

# 急性肝衰竭之診斷與處理

蔡崇榮<sup>1</sup> 陳宗賢<sup>1</sup> 李明陽<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>戴德森醫療財團法人嘉義基督教醫院 內科部

<sup>2</sup>敏惠醫護管理專科學校 護理科

## 摘要

急性肝衰竭是一種罕見但嚴重的臨床症候群，其症候預後多為不佳，且高死亡率的疾病。其主要特徵為沒有肝臟疾病的人，其肝機能突然喪失，並造成身體許多器官與系統的影響。造成急性肝衰竭可歸因於藥物使用不當、病毒感染或其他原因。急性肝衰竭患者在快速診斷與適當的醫護處置，重症加護醫療和肝移植已可降低死亡率。平時應審慎使用藥物、慢性肝炎患者應定期追蹤檢查，可避免急性肝衰竭的發生。

關鍵詞：急性肝衰竭 (Acute liver failure)  
診斷 (Diagnosis)  
治療 (Treatment)

## 前言

肝細胞受到廣泛、嚴重損害，身體代謝功能發生嚴重紊亂而出現肝衰竭 (hepatic failure) 的臨床症候群，其症候險惡，且預後多為不佳。急性肝衰竭 (acute liver failure)，亦稱為猛暴性肝衰竭 (fulminant hepatic failure)，是一種高度特異性、罕見但嚴重的臨床症候群，其特徵是沒有潛在肝病的個體發生急性肝機能異常 (acute abnormality)，並導致肝代償不全及衰竭。

急性肝衰竭之過程與肝病學的凝血功能障礙 (coagulopathy) 發展相關，而與敗血症 (sepsis) 的凝血障礙 (coagulation disturbance) 不同，並由肝性腦病變 (hepatic encephalopathy) 引起臨床明顯意識 (consciousness) 之改變<sup>1</sup>。在各種系統性疾病的急性肝衰竭患者，具有凝血功能障礙、血清的轉氨酶 (transaminases) 升高、膽

紅素 (bilirubin) 異常及意識改變等特徵<sup>1</sup>。此外，急性肝衰竭通常不適用於慢性肝病患者的肝機能急性惡化 (acute-on-chronic liver failure, AoCLF) 或其他全身疾病引起肝機能的急性惡化<sup>1</sup>。廣泛的肝切除術後的患者可能會出現黃疸 (jaundice)、凝血功能障礙和肝性腦病變的臨床症候群時，亦不屬於急性肝衰竭的範圍。因此，如果不是原發性肝臟損傷 (primary liver insult)，這些患者應被認為是繼發性肝損傷 (secondary liver injury) 而不是急性肝衰竭。因此，急性肝衰竭之診斷，除威爾遜氏病 (Wilson disease)、B 肝病毒感染與自體免疫性肝炎等外，其主要特徵為一個沒有肝臟疾病的人發生肝機能突然惡化而喪失<sup>2</sup>，可能與其他器官機能障礙有關，在美國每年約有 2,000 個病例發生<sup>3</sup>。

近年來，隨著重症加護管理和緊急醫療技

術的進展，急性肝衰竭的生存率已大大改善。在這篇綜述中，我們概述了急性肝衰竭的原因和臨床表現，並討論了目前患者治療方法與最近的相關基礎醫學研究進展。

## 病 因

急性肝衰竭的致病原因，包括：藥物或毒素誘發的肝病、病毒性肝炎、代謝疾病、血管和/或缺血性肝病，但是約有 15 至 20% 的病例，原因不明 (indeterminate cause)<sup>4</sup> (表一)，依各國的情況不同其流行病學研究之結果也略有差異 (表二)。

急性肝衰竭發生率在已開發國家較開發中國家低，其中肝炎病毒感染率的差異是主要原因。在亞洲與非洲等國家，急性肝衰竭最常見的原因，主要是 A 型肝炎、B 型肝炎和 E 型肝炎等病毒感染<sup>1</sup>。A 型與 E 型肝炎病毒之感染，造成的急性肝衰竭患者死亡率達 50% 以上<sup>21,22</sup>。在公共衛生的預防措施下 (如：疫苗接種和改善衛生設施等)，可降低急性肝衰竭的發生率。我國早年的急性肝衰竭病因主要是 B 型肝炎 (85%)、A 型肝炎 (8%)、C 型肝炎 (4%) 及其他原因不詳者 (4%)<sup>23</sup>；但近年來的研究分析結果顯示，肝炎病毒感染 (45%，主要是 B 型肝炎)、藥物 (19%)、不明原因 (13%) 與其他原因 (23%) 佔大宗<sup>5</sup>，急性肝衰竭的致病原因已有不同。少數其他亦會造成急性肝衰竭的病毒，

包括：單純疱疹病毒 (herpes simplex virus)、巨細胞病毒 (cytomegalovirus)、EB 病毒 (Epstein-Barr virus) 和微小病毒 (parvoviruses) 等<sup>24</sup>。

在歐洲最常見的急性肝衰竭的病因是以藥物肝炎為主<sup>25-27</sup>。美國藥物誘導所造成的肝損傷 (drug-induced liver injury) 約占 50% 的急性肝衰竭患者<sup>11,28</sup>。營養不良、酒精中毒、及使用乙醯胺酚 (acetaminophen) 之患者，易造成急性肝衰竭的風險增加<sup>29-31</sup>。此外，解熱鎮痛藥如撲熱息痛 (paracetamol)、安痛定 (ansett)、阿司匹林 (aspirin) 等；抗結核藥如雷米封 (remy sealed)、利福平 (rifampicin) 等；氟烷 (halothane)、甲基多巴 (methyldopa)、銻劑 (antimony)、砷劑 (arsenic)、磺胺藥 (sulfa drugs) 等；特異性藥物如：毒蕈中毒 (mushroom poisoning)、酵米麵中毒 (fermentive corn flour intoxication)、四氯化碳中毒 (carbon tetrachloride poisoning) 等，皆可能會誘發肝損傷 (drug-induced liver injury)，而發展為肝性腦病變和急性肝衰竭<sup>32</sup>。年齡較大、血液氨基轉移酶 (aminotransferase) 和膽紅素濃度的升高及凝血功能障礙等因素，都與急性肝衰竭的死亡風險增加有關<sup>28,33</sup>。

其他造成急性肝衰竭的原因，包括：腫瘤浸潤、急性缺血性肝損傷或缺氧性肝炎、急性 Budd-Chiari 症候群、休克 (shock) 和威爾遜氏病等代謝疾病<sup>11,24</sup>。急性缺血性肝損傷或缺氧性肝炎，可能發生在原發性心臟、循環系統或呼吸

表一：急性肝衰竭的致病因子

	病因	種類
急性 / 猛暴性	病毒	A、B、E 型肝炎及巨細胞病毒 (cytomegalovirus)、單純疱疹病毒 (herpes simplex)、水痘帶狀疱疹病毒 (varicella zoster virus)、登革熱
	藥物	抗結核藥、化療、statins、非類固醇消炎止痛藥、抗癲癇藥 (phenytoin、carbamazepine)、搖頭丸 (MDMA)、抗感染藥 (flucloxacillin)
	血管	缺血性肝炎
急性 / 猛暴性和亞急性 / 亞猛暴性	懷孕	子癲前症肝破裂 (pre-eclamptic liver rupture)、妊娠毒血症 (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)、妊娠脂肪肝 (fatty liver of pregnancy)
	藥物	乙醯氨基酚 (acetaminophen)、phosphorous、amanita phalloides
	血管	Budd Chiari 症候群
	其他	威爾遜氏病、自身免疫、淋巴瘤 (lymphoma)、惡性腫瘤 (malignancy)、嗜血細胞淋巴組織細胞增多症 (haemophagocytic lymphohistiocytosis)

表二：急性肝衰竭在不同國家之流行病學研究

國家	肝炎病毒 (%)	藥物 (%) (APAP vs. 非 APAP)	不明原因 (%)	其他原因 (%)	參考文獻
台灣	45	19 (11 vs. 8)	13	23	Ho et al. <sup>5</sup>
日本	45	4	28	23	Sugawara et al. <sup>6</sup>
中國	11	44	29	16	Zhao et al. <sup>7</sup>
	47	0	50	3	Liu et al. <sup>8</sup>
韓國	44	6	10	40	Lim <sup>9</sup>
印度	68(44 E)	0.6 (0 vs. 0.6)	31	0	Khuroo et al. <sup>10</sup>
美國	12	52 (39 vs. 13)	17	19	Ostapowicz et al. <sup>11</sup>
加拿大	30	27 (15 vs. 12)	27	16	Tessier et al. <sup>12</sup>
智利	37	7 (0 vs. 7)	44	11	Uribe et al. <sup>13</sup>
英國	7	51 (43 vs. 8)	30	13	Bernal et al. <sup>14</sup>
法國	33	28 (7 vs. 21)	18	21	Ichai et al. <sup>15</sup>
西班牙	37	16 (2 vs. 14)	32	15	Escorsell et al. <sup>16</sup>
德國	21	41 (9 vs. 32)	24	14	Hadem et al. <sup>17</sup>
立陶宛	21	21	18	40	Adukausienė et al. <sup>18</sup>
澳大拉西亞	14	42 (36 vs. 6)	34	10	Gow et al. <sup>19</sup>
蘇丹	27	8 (0 vs. 8)	38	27	Mudawi et al. <sup>20</sup>

APAP：乙醯氨基酚 (acetaminophen)。

衰竭患者，亦可能是由嚴重敗血症所引起，伴有心臟衰竭與血液氨基轉移酶之瞬間升高<sup>34,35</sup>。

造成急性肝衰竭的病因，可能是單一因素，如：感染某種肝炎病毒、酒精中毒、服用某種肝毒性藥物等，亦可能是多種因素所致，如：慢性病毒性肝炎並感染其他病毒、慢性酒精中毒合併肝炎病毒感染等。在許多情況下，儘管深入調查研究，但急性肝衰竭的原因仍然是未知的，潛在的可能因素，如：感染新型病毒或毒藥物暴露等。

## 分類

猛暴性肝衰竭最早由 Trey 和 Davidson (1970 年) 定義為「嚴重的肝損傷，可能可逆，沒有肝臟疾病病史，症狀出現後之 8 週內，發生肝性腦病變」<sup>36</sup>。肝性腦病變又稱肝昏迷，初期有行為和性格改變，不能正確回答問題，辨向力和計算能力下降，逐漸發展為興奮或嗜睡，出現撲擊樣震顫，腦電圖異常，終至昏

迷<sup>37</sup>。與急性肝損傷 (acute liver injury) 患者發生凝血功能障礙，但意識沒有任何改變不同而有所區別。

### 一、以黃疸出現後肝性腦病變的時程做分類

Bernau (1986 年) 利用黃疸出現後肝性腦病變的時程做分類，在出現黃疸後 2 星期內發生肝性腦病變者，定義為猛暴性肝衰竭；出現黃疸後 2 至 12 星期內發生肝性腦病變者，定義為亞猛暴性肝衰竭 (subfulminant liver failure)<sup>38</sup>。O'Grady (1993) 在考量病因 (aetiology)、併發症 (complications) 與預後 (prognosis) 等，將黃疸出現後 7 天內發生肝性腦病變者，定義為超急性肝衰竭 (hyperacute liver failure)；出現黃疸後 8 至 28 天內發生肝性腦病變者，定義為急性肝衰竭；出現黃疸後 29 天至 12 週內發生肝性腦病變者，定義為亞急性肝衰竭 (subacute liver failure)；但三者又統稱為急性肝衰竭<sup>39</sup>。近期以不同的疾病表型，症狀發作與肝性腦病變發展

之間的關係<sup>40</sup>，提供了疾病病因，可能之併發症與支持性療法及可能的預後<sup>38,39,41</sup>，如圖一。O'Grady 分類、Bernuau 分類、及日本分類等。

二、以凝血功能障礙與肝性腦病變的時程做分類

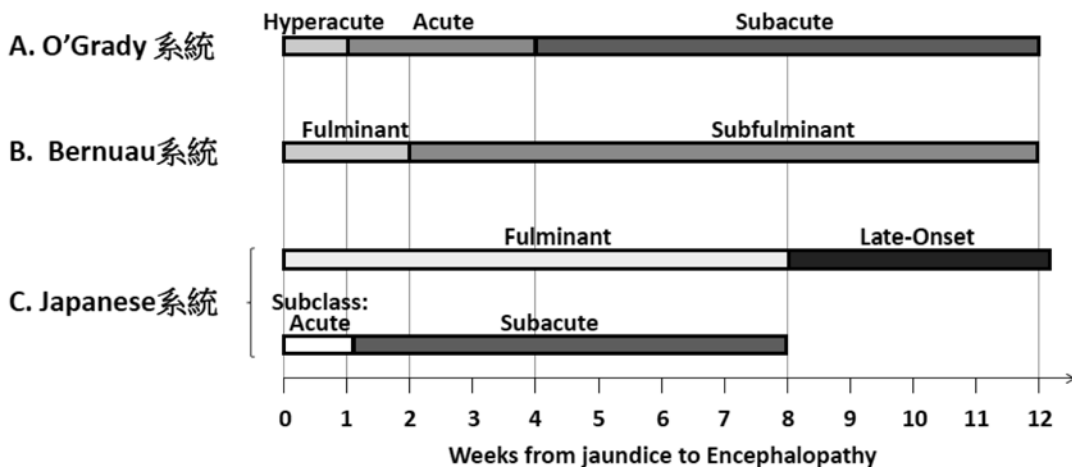
國際肝臟研究學會 (The International Association for the Study of the Liver) 於 1999 年時將超急性肝衰竭定義為不足 10 天、猛暴性肝衰竭為 10 天至 30 天，亞急性肝衰竭為 5 至 24 週<sup>43</sup>。肝病病史大於 28 週則為慢性肝病 (chronic liver disease)。美國肝病研究學會 (American Association for the Study of Liver Diseases) 於 2005 年公佈的急性肝衰竭之治療指引，將急性肝衰竭定義為無肝硬化患者出現凝血異常，如國際標準化比率 (international normalized ratio, INR)  $\geq 1.5$ 、不同程度的意識改變 (肝性腦病變) 與疾病持續期間少於 26 周<sup>44</sup>；2012 年則定義凝血異常為 INR  $\geq 1.5$  或凝血酶原時間延長 (prothrombin time) 大於 3 秒<sup>45</sup>。日本分類以患者出現凝血酶原時間活性率 (prothrombin time activity percentage, PTA)  $\leq 40\%$  或凝血異常為 INR  $\geq 1.5$  時，之後的 8 週內發生肝性腦病變，定義為猛暴性肝衰竭，並區分 10 天內為急性肝衰竭，11 至 56 天之間為亞急性肝衰竭；8 至 24 週則定義為遲發性肝衰竭 (late-onset hepatic failure)<sup>41</sup>，如圖一。

超急性肝衰竭有嚴重的凝血功能障礙、血

清轉氨酶顯著升高，膽紅素中度升高<sup>46</sup>。相比之下，急性 / 亞急性肝衰竭發作時，通常有血清轉氨酶上升、深度黃疸與輕微的凝血功能障礙<sup>47,48</sup>。此外，亞急性肝衰竭患者常伴有脾腫大 (splenomegaly)、腹水 (ascites) 和肝體積縮小 (shrinking liver volume)。這些患者一旦發生肝性腦病變，其自發性存活機會 (spontaneous survival) 就會降得很低。反之，超急性肝衰竭患者，雖有明顯的肝外 (extrahepatic) 器官機能衰竭，但仍有很大的自發性復原 (spontaneous recovery) 機會<sup>25</sup>。然而，在幼兒與新生兒的急性肝衰竭合併有凝血功能障礙 (INR  $>4$ )，仍可能沒有發生肝性腦病變<sup>25</sup>。

三、病理組織學特徵與病情發展速度

根據病理組織學特徵和病情發展速度，肝衰竭可被分為四類：急性肝衰竭、亞急性肝衰竭、慢性肝病合併急性肝衰竭和慢性肝衰竭 (chronic liver failure)<sup>49</sup>。急性肝衰竭的特徵是發病快，2 周內出現二級以上肝性腦病變；亞急性肝衰竭發病較快，發病 15 天至 26 周內出現肝衰竭；AoCLF 是在慢性肝病之基礎上，出現的急性肝衰竭；慢性肝衰竭是指肝硬化病人，進行性肝機能異常導致腹水、門靜脈高壓、凝血功能障礙和肝性腦病變等慢性肝機能失代償<sup>49</sup>。藥物性肝損傷，或不確定性病因肝損傷，易造成慢性或亞急性與慢性肝病混淆。



圖一：急性肝衰竭之不同分類系統。

亞急性肝衰竭儘管凝血功能障礙和肝性腦病變較不明顯，但與發病較快的急性肝衰竭患者相比，反而預後較差<sup>37</sup>。目前有許多研究探討以生物標誌 (biomarkers) 協助預測急性肝損傷至急性肝衰竭進展之可能性。

## 診 斷

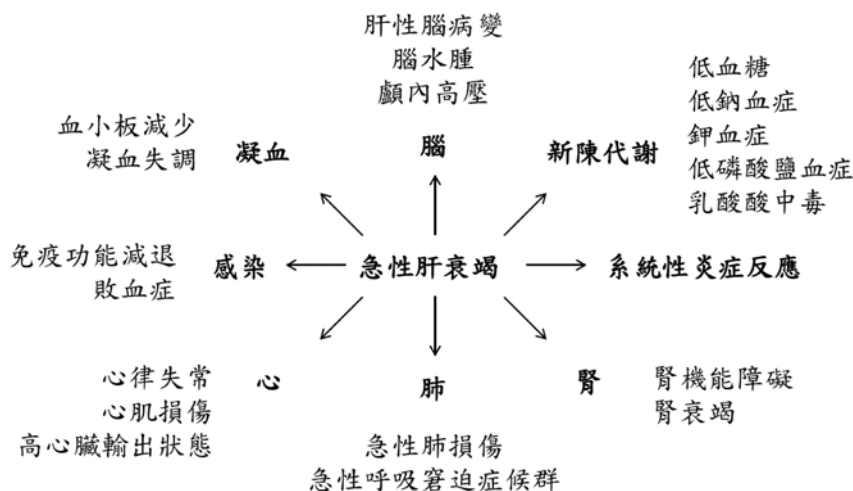
急性肝衰竭之臨床表現，通常包括肝機能障礙、肝生化值異常和凝血功能障礙；肝性腦病變可能發展成多重器官衰竭 (multiorgan failure) 和死亡<sup>16,50,51</sup>，如圖二。急性肝衰竭在各器官的損壞，例如：在肝臟由於葡萄糖新生 (gluconeogenesis)、乳酸清除 (lactate clearance)、氨清除 (ammonia clearance)、合成功能等代謝功能喪失減少，造成低血糖 (hypoglycemia)、乳酸酸中毒 (lactic acidosis)、高氨血症 (hyperammonemia)、凝血功能障礙；於腦部造成肝性腦病變、腦水腫 (cerebral edema)、顱內高壓 (intracranial hypertension)；在肺臟造成急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome)；在心臟造成高輸出狀態 (high output state)、亞臨床性心肌損傷 (frequent subclinical myocardial injury)；在腎臟造成腎機能障礙或衰竭等<sup>42</sup>。此外，乙醯胺酚所引發的急性肝衰竭，易同時引發胰臟炎<sup>42</sup>。急性肝衰竭若能及早發現、及早治療，有再恢復的可能，但仍有多數患者預後不佳。急性肝衰竭的

臨床診斷，需要依據病史、臨床表現及輔助檢查等綜合分析而確定。

## 一、EASL 與 AGA 之急性肝衰竭臨床診斷的 GRADE 建議等級分類

2017年歐洲肝臟研究學會 (European Association for the Study of the Liver)，依據 2008 年的 Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) 系統的證據和建議進行分級，提出了急性肝衰竭臨床治療指南<sup>1</sup>；依提供證據等級分為：隨機對照試驗 (EI)、無隨機對照試驗 (EII-1)、追蹤性或病例對照分析研究 (EII-2)、多重時間序列，無對照組的實驗 (EII-3)、專家的意見，描述性流行病學 (EIII)；兩個等級的建議：強 (R1) 或弱 (R2)<sup>52</sup>。即證據質量越高，強有力的建議就越有可能。

2017年美國胃腸病學會 (American Gastroenterological Association Institute, AGA) 依照 AGA 2013 年訂定的 GRADE 系統，提出臨床診斷與治療之建議<sup>53</sup>；依證據等級分為：非常有信心，真正的效果與估計的效果接近 [高 (high)]、對效果估計有適度的信心，真正的效果可能接近於效果的估計，但是有可能是有顯著差異 [中等 (moderate)]、對效果估計的信心是有限的，真正的效果可能與效果的估計有很大的不同 [低 (low)]、對效果估計幾乎沒有信心，真正的效果可能與效果的估計有很大的不同 [非常



圖二：急性肝衰竭之器官特異性及併發症。

低 (very low)]；等級建議：強 (strong) 及有條件 (conditional)<sup>54</sup>。

## 二、臨床診斷

不同的類型的肝衰竭在臨床診斷上亦有差異。1. 急性肝衰竭患者，有極度乏力，並有明顯厭食、腹脹、噁心、嘔吐等嚴重消化道症狀，且短期內黃疸進行性加深，凝血酶原時間活性率 $\leq 40\%$ 造成出血傾向明顯，且排除其他原因；或肝臟進行性萎縮等。2. 亞急性肝衰竭患者，極度乏力，有明顯的消化道症狀，且血清總膽紅素大於正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 1\text{mg/dL}$ ，造成黃疸迅速加深，凝血酶原時間活性率 (PTA)  $\leq 40\%$ ，並排除其他原因者。3. 慢加急性 (亞急性) 肝衰竭患者，在慢性肝病基礎上，短期內發生急性肝機能喪失代償作用為主要臨床表徵。4. 慢性肝衰竭的患者，在肝硬化基礎上，肝機能持續性減退與喪失代償作用。因此，急性肝衰竭診斷要點為：有腹水或其他門靜脈高壓表徵、有肝性腦病變、血清總膽紅素升高，白蛋白 (albumin) 明顯降低、凝血酶原時間活性率 $\leq 40\%$  有凝血功能障礙。

肝性腦病變的臨床表現對於急性肝衰竭的診斷至關重要，但意識變化早期可能較輕微，但有肝性腦病變的第一個徵兆時，必須強制性篩查 (EII-2、R1 等級)<sup>1</sup>。而罹患慢性自體免疫性肝炎、威爾遜氏病和 Budd-Chiari 症候群等患者，若發生肝性腦病變時，則應認為是急性肝衰竭 (EII-2、R1 等級)<sup>1</sup>。此外，不需要對所有急性肝衰竭患者進行常規性威爾遜氏病檢測，除非在臨床高度懷疑狀態下可考慮檢測 (證據非常低、推薦等級有條件)<sup>53</sup>。非抗體性 (coombs negative) 溶血性貧血和膽紅素 / 鹼性磷酸酶之高比值是威爾遜氏病引起的急性肝衰竭特徵 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。呈現腹水之急性肝衰竭患者，應懷疑急性 Budd-Chiari 症候群引起，應用成像技術進行診斷 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。

呈現急性肝衰竭患者應進行系統性疾病的檢查 (EIII、R1 等級)<sup>1</sup>。而急性肝衰竭患者，不建議常規肝生檢 (證據非常低、推薦等級有條件)<sup>53</sup>；應由具有肝臟經驗的組織病理學家

選擇由頸靜脈途徑進行肝生檢，且應排除潛在的慢性肝病、惡性腫瘤或酒精性肝病 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。但具有癌症史或顯著肝腫大的患者中，則應由影像學檢查或肝生檢排除惡性浸潤 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。此外，須進行篩檢病毒性病因與合併因素之影響 (EII-2、R1 等級)<sup>1</sup>，如：對急性肝衰竭患者，建議測試和治療單純疱疹病毒 (證據非常低、推薦等級有條件)，與進行自身免疫性肝炎的自體抗體檢測 (證據非常低、推薦等級有條件)、急性肝衰竭的孕婦，建議檢測 E 型肝炎病毒 (證據非常低、推薦等級有條件)<sup>53</sup>。但在具有急性肝衰竭的免疫活性患者，不建議進行常規水痘帶狀疱疹病毒 (varicella zoster virus) 測試 (證據非常低、推薦等級有條件)<sup>53</sup>。

雖然超急性和急性肝衰竭通常容易診斷，但需留意亞急性肝衰竭可能被誤認為肝硬化 (EII-2、R1 等級)，亞急性肝衰竭的臨床表現和影像學可以疑似肝硬化 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。此外，兒科患者的急性肝衰竭不取決於肝性腦病變的存在，主要是代謝紊亂的特徵 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。因此，評估臨床情況對於識別不常見的急性肝衰竭原因至關重要 (EIII、R1 等級)<sup>1</sup>。

## 三、組織病理學

組織病理檢查對肝衰竭的診斷、分類及預後判定具有重要的意義。1. 急性肝衰竭的肝細胞呈一次性壞死，壞死面積 $\geq$ 肝實質的 2/3、大面積或橋連壞死，壞死的部位與範圍因病因和病程不同而不同，存活的肝細胞有嚴重變性，肝竇網狀支架不塌陷或非完全性塌陷。2. 亞急性肝衰竭的肝組織呈新舊不等的大面積或橋連壞死、舊的壞死區塊的網狀纖維塌陷，或有膠原纖維沉積，其殘留肝細胞有不等的再生現象，並可見細、小膽管增生與膽汁淤積。3. 慢加急性 (亞急性) 肝衰竭在慢性肝病病理損害的基礎上，發生新的程度不等的肝細胞壞死性病變。4. 慢性肝衰竭主要為瀰漫性肝臟纖維化，及異常結節形成，伴有分佈不均的肝細胞壞死。

## 臨床治療

目前肝衰竭之臨床治療，仍強調綜合性治療，包括：內科支持療法、人工肝支持治療和肝臟移植治療三方面。近年來，肝臟移植手術，在術後抗病毒治療、預防腫瘤再發等，均有重大進展，對於各種因子所導致的中、晚期肝衰竭，在內科處置與人工肝治療下，若仍呈不可逆轉的急性肝衰竭患者，則應即及早進行肝移植。

### 一、支持療法

急性肝衰竭患者的支持療法應針對病因治療，應防止疾病再惡化，預防感染與出血，並治療肝性腦病變(表三)。支持療法之目標是維持急性肝衰竭患者總體代謝和血液動力學穩定性，此療法將改善肝細胞再生的條件，補充足夠營養以保持肌肉的體積與免疫功能，減少併發症的風險<sup>55,56</sup>。

急性肝衰竭患者的能量消耗高，常見低血糖情況，必須進行腸內營養補充或靜脈輸注葡萄糖(EII-3、R1等級)，並進行腸內營養監測(EIII、R1等級)，進行脂肪酸缺陷篩查，避免高血糖症發生(EII-3、R1等級)<sup>1</sup>。若利用腸內營養補充時，則應停止氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitor)之使用；而肝性腦病變

患者，應避免鼻胃營養補充方式(EIII、R1等級)<sup>1</sup>。此外需留意，急性肝衰竭患者應避免大量輸注低滲透壓溶液，造成低鈉血症和腦腫脹等風險。利用腎臟替代療法(renal replacement therapy)可改善酸中毒和代謝紊亂，避免乳酸的升高而造成不良的預後(EII-3、R1等級)<sup>1</sup>。

藥物引起的急性肝衰竭，最常見的是乙醯胺酚所造成。當有多種撲熱息痛(paracetamol)誘導的患者其預後更差，並可能發生多重器官衰竭(EII-3、R1等級)<sup>1</sup>。入院時，需對患者進行毒理學篩選與乙醯胺酚濃度測定，若患者有凝血功能障礙與血清轉氨酶濃度升高的情況，則應給予N-acetylcysteine治療(EII-2、R1等級；證據非常低、推薦等級強)；而非乙醯胺酚相關的急性肝衰竭患者，則不建議僅在臨床試驗中使用N-acetylcysteine(無證據、不推薦)<sup>1,53</sup>。此外，對於急性肝衰竭患者之顱內壓增加(increased intracranial pressure)，不建議使用經驗性治療方式來降低顱內壓(證據非常低、推薦等級有條件)<sup>53</sup>。此外，在癌症治療期間或之後治療誘導的免疫抑制患者，常見肝炎病毒的活化，造成患者存活率下降。因此，在癌症患者化療時，免疫治療或類固醇治療前，應先確認患者有無B型肝炎感染，若有則使用抗病毒之防範措施。

表三：對急性肝衰竭的具體療法

病因	療法
疱疹病毒感染	acyclovir
acetaminophen	N-acetylcysteine
amanita phalloides	silibinin penicillin
高酪氨酸血症第一型 (tyrosinemia Type I)	NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3 -cyclohexanedione).
威爾森氏症	肝移植 / 白蛋白透析 (albumin dialysis)
半乳糖血症 (galactosemia)	去除飲食乳糖
脂肪酸氧化	靜脈注射葡萄糖，避免空腹
嗜血症候群 (hemophagocytic Syndrome)	etoposide, corticosteroids
新生兒血鐵質沉積症 (neonatal hemochromatosis)	換血 (exchange transfusion)/antioxidant cocktail
自體免疫性肝炎	皮質類固醇 corticosteroids

## 二、肝移植

肝移植是急性肝衰竭的一種治療方法<sup>57</sup>，但只有低比率的急性肝衰竭患者適合進行移植，例如：在歐洲約只有 8% 的患者被執行肝移植手術<sup>58</sup>、國王學院 (Kings College Criteria) 則約有 18.2% 的患者執行肝移植手術<sup>46</sup>。在出現其他自體免疫性疾病、球蛋白 (globulin) 濃度升高和自體抗體的患者中，應懷疑是自體免疫性病因，早期使用類固醇治療可能有效，但若一周內未改善，則應緊急進行肝移植，因為類固醇可能因敗血症併發症而增加死亡率 (EII-2、R1 等級)<sup>1</sup>。多發性的急性肝衰竭患者，肝移植後的死亡，主要發生在術後 3 個月的感染。且年齡較大或接受來自不同血型的急性肝衰竭患者，其死亡風險較高<sup>14,58</sup>。早期將患者轉診到醫學中心，對移植的患者進行適當評估，並提供環境與足夠專業技能，可提高肝移植患者的生存機會 (EIII、R1 等級)<sup>1</sup>。此外，移植急性 B 型肝炎病毒感染者，需持續進行抑制病毒複製之治療 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。肝性腦病變的發展具有重要的預後意義，發病指肝機能嚴重受損 (EII-2、R1 等級)，當肝損傷嚴重、肝外器官衰竭與亞急性介入的患者，預後結果較差 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。目前，急性肝衰竭患者進行肝移植後的存活率為 1 年時約 79%，5 年則約為 72%<sup>58</sup>。

## 三、其他療法

其他治療方法是尋求去除有毒的介質，支持衰竭的肝臟，促進肝臟再生。人工肝支持治療，如：血漿置換，將肝衰竭患者的血漿與新鮮血漿進行置換，利用豬或人源的肝細胞之體外肝輔助裝置的非生物透析系統，此人工裝置取代患者肝臟的解毒與合成功能，清除有害物質，補充身體必需物質，暫時替代部分受損肝臟機能，等待肝細胞再生與肝機能恢復<sup>59,60</sup>。人工肝支持系統 (生物或吸附劑) 只能在隨機對照試驗的背景中使用 (EII-1、R1 等級)；早期進行患者血漿交換治療，可降低急性肝衰竭患者必須進行肝臟移植的機率 (EII-1、R2 等級)，並可調節免疫功能障礙 (EI、R1 等級)<sup>1</sup>。在持續性高氨血症患者，應考慮在早期使用體外支持

系統，用於控制低鈉血症等代謝異常，體液恒定與體溫控制 (EIII、R1 等級)<sup>1</sup>。在嚴重的急性肝衰竭患者中，應持續進行體外支持系統，而非只進行間歇性的血液透析 (EIII、R1 等級)<sup>1</sup>。但體外支持系統抗凝劑的使用仍是個爭議的問題，若使用檸檬酸鹽，應嚴密進行代謝狀態監測 (EII-2、R1 等級)<sup>1</sup>。但是，AGA 不建議急性肝衰竭患者，僅在臨床試驗的範圍內使用體外人工肝支持系統 (無證據、不推薦)<sup>53</sup>。

## 四、監護管理

在急性肝衰竭患者中每日應進行兩次高級臨床評估和生理參數評估，血液結果和代謝狀況 (EIII、R1 等級)；預防靜脈血栓 (EIII、R1 等級)；應將小時尿量作為腎機能標記，與肌酐酸進行比較 (EIII、R1 等級)；並避免過度的高血壓或血像異常 (hyper-or hypocarbia)(EIII、R1 等級)<sup>1</sup>。在急性肝衰竭患者中使用標準鎮靜和肺保護呼吸機技術 (EII-3、R1 等級)，並保持血鈉在 140 至 150 mmol / L 濃度 (EII-2、R1 等級)；定期進行胸部物理治療與氫離子幫浦阻斷劑管理，避免呼吸器相關性肺炎 (EIII、R1 等級) 和困難梭狀桿菌 (*clostridium difficile*) 感染的風險 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。

持續性低血壓需要重症監護管理，應用適當監測技術的血管擴張劑 (EII-3E、R1 等級)；血管擴張劑可選擇正腎上腺素 (norepinephrine) (EIII、R1 等級)<sup>1</sup>。缺氧性肝炎需要考慮使用強化心肌功能藥劑 (inotropic agents) (EII-3、R1 等級)；類固醇 (Hydrocortisone) 治療可降低血管加壓素 (vasopressor)，但不降低死亡率 (EII-1、R1 等級)<sup>1</sup>。預防性抗生素、不可吸收的抗生素和抗黴菌劑，尚未顯示可改善急性肝衰竭患者的生存率 (EII-2、R1 等級)<sup>1</sup>。應在所有急性肝衰竭患者中進行感染監測 (EIII、R1 等級)；在出現肝性腦病變、臨床感染症狀或全身性炎症反應時，應進行早期的抗感染治療 (EII-3、R1 等級)；在生物標誌的證據下，應考慮使用抗黴菌治療，進行多器官機能衰竭的護理照護 (EII-3、R1 等級)<sup>1</sup>。此外，AGA 建議急性肝衰竭患者，應運用 MELD (Model for End-Stage



Liver Disease) 評分系統，而不是 KCC(Kings College Criteria) 系統，作為預後評分系統 (證據非常低、推薦等級有條件)<sup>53</sup>。

## 致病機轉與研究進展

急性肝衰竭之致病機制非常複雜，可能是由多因素相互影響造成，但具體致病機轉仍不清楚。目前認為造成急性肝衰竭的可能機制包括：各種因子對肝細胞的直接損傷，如藥物等，造成肝細胞不同程度壞死；另一則為免疫機制，如受免疫細胞因子或細胞激素等造成之免疫損傷。肝機能衰竭之預後：主要由肝衰竭引起的代謝結果、介質和毒性代謝物的釋放，及剩餘肝細胞恢復肝臟質量的能力等三個因素決定。

### 一、肝損傷

病原體和有毒物質直接破壞細胞的胞器、粒線體或觸發細胞信號傳導通路，從而擾亂細胞內的體內平衡<sup>61,62</sup>。肝損傷和肝細胞死亡的致病機轉，包括：凋亡(apoptosis)、自噬(autophagy)、壞死(necrosis)和細胞壞死性凋亡(necroptosis)，與其他生理或病理生理學因素結合，造成急性肝衰竭，與全身器官機能衰竭<sup>63-66</sup>。而當干預這些致病機轉途徑時，可以防止急性肝衰竭之發生<sup>67-70</sup>。

### 二、免疫機制

肝臟免疫是因肝臟從體循環和腸道所接受血液，富含微生物產物、環境毒素和外部抗原。肝臟在先天免疫防禦對抗病原體中發揮關鍵作用，充當免疫器官。肝臟富含先天免疫細胞，如：Kupffer 細胞、自然殺手細胞(natural killer cells)、自然殺手 T 細胞(natural killer T cells)、gdT (gamma delta T) 細胞和肝臟內皮細胞。

肝臟的非實質細胞之獨特比例提供了特異的局部免疫環境。此外，肝臟富含免疫抑制細胞因子，如：白介素(interleukin, IL)-10，與肝細胞亞群表達抑制 PD-L1 (programmed death ligand 1)，導致 T 細胞和肝臟抗原呈現細胞(antigen presenting cells) 產生免疫耐受<sup>71-74</sup>。

在肝損傷中不同免疫細胞之作用，如：單核細胞(monocytes) 分泌大量的前發炎性細胞激素(pro-inflammatory cytokines)<sup>75-77</sup>；巨噬細胞(macrophages)、Kupffer 細胞負責抗原呈遞、分泌細胞激素與吞噬作用(phagocytosis)<sup>74,78,79</sup>；中性白血球(neutrophils) 對早期組織損傷、細胞刺激或全身炎症之關聯<sup>80-82</sup>；Kupffer 細胞調節自然殺手細胞<sup>83-85</sup>；激活後自然殺手細胞產生大量 IFN- $\gamma$  和 IL-4 釋放，導致急性肝損傷的關鍵因素<sup>86,87</sup>；嗜伊紅性白血球(eosinophils) 在 Concanavalin A 誘導的肝炎具有關鍵性，並促使猛暴性肝衰竭增加<sup>88,89</sup>。

此外，肝竇內皮細胞(liver sinusoidal endothelial cells) 不僅構成竇腔和實質之間的物理屏障，還參與肝與全身炎症反應的急性肝損傷。肝竇內皮細胞能從血液中清除脂多醣(lipopolysaccharide) 等促炎症物質，增強抗炎介質的產生，減少粘附和抗原呈遞/共刺激分子的表達，而不引起廣泛的炎症反應<sup>76</sup>。這些肝竇內皮細胞還表達 MHC I 類和 II 類與共刺激分子(co-stimulatory molecule)，主動刺激抗原呈現細胞<sup>90</sup>，並對分泌 IL-10 的類鐸受體 4 (toll-like receptors 4) 連結作出反應，及下調抗原呈現細胞的功能<sup>91</sup>，與刺激 T 細胞的耐受性<sup>71</sup>。

### 三、研究進展

目前之急性肝衰竭除了乙醯胺酚所造成的損傷，可使用 N-acetylcysteine 標準療程治療外，其餘仍以支持性療法為主。在急性肝衰竭的致病機轉逐漸明瞭後，基礎醫學研究藉由肝損傷與免疫機制，已發現幾個可能可治療急性肝衰竭的藥物。

肝細胞經乙醯胺酚損傷引起粒線體通透性改變，經由粒線體通透性轉換孔(mitochondrial permeability transition pore) 調控細胞的凋亡<sup>92</sup>。TRO40303 可延遲粒線體通透性轉換孔打開，並減少細胞氧化壓力(oxidative stress)。經動物實驗結果顯示，TRO40303 可以預防血漿中的肝胺基酸轉化酶升高，降低粒線體細胞色素 C 釋放，與減少肝組織中 caspase 3 和 7 的活化，因此，TRO40303 可能是治療或預防急

性肝衰竭的新療法<sup>93</sup>。此外，心肌營養素-1 (cardiotrophin-1)，可能通過其對細胞凋亡和細胞修復，用來治療急性肝衰竭<sup>94</sup>。

骨髓幹細胞 (bone marrow-derived stem cells) 或脂肪幹細胞 (adipose-derived stem cell) 經由旁分泌機制與增強血管重塑、巨噬細胞引導的基質，使肝細胞機能重塑和免疫調節，促進肝再生<sup>95,96</sup>。內皮素-1 (endothelin-1) 在微循環 (microcirculatory) 異常的發病機制中，經由介導竇狀血管收縮、降低灌注與促進白血球粘附等起關鍵作用。因此，內皮素-1 阻斷劑可改善急性肝衰竭中的微循環異常，而減少肝損傷<sup>97</sup>。

HMGB-1 (high-mobility group box-1) 是非組織蛋白核蛋白 (non-histone nuclear protein)，在休克、組織損傷和內毒素誘導的致死性損傷等條件下釋放單核細胞衍生的炎症介質，為致死性全身炎症的晚期介質。在 D-半乳糖胺 (D-galactosamine) 誘導的急性肝衰竭大鼠中，使用 HMGB-1 阻斷劑會導致血漿 HMGB-1 和肝內胺基酸轉換酶的濃度降低，血漿炎症細胞因子減少與存活率改善，表明炎症因子的抑製劑，可能可做為急性肝衰竭的治療方法<sup>98</sup>。

## 總 結

在我國，肝臟相關的疾病一直都是國人主要死因之一，包括：慢性肝炎、肝硬化及肝癌等。但是較罕為人知的急性肝衰竭，雖其發生率不高，但卻常在短時間內就奪走患者生命，每年約有數百名國人因急性肝衰竭而死亡。在我國近九成的急性肝衰竭患者，發現潛在的 B 型肝炎病毒感染，而超過六成的急性肝衰竭直接與 B 型肝炎感染有關。因此，慢性肝炎病毒感染的患者，應定期檢查肝機能 and 病毒量，一旦凝血酶原時間延長 3 秒以上或出現黃疸就應及時治療，預防肝衰竭；而正進行口服抗病毒藥物治療的患者，不可擅自停用藥物，應遵守醫師指示服藥，停藥後宜遵醫囑定期回診追蹤，避免因病毒復發引起肝炎反應而導致急性肝衰竭。此外，藥物應更審慎使用，對酗酒者應戒酒等預防措施，以避免急性肝衰竭的發生。

## 參考文獻

1. European Association for the Study of the Liver. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66: 1047-81.
2. Kodali S, McGuire BM. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy in Fulminant Hepatic Failure. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 565-76.
3. Lee WM. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 36-45.
4. Patton H, Misel M, Gish RG. Acute liver failure in adults: an evidence-based management protocol for clinicians. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8: 161-212.
5. Ho CM, Lee CH, Wang JY, Lee PH, Lai HS, Hu RH. Nationwide longitudinal analysis of acute liver failure in taiwan. *Medicine(Baltimore)* 2014; 93: e35.
6. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-61.
7. Zhao P, Wang C, Liu W, et al. Causes and outcomes of acute liver failure in China. *PLoS One* 2013; 8: e80991.
8. Liu Q, Liu Z, Wang T, Wang Q, Shi X, Dao W. Characteristics of acute and sub-acute liver failure in China: nomination, classification and interval. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2101-06.
9. Lim YS. Acute liver failure in Korea: etiology, prognosis and treatment. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 5-18.
10. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003; 10: 224-31.
11. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
12. Tessier G, Villeneuve E, Villeneuve JP. Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a liver transplantation centre in Montreal. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 672-76.
13. Uribe M, Buckel E, Ferrario M, et al. Epidemiology and results of liver transplantation for acute liver failure in Chile. *Transplant Proc* 2003; 35: 2511-12.
14. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009; 50: 306-13.
15. Ichai P, Legeai C, Francoz C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl* 2015; 21: 512-23.
16. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, Spanish Group for the Study of Acute Liver F. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007; 13: 1389-95.
17. Hadem J, Tacke F, Bruns T, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 664-69.
18. Adukauskiene D, Dockiene I, Naginiene R, Kevelaitis E, Pundzius J, Kupcinskas L. Acute liver failure in Lithuania. *Medicina(Kaunas)* 2008; 44: 536-40.

19. Gow PJ, Jones RM, Dobson JL, Angus PW. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 154-59.
20. Mudawi HM, Yousif BA. Fulminant hepatic failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3266-69.
21. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367: 1237-44.
22. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 101-11.
23. Chu CM, Liaw YF. The incidence of fulminant hepatic failure in acute viral hepatitis in Taiwan: increased risk in patients with pre-existing HBsAg carrier state. *Infection* 1990; 18: 200-03.
24. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl* 2008; 14 Suppl 2: S67-79.
25. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
26. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 285-94.
27. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010; 59: 1561-69.
28. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study G. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-76.
29. Myers RP, Shaheen AA, Li B, Dean S, Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 918-25.
30. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003; 38: 613-18.
31. Khandelwal N, James LP, Sanders C, Larson AM, Lee WM, Acute Liver Failure Study G. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure. *Hepatology* 2011; 53: 567-76.
32. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-34.
33. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481-89.
34. Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, Magder S. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2012; 117: 898-04.
35. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012; 32: 1039-52.
36. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282-98.
37. Bernal W. Acute Liver Failure: Review and Update. *Int Anesthesiol Clin* 2017; 55: 92-106.
38. Bernau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
39. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-75.
40. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. Systematic review: acute liver failure-one disease, more than 40 definitions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1245-56.
41. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic criteria of acute liver failure: a report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 805-12.
42. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 2525-34.
43. Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 403-04.
44. Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver D. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-97.
45. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55: 965-67.
46. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013; 59: 74-80.
47. Bernau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993; 342: 252-53.
48. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288-294.
49. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; 22 (Suppl 2): 5-13.
50. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2459-63.
51. Kumar R, Shalimar, Bhatia V, et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology* 2010; 51: 1665-74.
52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-26.
53. Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT, Committee AGAICG. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2017; 152: 644-47.
54. Sultan S, Falck-Ytter Y, Inadomi JM. The AGA institute process for developing clinical practice guidelines part one: grading the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 329-32.
55. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 2000; 28: 649-54.

56. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-94.
57. Shokoohi H, Pourmand A, Teng J, Lucas J. Acute liver failure and emergency consideration for liver transplant. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1779-81.
58. Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57: 288-96.
59. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg* 2011; 98: 623-31.
60. Tritto G, Davies NA, Jalan R. Liver replacement therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 70-9.
61. Garcia-Alvarez M, Guzman-Fulgencio M, Berenguer J, et al. European mitochondrial DNA haplogroups and liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2011; 25: 1619-26.
62. Syed M, Skonberg C, Hansen SH. Mitochondrial toxicity of diclofenac and its metabolites via inhibition of oxidative phosphorylation(ATP synthesis) in rat liver mitochondria: Possible role in drug induced liver injury(DILI). *Toxicol In Vitro* 2016; 31: 93-102.
63. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008; 134: 1641-54.
64. Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut* 2005; 54: 1024-33.
65. Bechmann LP, Marquitan G, Jochum C, Saner F, Gerken G, Canbay A. Apoptosis versus necrosis rate as a predictor in acute liver failure following acetaminophen intoxication compared with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2008; 28: 713-16.
66. Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int* 2010; 30: 782-94.
67. Volkman X, Anstaett M, Hadem J, et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2008; 47: 1624-33.
68. Lu JW, Wang H, Yan-Li J, et al. Differential effects of pyrrolidine dithiocarbamate on TNF-alpha-mediated liver injury in two different models of fulminant hepatitis. *J Hepatol* 2008; 48: 442-52.
69. Lamle J, Marhenke S, Borlak J, et al. Nuclear factor-eythroid 2-related factor 2 prevents alcohol-induced fulminant liver injury. *Gastroenterology* 2008; 134: 1159-68.
70. Gonzalez-Rodriguez A, Alba J, Zimmerman V, Kozma SC, Valverde AM. S6K1 deficiency protects against apoptosis in hepatocytes. *Hepatology* 2009; 50: 216-29.
71. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-63.
72. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; 47: 729-36.
73. Racanelli V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: S54-62.
74. Crispe IN. Liver antigen-presenting cells. *J Hepatol* 2011; 54: 357-65.
75. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005; 42: 195-201.
76. Antoniadis CG, Berry PA, Wendon JA, Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol* 2008; 49: 845-61.
77. Xing T, Li L, Cao H, Huang J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 184-8.
78. Zou Z, Li B, Xu D, et al. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 182-90.
79. Szabo G, Mandrekar P, Dolganiuc A. Innate immune response and hepatic inflammation. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 339-50.
80. Ramaiah SK, Jaeschke H. Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 757-66.
81. Liu ZX, Han D, Gunawan B, Kaplowitz N. Neutrophil depletion protects against murine acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology* 2006; 43: 1220-30.
82. Jaeschke H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. *Liver Int* 2006; 26: 912-9.
83. Dong Z, Wei H, Sun R, Tian Z. The roles of innate immune cells in liver injury and regeneration. *Cell Mol Immunol* 2007; 4: 241-52.
84. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 2006; 130: 435-52.
85. Zou Y, Chen T, Han M, et al. Increased killing of liver NK cells by Fas/Fas ligand and NKG2D/NKG2D ligand contributes to hepatocyte necrosis in virus-induced liver failure. *J Immunol* 2010; 184: 466-75.
86. Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 921-30.
87. Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 63-70.
88. dos Santos DC, da Silva Gomes Martinho JM, Pacheco-Moreira LF, et al. Eosinophils involved in fulminant hepatic failure are associated with high interleukin-6 expression and absence of interleukin-5 in liver and peripheral blood. *Liver Int* 2009; 29: 544-51.
89. Louis H, Le Moine A, Flamand V, et al. Critical role of interleukin 5 and eosinophils in concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 2001-10.
90. Knolle PA, Limmer A. Neighborhood politics: the immunoregulatory function of organ-resident liver endothelial cells. *Trends Immunol* 2001; 22: 432-7.
91. Knolle PA, Uhrig A, Hegenbarth S, et al. IL-10 down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells through decreased antigen uptake via the mannose receptor and lowered surface expression of accessory molecules. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 427-33.

92. Chung RT, Stravitz RT, Fontana RJ, et al. Pathogenesis of liver injury in acute liver failure. *Gastroenterology* 2012;143:e1-7.
93. Schaller S, Michaud M, Latyszenok V, et al. TRO40303, a mitochondrial-targeted cytoprotective compound, provides protection in hepatitis models. *Pharmacol Res Perspect* 2015; 3: e00144.
94. Tunon MJ, San Miguel B, Crespo I, et al. Cardiotrophin-1 promotes a high survival rate in rabbits with lethal fulminant hepatitis of viral origin. *J Virol* 2011; 85: 13124-32.
95. Lyra AC, Soares MB, dos Santos RR, Lyra LG. Bone marrow stem cells and liver disease. *Gut* 2007; 56: 1640.
96. Chen G, Jin Y, Shi X, et al. Adipose-derived stem cell-based treatment for acute liver failure. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 40.
97. Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease. *Gut* 2004; 53: 159-61.
98. Takano K, Shinoda M, Tanabe M, et al. Protective effect of high-mobility group box 1 blockade on acute liver failure in rats. *Shock* 2010; 34: 573-79.

## Diagnosis and Treatment of Acute Liver Failure

Tsung-Jung Tsai<sup>1,2</sup>, Tsung-Hsien Chen<sup>1</sup>, and Ming-Yang Lee<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine,*

*Ditmanson Medical Foundation Chiayi Christian Hospital, Chiayi;*

<sup>2</sup>*Department of Nursing, Min-Hwei Junior College of Health Care Management, Tainan, Taiwan*

Acute liver failure (ALF) is a rare and high mortality disease that condition characterized by the abrupt onset of severe liver injury and affecting many organ systems. The causes of ALF vary-it can be attributed to drugs, viruses, and other uncommon sources. Successful care of the ALF patient begins with early diagnosis and triage to the appropriate level of care where a multitude of specialties are required to work together to maximize the chance of recovery. With advances in critical care medicine and emergent liver transplant, ALF mortality rates have gradually decreased. (*J Intern Med Taiwan* 2018; 29: 292-304)