

炎症和免疫指标对乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭 预后判断价值研究进展

毛静¹, 刘鑫华¹, 杨军杰², 钟炎平¹, 赵琴³, 蔡美和⁴, 雷旭¹, 郭鹏¹, 胡波¹, 刘志新^{1,5}, 谭华炳^{1,5} (1. 湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科 肝病研究所, 湖北 十堰 442000; 2. 河源市人民医院 心血管内科, 广东 河源 517001; 3. 房县人民医院 检验科, 湖北 十堰 442100; 4. 竹山县人民医院 中医科, 湖北 十堰 442200; 5. 湖北医药学院 病毒学十堰市重点实验室, 湖北 十堰 442000)

摘要: 乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭 (hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 是在慢性乙型肝炎病毒感染导致的慢性肝病基础上, 短期内出现急性肝功能失代偿的临床综合征。HBV-ACLF具有病情进展迅速、治疗效果差、死亡率高的特点。炎症和免疫应答是HBV-ACLF发生、发展及产生多器官、组织损伤的重要原因。本文对超敏C反应蛋白、降钙素原、白细胞介素类、淋巴细胞亚群类、趋化因子等炎症指标, 以及超敏C反应蛋白/白蛋白比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/白细胞比值等多因素指标在HBV-ACLF病情及预后判断中的应用进行综述, 发现动态观察炎症和免疫相关指标对HBV-ACLF预后判断、治疗方式选择等具有指导意义, 且多因素指标判断HBV-ACLF患者预后的灵敏度及特异度优于单因素指标。炎症和免疫指标对HBV-ACLF患者预后判断具有指导意义。

关键词: 肝衰竭, 慢加急性; 肝炎病毒, 乙型; 炎症; 免疫; 预后判断; 价值

Research progress on the value of inflammatory and immune indexes in predicting the prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

Mao Jing¹, Liu Xinhua¹, Yang Junjie², Zhong Yanping¹, Zhao Qin³, Cai Meihe⁴, Lei Xu¹, Guo Peng¹, Hu Bo¹, Liu Zhixin^{1,5}, Tan Huabing^{1,5} (1. Department of Infectious Diseases, Hepatology Institute, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2. Department of Cardiology, Heyuan People's Hospital, Heyuan 517001, Guangdong Province, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Fangxian People's Hospital, Shiyan 442100, Hubei Province, China; 4. Department of Traditional Chinese Medicine, Zhushan People's Hospital, Shiyan 442200, Hubei Province, China; 5. Shiyan Key Laboratory of Virology, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China)

Abstract: Hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) is a clinical syndrome of acute liver dysfunction in the short term on the basis of chronic liver disease caused by chronic hepatitis B virus infection. HBV-ACLF is characterized by rapid progression, poor therapeutic effect and high mortality. Inflammation and immune response are important causes of the occurrence, development and multiple organ and tissue damage of HBV-ACLF. This article reviewed the application of inflammatory factors such as high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin, interleukins, lymphocyte subsets, chemokines and other inflammatory indicators, as well as high-sensitivity C-reactive protein / albumin ratio, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / white blood cell ratio and other multi-factor indicators on the diagnosis and prognosis of HBV-ACLF. It

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.004

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81902066); 湖北省卫生健康委员会2019~2020年度科研项目 (WJ2019F051); 2019年度十堰市科技局引导性科研项目 (19Y59、19Y60); 2022年肝胆相照公益基金会“人工肝专项基金” (iGandanF-1082022-RGG030)

通信作者: 谭华炳 Email: renmthb@163.com

was found that the dynamic observation of inflammation and immune-related indicators had guiding significance for the prognosis of HBV-ACLF and the choice of treatment methods, the sensitivity and specificity of multi-factor indicators in the prognosis of HBV-ACLF patients were better than those of single-factor indicators. Inflammation and immune indicators had guiding significance for the prognosis of patients with HBV-ACLF.

Key words: Liver failure, acute-on-chronic; Hepatitis B virus; Inflammation; Immune; Prognostic judgment; Value

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上, 由各种诱因所诱发, 短期内出现急性肝功能失代偿的临床综合征, 常合并多器官功能衰竭 (multiple organ failure syndrome, MOFS) [1]。国内外 ACLF 的病因有所不同, 与欧美国家病因多为酒精不同, 我国 ACLF 的病因多为乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染, HBV 感染相关慢加急性肝衰竭 (hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 占肝衰竭病例 70% 以上 [2-4]。目前主流观点认为 ACLF 发病的主要原因为炎症因子风暴与免疫活化机制相互作用 [4,5], 持续的炎症因子风暴与免疫反应使患者的肝功能进一步被破坏, 大量受损的肝细胞又会引起新一轮的炎症风暴, 形成恶性循环, 使 HBV-ACLF 患者肝组织及肝外器官出现进一步的破坏和损伤, 导致器官功能衰竭 [6,7], ACLF 的显著特点是高病死率和高强度全身炎症反应。本文综述炎症和免疫机制对 HBV-ACLF 患者短期预后评估的价值, 为临床 ACLF 诊治和预后判断提供新思路。

1 炎症反应及免疫功能与 ACLF

炎症反应是 ACLF 发生、发展及产生多器官、组织损伤的重要因素 [8,9]。炎症因子的产生是炎症反应中至关重要的一步。在感染或非感染因素刺激下, 大量炎症因子被释放入血, 这些炎症因子通过破坏微循环血管内皮使中性粒细胞与单核细胞迁移进入组织内参与炎症反应 [10], 或通过激活免疫细胞释放蛋白酶、细胞毒性因子、前列腺素等进一步加重组织损伤, 引发更严重的炎症反应 [11]。在这个过程中, 白细胞释放炎症因子提示炎症级联反应的开始, 而肝细胞的受损使炎症风暴进一步加重, 反复暴发的炎症风暴最终导致患者多器官衰竭甚至死亡。不同病因所引起的 ACLF 其炎症反应特点不同。HBV-ACLF 可能是因为 HBV 所引起的机体免疫系统的过度反应, 出现了免疫损伤、非特异性损伤、组织缺血缺氧损伤及内毒素血症, 即“三重打击”假说 [12]。免疫反应也是 ACLF 患者发病过程的重要一环, 与炎症反应相互促进, 加重疾病进程。慢性肝病患者由于肝细胞功能受损, 其体内蛋白质分泌减少, 常出现低蛋白血症、免疫补体系统缺陷 [13]; 同时, ACLF 患者肝脏细胞-细胞屏障、细胞-血液屏障功能受到影响, 使免疫功能受到抑制, 感染风险升高。另外, 巨噬细胞也参与免疫抑制, 可能与 ACLF

患者内皮受损与巨噬细胞迁移能力增强有关 [14]。ACLF 患者发生严重炎症反应时还会改变患者代谢过程, 外周血炎症标志物水平可反映代谢改变程度 [15]。在炎症条件下, 线粒体功能失调, 有氧氧化过程逐渐被有氧糖酵解过程所替代, 机体能量供应减少, 为维持免疫反应的正常运作, 机体的能量供应水平重新分布, 这使外周器官供能减少、整体代谢功能下降, 最终导致器官功能障碍和衰竭 [11]。天然免疫细胞作为先天免疫系统中的重要一环, 也与 ACLF 的发生发展密切相关, 如 Kupffer 细胞可识别肝细胞释放的损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs), 进一步促进趋化因子 CC 配体 2 (chemokine C-C motif ligand 2, CCL2) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子的释放, 从而介导器官损伤 [16], 活化的炎症巨噬细胞可直接释放 TNF- α 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 等炎症介质破坏肝组织结构 [17], CD16⁺ 中性粒细胞可识别 CXC 趋化因子受体 1 (CXC chemokine receptors 1, CXCR1) 和 CXC 趋化因子受体 2 (CXC chemokine receptors 1, CXCR2), 通过直接接触诱导肝细胞死亡。以炎症与免疫反应作为诊治 ACLF 的突破口, 在评估 ACLF 患者的预后中有巨大的研究潜力。

2 炎症指标与 ACLF

经过大量基础和临床研究, 筛查出与 HBV-ACLF 短期预后有关的炎症指标主要包含传统炎症标志物如超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive c reactive protein, hs-CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT), 白细胞介素 (interleukin, IL) 及白细胞介素受体 (interleukin receptor, ILR) 如 IL-23 及其受体 IL-23R、IL-10、IL-6, 淋巴细胞亚群如 CD8⁺ T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)、调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg), 趋化因子相关标志物 (chemokine-related markers, CRM), 以及其他炎症标志物。

2.1 传统炎症标志物

2.1.1 CRP CRP 是由肝脏合成的一种聚合蛋白, 主要发生在肝脏的急性时相反应期, 是临床上应用广泛的炎症指标之一。当机体出现感染和炎症反应时, CRP 可在短时间急剧升高, 且 CRP 升高的程度通常与机体炎症程度呈正比 [18], 炎症被控制后 CRP 迅速下降, 临床上常用 CRP 水平反映治疗效果。临

床研究发现, ACLF患者CRP水平显著高于慢性肝炎组, 治疗后ACLF患者CRP水平比慢性肝炎患者组下降更明显, 说明CRP可作为反映ACLF患者肝脏受损程度及临床治疗效果的检验指标; 当ACLF患者出现肝外器官衰竭时, CRP也会明显升高, 且ACLF相关MOFS死亡组CRP明显高于生存组, 进一步说明CRP水平与ACLF预后密切相关^[19]。

2.1.2 PCT PCT对细菌感染或脓毒血症的诊断价值已得到基础和临床研究证实^[20], 进一步研究发现ACLF生存组PCT水平显著低于死亡组, 且PCT水平越高, 患者死亡风险越大, ACLF合并细菌感染时PCT能更加灵敏地反映病情变化^[21]。

2.2 白细胞介素类

2.2.1 IL-23及IL-23R IL-23既可介导固有免疫反应, 也是特异性免疫反应中的关键点, 是多种炎症反应中的重要节点。HBV-ACLF患者血清中IL-23含量与其肝功能受损的严重程度关系密切, 树突状细胞中IL-23高表达与HBV-ACLF患者病死率间存在联系^[22], 血清IL-23水平及其介导的相关分子信号可作为判断患者预后的参考指标。

2.2.2 IL-10 IL-10被称为人类细胞因子合成抑制因子, 在炎症反应中通过负反馈作用调控TNF和IL-6等因子的水平, ACLF患者血清中IL-10水平与肝衰竭严重程度呈正比, IL-10可作为评估HBV-ACLF患者预后的早期预测标志物^[23,24]。但也有研究认为ACLF患者生存组和死亡组IL-10水平无显著差异。IL-10对ACLF预后判定的作用需要更多的循证医学证据证实。

2.2.3 IL-6 IL-6是一种促进炎症介质释放的细胞因子, 肝脏受损时大量释放, 并激活免疫系统进一步加重肝脏损伤^[25]。一项对412例HBV-ACLF患者短期预后的回顾性研究表明, 血清IL-6水平变化与患者病死率呈正相关, IL-6水平越高, 患者死亡概率越大; 还有研究发现IL-6水平与肝性脑病的发生密切相关; IL-6可作为HBV-ACLF患者短期预后的独立危险因素^[26,27]。

2.3 淋巴细胞相关指标

2.3.1 CD8⁺ T细胞 CD8⁺ T细胞具有细胞免疫杀伤作用, 其能有效清除HBV, 但也会对肝组织结构产生免疫损害^[28], HBV-ACLF患者外周血CD8⁺ T细胞水平与ACLF疾病的严重程度呈正相关, CD8⁺ T细胞数量越多, 患者生存率越低^[29]。

2.3.2 Tc17 Tc17是CTL的一种, 在一定程度上能反映肝损伤程度, 在ACLF发生发展过程中也有重要意义。有研究表明Tc17水平与肝衰竭患者生存率呈反比, 推测CTL可作为评估HBV-ACLF预后的潜在指标^[30], 但能否作为HBV-ACLF患者预后的独立危险因素有待循证医学进一步证实^[31,32]。

2.3.3 Breg Breg是B淋巴细胞中主要分泌IL-10的细胞, 其能调节免疫应答、参与免疫识别, 同时Breg还是抑炎因子, 通过抑制过度免疫应答保护机体^[33]。通过注

射CCl₄建立小鼠ACLF模型发现模型小鼠肝、脾及外周血中大量存在Breg, 推测Breg在一定程度上抑制肝细胞在炎症作用下发生大量坏死的过程, 但Breg水平可能还受其他细胞因子调控, 其与ACLF的关系需更多循证证据证明^[34]。

2.4 趋化因子相关标志物 趋化因子是由细胞分泌的信号蛋白或小细胞因子, 其主要功能是使细胞定向迁移到感染部位。趋化因子在HBV-ACLF疾病早期趋化淋巴细胞、中性粒细胞到损害及感染部位, 发挥抗炎、免疫作用。干扰素 γ 诱导蛋白(interferon γ inducible protein, IP-10)和趋化因子配体1[chemokine (C-X-C motif) ligand 1, CXCL1]等都可作为HBV-ACLF疾病进展和短期生存的可靠预测指标^[35,36]。HBV-ACLF的发病机制与肝巨噬细胞的激活有关, 可溶性甘露醇受体、可溶性巨噬细胞活化因子等可特异性识别抗体, 通过对炎症的检测来了解疾病的变化, 在评估HBV-ACLF的短期预后及选择有效的治疗方案中起关键作用^[37]。

2.5 多因素标志物 由于HBV-ACLF发病机制复杂, 既往研究证实多种临床指标联合的模型较单一临床指标在预后上的敏感性、特异性及真实性更好^[38-40]。众多炎症因子、免疫因素参与启动的HBV-ACLF可能也是如此, 研究者应用hs-CRP/白蛋白的比值(ratio of high-sensitivity C-reactive protein to albumin, CAR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/白细胞比值(platelet to white blood cell ratio, PWR)来判断预后。

2.5.1 CAR CAR可反映患者炎症指标和营养状况^[41]。CAR可作为HBV-ACLF预后的独立预测因子, 其预测效果较淋巴细胞与单核细胞之比以及MELD、CTP评分更好, 可作为HBV-ACLF预后不良的预测指标^[42-44]。

2.5.2 NLR 中性粒细胞和淋巴细胞在感染和免疫中协调发挥作用, NLR反映机体感染时炎症状态, 对疾病的预后有重要意义。ACLF患者NLR水平较肝硬化患者显著升高, 表明NLR与肝脏损伤的炎症程度密切相关; 长期观察发现, ACLF死亡患者中NLR基线值显著升高, 且与Child-Pugh评分、MELD评分、AARC评分显著相关, 说明NLR升高代表预后不良, 可作为预测HBV-ACLF患者死亡率的指标, 研究者通过观察38例ACLF患者3个月的预后发现NLR预测ACLF患者短期预后较差的灵敏度超过85%, 特异度为60.00%, 且ACLF患者死亡组中NLR明显高于存活组^[45,46]。

2.5.3 PWR 近期研究发现PWR可作为ACLF短期预后的预测指标, 死亡组ACLF患者PWR较生存组高^[47]。

3 展望

HBV-ACLF是高强度炎症反应导致的以肝细胞坏死为特征的危重病。其病理解剖坏死期、增生期、并发症期对预后影响大, 现有预后研究大多基于肝

细胞坏死学说,忽视了炎症反应作为ACLF的始动因素和病情进展的促进因素,这显然是不科学的。鉴于炎症在HBV-ACLF发生发展中的作用,强化炎症对ACLF预后影响研究对科学诊治ACLF具有指导意义,特别是探索将坏死学说与炎症学说结合起来,对分析ACLF预后、指导治疗方法选择(如及时肝脏原位移植术)、指导临床综合治疗可能较单纯炎症指标或坏死指标更有价值,可能是未来的研究方向。

参考文献

- [1] 王霞,杨晋辉,郑梦瑶,等.慢加急性肝衰竭诊断标准的研究进展[J].中国全科医学,2023,26(7):886-892,902.
- [2] 周延,孟忠吉,胡康洪.国内外慢加急性肝衰竭研究进展及差异[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(15):188-189.
- [3] 丁蕊,赵红,闫杰,等.慢加急性肝衰竭的定义及治疗进展[J/CD].中国肝病杂志(电子版),2018,10(1):1-5.
- [4] 罗森.慢加急性肝衰竭的免疫调节治疗研究进展[J].疑难病杂志,2018,17(1):101-106.
- [5] 谭文婷,邓国宏.慢加急性肝衰竭的免疫损伤机制研究进展[J].传染病信息,2019,32(3):193-198,202.
- [6] 揭方荣,鲁晓攀.HBV相关慢加急性肝衰竭的细胞分子免疫机制研究进展[J].传染病信息,2017,30(2):114-117.
- [7] 周玲瑶,毛德文,张荣臻,等.慢加急性肝衰竭发病机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(3):52-54.
- [8] CLÀRIA J, STAUBER R E, COENRAAD M J, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology, 2016, 64(4): 1249-1264.
- [9] TREBICKA J, AMOROS A, PITARCH C, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 476.
- [10] VAN DER POLL T, VAN DE VERDONK F L, SCICLUNA B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7): 407-420.
- [11] CASULLERAS M, ZHANG I W, LÓPEZ-VICARIO C, et al. Leukocytes, systemic inflammation and immunopathology in acute-on-chronic liver failure[J]. Cells, 2020, 9(12): 2632.
- [12] 黄湛镡,高志良.肝衰竭的三重打击及治疗策略[J].内科急危重症杂志,2014,20(3):154-156.
- [13] JENNE C N, KUBES P. Immune surveillance by the liver[J]. Nat Immunol, 2013, 14(10): 996-1006.
- [14] BERNSEMEIER C, POP O T, SINGANAYAGAM A, et al. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK[J]. Gastroenterology, 2015, 148(3): 603-615.
- [15] RATTER J M, ROOIJACKERS H M M, HOOVELD G J, et al. In vitro and in vivo effects of lactate on metabolism and cytokine production of human primary PBMCs and monocytes[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2564.
- [16] TACKE F, ZIMMERMANN H W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis[J]. J Hepatol, 2014, 60(5): 1090-1096.
- [17] 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.
- [18] PATHAK A, AGRAWAL A. Evolution of C-reactive protein[J]. Front Immunol, 2019, 10: 943.
- [19] 王美娟,王华雨,谢群位.超敏C反应蛋白在急性肝衰竭患者诊断和预后的临床价值[J].肝脏,2018,23(4):359-361.
- [20] 刘桂香,王倩.降钙素原与细菌感染之间的相关性[J].实用医技杂志,2022,29(6):579-581.
- [21] 傅叁君,高国生,胡爱荣,等.血清降钙素原和常用炎症指标联合CTP评分对慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J].中国实用内科杂志,2015,35(6):519-521.
- [22] BAO S, ZHENG J, LI N, et al. Role of interleukin-23 in monocyte-derived dendritic cells of HBV-related acute-on-chronic liver failure and its correlation with the severity of liver damage[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41(2): 147-155.
- [23] 戚朝霞,于淑霞,郝洪升,等.慢加急性肝衰竭中IL-10的表达及其启动子甲基化状态的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(2):99-101.
- [24] WANG K, WU Z B, YE Y N, et al. Plasma Interleukin-10: a likely predictive marker for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Hepat Mon, 2014, 14(7): e19370.
- [25] 梁艳华,兰剑锋,谭国玉.HBV相关慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者AFP、PCT、CRP、IL-6的变化及临床意义[J].海南医学,2022,33(16):2056-2059.
- [26] ZHOU C, ZHANG N, HE T T, et al. High levels of serum interleukin-6 increase mortality of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(30): 4479-4488.
- [27] 炉军,何金秋.慢加急性肝衰竭患者IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化与肝性脑病的关系[J].实用临床医学,2016,17(10):16-18.
- [28] 常乐,张鑫,张彦萍,等.慢加急性肝衰竭患者外周血CD8⁺T淋巴细胞功能障碍与程序性死亡受体1表达的关系[J].中华肝脏病杂志,2022,29(11):1101-1105.
- [29] 于明凯,朱玥洁,谢忻汝,等.不同类型HBV相关慢加急性肝衰竭患者外周血Treg和CD8⁺T细胞及其相关细胞因子变化[J].中国病原生物学杂志,2022,17(5):526-531.
- [30] ZHANG G L, ZHANG T, ZHAO Q Y, et al. Increased IL-17-producing CD8⁺T cell frequency predicts short-term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 2127-2136.
- [31] 施文娟,贾瑾堂,李彩东,等.Th17/Treg细胞因子在乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者中的表达及意义[J].肝脏,2016,21(2):92-94.
- [32] 谭年花,陈斌,彭杰,等.乙肝相关性慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者Treg/Th17细胞免疫表达的研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(3):471-476.
- [33] 崔健,邹志晴,张丽.调节性B细胞在疾病中的研究进展[J].华西医学,2022,37(4):632-636.
- [34] 曾慧敏,熊静,张绍全,等.调节性B细胞在慢加急性肝衰竭小鼠中的免疫调节作用[J].热带医学杂志,2015,15(7):863-866,874.
- [35] 卢莺燕,辛娇娇,丁文超,等.巨噬细胞炎症蛋白-3 α 在乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者中的表达及其诊断价值[J].中华肝脏病杂志,2021,29(12):1156-1163.
- [36] WANG X L, CHEN X J, YE H H, et al. Association of mRNA expression level of IP-10 in peripheral blood mononuclear cells with HBV-associated acute-on-chronic liver failure and its prognosis[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2017, 37(5): 755-760.
- [37] ZHOU N, WANG K, FANG S, et al. Discovery of a potential plasma protein biomarker panel for acute-on-chronic liver failure induced by hepatitis B virus[J]. Front Physiol, 2017, 8: 1009.
- [38] 杨军杰,钟炎平,毛静,等.血浆置换联合双重血浆分子吸附治疗对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭肝细胞再生的影响[J].中国医学创新,2023,20(5):63-69.
- [39] RUF A, DIRCHWOLF M, FREEMAN RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(1): 100535.
- [40] 沈周明,陈伟杰,刘一村,等.COSSH-ACLF II评分对慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值[J].肝脏,2023,28(1):41-45.
- [41] KALABIN A, MANI V R, VALDIVIESO S C, et al. Does C reactive protein/albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19[J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15(8): 1086-1093.
- [42] 王梦甜.血清C反应蛋白与白蛋白的比值在慢加急性肝衰竭预后评估中的研究[D].银川:宁夏医科大学,2022.
- [43] LIAO D W, HU X, WANG Y, et al. C-reactive protein is a predictor of prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Clin Lab Sci, 2020, 50(2): 161-171.
- [44] STATE N. CRP and the prognosis of patients with cirrhosis[J]. Maedica (Bucur), 2021, 16(3): 353-361.
- [45] 严汀华,谢雪华,江金华,等.NLR在乙肝相关慢加急性肝衰竭诊断及预后预测价值[J].承德医学院学报,2021,38(5):379-382.
- [46] SUN J, GUO H, YU X, et al. A neutrophil-to-lymphocyte ratio-based prognostic model to predict mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. BMC Gastroenterology, 2021, 21(1): 422.
- [47] 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.

收稿日期: 2023-06-07

毛静,刘鑫华,杨军杰,等.炎症和免疫指标对乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭预后判断价值研究进展[J/CD].中国肝病杂志(电子版),2024,16(1):18-21.