

儿童急性肝衰竭的诊治进展

明慧 何怡 综述 许红梅 审校

(重庆医科大学附属儿童医院感染科/国家儿童健康与疾病临床研究中心/儿童发育疾病

研究教育部重点实验室/儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 儿童急性肝衰竭 (pediatric acute liver failure, PALF) 是一种罕见、病情进展迅速的临床综合征, 预后较差, 病死率非常高。PALF 病因复杂, 临床表现多样且不典型, 基于年龄的病因诊断、肝性脑病的早期识别、预防及精准的对因支持治疗对改善结局和预后至关重要。该文主要总结 PALF 诊断及治疗的相关进展, 以期

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (2): 194-200]

[关键词] 急性肝衰竭; 诊断; 治疗; 儿童

Advancements in the diagnosis and treatment of pediatric acute liver failure

MING Hui, HE Yi, XU Hong-Mei. Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China (Xu H-M, Email: xuhongm0095@sina.com)

Abstract: Pediatric acute liver failure (PALF) is a rare and rapidly progressive clinical syndrome with a poor prognosis and significant mortality. The etiology of PALF is complex, and it presents with diverse and atypical clinical manifestations. Accurate diagnosis based on age-related factors, early recognition or prevention of hepatic encephalopathy, and precise supportive treatment targeting the underlying cause are crucial for improving outcomes and prognosis. This article provides a comprehensive review of recent research on the diagnosis and treatment of PALF, aiming to offer guidance for clinical practice. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(2): 194-200]

Key words: Acute liver failure; Diagnosis; Treatment; Child

急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF), 是一种以急性起病、无基础肝病史、2周内出现Ⅱ度以上肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 为特征的肝衰竭症候群^[1]。鉴于儿童的特殊性, 随着对儿童急性肝衰竭 (pediatric acute liver failure, PALF) 的深入研究以及难以准确识别儿童 HE 的现实问题, 不将 HE 作为 PALF 诊断的必要条件已成为共识, 从而尽早识别有不良预后风险 (如死亡或肝移植) 的严重急性肝损伤患儿。目前国际公认的 PALF 诊断标准^[2] 为: (1) 有急性肝损伤的证据, 但无已知的慢性肝病。(2) 具备严重肝功能障碍的生化和/或临床证据。(3) 注射维生素 K 无法纠正的凝血功能障碍: 有 HE, 注射维生素 K 后, 国

际标准化比率 (international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 或凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) ≥ 15 s; 无 HE, 注射维生素 K 后, INR ≥ 2.0 或 PT ≥ 20 s。

国内近几年研究中, 有近半数 ALF 患儿不能明确病因, 同国外既往数据相似^[3-5]。然而, 北美一项多中心研究在采用系统的标准化病因评估后, 不明病因 PALF 的比例从 48% 显著下降至 30.8%^[6]。这提示国内目前可能仍存在 PALF 诊断评估不完善、查找病因经验不丰富等问题。而且相较于其他病因, 不明病因 PALF 患儿存在自愈性更低、生存率更低、预后结局更差的特点。目前国内 PALF 患儿整体诊治现状及预后尚不乐观, 精准的临床

[收稿日期] 2023-09-05; [接受日期] 2024-01-04

[作者简介] 明慧, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 许红梅, 女, 主任医师。Email: xuhongm0095@sina.com。

诊治需得到重视及改善。

1 临床表现

PALF 的临床表现因年龄和病因各异。通常前驱期有疲乏、恶心、腹胀和腹痛等非特异性表现，偶有发热。新生儿可仅表现为精神反应差、发育停滞、喂养困难、呕吐等。婴儿或年长儿童的典型症状包括前驱期症状加重、尿色深黄、大便稀溏和/或灰白、黄疸进行性加重、凝血功能异常、肝脾大、腹水、四肢水肿等。严重者在短时间内发生多器官系统功能障碍：(1) 若尿量减少、无尿提示肝肾综合征；(2) 肝肺综合征表现为呼吸困难、呼吸衰竭；(3) 并发 HE 时可出现异常精神及神经症状，然而，受年龄和表述能力限制，PALF 合并 HE 的临床表现可能并不典型。

2 诊断

国际儿童急性肝衰竭研究小组 (Pediatric Acute Liver Failure Study Group, PALFSG) 提出^[2]，所有 ALF 患儿一旦确立诊断都应进行全面系统的检查，以准确评估病因及病情严重程度。并建议从以下四方面对 PALF 进行综合管理：(1) 基于年龄和临床表现的病因诊断策略；(2) 评估肝功能损伤程度的特异性检查；(3) 评估其他系统脏器功能受损的初步检查；(4) 定时监测反映 HE 或其他并发症的体征和实验室指标。

2.1 不同年龄儿童病因诊断

PALF 病因多样，且因地区、年龄而异^[7-8]。欧美国家病因明确的 PALF 患儿中，药物/毒物性肝损伤占首位为 16.5%；而亚洲地区以急性病毒性肝炎为主。不同年龄儿童，PALF 的病因也有所差异，0~3 月龄以病毒感染和遗传代谢性疾病为主，而 4~17 岁儿童主要是药物性肝损伤。

2.1.1 <3 月龄 妊娠同族免疫性肝病 (gestational alloimmune liver disease, GALD) 被认为是新生儿期 PALF 最常见的病因，若存在妊娠期甲胎蛋白升高、血清铁蛋白升高、转铁蛋白饱和度升高伴低水平转铁蛋白、高胆红素血症、INR 显著升高、肝脏转氨酶水平正常或轻度升高 (通常 <100 U/L)，高度提示该病可能。GALD 的确诊依赖于新生儿肝外组织铁沉积 (磁共振成像检查或口腔活检) 和肝组织膜攻击复合物 C5b-9 阳性证据^[9]。然而，将这 2 种检测结果作为 GALD 的特异

性诊断标准并不完全可靠，研究显示在其他原因所致肝衰竭病例中也有类似表现^[10-11]。同时考虑到凝血功能障碍患儿进行有创操作的出血风险，因此目前 GALD 的诊断通常是结合既往异常孕产史及上述异常指标进行经验性临床诊断。

新生儿时期 PALF 的感染性病因主要与肝炎病毒、疱疹病毒、肠道病毒 (埃可病毒、柯萨奇病毒等)、腺病毒、细小病毒有关，最常见的是单纯疱疹病毒 1 型和 2 型^[12]。由于婴幼儿感染病毒后通常没有相应的典型症状，因此所有 PALF 患儿都建议完善与肝损伤相关的常见病毒血清抗原抗体和病毒聚合酶链反应检测。

3 个月以内婴幼儿出现 PALF，若存在反复发作的代谢失调 (如低血糖、高氨血症、酸中毒)、呕吐、喂养困难、母亲多次晚期流产史、婴儿早期死亡或发育迟缓的病史，需高度警惕遗传代谢性疾病。血遗传代谢性疾病串联质谱以及尿有机酸的筛查，能够尽早发现该类疾病 (如酪氨酸血症、半乳糖血症、脂肪酸氧化障碍、尿素循环障碍、线粒体肝病等)。目前，全基因组与全外显子组测序仍然是最有力的诊断工具，更多导致 PALF 的遗传代谢性疾病 (如遗传性果糖不耐受、肉毒碱棕榈酰转移酶 II 缺乏、尼曼匹克病 C 型等) 能够被准确诊断^[13]。

2.1.2 3 月龄至 18 岁 药物性肝损伤 (drug induced liver injury, DILI)，尤其是对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 所致肝损伤，是儿童和青少年 ALF 的主要原因。目前对药物所致 PALF 的诊断主要基于临床病史采集及排除性诊断，诊断的准确性取决于患儿及监护人对药物服用史的详细回忆。血清中高水平 APAP 蛋白质加合物浓度的检出，可印证该类物质诱导的肝损伤。相较于 APAP，APAP 蛋白质加合物半衰期更长，可提供更长检测时间窗^[14]。Chiew 等^[15]的研究提示，初次就诊时 APAP 蛋白质加合物浓度 >0.58 nmol/L 的患者，后续极有可能发生 ALF，该预测模型的灵敏度为 100%，特异度为 91%，但此方法在儿童中的应用尚缺乏循证证据支持。除此之外，抗生素、抗癫痫药物、抗结核药物、中草药、毒蕈等也是导致 PALF 的非罕见病因，需详细了解该类物质、毒物接触史。

肝豆状核变性 (Wilson disease, WD) 是 5 岁以上儿童中最常见的与 PALF 相关的代谢性疾病，若存在角膜色素环 (K-F 环)，同时抗人球蛋白

(Coombs') 试验阴性、高胆红素血症、24 h 尿酮显著升高, 血清铜蓝蛋白 $<10\text{ mg/dL}$ 、血清铜显著升高 ($>200\text{ mg/dL}$) 及血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 正常或降低, 应高度怀疑此病^[16]。肝组织铜含量 $>250\text{ }\mu\text{g/g}$ 干重是 WD 诊断的金标准, 但由于等待检测结果耗时长、凝血功能障碍不宜行肝穿刺活检术等问题, 成人指南建议使用 ALP/总胆红素 (total bilirubin, TB) <4.0 联合谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) /谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) >2.2 作为 WD-ALF 的预测指标, 灵敏度和特异度均高达 100%, 但该指标在儿童中的灵敏度仅为 49%^[17]。另一项 WD 相关的 PALF 研究显示, 当 AST/ALT >2.03 时, 诊断 PALF 的灵敏度升高至 62.5%, 特异度可达 87%; 当 ALP/TB <8.69 时, 其灵敏度与特异度也稍有提高 (分别为 55.6%、94.8%)^[18]。因此使用 ALP/TB 联合 AST/ALT 在儿童中准确诊断 WD-ALF 还有待更多研究。

对于 >7 月龄的儿童, 应常规检测肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、流感病毒及冠状病毒感染情况。有文献报道, 在年龄较大儿童中, ALF 的感染性病因主要是甲、乙和戊型肝炎病毒, 目前尚缺乏丙、丁型肝炎病毒报道^[12]。此外, 对非常见嗜肝病毒的忽视以及筛查不完整, 可能导致部分患者病因诊断不明确。美国 ALF 研究小组对 187 例诊断为不明病因 ALF 患者的血清进行再次筛查后, 明确了 6 例患者的病因, 包括疱疹病毒、巨细胞病毒、细小病毒等^[19]。因此, 联合免疫组化、原位杂交、聚合酶链反应等检测方法, 可帮助临床医生在较短时间内更加准确、快速识别致病病原体。然而, 即使血液中病毒检测结果呈阳性, 也不能断定该病毒为 PALF 的直接病因。Jagadisan 等^[20]对不明病因 PALF 中存在腺病毒血症的患儿进行肝穿刺活检, 在肝脏组织中并没有找到病毒性肝炎的典型组织学特征, 表明由病毒细胞毒性导致 ALF 的可能性很小, 提示存在其他引起肝细胞损伤的首要病因。

任何新生儿期以后出现 PALF 的患儿, 都应筛查自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 相关经典血清学标志物, 免疫球蛋白 IgG 升高及肝组

织活检发现界面型肝炎等病理改变均支持诊断^[21]。然而, 临床中 20% 以上的 AIH 患儿自身抗体呈阴性^[22], 且由于 PALF 中行肝穿刺活检患儿比例少, 可能导致部分 AIH 所致 PALF 病因诊断不清。近年来, 在不明病因 ALF 患者的肝组织中发现有 CD103⁺ CD8⁺ T 细胞浸润表现, 提示是由免疫失调介导的肝损伤^[23]。不明病因 PALF 患儿中高水平免疫激活标志物 (可溶性白细胞介素-2 受体、穿孔素表达阳性 CD8⁺ T、颗粒酶表达阳性 CD8⁺ T) 的检出, 也证实了这一观点^[24]。因此即使 ALF 患儿自身抗体等血清学检查呈阴性, 若临床特征及病程符合 AIH 也不能完全除外 AIH, 同时应争取完善肝组织病理及免疫组化检查以协助诊断。

2.1.3 全年龄段 缺血性肝损伤, 如休克、败血症、Budd-Chiari 综合征、肝窦阻塞综合征等均可导致各年龄段儿童发生 ALF。隐匿起病或快速进展的肝脾大、腹水、腹壁静脉充盈等征象, 以及影像学检查发现肝脏血管异常均提示该类疾病的可能^[7]。

若 PALF 患儿存在高热、外周血细胞异常、ALP 及乳酸脱氢酶显著升高、肝脾大等症状, 须完善骨髓检查和肝细胞活检以鉴别血液系统恶性疾病或神经母细胞瘤等肿瘤性疾病^[25]。

2.2 肝功能及其他脏器功能损伤的评估

综合总胆红素/直接胆红素升高、血清总蛋白及白蛋白下降程度可以对肝功能损伤情况进行初步评估, 同时, PT 和 INR 的升高, 是严重肝细胞功能障碍的标志。AST/ALT、谷氨酰转肽酶以及血清铁蛋白的升高是评估肝细胞损伤程度的特异性指标。PALF 患儿在临床中应常规监测呼吸、心率、血压, 检测血常规、血氨、乳酸、血糖、血气分析、电解质、尿量、血尿素氮、肌酐清除率、脂肪酶和淀粉酶等实验室指标, 从而对多系统功能受累情况进行评估^[2]。

2.3 HE 的评估

在完善初步检查的基础上, 所有 PALF 患儿都需评估是否存在 HE 以及存在 HE 的严重程度。评估强调以 HE 分期为基础, 对患者进行不同频率的临床动态监测, 见表 1。

表 1 基于 HE 分期的动态监测^[2]

HE 分期	q1h	q2h	q4h	q6h	q8h	q12h
0~1 期	-	神 经 系 统 症状及体征	-	血压	-	血糖、血常规、电解质、血氨、 肝功能损伤特异性检查
2 期	神 经 系 统 症状及体征	-	血压	-	血糖、血常规、 电解质、血氨	肝功能损伤特异性检查
3~4 期	血压	-	血糖	血常规、电 解质、血氨	-	肝功能损伤特异性检查

注：[HE] 肝性脑病。-表示未说明。

目前对 HE 的临床评估更多依赖于医生的个人经验，部分无症状、非典型 HE 容易被漏诊，因此，HE 的识别及判断迫切需要客观工具以协助。相较于临床辨别异常症状与体征的出现，脑电图能早期、准确识别脑电活动频率及节律的异常改变，因此利用脑电图协助诊断 HE 的方法已被广泛应用。一项关于成人研究显示，联合脑电图与血氨诊断 HE 的灵敏度和特异度（分别为 92%、96%）均高于单一使用脑电图或血氨进行检测，同时准确率达 94%，更有助于准确判断病情^[26]，但目前缺乏该检测在儿童中的研究数据。法国一项研究对出现 HE 的 ALF 患儿进行经颅多普勒超声检查，在所有预后不良患儿中均观察到大脑中动脉终末期血流速度降低与消失的现象，证实了使用该方法帮助临床医生评估 PALF 病情的可行性^[27]。此外，脑损伤中血清神经标志物的升高或许能帮助识别 HE。一项多中心研究分析了 82 例并发 HE 的 PALF 患儿血清神经标志物浓度，结果显示钙结合蛋白 S100 β 的升高与 HE 显著相关，S100 β 水平升高 1 倍，发生 HE 的概率增加 16%^[28]。但另一项研究却显示 S100 β 的血清水平与 HE 的严重程度无关，且在 HE 治疗前后无明显变化^[29]。因此试图通过简单的血清学检查的手段评估甚至预测 HE 和 PALF 结局还有待探索。

3 治疗

PALF 并发症越多提示预后可能越差，因此以针对病因治疗和预防并发症为重点的多学科临床综合管理策略有助于减缓疾病进展、改善预后以及减少肝移植。经临床诊断为 PALF 或不符合诊断标准但出现临床症状恶化的患者应立即转诊至具备肝移植经验的医疗中心，并启动 PALFSG 制定的常规管理流程^[2]：病程中若出现 HE、多器官功能障碍、休克等，应立即送入重症病房，实施高级

生命支持，并继续进行病因调查。

3.1 一般治疗

PALF 的内科治疗尚缺乏特效药物和手段，在密切监护基础上，应采取积极的基础支持治疗、预防并发症。肝衰竭的患儿需及时处理异常血糖、纠正电解质及酸碱失衡等内环境紊乱问题。为避免过重的液体负荷，不同于以往保持充足血容量的液体管理方法，目前建议限制静脉补液量，即补充生理维持液体量的 90% 左右^[30]。除此之外，PALF 个体化的营养管理、肠内/外营养方式以及营养制剂的合理选择依赖营养科医生的密切协作。

3.2 病因治疗

部分病因明确的患儿可进行对因治疗。确诊为 APAP 所致 PALF，及时使用 N-乙酰半胱氨酸治疗可得到良好预后。部分遗传代谢性疾病可通过特殊饮食控制疾病进展，如半乳糖血症选用无乳糖奶粉喂养，遗传性果糖不耐受需避免果糖饮食，酪氨酸血症则需限制饮食中酪氨酸和苯丙氨酸的摄入；同时早期使用尼替西农将有助于改善远期预后^[31]。类固醇类药物在免疫介导肝炎中的使用能有效减轻肝脏损伤、改善预后。疱疹性病毒感染建议使用阿昔洛韦治疗；聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林是常用的戊型肝炎治疗药物，有研究显示布喹那、高三尖杉酯碱是戊型肝炎病毒的强效抑制剂^[32]，但此类药物在儿童中的运用尚缺乏循证证据支持。

3.3 并发症治疗

凝血功能障碍是 PALF 的典型特征之一，适当补充维生素 K₁ 可有效改善继发于该元素缺乏的凝血功能异常。不推荐为改善凝血指标或降低出血风险而预防性输注血浆、凝血酶原复合物等血制品，除影响病情严重程度的观察及预后评估监测外，还可能导致输血相关肺损伤、输血相关循环过载和脑损伤等并发症。重组 VII 因子虽然具有起效快、用量小的特点，但价格昂贵且有血栓形成

风险,在PALF中的使用需谨慎^[33-34]。存在高氨血症或已经出现HE的患儿,必须严格限制或暂停蛋白摄入,直至血氨得到控制;可使用精氨酸、L-鸟氨酸-L-天冬氨酸降血氨;此外,保持大便通畅、灌肠及微生态调节剂(如肠道微生态调节剂、乳果糖、拉克替醇)能减少肠道氨的生成及吸收^[35]。若出现脑水肿,甘露醇及高渗盐水的积极使用,不仅能有效降低颅内压,而且有利于延长肝移植的窗口期,提高生存率^[36]。研究表明短暂过度通气(PaCO_2 维持20~30 mmHg),对维持颅内压、保持脑灌注有积极作用^[37]。当合并严重肾功能不全时需采用肾脏替代治疗。出现腹水时应立即纠正低蛋白血症、限制液体;过于积极的利尿可能会诱发肝肾综合征,因此只有难以纠正的腹水或治疗过程引发的液体超负荷才考虑使用利尿剂^[38]。伴有心血管功能障碍时,去甲肾上腺素是维持血压的首选药物。此外,PALF继发细菌感染的风险增高^[39],建议使用广谱抗生素(如第三代头孢菌素)抗感染。

3.4 人工肝支持治疗

目前常用的人工肝模式为血浆置换,通常联合血液滤过清除有害物质、改善内环境,为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件,同时为肝移植提供桥梁^[40-41];研究证实,低容量血浆置换的治疗效果与高容量血浆置换相当,不仅减少了血浆使用量,还降低了输血相关肺损伤风险^[42]。此外,有研究显示分子吸附再循环系统有助ALF患儿生化指标的改善,但该方法的确切益处还有待证实^[43]。

3.5 肝移植

小儿肝移植技术的成熟发展,为PALF患儿提供了有效挽救生命的治疗方案。研究发现,死亡器官捐献与活体肝移植结合的方式,可使PALF患儿获得更高生存率^[44]。由于肝移植术后需终生服用免疫抑制剂,部分学者提出在已知病因的可逆性的ALF患儿中采取原位辅助性部分肝移植治疗,有望帮助部分患儿免受免疫抑制的长期影响^[45]。除此之外,目前缺乏针对PALF的准确预后模型^[46-47],无法预测患儿的自然结局为自愈或是死亡,这意味着部分有自愈可能的PALF患儿或许接受了不必要的肝移植。因此建立一种准确可靠的PALF评估模型对避免不必要的肝移植及改善PALF整体预后及结局尤为重要。基于这一问题,侵入性小、治疗简单、免疫排斥风险低的肝细胞移植

在促自身肝脏恢复/再生上更具优势,但目前研究显示仅1/3患者获益,此方法在儿童中的安全性及远期疗效还有待研究^[48-49]。

4 总结

综上所述,PALF是儿童病死率极高的急危重症之一,病因和临床表现不尽相同。广泛、全面、完整的病因筛查降低了病因诊断不明患儿的比例,促使该部分患儿能及时接受精准诊治。以病因治疗为基础、早期识别HE和预防并发症为重点的临床管理策略将有效改善PALF患儿的预后及结局。安全可靠的PALF预后结局预测模型,以及有望替代肝移植的肝细胞移植治疗方法仍有待国内外多中心进一步研究论证。

作者贡献声明:明慧负责文献检索及撰写;何怡负责文章修改;许红梅负责文章修改及审定。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

【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].中华肝脏病杂志,2019,27(1):18-26. PMID: 30685919. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.
- [2] Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition position paper on the diagnosis and management of pediatric acute liver failure[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 74(1): 138-158. PMID: 34347674. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003268.
- [3] Gao Q, Chen J, Zhao C, et al. Combination of plasma exchange and adsorption versus plasma exchange in pediatric acute liver failure: a multicenter cohort study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2023, 76(6): 710-715. PMID: 36913704. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003759.
- [4] 刘颖,孙丽莹,朱志军,等.肝移植治疗儿童急性肝衰竭:单中心8年治疗经验[J].器官移植,2022,13(5):605-610. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.009.
- [5] 马威,孙娟,王晓玲,等.儿童急性肝衰竭的病因构成分析及短期疗效评价[J].中华肝脏病杂志,2020,28(11):959-963. PMID: 33256283. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200726-00425.
- [6] Mendizabal M, Dip M, Demirdjian E, et al. Changing etiologies and prognostic factors in pediatric acute liver failure[J]. Liver Transpl, 2020, 26(2): 268-275. PMID: 31606931. DOI: 10.1002/lt.25658.
- [7] Narkewicz MR, Horslen S, Hardison RM, et al. A learning

- collaborative approach increases specificity of diagnosis of acute liver failure in pediatric patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(11): 1801-1810. e3. PMID: 29723692. PMCID: PMC6197895. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.050.
- [8] Ng RT, Chew KS, Choong CL, et al. Etiology, outcome and prognostic indicators of acute liver failure in Asian children[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(6): 1390-1397. PMID: 36131224. DOI: 10.1007/s12072-022-10417-5.
- [9] Karadağ N, Okbay Güneş A, Karatekin G. Acute liver failure in newborns[J]. *Turk Arch Pediatr*, 2021, 56(2): 108-114. PMID: 34286318. PMCID: PMC8269940. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2021.190205.
- [10] Yeh PJ, Huang SF, Chiang MC, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin/exchange transfusion therapy on gestational alloimmune liver disease[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 680730. PMID: 34235125. PMCID: PMC8255369. DOI: 10.3389/fped.2021.680730.
- [11] Wu H, Ferguson W, Castro E, et al. Extrahepatic nonreticuloendothelial siderosis is not specific to gestational alloimmune liver disease[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2019, 22(4): 356-364. PMID: 30722724. DOI: 10.1177/1093526619826429.
- [12] Patterson J, Hussey HS, Silal S, et al. Systematic review of the global epidemiology of viral-induced acute liver failure[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(7): e037473. PMID: 32690747. PMCID: PMC7375632. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037473.
- [13] Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127(2): 117-121. PMID: 31005404. PMCID: PMC10515611. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.04.002.
- [14] Jiang S, Madras K, Samant T, et al. Population pharmacokinetic modeling of acetaminophen protein adducts in adults and children[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(5): 595-604. PMID: 31802503. PMCID: PMC7643159. DOI: 10.1002/jcph.1555.
- [15] Chiew AL, James LP, Isbister GK, et al. Early acetaminophen-protein adducts predict hepatotoxicity following overdose (ATOM-5) [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 450-462. PMID: 31760072. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.030.
- [16] Kasztelan-Szczerbinska B, Cichoz-Lach H. Wilson's disease: an update on the diagnostic workup and management[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5097. PMID: 34768617. PMCID: PMC8584493. DOI: 10.3390/jcm10215097.
- [17] Vandriel SM, Ayoub MD, Ricciuto A, et al. Pediatric Wilson disease presenting as acute liver failure: an individual patient data meta-analysis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 71(3): e90-e96. PMID: 32520831. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002777.
- [18] Güngör Ş, Selimoğlu MA, Bağ HGG, et al. Is it possible to diagnose fulminant Wilson's disease with simple laboratory tests? [J]. *Liver Int*, 2020, 40(1): 155-162. PMID: 31568639. DOI: 10.1111/liv.14263.
- [19] Ganger DR, Rule J, Rakela J, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(9): 1319. PMID: 29946176. PMCID: PMC9252260. DOI: 10.1038/s41395-018-0160-2.
- [20] Jagadisan B, Verma A, Deheragoda M, et al. Outbreak of indeterminate acute liver failure in children with adenoviraemia - not a new disease[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 43-49. PMID: 36822480. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.013.
- [21] 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. PMID: 31863477. DOI: 10.1002/hep.31065.
- [22] 陆怡. 儿童自身免疫性肝炎新进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(1): 9-12. PMID: 33541017. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20201213-00652.
- [23] Chapin CA, Burn T, Meijome T, et al. Indeterminate pediatric acute liver failure is uniquely characterized by a CD103⁺ CD8⁺ T-cell infiltrate[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1087-1100. PMID: 29603342. DOI: 10.1002/hep.29901.
- [24] Leonis MA, Miethke AG, Fei L, et al. Four biomarkers linked to activation of cluster of differentiation 8-positive lymphocytes predict clinical outcomes in pediatric acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2021, 73(1): 233-246. PMID: 32294261. PMCID: PMC8530172. DOI: 10.1002/hep.31271.
- [25] Shahriari M, Shakibazad N, Haghpahan S, et al. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment[J]. *Am J Blood Res*, 2020, 10(6): 360-374. PMID: 33489446. PMCID: PMC7811904.
- [26] 王怀唐, 郭银燕, 庆琳琳, 等. 脑电图联合血氨检测对肝性脑病的诊断价值[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(5): 234-236.
- [27] Cousin VL, Charbel R, Ghali N, et al. Transcranial doppler ultrasonography in children with acute liver failure and severe hepatic encephalopathy[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2022, 23(8): e382-e385. PMID: 35412509. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002962.
- [28] Toney NA, Bell MJ, Belle SH, et al. Hepatic encephalopathy in children with acute liver failure: utility of serum neuromarkers[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(1): 108-115. PMID: 31058776. PMCID: PMC6591057. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002351.
- [29] Strebel H, Haller B, Sohn M, et al. Role of brain biomarkers S-100-beta and neuron-specific enolase for detection and follow-up of hepatic encephalopathy in cirrhosis before, during and after treatment with L-ornithine-L-aspartate[J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2020, 27(6): 391-403. PMID: 33251288. PMCID: PMC7670347. DOI: 10.1159/000507225.
- [30] Mishra S, Pallavi P. Diagnosis and management of pediatric acute liver failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022[J]. *Indian Pediatr*, 2022, 59(4): 307-311. PMID: 35410966.
- [31] Daou KN, Barhoumi A, Bassyouni A, et al. Diagnostic and therapeutic challenges of hereditary tyrosinemia type 1 in Lebanon: a 12-year retrospective review[J]. *Front Pediatr*, 2021,

- 9: 698577. PMID: 34422723. PMCID: PMC8377248.
DOI: 10.3389/fped.2021.698577.
- [32] Li P, Li Y, Wang Y, et al. Recapitulating hepatitis E virus-host interactions and facilitating antiviral drug discovery in human liver-derived organoids[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(3): eabj5908. PMID: 35044825. PMCID: PMC8769558. DOI: 10.1126/sciadv.abj5908.
- [33] Bulut Y, Sapru A, Roach GD. Hemostatic balance in pediatric acute liver failure: epidemiology of bleeding and thrombosis, physiology, and current strategies[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 618119. PMID: 33425821. PMCID: PMC7786276. DOI: 10.3389/fped.2020.618119.
- [34] Gish RG, Brothers JM. Current observations in the management of hypo- and hypercoagulability in patients with acute or chronic liver failure[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2021, 17(1 Suppl 1): 23-26. PMID: 34135701. PMCID: PMC8191818.
- [35] Jain A, Sharma BC, Mahajan B, et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2022, 75(5): 1194-1203. PMID: 34822189. DOI: 10.1002/hep.32255.
- [36] Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: an update[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(11): 1775-1785. PMID: 33156095. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000786.
- [37] Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients[J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32(3): 647-666. PMID: 32227294. PMCID: PMC7272487. DOI: 10.1007/s12028-020-00959-7.
- [38] Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 1014-1048. PMID: 33942342. DOI: 10.1002/hep.31884.
- [39] Triantafyllou E, Gudd CL, Mawhin MA, et al. PD-1 blockade improves Kupffer cell bacterial clearance in acute liver injury[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(4): e140196. PMID: 33320839. PMCID: PMC7880414. DOI: 10.1172/JCI140196.
- [40] Zoica BS, Deep A. Extracorporeal renal and liver support in pediatric acute liver failure[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(5): 1119-1128. PMID: 32500250. DOI: 10.1007/s00467-020-04613-4.
- [41] Yang CF, Liu JW, Jin LM, et al. Association of duration and etiology with the effect of the artificial liver support system in pediatric acute liver failure[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 951443. PMID: 36340721. PMCID: PMC9632289. DOI: 10.3389/fped.2022.951443.
- [42] Maiwall R, Bajpai M, Singh A, et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): e831-e854. PMID: 33524593. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.036.
- [43] MacDonald AJ, Subramanian RM, Olson JC, et al. Use of the molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure: results of a multicenter propensity score-matched study[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(2): 286-295. PMID: 34259656. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005194.
- [44] Özden İ, Yavru HA, Durmaz Ö, et al. Complementary roles of cadaveric and living donor liver transplantation in acute liver failure[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(10): 2516-2523. PMID: 33565013. DOI: 10.1007/s11605-021-04932-3.
- [45] Quadros J, Piedade C, Lopes MF. Auxiliary liver transplantation for management of acute liver failure in children: systematic review[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2021, 35(4): 100631. PMID: 34098491. DOI: 10.1016/j.trre.2021.100631.
- [46] Walabh P, Meyer A, de Maayer T, et al. Prognostic factors and scoring systems associated with outcome in pediatric acute liver failure[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 516. PMID: 36045327. PMCID: PMC9429365. DOI: 10.1186/s12887-022-03574-x.
- [47] Lee EJ, Kim JW, Moon JS, et al. Development of a prognostic score to predict mortality in patients with pediatric acute liver failure[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(6): 777-782. PMID: 32443030. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002625.
- [48] Sun Z, Yuan X, Wu J, et al. Hepatocyte transplantation: the progress and the challenges[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(10): e0266. PMID: 37695736. PMCID: PMC10497249. DOI: 10.1097/HCC.0000000000000266.
- [49] Fitzpatrick E, Filippi C, Jagadisan B, et al. Intraoperative transplant of hepatocytes co-encapsulated with mesenchymal stromal cells in modified alginate microbeads for the treatment of acute liver failure in pediatric patients (HELP): an open-label, single-arm Simon's two stage phase 1 study protocol[J]. *PLoS One*, 2023, 18(7): e0288185. PMID: 37490429. PMCID: PMC10368261. DOI: 10.1371/journal.pone.0288185.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)