

负荷或血流恢复情况, 选择合适剂量替罗非班及异搏定, 以短时间内以最快速度最大限度地防止微血管床的血小板微血栓发生, 同时解除微血管痉挛因素。从而达到改善冠脉微循环, 恢复心肌再灌注的目的。

综上所述, 急诊 PCI 术中, 选择性冠脉内应用替罗非班及异搏定, 可提高梗死局部病变血管血药浓度, 改善微循环血供, 减少无复流, 达到恢复心肌再灌注及改善预后目的, 其安全有效, 不良反应少, 值得临床推广。但本研究为单中心、样本量小, 未随机分组, 没有远期随访结果, 因此仍需大样本、长时间随机研究验证。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Lupi A, Schaffer A, Rognoni A, et al. Intracoronary bivalirudin bolus in ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: theoretical bases, clinical experience, and future applications [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16 (6):391-397. DOI:10.1007/s40256-016-0186-z.
- [ 2 ] Niu X, Zhang J, Bai M, et al. Effect of intracoronary agents on the no-reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: a network meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1):3-10. DOI:10.1186/s12872-017-0722-z.
- [ 3 ] Liang T, Liu M, Wu C, et al. Risk factors for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [J]. *Rev Invest Clin*, 2017, 69(3):139-145. DOI: 10.24875/RIC.17002190.
- [ 4 ] Kopetz VA, Penno MA, Hoffmann P, et al. Potential mechanisms of the acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon - insight from a plasma proteomic approach [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(1) : 84-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.09.014.
- [ 5 ] Elbadawi A, Elgendy IY, Megaly M, et al. Meta-analysis of randomized trials of intracoronary versus intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(7):1055-1061. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.06.040.
- [ 6 ] Fu Q, Lu W, Huang YJ, et al. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):911-914. DOI:10.1007/s12013-013-9581-0.
- [ 7 ] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2016 (简本) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5) : 382-400. DOI : 10.3969/j.issn.1000-3614.2016. 增刊 .003.
- [ 8 ] Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (5):CD009503. DOI:10.1002/14651858.cd009503.pub3.
- [ 9 ] Bertrand OF, Larose É, Bagur R, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing transradial rescue percutaneous coronary intervention after failed thrombolysis [J]. *Am J Cardiol*, 2018, pii: S0002-9149(18)30375-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.03.007.
- [ 10 ] 王洪涛, 孟庆阳, 刘国辉, 等. 冠状动脉内注射替罗非班对急诊介入治疗中无复流的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25( 6 ): 822-824. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.06.027.
- [ 11 ] Huang D, Qian J, Ge L, et al. Restoration of coronary flow in patients with no-reflow after primary coronary intervention of acute myocardial infarction (RECOVER) [J]. *Am Heart J*, 2012, 164(3):394-401. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.06.015.

(收稿日期: 2018-07-21)

(本文编辑: 何小军)

## · 综 述 ·

# 儿童急性肝衰竭流行病学研究进展及预后因素分析

苗敏 钱素云

随着急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 发病机制的研究深入, 各种新的诊断、治疗仪器的出现, 特别是重症监护管理的发展, ALF 存活率逐步提高<sup>[1]</sup>。有文献报道自 2010 年起, 儿童急性肝衰竭 (pediatric acute liver failure, PALF) 的存活率呈逐渐上升趋势<sup>[2]</sup>。但 PALF 病情进展快,

病死率可高达 50%~70%, 目前仍是儿科重症医学面临的救治难题之一<sup>[3]</sup>。在临床实践中, 做到早诊断、早治疗, 且准确进行病情评估及预后判断, 对及时调整治疗方案, 提高临床救治成功率显得尤为重要。本文就 PALF 流行病学研究进展及影响预后转归因素予以综述, 以期提高对本病的认识, 为早期预防、早期诊疗及预后判断提供临床依据。

## 1 PALF 定义

目前, 国内外对 ALF 并没有较为统一的定义。具体在儿科领域, 可参考 Squires<sup>[4]</sup> PALF 诊断标准 (出生至 18 岁):

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.11.027

基金项目: 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助 (ZYLX201813)

作者单位: 100045 北京, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院重症医学科

通信作者: 钱素云, Email: syqian1211@163.com

(1) 有急性肝损伤的生化证据；(2) 既往无慢性肝脏疾病；(3) 注射维生素 K 无法纠正的凝血障碍；(4) 肝性脑病且凝血酶原时间 (PT) 在 15 ~ 20 s 或国际标准化比值 (INR) 在 1.5 ~ 2.0；(5) PT>20 s 或 INR>2.0, 可无肝性脑病。

## 2 PALF 发病率

PALF 发病率相对较低, 确切数据尚不清楚。PALF 在所有肝移植儿童中约占 10%~15%<sup>[5]</sup>；在美国 PALF 每年总体发病率为 5.5/ 百万人<sup>[5]</sup>；且美国一项回顾性研究 (2008 ~ 2013) 表明, 不同区域 6 年间 PALF 年发病率比较差异无统计学意义<sup>[6]</sup>。另一组由美国、加拿大及英国组成的多中心 PALF 研究小组提供的临床数据表明, 2003 ~ 2007 期间每个中心每年平均有 5 例 (范围 0 ~ 21 例) ALF 患儿<sup>[7]</sup>。

与国外报道的 PALF 发病情况类似, 国内解放军三〇二医院 10 年 (2003 年 1 月至 2012 年 12 月) 共收治儿童肝衰竭 134 例, PALF 仅占 22.39%<sup>[8]</sup>；重庆医科大学附属儿童医院 10 年收治 PALF 仅 41 例<sup>[9]</sup>；广西医科大学第一附属医院儿科 12 年收治 PALF 仅 20 例<sup>[10]</sup>。

## 3 PALF 年龄分布

古巴报道 31 例 PALF 患儿 (29 d~18 岁) 中, 婴儿组占 41.9%, 1 ~ 5 岁占 25.8%, 6 ~ 18 岁占 32.3%<sup>[11]</sup>。德国研究数据显示 37 例 PALF 患儿 (出生~16 岁) 中, 婴儿组占 46%<sup>[12]</sup>。澳大利亚一项回顾性研究数据显示 54 例 PALF 患儿 (出生~16 岁) 中, 婴儿组占 45%, 1 ~ 12 岁占 46%, 12 ~ 16 岁占 9%<sup>[13]</sup>。英国报道 97 例 PALF 患儿 (出生~17 岁) 中, 婴儿组占 41%, 1 ~ 5 岁占 23%, >5 岁占 37%<sup>[14]</sup>。

付海燕等<sup>[15]</sup>报道 67 例 PALF 患儿, <1 岁 33 例, 1 ~ 3 岁 15 例, >3 岁 19 例；陶金好等<sup>[16]</sup>报道 47 例 PALF 患儿, ≤1 岁 23 例, 1 ~ 3 岁 10 例, ≥3 岁 14 例；翟颖如等<sup>[17]</sup>报道 24 例 PALF 患儿, <1 岁 9 例, 1 ~ 3 岁 5 例, >3 岁 10 例。

结合国内外相关文献, PALF 以婴幼儿期, 尤其婴儿期多见, 考虑与患儿年龄越小, 各系统发育越不完全, 往往对急性肝功能损害造成的疾病状态代偿不全, 越易发展为肝衰竭有关；此外, 年龄小, 对临床操作、医疗技术支持的实施 (如血管条件差、缺乏合适的血液净化管路及相匹配的肝源等) 挑战大, 亦影响疾病进展趋势。

## 4 PALF 病因分析

PALF 病因多样, 大体分为六类：感染性疾病、代谢性疾病、药物 / 毒物性因素、自身免疫性疾病、血管性疾病、

恶性肿瘤等疾病, 但不少 PALF 病因不明<sup>[6,11-14,18-22]</sup>。

PALF 病因与地域有关 (表 1)<sup>[23-24]</sup>。在北美、欧洲, 以对乙酰氨基酚等药物性因素为主；在印度、巴西、我国等发展中国家, 病毒感染是最常见的原因。我国从重视肝炎疫苗的接种以来, 由乙肝病毒所致 ALF 已经少见；药物如中草药、抗生素导致的肝损伤发病率呈上升趋势<sup>[25]</sup>。

PALF 病因亦与年龄有较大关系, 不同年龄 PALF 病因不同 (表 2~3)<sup>[23-24]</sup>, 遗传代谢性疾病是新生儿和婴儿重要病因之一；另外, 病因构成与成人不同<sup>[21,24]</sup>。值得一提, 在儿童不明原因 ALF 占比较大 (表 2~3), 国外有文献分析是因为大量 ALF 患儿未行四大主要病因 (药物、代谢病、自身免疫性因素、感染) 的排除检查, 7 个月以上的患儿只有 4.9% 做自身免疫因素、药物、甲肝病毒感染、脂肪酶氧化障碍的筛查<sup>[7]</sup>。相关辅助检查未完成的原因可能有：肝衰竭病程短, 未能及时探寻病因；小婴儿的血容量一定程度上限制一些临床检验；一些患儿可能因既往接种过乙肝或甲肝疫苗而未行肝炎病毒标志物检查；一些代谢性疾病的患儿在缺乏临床症状前往往不进行相关代谢因素的检查。

## 5 预后影响因素分析

### 5.1 年龄与预后

O'Grady 等<sup>[26-27]</sup>指出在成人 ALF (病因除外对乙酰氨基酚诱导) 中, 年龄是一个很重要的预后因素。在 PALF 中, 10 岁以下患儿预后更差。国外多中心 PALF 研究机构收治的 348 例 PALF 患儿中, 婴幼儿组死亡风险或肝移植的概率最大, 分别为 21.2%、28.3%<sup>[28]</sup>。德国单中心研究表明小年龄患儿存活率较低<sup>[12]</sup>。国内解放军三〇二医院 10 年收治的 134 例肝衰竭患儿中, 婴儿组转归最差<sup>[8]</sup>。多数国家提示小年龄患儿预后不好, 一般年龄越小, 预后越差。

### 5.2 病因与预后

病因是预测结局的因素之一, 不同病因提示不同预后, 具体见预后谱 (图 1)<sup>[23]</sup>。

明确病因很重要, 如一些代谢性疾病在及时给予特异性治疗后可逆转肝功能的恶化, 而白血病、Reye 综合征等

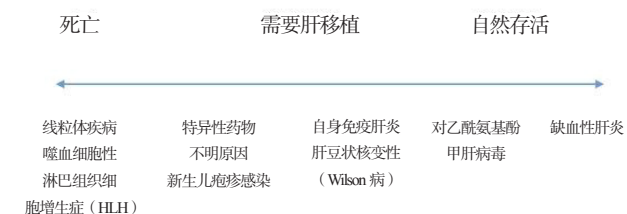


图 1 PALF 病因相关的预后谱

表 1 不同国家 PALF 病因比较 (例, %)

国家 (研究年份)	n	对乙酰氨基 酚	其他药物或 毒物	免疫介导	HLH	代谢性疾病	病毒感染或 其他感染	其他病因	病因不明
巴西 (1989~2014)	115	-	3 (2.6)	11 (9.5)	-	11 (9.5)	25 (21.6)	2 (1.7)	63 (54.8)
澳大利亚 (1991~2001)	54	-	7 (13)	3 (6)	5 (9)	14 (26)	8 (15)	-	17 (32)
英国 (1991~2000)	97	-	19 (19.6)	3 (3.1)	-	22 (22.7)	53 (54.6)	-	-
土耳其 (1994~2002)	34	-	1 (2.9)	1 (2.9)	-	4 (11.7)	12 (35.2)	1 (2.9)	15 (44.1)
古巴 (2005~2011)	31	-	-	3 (9.7)	-	4 (12.9)	19 (61.3)	5 (16.1)	-
中国 (2007~2012)	32	-	8 (25)	—	-	2 (6.25)	6 (18.75)	1 (3.13)	15 (46.88)
印度 (2008~2010)	43	-	-	1 (2.3)	-	4 (9.2)	33 (76.4)	1 (2.3)	4 (9.2)
美国 (2008~2013)	583	109 (18.7)	15 (2.6)	54 (9.3)	26 (4.4)	16 (2.7)	38 (6.5)	19 (3.3)	306 (52.5)
德国 (2010~2013)	37	-	4 (11)	3 (8)	-	5 (13.5)	6 (16)	3 (8)	16 (43)

注: HLH, 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症

表 2 美国 ALF 成人、儿童病因比较 (例)

病因	成人 (n=1 147)	儿童	
		0~3 岁 (n=209)	3~18 岁 (n=339)
对乙酰氨基酚	46	3	18
不明原因	14	54	47
其他药物	11	0.5	6
病毒感染	10	8	4
自身免疫	5	3.5	8
缺血	4	4	4
代谢疾病	2	15	7
其他	7	12	7

表 3 国内 ALF 成人、儿童病因比较 (例, %)

病因	成人 (n=177)	儿童 (≤ 12 岁) (n=32)
药物	77 (43.5)	8 (25)
不明原因	52 (29.38)	15 (46.88)
病毒感染	20 (11.3)	6 (18.75)
代谢疾病	-	2 (6.25)
其他	28 (15.82)	1 (3.13)

病因则是肝移植的绝对禁忌证, 参照以上预后谱, 可及时筛选出不用肝移植的患儿, 积极予内科综合治疗, 尽可能改善预后。

### 5.3 实验室检查指标

国内外文献报道胆红素 (BIL)、PT、INR、谷丙转氨酶 (ALT)、白蛋白 (ALB)、血清高密度脂蛋白 (HDL)、胆固醇、肌酐 (Cr)、血氨 (NH<sub>3</sub>)、白细胞 (WBC)、“酶

胆分离”现象等是重要的预后评估参数<sup>[3,9,12,14,29-30]</sup>。另外, 血清降钙素原 (PCT)、氨基酸与亮氨酸比值 (Aab/Leu)、淋巴细胞亚群 CD4/CD8 比值以及免疫活性标志物如 sIL2Ra 的水平, 也有助于患儿的病情估计及预后的早期判断<sup>[13,31-34]</sup>, 见表 4~5<sup>[35-38,29,37]</sup>。

### 5.4 并发症与预后

美国一项回顾性研究显示, PALF 病程中并发急性呼吸衰竭、急性肾衰竭和脑水肿时死亡风险增加<sup>[6]</sup>。我国解放军三〇二医院回顾性分析表明, 并发脑水肿、脑疝、肝肾综合征、肝肺综合征的 PALF 患儿存活率均为 0, 无并发症、

表 4 PALF 预后影响因素相关研究

文献	国家	PALF 例数	实验室指标	记录指标时间	其他因素	自然存活率 (%)	自然病死率 (%)	肝移植率 (%)
Psacharopoulos 等 <sup>[35]</sup> (1980)	英国	31	PT>90 s	达最大值时	肝性脑病分级	28	72	-
Bhaduri 等 <sup>[36]</sup> (1996)	英国	-	INR>4	达最大值时	-	17	-	-
Lee 等 <sup>[14]</sup> (2005)	英国	97	PT>55 s, ALT ≤ 2 384 U/L	入院时	肝性脑病发生前黄疸持续时间 >7 d	33	26	41
Dhawan 等 <sup>[37]</sup> (2004)	英国	44	INR ≥ 4, SBR ≥ 235 μmol/L, WBC ≥ 9 × 10 <sup>9</sup> /L	达最大值时	年龄 <2 岁, 肝性脑病	66	34	-
Squires 等 <sup>[28]</sup> (2006)	PALF 机构	348	INR ≥ 2.55, SBR ≥ 5 mg/dL	入院时、达最大值时	性别, 肝性脑病	56	13	31
Ciocca 等 <sup>[38]</sup> (2008)	阿根廷	210	INR>4, PTA<22%, SBR>17 mg/dL, 因子 V<30	达最大值时	肝性脑病	28	29	43

注: PT, 凝血酶原时间; INR, 国际标准化比值; ALT, 谷丙转氨酶; SBR, 血清胆红素; WBC, 白细胞; PTA, 凝血酶原活动度

表 5 四项 PALF 预后因素及叠加时累积死亡风险

预后因素	病死率 (%)	预后因素	病死率 (%)
年龄 < 2 岁	96	任一项	76
INR 最大值 ≥ 4	93	任两项	93
SBR 最大值 ≥ 235 μmol/L	92	任三项	96
WBC ≥ 9 × 10 <sup>9</sup> /L	93	任四项	100

注: INR, 国际标准化比值; SBR, 血清胆红素; WBC, 白细胞

1 种、2 种、3 种或 3 种以上的并发症存活率分别为 100%、71.4%、34.8%、18.8% 及 5.1%，随着 2 种或 2 种以上并发症的出现，存活率明显降低<sup>[29]</sup>。

英国一项 PALF 回顾性研究表明，入院时并发 I 级、II 级肝性脑病患儿，相比并发 III 级、IV 级肝性脑病患儿，在未行肝移植情况下存活率更高，前者为 52%，后者为 13%<sup>[14]</sup>。国外多中心 PALF 研究机构一项前瞻性研究表明，在未行肝移植情况下，无肝性脑病患儿存活率较并发肝性脑病患儿高，前者为 78.9%，后者为 40.1%，且并发 III 级或 IV 级肝性脑病患儿存活率分别仅为 33%、22%<sup>[28]</sup>。我国解放军三〇二医院对 105 例儿童肝衰竭资料分析显示无肝性脑病、并发 I ~ IV 级肝性脑病患儿的存活率分别为 52.6%、26.7%、11.1%、0%、0%。综上，可以认为，随着肝性脑病的出现及加重，存活率逐渐降低<sup>[30]</sup>。

### 5.5 人工肝支持及肝移植与预后

随着人工肝及肝移植技术的大力开展，PALF 病死率下降，为挽救患儿生命提供了重要的手段。

1997 年，李兰娟等<sup>[39]</sup>报道了人工肝治疗可以降低肝衰竭的病死率，同时是一种安全的治疗方法。他们对 38 例急性 / 亚急性肝衰竭患者行以血浆置换联合血液净化为主要方式的人工肝治疗，治愈率为 78.9%，而 42 例保守治疗组治愈率仅为 11.9%<sup>[40]</sup>。南京儿童医院对 16 例 PALF 应用血浆置换联合连续血液滤过 + 透析的非生物型人工肝治疗，治愈率为 75%<sup>[41]</sup>。

也有研究认为，应用人工肝支持治疗并不能改善临床症状<sup>[42]</sup>。2012 年斯坦福大学总结人工肝用于儿童重症的结果，病死率为 42%，发现最高的病死率出现在肝衰竭及肝移植患儿中，高达 69%<sup>[43]</sup>。所以，人工肝治疗仍面临许多问题，仍需大量研究来积累循证医学依据，不断对治疗模式进行补充和完善。

肝移植是提高肝衰竭患儿生存率的重要方法，Lu 等<sup>[44]</sup>报道 157 例活体肝脏移植患儿 1、5、10 年生存率分别为 96.2%、94.9%、94.3%，但肝源缺乏、有肝移植禁忌证（如白血病、淋巴细胞组织增生综合征、无法控制的颅内高压、线粒体呼吸链紊乱并有神经系统侵犯者）<sup>[45]</sup>限制了这一措施的实施。西方发达国家肝移植率仅 25%~30%<sup>[46]</sup>。据中国肝移植注册系统的数据显示，1999 年至 2012 年，我国儿

童肝移植的年度数量仅占全部肝移植的 1%~7%，目前比例有上升，占 10% 以上<sup>[47]</sup>。随着肝移植的不断发展，相信会有越来越多 PALF 患儿接受肝移植从而提高远期生存率。

## 6 预后评估方法

常用的预后评估标准和模型有国王学院医院标准 (King's College Hospital Criteria, KCH), Clichy 标准, 肝病终末期评分模型 (model for end-stage liver disease score, MELD), 临床应用均具有一定价值, 但尚无一种非常理想的预后评估方法<sup>[48]</sup>。国内外针对患儿的预后评估研究匮乏, 结合现有预后判断模型和有意义的血清生化指标, 探索儿科领域准确性更高的预测模型将是今后努力的方向。

综上所述, PALF 的定义国内外仍未统一。其发病率较低; 年龄越小预后越差; 病因分布在世界不同国家、地区有差异, 病因不明 ALF 仍占较高的比例。PALF 病情凶险, 应强调早发现、早诊断、早治疗, 综合考虑多项指标及时判断病情和掌握病情变化, 不断调整治疗方案。人工肝及肝移植的普遍开展将有效提高临床救治成功率。

### 参考文献

- [1] Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2008, 14(2):179-188. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3282f6a450.
- [2] Ide K, Muguruma T, Shinohara M, et al. Continuous veno-venous hemodiafiltration and plasma exchange in infantile acute liver failure[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(8):e268-274. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000511.
- [3] 崔云, 张育才, 祝益民. 重视危重症儿童急性肝功能衰竭的诊断与治疗[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(6): 584-587. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.06.002.
- [4] Squires RH Jr. Acute liver failure in children[J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(2): 153-166. DOI: 10.1055/s-2008-1073115.
- [5] Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(3): 278-283. DOI:10.1016/j.clinre.2012.03.022.
- [6] Kulkarni S, Perez C, Pichardo C, et al. Use of Pediatric Health Information System database to study the trends in the incidence management, etiology, and outcomes due to pediatric acute liver failure in the United States from 2008 to 2013 [J]. *Pediatr Transplantation*, 2015, 19(8):888-895. DOI:10.1111/ptr.12596.
- [7] Narkewicz MR, Dell'Olio D, Karpen SJ, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement[J]. *J Pediatr*, 2009, 155(6):801-806. DOI:10.1016/j.jpeds.2009.06.005.
- [8] 朱冰, 游绍莉. 134 例小儿肝衰竭病因学及预后分析[C]. *中华医学会, 第二届全国病毒感染与器官功能衰竭学术会议*: 283-288.

- [ 9 ] 黄翩翩, 朱朝敏. 儿童肝衰竭 76 例临床及预后分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(7):526-529.
- [ 10 ] 刘金仪, 单庆文, 唐清, 等. 儿童肝衰竭临床特征及生存分析 [J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(4) : 645-648.
- [ 11 ] Silverio CE, Smithen-Romany CY, Hondal NI, et al. Acute liver failure in Cuban children [J]. MEDICC Rev, 2015, 17(1):48-54.
- [ 12 ] Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center [J]. Ann Hepatol, 2015, 14(5):722-728.
- [ 13 ] Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, et al. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores [J]. Pediatr Transplant, 2013, 17(4): 362-368. DOI:10.1111/ptr.12083.
- [ 14 ] Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005, 40(5) : 575-581. DOI: 10.1097/01.MPG.0000158524.30294.E2.
- [ 15 ] 付海燕, 王晓明, 王亚利, 等. 儿童急性肝衰竭病因及生化指标分析 [J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(10) : 841-845. DOI:10.3969/j.issn.1000-3606.2015.10.001.
- [ 16 ] 陶金好, 陈伟明, 胡静, 等. 非生物型人工肝治疗儿童急性肝衰竭的疗效分析 [J]. 中国临床医学, 2014, 21(3) : 273-275.
- [ 17 ] 翟颖如, 刘政, 王朝海, 等. 非生物型人工肝治疗儿童急性肝衰竭的临床分析 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(3) : 300-301. DOI : 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.03.021.
- [ 18 ] Black DD. The continuing challenge of "Indeterminate" acute liver failure in children [J]. J Pediatr, 2009, 155(6) : 769-770. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.07.060.
- [ 19 ] Aydogdu S, Ozgenc, Yurtsever S, et al. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: etiology and outcome [J]. J Trop Pediatr, 2003, 49(6) : 367-370. DOI: 10.1093/tropej/49.6.367.
- [ 20 ] Kaur S, Kumar P, Kumar V, et al. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children [J]. Indian Pediatr, 2013, 50(7) : 677-679. DOI: 10.1007/s13312-013-0189-7.
- [ 21 ] Zhao P, Wang CY, Liu WW, et al. Acute liver failure in Chinese children: a multicenter investigation [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13(3) : 276-280. DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60041-2.
- [ 22 ] Tannuri AC, Porta G, Kazue Miura I, et al. Pediatric acute liver failure in Brazil: Is living donor liver transplantation the best choice for treatment [J]. Liver Transpl, 2016, 22(7) : 1006-1013. DOI: 10.1002/lt.24435.
- [ 23 ] Devictor D, Tissieres P, Afanetti M, et al. Acute liver failure in children [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011, 35(6/7):430-437. DOI:10.1016/j.clinre.2011.03.005.
- [ 24 ] Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: summary of a workshop [J]. Hepatology, 2008, 47(4) : 1401-1415. DOI: 10.1002/hep.22177.
- [ 25 ] 王春霞, 崔云, 张育才. 重视儿童急性肝衰竭血液净化和人工肝技术的应用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(6):610-613. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.06.002.
- [ 26 ] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure [J]. Gastroenterology, 1989, 97(2):439-445. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90081-4.
- [ 27 ] O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure [J]. Gastroenterology, 1988, 94(5 Pt 1):1186-1192.
- [ 28 ] Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children : the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group [J]. J Pediatr, 2006, 148(5):652-658. DOI:10.1016/j.jpeds.2005.12.051.
- [ 29 ] 朱世殊, 张鸿飞, 陈菊梅, 等. 影响儿童肝衰竭预后的相关因素分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2005, 19(1) : 16-18.
- [ 30 ] Engelmann G, Schmidt J, Oh J, et al. Indications for pediatric liver transplantation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(Suppl8) : viii23-viii28. DOI:10.1093/ndt/gfm649.
- [ 31 ] 郭张妍, 裴亮, 刘春峰. 儿童急性肝衰竭血清降钙素原变化及其临床意义 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(8) : 493-496. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2014.08.006.
- [ 32 ] Rudnick DA, Dietzen DJ, Turmelle YP, et al. Serum alpha-NH-butyric acid may predict spontaneous survival in pediatric acute liver failure [J]. Pediatr Transplant, 2009, 13(2) : 223-230. DOI:10.1111/j.1399-3046.2008.00998.x.
- [ 33 ] Bucuvalas J, Filipovich L, Yazigi N, et al. Immunophenotype predicts outcome in pediatric acute liver failure [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 56(3) : 311-315. DOI:10.1097/MPG.0b013e31827a78b2.
- [ 34 ] 郭银燕, 袁春蓓, 俞海英, 等. 慢性乙型肝炎与肝衰竭患儿外周血 T 淋巴细胞亚群的差异 [J]. 肝脏, 2014, 19(7) : 515-517.
- [ 35 ] Psacharopoulos HT, Mowat AP, Davies M, et al. Fulminant hepatic failure in childhood: an analysis of 31 cases [J]. Arch Dis Child, 1980, 55(4):252-258.
- [ 36 ] Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects [J]. Semin Liver Dis, 1996, 16(4):349-355. DOI:10.1055/s-2007-1007248.
- [ 37 ] Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children [J]. Pediatr Transplant, 2004, 8(6):584-588. DOI:10.1111/j.1399-3046.2004.00292.x.
- [ 38 ] Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, et al. Prognostic factors in paediatric acute liver failure [J]. Arch Dis Child, 2008, 93(1):48-51. DOI:10.1136/adc.2006.115113.
- [ 39 ] 李兰娟, 黄建荣, 陈江华, 等. 人工肝支持系统治疗重型病毒性肝炎的研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 1997, 16(4):202-203.
- [ 40 ] Li LJ, Yang Q, Huang JR, et al. Effect of artificial liver support system on patients with severe viral hepatitis: a study of four hundred cases [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(20) : 2984-2988.
- [ 41 ] 葛许华, 喻文亮, 陈俊, 等. 非生物型人工肝支持系统在儿童急性肝衰竭中的应用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(12) : 1374-1378. DOI : 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.12.017.
- [ 42 ] Gong WK, Tan TH, Foong PP, et al. Eighteen years experience in

- pediatric acute dialysis: analysis of predictors of outcome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16(3) : 212-215. DOI: 10.1007/s004670000538.
- [43] Sutherland SM, Alexander SR. Continuous renal replacement therapy in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(11) : 2007-2016. DOI:10.1007/s00467-011-2080-x.
- [44] Lu CH, Tsang LL, Huang TL, et al. Biliary complications and management in pediatric living donor liver transplantation for underlying biliary atresia[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(2) : 476-477. DOI:10.1016/j.transproceed.2011.12.034.
- [45] Horslen S. Acute liver failure and transplantation in children[J]. *S Afr Med J*, 2014, 104(11Pt2) : 808-812.
- [46] Lee WM. Recent developments in acute liver failure[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(1): 3-16. DOI:10.1016/j.bpg.2012.01.014.
- [47] 孙丽莹. 儿童肝移植[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(11) : 818-820. DOI : 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.11.006.
- [48] 何颜霞. 暴发性肝衰竭预后评估[J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(3) : 187-189.

(收稿日期: 2018-02-06)

(本文编辑: 郑辛甜)

## 致心律失常性右心室心肌病进展

黄小芳 张淑芳 许强宏 张根生

致心律失常性右心室心肌病 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) 又称致心律失常性右室发育不良 (arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD), 是一种致死性心肌疾病, 多见于右心室, 少数也累及左心室或双心室<sup>[1-2]</sup>, 是目前心肌病研究的热点与难点。ARVC 在一般人群中的发病率约为 1/1 000 ~ 1/5 000, 是年轻人和运动员心律失常性心脏骤停的主要原因之一。ARVC 通常表现为常染色体显性遗传, 有不同的外显率 (也有隐性遗传者), 阳性家族史占 30%~50%, 甚至 60%<sup>[3]</sup>。临床可发生恶性室性心律失常、心力衰竭和心脏性猝死等恶性事件。早期发现和对症治疗能够挽救患者的生命; 进一步认识该病的遗传及信号通路, 通过分子靶向治疗可能会逆转 ARVC 的病理进程, 有望达到病因治疗的可能<sup>[4-5]</sup>。为了更好地促进对该病的认识, 本文就 ARVC 的发病机制以及 ARVC 的诊断和治疗进展进行综述, 旨在提高对该心肌病诊治的认识。

### 1 发病机制

自从 1982 年 Marcus 等<sup>[6]</sup>报道以来, 针对 ARVC 发病机制、临床表现以及长期预后的认识有了进一步的理解。ARVC 最初认为是先天性缺陷导致右心室心肌发育不良, 而最近发现其为心肌桥粒特定基因缺陷所致, 进而重新认

识该病为心肌病<sup>[7]</sup>, 但其发生的具体机制仍不明确。

桥粒是一种常见的细胞连接结构, 连同筋膜连接和缝隙连接而位于闰盘内, 共同连接心肌细胞, 使心脏的机械活动和电功能同步。编码桥粒蛋白的基因发生突变在 ARVC 的发病机制中起着关键作用, 近 50% 的 ARVC 患者携带有突变的桥粒蛋白基因, 如 PKP2(plakophilin 2, 斑菲素蛋白 -2, 12p11.21)、DSG2(desmoglein 2, 桥粒芯糖蛋白 -2, 18q12.1)、DSC2(desmocollin 2, 桥粒胶蛋白 -2, 18q12.1)、DSP(desmoplakin, 桥粒斑蛋白, 6p24.3) 以及 JUP(PG, junction plakoglobin, 盘状球蛋白, 17q21.2) 等基因发生突变<sup>[8]</sup>。因此, 该病也被称为桥粒蛋白病。近年来, 人们对分子遗传学进行了大量研究, 普遍认为除心肌桥粒蛋白基因外, 非桥粒蛋白基因的突变也参与了 ARVC 的发生过程, 如 DES(desmin, 肌间线蛋白)<sup>[9]</sup>、RYR2(ryanodine receptor 2, 利阿诺定受体 -2)<sup>[10]</sup>、TMEM43(transmembrane protein 43, 跨膜蛋白 -43)<sup>[11]</sup> 以及 TGF- $\beta$  3(transforming growth factor  $\beta$  3, 转化生长因子 - $\beta$  3)<sup>[12]</sup> 等基因的突变也被认为可能与 ARVC 发生有关。

心肌细胞进行性凋亡或坏死, 并被脂肪、纤维结缔组织替代, 造成肌小梁扁平, 室壁变薄, 心内膜贴近心外膜为 ARVC 的主要病理特征。纤维脂肪组织会通过减缓室内传导而促进室性心律失常的发生。研究表明, 突变的桥粒蛋白导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 经典信号通路发生改变<sup>[13]</sup>。正常时,  $\beta$ -catenin 通过活化 T 细胞 / 淋巴增强结合 (Tcf/lef) 转录因子进而激活 Wnt 信号途径; PG ( $\gamma$ -catenin) 与  $\beta$ -catenin 具有相似的功能与结构属性, 基因有缺陷的桥粒蛋白破坏后, PG 通过核转位结合到 Tcf7L2 转录因子上, 干扰该信号途径的传导。对 DSP 缺陷小鼠的研究表

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.11.028

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (骨干人才 A 类) (2016RCA014); 浙江省医药卫生科研基金项目 (2017KY371); 浙江省医药卫生科技计划 (面上项目) (2018KY094)

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院重症医学科 (黄小芳、张根生), 心血管内科 (张淑芳); 310007 杭州, 浙江医院重症医学科 (许强宏)

通信作者: 张根生, Email: genshengzhang@zju.edu.cn