

甲胎蛋白在乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭诊治中的价值

赵琴^{1,2}, 杨军杰³, 钟炎平¹, 毛静¹, 雷旭¹, 胡小丽¹, 郭鹏¹, 胡波¹, 谭华炳^{1,4,5} (1. 湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科, 湖北 十堰 442000; 2. 房县人民医院 检验科, 湖北 十堰 442100; 3. 河源市人民医院 心血管内科, 广东 河源 517001; 4. 湖北医药学院 病毒学十堰市重点实验室, 湖北 十堰 442000; 5. 华中科技大学同济医学院附属武汉金银潭医院 普通内科, 湖北 武汉 430048)

摘要: 乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭 (hepatitis B virus infection-related acute liver failure, HBV-ACLF) 是在乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染导致的慢性肝炎和终末期肝病基础上发生的以肝脏功能急性衰竭为特征的临床综合征, 是中国最主要的肝衰竭类型, 短期死亡率极高。基础研究发现甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 水平与 HBV-ACLF 短期预后相关, 可用于预测肝衰竭患者的短期预后。临床研究发现由中性粒细胞、乙型肝炎病毒表面抗原和 AFP 组成的 NHA-ACLF 模型, 由总胆红素、年龄、血肌酐、国际标准化比值和 AFP 组成的 TACIA 评分模型, 含 AFP 的人工肝支持系统-预后模型 (APM) 以及 AFP 的四分位数分层等对 HBV-ACLF 短期预后预测价值优于单用 AFP。

关键词: 甲胎蛋白; 肝炎病毒, 乙型; 肝衰竭, 慢加急性; 疗效; 预后

Value of alpha-fetoprotein on the diagnosis and treatment of hepatitis B virus infection-related acute-on-chronic liver failure

Zhao Qin^{1,2}, Yang Junjie³, Zhong Yanping¹, Mao Jing¹, Lei Xu¹, Hu Xiaoli¹, Guo Peng¹, Hu Bo¹, Tan Huabing¹ (1. Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Fang County Renmin Hospital, Hubei Shiyan 442100, China; 3. Department of Cardiology, Heyuan People's Hospital, Guangdong Heyuan 517001, China; 4. Shiyan Key Laboratory of Virology, Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China; 5. Department of Internal Medicine, Wuhan Jinyintan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430048, China)

Abstract: Hepatitis B virus infection-related acute liver failure (HBV-ACLF) was a clinical syndrome characterized by acute liver failure on the basis of chronic hepatitis and end-stage liver disease caused by hepatitis B virus (HBV) infection, which was the main type of liver failure in China and with extremely high short-term mortality. Basic research had found that the level of AFP was related to the short-term prognosis of HBV-ACLF, which could be used to predict the short-term prognosis of patients with liver failure. Clinical studies had found that the NHA-ACLF model (comprising neutrophils, hepatitis B virus surface antigen and AFP), the TACIA scoring model (including total bilirubin, age, serum creatinine, international normalized ratio and AFP), the artificial liver support system prognosis model incorporating AFP (APM), and AFP quartile stratification all provided superior predictive value for short-term prognosis in patients with HBV-ACLF compared to AFP alone.

Keywords: Alpha-fetoprotein; Hepatitis B virus; Liver failure, acute-on-chronic; Efficacy; Prognosis

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.03.005

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); 2018年湖北省教育厅基金项目 (B2018117); 2018年度十堰市科技局引导性项目 (18Y115); 2021年度十堰市科技局引导性科研项目 (21Y63); 2022年度十堰市科技局引导性科研项目 (22Y69); 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

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现的一次或多次急性打击致大块或亚大块肝坏死, ACLF是我国最主要的肝衰竭类型, 最主要病因为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染, 即HBV感染相关ACLF(hepatitis B virus infection-related acute liver failure, HBV-ACLF)^[1]。既往认为ACLF最有效的治疗方法是肝移植, 近年发现大多数ACLF患者可从急性打击中恢复到病前状态^[2-4], 科学预判预后对诊治和调配医疗资源具有重要意义。研究表明ACLF后肝细胞的再生情况是决定预后的最主要因素, 理论上肝组织活检是确定肝细胞再生最直接、最有效的方法^[5], 但由于ACLF患者病情危重、凝血功能差、患者家属对有创检查配合度差, 临床应用受到限制, 寻找无创性肝细胞再生监测指标对指导临床科学诊治ACLF具有重要意义。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)升高是广泛肝坏死后肝细胞迅速再生的反映, 升高程度与肝衰竭发病后的生存时间有关, 是病情好转的重要指标^[6-10]。本文对AFP在HBV-ACLF诊治中的价值进行综述。

1 AFP与肝衰竭关系研究进展

肝细胞具有较强的再生能力, 肝细胞的再生能力是决定肝衰竭肝坏死预后的关键因素之一, AFP是反映肝细胞再生的有效指标。研究不同类型肝衰竭后肝细胞的再生方式、肝细胞再生方式与AFP的信号通路关系以及药物干预AFP信号通路等已成为AFP与肝衰竭关系研究的热点。

根据基础肝病不同, 可将HBV-ACLF分为A型、B型、C型, A型为在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)基础上发生的ACLF, B型为在乙型肝炎后肝硬化代偿期基础上发生的ACLF, C型为在乙型肝炎后肝硬化失代偿期基础上发生的ACLF。肝衰竭的病理解剖学基础是肝细胞坏死, 肝细胞再生是肝衰竭后病情好转的病理解剖学基础, 肝细胞再生来源确认是自肝细胞再生理论建立后最重要的工作之一。大面积肝坏死后人类肝脏的再生可通过两种方式发生, 即AFP阳性腺泡排列肝细胞的增殖或导管祖细胞增殖, 通过导管祖细胞增殖的肝细胞再生效率较低^[11], 说明应用AFP监测肝细胞再生具有病理解剖学基础。而在晚期肝纤维化、肝硬化时, 成熟肝细胞几乎不能自我增殖, 肝再生受损, 肝祖细胞被认为是纤维化肝脏再生中肝细胞的来源^[12]。B型和C型HBV-ACLF肝细胞的再生以肝祖细胞来源为主, 由于肝脏存在基础病变、肝细胞再生功能低下, 预后较A型更差。

由此可见, AFP与ACLF后肝细胞再生相关, AFP阳性肝细胞的增殖调控十分重要。正常情况下, AFP基因在卵黄囊、胎儿肝脏和肠道、成人肝

脏中表达。AFP基因受不同信号转导通路调节, Afr1可调节正常成年小鼠肝脏的基础表达水平, Afr2可调节肝脏再生过程中的表达^[13], 即肝衰竭时肝细胞再生受Afr2基因表达控制。研究者在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) AFP调控研究中发现锌指蛋白和BTB结构域蛋白20(zinc finger and BTB domain-containing protein 20, ZBTB20)是抑制AFP基因的新因子^[14]。考虑到肝衰竭后肝细胞再生与HCC肝细胞过度生长的相似性, 研究者通过动物实验观察了ZBTB20在肝切除小鼠中的变化, 结果表明70%肝切除的小鼠ZBTB20表达降低、AFP基因表达上升; 肝细胞中特异性缺乏ZBTB20的小鼠在部分肝切除后表现出明显的肝再生缺陷, 其特征在于肝细胞增殖受损, 伴随细胞周期蛋白D1诱导延迟和蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)活化减少; ZBTB20可能在肝再生中作为潜在治疗靶点对肝衰竭的治疗效果和预后产生积极影响^[15,16]。

2 AFP与HBV-ACLF诊治和预后的关系

2.1 AFP在HBV-ACLF预后判断中的应用 基础病变程度、坏死程度、合并其他疾病等均对HBV-ACLF病情有较大影响, 但AFP仅能反映肝细胞的再生, 需与其他指标联合才能准确判断预后。AFP联合凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)在临床中应用较多, PTA越高说明肝衰竭对凝血功能影响越小、肝细胞坏死量较小; AFP越高说明肝衰竭后肝细胞再生越好, 有研究表明, $AFP > 80 \mu\text{g/L}$ 、 $PTA > 30\%$ 是HBV-ACLF预后良好的标志^[17-19]。血清白蛋白(prealbumin, PA)是一种完全由肝脏合成的低分子量蛋白质, 其半衰期仅1.9 d, 肝细胞损伤时血清PA浓度会迅速下降, 是反映肝细胞合成和储备功能的敏感指标。研究发现HBV-ACLF存活组患者入院时的AFP和PA水平均高于死亡组; $AFP \geq 80.025 \mu\text{g/L}$ 、 $PA \geq 0.2419 \text{ mg/L}$ 预测预后的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积为0.987, 特异度为100%, 敏感度为90.82%, 说明AFP联合PA对ACLF患者预后的预测价值较好^[20]。动态观察AFP和PA在HBV-ACLF患者病程中的变化发现, 存活组患者病程中AFP、PA水平升高, 而死亡组PA水平下降或升高不明显^[21]。球蛋白(globulin, GLO)水平随肝功能和肝组织损伤程度的加重而升高, 且与HBV-ACLF分型相关, GLO越高说明基础肝硬化程度越重, 在HBV-ACLF发病后预后越差; 研究表明HBV-ACLF生存组GLO水平低于死亡组, AFP高于死亡组^[22]。胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)主要由肝脏合成, 可反映肝脏受损程度, 肝细胞炎症反应越强, 合成ChE能力越差; ChE水平越低、肝脏储备功能越差, 预后越差^[23]; ACLF患者在免疫损伤、内毒素血症、微循环障碍作

用下,肝细胞可出现大量坏死^[24],从而导致ChE合成障碍。临床研究证实ChE与AFP是HBV-ACLF患者预后的独立危险因素,血清ChE越低、AFP越低、MELD评分越高,HBV-ACLF患者预后越差,联合应用能更准确地预测患者预后^[25,26]。

2.2 AFP与高尔基体蛋白73 (golgi protein-73, GP73)、胸腺素 β 4联合在ACLF诊治中的价值 GP73是一种新的HCC标志物,血清AFP、GP73联合检测更有助于提高HCC检出率。既然AFP在HBV-ACLF肝细胞再生中有较高价值,推测GP73在HBV-ACLF诊治中也可能具有一定价值^[27]。研究发现HBV-ACLF组和CHB组患者血清AFP、GP73水平均明显高于对照组,且HBV-ACLF组明显高于CHB组;但随着HBV-ACLF病情加重,AFP水平逐渐降低而GP73水平逐渐升高,HBV-ACLF生存组AFP水平明显高于死亡组,GP73水平明显低于死亡组,Logistic回归分析显示,血清AFP、GP73均是影响预后的独立危险因素^[28]。HBV-ACLF病程晚期出现AFP下降、GP73上升的原因有待进一步研究。既往研究已经证实胸腺素 β 4是广泛分布于人体细胞的一种多肽,参与机体组织修复、愈合、细胞迁移、凋亡等过程^[29-31]。一项单中心研究发现,HBV-ACLF生存组患者入院时AFP和胸腺素 β 4水平均显著高于死亡组,胸腺素 β 4在评价HBV-ACLF预后作用上与AFP相似^[32],提示AFP和胸腺素 β 4可用于预测HBV-ACLF患者预后。但目前该指标临床指导意义尚有待进一步研究。

2.3 AFP与血常规、血糖、血清磷联合在HBV-ACLF诊治中的应用 肝脏是人体重要的免疫器官和糖代谢器官,HBV-ACLF可能会导致血常规和血糖变化。研究显示低AFP和低血糖是HBV-ACLF患者预后不佳的影响因素^[33]。有研究发现肝衰竭患者血清磷低于正常参考值,血清磷与总胆红素(total bilirubin, TBil)和AFP呈负相关,但与肝衰竭并发上消化道出血、肝性脑病、肺部感染和原发性细菌性腹膜炎无明显相关性^[34],该指标对临床指导意义不大。

2.4 AFP与中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)在ACLF诊治中的应用 炎症反应与ACLF的发生发展相关^[35-37],炎症反应可通过外周血NLR等指标反映。贺凡等^[38]以AFP为对照,观察NLR对ACLF预后的预测作用,研究发现NLR的预测作用低于AFP,说明单用炎症反应学说预测ACLF预后效果欠佳,需应用多因子复合模型预测ACLF预后。

2.5 含AFP预后模型在HBV-ACLF诊治中的应用 单用AFP或AFP联合1项影响ACLF预后的因子预测ACLF预后效果欠佳,因此研究者构建的含AFP的HBV-ACLF预后预测模型大多是AFP与炎症细胞、凝血指标、TBil、PA、肌酐(creatinine, Cr)、血清GLO的组合。赵洁等^[39]发现中性粒细胞百分比、

乙型肝炎病毒表面抗原、AFP是影响HBV-ACLF患者短期预后的独立危险因素并建立了NHA-ACLF模型,该模型对HBV-ACLF患者近期预后的预测敏感性为73.7%,而MELD评分的敏感性为64.9%。Wang等^[40]发现年龄、TBil、AFP、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和Cr是HBV-ACLF患者预后的独立影响因素并建立了含以上指标的TACIA评分模型,用于评估HBV-ACLF患者的短期预后,研究表明TACIA评分较低(< 4.34 分)的患者生存时间较长,研究还发现人工肝血浆置换术前高AFP水平与术后的良好预后密切相关,血清AFP对HBV-ACLF患者人工肝血浆置换术时机的选择具有重要价值。Xie等^[41]研究发现低AFP水平是人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)治疗的HBV-ACLF患者高病死率的独立危险因素,其构建的包含AFP的ALSS-预后模型(APM)对患者短期预后的预测性能优于MELD评分、MELD-Na评分和CLIF-C ACLF评分。为研究AFP水平与预后的关系,研究者应用统计学分析建立AFP的四分位数分层即 Q_1 (252.3~4800.0 $\mu\text{g/L}$)、 Q_2 (76.0~252.2 $\mu\text{g/L}$)、 Q_3 (18.6~75.9 $\mu\text{g/L}$)和 Q_4 (0.7~18.5 $\mu\text{g/L}$),其中AFP水平在 Q_2 的患者短期存活率较高,如果患者AFP水平在 Q_4 且血清钠 < 131 mmol/L或INR ≥ 3.3 则预后差^[42],说明精细化AFP分层联合血钠和INR检测可提高对HBV-ACLF患者短期生存的预测能力。一项纳入333例HBV-ACLF患者的研究以AFP联合年龄、TBil、PLT、INR建立了线性预测因子(linear predictor, LP),预测HBV-ACLF预后的ROC曲线下面积为0.7835^[43]。杨红梅等^[44]将AFP、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体级MELD评分联合用于预测HBV-ACLF患者预后,敏感度为84.6%;AFP、基质金属蛋白酶-2及MELD评分联合用于判断HBV-ACLF患者预后的敏感度可达90.2%^[45]。由于可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体、基质金属蛋白酶-2不是临床常用项目,普及推广有一定难度。

3 展望

HBV-ACLF患者病情重,病情变化快,部分患者需肝移植治疗,预后受基础肝病分类、肝细胞坏死数量、肝细胞增生速度及并发症防治等影响,科学预判治疗效果和科学应用ALSS十分重要。既往HBV-ACLF预后的评估主要关注肝脏损伤的严重程度和并发的多器官衰竭情况,对肝细胞再生关注较少。现有研究显示AFP可反映肝细胞再生情况,有助于判断患者预后,含有AFP的肝衰竭预后评估模型可进一步提高预后判断的准确性。AFP基因治疗和信号转导通路干预有望成为HBV-ACLF治疗的靶点。含AFP基因的肝细胞再生是HBV-ACLF患者生存的关键,现有研究表明

Afr2通路和ZBTB20具有调节AFP基因的作用,通过药物或生物调节相关通路、提高肝细胞再生可能是提高HBV-ACLF治疗效果的关键。另外,鉴于HBV导致的炎症反应是疾病发生发展的关键,细化ALSS吸附器,通过ALSS清除病毒和炎症因子也可能是未来的研究方向之一。

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]. 中华传染病杂志, 2019, 37(1): 1-9.
- [2] 吴铮浩, 郑磊, 罗蒙. 慢加急性肝衰竭潜在治疗药物的临床研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(10): 1117-1120.
- [3] SARIN S K, CHOUDHURY A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(3): 131-149.
- [4] SOLÉ C, SOLÀ E. Update on acute-on-chronic liver failure[J]. Gastroenterol Hepatol, 2018, 41(1): 43-53.
- [5] 蒋丽娜, 赵景民. 肝衰竭的临床病理基础[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 1916-1919.
- [6] KARVOUNTZIS G G, REDEKER A G. Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis[J]. Ann Intern Med, 1974, 80(2): 156-160.
- [7] MURRAY-LYON I M, ORR A H, GAZZARD B, et al. Prognostic value of serum alpha-fetoprotein in fulminant hepatic failure including patients treated by charcoal haemoperfusion[J]. Gut, 1976, 17(8): 576-580.
- [8] BLOOMER J R, WALDMANN T A, MCINTIRE K R, et al. Serum alpha-fetoprotein in patients with massive hepatic necrosis[J]. Gastroenterology, 1977, 72(3): 479-492.
- [9] VARSHNEY A, GUPTA R, VERMA S K, et al. Alpha-fetoprotein as a prognostic marker in acute liver failure: a pilot study[J]. Trop Doct, 2017, 47(3): 202-205.
- [10] TAO Y, WANG M, CHEN E, et al. Liver regeneration: analysis of the main relevant signaling molecules[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 4256352.
- [11] DEZSÓ K, NAGY P, PAKU S. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: two distinct patterns[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(1): 124-134.
- [12] NAKANO Y, NAKAO S, SUMIYOSHI H, et al. Identification of a novel alpha-fetoprotein-expressing cell population induced by the Jagged1/Notch2 signal in murine fibrotic liver[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(3): 215-229.
- [13] JIN D K, VACHER J, FEUERMAN M H. Alpha-fetoprotein gene sequences mediating Afr2 regulation during liver regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(15): 8767-8772.
- [14] PETERSON M L, MAC H, SPEAR B T. Zfx2 and Zbtb20: novel regulators of postnatal alpha-fetoprotein repression and their potential role in gene reactivation during liver cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(1): 21-27.
- [15] WENG M Z, ZHUANG P Y, HEI Z Y, et al. ZBTB20 is involved in liver regeneration after partial hepatectomy in mouse[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13(1): 48-54.
- [16] ZHANG H, SHI J H, JIANG H, et al. ZBTB20 regulates EGFR expression and hepatocyte proliferation in mouse liver regeneration[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(5): 462.
- [17] 李亚萍, 吴凤萍, 刘晨瑞, 等. 甲胎蛋白和凝血酶原活动度对HBV相关肝衰竭患者预后的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(17): 17-19.
- [18] 占国清, 谭华炳, 李芳, 等. 甲胎蛋白、血浆凝血酶原活动度与血清前白蛋白联合检测对慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. 临床消化病杂志, 2014, 26(4): 218-220.
- [19] 赵萍, 翟玉峰, 张怀宏. 血清甲胎蛋白和凝血酶原活动度水平对慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 230-231.
- [20] 郑敏, 高春明, 赵久法. 血清前清蛋白联合甲胎蛋白预测乙肝相关慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. 安徽医学, 2019, 40(5): 514-516.
- [21] 刘春文, 许飞, 罗一钧, 等. 血清前白蛋白与甲胎蛋白早期动态变化在肝衰竭预后判断中的价值[J]. 环球中医药, 2013, 6(52): 16-17.
- [22] 吕振梁, 赵有为, 赖清宜. GLO和AFP对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(3): 93-96.
- [23] YANG D, XIE Y, PAN H, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of liver cirrhosis patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Hepatol Res, 2017, 47(11): 1174-1185.
- [24] BLACKMORE L, BERNAL W. Acute liver failure[J]. Clin Med (Lond), 2015, 15(5): 468-472.
- [25] 苗静, 吴素琼, 郭颖颖, 等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(3): 257-261.
- [26] 周红燕. 血清胆碱酯酶联合MELD评分对早、中期乙肝相关性慢加急性肝衰竭预后评估价值[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2020.
- [27] ISMAIL M M, MORSI H K, ABDULATEEF N A B, et al. Evaluation of prothrombin induced by vitamin K absence, macrophage migration inhibitory factor and Golgi protein-73 versus alpha fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(3): 175-183.
- [28] 杨涛, 苏忠, 杨奕, 等. HBV相关慢加急性肝衰竭血清AFP、GP73的表达与疾病预后关系分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(12): 1078-1081.
- [29] 刘莹, 韩涛, 朱争艳, 等. 血清胸腺素β4动态变化在肝衰竭患者预后判断中的价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2): 138-139.
- [30] KIM J, WANG S, HYUN J, et al. Hepatic stellate cells express thymosin Beta 4 in chronically damaged liver[J]. Plos One, 2015, 10(3): e0122758.
- [31] Knop J, App C, Huff T, et al. Identification of PDGF-BB binding to thymosin β4 by chemical cross-linking[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15(Suppl 1): S147-S154.
- [32] 李洪智, 郭鑫鑫. 慢性乙型肝炎肝衰竭患者血清甲胎蛋白和胸腺素β4水平变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 354-355.
- [33] 张国栋, 秦金环, 徐伟锋. 甲胎蛋白和空腹血糖测定在HBV相关慢加急性肝功能衰竭预后判断中的意义[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(5): 115-116.
- [34] 李友炳, 张军, 陈靖, 等. 肝功能衰竭患者血清磷和甲胎蛋白检测的临床意义[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(8): 470-473.
- [35] BERNARDI M, MOREAU R, ANGELI P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis[J]. J Hepatol, 2015, 63(5): 1272-1284.
- [36] ARROYO V, ANGELI P, MOREAU R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 670-685.
- [37] CHEN M, HU P, PENG H, et al. Enhanced peripheral γδT cells cytotoxicity potential in patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure might contribute to the disease progression[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(4): 877-885.
- [38] 贺凡, 石统东. NLR及甲胎蛋白预测慢加急性肝衰竭患者临床预后的应用[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(19): 3041-3043.
- [39] 赵洁, 李力, 李秀惠, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后模型的建立及预测价值研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 988-993.
- [40] WANG X, SUN M, YANG X, et al. Value of liver regeneration in predicting short-term prognosis for patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. Biomed Res Int, 2020, 5062873.
- [41] XIE Z Y, VIOLETTA L, CHEN E M, et al. A prognostic model for hepatitis B acute-on-chronic liver failure patients treated using a plasma exchange-centered liver support system[J]. J Clin Apher, 2020, 35(2): 94-103.
- [42] HUANG G Q, XIE Y Y, ZHU P W, et al. Stratified alpha-fetoprotein pattern accurately predicts mortality in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(3): 295-302.
- [43] XU X, HOU Z, XU Y, et al. The dynamic of platelet count as a novel and valuable predictor for 90-day survival of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(2): 101482.
- [44] 杨红梅, 李昱, 艾静, 等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体联合甲胎蛋白及终末期肝病模型评分对慢性乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者近期预后的评估价值[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(5): 271-275.
- [45] 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.

收稿日期: 2022-08-16

赵琴, 杨军杰, 钟炎平, 等. 甲胎蛋白在乙型肝炎病毒感染相关慢加急性肝衰竭诊治中的价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(3): 32-35.