

乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭死亡 相关因素分析240例

阿里木江¹, 张静颖¹, 刘祥² (1.新疆维吾尔自治区人民医院 感染科, 乌鲁木齐 830001; 2.安徽医科大学新疆临床学院, 乌鲁木齐 830001)

摘要: 目的 回顾性分析乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者短期内死亡的危险因素及其预后。方法 记录240例HBV-ACLF患者治疗基线时人口学特征(年龄、性别、BMI)、潜在肝脏损害(HBV DNA、HBeAg阳性率、PLT计数、是否确诊肝硬化)、肝脏损害程度(ALT、AST、ALB、TBil、胆碱酯酶、胆固醇、Hb、国际标准化比值)、并发症(腹水、血钠、肝性脑病、肝肾综合征、感染等)并计算其MELD评分。观察所有患者6个月内的短期病死率,筛选出有统计学意义的危险因素,通过Cox比例风险回归模型筛选出影响预后的独立危险因素。结果 在随访的半年时间内,95例患者死亡,病死率为40%,在生存组与死亡组对比中,年龄、AST、胆固醇、TBil、国际标准化比值(INR)、血清钠、腹水、肌酐、肝性脑病、WBC计数及MELD均与短期内死亡的危险因素。Cox比例风险回归模型分析得出,年龄、血清钠、肝性脑病、MELD得分(TBil、肌酐、INR)是HBV-ACLF患者短期病死率的独立危险因素。结论 年龄、血清钠、肝性脑病、MELD得分是HBV-ACLF患者预后的主要危险因素。

关键词: 肝炎病毒,乙型;肝功能衰竭;危险因素;预后

Analysis of 240 cases with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure of patients with risk factors

Alimujiang¹, ZHANG Jing-ying¹, LIU Xiang² (1.Department of Infections Diseases, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumchi 830001, China; 2.The Affiliated Xinjiang Hospital of Anhui Medical University, Urumchi 830001, China)

Abstract: Objective To analyze the causes of death in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) and discuss independent risk factors for death associated with HBV-ACLF. **Methods** Total of 240 patients with hepatitis B-ACLF were enrolled in the study. The baseline levels of predisposition, severity of underlying liver disease, severity of hepatic damage and any complications were recorded, the MELD score was calculated. All of the patients were followed-up for six months. The prognostic value of known risk factors was analyzed by the multivariate Cox proportional hazard model. **Results** Ninety-six patients died within the six months follow-up period, yielding a mortality rate of 40%. The baseline levels of age, AST, serum sodium, cholesterol, TBil, ascite, hepatic encephalopathy (HE) and MELD score were all significantly lower in the patients who ultimately died than in those who survived. Age, serum sodium, hepatic encephalopathy (HE) and MELD score were identified as independent prognostic factors for hepatitis B-ACLF. **Conclusions** Age, serum sodium, hepatic encephalopathy (HE) and MELD score are independent risk factors for death associated with HBV-ACLF.

Key words: Hepatitis B virus; Liver failure; Risk factors; Prognosis

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic failure, ACLF)是肝脏在预先存在慢性肝病基础上的急性恶化从而出现一系列急性的临床症状,同时伴有较高的短期病死率(short-term mortality)^[1,2]。但是,ACLF潜在的慢性肝病的病因在中国和欧美国

家存在明显的差异。乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(HBV-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是我国慢加急性肝衰竭中最常见的类型,占80%~90%^[3],HBV-ACLF通常伴有明显异常的临床指标和多种严重的并发症导致其短期病死率很高,本文将从HBV-ACLF患者基线时的人口学特征,潜

在肝脏损害,急性肝脏损害和并发症等找出HBV-ACLF短期死亡原因的独立预测因素,判断肝衰竭患者的预后转归,从而有助于确定正确的治疗决策和最佳治疗时间,以期为该病的早期防治提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年4月至2012年8月新疆维吾尔自治区人民医院肝病中心收治的HBV-ACLF患者240例,包括男性178例,女性62例。疾病诊断标准符合2009年制定的《慢加急性肝衰竭亚太指南》(APASL)^[1]。

1.2 排除标准 ①合并其他肝炎病毒感染、酒精、药物、中毒等原因导致的肝衰竭;②伴有弥漫性血管内凝血;③伴有循环功能衰竭;④心脑血管死非稳定期;⑤伴有肾脏基础疾病引起的肾功能不全;⑥妊娠晚期;⑦由于其他疾病而需要长期抗凝治疗的患者;⑧肝癌或其他恶性肿瘤有肝脏转移;⑨患有影响血脂水平的疾病,如高血压、冠心病、糖尿病等以及正在服用调节血脂药物者。

1.3 治疗 入组患者均接受标准保守治疗,包括休息、灌肠、输注白蛋白或血浆,营养和能量支持治疗。HBV DNA阳性的患者均给予核苷类似物(单用LAM 100 mg/次、LdT 600 mg/次、ETV 0.5 mg/次或LAM 100 mg/次+ADV 10 mg/次)。细菌或真菌感染者给予抗菌药物,腹水或尿量小于1000 ml的患者给予利尿剂,肾功能不全的患者进行治疗特利加压素或肾脏替代治疗(RRT),肝性脑病的患者给予乳果糖。

1.3 方法 采用回顾性队列研究,记录入组患者确诊HBV-ACLF时的人口学特征(年龄、性别、BMI)、潜在肝脏损害(HBV DNA、HBeAg阳性率、PLT计数、Child分级)、肝脏损害程度(ALT、AST、ALB、TBil、胆碱酯酶、胆固醇、Hb、国际标准化比值)、并发症(腹水、血钠、肝性脑病、肝肾综合征、感染等)并计算其MELD评分。其中BMI = 体质量(kg)/身高(m²)。MELD评分标准:统计所有患者肌酐、胆红素、国际标准化比值,按照以下公式进行计算: $R = 9.6 \times \ln(\text{肌酐mg/dl}) + 3.8 \times \ln(\text{胆红素mg/dl}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4 \times \text{病因}$,结果取整数(胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0,病毒等其他原因肝硬化为1)。研究终点为6个月的病死率;随访方式采用门诊定期随诊或电话随访,随访终点事件为死亡。根据随访终点患者的生存状态分为生存组和死亡组。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,分类变量用率表示。满足正态分布的两组间均数比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料应用非参数秩和检验。计数资料以例数和百分率描述,各组间率的比较采用 χ^2 检验。相关因素进行多元Logistic回归分析方法,得出影响ACLF短期病死率的独立危险因素, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者一般资料情况 入组患者总计240例,其中男性178例,女性62例,年龄32~65岁,平均年龄(47.2 ± 11.4)岁。随访6个月,死亡96例,病死率为40%。240例患者中,肝硬化患者占63.5%,Child-Pugh C级患者占98.4%,出现腹水者占82.4%,低钠血症患者达35.6%,发生肝病脑病的患者占26.2%,见表1。

2.2 患者基线时一般人口学特征与预后的关系 生存组(144例)平均年龄(44.5 ± 10.2)岁,死亡组(96例)平均年龄(51.3 ± 12.2)岁,差异有统计学意义($P < 0.05$),且年龄越大,预后越差;两组性别、体重指数(BMI)差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表2。

2.3 两组患者潜在肝脏损害因素比较 两组患者HBV DNA、HBeAg阳性率、血小板计数、是否确诊肝硬化因素比较,差异均无统计学意义($P = 0.509$ 、0.236、0.980、0.089),见表3。

2.4 两组患者肝脏损害程度因素比较 两组患者AST($P = 0.010$)、ALB($P = 0.440$)、总胆固醇($P = 0.039$)、TBil($P = 0.001$)、国际标准化比值($P < 0.01$)差异均有统计学意义,见表4。

2.5 两组患者并发症比较 两组患者的腹水($P = 0.016$)、肝性脑病($P < 0.001$)、肝肾综合征(P

表 1 入组患者人口学特征和临床指标 (n = 240)

组别	数值
一般特征	男性[例 (%)]
	178 (74.2)
	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)
潜在肝脏损伤	47.2 \pm 11.4
	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
	23.1 \pm 3.4
	HBV DNA (log ₁₀ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)
	5.6 \pm 1.7
	HBeAg阳性率[例 (%)]
	126 (52.5)
肝脏损伤指标	Child A/B级[例 (%)]
	4 (1.7)
	Child C级[例 (%)]
	236 (98.4)
	肝硬化[例 (%)]
	152 (63.3)
	血小板计数[10 ⁹ /L, M (IQR)]
	84.5 (64.5)
	ALT[U/L, M (IQR)]
	326 (699.0)
	AST[U/L, M (IQR)]
	338 (582.0)
	白蛋白 (g/dl, $\bar{x} \pm s$)
	29.5 \pm 4.4
	国际标准化比值[INR, M (IQR)]
并发症	2.8 (1.5)
	胆碱酯酶[U/L, M (IQR)]
	2578.0 (1564.0)
	血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)
	126.8 \pm 20.3
	胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
	2.1 \pm 0.9
	总胆红素[μ mol/L, M (IQR)]
	342.3 (205.4)
	白细胞计数[10 ⁹ /L, M (IQR)]
	6.7 (4.7)
	肝性脑病[例 (%)]
	62 (25.8)
	低钠血症[例 (%)]
	85 (35.4)
	钠离子[mmol/L, M (IQR)]
	136 (6.0)
	腹水[例 (%)]
	197 (82.1)
	MELD[M (IQR)]
	28.1 (8.9)
	6个月病死率[例 (%)]
	95 (39.6)

注: M: 中位数; IQR: 四分位距

< 0.001)、血肌酐 ($P < 0.001$)、血清钠离子 ($P = 0.003$)、PLT计数 ($P < 0.001$) 比较, 差异均有统计学意义, 见表5。

2.6 多因素分析影响预后的独立危险因素 将入组患者人口学特征(年龄、性别、BMI)、潜在肝脏损害(HBV DNA、HBeAg阳性率、PLA计数、Child-Pugh分级)、肝脏损害程度(ALT、AST、ALB、TBil、胆碱酯酶、胆固醇、Hb、国际标准化比值)、并发症(腹水、血钠、肝性脑病、肝肾综合征、感染等)中的危险因素作Cox比例风险回归模

型分析, 结果发现年龄、血清钠离子、肝性脑病、MELD (TBil、肌酐、INR) 评分为HBV-ACLF预后相关的独立危险因素, 见表6。

2.7 240例MELD评分与预后的关系 240例患者中, MELD评分为28.1 (8.9%), 其中存活组患者MELD评分为23.6 (5.2%), 死亡组患者MELD评分为30.8 (9.7%), 两组差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表5。根据MELD评分将240例肝衰竭患者分为A组 (28例, $10 \leq \text{MELD评分} < 20$)、B组 (135例, $20 \leq \text{MELD评分} < 30$)、C组 (77例, $\text{MELD评分} \geq 30$)。MELD评分与病死率之间存在线性关系, 随着MELD分值的增高, 病死率逐渐增高, 见表7。

3 讨论

HBV-ACLF患者短期病死率较高, 但是当患者存活时间超过半年后, 则病死率显著下降^[2], 说明HBV-ACLF患者的发展过程是可逆的, 其与失代偿期肝硬化后肝脏衰竭过程是不同的。

本研究两组患者具有潜在的肝脏损伤因素差异无统计学意义(例如是否存在肝硬化以及HBV DNA的高低均不是危险因素), 故患者能否很快从急性肝脏损伤的打击中恢复过来, 对于患者获得较长的生存时间至关重要, 而年龄大、MELD评分高以及频繁出现肝性脑病的患者就很难达到这一点, 这些预测因素与先前文献报道^[4,5]的类似。年龄作为一个独立预测因素是由于老年患者通常其并发症的发生更加频繁, 持续时间较长的慢性肝脏损伤和急性损伤后肝脏再生能力更差。出现肝性脑病是预测患者预后的另一重要因素, 研究中还发现有些患者本身

表 2 两组患者性别、年龄、BMI指标比较

组别	男性[例 (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
生存组 (n = 144)	107 (74.3)	44.5 \pm 10.2	23.4 \pm 3.5
死亡组 (n = 96)	71 (73.9)	51.3 \pm 12.2	23.1 \pm 3.2
统计值	$\chi^2 = 0.417$	$t = -2.899$	$t = 0.96$
P	0.663	0.006	0.716

表 3 两组患者潜在肝脏损害因素比较

组别	HBeAg阳性[例 (%)]	HBV DNA (log ₁₀ 拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)	肝硬化[例 (%)]	血小板计数[10 ⁹ /L, M (IQR)]
生存组 (n = 144)	87 (53.4)	5.4 \pm 1.8	80 (55.6)	84.5 (60.5)
死亡组 (n = 96)	48 (50.0)	5.5 \pm 1.6	71 (65.7)	83.5 (69.5)
统计值	$\chi^2 = 0.392$	$t = -0.539$	$\chi^2 = 0.723$	$\chi^2 = 1.000$
P	0.236	0.509	0.089	0.980

注: M: 中位数; IQR: 四分位距

表 4 两组患者肝脏损害程度因素比较

检测指标	生存组 (n = 144)	死亡组 (n = 96)	t	P
白蛋白 (g/dl, $\bar{x} \pm s$)	28.9 \pm 4.0	29.0 \pm 4.7	0.983	0.440
ALT[U/L, M (IQR)]	304.0 (675.0)	339.0 (771.0)	1.097	0.274
AST[U/L, M (IQR)]	287.0 (453.0)	361.0 (775.0)	-1.870	0.010
国际标准化比值[M (IQR)]	2.6 (1.0)	3.3 (2.5)	1.434	< 0.001
胆碱酯酶[U/L, M (IQR)]	2482.0 (1736.0)	2410.0 (1594.0)	1.000	0.927
血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	126.5 \pm 20.3	123.0 \pm 20.9	0.997	0.461
总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.2 \pm 0.9	1.9 \pm 1.0	0.779	0.039
TBil[μ mol/L, M (IQR)]	298.0 (171.0)	392.0 (247.0)	1.002	0.001

注: M: 中位数; IQR: 四分位距

表 5 两组患者并发症比较

检测指标	生存组 (n = 144)	死亡组 (n = 96)	χ^2	P
腹水[例 (%)]	99 (68.8)	82 (85.4)	0.576	0.016
肝性脑病[例 (%)]	5 (3.5)	52 (54.1)	7.429	< 0.001
细菌或真菌感染[例 (%)]	23 (16.0)	29 (30.2)	1.319	0.202
肝肾综合征[例 (%)]	5 (3.5)	22 (22.9)	2.990	< 0.001
上消化道出血[例 (%)]	2 (1.4)	2 (2.1)	0.947	0.939
血肌酐 (μ mol/L, M (IQR)]	70 (19.0)	77 (45.0)	1.008	< 0.001
血清钠离子 (mmol/L, M (IQR)]	137 (6.0)	136 (7.0)	0.965	0.003
白细胞计数[10^9 /L, M (IQR)]	5.8 (3.7)	7.4 (5.6)	1.056	< 0.001
MELD评分[M (IQR)]	23.6 (5.2)	30.8 (9.7)	1.183	< 0.001

注: M: 中位数; IQR: 四分位距

表 6 HBV-ACLF患者Cox 回归模型分析结果

危险因素	回归系数	危险比 (HR)	95%CI	P
性别	0.206	1.154	0.724 ~ 1.879	0.516
肝硬化	0.315	1.251	0.807 ~ 2.145	0.403
胆固醇	-0.126	0.789	0.687 ~ 1.259	0.252
白细胞计数	0.027	1.271	0.894 ~ 1.071	0.210
腹水	0.385	1.453	0.840 ~ 2.423	0.196
AST	0.154	1.000	1.000 ~ 1.000	0.065
年龄	0.035	1.230	1.427 ~ 1.646	< 0.001
肝性脑病	-1.847	5.816	3.922 ~ 8.605	< 0.001
血清钠离子	0.746	2.516	1.547 ~ 2.019	< 0.001
MELD评分	0.115	1.249	1.275 ~ 1.440	< 0.001

表 7 MELD评分与预后的关系

组别	例数	死亡人数	病死率 (%)
A组	28	4	14.2
B组	135	38	28.1
C组	77	54	70.0

注: A组: 10分 \leq MELD评分 < 20分; B组: 20分 \leq MELD评分 < 30分; C组: MELD评分 \geq 30分

肝硬化程度较重甚至MELD评分高, 而患者未出现肝性脑病的症状, 这些患者的短期病死率却相对较低。血清钠减少的患者其病死率会增加, 低钠血症作为死亡的独立预测因素已见于其他报道^[6-8], 这可能反映了先前肝脏疾病的损伤致使潜在的血流动力学的紊乱^[7]以及进展为肝肾综合征风险的增加^[10]。

MELD评分系统是美国Malinchoc于2000年应肝移植供体分配规则而建立的, 最初用于评估行经

颈静脉肝内门体分流术后患者的生存率^[11]。已有研究表明MELD评分亦可用于急性肝衰竭、亚急性、慢加急性肝衰竭的预后评估^[11-14]。在本研究中, 发现死亡组与存活组之间MELD评分差异有统计学意义, 证实了其可作为短期病死率的独立预测因素, 并且MELD值越大, 病死率越高, 这与文献^[11,14,15]报道结果一致。但是在过去的几年内, 很多研究人员指出了MELD的局限性^[16-20]。许多研究证实了存在一些同样有意义的指标可预测患者的预后, 本次研究中患者年龄和肝性脑病证实可预测患者的预后, 所以我们期待更大样本的研究可以建立新的ACLF预后预测模型。

亚太肝脏研究协会 (APASL) 和美国肝病协会以及欧洲肝脏协会 (EASL) 对ACLF诊断的最

主要差异在于后两者认为肝硬化是诊断ACLF必要的前提,而前者不需要患者存在明确肝硬化即可诊断^[21]。这归咎于ACLF慢性肝脏病变的病因和引起急性肝衰竭的急性病因在地域上的不同。在西方社会,ACLF患者通常有肝硬化和ACLF的急性肝脏损伤通常是非病毒性的,如脓毒症和食管静脉曲张破裂出血^[22-24]。然而,在亚洲患者中,HBV暴发性活动或其他肝炎病毒的活动是引起急性肝衰竭最常见的原因^[25]。CHB患者在服用核苷类似物抗病治疗时自行停药或出现耐药,是出现HBV-ACLF的一个重要原因。本研究数据显示,那些无肝硬化的患者也会有很高的短期病死率,表明ACLF诊断不应局限于肝硬化患者,至少在CHB患者中。有趣的是,非肝硬化患者比肝硬化患者在ACLF时出现更严重的肝损伤(数据未显示),提示肝硬化患者有肝损伤不容忍性。一旦ACLF发生,病死率与潜在肝脏的损伤严重程度是不对称的,但不可否认的是更严重的潜在肝脏损伤的患者肝损伤的耐受性较差,发展为急性肝功能衰竭风险更大。

本研究通过多因素分析显示年龄、MELD评分、肝性脑病、低钠血症是乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭短期病死率的独立预测因素,对于临床工作者早期判断该病严重程度及发展趋势提供了更多参考依据,通过积极预防性的综合治疗,警惕并发症的发生,以期降低该病病死率的发生。

参考文献

- [1] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. *Hepatol Int*,2009,3:269-282.
- [2] Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis[J]. *Curr Opin Crit Care*,2011,17:165-169.
- [3] 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. 肝衰竭诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*,2006,14:643-646.
- [4] Garg H, Kumar A, Garg V, et al. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure[J]. *Dig Liver Dis*,2012,44:166-171.
- [5] Xia Q, Dai X, Zhang Y, et al. A modified MELD model for Chinese pre-ACLF and ACLF patients and it reveals poor prognosis in pre-ACLF patients[J]. *PLoS One*,2013,8:e64379.
- [6] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high for early death[J]. *Hepatology*,2004,40:802-810.
- [7] Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2005,41:32-39.
- [8] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone[J]. *Liver Transpl*,2005,11:336-343.
- [9] Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, et al. Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis[J]. *J Hepatol*,1988,6:239-257.
- [10] Gine's A, Escorsell A, Gine's P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites[J]. *Gastroenterology*,1993,105:229-236.
- [11] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *Hepatology*,2000,31:864-871.
- [12] 陈学兵,朱霞,唐红. 终末期肝病3种评分体系对急性肝衰竭患者预后的评估[J]. *世界华人消化杂志*,2011,19:855-859.
- [13] 高国生,朱海超. 终末期肝病模型(MELD)、MELD-Na及iMELD评分系统对乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者短期预后的评价[J]. *中华内科杂志*,2010,49:1057-1059.
- [14] 丁淑芬,徐立新,蔡晓娟. MELD对慢加亚急性肝衰竭预后的判断价值[J]. *肝脏*,2011,16:506-507.
- [15] 董飞波,周健. MELD与iMELD对乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者短期预后的评价[J]. *现代实用医学*,2010,22:34-35.
- [16] Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, et al. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2003,9:12-18.
- [17] Neuberger J. Allocation of donor livers--is MELD enough?[J]. *Liver Transpl*,2004,10:908-910.
- [18] Freeman RB. MELD: the holy grail for organ allocation[J]. *J Hepatol*, 2005,42:16-20.
- [19] Cholangitis E, Senzolo M, Triantos C, et al. MELD is not enough--enough of MELD[J]. *J Hepatol*,2005,42:475-477.
- [20] Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD[J]. *J Hepatol*,2005,42:S100-S107.
- [21] Bajaj JS. Defining acute-on-chronic liver failure: will East and West ever meet?[J]. *Gastroenterology*,2013,144:1337-1339.
- [22] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*,2013,144:1426-1437,e1-e9.
- [23] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study[J]. *Gut*,2010,59:1561-1569.
- [24] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis[J]. *J Hepatol*, 2005,42:195-201.
- [25] Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*,2012,27:662-669.

收稿日期: 2014-06-09