

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.014

血清 AFP、FT3 联合 NLR 对人工肝治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估价值研究*

耿 华¹ 徐曼曼¹ 周丽华² 孙梦瑶² 陈 煜^{1Δ}

(1 首都医科大学附属北京佑安医院肝病四科 北京 100069; 2 河北中石油中心医院感染科 河北 廊坊 065099)

摘要 目的:探讨血清甲胎蛋白(AFP)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)联合中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对人工肝治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者短期预后的评估价值。**方法:**选取 2018 年 1 月~2021 年 7 月期间我院收治的 97 例 HBV-ACLF 患者,均成功实施人工肝治疗,作为人工肝治疗组。将人工肝治疗组的患者根据入院后 90 d 是否生存分为生存组 69 例和死亡组 28 例。同期选取在我院行体检的健康志愿者 70 例作为对照组。对比人工肝治疗组、对照组 AFP、FT3、NLR。对比生存组和死亡组血清 AFP、FT3、NLR。多因素 Logistic 回归分析短期预后的影响因素,采用预测概率值的受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AFP、FT3 联合 NLR 比值对人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的预测价值。**结果:**人工肝治疗组 AFP、NLR 高于对照组,FT3 低于对照组,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡组 AFP、NLR 高于生存组,FT3 低于生存组,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$)。人工肝治疗 HBV-ACLF 患者的短期预后与感染、国际标准化比值(INR)、终末期肝病模型(MELD)、白细胞计数(WBC)、红细胞分布宽度(RDW)、总胆红素(TBIL)、肌酐(Cr)、血清钠、C 反应蛋白(CRP)有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, RDW、AFP、INR、NLR、TBIL 均为人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的危险因素,而 FT3 则为人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的保护因素($P<0.05$)。AFP、FT3、NLR 联合预测人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的曲线下面积(AUC)大于 AFP、FT3、NLR 的单独预测。**结论:** RDW、AFP、INR、FT3、NLR、TBIL 均为人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的影响因素,且 AFP、FT3、NLR 联合预测此类患者短期预后转归的预测价值较高。

关键词: AFP; FT3; NLR; 人工肝; 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭; 短期预后; 评估价值

中图分类号: R512.62; R575.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)11-2076-05

Evaluation Value Study of Serum AFP, FT3 Combined with NLR on Short-Term Prognosis of Patients with Hepatitis B Virus Associated Acute-On-Chronic Liver Failure Treated with Artificial Liver*

GENG Hua¹, XU Man-man¹, ZHOU Li-hua², SUN Meng-yao², CHEN Yu^{1Δ}

(1 Fourth Department of Hepatology, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100069, China;

2 Department of Infectious Disease, Hebei Petro China Central Hospital, Langfang, Hebei, 065099, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the evaluation value of serum alpha fetoprotein (AFP), free triiodothyronine (FT3) combined with neutrophil/lymphocyte (NLR) ratio on the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus associated acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) treated with artificial liver. **Methods:** 97 patients with HBV-ACLF who were treated in our hospital from January 2018 to July 2021 were selected, and they were successfully treated with artificial liver as the artificial liver treatment group. The patients in the artificial liver treatment group were divided into 69 cases in the survival group and 28 cases in the death group according to whether they survived 90 days after admission. In the same period, 70 volunteers who underwent physical examination in our hospital were selected as the control group. The AFP, FT3 and NLR in artificial liver treatment group and control group were compared. The serum AFP, FT3 and NLR in survival group and death group were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of short-term prognosis. The receiver operating characteristic (ROC) curve with predictive probability value was used to analyze the predictive value of serum AFP, FT3 and NLR ratio for short-term prognosis of patients with HBV-ACLF treated with artificial liver. **Results:** AFP and NLR in the artificial liver treatment group were higher than those in the control group, and FT3 was lower than that in the control group, there were significant differences between the groups ($P<0.05$). AFP and NLR in the death group were higher than those in the survival group, and FT3 was lower than that in the survival group, there were significant differences between the two groups ($P<0.05$). The short-term prognosis of patients with HBV-ACLF treated with artificial liver was related to infection, international standardized ratio (INR), end-stage liver disease model (MELD), white blood cell count (WBC), red blood cell distribution width (RDW), total bilirubin (TBIL), creatinine (Cr), serum sodium and C-reactive protein (CRP) ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7222094)

作者简介:耿华(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:传染病学, E-mail: song19860101geng@163.com

Δ 通讯作者:陈煜(1974-),男,博士,主任医师,研究方向:传染病学, E-mail: chybeyond@163.com

(收稿日期:2022-01-26 接受日期:2022-02-21)

RDW, AFP, INR, NLR and TBIL were all risk factors for short-term prognosis of patients with HBV-ACLF treated with artificial liver, while FT3 was a protective factor for short-term prognosis of patients with HBV-ACLF treated with artificial liver ($P<0.05$). The area under the Curve (AUC) of AFP, FT3 and NLR combined to predict short-term prognosis of patients with HBV-ACLF after artificial liver treatment were greater than that of AFP, FT3 and NLR alone. **Conclusion:** RDW, AFP, INR, FT3, NLR and TBIL are all influencing factors for the short-term prognosis of patients with HBV-ACLF treated with artificial liver, and AFP, FT3 and NLR combined predict the short-term prognosis of such patients with high predictive value.

Key words: AFP; FT3; NLR; Artificial liver; Hepatitis B virus associated acute-on-chronic liver failure; Short-term prognosis; Evaluation value

Chinese Library Classification(CLC): R512.62; R575.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2076-05

前言

乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)是指人体在各种急性损伤的因素作用下,原本肝功能相对稳定的慢性肝病患者病情迅速恶化的肝衰竭综合征^[1-3]。目前临床尚未开发出成熟的机械装置来代替肝功能运行,肝移植是唯一可以治愈 HBV-ACLF 的办法^[4]。但针对无法进行肝移植的患者,人工肝可暂时的稳定或辅助肝功能,为促进肝细胞再生和功能恢复做好基础准备。但人工肝并不能替代肝移植的作用,因此早期预测 HBV-ACLF 患者短期预后非常重要。目前临床常用的短期预后预测方式大多基于多个脏器的自身功能,准确度和便捷性均存在一定的局限性。甲状腺激素的合成、代谢、排出等过程均与肝脏有关,这为应用甲状腺激素水平如游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)评估患者短期预后提供了可能性^[5,6]。甲胎蛋白(AFP)既往已被证实是 HBV-ACLF 的短期预后预测指标^[7],但有关其在人工肝治疗 HBV-ACLF 患者中的短期预后是否具有预测价值尚需进一步验证。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)既往被发现参与着 HBV-ACLF 的病情进展^[8],但能否用于人工肝治疗 HBV-ACLF 患者的短期预后预测尚不清楚。本次研究通过探讨血清 AFP、FT3 联合 NLR 对人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的评估价值,以期为此类患者的预后预测和改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月~2021 年 7 月期间我院收治的 97 例 HBV-ACLF 患者,均成功实施人工肝治疗,作为人工肝治疗组,男性 56 例,女性 41 例,年龄 41~68 岁,平均年龄(50.02 ± 4.16)岁。纳入标准:(1)诊断标准符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[9]: HBV 感染在 6 个月以上;在慢性肝病基础上,由各种急性损伤的因素作用引起以凝血功能障碍、急性黄疸加深等肝衰竭表现的综合征;血清总胆红素大于正常上限 10 倍或者每日上升 $\geq 17.1\ \mu\text{mol/L}$;(2)临床资料完整者,均完成随访研究。排除标准:(1)伴有胆汁淤积性、自身免疫性、酒精性肝病者;(2)伴有恶性肿瘤者;(3)存在心、肾、肺严重疾病;(4)合并其他嗜肝病毒感染;(5)3 个月内曾应用甲状腺激素及糖皮质激素。通过住院、门诊系统及电话随访等形式随访 90 d,记录所有患者 90 d 的生存情况。将人工肝治疗组的患者根据入院后 90 d 是否生存分为生存组 69 例和死亡组 28 例。同期选取在我院行健康体检的志愿者 70 例作为对照组,对照组男性 41 例,女性 29 例,年龄 38~69 岁,平均年龄(51.16 ± 4.92)岁。对照组、人工肝治疗组男

女比例、年龄对比无明显差异($P>0.05$)。我院伦理委员会已批准本研究,所有患者均知情且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 人工肝治疗组所有患者入院后均给予内科支持治疗,包括护肝降酶、血制品、促肝细胞生长因子、退黄和核苷(酸)类似物抗病毒治疗,在此基础上均接受人工肝治疗。

1.2.2 血清检测 人工肝治疗组在入院后收集肘正中静脉血,对照组于体检当天采血,血液标本均经处理后保存于低温冰箱中待检测。其中对照组仅收集 AFP、FT3、NLR 相关数据。具体检测方法如下:采用酶联免疫吸附法检测 AFP 水平;采用放射免疫法检测 FT3;采用日本希森美康公司生产的 XE-2100 五分类全自动血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、红细胞分布宽度(RDW)、中性粒细胞、淋巴细胞,计算 NLR;采用沈阳东软医疗电子股份有限公司生产的 NSA-400 全自动生化分析仪检测:总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、血清钠、血红蛋白(Hb);采用美国 GE 公司生产的 7500qT-PCR 扩增仪检测血清 HBV-DNA;采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平(试剂盒采购自上海羽喙生物科技有限公司),操作严格按照试剂盒说明进行。

1.2.3 临床资料 查阅人工肝治疗组患者的临床资料,整理性别、年龄、并发症发生情况(肝性脑病、感染、消化道出血、肝肾综合征)、国际标准化比值(INR)。并进行终末期肝病模型(MELD)评分, MELD 评分 $=9.57\times \ln \text{Cr}(\text{mg/dl})+3.78\times \ln \text{TBIL}(\text{mg/dl})+11.20\times \ln \text{INR}+6.43$ ^[10]。INR 即患者凝血酶原时间与正常对照凝血酶原时间之比的 ISI 次方。

1.3 统计学方法

选用 SPSS25.0 统计学软件,计数资料以 $n(\%)$ 表示,卡方检验;利用 SPSS 的单变量 K-S 检验判断数据序列是否接近正态分布,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}$ 表示,组间 t 检验;多因素 Logistic 回归分析短期预后的影响因素,采用预测概率值的受试者工作特征(ROC)曲线分析 AFP、FT3 联合 NLR 对短期预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人工肝治疗组、对照组 AFP、FT3、NLR 对比

人工肝治疗组 AFP、NLR 高于对照组,FT3 低于对照组,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 生存组和死亡组血清 AFP、FT3、NLR 对比

死亡组 AFP、NLR 高于生存组,FT3 低于生存组,组间对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 短期预后的单因素分析

HBV-ACLF 患者的短期预后与性别、年龄、肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征、AST、ALT、Hb、HBV-DNA 方面对比无明显差异 ($P>0.05$)。HBV-ACLF 患者的短期预后与感染、INR、MELD、WBC、RDW、TBIL、Cr、血清钠、CRP 有关 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 短期预后的多因素 Logistic 回归分析

以人工肝治疗 HBV-ACLF 患者入院 90 d 后是否死亡作为因变量，赋值生存 =0，死亡 =1。感染（未发生 =0，发生 =1）、INR、MELD、WBC、RDW、TBIL、Cr、血清钠、CRP、AFP、FT 3、

NLR 为自变量，多因素 Logistic 回归分析显示，RDW、AFP、INR、NLR、TBIL 均为人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的危险因素，而 FT3 则为人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的保护因素 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 AFP、FT3、NLR 单独及联合检测对短期预后的预测价值分析

AFP、FT3、NLR 联合预测人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后转归的曲线下面积 (AUC) 大于 AFP、FT 3、NLR 的单独预测。见表 5 和图 1。

表 1 人工肝治疗组、对照组血清 AFP、FT3、NLR 对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum AFP, FT3 and NLR between artificial liver treatment group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	AFP ($\mu\text{g/L}$)	FT3 (pmol/L)	NLR
Control group (n=70)	21.73 $\pm$ 4.51	9.27 $\pm$ 2.61	5.56 $\pm$ 1.26
Artificial liver treatment group (n=97)	94.68 $\pm$ 8.47	3.79 $\pm$ 1.42	11.03 $\pm$ 1.75
t	-71.874	15.946	-23.484
P	0.000	0.000	0.000

表 2 生存组和死亡组血清 AFP、FT3、NLR 对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum AFP, FT3 and NLR between survival group and death group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	AFP ($\mu\text{g/L}$)	FT3 (pmol/L)	NLR
Survival group (n=69)	87.31 $\pm$ 16.21	4.50 $\pm$ 0.38	9.88 $\pm$ 1.27
Death group (n=28)	112.84 $\pm$ 19.78	2.04 $\pm$ 0.29	13.86 $\pm$ 1.85
t	-6.232	14.026	-4.948
P	0.000	0.000	0.000

表 3 短期预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of short-term prognosis

Project	Survival group (n=69)	Death group (n=28)	t/ χ^2	P
Gender (male/female)	39/30	17/11	0.143	0.705
Age (year)	49.69 $\pm$ 4.47	50.83 $\pm$ 5.24	-1.082	0.282
Complications				
Hepatic encephalopathy	4 (5.80%)	5 (17.86%)	2.158	0.142
Infected	5 (7.25%)	10 (35.71%)	10.266	0.001
Gastrointestinal bleeding	4 (5.80%)	4 (14.29%)	0.941	0.332
Hepatorenal syndrome	6 (8.70%)	4 (14.29%)	0.204	0.651
INR	3.01 $\pm$ 0.42	4.17 $\pm$ 0.51	-11.571	0.000
MELD (scores)	74.79 $\pm$ 6.24	89.51 $\pm$ 8.21	-9.580	0.000
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	7.71 $\pm$ 1.52	11.32 $\pm$ 1.74	-10.161	0.000
RDW (%)	13.89 $\pm$ 2.57	19.44 $\pm$ 3.11	-9.059	0.000
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	348.23 $\pm$ 21.84	394.23 $\pm$ 25.85	-8.906	0.000
AST (U/L)	327.56 $\pm$ 42.13	329.36 $\pm$ 56.63	-0.172	0.864
ALT (U/L)	437.65 $\pm$ 38.21	443.49 $\pm$ 41.73	-0.664	0.508
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	48.38 $\pm$ 8.57	61.34 $\pm$ 9.68	-6.499	0.000
Serum sodium (mmol/L)	148.21 $\pm$ 20.06	135.24 $\pm$ 15.97	3.049	0.003
Hb (g/L)	107.52 $\pm$ 18.46	109.08 $\pm$ 23.54	-0.347	0.729
HBV-DNA (lg cps/mL)	5.93 $\pm$ 0.85	5.89 $\pm$ 0.74	0.218	0.828
CRP (mg/L)	13.75 $\pm$ 1.63	25.31 $\pm$ 2.21	-25.051	0.000

表 4 短期预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of short-term prognosis

Indexess/factors	Assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 95% confidence interval
Constant	-	0.169	0.088	3.677	0.055	-	-
RDW	1= $\geq 15\%$, 0=no	0.553	0.223	6.142	0.013	1.739	1.123~2.694
AFP	1= $\geq 100 \mu\text{g/L}$, 0=no	0.477	0.181	6.942	0.008	1.612	1.130~2.299
FT3	1= $\geq 4 \text{ pmol/L}$, 0=no	-0.839	0.228	13.549	0.000	0.432	0.276~0.675
NLR	1= ≥ 10 , 0=no	0.459	0.199	5.326	0.021	1.583	1.072~2.338
TBIL	1= $\geq 370 \mu\text{mol/L}$, 0=no	0.771	0.217	12.571	0.000	2.162	1.412~3.311
INR	1= ≥ 3.5 , 0=no	0.525	0.189	7.764	0.005	1.691	1.169~2.447

表 5 AFP、FT3 联合 NLR 比值对短期预后的预测价值分析

Table 5 Analysis of predictive value of AFP, FT3 combined with NLR ratio for short-term prognosis

Detection mode	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Jordan index	Accuracy(n/N)
AFP	0.707(0.452~0.953)	$>100 \mu\text{g/L}$	0.679(19/28)	0.725(50/69)	0.404	0.711(69/97)
FT3	0.705(0.504~0.912)	$<4 \text{ pmol/L}$	0.714(20/28)	0.710(49/69)	0.424	0.711(69/97)
NLR	0.716(0.481~0.948)	≥ 10	0.750(21/28)	0.681(47/69)	0.431	0.701(68/97)
Joint application	0.861(0.800~0.916)	-	0.893(25/28)	0.826(57/69)	0.719	0.845(82/97)

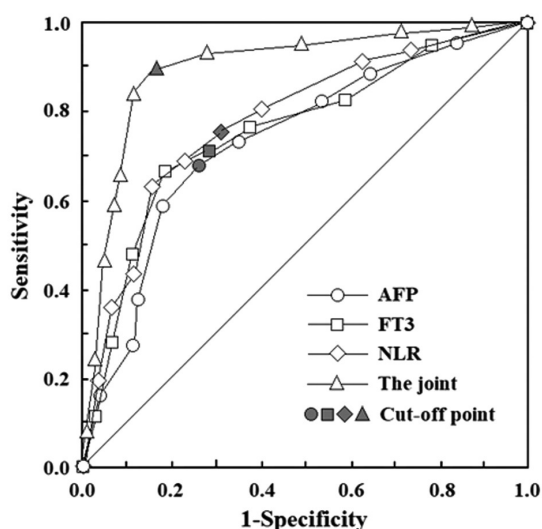


图 1 AFP、FT3、NLR 比值对短期预后的预测价值分析之 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of predictive value analysis of AFP, FT3 and NLR ratio for short-term prognosis

3 讨论

HBV 是 ACLF 发病的主要原因之一，主要是因为宿主与 HBV 病毒相互作用，致使宿主的肝细胞大量坏死，进而影响肝功能障碍^[11-13]。HBV-ACLF 的发病机制极其复杂，既往认为炎症细胞因子、免疫损伤等均参与着疾病的进展，而一旦发生感染和肝性脑病等严重并发症，患者短期预后变差，可危及生命^[14-16]。肝移植、人工肝治疗均是治疗 HBV-ACLF 的有效手段，但受血源及肝源限制，加上费用昂贵，肝移植无法大范围开展，此时，人工肝治疗成了多数患者的首选方案^[17,18]。人工肝治疗主要是通过血浆分离设备清除患者体内有毒物质^[19,20]。既往不少研究均证实^[21,22]，人工肝治疗 HBV-ACLF，可帮助机体维持内环境稳定，促进肝细胞再生，从而利于肝脏功能的恢复。但也有部分患

者在接受人工肝治疗后，肝细胞仍无法有效的自我修复和再生，治疗效果较差，短期预后变差。因此，早期准确判断该疾病的短期预后可为实施及时有效的治疗提供指导依据。

AFP 是一种胚胎时期及机体病理状态下产生的生物蛋白质，当人体发育成熟时 AFP 分泌下降，而在肝损伤条件下，其会不断增殖生长^[23]。有报道显示^[24]，AFP 可有效反映肝细胞的再生修复能力。本次研究结果显示，HBV-ACLF 患者的 AFP 处于过表达状态，且死亡组的 AFP 更高，同时 AFP 也是 HBV-ACLF 患者短期预后的影响因素，可见 AFP 可能参与着 HBV-ACLF 患者病情进展，且可影响患者短期预后。FT3 是甲状腺功能七项中的其中一个指标，其可有效反映人体的甲状腺功能状态^[25]。本次研究发现，人工肝治疗组 FT3 低于对照组，且死亡组 FT3 低于生存组。这使得应用 FT3 水平预测 HBV-ACLF 患者短期预后成为可能。考虑可能是因为：脱碘酶是一组与甲状腺激素合成、释放密切相关的氧化还原酶，主要表达于肝肾组织中。而当机体的肝功能受损时，脱碘酶活性降低，进而影响 FT3 的分泌^[26]。此外，FT3 的合成很大程度上与甲状腺结合球蛋白分泌相关，而甲状腺结合球蛋白主要在肝脏合成，肝衰竭时，甲状腺结合球蛋白分解加速，进而导致 FT3 水平下降。且研究也显示^[27]，FT3 是 HBV-ACLF 患者短期预后的保护因素，肝细胞大量死亡刺激免疫介导的肝脏病理损伤，且在这一损伤过程中抑制 FT3 的分泌，而肝脏也是甲状腺激素的目的器官之一，甲状腺水平的变化也可进一步影响肝功能。HBV 感染 ACLF 人体后，可引起中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞在肝脏内浸润导致免疫损伤和炎症破坏，从而导致中性粒细胞大量分泌^[28,29]。而淋巴细胞在疾病进展过程中引起的系统性炎症反应起到调节作用，相关报道显示^[30]，HBV-ACLF 疾病进展过程可导致外周血中淋巴细胞的耗竭。而中性粒细胞的增多和淋巴细胞数量的减少则可引起 HBV-ACLF 患者 NLR 的升高。本次研究结果显示，人工肝治疗组 NLR 高于对照组，且死亡组 NLR 高于生

存组,提示 NLR 的升高可反映损伤或感染的直接征象。研究还显示,NLR 是 HBV-ACLF 患者短期预后的影响因素,可能与其反映 HBV-ACLF 患者持续进展的炎症反应有关,形成恶性循环,导致短期预后变差。多因素 Logistic 回归分析显示,RDW、TBIL、INR 也均为 HBV-ACLF 患者短期预后的影响因素。其中有研究指出^[31],RDW 的变化主要是由炎症引起,因此,升高的 RDW 值可能与肝脏疾病的严重程度有关。TBIL 能反应肝脏疾病的严重程度,患者肝功能受损,TBIL 排泄障碍,而高水平的 TBIL 可损伤患者的大脑及神经系统,导致短期预后不良^[32]。INR 是公认的 ACLF 诊断和预后判断的可靠指标。以往的报道证实 INR 越高,患者的出血风险和病死率就越高^[32]。此外,研究还显示,AFP、FT3、NLR 联合预测 HBV-ACLF 患者短期预后转归的 AUC 大于 AFP、FT3、NLR 的单独预测,可见联合预测在评估 HBV-ACLF 患者入院 90d 内的短期预后中的价值较好。

综上所述,RDW、AFP、INR、NLR、TBIL 均为人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的危险因素,而 FT3 则为人工肝治疗 HBV-ACLF 患者短期预后的保护因素,且 AFP、FT3、NLR 联合预测可有效评估人工肝治疗 HBV-ACLF 患者入院 90d 内的短期预后。

参考文献(References)

- [1] Huang KW, Tam KW, Luo JC, et al. Efficacy and Safety of Lamivudine Versus Entecavir for Treating Chronic Hepatitis B Virus-related Acute Exacerbation and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(6): 539-547
- [2] Tawada A, Kanda T, Imazeki F, et al. Prevention of hepatitis B virus-associated liver diseases by antiviral therapy [J]. Hepatol Int, 2016, 10(4): 574-593
- [3] Yuen MF. Anti-viral therapy in hepatitis B virus reactivation with acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Int, 2015, 9(3): 373-377
- [4] 张天翼,于也萍,夏强,等.肝移植治疗慢加急性肝衰竭研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(2): 257-261
- [5] Liu L, Li P, Mi Y, et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with nonalcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis B [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(46): e17945
- [6] Huang X, Zhang H, Qu C, et al. Depression and Insomnia Are Closely Associated with Thyroid Hormone Levels in Chronic Hepatitis B[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(11): 2672-2678
- [7] 张鹏.血清甲胎蛋白对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后的影响[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(5): 533-535
- [8] Zhao Z, Liu J, Wang J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 51(10): 1-8
- [9] 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
- [10] 陈永泰,许峰峰,王明,等.终末期肝病模型评分及 MELD-Na 评分评估肝衰竭肝移植短期预后的对比观察[J].中华普通外科学文献(电子版),2020,14(3): 195-199
- [11] López-Sánchez GN, Domínguez-Pérez M, Uribe M, et al. The fibrogenic process and the unleashing of acute-on-chronic liver failure [J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(1): 7-15
- [12] 司慧远,靳雁斌,李晓娟,等.抗病毒治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(33): 6464-6466, 6469
- [13] Solà E, Fernandez J, Ginès P. Acute-on-Chronic Liver Failure: The Role of Precipitating Illness [J]. Semin Liver Dis, 2016, 36 (2): 117-122
- [14] 李晓东. HBV 相关慢加急性肝衰竭免疫病理发病机制研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(3): 317-320
- [15] Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B Flare in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients: A Complicated Cascade of Innate and Adaptive Immune Responses[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1552
- [16] Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-Like Receptor Response to Hepatitis B Virus Infection and Potential of TLR Agonists as Immunomodulators for Treating Chronic Hepatitis B: An Overview[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10462
- [17] 黄贝贝,宁玲,李文渊,等.血浆置换与双重血浆分子吸附系统单用或联合使用治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后预测模型的建立与评估[J].临床肝胆病杂志,2021,37(12): 2802-2807
- [18] 农村立,郭恒,韦秋芳,等. DPMAS 序贯血浆置换治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的短期疗效 [J]. 重庆医学, 2019, 48(4): 608-611
- [19] Larsen FS. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure[J]. Curr Opin Crit Care, 2019, 25(2): 187-191
- [20] García Martí nez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade?[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 109
- [21] 彭欢,许菲菲,万小秋,等.人工肝血浆置换治疗重型肝炎效果及其预后影响因素分析[J].临床误诊误治,2021,34(5): 90-95
- [22] 张育安,吴成云,陈波,等.不同人工肝模式治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的疗效比较 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(5): 451-453
- [23] Hayashi S, Nagaoka K, Tanaka Y. Blood-Based Biomarkers in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma, Including the Viral Genome and Glycosylated Proteins [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11051
- [24] 吴红,李浩,汤善宏.甲胎蛋白在肝衰竭患者预后判断中的作用[J].临床肝胆病杂志,2021,37(11): 2706-2709
- [25] Toloza FJK, Mao Y, Menon L, et al. Association of Thyroid Function with Suicidal Behavior: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(7): 714
- [26] 谭立明,叶舒慧,华蕾,等.血清 CER、HA 和 FT3 对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值[J].解放军医学杂志,2020,45(6): 646-650
- [27] 王嘉鑫,程娜,向天新,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭短期预后模型的建立及评价[J].临床肝胆病杂志,2019,35(6): 1299-1303
- [28] Peng Y, Li Y, He Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(5): 503-513
- [29] 张丽,陈文,盛云健,等. MELD 评分联合中性粒细胞/淋巴细胞比值对 HBV 相关慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(3): 553-557
- [30] 吴杜娟,金蕾,邵玉峰,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对慢加急性肝衰竭患者短期预后的评估价值[J].临床肝胆病杂志,2018,34(9): 1945-1949
- [31] 谢小好,王海疆.红细胞分布宽度及血清 ALT、AST、ALB 水平与慢性乙型肝炎肝细胞炎症的关系分析 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(12): 1684-1687
- [32] 张薇薇,袁学华,谭华炳,等. PTA、INR、ALB、TBIL、ALT、并发症与重型肝衰竭预后关系的分析 [J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(1): 47-48