

免疫细胞在慢加急性肝衰竭中的调控作用

李彦霖¹, 杨雪亮², 刘小静³, 吴剑华⁴, 王—川⁴ (1.西安交通大学医学部第一临床医学院, 西安 710061; 2.西安交通大学第一附属医院 营养科, 西安 710061; 3.西安交通大学第一附属医院 感染科, 西安 710061; 4.西安交通大学医学部第二临床医学院, 西安 710061)

摘要: 慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是一种以慢性肝病病理损伤为基础, 以不同程度肝细胞坏死性病变为特征的病理过程, 其具体发生机制尚未完全明确, 但各种免疫细胞在其中发挥重要作用已有共识。本文通过阐述临床和动物研究中多种免疫细胞在ACLF发生发展中的变化, 了解ACLF免疫学发病机制, 以期为临床治疗ACLF提供科学依据。

关键词: 肝功能衰竭, 慢加急性; 免疫细胞; 调控作用

Regulatory effects of immune cells on acute-on-chronic liver failure

Li Yanlin¹, Yang Xueliang², Liu Xiaojing³, Wu Jianhua⁴, Wang Yichuan⁴ (1.First College of Clinical Medicine, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China; 2.Department of Nutrition, First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3.Department of Infectious Diseases, First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 4.Second College of Clinical Medicine, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

Abstract: Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a pathological process characterized by liver cell necrotizing lesions of varying degrees based on the pathological injury of chronic liver disease. Although the specific mechanism is not completely clear, there is a consensus that various immune cells play important roles. In this paper, the changes of various immune cells in the development of ACLF in clinical and animal studies were expounded to understand the pathogenesis of ACLF immunology, so as to provide scientific basis for clinical treatment of ACLF.

Key words: Liver failure, acute-on-chronic; Immune cells; Regulatory effects

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上由各种诱因引起的以黄疸加深、凝血功能障碍等为主要表现的临床综合征, 同时合并肝性脑病、肝肾综合征等临床并发症^[1]。虽然ACLF具体发病机制尚未完全阐明, 但免疫失衡在ACLF发生发展中的始动效应已得到广泛认可。本文将主要探讨多种免疫细胞在ACLF发病过程中的作用。

1 概述

获得性免疫细胞和天然免疫细胞在ACLF的发生发展中发挥重要作用。辅助T细胞 (T help cell, Th) 和调节性T细胞 (regulatory T cells, Treg) 是CD4⁺ T细胞的亚群, 二者在肝功能损伤和衰竭过程中发挥重

要作用。此外, 肝脏中固有免疫细胞, 如库普弗细胞 (Kupffer cell, KC)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞等, 可直接诱发感染的肝细胞死亡或调控一些细胞因子合成和分泌, 这些免疫细胞及其产生的细胞因子可促进ACLF的进展^[3]。同时, 肠-肝轴上的单核/巨噬细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的表型、功能和免疫激活与ACLF中肠道微生物菌群平衡、炎症和多器官损伤关系密切^[3]。

2 各类免疫细胞与 ACLF

2.1 Treg与Th17 Treg是一群具有免疫负调控作用的淋巴细胞, 可通过细胞间直接作用或分泌多种细胞因子维持机体自身免疫耐受, 避免免疫反应过度导致机体损伤。Treg可表现为CD4⁺CD25⁺或CD4⁺CD25⁻。通常所称的Treg指CD4⁺CD25⁺ T细胞。Shen等^[4]研究表明ACLF患者外周血和肝内Treg显著多于慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B,

CHB)患者和健康对照者,Treg比率与ACLF患者乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA载量、终末期肝病模型评分、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)水平等呈正相关,且ACLF存活患者Treg水平显著低于死亡患者。然而其他学者发现,与CHB患者相比,ACLF患者外周血Treg显著减少,Treg在总CD4⁺T细胞中的占比显著低于CHB患者和健康对照者^[5,6]。体外实验表明,与健康对照者相比,ACLF患者CD4⁺CD25⁺Treg对自体CD4⁺CD25⁻T细胞的增殖具有显著抑制作用,其中CD4⁺CD25⁻T细胞具有抑制自身免疫损伤炎症反应的作用,提示不同类型Treg对ACLF的作用可能并不完全相同^[4]。虽然Treg与ACLF具有相关性,但Treg在ACLF中的变化仍有争议,有待进一步研究。

Th17因释放促炎细胞因子IL-17而得名,Th17具有促进上皮细胞、成纤维细胞或巨噬细胞释放炎症介质的功能^[7]。Th17的应答反应在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)病情进展中发挥重要作用,Toll样受体2(Toll-like receptors 2, TLR2)信号转导通路参与了这一过程。与CHB患者或健康对照者相比,ACLF患者外周血Th17水平和Th17占总CD4⁺细胞比例显著升高,且ACLF患者肝脏Th17细胞比例高于外周血^[5,6,8,9]。在动物实验中,ACLF组及急性肝衰竭(acute hepatic failure, ALF)组Th17比例先快速升高,后逐渐下降,且ACLF组变化更显著^[10]。多因素回归分析表明,Th17比率高于5.9%是ACLF患者病死的独立预测因子,基线Th17 > 5.9%常提示HBV-ALCF患者预后不良^[8]。Th17水平可能随病情的改变而变化。有研究表明,与ACLF进展期相比,ACLF恢复期患者外周血Th17比率显著升高,这可能与恢复期ACLF患者体内调控Th17和Treg的细胞因子改变有关^[6]。Th-17对肝脏的损伤作用除与其分泌IL-17有关外,其分泌的TNF- α 也会造成HBV相关的肝损伤^[11,12]。Liang等^[5]研究表明,在疾病发展过程中,从进展期到恢复期,Th17细胞比例急剧下降,在整个疾病发展过程中,Treg比率无显著变化。此外,ACLF存活患者体内Treg及Th17在CD4⁺细胞中比例高于病死患者,且病情显著好转患者体内Treg水平更高^[13]。综上,Th17与Treg在ACLF中的变化可能受病情进展及研究对象等多种因素的影响。

鉴于ACLF患者基线Treg和Th17非同步变化,部分研究采用Treg/Th17比值作为观察指标。基线ACLF患者Treg/Th17比值较健康对照者及CHB患

者显著降低,恢复期ACLF患者Treg/Th17比值与健康对照者相近^[5]。但也有研究表明ACLF患者Treg/Th17比值虽然低于健康对照者,但与CHB患者无显著差异^[13]。此外,ACLF好转患者(总胆红素下降,临床症状改善明显)Treg/Th17比值高于整体存活患者,病死患者比值最低,且在疾病恢复过程中Treg/Th17比值逐渐上升^[13]。目前有关Treg/Th17比值随ACLF疾病进展变化的研究仍较少。Ni等^[10]的动物实验中,ACLF组Treg/Th17比值随时间逐渐下降后趋于稳定,并始终低于ALF组。在肝损伤过程中,Treg/Th17比值预测疾病转归更有价值,其在ACLF发病初期显著降低,Treg/Th17比值升高提示ACLF预后良好。各研究中Treg变化规律的差异可能与患者年龄、性别、所处的疾病阶段及肝损伤严重程度不同有关。

2.2 树突状细胞 树突状细胞(dendritic cells, DC)是一类骨髓来源的细胞,是连接天然免疫和获得性免疫间的桥梁,也是目前所知的功能最强的抗原提呈细胞,主要有3个亚型:浆细胞样DC(plasmacytoid dendritic cell, pDC)、髓样/常规DC1(myeloid/conventional DC1, m/cDC1)和髓样/常规DC2(myeloid/conventional DC2, m/cDC2)^[14]。ACLF患者外周血中DC比率显著降低。DC水平与ACLF预后相关,多种药物均通过提高外周血DC水平改善肝功能及患者预后。在接受醋酸甲泼尼龙治疗的ACLF患者中,存活者mDC水平持续升高,总胆红素水平下降,而病死组则无此变化^[15]。接受粒细胞集落刺激因子治疗的ACLF患者外周血和肝内mDC、pDC均较安慰剂组显著升高,其中存活患者DCs水平显著升高^[16]。由此可见,DC可抑制ACLF的进展,其中外周血DC水平可作为ACLF预后的预测指标。

2.3 NK细胞 NK细胞是一种天然免疫细胞,其不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关,在某些情况下还可参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生。人体NK细胞的部分亚群可表达激活的Fc受体和CD16(CD16⁺),大多数NK细胞表达CD56(CD56⁺),而在外周血中,多数NK细胞为CD56弱表达(CD56^{dim})^[17]。

外周血中NK细胞的数量、亚群分布和功能异常可能与HBV-ACLF的进展有关。CD56^{dim}CD16^{bright}和CD56^{dim}CD16⁻ NK细胞是NK细胞的两种亚群,HBV-ACLF患者外周血细胞毒性CD56^{dim}CD16^{bright}和CD56^{dim}CD16⁻ NK细胞水平降低,杀伤活性显著降低,CD3⁻CD56⁺ NK细胞比率显著高于CHB者,

与健康对照者无显著差异^[18,19]。NK细胞水平在疾病不同阶段也有所变化。ACLF进展期患者外周血NK细胞比率较恢复期患者和健康对照者显著降低,这可能是由于ACLF进展期强烈的炎症反应使体内NK细胞主要聚集于肝脏内部,在发挥其防御作用的同时对自身肝脏细胞造成破坏,因此相对外周血NK细胞显著减少^[20]。研究表明,NK细胞在ACLF中的应答反应与钾离子通道多聚体结构域蛋白9(potassium channel tetramerisation domain containing 9, KCTD9)有关。在HBV-ACLF患者的NK细胞中KCTD9显著增加,而干扰KCTD9在暴发性肝炎中的表达对疾病预后具有积极作用,这可能与抑制NK细胞的活化有关^[21]。

NKP30、NKP46和NKG2D是NK细胞的活化型受体,CD158a、NKG2A和KIR3DL1则为NK细胞的抑制型受体,ACLF患者NK细胞表面受体的表达水平变化可能对疾病的发展具有调控作用^[18,22]。与CHB患者相比,ACLF患者NKP30、NKP46表达均上调,CD158a表达下调,而NKG2D的表达则无显著差异^[23]。同时NKP30配体B7-H6表达增加,并与疾病严重程度呈正相关^[23]。在疾病的不同时期,NKG2D、NKP30、NKP46、NKG2A、KIR2DL1及KIR2DL3表达无显著差异,但ACLF进展期和恢复期患者外周血KIR3DL1比例较健康对照者低,这可能与不同时期ACLF患者免疫状况有关^[20]。综上,ACLF患者NK细胞的活化型受体表达上调,抑制型受体表达下调,从而使NK细胞的杀伤功能增强,一方面这是机体的一种自我保护机制,但另一方面又会加剧肝脏的免疫损伤。

2.4 中性粒细胞 成熟的中性粒细胞具有趋化、吞噬和杀菌作用。低密度中性粒细胞(low density neutrophils, LDN)是最近发现的中性粒细胞亚群,其中包括未成熟中性粒细胞^[24]。在ACLF患者中,中性粒细胞水平显著升高,重症ACLF患者和病死患者绝对中性粒细胞计数显著高于存活患者^[25]。中性粒细胞氧化暴发(neutrophil oxidative burst, NOB)可反映其产生活性氧的能力。在佛波酯诱导下,ACLF和非ACLF失代偿期肝硬化患者NOB活性显著低于健康对照者,但这两类患者间无差异^[26]。尽管ACLF患者的肝脏内中性粒细胞显著增多,但这些中性粒细胞功能紊乱,吞噬功能下降^[26]。此外,中性粒细胞的基因表达也发生改变。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是LCN2基因的编码产物,主要由中性粒细胞表达,通过与细

菌的铁载体结合对细菌感染起到保护作用。ACLF患者体内NGAL水平高于非ACLF患者^[28]。趋化因子受体CXCR1和CXCR2是中性粒细胞趋化到炎症或损伤部位所必需的,CD66b、CD11b和CD16是常见的中性粒细胞标志物。ACLF患者CD11b⁺CD16⁺中性粒细胞表面趋化因子受体CXCR1/2表达升高,CXCR1/2阻断剂可减少炎症介质的产生并抑制细胞坏死^[25]。CD66⁺中性粒细胞CXCR1/2表达水平下降,且CXCR1/2在中性粒细胞表达越低提示预后越差^[29]。上述研究结果的差异可能是由于这些标志物的表达与中性粒细胞所处的时期或状态有关,也可能是由于LDN的干扰。正如某些研究发现体内被激活的成熟中性粒细胞通常下调CD16的表达水平,达到未成熟中性粒细胞水平,因此很难区分这两种细胞,直到变髓细胞阶段CD66b在成熟的中性粒细胞和中性粒细胞前体中表达水平都是相似的,故流式细胞术无法区分这两种细胞^[24]。

中性粒细胞在ACLF的临床诊疗中具有重要价值。病死组HBV-ACLF患者中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)较存活组显著升高,且NLR水平在健康对照者、CHB患者、乙型肝炎肝硬化代偿期患者和HBV-ACLF患者中依次升高,并与预期病死率呈正相关,是HBV-ACLF患者28 d、90 d病死的独立预测因素,HBV-ACLF患者肝移植术后NLR值升高常提示预后较差^[30-33]。此外,在ACLF进展过程中,随患病时间的延长,NLR变化对疾病的影响逐渐减弱^[34]。由此可见,NLR在ACLF的发展和预后中均有重要临床意义。

2.5 其他免疫细胞 单核细胞由骨髓造血干细胞分化而来,在血液中短暂停留后进入组织器官分化为巨噬细胞。巨噬细胞有定居和游走两种类型,其中定居在肝脏中的巨噬细胞即为KC。单核/巨噬细胞系统功能障碍是ACLF疾病进展的核心,最终引发局部炎症、组织修复和全身并发症。相较于CHB患者,ACLF患者外周血中单核细胞水平升高,而早期单核细胞浸润可能造成局部组织破坏,并驱动全身炎症反应相关的促炎细胞因子分泌^[31,35]。人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DR是一种经典的HLA II类分子,在特异性免疫应答中发挥重要作用。与健康对照者相比,ACLF和非ACLF肝硬化患者单核细胞HLA-DR表达量显著降低,细胞表面HLA-DR表达的平均密度较低,但这两类患者间无显著差异^[26]。ACLF病情进展时,KC会进一步加重肝脏损伤,因为KC能

被病原体和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)激活,趋化非特异性免疫细胞在受损的肝组织聚集。研究表明,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的肝损伤应答中,DAMP分子IL-33通过激活HBV-ACLF患者体内的细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)分子,促进单核细胞炎症反应^[36]。

骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一群异质性细胞,是DC、巨噬细胞和(或)粒细胞的前体,具有显著抑制免疫细胞应答的能力。人类MDSCs是一个异质性群体,包括CD14⁺CD11b⁺CD33⁺CD15⁺多态核组分(polymorphonuclear fraction, PMN-MDSC)、CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{low/-}单核组分(mononuclear fraction, M-MDSC)和CD66b⁺CD15⁺CD14^{-dim}CD33^{dim}HLA-DR⁺组分(G-MDSCs)。Bernsmeier等^[38]研究表明,外周血M-MDSCs在ACLF患者中显著升高并表现出免疫抑制特性,可显著降低T细胞增殖活性,导致ACLF患者预后不良,提示MDSCs的激活不利于ACLF预后。

多项研究表明,免疫细胞在ACLF中发挥的作用大多与其分泌的细胞因子及其表达的细胞因子受体有关,细胞内多种信号分子参与ACLF病程中免疫细胞数量和活性的改变,但由于多种免疫细胞分泌的细胞因子具有重叠和交叉,具体过程仍需进一步探索,对基因结构及其表达变化的研究可能有助于认识上述变化^[9,11]。多种免疫细胞可调控ACLF的免疫应答,这些免疫细胞通过不同途径调节促炎-抗炎反应的平衡,这种平衡一旦被打破会引起免疫功能障碍,诱发ACLF,这一过程在感染引起的肝衰竭中尤为重要^[38]。虽然目前很多研究仍以单一细胞水平为检测指标,但也可看到越来越多的研究逐渐以两种细胞比值、细胞表达的相对强弱以及细胞占比为观察指标,免疫系统的平衡效应相对于单一因子的变化可更加准确地判断疾病的进展及预测预后。随着对ACLF病理机制的不断探索,在科研人员和临床医师的努力下,相信ACLF最终可得到及时且有效的治疗。

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,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(1):18-26.
- [2] BLASCO-ALGORA S, MASEGOSA-ATAZ J, GUTIÉRREZ-GARCÍA M L, et al. Acute-on-chronic liver failure: pathogenesis, prognostic factors and management[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(42):12125-12140.
- [3] ZHANG T, SUN K, WANG Y, et al. Disruption of the gut-liver axis in the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018,30(2):130-135.
- [4] SHEN C, YAN W Z, ZHAO C Y, et al. Increased CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells correlate with poor short-term outcomes in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2015,48(2):137-146.
- [5] LIANG X S, LI C Z, ZHOU Y, et al. Changes in circulating Foxp3⁺ regulatory T cells and interleukin-17-producing T helper cells during HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(26):8558-8571.
- [6] ZHANG G L, XIE D Y, LIN B L, et al. Imbalance of interleukin-17-producing CD4 T cells/regulatory T cells axis occurs in remission stage of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013,28(3):513-521.
- [7] SHAO S, YU X, SHEN L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes[J]. Life Sci, 2018,192:160-165.
- [8] ZHANG G L, ZHANG T, ZHAO Q Y, et al. Th17 cells over 5.9% at admission indicate poor prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(40):e12656.
- [9] KHANAM A, TREHANPATI N, SARIN S K. Increased interleukin-23 receptor (IL-23R) expression is associated with disease severity in acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Int, 2019,39(6):1062-1070.
- [10] NI S, LI S, YANG N, et al. Deregulation of regulatory T cells in acute-on-chronic liver failure: a rat model[J]. Mediators Inflamm, 2017,2017:1390458.
- [11] WANG H, LUO H, WAN X, et al. TNF- α /IFN- γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection[J]. J Hepatol, 2020,72(1):45-56.
- [12] FISCHER J, SILVA T E, SOARES E S P, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: Circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis[J]. Cytokine, 2017,91:162-169.
- [13] NIU Y H, YIN D L, LIU H L, et al. Restoring the Treg cell to Th17 cell ratio may alleviate HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2013,19(26):4146-4154.
- [14] COLLIN M, BIGLEY V. Human dendritic cell subsets: an update[J]. Immunology, 2018,154(1):3-20.
- [15] ZHAO J, ZHANG J Y, YU H W, et al. Improved survival ratios correlate with myeloid dendritic cell restoration in acute-on-chronic liver failure patients receiving methylprednisolone therapy[J]. Cell Mol Immunol, 2012,9(5):417-422.
- [16] KHANAM A, TREHANPATI N, GARG V, et al. Altered frequencies of dendritic cells and IFN-gamma-secreting T cells with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy in acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Int, 2014,34(4):505-513.
- [17] ABEL A M, YANG C, THAKAR M S, et al. Natural killer cells: development, maturation, and clinical utilization[J]. Front Immunol, 2018,9:1869.
- [18] YI R T, NIU Y H, LIU H L, et al. Natural killer group 2A expressed on both peripheral CD3⁺CD56⁺NK cells and CD3⁺CD8⁺ T cells plays a pivotal negative regulatory role in the progression of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Interferon Cytokine Res, 2016,36(12):689-697.
- [19] LIU F, DUAN X, WAN Z, et al. Lower number and decreased function of natural killer cells in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver

- failure[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2016,40(5):605-613.
- [20] 翁伟镇,熊静,曹会娟,等. 不同时相慢加急性乙肝肝衰竭患者外周血NK细胞及其受体分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*,2018,39(1): 87-92.
- [21] ZHANG X, ZHU L, ZHOU Y, et al. Interference with KCTD9 inhibits NK cell activation and ameliorates fulminant liver failure in mice[J]. *BMC Immunol*,2018,19(1):20.
- [22] 鲍俊杰,邹勇,陈小红,等. HBV-ACLF患者外周血NK细胞活化型受体和抑制型受体表达分析[J]. *国际检验医学杂志*,2014,35(15):1993-1994.
- [23] ZOU Y, BAO J, PAN X, et al. NKP30-B7-H6 interaction aggravates hepatocyte damage through up-regulation of interleukin-32 expression in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *PLoS One*,2015,10(8):e134568.
- [24] SCAPINI P, MARINI O, TECCHIO C, et al. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions[J]. *Immunol Rev*,2016,273(1):48-60.
- [25] KHANAM A, TREHANPATI N, RIESE P, et al. Blockade of neutrophil's chemokine receptors CXCR1/2 abrogate liver damage in acute-on-chronic liver failure[J]. *Front Immunol*,2017,8:464.
- [26] SATSANGI S, DUSEJA A, SACHDEVA M, et al. Monocyte human leukocyte antigen - Antigen D related, neutrophil oxidative burst and cytokine analysis in patients of decompensated cirrhosis with and without acute-on chronic liver failure[J]. *PLoS One*,2018,13(7):e200644.
- [27] ALAM A, CHUN S K, MA D. Acute-on-chronic liver failure: recent update[J]. *J Biomed Res*,2017,31(3):1-18.
- [28] ARIZA X, GRAUPERA I, COLL M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a biomarker of acute-on-chronic liver failure and prognosis in cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2016,65(1):57-65.
- [29] XU R, BAO C, HUANG H, et al. Low expression of CXCR1/2 on neutrophils predicts poor survival in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Sci Rep*,2016,6:38714.
- [30] 吴杜娟,金蕾,郇玉峰,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] WU W, YAN H, ZHAO H, et al. Characteristics of systemic inflammation in hepatitis B-precipitated ACLF: differentiate it from no-ACLF[J]. *Liver Int*,2018,38(2):248-257.
- [32] MOREAU N, WITTEBOLE X, FLEURY Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts death in acute-on-chronic liver failure patients admitted to the intensive care unit: a retrospective cohort study[J]. *Shock*,2018,49(4):385-392.
- [33] 范玥,李欣,周晓芳,等. 中性粒细胞淋巴细胞比值在预测乙型肝炎相关肝衰竭中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*,2017,25(10):726-731.
- [34] AGIASOTELLI D, ALEXOPOULOU A, VASILIEVA L, et al. Evaluation of neutrophil/leukocyte ratio and organ failure score as predictors of reversibility and survival following an acute-on-chronic liver failure event[J]. *Hepatol Res*,2016,46(6):514-520.
- [35] TRIANTAFYLLOU E, WOOLLARD K J, MCPHAIL M J W, et al. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure[J]. *Front Immunol*,2018,9:2948.
- [36] DU X X, SHI Y, YANG Y, et al. DAMP molecular IL-33 augments monocytic inflammatory storm in hepatitis B-precipitated acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*,2018,38(2):229-238.
- [37] BERNISMEIER C, TRIANTAFYLLOU E, BRENIG R, et al. CD14⁺CD15⁺HLA-DR⁺ myeloid-derived suppressor cells impair antimicrobial responses in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Gut*,2018,67(6):1155-1167.
- [38] 曹竹君,谢青. 慢加急性肝衰竭患者的感染问题: 发生、特征及其对疾病进展和预后的影响[J]. *中华肝脏病杂志*,2018,26(1):6-9.

收稿日期: 2019-09-09

李彦霖, 杨雪亮, 刘小静, 等. 免疫细胞在慢加急性肝衰竭中的调控作用[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(2):42-46.