

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH250510

甲胎蛋白联合前白蛋白对HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值

陈美娟^{1,2}, 李春燕², 徐华谦², 汤善宏^{1,2}

1 西南医科大学附属医院消化内科, 四川 泸州 646000

2 中国人民解放军西部战区总医院消化内科, 成都 610083

通信作者: 汤善宏, tangshanhong@swjtu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-6652-2942)

摘要: **目的** 探索甲胎蛋白(AFP)和前白蛋白(PAB)水平与HBV相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者90 d预后的关系及不同AFP、PAB水平患者90 d预后差异。**方法** 纳入2018年1月—2023年1月在中国人民解放军西部战区总医院住院治疗的HBV-ACLF患者371例,根据出院后90 d随访结果分为生存组($n=216$)和死亡组($n=155$)。通过病历系统收集患者一般资料及AFP和PAB等相关实验室指标。正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;多组间比较及进一步两两比较均采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析HBV-ACLF患者预后的影响因素。通过AFP和PAB的受试者操作特征曲线(ROC曲线),确定二者的截断值。应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并采用Log-rank检验进行比较。**结果** 生存组Hb、PAB、AFP和PLT水平均显著高于死亡组(P 值均 <0.05);年龄、TBil、WBC、胱抑素、肌酐、尿素、国际标准化比值、MELD评分、Child-Pugh C级患者占比、2级腹水及肝性脑病的发生率均显著低于死亡组(P 值均 <0.05)。多因素Logistic回归分析显示,PAB($OR=0.985, 95\%CI: 0.972 \sim 0.998, P=0.024$)、AFP($OR=0.998, 95\%CI: 0.996 \sim 1.000, P=0.028$)、PLT($OR=0.989, 95\%CI: 0.982 \sim 0.996, P=0.003$)、年龄($OR=1.046, 95\%CI: 1.018 \sim 1.075, P=0.001$)、TBil($OR=1.004, 95\%CI: 1.002 \sim 1.006, P<0.001$)和WBC($OR=1.237, 95\%CI: 1.110 \sim 1.379, P<0.001$)是HBV-ACLF患者90 d预后的独立影响因素。根据AFP及PAB的ROC曲线截断值将患者分为A组102例(AFP ≥ 73.19 ng/mL且PAB ≥ 22.55 mg/L)、B组170例(AFP ≥ 73.19 ng/mL且PAB < 22.55 mg/L;AFP < 73.19 ng/mL且PAB ≥ 22.55 mg/L)和C组99例(AFP < 73.19 ng/mL且PAB < 22.55 mg/L)。3组间比较,年龄、Hb、国际标准化比值、MELD评分及Child-Pugh分级差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。生存曲线分析显示,A组患者90 d累积生存率显著高于B组和C组($\chi^2=19.825, P<0.001$)。**结论** AFP联合PAB能较好地预测HBV-ACLF患者的90 d预后,其中高AFP及高PAB水平的患者90 d病死率更低。

关键词: 乙型肝炎病毒;慢加急性肝功能衰竭;甲胎蛋白类;前白蛋白;预后**基金项目:** 四川省中医药管理局项目(2023MS458)

Value of alpha-fetoprotein combined with prealbumin in evaluating the prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

CHEN Meijuan^{1,2}, LI Chunyan², XU Huaqian², TANG Shanhong^{1,2}

1. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Gastroenterology, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

Corresponding author: TANG Shanhong, tangshanhong@swjtu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-6652-2942)

Abstract: Objective To investigate the association of alpha-fetoprotein (AFP) and prealbumin (PAB) with the 90-day prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF), as well as the difference in 90-day prognosis between the patients with different levels of AFP and PAB. **Methods** A total of 371 HBV-ACLF patients who were hospitalized in

The General Hospital of Western Theater Command from January 2018 to January 2023 were enrolled, and according to the follow-up results on day 90 after discharge, they were divided into survival group with 216 patients and death group with 155 patients. The medical record system was used to collect general data, AFP, PAB, and other related laboratory markers. The *t*-test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups; a one-way analysis of variance was used for comparison between multiple groups, and the least significant difference *t*-test was used for comparison between two groups. The Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups, and the Kruskal-Wallis *H* test was used for comparison between multiple groups and further comparison between two groups. The chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The multivariate logistic regression analysis was used to identify the influencing factors for the prognosis of HBV-ACLF patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted for AFP and PAB to determine their cut-off values. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and the Log-rank test was used for comparison. **Results** Compared with the death group, the survival group had significantly higher levels of hemoglobin (Hb), PAB, AFP, and platelet count (PLT) (all $P < 0.05$) and significantly lower age, total bilirubin (TBil), white blood cell count (WBC), cystatin, creatinine, urea, international normalized ratio (INR), Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, proportion of patients with Child-Pugh class C, and incidence rates of ascites and hepatic encephalopathy (all $P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that PAB (odds ratio [OR]=0.985, 95% confidence interval [CI]: 0.972—0.998, $P=0.024$), AFP (OR=0.998, 95%CI: 0.996—1.000, $P=0.028$), PLT (OR=0.989, 95%CI: 0.982—0.996, $P=0.003$), age (OR=1.046, 95%CI: 1.018—1.075, $P=0.001$), TBil (OR=1.004, 95%CI: 1.002—1.006, $P < 0.001$), and WBC (OR=1.237, 95%CI: 1.110—1.379, $P < 0.001$) were independent influencing factors for 90-day prognosis in HBV-ACLF patients. According to the cut-off values of AFP and PAB on ROC curves, the patients were divided into group A with 102 patients (AFP \geq 73.19 ng/mL and PAB \geq 22.55 mg/L), group B with 170 patients (AFP \geq 73.19 ng/mL and PAB $<$ 22.55 mg/L; AFP $<$ 73.19 ng/mL and PAB \geq 22.55 mg/L), and group C with 99 patients (AFP $<$ 73.19 ng/mL and PAB $<$ 22.55 mg/L). There were significant differences between these three groups in age, Hb, INR, MELD score, and Child-Pugh class (all $P < 0.05$). The Kaplan-Meier survival analysis showed that group A had a significantly higher 90-day cumulative survival rate than groups B and C ($\chi^2=19.825$, $P < 0.001$). **Conclusion** AFP combined with PAB can better predict the 90-day prognosis of HBV-ACLF patients, and patients with high levels of AFP and PAB tend to have a lower mortality rate on day 90.

Key words: Hepatitis B Virus; Acute-On-Chronic Liver Failure; alpha-Fetoproteins; Prealbumin; Prognosis

Research funding: Project of Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2023MS458)

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现急性肝功能恶化的一种具有高发病率、高死亡率的复杂临床综合征,其进展迅速,预后影响因素复杂^[1]。ACLF具有明显的地区流行病学差异,亚太地区以HBV感染为主要病因,而欧洲和北美地区的主要病因是酒精和HCV感染^[1]。不同病因患者的临床特征及预后具有差异,寻找更适合HBV相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)患者的预后评估方式有助于更加准确地识别高风险人群并预测疾病的转归,为患者诊疗提供参考依据。不同严重程度的基础肝病患者发生ACLF的病理生理学、临床表现和预后也不尽相同^[2]。HBV-ACLF患者因肝脏或肝外器官损伤情况不同,其临床表现及预后存在差异^[3]。本课题组前期关于肝再生的研究中发现,甲胎蛋白(AFP)作为肝再生指标,是HBV-ACLF患者预

后的独立影响因素之一,以肝再生为中心构建预测HBV-ACLF患者短期预后的模型效能优于MELD等预后模型^[4]。此外,有研究发现C型HBV-ACLF患者中AFP与前白蛋白(PAB)、PLT水平呈显著正相关,AFP水平在存活组和死亡或移植组之间存在显著统计学差异^[5]。然而,现有研究多关注于HBV-ACLF患者的肝脏及肝外器官衰竭,忽视了肝再生的影响,应重视肝再生对患者预后转归的价值^[6]。PAB除作为接受肝切除术或肝移植患者术后并发症及生存的有效预测指标^[7-8]外,其在HBV-ACLF患者中的预后价值也日益突显,有研究发现,患者入院时PAB水平是HBV-ACLF患者30 d病死率的一个简单且有价值的预测指标^[9]。本课题组前期也发现,在ACLF诊断1周后,HBV-ACLF好转组患者血清PAB水平较基线升高程度显著高于未好转组;且PAB水平与肝功能MELD评分呈显著负相关,表明PAB水平可

反映肝功能损伤程度^[10]。虽然单一的AFP与PAB对HBV-ACLF患者均有较好的临床预测价值,但目前二者联合在预测HBV-ACLF中的潜在效用尚未得到全面研究。因此,本研究旨在探索AFP联合PAB对HBV-ACLF患者90 d预后的预测价值,为HBV-ACLF患者寻找更适合、更便捷的预后评估方式。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月—2023年1月于中国人民解放军西部战区总医院住院治疗的HBV-ACLF患者。纳入标准:(1)符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[11]中的肝衰竭诊断标准;(2)HBsAg阳性。排除标准:(1)年龄<18岁或>80岁;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并肝脏、生殖胚胎等恶性肿瘤;(4)有肝移植史;(5)合并其他脏器功能严重衰竭;(6)合并甲状腺功能亢进症、高血糖、肾病综合征、蛋白丢失性肠病、急性失血患者;(7)合并酒精性、HCV感染、自身免疫性肝病等其他原因所致的ACLF;(8)失访或住院时间<7 d。所有入组患者均给予常规内科综合治疗。

1.2 研究方法 本研究为单中心回顾性观察性研究,根据出院后90 d随访结局将患者分为生存组和死亡组。收集入院时患者的一般情况资料、实验室血清学指标[Hb、PAB、AFP、PLT、TBil、ALT、AST、胆汁酸、ALP、WBC、肌酐、尿素、国际标准化比值(INR)、HBV DNA载量]和腹水等级及肝性脑病等级,进一步计算患者MELD评分、Child-Pugh分级,并通过电子病历系统和电话进行90 d随访。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;多组间比较及进一步两两比较均采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析HBV-ACLF患者预后的影响因素。通过AFP和PAB的受试者操作特征曲线(ROC曲线),确定二者的截断值。应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并采用Log-rank检验进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料分析 共纳入HBV-ACLF患者371例,其中生存组216例,死亡组155例。生存组中男184例

(85.2%),女32例(14.8%),平均年龄(48.37±12.05)岁;死亡组中男131例(84.5%),女24例(15.5%),平均年龄(54.57±10.23)岁。两组临床资料比较显示,生存组Hb、PAB、AFP、PLT水平均显著高于死亡组(P 值均<0.05),年龄、TBil、WBC、胱抑素、肌酐、尿素、INR、MELD评分、Child-Pugh C级患者占比、2级腹水及肝性脑病的发生率均显著低于死亡组(P 值均<0.05)(表1)。

2.2 HBV-ACLF患者90 d预后的多因素Logistic回归分析 将组间比较中差异有统计学意义的实验室指标及年龄纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,PAB、AFP、PLT、年龄、TBil、WBC是HBV-ACLF患者90 d预后的独立影响因素(P 值均<0.05)(表2)。

2.3 不同AFP、PAB亚组患者临床特征分析 上述分析表明PAB和AFP是HBV-ACLF患者90 d预后的独立影响因素,通过ROC曲线得到AFP和PAB的截断值分别为73.19 ng/mL、22.55 mg/L。根据两者的截断值,将患者分为A组102例(AFP≥73.19 ng/mL且PAB≥22.55 mg/L)、B组170例(AFP≥73.19 ng/mL且PAB<22.55 mg/L;AFP<73.19 ng/mL且PAB≥22.55 mg/L)和C组99例(AFP<73.19 ng/mL且PAB<22.55 mg/L)。3组间比较结果显示,年龄、Hb、INR、MELD评分及Child-Pugh分级差异均有统计学意义(P 值均<0.05)。进一步两两比较发现,A组患者年龄、INR均低于B、C两组,B组患者INR低于C组,差异均有统计学意义(P 值均<0.05);A组患者Hb水平高于B、C组,B组患者Hb水平高于C组,差异均有统计学意义(P 值均<0.05);A组Child-Pugh C级患者占比低于B、C组,B组Child-Pugh C级患者占比低于C组,差异均有统计学意义(P 值均<0.05);C组患者MELD评分显著高于A组($P<0.05$)(表3)。

2.4 AFP联合PAB不同分组间生存率比较 A、B、C 3组患者90 d生存率分别为73.53%(75/102)、57.06%(97/170)和44.44%(44/99),3组间90 d生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2=17.646, P<0.001$)(表4)。生存曲线分析结果显示,A组90 d累积生存率明显高于B组和C组($\chi^2=19.825, P<0.001$)(图1)。

3 讨论

AFP是在胚胎发育过程中由胎儿卵黄囊和胎儿肝脏产生的血浆蛋白,代表肝脏的再生修复能力^[12]。肝细胞再生修复是肝损伤后维持肝功能稳定及肝脏体积大小的关键^[13-14]。早期研究指出,AFP水平的高低可用于判断肝衰竭患者肝脏修复能力,AFP越高,肝脏修复能

表1 两组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two study groups

项目	生存组(n=216)	死亡组(n=155)	统计值	P值
男/女(例)	184/32	131/24	$\chi^2=0.032$	0.884
年龄(岁)	48.37±12.05	54.57±10.23	$t=-4.918$	<0.001
Hb(g/L)	131.00(115.00~147.00)	125.00(107.00~139.00)	$Z=-3.170$	0.002
PAB(mg/L)	45.55(33.55~65.00)	40.00(21.30~54.00)	$Z=-3.685$	<0.001
AFP(ng/mL)	68.30(16.41~179.87)	23.01(8.06~68.98)	$Z=-4.838$	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	98.00(68.00~127.75)	77.00(52.00~108.00)	$Z=-3.640$	<0.001
TBil($\mu\text{mol/L}$)	270.70(188.89~378.67)	376.90(265.60~496.70)	$Z=-5.635$	<0.001
ALT(U/L)	427.00(156.42~1 040.47)	364.80(103.00~909.30)	$Z=-1.284$	0.199
AST(U/L)	336.75(154.35~767.80)	343.30(151.20~1 001.60)	$Z=-0.404$	0.686
胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	226.85(167.59~283.82)	226.35(173.20~282.50)	$Z=-0.105$	0.916
ALP(U/L)	111.35(75.95~167.62)	94.80(62.70~162.30)	$Z=-1.611$	0.107
WBC($\times 10^9/L$)	5.65(4.38~7.57)	6.94(5.36~9.72)	$Z=-4.553$	<0.001
胱抑素(mg/L)	1.05(0.88~1.21)	1.29(1.01~1.76)	$Z=-5.117$	<0.001
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	73.70(64.15~86.00)	80.00(66.90~108.00)	$Z=-3.487$	<0.001
尿素(mmol/L)	4.38(3.29~5.70)	5.63(4.04~8.22)	$Z=-4.675$	<0.001
血钾(mmol/L)	3.90(3.58~4.26)	3.91(3.51~4.34)	$Z=-0.042$	0.966
血钠(mmol/L)	136.42(133.82~138.40)	134.30(130.90~136.80)	$Z=-4.956$	0.064
HBV DNA载量(\log_{10} IU/mL)	5.00(3.50~6.45)	5.35(3.45~7.13)	$Z=-0.608$	0.543
INR	1.65(1.52~1.88)	2.09(1.75~2.64)	$Z=-8.123$	<0.001
Child-Pugh分级[例(%)]			$\chi^2=27.927$	<0.001
B级	52(24.07)	6(3.87)		
C级	164(75.93)	149(96.13)		
MELD评分(分)	74.92(72.22~77.24)	78.85(76.02~83.22)	$Z=-8.309$	<0.001
腹水[例(%)]			$\chi^2=34.268$	<0.001
无	45(20.83)	9(5.81)		
1级	56(25.93)	21(13.55)		
2级	103(47.69)	102(65.81)		
3级	12(5.56)	23(14.84)		
肝性脑病[例(%)]			$\chi^2=88.662$	<0.001
无	198(91.67)	76(49.03)		
1~2级	16(7.41)	46(29.68)		
3~4级	2(0.93)	33(21.29)		

表2 多因素Logistic回归分析HBV-ACLF患者90 d预后影响因素

Table 2 Binary Logistic regression analysis of the outcome factors of HBV-ACLF 90 days

项目	B值	SE	Wald	P值	OR(95%CI)
Hb(g/L)	0.002	0.008	0.045	0.832	1.002(0.986~1.017)
年龄(岁)	0.045	0.014	10.351	0.001	1.046(1.018~1.075)
PAB(mg/L)	-0.015	0.007	5.094	0.024	0.985(0.972~0.998)
AFP(ng/mL)	-0.002	0.001	4.840	0.028	0.998(0.996~1.000)
PLT($\times 10^9/L$)	-0.011	0.004	8.529	0.003	0.989(0.982~0.996)
TBil($\mu\text{mol/L}$)	0.004	0.001	15.733	<0.001	1.004(1.002~1.006)
WBC($\times 10^9/L$)	0.213	0.055	14.797	<0.001	1.237(1.110~1.379)
INR	0.078	0.099	0.614	0.433	1.081(0.890~1.313)
胱抑素(mg/L)	0.139	0.511	0.074	0.785	1.150(0.422~3.133)
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	0.002	0.005	0.110	0.741	1.002(0.992~1.011)
尿素(mmol/L)	-0.004	0.007	0.243	0.622	0.996(0.982~1.011)
常量	-4.109	1.473	7.785	0.005	0.016

表3 3组HBV-ACLF患者临床特征比较

Table 3 Baseline characteristics of the HBV-ACLF patients in the three groups

项目	总计(n=371)	A组(n=102)	B组(n=170)	C组(n=99)	统计值	P值
男/女(例)	315/56	90/12	147/23	78/21	$\chi^2=4.098$	0.129
年龄(岁)	51.00 (44.00~60.00)	47.50 (40.00~54.25)	52.00 (46.00~61.25) ¹⁾	56.00 (48.00~64.00) ¹⁾	$H=12.962$	0.002
Hb(g/L)	126.50±23.96	132.66±22.09	123.97±24.65 ¹⁾	119.95±22.83 ¹⁾²⁾	$F=8.238$	<0.001
PLT($\times 10^9$ /L)	90.00 (61.00~120.00)	90.00 (69.00~128.00)	91.50 (59.50~119.00)	76.00 (51.00~116.00)	$H=0.248$	0.883
TBil(μ mol/L)	305.80 (210.60~424.16)	313.95 (217.97~429.14)	291.00 (194.95~410.23)	382.02 (256.63~431.18)	$H=1.120$	0.571
ALT(U/L)	415.10 (140.50~1003.70)	411.30 (185.52~965.25)	444.50 (85.97~1021.05)	399.70 (103.00~992.20)	$H=0.454$	0.797
AST(U/L)	342.40 (152.00~848.40)	251.90 (158.17~429.14)	380.85 (139.95~410.23)	465.70 (152.00~1038.60)	$H=4.215$	0.122
胆汁酸(μ mol/L)	226.35 (168.17~283.00)	232.40 (174.50~272.69)	213.75 (158.77~287.40)	238.80 (178.56~272.60)	$H=1.304$	0.521
ALP(U/L)	104.90 (67.70~163.80)	102.05 (76.85~141.07)	117.05 (70.02~182.32)	67.60 (49.10~147.80)	$H=3.109$	0.211
WBC($\times 10^9$ /L)	6.18(4.69~8.15)	6.08(4.54~8.11)	6.27(4.84~8.28)	6.46(4.62~7.99)	$H=1.906$	0.386
肌酐(μ mol/L)	4.79(3.46~6.55)	74.80(65.00~88.45)	75.65(64.82~89.00)	85.00(62.20~110.00)	$H=1.149$	0.563
尿素(mmol/L)	76.00(65.00~90.10)	4.49(3.29~5.83)	4.88(3.50~6.95)	1.19(1.03~1.73)	$H=1.706$	0.426
血钠(mmol/L)	135.40 (132.50~138.10)	136.25 (133.87~138.41)	135.25 (132.17~137.92)	134.50 (131.00~136.20)	$H=5.568$	0.062
血钾(mmol/L)	3.91(3.55~4.30)	3.90(3.58~4.28)	3.90(3.54~4.30)	3.96(3.55~4.35)	$H=0.500$	0.779
胱抑素(mg/L)	1.11(0.96~1.42)	1.07(0.88~1.35)	1.11(0.95~1.43)	1.13(0.98~1.51)	$H=1.585$	0.453
HBV DNA 载量 (log ₁₀ IU/mL)	5.05(3.48~6.75)	4.96(3.81~6.32)	5.19(3.30~7.05)	5.20(3.35~7.00)	$H=0.447$	0.800
INR	1.80(1.57~2.18)	1.65(1.49~1.96)	1.81(1.59~2.17) ¹⁾	2.00(1.66~2.49) ¹⁾²⁾	$H=16.164$	<0.001
Child-Pugh 分级 [例(%)]					$\chi^2=17.504$	<0.001
B 级	58(15.63)	27(26.47)	26(15.29) ¹⁾	5(5.05) ¹⁾²⁾		
C 级	313(84.37)	75(73.53)	144(84.71) ¹⁾	94(94.95) ¹⁾²⁾		
MELD 评分(分)	76.32(73.13~79.85)	75.09(72.73~78.83)	76.18(73.15~80.19)	77.35(74.46~80.84) ¹⁾	$H=11.150$	0.004

注:与A组比较,1)P<0.05;与B组比较,2)P<0.05。

表4 3组间90 d生存率的比较

Table 4 Pairwise comparisons of 90-day survival among the three groups

组别	例数	生存[例(%)]	死亡[例(%)]
A组	102	75(73.53)	27(26.47)
B组	170	97(57.06) ¹⁾	73(42.94) ¹⁾
C组	99	44(44.44) ¹⁾²⁾	55(55.56) ¹⁾²⁾

注:与A组比较,1)P<0.05;与B组比较,2)P<0.05。

力越好,预后更佳^[15]。此外,在ACLF患者中,血清AFP水平的高低在一定程度上能够反映肝细胞炎症、坏死及再生的状况,可作为判断患者预后的指标之一,对患者进行人工肝的治疗时机选择也极具价值^[16-17]。本课题组前期也发现,AFP较高(log₁₀AFP≥2.04)的ACLF患者(排除肝癌后)预后较好^[4],提示AFP作为再生功能指标

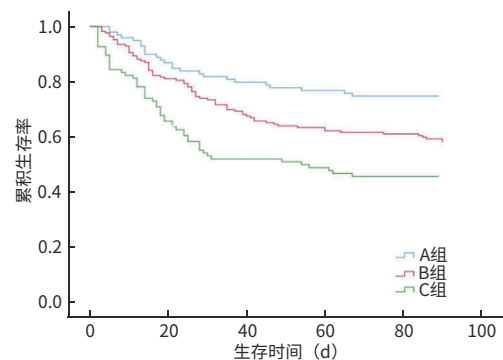


图1 3组患者生存曲线分析

Figure 1 Analysis of patient survival curves in three groups

对肝病患者预后价值明确。再生功能是肝功能恢复的基础,与患者预后息息相关,但仅从肝再生一个维度评估患者预后价值较局限^[18]。此外,在肝再生良好的患者

中仍有部分患者肝脏主要功能未相应恢复,此类患者尽管肝脏呈现一种再生良好的状态,但因组织损伤程度大,再生肝组织无法恢复相应的肝功能,表现为低效甚至无效再生,对于这种状态,联合灵敏的合成功能指标,有助于区分有效的肝再生和非有效的肝再生。血清PAB是肝脏合成的一种急性期蛋白,是甲状腺素的转运体和视黄醇结合蛋白的载体,半衰期约为2 d,明显短于Alb(约为20 d)^[19]。除了作为营养状况的指标外,PAB因其半衰期短,不受Alb输注影响的特征,在反映肝脏合成蛋白功能损伤方面较Alb更敏感,能更好地反映肝脏的合成能力及治疗效果,是肝脏合成功能恢复的一项灵敏指标。既往研究发现,在ACLF患者中肝脏合成能力下降,其病情越重,血清中PAB水平越低^[9]。但是否AFP与PAB同时高水平的患者具有更好的预后可能,血清AFP与PAB水平不同的患者预后如何,并未得到相应研究明确。因此,本研究在明确AFP和PAB是HBV-ACLF患者预后独立影响因素的基础上,进一步将AFP与PAB不同水平患者进行区分,分析其90 d预后,结果显示,AFP \geq 73.19 ng/mL且PAB \geq 22.55 mg/L的患者生存良好,AFP \geq 73.19 ng/mL而PAB $<$ 22.55 mg/L或AFP $<$ 73.19 ng/mL但PAB \geq 22.55 mg/L的患者预后生存居中,AFP $<$ 73.19 ng/mL且PAB $<$ 22.55 mg/L的患者生存差。由此,笔者认为具有良好再生和合成功能的HBV-ACLF患者的90 d预后优于非同时具有良好合成与再生功能及合成与再生功能较差的患者。

本研究结果显示,AFP和PAB水平低于截断值的患者90 d预后最差(生存率为44.44%),推测可能与患者肝再生能力弱,且剩余肝脏合成功能难以维持机体所需物质需求有关。而对于B组患者,其包括高AFP和低PAB水平者以及低AFP和高PAB水平者。该组患者生存率居中,分析原因如下:(1)高AFP和低PAB水平的患者,尽管有一定程度的再生修复能力,但再生组织的合成功能较差,表现为非有效再生;(2)低AFP和高PAB水平的患者,尽管肝脏剩余组织仍具有相应程度的合成功能,但缺乏足够的再生组织进行功能补充。以上两种情况均难以满足机体所需,导致预后不佳。提示合成功能较好的患者仍需要有较好的再生修复能力,而再生修复功能较好的患者仍需要再生组织有相应的合成功能。

本研究尽管对同一时间不同AFP和PAB水平的患者进行了分组研究,但因更细化的分组后患者样本量较少,故在未来需要扩大样本量进一步探讨。同时,本研究随访时间较短,研究人群仅从单一中心招募,存在一

定的局限性。因此,今后需要多中心、前瞻性研究及长期随访进一步验证。

伦理学声明: 本研究方案于2020年7月9日经由中国人民解放军西部战区总医院伦理委员会审批,批号:2020ky005。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 陈美娟负责收集数据,资料分析,撰写论文;李春燕负责数据收集,修改论文;徐华谦负责论文修改,指导研究思路;汤善宏负责指导研究设计,论文修改并最终定稿。

参考文献:

- [1] LI X, ZHANG L, PU CM, et al. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure: Timing of transplantation and selection of patient population[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1030336. DOI: 10.3389/fmed.2022.1030336.
- [2] MU XY, TONG JJ, XU X, et al. World Gastroenterology Organisation classification and a new type-based prognostic model for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(3): 101548. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.09.009.
- [3] SHI Y, YANG Y, HU YR, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults[J]. *Hepatology*, 2015, 62(1): 232-242. DOI: 10.1002/hep.27795.
- [4] WANG XP, SUN MY, YANG XJ, 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, 2020: 5062873. DOI: 10.1155/2020/5062873.
- [5] LI CY, HU H, BAI CZ, et al. Alpha-fetoprotein and APRI as predictive markers for patients with Type C hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure: A retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 191. DOI: 10.1186/s12876-024-03276-x.
- [6] WU H, LIU L, TANG SH. The value of liver regeneration ability in prognosis assessment of liver failure should be emphasized[J]. *J Southwest Med Univ*, 2024, 47(1): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.006.
吴红, 刘林, 汤善宏. 重视肝再生能力在肝衰竭预后评估中的价值[J]. *西南医科大学学报*, 2024, 47(1): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.006.
- [7] YIN Y, CHENG JW, CHEN FY, et al. A novel preoperative predictive model of 90-day mortality after liver resection for huge hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 774. DOI: 10.21037/atm-20-7842.
- [8] LI YC, LIU XC, JIANG Y, et al. Low preoperative prealbumin predicts the prevalence of complications following liver transplantation[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 233. DOI: 10.1186/s12876-021-01818-1.
- [9] ZHANG H, YANG K, WANG Q, et al. Prealbumin as a predictor of short-term prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 2611-2623. DOI: 10.2147/IDR.S402585.
- [10] WANG XP, TANG SH, YANG DH, et al. Value of prealbumin changes in assessment of liver function in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Med J Natl Defending Forces Southwest China*, 2019, 29(7): 760-762. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.07.013.
王孝平, 汤善宏, 杨德会, 等. 前白蛋白变化对慢加急性肝衰竭肝功能评估的价值[J]. *西南国防医药*, 2019, 29(7): 760-762. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2019.07.013.

- [11] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
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分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
- [12] YEO YH, LEE YT, TSENG HR, et al. Alpha-fetoprotein: Past, present, and future[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(5): e0422. DOI: 10.1097/HCP.0000000000000422.
- [13] SO J, KIM A, LEE SH, et al. Liver progenitor cell-driven liver regeneration[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(8): 1230-1238. DOI: 10.1038/s12276-020-0483-0.
- [14] MICHALOPOULOS GK, BHUSHAN B. Liver regeneration: Biological and pathological mechanisms and implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 40-55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.
- [15] LI JN, HAN C, WANG XP, et al. Current research on liver regeneration: Pathogenesis and serum markers[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(8): 1896-1899. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.08.048.
李嘉妮, 韩川, 王孝平, 等. 肝再生的发生机制及血清标志物的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8): 1896-1899. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.08.048.
- [16] WU H, LI H, TANG SH. Role of alpha-fetoprotein in prognostic evaluation of patients with liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(11): 2706-2709. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.048.
吴红, 李浩, 汤善宏. 甲胎蛋白在肝衰竭患者预后判断中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2706-2709. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.048.
- [17] ZHAO Q, YANG JJ, ZHONG YP, et al. Value of alpha-fetoprotein on the diagnosis and treatment of hepatitis B virus infection-related acute-on-chronic liver failure[J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2024, 16(3): 32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.03.005.
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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.03.005.
- [18] CHEN MJ, LI X, TANG SH. Research progress on multidimensional evaluation of liver function in the prognosis of patients with liver failure[J]. Clin J Med Offic, 2023, 51(9): 901-903, 907. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.09.05.
陈美娟, 李雪, 汤善宏. 多维度评估肝功能在肝衰竭患者预后中研究进展[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(9): 901-903, 907. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.09.05.
- [19] RANASINGHE RN, BISWAS M, VINCENT RP. Prealbumin: The clinical utility and analytical methodologies[J]. Ann Clin Biochem, 2022, 59(1): 7-14. DOI: 10.1177/0004563220931885.

收稿日期: 2024-09-07; 录用日期: 2024-11-11

本文编辑: 葛俊

引证本文: CHEN MJ, LI CY, XU HQ, et al. Value of alpha-fetoprotein combined with prealbumin in evaluating the prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 855-861.
陈美娟, 李春燕, 徐华谦, 等. 甲胎蛋白联合前白蛋白对HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 855-861.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于伦理审查的要求

根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》《涉及人的健康相关研究国际伦理准则》和我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《人体器官移植条例》《人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等的相关规定以及国际通行的动物福利和伦理准则,本刊要求:

凡是动物实验研究,必须符合我国实验动物管理和使用相关规定,并经由动物伦理委员会审批;凡是涉及人的生物医学研究,无论是前瞻性研究、横断面研究、回顾性研究,还是在人体上或使用取自人体的标本等进行的研究,抑或是采用心理学、流行病学、社会医学方法对人群进行的调查研究,都需要得到患者知情同意、通过伦理委员会审批。作者须在研究方法中列明开展伦理审查的机构委员会名称及审查文件批号。

本刊伦理内容规范书写格式如下:

本研究方案经由***医院伦理委员会(或实验动物伦理委员会)审批,批号:ABC1234,患者均签署知情同意书(或符合实验室动物管理与使用准则)。