

药物性超急性肝衰竭与药物性急性肝衰竭的临床与病理特征对比研究

魏润杰¹, 马子坤¹, 郭甜甜¹, 孟尧¹, 张萌萌¹, 孙丽莹¹, 朱志军², 赵新颜¹ [1. 首都医科大学附属北京友谊医院 肝病中心(国家消化系统疾病临床医学研究中心 消化健康全国重点实验室), 北京 100050; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院 肝移植中心(国家消化系统疾病临床医学研究中心 消化健康全国重点实验室), 北京 100050]

摘要: **目的** 探讨药物性超急性肝衰竭(drug-induced hyperacute liver failure, DIHALF)与药物性急性肝衰竭(drug-induced acute liver failure, DIALF)的临床与病理特征。**方法** 以2015年1月1日至2024年12月31日在首都医科大学附属北京友谊医院住院并接受同种异体肝移植的19例药物性肝衰竭(drug-induced liver failure, DILF)患者为研究对象进行回顾性研究,将患者分为DIHALF组(13例)和DIALF组(6例)。比较两组患者的临床资料(年龄、性别、用药种类、潜伏期、术前窗口期、术后生存期、实验室指标)及病肝的病理特点(肝细胞坏死、汇管区炎症、胆汁淤积、细胆管反应、肝细胞再生、纤维增生)。**结果** DIHALF组和DIALF组患者的性别、年龄、可疑药物类型、损伤类型及手术方式等差异无统计学意义(P 均 >0.05)。DIHALF组患者术前血浆置换比例(84.62%比15.38%, $P=0.046$)、凝血酶原时间(中位数:45.70 s比26.70 s, $P=0.048$)、国际标准化比值(中位数:4.05比2.30, $P=0.035$)、乳酸水平(中位数:3.20 mmol/L比2.10 mmol/L, $P=0.016$)、药物性肝损伤死亡率预测评分(中位数:12.15分比9.72分, $P=0.029$)更高,直接胆红素(中位数:115.88 $\mu\text{mol/L}$ 比245.99 $\mu\text{mol/L}$, $P=0.017$)和血小板(中位数:141.00 $\times 10^9/\text{L}$ 比268.50 $\times 10^9/\text{L}$, $P=0.044$)水平更低,术前窗口期更短(中位数:16 d比82 d, $P<0.001$),差异均有统计学意义。肝组织病理提示DIHALF组肝细胞坏死程度更重,肝细胞再生更少,但两组间病理特征评分差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** DIHALF患者病情危重,发展迅速,肝功能和凝血功能损害更显著,内环境更不稳定。DIHALF患者肝脏病理多表现为大块或亚大块肝细胞坏死,肝细胞再生有限。早期肝移植有助于延长生存时间并改善预后。

关键词: 药物性肝损伤; 超急性肝衰竭; 肝性脑病; 肝脏病理; 肝移植

A comparative study of clinical and pathological characteristics between drug-induced hyperacute liver failure and drug-induced acute liver failure

Wei Runjie¹, Ma Zikun¹, Guo Tiantian¹, Meng Yao¹, Zhang Mengmeng¹, Sun Liying¹, Zhu Zhijun², Zhao Xinyan¹ [1. Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University (National Clinical Research Center for Digestive Diseases, State Key Laboratory of Digestive Health), Beijing 100050, China; 2. Liver Transplantation Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University (National Clinical Research Center for Digestive Diseases, State Key Laboratory of Digestive Health), Beijing 100050, China]

Abstract: Objective To investigate the clinical and pathological characteristics of drug-

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.01.001

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2022年感染性疾病科); 国家自然科学基金(82470625)

通信作者: 赵新颜 Email: zhao_xinyan@ccmu.edu.cn

induced hyperacute liver failure (DIHALF) and drug-induced acute liver failure (DIALF).

Methods A total of nineteen patients with drug-induced liver failure (DILF) who underwent liver transplantation in Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from January 1st, 2015 to December 31st, 2024 were enrolled and retrospectively analyzed. The patients were divided into DIHALF group (13 cases) and DIALF group (6 cases). Clinical data (age, gender, medication types, latency period, preoperative window period, postoperative survival, laboratory parameters) and pathological features (hepatocyte necrosis, portal inflammation, cholestasis, bile duct reaction, hepatocyte regeneration, and fibrosis) were compared between DIHALF group and DIALF group. **Results** There were no statistically significant differences in gender, age, type of suspected drugs, pattern of liver injury and surgical approach between DIHALF group and DIALF group (all $P > 0.05$). Compared with the DIALF group, the DIHALF group had a higher proportion of preoperative plasma exchange (84.62% vs. 15.38%, $P = 0.046$), higher prothrombin time level (median: 45.70 s vs. 26.70 s, $P = 0.048$), higher international normalized ratio (median: 4.05 vs. 2.30, $P = 0.035$), higher lactate level (median: 3.20 mmol/L vs. 2.10 mmol/L, $P = 0.016$), and higher drug-induced liver injury mortality predictive score (median: 12.15 points vs. 9.72 points, $P = 0.029$); meanwhile, the DIHALF group had lower direct bilirubin level (median: 115.88 $\mu\text{mol/L}$ vs. 245.99 $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.017$), lower platelet count (median: $141.00 \times 10^9/\text{L}$ vs. $268.50 \times 10^9/\text{L}$, $P = 0.044$), and shorter preoperative window period (median: 16 d vs. 82 d, $P < 0.001$); all the above differences were statistically significant. Liver histopathology results showed that the DIHALF group had more severe hepatocyte necrosis and less hepatocyte regeneration, but there were no statistically significant difference in pathological feature scores between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** Patients with DIHALF present with more critical illness, faster progression, more severe liver and coagulation dysfunction, and greater systemic instability. Liver pathology in DIHALF patients often showed massive or submassive hepatocyte necrosis with limited hepatocyte regeneration. Early liver transplantation may prolong survival and improve prognosis in patients with DIHALF

Keywords: Drug-induced liver injury; Hyperacute liver failure; Hepatic encephalopathy; Liver pathology; Liver transplantation

药物性肝衰竭 (drug-induced liver failure, DILF) 是药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 严重且罕见的并发症^[1], 以急性或亚急性肝衰竭为主, 患者常表现为肝性脑病、黄疸和凝血障碍, 临床死亡率极高。超急性肝衰竭 (hyperacute liver failure, HALF) 定义为在 3~7 d 内进展为肝衰竭, 常见血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 显著升高、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 延长而总胆红素 (total bilirubin, TBil) 相对较低, 且易并发肝性脑病和脑水肿^[2]。由于进展极快, 肝移植通常成为唯一有效的救治手段^[3]。目前, 关于药物性超急性肝衰竭 (drug-induced hyperacute liver failure, DIHALF) 的临床与病理特征研究较少, 相关诊治与预后判断亦存在不足。深入研究 DIHALF 的临

床与病理特点对于早期识别高危患者、优化治疗决策具有重要意义和应用价值。本研究回顾性分析 DILF 患者的临床资料与组织病理学特征, 重点比较 DIHALF 与药物性急性肝衰竭 (drug-induced acute liver failure, DIALF) 患者的异同, 旨在揭示其更高死亡风险的关键病理基础, 为临床精准治疗提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过检索信息系统和病案管理系统, 筛选 2015 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日在首都医科大学附属北京友谊医院住院、接受同种异体肝移植、病历资料齐全且符合以下纳入标准的患者: ①出院诊断符合《肝衰竭诊治指南(2024年版)》中关于急性/亚急性肝衰竭的定义^[4]; ②肝衰竭前有明确药物暴露史(潜伏期 1~90 d)或经病理确

诊为DILI; ③鲁塞尔-尤克拉夫因果关系评估法(Roussel-Uclaf causality assessment method, RUCAM)评分 ≥ 3 分; ④病历资料完整(含详细用药史、实验室及病理报告)。排除标准: ①合并其他急慢性肝病或既往肝功能异常(包括遗传代谢性肝病、活动性病毒性肝炎、酒精性肝病、胆道系统疾病、自身免疫性肝病等); ②合并妊娠相关肝损伤、明确化学毒物接触史或食物中毒。本研究为单中心回顾性队列研究, 经首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会批准(2022-P2-063-01), 并免除患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 病例筛选 初筛: 出院诊断含“急性/亚急性肝衰竭”或“急性/亚急性肝功能衰竭”的病例。二次筛选: 限定手术记录为“肝移植术”, 排除非DILI病因。终筛与一致性确认: 2名研究者应用纳入/排除标准双盲独立审阅病历; 分歧由第3位资深主任医师仲裁。可疑药物认定: 专家组参考LiverTox数据库、相关指南及药物说明书讨论达成共识。

1.2.2 数据采集 使用预设表格采集: ①人口学特征(年龄、性别)。②临床特征: 包括药物暴露史、类别、潜伏期、临床表现、手术日期等; 依据《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》^[5]进行临床分型, 肝细胞损伤型: $ALT > 2 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)且 R 值 ≥ 5 ; 胆汁淤积型: 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $> 2 \times$ ULN且 R 值 ≤ 2 ; 混合型: $ALT > 2 \times$ ULN且 $2 < R$ 值 < 5 ; 其中 R 值=(ALT实测值/ALT的ULN)/(ALP实测值/ALP的ULN)。③实验室指标: a. 初次发病时ALT、ALP、TBil; b. 入院时肝功能, 包括ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、TBil、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、白蛋白(albumin, Alb); c. 凝血功能, 包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、

活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、INR; d. 血常规, 包括白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT); e. 血氨、乳酸、肌酐、血钠(Na^+)等。计算终末期肝病模型联合血清钠(model for end-stage liver disease with sodium, MELD-Na)评分、药物性肝损伤死亡率预测评分(drug-induced liver injury mortality predictive score, DMP)和药物性肝损伤所致急性肝衰竭评分(drug-induced liver toxicity ALF score, DrILLTox ALF score)。MELD-Na评分= $3.78 \times \ln$ TBil (mg/dl) + $9.57 \times \ln$ 肌酐 (mg/dl) + $11.2 \times \ln$ INR + $6.43 + 1.59 \times [135 - Na^+$ (mmol/L)]。DMP评分= $1.913 \times$ INR + $0.060 \times$ TBil (mg/dl) + $0.439 \times$ AST/ALT - $1.579 \times$ Alb (g/dl) - $0.006 \times$ PLT ($\times 10^9/L$) + 9.662 ^[6]。DrILLTox ALF评分= $-0.00691292 \times$ PLT ($\times 10^9/L$) + $0.19091500 \times$ TBil (mg/dl)^[7]。④病理特征: 由1位肝脏病理学家评估病肝标本的坏死、炎症、胆汁淤积、细胆管反应、再生及纤维化程度, 结合Ishak评分系统及DILI病理特点进行评分^[8], 评分标准见表1。⑤预后指标: 发病至移植时间(术前窗口期)、移植术后生存时间(统计终点截至2025年9月13日)。

1.2.3 分组 根据患者出现肝性脑病的时间进行分组^[9], 7d内发生肝性脑病的患者记为DIHALF组, 未发生者记为DIALF组。

1.3 统计学处理 采用R 4.3.3软件进行统计学分析。ALT、ALP、TBil等计量资料均为非正态分布, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。性别、病理特征评分分布等计数资料以例数和(或)百分数表示, 两组间比较采用Fisher精确概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组情况 共23例DILF肝移植患者符合纳入标准, 排除4例(药物性慢性肝衰竭合并肝硬化1例, 合并原发性胆汁性胆管炎1例, 二次肝移植1例, 病肝标本缺失1例), 最终共有19例患者纳

表1 肝脏病理特征评分标准

评分维度	0分	1分	2分	3分	4分
肝细胞坏死	无	融合性	桥接	亚大块	大块
汇管区炎症	无	轻度	中度	中重度	-
胆汁淤积	无	少量	中量/胆栓	大量/胆栓	-
细胆管反应	无	少量增生	中量增生	大量延伸	-
肝细胞再生	无	少量再生	显著再生	-	-
纤维增生	无	汇管区纤维化	纤维间隔形成	桥接纤维化	肝硬化

注:“-”代表该项未赋分。

入分析。其中DIHALF组13例，DIALF组6例。

2.2 两组患者的临床特征 全部19例患者中男性9例，女性11例，年龄19.5(5.5, 40.5)岁，发病年龄1~74岁。DIHALF组和DIALF组患者的性别($P > 0.999$)和年龄($P = 0.177$)分布均无统计学差异。在损伤类型上，18例患者为肝细胞损伤型，仅1例为胆汁淤积型，该病例为DIHALF组患者。可疑致病药物(中药组、西药组、混合组)方面，DIHALF组和DIALF组差异无统计学意义($P > 0.999$)。在治疗方面，19例患者中10例进行原位肝移植手术，9例进行原位辅助肝移植术，两组患者手术方式分布差异无统计学意义($P > 0.999$)。术前共13例患者进行血浆置换，其中DIHALF组11例，DIALF组仅2例，差异有统计学意义($P = 0.046$)。见表2。

2.3 两组患者生物化学指标 所有患者的肝功能、凝血功能、血常规、血氨等指标均有明显异常，见表3。在有记录的首次肝功能检验结果中，DIHALF组患者的ALP水平显著高于DIALF组(中位数: 283.00 U/L 比 154.00 U/L)，差异有统计学意义($P = 0.027$)；而ALT(中位数: 1 353.50 U/L 比 1 062.00 U/L)和TBil(中位数: 192.00 $\mu\text{mol/L}$ 比 123.00 $\mu\text{mol/L}$)水平虽然也高于DIALF组，但差异无统计学意义(P 值分别为0.383、0.506)。在入院后的肝功能检查中，DIHALF组患者的DBil水平显著低于DIALF组(中位数: 115.88 $\mu\text{mol/L}$ 比 245.99 $\mu\text{mol/L}$)，差异有统计学意义($P = 0.017$)；

同时，两组ALT、AST、ALP、GGT、TBil、Alb及肌酐水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。DIHALF组患者PLT数目更少(中位数: 141.00 $\times 10^9/\text{L}$ 比 268.50 $\times 10^9/\text{L}$, $P = 0.044$)，而PT(中位数: 45.70 s 比 26.70 s, $P = 0.048$)和INR值(中位数: 4.05 比 2.30, $P = 0.035$)更高，差异均有统计学意义，提示DIHALF患者凝血功能障碍更严重。DIHALF组患者血氨水平高于DIALF组(中位数: 187.00 $\mu\text{mol/L}$ 比 105.00 $\mu\text{mol/L}$)，但差异无统计学意义($P = 0.136$)；DIHALF组患者乳酸显著高于DIALF组(中位数: 3.20 mmol/L 比 2.10 mmol/L)，差异有统计学意义($P = 0.016$)，提示该部分患者内环境更差。

2.4 病理学特征 19例患者均存在肝细胞坏死，其中18例为大块或亚大块坏死(评分 ≥ 3 分)，常伴肝细胞肿胀、肝窦塌陷及肝小叶结构破坏。部分病例见全小叶肝细胞消失及广泛淤血，提示微循环障碍参与病变进展。所有病例均有汇管区炎症，4例达中重度(评分3分)，以淋巴细胞和浆细胞浸润为主。5例患者出现明显胆汁淤积(评分3分)，表现为肝细胞内胆汁淤积及毛细胆管胆栓。18例患者存在不同程度的细胆管反应，其中10例为少量胆管增生(评分1分)，6例为明显增生(评分3分)。10例患者无肝细胞再生，16例患者无纤维增生。分组比较，DIHALF组肝细胞坏死程度更重(评分4分占76.92%)，中重度炎症和胆汁淤积比例略高，细胆管反应、肝再生和纤维增生评分较低。所有病

表2 DIALF组和DIHALF组肝移植患者的临床特征[例(%)]

项目	总体(19例)	DIALF组(6例)	DIHALF组(13例)	P 值
男性	9(47.37)	3(50.00)	6(46.15)	> 0.999
年龄				
儿童(≤ 18 岁)	8(42.11)	1(16.67)	7(53.85)	0.177
成人(> 18 岁)	11(57.89)	5(83.33)	6(46.15)	
可疑药物分类				
中药组	8(42.11)	3(50.00)	5(38.46)	> 0.999
西药组	5(26.32)	1(16.67)	4(30.77)	
混合组	6(31.58)	2(33.33)	4(30.77)	
损伤类型				
肝细胞型	18(94.74)	6(100.00)	12(92.31)	> 0.999
胆汁淤积型	1(5.26)	0(0)	1(7.69)	
手术方式				
原位肝移植术	10(52.63)	3(50.00)	7(53.85)	> 0.999
原位辅助肝移植术	9(47.37)	3(50.00)	6(46.15)	
术前行血浆置换				
无	6(31.58)	4(66.67)	2(15.38)	0.046
有	13(68.42)	2(33.33)	11(84.62)	

理评分组间差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。详见表 4、图 1、图 2。

2.5 预后特征 采用 MELD-Na、DMP 和 DrILTox ALF 评分评估患者预后。DIHALF 组的 DMP 评分

显著高于非 DIHALF 组 ($z = -2.19, P = 0.029$)，MELD-Na 评分和 DrILTox ALF 评分差异无统计学意义 (P 值分别为 0.087、0.416)。所有患者的中位潜伏期(用药至发病时间)为 10 d，DIHALF 组和

表 3 DIALF 组和 DIHALF 组肝移植患者的生物化学指标 [$M (P_{25}, P_{75})$]

生物化学指标	总体 (19 例)	DIALF 组 (6 例)	DIHALF 组 (13 例)	z 值	P 值
有记录的首次检查结果					
ALT (U/L)	1213.00 (1014.00, 1710.00)	1062.00 (1014.00, 1365.00)	1353.50 (1044.25, 2709.50)	-0.87	0.383
ALP (U/L)	182.00 (168.00, 283.00)	154.00 (133.75, 171.50)	283.00 (273.00, 341.00)	-2.21	0.027
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	184.00 (107.00, 253.00)	123.00 (107.00, 185.00)	192.00 (110.25, 262.75)	-0.67	0.506
入院时检查结果					
ALT (U/L)	322.00 (192.00, 591.00)	213.50 (182.00, 281.00)	413.00 (320.00, 629.00)	-1.08	0.282
AST (U/L)	372.00 (174.50, 488.00)	277.00 (170.75, 450.75)	388.00 (223.00, 499.00)	-0.22	0.826
ALP (U/L)	162.00 (108.50, 211.00)	143.00 (104.25, 185.50)	163.00 (115.00, 217.00)	-0.56	0.579
GGT (U/L)	34.00 (28.00, 45.50)	43.00 (34.00, 97.75)	32.00 (28.00, 44.00)	-1.36	0.172
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	318.84 (235.70, 498.35)	432.70 (319.11, 554.38)	275.80 (227.70, 387.63)	-1.16	0.244
DBil ($\mu\text{mol/L}$)	136.30 (105.09, 199.94)	245.99 (184.47, 326.39)	115.88 (98.39, 141.28)	-2.39	0.017
Alb (g/L)	34.20 (30.05, 37.10)	32.60 (30.02, 37.05)	34.20 (30.80, 36.90)	-0.22	0.826
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	47.20 (25.30, 60.05)	49.35 (44.12, 54.35)	43.80 (23.30, 63.90)	-0.21	0.831
PLT ($\times 10^9/L$)	163.00 (107.50, 237.00)	268.50 (179.00, 328.75)	141.00 (83.00, 165.00)	-2.02	0.044
PT (s)	32.90 (28.90, 55.60)	26.70 (19.77, 31.08)	45.70 (30.80, 56.90)	-1.98	0.048
APTT (s)	56.70 (44.05, 76.60)	45.90 (36.53, 59.25)	61.90 (47.40, 84.40)	-1.43	0.152
INR	2.88 (2.55, 5.18)	2.30 (1.81, 2.76)	4.05 (2.80, 5.40)	-2.11	0.035
血氨 ($\mu\text{mol/L}$)	184.00 (88.50, 227.00)	105.00 (81.25, 170.00)	187.00 (112.00, 252.00)	-1.49	0.136
乳酸 (mmol/L)	3.00 (2.25, 3.60)	2.10 (1.62, 2.27)	3.20 (2.90, 4.50)	-2.41	0.016

表 4 DIALF 组和 DIHALF 组肝移植患者的肝组织病理评分 [例 (%)]

病理特征评分	总体 (19 例)	DIALF 组 (6 例)	DIHALF 组 (13 例)	P 值
肝细胞坏死				0.368
2 分	1 (5.26)	1 (16.67)	0 (0)	
3 分	5 (26.32)	2 (33.33)	3 (23.08)	
4 分	13 (68.42)	3 (50.00)	10 (76.92)	
汇管区炎症				0.827
1 分	8 (42.11)	2 (33.33)	6 (46.15)	
2 分	7 (36.84)	3 (50.00)	4 (30.77)	
3 分	4 (21.05)	1 (16.67)	3 (23.08)	
胆汁淤积				1.000
1 分	8 (42.11)	3 (50.00)	5 (38.46)	
2 分	6 (31.58)	2 (33.33)	4 (30.77)	
3 分	5 (26.32)	1 (16.67)	4 (30.77)	
细胆管反应				0.658
0 分	1 (5.26)	0 (0)	1 (7.69)	
1 分	10 (52.63)	3 (50.00)	7 (53.85)	
2 分	2 (10.53)	0 (0)	2 (15.38)	
3 分	6 (31.58)	3 (50.00)	3 (23.08)	
肝细胞再生				0.536
0 分	10 (52.63)	2 (33.33)	8 (61.54)	
1 分	4 (21.05)	2 (33.33)	2 (15.38)	
2 分	5 (26.32)	2 (33.33)	3 (23.08)	
纤维增生				0.222
0 分	16 (84.21)	4 (66.67)	12 (92.31)	
3 分	2 (10.53)	1 (16.67)	1 (7.69)	
4 分	1 (5.26)	1 (16.67)	0 (0)	

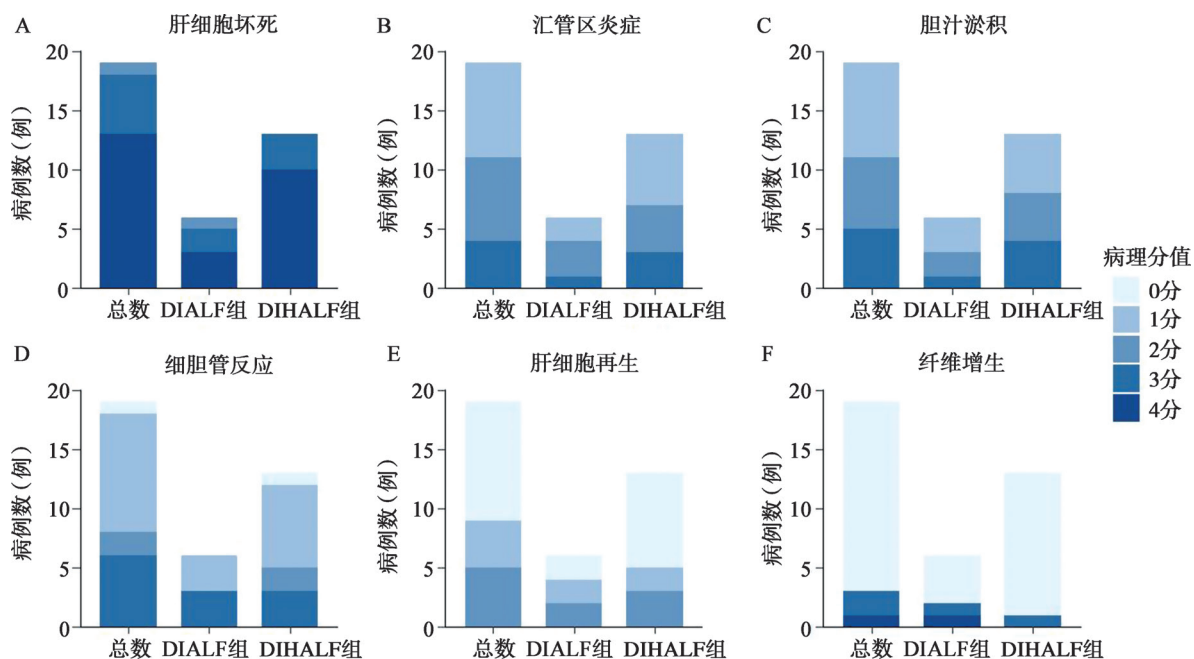
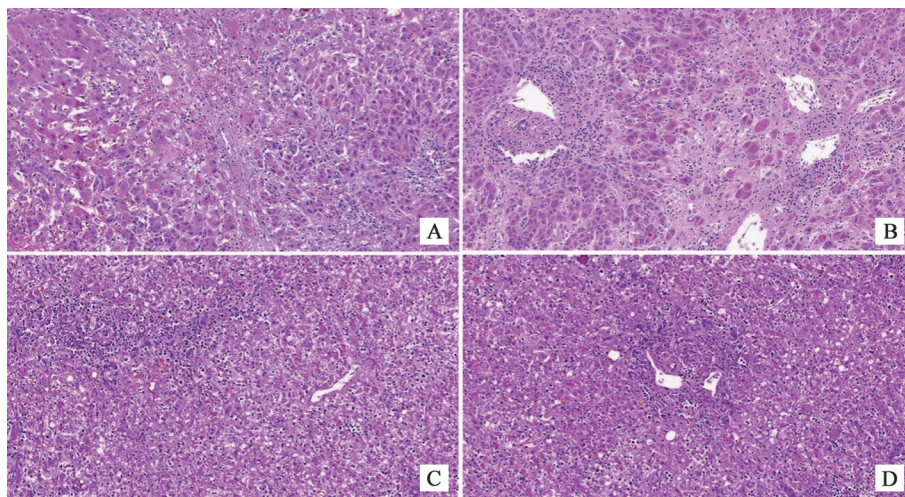


图1 DILF患者肝移植术后病理特征评分统计

图2 DIALF组(A、B)和DIHALF组(C、D)肝移植患者病肝HE染色图($\times 20$)

注: A、B示DIALF组患者病肝肝细胞融合性坏死,小叶结构破坏,广泛淤血,汇管区小胆管尚可辨; C、D示DIHALF组患者病肝肝细胞大块坏死,小叶结构塌陷,广泛淤血,肝细胞内可见胆汁淤积。

DIALF组潜伏期差异无统计学意义($P=0.379$)。术前窗口期(发病至肝移植)中位数为20 d, DIHALF组显著短于DIALF组($P<0.001$)。所有患者的中位术后生存期为578 d, DIHALF组为318 d, 短于DIALF组的1 152 d, 但差异无统计学意义($P=0.639$)。见表5。

3 讨论

DILF是DILI最严重、进展最快的并发症,短

期死亡率高。随着处方药和保健品的广泛使用, DILF发病率呈逐渐上升趋势^[10]。拉丁美洲和北美洲研究数据表明, DILF患者亟需肝移植治疗, 死亡风险极高^[11,12]。

本研究发现, DIHALF患者进展更快, 病情更危重。DIHALF组患者从发病到肝移植的窗口期显著缩短, 提示病情急剧恶化。肝功能方面, DIHALF组ALT、ALP等指标首诊时更高, 且早期

表5 DIALF组和DIHALF组肝移植患者的预后[M(P₂₅, P₇₅)]

预后	总体(19例)	DIALF组(6例)	DIHALF组(13例)	z值	P值
MELD-Na评分(分)	32.81(30.08, 38.10)	30.83(24.08, 31.63)	33.73(30.65, 40.93)	-1.71	0.087
DMP评分(分)	11.67(10.34, 14.97)	9.72(8.25, 10.56)	12.15(11.60, 15.70)	-2.19	0.029
DrILTox ALF评分(分)	2.22(1.83, 3.92)	3.17(2.15, 4.41)	2.01(1.80, 3.42)	-0.81	0.416
潜伏期(d)	10(5, 19)	7(4, 13)	10(6, 23)	-0.88	0.379
术前窗口期(d)	20(15, 38)	82(48, 172)	16(13, 20)	-3.38	<0.001
术后生存期(d)	578(75, 1288)	1152(256, 1348)	318(106, 1030)	-0.47	0.639

TBil水平相对较低。凝血功能障碍更为明显(PT、INR升高, PLT降低), 乳酸水平也更高, 提示内环境不稳定。上述特点均反映了DIHALF患者肝损伤严重, 且进展迅速。此外, DIHALF患者肝性脑病早发且严重, 预后较差。本研究中所有病例均出现Ⅱ级及以上肝性脑病, DIHALF组出现脑病的时间更早, 病程更急, 术前血浆置换需求更大, 且生存时间更短, 提示肝性脑病早期出现标志其预后不良, 这与既往文献结论相符^[13,14]。DILF导致的肝功能障碍可造成氨的迅速累积, 氨与线粒体功能障碍、氧化应激、炎症、低氧血症和神经传递失调等功能密切相关^[15]。虽然本研究中两组患者血氨水平无统计学差异, 但DIHALF患者多伴高血氨和快速精神改变, 应加强监测和早期移植评估^[16]。

在病理改变方面, DIHALF患者以大块或亚大块肝坏死为主。大部分DIHALF患者肝细胞坏死程度更加严重, 肝组织显示明显大块或全小叶坏死, 肝再生反应较弱。病理基础支持其不良预后和肝性脑病的发生。病理改变还包括明显胆汁淤积和炎症, 符合DILI三重损伤机制——肝实质细胞、胆管上皮和血管内皮联合损伤^[17,18]。

目前临床上已有多个预后预测模型用于反映DILF患者病情的严重程度, 如经典的MELD及MELD-Na评分是预测DILF患者30d不良预后(肝移植或死亡)的独立风险因素^[19], 英国国王学院标准(King's College criteria, KCC)^[20]、ALFSG预测指数(ALFSG prognostic index, ALFSG-PI)^[21]在特异质型DIALF患者中有良好的预测能力, DrILTox ALF评分可在DILI患者群体中筛选出ALF高风险患者^[7]。本研究团队也曾针对DILF提出DMP评分^[6], 该评分由INR、TBil、ALB、AST/ALT和PLT这几项临床常见的实验室检查指标计算得出, 可准确预测DILI患者28d、90d和6个月的死亡或肝移植风险(受试者工作特征曲线下面积高于DrILTox ALF评分), 精准识别高风险DILI患者。在本研究中, DIHALF组DMP评分均显著高于DIALF组,

进一步证明了DMP模型在危重患者风险分层中的价值。

本研究为单中心回顾性分析, 病例数有限, 可能存在选择偏倚; 肝移植标本获取受限, 缺乏某些药物类型病例。未来需多中心的大样本及前瞻性随访研究, 结合血清学和分子生物标志物, 进一步明确DILF的发生机制、风险分层与干预时机。

综上, DIHALF患者病情进展迅速, 肝功能损伤和凝血功能障碍更严重, 内环境更不稳定, 预后不良。病理组织学上, 肝内大块/亚大块坏死、广泛淤血、胆汁淤积是其典型特征, 也是其临床表现的病理基础。DMP评分有助于评估病情进展风险。早期识别高危患者、及时肝移植干预对改善DIHALF患者结局至关重要。未来需强化大样本、多中心的前瞻性研究和机制探索, 并开展生存预测、靶点筛选、治疗评估等工作, 以提升DILF的管理水平。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

参考文献

- FONTANA R J, 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.
- STRAVITZ R T, FONTANA R J, KARVELLAS C, et al. Future directions in acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2023,78(4):1266-1289.
- KULKARNI A V, GUSTOT T, REDDY K R. Liver transplantation for acute liver failure and acute-on-chronic liver failure[J]. *Am J Transplant*, 2024,24(11):1950-1962.
- 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(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024,40(12):2371-2387.
- 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分会药物性肝病学组. 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.
- WANG Y, ZOU C L, ZHANG J, et al. Development and validation of a novel model to predict liver-related mortality in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023,22(6):584-593.
- LO RE 3rd, HAYNES K, FORDE K A, et al. Risk of acute liver failure

- in patients with drug-induced liver injury:evaluation of Hy's Law and a new prognostic model[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(13):2360-2368.
- [8] KLEINER D E, CHALASANI N P, LEE W M, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury:systematic evaluation and clinical associations[J]. *Hepatology*,2014,59(2):661-670.
- [9] BERNAL W, WENDON J. Acute liver failure [J]. *N Engl J Med*, 2013,369(26):2525-2534.
- [10] MAIWALL R, KULKARNI A V, ARAB J P, et al. Acute liver failure[J]. *Lancet*,2024,404(10454):789-802.
- [11] BESSONE F, HERNANDEZ N, MEDINA-CALIZ I, et al. Drug-induced liver injury in Latin America:10-year experience of the Latin American DILI (LATINDILI) network[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025,23(1):89-102.
- [12] RAO A, RULE J A, HAMEED B, et al. Secular trends in severe idiosyncratic drug-induced liver injury in North America:an update from the acute liver failure study group registry[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022,117(4):617-626.
- [13] HÄUSSINGER D, DHIMAN RK, FELIPO V, et al. Hepatic encephalopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2022, 8(1):43.
- [14] PEREZ RUIZ DE GARIBAY A, KORTGEN A, LEONHARDT J, et al. Critical care hepatology: definitions, incidence, prognosis and role of liver failure in critically ill patients[J]. *Crit Care*,2022,26(1):289.
- [15] GALLEGO-DURÁN R, HADJIHAMBIS A, AMPUERO J, et al. Ammonia-induced stress response in liver disease progression and hepatic encephalopathy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2024,21(11):774-791.
- [16] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*,2022,77(3):807-824.
- [17] 杨瑞园, 赵新颜. 肝组织病理学检查在药物性肝损伤诊治中的意义 [J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(6):1172-1175.
- [18] CLOUSTON A D, GOUW A S H, TINIAKOS D, et al. Severe acute liver disease in adults:Contemporary role of histopathology[J]. *Histopathology*,2024,85(4):549-561.
- [19] JEONG R, LEE Y S, SOHN C, et al. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury[J]. *Scand J Gastroenterol*,2015,50(4):439-446.
- [20] O'GRADY J G, ALEXANDER G J M, HAYLLAR K M, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure[J]. *Gastroenterology*, 1989,97(2):439-445.
- [21] DEVARBHAVI H, PATIL M, REDDY V V, et al. Drug-induced acute liver failure in children and adults:results of a single-centre study of 128 patients [J]. *Liver Int*,2017,38(7):1322-1329.

收稿日期: 2025-12-03

魏润杰, 马子坤, 郭甜甜, 等. 药物性超急性肝衰竭与药物性急性肝衰竭的临床与病理特征对比研究 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2026,18(1):1-8.