

# 慢加急性肝衰竭预后相关指标及预测模型研究现状

张蒲阳\*, 牛庆慧

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月23日

## 摘要

慢加急性肝衰竭是肝功能不全终末状态的一种类型, 其死亡率高, 目前缺乏理想的治疗手段。早期对患者的预后做出准确的预测, 有助于优化医疗资源的配置。本文归纳总结了近年来临床常用的预后标志物及评分模型, 旨在指导慢加急性肝衰竭患者的治疗及预后推测。

## 关键词

慢加急性肝衰竭, 预后标志物, 预测模型, 综述

# Research Status of Prognostic Indicators and Prediction Models of Acute-on-Chronic Liver Failure

Puyang Zhang\*, Qinghui Niu

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a type of terminal hepatic insufficiency with high mortality and lack of ideal treatment. Early accurate prognosis of patients is helpful to optimize the allocation of medical resources. This article summarized the commonly used clinical prognostic markers and scoring models in recent years in order to guide the treatment and prognosis of patients

\*通讯作者 Email: 1320802629@qq.com

with acute-on-chronic liver failure.

## Keywords

Acute-on-Chronic Liver Failure, Prognostic Markers, Prediction Model, Review

Copyright © 2022 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)是肝衰竭中的一种常见类型,是指在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿,常伴随肝脏和肝外器官衰竭,是常见的重症肝病之一。国内外由于慢加急性肝衰竭的病因及诱因差异,导致对慢加急性肝衰竭的定义侧重点有所不同。其定义在1997年首先被日本学者提出,认为ACLF是肝脏同时遭遇急性打击和慢性损害的一种状态。经历20余年的发展,美国胃肠病学会在美国胃肠病学杂志发布的最新2022年慢加急性肝衰竭指南中,将ACLF定义为:慢性肝病伴或不伴肝硬化患者的一种潜在可逆状态,在未治疗肝硬化的情况下,与多器官衰竭和3个月内死亡的可能性相关[1]。而2018年在我国开展了多中心、大样本的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者研究后提出了关于我国的HBV-COSSH定义:无论是否存在肝硬化,当慢性乙型肝炎患者总胆红素TBil 212 mg/dl及INR > 1.5时均应被诊断为ACLF [2]。而目前我国最为常用的定义为2018年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组发表的“肝衰竭指南”中对ACLF的定义,“多种因素引起的严重肝脏损害,导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群”。且将其根据不同慢性肝病基础分为ABC 3型,A型:在慢性非肝硬化肝病基础上发生的慢加急性肝衰竭;B型:在代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭,通常在4周内发生;C型:在失代偿期肝硬化基础上发生的慢加急性肝衰竭[3]。

总体来讲,病毒性肝炎及酒精型肝炎为ACLF患者的常见病因,其他病因也包括药物性、自身免疫性、先天性疾病等等。而关于ACLF的慢病基础,世界各地有所不同:亚太地区大部分学者认为肝内因素(如慢性HBV再激活、急性HAV或HEV感染、肝毒性药物、缺血性肝炎、酒精中毒等)为肝衰竭的主要诱因,而西方国家认为ACLF的慢性肝病基础主要以酒精性肝病为主且其他肝外因素(如细菌感染、上消化道出血和手术等)均可作为ACLF的诱因[4]。目前关于ACLF的发病机制,并未完全阐明,受广大学者所认可的主要有“三重打击”学说[5]、系统性炎症学说[6]等。慢加急性肝衰竭患者确诊后,应立即进行预后评估,近年有大量生物学标志物在ACLF患者中被发现可以较准确地评估患者预后,如反应全身炎症指标的因子、反应肝脏再生功能的指标、反应肝脏代谢及解毒功能的指标等等,本文就以上不同类型生物标志物及纳入多指标的预测模型现状进行综述,以期在临床上找寻更有利于预测患者预后的因素。

## 2. 单因素预后指标

### 2.1. 炎症相关

#### 2.1.1. 中性粒细胞

中性粒细胞是机体感染最早出现的炎症细胞,慢加急性肝衰竭患者体内存在全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),体内产生大量的细胞因子(如白细胞介素17等)导致大量

中性粒细胞从骨髓迁移至外周血, 以增加机体抗感染的能力。同时炎症反应使体内淋巴细胞受损, 导致中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)上升, 此比值可以综合表述白细胞的变化。根据大量实验研究表明 NLR 可以作为 ACLF 的独立预测指标[7] [8], 且预测效能较好[9]。

### 2.1.2. C 反应蛋白(CRP)

CRP 是肝脏产生的急性期反应蛋白, 在组织损伤或炎症产生时, 其浓度在 4-6h 迅速上升, 36-50h 达到峰值, 在炎症早期具有较高的敏感性, 研究表明 CRP 是 ACLF 的独立危险因素, 且发现 CRP 越高, 死亡、感染风险越高[10]。但 CRP 单指标特异性较低, 在严重创伤、肿瘤、手术等非感染因素作用下也会升高, CRP 联合其他指标如 D 二聚体、PCT 等可以对 ACLF 感染并发症的早期诊断有重要的意义[11]。

### 2.1.3. 降钙素原(PCT)

PCT 主要由甲状腺滤泡旁细胞合成, 为多肽物质, 是降钙素的前体, 无激素活性。机体发生感染时, 在白介素等细胞因子诱导下, 单核细胞及肝脏也会产生不同浓度的 PCT [12]。根据大量实验表明, PCT 是与感染密切相关的较为敏感指标, 其作为一种炎症因子参与炎症的病理生理过程。有研究表明慢加急性肝衰竭患者体内存在程度不一的感染, 且 PCT 浓度与病死率成正比例关系, 可以用于判断病情的严重程度。与中性粒细胞相比, 可在感染早期观察到其数值的上升, 从而给予抗感染等治疗措施以改善患者的预后[13]。但肝脏功能严重受损时, PCT 的诊断价值会受到影响[14], 因此 PCT 可以单独或者与其他指标联合在早期肝衰竭合并感染的诊断及判断预后方面具有重要作用。

### 2.1.4. 细胞因子

细胞因子是细胞间传递分子, 分为促炎因子及抗炎因子两类[15], ACLF 患者体内存在大量的炎症反应, 特别是病毒性肝炎所致 ACLF 患者。根据受国内外学者普遍认可的“三重打击”学说, 即免疫损伤、缺血缺氧性损伤及内毒素血症, 其中 HBV-ACLF 患者机体中一方面肝炎病毒对肝脏组织造成长期损害, 使肝脏细胞不断地产生炎症因子, 另一方面肝脏功能下降后机体解毒、代谢能力降低, 使机体细胞代谢物堆积成为毒素进一步使肝脏内单核巨噬细胞、库弗细胞等大量增殖产生白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子及补体, 激活多条细胞间信号转导通路, 诱导肝细胞凋亡、坏死, 进一步损伤肝组织。既往研究中证实与 ACLF 预后相关的细胞因子有: IL 1b-6-8-10-26、TNF-a 等[16] [17]。

### 2.1.5. 乳酸(LAC)

LAC 是葡萄糖在无氧条件或线粒体受损情况下发生糖酵解过程的最终代谢产物, 其代谢途径一部分为经肝脏处理后经肾脏排出, 一部分可在其他组织线粒体内再转化为丙酮酸, 还有一小部分经肝脏糖异生再转化为葡萄糖。ACLF 患者肝功能受损严重, 三大代谢异常, 造成机体无氧酵解增多, 乳酸产生增多, 并且剩余肝细胞对其摄取、利用、转化的能力显著下降, 导致乳酸堆积。因此 LAC 可以反应肝脏代谢及循环状态, 近年来研究表明乳酸及 24 小时乳酸清除率是 ACLF 的独立危险因素, 并有学者将其纳入评分模型中, 并获取更加准确的预后。如 2019 年亚太肝病协会提出的 AARC 预后模型, 更适用于亚洲人群, 具有较高的预测能力[18] [19]。

### 2.1.6. 乳酸脱氢酶(LDH)

LDH 是 Lac 产生必须的一类酶, 其分布于全身各处组织中, 组织中此酶活性远高于血清, 国内外研究表明 LDH 在肝脏缺血再灌注损伤后, LDH 漏出增多, 可在血清中检测到 LDH 的明显升高。在肝衰竭时, 肝脏组织发生不同程度的损伤, 局部及全身发生明显的炎症, 导致局部组织微血栓形成, 加重肝组织缺氧, 使 LDH 持续升高。有研究发现血清 LDH 水平与 ACLF 预后密切相关, LDH > 273 U/L 的患者 28 天生存率显著高于 LDH < 273 U/L 的患者, 高 MELD-LDH 评分结果的患者 28 天及 90 天生存率均显

著低于低 MELD-LDH 得分患者[19], 表明其单独或与其他评分联合使用可以更好的评估患者的预后情况[20][21]。

### 3. 反应肝脏合成及再生指标

#### 3.1. 前白蛋白(PA)

是由肝脏合成的一种半衰期较短的血浆蛋白, 能够较早反映肝脏合成和分泌蛋白质功能, 可作为肝功能损害的早期指标, 反应疾病的变化及预后。多项研究发现, 血清 PA 与肝衰竭预后关系密切[22][23], 且已有学者将其与其他相关指标纳入预后模型中, 获得较高的预后效能[24]。

#### 3.2. 血脂

人体脂类合成及代谢均在肝脏中进行, 血脂包括甘油三酯(TG)、胆固醇、脂蛋白(如高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)等)、载脂蛋白(apoA 等)。其中 TG 来源于食物及肝脏, 在肝脏中进行氧化代谢, 当肝衰竭时, 食欲减退, 肝脏中 TG 合成减少、氧化受抑制, 导致血清中 TG 显著减少。胆固醇主要由肝脏产生, 也是在肝脏内转化及代谢, 蒋彬等研究表明其水平越低, 预后越差[25]。肝脏也是 90% HDL 的产生场所, HDL 含有能够激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的载脂蛋白 A1 (Apolipoprotein A1, apoA1); apoA1 在 apoA 中含量最多, 其主要功能是促进胆固醇酯化和 HDL 的成熟, 参与胆固醇的逆向转运。肝衰竭时以上几种脂质含量均明显下降, 研究表明 TG 及 apoA 的 AUC 均较高, 具有很好的临床使用价值[26]。

#### 3.3. 胆碱酯酶(CHE)

CHE 属于糖蛋白家族, 在肝脏合成, 主要存在于中枢神经白质、血浆、肝脏、胰腺等组织中, 是肝脏损伤后唯一下降的酶, 由真胆碱酯酶、拟胆碱酯酶两大部分构成。其中拟胆碱酯酶为血清胆碱酯酶的主要来源, 也可以反应肝脏的合成功能。随着肝细胞损伤的进展, 肝脏合成 ChE 的能力随之下降。一定程度上 ChE 可以反映肝脏的受损程度, 研究表明, ChE 含量越低, 提示肝脏储备功能越差, 肝脏受损越严重, 预后越差[22]。

#### 3.4. 甲胎蛋白

甲胎蛋白是一种糖蛋白, 其隶属于白蛋白家族, 主要由胎儿肝细胞和卵黄囊合成。其在胎儿血液中具有较高浓度, 出生后下降, 至生后 2~3 个月甲胎蛋白基本被白蛋白替代, 外周血中较难检出, 故在成人血清中含量极低。甲胎蛋白既往在临床上的意义主要在于可以准确预测原发性肝癌的发生及疗效诊断, 而近年来有研究表明甲胎蛋白参与了肝细胞的增殖调控, 其与个体发育、组织发育、肿瘤发生均关系密切, 且在患者肝衰竭期间 AFP 显著升高往往提示肝细胞存在再生, 肝细胞再生情况可以很好的预测慢加急性肝衰竭患者的预后[27]。有研究报道, ACLF 患者中 AFP 明显升高的其死亡率及疗效均较高, 且  $\log_{10}[\text{AFP}] \geq 2$  预示更长的生存时间[28]。也有研究对 AFP 进行动态观察, 发现基线 AFP 水平及入院后 AFP 的动态升高均与慢加急性肝衰竭患者预后有关[29]。因此近几年, 有部分学者开始将甲胎蛋白引入慢加急性肝衰竭患者的新评分模型中, 验证后表明其预测效果均优于传统的评分模型[30]。

#### 3.5. 凝血酶原活动度(PTA)

肝脏是产生凝血因子的重要器官, 而 PTA 是常用的凝血功能指标, 当肝脏受损时, 凝血因子合成减少, PTA 明显下降, 对 ACLF 患者的病情评估以及预后判断有重要价值。当肝细胞严重受损时, 正常功能的肝细胞急剧减少, 合成的凝血因子就会急剧下降, 故相应 PTA 就会降低, 因此 PTA 的高低能够反

映肝细胞损伤的程度。研究表明 PTA 越低, ACLF 患者预后越差[10]。

## 4. 肝内代谢及转化相关指标

### 4.1. 胆红素

胆红素是体内铁卟啉化合物的主要代谢物, 其主要在肝脏内转化并通过胆道系统排泄。发生肝衰竭时, 肝细胞大量坏死, 肝小叶结构重建, 多数胆小管阻塞致胆红素排泄不畅, 造成总胆红素升高, 从而引起明显的黄疸、甚至酶胆分离, 持续升高的胆红素会对神经系统产生严重损害, 引起明显的神经精神系统症状。研究表明, 总胆红素能够反应肝脏损害的严重程度, 是诊断肝衰竭的重要依据[31]。ACLF 患者血清总胆红素越高, 提示肝细胞破坏程度越重, 其预后越差[32]。

### 4.2. 血氨

血氨转化为尿素排出的场所是肝脏, 当肝脏功能严重受损时, 血氨不能正常转化为尿素排出体外, 在血液中聚集。血氨具有神经毒性, 血氨弥散过血脑屏障进入脑内影响脑细胞代谢, 从而产生不同程度的肝性脑病。研究表明, 基线血氨作为一种代谢毒素, 是 ACLF 患者尤其是 HBV-ACLF 患者 90 天预后的危险因素, 且在未来可以作为潜在的预测 ACLF 预后的潜在标志物及治疗靶点[33]。

## 5. 肝外相关指标

### 5.1. 肌酐

严重的肝脏损伤会导致低血容量, 使肾脏灌注明显减少而引起肝肾综合征, 是 ACLF 患者常见的并发症(发病率约为 40%), 以少尿/无尿, 稀释性低钠血症和氮质血症为主要表现[34]。其中肌酐是常用的反应肾脏功能的指标, 但其在早期阶段对肝肾综合征的敏感性较低[35]。另外年龄、性别、肌肉含量等因素可影响肌酐的浓度, 敏感度较低。

### 5.2. 胱抑素 C

(Cys.C)是一种小分子蛋白质, 广泛存在于全身组织和体液中, 其代谢仅仅在肾脏内进行, 在近曲小管初被重吸收后, 由小管上皮细胞完全分解。因其能更好地反映肾小球滤过率, 且不受炎症反应和生理因素等的影响, 其诊断准确度甚至优于肌酐, 临床上常用此指标作为诊断肝肾综合征及其他肾损害的指标, 也可以作为预测 ACLF 发生肾功能严重损伤及死亡可能性的指标[36] [37]。

### 5.3. 尿素氮(BUN)

属于蛋白质代谢产物, 其经过肾小球滤过而排出体外, 在肾功能不全时, BUN 水平将升高, 但是由于其他消耗性疾病、消化道出血、脱水等肾外因素和高蛋白饮食也可使 BUN 升高, 因此其评价肾功能的敏感度较低。另外研究表明 ACLF 患者体内的蛋白代谢水平较低, 因此 BUN 在预测肾功能障碍时的特异性也较低[38]。

### 5.4. 尿酸(UA)

是机体内嘌呤类核苷酸的代谢终产物, 研究表明, 尿酸具有清除体内自由基的功能, 因此被认为是体内的一种天然抗氧化剂, 其在代谢综合征、心血管疾病、肝脏疾病等发病机制中发挥重要作用。近年由研究表明血清尿酸水平低与 HBV-ACLF 患者的不良预后有密切联系, 可以作为预测 HBV-ACLF 患者 30 天预后的新标志物[39]。

## 6. 预后评分模型

### 6.1. CTP 评分(Child-Turcotte-Pugh 评分)

CTP 评分是目前评估肝病晚期肝脏储备较常用的模型,由 Child 和 Turcotte 建立此模型。此模型里包含肝性脑病分级、腹腔积液程度、胆红素(TBil)、白蛋白(AIb)以及凝血酶原时间(PT),其计算简单、临床指标易获取,可以对 ACLF 患者的生存做出预测,但因其中肝性脑病的分级主观性较强、未纳入肾脏相关指标、各个分级狭窄等缺点导致临床上并不会单单使用此评分,而是将其与其他因素结合起来一起做预后推测[40]。

### 6.2. MELD 评分(终末期肝病评分)及其衍生评分模型

MELD 评分首先是由 Malinchoc 等人建立[41],其中包含胆红素、血肌酐、国际标准化比值(INR)及病因相关权重,其评分客观性较好,重复性好,且纳入了反应肾功能的指标,可以很好的反应 ACLF 的预后情况,当 MELD 分值 > 30 分时,患者 90 天死亡率明显升高[42]。根据一项 Meta 分析表明,MELD 评分的准确性明显高于 CTP 评分[43]。但 MELD 评分未纳入 ACLF 的临床并发症(如肝肾综合征/腹水等),因此相关衍生模型开始逐渐出现,如  $\Delta$ MELD 评分(动态 MELD 变化评分)、iMELD 评分、MELD-Na 评分、MESO 评分等,衍生的 MELD 评分对 ACLF 患者进行较好的预后评估,但其预测准确性与单纯 MELD 评分相比并没有更好[44]。

### 6.3. SOFA 评分及衍生评分

SOFA 评分是涉及全身多个系统器官指标的综合评分,是 1994 年由欧洲重症监护学会指定的,分值 > 12 分时提示预后欠佳。但因其使用血小板作为评价凝血指标且其中的昏迷量表具有明显的主观性,因此虽然其准确性优于以上两种评分但仍有一定局限。后来有学者开始提出了 SOFA 相关衍生模型,如 CLIF-SOFA (慢性肝衰竭 SOFA 评分)、CLIF-C ACLF 评分(纳入白细胞及年龄的 CLIF-SOFA 评分)等评分,逐渐完善的 SOFA 评分虽然具有较高的预测价值[45],但因其是以西方人群为主建立起来的评分模型,而对于我国的基础肝病比较来讲 SOFA 相关评分的准确性仍需进一步证实。在我国,因慢性乙型病毒性肝炎为我国慢性肝病最常见的基础肝病,因此中国重型乙型肝炎研究组(COSSH)以我国 HBV-ACLF 人群为背景,提出了 COSSH-ACLF 评分,多中心研究数据表明此评分评价 HBV-ACLF 患者的 28、90 天病死率的准确性高于以上几种模型[46]。

### 6.4. AARC 评分(亚太肝病研究学会 ACLF 研究联盟提出的 ACLF 评分)

2014 年亚太肝病研究学会在研究大样本符合 APASL 诊断的 ACLF 患者时,发现胆红素、HE 分级、INR、乳酸及血 Cr 是 ACLF 患者预后的独立危险因素[47],此评分最大特点为加入了反应循环状况的乳酸指标,虽然目前已有的研究表示 AARC 的预测效能与 CLIF 评分、COSSH 评分并无统计学差异,但可能由于现有研究中纳入样本量较少有关[48]。

## 7. 小结

临床上 ACLF 具有较高的死亡率,常在 90 d 内达到死亡高峰期,90 d 后患者经支持治疗后病情逐渐趋于稳定。治疗上肝移植为内科积极治疗无效患者的唯一有效方法,但由于肝源难寻且价格昂贵,因此能够根据准确预测患者预后的指标并及时对患者采取积极的内科治疗,包括人工肝治疗、血浆置换、输注血制品等对症支持治疗后患者 90 天内可获得较好的预后,而某指标或评分得分较高时,表明患者可能预后较差,应及时给予肝移植治疗,否则病死率较高。MELD 评分及 CTP 评分因计算简便及能够较好预

测预后成为目前临床上较为常用的评分模型, 但其所纳入指标并不能全面评估患者病情, 目前临床上并未找到最合适且易于使用的 ACLF 的预后模型, 因此如何根据临床上易获取的指标及相关模型对 ACLF 患者的预后进行准确预测, 以期更好达到对临床医疗资源的最优配置, 仍是今后国内外学者面临的主要挑战。

## 参考文献

- [1] Bajaj, J.S., O'Leary, J.G., Lai, J.C., *et al.* (2022) Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *The American Journal of Gastroenterology*, **117**, 225-252. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001595>
- [2] Wu, T., Li, J., *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>
- [3] 李兰娟, 韩涛. 肝衰竭诊治指南(2018年版) [J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(2): 99-106.
- [4] 张译之, 陈煜. 慢加急性肝衰竭定义、临床特征、治疗与预后的异质性探讨[J]. 肝脏, 2021, 26(10): 1072-1074.
- [5] 黄湛慷, 高志良. 肝衰竭的三重打击及治疗策略[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(3): 154-156.
- [6] 陈渊渊, 孟忠吉. 系统性炎症在慢加急性肝衰竭发病机制中的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(10): 951-955.
- [7] 梁丽丽, 金苏素, 杜静园, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值联合慢性肝衰竭-器官衰竭评分在预测乙型肝炎慢加急性肝衰竭短期预后的价值研究[J]. 现代实用医学, 2020, 32(4): 450-452+563.
- [8] 梁丽丽, 金苏素, 杜静园, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值联合慢性肝衰竭-器官衰竭评分在预测乙型肝炎慢加急性肝衰竭短期预后的价值研究[J]. 现代实用医学, 2020, 32(4): 450-452.
- [9] 关菁, 徐玉敏, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞数的比值预测慢加急性肝衰竭疾病进展和临床转归的研究[J]. 肝脏, 2019, 24(2): 130-132.
- [10] 陈小琴, 林志刚. 血清 PCT、CRP、PTA 联合 MELD 评分系统预测 ACLF 患者短期预后的价值[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(23): 4164-4166.
- [11] 谭立明, 蒙依妹, 等. 降钙素原、D-二聚体、C-反应蛋白对慢加急性肝衰竭患者并发感染的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 410-415.
- [12] Gilbert, D.N. (2010) Use of Plasma Procalcitonin Levels as an Adjunct to Clinical Microbiology. *Journal of Clinical Microbiology*, **48**, 2325-2329. <https://doi.org/10.1128/JCM.00655-10>
- [13] 傅叁君, 高国生, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标联合 CTP 评分对慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(6): 519-521.
- [14] Qu, J., Feng, P., *et al.* (2016) Impact of Hepatic Function on Serum Procalcitonin for the Diagnosis of Bacterial Infections in Patients with Chronic Liver Disease: A Retrospective Analysis of 324 Cases. *Medicine*, **95**, e4270. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004270>
- [15] Stanley, A.C. and Lacy, P. (2010) Pathways for Cytokine Secretion. *Physiology (Bethesda, Md)*, **25**, 218-229. <https://doi.org/10.1152/physiol.00017.2010>
- [16] 黄春光, 杨洁飞, 等. 分子吸附再循环系统治疗肝衰竭患者细胞因子水平变化的应用研究[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(2): 141-142.
- [17] 李晨, 王慧芬, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者体内细胞因子表达及动态变化的研究[J]. 传染病信息, 2011, 24(3): 151-155.
- [18] European Association for the Study of the Liver (2016) EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*, **64**, 433-485. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
- [19] 王媛慧, 刘源, 等. 应用乳酸脱氢酶建立预测模型评估慢加急性肝衰竭预后[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(7): 996-1001.
- [20] Gao, F., Huang, X.L., *et al.* (2019) Prognostic Value of Serum Lactate Kinetics in Critically Ill Patients with Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Multicenter Study. *Ageing*, **11**, 4446-4462. <https://doi.org/10.18632/aging.102062>
- [21] 陈丽, 罗二平, 等. 慢加急性肝衰竭患者血清中乳酸脱氢酶的临床意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(4): 339-341.
- [22] 张国华. 血清前白蛋白、胆碱酯酶和总胆汁酸联合检测在肝病诊断中的价值[J]. 交通医学, 2016, 30(6): 615-616.

- [23] 宋少娟, 苏国华. 血清总胆汁酸、胆碱酯酶和前白蛋白检测在肝病诊断中应用探析[J]. 医学信息, 2021, 34(23): 9-11.
- [24] 李艳艳, 徐龙. 血清前白蛋白与总胆红素比值、ALBI 评分、MELD 评分与慢加急性肝衰竭患者预后的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(5): 417-419.
- [25] 蒋彬, 吴雯雯, 等. 血脂水平对乙型肝炎病毒相关性肝衰竭预后判断的价值[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(5): 815-816.
- [26] 章颖, 明芳, 等. 血清甲状腺激素、血脂水平、联合血钠的终末期肝病模型评分对血浆置换治疗慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估价值[J]. 上海医学, 2021, 44(4): 237-241.
- [27] 汤朝晖, 全志伟, 等. AFP、GPC3、ZHX2 及 ZBTB20 基因在小鼠肝脏再生过程中的表达及其意义[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2013, 2(1): 39-44.
- [28] Wang, X., Shen, C., *et al.* (2018) Alpha-Fetoprotein as a Predictive Marker for Patients with Hepatitis B-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2018**, Article ID: 1232785. <https://doi.org/10.1155/2018/1232785>
- [29] 苗静, 吴素琼, 等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(3): 257-261.
- [30] Wang, X., Sun, M., *et al.* (2020) Value of Liver Regeneration in Predicting Short-Term Prognosis for Patients with Hepatitis B-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 5062873. <https://doi.org/10.1155/2020/5062873>
- [31] Wu, D., Sun, Z., *et al.* (2018) HINT: A Novel Prognostic Model for Patients with Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **48**, 750-760. <https://doi.org/10.1111/apt.14927>
- [32] Durand, F., Francoz, C., *et al.* (2018) Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Transplantation*, **102**, 1636-1649. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002305>
- [33] 童晶晶, 穆秀颖, 等. 血氨与 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者 90 天预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1304-1307.
- [34] Wang, X., Sarin, S.K., *et al.* (2015) Definition of ACLF and Inclusion Criteria for Extra-Hepatic Organ Failure. *Hepatology International*, **9**, 360-365. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9637-x>
- [35] Belcher, J.M., Sanyal, A.J., *et al.* (2014) Kidney Biomarkers and Differential Diagnosis of Patients with Cirrhosis and Acute Kidney Injury. *Hepatology*, **60**, 622-632. <https://doi.org/10.1002/hep.26980>
- [36] National Kidney Foundation (2015) KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **66**, 884-930.
- [37] Markwardt, D., Holdt, L., *et al.* (2017) Plasma Cystatin C Is a Predictor of Renal Dysfunction, Acute-on-Chronic Liver Failure, and Mortality in Patients with Acutely Decompensated Liver Cirrhosis. *Hepatology*, **66**, 1232-1241. <https://doi.org/10.1002/hep.29290>
- [38] 徐晓琳. Cys-C、 $\beta_2$ -MG、Scr 和 BUN 水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(12): 700-706.
- [39] 杨凯, 刘治华, 等. 血清尿酸评估 HBV 相关性慢加急性肝衰竭预后的临床价值[J]. 安徽医学, 2021, 20(4): 89.
- [40] 张东敬, 周彬, 等. 慢加急性肝衰竭预后模型的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1351-1356.
- [41] Malinchoc, M., Kamath, P.S., *et al.* (2000) A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology*, **31**, 864-871. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5852>
- [42] 刘艳梅, 刘先进, 等. 不同评分系统判断乙型肝炎慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(12): 737-741.
- [43] Zheng, Y.X., Zhong, X., *et al.* (2017) Performance of Scoring Systems to Predict Mortality of Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **32**, 1668-1678. <https://doi.org/10.1111/jgh.13786>
- [44] 李晨, 游绍莉, 等. 基线 MELD、MELD-Na、iMELD 3 种模型对乙型肝炎病毒相关性慢加急性肝衰竭患者近期预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(8): 539-543.
- [45] Rumyantseva, T., *et al.* (2018) Bacterial Infection-Triggered Acute-on-Chronic Liver Failure Is Associated with Increased Mortality. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **38**, 645-653. <https://doi.org/10.1111/liv.13568>
- [46] 田小利, 吴松林, 等. COSSH-ACLFs 评分模型对 HBV 相关性慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值[J]. 临床肝



胆病杂志, 2020, 36(6): 1258-1262.

- [47] Choudhury, A., Jindal, A., *et al.* (2017) Liver Failure Determines the Outcome in Patients of Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF): Comparison of APASL ACLF Research Consortium (AARC) and CLIF-SOFA Models. *Hepatology International*, **11**, 461-471. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9816-z>
- [48] 张文佳, 赵丽娟, 等. MELD、AARC、COSSH 评分系统对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭 90 天预后的评估价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 813-817.