝胆脾胰、腹水）、胸片、心电图。

肝衰竭内科综合治疗

2006年	2012年
<p>2. 针对病因和发病机制的治疗</p> <p>(1) 针对病因治疗</p> <p>① 对HBV DNA阳性的非衰竭患者，在知情同意的基础上可尽早的性使用核苷类似物如拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等（III），但应注意继续治疗中病毒变异和停药后病情复发的可能。</p>	<p>2. 病因治疗</p> <p>① 对HBV DNA阳性的非衰竭患者，不论其检测出的HBV DNA浓度高低，建议立即使用核苷（酸）类药物抗病毒治疗，应在晚期肝硬化患者因残存肝细胞过少、再生能力严重受损，抗病毒治疗获益以改善预后为主的结局，考虑对慢性HBV相关肝硬化患者终身用药，应坚持足量的疗程，避免耐药和肝炎反复等不良反应，应注意预防肝中病毒再感染，并密切随访处理。对免疫抑制所致HBV再激活者应以预防为主，故抗病毒（酸）类药物的适应证（HBV血清学标志物阳性即可）。</p> <p>② 肝性、或药物性肝衰引起的急性肝衰竭，目前尚无证据表明特异性治疗有效（III），对确定或疑似药物性肝衰、非药物性肝衰引起的急性肝衰竭患者，可使用阿昔洛韦（5-10 mg/kg，每8小时静脉滴注），并应考虑进行肝移植（III）。</p>

“十一五”期间建立了1624例重症乙型肝炎抗病毒治疗研究队列，发现不同核苷类似物抗病毒均可有效降低乙肝病毒载量，阻止病情发展，降低了病死率

不同类型抗病毒治疗首剂HBV-DNA比较

ETV组患者的生存率

肝衰竭内科综合治疗

2006年	2012年
<p>2. 针对病因和发病机制的治疗</p> <p>(2) 针对药物性肝衰竭的治疗</p> <p>① 对于药物性肝衰竭，应首先停用可能导致肝损害的药物；对乙酰氨基酚中毒所致者，给予N-乙酰半胱氨酸（NAC）治疗，最好在肝衰竭出现前服用口服活性NAC静脉滴注。</p> <p>② 重症中毒性胆红素淤积的临床经验可应用苯丙氨酸或苄丙氨酸（III）。</p>	<p>2. 病因治疗</p> <p>① 药物性肝衰竭（DILI）应停用所有药物（III），并根据过去6个月服用过的药物、中草药、非处方药、维生素和补充剂的信息（包括服用、剂量和最后一次服用的时间）（III），尽可能确定非处方药的成分（III）。N-乙酰半胱氨酸（NAC）对药物性肝衰竭引起的急性肝衰竭或肝性脑病（I级），确诊或疑似药物性肝衰竭（APAP）过量患者，或同时摄入APAP4小时内患者，给予NAC之前所开口服活性炭（I级），摄入大量APAP患者，血清药物浓度或药物升高意味着即将或已经发生了肝衰竭，应立即给予NAC（I-III级），怀疑对乙酰氨基酚中毒的ALF患者也可应用NAC（III级），必要时给予人工肝辅助治疗。对于非乙酰氨基酚引起的急性肝衰竭患者，N-乙酰半胱氨酸可能无效（III级）。</p> <p>② 确诊或疑似重症中毒的ALF患者，考虑应用苄丙氨酸和苯丙氨酸（III级）。</p>

肝衰竭内科综合治疗

2006年	2012年
<p>2. 针对病因和发病机制的治疗</p>	<p>2. 病因治疗</p> <p>① 对急性肝衰竭肝衰竭综合因素所导致的肝衰竭建议立即停止转氨，如继续转氨后病情仍继续进展，应考虑人工肝和肝移植治疗。（III）</p>

内科综合治疗方案

腺苷蛋氨酸

- 活性成分-腺苷蛋氨酸-1,4-二磺酸盐，特异性治疗肝内胆汁郁积，外源性补充内源性腺苷蛋氨酸的缺乏，恢复为防止胆汁郁积所必须的转甲基和转硫基作用。
- 146例慢性重型肝病经治疗后，血清总胆红素(STB)及直接胆红素(SCB)的显效率分别为78.7%(115/146)及80.6%(108/134)，思美泰®在STB重度升高者(>150umol/L)，用药剂量以2.0g/日为宜。

肝衰竭内科综合治疗

2006年	2012年
3.防治并发症	3.防治并发症
a.肝性脑病	a.脑水肿
b.脑水肿	b.肝性脑病
c.肝肾综合征	c.合并细菌或真菌感染
d.感染	d.低钠血症及顽固性腹水
e.出血	e.急性肾损伤及肝肾综合征
	f.出血
	g.肝肺综合征

防治并发症

- (1) 脑水肿
- ①有颅内压增高者，给予甘露醇0.5—1.0 g/kg (II-2)；
 - ②渗透利尿剂，一般选用呋塞米，可与渗透性脱水剂交替使用 (III)；
 - ③人工肝支持治疗 (III)；
 - ④不推荐肾上腺皮质激素用于控制颅内高压 (I)；
 - ⑤急性肝衰竭患者使用低温疗法可防止脑水肿，降低颅内压 (III)。

防治并发症

- (2) 肝性脑病
- ①去除诱因，如严重感染、出血及电解质紊乱等 (III)。
 - ②限制蛋白饮食 (III)。
 - ③应用乳果糖或拉克替醇口服或高位灌肠，可酸化肠道，促进氨的排出，减少肠源性毒素吸收 (III)。
 - ④根据患者的电解质和酸碱平衡情况选择精氨酸、鸟氨酸-门冬氨酸等降氨药物 (III)。
 - ⑤对慢性肝衰竭或慢性肝衰竭患者可酌情使用支链氨基酸或支链氨基酸与精氨酸混合制剂以纠正氨基酸失衡 (III)。
 - ⑥III度以上的肝性脑病建议气管插管 (III)。
 - ⑦抽搐患者可酌情使用苯妥英或苯二氮卓类药物，不推荐预防用药 (III)。
 - ⑧人工肝支持治疗 (III)。

防治并发症

- (3) 合并细菌或真菌感染
- ①推荐常规进行血液和其他体液的病原学检测 (III)；
 - ②除了慢性肝衰竭时可酌情口服唑类作为肠道感染的预防以外，一般不推荐常规预防性使用抗菌药物 (III)；
 - ③一旦出现感染，应首先根据经验选择抗菌药物，并及时根据培养和药敏试验结果调整用药 (II-2)。使用强效或联合抗菌药物、激素等治疗时，应同时注意防治真菌二重感染 (III)。

防治并发症

- (4) 低钠血症及顽固性腹水
- 水钠潴留所致稀释性低钠血症是其常见原因
 - 托伐普坦 (tolvaptan) 作为精氨酸加压素V2受体阻滞剂，可通过选择性阻断集合管主细胞V2受体，促进自由水的排泄，成为治疗低钠血症及顽固性腹水的新途径。

防治并发症

(5) 急性肾损伤及肾综合征

- ①保持有效循环血容量，低血压初始治疗建议静脉输注生理盐水(III)；
- ②顽固性低血容量性低血压患者可使用系统性血管活性药物，如特利加压素或去甲肾上腺素加白蛋白静脉输注，但在有颅内高压的严重脑病患者中应谨慎使用，以免因脑血流量增加而加重脑水肿(II-I)；
- ③保持平均动脉压 ≥ 75 mmHg(II)；
- ④限制液体摄入量，24 h总摄入量不超过尿量加500~700 ml(III)；
- ⑤人工肝支持治疗(III)。

防治并发症

(6) 出血

- ①常规推荐预防性使用H2受体阻滞剂或质子泵抑制剂(I)。
- ②对门静脉高压性出血患者，为降低门静脉压力，首选生长抑素类似物，也可使用垂体后叶素(或联合应用硝酸酯类药物)(III)；食管胃底静脉曲张所致出血者可用三腔二囊管压迫止血；或行内镜下硬化剂注射或套扎治疗止血；可行介入治疗，如TIPS(III)。
- ③对显著凝血障碍患者，可给予新鲜血浆、凝血酶原复合物和纤维蛋白原等补充凝血因子，血小板显著减少者可输注血小板(III)；对弥散性血管内凝血(DIC)者可酌情给予小剂量低分子肝素或普通肝素，对有纤溶亢进证据者可应用氨甲环酸或止血芳酸等抗纤溶药物(III)。
- ④肝衰竭患者常合并维生素K缺乏，故推荐常规使用维生素K(5~10 mg)(III)。

防治并发症

(7) 肝肺综合征

- ①PaO₂<80 mmHg时给予氧疗，通过鼻导管或面罩给予低流量氧(2~4 L/min)，对于氧需要量增加的患者，可行加压面罩给氧或者行气管插管后上同步呼吸机(III)。

人工肝支持治疗

1. 治疗机制和方法

- 人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)是治疗肝衰竭有效的方法之一，其治疗机制是基于肝细胞的强大再生能力，通过一个体外的机械、理化和生物装置，清除各种有害物质，补充必需物质，改善内环境，暂时替代衰竭肝脏的部分功能，为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待机会进行肝移植。
- 人工肝支持系统分为非生物型、生物型和混合型三种。

非生物型人工肝方法

2006年	2012年
血浆置换(plasma exchange, PE) 血液滤过(hemoperfusion, HP) 血浆吸附(adsorption, plasma bilirubin adsorption, PBA) 血液滤过(hemofiltration, HF) 血液透析(hemodialysis, HD) 白蛋白透析(albumin dialysis, AD) 血液滤过吸附(plasmadsorption, PDA) 连续性血液净化治疗(continuous blood purification, CBP)等 伴有低钠血症或低钙血症时，可选用HP联合CBP、HF或HP 伴有高胆红素血症时，可选用PBA或PE 伴有水电解质紊乱时，可选用HD或AD(III)	PE(血浆置换)、PEF(血浆置换联合持续血液滤过)、PED(血浆滤过吸附plasmadsorption)、PEAF(血浆置换联合体外血浆吸附和血液滤过)。这些技术针对不同病因、不同病情、不同年龄的患者各有优缺点和疗效，临床应个体化选择。临床上应根据患者的具体情况合理选择不同方法进行个体化治疗。在药物和生物相关性肝衰竭应用PEP、PEAF、PEAF治疗，在严重感染所致的肝衰竭应用PEP治疗，在低蛋白血症和晚期肝病应用PEAF治疗。在低蛋白血症或晚期肝病应用PEP或PEAF治疗。伴有脑水肿或肾功能时，可选用PEP或PED治疗。伴有水电解质紊乱时，可选用PED或PEP治疗。伴有显著凝血障碍者可用PBA。其余病例的肝衰竭治疗参照指南和临床指南应用Li-NBAL进行治疗。应注意人工肝治疗联合的个体化。

Li-NBAL个体化治疗

根据不同病情选择个体化治疗方案

肝性脑病	血液滤过 血液置换 血液吸附		血液置换 血液滤过
肝性脑病或肝衰竭	血液滤过或血液置换 血液置换		血液滤过 血液置换
高胆红素血症	血液置换 血液置换		血液置换 血液置换
电解质紊乱	血液置换+血液滤过		
药物中毒或肝肾衰竭	血液滤过 血液置换		
严重感染所致肝肾衰竭	血液置换+持续血液滤过		

Li-NBAL 治疗模式

选择性血浆置换

血浆分离器用于重型肝炎的局限性
 血浆置换后球蛋白明显下降。原因是补充的新鲜血浆的球蛋白20g/L(正常值为20-35g/L),此外将HGF等有益的物质无选择性的除去,可能会影响到肝细胞的再生。

选择性血浆置换的优点
 减少了置换的血浆量,
 一次治疗节约1000ml的血浆
 减少了肝细胞生长因子的损耗



Li-NBAL 选择性血浆分离器

Li-NBAL 治疗模式

选择性血浆置换

将血浆置换与血液透析等结合起来联合应用。
 清除向血管内移动较慢的物质。
 可设定脱水量,控制体内水分量。
 血浆使用量减少,仅为传统用量的一半(1600ml)。

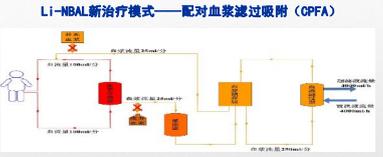
选择性血浆置换+高通量血液透析

Blood flow rate	200-250 ml/min
Plasma removal rate	500-700 ml/hr
FFP infusion rate	500-700 ml/hr
Dialysate flow rate	300-500 ml/min
Ultrafiltration rate	200-500 ml/hr

相当于普通血浆置换速度的一半
 相当于普通血浆置换速度的两倍



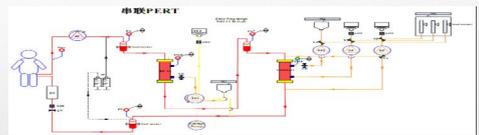
Li-NBAL 新治疗模式——配对血浆滤过吸附 (CPFA)



- 血浆置换、胆红素吸附、血液滤过等方法串联和并联使用
- 先行低容量血浆置换,继之血浆胆红素吸附并联血液滤过
- 用于肝衰竭、肝肾综合征、伴有SIRS及水电解质酸碱失衡的危重疾病

Li-NBAL 新治疗模式——PERT

串联 P E R T



- 血浆置换、血液滤过两种方法串联使用
- 先行血浆置换,后串联血液滤过
- 用于肝衰竭、肝肾综合征、肝性脑病

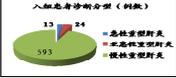
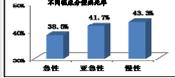
Li-NBAL 和与MARS为代表的蛋白透析吸附

Li-NBAL	MARS (Molecular adsorbent recirculation system)
<ul style="list-style-type: none"> 个体化治疗方案 通过血浆补充有益物质 成本较低 (1500\$/session) 	<ul style="list-style-type: none"> 方法单一 不能补充新鲜血浆 成本高昂 (3000\$/session)



“十一五”期间建立了630例多中心、大样本的重型乙型肝炎人工肝治疗的研究队列,明显降低重型乙型肝炎的病死率

- 急性重型肝炎病死率下降为38.5%
- 亚急性重型肝炎病死率下降为41.7%
- 慢性重型肝炎病死率下降为43.3%

■ 创建了3个乙型肝炎治疗新方案和1个“路线图”
通过2000例多中心、大样本的重型肝炎患者综合治疗队列研究

- 创建了乙型肝炎标准化内科综合治疗方案
- 制定了乙型肝炎抗病毒治疗新方案
- 建立了乙型肝炎人工肝个体化治疗方案
- 建立人工肝和肝移植联合治疗乙型肝炎新方案

初步推出了乙型肝炎“治疗路线图”

乙型肝炎疾病死亡率下降20%以上

■ 人工肝治疗可显著提高肝衰竭患者存活率。

**MBAL对ALF、SALF、ACLF患者生存率的影响：
对浙大一院2009年初-2012年初入院的
682例肝衰竭患者病例数据的研究分析**

非生物型人工肝治疗（MBAL）可显著提高ALF、SALF和ACLF患者4周、48周的生存率。

生物型及混合生物型人工肝

- 生物型及混合生物型人工肝不仅具有解毒功能，而且还具备部分合成和代谢功能，是人工肝发展的方向。
- 国内外生物型/混合型人工肝尚处于临床试验的阶段，部分系统完成了I/II期临床试验并证明其对部分肝衰竭患者的有效性。
- 现在生物型/混合型人工肝研究的方向是确认其生物安全性和提高其疗效，在此基础上扩大临床试验的规模进行验证。
- 干细胞治疗肝衰竭是具有潜力的研究方向，但其机制仍未完全阐明，虽然干细胞治疗在动物实验中获得了较好疗效，但在临床应用中还缺乏足够的证据。

■ 率先应用干细胞肝内移植成功治疗急性肝衰竭猪

- 国际上首次开展了经门静脉移植人骨髓间充质干细胞治疗
- IP的基础研究
- 结果发现：1. 静脉注射移植细胞13/15头猪长期存活(6个月)
- 2. 外用移植细胞和空白对照组的有所有动物在96小时内全部死亡。
- 3. qPCR、ELISA、免疫组化等研究表明人骨髓间充质干细胞经门静脉移植是治疗急性肝衰竭的有效途径

[Hepato12] 亮点评述：该研究开创了干细胞治疗肝衰竭新途径

Jan Li, et al., Hepatology, 2012.

肝移植治疗

2006年	2012年
肝移植是治疗晚期肝衰竭最有效的治疗手段（II-C）。肝移植有多种手术方式，本《指南》指的是同种异体原位肝移植。	肝移植是治疗中晚期肝衰竭最有效的挽救性治疗手段（II-C）。当前可用的预后评分系统有MELD等对终末期肝病的预测价值较高，但对急性肝衰竭意义有限，因此，不建议完全依赖这些模型选择肝移植候选人（III）。
(1) 各种原因所致中晚期肝衰竭，经积极内科和人工肝治疗无效者；	1. 适应证
(2) 各种类型的终末期肝硬化。	(1) 各种原因所致中晚期肝衰竭，经积极内科和人工肝治疗无效者，不能通过上述方法好转或恢复者；
	(2) 各种类型的终末期肝硬化。

人工肝联合肝移植治疗提高重症肝炎救治率

人工肝成功发挥“桥梁”作用，明显提高重症肝炎存活率

	人工肝+肝移植	单纯肝移植
例数	93	54
MELD平均数	28.9	27.9
术后并发症	50%	21%
存活率	78.0%	76.3%

人工肝移植后康复患者欢聚一堂

移植肝再感染肝炎病毒的预防和治疗

2006年	2012年
<p>(1) HBV再感染 HBV再感染的预防方案基本自技术决定。移植城市或移植手术时预防性抗病毒使用1个月以上。术中中和术后长时间应用高价乙型肝炎免疫球蛋白与核苷类似物药物。</p> <p>(2) HCV再感染 目前对于HCV再感染患者移植术后肝再感染，尚无有效的预防方法。移植后可酌情给予干扰素和利巴韦林联合抗病毒治疗(III)。</p>	<p>(1) HBV再感染 移植术后HBV再感染的预防方案基本全部开始使用核苷类似物药物，术中中和术后长期应用高价免疫球蛋白免疫球蛋白。联合长期核苷类似物药物，包括技术决定、阿糖腺苷、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦等。</p> <p>(2) HCV再感染 目前对于HCV再感染患者移植术后肝再感染，建议肝移植术前开始进行干扰素及利巴韦林联合抗病毒治疗，以降低术后再感染率。但相应的严重副作用和不良事件发生率增高。术后是否需要抗病毒预防，尚无定论(III)。小分子药物如蛋白酶抑制剂上市(目前仅限于欧美等国)为其提供了新的选择，有待研究证实。</p>

乙肝病毒的复发规律及干预

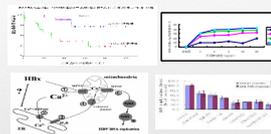
预防乙肝复发

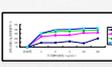
移植术后乙肝复发率高达1-5%再行

HBV联合预防方案

遗传多样性预测术后乙肝复发

有效预防乙肝复发，降低治疗费用

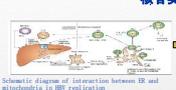





- 明确免疫抑制状态下外周血乙肝复制动态规律
- HBIG预防肝移植后乙肝复发的效果受FCGR3A基因多态性的影响

Virat Res. 2008 Liver Transpl. 2008

核苷类似物联合小剂量HBIG预防乙肝复发



Schematic diagram of interaction between EB and mitochondria in liver replication

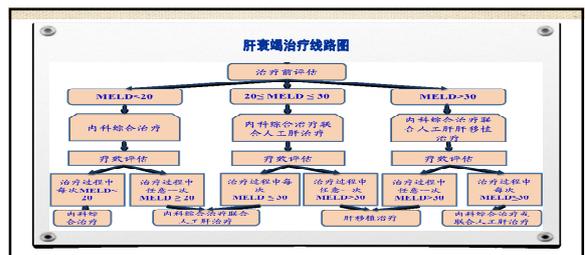
The profile of hepatitis B e-antigen in patients with different pre-LT HBV DNA levels

Liver Transplantation 2008

成果发表于国际著名移植领域著名期刊Liver Transplantation
本成果已被斯坦福大学医学中心等11家国际医学中心应用和推广

■ 联合低剂量HBIG方案也能取得与静脉注射大剂量HBIG方案相同的疗效

Virat Res. 2008, Vol. 41, 242-254



传染病诊治国家重点实验室

国家传染病诊治国家重点实验室

10000㎡
16个中心
15个科室

预防科

11-5楼 生物制品毒株分离鉴定基地

11-12楼 人工肝研究中心

11-14楼 感染微生物研究中心

11-17楼 感染流行病学研究中心

11-18楼 生物安全中心(2级生物安全)

11-19楼 感染管理中心(含ICU、ICU病房)

实验动物中心兽医学研究中心



感染科门诊(六号楼)

临床科

2号楼1-2层 传染科门诊

2号楼3-5层 实验室、检验科、影像科

11-5楼 感染科检验室

11-6、7、12楼 感染科病房

11-8、9、11楼 野兔病房

11-14楼 人工肝治疗中心和ICU



感染科门诊(九号楼)

谢谢！