

慢加急性肝衰竭的预后评估模型 及治疗研究现状

刘念, 曾爱中*

重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

慢加急性肝衰竭(Acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在慢性肝病基础上, 由于各种诱因引起的以急性肝功能损伤、凝血功能障碍为主要表现的一组临床症候群。该病起病急、进展快、预后差、短期病死率高, 因此早期对ACLF患者进行准确的预后评估及治疗十分重要。本文主要就慢加急性肝衰竭的预后评估模型及治疗进展进行综述, 旨在能为指导临床医疗、提高患者生存质量提供帮助。

关键词

慢加急性肝衰竭, 预后评估模型, 治疗

Current Status of Prognostic Evaluation Model and Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure

Nian Liu, Aizhong Zeng*

Infectious Diseases Department, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) refers to a group of clinical symptoms caused by acute liver function injury and coagulopathy on the basis of chronic liver disease. The disease has rapid onset, rapid progression, poor prognosis and high short-term mortality. Therefore, it is very important

*通讯作者。

to carry out accurate prognosis assessment and treatment for ACLF patients in the early stage. This article mainly reviews the prognostic evaluation model and treatment progress of chronic acute liver failure, aiming to provide help for guiding clinical treatment, improving the quality of life of patients and rationally allocating medical resources.

Keywords

Acute-on-Chronic Liver Failure, Prognostic Evaluation Model, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是一组在慢性肝病基础上,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综合征,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[1]。ACLF 往往起病急、进展快、预后差,内科综合治疗病死率可高达 45%~65% [2],其主要病因包括肝炎病毒(尤其是 HBV)、酒精、药物、代谢异常等,复杂的病因也致使 ACLF 缺乏统一的治疗标准,故早期对 ACLF 患者进行准确的预后评估并调整适宜的治疗方案便显得十分重要。本文主要就慢加急性肝衰竭的预后评估模型及治疗方面的研究现状综述如下。

2. ACLF 的预后评估模型

ACLF 的病因及诱因在不同国家中具有较大的差异,西方国家的主要病因是酒精,主要诱因是感染,而以我国为主的亚洲国家则以慢性乙型病毒性感染为主要病因,以乙肝病毒感染再活动为主要诱因[3]。鉴于 ACLF 复杂的病因及发病机制,国内外研究者建立了多个不同的 ACLF 预后评估模型,目前临床上主要应用的预后评估模型包括 CTP (Child-Turcotte-pugh)评分、终末期肝病模型(Model for End-Stage Liver Disease, MELD)评分、序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)、亚太肝病协会 ACLF 研究联盟评分(APASL ACLF Research Consortium, AARC)、中国重型乙型肝炎研究组 - 慢加急性肝衰评分系统(COSSH-ACLF)等。

2.1. CTP 评分

Child 和 Turcotte 等研究者在 1964 年提出了 CT (Child-Turcotte)评分以预测肝硬化患者门体分流术的风险,该评分系统纳入了胆红素、白蛋白、腹水、肝性脑病及营养情况五大指标,在当时广泛应用于临床,但该评分系统为非连续性评分,对腹水、肝性脑病和营养状况的评估受主观因素影响较大。而后, Pugh [4]于 1973 年对 CT 评分进行了改进,提出了 CTP 评分系统(详见表 1),将以下五项评分结果相加后得到的总和即为 CTP 评分,总分 5~6 分者分为 A 级,7~9 分者分为 B 级,≥10 分者分为 C 级。该评分中各项指标简单易得,可用于评估肝脏储备功能,但该评分中仍存在对患者腹水的分度和肝性脑病的分期这两个非客观指标,考虑可能会因主观因素影响预后评估的准确性。有研究表明,急性肾损伤及感染可能与 ACLF 预后不良的密切相关[5],而 CTP 评分并未纳入对肾脏功能和感染指标的评估。同时 CTP 评分的分级精确性差,不同病因或同一分级的患者的病情评估可能会存在较大差异。

Table 1. CTP score**表 1.** CTP 评分

评估指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病(级别)	0	1~2	3~4
腹水情况	无	少量/中量	大量
白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
血清总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<34	34~51	>51
凝血酶原时间延长(秒)	<4	4~6	>6

2.2. 终末期肝病模型(MELD)及其衍生评分

MELD 评分由 Malinchoc 和 Kamath 等研究者于 2000 年提出[6], $\text{MELD} = 3.78 \times \ln [\text{TBil}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln [\text{INR}] + 9.57 \times \ln [\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 6.43 \times \text{病因}(\text{酒精性或胆汁性为 } 0, \text{ 其他为 } 1)$ 。该评分是当前应用最广泛的终末期肝病预后评估模型之一, 被用以评估终末期肝病患者在等待肝移植期间的死亡风险。该评分纳入的均为客观评估指标, 对肝病患者的预后评估有着较高的特异性。但是在该评分中, 总胆红素及血肌酐不能完全反应肝肾功能, 且未考虑腹水、肝性脑病、细菌感染等终末期肝病临床并发症对预后的影响, 故而敏感度略显不足[7] [8]。

研究发现, 终末期肝病患者中抗利尿激素增加、难治性腹水、肝肾综合征等因素往往会导致患者出现低钠血症, 而低钠血症可能作为终末期肝病患者预后不良的独立危险因素之一[9]。2006 年, Biggins [10] 等在 MELD 评分基础上, 纳入了血清钠离子浓度, 进而衍生出了 MELD-Na 评分, 其计算公式为 $\text{MELD} - \text{NA} = \text{MELD 评分} + 1.59 \times [135 - \text{Na}(\text{mmol/L})]$ 。该评分预测终末期肝病患者等待移植期间死亡率的效能优于 MELD 评分, 但终末期肝病患者的治疗过程中, 影响血清钠离子水平的因素较多, 因此, 如何准确评估患者的血清钠离子水平已成为当前面临的一个重要问题。

2021 年, Kim [11] 等再次对 MELD 评分进行了优化, 提出了 MELD 3.0 评分, 计算公式为: $\text{MELD } 3.0 = 1.33 \times (\text{女性为 } 1, \text{ 男性为 } 0) + 4.56 \times \ln [\text{TBil}(\text{mg/dl})] + 0.82 \times [137 - \text{Na}(\text{mmol/L})] - 0.24 \times [137 - \text{Na}(\text{mmol/L})] \times \ln [\text{TBil}(\text{mg/dl})] + 9.09 \times \ln (\text{INR}) + 11.14 \times \ln [\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 1.85 \times [3.5 - \text{白蛋白}(\text{g/dl})] - 1.83 \times [3.5 - \text{白蛋白}(\text{g/dl})] \times \ln [\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 6$ 。优化后的评分进一步纳入了性别、白蛋白因素, 并且调整了各项指标的相应权重, 更能有效预测终末期肝病患者的短期病死率[12]。

2.3. 序贯器官衰竭评分(SOFA)及其衍生评分

欧洲重症监护学会于 1994 年制定了 SOFA 评分[13], 该评分涉及到对肝脏、肾脏、凝血、呼吸、循环、中枢神经六个器官或系统功能的评估(详见表 2), 能全面评估患者器官衰竭的严重程度。SOFA 评分采取每日最差值的总和即为总分值, 总分 ≥ 12 分提示预后不佳。ACLF 患者常常存在多器官衰竭, 故而在临床上也常常应用 SOFA 评分预测 ACLF 患者的预后。但是该评分模型中采用血小板计数对凝血功能进行评估, 而 ACLF 患者的凝血功能障碍更多表现为凝血因子减少。据此, 欧洲肝病协会 - 慢性肝衰竭研究组(EASL-CLIF)于 2013 年提出了慢性肝衰竭 SOFA (CLIF-SOFA)评分[14], 该评分基于一项前瞻性、多中心、随机对照研究(CARNONIC 研究), 将评价凝血功能的指标改为国际标准化比值(INR), 将评价神经系统的指标改为肝性脑病分级(详见表 3), 并已被证明是 ACLF 死亡的独立危险因素。多项研究发现[15] [16] [17], CLIF-SOFA 评分可较好地评估 ACLF 患者病情, 其预测短期病死率的敏感度和特异度分别为 72%、71%, 对 ACLF 患者短期预后的预测精确度也优于 SOFA、MELD 等评分。

为了方便临床使用, 2014年, Jalan [18]等将 CLIF-SOFA 评分进行简化, 提出了慢性肝衰竭联盟器官衰竭(CLIF-C OF)评分(详见表4)。基于年龄和感染情况对 ACLF 患者预后的影响, Hernaez [19]等又在 CLIF-C OF 评分基础上纳入白细胞计数、年龄两项指标, 提出 CLIF-C ACLF 评分, 计算公式为: $CLIF-C ACLFs = 10 \times [0.33 \times CLIF - OFs + 0.04 \times \text{年龄} + 0.53 \times \ln(WBC) - 2]$ 。研究发现, CLIF-C ACLF 较 CTP、MELD、MELD-Na 评分有更好的 28 d 和 90 d 预后评估价值[20] [21]。

Table 2. SOFA score

表 2. SOFA 评分

器官/系统	评估指标	0分	1分	2分	3分	4分
肝脏	血清总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<20	20~32	33~101	101~204	>204
肾脏	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	<110	110~170	171~299	300~440	>440
	24小时尿量(mL/d)				201~500	<200
凝血系统	血小板($10^9/\text{L}$)	>150	101~150	51~100	21~50	<21
呼吸系统	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	>400	301~400	201~300	101~200	≤ 100
	呼吸支持(是/否)	否	否	否	是	是
	平均动脉压(mmHg)	≥ 70	<70			
循环系统	多巴胺($\mu\text{g/kg/min}$)			≤ 5	>5	>15
	肾上腺素($\mu\text{g/kg/min}$)				≤ 0.1	>0.1
	去甲肾上腺素($\mu\text{g/kg/min}$)				≤ 0.1	>0.1
	多巴酚丁胺(是/否)			是		
神经系统	格拉斯哥昏迷量表(分)	15	13~14	10~12	6~9	0~5

Table 3. CLIF-SOFA score

表 3. CLIF-SOFA 评分

器官/系统	评估指标	0分	1分	2分	3分	4分
肝脏	血清总胆红素(mg/dL)	<1.2	1.2~2.0	2.0~6.0	6.0~12.0	≥ 12.0
肾脏	肌酐(mg/dL)	<1.2	1.2~2.0	2.0~3.5	≥ 3.5 或肾脏替代治疗	≥ 5.0
凝血系统	INR	<1.1	1.1~1.25	1.25~1.5	1.5~2.5	≥ 2.5 或 $\text{PLT} \leq 20 \times 10^9/\text{L}$
呼吸系统	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	>400	301~400	201~300	101~200	≤ 100
	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	>512	358~512	215~357	90~214	≤ 89
	平均动脉压(mmHg)	≥ 70	<70			
循环系统	多巴胺($\mu\text{g/kg/min}$)			≤ 5	>5	>15
	肾上腺素($\mu\text{g/kg/min}$)				≤ 0.1	>0.1
	去甲肾上腺素($\mu\text{g/kg/min}$)				≤ 0.1	>0.1
	多巴酚丁胺或特利加压素(是/否)			是		
神经系统	肝性脑病分级	无	I级	II级	III级	IV级

Table 4. CLIF-C OF score**表 4.** CLIF-C OF 评分

器官/系统	评估指标	1 分	2 分	3 分
肝脏	血清总胆红素(mg/dL)	<6	6~12	>12
肾脏	肌酐(mg/dL)	<2	2~3.5	≥3.5 或肾脏替代治疗
凝血系统	INR	<2	2~2.5	≥2.5
呼吸系统	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>300	201~300	≤200
	SpO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>257	215~357	≤214
循环系统	平均动脉压(mmHg)	≥70	<70	应用血管活性药物
神经系统	肝性脑病分级	无	I~II 级	III~IV 级

2.4. AARC-ACLF 评分

上述评分模型的建立主要基于西方国家 ACLF 人群, 而西方国家 ACLF 人群又以酒精性和药物性因素为主要病因, 其对 HBV-ACLF 患者的预后评估意义大小仍需进一步研究证实。因此, 东方国家仍需依据本地区患者的临床特征建立 ACLF 的诊断及评估标准。2018 年, Choudhury [22]等依据 AARC 的临床研究建立了 AACR-ACLF 评分模型(详见表 5)。该评分的评估指标包括血清总胆红素、血肌酐、国际标准化比值、血清乳酸和肝性脑病分级, 每项指标赋值 0~3 分, 根据总分将 ACLF 患者分为 3 个等级: I 级(5~7 分)、II 级(8~10 分)、III 级(11~15 分), 死亡风险与分值呈正比。AARC 评分的建立基于亚太地区患者人群, 以乙肝相关性慢加急性肝衰竭患者为主, 对亚洲 ACLF 患者有着较高的临床指导价值。但该评分沿用 2009 年 APASL 所提出的诊断标准, 该标准所依据的循证医学证据等级低, 其评估可靠性仍有待进一步验证。

Table 5. AARC-ACLF score**表 5.** AARC-ACLF 评分

评估指标	1 分	2 分	3 分
血清总胆红素(mg/dL)	<15	15~25	>25
血肌酐(mg/dL)	<0.7	0.7~1.5	>1.5
INR	<1.8	1.8~2.5	>2.5
血清乳酸(mmol/L)	<1.5	1.5~2.5	>2.5
肝性脑病分级	无	I~II 级	III~IV 级

2.5. COSSH-ACLF 评分

2017 年, 中国重症乙型病毒性肝炎研究小组[23]针对 HBV-ACLF 患者的不同临床特征, 联合国内十三家医院肝病中心开展了一项多中心、前瞻性、开放性大队列研究, 建立了适合乙型肝炎人群的 HBV-ACLF 诊断的中国标准(COSSH-ACLF)和预后评分系统(COSSH-ACLFs)。计算公式为: $COSSH-ACLFs = 0.741 \times INR + 0.523 \times HBV-SOFA + 0.026 \times \text{年龄} + 0.003 \times [TbIL(\mu\text{mol/L})]$ (HBV-SOFA 评分标准详见表 6)。研究发现[24], 与 MELD、CLIF-ACLFs 等 5 种通用预后评分系统相比, COSSH-ACLFs 的预后明显更准确, 对 HBV-ACLF 组患者 28/90 天死亡率的 AUC 最高, 提示其能更准确地反映 HBV-ACLF 患者的预后。

Table 6. HBV-SOFA score
表 6. HBV-SOFA 评分

评估指标	1 分	2 分	3 分
血肌酐(mg/dL)	<103	104~206	>206
平均动脉压(mmHg)	≥70	<70	应用血管活性药物
SpO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>357	215~357	<215
肝性脑病分级	无	I-II 级	III-IV 级

2021 年 4 月, 中国重症乙型病毒性肝炎研究小组[25]在前期研究基础上进一步利用该前瞻性、多中心、COSSH 开放研究大队列, 发现了年龄(age)、肝性脑病(HE)、总胆红素(TBiL)、国际标准化比值(INR)、血尿素(Ur)和中性粒细胞计数(NEUT)为 HBV-ACLF 患者 28 d 预后的独立危险因素, 并据此建立了 HBV-ACLF 新预后评分系统(COSSH-ACLF IIs), 计算公式为: $\text{COSSH-ACLF IIs} = 1.649 \times \ln(\text{INR}) + 0.457 \times \text{HE} + 0.425 \times \ln[\text{NEUT} (10^9/\text{L})] + 0.396 \times \ln[\text{TBiL} (\mu\text{mol/L})] + 0.576 \times \ln[\text{Ur} (\text{mmol/L})] + 0.033 \times \text{年龄}$ 。该研究指出新评分对 HBV-ACLF 患者 28 天病死率的预测误差率明显低于 COSSH-ACLFs、MELD、MELD-NA、CLIF-C ACLFs, 同时新评分还具有较高的 R² 和标度的 Brier 值, 进一步提示其具有更高的准确性、敏感度, 提示 COSSH-ACLF IIs 可以作为一种新型简化 HBV-ACLF 患者预后评估模型, 并应用于临床。

3. ACLF 的治疗

目前 ACLF 暂无特异的治疗方式, 现如今以内科综合治疗为主, 同时可结合人工肝支持系统与肝移植治疗。其关键在于早期诊断、早期治疗, 积极控制诱因、防止肝脏损伤加重、防止并发症和给予对症支持治疗。

3.1. 病因治疗

ACLF 的主要原因包括肝炎病毒(尤其是 HBV)、酒精、药物、代谢异常等。1) 肝炎病毒感染: 针对 HBV-DNA 阳性的 ACLF 患者, 早期应用抗病毒药物至关重要, 无论 HBV 病毒载量高低, 均应使用恩替卡韦、替诺福韦等核苷(酸)类药物进行抗病毒治疗。研究发现, 早期快速降低 HBV 病毒载量有利于提高 ACLF 患者的存活率[26]。而针对 HCV RNA 阳性的 ACLF 患者, 可依据 HCV 基因型以及患者情况进行个体化治疗, 首选无干扰素的直接抗病毒药物。2) 酒精及药物性因素: 针对此类患者, 需立即停用酒精及所有可疑药物。

3.2. 免疫调节剂的应用

有研究报道[27], 持续的炎症反应和过度的免疫反应与 ACLF 的发病密切相关, 在 ACLF 前期和早期, 细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等免疫细胞在肝内聚集, 释放大量细胞因子和趋化因子, 从而导致肝组织损伤。在这个阶段, 可以应用糖皮质激素抑制过度的免疫反应、稳定肝细胞膜、防止气球状肝细胞的溶解, 从而减轻肝脏损伤[28]。

在 ACLF 晚期, 炎症介质和免疫细胞被消耗, 抗炎物质和机体免疫抑制细胞增加, 可能引起免疫麻痹[29]。在这个阶段则可以应用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗, 该药可以通过白象 TLR 刺激机体的适宜性免疫反应, 还可以增加 IL-2、IL-10、IL-12、干扰素 α 、干扰素 γ 的水平, 增强免疫细胞的免疫应答, 改善机体免疫功能[30]。

3.3. 对症支持治疗

ACLF 患者常常存在急性黄疸加深, 可以早期应用保肝以及利胆药物, 从而减轻肝脏组织损害、减

轻肝内胆汁淤积。同时, ACLF 患者还常常存在肠道菌群失调, 从而使得肠道菌群易位, 引起自发性腹膜炎[31], 因此临床上也经常应用肠道微生态调节剂、乳果糖等药物进行肠道微生态调节治疗。除此之外, 针对 ACLF 患者可能出现的肝性脑病、低白蛋白血症、腹腔积液、电解质紊乱、肝肾综合征、消化道出血等并发症, 还需加强病情监护, 及时发现患者病情变化并采取有效的治疗措施。

3.4. 人工肝支持系统

人工肝支持系统是重症肝病患者等待肝移植期间的重要过渡性治疗, 包括治疗性血浆置换、血浆吸附、白蛋白透析、连续血液净化、生物人工肝和杂合人工肝系统等。人工肝支持系统可以清除体内的毒性物质、免疫介导抗原等, 可以减轻机体的炎症损伤, 从而改善 ACLF 患者的临床症状和血清学指标[32]。但人工肝支持系统能否降低 ACLF 病死率仍有待进一步研究。

3.5. 肝移植

肝移植是目前唯一确定的能够降低 ACLF 死亡率的治疗方法, 但该治疗方法受到供体器官短缺、费用高昂和等待期间高死亡率等限制[33]。由于目前接受肝移植手术的 ACLF 患者有限, 关于肝移植的实际和指征也尚未存在统一标准, 需要等待进一步研究。但 ACLF 进展快、短期病死率高, 肝移植手术的时间窗较窄, 故而针对高风险 ACLF 患者应考虑早期行肝移植手术治疗。

4. 结论与展望

慢加急性肝衰竭发病机制复杂、病情进展快、预后差、缺乏特异的治疗手段, 因此, 我们需要对 ACLF 患者进行准确的预后评估, 为选择适宜的治疗方案提供帮助。目前 CTP 评分、MELD 及其衍生评分系统、CLIF-C ACLFs、COSSH-ACLFs 等预后评分系统已广泛应用于临床。但是 CTP 等评分主要基于西方人群(病因以酒精为主)而建立, COSSH-ACLFs 主要基于东方人群(病因以 HBV 感染为主)而建立, 提示我们当前仍亟需建立全球多中心纳入包括 HBV 感染、酒精性、药物性等不同病因人群的大样本队列研究, 以期探寻具有更高预测价值的预后评估指标。

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, 中华医学会肝病学会分会重症肝病与人工肝学组. 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. (2015) Acute-on-Chronic Liver Failure. *The Lancet*, **386**, 1576-1587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00309-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00309-8)
- [3] Arroyo, V., Moreau, R. and Jalan, R. (2020) Acute-on-Chronic Liver Failure. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1914900>
- [4] Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., et al. (1973) Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices. *British Journal of Surgery*, **60**, 646-649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
- [5] Yoo, J.J., Park, M.Y. and Kim, S.G. (2023) Acute Kidney Injury in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: Clinical Significance and Management. *Kidney Research and Clinical Practice*, **42**, 286-297. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.22.264>
- [6] Kamath, P.S., Wiesner, R.H., Malinchoc, M., et al. (2001) A Model to Predict Survival in Patients with End-Stage Liver Disease. *Hepatology*, **33**, 464-470. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
- [7] Yan, H., Wu, W., Yang, Y., et al. (2015) A Novel Integrated Model for End-Stage Liver Disease Model Predicts Short-Term Prognosis of Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure Patients. *Hepatology Research*, **45**, 405-414. <https://doi.org/10.1111/hepr.12362>
- [8] Bai, C.Z., Ren, J., Zhang, X., et al. (2024) Global Acute-on-Chronic Liver Failure Trends during 2012-2022: A Bibliometric Study. *Heliyon*, **10**, E25791. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25791>
- [9] Umemura, T., Shibata, S., Sekiguchi, T., et al. (2015) Serum Sodium Concentration Is Associated with Increased Risk

- of Mortality in Patients with Compensated Liver Cirrhosis. *Hepatology Research*, **45**, 739-744. <https://doi.org/10.1111/hepr.12412>
- [10] Biggins, S.W., Kim, W.R., Terrault, N.A., *et al.* (2006) Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration into MELD. *Gastroenterology*, **130**, 1652-1660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>
- [11] Kim, W.R., Mannalithara, A., Heimbach, J.K., *et al.* (2021) MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*, **161**, 1887-1895.E4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>
- [12] Yi, N.J. (2024) See the Reality Again in the Field of Liver Transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 74-75. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00876-y>
- [13] Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., *et al.* (1996) The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) Score to Describe Organ Dysfunction/Failure. On Behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, **22**, 707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- [14] Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., *et al.* (2013) Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients with Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, **144**, 1426-1437.E14379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>
- [15] Dhiman, R.K., Agrawal, S., Gupta, T., *et al.* (2014) Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment Is Better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver Criteria for Defining Acute-on-Chronic Liver Failure and Predicting Outcome. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 14934-14941. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14934>
- [16] Kim, J.H., Jun, B.G., Lee, M., *et al.* (2022) Reappraisal of Sepsis-3 and CLIF-SOFA as Predictors of Mortality in Patients with Cirrhosis and Infection Presenting to the Emergency Department: A Multicenter Study. *Clinical and Molecular Hepatology*, **28**, 540-552. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0169>
- [17] Zhang, Y., Nie, Y., Liu, L. and Zhu, X. (2020) Assessing the Prognostic Scores for the Prediction of the Mortality of Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: A Retrospective Study. *PeerJ*, **8**, E9857. <https://doi.org/10.7717/peerj.9857>
- [18] Jalan, R., Saliba, F., Pavesi, M., *et al.* (2014) Development and Validation of a Prognostic Score to Predict Mortality in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Hepatology*, **61**, 1038-1047. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.012>
- [19] Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R. and Ginès, P. (2017) Acute-on-Chronic Liver Failure: An Update. *Gut*, **66**, 541-553. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312670>
- [20] Ramzan, M., Iqbal, A., Murtaza, H.G., *et al.* (2020) Comparison of CLIF-C ACLF Score and MELD Score in Predicting ICU Mortality in Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Cureus*, **12**, E7087. <https://doi.org/10.7759/cureus.7087>
- [21] Hareesh, G.J. and Ramadoss, R. (2024) Clinical Profile, Short-Term Prognostic Accuracies of CLIF-C ACLF Score and Serial CLIF-C of Scores in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients: A Prospective Observational Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **28**, 126-133. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24640>
- [22] Sarin, S.K., Choudhury, A., Sharma, M.K., *et al.* (2019) Acute-on-Chronic Liver Failure: Consensus Recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): An Update. *Hepatology International*, **13**, 353-390. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09946-3>
- [23] Wu, T., Li, J., Shao, L., *et al.* (2018) Development of Diagnostic Criteria and a Prognostic Score for Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Gut*, **67**, 2181-2191. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314641>
- [24] 马元吉, 杜凌遥, 白浪, 等. 六种预测模型对人工肝治疗的慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估价值[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(5): 758-763.
- [25] Li, J., Liang, X., You, S., *et al.* (2021) Development and Validation of a New Prognostic Score for Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Hepatology*, **75**, 1104-1115. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.026>
- [26] Sun, L.J., Yu, J.W., Zhao, Y.H., *et al.* (2010) Influential Factors of Prognosis in Lamivudine Treatment for Patients with Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **25**, 583-590. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06089.x>
- [27] Moreau, R. (2016) The Pathogenesis of ACLF: The Inflammatory Response and Immune Function. *Seminars in Liver Disease*, **36**, 133-140. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583199>
- [28] Ferrigno, A., Gregotti, C., Richelmi, P., *et al.* (2010) Dexamethasone Protects Cultured Rat Hepatocytes against Cadmium Toxicity: Involvement of Cellular Thiols. *In Vitro Cellular & Developmental Biology. Animal*, **46**, 445-449. <https://doi.org/10.1007/s11626-009-9261-y>
- [29] Chen, P., Wang, Y.Y., Chen, C., *et al.* (2019) The Immunological Roles in Acute-on-Chronic Liver Failure: An Update.

- Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **18**, 403-411. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.07.003>
- [30] Dominari, A., Hathaway III, D., Pandav, K., *et al.* (2020) Thymosin Alpha 1: A Comprehensive Review of the Literature. *World Journal of Virology*, **9**, 67-78. <https://doi.org/10.5501/wjv.v9.i5.67>
- [31] Chen, Y., Yang, F., Lu, H., *et al.* (2011) Characterization of Fecal Microbial Communities in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatology*, **54**, 562-572. <https://doi.org/10.1002/hep.24423>
- [32] Wan, Y.M., Li, Y.H., Xu, Z.Y., *et al.* (2017) Therapeutic Plasma Exchange versus Double Plasma Molecular Adsorption System in Hepatitis B Virus-Infected Acute-on-Chronic Liver Failure Treated by Entercavir: A Prospective Study. *Journal of Clinical Apheresis*, **32**, 453-461. <https://doi.org/10.1002/jca.21535>
- [33] Yu, X., Liu, X., Tan, W., *et al.* (2024) The Clinical Courses of HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure and a Multi-State Model to Predict Disease Evolution. *Hepatology Communications*, **8**, E0354. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000354>