目 录

英汉缩略语名词对照.....1
中文摘要.....3
英文摘要.....5
论文正文：糖皮质激素治疗肝衰竭疗效和安全性的 meta 分析.....7
前 言.....7
1 材料与方法.....7
2 结果.....9
3 讨论.....15
参考文献.....18
文献综述：糖皮质激素治疗肝衰竭的应用现状.....23

英汉缩略语名词对照

英文缩写	英文全称	中文全称
HF	Hepatic failure	肝衰竭
ALB	Albumin	白蛋白
TBIL	Total bilirubin	总胆红素
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
PTA	Prothrombin activity	凝血酶原活动度
OR	Odd ratio	比值比
WMD	Weighted mean difference	加权均数差
CI	Confidence interval	可信区间
HBV	Hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
GC	Glucocorticoid	糖皮质激素
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns	病原体相关分子模式
DAMP	Damage-associated molecular pattern	损伤相关分子模式
PRR	Pattern recognition receptor	模式识别受体
GR	Glucocorticoid receptor	糖皮质激素受体
NF-κB	Nuclear factor kappa-B	核因子κB
AP-1	Activator protein -1	激活蛋白-1
AH	Alcoholic hepatitis	酒精性肝炎
SAH	Severe alcoholic hepatitis	重症酒精性肝炎
MDF	Maddrey's discriminant function	Maddrey 判别函数
MELD	Model of end-stage liver disease	终末期肝病模型
AIH	Autoimmune hepatitis	自身免疫性肝炎
EASL	The European association for the study of the liver	欧洲肝脏研究协会
AASLD	American association for the study of liver diseases	美国肝脏病研究协会

BSG	British society of gastroenterology	英国胃肠病学会
DILI	Drug-induced liver injury	药物性肝损伤
ALP	Alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ULN	Upper limit of normal	正常值上限
INR	International normalized ratio	国际标准化比值

糖皮质激素治疗肝衰竭疗效和安全性的 meta 分析

摘 要

目的：采用 meta 分析方法评价糖皮质激素治疗肝衰竭的疗效及安全性。

方法：使用计算机检索从建库起至 2020 年 8 月发表的相关中英文文献。检索了万方数据库、中国期刊全文数据库（CNKI）、中文科技期刊全文数据库（VIP）、Web of science、PubMed、Embase 及 Cochrane Library。应用 RevMan5.3 软件进行分析，计数资料采用比值比、计量资料采用加权均数差进行统计学分析。

结果：共纳入了 31 篇随机对照试验的文献。meta 分析显示，糖皮质激素治疗组患者总体病死率低于对照组患者；以糖皮质激素种类为亚组分析，使用地塞米松、甲泼尼龙或未明确分类激素（主要为中长效糖皮质激素）治疗的患者病死率降低，使用泼尼松龙或氢化可的松治疗的患者病死率与对照组相比没有显著差异。实验室指标方面，糖皮质激素治疗组总胆红素、丙氨酸氨基转移酶及凝血酶原活动度改善情况优于对照组，但白蛋白改善情况两组差异无统计学意义。并发症方面，糖皮质激素治疗组继发感染和肝性脑病的发生率低于对照组，两组患者消化道出血和肝肾综合征的发生率差异无统计学意义。

结论：糖皮质激素用于治疗肝衰竭可降低肝衰竭患者的病死率，改善相应实验室指标，且不增加并发症的发生风险。其中地塞米松和

甲泼尼龙等中长效激素降低病死率的效果较好。

关键词：肝衰竭，糖皮质激素，疗效，安全性，Meta 分析

A META-ANALYSIS OF THE CURATIVE EFFECT AND SAFETY OF GLUCOCORTICOIDS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATIC FAILURE

ABSTRACT

Objective: Evaluation of the curative effect and safety of glucocorticoids in the treatment of hepatic failure with meta-analysis.

Methods: Relevant articles published from the beginning of databases to August 2020 were searched in databases like CNKI, Wan-fang Database, VIP, Web of science, PubMed, Embase and Cochrane Library with computer. Data were analyzed with RevMan5.3 software. Counting data were analyzed with odds ratios and measurement data were analyzed with weighted mean difference.

Results: 31 articles of randomized controlled trials were included. The results showed that lower mortality was presented in the glucocorticoids treating group, comparing with the control group. The subgroup analysis based on glucocorticoids type showed that compared with the control group, patients treated with dexamethasone, methylprednisolone, or unclassified glucocorticoids (medium and long acting glucocorticoids) presented a lower mortality, while the mortality of patients treated with prednisolone or hydrocortisone was not significantly different with the control group. In

terms of laboratory indicators, the total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT) and prothrombin activity (PTA) of the experimental group were improved better than those of the control group. However, there was nearly the same improvement of albumin (ALB) in both groups. Incidence of infection and hepatic encephalopathy in glucocorticoids treating group incurred less than those of the control group. Besides, there were no significant differences in the incidence of gastrointestinal bleeding and hepatorenal syndrome between two groups.

Conclusion: Glucocorticoids can reduce the mortality, improve the corresponding laboratory indicators, and do not increase the risk of complications of patients with hepatic failure. Both dexamethasone and methylprednisolone have a better effect on reducing mortality.

Key words: Hepatic failure, Glucocorticoids, Curative effect, Safety, Meta-analysis

糖皮质激素治疗肝衰竭疗效和安全性的 meta 分析

前 言

肝衰竭（Hepatic failure, HF）是肝脏功能严重障碍或失代偿时出现的一组临床症候群。患者病情常较重，多种治疗手段下仍有较高死亡率，患者本人的身心压力及家庭的经济负担极大[1,2]。当前肝衰竭的治疗方法主要包括内科综合治疗、人工肝支持治疗及肝移植。人工肝支持治疗花费较大，且单次治疗的效果维持时间短，不能持续有效地改善肝功能[3]；肝移植是中晚期肝衰竭患者最好的选择，但由于供肝者数量有限、手术费用昂贵及术后并发症较多等因素导致肝移植不能广泛开展[4]。近些年来，在内科综合治疗的各项措施中，糖皮质激素（Glucocorticoid, GC）对肝衰竭的治疗作用逐渐受到重视。

肝衰竭的发病机制复杂。“三重打击”假说较为广泛接受，其主要观点为免疫损伤、缺血缺氧性损伤和内毒素血症是肝衰竭发展过程中肝脏所经历的主要打击，其中免疫损伤所致免疫失衡起着关键作用[5]。糖皮质激素可以抑制过度的免疫反应和炎症反应，稳定溶酶体膜，保护肝细胞，改善肝脏微循环，这为糖皮质激素治疗肝衰竭提供了一定理论基础[6,7]。在糖皮质激素治疗肝衰竭的疗效和安全性问题上，国内外的研究结果存在差异，各方意见不一。本研究通过收集目前国内外已发表的相关随机对照试验文献，分析了糖皮质激素治疗肝衰竭的疗效和安全性，以期能够为糖皮质激素在肝衰竭中的应用提供一定参考意见。

1 材料与方法

1.1 检索策略

通过互联网检索以获取相关研究，年限确定为建库起至 2020 年 8 月，语言限中文和英文。检索以下数据库：中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库、中文科技期刊全文数据库（VIP）、Web of science、PubMed、Embase 和 Cochrane Library。使用以下检索词和关键词：糖皮质激素、地塞米松、泼尼松、泼尼松龙、肝衰竭、重症肝炎，glucocorticoid, dexamethasone, prednisone, prednisolone, liver

failure, hepatic failure，end stage liver disease。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究对象

检索策略如前述，搜索得到符合“糖皮质激素治疗肝衰竭”的随机对照试验，不论其使用盲法与否。“肝衰竭”的诊断标准参考文章所处年代的诊断标准或指南标准：（1）全国《病毒性肝炎防治方案》（1995 版）；（2）《病毒性肝炎防治方案》（2000 版）；（3）《肝衰竭诊疗指南》（2006 版）；（4）《肝衰竭诊疗指南》（2012 版）；（5）《肝衰竭诊治指南》（2018 版）；（6）2017 年美国胃肠病协会发布的《急性肝衰竭的诊断和管理指南》。

1.2.2 干预措施

（1）对照组：常规内科综合治疗，如护肝、抗病毒、利尿和抗感染等药物治疗；（2）治疗组：在对照组治疗方法的基础上加用糖皮质激素治疗（不限种类、剂量及疗程）。除糖皮质激素外，治疗组与对照组的辅助治疗措施完全相同。

1.2.3 结局指标

（1）病死率；（2）实验室指标：白蛋白（Albumin , ALB）、总胆红素（Total bilirubin, TBIL）、丙氨酸氨基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）、凝血酶原活动度（Prothrombin activity, PTA）；（3）并发症发生率：继发感染、消化道出血、肝性脑病和肝肾综合征。

1.2.4 排除标准

（1）恶性肿瘤、严重免疫系统疾病或其他可能影响患者生存率的疾病；（2）采用人工肝或肝移植的非内科常规治疗手段；（3）除糖皮质激素外其他干预措施不同；（4）会议论文汇编、综述、个案报道和病例对照研究；（5）动物实验或细胞实验；（6）数据不全或向原文作者索取数据失败。（7）如果多篇文献报道同一样本人群，则选择其中指标最详细的文献。

1.3 文献质量评价与资料提取

两名成员使用统一的表格各自独立筛选文献的标题和摘要，对于符合条件的文献进一步阅读全文。对于存在分歧的文章进行协商讨论或交由第三人评估。对于原文数据不全的文献，联系作者获取数据。我们收集以下数据：（1）基本信息：文献标题、第一作者、出版年份、患者人数、年龄和性别比例；（2）治疗组及对照组的主要措施；（3）结局指标：病死率、实验室指标变化及并发症发生率。按照 Cochrane 风险偏倚评估工具对每项研究的偏倚风险进行独立评估。

1.4 统计学分析

使用 RevMan5.3 软件进行数据分析。统计量选择：计数资料采用比值比（Odd ratio, OR），计量资料采用加权均数差（Weighted mean difference, WMD），并以 95％可信区间（95% Confidence interval, 95％CI）表示。当 $P \leq 0.05$ 时，认为差异有统计学意义。对纳入研究的异质性检验采用 Cochrane Q 检验，计算 I^2值。当 $P>0.1$，$I^2<50\%$时表明各研究之间具有同质性，采用固定效应模型计算合并统计量，否则采用随机效应模型。使用漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究的基本特征

共检索得到 1425 篇文献，其中中文 583 篇，外文 842 篇。Endnote 软件初步去重 332 篇，阅读标题和摘要后初步排除非随机对照试验、非肝衰竭相关疾病或治疗与糖皮质激素无关的文献 935 篇，对剩余 158 篇文献的全文进行详细阅读，筛选排除 127 篇后最终纳入文献 31 篇[8-38]（图 1）。报道患者的病死率的文献为 14 篇，另外分别有 6、19、10 和 13 篇文献描述了 ALB、TBIL、ALT 和 PTA。纳入文献的偏倚风险评估见图 2 和图 3。

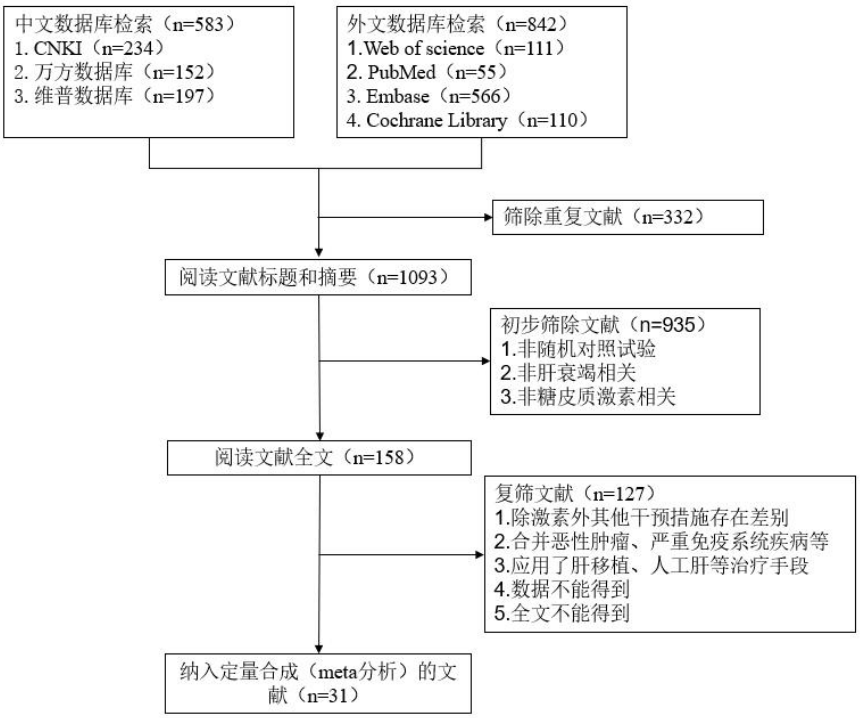

图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flowchart of literature selection

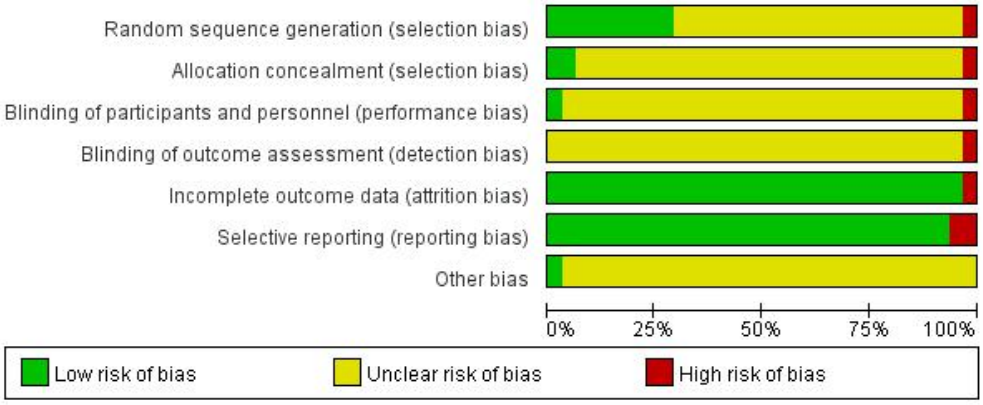

图 2 纳入研究偏倚风险图

Figure 2 Risk of bias graph

图 3 纳入研究偏倚风险总结图

Figure 3 Risk of bias summary

2.2 病死率

2.2.1 总体病死率

共纳入 14 篇[8-10,12,14,16,20,21,24,25,31,38]随机对照试验，治疗组包括 581 例患者，对照组包括 452 例患者。进行异质性检验提示各研究间无明显统计学异质性（P=0.53，I^2=0%），故采用固定效应模型。森林图结果（见图 4）显示治疗组病死率低于对照组，两者相比差异有统计学意义[OR=0.38, 95%CI（0.28,0.52）, *P*<0.00001,图 4]。漏斗图（见图 5）显示：图形对称性好，发表偏倚较小。

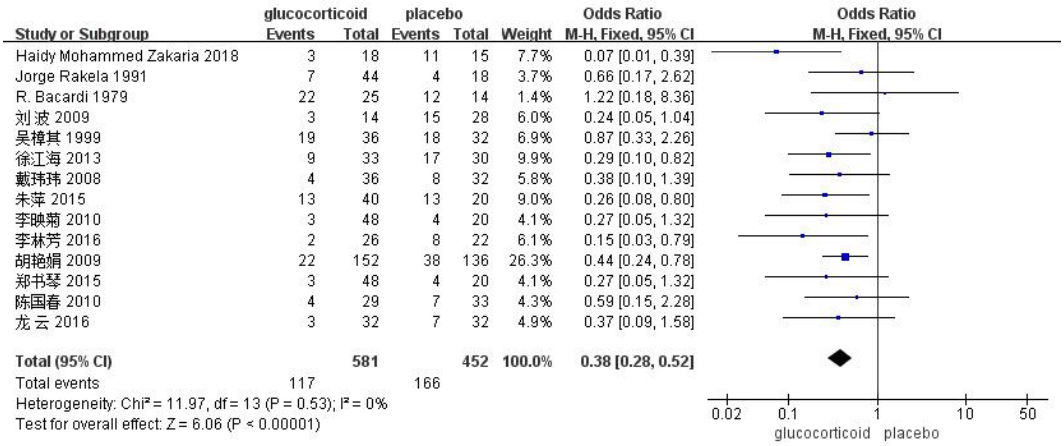

图 4 两组患者总体病死率比较

Figure 4 The comparison with overall mortality between the two groups

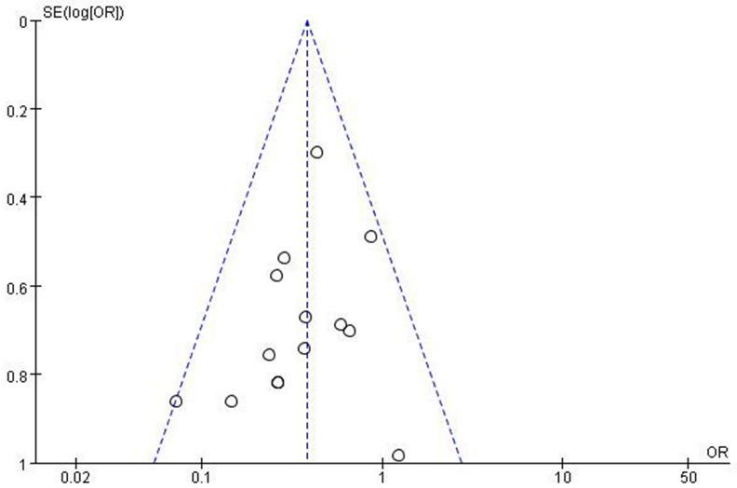

图 5 总体病死率漏斗图

Figure 5 The funnel plot of overall mortality

2.2.2 不同激素种类的病死率亚组分析

以激素种类进行亚组分析，主要有地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙、氢化可的松及未明确分类组(均为中长效激素)，分别包括 2[21,36]、4[16,20,25,32]、1[14]、4[8,10,12,24]、3[9,31,38]篇文献。森林图结果（见图 6）显示：治疗组与对照组相比，地塞米松、甲泼尼龙及未明确分类组的病死率均降低，差异有统计学意义[地塞米松组 OR=0.27, 95%CI（0.09,0.83）, *P*=0.02；甲泼尼龙组 OR=0.36, 95%CI（0.23,0.57）, *P*<0.0001；未明确分类组 OR=0.38, 95%CI（0.20,0.72）, *P*=0.003]；泼尼松龙、氢化可的松组治疗组及对照组病死率没有明显差异[泼尼松龙组 OR=0.37, 95%CI（0.10,1.39）, *P*=0.14；氢化可的松组 OR=0.53, 95%CI（0.25,1.09）, *P*=0.09]。

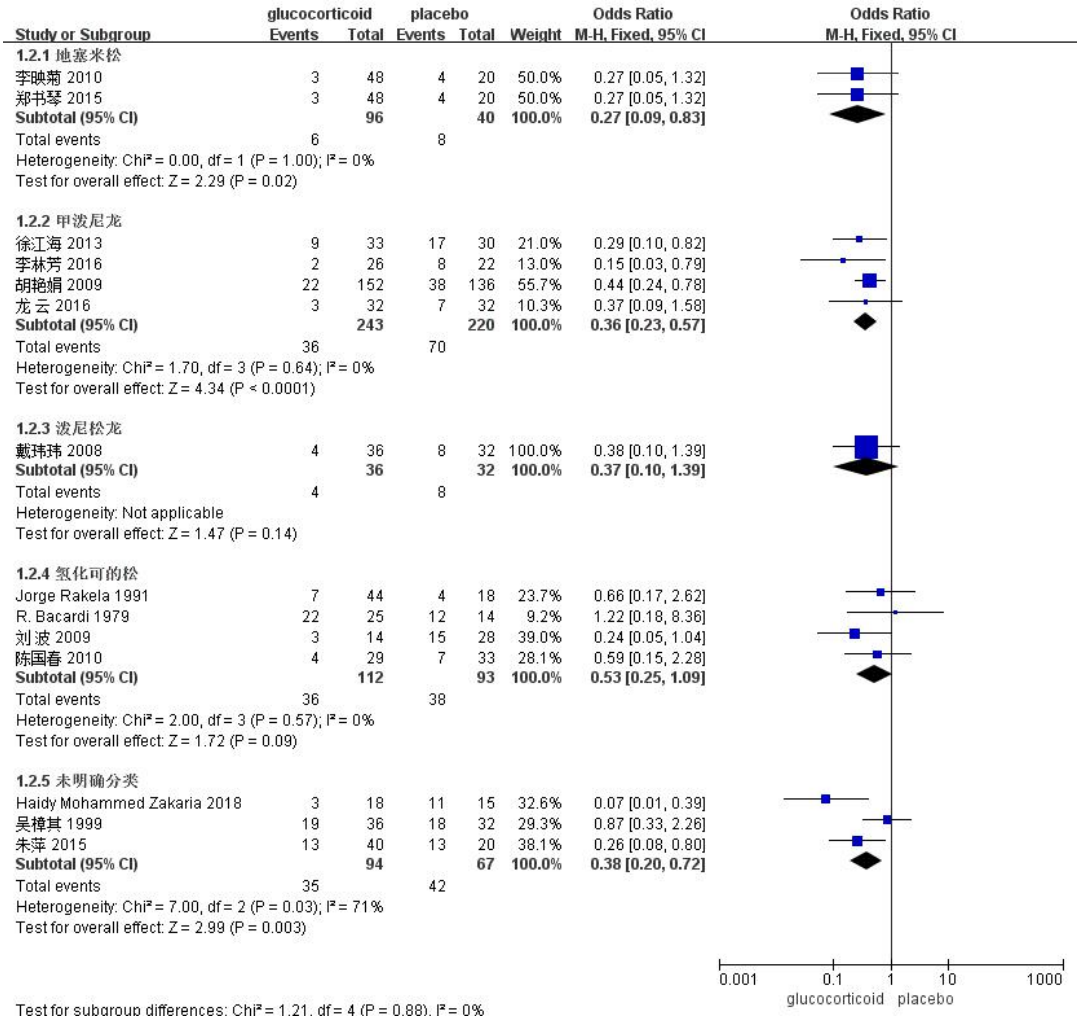

图 6 两组患者不同激素类型病死率比较

Figure 6 Comparison of mortality with different glucocorticoids between the two groups

2.3 实验室指标

分别有 6、19、10 和 13 篇文献描述了 ALB、TBIL、ALT 和 PTA。分别进行异质性检验，发现均有统计学异质性，故全部采用随机效应模型。提取相关森林图结果制作为表 1，最终结果显示，治疗组与对照组相比，各实验室指标除 ALB 的水平变化差异无统计学意义外，TBIL、ALT 及 PTA 的改善情况更好[三项指标的 OR 及 95%CI 分别为 52.42（38.86,65.97）; 36.50（24.50,48.50）; 9.50（5.76,13.24）]，且均有统计学意义（*P*<0.00001）。

表 1 两组患者的实验室指标变化值比较

Table 1 Comparison of laboratory index variations between the two groups

实验室指标	文献数	人数（治疗组/对照组）	随机效应模型/固定效应模型		异质性	
			WMD（95%CI）	*P*	P	I^2（%）
ALB	6	322（170/152）	1.38（-0.55,3.31）	0.16	0.0004	78
TBIL	19	1161（633/528）	52.42（38.86,65.97）	<0.00001*	<0.00001	84
ALT	10	558（292/266）	36.50（24.50,48.50）	<0.00001*	<0.00001	84
PTA	13	767（385/382）	9.50（5.76,13.24）	<0.00001*	0.00001	91

WMD：加权均数差；95%CI：95％可信区间；*：差异有统计学意义。

2.4 并发症

描述了继发感染、消化道出血、肝性脑病及肝肾综合征的文献分别有 15、13、13 和 7 篇，分别包括 1142、704、1017、585 名患者。进行异质性检验，除肝肾综合征因存在异质性而采用随机效应模型外，其他均采用固定效应模型进行分析。提取相关森林图结果制作为表 2，结果显示，治疗组继发感染及肝性脑病发生率低于对照组[OR 及 95%CI 分别为 0.69（0.48,0.99）、0.34（0.21,0.55）]，差异有统计学意义（*P* 分别为 0.04 和<0.0001），消化道出血及肝肾综合征的发生率差异无统计学意义（*P* 分别为 0.39 和 0.16）。

表 2 两组患者的并发症发生率比较

Table 2 Comparison of incidence of complications between the two groups

并发症	文献数	人数（治疗组/对照组）	随机效应模型/固定效应模型		异质性	
			OR（95%CI）	*P*	P	I^2（%）
继发感染	15	1142（622/520）	0.69（0.48,0.99）	0.04*	0.77	0
消化道出血	13	704（403/301）	1.24（0.76,2.03）	0.39	0.89	0
肝性脑病	13	1017（553/464）	0.34（0.21,0.55）	<0.0001*	0.72	0
肝肾综合征	7	585（312/273）	0.54（0.23,1.27）	0.16	0.06	50

OR：比值比；95%CI：95％可信区间；*：差异有统计学意义。

3 讨论

糖皮质激素用于治疗肝衰竭有一定的理论基础。首先，肝衰竭患者易出现肾上腺皮质功能障碍，肾上腺功能不全随肝损伤的程度加重[39,40]，这是应用糖皮质激素治疗肝衰竭的依据之一；其次，糖皮质激素可以抑制细胞免疫及体液免疫，从而达到减轻肝脏免疫损伤的作用[41,42]；糖皮质激素可稳定肝细胞膜，对降低转氨酶及改善凝血功能有效[43,44]；此外，糖皮质激素还可以通过抑制小动脉扩张及减少毛细血管后小静脉通透性来改善肝脏微循环，因此对改善高胆红素血症有效[45,46]。与此同时，糖皮质激素用于治疗肝衰竭的疗效及安全性问题在临床上存在争议。争议的几个热点如下：（1）慢性乙型病毒性肝炎所致肝衰竭，糖皮质激素可能会激活肝炎病毒基因组，引起病毒复制活跃，导致肝衰竭加重[47-49]；（2）长期或大剂量运用糖皮质激素可能导致肝病患者感染风险增加，或者使感染灶扩散而加重已发生感染的程度[50]；（3）糖皮质激素可能会对胃粘膜造成损伤，从而出现消化道出血。

我国2018版肝衰竭指南中指出对自身免疫性肝炎（Autoimmune hepatitis, AIH）及重症酒精性肝炎（Severe alcoholic hepatitis, SAH）相关性肝衰竭可考虑使用甲泼尼龙 1.0-1.5mg/kg/d 治疗。我国 2015 年制定的 AIH 诊断和治疗共识指出，如肝活检为中度以上的界面性肝炎，可考虑诊断为重症 AIH，建议尽早进行免疫抑制剂治疗，可选择泼尼松（龙）联合（或不联合）硫唑嘌呤。汪萌[51]的一项网状 meta 分析结果指出，使用小剂量地塞米松可以改善肝衰竭患者的短期生存率，联合应用泼尼松龙与腺苷蛋氨酸对长期生存率的改善有意义。

本篇 meta 分析，共筛选得到 31 篇随机对照试验的文献，纳入了 1336 名糖皮

质激素治疗组患者和 1189 名对照组患者。荟萃分析结果显示肝衰竭患者的病死率在糖皮质激素治疗组中明显降低。进一步分析显示地塞米松、甲泼尼龙及未分类组糖皮质激素（主要为中长效激素）均能显著降低肝衰竭患者的病死率，但使用泼尼松龙或氢化可的松治疗与对照组相比病死率差异不明显。考虑到使用泼尼松龙的研究只有 1 项，入组人数少，造成结果可信度下降，使用氢化可的松组包含 4 项研究，入组人数尚可，其结果有一定可信度。因此，临床上一般不推荐短效糖皮质激素应用于肝衰竭的治疗。

在实验室指标方面，糖皮质激素治疗组的 TBIL、ALT 和 PTA 改善情况均优于对照组，但对 ALB 改善不明显。我们推测，这是由于 ALB 主要由肝脏实质细胞合成，糖皮质激素无促进肝细胞再生功能，因此 ALB 改善不明显。我们的荟萃分析还发现，糖皮质激素治疗可以降低肝衰竭患者继发感染及肝性脑病的几率，但不能降低继发消化道出血和肝肾综合征的风险。糖皮质激素治疗降低肝衰竭患者继发感染的几率与一些研究结果得出的结论相反，这可能与不同研究使用糖皮质激素的量及疗程不一样有关。例如，一项纳入了 12 篇关于糖皮质激素治疗 SAH 随机对照试验的 meta 分析[52]得出，在糖皮质激素治疗后，患者发生真菌感染的可能性更高（$P = 0.02$）。

需要注意的是，此次 meta 分析所纳入的随机对照试验中，糖皮质激素使用时间较短，且随访时间存在差异，短期内可能不能得到相应并发症发生率的准确数据。因此，在应用糖皮质激素治疗肝衰竭时仍需对并发症的发生保持警惕。

乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus, HBV）中含有糖皮质激素反应元件，使用糖皮质激素会增强该元件的活性，刺激基因转录，从而增加 HBV 再激活的风险[53]；另一方面，糖皮质激素可阻断细胞毒 T 淋巴细胞的作用，从而减少其对 HBV 的杀伤作用[54]。以上两种原因均可造成 HBV 再激活。多项研究[55,56]结果显示，在糖皮质激素使用的基础上加用核苷酸类抗病毒药物可以减少 HBV 的复制风险。因此，本文所纳入的关于 HBV 相关肝衰竭的文献，多选择了在使用糖皮质激素的同时加用抗病毒药物。我们也建议在使用糖皮质激素治疗 HBV 相关肝衰竭时，需充分抗乙肝病毒治疗，并密切监测并发症的发生。

本研究存在以下不足之处：纳入的随机对照试验文献的质量较低，尤其在随机方法的隐藏及盲法的实施方面存在缺陷，造成其数据可信度下降；部分研究纳

入的病例数少，缺乏大样本、多中心的研究，导致其结果的代表性降低；纳入研究的糖皮质激素类型、剂量、使用时机及随访时间存在差异，使得本研究结果对临床工作的指导意义受限。此次得出的结果还需要更多大样本、高质量的试验来佐证，故而临床上对肝衰竭患者选择糖皮质激素进行治疗时仍需保持谨慎。

综上所述，糖皮质激素治疗肝衰竭可降低肝衰竭患者的病死率，改善实验室指标，且未增加并发症的发生率，对于肝衰竭患者是一个可供选择的治疗方法。在运用糖皮质激素治疗肝衰竭时需注意：1.非病毒性肝炎（如自身免疫性肝炎、酒精性肝炎）所致肝衰竭，如无禁忌症建议尽早使用糖皮质激素；2.HBV 所致肝衰竭，建议积极抗乙肝病毒治疗，在此基础上再酌情考虑是否加用糖皮质激素；3.在糖皮质激素的选择上，可考虑选用甲泼尼龙、地塞米松等中长效激素；4.在使用糖皮质激素时需小心谨慎，需有充分适应症且应严密监测并发症。本文结论仍存在很大局限性，因纳入文献的不足，未能分析激素的剂量及疗程等，仍需更多高质量、多中心临床研究得到的数据来进行补充及完善。

参考文献

[1] 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.

[2] BERNAL W, JALAN R, QUAGLIA A, et al. Acute-on-chronic liver failure[J]. The Lancet, 2015, 386(10003):1576-1587.

[3] ZHAO J, ZHANG J Y, YU H W, et al. Improved survival ratios correlate with myeloid dendritic cell restoration in acute-on-chronic liver failure patients receiving methylprednisolone therapy[J]. Cell Mol Immunol, 2012, 9(5):417-422.

[4] CHAN A C, FAN S T, LO C M, et al. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Int, 2009, 3(4):571-581.

[5] 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 传染病信息, 2009, 22(05):276-279.

[6] LU Y S, PU L Y, LI X C, et al. Methylprednisolone inhibits activated CD4+ T cell survival promoted by toll-like receptor ligands[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(4):376-383.

[7] ZHE-BIN W, KE W, MO Z S, et al. Early, short-term, low-dose glucocorticoid therapy effectively blocks progression of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B to liver failure[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020:101505 -101511.

[8] BACARDI R, VAN BLANKENSTEIN M, BLUM A. Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure[J]. Gut, 1979, 20(7):620-623.

[9] M Z H, A S T, A E-A H, et al. Steroid therapy in children with fulminant hepatitis A[J]. Journal of viral hepatitis, 2018, 25(7):853-859.

[10] RAKELA J, MOSLEY J W, EDWARDS V M, et al. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure[J]. Digestive Diseases and Sciences, 1991, 36(9):1223-1228.

[11] 陈菲. 早期糖皮质激素联合抗病毒药物治疗重型乙型肝炎病例对照研究[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(03):148-151,156.

[12] 陈国春. 糖皮质激素治疗早、中期肝衰竭临床疗效观察[J]. 中国血液流变学杂志, 2010, 20(4): 600-601,615.

[13] 陈珑斌. 恩替卡韦联合糖皮质激素在早期乙型肝炎相关肝衰竭中的应用分析[J]. 中国医药科学, 2018, 8(18):31-34.

[14] 戴玮玮. 腺苷蛋氨酸联合泼尼松龙治疗肝衰竭患者的临床分析[J]. 中国现代医药杂志, 2008, (11):65-66.

[15] 龚诗. 小剂量糖皮质激素治疗早期重症肝炎的疗效观察[J]. 中国热带医学, 2011, 11(03):377-378.

[16] 胡艳娟. 腺苷蛋氨酸联合甲基泼尼松龙治疗肝衰竭患者的临床分析[J]. 医学临床研究, 2009, 26(11): 2049-2050.

[17] 焦杰. 糖皮质激素治疗早期慢性重型乙型肝炎 56 例[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2014, 26(4):23-25.

[18] 李昌敏. 早期慢性重型乙型肝炎采用糖皮质激素治疗的临床分析[J]. 养生保健指南：医药研究, 2016, (47):12,56.

[19] 李福亮. 拉米夫定联合糖皮质激素治疗慢性重型乙型肝炎临床分析[J]. 海南医学, 2015, 26(19) :2837-2839.

[20] 李林芳. 糖皮质激素治疗乙型肝炎早期肝衰竭的疗效观察[J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(3):274-276.

[21] 李映菊. 糖皮质激素治疗早期重型肝炎最佳方案初探[J].南华大学学报（医学版）, 2010, 38(1):80-83.

[22] 梁政. 小剂量糖皮质激素治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭的效果分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(33):89-90.

[23] 凌晓芳. 腺苷蛋氨酸联合甲基泼尼松龙治疗肝衰竭的疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(12):55,58.

[24] 刘波, 董静, 杨家宏, 等. 糖皮质激素联合生长激素治疗慢加亚急性肝衰竭临床观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(05): 350-351,354.

[25] 龙云, 刘云华, 邓兰, 等. 糖皮质激素递减疗法治疗乙型肝炎肝衰竭患者的疗

效及安全性分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(03):297-300.

[26] 任学琴. 核苷类抗病毒药物联合糖皮质激素治疗肝衰竭的临床疗效分析[J]. 医药前沿, 2017, 7(34):159-160.

[27] 谭善忠. 足三里穴位注射小剂量地塞米松小剂量地塞米松治疗肝衰竭早期疗效分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(4) :241-243.

[28] 万里晖, 胡坚方, 陈建勇. 小剂量糖皮质激素治疗早期重型肝炎的临床观察[J]. 江西医药, 2016, 51(12):1313-1315.

[29] 卫峥. 糖皮质激素治疗早期肝衰竭的临床疗效观察[J]. 临床荟萃, 2012, 27(10):840-843.

[30] 文隆. 糖皮质激素治疗重型肝炎肝衰竭患者的疗效及并发症临床效果分析[J]. 养生保健指南, 2017, 47:8.

[31] 吴樟其. 糖皮质激素治疗重型肝炎的疗效分析[J]. 中国乡村医生, 1999, 15(8):38.

[32] 徐江海. 糖皮质激素治疗早期慢性重型乙型肝炎临床观察[J]. 中国社区医师：医学专业, 2013, 15(1):78-79.

[33] 姚雪华. 糖皮质激素治疗肝衰竭的临床疗效及安全性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(24):4580-4581.

[34] 俞慧玲. 糖皮质激素对重型肝炎患者细胞因子变化的影响[J]. 中国保健营养（中旬刊）, 2012, z1:151.

[35] 袁术生. 地塞米松治疗早期慢性重型乙型肝炎的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(6):91-93.

[36] 郑书琴. 糖皮质激素治疗重型肝炎有效性分析[J]. 今日健康, 2015, 14(4):92.

[37] 周先珊. 抗病毒基础上应用糖皮质激素治疗慢性重型乙型肝炎临床分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(2):101-103.

[38] 朱萍, 邓国炯, 陈建新. 糖皮质激素早期干预肝衰竭进展的时间节点分析[J]. 肝脏, 2015, 20(01):31-34.

[39] KHARB S, GARG M K, PURI P, et al. Assessment of adrenal function in liver diseases[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(3):465-471.

[40] 顾锡炳, 徐月琴. 重型肝炎血清皮质醇浓度与病情及预后的关系[J]. 肝脏,

2006, (03):212-213.

[41] KIM E J, LEE J G, KIM J Y, et al. Enhanced immune-modulatory effects of thalidomide and dexamethasone co-treatment on T cell subsets[J]. Immunology, 2017, 152(4):628-637.

[42] DEJAGER L, VANDEVYVER S, PETTA I, et al. Dominance of the strongest: inflammatory cytokines versus glucocorticoids[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25(1):21-33.

[43] 张辉艳, 张绪清. 糖皮质激素阻止肝衰竭发生与发展的机制[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(05):481-484.

[44] JAESCHKE H, MCGILL M R, RAMACHANDRAN A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity[J]. Drug Metab Rev, 2012, 44(1):88-106.

[45] PERRETTI M, AHLUWALIA A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids[J]. Microcirculation, 2000, 7(3):147-161.

[46] HUANG C, ZHU X D, SHI G M, et al. Dexamethasone for postoperative hyperbilirubinemia in patients after liver resection: An open-label, randomized controlled trial[J]. Surgery, 2019, 165(3):534-540.

[47] FUJIWARA K, YASUI S, YONEMITSU Y, et al. Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure[J]. Hepatol Res, 2014, 44(5):491-501.

[48] OKETANI M, IDO A, NAKAYAMA N, et al. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009[J]. Hepatol Res, 2013, 43(2):97-105.

[49] XUAN D, YU Y, SHAO L, et al. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy--a report of long-term follow-up of serial cases and literature review[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(4):577-586.

[50] THURSZ M R, RICHARDSON P, ALLISON M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis[J]. N Engl J Med, 2015, 372(17):1619-1628.

[51] 汪萌, 聂青和. 不同糖皮质激素治疗措施治疗重型肝炎肝衰竭生存率及有效率对比:网状荟萃分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(05):499-507.

[52] HMOUD B S, PATEL K, BATALLER R, et al. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials[J]. Liver Int, 2016, 36(5):721-728.

[53] TUR-KASPA R, SHAUL Y, MOORE D D, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer[J]. Virology, 1988, 167(2):630-633.

[54] PERRILLO R P, GISH R, FALCK-YTTER Y T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1):221-244.

[55] BOCKMANN J H, DANDRI M, LüTH S, et al. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(7):2214-2219.

[56] 丁雷, 韩永峰. 恩替卡韦联合糖皮质激素在早期乙型肝炎相关肝衰竭中的应用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(12):1505-1508.

文献综述

糖皮质激素治疗肝衰竭的应用现状

肝衰竭（HF）是由多种致病因素引起的以严重肝功能异常、凝血功能障碍、肝性脑病以及腹水等为主要表现的一组临床症候群，容易出现多器官功能衰竭，严重时危及生命。糖皮质激素（GC）具有广泛抗炎及免疫抑制作用，从上世纪 50 年代开始被用于肝衰竭的治疗，但其在肝衰竭中的作用尚存在一定争议。目前比较统一的意见是慢性肝衰竭不适合使用糖皮质激素，考虑可能与其处于免疫抑制状态有关。其他类型肝衰竭是否推荐使用糖皮质激素尚无统一意见，争论焦点主要在于糖皮质激素是否可以提高肝衰竭患者生存率，以及糖皮质激素是否使肝衰竭患者发生并发症的风险增高。另外，糖皮质激素用于肝衰竭时的种类、剂量、使用时机及疗程，目前尚无定论。例如，一项基于 1998-2007 年的美国急性肝衰竭研究组数据的报告[1]中，指出糖皮质激素对自身免疫性肝炎（AIH）、药物性肝损伤（Drug-induced liver injury, DILI）和不明病因导致的急性肝衰竭的总体存活率没有改善，但 Shin Yasui[2]表示这样的结论可能存在一定局限性，因为目前糖皮质激素的使用并不统一，且肝衰竭病因繁多，这将造成得出的结论不一致。本篇综述从肝衰竭的发病机制及糖皮质激素的应用现状着手进行阐述，以期能为临床决策提供一定思路。

1 肝衰竭的发病机制

肝衰竭发病机制复杂，并且多种因素可相互影响，具体机制尚不十分清楚。目前认为造成肝衰竭的机制主要包括两方面：一是各种因素如药物、病毒等对肝细胞的直接损伤，造成肝细胞不同程度坏死；另一种则为免疫机制，例如通过细胞因子或内毒素等介导的免疫损伤。Sara Blasco-Algora[3]在其研究中提出了 PIRO（易感性、损伤、反应和器官衰竭）模型，指出在受到损伤刺激时宿主的免疫反应和炎症级联反应在肝衰竭发生发展中尤为重要。机体在受到损害后可产生病原体相关分子模式（Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs）或损伤相关分子模式（Damage-associated molecular pattern, DAMP），PAMPs 为细菌诱导剂，可被

先天免疫细胞和上皮细胞上的模式识别受体（Pattern recognition receptor, PRR）识别，尤其是 Toll 样受体（Toll-like receptors, TLR），从而使得以 Kupffer 细胞为代表的免疫细胞受到刺激，进而激活转录因子等并诱导产生多种炎症相关分子（如细胞因子和趋化因子等），激活信号级联和超氧化物介质，最后造成微循环障碍。DAMPs 是内源性诱导剂，由坏死细胞释放或由细胞外基质分解而释放，亦可被机体内的受体识别，诱导无菌性炎症[4]。在这种状态下，多种炎症介质激活形成过度的免疫反应，加重肝脏损伤，进而形成肝衰竭。

2 糖皮质激素的作用机制

糖皮质激素是肾上腺皮质分泌的一种类固醇激素，具有抗炎、免疫抑制、抗休克等作用。糖皮质激素可与糖皮质激素受体（Glucocorticoid receptor, GR）结合，抑制巨噬细胞上的 TLR 等模式识别受体对 PAMPs 和 DAMP 进行识别，从而减少了转录因子如核因子κB（Nuclear factor kappa-B, NF-κB）和激活蛋白-1（Activator protein -1, AP-1）的转录活化，进而降低多种细胞因子及趋化因子的产生，达到抗炎及抗免疫的效果。有研究[5]发现，与正常小鼠相比，在敲除了 GR 的小鼠中，脂多糖激活 TLR4 导致产生的细胞因子增加，小鼠死亡率也增加，使用了地塞米松进行治疗可以减少正常小鼠中的炎症因子，但对无 GR 的小鼠无效。这在一定程度上证明了糖皮质激素具有抗炎及抗免疫作用。

3 糖皮质激素用于治疗肝衰竭的支持依据

目前的观点认为免疫损伤在肝衰竭发生及发展过程中有着重要作用，其不仅可造成肝细胞直接损伤，还可促进缺血缺氧及内毒素血症的发生，进一步加重肝脏负担，最终形成肝衰竭状态。糖皮质激素强大的抗炎及免疫抑制作用提供了应用于肝衰竭的可能性。当前研究显示，糖皮质激素可能在以下几个方面阻止肝衰竭的进展：（1）肝衰竭患者易出现肾上腺皮质功能障碍，随着肝损伤的加重，肾上腺皮质功能不全程度加深，这是应用糖皮质激素治疗肝衰竭的依据之一[6,7]；（2）糖皮质激素可以抑制细胞免疫及体液免疫，减少细胞因子及炎症因子的释放，从而达到减轻肝脏免疫损伤的作用[8]；（3）糖皮质激素可稳定肝细胞膜，对降低转氨酶及改善凝血功能有效[9,10]；（4）糖皮质激素还可以通过抑制小动脉扩张及减少毛

细血管后小静脉通透性来改善肝脏微循环，对改善高胆红素血症有效[11,12]。

4 糖皮质激素治疗肝衰竭的应用现状

4.1 病毒感染性肝衰竭

我国 2018 年版肝衰竭诊治指南[13]指出，对于由非病毒感染所致的肝衰竭，在排除糖皮质激素使用禁忌症后可以考虑使用糖皮质激素治疗，但推荐级别为III级，证据等级并不高。指南未推荐在病毒感染性肝衰竭中使用糖皮质激素，可能与糖皮质激素在一定程度上会增加肝炎病毒复制风险有关。亚太地区包括我国肝炎病毒感染人数多，尤其以乙型肝炎病毒（HBV）感染为主，其也成为我国肝衰竭的主要病因[14,15]。HBV 中含有糖皮质激素反应元件，使用糖皮质激素后会增强该元件的活性，从而造成 HBV 转录[16]；另外，糖皮质激素还可阻断细胞毒 T 淋巴细胞的作用，从而减少了淋巴细胞对 HBV 的杀伤力[17]，以上两种原因增加了 HBV 再激活的风险。但是，目前有多项研究[18,19]结果显示，肝衰竭患者在使用糖皮质激素的同时规律服用核苷酸类抗病毒药物可以减少 HBV 复制风险。因此，在征得患者充分理解基础上，并且在充分抗乙肝病毒治疗的前提下，可酌情考虑使用糖皮质激素治疗肝衰竭。

4.2 酒精性肝炎（Alcoholic hepatitis，AH）相关肝衰竭

酒精性肝炎是西方国家肝衰竭的常见原因，Maddrey 判别函数（Maddrey's discriminant function, MDF）是最早应用于评价 AH 严重程度的评分系统，MDF≥32 可以定义重症 AH（SAH），且预测起病 28 天内患者的死亡率高达 50%[20]。另外，终末期肝病模型（Model of end-stage liver disease, MELD）评分也应用于 AH 的预后评估，并具有更高的准确性，MELD 得分>20 可以定义 SAH，提示起病 90 天内患者死亡率高。多项研究证明，糖皮质激素治疗 SAH 有效，甚至一些专家认为其是标准治疗[21]。 对于满足以下条件的患者，建议予以糖皮质激素治疗：MDF≥32 或 MELD 得分>20，并除外糖皮质激素使用的禁忌症。推荐剂量为甲基强的松龙 32 mg/d 或泼尼松龙 40 mg/d。因其不需要在肝脏转化，故与泼尼松等相比减少了肝脏的负担，但糖皮质激素的治疗肝衰竭的疗程仍不确定。一项关于甲基强的松

龙治疗 SAH 的多中心试验研究[22]显示，与安慰剂相比，甲基强的松龙治疗可显著降低 28 天死亡率。Mark R Thursz[23]等招募了英国 65 家医院 2011 年至 2014 年共 1103 例 SAH 患者进行 2 乘 2 因子设计的多中心双盲随机试验，并最终分析了 1053 例患者数据，得出以下结论：泼尼松龙 40 mg/d 可能对于 AH 的短期（28 天）死亡率降低有利，但对中期（90 天）或长期（1 年）的治疗结局没有显著改善。糖皮质激素可用于治疗 AH 相关肝衰竭的想法较为一致，临床工作中如达到相应的条件，建议选用。

4.3 自身免疫性肝炎（AIH）相关肝衰竭

自身免疫性肝炎是引起肝损伤的常见原因，一般起病隐匿，但也可发生急性加重，最终造成肝衰竭。我国 2015 年制定的 AIH 诊断和治疗共识[24]指出，如肝活检为中度以上的界面性肝炎，则提示为重症 AIH，尽早进行免疫抑制剂治疗，建议选择泼尼松（龙）和硫唑嘌呤联合治疗方案, 也可以选择泼尼松（龙）单药治疗。两种方案的生存率相似，且与安慰剂相比均显示出更高的生存率，但联合治疗可减少泼尼松（龙）的不良反应，因此，优先推荐联合治疗方案。这一方案也是欧洲肝脏研究协会（The European association for the study of the liver, EASL）[25]、美国肝脏病研究协会（American association for the study of liver diseases, AASLD）[26]及英国胃肠病学会（British society of gastroenterology, BSG）指南[27]所认同的。Ichai[28]认为免疫抑制疗法，特别是糖皮质激素，可使超过 80％的 AIH 患者获得缓解，但是使用糖皮质激素治疗重症 AIH 患者仍是一个存在争论的话题。他进行了一项包括 16 名患者的回顾性分析，12 例进行了糖皮质激素治疗，方式为泼尼松（龙）（1 mg /kg/d），结果显示糖皮质激素对重症和暴发性 AIH 几乎无益，且可能会导致脓毒血症等并发症的发生。但 Yeoman[29]认为该结论基于的病例数较小，且纳入的患者没有肝脏组织学表现的描述，这样的结果欠可靠，其回顾性分析了 1999 年 1 月至 2009 年 7 月共 32 名临床诊断符合重症 AIH 的患者的资料，23 名患者进行了糖皮质激素治疗，结果显示 48%（10/23）的接受了糖皮质激素治疗的患者需要肝移植，另外 9 名没有进行糖皮质激素治疗的患者最终均病情恶化，需要进行肝移植治疗；糖皮质激素治疗的患者没有预防性使用抗生素，其脓毒血症发生率较未接受糖皮质激素治疗组患者有所增加，但并未达到统计学意义（P=0.64）。两组

患者的病死率差异无统计学意义。可以看出糖皮质激素没有增加患者的病死率，且在一定程度上减少了肝移植的需求。此项研究提示在重症 AIH 时可以考虑予以糖皮质激素治疗。这与我国 2018 版肝衰竭诊治指南结论相似，该指南提出 AIH 相关肝衰竭可考虑使用甲基强的松龙 1.0-1.5mg/kg/d 进行治疗，但是推荐级别低，且未阐述相关得益。虽然目前有很多证据推荐使用糖皮质激素治疗 AIH，但对于重症 AIH 或 AIH 所致的肝衰竭来说，目前的研究未能显示出明显的病死率优势，可能与 AIH 进展隐匿及糖皮质激素治疗的时机受选择有关，Rahim [30]表示所有重症 AIH 患者都应尽早考虑接受糖皮质激素治疗，除非他们出现高等级的肝性脑病，但在使用糖皮质激素治疗的过程中需及时评估副反应，以决定是否应停用。

4.4 药物性肝损伤（DILI）所致肝衰竭

对于药物性肝损伤所致肝衰竭，糖皮质激素的使用同样存在争议。我国的药物性肝损伤诊治指南[31]以ⅠB 类证据级别指出，在尽可能衡量利弊且充分把握适应症后，糖皮质激素可以用于与免疫机制相关的 DILI 的治疗。我国学者将重症 DILI 被定义为严重程度分级为 3 级及以上者，即血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）和/或碱性磷酸酶（Alkaline phosphatase, ALP）升高，总胆红素（TBIL）≥5 倍正常值上限（Upper limit of normal, ULN），伴或不伴国际标准化比值（International normalized ratio, INR）≥1.5。张玉果等[32]的研究结果发现，对于重症 DILI，使用糖皮质激素治疗 4 周后的有效率和显效率均比未使用糖皮质激素者高，且死亡率相比较低，但感染发生率相应增高。同时，也有研究[33]指出，糖皮质激素在无其他肝脏基础疾病的 DILI 患者中表现更好，胆红素和血清转氨酶下降速度更快。这与指南推荐一致。值得注意的是，在糖皮质激素使用过程中必须严密检测病情变化，防止感染等不良反应的发生。Karkhanis[1]有一项包含了 361 例急性肝衰竭患者的研究，其中 131 例肝衰竭为 DILI 相关，使用糖皮质激素治疗后得出的结果与前述研究存在差别，糖皮质激素并没有提高总体和单病因患者的生存率。因此，糖皮质激素是否能改善 DILI 相关肝衰竭的预后尚不确定。故再用糖皮质激素治疗此类肝衰竭时需小心谨慎，在有充分适应症且严密监测下使用。

综上所述，肝衰竭的发病机制复杂，糖皮质激素用于治疗肝衰竭有一定的依据，但不是所有患者均适合使用糖皮质激素治疗，严格把握适应症是关键。目前

糖皮质激素的选择尚不统一，选择甲基强的松龙、泼尼松龙或地塞米松治疗的方案较多，三种药物均为中、长效糖皮质激素，前两者不需在肝脏中进一步转化，地塞米松不用受肝损害严重程度的限制。目前，用于肝衰竭治疗的糖皮质激素使用的剂量及疗程等研究较少，很大程度上是由临床医生根据经验、患者个体差异及治疗过程中的疗效、并发症变化等综合进行评估。在糖皮质激素治疗的同时不能忽视治疗引起肝衰竭的病因，HBV 相关肝衰竭可联合抗病毒药物，AH 相关肝衰竭必须戒酒，DILI 相关肝衰竭需立即停用致病药物，多种治疗方法同时应用对改善肝功能及提高患者生存率有益。对糖皮质激素治疗肝衰竭的疗效及安全性问题的探索仍任重而道远，需更多高质量的临床研究提供更可靠的数据来进行综合分析。

参考文献

[1] Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure[J]. Hepatology, 2014, 59(2):612-621.

[2] Yasui S, Fujiwara K, Haga Y, et al. Infectious complications, steroid use and timing for emergency liver transplantation in acute liver failure: analysis in a Japanese center[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2016, 23(12):756-762.

[3] Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutiérrez-García ML, et al. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(42):12125-12140.

[4] Hernaez R, Solà E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update[J]. Gut, 2017, 66(3):541-553.

[5] Bhattacharyya S, Brown DE, Brewer JA, et al. Macrophage glucocorticoid receptors regulate Toll-like receptor 4-mediated inflammatory responses by selective inhibition of p38 MAP kinase[J]. Blood, 2007, 109(10):4313-4319.

[6] Kharb S, Garg MK, Puri P, et al. Assessment of adrenal function in liver diseases[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(3):465-471.

[7] 顾锡炳, 徐月琴. 重型肝炎血清皮质醇浓度与病情及预后的关系[J]. 肝脏, 2006, (03):212-213.

[8] Kim EJ, Lee JG, Kim JY, et al. Enhanced immune-modulatory effects of thalidomide and dexamethasone co-treatment on T cell subsets[J]. Immunology, 2017, 152(4):628-637.

[9] 张辉艳, 张绪清. 糖皮质激素阻止肝衰竭发生与发展的机制[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(05):481-484.

[10] Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity[J]. Drug Metab Rev, 2012, 44(1):88-106.

[11] Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids[J]. Microcirculation, 2000, 7(3):147-161.

[12] Huang C, Zhu XD, Shi GM, et al. Dexamethasone for postoperative hyperbilirubinemia in patients after liver resection: An open-label, randomized controlled trial[J]. Surgery, 2019, 165(3):534-540.

[13] 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.

[14] Liu Q, Liu Z, Wang T, et al. Characteristics of acute and sub-acute liver failure in China: nomination, classification and interval[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(12):2101-2106.

[15] 范振平, 吉英杰, 蔡少平, 等. 2073 例老年肝病病因和预后特点分析[J]. 传染病信息, 2008, (02):106-108.

[16] Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer[J]. Virology, 1988, 167(2):630-633.

[17] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1):221-244.

[18] Bockmann JH, Dandri M, Lüth S, et al. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(7):2214-2219.

[19] 丁雷, 韩永峰. 恩替卡韦联合糖皮质激素在早期乙型肝炎相关肝衰竭中的应用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(12):1505-1508.

[20] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis[J]. Gastroenterology, 1978, 75(2):193-199.

[21] Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(1):5-12.

[22] Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial[J]. Ann

Intern Med, 1989, 110(9):685-690.

[23] Thursz MR, Forrest EH, Ryder S. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3):282-283.

[24] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(1): 23-35.

[25] EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2015, 63(4):971-1004.

[26] Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2020, 72(2): 671-722.

[27] Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis[J]. Gut, 2011, 60(12):1611-1629.

[28] Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis[J]. Liver Transpl, 2007, 13(7):996-1003.

[29] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): the role of corticosteroids in modifying outcome[J]. J Hepatol, 2014, 61(4):876-882.

[30] Rahim MN, Liberal R, Miquel R, et al. Acute Severe Autoimmune Hepatitis: Corticosteroids or Liver Transplantation?[J]. Liver Transpl, 2019, 25(6):946-959.

[31] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11):810-820.

[32] 张玉果, 赵素贤, 李文聪,等. 糖皮质激素治疗重症药物性肝损伤的临床研究[J]. 肝脏, 2017, 22(03):214-218.

[33] Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury[J]. Digestion, 2011, 84(1): 54-59.