· 指南解读 ·

李君 浙江大学“求是特聘”教授,博士生导师,中组部国家“万人计划”科技创新领军人才,科技部重点领域创新团队负责人。现任浙江大学传染病重症诊治全国重点实验室副主任,中国生物材料学会血液净化材料分会副主委,中华医学会肝病学会分会委员,欧洲肝病学会会员,美国肝病学会会员,中国机械工程学会生物制造工程分会常委。是浙江省首批“万人计划”科技创新领军人才,“浙江省 151 人才工程”第一层次人才,浙江省“杰出青年基金”获得者,浙江省卫生高层次创新人才。

长期从事肝衰竭诊治新技术研究,创建了适合中国乙肝人群的肝衰竭诊断的中国标准(COSSH-ACLF)和早诊预警体系,并被收录至欧洲、美国、亚太和中国等国内外肝衰竭临床指南。共主持国家自然科学基金、国家重点研发计划、863 和国家科技重大专项子课题等国家级课题 16 项,发表 *J Hepatol*、*Gut*、*Hepatology* 等 SCI 论文 80 余篇;

获国家科技进步一等奖 2 项,浙江省科技进步一等奖 3 项。

《肝衰竭诊治指南(2024 年版)》更新热点解读

李君 罗金晋

浙江大学医学院附属第一医院 传染病重症诊治全国重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心 国家传染病医学中心 感染性疾病诊治协同创新中心,杭州 310003

通信作者:李君,Email: lijun2009@zju.edu.cn

【摘要】 肝衰竭是临床常见的严重肝病症候群,病死率极高。我国近期发布了《肝衰竭诊治指南(2024 年版)》。新版指南在 2018 年版的基础上,全面汇总了国内外最新研究成果,旨在进一步规范和指导临床实践。本文对新版指南中慢加急性肝衰竭(ACLF)的定义与诊断标准、ACLF 的预警和预后评估及肝衰竭的治疗等主要更新内容进行解读。

【关键词】 慢加急性肝衰竭; 指南; 解读; 诊断标准

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2024. 05. 004

Interpretation of key updates in the *Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version)*

Li Jun, Luo Jinjin

State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, National Medical Center for 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 Jun, Email: lijun2009@zju.edu.cn

【Abstract】 Liver failure is a common clinical syndrome of severe liver disease with rapid progression and high mortality. The *Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version)* was released recently, which was developed on base of the 2018 edition and the latest research progress, offering standardized protocols and evidence-based recommendations for the management of liver failure. This article interprets the key upgrades of the guideline, including the definition and diagnostic criteria, early warning and prognosis assessment of acute-on-chronic liver failure (ACLF), and the treatment of liver failure.

【Key words】 Acute-on-chronic liver failure; Guideline; Interpretation; Diagnostic criteria

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2024. 05. 004

引用格式:李君,罗金晋.《肝衰竭诊治指南(2024 年版)》更新热点解读[J].中华临床感染病杂志,2024,17(5):367-370,388. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-2397. 2024. 05. 004.

肝衰竭是由多种因素引起的严重肝脏损害,导致肝脏合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病及腹水等为主要表现的一组临床症候群。肝衰竭患者的诊治一直是临床实践中的重点和难点,备受相关领域专家的重视。我国于 2006 年发布了首版《肝衰竭诊疗指南》^[1],并于 2012、2018 年进行了更新^[2-3]。近年来,国内外相继更新有关肝衰竭的诊治指南或共识。由于东西方人群在慢加急性肝衰竭(ACLF)的病因、诱因及发病机制等方面存在差异,国际上尚未形成统一的 ACLF 定义和诊断标准^[4]。2017 年,中国重型乙型肝炎研究小组(COSSH)基于乙型肝炎人群的 13 家中心 1 322 例的前瞻性大样本研究,提出了 ACLF 诊断的 COSSH 中国标准^[5]。目前 COSSH 标准被公认为 4 大国际标准之一,并被收录至欧洲肝病学会(EASL)、美国肝病学会(AASLD)及亚太肝病学会(APASL)等制订的肝衰竭临床指南与共识中^[6-8]。近期,我国发布了《肝衰竭诊疗指南(2024 年版)》,这也是我国肝衰竭领域基于高级别循证医学证据制订的新指南^[9]。新版指南更新最大的亮点是将 COSSH 标准作为我国 ACLF 临床诊治管理的核心,系统采用 COSSH 定义作为诊断标准,COSSH 评分作为早期诊断、预警及预后的关键模型,为 ACLF 的临床早期诊治提供科学依据与精准指导。新版指南汇总国内外最新研究成果,囊括代谢相关性脂肪性肝病、肿瘤靶向免疫治疗等导致肝衰竭的新病因及其免疫代谢失衡和系统性炎症反应的新机制;也涵盖了蛋白、代谢等多组学发现的新型预警预后标志物,以及诸多新治疗手段,包括新型人工肝和干细胞治疗等。本文对主要更新热点进行解读。

1 ACLF 的定义与诊断标准

新版指南根据 COSSH 标准将 ACLF 定义为:在慢性肝病基础上(有无肝硬化均可),由于各种诱因导致短期内出现急性肝功能恶化,并伴随肝脏和/或肝外器官衰竭及高短期病死率(28 d 病死率>15%)的复杂临床综合征。新定义明确了肝硬化病史不再是 ACLF 诊断的必要条件,尤其在慢性乙型肝炎(CHB)患者中,部分患者因乙型肝炎病毒(HBV)基因突变、抗病毒药物耐药及不规则停药等均可突然暴发肝功能衰竭,甚至伴随其他肝外重要生命器官功能衰竭,并明确指出 28 d 短期病死率>15%。

新版指南根据人体 6 个关键器官(肝、肾、脑、凝血、呼吸和循环)的功能衰竭情况将 ACLF 分为 1、2、3 三个等级^[5]。

ACLF 1 级(早期):肝衰竭(具体指标为总胆红素 ≥ 12 mg/dL)合并 $1.5 \leq$ 国际标准化比值(INR) < 2.5 ,或合并肾功能障碍(肌酐 $1.5 \sim 1.9$ mg/dL),或合并 I ~ II 级肝性脑病(West-Haven 标准)。

ACLF 2 级(中期):出现 2 个器官衰竭。

ACLF 3 级(晚期):出现 3 个或 3 个以上器官衰竭。

新诊断标准通过将器官衰竭的数量作为划分依据,细化了对肝、肾、脑、凝血、呼吸和循环等 6 个器官衰竭的客观量化评估,强调了病情的动态变化和肝外器官衰竭的重要性。新版指南去除了原指南中的部分主观判断指标(如食欲不振和黄疸加深等),显著增强了临床实操性,提高了全国范围内的普适性及不同等级医院、不同专科之间的诊断标准化和客观化。新版指南仍强调肝衰竭前期的概念,因而保留了原指南 ACLF 早、中、晚的分期诊断,并与新标准 ACLF 1、2、3 级进行了有机结合,体现了我国长期贯彻的早期预警、早诊早治的防治理念。

当然,新版指南仍存在一些不足和争议,如 ACLF 早、中、晚的分期诊断与 1、2、3 级结合后的复杂性。虽然这两者都能体现疾病严重程度,但早、中、晚分期诊断更强调疾病不可逆发展的方向,与 ACLF 治疗后的可逆性定义存在冲突;而 1、2、3 分级诊断则更加关注疾病的严重程度,依赖可靠的客观指标,为可逆性治疗与评估提供客观依据,有助于实施精准救治。此外,新版指南保留了慢性肝衰竭的诊断,其诊断标准与肝硬化失代偿期的诊断标准存在交叉重叠,难以进行鉴别诊断,两者都可能表现出相似的临床症状,如黄疸、腹水、凝血功能障碍和肝性脑病等;肝硬化失代偿期患者可通过治疗逆转为再代偿状态,这与慢性肝衰竭的不可逆性相冲突。因此,新版指南仍处于过渡阶段,今后需要强有力的循证医学证据来进一步完善。

2 ACLF 的预警预后评估

早期预警和预测 ACLF 患者的预后对于选择高效的诊疗方案和降低病死率至关重要。研究表明,终末期肝病模型(MELD)及其结合血清钠水平的变体(MELD-Na)在预测 ACLF 患者短期结局时的敏感度和特异度均不高。新版指南基于各地区不同人群的研究成果,总结了常用的 ACLF 预后评

分系统及其适用范围,包括 CLIF-C ACLF 评分^[10]、COSSH-ACLF 评分^[5]、COSSH-ACLF II s 评分^[11]和 APASL-AARC 评分^[12]等。基于 COSSH 多中心、前瞻性、开放性大队列临床研究结果创建的 COSSH-ACLF II s 仅需 6 个临床实测值即可快速进行 ACLF 患者 28 d 和 90 d 短期病死率的危险分层,为高效的临床诊疗方案选择和医疗资源的合理分配提供了充分的循证医学依据,克服了欧美、亚太等国际标准与评分系统缺乏危险分层能力的局限性^[11]。最新研究表明,COSSH-ACLF II s 评分在预测肝移植预后及生存获益方面展示出较高的优势,如评分为 7~10 分的 ACLF 患者可从肝移植中获得更高的 1 年净生存获益,而评分 <7 分或 >10 分的患者 1 年生存获益率显著降低,其被认为在 ACLF 患者的肝移植选择及供肝分配方面可取代国际常用的 MELD 和 MELD-Na 评分模型^[13-16]。

同时,越来越多的研究者认识到,早期预测患者发生 ACLF 的风险并实施精准救治,将有效改善患者预后,比如,欧洲的 PREDICT 研究揭示了肝硬化急性失代偿患者具有 3 种转归^[17]。基于 COSSH 大队列开发的来自 4 个临床指标的早诊预警评分模型(COSSH-onset-ACLFs),能够准确预测 7、14 和 28 d 内 HBV-ACLF 的发生,且优于其他 5 个评分系统,可实现对发生 ACLF 高危患者的早期精准识别,推动早诊早治的实现^[18]。

除开发基于传统临床指标的模型之外,近年来国内外学者发现了一系列有助于提高肝衰竭临床预警预后模型准确度的标志物,但仍有待进一步的验证和临床转化^[19-27]。通过融合新的测序技术、细胞生物及人工智能等技术,致力于发现和筛选肝衰竭的精准宿主标志物,实现对高危人群的早期识别和监测,仍是未来肝衰竭研究的重要突破方向。

3 肝衰竭的治疗

目前肝衰竭的治疗包括三个方面:内科综合治疗、人工肝治疗和肝移植治疗^[7, 28]。内科综合治疗是治疗肝衰竭的基础。新版指南建议对肝衰竭患者进行全面的营养评估,制订个性化的营养支持方案。优先推荐经口进食,如有必要,可选择肠内或肠外营养。粪便菌群移植是一项快速重建健康肠道微生物生态、恢复肠道功能的新技术,有助于减少感染风险、改善肝功能,特别适用于肝性脑病的治疗。粒细胞集落刺激因子在 ACLF 治疗中显示出潜在的疗效。

对于 HBV 感染者,指南从 2018 版的 HBV DNA 阳性标准更新为只要 HBsAg 阳性,无论 HBV DNA 检测结果如何,均建议立即使用核苷(酸)类药物进行抗病毒治疗^[29]。随着免疫治疗的发展,免疫检查点抑制剂(ICIs)引起的肝损伤甚至肝衰竭成为重要的不良事件,因此在肿瘤患者接受 ICIs 治疗前应进行评估,并在治疗过程中密切监测肝功能^[30]。

此外,新版指南在肝衰竭并发症的防治方面进行了更细致的调整,建议根据患者的具体病情制订更合理的防治策略。人工肝作为治疗肝衰竭的一种有效方法,适用于 COSSH 分级 1~2 级的 ACLF 患者,但对于 COSSH 分级 3 级患者须谨慎权衡利弊。

肝移植仍是目前治疗终末期肝衰竭的最有效手段。新版指南删除了 4 个及以上器官功能衰竭、肺动脉高压[平均肺动脉压力>50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]、严重呼吸功能衰竭(需要最大通气支持或体外膜肺氧合支持)、持续重症胰腺炎或坏死性胰腺炎,以及由营养不良和肌肉萎缩导致的严重虚弱状态等禁忌证,并新增了肝外弥漫多发未控制的恶性肿瘤和未控制的严重精神疾病作为禁忌证。考虑到严重的供肝短缺、经济成本、社会成本,以及不同患者的疾病严重程度和预后差异,如何精准识别并减少无效移植的风险,提升供肝的利用效率,仍是未来需要深入研究的领域。

4 总结与展望

综上所述,2024 年版新指南增加了大量基于中国人群的最新高等级循证证据的研究成果,极大提高了指南的全国普适性与权威性,同时接轨国际最新指南,彰显了开放融合与传承创新的中国特色全球视野。相信新版指南的实施,必将极大提升我国肝衰竭的临床管理和诊疗水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李君:文章审阅和修改;罗金晋:查阅文献、论文撰写

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9):643-646. Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure [J]. Chin J Hepatol, 2006, 14(9):643-646. (in Chinese)
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南

- (2012 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2012.06.001. Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2012, 5(6):321-327. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2012.06.001. (in Chinese)
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6): 401-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.001. Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11(6):401-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.001. (in Chinese)
- [4] 李佳琪, 李君. 慢加急性肝衰竭: 定义、诊断与发病机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 121-126. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211027-00522. Li JQ, Li J. Acute-on-chronic liver failure: Definition, diagnosis, and pathogenesis [J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(2): 121-126. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211027-00522. (in Chinese)
- [5] Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. Gut, 2018, 67(12): 2181-2191. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
- [6] Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines [J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(2): 225-252. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001595.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on acute-on-chronic liver failure [J]. J Hepatol, 2023, 79(2):461-491. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
- [8] Karvellas CJ, Bajaj JS, Kamath PS, et al. AASLD Practice guidance on acute-on-chronic liver failure and the management of critically ill patients with cirrhosis [J]. Hepatology, 2024, 79(6):1463-1502. DOI: 10.1097/hep.0000000000000671.
- [9] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2024 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(5): 321-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.05.001. Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2024, 17(5):321-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.05.001. (in Chinese)
- [10] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. J Hepatol, 2014, 61(5):1038-1047. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
- [11] Li J, Liang X, You S, et al. Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. J Hepatol, 2021, 75(5): 1104-1115. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.026.
- [12] Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): Comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models [J]. Hepatol Int, 2017, 11(5):461-471. DOI: 10.1007/s12072-017-9816-z.
- [13] Li P, Liang X, Luo J, et al. Predicting the survival benefit of liver transplantation in HBV-related acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study [J]. Lancet Reg Health Wes Pac, 2023, 32:100638. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100638.
- [14] Ling S, Jiang G, Que Q, et al. Liver transplantation in patients with liver failure: Twenty years of experience from China [J]. Liver Int, 2022, 42(9): 2110-2116. DOI: 10.1111/liv.15288.
- [15] 金平波, 王卫利, 章云涛, 等. 终末期良性肝病肝移植受者预后评分系统的研究进展 [J]. 中华外科杂志, 2022, 60(4):396-400. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20211216-00607. Jin PB, Wang WL, Zhang YT, et al. Review of risk evaluation scores for benign end stage liver diseases recipients [J]. Chin J Surg, 2022, 60(4): 396-400. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20211216-00607. (in Chinese)
- [16] 李朋, 李君. 慢加急性肝衰竭肝移植的获益评估及供肝分配新策略 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(6): 569-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230502-00202. Li P, Li J. Assessment of liver transplant benefit and a novel strategy for liver donor allocation in acute-on-chronic liver failure [J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(6): 569-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230502-00202. (in Chinese)
- [17] Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology [J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 842-854. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013.
- [18] Luo J, Liang X, Xin J, et al. Predicting the onset of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(3): 681-693. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.03.016.
- [19] Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF [J]. Gut, 2022, 71(1):163-175. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323395.
- [20] Zhang Y, Tan W, Wang X, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes [J]. J Hepatol, 2023, 79(5): 1159-1171. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.011.
- [21] He L, Cai Q, Liang X, et al. ETS2 alleviates acute-on-chronic liver failure by suppressing excessive inflammation [J]. J Med Virol, 2023, 95(4): e28710. DOI: 10.1002/jmv.28710.
- [22] Hassan HM, Cai Q, Liang X, et al. Transcriptomics reveals immune-metabolism disorder in acute-on-chronic liver failure in rats [J]. Life Sci Alliance, 2022, 5(3): e202101189. DOI: 10.26508/lsa.202101189.
- [23] Liang X, Li P, Jiang J, et al. Transcriptomics unveils immune metabolic disruption and a novel biomarker of mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. JHEP Rep, 2023, 5(9):100848. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100848.
- [24] Weiss E, de la Pena-Ramirez C, Aguilar F, et al. Sympathetic nervous activation, mitochondrial dysfunction and outcome in acutely decompensated cirrhosis: The metabolomic prognostic models (CLIF-C MET) [J]. Gut, 2023, 72(8):1581-1591. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328708.

(下转第 388 页)

9455. 2014. 13. 014.
- Wang P, Wei HL, Zhan QL, et al. Characteristics and outcomes of brainstem meningoencephalitis caused by *Listeria monocytogenes* [J]. Lab Med Clin, 2014, 11(13): 1776-1777, 1780. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.13.014. (in Chinese)
- [22] Zhao YY, Xu CL, Tuo HZ, et al. Rhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes* infection with GQ1b antibody positivity and multiple intracranial hemorrhage: A case report and literature review [J]. J Int Med Res, 2021, 49(4): 300060521998568. DOI: 10.1177/0300060521998568.
- [23] Papandreou A, Hedrera-Fernandez A, Kaliakatsos M, et al. An unusual presentation of paediatric listeria meningitis with selective spinal grey matter involvement and acute demyelinating polyneuropathy [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(1): 196-199. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.08.004.
- [24] Vicente MF, Pérez-Dáz JC, Baquero F, et al. Penicillin-binding protein 3 of *Listeria monocytogenes* as the primary lethal target for beta-lactams [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1990, 34(4): 539-542. DOI: 10.1128/aac.34.4.539.
- [25] Zhang Y, Cui P, Zhang HC, et al. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infection [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 199. DOI: 10.1186/s12967-020-02360-6.
- [26] Mano T, Saito M, Yoshizawa T. Axonal invasion of *Listeria monocytogenes*: Implications for early diagnosis with magnetic resonance imaging [J]. J Neurol Sci, 2017, 373: 7-8. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.010.
- [27] Kasanmoentalib ES, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Hydrocephalus in adults with community-acquired bacterial meningitis [J]. Neurology, 2010, 75(10): 918-923. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f11e10.
- [28] Thønnings S, Knudsen JD, Schönheyder HC, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(8): 725-730. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.
- [29] van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, et al. Community-acquired bacterial meningitis [J]. Lancet, 2021, 398(10306): 1171-1183. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00883-7.
- [30] Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: A prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(3): 339-347. DOI: 10.1016/s1473-3099(15)00430-2.
- [31] Brouwer MC, Heckenberg SG, de Gans J, et al. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis [J]. Neurology, 2010, 75(17): 1533-1539. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f96297.

(收稿日期:2024-09-02)

(本文编辑:李亭亭)

(上接第 370 页)

- [25] Tan W, Xia J, Dan Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-DR variants conferring risk of HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. Gut, 2018, 67(4): 757-766. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313035.
- [26] Li P, Liang X, Luo J, et al. Omics in acute-on-chronic liver failure [J]. Liver Int, 2023. DOI: 10.1111/liv.15634. Online ahead of print.
- [27] Yang H, Cai Q, Xin J, et al. SEMA6B induces macrophage-mediated inflammation and hepatocyte apoptosis in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. Theranostics, 2024, 14(13): 5200-5218. DOI: 10.7150/thno.97007.
- [28] Luo J, Li J, Li P, et al. Acute-on-chronic liver failure: Far to go-a review [J]. Crit Care, 2023, 27(1): 259. DOI: 10.1186/s13054-023-04540-4.
- [29] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-2397.2022.06.001. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-2397.2022.06.001. (in Chinese)
- [30] Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0.

(收稿日期:2024-09-20)

(本文编辑:李亭亭)