

## 第十届国际暨全国肝衰竭与人工肝学术会议纪要

陈佳佳 黄建荣 李兰娟

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 感染性疾病诊治协同创新中心, 杭州 310003

通信作者: 李兰娟, Email: ljli@zju.edu.cn

**【摘要】** 第十届国际暨全国肝衰竭与人工肝学术会议于 2019 年 3 月 21 至 23 日在云南昆明召开。会议就肝衰竭的研究进展、人工肝治疗、干细胞治疗及肝移植等难点和热点问题进行了深入广泛地研讨。

**【关键词】** 肝, 人工; 肝衰竭; 会议纪要

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.014

### Summary of the tenth international symposium on liver failure and artificial liver

Chen Jiajia, Huang Jianrong, Li Lanjuan

State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Li Lanjuan, Email: ljli@zju.edu.cn

**【Key words】** Liver, artificial; Liver failure; Meeting summary

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.014

第十届国际暨全国肝衰竭与人工肝学术会议于 2019 年 3 月 21 至 23 日在云南昆明召开。会议围绕肝衰竭与人工肝在基础科研和临床应用的主题, 开展形式多样的学术交流。现就本次会议的主要内容作简要介绍。

### 1 肝衰竭研究进展

浙江大学医学院附属第一医院李兰娟院士对 2018 年中国肝衰竭诊治指南进行详细的阐述, 并与欧美国家以及亚太肝衰竭的定义诊断进行了区分比较。以中国人群为基础的乙型肝炎慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 具有独特的临床特征, 基于中国多中心、前瞻性、大样本临床 ACLF 诊断与预后评估的中国标准 (COSSH-ACLF) 的研究, 弥补了欧洲标准的不足, 为国际肝衰竭指南修订提供了循证学依据。基于近 30 年李氏人工肝的研究表明, 肝衰竭积极进行李氏人工肝的治疗干预, 能有效降低肝衰竭的病死率。近年新型李氏人工肝系统 (Li-ALS) 关键核

心技术获得了重大突破, 结合血浆置换、血浆吸附和血浆滤过等治疗模块, 减少原血浆的一半用量, 仍取得与全量血浆置换相同的治疗效果。李院士团队在国际上率先利用人骨髓间充质干细胞移植成功治疗暴发性肝衰竭模型猪, 治疗组存活率达 87%, 对照组全部死亡。骨髓间充质干细胞可能通过增殖、分化参与肝脏再生, 从而救治肝衰竭。李院士团队在国际上率先提出感染微生态的概念, 建立了世界上首个肝病肠道菌群基因集。肝衰竭患者存在肠道菌群失调, 调节肠道菌群正成为治疗肝脏疾病中不可替代的疗法。临床研究证实, 微生态干预后明显减少酒精性肝硬化患者肝性脑病的发生率。

北京大学第一医院王贵强教授系统阐述了终末期肝病的定义和病理机制、细菌感染在终末期肝病中的影响、预测指标, 以及临床诊断和治疗方案。终末期肝病指各种慢性肝脏损害所导致的肝病晚期阶段, 存在免疫功能异常, 而感染是其最常见的并发症之一。细菌感染导致肝硬化病死率高, 是肝硬化预后不佳的独立危险因素。自发性腹膜炎则是最常见感染类型, 致病菌以革兰阴性菌为主。临床早期诊断感染的指标包括 C-反应蛋白 (CRP) 和降钙素原

(PCT), PCT  $\geq 0.5$  ng/mL 多见于细菌感染且可能导致脓毒症的患者; PCT  $> 2$  ng/mL 多见于疑似脓毒症或脓毒症休克患者。需根据各地区细菌流行特点以及患者感染发生的部位选择治疗方案, 尤其要考虑到真菌感染的可能。调节肠道微生态、改善免疫功能, 均有助于减少感染发生的风险及增加疗效。浙江大学医学院附属第一医院黄建荣教授解读了《肝衰竭诊治指南(2018 版)》, 详细地介绍了该指南对于肝衰竭的定义、分期等一些细节的更新, 并且纳入了近些年来国内外关于肝衰竭诊治方面的最新研究, 尤其是病因治疗及并发症治疗的方法, 旨在更好地指导临床管理肝衰竭患者, 使更多的肝衰竭患者受益。

香港中文大学黄丽虹教授认为在肝病领域中, 急性肝功能衰竭是特殊且少见的, 主要以急性肝功能失代偿为特征, 且无慢性肝病基础。对于急性肝衰竭患者, 应立即采取措施, 进行评估, 排除肝硬化、酒精性肝损伤及恶性肿瘤浸润, 并尽早联系肝脏移植中心, 转至监护单元, 明确病因, 便于指导治疗及评判预后, 密切监测和评估肝性脑病的发生。对 3 期肝性脑病, 需要气管插管并提供机械通气, 以保护气道, 防止误吸。对于 4 期肝性脑病患者, 应尽可能降低肺部气压伤的风险, 检测脑电图, 预防癫痫发作。

陆军军医大学西南医院王宇明教授详细介绍了东西方在肝衰竭认识上的差异, 认为这些差异有逐渐缩小的趋势, 主要反映在肝衰竭病因的不同以及学科认识角度的不同, 但不论何种病因, 分型机制、诊断及处理是当前的核心研究内容, 阵地前移和早期防治是今后主要研究方向。浙江大学医学院附属第一医院李君教授介绍了针对 ACLF 的东西方病因、诊断标准及定义的差异, 提出了覆盖慢性乙型肝炎人群的 COSSH-ACLF 诊断标准, 并以转录组学数据方面揭示了该部分人群特征性转录组学表达差异。

浙江大学陈智教授就《cTfh 细胞在肝硬化患者免疫功能紊乱中的作用和机制研究》进行专题讲座。肝硬化患者存在免疫功能紊乱, 有全身炎症状态, 免疫功能低下。滤泡样辅助性 T 细胞(cTfh 细胞)是 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的一个亚群, 主要功能为辅助 B 细胞分化为浆细胞和记忆性 B 细胞。研究证实, 肝硬化患者中 cTfh 细胞存在活化异常, 其辅助 B 细胞分化的能力降低, 并导致 B 细胞功能紊乱。相应的具体机制将在后续研究中逐步揭示。

哈尔滨医科大学附属第一医院李用国教授团队对 HBV-ACLF 患者长达 13 年的随访研究显示, 总病死率为 35.98%, 5 年累积生存率是 64.4%。3 个月内或短期间存活是决定生存率的关键, 占死亡总例数的 76.62%。随着随访时间的延长, 肝癌逐渐成为 HBV-ACLF 患者死亡的主要原因。

上海交通大学医学院附属瑞金医院谢青教授讨论了药物性肝衰竭的流行病学、致病因素、临床特点及预后和治疗策略等问题。最新研究发现, 药物性肝损伤有着遗传基础, 在目前尚无诊断药物性肝损伤的金标准的情况下, 开展人类白细胞抗原(HLA)分型检测具有潜在的临床应用价值, 不仅可作为临床诊断依据, 检测易感人群, 还可为临床制定诊疗策略提供思路。中南大学湘雅二医院龚国忠教授系统阐述了抗结核药物引起肝损伤机理及特点, HBV/TB 共感染患者抗结核过程中出现肝损伤的特点, HBV 病毒激活与肝功能失代偿的关系, 并探讨在共感染情况下抗病毒治疗的必要性。

北京地坛医院刘景院教授从疾病重症监护角度出发作了《肝衰竭的血流动力学管理》的专题, 肝衰竭患者存在高动力循环和显著的血流动力学异常, 全身容量过负荷, 但可能存在血管内容量不足。血流动力学监测对于循环障碍患者非常必要, 指标的解释需要考虑肝衰竭的特殊性。液体治疗需在评价容量状态和容量反应性后谨慎进行, 晶体液是液体复苏的一线选择, 白蛋白输注对低白蛋白血症的患者可提供多种有益作用。休克时首选的血管活性药物是去甲肾上腺素, 血压目标要个体化考量。

福建医科大学孟超肝胆医院潘晨教授从肝脏的解剖结构、病理生理角度阐述肝脏血液循环特点, 提出了门脉高压的概念, 根据病因可分为肝硬化性门脉高压和非肝硬化性门脉高压, 后者占比 20%, 其有特定的临床特征、内镜特征、影像学特征及肝脏病理活检特征。

南昌大学附属感染病医院何金秋教授针对《肝衰竭的多学科综合治疗(MDT)新进展》进行了专题报告。从肝衰竭的传统诊疗模式, MDT 模式及关键问题, 开展的建议等方面进行阐述。认为我国肝衰竭 MDT 尚处起步阶段, 需进一步建设和完善, 探索出一种临床医学与基础医学、外科学与内科学等多学科交叉的肝衰竭 MDT 模式, 为患者带来更多临床获益。苏州大学附属第一医院甘建和教授从肝衰竭发病机制、免疫调控策略、现有各肝衰竭指南、干细胞和人工肝治疗在肝衰竭治疗中的应用等方面介

绍了肝衰竭临床救治策略,重点介绍了干细胞治疗及人工肝治疗的发展历史及应用新进展。

浙江大学医学院附属第一医院肖永红教授以终末期肝病患者对抗菌药物代谢改变的病理生理学原理为开头,分别阐述了各类抗菌药物在终末期患者体内的肝脏代谢变化,详细介绍了在终末期肝病阶段各类抗菌药物所造成的肝脏损害评估,最终总结了对终末期肝病患者可常规使用,需密切观察,减低剂量使用和避免使用的药物。复旦大学华山医院张文宏教授认为肝衰竭患者存在免疫低下,应用糖皮质激素时风险进一步升高。抗真菌药物对肝脏功能有一定的影响,需根据肝衰竭程度调整用药。棘白菌素类药物作用可有效切断曲霉菌的菌丝,但不能降低真菌总负荷,故其抗曲霉菌活性较弱,但对酵母菌的作用较强,抗真菌治疗可根据敏感的临床与实验室指标,及早开展经验治疗和靶向治疗。树兰(杭州)医院高海女教授以临床病例为切入点,以《肝衰竭肺部隐球菌感染》为题,认为要重视隐球菌感染,针对目前肝衰竭合并真菌感染患者伏立康唑推荐应用剂量尚不明确这一问题,介绍了现有研究中推荐应用剂量的差异,并建议检测药物浓度,及时调整药物剂量,可考虑联合免疫球蛋白治疗。

温州医科大学附属第一医院陈永平教授介绍了近年来粪菌移植在肝病研究中的应用新进展。肠道微生态与慢性肝脏疾病关系密切,针对肠道微生态的改变作为治疗靶点可预防或延缓肝脏疾病的发生发展,甚至达到治愈目的。

## 2 肝衰竭人工肝治疗

日本岩手医科大学医学部滝川康裕教授作了《针对肝衰竭的血液净化疗法:日本的现状》的专题报道,在日本血浆置换实施率呈下降趋势,血液透析滤过(HDF)治疗方案的使用逐渐增加。经HDF治疗后,患者意识改善方面效果显著。还重点阐述了其研究团队开发的 on-line HDF 方案的临床应用,目前在日本有 6 个中心正在进行临床研究,入组的 8 例患者有不同程度的肝性脑病,经治后 7 例患者神志转清。上海市公共卫生临床中心王介非教授从常见人工肝治疗后的胆红素反弹的现象、原因及应对措施出发,强调肝病科医师需熟练掌握人工肝的工作原理,实现个性化治疗模式选择,在人工肝治疗的同时实现与内科基础治疗的有机配合,并做好内科基础管理工作以抑制人工肝后胆红素反弹。越南白梅医院杜玉山教授介绍了当前越南的急性肝衰竭概

况,以及治疗性血浆置换、分子吸附再循环系统(MARS)在急性肝衰竭中的应用。在越南,血浆置换的适应证为急性肝衰竭或 HBV-ACLF;凝血酶原活动度(PTA) < 40% 和/或总胆红素 > 250  $\mu\text{mol/L}$ 。血浆置换能显著改善各项凝血指标,降低病死率。MARS 在急性肝衰竭中的适应证为 HBV-ACLF 并满足以下条件:血清胆红素 > 15  $\text{mg/dL}$  (255  $\mu\text{mol/L}$ ),肝肾综合征,肝性脑病 III ~ IV 期。

平野竜一郎教授介绍日本主要使用的人工肝支持疗法包括 PE + (HDF 或 CRRT) 和 PE + On-line HDF,显著提高了急性肝衰竭的生存率。前者的优点:选择性清除血浆胆红素和胆汁酸,净化的血浆回输给患者,非病原性的有用物质流失减少。并比较了血浆吸附灌流(PAP)、血浆置换和 MARS 治疗方式对胆红素的清除能力,三者无统计学意义,其中 MARS 的清除能力略低,且平均治疗费用最高。PDF 与 MARS 及 PE + CVVHDF 相比,PDF 操作更加简便,并且能降低医疗费用。临床效果方面,虽然没有直接的对照试验,但从各种重度患者文献数据的生存率来看,治疗效果并不劣于 MARS。

北京地坛医院郭利民教授针对《肝衰竭的人工肝治疗-循证与精准》进行了专题报告,对大容量血浆置换(HVP)、MARS、成分血浆分离吸附等人工肝治疗方式的现有循证医学证据进行了阐明。从有限的循证证据,较大数据的 RCT 研究、回归病理生理学肝脏代谢支持、多脏器功能支持的杂合模式、个体化治疗选择人工肝治疗路线图 4 个方面阐述了肝衰竭患者进行人工肝治疗的循证医学证据及针对个体化的精准治疗的重要性及必要性。华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授针对《肝衰竭血浆置换治疗的流程及结果》进行了专题报告。同济医院 967 例慢性重症乙型肝炎及慢性乙型肝炎基础上出现急性肝衰竭的患者接受内科常规治疗或人工肝支持治疗(血浆灌流 + 血浆置换)的回顾性研究发现,人工肝治疗对于减少短期病死率具有一定优势,其最好治疗时机为出现多器官功能损害前。人工肝支持系统对于肝衰竭等待肝移植患者起着重要作用,血浆置换联合胆红素吸附能更好清除肝纤维化患者胆红素,改善肝功能。昆明医科大学附属第一医院李武教授针对《血源紧张条件下血浆置换联合双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的初步研究》进行了专题报告。从肝衰竭的定义与病因、治疗现状、PE 为基础的组合人工肝治疗及存在的问题、血源紧张条件下血浆置换联合双重血浆分子吸附系统

(DPMAS) 治疗肝衰竭的初步研究等方面进行了阐述,证实在血源紧张条件下,少量血浆 PE 联合 DPMAS,近期疗效得到肯定,是肝衰竭期患者的治疗选择之一。第三军医大学附属西南医院毛青教授基于本中心经验报告了《人工肝治疗过程中常见问题的预防及处理策略》,介绍了现有的人工肝治疗模式,各模式应用条件、常见问题及处理策略,指出针对肝衰竭患者人工肝过程中不良事件的防治应预防为主、早期发现、积极纠正,预案准备完备掌握好适应征、选择适宜方式,严谨规范操作、密切观察病情、及时正确处理。浙江大学医学院附属第一医院徐小微教授介绍了李氏人工肝发展史及研究新进展,重点强调了不同程度疾病下李氏人工肝治疗模式的选择,并结合国外最新研究介绍了 PE 和非 PE 治疗模式在肝衰竭患者治疗中的优劣。浙江大学医学院附属第一医院章华芬护士针对李氏人工肝治疗过程中出血、凝血、低血压及感染等问题介绍了护理要点、操作规范及处理措施,并指出要严格执行李氏人工肝操作规范,同质化联合个体化护理,定期应急演练、定期隐患讨论、定期主题学习,持续质量改进,多学科多团队合作。云南省第二人民医院韦嘉教授介绍了 9 种具有代表性的不同功能的生物型人工肝反应器,总结了在不同的生物型人工肝系统中的组合应用情况和优缺点;同时还介绍了不同来源的肝细胞源对不同生物反应器的适应性,以及不同细胞源-反应器组合的优缺点及适用范围。

### 3 肝衰竭干细胞治疗

中山大学附属第三医院高志良教授从肝衰竭在发展不同阶段中肝内免疫细胞的活动情况和肝脏再生相关细胞因子的分泌情况入手,分析了人工肝治疗在各个阶段所起到的作用以及对患者肝功能的改善机制,并介绍了 2 例进行多次人工肝治疗的患者,着重分析了每次人工肝介入时肝功能情况和对预后的影响。同传统的观念不同,他认为干细胞应在肝衰竭的恢复期加以使用,因为这样干细胞能在肝脏内留存较久,能通过分泌促肝脏再生的因子促进肝细胞再生。空军军医大学唐都医院贾战生教授从细胞治疗的基本概念与历史、细胞治疗分类、肝细胞替代治疗、干细胞治疗等方面对终末期肝病的细胞治疗进行了详尽的报告。并提出在细胞治疗时需从以下 4 个方面加强该治疗的规范化,以期更好的服务于广大终末期肝病患者的:(1)完善国家法律法规;(2)制定细胞治疗的管理办法,加强各利益相关方

之间的协商合作;(3)提高细胞技术工作者的伦理素质;(4)加强宣传,帮助公众理解细胞治疗技术。中山大学附属第三医院林炳亮教授从肝衰竭的概念及治疗策略、干细胞治疗肝衰竭的理论依据、临床实践及未来的展望及研究方向进行报告。认为干细胞移植是治疗肝衰竭有效手段。然而,细胞的疗效有待进一步优化和挖掘,对于组织靶向性和不同疾病需精准治疗并对干细胞进行修饰和改造。干细胞移植的短期安全可靠,但其长期安全性仍需关注。

### 4 肝衰竭肝移植治疗

浙江大学郑树森院士系统阐述了肝衰竭肝移植的全球概况,临床治疗的时机及受者选择,术中管理策略,术后精细化管理,以及边缘性供肝的应用等内容。根据分级,对 MELD > 40 分或 > 4 个器官衰竭的患者,肝移植的时间越早越好,1 年存活率约为 83%。术中严密监测、完备的输血输液系统、麻醉的精细化管理,术中术后李氏人工肝、体外膜肺氧合(ECMO)等脏器功能支持,均是肝移植手术成功的重要因素。边缘性供肝包括 ABO 血型不合,脂肪肝供肝,冷缺血时间 > 10 min,丙型肝炎供肝,乙型肝炎阳性供肝,老年供肝 > 60 岁。边缘性供肝应用越来越多,供肝质量评估是关键。目前数据显示,老年患者供肝肝移植 5 年存活率较非老年相当,脂肪变性 > 60% 肝移植需慎重,乙型肝炎、丙型肝炎供肝相对安全可靠。

香港大学卢宠茂教授认为急性肝衰竭进行肝移植时需进行预后评估,早期区分患者是否需要肝移植,可避免不必要的肝移植手术以及术后长期期间的免疫抑制治疗。并介绍了新的或优化过的预后模型,但认为所有研究都有一定的方法学及报告上的缺陷。1 960 例患者的研究数据报道 King's 标准的预测模型的敏感度为 58.2%,特异度为 94.6%。目前存在尸体或活体供肝,前者来源有限,等待时间长,手术时间不可预计;后者为亲体捐肝,等待时间短,可有计划进行手术。一般活体供肝的肝脏质量优于尸体供肝。但从现有数据上看,活体供肝的移植患者的存活率未显著高于尸体供肝的移植患者。

会议期间举行了新一届中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组委员会会议和全国专家委员会会议,并宣布下一届会议定于 2020 年 3 月 19 至 21 日在郑州召开。

(收稿日期:2019-04-03)

(本文编辑:金建华)