

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH251021

慢加急性肝衰竭患者预后预测评分表的构建及验证

毕占虎, 胡海峰, 杜虹, 王临旭, 杨晓飞, 丁一迪, 连建奇

空军军医大学唐都医院传染科, 西安 710038

通信作者: 连建奇, lianjq@fmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5549-7590)

摘要: **目的** 探讨慢加急性肝衰竭(ACLF)患者的临床特征,构建一种能够在早期准确预测患者预后的风险评分表。**方法** 回顾性分析2010年1月1日—2020年12月31日空军军医大学唐都医院收治的502例ACLF患者的临床资料(训练集),筛选与入院28天病死率相关的影响因素。将2021年1月1日—2021年12月31日空军军医大学唐都医院收治的69例ACLF患者作为验证集。计量资料两组间比较采用成组 t 检验或Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。应用单因素Cox回归初步筛选与ACLF患者入院28天预后相关的预测指标,使用方差膨胀因子对预测指标进行多重共线性分析,通过多因素Cox回归分析构建ACLF预后(死亡)风险模型。基于构建方程中各项指标的回归系数 β 及列线图中各项指标的权重,建立ACLF预后(死亡)风险评分表。分别在训练集中对ACLF预后(死亡)风险模型、ACLF预后(死亡)风险评分表及其他评分模型[包括Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分、终末期肝病模型(MELD)、终末期肝病模型钠(MELD-Na)、终末期肝病综合模型(iMELD)]进行内部验证和比较,在验证集中对ACLF预后(死亡)风险评分表和其他评分模型进行外部验证并综合评价。使用Nagelkerke R^2 和Hosmer-Lemeshow检验评价ACLF预后(死亡)风险模型、ACLF预后(死亡)风险评分表及其他评分模型的拟合度,并绘制拟合曲线。使用 C 指数评价ACLF预后(死亡)风险评分表与其他评分模型的区分度,并应用 Z 检验比较不同模型间 C 指数的差异。使用决策曲线分析(DCA)比较ACLF预后(死亡)风险评分表和其他评分模型的临床获益。**结果** 多因素Cox回归分析确定年龄($HR=1.027, 95\%CI: 1.015 \sim 1.039, P<0.001$)、肝性脑病分级(1级: $HR=2.928, 95\%CI: 1.463 \sim 5.858, P=0.002$;2级: $HR=3.811, 95\%CI: 2.078 \sim 6.988, P<0.001$;3级: $HR=3.916, 95\%CI: 1.917 \sim 8.001, P<0.001$;4级: $HR=6.966, 95\%CI: 4.559 \sim 10.644, P<0.001$)、TBil日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ ($HR=1.771, 95\%CI: 1.248 \sim 2.513, P=0.001$)、肌酐($HR=1.005, 95\%CI: 1.004 \sim 1.006, P<0.001$)、中性粒细胞计数($HR=1.092, 95\%CI: 1.060 \sim 1.126, P<0.001$)、国际标准化比值($HR=1.298, 95\%CI: 1.187 \sim 1.418, P<0.001$)是与ACLF患者入院28天病死率显著相关的独立危险因素,构建ACLF预后(死亡)风险评分表。Nagelkerke R^2 检验结果显示,在训练集和验证集中,ACLF预后(死亡)风险评分表的 R^2 值分别为0.599和0.722,高于CTP评分、MELD、MELD-Na和iMELD。Hosmer-Lemeshow检验结果显示,在训练集和验证集中,ACLF预后(死亡)风险评分表的 P 值分别为0.280和0.788。 C 指数分析结果显示,在训练集中,评分表的 C 指数高于CTP评分,差异有统计学意义($P<0.001$);在验证集中,评分表的 C 指数高于其他模型评分,差异均有统计学意义(P 值均 <0.001)。DCA结果显示,使用ACLF预后(死亡)风险评分表较其他评分模型的临床净获益高。**结论** 与目前临床使用的其他评分模型相比,基于年龄、肝性脑病分级、TBil日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 、肌酐、中性粒细胞计数和国际标准化比值6个预测因素所构建的ACLF预后(死亡)风险评分表对ACLF患者入院28天预后具有较高的预测价值。

关键词: 慢加急性肝功能衰竭;比例危险度模型;预后;危险因素

Construction and validation of a novel prognostic risk scoring table for patients with acute-on-chronic liver failure

BI Zhanhu, HU Haifeng, DU Hong, WANG Linxu, YANG Xiaofei, DING Yidi, LIAN Jianqi

Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: LIAN Jianqi, lianjq@fmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5549-7590)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF), and to construct a risk scoring table that can accurately predict the prognosis of patients in the early stage. **Methods** A retrospective analysis was

performed for the clinical data of 502 patients with ACLF who were admitted to Tangdu Hospital, Air Force Medical University, from January 1, 2010 to December 31, 2020 (training set), and the influencing factors for 28-day mortality rate were identified. The 69 ACLF patients who were admitted to Tangdu Hospital, Air Force Medical University, from January 1 to December 31, 2021 were enrolled as the validation set. The independent-samples t test or the Mann-Whitney U test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between two groups. A univariate Cox regression analysis was used to obtain the early warning indicators associated with the 28-day prognosis of ACLF patients, and variance inflation factors were used to assess multicollinearity among predictors; a multivariate Cox regression analysis was used to construct a risk model for ACLF prognosis (mortality). A risk scoring table for ACLF prognosis (mortality) was developed based on regression coefficients (β) from the model equation and weight assignments in the nomogram. Internal validation and comparison were performed for the risk model for ACLF prognosis (mortality), the scoring table for ACLF prognosis (mortality), and other scoring models (Child-Turcotte-Pugh [CTP] score, Model for End-Stage Liver Disease [MELD] score, MELD combined with serum sodium concentration [MELD-Na] score, and integrated MELD [iMELD] score) in the training set, while external validation and comprehensive evaluation of the scoring table and the other scoring models were performed in the validation set. The Nagelkerke's R^2 test and the Hosmer-Lemeshow test were used to assess the degree of fitting of the risk model for ACLF prognosis (mortality), the scoring table for ACLF prognosis (mortality), and other scoring models, and fitting curves were plotted. C -index was used to assess the discriminatory ability of the scoring table for ACLF prognosis (mortality) and the other scoring models, and the Z -test was used for comparison of C -index between different models. The decision curve analysis was used to compare the clinical benefits of the scoring table for ACLF prognosis (mortality) and the other scoring models. **Results** The multivariate Cox regression analysis showed that age (hazard ratio [HR]=1.027, 95% confidence interval [CI]: 1.015—1.039, $P<0.001$), hepatic encephalopathy grade (grade 1: HR=2.928, 95%CI: 1.463—5.858, $P=0.002$; grade 2: HR=3.811, 95%CI: 2.078—6.988, $P<0.001$; grade 3: HR=3.916, 95%CI: 1.917—8.001, $P<0.001$; grade 4: HR=6.966, 95%CI: 4.559—10.644, $P<0.001$), an increase in total bilirubin (TBil) by ≥ 17.1 $\mu\text{mol/L}$ per day (HR=1.771, 95%CI: 1.248—2.513, $P=0.001$), creatinine (HR=1.005, 95%CI: 1.004—1.006, $P<0.001$), neutrophil count (HR=1.092, 95%CI: 1.060—1.126, $P<0.001$), and international normalized ratio (HR=1.298, 95%CI: 1.187—1.418, $P<0.001$) were independent risk factors associated with the 28-day mortality rate of ACLF patients, and a risk scoring table was constructed for ACLF prognosis (mortality). The Nagelkerke's R^2 test showed that the risk scoring table for ACLF prognosis (mortality) had an R^2 value of 0.599 in the training set and 0.722 in the validation set, which were higher than the R^2 values of CTP, MELD, MELD-Na, and iMELD scores. The Hosmer-Lemeshow test showed that the risk scoring table for ACLF prognosis (mortality) had a P value of 0.280 in the training set and 0.788 in the validation set. The C -index analysis showed that the scoring table had a higher C -index than the other scoring models in the validation set (all $P<0.001$), as well as a higher C -index than CTP score in the training set ($P<0.001$). The decision curve analysis showed that the risk scoring table for ACLF prognosis (mortality) had higher clinical net benefits than the other scoring models. **Conclusion** Compared with other scoring models currently used in clinical practice, the novel risk scoring table for ACLF prognosis (mortality) constructed based on the six predictive factors of age, hepatic encephalopathy grade, an increase in TBil by ≥ 17.1 $\mu\text{mol/L}$ per day, creatinine, neutrophil count, and international normalized ratio has a relatively high value in predicting the 28-day prognosis of ACLF patients.

Key words: Acute-On-Chronic Liver Failure; Proportional Hazards Models; Prognosis; Risk Factors

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是一种在慢性肝病基础上发生肝功能急性失代偿的临床综合征, 目前尚无统一定义标准^[1]。其显著特征是肝病进展迅速, 短期病死率高, 早期发现并准确评估病情对 ACLF 患者至关重要。虽然世界各肝病学会均发布了该病的诊疗指南, 但对于如何早期识别预后不良患者并没有统一的认识^[2-5]。当前应用较广泛的 ACLF 预后评分模型包括 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分^[6]、终末期肝病模型 (model of end-stage liver disease, MELD)^[7]、

终末期肝病模型钠 (model of end-stage liver disease-Na, MELD-Na)^[8]、终末期肝病综合模型 (integrated model for end-stage liver disease score, iMELD)^[9] 等。但由于不同国家和地区人群病因、诱因及发病机制等差异, 致使上述模型的评估效果并不理想。基于以上背景, 本研究通过分析 ACLF 患者的临床特征, 筛选影响 ACLF 预后的危险因素和早期预警指标, 并构建 ACLF 预后 (死亡) 风险评分表, 为 ACLF 患者的早期预警提供新的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2010年1月1日—2020年12月31日于本院住院的 ACLF 患者作为训练集;另选取2021年1月1日—2021年12月31日于本院住院的 ACLF 患者作为验证集。ACLF 诊断标准参考《肝衰竭诊治指南(2024年版)》^[10]。排除标准:(1)年龄<18岁或>80岁;(2)入院时患者已经发生肝癌或其他恶性肿瘤;(3)合并 HIV 感染或正在服用免疫抑制剂;(4)曾接受肝移植治疗;(5)临床数据缺失。其他诊断标准如下,(1)肾衰竭^[11]:符合下列情况之一者即可临床诊断,①48 h 内血肌酐(Cr)升高 ≥ 0.3 mg/dL(≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$);②7 天内 Cr 较基础值升高 $\geq 50\%$;③尿量减少 < 0.5 mL $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,持续 ≥ 6 h。(2)呼吸衰竭^[12]:动脉血气分析示动脉氧分压 < 60 mmHg,伴或不伴 CO_2 分压 > 50 mmHg。(3)循环衰竭^[12]:持续性低血压,收缩压降至90 mmHg 以下持续30 min 以上,肺毛细血管楔压 ≥ 18 mmHg,心脏指数 ≤ 2.2 L $\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$,伴组织低灌注状态,如皮肤湿冷、苍白和发绀,尿量显著减少,意识障碍,代谢性酸中毒。TBil 日上升 ≥ 17.1 $\mu\text{mol/L}$ 是指患者入院3天内的 TBil 水平在任意24 h 内上升 ≥ 17.1 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 研究方法 收集患者入院时临床资料,包括住院基本信息、现病史、既往病史、个人史、乙型肝炎家族史、并发症和实验室检查。根据患者入院28天存活情况分为死亡组和存活组,筛选与入院28天病死率相关的危险因素,构建 ACLF 预后(死亡)风险评分表,应用 Bootstrap 重抽样方法在训练集中对评分表进行内部验证,并应用验证集数据对评分表进行外部验证。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 29.0 和 R 4.2.2 软件进行数据分析。使用 Shapiro-Wilk 检验对连续性变量进行正态性检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;不符合正态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。应用单因素 Cox 回归初步筛选与 ACLF 患者入院28天预后相关的潜在预警指标,使用方差膨胀因子对预警指标进行多重共线性分析,通过多因素 Cox 回归分析构建 ACLF 预后(死亡)风险模型。基于构建方程中各项指标的回归系数 β 及列线图中各项指标的权重,建立 ACLF 预后(死亡)风险评分表。使用 X-tile 3.6.1 软件确定新预后评分的最佳截断值,将患者分为低风险、中风险和高风险死亡组。绘制不同死亡风

险患者的 Kaplan-Meier 生存曲线,并应用 Log-rank 检验比较不同生存曲线间的差异。使用 Nagelkerke R^2 和 Hosmer-Lemeshow 检验评价 ACLF 预后(死亡)风险模型、ACLF 预后(死亡)风险评分表及其他评分模型的拟合度,并绘制拟合曲线。使用 C 指数评价 ACLF 预后(死亡)风险评分表与其他评分模型的区分度,并应用 Z 检验比较不同模型间 C 指数的差异。使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)比较 ACLF 预后(死亡)风险评分表和其他评分模型的临床获益。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征 依据纳入与排除标准,共有502例 ACLF 患者纳入训练集,69例患者纳入验证集。所有训练集患者的临床特征总结详见表1。ACLF 患者入院28天病死率为32.1%(161/502),最常见的并发症为腹水(79.7%),其次是感染(47.4%)和肝性脑病(39.2%)。当患者出现肾衰竭、呼吸衰竭、循环衰竭时,死亡风险更高(P 值均 < 0.001);与生存组相比,入院28天死亡患者的 WBC、Neu、Cr、INR 等实验室指标更差(P 值均 < 0.05)。

2.2 预后评分表构建 通过单因素和多因素 Cox 回归分析,筛选出6个与 ACLF 患者入院28天病死率显著相关的独立危险因素:年龄、肝性脑病分级、TBil 日上升 ≥ 17.1 $\mu\text{mol/L}$ 、Cr、Neu 和 INR。进一步应用多因素 Cox 回归分析将上述6个指标进行拟合,最终构建 ACLF 预后(死亡)风险模型(下文简称风险模型)(表2): $\text{Cox-ACLF} = 0.026 \times \text{年龄(岁)} + \text{肝性脑病评分(肝性脑病分级: 0级} = 0, 1\text{级} = 1.074, 2\text{级} = 1.338, 3\text{级} = 1.365, 4\text{级} = 1.941)} + 0.572 \times \text{TBil 日上升} \geq 17.1 \mu\text{mol/L (有} = 1, \text{无} = 0) + 0.005 \times \text{Cr (} \mu\text{mol/L)} + 0.088 \times \text{Neu (} \times 10^9/\text{L)} + 0.261 \times \text{INR}$ 。根据模型中各项指标回归系数 β 权重大小,绘制风险模型的列线图(图1)。

根据风险模型方程中各预测变量的回归系数 β ,以及列线图中各项指标对 ACLF 预后影响的权重为每个指标进行重新赋分,最终建立如下 ACLF 预后(死亡)风险评分表(下文简称评分表)(表3),评分表总分为0~21分。X-tile 风险分层结果显示,基于2个最佳临界值(6分和9分)将 ACLF 患者死亡风险划分为3个等级:低风险(0~6分,死亡概率 $< 29.09\%$)、中风险(7~9分,死亡概率 $29.09\% \sim 77.27\%$)、高风险(≥ 10 分,死亡概率 $> 77.27\%$),分别绘制生存曲线(图2)。

表1 ACLF患者的基线资料

Table 1 Patient characteristics at enrolment

基线资料	所有患者(n=502)	死亡组(n=161)	生存组(n=341)	统计值	P值
年龄(岁)	48.18±13.87	50.34±14.19	47.16±13.61	t=2.412	0.016
性别[例(%)]				χ ² =2.754	0.097
女	169(33.7)	46(27.2)	123(72.8)		
男	333(66.3)	115(34.5)	218(65.5)		
肝病病因[例(%)]					
HBV感染	277(55.2)	94(33.9)	183(66.1)	χ ² =0.985	0.321
胆汁淤积性肝病	87(17.3)	28(32.2)	59(67.8)	χ ² =0.001	0.980
自身免疫性肝病	47(9.4)	15(31.9)	32(68.1)	χ ² =0.001	0.981
酒精性肝病	43(8.6)	16(37.2)	27(62.8)	χ ² =0.570	0.450
药物性肝病	22(4.4)	3(13.6)	19(86.4)	χ ² =2.759	0.097
HCV感染	13(2.6)	3(23.1)	10(76.9)	χ ² =0.162	0.687
肝豆状核变性	6(1.2)	1(16.7)	5(83.3)	χ ² =0.139	0.709
HEV感染	3(0.6)	0(0.0)	3(100.0)		0.555
EBV感染	3(0.6)	1(33.3)	2(66.7)	χ ² =0.000	>0.05
未明确病因	1(0.2)	0(0.0)	1(100.0)		>0.05
慢性肝病基础[例(%)]				χ ² =0.071	0.791
慢性肝病	81(16.1)	27(33.3)	54(66.7)		
肝硬化	421(83.9)	134(31.8)	287(68.2)		
并发症[例(%)]					
消化道出血	37(7.4)	22(59.5)	15(40.5)	χ ² =13.753	<0.001
腹水	400(79.7)	135(33.8)	265(66.2)	χ ² =2.545	0.111
感染	238(47.4)	85(35.7)	153(64.3)	χ ² =2.756	0.097
肝性脑病分级				χ ² =13.787	<0.001
1级	34(6.8)	11(32.4)	23(67.6)		
2级	32(6.4)	16(50.0)	16(50.0)		
3级	20(4.0)	10(50.0)	10(50.0)		
4级	111(22.1)	91(82.0)	20(18.0)		
器官衰竭[例(%)]					
肾衰竭	86(17.1)	61(70.9)	25(29.1)	χ ² =71.930	<0.001
呼吸衰竭	44(8.8)	41(93.2)	3(6.8)	χ ² =79.623	<0.001
循环衰竭	38(7.6)	33(86.8)	5(13.2)	χ ² =53.922	<0.001
实验室检查					
WBC(×10 ⁹ /L)	6.61(4.54~9.77)	8.51(6.29~11.83)	5.87(4.08~8.32)	Z=6.467	<0.001
Lym(×10 ⁹ /L)	0.96(0.66~1.42)	0.91(0.63~1.31)	1.00(0.70~1.45)	Z=1.585	0.113
Mono(×10 ⁹ /L)	0.64(0.39~0.92)	0.68(0.43~1.11)	0.61(0.38~0.88)	Z=1.907	0.056
Neu(×10 ⁹ /L)	4.58(3.07~7.29)	6.88(4.29~9.61)	4.04(2.67~5.87)	Z=7.379	<0.001
Hb(g/L)	117.32±26.83	115.25±29.73	118.30±25.34	t=1.123	0.263
PLT(×10 ⁹ /L)	90.00(56.00~128.00)	88.00(51.00~116.00)	92.00(57.00~133.50)	Z=1.935	0.053
HCT(%)	33.85±7.45	33.36±8.31	34.07±7.01	t=0.936	0.350
Alb(g/L)	30.20(26.90~33.40)	29.70(26.20~33.15)	30.90(27.20~33.70)	Z=2.230	0.026
ALT(U/L)	219.50(63.75~608.50)	288.00(65.50~853.00)	202.00(62.50~570.00)	Z=1.778	0.075
AST(U/L)	216.50(97.00~548.50)	260.00(97.50~744.00)	208.00(96.00~484.00)	Z=1.382	0.167
TBil(μmol/L)	321.34(221.08~429.85)	334.70(230.95~446.25)	316.94(216.10~415.20)	Z=1.800	0.072
血氨(μmol/L)	64.85(42.83~93.58)	81.30(46.48~118.73)	59.25(41.33~83.95)	Z=4.300	<0.001
GGT(U/L)	81.50(49.00~139.50)	81.00(44.50~129.00)	84.00(50.00~144.50)	Z=1.235	0.217
ALP(U/L)	136.00(108.00~182.00)	133.00(112.50~191.00)	138.00(107.00~179.00)	Z=0.525	0.600
Cr(μmol/L)	61.90(51.00~80.00)	71.00(57.70~131.50)	59.00(49.00~72.50)	Z=6.551	<0.001
BUN(mmol/L)	4.72(3.25~7.60)	6.60(3.44~13.55)	4.22(3.20~6.40)	Z=5.158	<0.001
Na ⁺ (mmol/L)	136.40(132.50~139.30)	135.30(130.90~138.90)	136.90(133.35~139.55)	Z=2.965	0.003
K ⁺ (mmol/L)	4.06(3.53~4.62)	4.23(3.55~4.74)	3.98(3.49~4.54)	Z=2.371	0.018
PT(s)	22.25(18.70~28.93)	27.90(20.80~37.80)	20.90(18.10~25.60)	Z=7.153	<0.001

表1(续)

Table 1 (continued)

基线资料	所有患者(n=502)	死亡组(n=161)	生存组(n=341)	统计值	P值
APTT(s)	52.00(42.90 ~ 61.90)	56.00(44.70 ~ 67.50)	50.40(41.65 ~ 58.85)	Z=3.407	0.001
TT(s)	22.90(20.60 ~ 26.00)	23.20(20.60 ~ 26.85)	22.80(20.60 ~ 25.60)	Z=1.397	0.162
Fib(g/L)	1.18(0.87 ~ 1.53)	1.09(0.81 ~ 1.53)	1.20(0.89 ~ 1.53)	Z=1.233	0.218
PTA(%)	34.20(24.58 ~ 43.73)	25.10(17.65 ~ 36.25)	37.00(29.00 ~ 46.25)	Z=7.457	<0.001
INR	1.97(1.64 ~ 2.60)	2.51(1.85 ~ 3.39)	1.85(1.60 ~ 2.31)	Z=7.213	<0.001
FDP(μg/mL)	5.77(3.20 ~ 10.63)	7.40(5.00 ~ 15.23)	5.00(2.53 ~ 9.45)	Z=5.229	<0.001
D-D(μg/mL)	2.15(0.68 ~ 4.55)	2.84(0.96 ~ 6.80)	1.88(0.62 ~ 3.87)	Z=3.569	<0.001
其他[例(%)]					
TBil日上升≥17.1 μmol/L	194(38.6)	107(55.2)	87(44.8)	χ ² =77.333	<0.001
Child-Pugh 分级				χ ² =22.304	<0.001
A级	22(4.4)	2(9.1)	20(90.9)		
B级	71(14.1)	10(14.1)	61(85.9)		
C级	409(81.5)	149(36.4)	260(63.6)		

注:EBV,EB病毒;Lym,淋巴细胞计数;Mono,单核细胞计数;Neu,中性粒细胞计数;Hb,血红蛋白;HCT,红细胞比容;Cr,肌酐;BUN,尿素氮;Na⁺,血清钠离子;K⁺,血清钾离子;PT,凝血酶原时间;APTT,活化部分凝血活酶时间;TT,凝血酶时间;Fib,纤维蛋白原;PTA,凝血酶原活动度;INR,国际标准化比值;FDP,纤维蛋白降解产物;D-D,D-二聚体。

表2 ACLF 预后(死亡)风险模型
Table 2 ACLF prognostic (death) risk model

自变量	β值	SE	HR(95%CI)	Z值	P值
年龄(岁)	0.026	0.006	1.027(1.015 ~ 1.039)	4.455	<0.001
肝性脑病分级					
1级	1.074	0.354	2.928(1.463 ~ 5.858)	3.036	0.002
2级	1.338	0.309	3.811(2.078 ~ 6.988)	4.325	<0.001
3级	1.365	0.365	3.916(1.917 ~ 8.001)	3.745	<0.001
4级	1.941	0.216	6.966(4.559 ~ 10.644)	8.973	<0.001
TBil日上升≥17.1 μmol/L	0.572	0.178	1.771(1.248 ~ 2.513)	3.203	0.001
Cr(μmol/L)	0.005	0.001	1.005(1.004 ~ 1.006)	7.361	<0.001
Neu(×10 ⁹ /L)	0.088	0.015	1.092(1.060 ~ 1.126)	5.808	<0.001
INR	0.261	0.045	1.298(1.187 ~ 1.418)	5.744	<0.001

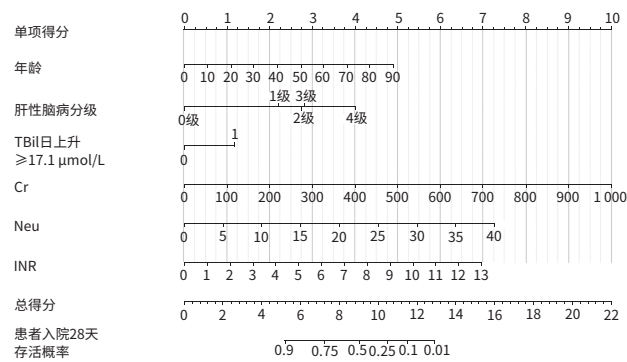


图1 ACLF 预后(死亡)风险模型列线图

Figure 1 ACLF prognostic (death) risk model nomogram

2.3 评分表的拟合度验证 Nagelkerke R² 检验结果显示,在训练集和验证集中,风险模型及评分表的R²值均高于其他模型;Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果

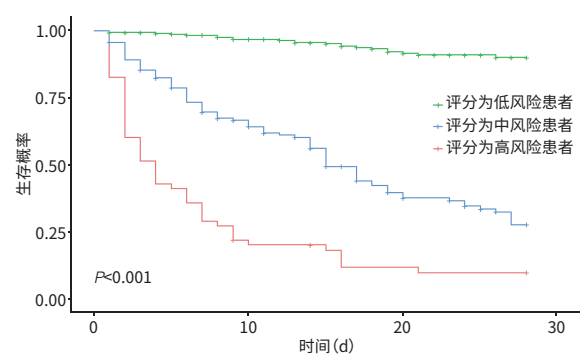


图2 不同死亡风险患者生存曲线

Figure 2 Survival curves of patients at different risk of death

显示,除CTP评分拟合度不佳外,评分表与其他模型在训练集和验证集中均具有良好的拟合优度(表4)。拟合曲线结果显示,训练集中风险模型、MELD-Na和评分

表的拟合度较好,验证集中评分表的拟合度较好(图3,4)。

2.4 评分表的区分度验证 C指数分析结果显示,在训练集中,评分表的C指数高于CTP评分,差异有统计学意义($P<0.001$);在验证集中,评分表的C指数高于其他模型评分,差异均有统计学意义(P 值均 <0.001)(表5)。

2.5 评分表的临床决策分析 DCA结果显示,使用评分表预测死亡风险对 ACLF 患者有益,较之使用其他评分的临床净获益更高(图5)。

表4 评分表及其他评分模型的拟合度

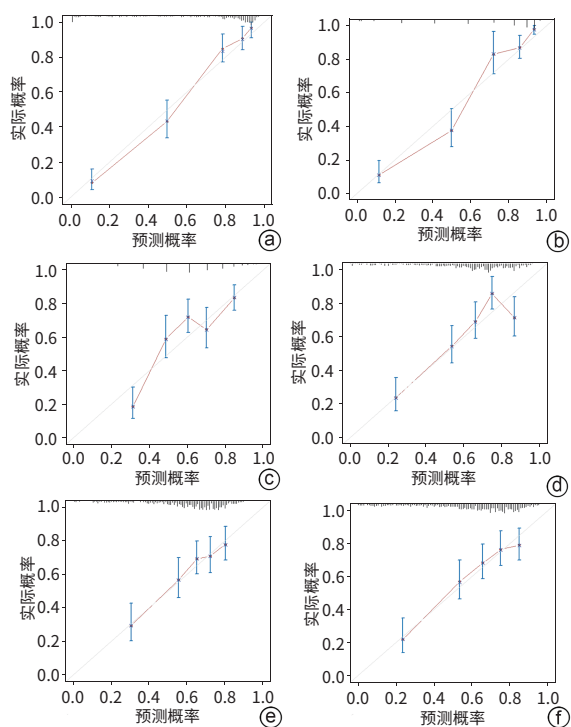
Table 4 The fit of the scoring table and other scoring models

评分模型	训练集		验证集	
	R^2 值	P 值	R^2 值	P 值
风险模型	0.626	0.917	0.888	0.999
评分表	0.599	0.280	0.722	0.788
CTP评分	0.299	<0.001	0.318	0.035
MELD	0.049	0.844	0.044	0.226
MELD-Na	0.100	0.141	<0.001	0.083
iMELD	0.040	0.958	0.015	0.189

表3 ACLF 预后(死亡)风险评分表

Table 3 ACLF prognostic risk score

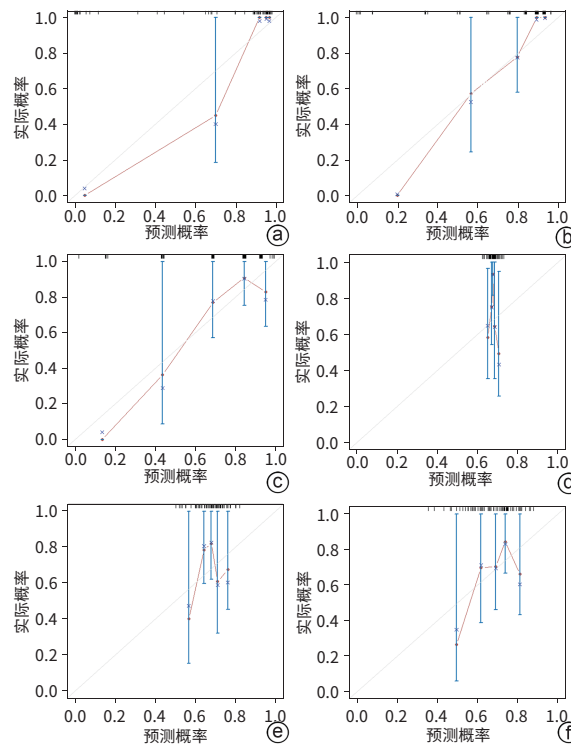
预测变量	0分	1分	2分	3分	4分
年龄(岁)	≤ 10	$>10 \sim 30$	$>30 \sim 50$	$>50 \sim 70$	>70
肝性脑病分级	无		1级	2级或3级	4级
TBil日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$	无	有			
Cr($\mu\text{mol/L}$)	≤ 100	$>100 \sim 200$	$>200 \sim 300$	$>300 \sim 400$	>400
Neu($\times 10^9/\text{L}$)	≤ 8		$>8 \sim 15$	$>15 \sim 20$	>20
INR	≤ 1.2	$>1.2 \sim 3.0$	$>3.0 \sim 5.0$	$>5.0 \sim 7.0$	>7.0



注:a,风险模型;b,评分表;c,CTP评分;d,MELD;e,MELD-Na; f,iMELD。

图3 风险模型和评分表以及其他评分模型在训练集中的拟合曲线

Figure 3 The fitting curves of the risk model, scoring table, and other scoring models in the training set



注:a,风险模型;b,评分表;c,CTP评分;d,MELD;e,MELD-Na; f,iMELD。

图4 风险模型和评分表以及其他评分模型在验证集中的拟合曲线

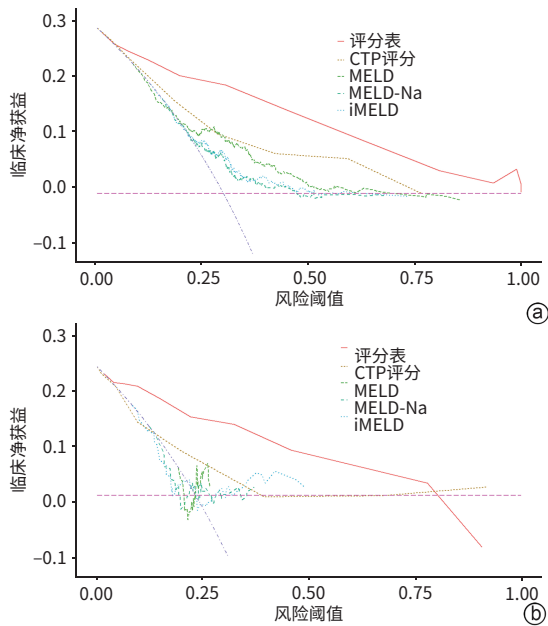
Figure 4 The fitting curves of the risk model, scoring table, and other scoring models in the validation set

表5 评分表与其他评分模型对ACLF患者预后的区分度

Table 5 Differentiation of scoring tables and other scoring models on prognosis in patients with ACLF

评分模型	训练集			验证集		
	C指数(95%CI)	Z值	P值 ¹⁾	C指数(95%CI)	Z值	P值 ¹⁾
评分表	0.854(0.840~0.867)			0.900(0.870~0.930)		
CTP评分	0.684(0.663~0.706)	3.654	<0.001	0.749(0.686~0.812)	7.809	<0.001
MELD	0.733(0.711~0.755)	0.265	0.791	0.552(0.465~0.640)	10.860	<0.001
MELD-Na	0.684(0.662~0.707)	0.987	0.324	0.551(0.466~0.636)	9.076	<0.001
iMELD	0.719(0.697~0.740)	1.603	0.109	0.569(0.480~0.658)	10.810	<0.001

注:1)与评分表比较。



注:a,训练集;b,验证集。

图5 评分表与其他评分模型在训练集和验证集中的DCA
Figure 5 DCA curves of the scoring models and other scoring models in the training set and validation set

3 讨论

ACLF患者的短期病死率高^[2-5,13],故筛选出与预后相关的危险因素对于早期识别治疗该疾病至关重要。本研究显示,年龄、肝性脑病分级、TBil日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 、Cr、Neu和INR与患者预后密切相关。

多项研究表明^[3,5,9,12],年龄是影响ACLF患者预后的重要因素,原因可能与机体衰老导致的免疫系统功能下降有关^[14]。肝性脑病作为ACLF患者的严重并发症,是欧洲肝病学会、北美终末期肝病研究联盟和亚太肝病学会唯一一致定义的器官衰竭,其分级与ACLF病死率独立相关^[2-4,15]。TBil作为肝脏合成代谢功能评估的重要指标,在本研究中并未观察到其在ACLF死亡组和生存组间存在差异。但TBil的动态变化(TBil日上升 \geq

$17.1 \mu\text{mol/L}$)与患者预后密切相关,需要引起重视。既往研究显示^[3,12],ACLF死亡患者在病程早期即可表现出肾功能明显异常,这可能与ACLF患者免疫功能紊乱,合并严重细胞因子风暴有关^[16]。中性粒细胞是宿主先天性免疫的关键效应细胞,在抵抗细菌感染和组织损伤修复方面发挥关键作用。虽然中性粒细胞在ACLF免疫紊乱中的机制尚未完全阐明,但其对于ACLF患者预后确有早期预警作用^[17]。本研究也观察到,ACLF死亡患者在入院时已表现为Neu升高。

肝脏在机体凝血功能中起着至关重要的作用,许多凝血因子由肝实质细胞合成,经肝网状内皮细胞系统清除^[18]。本研究观察到,与ACLF生存患者比较,死亡患者表现为PT和APTT更长,PTA更低,INR、FDP、D-D更高。PT和APTT分别反映机体外源性和内源性凝血功能水平,其时间延长表明凝血因子减少,有出血风险。INR来源于PT,其升高亦反映机体凝血功能障碍^[15]。但是,肝脏对于机体凝血功能的作用非常复杂。有观点认为,上述传统凝血指标未反映出抗凝因子的水平,不能说明ACLF患者真实的凝血状态^[19]。也有观点认为^[20],与健康人相比,肝病患者的促凝和抗凝系统的平衡非常脆弱,出血与血栓形成的风险均很高。总之,ACLF患者肝损伤严重,由此带来的凝血功能改变和相关机制有待进一步研究。尽管如此,多项研究均表明INR等凝血指标可以作为预测ACLF患者预后的风险指标^[3-5,12]。

基于年龄、肝性脑病分级、TBil日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 、Cr、Neu和INR 6项指标,本研究构建了ACLF预后(死亡)风险评分表。CTP评分通过对5项临床参数的简单计算即可快速评估患者病情,实用性强,至今仍然广泛应用^[19-20]。本研究构建的评分表借鉴了CTP评分的优点,各项指标均为ACLF患者入院常规检查,具有较强的实用性。MELD系列评分已被广泛用于终末期肝病患者肝移植适应证评估及优先权分配的关键决策依据^[2],但对于ACLF患者的预测能力有限^[21]。通过对比可见,本研究建

立的评分表不仅预测价值高于MELD系列评分,而且使用方便快捷,应用性强,更适合临床推广。由于本研究为回顾性队列研究,未能完整收集到慢性肝衰竭联盟(CLIF-C)系列评分的部分关键指标,无法与该系列评分进行比较,需要未来进一步完善相关数据进行对比。

综上,本研究通过分析比较不同预后ACLF患者的临床指标,筛选出能够早期预测患者预后的独立危险因素,并据此建立ACLF预后(死亡)风险评分表。与临床上其他评分模型相比,该评分表具有客观准确、方便快捷的特点,并且其拟合度、区分度和临床决策收益优于其他评分模型。但本研究作为单中心回顾性研究,在病例数量等诸多方面仍存在不足,需要进一步构建多中心、前瞻性研究来验证评分表的准确性。

伦理学声明: 本研究方案于2023年3月10日经由空军军医大学唐都医院医学伦理委员会批准,批号:GKJ-Y-202303-111。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 毕占虎负责收集数据,统计学分析,结果解释,撰写论文;胡海峰、杜虹负责研究设计,修改论文;王临旭、杨晓飞负责数据收集,绘制图表;丁一迪负责文献查阅,数据整理;连建奇负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] BI ZH, WANG LX, LIAN JQ. Definition, prognostic assessment, and advances in the diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(7): 1671-1676. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.041.
- [2] BAJAJ JS, O'LEARY JG, LAI JC, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(2): 225-252. DOI: 10.14309/ajg.000000000001595.
- [3] 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(7): 1426-1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
- [4] SARIN SK, CHOUDHURY A, SHARMA MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: Consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL): An update[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4): 353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.
- [5] LI JQ, LIANG X, YOU SL, et al. Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(5): 1104-1115. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.026.
- [6] PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. *Br J Surg*, 1973, 60(8): 646-649. DOI: 10.1002/bjs.1800600817.
- [7] 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(4): 864-871. DOI: 10.1053/he.2000.5852.
- [8] BIGGINS SW, KIM WR, TERRAULT NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1652-1660. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.010.
- [9] LUCA A, ANGERMAYR B, BERTOLINI G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis[J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(8): 1174-1180. DOI: 10.1002/lt.21197.
- [10] 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 (2024 version) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(12): 2371-2387. DOI: 10.12449/JCH241-206.
- [11] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
- [12] WU TZ, LI J, SHAO L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2181-2191. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314641.
- [13] JALAN R, YURDAYDIN C, BAJAJ JS, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1): 4-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.005.
- [14] TREBICKA J. Predisposing factors in acute-on-chronic liver failure[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(2): 167-173. DOI: 10.1055/s-0036-1583195.
- [15] BAJAJ JS, O'LEARY JG, REDDY KR, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures [J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 250-256. DOI: 10.1002/hep.27077.
- [16] MARTIN-MATEOS R, ALVAREZ-MON M, ALBILLOS A. Dysfunctional immune response in acute-on-chronic liver failure: It takes two to tango [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 973. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00973.
- [17] WU W, SUN SS, WANG YJ, et al. Circulating neutrophil dysfunction in HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620365. DOI: 10.3389/fimmu.2021.620365.
- [18] LEMMER P, POSPIECH JC, CANBAY A. Liver failure-future challenges and remaining questions[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 734. DOI: 10.21037/atm-20-4968.
- [19] KIM A, NIU BL, WORETA T, et al. Clinical considerations of coagulopathy in acute liver failure[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(4): 407-413. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00058.
- [20] van den BOOM BP, LISMAN T. Pathophysiology and management of bleeding and thrombosis in patients with liver disease[J]. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44(Suppl 1): 79-88. DOI: 10.1111/ijlh.13856.
- [21] LAI M, XU MM, WANG X, et al. Prognostic evaluation of liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. *Organ Transplant*, 2025, 16(3): 482-488. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025002.
- [22] 赖曼, 徐曼曼, 王鑫, 等. 慢加急性肝衰竭肝移植预后评估[J]. *器官移植*, 2025, 16(3): 482-488. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025002.

收稿日期: 2025-03-23; 录用日期: 2025-06-04

本文编辑: 葛俊

引证本文: BI ZH, HU HF, DU H, et al. Construction and validation of a novel prognostic risk scoring table for patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 2102-2109.

毕占虎, 胡海峰, 杜虹, 等. 慢加急性肝衰竭患者预后预测评分表的构建及验证[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2102-2109.