



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.07.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.07.023

· 继续教育园地 ·

## 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的糖皮质激素治疗现状与个体化展望

刘京 郑昕

**[摘要]** 慢加急性肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病基础上发生的急性失代偿综合征,病死率极高。在我国,乙型肝炎病毒(HBV)感染是其首要病因。糖皮质激素(GC)凭借其强效抗炎与免疫调节特性,在HBV相关ACLF(HBV-ACLF)治疗中备受关注,其可通过抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白(NLRP)3炎症小体、调节免疫细胞功能、上调P-糖蛋白等途径减轻炎症与肝细胞凋亡,可能改善部分患者的短期生存。但GC同时显著增加感染等不良事件风险,其疗效受疾病严重程度、治疗时机及生物标志物等因素影响。本文系统综述了GC治疗HBV-ACLF的现状、药理机制、临床疗效、适用人群、治疗方案及安全性,以期推动HBV-ACLF的个体化GC治疗。

**[关键词]** 慢加急性肝衰竭; 乙型病毒性肝炎; 糖皮质激素; 炎症; 治疗

**[中图分类号]** R575.3

**[文献标识码]** A

慢加急性肝衰竭(ACLF)是一种在慢性肝病基础上出现急性肝功能失代偿的临床综合征,以高短期死亡率为特征。目前国际上存在多套ACLF定义体系,不同定义在慢性肝病基础、急性诱因、器官衰竭评估及时间窗等方面存在差异。在中国等亚洲国家,HBV感染是导致ACLF的首要病因。尽管抗病毒治疗已成为乙型肝炎病毒(HBV)相关ACLF(HBV-ACLF)的基础,但由病毒激发的过度免疫炎症反应所致的肝细胞大量坏死是疾病进展的核心环节。因此,能够强力抑制炎症的糖皮质激素(GC)理论上成为颇具吸引力的治疗选择。然而,GC在HBV-ACLF中的应用长期充满争议。早期观察性研究结果不一,既往报道显示其能改善短期生存,也有研究提示其可增加感染风险且无生存获益。这种争议源于ACLF患者群体的高度异质性及GC本身的双刃剑效应。近年来,随着对HBV-ACLF病理机制认识的深入,以及新型预测生物标志物的涌现,GC治疗正从一刀切向个体化精准筛选转变。因不同ACLF定义体系可能影响GC疗效研究结果的可比性,本文拟在亚太肝病学会(APASL)2025年京都共识定义ACLF框架<sup>[1]</sup>下围绕HBV-ACLF,系统梳理GC治疗的现状、关键争议、个体化策略及未来展望。

### 一、糖皮质激素治疗HBV-ACLF的现状与作用机制

HBV相关肝脏疾病是我国主要疾病负担。尽管核苷(酸)类似物可有效抑制病毒复制,但部分患者在停药或出现耐药后发生的“肝炎急性发作”仍是进展为ACLF的重要诱因<sup>[2]</sup>。在

此背景下,GC被尝试用于控制剧烈的免疫病理损伤。当前,GC并非HBV-ACLF的常规推荐治疗,其使用严格局限于经过筛选的特定人群,且多在具备严密监护条件下开展。

GC在HBV-ACLF中的治疗作用源于其激活糖皮质激素受体后引发的广泛转录调控,实现抗炎与细胞保护双重目标。其作用体现在三个层面:第一,抑制过度炎症反应。GC可抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白(NLRP)3炎症小体活化,减少IL-1 $\beta$ 和IL-18等促炎因子释放,遏制“炎症风暴”,减轻肝组织免疫损伤<sup>[3]</sup>。第二,调节免疫细胞功能。GC抑制T细胞、巨噬细胞等过度活化与增殖,促进免疫状态由促炎向抗炎转化,纠正ACLF中的免疫失衡。第三,直接保护肝细胞。地塞米松上调P-糖蛋白表达,增强肝细胞外排胆汁酸等有害物质的能力,抵抗由肿瘤坏死因子(TNF)相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的凋亡<sup>[4]</sup>。综上,GC通过抑制炎症、调节免疫及直接保护肝细胞的协同作用,构成其在HBV-ACLF中的治疗基础(图1)。

### 二、糖皮质激素在HBV-ACLF中的临床应用、争议与挑战

1. 疗效争议:当前关于GC治疗HBV-ACLF疗效与安全性,各项临床研究结论存在显著异质性,构成了该领域的主要争议焦点。部分研究支持GC在HBV-ACLF治疗中的积极作用。多项回顾性分析显示,GC治疗与患者短期(30天、60天及90天)生存率的改善相关,特别是在相对年轻患者、终末期肝病模型(MELD)评分适中的亚组中<sup>[5,6]</sup>。随机对照试验证据表明,早期短期低剂量GC能有效延缓慢性乙型肝炎急性加重向肝衰竭的进展,降低肝衰竭发生率并缩短住院时间<sup>[7]</sup>。此外,针对HBV-ACLF患者的临床研究显示,甲基强的松龙治疗可显著提高患者的6个月生存率<sup>[8]</sup>。一些研究提示GC与传统抗病毒药物联用可能带来协同获益,例如在核苷(酸)类似物疗效不佳时,加用GC可观察到肝功能指标的改善<sup>[9]</sup>。研究表明,GC治疗能够

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2305100);国家自然科学基金资助项目(82300720)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科

通信作者:郑昕, E-mail: xinz@hust.edu.cn

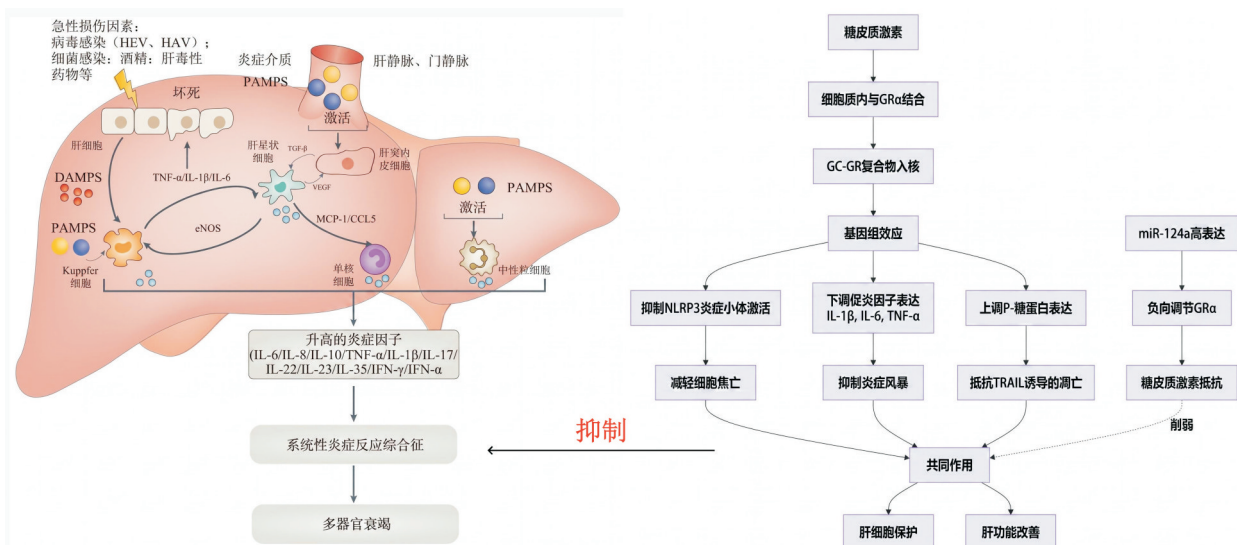


图1 糖皮质激素在 ACLF 中的作用机制 (HEV: 戊型肝炎病毒; PAMPs: 病原相关分子模式; TGF- $\beta$ : 转化生长因子- $\beta$ ; VEGF: 血管内皮生长因子; DAMPs: 损伤相关分子模式; eNOS: 内皮一氧化氮合酶; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1; CCL5: C-C 趋化因子配体 5; TNF: 肿瘤坏死因子; IFN: 干扰素; SIRS: 系统性炎症反应; GR: GC 受体; miR: 微小 RNA)

有效改善 HBV-ACLF 患者的肝功能指标 (如降低胆红素、缩短凝血酶原时间), 并有助于降低住院死亡率和腹腔积液事件发生率<sup>[10]</sup>。然而, GC 的应用同样存在潜在局限与风险。一项历时 10 年的队列研究并未发现 GC 能为 HBV-ACLF 患者带来 60 天无移植生存获益, 且治疗组患者感染发生率显著升高<sup>[11]</sup>。另有研究指出, 虽然 GC 可短期内改善慢加急性肝衰竭前期患者的肝功能指标, 但并未显著降低其进展至肝衰竭的发生率<sup>[12]</sup>。这些矛盾结果凸显了 GC 疗效的不确定性及其可能伴随的感染风险。对上述争议的梳理表明, 矛盾发现主要源于几个关键因素: 研究所纳入患者人群的异质性、GC 治疗干预时机与剂量的差异, 以及目前缺乏可靠、统一的生物标志物或临床标准来精准预测治疗反应。这直接指向了“无差别”使用 GC 策略的弊端, 即可能使部分患者承受感染等风险而未取得生存获益。因此, 未来研究的方向应超越对 GC“是否有效”的简单探讨, 转而致力于实现治疗的精准化。重点需集中在构建可靠的预测模型或识别生物标志物, 以科学界定 GC 治疗的“优势人群”, 并在此基础上, 通过严谨设计的前瞻性研究, 进一步明确最佳治疗时机、剂量及疗程, 从而在控制风险的同时, 使可能获益的患者群体获得最大化的治疗效益。

2. 适用人群与个体化治疗策略: 尽管 GC 在 HBV-ACLF 治疗中的总体疗效存在争议, 但学术界已形成初步共识, 即其潜在益处高度集中于特定的“优势人群”。识别该人群是实现精准治疗、平衡疗效与风险的关键。近年来针对 HBV-ACLF 的预后评分体系取得了重要进展。中国重型乙型肝炎研究小组 (COSSH)-ACLF II 评分在预测 HBV-ACLF 患者短期死亡率方面优于 MELD 和 CLIF-C ACLF 等评分系统, 可能有助于更精准地筛选 GC 治疗的“优势人群”<sup>[13]</sup>。此外, HITAS (基于凝血酶原时间、总胆红素、肝性脑病及感染等指标) 系统在早期识别高死亡风险患者方面也显示出一定优势<sup>[5]</sup>。这些新型评分工具未来有望与生物标志物结合, 进一步优化 GC 治疗的个体化决策。潜在的“优势人群”可能具备以下多维度的临床与生

物学特征: 在疾病严重程度方面, 普遍认为 MELD 评分处于中间范围 (如 25 ~ 35 分) 或 CLIF-C ACLF 等级为 1 级的患者可能获益最大。这是因为病情较轻者可能无需此强效干预, 而过重者 (如 MELD 评分 > 40 分) 常已进入以免疫衰竭为主的阶段, 感染风险极高, GC 可能弊大于利。在炎症状态方面, 存在明确、活跃的全身性炎症反应证据 (如炎症标志物 CRP、IL-6 显著升高) 的患者, 更可能从 GC 的抗炎作用中获益。未来的挑战主要集中于生物标志物的临床转化。多项探索性研究已提出若干有潜力的预测指标, 例如 GC 的疗效与 HBV-ACLF 患者体内的可溶性 CD163 (sCD163) 水平密切相关<sup>[14]</sup>, 而较低的外周血细胞因子信号转导抑制因子 (SOCS) 3 和较高的 IL-6 信使 RNA (mRNA) 水平或 miR-124a 高表达则可能预示 GC 治疗反应不佳<sup>[15-16]</sup>。然而, 这些生物标志物尚缺乏大规模、前瞻性的外部验证, 其检测方法、临界值均未标准化, 导致目前难以直接应用于临床决策。这凸显了现有预测工具在精确性和可操作性上的不足。因此, 未来的研究方向须从宽泛的临床特征描述, 转向构建并验证可量化的、整合性的精准治疗模型。通过多中心、前瞻性队列研究, 系统验证上述候选生物标志物的预测效能, 并建立统一的检测标准; 将临床特征 (如 MELD 评分、炎症指标) 与分子生物标志物动态结合, 开发出易于临床应用的决策算法或评分系统。唯有通过这种基于高级别证据的个体化路径, 才能真正实现将 GC 安全、有效地应用于最可能获益的 HBV-ACLF 患者。

3. 治疗方案与安全权衡: 在 GC 治疗 HBV-ACLF 的具体临床应用策略上, 现有文献与实践形成了一套侧重于风险控制

治疗必须与核苷(酸)类似物联合进行,以确保在抑制免疫的同时,对 HBV 复制进行有效遏制,形成协同治疗基础。此外,人工肝支持系统与 GC 的联合应用也展现出潜在前景。2025 年中华医学会 ACLF 诊治指南将血浆置换列为 ACLF 的有效治疗手段之一<sup>[19]</sup>。现有证据提示,对于 GC 治疗反应欠佳或合并严重肝肾功能障碍的患者,联合血浆置换可快速清除炎症因子及胆红素,为肝细胞再生创造条件,同时可能降低 GC 的累积剂量和感染风险。然而,联合治疗的最佳时机、频率及患者筛选标准仍需进一步研究明确。GC 在 HBV-ACLF 中的应用仍面临显著挑战与不确定性。最突出的安全性问题是感染风险的增加,这要求治疗期间必须进行严密的感染监测,甚至考虑预防性抗感染策略。此外,血糖及血压升高、消化道出血等不良反应亦需警惕。更为根本的矛盾在于,尽管短期方案旨在平衡疗效与风险,但关于 GC 对患者长期预后的影响,尤其是对肝再生质量、纤维化进程以及肝细胞癌发生风险的影响,目前尚缺乏高质量的研究数据。这导致了对 GC 远期效益与危害的评估存在空白。因此,未来研究的方向应超越对短期用药方案的描述,转而深入探索和优化这一动态治疗策略。重点包括:验证“早期生化反应”作为决策指标的敏感性与特异性;建立更完善的感染及不良反应预警与防控体系;尤为重要的是,必须开展长期随访研究,以明确短期 GC 干预对 HBV-ACLF 幸存者远期结局的实质性影响,从而为这一高风险治疗手段提供更全面的获益-风险评估框架。

### 三、未来展望

基于对现有证据的综合分析,未来研究应致力于推动 GC 治疗从“经验性用药”向“精准整合治疗”范式转变,其核心路径在于:首先,利用多组学技术开发整合临床特征与 sCD163、miR-124a 等分子标志物的预测模型,以在治疗前精准识别优势应答人群;其次,通过研发肝脏靶向递送系统,从技术层面实现疗效最大化与不良反应最小化。例如,纳米技术可用于制备纳米载体,将糖皮质激素包裹其中。Boltarova 等<sup>[20]</sup>开发了负载地塞米松的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米球,研究证实该纳米载体可被肝脏巨噬细胞特异性摄取,静脉给药后在肝脏中实现靶向积累,并能显著下调促炎细胞因子的 mRNA 表达,为炎症性肝病的治疗提供了有前景的药物递送系统。Medina-Montano 等<sup>[21]</sup>则报道了负载地塞米松的纳米结构脂质载体,该制剂在肝非实质细胞中具有良好的耐受性,释放的地塞米松保留了抗炎活性,可用于治疗慢性肝脏炎症相关疾病。最终,还需探索 GC 与免疫调节剂及人工肝等治疗手段的协同策略,构建多靶点整合干预方案,从而系统性地提升治疗获益并改善患者长期预后。

### 四、总结

糖皮质激素在乙肝相关慢加急性肝衰竭的治疗中是一把“双刃剑”。它通过强大的抗炎和细胞保护机制,为部分经过严格筛选的患者提供了改善短期预后的机会。然而,其显著的感染风险和治疗反应的不均一性要求我们必须摒弃盲目应用。未来的出路在于深刻的个体化治疗:通过整合疾病严重度、动

态炎症指标及新兴生物标志物,精准识别获益人群,并借助靶向递药等新技术,最终实现疗效最大化与风险最小化的平衡。

### 参考文献

- [1] Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update 2025 [J]. *Hepatol Int*, 2025, 19 (1): 1-44.
- [2] 程杰, 张伦理, 何文海, 等. 不规范停用核苷(酸)类似物致乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者的预后分析[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(10): 691-693.
- [3] Zhao Q, Wu C, Fang Y, et al. Glucocorticoid regulates NLRP3 in acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 461-469.
- [4] Zhao B, Xie G, Li R, et al. Dexamethasone protects normal human liver cells from apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand by upregulating the expression of P-glycoproteins [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6): 8093-8100.
- [5] Gao S, Han L, Fan Y, et al. Early prediction model for prognosis of patients with hepatitis-B-virus-related acute-on-chronic liver failure received glucocorticoid therapy [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 248.
- [6] Shi P, Zhu WT, Liang A, et al. Efficacy and predictive factors of glucocorticoid therapy for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2022, 85(4): 593-600.
- [7] Wu Z, Wang K, Mo Z, 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*, 2021, 45(5): 101505.
- [8] Jia L, Xue R, Zhu Y, et al. The efficacy and safety of methylprednisolone in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective multi-center clinical trial [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 383.
- [9] Bockmann J, Dandri M, Luth S, et al. Combined glucocorticoid and antiviral therapy of hepatitis B virus-related liver failure [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(7): 2214-2219.
- [10] Cao Y, Gao R, Li Y, et al. Glucocorticoid versus traditional therapy for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(37): e22074.
- [11] Huang C, Yu KK, Zheng J, et al. Steroid treatment in patients with acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatitis B: a 10-year cohort study in a university hospital in East China [J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(1): 38-44.
- [12] Chen F, Shi Y, Liu X, et al. Corticosteroid improves liver function but does not curb the clinical progression of hepatitis B virus-related acute-on-chronic pre-liver failure [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(10): 1009-1015.
- [13] Li J, Liang X, You S, et al. Performance of the China-CLIF framework in acute-on-chronic liver failure: a multicohort study across all aetiologies [J]. *Gut*, 2025, 74(2): 280-292.
- [14] Zhang Y, Cai Y, Tu B, et al. Effect of CD163 modification on glucocorticoid-related mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(8): 850-855.
- [15] Li J, Wang J, Zhu H, et al. SOCS3 and IL-6 mRNA levels in PBMC enhance the early prediction for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure receiving glucocorticoid therapy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1571443.
- [16] Wang X, Xu H, Wang Y, et al. MicroRNA-124a contributes to glucocorticoid resistance in acute-on-chronic liver failure by negatively regulating glucocorticoid receptor alpha [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(2): 214-221.
- [17] Zhang X, Jiang L, You J, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure [J]. *Hepatol Res*, 2011, 41(1): 46-53.
- [18] 罗森, 孟忠吉, 龚作炯. 糖皮质激素治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭前期及早期的疗效观察 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2018, 28(2): 77-80.
- [19] 中华医学会肝病学会. 慢加急性肝衰竭诊治指南(2025 年版) [J]. *中华肝病杂志*, 2025, 33(1): 1-15.
- [20] Boltarova B, Durinova A, Jandova L, et al. Dexamethasone acetate-loaded PLGA nanospheres targeting liver macrophages [J]. *Macromol Biosci*, 2025, 25(2): e2400411.
- [21] Medina-Montano C, Berti IR, Gambaro RC, et al. Nanostructured lipid carriers loaded with dexamethasone prevent inflammatory responses in primary non-parenchymal liver cells [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1611.

(收稿日期: 2025-12-05)

(本文编辑: 李昊阳)