

· 肝炎相关疾病 · 论著 ·

联合应用三种预后模型评估乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的价值

徐玲 杨烁 邓泽润 杨兰 玛力帕提·艾尔肯江 孙晓凤
新疆医科大学第一附属医院感染科, 乌鲁木齐 830001
通信作者: 孙晓凤, Email: xjwlsxf@163.com

【摘要】 目的 探究淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR)、白蛋白-胆红素 (ALBI) 评分以及终末期肝病模型 (MELD) 评分联合对 HBV 相关慢加急性肝衰竭 (ACLF) 患者 90 d 预后的评估价值。**方法** 纳入 2017 年 1 月至 2021 年 7 月新疆医科大学第一附属医院收治的 168 例 HBV-ACLF 患者, 随访 90 d 后根据患者结局分为生存组 (80 例) 和死亡组 (88 例), 入院后检测患者总胆红素 (TBil)、白蛋白 (Alb)、肌酐 (Cr)、国际标准化比值 (INR)、淋巴细胞计数 (LY)、单核细胞计数 (MO), 比较两组 LMR、ALBI 评分、MELD 评分差异, 二元 Logistic 回归分析各指标与患者预后的关系, 并绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 分析 LMR、ALBI 评分、MELD 评分以及联合指标对 HBV-ACLF 患者 90 d 预后评估价值。**结果** 死亡组 Alb 值低于生存组, 年龄、MO、TBil、INR 值均高于生存组, 差异具有统计学意义 ($Z=-2.15, t=3.19, Z=2.57, 2.10$ 和 $4.37, P=0.032, 0.002, 0.010, 0.036$ 和 <0.001)。死亡组合并上消化道出血、腹水、肝性脑病高于生存组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=9.75, 7.89$ 和 $42.52, P=0.002, 0.009$ 和 <0.001)。死亡组 ALBI 评分 (-0.67 ± 0.35) 和 MELD 评分 (28.81 ± 6.57) 均高于生存组的 -0.85 ± 0.36 和 24.10 ± 4.22 ($t=3.17, 5.57, P=0.002$ 和 <0.001)。死亡组 LMR [$1.31(0.74, 2.01)$] 低于生存组 [$1.76(1.28, 2.52)$] ($Z=-3.79, P<0.001$)。LMR <0.899 、ALBI 评分 >-0.845 、MELD 评分 >29.634 为 HBV-ACLF 患者 90 d 病死的危险因素 ($OR=1.759, 1.167$ 和 4.490)。1/LMR+ALBI 评分+MELD 评分预测患者 90 d 预后的 ROC 曲线下面积 0.774, 均高于单独检测。**结论** LMR、ALBI 评分、MELD 评分是影响 HBV-ACLF 患者短期预后危险因素。LMR+ALBI 评分+MELD 评分预测价值最高, 可对评估患者预后转归提供一定的参考依据。

【关键词】 慢加急性肝功能衰竭; 淋巴细胞与单核细胞比值; 白蛋白-胆红素评分; 终末期肝病模型评分; 90 天预后; 联合检测

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211116-00221

The combined application of three models in assessing the short-term prognosis of patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure

Xu Ling, Yang Shuo, Deng Zerun, Yang Lan, Malipati Elkenjiang, Sun Xiaofeng

Department of Infection, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Sun Xiaofeng, Email: xjwlsxf@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of the combination of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), albumin-bilirubin (ALBI) score and model for end-stage liver disease (MELD) score in assessing the 90-day prognosis of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** A total of 168 patients with HBV-ACLF admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2017 to July 2021 were enrolled. After 90-day follow-up, they were divided into survival group (80 patients) and death group (88 patients) according to their outcomes. Subjects were tested for total bilirubin (TBil), albumin (Alb), creatinine (Cr), international normalized ratio (INR), lymphocyte count (LY), monocyte count (MO) at baseline. The differences of LMR, ALBI score, and MELD score between the two groups were compared. Binary Logistic regression was used to analyze the relationship between the indexes and patients' prognosis, and subject operating characteristic curves (ROC curves) were drawn to analyze the value of LMR, ALBI score, MELD score and combined indexes in assessing the 90-day

prognosis of patients with HBV-ACLF. **Results** The level of Alb was lower in the death group than that in the survival group, and the age, the levels of MO, TBil and INR were higher in the death group than those in the survival group, with statistically significant differences ($Z = -2.15, t = 3.19, Z = 2.57, 2.10$ and $4.37, P = 0.032, 0.002, 0.010, 0.036$ and <0.001). The proportions of upper gastrointestinal bleeding, ascites and hepatic encephalopathy in death group were higher than those in survival group, with statistically significant differences ($\chi^2 = 9.75, 7.89$ and $42.52, P = 0.002, 0.009$ and <0.001). The ALBI score (-0.67 ± 0.35) and MELD score (28.81 ± 6.57) in death group were significantly higher than those of -0.85 ± 0.36 and 24.10 ± 4.22 in survival group ($t = 3.17$ and $5.57, P = 0.002$ and <0.001). LMR was lower in death group [$1.31(0.74, 2.01)$] than that in the survival group [$1.76(1.28, 2.52)$] ($Z = -3.79, P < 0.001$). LMR < 0.899 , ALBI score > -0.845 , and MELD score > 29.634 were risk factors for 90-day death in patients with HBV-ACLF ($OR = 1.759, 1.167$ and 4.490). ROC curve area of $1/LMR + ALBI$ score + MELD score was 0.774, which was higher than those of the single tests. **Conclusions** The LMR, ALBI score and MELD score are risk factors affecting the short-term prognosis of patients with HBV-ACLF. The LMR + ALBI score + MELD score has the highest predictive value and can provide reference for assessing the prognosis of patients.

[Key words] Acute-on-chronic liver failure; Lymphocyte-to-monocyte ratio; Albumin-bilirubin score; Model for end-stage liver disease score; 90-day prognosis; Combined test

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20211116-00221

慢加急性肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病基础上出现严重的黄疸、凝血障碍、腹水和肝性脑病等急性肝功能恶化表现^[1],ACLF 患者短期死亡率 $>50\%$,预后不良^[2-3]。目前我国 ACLF 的主要原因是 HBV 感染,占我国所有病例的 80%以上^[4-5],且治疗方法有限,除肝移植外暂无其他有效治疗方案,因此对于该疾病预后评估尤为重要。如今,用于评估 ACLF 患者预后的评分包括慢性肝功能衰竭序贯器官衰竭评分(CLIF-SOFA)、终末期肝病模型(MELD)、MELD-Na 评分^[6]等。MELD 评分系统是目前临床较为广泛应用的肝衰竭患者预后评估方法^[7]。近年来,淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)^[8]和白蛋白-胆红素(ALBI)评分等新的预后模型^[9]也逐渐在临床展开应用,但将此类预后模型与 MELD 评分联合评估 HBV-ACLF 患者短期预后的研究较为少见。本文对 168 例 HBV-ACLF 患者 LMR、ALBI 评分、MELD 评分情况进行分析,旨在为 HBV-ACLF 患者短期预后评估提供一定的参考依据,现将结果报告如下。

对象与方法

一、研究对象

纳入 2017 年 1 月至 2021 年 7 月于新疆医科大学第一附属医院收治的 168 例 HBV-ACLF 患者。纳入标准:(1)HBsAg 阳性半年以上以及符合《肝衰

竭诊治指南》(2018 年版)诊断标准^[10];(2)患者年龄 18~75 岁。排除标准:(1)HBV 合并其他病因所致的肝衰竭,如酒精性、药物性、自身免疫性、遗传代谢性及其他不明原因;(2)肝细胞癌以及肝脏其他恶性肿瘤;(3)严重的慢性肝外疾病(心、肺、肾功能不全、免疫系统、血液系统疾病);(4)近 1 个月内服用激素、免疫抑制剂等药物;(5)妊娠期和哺乳期女性;(6)上述病例资料不完善的患者。对入选的患者均进行 90 d 随访,剔除失访者,根据患者结局分为生存组(80 例)和死亡组(88 例)。本研究通过新疆医科大学第一附属医院医学委员会审批(审批号:K202110-06),所有研究对象及家属知情同意。

二、研究方法

所有患者入院常规检测总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)、肌酐(Cr)、国际标准化比值(INR)、淋巴细胞计数(LY)、单核细胞计数(MO),并且计算 LMR、ALBI 评分、MELD 评分。MELD 评分^[11] $= 3.8 \times \ln[\text{TBil}(\text{mg/dL})] + 9.6 \times \ln[\text{Cr}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln \text{INR} + 6.4 \times \text{病因}(\text{胆汁性或酒精性为 } 1, \text{ 其他为 } 0)$ (Cr:1 mg/dL = 88.4 $\mu\text{mol/L}$;TBil:1 mg/dL = 17.1 $\mu\text{mol/L}$);ALBI 评分^[12] $= 0.66 \times \lg[\text{TBil}(\mu\text{mol/L})] - 0.085 \times [\text{Alb}(\text{g/L})]$ 。

三、统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,使用 Kolmogorov-Smirnov(KS)统计检验数据的正态性,符

合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 非正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以患者的随访结局为因变量, 以 LMR、ALBI 评分、MELD 评分为自变量, 采用二元 Logistic 回归分析此 3 个指标与患者预后关系。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 并计算约登指数、临界值、灵敏度、特异性、ROC 曲线下面积(AUC)、95%可信区间(CI), 分析 LMR、ALBI 评分、MELD 评分对 HBV-ACLF 患者短期预后评估价值, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、生存组和死亡组 HBV-ACLF 患者基线资料以及 LMR、ALBI 评分、MELD 评分比较

生存组男性 64 例, 女性 16 例, 年龄 (43.91±10.57) 岁; 死亡组男性 68 例, 女性 20 例, 年龄 (49.45±11.95) 岁。死亡组 Alb 低于生存组 ($Z = -2.15, P = 0.032$), 年龄、MO、TBil、INR 高于生存组 ($t = 3.19, Z = 2.57, 2.10$ 和 $4.37, P$ 均 < 0.05)。死亡组合并上消化道出血、腹水、肝性脑病高于生存组, 差异具有统计

学意义 ($\chi^2 = 9.75, 7.89$ 和 $42.52, P$ 均 < 0.05)。死亡组 LMR 为 1.31(0.74, 2.01), 低于生存组的 1.76(1.28, 2.52) ($Z = -3.79, P < 0.001$); MELD 评分和 ALBI 评分分别为 28.81 ± 6.57 和 -0.67 ± 0.35 , 高于生存组的 24.10 ± 4.22 ($t = 5.57, P < 0.001$) 和 -0.85 ± 0.36 ($t = 3.17, P = 0.002$)。具体结果见表 1。

二、患者死亡的危险因素分析

将生存组与死亡组比较差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: LMR < 0.899 ($OR = 1.759, 95\%CI: 1.246 \sim 2.483$), MELD 评分 > 29.634 ($OR = 1.167, 95\%CI: 1.092 \sim 1.246$), ALBI 评分 > -0.845 ($OR = 4.490, 95\%CI: 1.795 \sim 11.236$) 是影响 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的重要危险因素。

三、1/LMR、ALBI 评分、MELD 评分单项以及联合对评估患者预后的评估价值

ROC 曲线分析显示: 将 LMR 转变为 1/LMR 后, AUC 为 0.669, 约登指数为 0.291; ALBI 评分的 AUC 为 0.627, 约登指数为 0.219; MELD 评分的 AUC 为 0.713, 约登指数为 0.369, 均高于其他两项指标。具体结果见表 2。

采用联合指标预测 HBV-ACLF 90 d 预后价值,

表 1 不同结局乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的一般资料比较

指标	不同结局乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者		统计值	P 值
	生存组 (n=80)	死亡组 (n=88)		
男性[例(%)]	64(80.00)	68(77.27)	0.19 ^a	0.667
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	43.91±10.57	49.45±11.95	3.19 ^b	0.002
LY[10 ⁹ /L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.11(0.85, 1.55)	0.96(0.62, 1.36)	-1.17 ^c	0.087
MO[10 ⁹ /L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.62(0.42, 0.86)	0.72(0.52, 1.10)	2.57 ^c	0.010
Cr[μ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	70.50(56.39, 83.57)	76.84(55.94, 108.75)	-1.88 ^c	0.060
TBil[μ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	296.55(245.01, 383.54)	342.22(249.55, 454.23)	2.10 ^c	0.036
Alb[g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	29.41(25.75, 32.00)	27.80(24.74, 30.68)	-2.15 ^c	0.032
INR[$M(Q_1, Q_3)$]	2.27(1.82, 2.91)	2.73(2.32, 3.46)	4.37 ^c	<0.001
上消化道出血[例(%)]	2(2.50)	15(17.05)	9.75 ^a	0.002
腹水[例(%)]	64(80.00)	83(94.32)	7.89 ^a	0.009
肝硬化[例(%)]	45(56.25)	61(69.32)	3.07 ^a	0.109
肝性脑病[例(%)]	6(7.50)	48(54.55)	42.52 ^a	<0.001
人工肝治疗[例(%)]	47(58.75)	52(59.09)	<0.01 ^a	>0.999
LMR[$M(Q_1, Q_3)$]	1.76(1.28, 2.52)	1.31(0.74, 2.01)	-3.79 ^c	<0.001
ALBI 评分 ($\bar{x} \pm s$)	-0.85±0.36	-0.67±0.35	3.17 ^b	0.002
MELD 评分 ($\bar{x} \pm s$)	24.10±4.22	28.81±6.57	5.57 ^b	<0.001

注: LY: 淋巴细胞计数; MO: 单核细胞计数; Cr: 肌酐; TBil: 总胆红素; Alb: 白蛋白; INR: 国际标准化比值; LMR: 淋巴细胞与单核细胞比值; ALBI: 白蛋白-胆红素; MELD: 终末期肝病模型; ^a: χ^2 值; ^b: t 值; ^c: Z 值

表 2 1/LMR、ALBI 评分、MELD 评分单独使用以及联合使用对 HBV-ACLF 患者预后的评估价值

指标	曲线下面积	约登指数	P 值	临界值	灵敏度 (%)	特异性 (%)
ALBI 评分	0.627	0.219	0.005	-0.845	68.2	53.7
1/LMR	0.669	0.291	<0.001	0.889	34.1	95.0
MELD 评分	0.713	0.369	<0.001	29.634	43.2	93.7
ALBI 评分+MELD 评分	0.732	0.389	<0.001	0.409	47.7	91.7
1/LMR+MELD 评分	0.768	0.409	<0.001	0.349	58.0	83.1
1/LMR+ALBI 评分+MELD 评分	0.774	0.411	<0.001	0.456	63.6	77.5

注:ALBI:白蛋白-胆红素;LMR:淋巴细胞与单核细胞比值;MELD:终末期肝病模型

结果显示:两两联合指标(1/LMR+MELD 评分、ALBI 评分+MELD 评分)的 AUC 分别为 0.768、0.732,灵敏度为 58.0%、47.7%,特异性为 83.1%、91.7%。三项指标联合(1/LMR+ALBI 评分+MELD 评分)的 AUC 最高为 0.774,灵敏度为 63.6%,特异性为 77.5%。

讨 论

HBV-ACLF 患者病情进展迅速,常并发肝内或肝外器官功能衰竭,预后差^[13],需尽早对 HBV-ACLF 患者进行预后评估,以降低短期高死亡率^[14-15]。MELD 评分是评估肝脏疾病预后较为常用的预后评估模型,计算公式复杂,对 HBV-ACLF 预后的准确性有待提高。目前研究表明 LMR、ALBI 评分在肝病预后具有良好的预测价值^[8,12,16]。本研究在 MELD 评分基础上纳入 ALBI 评分以及 LMR,探索三者联合对 HBV-ACLF 患者预后的评估价值。

一、LMR、ALBI 评分、MELD 评分是 HBV-ACLF 患者不良预后的危险因素

研究发现死亡组 Alb 值低于生存组,年龄、TbIL、INR 值高于生存组。Alb 降低以及 TbIL、INR 值增高均提示肝脏功能受损,提示死亡组患者肝脏合成功能、代谢以及凝血功能受损程度较大。另有研究证实年龄对 HBV-ACLF 预后具有重要影响,患者年龄越大,死亡风险越高^[7]。此外,死亡组合并上消化道出血、腹水、肝性脑病均高于生存组,这可能与死亡组病情重,就诊不及时等相关。

炎症反应是 HBV-ACLF 发病机制的重要环节,炎症活化程度与 HBV-ACLF 预后相关^[8],本研究死亡组中 MO 高于生存组,LMR 明显低于生存组,表明大量炎症细胞因子释放使 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T

细胞上调,在急性 HBV 感染时诱导 T 细胞衰竭,导致 HBV-ACLF 患者 T 淋巴细胞减少^[9]。本研究还显示:LMR 降低,MELD 和 ALBI 评分增高是影响 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的重要危险因素,LMR 降低主要由于机体对抗炎症反应所导致,而炎症反应活化对 HBV-ACLF 患者的预后有密切影响;ALBI 评分可反映 HBV-ACLF 患者肝功能损害的严重程度,ALBI 评分越高,患者死亡风险越高;MELD 评分广泛运用于终末期肝病预后评估,MELD 评分越高,疾病预后越差,死亡风险越高,本研究与现有研究结果相符^[7-8,20]。

二、LMR、ALBI 评分、MELD 评分联合应用预测 HBV-ACLF 患者预后的价值最大

本研究中结果显示 MELD 评分中联合 LMR (AUC=0.768)以及 ALBI 评分(AUC=0.732),其预测价值均高于单一 MELD 评分(AUC=0.713);三项指标联合(1/LMR+ALBI 评分+MELD 评分)的 AUC 最高为 0.774,预后评估价值最高,提高了 MELD 评分预测 HBV-ACLF 预后的评估能力。综上所述,LMR 及 ALBI 评分作为临床上经济易得的指标,联合 MELD 对评估 HBV-ACLF 患者预后有更准确的预测价值,为临床上早期做出较准确且客观的预后判断可提供一定的参考。

三、研究存在的不足

本次研究样本量较小且为单中心回顾性研究,未动态分析三者评分对 HBV-ACLF 患者的预测作用,尚待前瞻性、多中心、大样本的临床研究来进一步验证,以期为临床诊断与治疗提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐玲、杨烁:收集资料分析、撰写论文、论文修改;邓

泽润;课题设计、收集数据、修改论文;杨兰、玛力帕提·艾尔肯江:收集数据、修改论文;孙晓风:课题设计、拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿

参 考 文 献

- [1] Tasneem AA, Luck NH. Acute-on-chronic liver failure: causes, clinical characteristics and predictors of mortality[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2017, 27(1):8-12.
- [2] Singal AK, Kamath PS. Acute on chronic liver failure in non-alcoholic fatty liver and alcohol associated liver disease[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019,4:74. DOI: 10.21037/tgh.2019.09.11.
- [3] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014[J]. *Hepatol Int*, 2014,8(4):453-471. DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2.
- [4] Wang H, Men P, Xiao Y, et al. Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019,19(1):811. DOI: 10.1186/s12879-019-4428-y.
- [5] Li Q, Wang J, Lu M, et al. Acute-on-chronic liver failure from chronic-hepatitis-B, who is the behind scenes[J]. *Front Microbiol*, 2020,11:583423. DOI: 10.3389/fmicb.2020.583423.
- [6] Antunes AG, Teixeira C, Vaz AM, et al. Comparison of the prognostic value of chronic liver failure consortium scores and traditional models for predicting mortality in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2017,40(4):276-285. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.01.001.
- [7] 杨君, 黄洋辉. 血清 MMP-2, AFP 与 MELD 评分对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1648-1653. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.006.
- [8] Zhu S, Waili Y, Qi X, et al. Lymphocyte-monocyte ratio at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017,29(1): 31-35. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000767.
- [9] Chen B, Lin S. Albumin-bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(24):e7142. DOI: 10.1097/MD.00000000000007142.
- [10] 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重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2018,45(6): 379-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.06.002.
- [11] Szyguła-Jurkiewicz B, Zakliczyński M, Szczurek W, et al. Predictive value of the model for end-stage liver disease score excluding international normalized ratio one year after orthotopic heart transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2016,48(5):1703-1707. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.136.
- [12] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):550-558. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9151.
- [13] Hernaez R, Solà E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update[J]. *Gut*, 2017,66(3):541-553. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312670.
- [14] Wu T, Li J, Shao L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*, 2018,67(12):2181-2191. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
- [15] Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF[J]. *Gut*, 2022,71(1):163-175. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323395.
- [16] Zhang J, Feng G, Zhao Y, et al. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2015,5(8): e008033. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008033.
- [17] Tianzhou W, Jiang L, Li S, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*, 2017,67(12):2181-2191. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
- [18] Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis[J]. *Sci Rep*, 2016,6:32341. DOI: 10.1038/srep32341.
- [19] Zhang JY, Zhang Z, Jin B, et al. Cutting edge: programmed death-1 up-regulation is involved in the attrition of cytomegalovirus-specific CD8⁺ T cells in acute self-limited hepatitis B virus infection[J]. *J Immunol*, 2008, 181(6):3741-3744. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.3741.
- [20] 高心怡, 陈丽, 甘建和. MELD 评分联合血小板/白细胞比值对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(5): 1070-1074. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.05.019.

(收稿日期:2021-11-16)