重症酒精性肝炎诊断要点及药物治疗须知

▲ 第四军医大学第一附属医院消化内科 韩英 朱疆依

重症酒精性肝炎（SAH）是肝衰竭常见、威胁生命的原因之一，死亡率高、近期预后差。由于评价方法各有偏向，且尚无关于 SAH 预后的特异性评价方案。在临床诊疗中为了早期检测高危、预后差的患者，需灵活运用各种检测评分的敏感性，以指导或调整治疗。

糖皮质激素用于治疗 SAH 患者可改善 SAH 的死亡率，但应合理评估病情程度、把握应用指征和个体化治疗。抗氧化、抗炎、保护肝细胞膜及细胞器、抗纤维化等药物的综合应用可协助改善肝脏生物化学指标，提高患者生存率。

典型案例

主诉 男性，45 岁。主因“乏力 10 d，加重伴皮肤巩膜黄染 6 d，意识障碍 1 d”就诊。

现病史 患者于 10 d 前饮用 8 两 50 度白酒、3 瓶红酒后出现乏力、纳差伴咽部不适及发热，体温最高达 37.8℃，以“上呼吸道感染”在当地诊所给予抗病毒、补液等治疗后效果欠佳，未予重视仍继续少量饮酒。6 d 前上述症状加重，家人发现其皮肤巩膜黄染，小便深黄如浓茶样，无皮肤瘙痒及陶土样大便。1 d 前患者出现意识障碍，遂前往我院就诊。

既往史 患者有饮酒史 10 余年，每天 1~3 两 45 度白酒。余无特殊。

体格检查 嗜睡状态、呼之能应、反应迟钝、定向力及计算力下降。全身皮肤巩膜重度黄染，球结膜轻度水肿。颜面部及前胸部可见散在蜘蛛痣，可见肝掌。舌苔厚腻、呼吸音粗，双肺尚未闻及干湿啰音。腹部饱满、脐周可见数个瘀点，腹部查体不配合，肝脾触诊不满意，肠鸣音可，病理征（－）。

辅助检查 急诊查血常规：白细胞 6.16×10^9/L，嗜中性粒细胞 73.8%，血小板 83×10^9/L。肝功能：丙氨酸转氨酶 528 U/L，天冬氨酸转氨酶 1214 U/L，白蛋白 26 g/L，血清总胆红素 285.5 μmol/L，结合胆红素 198.8 μmol/L，碱性磷酸酶 452 U/L，谷氨酰转肽酶 1720 U/L；肾功能：尿素氮 9.5 mmol/L，血肌酐 75 μmol/L。凝血功能：抗凝血酶原 38.8%，凝血酶原时间 25 s，INR 2.31；腹部超声提示肝弥漫性实质改变，多系急性肝损害，脾略大，腹腔少量积液；胸部 CT 未提示明显异常。

入院诊断 （1）重症酒精性肝炎；（2）肝性脑病（2 期）。

治疗经过 入院后给予补充能量、维生素、微量元素、纠正电解质及酸碱平衡紊乱、抗感染等基础治疗；给予异甘草酸镁、腺苷蛋氨酸等保肝治疗；给予门冬氨酸鸟氨酸、精氨酸、支链氨基酸及乳果糖灌肠、降颅压等纠正肝性脑病治疗；人工肝血浆置换治疗、输注新鲜血浆补充凝血因子。入院后评估：马德里判别函数（MDF）评分为 89.8、CTP 评分 13 分、终末期肝病模型（MELD）评分 18.49，提示死亡率高、预后不良，向患者家属告知病情危重。因 MDF 评分 >50，提示激素治疗需谨慎权衡利弊，考虑到患者目前尚无明显感染征象及激素禁忌证，故 Lille 评分后应用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg/d、连续 7 d，血清总胆红素降至 127 μmol/L，凝血酶原时间 16 s，评估 Lille<0.45 提示激素疗效良好。患者于入院治疗 1 周后纠正肝性脑病，神志转清、对答切题，球结膜无水肿，皮肤巩膜黄染渐减轻。

疾病转归 患者经入院 35 d 治疗后出院，出院前复查肝功示：丙氨酸转氨酶 125 U/L，天冬氨酸转氨酶 197 U/L，血清总胆红素 52.3 μmol/L，结合胆红素 38.9 μmol/L，碱性磷酸酶 127 U/L，谷氨酰转肽酶 210 U/L。凝血功能：凝血酶原时间 15.4 s，抗凝血酶原 61%，INR 1.32；肾功正常。

案例分析

熟知重症酒精性肝炎确诊特征

2010 年，中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组发表了《酒精性肝病诊疗指南（2010 年修订版）》，定义酒精性肝炎为：短期内肝细胞大量坏死引起的一组临床病理综合征，可发生于有或无肝硬化基础上，主要表现为血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶升高和血清总胆红素明显升高，可伴发热、外周血中性粒细胞升高。SAH 是指酒精性肝炎患者出现肝功能衰竭表现，如凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病、急性肾功能衰竭、上消化道出血等，常伴有内毒素血症。

SAH 患者最重要的指标是凝血酶原时间延长，当凝血酶原时间超过正常值上限 7 s 以上或实测值 20 s 以上时需考虑是否存在 SAH。此外还需结合其他指标，如肌酐可表示除肝脏损害以外的多脏器功能衰竭。

重症酒精性肝炎预后的评估

至今尚无关于 SAH 预后的特异性评价方案。较常用的指标包括：（1）MDF 评分，若患者出现肝性脑病，MDF ≥ 32，28 d 死亡率高达 30%~50%，因此 MDF 可作为评估疾病预后的指标，还可用于疾病严重程度的分层，根据 MDF 评分的高低可指导糖皮质激素应用；（2）Lille 模型，利用治疗前血清肌酐、凝血酶原时间、白蛋白、总胆红素和治疗 7 d 时的总胆红素进行评分。当评分 ≥ 0.45 时，近 40%SAH 患者糖皮质激素治疗失败，6 个月生存率仅 25%，故根据 Lille 模型可判断糖皮质激素早期反应和治疗是否有效；（3）CTP 评分，包含凝血酶原时间、总胆红素、白蛋白、肝性脑病和腹水程度等 5 个因素，是一个良好的肝脏合成贮备功能评价系统；（4）MELD 评分，观察指标包括凝血酶原时间、肌酐和总胆红素，不含主观指标，并能预测是否有肝肾综合征的发生，但最佳切点并没有像 MDF 评分那样明确，一些学者建议 MELD 的特异性界限值为 >11，而有其他研究认为 MELD 界值应为 18。

目前多数学者认为，CTP>8、MELD 评分 >11、MDF 评分 ≥ 32 时提示患者预后不良。

糖皮质激素应用需严把“合理”关

SAH 具有显著的组织炎症反应及高水平的炎症因子风暴，因此糖皮质激素的应用成为重要的治疗手段。美国及欧洲肝病指南指出，对于 SAH 患者并且无糖皮质激素使用禁忌证者，应考虑 4 周疗效的泼尼松龙（40 mg/d、28 d，根据病情停用或 2~4 周内逐渐减量）。尽管得到指南推荐，但不同研究对于糖皮质激素的应用还存在争议，主要聚焦于风险和益处、把握指征等方面，因此糖皮质激素治疗的研究焦点已从“糖皮质激素是否有益”转到“如何早期精确识别糖皮质激素治疗的应答者及如何合理应用糖皮质激素”。

关于糖皮质激素的应用应注意几点。首先评估病情程度、把握应用指征。若 MDF 评分为 32~50，患者中度死亡风险，此时应用糖皮质激素获益较大；MDF 评分 ≤ 32，经过一般治疗可恢复，不推荐使用糖皮质激素；MDF ≥ 50，多脏器功能障碍综合征更明显、处于高死亡风险，糖皮质激素治疗虽然有利，但需从患者全身状况及糖皮质激素可能加重感染等情况来权衡利弊。

其次，应采取个体化治疗、优化治疗。应根据患者的具体情况或根据凝血酶原时间、MDF 评分等灵活运用糖皮质激素治疗方案，或根据 Lille 模型判断糖皮质激素早期反应是否有效。Lille 模型是个很好的评分模型，在糖皮质激素开始治疗前、治疗 7 d 后分别进行评分，经过 7 d 的治疗若评分 <0.45，糖皮质激素效果良好，反之效果不佳、预后差。再者糖皮质激素的应用倾向于逐步减量，不主张逐步加量，因为长期小剂量糖皮质激素不能较快控制炎症反应时，即使再加大剂量或应用其他方法治疗效果也往往较差。

当患者存在糖皮质激素治疗禁忌时，尤其是伴有肝肾综合征时可选择紫杉醇，在美国肝病指南中也推荐到：MDF 评分 ≥ 32，如果有糖皮质激素治疗的禁忌证，尤其是患者发生肝肾综合征时，可考虑紫杉醇治疗（400 mg/d，3 次 /d，4 周）。

总之，为了改善 SAH 患者的死亡率及预后，临床实践中应合理评估病情程度、把握应用指征，对患者进行个体化综合治疗。