

· 论著 ·

糖尿病与乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的关系

马元吉 杜凌遥 白浪 唐红

四川大学华西医院感染性疾病中心, 成都 610041

通信作者: 白浪, Email: pangbailang@163.com

【摘要】目的 了解糖尿病与 HBV 相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者短期预后的关系。**方法** 自四川大学华西医院建立的“人工肝治疗临床数据库”中筛选 2018—2019 年期间的 HBV-ACLF 患者 258 例, 收集临床资料和 90 d 预后信息。采用中国重症乙型肝炎病毒性肝炎研究小组(COSSH)ACLF 评分估计 HBV-ACLF 严重程度。运用 Cox 比例风险模型估计糖尿病与 HBV-ACLF 患者短期预后的关系。**结果** 258 例 HBV-ACLF 患者中有 25 例(9.69%)合并糖尿病。合并糖尿病患者的年龄 54.00 (46.50, 60.00)岁、90 d 病死率为 60.00%, 均高于未合并糖尿病的 HBV-ACLF 患者($\chi^2=5.53$ 和 3.92 , $P=0.019$ 和 0.048)。合并糖尿病组和未合并糖尿病组的 COSSH ACLF 评分分别为 6.69(6.04, 7.24)和 6.37(5.84, 7.01), 差异无统计学意义($\chi^2=0.71$, $P=0.400$)。多因素 Cox 比例风险模型发现糖尿病[校正的风险比(*aHR*)=1.93, $P=0.027$]和白细胞计数(*aHR*=1.09, $P<0.001$)是 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的独立危险因素, 人工肝治疗次数则是独立保护因素(*aHR*=0.89, $P=0.010$)。**结论** 合并糖尿病的 HBV-ACLF 患者的短期预后较差。

【关键词】 慢加急性肝功能衰竭; 乙型肝炎; 糖尿病; 预后; 危险因素

基金项目: 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(ZYGD20009, ZYJC21014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220125-00015

Association between diabetes mellitus and short-term prognosis in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

Ma Yuanji, Du Lingyao, Bai Lang, Tang Hong

Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Bai Lang, Email: pangbailang@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between diabetes mellitus and short-term prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure(HBV-ACLF). **Methods** There were 258 HBV-ACLF patients enrolled from Clinical Data of Artificial Liver Support System Therapy of West China Hospital of Sichuan University during 2018 and 2019. Clinical data and 90-day prognostic information were collected. Disease severity of HBV-ACLF was estimated by the Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B(COSSH) ACLF score. The Cox proportional hazards model was used to estimate the association between diabetes mellitus and 90-day prognosis in HBV-ACLF patients. **Results** There were 25(9.69%) HBV-ACLF patients complicated with diabetes mellitus. The age was 54.00 (46.50, 60.00) years old and the 90-day mortality was 60.00% in HBV-ACLF patients with diabetes mellitus, which were both higher than those in ACLF patients without diabetes mellitus ($\chi^2=5.53$ and 3.92 , $P=0.019$ and 0.048). The COSSH ACLF score in HBV-ACLF patients with diabetes mellitus was 6.69(6.04, 7.24), which was similar to that in HBV-ACLF patients without diabetes mellitus[6.37(5.84–7.01), $\chi^2=0.71$, $P=0.400$]. The diabetes mellitus[adjusted hazard ratio(*aHR*)=1.93, $P=0.027$] and white blood cell count(*aHR*=1.09, $P<0.001$) were independent risk factors for the 90-day prognosis of HBV-ACLF patients based on multivariate Cox proportional hazards model, while the sessions of artificial liver support system therapy(*aHR*=0.89, $P=0.010$) was independent protective factor. **Conclusions** The short-term prognosis of HBV-ACLF patients with diabetes mellitus is even worse.

【Key words】 Acute-on-chronic liver failure; Hepatitis B; Diabetes mellitus; Prognosis; Risk factor

Fund program: 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence in West China Hospital, Sichuan University (ZYGD20009, ZYJC21014)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220125-00015

慢加急性肝衰竭(ACLF)是在慢性肝病基础上出现的严重急性肝功能异常,其病情进展快,病死率高^[1-2]。部分 ACLF 患者合并其他慢性疾病,可能对患者诊治及预后造成影响^[3]。我国是世界上糖尿病患者最多的国家,2020 年中国居民营养与慢性病状况报告数据显示,我国成人糖尿病患病率为 11.9%,患者人数高达 1.25 亿^[4],其不仅增加临床管理 ACLF 的难度,还容易诱发感染^[5],促进 ACLF 的发生发展^[2,6]。但糖尿病本身对 ACLF 患者预后的影响尚不完全明确。本研究旨在评估糖尿病与 ACLF 患者短期预后的关系,为临床合理管理合并糖尿病的 ACLF 患者提供依据,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选择四川大学华西医院感染性疾病中心建立的“人工肝治疗临床数据库”中 2018—2019 年的 HBV 相关 ACLF(HBV-ACLF)病例,病例纳入标准:(1)HBV-ACLF 诊断符合中国重症乙型病毒性肝炎研究小组(COSSH)提出的 HBV-ACLF 诊断标准^[7],即慢性 HBV 感染病史至少 6 个月,出现急性肝功能异常,总胆红素 $\geq 205 \mu\text{mol/L}$ 且凝血酶原时间国际标准化值 ≥ 1.5 ,伴或不伴肝硬化;(2)均接受了内科综合治疗基础上的人工肝治疗,人工肝治疗方案为局部枸橼酸抗凝法双重血浆分子吸附系统治疗序贯血浆置换治疗;(3)完成首次人工肝治疗后 90 d 随访。排除标准:确诊或疑似肝癌,曾接受肝移植手术或肝部分切除术。本研究病例的糖尿病诊断经内分泌科医师会诊确认符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》标准^[8]。本研究通过四川大学华西医院生物医学伦理委员会审批(伦理审批号:2020-650)。

二、研究方法

收集 HBV-ACLF 患者基本信息、疾病数据与治疗数据、随访 90 d 时的预后情况(存活、死亡或肝移植)等资料,并根据合并糖尿病情况将患者分为合并糖尿病组(25 例)和未合并糖尿病组(233 例),对比分析两组的差异,评估糖尿病与 HBV-ACLF 患者预后的关系。HBV-ACLF 的疾病严重程度采用

COSSH ACLF 评分评估^[7],包括年龄、凝血功能、肝脏、神经、肾脏、循环、呼吸等器官系统功能指标。研究病例若在随访期间接受肝移植手术则视同死亡病例。

三、统计学分析

应用 SPSS 22.0 进行统计学分析。定量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较均采用 Mood 中位数检验;分类变量采用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。糖尿病与 HBV-ACLF 患者预后的关系采用 Cox 比例风险模型计算风险比(HR)。人口学特征(年龄、性别)、肝病特征(肝硬化、HBV DNA 水平、其他合并肝病)、合并其他慢性疾病、HBV-ACLF 疾病严重程度(COSSH ACLF 评分)、白细胞计数及人工肝治疗次数等混杂因素被校正;敏感性分析逐步纳入校正了的糖尿病与 HBV-ACLF 疾病严重程度、其他慢性合并疾病、白细胞计数、人口学特征、肝病特征、人工肝治疗次数等混杂因素以评估主要分析结果的可靠性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、HBV-ACLF 患者临床特征

本研究共纳入 HBV-ACLF 患者 258 例,年龄 47.00(39.00, 53.00)岁,范围 21~77 岁,女性 37 例(14.34%),肝硬化 202 例(78.29%),合并其他肝病 64 例(24.81%),合并慢性疾病 43 例(16.67%),其中合并糖尿病 25 例(9.69%),随访 90 d 病死率 41.47%(107 例)。相比未合并糖尿病组,合并糖尿病组患者的年龄更大,90 d 病死率更高,差异有统计学意义($\chi^2=5.53, P=0.019; \chi^2=3.92, P=0.048$),而性别构成、肝硬化比例、合并其他肝病比例、COSSH ACLF 评分、白细胞计数及人工肝治疗次数等其他临床特征在两组间的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。具体结果见表 1。

二、糖尿病与 HBV-ACLF 患者预后的关系

将 HBV-ACLF 患者人口学特征(年龄、性别)、慢性肝病特征(肝硬化情况、HBV DNA 水平、合并肝病情况)、有无合并慢性疾病情况、COSSH ACLF 评分、白细胞计数及人工肝治疗次数等纳入建立的

多因素 Cox 回归模型分析(见表 2),结果显示,合并慢性肝病是 HBV-ACLF 患者 90 d 病死的独立危险因素[校正的 $HR(aHR)=1.72, 95\%CI:1.04\sim 2.84$],详见表 2 模型 1。

将慢性疾病分为糖尿病和非糖尿病(模型 2)、糖尿病等具体慢性疾病(模型 3),分别建立多因素 Cox 回归模型分析,结果显示糖尿病是 HBV-ACLF 患者 90 d 病死的独立危险因素(表 2 模型 2; $aHR=$

表 1 HBV-ACLF 合并糖尿病组与未合并糖尿病组临床特征比较

指标	组别		χ^2 值	P 值
	HBV-ACLF 合并糖尿病(n=25)	HBV-ACLF 未合并糖尿病(n=233)		
女性[例(%)]	3 (12.00)	34 (14.59)	-	1.000
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	54.00 (46.50, 60.00)	46.00 (37.00, 53.00)	5.53	0.019
肝硬化[例(%)]	23 (92.00)	179 (76.82)	3.06	0.080
HBV DNA[lg IU/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	5.24 (3.06, 6.29)	4.73 (3.54, 6.58)	0.18	0.674
肝病病因[例(%)]			0.01	0.922
仅 HBV 感染	19 (76.00)	175 (75.11)		
HBV 感染合并其他病因 ^a	6 (24.00)	58 (24.89)		
合并慢性疾病[例(%)] ^b	1 (4.00)	18 (7.73)	-	1.000
COSSH ACLF 评分[$M(Q_1, Q_3)$]	6.69 (6.04, 7.24)	6.37 (5.84, 7.01)	0.71	0.400
白细胞计数[$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	7.01 (5.01, 8.46)	6.72 (5.18, 9.39)	0.18	0.674
人工肝治疗次数[次, $M(Q_1, Q_3)$]	4.00 (3.00, 5.50)	4.00 (3.00, 6.00)	0.07	0.791
90 d 病死例数[例(%)]	15 (60.00)	92 (39.48)	3.92	0.048

注:COSSH:中国重症乙型肝炎研究小组;ACLF:慢加急性肝衰竭;^a:其他病因包括乙肝病毒以外的其他病毒感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、免疫性肝病、药物性肝损伤、其他肝病;^b:其他慢性疾病包括慢性阻塞性肺疾病、冠心病、高血压病、慢性肾脏疾病、其他慢性疾病;“-”:表示使用 Fisher 确切概率法,无统计值

表 2 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的 Cox 回归分析

因素	模型 1		模型 2		模型 3	
	aHR (95%CI)	P 值	aHR (95%CI)	P 值	aHR (95%CI)	P 值
女性	1.56 (0.94~2.61)	0.087	1.59 (0.94~2.68)	0.082	1.55 (0.90~2.68)	0.113
年龄(岁)	0.99 (0.97~1.01)	0.449	0.99 (0.97~1.01)	0.466	1.00 (0.97~1.02)	0.663
肝硬化	1.82 (0.98~3.36)	0.057	1.79 (0.97~3.32)	0.063	1.77 (0.96~3.29)	0.070
HBV DNA(lg IU/mL)	1.06 (0.95~1.19)	0.281	1.07 (0.96~1.20)	0.227	1.09 (0.97~1.22)	0.161
肝病病因						
仅 HBV 感染	1		1		1	
HBV 感染合并其他病因 ^a	1.08 (0.69~1.70)	0.732	1.07 (0.68~1.69)	0.770	1.00 (0.63~1.60)	0.993
合并慢性疾病	1.72 (1.04~2.84)	0.033	-		-	
糖尿病	-		1.93 (1.08~3.48)	0.027	1.93 (1.07~3.48)	0.028
合并以下任意慢性疾病	-		1.38 (0.70~2.73)	0.351	-	
慢性阻塞性肺疾病	-		-		1.43 (0.36~5.68)	0.614
冠心病	-		-		0.49 (0.04~6.71)	0.596
高血压病	-		-		0.68 (0.24~1.95)	0.473
慢性肾脏疾病	-		-		1.64 (0.30~8.97)	0.569
其他慢性疾病	-		-		3.26 (0.48~21.96)	0.225
COSSH ACLF 评分	2.62 (2.13~3.22)	<0.001	2.64 (2.15~3.25)	<0.001	2.60 (2.11~3.21)	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	1.09 (1.04~1.15)	0.001	1.09 (1.04~1.15)	<0.001	1.09 (1.04~1.15)	<0.001
人工肝治疗次数	0.90 (0.82~0.98)	0.012	0.89 (0.82~0.97)	0.010	0.90 (0.82~0.98)	0.014

注:COSSH:中国重症乙型肝炎研究小组;ACLF:慢加急性肝衰竭;^a:其他病因包括 HBV 以外的其他病毒感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、免疫性肝病、药物性肝损伤、其他肝病; aHR :校正的风险比

1.93, 95% CI: 1.08~3.48; 表 2 模型 3: $aHR=1.93$, 95% CI: 1.07~3.48)。在上述 3 个模型中, 白细胞计数与人工肝治疗次数分别是 HBV-ACLF 患者 90 d 病死的独立危险因素 ($aHR=1.09$, 95% CI: 1.04~1.15) 和独立保护因素 ($aHR=0.89$ ~0.90, 95% CI: 0.82~0.98)。

敏感性分析显示, 糖尿病依然是 HBV-ACLF 患者 90 d 病死的独立危险因素 (aHR 均 >1.80 , P 均 <0.05), 白细胞计数与人工肝治疗次数仍然分别是独立危险因素 (aHR 均 >1.07 , P 均 <0.01) 和独立保护因素 ($aHR: 0.90$, 95% CI: 0.82~0.98, $P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病为常见的慢性疾病, 与慢性肝病、感染性疾病等的发生发展关系密切, 给人类健康带来严重影响。有研究显示糖尿病可促进 ACLF 的发生发展^[2, 6], 研究糖尿病对 ACLF 患者预后的影响、对疾病的控制有积极意义。因此, 临床应重视 HBV-ACLF 合并糖尿病的筛查和综合管理, 改善患者预后。

一、糖尿病是 HBV-ACLF 患者 90 d 病死的独立危险因素

本研究利用 Cox 比例风险模型评估了糖尿病与 COSHH ACLF 诊断标准^[7]的 HBV-ACLF 患者短期预后的关系。在调整患者人口学特征、慢性肝病特征、COSHH ACLF 评分、其他慢性疾病和白细胞计数等混杂因素后, 发现糖尿病是 HBV-ACLF 患者 90 d 病死的独立危险因素, 结果表明合并糖尿病的 HBV-ACLF 患者的短期预后更差, 该结果与 Hu 等^[9] 及 Lai 等^[10] 的研究类似。然而, Duseja 等^[11] 在慢性酒精性肝病基础的亚太肝脏研究学会 (APASL) ACLF 患者中未发现糖尿病与预后独立相关, 而是发现超重与肥胖是患者预后的独立危险因素。尽管原因不明, 但由于超重与肥胖和糖尿病密切相关^[12], 糖尿病对酒精性 ACLF 患者预后的影响并不能就此否定。总之, 合并糖尿病的 ACLF 患者预后更差, 应重视对 ACLF 患者的糖尿病筛查, 减轻肝脏损伤, 促进患者康复。

二、其他因素对 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的影响
诸多大样本、多中心前瞻性研究证实, 与感染

诊断密切相关的白细胞计数和中性粒细胞计数是 HBV-ACLF 患者预后的独立危险因素^[7, 13-15]。本研究将白细胞计数与包括了年龄和凝血功能、肝脏、神经、肾脏、循环、呼吸等器官系统功能指标的 COSHH ACLF 评分^[7]等一起纳入 Cox 比例风险模型分析, 也发现白细胞计数是 HBV-ACLF 患者短期预后的独立危险因素。人工肝治疗是肝衰竭的重要治疗手段之一, 能显著改善肝衰竭患者的短期预后^[16-18]。本研究发现的人工肝治疗次数是 HBV-ACLF 患者短期预后的独立保护因素, 和既往文献报道一致^[19-20], 支持 HBV-ACLF 患者采用该项治疗。

有研究显示, 年龄是 HBV-ACLF 患者短期预后的独立危险因素^[7, 9, 13-14], 本文显示合并糖尿病的 HBV-ACLF 患者年龄更大, 该发现与 Lai 等^[10] 在 APASL ACLF 患者中的发现类似, 但多因素分析提示年龄并非独立危险因素, 原因可能与校正的混杂因素 COSHH ACLF 评分已包括年龄因素^[7] 有关。此外, 有学者发现, 与无糖尿病患者相比, 糖尿病患者存在更高比例的肝硬化^[21-22], 与本文结果一致。

肝硬化与 COSHH ACLF 患者预后的相关性存在不同的结果^[14, 19, 21, 23]。在本研究中, 肝硬化并非 HBV-ACLF 患者的独立危险因素, 该阴性结果在一定程度上也反映了肝硬化对 HBV-ACLF 患者预后的不确定影响。尽管合并糖尿病的 HBV-ACLF 患者存在肝硬化的比例高于未合并糖尿病患者, 但两组差异无统计学意义 ($P=0.080$), 这可能与纳入的合并糖尿病的 HBV-ACLF 患者病例数较少有关。

三、本研究的局限性

作为单中心非大样本研究, 糖尿病与 HBV-ACLF 预后的关系还需要更多研究印证。本研究没有将糖尿病管理方案、血糖与糖化血红蛋白等的控制水平等纳入分析, 可能影响了评估的准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 马元吉: 数据分析、文献查询、文章撰写、文章修改; 杜凌遥: 文献查询、文章修改; 白浪: 提出研究设计, 数据分析, 提供基金支持和论文指导; 唐红: 提供基金支持, 指导论文修订

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.
- [2] Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): an update[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4):353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [3] Liu A, Le A, Zhang J, et al. Increasing co-morbidities in chronic hepatitis B patients: experience in primary care and referral practices during 2000-2015[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(3):141. DOI: 10.1038/s41424-018-0007-6.
- [4] 国家卫生健康委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [5] 王志伟, 孟春萍, 沈华江, 等. 重型肝炎患者医院感染病原学特点及相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(4):535-537, 542. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-171560.
- [6] 南月敏, 刘领弟. 终末期肝病合并感染的诊疗策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(7):545-547. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200619-00334.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [9] Hu H, Hu X, Tian C, et al. Diabetes is associated with poor short-term prognosis in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5):1093-1102. DOI: 10.1007/s12072-021-10243-1.
- [10] Lai RM, Chen TB, Hu YH, et al. Effect of type 2 diabetic mellitus in the prognosis of acute-on-chronic liver failure patients in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(23):3372-3385. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3372.
- [11] Duseja A, De A, Taneja S, et al. Impact of metabolic risk factors on the severity and outcome of patients with alcohol-associated acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*, 2021, 41(1):150-157. DOI: 10.1111/liv.14671.
- [12] Chan J, Lim LL, Wareham NJ, et al. The lancet commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives[J]. *Lancet*, 2021, 396(10267):2019-2082. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32374-6.
- [13] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(5):1038-1047. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
- [14] Li J, Liang X, You S, et al. Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(5):1104-1115. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.026.
- [15] Chen JF, Weng WZ, Huang M, et al. Derivation and validation of a nomogram for predicting 90-day survival in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:692669. DOI: 10.3389/fmed.2021.692669.
- [16] Xiao LL, Xu XW, Huang KZ, et al. Artificial liver support system improves short-term outcomes of patients with hbv-associated acute-on-chronic liver failure: a propensity score analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:3757149. DOI: 10.1155/2019/3757149.
- [17] Xu X, Qin B. Extracorporeal liver support in patients with liver failure[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4):829-830. DOI: 10.1007/s00134-020-05928-4.
- [18] Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(1):1-16. DOI: 10.1007/s00134-019-05783-y.
- [19] Du L, Ma Y, Zhou S, et al. A prognostic score for patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasma exchange-centered artificial liver support system[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1469. DOI: 10.1038/s41598-021-81019-8.
- [20] Du WB, Li LJ, Huang JR, et al. Effects of artificial liver support system on patients with acute or chronic liver failure[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(10):4359-4364. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.11.044.
- [21] Wu D, Sun Z, Liu X, et al. HINT: a novel prognostic model for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(7):750-760. DOI: 10.1111/apt.14927.
- [22] 马元吉, 陈芳, 许艳, 等. 简化终末期肝病模型评分对人工肝治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭预后的预测价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(5):349-354. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20210420-00080.
- [23] Yu Z, Zhang Y, Cao Y, et al. A dynamic prediction model for prognosis of acute-on-chronic liver failure based on the trend of clinical indicators[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1810. DOI: 10.1038/s41598-021-81431-0.

(收稿日期:2022-01-25)