

指南与共识

成人急性肝损伤诊疗急诊专家共识

中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 北京急诊医学学会

通信作者: 徐 军, E-mail: xujunfree@126.com; 朱华栋, E-mail: zhuhudong1970@126.com; 赵晓东, E-mail: zxd63715@126.com; 于学忠, E-mail: yxz@medmail.com.cn

国际实践指南注册平台指南共识注册编号: PREPARE-2023CN391 (通过时间为 2023 年 06 月 07 日)

doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2024.01.002

肝脏作为人体最重要的器官之一,在合成、代谢、解毒和免疫等方面发挥着重要的生理功能。急性肝损伤(acute liver injury, ALI)是指原无肝病或虽有肝病但处于稳定状态者,直接或间接暴露于各种肝损伤危害因素后,在 2 周内造成肝脏功能急剧恶化的一类临床疾病。目前国内外 ALI 的诊断缺乏统一标准,导致临床无法及时识别和诊治。基于此,中国医师协会急诊医师分会、中国急诊专科医联体、中国人民解放军急救医学专业委员会和北京急诊医学学会组织国内急诊、消化病学、感染病学、药学专家针对 ALI 的规范诊疗进行多轮次、多学科讨论并最终定稿,以指导急诊临床医师科学、规范地识别与管理 ALI。

本共识英文检索以 Pubmed、Web of Science、MEDLINE 数据库为基础,检索词“liver injury”“acute liver injury”“liver failure”“liver function”和“emergency department”,以 AND、OR 进行组合。中文文献检索以中国知网、万方数据库为基础,使用“急性肝损伤”“肝损伤”“肝衰竭”进行检索。结合临床实际,综合考虑证据质量、适用性和可推广性,本共识采用“推荐意见分级的评估、制订及评价(GRADE)”系统,对推荐意见的证据质量(见表 1)和推荐强度(见表 2)进行分级^[1]。对于部分无证据支持的临床问题,本共识依据专家临床经验,专家们使用 Likert 量表进行评分,满分为 7 分,非常同意 7 分,同意 6 分,一般同意 5 分,不确定 4 分,可能不同意 3 分,不同意 2 分,完全不同意 1 分。对于每个共识推荐意见,如果 75% 以上的专家得分 ≥ 6 分,则专家对该推荐达成共识。

表 1 循证医学证据等级及定义

证据等级	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究几乎不可能改变对临床疗效评估结果的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究可能改变对疗效评估结果的可信度
低质量(C)	对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实值可能大不相同,进一步研究很有可能改变对疗效评估结果的可信度,且极可能改变评估结果
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定

表 2 推荐级别及定义

证据等级	定义
A(强推荐)	大多数患者、医生和决策者都采用这种方法
B(中等推荐)	大多数人采用这一方案,但仍有一部分人不采用。有必要根据患者的具体情况做出决定
C(弱推荐)	证据不足,需要患者、医生和政策制定者做出决定

1 ALI 的定义与分类

1.1 ALI 的定义

ALI 是指原无肝病或虽有肝病但处于稳定状态者,直接或间接暴露于各种肝损伤危害因素(感染、创伤、药物、毒物及各种理化因素等)后,在 2 周内造成肝脏功能急剧恶化,表现为乏力、食欲下降、恶心、呕吐、上腹不适、黄疸等症状,合并肝脏酶学、胆红素、凝血功能等相关实验室指标异常的一类临床疾病。急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)属于 ALI 的严重阶段,是由于短期内大量肝脏细胞坏死或受损,导致肝脏合成、解毒、代谢和生物转化功能出现严重障碍或失代偿,合并以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一

组临床症候群。

推荐意见 1: ALI 是指原无肝病或虽有肝病但相对稳定状态者,直接或间接暴露于各种肝损伤危害因素后,在 2 周内造成肝脏功能急剧恶化并出现相关临床症状的一类临床疾病。(证据等级 A,推荐强度 A)

1.2 ALI 的分类

临床中可以诱发 ALI 的因素繁多,很难将所有的病因进行分类和囊括。肝酶异常的模式有助于确定鉴别诊断,并可能有助于评估预后,例如肝细胞性 ALI 更有可能急性发作并在几天至几周内消退,而胆汁淤积或混合性 ALI 可能以亚急性方式出现并消退较慢。因此可根据首次获得的异常肝脏生物化学检查结果,尤其以可大致反映肝损伤时的生物化学异常模式谷丙转氨酶(ALT)和碱性磷酸酶(ALP)将肝损伤分为肝细胞型肝损伤、胆汁淤积型肝损伤和混合型肝损伤(见诊断部分)^[2]。同时可进一步通过胆红素、白蛋白、凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR)在内的检查项目评估和判断肝损伤的

严重程度^[3]。随着肝细胞的进一步损伤,氨和其他代谢产物的清除受损会导致肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的发展。ALI、凝血功能障碍和黄疸患者出现 HE 标志着从 ALI 发展为 ALF。

2 ALI 的常见病因

ALI 作为一种临床综合征,其病因具有明显的异质性特点。及时明确 ALI 的潜在病因对于临床医师制定个体化的治疗方案至关重要。从病因学角度对 ALI 进行分类,可将 ALI 分为药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)、中毒性肝损伤(toxin-induced liver injury)、创伤性肝损伤(trauma-associated liver injury)、感染性肝损伤(infection-associated liver injury)、缺血性肝损伤(ischemic liver injury, ILI)、妊娠相关性肝损伤(pregnancy-associated liver injury, PALI)、物理性肝损伤(physical agents-induced liver injury)及其他肝损伤。为了便于识别及记忆,本专家共识将 ALI 的病因分类按首字母 DTTHPP 提出“Double Tip”,以便临床医生全面考虑病因,从而为临床制定科学、精准的治疗策略提供参考。见表 3。

表 3 ALI 的病因分类、可能的机制及常见疾病举例

分类	可能的机制	常见因素或疾病
药物性(D)	药物及代谢产物产生肝脏毒性 代谢或免疫特异质 药物改变既往肝脏疾病或免疫状态	非甾体抗炎药、抗感染药物、抗肿瘤药物、心血管系统药物、中枢系统药物、代谢性疾病药物、中草药、膳食补充剂等 ^[3-6]
中毒性(T)	肝细胞毒性 免疫损伤、氧化应激、肝脏代谢紊乱 内质网功能障碍、抑制核糖核酸聚合酶 肝脏毒性、微循环障碍、炎症损伤、氧化应激	酒精、农药、鼠药、化学试剂、重金属、毒蕈、毒蛇咬伤等 ^[7-14]
创伤性(T)	直接损伤、缺血/再灌注损伤以及感染诱发的炎症损伤	暴力性肝损伤、手术(操作)相关性肝损伤等 ^[15-17]
感染性(I)	病毒对肝脏细胞的侵犯、免疫损伤 炎症损伤、肝微循环障碍、缺血/氧化应激、胆红素/胆汁酸代谢紊乱、肝细胞程序性死亡 肝细胞化脓性坏死 童虫移行期破坏肝脏组织,诱发肝脏炎症;成虫刺激导致胆管炎症、纤维化及增生	病毒性肝炎、肝脓肿、胆道感染、非嗜肝病毒感染、寄生虫病等 ^[18-20]
缺血性(I)	缺血缺氧及再灌注/氧化应激	各种类型休克、心力衰竭、呼吸衰竭、暴发性心肌炎等 ^[19-22]
妊娠相关性(P)	雌激素导致胆酸代谢障碍、胆汁流动性降低并流出受阻;作用于雌激素受体影响蛋白质合成,使胆汁回流增加 孕期激素水平变化导致脂肪酸代谢紊乱;胎儿因素导致线粒体脂肪酸代谢异常,大量脂肪酸经体循环在孕妇肝脏内蓄积 母体与胎儿免疫耐受机制异常导致血管损伤、诱发炎症;特定酶缺乏引起脂质过氧化物增加	妊娠期肝内胆汁淤积症*、妊娠期急性脂肪肝*、HELLP 综合征*等 ^[23-26]
物理性(P)	血管充血引起肝细胞缺氧死亡,小叶中心肝细胞大部分缺失;肝小叶中央静脉闭塞;辐射损伤诱发肝脏纤维化 热损伤、肝细胞内热休克蛋白调节异常、肝脏内稳态失衡、氧化应激、炎症损伤和肝细胞程序性死亡	放射相关性肝损伤、热射病 ^[26-27]
其他	免疫损伤 胰酶激活、炎症反应、微循环障碍、胆汁淤积、氧化应激 肝内外胆管阻塞导致黄疸及胆汁淤积性肝硬化 肝脏及下腔静脉回流受阻,肝脏淤血 铜代谢异常导致铜离子在肝脏沉积	免疫相关性肝炎、急性胰腺炎、先天性胆道闭锁、布加综合征、肝豆状核变性(Wilson 病) ^[28-29]

注:本表所列项目只涉及急诊常见的疾病或情况,未覆盖全部内容;标*疾病的发病机制不明确

推荐意见 2:ALI 病因具有明显的异质性特点,及时明确 ALI 的潜在病因对于临床医师制定个体化的治疗方案至关重要。本专家共识将 ALI 的病因分类按首字母 DTTIPP 提出“**Double Tip**”,以便临床医生全面考虑病因。(证据等级 B,推荐强度 A)

3 ALI 的诊断和评估

3.1 ALI 的诊断

考虑到 ALI 的可变性及非特异性,明确诊断通常取决于对病史、症状、体格检查和辅助检查结果的整合。

患者存在肝毒性物质或肝毒性药物接触史,病毒、细菌或寄生虫感染(地区寄生虫流行病学作为重要参考),肝、胆其他疾病等病史,2 周内出现厌食、呕吐、伴或不伴有黑便、腹胀、嗜睡等症状,同时伴有皮肤及巩膜黄疸、肝大、腹水等体征,辅助检查显示肝功能异常,即可初步诊断为 ALI。病史采集有助于发现 ALI 的危险因素,包括新增的药物、草药和营养补充剂,潜在的病原体暴露,旅行史,疫苗接种史等^[28-30]。

3.2 ALI 的评估(见图 1)

针对重症患者,应首先评估患者的呼吸、循环及神经系统。在对患者进行初步评估并急救后,进行全面的身体检查。根据病史与体格检查的情况判断患者是否有可能存在 ALI 的情况,如果可疑,则立即进行血清 ALT、谷草转氨酶(AST)、ALP 和血清总胆红素(TBiL)及 PT 检测,以评估是否存在 ALI 和肝损伤的严重程度,同时应根据 Double Tip 分类尽快明确病因。

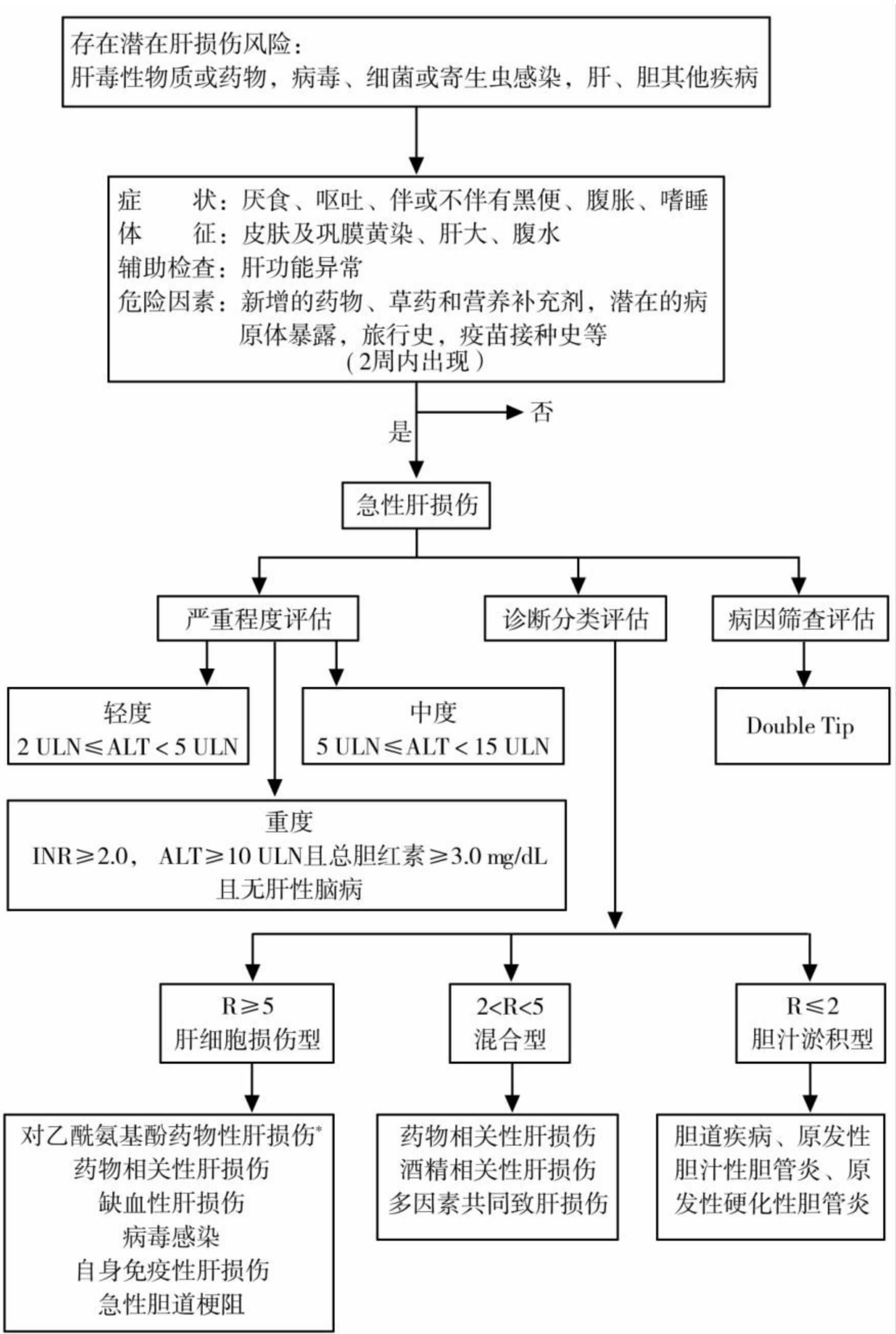
3.2.1 ALI 的严重程度评估

轻度 ALI 通常定义为 2 正常值上限(ULN) ≤ ALT < 5 ULN^[31]。

中度 ALI 通常定义为 5 ULN ≤ ALT < 15 ULN^[31]。

重度 ALI^[32-33] 需符合: INR ≥ 2.0, ALT ≥ 10 ULN 且 TBiL ≥ 3.0 mg/dL 且无肝性脑病。

针对重度 ALI, INR 增高标志着预后不良^[34-35]。有研究^[36]表明,除病因外,胆红素、INR、黄疸持续时间是 ALI 不良预后的有效预测因素,其具体阈值包括:黄疸持续时间 > 3 d、TBiL > 51 μmol/L



注: * 对乙酰氨基酚中毒评估可不考虑胆红素; ULN 为正常值上限; INR 为国际标准化比值; ALT 为谷丙转氨酶; R = (ALT/ULN)/(ALP/ULN); ALP 为碱性磷酸酶

图 1 急性肝损伤一般评估流程

和 INR > 1.7。

ALI 发生出血性事件的风险不高^[36-39],但出血事件一旦发生仍具有较大的威胁性。有研究指出, INR 升高与出血并发症的风险无关^[36],血小板减少与出血并发症的风险更具有相关性^[18-19,36]。现有证据暂未证实血栓弹力图参数异常在评估 ALI 严重程度及出血风险方面的有效性^[37-40]。

确定 ALI 的原因对于指导治疗以及预测疾病转归至关重要。与其他原因相比,对乙酰氨基酚血药浓度 > 60 mg/L、妊娠相关性肝损伤、毒蕈中毒、Wilson 病等导致 ALI 的不良预后风险更高^[36]。

推荐意见 3:根据 ALT 升高程度,可分为轻度、

中度和重度肝损伤。黄疸持续时间、TBiL 水平和 INR 是 ALI 高风险的重要预测指标。(证据等级 B, 推荐强度 A)

3.2.2 ALI 的诊断分类评估

推荐基于肝损伤生物化学异常模式的临床分型和 R 值进行诊断分类评估^[41]。用 ALT/ALP 来判断肝损伤类型,其总体符合率为 76%;而用来判断肝细胞损伤模式,其符合率则为 96%^[42-43]。

$$R = (\text{ALT/ULN}) / (\text{ALP/ULN})$$

$R \geq 5$ 为肝细胞损伤型; $2 < R < 5$ 为混合型; $R \leq 2$ 为胆汁淤积型。

推荐意见 4: 推荐基于肝损伤生物化学异常模式的临床分型和 R 值,将肝损伤分为肝细胞损伤型肝损伤、混合型肝损伤和胆汁淤积型肝损伤。(证据等级 B, 推荐强度 B)

3.2.3 基于肝损伤类型的病因推断评估

疑似肝细胞损伤型或混合型者,需考虑急性病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、缺血性肝病等病因,也需考虑布-加综合征和 Wilson 病等病因。

疑似胆汁淤积型肝损伤者,应考虑胆道疾病、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎等病因。

3.3 ALF

ALF 通常定义为 2 周内出现 II 度及以上肝性脑病,并有乏力伴明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状,短期内血清 TBiL ≥ 10 ULN 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度 (PTA) $\leq 40\%$, 或 INR ≥ 1.5 , 且排除其他原因,伴有肝脏进行性缩小。

4 ALI 的治疗

4.1 基本原则

尽早识别并纠正可逆病因,合理选择药物治疗,适时进行肝脏替代治疗,积极防治并发症。

4.2 ALI 前期

ALI 前期即指存在明确或可疑肝损伤病因,存在 ALT、AST、ALP 和 TBiL 等肝功能指标异常,但尚不满足 ALI 诊断标准。临床上应早期积极干预,以防其向肝损伤或肝衰竭发展。

4.2.1 一般支持及对症治疗

(1) 监测患者病情:①评估患者意识和精神状态,监测生命体征;②完善辅助检查,以评估肝功能并寻求病因;(2) 对症治疗:纠正水、电解质及酸碱紊乱等。

4.2.2 病因治疗

如果病因比较明确,应给予针对病因治疗。若为感染相关,如病毒性肝炎、脓毒症等,应尽早给予抗病毒或抗生素治疗,在选择抗菌药物时需考虑药物的肝毒性;若为药物性,应立即停用可疑肝损伤药物;若为中毒相关,给予洗胃、导泻、补液及特异性解毒剂或血液净化等减少毒物吸收、加快代谢;若为创伤所致,需尽早明确创伤程度,尤其当存在明确的大量或持续性出血时,应及时手术或介入处理;若为自身免疫性所致,需给予糖皮质激素和免疫制剂等治疗。

4.2.3 药物治疗

目前尚无肝损伤前期应用保肝药物对患者预后影响的直接证据,临床上可根据患者病情和疾病进展等情况决定应用与否。

推荐意见 5: 对于存在肝功能异常但尚不满足 ALI 标准的患者,应密切监测,及时去除致病因素,以防其向肝损伤或肝衰竭发展。(证据等级 A, 推荐强度 A)

4.3 ALI 期

ALI 前期病情进展迅速或已经出现肝损伤的患者,在积极监测和病因治疗基础上,需考虑如下治疗措施。

4.3.1 保肝药物

保肝药物属于临床常用的药物之一,具有改善肝功能、增强肝脏解毒功能、促进肝细胞再生、抑制肝脏纤维化等作用^[44-45]。目前此类药物品种很多,根据药理作用大致划分为以下几类:

4.3.1.1 肝细胞膜修复保护剂

代表药物为多烯磷脂酰胆碱注射液,它的主要成份是多烯磷脂酰胆碱,是从大豆中提取磷脂浓缩精制的必需磷脂,多烯磷脂酰胆碱的结构与内源性卵磷脂类似,且富含多种不饱和脂肪酸,通过高密度脂蛋白转运到肝脏,被细胞膜和细胞器膜吸收利用,可增加膜的流动性和稳定性,同时还可修复受损的肝细胞膜/细胞器膜,增强膜代谢相关功能,促进肝细胞膜再生,减少肝脏氧化应激和脂质过氧化,抑制肝纤维化进程,改善血液和肝脏脂质代谢,减少肝细胞凋亡^[44-47]。针对不同病因引起肝功能异常患者的两项大样本真实世界研究^[48-49]显示,多烯磷脂酰胆碱注射液单用优于谷胱甘肽,联合异甘草酸镁优于单用异甘草酸镁,足剂量使用优于小剂量使用。证据表明,多烯磷脂酰胆碱注射液能明显改善脓毒症、药物、中毒、肝脏相关手术等肝损伤患者的临床

症状及促进肝功能恢复^[50-51]。

4.3.1.2 抗炎类药物

抗炎保肝药主要是甘草酸制剂。甘草酸能够抑制炎症通路上游调控因子高迁移率族蛋白 1, 通过多种代谢通路抑制相关炎性因子及环氧化酶的表达, 同时阻断下游炎症通路, 从而减轻肝脏炎症和纤维化程度。市场上主要有甘草酸单铵、甘草酸二铵、复方甘草酸苷和异甘草酸镁。临床研究证据提示, 甘草酸制剂可改善多种肝病的肝脏生化指标, 减轻肝脏病理损害。证据多依赖于回顾性研究, 仍有待多中心、大样本的随机对照试验进一步验证^[52]。

4.3.1.3 解毒保肝药物

主要包括谷胱甘肽(GSH)、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、硫普罗宁等。GSH 可改善肝脏的合成, 具有抗氧化、催化解毒、清除自由基、促进胆酸代谢、调节免疫等功能^[44,53-54]。几项临床研究探索了 GSH 治疗酒精性肝病(ALD)和非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的效果, 显示出具有潜在的疗效^[55]。补充 GSH 或 GSH 前体已被证明对许多肝病有益^[55-56]。NAC 是 GSH 的前体, 能刺激 GSH 合成, 增加 GSH 活性并促进解毒, 清除自由基; 可扩张血管, 改善微循环^[44-45,54]; 也可保护 GSH 缺失时的肝损伤, 对缺血-再灌注损伤具有保护作用。多项荟萃分析^[53,57]显示, NAC 可改善对乙酰氨基酚的肝毒性, 降低病死率, 对非对乙酰氨基酚相关 ALF 也有获益。一项荟萃分析^[58]显示, NAC 有助于保护肝移植诱导的缺血-再灌注损伤, 应用于受者临床获益更显著。一项荟萃分析^[59]显示, 对于鹅膏毒素中毒, NAC 联合治疗也有获益, 安全性好。

4.3.1.4 抗氧化类药物

代表药物为水飞蓟制剂和双环醇。水飞蓟制剂的保肝作用机制主要包括抗氧化、抗炎、抗纤维化及降脂作用。多项临床研究^[60-61]证实水飞蓟制剂在 NAFLD、ALD、DILI、鹅膏毒素中毒所致肝损伤及慢性病毒性肝炎患者中的保肝效果, 安全性可控。双环醇通过抑制肝损伤诱导的多种炎性调控因子的表达和活性以及减少抗氧化物质的消耗来减轻炎症反应和氧化应激性损伤。多项临床研究评估了双环醇在多种肝病患者中的疗效与安全性, 显示双环醇有助于改善患者肝脏生化指标, 缓解肝纤维化的形成和进展, 安全性良好。其疗效证据主要来自小样本研究, 仍有待多中心、大样本的随机对照研究进一步验证^[62]。

4.3.1.5 利胆类药物

主要有增加胆汁分泌类药物熊去氧胆酸(UDCA)、S-腺苷蛋氨酸(SAMe), 以及减少胆汁酸肠肝循环, 促进胆汁清除从而降低血清胆汁酸水平的药物考来烯胺^[63]。UDCA 可用于治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、妊娠肝内胆汁淤积(ICP)、囊性纤维化、肝移植后淤胆、药物性胆汁淤积、家族性肝内胆汁淤积症(FIC)和 Alagille 综合征等^[63]。SAMe 也可用于肝细胞性胆汁淤积、ICP 和药物性胆汁淤积^[63]。多项研究^[64-67]证实, SAMe 对药物性胆汁淤积治疗有效。考来烯胺通过干扰氟米特及其代谢产物的肠肝循环而加速其消除, 可用于氟米特相关 DILI^[56,68-69]。

4.3.1.6 基础代谢类药物

通过影响肝细胞的能量代谢来发挥肝细胞保护作用, 主要有辅酶 A、辅酶 Q10、水溶性维生素(如维生素 C、复合维生素 B)、肌苷、门冬氨酸鸟氨酸、前列地尔等^[70]。

4.3.2 微生态治疗

肝损伤常导致肠道微生态失衡。新近一项 meta 分析^[71]提示, 益生菌和益生元能够减低肠道菌群移位, 抑制炎症因子表达并改善肝功能。但纳入的研究均为临床前研究, 其临床效用仍待进一步论证。

4.3.3 输血

目前尚无成分输血或全血输注对肝损伤预后影响的可靠临床研究证据。

推荐意见 6: 保肝药物是 ALI 治疗的重要组成部分, 临床上应根据肝损伤类型和病因个体化选择。(证据等级 A, 推荐强度 A)

推荐意见 7: 推荐 NAC 用于成人药物性肝损伤、肝移植后肝缺血再灌注损伤以及鹅膏毒素引起肝损伤的治疗。(证据等级 B, 推荐强度 B)

4.4 ALF 期

目前对 ALF 的治疗缺乏特效药物及手段, 以对症治疗为主, 积极防治并发症。根据病因选择性应用抗炎护肝药物、肝细胞膜保护剂、解毒保肝药物及利胆药物。

肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中的意见尚不统一^[72-75]。一项系统性综述^[73]认为, 对于非病毒感染性肝衰竭, 如自身免疫性肝炎和免疫检查点抑制剂(ICIs)等所致, 可考虑肾上腺皮质激素治疗, 治疗中需密切监测, 及时评估疗效及并发症。一项单中心回顾性研究^[72]纳入 203 例 DILI 患者, 其中 53 例

接受糖皮质激素治疗,结果发现,糖皮质激素能够改善肝功能,并提高患者生存率,特别是对 TBiL 峰值 $> 243 \mu\text{mol/L}$ 的严重肝损伤最有效。三项系统性综述^[72,74-75]总结了糖皮质激素对 ALI 的疗效研究结果,认为对于重症 DILI,尤其有 ALF 倾向者,可谨慎使用糖皮质激素。肝衰竭的人工肝和肝移植治疗策略以及并发症防治可参考相关指南进行^[76-78]。

推荐意见 8: 中/重度药物性肝损伤、自身免疫性肝炎和免疫检查点抑制剂所致的肝损伤和肝衰竭,可谨慎使用糖皮质激素。(证据等级 B,推荐强度 B)

声明:本专家共识是基于当前的临床证据、循证医学证据及专家意见,仅为急诊临床诊疗成人急性肝损伤提供指导,不作为任何医疗纠纷及诉讼的法律依据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

执笔人(按姓氏汉语拼音为序):刘双庆(解放军总医院第四医学中心),杨建中(新疆医科大学第一附属医院),杨婷(昆明医科大学第一附属医院),赵光举(温州医科大学附属第一医院),赵宏宇(中国医科大学附属盛京医院)

制订专家组成员(按姓氏汉语拼音为序):

曹钰(四川大学华西医院),柴艳芬(天津医科大学总医院),陈锋(福建省立医院),陈凤英(内蒙古医科大学附属医院),陈旭峰(江苏省人民医院),党星波(陕西省人民医院),邓颖(哈尔滨医科大学附属第二医院),窦清理(深圳市宝安区人民医院),高洪(曲靖市第一人民医院),韩小彤(湖南省人民医院),何建(海军军医大学第三附属医院),管向东(山东大学齐鲁医院),蒋龙元(中山大学孙逸仙纪念医院),金红旭(北部战区总医院),李湘民(中南大学湘雅医院),林志鸿(福建医科大学附属第一医院),蔺际龔(厦门大学附属第一医院),刘明华(陆军军医大学第一附属医院),刘双庆(解放军总医院第四医学中心),刘文操(山西省人民医院),逯林欣(山西白求恩医院),卢中秋(温州医科大学附属第一医院),吕传柱(四川省人民医院),马俊麒(新疆大学附属中医医院),毛恩强(上海交通大学医学院附属瑞金医院),聂时南(解放军东部战区总医院),裴俏(中国急救医学杂志),彭娜(南部战区总医院),彭鹏(新疆医科大学第一附属医院),钱传云(昆明医科大学第一附属医院),秦历杰(河南省人民医院),商德亚(山东第一医科大学附属省立医院),孙明(南京市鼓楼医院宿迁人民医院),唐柚青(广东省第二人民医院),田英平(河北医科大学第二医院),田铸(重庆大学附属沙坪坝医院),王芳(解放军总医院医疗保障中心),王培戈(青岛大学附属医院),王旭东(北京大学附属航天中心医院),王威(广西医科大学附属第一医院),王振杰(蚌埠医学院第一附属医院),吴海鹰(昆明医科大学第一附属医院),吴利东(南昌大学第二附属医院),邢吉红(吉林大学第一医

院),徐峰(苏州大学附属第一医院),徐军(北京协和医院),闫乐媛(解放军总医院第四医学中心),燕宪亮(徐州医科大学附属医院),杨建中(新疆医科大学第一附属医院),杨梅(曲靖市第一人民医院),杨婷(昆明医科大学第一附属医院),尹文(空军军医大学第一附属医院),于学忠(北京协和医院),赵刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院),赵光举(温州医科大学附属第一医院),赵宏宇(中国医科大学附属盛京医院),赵卫峰(苏州大学附属第一医院),赵晓东(解放军总医院第四医学中心),赵剡(武汉大学中南医院),郑粉双(云南大学附属医院),朱海燕(解放军总医院第一医学中心),朱华栋(北京协和医院),朱加应(贵州省人民医院)

参考文献

- [1] Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, et al. The GRADE evidence to decision (EtD) framework for health system and public health decisions[J]. Health Res Policy Syst, 2018, 16(1): 45.
- [2] Crismale JF, Friedman SL. Acute liver injury and decompensated cirrhosis[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4): 647-662.
- [3] Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. Eur J Intern Med, 2022, 97: 26-31.
- [4] Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999-2014.
- [5] Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878-898.
- [6] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 急性中毒的诊断与治疗专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(11): 961-974.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2022)[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(11): 1435-1444.
- [9] Li W, Xiao H, Wu H, et al. Organophosphate pesticide exposure and biomarkers of liver injury/liver function[J]. Liver Int, 2022, 42(12): 2713-2723.
- [10] Puri P, Lee WM, Fontana RJ, et al. Alcohol consumption is associated with the severity and outcome of acute liver injury/failure[J]. Liver Int, 2020, 40(2): 360-367.
- [11] Mohi-Ud-Din R, Mir RH, Sawhney G, et al. Possible pathways of hepatotoxicity caused by chemical agents[J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(11): 867-879.
- [12] Bernuau JR, Francoz C, Durand F. Amatoxin poisoning: immediate transfer to intensive care or liver unit of patients at early risk of severe acute liver injury[J]. Liver Int, 2019, 39(6): 1016-1018.
- [13] Pałgan K, Kuzmiński A, Janik A, et al. Snake (vipera berus)

- bite; the cause of severe anaphylactic shock and hepatocellular injury[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2015, 28(1): 119–121.
- [14] Chen ZH, Zhang P, Zhang ZG. Investigation and analysis of 102 mushroom poisoning cases in southern China from 1994 to 2012[J]. *Fungal Diversity*, 2014, 64(1): 123–131.
- [15] 黄文凯, 闫学强. 儿童肝外伤的分级和诊治进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(19): 1517–1520.
- [16] Sinha Y, Khajanchi MU, Prajapati RP, et al. Management of liver trauma in urban university hospitals in India: an observational multicentre cohort study[J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15(1): 58.
- [17] Fodor M, Primavesi F, Morell – Hofert D, et al. Non – operative management of blunt hepatic and splenic injury: a time – trend and outcome analysis over a period of 17 years[J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 29.
- [18] Khim G, Em S, Mo S, et al. Liver abscess: diagnostic and management issues found in the low resource setting[J]. *Br Med Bull*, 2019, 132(1): 45–52.
- [19] 张锦鑫, 沈括, 李俊杰, 等. 脓毒症相关性急性肝损伤的流行病学特点及致病因素分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(2): 203–209.
- [20] Sun J, Zhang J, Wang X, et al. Gut – liver crosstalk in sepsis – induced liver injury[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 614.
- [21] Pretzsch E, Nieß H, Khaled NB, et al. Molecular mechanisms of ischaemia – reperfusion injury and regeneration in the liver – shock and surgery – associated changes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12942.
- [22] Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(4): 565–575.
- [23] Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(6): 838–846.
- [24] de Vasconcelos Gaspar A, Ascensão TC, Santos Silva I. Acute fatty liver of pregnancy: rare, but potentially fatal[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e921122.
- [25] Adorno M, Maher – Griffiths C, Grush Abadie HR. HELLP syndrome[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2022, 34(3): 277–288.
- [26] Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25): 2449–2459.
- [27] Wang F, Zhang Y, Li J, et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke – induced liver injury[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 391.
- [28] Little L, Rule J, Peng L, et al. Herpes simplex virus – associated acute liver failure often goes unrecognized[J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 917–919.
- [29] Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4): 1167–1174.
- [30] Fix OK, Liou I, Karvellas CJ, et al. Development and pilot of a checklist for management of acute liver failure in the intensive care unit[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155500.
- [31] Kim W, Flamm SL, Di Bisceglie AM, et al. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease[J]. *Hepatology*, 2008, 47(4): 1363–1370.
- [32] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: drug – induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1222–1261.
- [33] O’Grady J. Attempting to predict the unpredictable in acute liver injury[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(1): 5–6.
- [34] Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure[J]. *Prog Liver Dis*, 1970, 3: 282–298.
- [35] Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al. Bleeding complications in acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1931–1942.
- [36] Kochd G, Speiser JL, Durkalski V, et al. The natural history of severe acute liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(9): 1389–1396.
- [37] Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 29–136.
- [38] Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 780–786.
- [39] Habib M, Roberts LN, Patel RK, et al. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation[J]. *Liver Int*, 2014, 34(5): 672–678.
- [40] Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences[J]. *Blood*, 2010, 116(6): 878–885.
- [41] Efe C, Kulkarni AV, Beretta – Piccoli BT, et al. Liver injury after SARS – CoV – 2 vaccination: features of immune – mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome[J]. *Hepatology*, 2022, 76(6): 1576–1586.
- [42] Medina – Caliz I, Robles – Diaz M, Garcia – Muñoz B, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug – induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 532–542.
- [43] Robles – Diaz M, Garcia – Cortes M, Medina – Caliz I, et al. The value of serum aspartate aminotransferase and gamma – glutamyl transpeptidase as biomarkers in hepatotoxicity[J]. *Liver Int*, 2015, 35(11): 2474–2482.
- [44] 李兰娟, 王宇明. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(2): 10.
- [45] 赵光斌, 邓晓雪, 肖丹. 慢性乙型肝炎的抗炎保肝治疗[J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(3): 341–344.
- [46] 于乐成. 肝细胞损伤和修复研究进展[J]. *肝脏*, 2015, 20(11): 3.
- [47] 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用专家委员会. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2017, 11(4): 313–319.
- [48] Xu J, Fan Y, Yu Y, et al. A multicenter real – world study evalua-

- ting the hepatoprotective effect of polyene phosphatidylcholine against chronic hepatitis B[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 842098.
- [49] Fan JG, Li Y, Yu Z, et al. Effectiveness and economic evaluation of polyene phosphatidyl choline in patients with liver diseases based on real-world research[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 806787.
- [50] 张丽娜, 王秋阳, 宋岩. 多烯磷脂酰胆碱治疗脓毒血症患者对肝脏的保护作用[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(4): 360.
- [51] Lei X, Zhang J, Xu Q, et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the rousset uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(8): 3000605211039810.
- [52] 曹武奎, 陈天艳, 陈永平, 等. 甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(1): 1-9.
- [53] Sanabria-Cabrera J, Tabbai S, Niu H, et al. N-acetylcysteine for the management of non-acetaminophen drug-induced liver injury in adults: a systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 876868.
- [54] Vairetti M, Di Pasqua LG, Cagna M, et al. Changes in glutathione content in liver diseases: an update[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3): 364.
- [55] Santacroce G, Gentile A, Soriano S, et al. Glutathione: pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1124275.
- [56] Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: asia pacific association of study of liver consensus guidelines[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 258-282.
- [57] Licata A, Minissale MG, Stankeviciute S, et al. N-acetylcysteine for preventing acetaminophen-induced liver injury: a comprehensive review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828565.
- [58] Jia D, Guo S, Jia Z, et al. N-acetylcysteine in the donor, recipient, or both donor and recipient in liver transplantation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Transplantation*, 2023, 107(9): 1976-1990.
- [59] Liu J, Chen Y, Gao Y, et al. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020, 58(11): 1015-1022.
- [60] 水飞蓟制剂肝病临床应用专家委员会. 水飞蓟制剂肝病临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(5): 517-521.
- [61] Gillesen A, Angelico F, Chen J, et al. Silymarin for treating toxic liver disease: international consensus recommendations[J]. *Gastro Hep Advances*, 2022, 1(5): 882-893.
- [62] 双环醇临床应用专家委员会. 双环醇临床应用专家共识——2020 版[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020, 14(3): 177-185.
- [63] 中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(1): 8.
- [64] 赵攀, 段光锋, 杜丽, 等. 腺苷蛋氨酸治疗药物性肝损伤效果的系统评价[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(4): 341-344.
- [65] Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury[J]. *Hepatology*, 2007, 45(5): 1306-1312.
- [66] Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 130: 70-77.
- [67] Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(3): 345-349.
- [68] Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(4): 517-536.
- [69] Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2023, 77(3): 1036-1065.
- [70] 陈丹, 法艳梅, 吴琼莲, 等. 常用保肝药物在临床应用中的研究[J]. *医学信息*, 2020, 33(17): 4.
- [71] Xu S, Zhao M, Wang Q, et al. Effectiveness of probiotics and prebiotics against acute liver injury: a meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 739337.
- [72] Hu PF, Wang PQ, Chen H, et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(9): 618-627.
- [73] Shah P, Sundaram V, Björnsson E. Biologic and checkpoint inhibitor-induced liver injury: a systematic literature review[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(2): 172-184.
- [74] Björnsson ES, Vucic V, Stirnimann G, et al. Role of corticosteroids in drug-induced liver injury. A systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 820724.
- [75] Niu H, Ma J, Medina-Caliz I, et al. Potential benefit and lack of serious risk from corticosteroids in drug-induced liver injury: an international, multicentre, propensity score-matched analysis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(8): 886-896.
- [76] Maiwall R, Bajpai M, Singh A, et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): e831-e854.
- [77] Flamm SL, Yang YX, Singh S, et al. AGA institute clinical guidelines committee American gastroenterological association institute guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3): 644-647.
- [78] He YT, Qi YN, Zhang BQ, et al. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: a systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(27): 3634-3648.

[收稿日期:2023-11-16][本文编辑:裴俏]