

血细胞计数相关标志物对慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者 28 天预后的诊断价值

贾若曦^{1,2}, 吕丽³, 刘涵云¹, 吴寅平⁴, 李凤彩², 赵泽华², 王凯², 范玉琛²

(1. 青岛大学附属医院感染性疾病科, 山东 青岛 266003; 2. 山东大学齐鲁医院肝病科, 山东 济南 250012; 3. 山东大学齐鲁医院预约随诊科, 山东 济南 250012; 4. 西安市中心医院感染性疾病科, 陕西 西安 710003)

摘要:目的 探讨血细胞计数相关标志物对慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者 28 天预后的诊断价值。方法 回顾性纳入 2010 年 1 月至 2024 年 7 月在山东大学齐鲁医院肝病科住院的 ACHBLF 患者, 单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选患者 28 d 预后的风险因素, 机器学习 XGBoost 算法评估风险因素效应值, 受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 曲线评估标志物对 ACHBLF 患者预后判断的准确度, 校准曲线评估标志物的校准度, Kaplan-Meier 生存曲线评估患者 28 d 预后。结果 共纳入 ACHBLF 患者 261 例, 其中 99 例(37.93%) 在 28 d 内死亡。与生存组相比, 死亡组血细胞计数相关标志物(中性粒细胞+单核细胞)/淋巴细胞比值[(neutrophil + monocyte) to lymphocyte ratio, NmLR]、全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index, SIRI) 和中性粒细胞/血小板比值(neutrophil-to-platelet ratio, NPR) 显著升高。单因素 Logistic 回归分析显示年龄、白蛋白、血钠离子、嗜酸性粒细胞比率、嗜酸性粒细胞计数、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD) 评分、NmLR、SIRI 及 NPR 为 ACHBLF 患者 28 d 生存结局的影响因素。多因素 Logistic 回归分析显示, SIRI (OR = 1.15, 95% CI: 1.03 ~ 1.29, P = 0.011) 和 MELD 评分 (OR = 1.23, 95% CI: 1.14 ~ 1.31, P < 0.001) 是患者 28 d 预后的独立风险因素, 机器学习 XGBoost 算法提示 MELD 评分和 SIRI 的 SHAP 值分别为 0.839 和 0.278。SIRI 诊断 ACHBLF 患者 28 d 不良预后的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.693 (95% CI: 0.628 ~ 0.758), 特异度为 0.469, 敏感度为 0.828, 联合 MELD 评分的 AUC 为 0.807 (95% CI: 0.753 ~ 0.861), 特异度为 0.772, 灵敏度为 0.727, 表现出良好的校准度。Kaplan-Meier 分析显示, SIRI 联合 MELD 评分模型 > 1.9 的患者生存时间显著低于 ≤ 1.9 的患者 (P = 0.012)。在符合中国标准的 ACHBLF 患者中, SIRI 联合 MELD 评分诊断 ACHBLF 患者 28 d 不良预后的 AUC 为 0.749 (95% CI: 0.677 ~ 0.820), 特异度为 0.677, 灵敏度为 0.733, 同样表现出良好的诊断效能。结论 SIRI 联合 MELD 评分可用于评估慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者的 28 d 预后。

关键词:慢加急性乙型肝炎肝衰竭; 全身炎症反应指数; 预后; 风险因素; 血细胞计数相关标志物

中图分类号: R575.3

文献标识码: A

Diagnostic value of blood cell count-related biomarkers in predicting 28-day mortality in acute-on-chronic hepatitis b liver failure

JIA Ruoxi^{1,2}, LYU Li³, LIU Hanyun¹, WU Yinping⁴, LI Fengcai²,
ZHAO Zehua², WANG Kai², FAN Yuchen²

(1. Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China;

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

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

4. Department of Infectious Diseases, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of blood cell count-related biomarkers in predicting 28-day mortality in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure (ACHBLF). **Methods** A total of 261 patients with ACHBLF were retrospectively included from January 2010 to July 2024. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were performed to identify the risk factors, which were further evaluated by machine learning using XGBoost algorithm. The receiver operating characteristic (ROC) curve was analyzed to evaluate the prognostic accuracy and the calibration curve was used to evaluate the calibration. Furthermore, Kaplan-Meier survival analysis was performed to evaluate the performance of the model in diagnosing the 28-day mortality. **Results** There were 99 (37.93%) patients who died within 28 days. Univariate Logistic regression analysis identified age, albumin, serum sodium, eosinophil ratio, eosinophil count, prothrombin activity (PTA), international normalized ratio (INR), total bilirubin (TBIL), model for end-stage liver disease (MELD) score, (neutrophil+monocyte)/lymphocyte ratio (NmLR), systemic inflammatory response index (SIRI), and neutrophil/platelet ratio (NPR) as risk factors. Multivariate Logistic regression analysis showed that SIRI (OR=1.15, 95%CI: 1.03-1.29, $P=0.011$) and MELD score (OR=1.23, 95%CI: 1.14-1.31, $P<0.001$) were independent risk factors for 28-day mortality. XGBoost algorithm showed that the SHAP values of SIRI and MELD score were 0.278 and 0.839, respectively. The area under the ROC curve (AUC) of SIRI was 0.693 (95%CI: 0.628-0.758) with a specificity of 0.469 and a sensitivity of 0.828. In addition, the combination of SIRI and MELD score showed an AUC of 0.807 (95%CI: 0.753-0.861) with a specificity of 0.722 and a sensitivity of 0.727. The calibration curve showed that the predicted probability was consistent with the actual probability. Kaplan-Meier analysis showed that patients with a combined diagnostic score above the cut-off value of 1.9 had a worse survival than those with a combined diagnostic score below 1.9 ($P=0.012$). In ACHBLF patients diagnosed by Chinese criteria, the combination of SIRI and MELD score showed an AUC of 0.749 (95%CI: 0.677-0.820) with a specificity of 0.677 and a sensitivity of 0.733, validating the performance of the combined model in predicting 28-day prognosis. **Conclusion** SIRI combined with MELD score has good diagnostic value for predicting 28-days mortality in ACHBLF. **Key words:** Acute-on-chronic hepatitis B liver failure; Systemic inflammatory response index; Prognosis; Risk factor; Blood cell counts related biomarkers

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上,发生的一种以肝功能急性恶化伴有器官/系统衰竭和 28 d 高病死率为主要特征的临床综合征^[1]。慢加急性乙型肝炎肝衰竭 (acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF) 是在乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染基础上发生的 ACLF, 约占我国 ACLF 患者的 80%~85%^[2]。ACHBLF 是我国肝病患者最主要的急危重症之一, 发病率及病死率逐年上升, 除肝移植外临床尚缺乏有效的治疗手段^[3], 早期诊断有助于对患者提前进行干预, 降低病死率^[4-5]。终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分是目前常用的用于预测肝衰竭的评价工具, 在判断肝衰竭预后方面发挥了重要作用^[6]。然而, MELD 评分在预测 ACHBLF 患者预后的准确性, 还需要进一步提升^[7]。因此, 筛选新的简便易用的诊断标志物, 对于提升 ACHBLF 患者的预后, 具有重要的临床意义。

血常规检查是临床疾病诊断中最普遍的检测项目, 临床应用范围广泛。近年来, 血细胞计数相关标

志物如血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、全身炎症反应指数 (systemic inflammatory response index, SIRI) 和全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammatory index, SII) 等在疾病诊断中的作用逐渐受到关注, 在心血管疾病^[8-10]、肿瘤^[11-15]和肾脏疾病^[16-17]等疾病诊断中具有重要价值。研究表明, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值 (monocyte-to-lymphocyte ratio, mLR) 等血细胞计数相关标志物在 ACLF 患者中显著升高, 且与 90 d 预后密切相关^[18]。然而, 约 70% 的肝衰竭死亡往往在发病后 28 d 内出现, 临床尚缺乏血常规相关标志物在 ACLF 患者短期预后中的价值研究。因此, 本研究旨在分析血常规相关标志物在 ACHBLF 患者 28 天预后的诊断价值。

1 资料与方法

本研究经山东大学齐鲁医院伦理委员会批准 (KYLL-202310-035), 患者无需知情同意。国家临

床研究登记备案信息系统备案(编号:MR-37-23-050256),遵循《赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求^[19]。

1.1 一般资料

回顾性纳入 2010 年 1 月至 2024 年 7 月于山东大学齐鲁医院肝病科住院的 ACHBLF 患者,利用山东大学齐鲁医院随访中心建立的肝衰竭随访数据库,严格纳入和排除标准,最终纳入 261 例 ACHBLF 患者,采集年龄、性别等患者基本信息。

1.1.1 纳入标准

①慢性乙型肝炎病史;②2 周内出现急性肝功能损伤,表现为黄疸(总胆红素水平 ≥ 5 mg/dL 或每日上升超过 2 mg/dL)和凝血功能障碍(国际标准化比率 ≥ 1.5 或凝血酶原活动度 $\leq 40\%$);③发病 4 周内并发腹水和/或肝性脑病^[20]。

1.1.2 排除标准

①合并其他病毒性肝炎(甲肝、丙肝或者戊肝)、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病等其他类型肝病^[21-24];②合并肝癌等恶性肿瘤;③合并风湿性疾病、甲状腺功能亢进等其他严重的肝外疾病;④入院后 48 h 内死亡或放弃治疗;⑤ < 18 岁;⑥妊娠。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据入院后 28 d 内的临床结局(病死/存活)将 ACHBLF 患者分为生存组和死亡组。

1.2.2 治疗方案

根据《亚太肝脏研究学会共识建议:慢加急性肝衰竭(更新版)》^[20],所有患者治疗方案包括一般支持治疗、对症治疗、病因治疗(抗病毒治疗)、并发症的综合治疗等,部分患者接受了人工肝治疗。

1.2.3 观察指标

观察终点:28 d 内患者的临床结局(死亡/存活)。

主要观察指标包括,①血细胞计数相关标志物:衍生的中性粒细胞与淋巴细胞比值(derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, d-NLR),(单核细胞+中性粒细胞)/淋巴细胞比值[(neutrophil + monocyte) to lymphocyte ratio, NmLR],全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index, SIRI),PLR 及 NPR;②血生化指标:丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、白蛋白、球蛋白、血钠及肌酐等;③凝血指标:国际标准化比率,凝血酶原活动

度,纤维蛋白原;④乙型肝炎病毒学指标:乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg),乙肝 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg),HBV DNA。

1.2.4 血常规相关标志物的计算方法

d-NLR:中性粒细胞计数/(白细胞计数-淋巴细胞计数);NmLR:(单核细胞计数+中性粒细胞计数)/淋巴细胞计数;SIRI:(中性粒细胞计数 \times 单核细胞计数)/淋巴细胞计数;PLR:血小板计数/淋巴细胞计数;NPR:中性粒细胞计数/血小板计数。

1.2.5 MELD 评分计算方法

$MELD = 3.8 \times \ln[\text{胆红素(以 } \mu\text{mol/L 计)} \div 17.1] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{肌酐(以 } \mu\text{mol/L 计)} \div 88.4] + 6.4 \times \text{病因}$,其中胆汁性或酒精性病因的分值设定为 0,而其他类型的病因则设为 1^[25]。

1.3 统计学处理

采用 EmpowerRCH 6.0 (X&Y solutions Inc., Boston, MA) 软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。组间比较采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行。通过单因素 Logistic 回归分析筛选 ACHBLF 患者 28 d 预后的风险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)的变量进一步纳入多因素 Logistic 回归分析。机器学习 XGBoost 算法评估风险因素的效应值,用 Shaple 值表示。受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 曲线下面积(area under the curve, AUC) 评估模型的诊断价值,校准曲线评估模型的校准度,Kaplan-Meier 生存曲线评估 ACHBLF 患者 28 d 临床结局。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 ACHBLF 患者基线特征

本研究共纳入 ACHBLF 患者 261 例,其中男 211 例(占 80.84%)、女 50 例(占 19.16%)。入院 28 天后,生存组患者 162 例,年龄 25~74(47 \pm 11) 岁;死亡组 99 例,年龄 22~80(50 \pm 12) 岁,其中男性占 83.84% ($n=83$),女性占 16.16% ($n=16$),平均生存时间为(9.65 \pm 4.79) d。死亡组患者 NmLR、SIRI 及 NPR 高于生存组($P < 0.001$),两组患者的 dNLR 及 PLR 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表1 两组 ACHBLF 患者的基线特征
Table 1 Baseline characteristics of patients with ACHBLF

项目	ACHBLF(<i>n</i> =261)	生存(<i>n</i> =162)	死亡(<i>n</i> =99)	<i>P</i>
年龄/岁	48.03±11.55	46.76±10.99	50.10±12.19	0.023
性别/ <i>n</i> (%)				0.336
男	211(80.84)	128(79.01)	83(83.84)	
女	50(19.16)	34(20.99)	16(16.16)	
合并肝硬化/ <i>n</i> (%)				0.188
否	95(36.40)	54(33.33)	41(41.41)	
是	166(63.60)	108(66.67)	58(58.59)	
HBsAg/(IU/mL)	2 572.10(592.50~5 935.34)	2 292.42(558.38~5 673.50)	3 222.00(622.88~6 026.50)	0.321
HBeAg	13.81(0.42-189.77)	7.95(0.42-152.45)	27.09(0.50-221.06)	0.561
HBeAg/ <i>n</i> (%)				0.710
阳性	173(66.28)	106(65.43)	67(67.68)	
阴性	88(33.72)	56(34.57)	32(32.32)	
logHBV DNA	5.05±1.60	4.98±1.62	5.16±1.57	0.419
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	137.00(68.00~337.00)	138.50(63.25~376.00)	132.00(76.00~272.00)	0.744
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	121.00(74.00~236.00)	120.00(78.25~237.00)	125.00(72.00~219.00)	0.376
嗜酸性粒细胞比率/%	0.80(0.20~1.60)	1.05(0.20~2.00)	0.50(0.10~1.20)	0.004
嗜酸性粒细胞计数/(×10 ⁹ /L)	0.05(0.01~0.10)	0.05(0.02~0.11)	0.03(0.01~0.08)	0.018
TBIL/(μmol/L)	270.30(191.80~391.60)	231.85(165.93~332.38)	335.00(240.80~442.55)	<0.001
白蛋白/(g/L)	32.95±4.42	33.62±4.35	31.86±4.33	0.002
肌酐/(μmol/L)	57.00(47.00~70.00)	55.50(47.00~68.75)	59.00(51.50~79.00)	0.095
血钠/(mmol/L)	136.00(132.00~138.00)	136.00(133.00~139.00)	135.00(131.50~137.00)	0.012
PTA/%	33.00(26.00~43.00)	38.00(30.00~46.75)	27.00(21.00~33.50)	<0.001
INR	2.09(1.70~2.62)	1.87(1.65~2.29)	2.56(2.09~3.15)	<0.001
MELD	21.75±5.49	19.75±4.68	25.02±5.15	<0.001
dNLR	0.87(0.82~0.91)	0.87(0.82~0.91)	0.88(0.85~0.91)	0.090
NmLR	4.18(2.63~6.58)	3.53(2.35~5.58)	5.38(3.36~9.10)	<0.001
SIRI	1.88(1.04~4.01)	1.49(0.83~2.99)	2.99(1.53~5.45)	<0.001
PLR	80.65(52.29~116.11)	82.88(53.37~114.45)	72.34(48.33~117.05)	0.684
NPR	0.22(0.12~0.52)	0.18(0.09~0.43)	0.34(0.17~0.91)	<0.001

2.2 ACHBLF 患者入院 28 d 预后风险因素分析

单因素 Logistic 回归分析结果显示年龄、白蛋白、血钠离子、嗜酸性粒细胞比率、嗜酸性粒细胞计

数、PTA、INR、TBIL、MELD 评分、NmLR、SIRI、NPR 是患者 28 d 内死亡的影响因素,见表 2。

表2 ACHBLF 患者 28 d 预后的单因素分析
Table 2 Risk factor analysis of 28-day prognosis in patients with ACHBLF

因素	OR	95%CI	<i>P</i>
性别			
男	1.00		
女	0.50	0.25~1.03	0.060
年龄/岁	1.03	1.00~1.05	0.024
合并肝硬化			
否	1.00		
是	0.68	0.40~1.14	0.145
HBsAg	1.00	1.00~1.00	0.273
HBeAg	1.00	1.00~1.00	0.703
logHBV DNA	1.07	1.90~1.27	0.440
丙氨酸氨基转移酶	1.00	1.00~1.00	0.756

续表

因素	OR	95%CI	P
天冬氨酸氨基转移酶	1.00	1.00~1.00	0.419
嗜酸性粒细胞比率	0.74	0.59~0.93	0.008
嗜酸性粒细胞计数	0.02	0.00~0.71	0.033
TBIL	1.00	1.00~1.01	<0.001
白蛋白	0.92	0.86~0.97	0.005
肌酐	1.01	1.00~1.02	0.092
血钠	0.94	0.89~0.99	0.016
PTA	0.90	0.88~0.93	<0.001
INR	5.05	3.03~8.44	<0.001
MELD	1.25	1.17~1.34	<0.001
dNLR	5.65	0.66~48.74	0.115
NmLR	1.13	1.06~1.21	<0.001
SIRI	1.24	1.12~1.37	<0.001
PLR	1.00	0.99~1.00	0.418
NPR	2.57	1.52~4.35	<0.001

使用输入法进行多因素 Logistic 回归分析,将 NmLR、SIRI、NPR 分别纳入模型,对年龄、白蛋白、血钠离子、嗜酸性粒细胞比率、嗜酸性粒细胞计数、MELD 评分进行校正,结果显示 SIRI (OR = 1.15, 95%CI: 1.03~1.29, $P=0.011$) 和 MELD 评分 (OR =

1.23, 95%CI: 1.14~1.31, $P<0.001$) 是 ACHBLF 患者入院后 28 d 内死亡的独立风险因素。机器学习 XGBoost 算法提示 MELD 评分 (SHAP 0.839) 和 SIRI (SHAP 0.278) 具有较高重要性。见图 1。

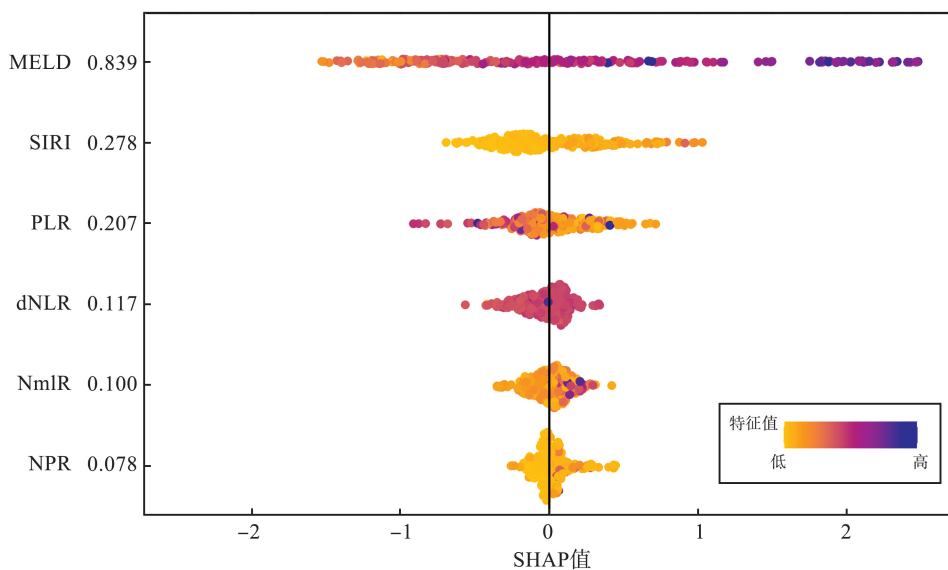


图 1 机器学习 XGBoost 算法对 ACHBLF 患者预后风险因素重要性分析

Figure 1 Importance analysis of prognostic risk factors in ACHBLF patients using machine learning XGBoost algorithm

2.3 SIRI 对 ACHBLF 患者 28 d 预后的诊断价值

采用 SIRI 诊断 ACHBLF 患者 28 d 的临床预后的 AUC 为 0.693 (95%CI: 0.628~0.758), 特异度为 0.469, 灵敏度为 0.828, 阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 为 0.488, 阴性预测值 (negative predictive value, NPV) 为 0.817。以 MELD 评分和 SIRI 建立联合诊断模型, 其计算公式为 $\text{logit}(28 \text{ d 预后}) = -5.51043 + 0.16116 \times \text{SIRI} + 0.20348 \times \text{MELD}$ 。

AUC 为 0.807 (95%CI: 0.753~0.861), 特异度为 0.772, 灵敏度为 0.727, 阳性预测值为 66.06%, 阴性预测值为 82.24% (图 2A)。校准曲线提示联合诊断的模型的预测概率与实际概率差异无统计学意义, 校准度良好 (图 2B)。联合诊断模型与单独 MELD 评分 (AUC = 0.783, 95%CI: 0.727~0.840)、单独 SIRI 相比, 诊断价值更高。

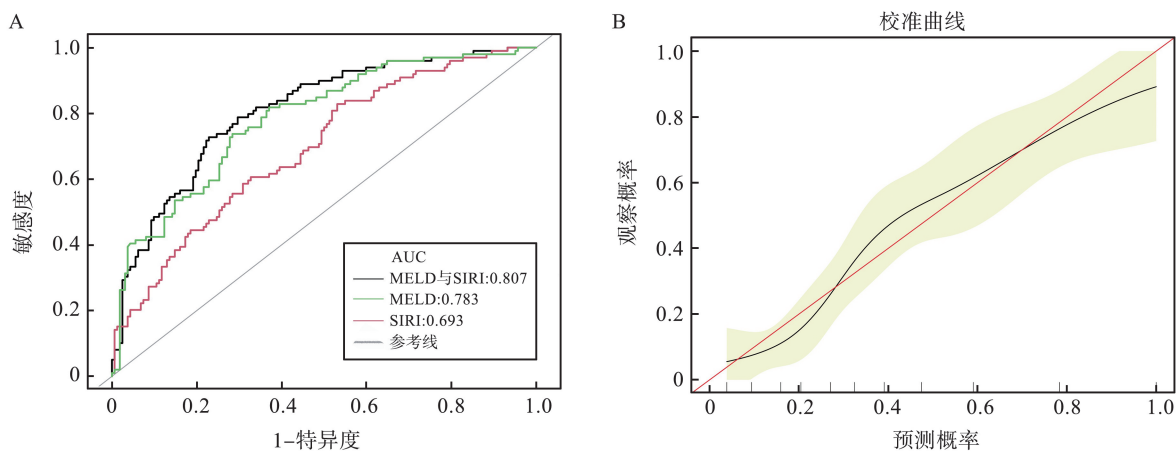


图2 SIRI联合MELD评分模型对ACHBLF患者28d内预后的诊断价值
A: MELD评分联合SIRI与单独MELD评分、单独SIRI的ROC曲线; B: MELD评分联合SIRI的校准度曲线。

Figure 2 Diagnostic value of SIRI combined with MELD score in 28-day outcome of ACHBLF patients

A: ROC curve of MELD score combined with SIRI, MELD score alone, and SIRI alone; B: Calibration curve of MELD score combined with SIRI.

2.4 SIRI与MELD联合诊断模型的应用价值

阈值效应确定SIRI与MELD联合诊断模型的最佳截断值为1.9, Kaplan-Meier分析显示, 评分>1.9的患者($n=14, 5.36%$)生存时间(9.29 ± 8.27)d

显著低于评分 ≤ 1.9 的患者($n=247, 94.64%$) [(16.11 ± 9.94) d, $P=0.012$]. 评分 ≥ 1.9 的患者的病死率($n=10, 71.43%$)显著高于评分 < 1.9 的患者($n=89, 36.03%$) ($P=0.008$). 见图3。

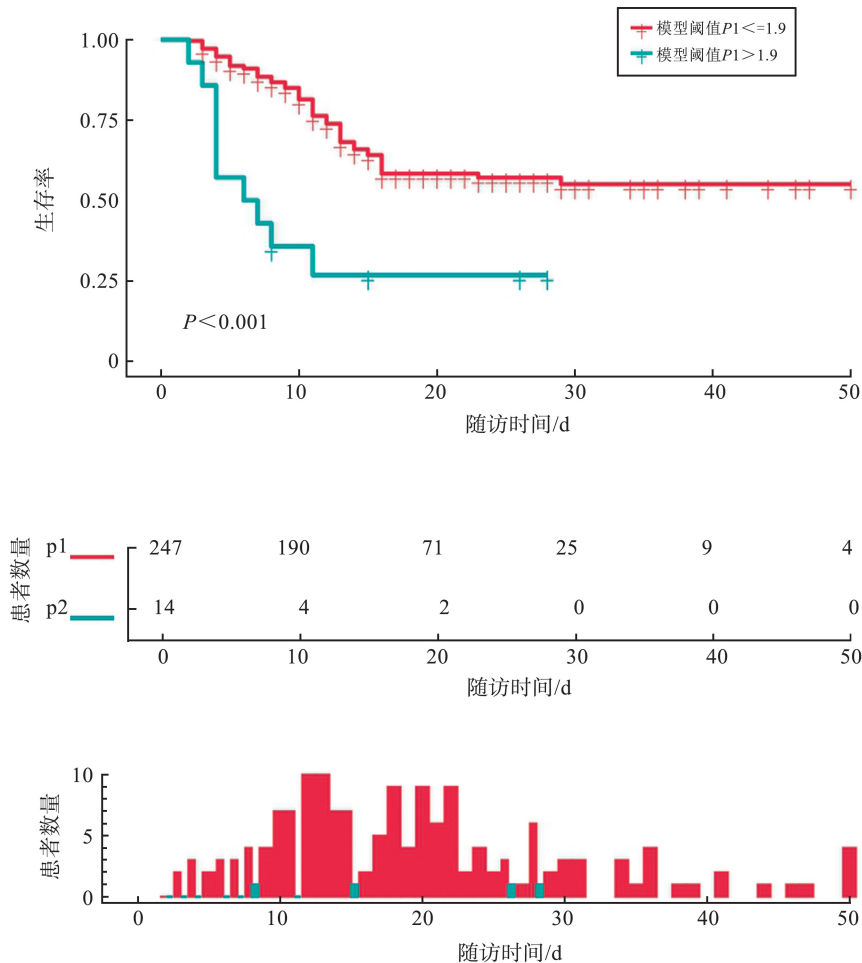


图3 SIRI与MELD评分联合诊断ACHBLF患者28d预后的生存曲线

Figure 3 Survival curve of SIRI combined with MELD score in identifying 28-day outcome of ACHBLF patients

2.5 符合 2024 版中国《肝衰竭防治指南》的 ACHBLF 患者亚组分析

筛选符合《肝衰竭诊治指南(2024 年版)》标准的患者进行亚组分析^[4],共纳入 ACHBLF 患者 182 例,其中男 153 例(占 84.10%),入院 28 d 生

存组患者 96 例、死亡组 86 例,平均生存时间为 (9.72 ± 5.07) d。死亡组患者 NmLR、SIRI 及 NPR 高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组患者的 dNLR 及 PLR 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 中国标准 ACHBLF 患者生存组及死亡组基线特征
Table 3 Baseline characteristics of patients with ACHBLF diagnosed by Chinese criteria

项目	ACHBLF($n=182$)	生存($n=96$)	死亡($n=86$)	P
年龄/岁	48.13 \pm 12.10	46.58 \pm 11.73	49.86 \pm 12.33	0.068
性别/例/%				0.273
男	153(84.07)	78(81.25)	75(87.21)	
女	29(15.93)	18(18.75)	11(12.79)	
合并肝硬化/ n (%)				0.432
否	77(42.31)	38(39.58)	39(45.35)	
是	105(57.69)	58(60.42)	47(54.65)	
HBsAg(IU/mL)	3 160.06(605.45~6 034.75)	3 160.06(619.72~5 969.51)	3 136.50(614.79~6 034.75)	0.756
HBeAg	27.33(0.45~235.65)	24.41(0.42~292.37)	32.85(0.53~202.37)	0.155
HBeAg/ n (%)				0.566
阳性	61(33.52)	34(35.42)	27(31.40)	
阴性	121(66.48)	62(64.58)	59(68.60)	
logHBVDNA	4.85(3.96~6.16)	4.85(4.05~6.04)	4.85(3.88~6.27)	0.879
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	171.50(88.25~400.75)	205.00(91.25~428.00)	145.00(87.25~300.25)	0.326
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	138.00(84.50~269.25)	160.00(101.25~280.50)	128.00(74.50~232.75)	0.880
TBIL/(μ mol/L)	330.00(257.22~441.50)	304.35(249.30~423.18)	360.85(283.88~447.07)	0.048
白蛋白/(g/L)	32.85 \pm 4.30	33.65 \pm 4.10	31.97 \pm 4.37	0.008
球蛋白/(g/L)	27.62 \pm 7.61	27.52 \pm 8.01	27.73 \pm 7.19	0.853
肌酐/(μ mol/L)	59.00(48.00~73.00)	58.50(47.00~70.00)	59.00(52.00~77.75)	0.397
血钠/(mmol/L)	135.00(132.00~138.00)	135.00(132.00~138.00)	135.00(132.00~137.00)	0.156
PTA/%	32.00(25.00~40.00)	36.00(29.75~45.00)	27.00(21.00~33.75)	<0.001
INR	2.23(1.76~2.73)	1.90(1.68~2.39)	2.58(2.09~3.18)	<0.001
MELD	22.67(19.76~26.00)	21.33(19.12~23.87)	24.73(21.76~28.50)	<0.001
dNLR	0.88(0.84~0.91)	0.87(0.83~0.91)	0.88(0.86~0.91)	0.410
NmLR	4.67(2.96~7.67)	4.18(2.85~6.50)	5.45(3.43~9.24)	0.007
SIRI	2.44(1.30~4.81)	1.88(1.03~3.81)	3.26(1.57~5.51)	0.006
PLR	88.32(58.77~121.92)	94.03(67.38~125.44)	80.23(52.36~118.68)	0.303
NPR	0.29(0.15~0.64)	0.22(0.13~0.49)	0.38(0.18~0.98)	0.009

采用 SIRI 诊断 28 d 预后的 AUC 为 0.651(95%CI:0.572~0.731),特异度为 0.604,灵敏度为 0.628,阳性预测值为 58.70%,阴性预测值为 64.44%。采用上述建立的 SIRI 和 MELD 评分联合诊断模型的 AUC 为 0.749(95%CI:0.677~0.820),

特异度为 0.677,灵敏度为 0.733,阳性预测值为 67.02%,阴性预测值为 73.86%(图 4A)。校准曲线提示联合诊断模型的预测概率与实际概率无显著差异,校准度良好(图 4B)。

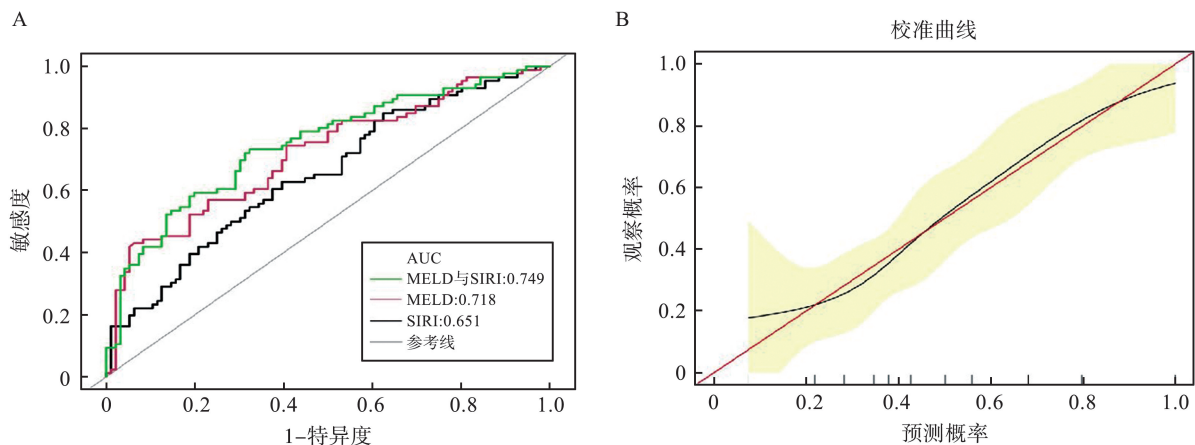


图4 SIRI联合MELD评分模型对中国标准ACHBLF患者28d内预后的诊断价值
 A: MELD评分联合SIRI与单独MELD评分、单独SIRI的ROC曲线; B: MELD评分联合SIRI的校准度曲线。
 Figure 4 Diagnostic value of SIRI combined with MELD score in 28-day outcome of ACHBLF patients diagnosed by Chinese criteria
 A: ROC curve of MELD score combined with SIRI, MELD score alone, and SIRI alone; B: Calibration curve of MELD score combined with SIRI.

联合诊断模型诊断效能优于单独MELD评分 (AUC=0.718, 95%CI:0.643~0.793) 和单独SIRI。Kaplan-Meier分析显示评分>1.9的患者(n=12, 6.59%)生存时间(9.00±8.79)d, 显著低于评分≤1.9

的患者(n=170, 93.41%) [(15.96±9.54)d, P=0.015]。评分>1.9的患者的病死率(n=9, 75.00%)显著高于评分≤1.9的患者(n=77, 45.29%) (P=0.046)。见图5。

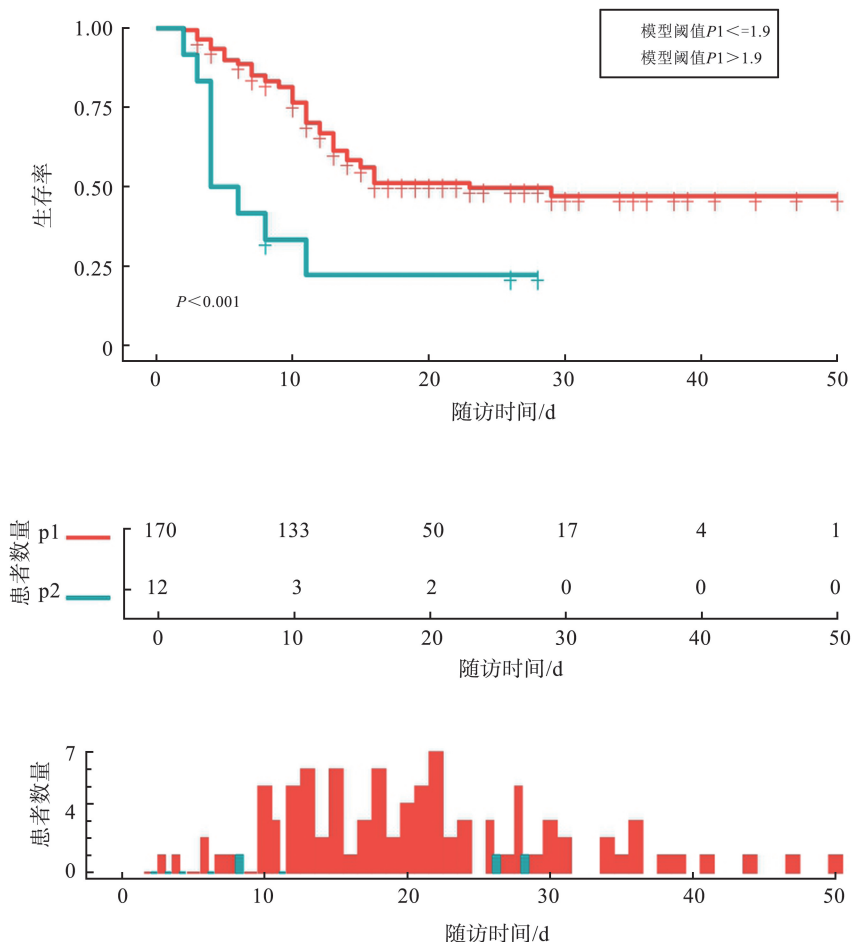


图5 SIRI与MELD评分联合诊断中国标准ACHBLF患者28d预后的生存曲线
 Figure 5 Survival curve of SIRI combined with MELD score in identifying 28-day outcome of ACHBLF patients diagnosed by Chinese criteria

3 讨论

ACHBLF 是一种危及生命的严重肝病症候群,可导致肝脏功能严重障碍或失代偿,出现黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病及腹水等临床表现,短期病死率极高^[26],早期预后评估对于调整临床干预策略、改善患者临床结局十分重要^[27]。ACHBLF 的发病机制涉及系统性炎症反应和免疫代谢失衡等,发病早期固有免疫激活、炎症因子风暴,进而发生适应性免疫抑制或耗竭、代谢紊乱,导致肝脏和/或肝外多器官衰竭^[28]。

血细胞计数相关标志物可反映机体的炎症状态,往往在 ACHBLF 发病早期即出现异常变化^[29-30]。本研究首先采用单因素 Logistic 回归分析,发现 NmLR、NPR、SIRI 等血细胞计数相关标志物,与 ACHBLF 患者 28 d 不良预后密切相关,说明血常规改变在 ACHBLF 早期即可发生明显改变。我们进一步采用多因素 Logistic 回归分析和机器学习 XGBoost 分析方法,进一步筛选出 SIRI 是预测 ACHBLF 患者 28 d 不良预后的独立风险因素,且重要性评分明显优于其他血细胞计数相关标志物。在 ACHBLF 中,系统性炎症的发生是疾病进展的重要因素之一,当炎症介质过度释放,打破原有的促炎与抑炎因子之间动态平衡时,会加剧肝损伤甚至发生失代偿,炎症反应的强度与 ACHBLF 患者预后密切相关^[31]。SIRI 由中性粒细胞计数、单核细胞计数和淋巴细胞计数三个血常规指标计算得出,与单一血常规指标相比可以更加准确地体现系统性炎症反应情况^[32-33],SIRI 升高可反映中性粒细胞增加、单核细胞增加或淋巴细胞减少,其影响 ACHBLF 短期预后的机制可能是多方面的:①肝组织浸润的中性粒细胞可产生白细胞介素(interleukin, IL)-1 和 IL-6 等促炎细胞因子^[34],进一步激活其他免疫细胞,诱导肝细胞的坏死和凋亡,导致炎症反应的级联放大和肝功能的恶化;②有研究表明 ACHBLF 患者的 B 和 T 淋巴细胞衰减因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)水平升高,导致淋巴细胞减少和功能耗竭,进一步增加了患者感染的风险,使患者病死率升高^[2];③中性粒细胞及单核细胞增加可增加系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的发生风险,导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),出现肾脏、肺脏等肝外器官的功能衰竭,进一步增加患者的死亡风险^[35]。

多个指标的联合诊断模型,往往具有更高的诊断价值。本研究发现,SIRI 对 ACHBLF 患者预后风险因素的重要性低于 MELD 评分。因此,我们建立了 SIRI 和 MELD 积分的联合诊断模型,预测 ACHBLF 患者的 28 d 病死率,发现 ROC 曲线下面积为 0.807,明显提升了 MELD 以及 SIRI 单独诊断的准确性,校准曲线也表明预测概率与实际概率较吻合,具有较好的校准度。Kaplan-Meier 分析显示,SIRI 联合 MELD 评分模型 >1.9 的患者生存时间显著低于 ≤ 1.9 的患者,提示 SIRI 和 MELD 评分联合诊断模型可以用于临床早期识别 ACHBLF 患者 28 d 预后不良的患者。对联合诊断模型评分 >1.9 的 ACHBLF 患者,及早进行个体化干预,有望改善患者的临床结局。对于符合中国标准的 ACHBLF 患者,采用 SIRI 和 MELD 积分的联合诊断模型预测 ACHBLF 患者的 28 d 病死率,ROC 曲线下面积为 0.749,高于 MELD 以及 SIRI 单独诊断的准确性,校准曲线表明预测概率与实际概率较吻合,具有较好的校准度。Kaplan-Meier 分析显示,SIRI 联合 MELD 评分模型 >1.9 的患者生存时间显著低于 ≤ 1.9 的患者。此外,本研究利用机器学习 XGBoost 算法对 ACHBLF 患者预后风险因素重要性进行了分析和排序,提高了模型构建指标的筛选效率,同时进一步验证了多因素 Logistic 回归分析的结果。同时,本研究还通过校准曲线评估了模型的预测概率与实际概率的吻合度,进一步验证了模型的可靠性和实用性。

本研究仍然存在一定的局限性:①本研究采用了回顾性研究方案,存在一定的选择偏倚,研究结果还需要进行前瞻性、多中心的临床验证;②患者的炎症状态可能会随疾病的发展发生变化,动态数据监测可能更能反映疾病不同阶段。需进一步通过动态数据构建 ACHBLF 进展的预后模型,在后续研究中进一步完善。

由于 ACHBLF 病情变化迅速,基于基线数据构建模型进行预后评估以指导临床决策、减小临床干预窗口十分重要,本研究筛选了一种容易获取的血细胞计数相关标志物,用于 ACHBLF 患者短期不良预后的预测,对治疗方案的选择和优化具有一定的临床意义。SIRI 是 ACHBLF 患者 28 d 不良预后的独立风险因素,联合 MELD 评分可用于 ACHBLF 患者的短期预后预测。SIRI 是临床上容易获得的一种标志物,简便易用,适用范围广,对于及时指导临床干预、降低 ACHBLF 病死率具有重要的实用价值。

参考文献:

- [1] Arroyo V, Moreau R, Jalan R, et al. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 131-143.
- [2] Yu XP, Yang FF, Shen ZL, et al. BTLA contributes to acute-on-chronic liver failure infection and mortality through CD4+ T-cell exhaustion [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1835. doi:10.1038/s41467-024-46047-8
- [3] 杨雪彦, 吴寅平, 吕丽, 等. 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 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2024, 62(3): 61-69.
YANG Xueyan, WU Yinping, LYU Li, et al. Diagnostic value of dynamic changes of monocyte-to-lymphocyte ratio in acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2024, 62(3): 61-69.
- [4] 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(2024年版) [J]. *中华临床感染病杂志*, 2024, 17(5): 321-339.
Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver failure (2024 version) [J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2024, 17(5): 321-339.
- [5] Li H, Chen LY, Zhang NN, et al. Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25487. doi:10.1038/srep25487
- [6] 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
- [7] Tong JJ, Zhao W, Mu XY, et al. Predictive value of the Chinese group on the study of severe hepatitis B-acute-on-chronic liver failure score in the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Chin Med J*, 2019, 132(13): 1541-1549.
- [8] Larmann J, Handke J, Scholz AS, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 230. doi:10.1186/s12872-020-01500-6
- [9] Durmus E, Kivrak T, Gerin F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2015, 105(6): 606-613.
- [10] Ye Z, Hu TY, Wang J, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 933913. doi:10.3389/fcvm.2022.933913
- [11] Modica R, Minotta R, Liccardi A, et al. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune-inflammation index (SII) as potential biomarkers in patients with sporadic medullary thyroid cancer (MTC) [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(6): 953. doi:10.3390/jpm13060953
- [12] Lin ZQ, Ma C, Cao WZ, et al. Prognostic significance of NLR, PLR, LMR and tumor infiltrating T lymphocytes in patients undergoing surgical resection for hilar cholangiocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 908907. doi:10.3389/fonc.2022.908907
- [13] Gambardella C, Mongardini FM, Paolicelli M, et al. Role of inflammatory biomarkers (NLR, LMR, PLR) in the prognostication of malignancy in indeterminate thyroid nodules [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6466. doi:10.3390/ijms24076466
- [14] Kovács AR, Sulina A, Kovács KS, et al. Prognostic significance of preoperative NLR, mLR, and PLR values in predicting the outcome of primary cytoreductive surgery in serous epithelial ovarian cancer [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(13): 2268. doi:10.3390/diagnostics13132268
- [15] Maloney S, Pavlakis N, Itchins M, et al. The prognostic and predictive role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) as biomarkers in resected pancreatic cancer [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 1989. doi:10.3390/jcm12051989
- [16] Brito GMC, Fontenele AMM, Carneiro ECRL, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in nondialysis chronic kidney patients [J]. *Int J Inflam*, 2021, 2021: 6678960. doi:10.1155/2021/6678960
- [17] Mureşan AV, Russu E, Arbănaşi EM, et al. The predictive value of NLR, MLR, and PLR in the outcome of end-stage kidney disease patients [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1272. doi:10.3390/biomedicines10061272
- [18] 邓婷婷, 李莉, 关瀛, 等. 炎性相关标志物判断 HBV 相关慢加急性肝衰竭预后的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(10): 2346-2351.
DENG Tingting, LI Li, GUAN Ying, et al. Research advances in inflammatory markers in predicting the prognosis of patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(10): 2346-2351.
- [19] World Medical Association. World medical association

- declaration of Helsinki; ethical principles for medical research involving human participants [J]. *JAMA*, 2025, 333(1): 71-74. doi:10.1001/jama.2024.21972
- [20] 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]. *Hepatology*, 2019, 13(4): 353-390. doi:10.1007/s12072-019-09946-3
- [21] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(4): 355-384. Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2023, 31(4): 355-384.
- [22] 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(5): 482-492. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021) [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(5): 482-492.
- [23] 尤红, 段维佳, 李淑香, 等. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(1): 35-41. YOU Hong, DUAN Weijia, LI Shuxiang, et al. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis(2021) [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(1): 35-41.
- [24] 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 939-946. Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association, National Worksh-op on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease; a 2018 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 939-946.
- [25] Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD) [J]. *Hepatology*, 2007, 45(3): 797-805.
- [26] Piano S, Mahmud N, Caraceni P, et al. Mechanisms and treatment approaches for ACLF [J]. *Liver Int*, 2025, 45(3): e15733. doi: 10.1111/liv.15733
- [27] Zhang Y, Tan WT, Wang XB, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1159-1171.
- [28] Br VK, Sarin SK. Acute-on-chronic liver failure; terminology, mechanisms and management [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(3): 670-689.
- [29] Cai JJ, 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*, 2018, 97(46): e13324. doi: 10.1097/MD.00000000013324
- [30] Wang N, He SK, 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
- [31] 徐华谦, 李雪, 汤善宏. 炎症反应在慢加急性肝衰竭中的作用及治疗策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1927-1930. XU Huaqian, LI Xue, TANG Shanhong. Research advances in the role of inflammatory response and related treatment strategies in acute-on-chronic liver failure [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(8): 1927-1930.
- [32] Xu YY, He HJ, Zang YS, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(7): 1989-2000.
- [33] Rajakumar HK, Coimbatore Sathyabal V, Vasanthan M, et al. The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in the prognosis of acute coronary syndrome in a tertiary care hospital [J]. *Heliyon*, 2024, 10(20): e39029. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e39029
- [34] Cui SP, Cao S, Chen Q, et al. Preoperative systemic inflammatory response index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1118053. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118053
- [35] 高金梅, 黄映波, 冯珍珍. 单核细胞趋化蛋白-1 对 67 例全身炎症反应综合征患者的诊断价值 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(10): 75-79. GAO Jinmei, HUANG Yingbo, FENG Zhenzhen. Diagnostic value of monocyte chemoattractant protein-1 in 67 patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2021, 59(10): 75-79.