

单核细胞与淋巴细胞比值动态变化对慢加急性乙型肝炎肝衰竭预后的诊断价值

杨雪彦^{1,2}, 吴寅平^{1,2}, 吕丽³, 赵泽华^{1,2}, 马行宇^{1,2},
李凤彩^{1,2}, 王凯^{1,2}, 范玉琛^{1,2}

(1.山东大学齐鲁医院肝病科, 山东 济南 250012; 2.山东大学肝病研究所, 山东 济南 250012;
3.山东大学齐鲁医院预约随访科, 山东 济南 250012)

摘要: **目的** 研究单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)动态变化对慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者临床预后的诊断价值。**方法** 回顾性纳入2010年1月至2023年7月在山东大学齐鲁医院肝病科住院的ACHBLF患者,平滑曲线拟合与阈值效应分析MLR值与患者30d死亡风险的非线性关系,Logistic回归分析和Boruta算法评估患者30d预后的风险因素,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估MLR的诊断价值,Bootstrap法验证MLR的诊断价值。**结果** 共纳入ACHBLF患者243例,其中98例患者在30d内死亡。入院第8天MLR值是患者30d预后的独立风险因素($OR=1.33$, $95\%CI:1.01\sim1.75$, $P=0.044$),与30d死亡风险呈非线性关系,入院第8天MLR值 >1 的患者死亡风险高于第8天MLR值 ≤ 1 的患者($P<0.001$)。入院第8天MLR值联合终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分诊断30d患者死亡的ROC曲线下面积为0.775($95\%CI:0.69\sim0.86$)。**结论** 入院第8天MLR >1 提示ACHBLF患者30d的预后不良,动态监测MLR的变化有助于ACHBLF的临床诊疗。

关键词: 慢加急性乙型肝炎肝衰竭;单核细胞与淋巴细胞比值;预后;风险因素

中图分类号:R575.3

文献标志码:A

Diagnostic value of dynamic changes of monocyte-to-lymphocyte ratio in acute-on-chronic hepatitis B liver failure

YANG Xueyan^{1,2}, WU Yiping^{1,2}, LYU Li³, ZHAO Zehua^{1,2}, MA Hangyu^{1,2},
LI Fengcai^{1,2}, WANG Kai^{1,2}, FAN Yuchen^{1,2}

(1. Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. Institute of Hepatology, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

3. Department of Outpatient and Follow Up Center, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of dynamic changes of monocyte/lymphocyte ratio (MLR) in the prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure (ACHBLF). **Methods** The study involved ACHBLF patients from January 2010 to July 2023 in the Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University. Smooth curve fitting and threshold effect analysis were used to evaluate the nonlinear relationship between MLR and 30-day mortality of ACHBLF patients. Logistic regression analysis and the Boruta algorithm were used to assess risk factors for 30-day mortality. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of MLR and the bootstrap method was used for internal validation. **Results** In this study, 98 of the 243 individuals died within 30 days after hospitalization. MLR on the 8th day was identified as an independent risk factor for 30-day mortality of ACHBLF patients ($OR=1.33$, $95\%CI:1.01-1.75$, $P=0.044$), which was reported to be nonlinearly associated with 30-day mor-

tality. Patients with MLR >1 on the 8th day showed a higher risk of mortality than those with MLR ≤1 ($P < 0.001$). ROC curve showed that combination of MLR on the 8th day and the model for end-stage liver disease (MELD) score presented the area under the ROC of 0.775 (95% CI: 0.69-0.86). **Conclusion** MLR >1 on the 8th day predicts poor 30-day prognosis in ACHBLF patients, and monitoring the dynamic changes of MLR is essential for the treatment of ACHBLF.

Key words: Acute-on-chronic hepatitis B liver failure; Monocyte /lymphocyte ratio; Prognosis; Risk factor

慢加急性肝衰竭是以肝脏和/或肝外器官衰竭和短期高病死率为主要特征的复杂综合征^[1-2]。慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)是临床肝衰竭的较常见类型^[3-5]。肝衰竭进展迅速,临床缺乏有效治疗手段,30 d内的短期病死率约为33%~50%^[6]。因此,早期识别慢加急性肝衰竭的短期预后,对慢加急性肝衰竭的临床诊疗至关重要。

炎症反应是促使肝衰竭发生发展的重要因素,单核细胞作为一种免疫效应细胞在炎症反应方面发挥重要作用^[7-9]。单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)是用来评估炎症反应的指标,与肺部炎症^[10-11]、消化系统肿瘤^[12-14]、心血管疾病^[15]的预后密切相关。在肝衰竭的发生发展过程中,MLR是动态变化的,动态变化过程对于肝衰竭的预后诊断价值尚不明确。因此,本研究首先分析了ACHBLF患者入院后不同时间点的MLR,探讨动态MLR变化对ACHBLF短期预后的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料

在山东大学齐鲁医院随访中心数据库中,筛选2010年1月至2023年7月入院诊断为“肝衰竭”的患者(ICD编码:DB99.7)。纳入标准:乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性6个月以上^[16-17],出现急性肝功能损伤,即①总胆红素(total bilirubin, TBIL) ≥ 85 μmol/L且国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5或凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) ≤ 40%;②4周内出现腹水和/或肝性脑病^[18]。排除标准:①合并肝癌等其他肝内或者肝外器官恶性肿瘤;②合并风湿、免疫等系统疾病;③乙醇、药物、毒物及其他嗜肝病毒等非乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)导致的慢加急性肝衰竭。该研究为单中心回顾性研究,经山东大学齐鲁医院伦理委员会批准并获得豁免知情同意(伦理批准号:KYLL-202310-035),本研

究方案已在国家临床研究登记备案信息系统备案(编号:MR-37-23-050256)。本研究相关伦理遵循《赫尔辛基宣言》原则^[19]。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据发病后30 d内患者的结局,分为生存组和死亡组;根据纳入患者是否使用激素治疗分为激素治疗组和非激素治疗组。

1.2.2 观察指标:

观察终点:30 d内患者的结局(生存/死亡)。

主要观察指标:患者入院第1、3、5、8、12天血常规中MLR值;入院时患者的生化指标包括:丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、TBIL、白蛋白、球蛋白、血钠、肌酐。凝血指标:INR、PTA、纤维蛋白原,以及HBV相关指标HBsAg、乙肝e抗原(hepatitis B e-antigen, HBeAg)、HBV DNA。

1.2.3 研究指标检测

患者基本信息包括性别、年龄等,均来自山东大学齐鲁医院住院系统的临床病例资料。使用全自动模块式血液体液分析仪(XN-10(B2)27129,天津信鸿医疗科技股份有限公司)检测血常规。肝功能指标使用全自动生化分析仪[COBAS 8000,罗氏诊断产品(上海)有限公司]检测。使用全自动凝血分析仪[AclTop700LAS,沃芬医疗器械商贸(北京)有限公司]检测INR、PTA、纤维蛋白原。乙肝五项定量(HBsAg、HBeAg)使用自动化学发光免疫分析仪[Alinity,雅培贸易(上海)有限公司]检测。使用PCR仪[Applied Biosystems (ABI) 7300,长沙圣湘生物科技股份有限公司]检测血清HBV DNA,其灵敏度为100 IU/mL,检测范围为100~108 IU/mL。临床指标根据临床检验参考范围进行分类。

1.3 统计学处理

所有统计分析使用R studio 4.3.0和EmpowerRCH (<https://www.empowerstats.net/en/>, X&Y solutions Inc., Boston, MA)软件进行。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量以数字(百分比)表示。采用Mann-Whitney检验、 t 检验、 χ^2 检验、Fisher精

确检验确定组间的显著性差异。采用单因素 Logistic 回归分析,将 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析得出影响预后的风险因素,平滑曲线拟合检验 MLR 与结局指标的非线性关系,阈值效应分析确定 MLR 临界点。采用机器学习方法 Boruta 算法进行变量重要性评估,Kaplan-Meier 曲线评估患者 30 d 预后,受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评估 MLR 的诊断价值。采用 Bootstrap 法对 MLR 诊断价值进行内部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人群基线特征

如表 1 所示,本研究共纳入 243 例 ACHBLF 患者,其中男性占 80.25% ($n = 195$),女性占

19.75% ($n = 48$)。98 例患者在 30 d 内死亡,其中男性占 81.60% ($n = 80$),女性占 18.40% ($n = 18$),平均 (49.18 ± 12.62) 岁。生存组和死亡组基线的中位 MLR 初始值分别为 0.40 (0.30, 0.60) 和 0.50 (0.40, 0.80) ($P = 0.004$)。生存组和死亡组第 3 天中位 MLR 值分别为 0.45 (0.31, 0.58) 和 0.56 (0.41, 0.81) ($P = 0.011$),第 5 天中位 MLR 值分别为 0.51 (0.37, 0.69) 和 0.74 (0.56, 1.14) ($P < 0.001$),第 8 天中位 MLR 值分别为 0.54 (0.37, 0.78) 和 0.90 (0.68, 1.30) ($P < 0.001$),第 12 天中位 MLR 值分别为 0.55 (0.36~0.86) 和 1.14 (0.71, 1.44) ($P < 0.001$)。通过对患者入院第 1、3、5、8、12 天的 MLR 值在生存组和死亡组之间变化的分析,发现死亡组患者的 MLR 值显著高于生存组 ($P < 0.05$),见图 1。

表 1 ACHBLF 患者人群基线特征
Table 1 Characteristics of ACHBLF patients

项目	总人数($n = 243$)	生存人数($n = 145$)	死亡人数($n = 98$)	P
性别/例(%)				0.656
男	195(80.25)	115(79.30)	80(81.60)	
女	48(19.75)	30(20.70)	18(18.40)	
年龄/岁	48.23±11.71	47.59±11.05	49.18±12.62	0.300
LogHBsAg	3.44(2.75,3.79)	3.30(2.70,3.80)	3.60(2.80,3.80)	0.636
HBeAg/(IU/mL)	14.59(0.41,198.74)	7.80(0.4,154.0)	38.10(0.50,231.9)	0.667
logqHBVDNA	5.12±1.49	5.08±1.48	5.18±1.50	0.672
白细胞/ $(\times 10^9/L)$	7.19(4.95,9.77)	6.80(4.60,8.50)	7.90(6.10,12.00)	<0.001
中性粒细胞比率/%	72.90(64.45,81.30)	70.10(61.5,79.70)	76.40(68.70,84.10)	0.002
中性粒细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	5.10(3.25,7.65)	4.40(2.70,6.30)	6.30(4.00,9.90)	<0.001
血小板计数/ $(\times 10^9/L)$	93.00(63.00,132.50)	96.00(64.00,135.00)	92.50(62.50,124.00)	0.283
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	142.00(74.00,354.50)	151.00(68.00,380.00)	139.00(83.50,325.00)	0.276
天冬氨酸氨基转移/(U/L)	128.00(78.50,237.50)	127.00(81.00,237.00)	128.00(77.00,258.80)	0.024
TBIL/ $(\mu\text{mol/L})$	274.00(199.65,399.15)	231.90(167.00,334.30)	352.80(252.60,447.10)	<0.001
白蛋白/(g/L)	33.12±4.45	33.81±4.41	32.12±4.33	0.003
球蛋白/(g/L)	27.80(23.45,34.15)	28.80(23.40,35.10)	27.20(23.50,31.60)	0.191
肌酐/ $(\mu\text{mol/L})$	59.00(48.00,71.00)	56.00(47.00,69.00)	62.00(52.20,79.50)	0.037
血钠/(mmol/L)	136.00(132.00,138.00)	136.00(133.00,139.00)	134.50(131.00,137.00)	0.001
PTA/%	33.00(26.00,43.00)	38.00(31.00,47.00)	26.00(21.00,32.80)	<0.001
INR	2.10(1.70,2.64)	1.80(1.60,2.20)	2.60(2.20,3.20)	<0.001
纤维蛋白原	1.40(1.03,1.71)	1.40(1.20,1.80)	1.20(0.90,1.50)	<0.001
合并糖尿病/例(%)				0.432
否	216(88.89)	127(87.60)	89(90.80)	
是	27(11.11)	18(12.40)	9(9.20)	
饮酒史/例(%)				0.783
否	171(70.37)	103(71.00)	68(69.40)	
是	72(29.63)	42(29.00)	30(30.60)	
合并肝硬化/例(%)				0.227
否	93(38.27)	51(35.20)	42(42.90)	
是	150(61.73)	94(64.80)	56(57.10)	

续表

项目	总人数($n=243$)	生存人数($n=145$)	死亡人数($n=98$)	P
合并腹水/例(%)				0.681
否	73(30.04)	45(31.00)	28(28.60)	
是	170(69.96)	100(69.00)	70(71.40)	
合并消化道出血/例(%)				0.003
否	229(94.24)	142(97.90)	87(88.80)	
是	14(5.76)	3(2.10)	11(11.20)	
合并肝性脑病/例(%)				<0.001
否	182(74.90)	126(86.90)	56(57.14)	
是	61(25.10)	19(13.10)	42(42.86)	
人工肝治疗史/例(%)				0.023
否	200(82.30)	126(86.90)	74(75.51)	
是	43(17.70)	19(13.10)	24(24.49)	
MLR 初始值	0.43(0.32,0.66)	0.40(0.30,0.60)	0.50(0.40,0.80)	0.004
第3天 MLR 值	0.48(0.35,0.64)	0.45(0.31,0.58)	0.56(0.41,0.81)	0.011
第5天 MLR 值	0.58(0.44,0.83)	0.51(0.37,0.69)	0.74(0.56,1.14)	<0.001
第8天 MLR 值	0.66(0.42,0.94)	0.54(0.37,0.78)	0.90(0.68,1.30)	<0.001
第12天 MLR 值	0.63(0.42,1.09)	0.55(0.36,0.86)	1.14(0.71,1.44)	<0.001
MLR 第3天与初始值变化量	0.01(-0.12,0.14)	0.02(-0.11,0.14)	0.00(-0.12,0.17)	0.647
MLR 第5天与初始值变化量	0.11(0.00,0.28)	0.07(-0.03,0.21)	0.20(0.05,0.50)	0.896
MLR 第8天与初始值变化量	0.15(-0.04,0.43)	0.11(-0.06,0.38)	0.35(0.01,0.60)	0.848
MLR 第12天与初始值变化量	0.16(-0.01,0.49)	0.12(-0.02,0.41)	0.40(0.10,0.96)	0.003

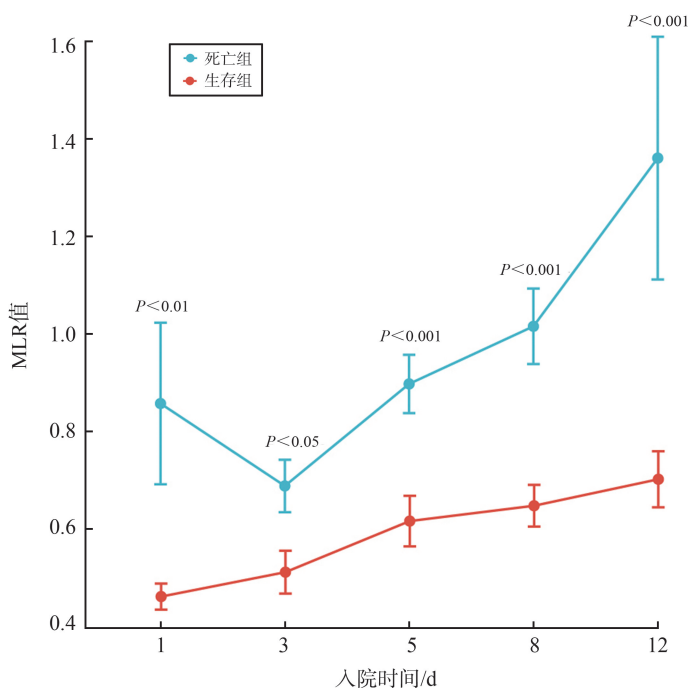


图1 ACHBLF患者生存组与死亡组之间第3、5、8和12天MLR值动态变化

Figure 1 Dynamic changes of MLR between the survival and death groups on day 3, 5, 8 and 12 for ACHBLF patients

2.2 糖皮质激素治疗对ACHBLF患者MLR值动态变化的影响

如图2所示,对患者入院第1、3、5、8、12天的

MLR值在激素治疗组和非激素治疗组的变化分析,两组患者MLR值的动态变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。

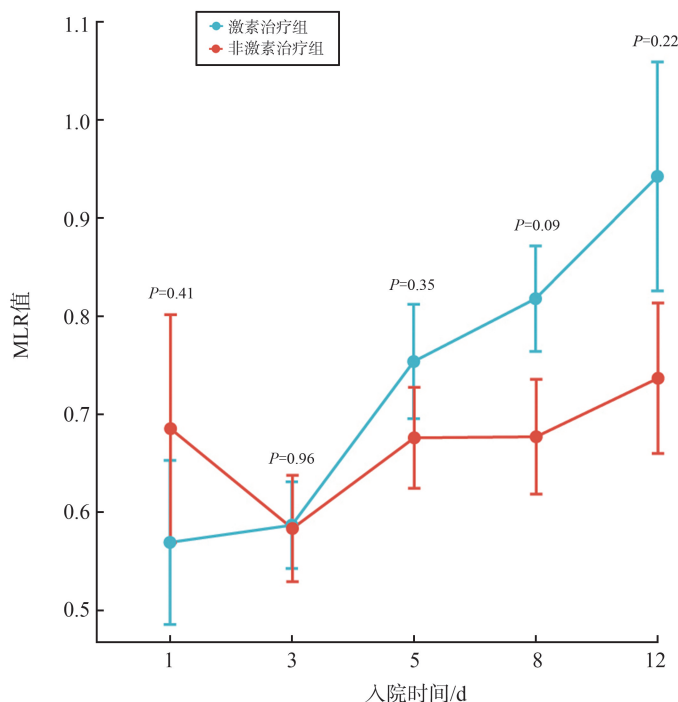


图2 ACHBLF患者激素治疗组与非激素治疗组之间第3、5、8和12天MLR值动态变化
Figure 2 Dynamic changes of MLR between the glucocorticoid-treated and non-glucocorticoid-treated groups on day 3, 5, 8 and 12 for ACHBLF patients

2.3 ACHBLF患者30d预后风险因素分析

单因素 Logistic 分析结果显示,肝性脑病、消化道出血、人工肝治疗、白细胞计数、中性粒细胞比率、中性粒细胞计数、血小板计数、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐、血钠、MLR 初始值、第3天 MLR 值、第5天 MLR 值、第8天 MLR 值、第12天 MLR 值与患者30d的不良预后密切相关($P < 0.1$)。上述变量纳入多因素 Logistic 回归分析,发现第8天 MLR 值($OR =$

1.33, 95%CI: 1.01~1.75, $P = 0.044$)是 ACHBLF 患者30d死亡的独立风险因素(表2)。机器学习 Boruta 算法结果显示,在 MLR 动态的变化中,最大重要性得分清楚地分离了重要的和非重要的特征,有3个变量被确定为重要特征,对患者30d预后具有很高的重要性,这3个变量重要性排名依次为第8天 MLR 值 > 第12天 MLR 值 > 第3天 MLR 值(图3)。

表2 ACHBLF患者30d预后的风险因素分析
Table 2 Analysis of risk factors for 30-day prognosis of ACHBLF patients

因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
合并肝性脑病						
否	1			1		
是	4.97	(2.66~9.31)	<0.001	2.58	(0.46~14.39)	0.280
合并消化道出血						
否	1			1		
是	5.98	(1.62~22.05)	0.007	0.64	(0.04~10.44)	0.751
人工肝治疗						
否	1			1		
是	2.15	(1.10~4.19)	0.024	0.71	(0.14~3.55)	0.678
白细胞计数	1.15	(1.07~1.23)	<0.001	2.54	(0.77~8.36)	0.126
中性粒细胞比率	1.03	(1.01~1.06)	0.002	1.06	(0.93~1.20)	0.378
中性粒细胞计数	1.16	(1.08~1.25)	<0.001	0.39	(0.10~1.56)	0.183
血小板计数						
125~350	1			1		
<125	0.58	(0.33~1.04)	0.068	0.24	(0.04~1.34)	0.10

续表

因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
天冬氨酸氨基转移酶	1	(1.00~1.00)	0.031	1	(1.00~1.01)	0.094
≤40	1			1		
>40	3.12	(0.86~11.25)	0.082	3.38	(0.20~57.54)	0.400
肌酐	1.01	(1.00~1.02)	0.051	1	(0.98~1.03)	0.960
钠	0.92	(0.87~0.97)	0.002	0.87	(0.69~1.09)	0.221
137~147	1			1		
<137	1.81	(1.06~3.06)	0.028	1.32	(0.16~10.80)	0.797
MLR 初始值	4.92	(1.92~12.62)	0.001	0.52	(0.01~21.59)	0.730
第3天 MLR 值	2.62	(1.15~5.95)	0.022	1.09	(0.06~18.54)	0.954
第5天 MLR 值	3.29	(1.53~7.09)	0.002	0.23	(0.04~1.25)	0.089
第8天 MLR 值 per(0.1)	1.02	(1.01~1.02)	<0.001	1.33	(1.01~1.75)	0.044
第12天 MLR 值	3.22	(1.44~7.21)	0.005	1.07	(0.20~5.77)	0.941

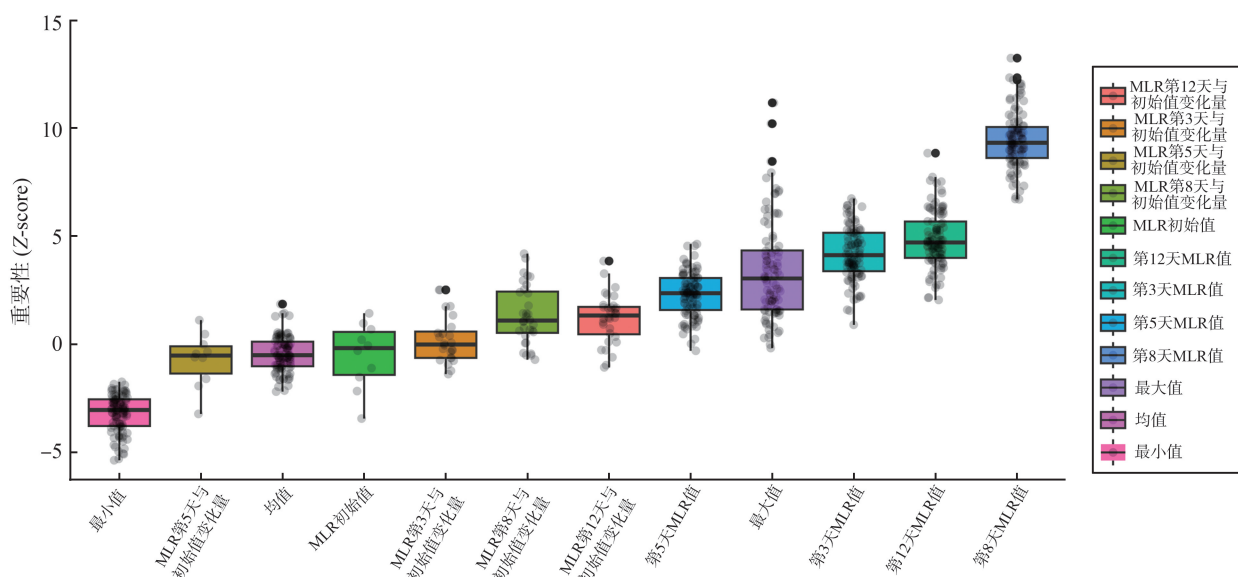


图3 Boruta算法对ACHBLF患者预后风险因素重要性分析

紫色(最大值)代表最大重要性得分,大于最大重要得分的变量被确定为重要特征。

Figure 3 Analysis of the importance of prognostic risk factors in ACHBLF patients using the Boruta algorithm

The purple color (maximum value) represented the maximum importance score, and variables greater than the maximum importance score were identified as important features.

2.4 入院第8天MLR值对ACHBLF患者30d预后的影响

平滑曲线拟合结果显示,第8天MLR值与ACHBLF患者30d死亡风险呈非线性关系,采用阈值效应分析方法得出MLR的拐点是1.0,对数似然比检验显示 $P=0.002$,拐点显著存在,见图4A。Kaplan-Meier生存曲线显示第8天MLR值>1的患者死亡风险高于第8天MLR值≤1的患者(Log-rank $P<0.001$),见图4B。

2.5 入院第8天MLR值联合终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分对ACHBLF患者30d预后的诊断价值

如图5所示,患者入院第8天MLR值与MELD

评分联合构建ROC曲线,ROC曲线下面积为0.78(95%CI: 0.69~0.86),特异度为77.68%,灵敏度为68%。与单独MELD评分(AUC=0.75,95%CI: 0.66~0.83)相比,入院第8天MLR值与MELD评分联合诊断的价值更高。

2.6 入院第8天MLR值联合MELD评分对ACHBLF患者30d预后诊断价值的内部验证

如图6所示,采用Bootstrap内部验证法,经500次自助重抽样得出MLR值联合MELD评分ROC曲线,ROC曲线下面积为0.76(95%CI: 0.68~0.86),入院第8天MLR值联合MELD评分对ACHBLF患者30d预后的诊断性能较稳定。

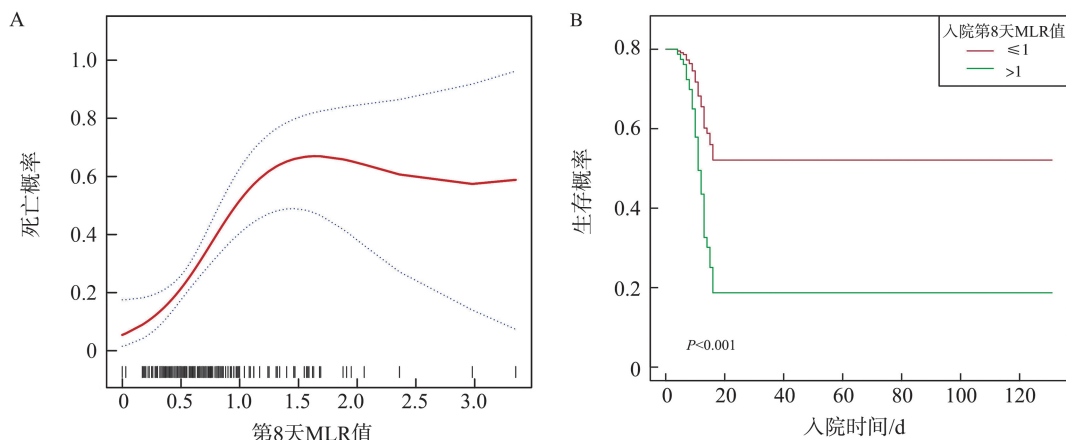


图4 入院第8天MLR值与ACHBLF患者30d预后的关系

A:平滑曲线拟合分析判断ACHBLF患者入院第8天MLR值与30d死亡风险之间的关系;B:入院第8天不同MLR范围的生存曲线。

Figure 4 Relationship between MLR on the 8th day and the 30-day prognosis in ACHBLF patients

A: Smooth curve fitting was used to evaluate the relationship between MLR on the 8th day and the 30-day mortality of ACHBLF patients; B: Survival curves for different MLR rangs on the 8th day.

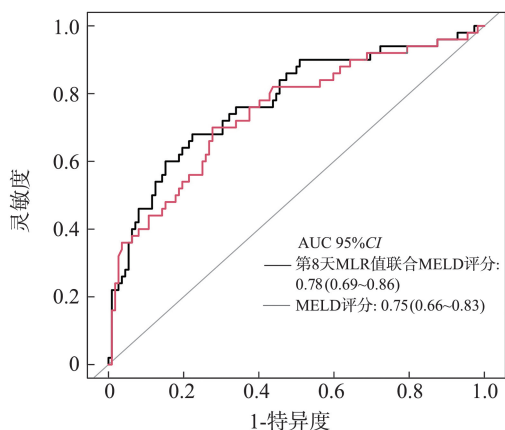


图5 入院第8天MLR值联合MELD评分与单独MELD评分对ACHBLF患者30d预后的诊断价值对比

Figure 5 Diagnostic value of MLR on the 8th day combined with the MELD score versus the MELD score alone for the 30-day prognosis of ACHBLF patients

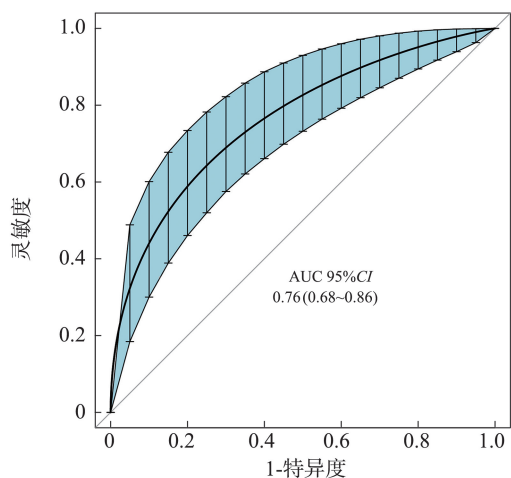


图6 入院第8天MLR值联合MELD评分对ACHBLF患者30d预后内部验证

Figure 6 Internal validation of MLR on the 8th day combined with the MELD score for the 30-day prognosis in ACHBLF patients

3 讨论

慢加急性肝衰竭仍然是现代肝脏病学的一个挑战,短期病死率高而治疗方案有限^[20],早期诊断和处理是改善临床结局的最佳途径^[21]。在疾病的发展过程中,单核巨噬系统产生大量炎症因子,导致细胞因子风暴,促使慢加急性肝衰竭的进展^[22]。MLR是由单核细胞与淋巴细胞两种炎症指标计算得出,相对于单个的炎症指标,MLR更能反映机体疾病情况。研究表明,MLR是一般人群死亡率和心血管疾病病死率重要的独立预测因子^[15],也是重症患者急性肾损伤发生的可靠预测因子^[23]。

有研究表明,MLR值与慢加急性肝衰竭的短期病死率有关,可作为慢加急性肝衰竭潜在的预后指标^[24]。慢加急性肝衰竭是一个复杂的过程,可在肝硬化失代偿期基础上起病,也会由HBV感染爆发引起,无论哪种病因,都会引起机体免疫系统失调,炎症反应发生,不同病因的慢加急性肝衰竭炎症过程可能会有差异,但是单核细胞等免疫炎症相关细胞的整体变化趋势大致相似^[8,25],因而MLR对不同病因慢加急性肝衰竭预后的预测价值相似。在慢加急性肝衰竭发展过程中,MLR指标是动态变化的,疾病进展过程中的动态变化对ACHBLF患者预后诊断更有价值。本研究结果显示,入院第8天MLR值是ACHBLF患者30d不良预后的独立风险因素,同时也是预测30d不良预后的最大权重因素。入院第8天MLR值与ACHBLF患者30d预后存在非线性关系,入院第8天MLR值>1时的死亡风险显著高于入院第8天MLR值≤1时的死亡风险。有证

据表明,慢加急性肝衰竭的进展和预后与过度的全身性炎症密切相关,肝细胞坏死会释放各种炎症因子,并激活体内的免疫反应,导致许多单核细胞由骨髓迁移至周围血液^[26]。

MELD 评分是目前广泛应用的慢加急性肝衰竭评分标准之一,可较准确地对慢加急性肝衰竭进行分期,从而指导临床诊疗^[27]。因此,我们联合 MELD 评分分析了入院第 8 天 MLR 值对患者 30 d 预后的预测价值,发现 ROC 曲线下面积为 0.775,具有较好的临床应用价值。相比于单独 MELD 评分,入院第 8 天 MLR 值与 MELD 评分联合的诊断价值更高。

糖皮质激素在慢加急性肝衰竭的治疗中起到抗炎的作用,在本研究中部分患者也使用了糖皮质激素治疗,本研究结果表明,是否使用糖皮质激素治疗对于 MLR 值的动态变化是没有影响的,因此,使用 MLR 值预测 ACHBLF 预后具有准确性。

综上所述,入院第 8 天 MLR 值是 ACHBLF 患者预后的独立风险因素,具有较高的诊断价值。MLR 值是临床中较容易获得的一种标志物,简便易用,患者接受度高,适用范围广。因此,在 ACHBLF 的临床诊断中,可以通过动态监测 MLR 的变化,尤其是入院第 8 天 MLR 值,精准预测 ACHBLF 不良预后,及时指导临床治疗,对于降低肝衰竭病死率具有重要的临床指导价值。

参考文献:

- [1] Beech C, Liu C, Zhang X. Pathology of acute and acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(3): 581-593.
- [2] Ngu NLY, Flanagan E, Bell S, et al. Acute-on-chronic liver failure: controversies and consensus [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(2): 232-240.
- [3] 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]. *Hepato Int*, 2019, 13(4): 353-390.
- [4] Br VK, Sarin SK. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(3): 670-689.
- [5] Bhatti TK, Singal AK, Kwo PY. Viral hepatitis and acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(3): 617-630.
- [6] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014[J]. *Hepato Int*, 2014, 8(4): 453-471.
- [7] Yao J, Liu T, Zhao Q, et al. Genetic landscape and immune mechanism of monocytes associated with the progression of acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepato Int*, 2023, 17(3): 676-688.
- [8] Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF[J]. *Gut*, 2022, 71(1): 163-175.
- [9] Luo J, Li J, Li P, et al. Acute-on-chronic liver failure: far to go-a review[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 259.
- [10] Zawiah M, Hayat Khan A, Abu Farha R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in stroke-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2023, 39(3): 475-482.
- [11] Cheng HR, Song JY, Zhang YN, et al. High monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with stroke-associated pneumonia[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 575809. doi: 10.3389/fneur.2020.575809.
- [12] Hu G, Liu G, Ma JY, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 44-48. doi: 10.1016/j.cca.2018.07.029.
- [13] Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: prognostic significance and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481: 142-146. doi: 10.1016/j.cca.2018.03.008.
- [14] Kang Y, Zhu X, Lin Z, et al. Compare the diagnostic and prognostic value of MLR, NLR and PLR in CRC patients[J]. *Clin Lab*, 2021, 67(9). doi: 10.7754/Clin. Lab.2021.201130.
- [15] Hua Y, Sun JY, Lou YX, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio predicts mortality and cardiovascular mortality in the general population[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 379: 118-126. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.03.016.
- [16] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [17] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12): 1309-1331. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [18] Moreau R, Gao B, Papp M, et al. Acute-on-chronic liver failure: a distinct clinical syndrome[J]. *J Hepatol*, 2021, 75

- (Suppl 1): S27-S35. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.047.
- [19] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2191-2194.
- [20] Ferstl P, Trebicka J. Acute decompensation and acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2021, 25(2): 419-430.
- [21] Zhang Y, Tan W, Wang X, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1159-1171.
- [22] Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options[J]. *Blood Purif*, 2002, 20(3): 252-261.
- [23] Jiang F, Lei J, Xiang J, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio: a potential novel predictor for acute kidney injury in the intensive care unit[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1004-1011.
- [24] Wang N, He S, Zheng Y, et al. The value of NLR versus MLR in the short-term prognostic assessment of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110489. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110489.
- [25] Engelmann C, Zhang IW, Clària J. Mechanisms of immunity in acutely decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*, 2023. doi: 10.1111/liv.15644.
- [26] Cai J, Wang K, Han T, et al. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46): e13324. doi: 10.1097/MD.00000000000013324.
- [27] 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. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100535.

(编辑:张彩凤)

读者·作者·编者

正文中参考文献的标注

按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码,并将序号置于方括号中。可根据具体情况分别按下述3种格式之一标注。a. 薛社普等^[1]指出棉酚从体内排泄缓慢。b. 麦胶敏感性肠病的发病有3种机制参与^[2,4-6]。c. 间质细胞cAMP含量测定方法见文献[7]。正文指明原始文献作者姓名时,序号标注于作者姓名右上角(如例a);正文未指明作者或非原始文献作者时,序号标注于句末(如例b);正文直接提及文献序号将之作为语句的组成部分时,不用角码标注(如例c)。

(本刊编辑部)