

《2025年国际专家小组共识声明：肝硬化患者器官衰竭的定义》 摘译

陈 佳, 曹竹君, 谢 青

上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科, 上海 200025

通信作者: 谢青, xieqingrjh@163.com (ORCID: 0000-0002-2582-8803)

摘要: 慢加急性肝衰竭(ACLF)是一种在肝硬化基础上,由急性打击诱导的多器官衰竭综合征,其特征为高感染风险、系统性炎症、多器官衰竭及高病死率。然而,现有主流肝病学会提出的器官衰竭定义彼此间存在差异。为进一步针对肝硬化患者制定标准化的器官衰竭标准,以美国肝病学会、欧洲肝病学会、亚太肝病学会核心专家为领导的国际专家小组,采用德尔菲法对肝硬化器官衰竭诊断标准制定了新的共识,旨在为 ACLF 诊断、预后评估和临床试验提供基准。该共识对肝衰竭、感染与免疫障碍、脑衰竭、肾衰竭、循环衰竭、呼吸衰竭及胃肠功能衰竭进行了明确定义,首次系统整合肝硬化相关的器官衰竭标准,为 ACLF 的机制研究,临床管理的标准化,药物开发,以及移植的优先级评估提供了核心框架。同时,共识明确了未来需要验证的动态指标(如胆红素变化、淋巴细胞/中性粒细胞比值)及需要探索的新型生物标志物。本文对该共识的核心内容进行摘译。

关键词: 肝硬化; 慢加急性肝功能衰竭; 器官衰竭; 诊疗准则

An excerpt of defining organ failures in patients with cirrhosis: Consensus statements (2025)

CHEN Jia, CAO Zhujun, XIE Qing

Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: XIE Qing, xieqingrjh@163.com (ORCID: 0000-0002-2582-8803)

Abstract: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a syndrome of multi-organ failure in patients with liver cirrhosis triggered by acute insult(s), and it is characterized by a high risk of infection, systemic inflammation, multi-organ failure, and a high short-term mortality rate. However, there are differences in the definition of organ failure (OF) across major hepatology societies. In order to develop standardized OF criteria for patients with liver cirrhosis, an international panel of experts mainly from AASLD, EASL, and APASL developed new consensus statements on the diagnostic criteria for OF in liver cirrhosis, aiming to provide a basis for the diagnosis, prognostic evaluation, and clinical trials of ACLF. The consensus statements provide clear definitions for liver failure, infection and immune dysfunction, cerebral failure, renal failure, circulatory failure, respiratory failure, and gastrointestinal failure and systematically integrate the criteria for OF associated with liver cirrhosis for the first time, thereby establishing a core framework for research on ACLF mechanisms, standardization of clinical management, drug development, and assessment of priority for transplantation. Furthermore, the consensus statements identify the dynamic parameters that need to be validated in the future (such as the changes in bilirubin and lymphocyte-to-neutrophil ratio) and the novel biomarkers requiring further exploration. This article gives an excerpt of the core contents of the consensus statements.

Key words: Liver Cirrhosis; Acute-on-Chronic Liver Failure; Organ Failure; Practice Guideline

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF) 综合征,其特征为高感染风险、系统性炎症、多器官衰竭
是一种在肝硬化基础上,由急性打击诱导的多器官衰竭 及高病死率。由于全球对器官衰竭的定义存在差异,

ACLF的诊断标准尚未统一。为便于重症监护医生进行临床管理,器官衰竭的定义需与重症监护领域以往报道的标准保持一致。这将有助于识别高风险患者群体,标准化管理流程,明确干预指征,并为临床试验、药物研发及肝移植优先级评估设定统一的入组标准与终点指标。为此,全球专家组成立国际专家小组,旨在基于近期共识成果,制定器官衰竭定义,为未来研究提供入组标准和终点指导;并通过发布实质性共识声明以促进标准化管理流程,同时明确需进一步研究的领域^[1]。

1 肝功能障碍与肝衰竭

肝衰竭主要分为急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)和ACLF。ALF指无基础肝病患者的肝衰竭,而ACLF则指在肝硬化基础上发生的肝衰竭。血清总胆红素和国际标准化比值(INR)升高是诊断ALF关键的肝脏合成功能障碍标志物。然而,用于界定ACLF的具体血清总胆红素和INR阈值仍存在争议:亚太肝病学会(APASL)-ACLF标准将肝衰竭的INR阈值设定为 >1.5 ,而欧洲肝病学会(EASL)-慢性肝衰竭(CLIF)标准则将 $INR \geq 2.5$ 列为凝血功能衰竭的标准。此外,肝功能异常、营养不良和败血症三者对INR的影响仍需探索。

与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)定义中参考血清肌酐水平类似,建议将过去3个月内的血清总胆红素和INR变化情况作为基线值纳入考虑。若无法获取基线值,可采用入院时的总胆红素和INR水平定义ACLF。推荐使用血清总胆红素而非直接胆红素作为评估肝功能的指标。当血清总胆红素和INR高于正常范围但未达到肝衰竭诊断标准时,则诊断为肝功能障碍。

该共识声明推荐当肝硬化患者血清胆红素水平 ≥ 7.5 mg/dL且 $INR \geq 1.5$ 时,诊断为肝衰竭。作为肝衰竭诊断与严重程度的评估手段,以上诊断阈值,以及已建立的肝衰竭评分标准(如MELD及其迭代版本)与实验性生物标志物,其应用价值仍需进一步验证。作为区分肝功能障碍与肝衰竭的阈值,是否将 $INR \geq 1.5$ 替代Child-Pugh评分中的 $INR \geq 1.7$,仍有待明确。此外,验证总胆红素的动态变化(如3天内增加超过3 mg/dL)作为诊断依据也可能具有重要意义。

总结:肝衰竭定义为血清总胆红素 ≥ 7.5 mg/dL和 $INR \geq 1.5$ 。

2 感染与免疫功能障碍

2.1 感染 肝硬化患者由于免疫功能下降,易感性增加。感染是导致肝衰竭和肝外器官衰竭的主要因素。

常见感染包括自发性细菌性腹膜炎、尿路感染、肺部感染、皮肤与软组织感染以及自发性菌血症等。致病菌包括革兰阴性菌(如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌)、革兰阳性菌(如金黄色葡萄球菌、粪肠球菌)及真菌(如白色念珠菌、其他念珠菌、毛霉菌和曲霉属)。若感染先于或在ACLF诊断时被发现,则视为ACLF的诱因,占临床可识别ACLF诱因的44%。相比之下,未发展为ACLF的失代偿性肝硬化患者中,感染发生率仅为22%。在入院时已存在感染的ACLF患者中,院内感染发生率为20%;而在因非感染因素住院并发生ACLF的患者中,院内感染率则上升至35%。对于ACLF患者,感染者的90天无移植病死率高于未感染者。此外,二次感染与ACLF的发生率及30天病死率独立相关。上述结果表明,在肝硬化住院患者中,ACLF患者的感染发生率更高且病情更为严重。

肝硬化患者中,多重耐药菌感染的发生率正在上升,且预后较差。其主要原因在于快速抗菌药物敏感性检测的可及性受限,以及有效治疗的启动延迟。在缺乏有效的监测和及时诊断的情况下,真菌感染易导致高死亡风险。通过实施风险分层、抗生素管理及非抗生素治疗,可有效降低多重耐药菌流行率,从而改善患者预后,并避免更多耐药菌株的产生。

2.2 免疫功能障碍 肝硬化患者对感染的易感性增加称为肝硬化相关的免疫功能障碍,表现为免疫系统无法有效清除入侵的病原体。此外,ACLF的特征是系统性炎症与适应性免疫功能紊乱并存,表明炎症消退机制存在功能障碍,这可能是免疫系统衰竭的部分原因。ACLF的另一显著特点是由感染或应激因素(如酒精性肝炎)触发的粒细胞生成加速,导致未成熟中性粒细胞增多。这些未成熟中性粒细胞抗菌功能受损,包括活性氧产生减少、抗菌肽脱颗粒减少,最终导致微生物杀灭能力下降。尽管ACLF患者的临床单核细胞计数保持不变,但其单核细胞区室的组成已发生显著改变。此外,单核-髓系抑制细胞对淋巴细胞功能具有抑制作用。先天免疫细胞通过协同作用清除血液中的病原体。然而,在ACLF患者中,血液中的中性粒细胞和单核细胞对病原体的具体作用,及其对病原体在腹水中传播定植导致严重低血压的潜在免疫机制,尚未完全明确。

在ACLF患者中,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)显著升高,反映了未成熟中性粒细胞增多与淋巴细胞数量减少的同步变化。因此,升高的NLR可作为免疫缺陷的标志物,并与感染风险增加及后续死亡风险密切相关。这一发现或可解释近期研

究结果,即当NLR>9时,其数值与急性失代偿期肝硬化患者短期病死率升高存在独立相关性。未来研究应深入探讨将NLR作为免疫缺陷标志物的临床应用价值。

总结:免疫功能障碍定义为存在以下一种或多种情况:(1)侵袭性真菌感染;(2)自发性细菌性腹膜炎;(3)自发性菌血症;(4)弧菌感染;(5)严重脓毒症或感染性休克。

3 脑功能障碍与急性脑病

West-Haven量表和格拉斯哥昏迷量表已被广泛用于肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的分级评估。对于无明显HE表现但存在认知功能障碍(包括隐匿性HE)的患者,可诊断为脑功能障碍;而HE评分2~4级患者可诊断为急性脑病,建议住院或重症监护治疗。HE分期工具和HE分级指数等量表已在多中心试验中用于降低评估的主观性。

诊断手段:通常将血氨水平超过正常值上限1.4倍的患者界定为最高风险人群。需要注意的是,当肝硬化患者出现精神状态改变但血氨正常时,需重新评估HE诊断的准确性。与此相反,即使未出现急性脑病,高氨血症仍有可能发生。关于血氨的预后价值,现有研究结果并不一致。目前,磁共振成像、弥散加权成像和磁共振波谱等专项神经影像技术虽尚未达到常规临床应用阶段,但对于经HE相关治疗后仍存在持续性认知功能障碍的疑似患者,可提供有价值的诊断信息。

再住院或出院后脑病:鉴别HE与痴呆、帕金森综合征、抑郁症、睡眠呼吸障碍及神经系统疾病时,需重点关注精神状态改变的起病特点、病程进展、持续时间、对睡眠周期的影响、注意力持续时间及其他神经运动体征。鉴于住院环境存在诸多干扰因素,详细的认知测试更适用于门诊环境。

总结:急性脑病定义为West-Haven标准≥2级。

4 肾功能障碍和肾衰竭

肾脏病组织制定的临床指南已获得肝病学界广泛认可,该指南主要用于指导改善全球肝硬化患者各类肾功能障碍及肾衰竭预后,包括急性肾病(acute kidney disease, AKD)、AKI和慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)。

定义:(1)AKI定义为符合以下任一标准:①7天内血清肌酐(sCr)较基线值升高50%;②48 h内sCr较基线值上升≥0.3 mg/dL;③存在少尿(尿量<0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹)持续≥6 h。(2)AKD定义为满足以下任一条件且持续时间<3个月:①sCr较基线升高≥50%;②肾小球滤过率(GFR)<

60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²;③基于CKD-EPI公式计算的GFR下降>35%。AKD既可作为未完全缓解或部分缓解AKI的后续状态出现,也可独立于既往AKI发作而发生。(3)CKD:肝硬化患者的CKD研究尚不充分。与糖尿病或高血压相关的CKD通常伴随肾结构损伤征象,包括蛋白尿、尿沉渣及影像学显示肾脏缩小;与晚期肝硬化血流动力学改变相关的CKD除严重水钠潴留外,通常无其他尿液检查异常。CKD严重程度根据GFR下降程度分期,其预后取决于CKD分期和蛋白尿程度。AKI和AKD患者进展为CKD的概率分别为25%和60%。

总结:肾衰竭定义为AKI分期≥2期±肾脏替代治疗。

5 心肺功能衰竭(循环与呼吸系统)

5.1 循环功能障碍和循环衰竭 容量状态与灌注评估:肝硬化患者循环功能障碍的典型表现是高动力循环状态,其特征为全身血管阻力降低伴随心输出量代偿性增加。在诱因作用下,可进一步发展为相对性动脉血容量不足、低血压及乳酸酸中毒。循环衰竭的定义为:出现低血压(平均动脉压<65 mmHg需血管加压药支持),并伴有低灌注证据(如乳酸酸中毒),无论是否存在基础心血管并发症。指导复苏的监测工具包括:乳酸水平(可能受肝脏清除率降低影响)、动态超声心动图变量(心脏指数、全身血管阻力)以通过床旁超声测量下腔静脉直径与塌陷指数。然而,这些指标在肝硬化腹水患者中的验证数据有限,且后续出现的腹腔高压会限制其适用性,并影响直接中心静脉压测量的临床价值。

5.2 呼吸功能障碍和呼吸衰竭 肝硬化患者呼吸衰竭及其严重程度评估,与其他危重患者群体一致,应参照修订后的柏林标准。柏林标准将呼吸衰竭定义为氧合指数[动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂)]<200 mmHg。除肝肺综合征外,诸如慢性阻塞性肺病或限制性肺病等可能导致呼吸功能障碍的肺部疾病,虽可能与肝硬化共存或相关,但通常无需针对肝硬化本身做特殊处理;并且,这些病症并未被纳入柏林标准。在危重症患者群体中,无创正压通气(non-invasive ventilation, NIV)和高流量鼻导管氧疗(high-flow nasal cannula, HFNC)作为高碳酸血症和低氧血症性呼吸衰竭的最新治疗方案,已被纳入更新后的指南,这些治疗措施同样适用于肝硬化患者。研究证实,与标准氧疗相比,NIV可预防轻中度低氧血症患者的气管插管。鉴于目前缺乏专门针对肝硬化患者的临床试验,对于未插管的肝硬化患者,其NIV/HFNC的使用应遵循当前通用的重症监护指南。

鉴于相关数据匮乏,通气建议主要参考重症监护领域的通用文献。制订呼吸支持策略时,需考虑腹水及其引发的腹腔高压效应;此时,治疗性腹腔穿刺减压可作为改善通气和氧合的有效辅助手段。对于中重度急性呼吸窘迫综合征,推荐采用肺保护性策略,即小潮气量通气(定义为6 mL/kg 预测体质量)与较低平台压(<30 cm H₂O)。虽然高呼气末正压可能阻碍静脉回流并加重低血压,但能改善中重度急性呼吸窘迫综合征($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg)患者的氧合。对于合并慢性肺病的ACLF患者,呼吸机参数应依据个体情况调整。

总结:循环衰竭定义为平均动脉压 <65 mmHg $\pm$ 血管加压药使用。呼吸衰竭定义为HFNC(流量 ≥ 30 L/min)或无创通气/持续气道正压通气(呼气末压力至少5 cm H₂O)时, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg 或血氧饱和度(SpO_2): $\text{FiO}_2 \leq 315$ (当 $\text{SpO}_2 \leq 97\%$ 时)。

6 胃肠功能障碍和胃肠衰竭

肝硬化相关的胃肠功能障碍主要表现为胃肠动力异常,包括肠道传输时间延迟和肠道通透性改变,可导致腹部不适、恶心、腹泻与便秘等症状,并促进细菌移位。胃肠功能衰竭则定义为功能性肠道能力下降至低于维持充分消化吸收功能所需的最低限度。其诱发因素主要包括药物(如乳果糖)、炎症、脓毒症、电解质紊乱及酸中毒——这些因素通常是构成ACLF的病理基础。针对胃肠功能衰竭的管理策略包括及时识别、避免诱因、尽早启动肠内营养支持,肠内营养无效时需采用肠外营养。

总结:胃肠衰竭定义为功能性肠道能力下降至低于充分消化吸收食物所需的最低限度。

7 结论

这份由国际专家小组共同完成的共识声明界定了慢性病背景下的器官衰竭标准,为ACLF确立了基础定义。根据该共识,ACLF可定义为:在肝硬化基础上出现肝衰竭(血清总胆红素 >7.5 mg/dL且 $\text{INR} \geq 1.5$),并伴有以下任一情况:(1)HE ≥ 2 级;(2)AKI ≥ 2 期;(3)平均动脉压 ≤ 65 mmHg $\pm$ 血管升压药使用;(4) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg 或 $\text{SpO}_2:\text{FiO}_2 \leq 315$ (当 $\text{SpO}_2 \leq 97\%$ 时);(5)因肝硬化导致肠道营养摄入无法维持。本共识声明旨在为ACLF的机制研究、统一定义及未来诊疗策略提供基础框架。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈佳负责文章翻译;曹竹君、谢青负责文章审核。

参考文献:

- [1] BAJAJ JS, SHAWCROSS DL, CHOUDHURY A, et al. Defining organ failures in patients with cirrhosis: consensus statements[J]. Gastroenterology, 2025. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.05.026.[Epub ahead of print].

收稿日期: 2025-07-29;录用日期: 2025-08-11

本文编辑: 王莹

引证本文: CHEN J, CAO ZJ, XIE Q. An excerpt of defining organ failures in patients with cirrhosis: Consensus statements (2025) [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1762-1765.

陈佳, 曹竹君, 谢青. 《2025年国际专家小组共识声明: 肝硬化患者器官衰竭的定义》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1762-1765.

· 致谢 ·

本期审稿专家 Current reviewers

王少扬 王从俊 王继恒 王璐 毛靖伟 孔丽 孔明 卢军华 宁波 朱莹 朱新宇
华静 刘序友 刘晓峰 刘鲁明 闫涛 江勇 孙长宇 纪冬 李运红 李海军 李越
李智勇 李嘉 李瀚旻 杨松 杨玲 杨晋辉 肖明兵 沈思鹏 宋宇虎 张大鹏 张立婷
张勇 张晶 陈川英 陈世耀 陈畅 陈晓星 陈晶 金洁 赵丹彤 赵鸿 郝友华
柏愚 徐斌 唐映梅 黄燕 韩涛 韩聚强 焦健 管青天 廖慧钰 魏红山