

中国中西医结合学会  
中华中医药学会发布  
中华医学会

---

## 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南

Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Acute-On-Chronic liver failure with  
Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

---

# 目 次

前 言 .....	3
引 言 .....	6
正 文 .....	9
1. 范围 .....	9
2. 规范性引用文件 .....	9
3. 术语和定义 .....	9
4. 诊断 .....	10
5. 治疗 .....	13
6. 诊疗流程图 .....	24
附 录 .....	26
A. 编制方法 .....	26
B. 证据综合报告 .....	26
C. 引用的相关标准 .....	32
D. 缩略词对照表 .....	32
参考文献 .....	32

# 前 言

本诊疗指南按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》起草。

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

**指南负责人：**王宪波（首都医科大学附属北京地坛医院），孙克伟（湖南中医药大学第一附属医院），徐春军（首都医科大学附属北京中医医院）

**执笔人：**王宪波（首都医科大学附属北京地坛医院），王晓静（首都医科大学附属北京地坛医院），刘慧敏（清华大学附属北京清华长庚医院），冯颖（首都医科大学附属北京地坛医院），李海（上海交通大学医学院附属仁济医院），宫嫚（解放军总医院第五医学中心），汪晓军（首都医科大学附属北京佑安医院）

**主审人：**刘平（上海中医药大学），王融冰（首都医科大学附属北京地坛医院），贾继东（首都医科大学附属北京友谊医院），徐小元（北京大学第一医院），李秀惠（首都医科大学附属北京佑安医院），南月敏（河北医科大学第三医院）吕文良（中国中医科学院广安门医院）

**讨论专家（姓氏笔画为序）：**于岩岩（北京大学第一医院），马素平（河南中医药大学第一附属医院），王立福（解放军总医院第五医学中心），王守云（秦皇岛市第三医院），王伽伯（首都医科大学），王岩（沈阳市第六人民医院），王宪波（首都医科大学附属北京地坛医院），王晓柠（上海中医药大学附属曙光医院），王晓素（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院），王晓静（首都医科大学附属北京地坛医院），王睿林（解放军总医院第五医学中心），车念聪（首都医科大学），毛宇湘（河北省中医院），毛乾国（厦门市中医院），毛德文（广西中医药大学第一附属医院），勾春燕（首都医科大学附属北京佑安医院），邓国宏（陆军军医大学西南医院），卢秉久（辽宁中医药大学附属医院），叶永安（北京中医药大学东直门医院），冯颖（首都医科大学附属北京地坛医院），邢卉春（首都医科大学附属北京地坛医院），过建春（杭州市西溪医院），朱英（大连医科大学附属第一医院），朱鏐变（首都医科大学附属北京地坛医院），刘成海（上海中医药大学附属曙光医院），刘华宝（重庆市中医院），刘艳民（郑州大学第一附属医院），刘峰（天津市第二人民医院），刘慧敏（清华大学附属北

京清华长庚医院），江宇泳（首都医科大学附属北京地坛医院），池晓玲（广东省中医院），孙凤霞（首都医科大学附属北京中医医院），孙克伟（湖南中医药大学第一附属医院），孙兴华（上海中医药大学附属曙光医院），苏春芝（河北省中医院），杜宏波（北京中医药大学东直门医院），杜建华（内蒙古赤峰市传染病防治医院），李芹（福建医科大学孟超肝胆医院），李怀长（山西省中医院），李京涛（陕西中医药大学附属医院），李勇（山东中医药大学附属医院），李晓东（湖北省中医院），李晓姝（沈阳市第四人民医院），李海（上海交通大学医学院附属仁济医院），李筠（解放军总医院第五医学中心），李瀚旻（湖北省中医院），杨志云（首都医科大学附属北京地坛医院），肖小河（解放军总医院第五医学中心），肖名中（湖北省中医院），肖芙蓉（哈尔滨市第六医院），谷野（沈阳市第六人民医院），汪晓军（首都医科大学附属北京佑安医院），汪静（西南医科大学附属中医医院），张引强（中国中医科学院西苑医院），张玮（上海中医药大学附属龙华医院），张国梁（安徽省中医院），张明香（沈阳市第九人民医院），张涛（湖南中医药大学第一附属医院），张琴（上海交通大学医学院附属同仁医院），陆云飞（上海市公共卫生临床中心），陈兰羽（中国中医科学院广安门医院），陈金军（南方医科大学南方医院），陈晓蓉（上海市公共卫生临床中心），陈斌（湖南中医药大学第一附属医院），陈薇（北京中医药大学循证医学中心），周小舟（深圳市中医院），周玉平（宁波大学医学院附属医院），周桂琴（首都医科大学附属北京地坛医院），郑昕（华中科技大学同济医学院附属协和医院），郑浩杰（石家庄市第五医院），宗亚力（南昌市第九医院），孟忠吉（湖北医药学院附属太和医院），赵文霞（河南中医药大学第一附属医院），赵海芹（首都医科大学附属北京地坛医院），胡建华（首都医科大学附属北京佑安医院），侯艺鑫（首都医科大学附属北京地坛医院），施毓（浙江大学医学院附属第一医院），宫嫚（解放军总医院第五医学中心），姚树坤（中日友好医院），聂广（深圳市第三人民医院），贾建伟（天津市第二人民医院），党中勤（河南省中医院），钱志平（上海市公共卫生临床中心），徐列明（上海中医药大学附属曙光医院），徐春军（首都医科大学附属北京中医医院），高月求（上海中医药大学附属曙光医院），高沿航（吉林大学第一医院），郭小平（赤峰市传染病防治医院），郭朋（中国中医科学院西苑医院），黄燕（中南大学湘雅医院），

萧焕明（广东省中医院），常占杰（陕西中医药大学附属医院），扈晓宇（成都中医药大学附属医院），程红杰（北京中医药大学房山医院），鲁晓擎（新疆医科大学第一附属医院），童光东（深圳中医院），曾斌芳（新疆医科大学附属中医医院），谢玉宝（广东省中医院），谢尧（首都医科大学附属北京地坛医院），谢雯（首都医科大学附属北京地坛医院），靳华（首都医科大学附属北京佑安医院），慕永平（上海中医药大学附属曙光医院），谭华炳（十堰市人民医院），谭善忠（南京市第二医院），颜华东（宁波市第二医院），薛冬英（上海中医药大学附属普陀医院），薛敬东（陕西省中医医院）

# 引 言

## 1. 背景

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上, 由各种诱因引起的以黄疸急性加深、凝血功能障碍等肝衰竭表现的临床症候群。肝硬化急性失代偿是发生 ACLF 的高危人群, 其中 25%~30% 将发展至 ACLF, 病死率高达 50%, 是肝硬化患者主要的死亡原因之一<sup>[1]</sup>。根据器官衰竭的数量可以将 ACLF 严重度分为 1~3 级, 其中 1 级为单器官衰竭, 90 天病死率约 25%; 2 级为 2 个器官衰竭, 90 天病死率约 50%; 3 级为 3 个或以上器官衰竭, 90 天病死率约 75%<sup>[2]</sup>。

ACLF 的病因包含了非感染性与感染性两类, 在欧美国家, 酒精性肝硬化是 ACLF 的首要病因, 其次为丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染<sup>[2]</sup>; 在我国, 引起 ACLF 的首要病因是乙型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus, HBV) 感染。由各种因素引起的 HBV 激活是 ACLF 发生的主要诱因, 感染、大量饮酒、全身炎症反应、重叠其它嗜肝病毒感染等是乙肝肝硬化急性失代偿患者进展至 ACLF 的独立危险因素<sup>[1]</sup>。

ACLF 归属于中医学“急黄”“瘟黄”“肝瘟”等范畴, 其致病因素包括外感时邪疫毒, 或饮食所伤饥饱失常, 或嗜酒过度, 或脾胃虚弱, 或药物毒物等。其基本病机为在胁痛、鼓胀等慢性肝病基础上, 毒瘀互结、夹杂湿热或寒湿之邪趁虚而入, 侵及机体, 交蒸于脾胃, 蕴结中焦, 熏蒸肝胆, 肝胆疏泄失司, 胆汁不循常道, 则外溢肌肤而见身黄、目黄<sup>[3-5]</sup>。其病位主要在肝, 克伐脾胃, 上行于脑, 或陷于心包, 下及于肾, 最终导致血脉受损, 脾肾亏虚, 肝胆脾肾俱损。

目前, 内科治疗 ACLF 尚缺乏特效手段, 早期预警预测有助于优化诊疗方案, 改善预后, 从而提高患者生存率<sup>[1,2,6]</sup>。乙肝病毒所诱发的天然免疫激活和适应性免疫抑制可能是乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 (Hepatitis B Virus associated acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 发生、发展的关键机制, 因此, 及早进行抗病毒治疗、纠正免疫失衡及代谢紊乱等治疗新策略, 将可能改善 HBV-ACLF 患者的预后<sup>[7]</sup>。

本指南以解决“中西医临床关键问题”为导向, 工作组参考 PICO 原则 (研究对象/临床问题、干预措施、对照、结果/结局) 构建临床问题, 遵循循证医学

原则，在对近 10 年 ACLF 中西医结合疗效临床证据进行系统梳理和客观评价的基础上，同时参考最新发表的国际、国内 ACLF 诊疗指南、专家共识等，并广泛征求中医学、感染病学、肝脏病学、重症医学、药理学、护理学及临床流行病学等多学科专家的意见，最终形成《慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南》。本指南依从性、实用性、科学性等需要在临床实践中不断验证，根据临床反馈意见继续进行完善修订。

本指南中的证据等级根据 GRADE 分级修订，分为 A（高质量）、B（中等质量）、C（低质量）3 个级别，推荐强度分为 1（强推荐）和 2（弱推荐）两个级别。

## 2. 临床问题的构建

根据临床诊疗的关键环节，筛选出以下的主要临床问题：

临床问题 1：慢加急性肝衰竭的西医诊断标准是什么？

临床问题 2：如何判定慢加急性肝衰竭的严重程度，其分期及分级的标准有哪些，各有何特点？

临床问题 3：慢加急性肝衰竭的中医病名如何定义？

临床问题 4：慢加急性肝衰竭中医证型如何分布？不同证型有哪些证候特点？

临床问题 5：慢加急性肝衰竭的西医治疗原则是什么？

临床问题 6：慢加急性肝衰竭中医治疗原则有哪些？

临床问题 7：慢加急性肝衰竭常规治疗手段有哪些？

临床问题 8：人工肝血液净化技术和肝移植治疗是否能提高慢加急性肝衰竭生存率？其治疗时机如何掌握？

临床问题 9：针对不同分期的慢加急性肝衰竭患者，中西医结合治疗的优势人群是哪些？

临床问题 10：中西医结合诊疗慢加急性肝衰竭是否比单纯西医治疗更有优势？是否能提高患者生存率，是否能够改善患者临床指标或临床症状？

临床问题 11：针对慢加急性肝衰竭不同证型患者应推荐使用哪些中药方剂或中成药？其有效性和安全性如何？

临床问题 12：中西医结合诊疗慢加急性肝衰竭并发症方面是否更有优势？

## 3. 资金资助及利益冲突

本指南由中国中西医结合学会立项，参与指南制定的所有成员均已签署利益冲突声明，申明无和本指南主题相关的任何商业的、专业的或其他方面的利益，和所有可能被本指南成果影响的利益。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时更新。



# 慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗指南

## 1. 范围

本指南适用于ACLF的诊断、辨证、治疗、预防与调护等，供各级医疗机构的肝病科、传染科、消化科、急诊科、中医消化科、中医感染病科等相关科室医护人员的使用。

## 2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成文本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本适用于本文件。

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则

GB/T 7714-2015 文后参考文献著录规则

世界卫生组织指南制定手册（第二版）

团体标准管理规定

中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022 版）

## 3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南

### 3.1 慢加急性肝衰竭 acute-on-chronic liver failure

慢加急性肝衰竭是指在慢性肝病基础上，由各种诱因引起以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的临床症候群，可合并包括肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症，以及肝外器官功能衰竭。患者黄疸迅速加深，血清总胆红素（Total Bilirubin, TBil） $\geq 10$ 倍正常值上限或每日上升 $\geq 17.1\mu\text{mol/L}$ ，有出血表现，凝血酶原活动度（Prothrombin Time Activity, PTA） $\leq 40\%$ 或国际化标准比值（International Normalized Ratio, INR） $\geq 1.5$  [8]。

### 3.2 急黄 acute jaundice

急黄是指在胁痛、积聚、鼓胀等基础上，由于疫毒复发、饮酒、重感外邪、劳累等诱因，导致湿热毒邪互结，熏蒸肝胆，疏泄失司，胆液不循常道而外溢肌

肤，临床表现以面目、皮肤、小便骤然发黄为主症，并伴有极度乏力、恶心、呕吐等全身及消化道症状，部分患者可伴身热、烦渴，甚则神昏、谵语或昏愤不语等，本病亦属于“肝瘟”、“瘟黄”等诊治范畴。

## 4. 诊断

### 4.1 西医诊断

临床问题 1：慢加急性肝衰竭的西医诊断标准是什么？

临床问题 2：如何判定慢加急性肝衰竭的严重程度，其分期及分级的标准有哪些，各有何特点？

**推荐意见1：ACLF：**在慢性肝病基础上，由各种诱因引起短期内（通常指4周内）出现黄疸迅速加深（血清TBil $\geq$ 10倍正常值上限或每日上升 $\geq$ 17.1 $\mu$ mol/L），凝血功能障碍（PTA $\leq$ 40%或INR $\geq$ 1.5），临床出现肝性脑病、腹水、消化道出血、严重感染、肝肾综合征等并发症，或出现肝外器官功能衰竭。（A1）

**推荐意见2：ACLF可分为3型，A型：**在慢性非肝硬化肝病基础上发生的ACLF；**B型：**在代偿期肝硬化基础上发生的ACLF，通常在4周内发生；**C型：**在失代偿期肝硬化基础上发生的ACLF。（A1）

**推荐意见3：根据临床表现的严重程度，ACLF分为前期、早期、中期和晚期。**（A1）

**证据概要：**ACLF诊断标准、分型及分期标准参照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2018年《肝衰竭诊治指南》<sup>[8]</sup>制定。

在国际上，欧洲肝病学会慢性肝衰竭协作组（EASL-CLIF）、北美终末期肝病研究联盟（NACSELD）、美国胃肠病学会（ACG）也先后提出了慢加急性肝衰竭的诊断标准，其主要强调在慢性肝病或肝硬化基础上出现单器官或多器官衰竭，具有短期内高病死率的特征。我国慢加急性肝衰竭发病人群主要为HBV-ACLF，中国重型乙型肝炎小组（Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B, COSSH）建立了HBV-ACLF诊断的中国标准<sup>[9]</sup>，该标准认为HBV-ACLF是一种在HBV感染引起的慢性肝病（包括肝硬化和非肝硬化）基础上，表现为肝功能急性失代偿合并肝脏或肝外器官衰竭的一组具有短期高病死率的

临床综合征。根据HBV-ACLF疾病严重程度分为3级：ACLF 1级，包含4个亚型：

(1)单一肾衰竭；(2)单一肝衰竭合并 $\text{INR} \geq 1.5$ 或肾功能障碍(肌酐 $1.5 \sim 1.9 \text{ mg/dl}$ )或1~2度肝性脑病；(3)单一器官衰竭(凝血、呼吸、循环)合并肾功能障碍(肌酐 $1.5 \sim 1.9 \text{ mg/dl}$ )或1~2度肝性脑病；(4)单一脑衰竭合并肾功能障碍(肌酐 $1.5 \sim 1.9 \text{ mg/dl}$ )。ACLF 2级：包括两个器官衰竭。ACLF 3级：包含3个及3个以上器官衰竭。该研究证实了HBV-ACLF患者具有许多不同于西方酒精性肝病相关ACLF的独特临床特征，包括患者年龄较轻、器官衰竭以肝脏为主等，其诊断标准更适用于中国患者。

## 4.2 中医诊断

临床问题 3：慢加急性肝衰竭的中医病名如何定义？

临床问题 4：慢加急性肝衰竭中医证型如何分布？不同证型有哪些证候特征？

### 4.2.1 病名诊断

急黄是在“胁痛”“积聚”“鼓胀”等基础上，由于疫毒复发、重感外邪、饮酒、劳累等诱因导致急骤起病，出现黄疸迅速加深、极度乏力、恶心呕吐、厌食、脘腹胀满、小便不利等症状，或伴发热烦躁，神昏谵语，或见吐血、衄血、便血、或肌肤出现瘀斑，可见舌质红绛，苔黄而腻，脉弦数或弦细数。

**证据概要：**中医病名参照《中国科技术语·中医内科妇科儿科名词》（2011年）以及《中医内科学》<sup>[10]</sup>中“黄疸”章节相关内容制订。

### 4.2.2 证候诊断

慢加急性肝衰竭证候均为本虚标实，实证中以热、毒、湿、瘀为主，虚证以气虚、阳虚、阴虚最为常见。由于患者的基础病变、发病诱因、病情不同，随着病程演变而发生不同程度的虚实变化，并贯穿疾病的全过程。

**推荐意见4：**慢加急性肝衰竭证候多为本虚标实、虚实夹杂，HBV-ACLF的主要证型包括：毒热蕴结证、湿热蕴结证、气虚瘀黄证、脾肾阳虚证和肝肾阴虚证。证候特征如下，凡具备主症3项（其中主症①必备），或主症2项（其中主症①必备）加次症2项，即可诊断。（B1）

(1) 毒热蕴结证

主症：①发病急骤，身黄、目黄，颜色鲜明甚至其色如金；②困倦乏力；③呕恶厌食或脘腹胀满；④或见壮热、神昏谵语，或有出血表现（吐血、衄血、便血、肌肤瘀斑）。

次症：①口干口苦，或口渴但饮水不多；②大便秘结；③尿黄赤而短少；④皮肤瘙痒，或抓后有出血点，或皮肤灼热；⑤苔黄干燥或灰黑，脉数有力（洪数、滑数、弦数等）；或舌少苔、苔薄白或薄黄，脉弦或弦涩；或舌质红，或红绛，或紫暗，或有瘀斑、瘀点。

### （2）湿热蕴结证

主症：①身目黄染，小便短黄；②肢体困重，乏力明显；③口苦泛恶，脘腹胀满；④高热或身热不扬；

次症：①大便粘滞秽臭或先干后溏；②口干欲饮或饮而不多；③舌质红，舌苔黄腻，脉弦滑或弦数。

### （3）气虚瘀黄证

主症：①身目发黄，小便色黄，面色晦暗；②困倦乏力；③纳差，腹胀

次症：①口淡无味或口干不欲饮；②便溏或便秘 ③朱砂掌，蜘蛛痣，或肋下痞块；④舌质暗或淡胖有齿痕；苔白或白腻或白滑，脉弦或弦滑或沉迟。

### （4）脾肾阳虚证

主症：①身目黄染、色黄晦暗；②畏寒肢冷，或少腹腰膝冷痛；③神疲，纳差；④食少便溏或饮冷则泻；

次症：①腹胀，恶心呕吐；②头身困重；③口干不欲饮；④下肢浮肿，或朱砂掌、蜘蛛痣，或有肋下痞块；⑤舌质淡胖，或舌边有齿痕，舌苔腻或滑、舌苔白或稍黄，脉沉迟或弱。

### （5）肝肾阴虚证

主症：①身目晦暗发黄或黄黑如烟熏；②头晕目涩，腰膝酸软；③口干，口渴；④全身燥热或五心烦热。

次症：①形体消瘦；②少寐多梦；③肋肋隐痛，遇劳加重；④腹壁青筋，朱砂掌及蜘蛛痣；⑤腹胀大如鼓，水肿；⑥舌红少津，脉细数。

**证据概要：**一项前瞻性、横断面研究调查了 324 例 HBV-ACLF 患者不同阶段中医辨证分布<sup>[11]</sup>，结果显示 HBV-ACLF 中医证型的总频次为：毒热瘀结证（134/324，

41.36%)、湿热中阻证(66/324, 20.37%)、阳气亏虚证(52/324, 16.05%)、肝肾阴虚证(26/324, 8.02%)。HBV-ACLF 早期实证证型比例明显高于中后期, 早期毒热瘀结证的发生率为 58.57%(82/140), 中期为 33.96%(36/106), 晚期为 20.51%(16/78)。但在 HBV-ACLF 晚期, 阳气亏虚证等虚证病例比早期和中期多见, 阳气亏虚型在晚期的患病率为 41.03%(32/78), 高于中期的 20.75%(22/106) 和早期的 8.57%(12/140)。国家“十一五”和“十二五”科技重大专项研究开展的国内多中心临床研究分别纳入了 1328 例肝衰竭患者和 934 例 HBV-ACLF 患者<sup>[12, 13]</sup>, 采用回顾性与前瞻性相结合的方法对肝衰竭的证候规律进行了横断面流行病学调查研究, 运用多元回归及数据挖掘等技术对调查信息进行了统计分析。结果显示肝衰竭证候总体分布中湿热发黄证占比例最高 (50.2%), 其次为气虚瘀黄证 (19.7%)、瘀热发黄证 (17.4%)、阴虚瘀黄证 (6.2%)、阳虚瘀黄证 (4.8%)。在 HBV-ACLF 患者中, 湿热发黄证、气虚瘀黄证、瘀热发黄证所占比例最高 (大于 90%), 其中湿热发黄证占 60%以上, 随着治疗时间的延长, 湿热发黄证逐渐降低, 气虚瘀黄证逐渐增多。

## 5. 治疗

### 5.1 西医治疗原则

**临床问题 5:** 慢加急性肝衰竭的西医治疗原则是什么?

慢加急性肝衰竭应早期诊断、早期治疗, 加强监护并动态评估病情, 并采取积极有效的治疗措施以改善患者的预后。目前, 肝衰竭尚缺乏特效的治疗药物, 内科治疗主要包括相应的病因治疗和综合支持治疗, 并积极预防和治疗各种并发症。病情较重者可进行人工肝血液净化技术支持治疗, 对于经内科综合治疗及人工肝治疗病情无好转或恢复的患者, 应进行肝移植。

### 5.2 中医治疗原则

**临床问题 6:** 慢加急性肝衰竭中医治疗原则有哪些?

基于慢加急性肝衰竭“湿、热、毒、瘀、虚”的核心病机, 其基本治法主要包括了解毒凉血、清热利湿、益气活血、健脾温阳、滋补肝肾等。

**推荐意见 5:** 湿热疫毒是我国慢加急性肝衰竭患者的主要病因, 血分瘀热是重要病机, “解毒凉血利湿法”是治疗慢加急性肝衰竭的重要法则。(B1)

**证据概要：**一项荟萃分析纳入了18篇质量中等的研究，共1609名患者，结果显示与单纯西药治疗比较，凉血解毒法联合西药治疗ACLF总有效率提高，有效率[RR=1.34, 95% CI:(1.24, 1.45)]，同时降低病死率[RR=0.54, 95% CI:(0.42, 0.70)]和减少并发症[RR=0.43, 95% CI:(0.26, 0.71)]。联合治疗还能提高凝血酶原活性[MD=1.30, 95% CI:(1.02, 1.59)]，改善凝血酶原时间[MD=-0.90, 95% CI:(-1.40, -0.39)]及国际标准化比值[MD=-0.59, 95% CI:(-0.93, -0.25)]，降低丙氨酸氨基转移酶[MD=-0.92, 95% CI:(-1.30, -0.55)]、天冬氨酸氨基转移酶[MD=-0.57, 95% CI:(-0.93, -0.21)]、总胆红素[MD=-1.07, 95% CI:(-1.38, -0.76)]、中医证候评分[MD=-1.70, 95% CI:(-2.03, -1.37)]，提示凉血解毒加西药治疗可明显改善患者病情和短期预后<sup>[14]</sup>。

国家“十二五”科技重大专项通过前瞻性、多中心、随机对照临床研究纳入了934例HBV-ACLF患者，通过流行病学横断面调查，确立了“湿热发黄证、气虚瘀黄证”是HBV-ACLF的主要证候类型，基于“凉血解毒化瘀法”及“益气解毒化瘀法”的中西医结合治疗方案能降低HBV-ACLF人群的4~48周病死率；与西药治疗方案相比，中西医结合治疗方案在改善HBV-ACLF患者预后方面具有优势<sup>[13]</sup>。ACLF早期阶段，毒邪侵袭，肝胆热毒炽盛，湿热壅滞，阻遏气血，形成湿热毒瘀蕴结，此时机体炎症反应过度，免疫功能亢进，治疗当以祛除毒邪为主，解毒、凉血、利湿是此阶段的重要治法。

**推荐意见 6：慢加急性肝衰竭病情凶险，传变极快，截断逆挽法是抢救肝衰竭成功的关键手段。（B1）**

**证据概要：**清热解毒清除疫毒是截断的关键，通腑攻下阻断肠源性内毒素的二次损伤是截断的转机，凉血化瘀、顿挫病势防止病邪传入营血是截断的要点。“逆流挽舟法”是针对肝衰竭因虚致实的病机，强调扶正固本、先安未受邪之地，在邪气炽盛的情况下不致使正气先虚或更虚，根据病情及早采用滋肝、健脾、温阳、补肾等法更有助于截断病势<sup>[15]</sup>。一项采用“截断逆挽法”治疗重型肝炎的多中心、随机对照临床研究纳入了慢性乙型重型肝炎 111 例<sup>[16]</sup>，治疗组给予“基于截断逆挽法的中西医结合治疗”，对照组给予单纯西医治疗，结果显示治疗组在 TBil、PTA 的改善优于对照组（P<0.05），治疗组的综合疗效优于对照组（67.27% vs 53.57% , P<0.05），治疗组病死率低于对照组（9.09% vs 23.21% , P<0.05）。中西

医结合疗法在降低病死率，改善症状、改善肝功能及凝血功能等方面均优于单纯西药对照组，验证了“截断逆挽法”治疗慢性乙型重型肝炎的科学性。

**推荐意见 7：顾护脾胃是促进慢加急性肝衰竭恢复、提高临床疗效的有效方法。**

**(B1)**

**证据概要：**中医理论认为，“见肝之病、知肝传脾”、“肝病必犯脾土，是侮其所胜也”，脾胃运化、输布的水谷精微是人体所必需的营养物质，脾胃功能受损、运化失司必然导致营养和代谢障碍。现代药理研究显示，健运脾胃能改善慢加急性肝衰竭患者小肠粘膜的屏障功能、防治肠道屏障损伤、促进肠粘膜修复并减少内毒素的吸收<sup>[17]</sup>。临床实践证明，在肝衰竭治疗中应用益气健脾、健脾化湿等治法可有效提高临床疗效、促进疾病恢复。国内的3项中西医结合治疗HBV-ACLF的随机对照临床研究共纳入268例患者<sup>[18-20]</sup>，采用“解毒化瘀（浊）退黄法”联合“扶阳培土、顾护脾胃”组成的温阳化瘀（浊）退黄方治疗HBV-ACLF，结果显示治疗组在改善肝功能（TBil、ALT、ALB）方面具有较好的疗效，总有效率高于对照组，且该疗法可增加IL-10/STAT3表达促进抑炎因子分泌使炎症反应由促炎向抑炎方向发展<sup>[21]</sup>，并且可诱导巨噬细胞由M1型向M2型转化，减轻ACLF炎症反应，改善ACLF肝组织损伤<sup>[22]</sup>。

## 5.3 西医治疗

**临床问题 7：**慢加急性肝衰竭常规治疗手段有哪些？

**临床问题 8：**人工肝血液净化技术和肝移植治疗是否能提高慢加急性肝衰竭生存率？其治疗时机如何掌握？

### 5.3.1 支持治疗

急性期强调患者卧床休息，病情稳定后可适当活动；重视营养支持治疗，推荐低脂、高碳水化合物、适量蛋白饮食，夜间加餐补充能量，必要时给予静脉补充，纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱。静脉补充白蛋白或新鲜血浆以纠正低蛋白血症、改善凝血功能。注意消毒隔离，预防医院内感染。

### 5.3.2 病因治疗

病因治疗对肝衰竭的转归、预后具有重要意义，首先应去除诱因（如重叠感染、饮酒、药物影响等），其次应积极针对病因进行治疗。（1）病毒性肝炎所致ACLF：对HBV DNA阳性的ACLF患者，应尽早给予抗病毒治疗；对HBVDNA阴性HBsAg阳性的ACLF患者，如未有其他明确诱因，亦建议尽早给予抗病毒治

疗，优先考虑使用低耐药风险的核苷（酸）类似物，如恩替卡韦、替诺福韦等一线药物。对于其他病毒感染者，可依据病原学参考该病的抗病毒治疗。（2）药物性肝损伤：因药物所致急性肝衰竭，应立即停用可疑的药物。（3）其他类型肝衰竭：应尽可能在明确病因的基础上给予相应的病因治疗，如确诊为自身免疫性肝炎所致的肝衰竭，应在恰当时机予以免疫抑制治疗。

### 5.3.3 抗炎、降酶、退黄治疗

推荐应用抗炎保肝药物（甘草酸制剂等）、抗氧化解毒保肝药物（如水飞蓟类药物等）、肝细胞膜保护剂（如多烯磷脂酰胆碱等）以及利胆退黄（如熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸等）药物。

### 5.3.4 肠道微生态治疗

肝衰竭患者存在肠道微生态失衡，建议应用肠道微生态调节剂或采用粪菌移植治疗，以减少肠道细菌易位或内毒素血症。

### 5.3.5 免疫调节治疗

关于免疫调节剂特别是肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存在不同意见。既往指南中推荐如自身免疫性肝炎及重症酒精性肝炎或急性酒精中毒等非病毒感染性肝衰竭，可考虑应用肾上腺皮质激素治疗；其他原因所致肝衰竭早期或前期无相关禁忌症的情况下可酌情短期使用，糖皮质激素对降低TBil水平有一定效果，文献报道其应用有助于降低肝衰竭患者的住院病死率和腹水发生率。

### 5.3.6 人工肝支持治疗

**推荐意见 8：**人工肝支持疗法通过清除肝衰竭时产生的毒素、促炎性细胞因子等有害物质，减轻进一步肝损伤和全身炎症反应、改善肝衰竭并发症，为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件，或为肝移植等待肝源争取时间。根据ACLF患者的不同病情恰当地选择人工肝支持疗法。（B1）

**证据概要：**一篇基于时间序列的meta分析纳入了7项随机对照临床研究和3个队列研究<sup>[23]</sup>，共涉及1682例ACLF患者，其中842例接受人工肝支持系统治疗。研究结果显示，人工肝支持系统可将ACLF患者的短期（1个月和3个月）死亡风险降低近30%，可使ACLF患者的中期（6个月和1年）死亡风险降低30%，长期（3年）死亡风险降低50%。因此，人工肝支持治疗可降低ACLF患者的短期死亡率，同时对中长期生存的影响似乎是有益的。相关ACLF的随机对照试验显示，人工肝治疗可以显著改善患者的肝性脑病、肝肾综合征、循环功能障碍和免疫功能障碍的情况，但对于非移植患者的生存率没有显著改善<sup>[24, 25]</sup>。人工肝治疗宜选择PTA



介于20%~40%的患者为宜，晚期肝衰竭患者应用人工肝治疗并发症多见，治疗风险大，应权衡利弊，慎重选择。

### 5.3.7 肝移植治疗

**推荐意见 9：肝移植手术时机：诊断ACLF 后3~7天，欧洲慢性肝衰竭联盟慢加急性肝衰竭评分(CLIF-C ACLFs) 2~3级患者需优先进行肝移植治疗。亚太肝病研究学会ACLF研究联盟 (APASL ACLF research consortium, AARC) 评分，ACLF I~II级治疗1 周内评分无下降者和AARC ACLF III级者应优先行肝移植治疗。（B1）**

**证据概要：**ACLF病情进展迅速，涉及到多个器官功能受损，短期内病死率高，肝移植是治疗中晚期肝功能衰竭的最有效方法之一，适用于经积极内科综合治疗和/或人工肝治疗无法好转或恢复的患者。研究显示，在48 h内ACLF中有40%的患者病情出现了显著的进展<sup>[26]</sup>，81%的患者第3~7天的病情分级与最终的病情分级一致，与入院时病情相比，第3~7天的病情分级能够更好的预测患者的预后。ACLF的病情短时间内进展迅速，肝移植治疗ACLF的窗口期较短，所以在多器官功能衰竭出现之前判断患者是否需要行肝移植治疗尤为重要，以确保患者不用长时间等待移植供体。由于终末期肝病评分（model for end-stage liver disease, MELD）没有考虑到脑、循环及呼吸衰竭的因素，所以会出现某些病情危重的患者达不到优先分配的情况。因此，CLIF-C ACLF及AARC 评分在判断ACLF患者病情及决定器官移植分配方面优于MELD评分。

## 5.4 中医辨证论治

**临床问题 9：**针对不同分期的慢加急性肝衰竭患者，中西医结合治疗的优势人群是哪些？

**临床问题 10：**中西医结合诊疗慢加急性肝衰竭是否比单纯西医治疗更有优势？是否能提高患者生存率，是否能够改善患者临床指标或临床症状？

**临床问题 11：**针对慢加急性肝衰竭不同证型患者应推荐使用哪些中药方剂或中成药？其有效性和安全性如何？

根据ACLF的不同发病阶段的特点及分期进行中医辨证治疗，疾病早期以过度炎症反应、肝细胞大量坏死为特征，应采取中西药物相互配合抑制过激的免疫反应，如肝衰竭早期使用抗病毒药通过抑制病毒复制控制免疫反应，可尝试应用

短程激素，此期多表现为毒热蕴结证及湿热蕴结证，中药以清热凉血、解毒化瘀为主，配合通腑泄浊祛邪外出以逆流挽舟、截断病势控制病情进展；肝衰竭中期以免疫低下、器官功能紊乱、虚实夹杂为特征，配合应用免疫增强剂以减少感染、增强机体抵御病邪的能力，通过益气养阴、温补脾肾等中药振奋正气驱邪外出，防止患者进展到终末期；肝衰竭晚期，肝体肝用俱损，脾肾阳虚，阴竭阳亡，伴多器官功能衰竭，临床表现以虚证为主，此时当顾护胃气、扶正固本，尽早行人工肝、肝移植治疗，预防和治疗多器官功能衰竭。肝衰竭恢复期，病变日久，正气耗伤，气血阴阳俱损，此期当以补益气血、调和阴阳为主，配合营养支持治疗，促进肝细胞再生及肝功能的恢复。

#### 5.4.1 毒热蕴结证

**推荐意见 10：** ACLF 毒热蕴结证的病机为湿热蕴毒，搏结脉络，脾失健运，腑气不通。治法：解毒凉血，健脾化湿。推荐方药：解毒凉血方加减<sup>[27]</sup>（B1）；推荐中成药：赤丹退黄颗粒<sup>[28]</sup>。（B1）。

**证据概要：** 一项随机对照临床试验观察了解毒凉血方<sup>[27]</sup>治疗 HBV-ACLF 热毒瘀结证的疗效和安全性。该试验采用随机对照设计方法，将 105 例热毒瘀结证的 HBV-ACLF 患者随机分为试验组与对照组，试验组 64 例，对照组 41 例。试验组在西医内科综合治疗的基础上加用解毒凉血方，对照组仅给予西医内科综合治疗，治疗 8 周，随访 40 周。比较两组治疗后及随访至 48 周时的病死率、肝功能（TBil、ALB、ALT、AST、PTA）的改善及用药安全性。结果显示在 8 周的治疗期内，试验组和对照组在总体病死率（15.63% vs 34.15%， $P=0.017$ ）、疾病处于中期患者的病死率（25.0% vs 64.7%， $\chi^2=8.749$ ， $P=0.003$ ）；随访至 48 周，试验组病死率（21.88%）较对照组病死率（39.02%）下降了 17.14%，组间比较差异有统计学意义（ $\chi^2=4.936$ ， $P=0.026$ ）。试验期间两组均无明显不良反应发生。解毒凉血方组成：茵陈 30~60g、生大黄 15g、栀子 15g、生地黄 5g、黄芩 15g、赤芍 30g、蒲公英 30g、郁金 15g、丹参 15g、牡丹皮 15g、紫草 15g、白术 15g、茯苓 15g、陈皮 15g。

一项前瞻性、多中心、随机对照临床试验<sup>[28]</sup>观察了中西医结合治疗方案治疗 HBV-ACLF 和慢性肝衰竭患者的疗效，该试验将 HBV-ACLF 和慢性肝衰竭患者，分别按 2:1 的比例纳入治疗组和对照组，治疗组在西医内科综合治疗基础上瘀热发黄证予赤丹退黄颗粒，湿热发黄证给予复方茵陈汤、气虚瘀黄证给予扶正解毒

化瘀方，阳虚瘀黄证给予温阳退黄方加减，观察第 8 周、第 12 周、第 24 周、第 48 周病死率。结果对照组和试验组患者在第 8 周、12 周、24 周、48 周病死率分别为 30.69% vs 20.99%、32.82% vs 22.61%、36.49% vs 23.06%、36.49% vs 25.99%， $P=0.0074$ 。赤丹退黄颗粒药物组成：赤芍、丹参、葛根、瓜蒌。具有凉血清肝，活血退黄的功效。用于肝胆蕴热、瘀血阻络所致的黄疸，症见身目俱黄，胁肋隐痛或不适，小便自利，大便干，皮肤瘙痒，口渴喜饮等；病毒性淤胆型肝炎之黄疸见上述证候者。

#### 5.4.2 湿热蕴结证

**推荐意见 11：ACLF 湿热蕴结证病机为湿热疫邪，阻滞中焦，熏蒸肝胆，脉络瘀阻。治法：清热利湿，健脾化瘀。推荐方药：复方茵陈方加减<sup>[28]</sup>（B1），推荐中成药：茵栀黄口服制剂/注射液、苦黄颗粒/注射液<sup>[29]</sup>（C2）。**

**证据概要：**复方茵陈方证据描述参见赤丹退黄颗粒证据概要，药物组成：茵陈 30~60g，栀子 12g，大黄 10g，炒白术 30g，黄芩、甘草各 6g 等。

一项 meta 分析<sup>[29]</sup>评价了评估苦黄与茵栀黄口服及注射剂型用于黄疸型病毒性肝炎患者的有效性、安全性及经济性。该研究共纳入 19 篇文献，黄疸型病毒性肝炎患者 2 029 例。根据网状 Meta 分析结果，苦黄颗粒联合常规治疗方案的临床有效率为 92.57%，茵栀黄口服液联合常规治疗临床有效率为 81.46%，茵栀黄颗粒联合常规治疗临床有效率为 79.61%。以苦黄颗粒作为对照干预措施，结果显示苦黄颗粒与苦黄注射液（RR=1.01，95%CI：0.93~1.10）、苦黄颗粒与茵栀黄注射液（RR=0.92，95%CI：0.93~1.10）、苦黄颗粒与茵栀黄口服液（RR=0.88，95%CI：0.74~1.05）、苦黄颗粒与茵栀黄颗粒（RR=0.86，95%CI：0.64~1.15）、苦黄颗粒与常规治疗（RR=0.72，95%CI：0.62~0.85）。茵栀黄口服液对比茵栀黄颗粒疗效更低、成本更高，苦黄颗粒联合常规治疗对比茵栀黄口服液联合常规治疗的增量成本-效果比（ICER）值为 2 626 元，小于 2020 年中国人均国内生产总值（GDP，72 447 元），提示苦黄颗粒联合常规治疗具有成本-效果优势。

#### 5.4.3 气虚瘀黄证

**推荐意见 12：ACLF 气虚瘀黄证病机为湿热疫毒邪气已见衰退，正气已伤，气血亏虚，湿热留羁，痰瘀互结。治法：益气化瘀，解毒退黄。推荐方药：益气解毒化瘀方加减<sup>[13]</sup>（B1）。推荐中成药：八珍丸（C2），瘀黄明显者可联合八宝丹胶囊<sup>[30]</sup>（C2）。**

**证据概要：**一项观察性研究<sup>[13]</sup>比较了中西医结合治疗与单纯西药治疗方案对 48 周 HBV-ACLF 患者病死率的影响。该研究纳入 934 例 HBV-ACLF 患者为研究对象，按照实际接受的治疗方案分为中西医结合治疗组（593 例）、西药治疗组（341 例），湿热瘀黄证患者予凉血解毒化瘀方加减、气虚瘀黄证予益气解毒化瘀方加减治疗，采用 Kaplan-Meier 方法及 log-rank 检验比较两组患者 4、8、12、24、48 周终点事件累积发生率，通过 Cox 比例风险回归计算分析影响 HBV ACLF 预后的独立因素。结果显示中西医结合治疗组患者 4、8、12、24、48 周病死率分别为 11.6%、17.9%、20.6%、24.5%、27.0%，显著低于西药治疗组的 19.1%、25.5%、27.3%、31.4%、32.0%， $P < 0.05$ ；经校正混杂因素后，中西医结合治疗组患者 4、8、12、24、48 周时死亡风险分别是西药组的 0.57、0.63、0.72、0.65、0.73 倍， $P < 0.05$ 。益气解毒化瘀方药物组成：炙黄芪 30g、太子参 15g、虎杖 15g、制附子 10g、白术 30g、豨莶草 30g。

一项 meta 分析<sup>[30]</sup>评价了八宝丹胶囊联合常规治疗对病毒性肝炎的疗效和安全性。该研究共纳入 6 篇随机对照试验，包含受试者 520 名，干预措施为八宝丹胶囊加常规治疗，对照措施为单纯使用常规治疗。结果显示，八宝丹胶囊联合常规治疗在降低 TBil（MD=-16.25,95%CI[-19.86,-12.63]）、ALT（MD=-26.62,95%CI[-41.18,-12.06]）、总胆汁酸（MD=-46.02,95%CI[-49.18,-42.85]）及提高临床有效率（RR=1.34,95%CI[1.13,1.59]）方面显著优于单纯常规治疗。在升高白蛋白、凝血酶原活动度的疗效上 2 种方案间无明显差异。在常规治疗的基础上联合使用八宝丹胶囊并无不良反应发生。

八珍丸药物组成：党参、白术（炒）、茯苓、熟地黄、当归、白芍、川芎、甘草。本品具有补气益血功效，用于气血两虚，面色萎黄，食欲不振，四肢乏力，月经过多等。

#### 5.4.4 脾肾阳虚证

**推荐意见 13：**ACLF 脾肾阳虚证病机为湿毒久羁，耗伤正气，气虚及阳。治法：健脾温阳，化湿解毒。推荐方药：茵陈四逆汤加减<sup>[31]</sup>（B1）。推荐中成药：金匱肾气丸（C2），湿热未清者可合用茵栀黄制剂或苦黄制剂<sup>[29]</sup>（C2）。

**证据概要：**一项随机对照临床试验<sup>[31]</sup>观察了茵陈四逆汤治疗慢加急性肝衰竭阴黄证的临床疗效。该研究将符合纳入标准的 260 例慢加急性肝衰竭阴黄证患者随机分为对照组及治疗组（各 130 例），对照组予西医综合治疗为主，治疗组在西医

综合治疗基础上予茵陈四逆汤辨证加减治疗，疗程为 8 周，比较入组前组间基线特征，记录治疗前后患者症状体征积分、TBil、ALT、ALB、PTA，MELD 评分变化情况，比较两组患者中医证候疗效，8 周治疗效果及短期（12 周）的预后差异。结果显示治疗组症状体征积分下降明显优于对照组（ $P<0.01$ ），中医证候总有效率治疗组为 87.90%，对照组为 60.83%，差异比较有显著性意义（ $P<0.05$ ），两组患者治疗后 TBil、ALT、ALB、PTA、MELD 评分改善程度比较，差异有显著性意义（ $P<0.01$ ），8 周治疗后总有效率比较，治疗组 91.54%，优于对照组 53.85%（ $P<0.01$ ），两组随访 12 周，治疗组存活率高于对照组（ $P<0.05$ ）。茵陈四逆汤药物组成：茵陈 30~60 g、炮附子 10 g(先煎)、干姜 10 g、炙甘草 10 g。

金匱肾气丸药物组成：地黄、山药、山茱萸（酒炙）、茯苓、牡丹皮、泽泻、桂枝、附子（制）。本品具有温补肾阳，化气行水功效，用于肾虚水肿，腰膝酸软，小便不利，畏寒肢冷等。

#### 5.4.5 肝肾阴虚证

**推荐意见 14：**ACLF 肝肾阴虚证病机为湿热之邪，内蕴脾胃，熏蒸肝胆，久则肝血不足，肝肾亏虚。治法：滋补肝肾，健脾化湿。推荐方药：补肾生髓成肝方加减<sup>[32]</sup>（B2）；推荐中成药：六味地黄丸合二至丸（C2）。

**证据概要：**一项随机对照临床试验<sup>[32]</sup>观察了中药补肾生髓成肝方通过影响干细胞及其微环境治疗 HBV-ACLF 的临床疗效，该试验共纳入 144 例 HBV 感染导致肝功能衰竭的患者，被随机分为以下三组对照组 36 例、益气解毒组 72 例、补肾生髓成肝方组 36 例。对照组给予普通内科治疗；益气解毒组给予“益气解毒”中药方剂及普通内科治疗；补肾生髓成肝方组给予中药复方“补肾生髓成肝方”配合普通内科治疗。所有参与者都接受了 8 周的治疗，然后在最终治疗后 48 周进行随访。结果显示治疗后 48 周时，对照组、益气解毒组、补肾生髓成肝方组病死率分别为 51.61%、35.38%、16.67%，组间差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。补肾生髓成肝方药物组成：熟地 15~30g，茵陈 30~60g，姜黄 3~6g，五味子 10~15g，生甘草 9~12g，山药 15g，枸杞 15g，山茱萸 15g，菟丝子 10g，茯苓 30g，丹皮 10g，泽泻 10g 等。

六味地黄丸合二至丸药物组成：熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻、女贞子、旱莲草。两药联用具有滋阴补肾养肝之功效，用于肝肾阴虚，头晕

耳鸣，口苦咽干，腰膝酸软，骨蒸潮热，失眠多梦，盗汗遗精，消渴等。

## 5.5 常见并发症中医治疗

**临床问题 12：**中西医结合诊疗慢加急性肝衰竭并发症方面是否具有优势？

**推荐意见15：**针对ACLF并发肝性脑病，中医辨证治疗联合中药灌肠治疗，可降低其短期病死率。**推荐药物：**大黄乌梅煎剂<sup>[33]</sup>（B1）；**推荐中成药：**安宫牛黄丸<sup>[34]</sup>（B1）

**证据概要：**一项随机对照临床试验<sup>[33]</sup>探讨了中西医结合治疗HBV-ACLF合并肝性脑病（hepatic encephalopathy, HE）患者8周病死率情况。该试验选取了2012年1月-2015年2月18家医院收治的HBV-ACLF患者，采用随机对照设计分为试验组和对照组，分别给予中西医结合治疗和单纯西医综合治疗，中西医结合治疗组给予生大黄、乌梅煎剂高位保留灌肠1周，纳入所有0周合并HE的患者125例。观察2组8周病死率情况。结果试验组及对照组8周病死率分别为27.5%、50.0%（ $\chi^2=5.630$ ,  $P=0.018$ ），8周内中位生存时间分别为41.2 d、28.4 d，累积生存概率分别为60.4%、32.5%（ $\chi^2=6.187$ ,  $P=0.013$ ）；显示中医药治疗可显著降低HBV-ACLF合并HE患者的8周病死率，延长生存时间。大黄乌梅煎剂药物组成：大黄、乌梅各30g。

一项meta分析<sup>[34]</sup>共纳入9项研究以评价安宫牛黄丸联合西药治疗肝性脑病的疗效以及安全性，包括640例患者（其中实验组321例，对照组319例），分析结果显示治疗组总有效率，ALT、血氨、TBil的变化均显著优于对照组，OR=4.87, 95%CI[2.90, 8.17],  $P<0.00001$ ，差异具有统计学意义。该研究局限性在于①所纳入的研究大部分质量较低，多数研究未描述随机方法、分配隐藏及盲法，缺乏标准化、高质量的RCTs；②干预措施不一，如使用安宫牛黄丸的用法、疗程等不尽相同，导致了干预措施的多样化；③缺乏大样本研究，容易导致检验效能较低，结果的可信度欠缺。

**推荐意见16：**针对ACLF肠道菌群失调，中医“解毒”疗法可调节肠道菌群失衡、改善肝功能。常见证候为毒瘀互结证，治以清热利湿、解毒化瘀法。**推荐药物：**解毒化瘀颗粒<sup>[35]</sup>（B2）。

**证据概要：**一项关于解毒化瘀颗粒的随机对照临床研究，共纳入90例ACLF患者，随机分为对照组（西医综合治疗）及治疗组（解毒化瘀颗粒+西医综合治疗），

检测治疗前后两组患者肠道菌群（大便肠球菌、酵母菌、双歧杆菌）数量、肠黏膜屏障功能、以及肝功能相关生化指标。研究结果显示：治疗后两组患者肠道肠球菌、双歧杆菌的菌群数量均较治疗前增加，酵母菌减少，治疗组变化幅度较对照组明显， $P < 0.05$ ；治疗组患者的肝功能及凝血功能、预后改善情况、病死率等方面优于对照组， $P < 0.05$ 。提示解毒化瘀颗粒可有效改善 ACLF 患者肠道菌群结构、缓解内毒素血症、改善肠粘膜屏障功能及肝功能。解毒化瘀颗粒药物组成：茵陈 30g、赤芍 50g、白花蛇舌草 30g、大黄 15g、石菖蒲 15g、郁金 15g。

**推荐意见 17：**针对 ACLF 合并自发性腹膜炎中医辨证为瘀毒互结证的患者，中西医结合治疗可有效控制其炎症反应，改善凝血功能和肝功能。**推荐药物：**血必净注射液<sup>[36]</sup>（C2）。

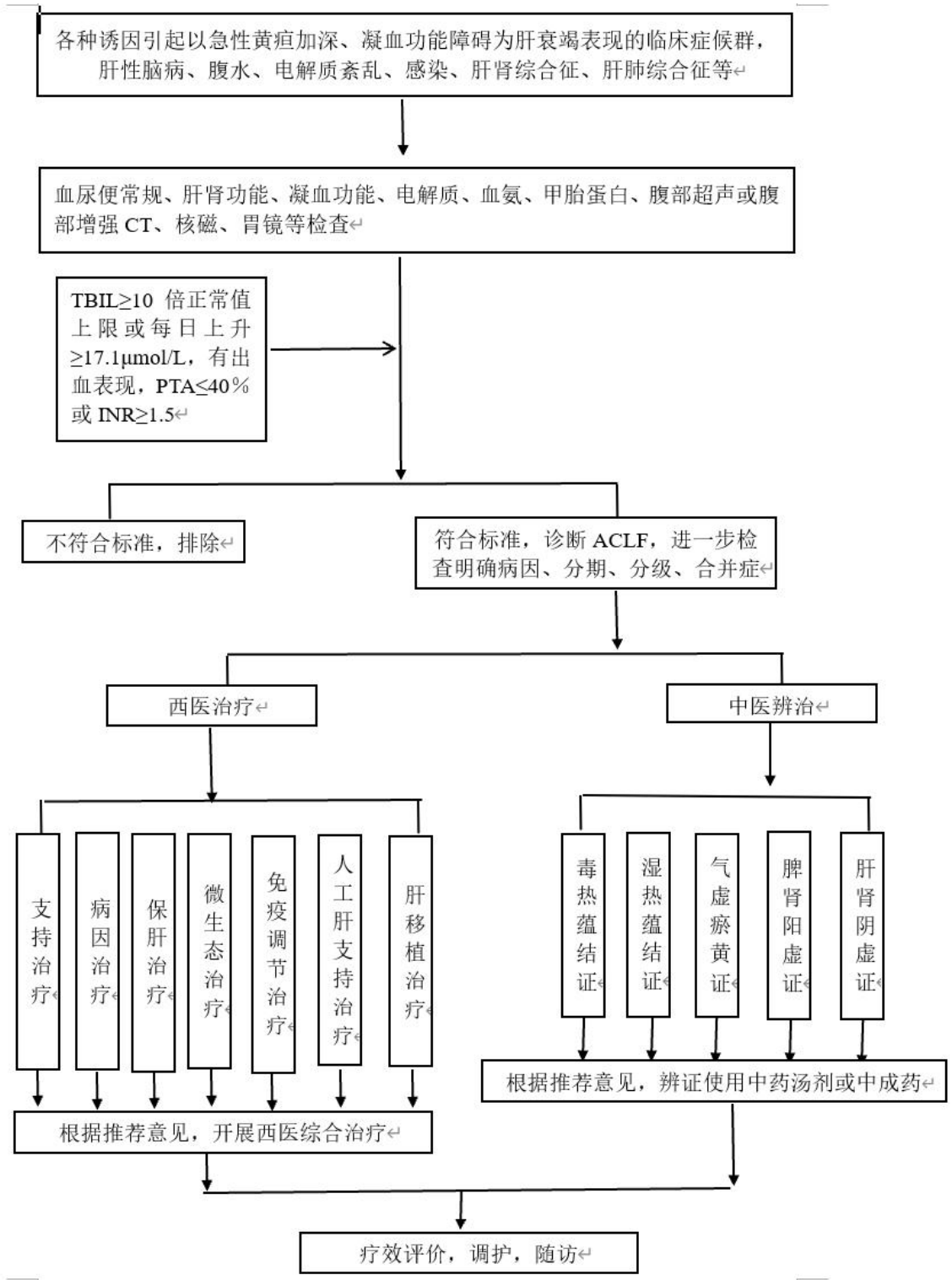
**证据概要：**一项非随机对照临床试验观察了血必净注射液对 ACLF 合并自发性腹膜炎（SBP）患者凝血功能、肝功能及炎性因子水平的影响。该试验将 119 例 ACLF 合并 SBP 患者分为观察组（ $n=54$ ）和对照组（ $n=65$ ）。对照组患者给予抗病毒、利尿、保肝降酶、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱、补液及营养支持等综合治疗；观察组患者在对照组治疗基础上给予血必净注射液 50 mL，静脉滴注，每日 2 次；2 组患者均连续治疗 1 周，比较 2 组患者治疗后 1 个月内的病死率及并发症发生率。治疗后观察组患者血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、ALT、AST 及 TBIL 水平均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后观察组患者 PT、APTT 显著短于对照组，血浆 FIB 水平显著高于对照组（ $P < 0.05$ ）。两组患者并发症发生率及病死率比较差异均无统计学意义（ $\chi^2=0.098、0.282，P > 0.05$ ）。结论血必净可有效控制 ACLF 合并 SBP 患者的炎症反应，改善凝血功能，降低肝损伤，改善肝功能。血必净注射液药物组成：红花、赤芍、川芎、丹参、当归。具有化瘀解毒功效，用于温热类疾病，症见发热、喘促、心悸、烦躁等瘀毒互结证，适用于因感染诱发的全身炎症反应综合征，也可配合治疗多器官功能失常综合征的脏器功能受损期。

**展望：**ACLF 是肝脏疾病中的危急重症，病死率较高，内科治疗尚缺乏特效药物和手段，虽然越来越多的新疗法（如体外细胞治疗、干细胞移植等）应用于肝衰竭的治疗中，但仍处于探索阶段，疗效有待验证。中西医结合治疗能有效缓解患者的临床症状、促进黄疸消退、改善患者的预后，但中医中药应用于肝衰竭治

疗的多中心、大规模 RCT 研究仍较少，辨证分型及治疗方案尚不统一，给临床应用带来一定困扰。以期今后能开展全国范围内的高质量、多中心随机的对照临床研究，形成统一规范的中医药治疗 ACLF 辨证论治方案和体系，为中医药治疗肝衰竭提供有力的循证医学证据。

## **6. 诊疗流程图**





# 附 录

## A. 编制方法

本指南参照《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》（2022 版）、《GB/T 1.1-2020》标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则、中医临床实践指南报告清单、团体标准管理规定、中国中西医结合学会既往指南撰写体例格式、基于证据体的中医药临床证据分级标准（中医）等有关规则进行起草。

首先确立指南工作组，参与专家包括方法学、临床流行病学、药理学以及熟悉肝衰竭诊治的西医临床、中医、中西医结合、护理等方面专家，通过访谈和问卷广泛征集相关专家的意见，梳理了在慢加急性肝衰竭中西医结合诊治方面存在的临床问题，针对临床问题设计检索词进行检索，检索数据库包括：PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, 知网, VIP, 万方, 中国生物医药数据库等，对检索的文献通过文章题目和摘要进行筛选、查重，重点文献全文下载并进行文献质量评价（评价方法见下文），针对不同临床问题的文献进行综合，形成推荐意见，采用 GRADE 网络计票法对推荐条目进行计票形成推荐强度。指南起草组根据推荐意见形成指南草案，由主审专家评审，根据评审意见修改指南形成征求意见稿，通过问卷调查广泛征求专家意见，针对专家意见修改完善指南，形成指南送审稿。针对标准化办公室专家评审意见对指南进行最后修改，形成指南终稿。

## B. 证据综合报告

### 2.1 证据等级标准

采用 GRADE 方法对纳入证据的有效性和安全性进行汇总和质量评价。根据 GRADE 方法，将证据质量分为高、中、低或极低三个等级。在证据分级过程中，考虑五个降级因素——偏倚风险、不精确性、不一致性、不直接性以及发表偏倚，以及三个升级因素——效应量大、剂量反应关系、可能的混杂因素。

表 1 GRADE 证据等级分级表

级别	详细说明
证据质量	
高（A）	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中（B）	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度，且可能改变该评估结果
低（C）	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度，且很可能改变该评估结果

表 2 GRADE 影响证据等级的因素

因素	解释	标准
<b>可能降低随机对照试验证据质量的因素及其解释</b>		<b>降级标准</b>
偏倚风险	未正确随机分组；未进行分配方案的隐藏；未实施盲法；研究对象失访过多，未进行意向性分析；选择性报告结果；发现有疗效后研究提前终止。	五个因素中任意一个因素，可根据其存在问题的严重程度，将证据质量降 1 级（严重）或 2 级（非常严重）。 证据质量最多可被降级为极低，但注意不应该重复降级。譬如，如果发现不一致性是由于存在偏倚风险（如缺乏盲法或分配隐藏）所导致时，则在不一致性这一因素上不再因此而降低。
不一致性	如不同研究间存在大相径庭的结果，又没有合理的解释。差异可能源于人群、干预措施或结局指标的不同。	
间接性	一是比较两种干预措施的疗效时，没有“头对头”直接比较的随机对照试验，通过每种干预与安慰剂比较的多个随机对照试验的间接比较；二是研究中的人群、干预措施、对照措施、预期结局与实际应用时的 PICO 特征存在重要差异。	
不精确性	研究纳入的患者和观察到的事件相对较少而导致可信区间较宽。	
发表偏倚	如果很多研究（通常是小的、阴性结果的研究）未能公开发表，未纳入这些研究时，证据质量也会减弱。极端的情况是当公开的证据仅局限于少数实验，而这些试验全部是企业赞助的，此时发表偏倚存在的可能性很大。	
<b>可能提高观察性研究证据质量的因素及其解释</b>		<b>升级标准</b>
效应值很大	当方法学严谨的观察性研究显示疗效显著或非常显著且结果高度一致时，可提高其证据等级。	三个因素中任意一个因素，可根据其大小或强度，将证据质量升 1 级（如相对危险度大于 2）或者 2 级（如相对危险度大于 5），证据质量最高可升级到高质量证据（A 级）
有效量-效应关系	当干预的剂量和产生的效应大小之间有明显关联时，即存在剂量-效应关系时，可提高其证据等级	
负偏倚	当影响观察性研究的偏倚不是夸大，而可能是低估效果时，可提高其证据等级	

## 2.2 推荐强度

参照目前国际通用的评价证据体的 GRADE 方法,将推荐意见分为“强(1)”、“弱(2)”两级。强推荐定义为“充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见”,弱推荐定义为“证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等,更倾向于较低等级的推荐”,通过问卷方式进行专家投票,汇总得出推荐强度。

### 2.3 证据概要表

表 3 证据概要表

研究指标	研究设计	证据评价					患者数量		效应值		证据质量	结局重要性
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	干预组	对照组	相对效应值 (95%CI)	绝对效应值		
病死率 <sup>1*</sup>	观察性研究	无严重偏倚	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	64/274	89/147	0.2(0.13,0.31)	371/1000	++++ 高	重要
病死率 <sup>2</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	69/593	65/341	0.56(0.39,0.81)	74/1000	+++ 中	重要
病死率 <sup>3</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	53/288	72/220	0.37(0.24,0.57)	175/1000	+++ 中	重要
有效率 <sup>4</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	40/55	30/56	2.31(1.05,5.1)	191/1000	+++ 中	重要
有效率 <sup>5</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	严重	未发现	30/35	22/35	3.51(1.1,11.41)	229/1000	++ 低	重要
有效率 <sup>6</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	47/64	34/64	2.44(1.16,5.12)	203/1000	+++ 中	重要
病死率 <sup>7</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	10/64	14/41	0.36(0.14,0.91)	184/1000	+++ 中	重要
病死率 <sup>8</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	75/360	46/151	0.6(0.39,0.92)	96/1000	+++ 中	重要

	研究		一致性	间接性	不精确性						中	
中医证候总有效率 <sup>9</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	109/124	73/120	4.68(2.44,8.98)	271/1000	+++ 中	重要
病死率 <sup>10</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	6/36	16/31	0.19(0.06,0.58)	348/1000	+++ 中	重要
病死率 <sup>11</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	19/91	15/34	0.33(0.14,0.78)	234/1000	+++ 中	重要
病死率 <sup>12</sup>	随机对照研究	严重	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	15/45	25/45	0.4(0.17,0.94)	222/1000	+++ 中	重要
病死率 <sup>13</sup>	观察性研究	无严重偏倚	无严重不一致性	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	5/54	8/65	0.73(0.22,2.37)	30/1000	++ 低	重要

备注：\*右上数字编号为评价文献的序号

评价文献：

1. Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Gut, 2018,67(12):2181-2191.
2. 周超, 宫嫚, 张宁, 等. 中西医结合治疗方案干预乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(03):203~207.
3. Shi K, Zhang Q, Hou J, et al. Evaluation of LiangXue JieDu Therapy in Combination With Western Medicine for Acute-On-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and meta-Analysis. Front. Pharmacol. 13:905215. doi: 10.3389/fphar.2022.905215.
4. 胡建华, 钱英, 姚乃礼, 等. “截断逆挽法”治疗慢性乙型重型肝炎临床疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2010,20(04):200-203.
5. 王秀峰, 钟云青, 张荣臻, 等. 温阳化浊退黄汤治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(09):1540~1542.

6. 吕超, 毛德文, 覃倩, 等. 温阳化瘀退黄方治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭的效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(30):142~146.
7. 刘慧敏, 王宪波, 侯艺鑫, 等. 解毒凉血方加减治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(04):412~417.
8. 王立福, 李筠, 李丰衣, 等. 中西医结合治疗乙型肝炎病毒相关肝衰竭的疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(02):70~74.
9. 陈月桥, 毛德文, 唐农, 等. 茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18):163~166.
10. Li H M, Ye Z H, Zhang J, et al. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention "tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment" for chronic hepatitis B-associated liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48):18458~18465.
11. 宫嫚, 周超, 张宁, 等. 中西医结合治疗HBV相关慢加急性肝衰竭合并肝性脑病的效果分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(04):795~800.
12. 刘茵, 毛德文, 王明刚, 等. 解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭患者肠道菌群及肠道屏障功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12):2841~2843.
13. 房新辉, 李健. 血必净注射液对慢加急性肝衰竭合并自发性腹膜炎患者凝血功能和肝功能及炎性因子水平的影响[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(11):997~1000.

## C. 引用的相关标准

- 2022年人工肝血液净化技术临床应用专家共识
- 2022年欧洲肝病学会：肝性脑病管理临床实践指南
- 2021年慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗专家共识
- 2021年肝衰竭肝移植围手术期管理中国专家共识
- 2019年亚太肝病学会慢加急性肝衰竭专家共识
- 2019年慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南
- 2018年肝衰竭诊治指南

## D. 缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
ACLF	acute-On-Chronic liver failure	慢加急性肝衰竭
AKI	acute Renal Injury	急性肾衰竭
HBV	hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HBV-ACLF	Hepatitis B Virus associated acute-on-chronic liver failure	乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭
HCV	hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HE	hepatic encephalopathy	肝性脑病
INR	international normalized ratio	国际标准化比值
MELD	model for end-stage liver disease	终末期肝病评分
PTA	Prothrombin Time Activity	凝血酶原活动度
SBP	spontaneous bacterial peritonitis	自发性腹膜炎
TBIL	total Bilirubin	总胆红素

## 参考文献

- [1] Wang T, Tan W, Wang X, et al. Role of precipitants in transition of acute decompensation to acute-on-chronic liver failure in patients with HBV-related cirrhosis[J]. JHEP Rep, 2022, 4(10):100529.



- [2] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7):1426~1437, 1431~1437.
- [3] 覃绿星, 周晓玲, 唐农, 等. 基于扶阳思想探讨慢加急性肝衰竭病机及治法[J]. *山东中医杂志*, 2019, 38(11):1010~1013.
- [4] 杨洋, 李秀惠. HBV相关慢加急性肝衰竭患者生化指标与中医虚实属性的相关性分析[J]. *北京中医药*, 2019, 38(03):207~211.
- [5] 王宪波, 李斌, 刘慧敏. 解毒凉血、健脾化湿法治疗乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭体会[J]. *中医杂志*, 2012, 53(20):1772~1776.
- [6] Sarin S K, Choudhury A, Sharma M K, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. *Hepatology Int*, 2019, 13(4):353~390.
- [7] Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF[J]. *Gut*, 2022, 71(1):163~175.
- [8] 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分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1):38~44.
- [9] Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*, 2018, 67(12):2181~2191.
- [10] 周仲瑛等. 中医内科学[M]. 人民卫生出版社, 2008.
- [11] Xiaoyu Hu, Yang Zhang, Guo Chen, et al. Distribution of Traditional Chinese Medicine patterns in 324 cases With hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure: a prospective, cross-sectional survey [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32 (4): 538-544.
- [12] 李筠. 乙型肝炎肝衰竭的中西医结合治疗策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(01):42~47.
- [13] 周超, 宫嫚, 张宁, 等. 中西医结合治疗方案干预乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(03):203~207.
- [14] Shi K, Zhang Q, Hou J, et al. Evaluation of LiangXue JieDu Therapy in Combination With Western Medicine for Acute-On-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 13:905215. doi: 10.3389/fphar.2022.905215.
- [15] 李秀惠. 钱英教授“截断逆挽法”治疗慢性重型肝炎的思路与方法[J]. *上海中医药杂志*, 2007(01):1~4.
- [16] 胡建华, 钱英, 姚乃礼, 等. “截断逆挽法”治疗慢性乙型重型肝炎临床疗效观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2010, 20(04):200~203.
- [17] 王淼蕾, 刘俊宏, 汪龙德, 等. 疏肝健脾法对肝郁脾虚型IBS-D大鼠肠黏膜屏障功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(01):29~33.
- [18] 吕媛媛. 温阳化浊退黄汤治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭(阳虚瘀黄证)的临床疗效[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(06):54~56.
- [19] 吕超, 毛德文, 覃倩, 等. 温阳化瘀退黄方治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭的效果[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(30):142~146.
- [20] 王秀峰, 钟云青, 张荣臻, 等. 温阳化浊退黄汤治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭的临床研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(09):1540~1542.
- [21] 刘子情, 谭年花, 郝若冰, 等. 温阳解毒化瘀方对慢加急性肝衰竭大鼠肝组织白细胞介素-10/信号转导因子和转录激活因子3及相关因子表达的影响[J]. *中医临床研究*, 2022:1~5.
- [22] 郝若冰, 谭年花, 刘子情, 等. 温阳解毒化瘀方对慢加急性肝衰竭大鼠肝组织M1/M2型巨噬细胞免疫失衡的调控研究[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(11):23~28.

- [23] Shen Y, Wang X L, Wang B, et al. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(3):e2506.
- [24] Gerth H U, Pohlen M, Tholking G, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10):1616~1624.
- [25] Banares R, Nevens F, Larsen F S, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3):1153~1162.
- [26] Gustot T, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2):319~327.
- [27] 刘慧敏, 王宪波, 侯艺鑫, 等. 解毒凉血方加减治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的随机对照临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(04):412~417.
- [28] 王立福, 李筠, 李丰衣, 等. 中西医结合治疗乙型肝炎病毒相关肝衰竭的疗效分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2018, 28(02):70~74.
- [29] 陆云飞, 陆伟, 王雅俊, 等. 苦黄颗粒用于黄疸型病毒性肝炎的网状Meta分析及药物经济学评价[J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(08):5-10.
- [30] 杨昊昕, 苟金, 黄坡, 等. 八宝丹胶囊治疗病毒性肝炎的疗效和安全性系统评价及Meta分析[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(22):4953-4961.
- [31] 陈月桥, 毛德文, 唐农, 等. 茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(18):163~166.
- [32] Li H M, Ye Z H, Zhang J, et al. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention "tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment" for chronic hepatitis B-associated liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(48):18458~18465.
- [33] 宫嫚, 周超, 张宁, 等. 中西医结合治疗HBV相关慢加急性肝衰竭合并肝性脑病的效果分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(04):795~800.
- [34] 李金芳, 罗天赐, 安祯祥. 安宫牛黄丸联合西药治疗肝性脑病的Meta分析[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(35):142-145.
- [35] 刘茵, 毛德文, 王明刚, 等. 解毒化瘀颗粒对慢加急性肝衰竭患者肠道菌群及肠道屏障功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(12):2841~2843.
- [36] 房新辉, 李健. 血必净注射液对慢加急性肝衰竭合并自发性腹膜炎患者凝血功能和肝功能及炎症因子水平的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(11):997~1000.