

病毒性肝炎引起的肝衰竭研究现状、热点与展望 ——基于文献计量和可视化分析

秦祥玉^{1,2▲} 曹兵^{3,4▲} 辛继宾^{3,4} 吴利俊^{3,4} 郑建铭^{1,2△} 应峻^{3,4,5△}

(¹复旦大学附属华山医院感染科 上海 200040; ²国家传染病医学中心 上海 200040; ³复旦大学大健康信息研究中心 上海 200032; ⁴复旦大学图书馆 上海 200433; ⁵复旦大学循证医学中心 上海 200032)

【摘要】 目的 对近5年病毒性肝炎引起的肝衰竭研究相关文献进行文献计量分析,帮助研究人员了解该领域研究的现状、热点,展望后续相关研究的发展趋势。方法 基于Web of Science核心合集集中的科学引文索引扩展版(SCI-Expanded)数据,应用VOSviewer和CiteSpace软件对纳入文献进行国际科研合作网络、关键词共现聚类、关键词突现等可视化分析并生成可视化图谱。结果 共纳入2019—2023年相关文献873篇,总被引频次为7 364,篇均被引频次为8.44,其中我国发文量最多(458篇,52.46%),与我国合作最多的国家是美国。关键词共现聚类提示病毒性肝炎引起的肝衰竭的研究热点集中在三大类:非乙型肝炎病毒引起的肝衰竭相关基础和临床研究,乙型肝炎病毒引起肝衰竭的致病机制,肝衰竭的治疗及预测模型建立。关键词时间叠加图和突现图显示,近5年研究热点由预防控制新发感染逐渐转向慢性感染患者的治疗和预后评估。结论 我国是病毒性肝炎引起肝衰竭的国际科研主体,广泛参与国际科研合作;病毒性肝炎引起的肝衰竭研究热点从预防肝炎病毒感染和扩大治疗已逐渐转向慢性感染患者的治疗和预后预测。

【关键词】 病毒性肝炎; 肝衰竭; 文献计量分析; 研究现状; 研究热点

【中图分类号】 R575.3,G353.1 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2025.02.003

Current status, hotspots and prospects of research on liver failure caused by viral hepatitis: a bibliometric and visualization-based analysis

QIN Xiang-yu^{1,2▲}, CAO Bing^{3,4▲}, XIN Ji-bin^{3,4}, WU Li-jun^{3,4},
ZHENG Jian-ming^{1,2△}, YING Jun^{3,4,5△}

(¹Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ²National Medical Center for Infectious Diseases, Shanghai 200040, China; ³Big Health Informatics Research Center, Fudan University, Shanghai 200032, China; ⁴Fudan University Library, Shanghai 200433, China; ⁵Evidence-based Medicine Center, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 **Objective** To conduct a bibliometric analysis of relevant literature on liver failure caused by viral hepatitis from the past five years, and to help researchers understand the current status and hotspots in this field, and to provide insights into future research trends. **Methods** Based on the Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) data from Web of Science Core Collection, visualization analysis and mapping were conducted through VOSviewer and CiteSpace software to generate visual representations of international research collaboration networks, keyword co-occurrence clustering, and keyword bursts. **Results** From 2019 to 2023, a total of 873 relevant literature were included, with a total citation frequency of 7 364 and an average citation frequency of 8.44. Among them, China had the

国家重点研发计划(2023YFC2308800,2023YFC2308802)

▲QIN Xiang-yu and CAO Bing contributed equally to this work

▲Corresponding authors E-mail: zhengjianming@fudan.edu.cn (ZHENG Jian-ming); junying@fudan.edu.cn (YING Jun)

网络首发时间:2024-12-09 16:24:44 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20241209.1116.002

highest number of publications (458 articles, 52.46%) and had the most cooperation with the United States. The research hotspots of viral hepatitis induced liver failure were mainly divided into three categories: basic and clinical research on liver failure caused by non-hepatitis B virus (HBV), the pathogenesis of HBV related liver failure, and treatment and prediction models of liver failure. The keyword time overlay map and burst map showed that the research hotspots had gradually shifted from the prevention and control of new infections to the treatment and prognosis assessment of patients with chronic infection. **Conclusion** China is a major international research entity in liver failure caused by viral hepatitis and actively participates in international scientific collaborations. The research hotspots on liver failure caused by viral hepatitis have gradually shifted from preventing viral hepatitis infections and expanding treatment options to the treatment of chronic infection patients and prognostic prediction.

【Key words】 viral hepatitis; liver failure; bibliometric analysis; research status; research hotspots

* This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2023YFC2308800, 2023YFC2308802).

肝衰竭是以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群,28天病死率高达40%^[1]。我国肝衰竭的病因主要是病毒性肝炎,尤其是乙型病毒性肝炎,以慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)为主要表现^[2]。因此,病毒性肝炎引起的肝衰竭成为备受我国学者关注的研究重点。为深入了解该领域的研究现状和热点,更好地把握未来研究方向,以降低疾病负担,本文引入文献计量对该领域的文献进行深入分析。

文献计量分析是一种基于文献数据的定量分析方法,通过对文献特征进行处理和分析,可以在一定程度上揭示研究领域的现状和热点研究方向^[3-4]。相关学者基于文献计量学理论和方法开发了知识图谱可视化软件,如Bibexcel、CiteSpace、CitNetExplorer、SciMAT、VOSviewer等^[5],把复杂的研究领域绘制成可视化的知识图谱,帮助研究者更好地理解研究领域的整体面貌和研究热点。VOSviewer分析功能较为全面,其聚类分析的可视化显示功能可清晰呈现学科的研究主题之间的关系,利于研究者挖掘热门研究主题^[6-7]。CiteSpace是以共被引网络为基础的多元、分时、动态的可视化分析软件,具有检测突现词的功能,通过突现词分析可帮助研究者探析研究热点的变化^[8-9]。

经过文献检索分析发现,目前国内外有一项研究^[10]借助CiteSpace软件探讨2011年1月1日至2021年9月30日乙肝病毒相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)相关文献的研究热点及趋势分

析,但该研究未涉及其他病毒性肝炎(甲、丙、丁和戊型肝炎等)引起的肝衰竭。中国的丙肝疾病负担占全球1/5^[11],甲、戊型肝炎可引起急性肝衰竭^[2],因此有必要对病毒性肝炎引起的肝衰竭进行全面的文献计量分析。本研究以文献计量分析为基础,对Web of Science核心合集集中的科学引文索引扩展版(Science Citation Index Expanded, SCI-Expanded)数据库中病毒性肝炎引起的肝衰竭相关文献进行统计分析,综合使用VOSviewer和CiteSpace软件绘制知识图谱并可视化展示,结合相关文献的内容分析,以揭示该领域研究现状和热点,以期助力研究人员把握研究趋势,并为未来深入开展相关研究提供参考。

资料和方法

数据采集 本研究的文献数据来源于SCI-Expanded数据库,检索时间为2024年3月5日,检索式为:TS= ("viral hepatitis" OR "viral hepatitises" OR "hepatitis A" OR "infectious hepatitis" OR "infectious hepatitises" OR "HAV infection*" OR "hepatitis B" OR "HBV infection*" OR "hepatitis C" OR "HCV infection*" OR "hepatitis D" OR "delta hepatitis" OR "hepatitis delta" OR "HDV infection*" OR "hepatitis E" OR "HEV infection*") AND TS= ("liver failure*" OR "hepatic failure*" OR "hepatitis failure*" OR "end stage liver disease*" OR "hepatic encephalopath*" OR "portal systemic encephalopath*" OR "hepatocerebral encephalopath*" OR

"portosystemic encephalopath*" OR "hepatic coma*" OR "hepatic stupor*" OR ACLF), 出版年限定为2019—2023年,文献类型限定为原始研究论文(article)和综述(review),导出文献信息。经2名专业人员独立阅读文献的题目和摘要,删除明显不相关的文献,最终纳入873篇文献进行分析。

数据清理与分析 首先,将873篇题录信息导入VOSviewer(版本号1.6.20)和CiteSpace(版本号6.2.R6)软件,并对纳入文献的关键词进行清洗整理,主要包括:(1)关键词的合并。对同一概念不同表述的关键词的单复数、全称与缩写、同义词与近义词等进行合并。比如,将acute liver failure、acute liver-failure合并为ALF,将chronic HBV infection、hepatitis B virus、hepatitis B、chronic hepatitis B合并为HBV。(2)排除与研究内容无关的关键词。(3)对缺失作者关键词(Author Keywords)且相关度高的重要文章,由专业人员阅读摘要或全文后补充标引关键词。(4)对部分关键词比较宽泛的文章,通过阅读全文重新标引,例如将liver failure标引为ALF、ACLF或CLF(chronic liver failure)。以上清洗整理过程均由2名专业人员独立进行,最终经讨论达成一致后进行标准化处理。随后,从发文趋势、国家分布及合作情况、关键词共现聚类以及突现检测等角度对文献关键信息和内容进行分析,并绘制可视化图谱。

结 果

论文发表和引用情况 873篇文献发表年度分布见图1。2019—2023年发文量依次为186篇、191

篇、178篇、177篇和141篇,呈现相对平稳的趋势;被引频次依次为166、814、1 651、1 940和2 580,呈现逐年增加的趋势。截至检索日期时,873篇文献的总被引频次为7 364,篇均被引频次为8.44。

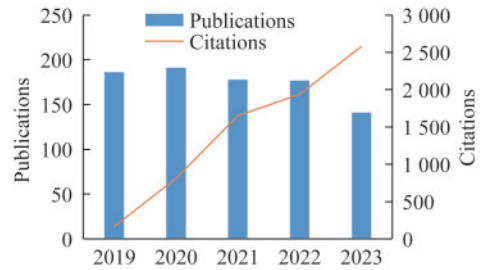


图1 2019—2023年病毒性肝炎引起的肝衰竭研究年度发文和引用情况

Fig 1 Papers published and cited annually in viral hepatitis induced liver failure area from 2019 to 2023

国际科研合作网络分析 在本研究中,共有80个国家在该领域有文献发表(包括参与发表),中国是全球发文量(包括参与发表)最多的国家(458篇,52.46%),其次是美国(152篇,17.41%)。我们利用VOSviewer绘制国际科研合作图谱(图2),展示了发文量(包括参与发表)10篇以上的国家,形成了5个聚类。在该研究领域,紫色聚类显示中国与多国之间有国际合作,与美国合作最多,其次是澳大利亚、英国、德国和加拿大等。此外,红色聚类显示欧洲国家之间(德国、英国、法国、荷兰、西班牙和瑞典)有着紧密合作;绿色聚类显示日本、埃及和巴西存在紧密合作;蓝色聚类展示意大利、伊朗和澳大利亚存在紧密合作;黄色聚类展示土耳其和印度有着紧密合作。

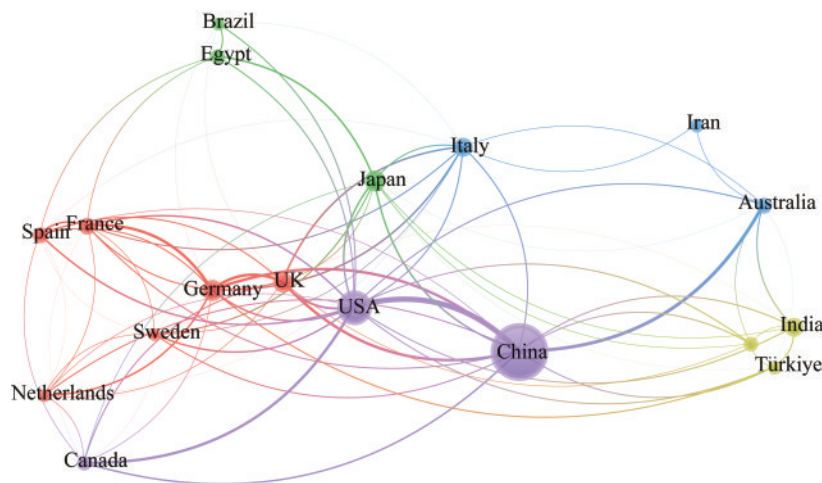


图2 病毒性肝炎引起的肝衰竭研究的国家合作网络图

Fig 2 National collaboration network map of viral hepatitis induced liver failure

在本研究中,发文量(包括参与发表)排名前5位的机构分别是浙江大学(70篇)、首都医科大学(46篇)、中山大学(44篇)、复旦大学(33篇)和中南大学(26篇)。利用VOSviewer绘制机构合作图谱(图3),显示了发文量(包括参与发表)15篇以上的13家机构,机构之间合作较多,形成了3个聚类。13

家机构都来自中国,绿色聚类显示浙江大学、中山大学、中南大学、南方医科大学和南昌大学之间合作紧密;红色聚类显示复旦大学、华中科技大学、上海交通大学、山东大学和福建医科大学存在紧密合作;蓝色聚类显示首都医科大学、中国人民解放军总医院和北京大学之间合作紧密。

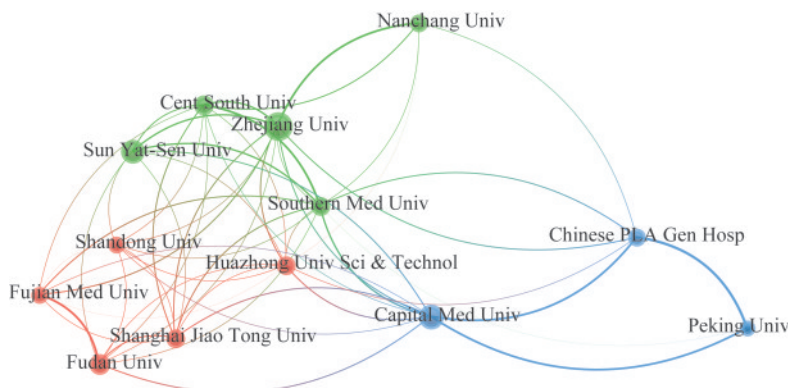


图3 病毒性肝炎引起的肝衰竭研究的机构合作网络图

Fig 3 Institutional collaboration network map of viral hepatitis induced liver failure

在本研究中,发文量(包括参与发表)最多的作者中国的李兰娟院士(15篇),利用VOSviewer绘制作者合作图谱(图4),显示了发文量(包括参与发表)10篇以上的14位作者,其中1位来自日本,其余都来自中国。作者合作网络整体分布较分散,蓝色与绿色聚类显示李兰娟院士团队(包括李君教授、吴健教授)与首都医科大学附属北京佑安医院陈煜教授、段钟平教授之间有着紧密合作;红色聚类展示李海教授(上海交通大学医学院附属仁济医院)、王宪波教授(首都医科大学附属北京地坛医院)、钱志平教授[上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心]、施毓教授(浙江大学医学院附属第一医院)和郑昕教授(华中科技大学同济医学院附属协和医院)存在紧密合作。

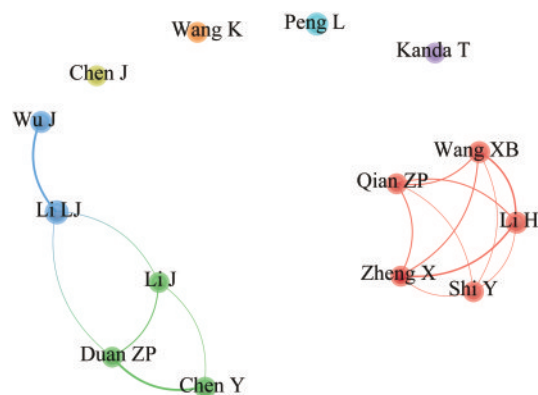


图4 病毒性肝炎引起的肝衰竭研究的作者合作网络图

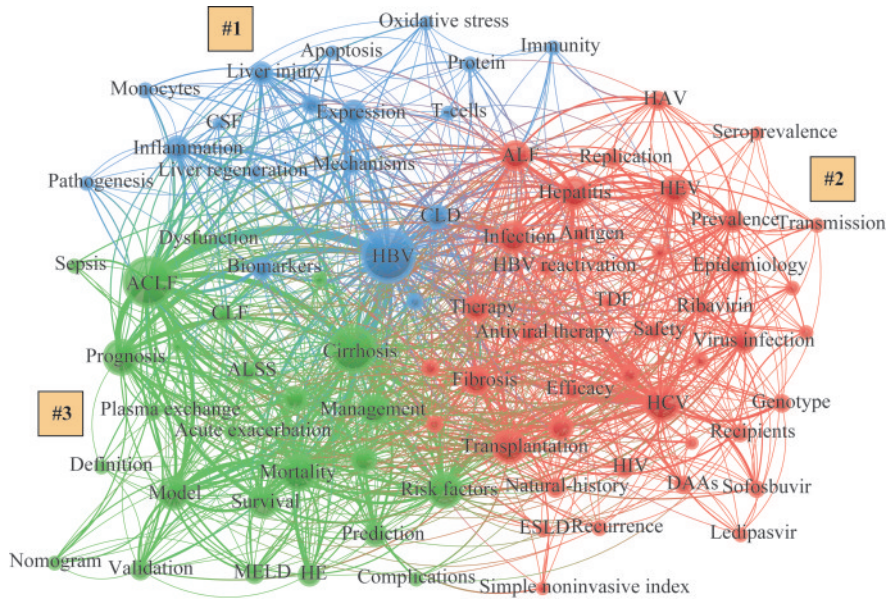
Fig 4 Author collaboration network map of viral hepatitis induced liver failure

关键词共现和主题聚类分析 关键词是对文献内容的精炼,出现在同一篇文章中的关键词之间存在一定的内在联系,共同出现的次数越多说明关联强度越大。本研究采用关键词共现的聚类方法对该领域热门研究主题进行挖掘。从纳入的873篇文献中提取author keywords和keywords plus,共获取3 343个关键词。keywords plus是Web of Science核心合集对其收录的文献标引的关键词。使用VOSviewer软件对清洗整理后的所有关键词进行共现聚类分析,设定频次阈值为大于等于10,共获得85个关键词,通过关联强度(association strength)方法

绘制关键词共现网络图谱,包括聚类图(图5)和时间叠加图(图6)。表1列出了前20个高频关键词,包括HBV、ACLF、cirrhosis、mortality、HCV等。根据关键词共现聚类可把目前病毒性肝炎引起的肝衰竭领域的热门研究方向分为3大类(图5、6的#1,#2,#3)。图5中分别对应蓝色、红色、绿色区域。

聚类#1为HBV引起的肝衰竭致病机制研究,主要涵盖了“炎症”“慢性肝病”“生物标志物”“激活”“免疫”等关键词,提示HBV与免疫系统相互作用,引起炎症反应可能是发生肝衰竭的主要致病机制。

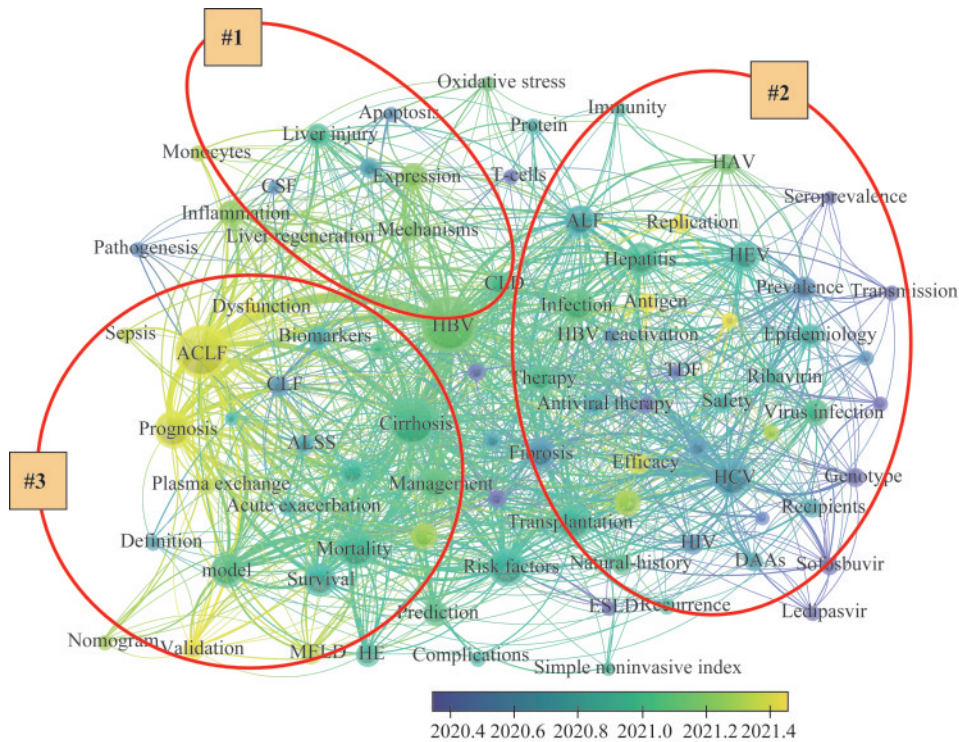
聚类#2为HBV以外其他肝炎病毒引起的肝衰竭相关基础和临床研究,主要涵盖了“急性肝衰竭”



HAV: Hepatitis A virus; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; HEV: Hepatitis E virus; HIV: Human immunodeficiency virus; ALF: Acute liver failure; ALCF: Acute-on-chronic liver failure; CLF: Chronic liver failure; CLD: Chronic liver disease; CSF: Colony-stimulating factor; ALSS: Artificial liver support system; DAAs: Direct-acting antivirals; ESLD: End-stage liver disease; MELD: Model for end-stage liver disease; HE: Hepatic encephalopathy; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate.

图5 病毒性肝炎引起的肝衰竭相关研究的关键词共现聚类图

Fig 5 Co-occurrence clustering map of keywords related to the researches on viral hepatitis induced liver failure



Abbreviations refer to Fig 5.

图6 病毒性肝炎引起的肝衰竭相关研究的关键词时间叠加图

Fig 6 Time overlay map of keywords related to the researches on viral hepatitis induced liver failure

“肝纤维化”“抗病毒治疗”“结局”和“流行病学”等关键词,此聚类体现了研究者对HBV以外其他肝

炎病毒引起的肝衰竭的广泛探索,包括了流行病学特征、药物治疗选择和疗效评估等研究方向。

表1 病毒性肝炎引起的肝衰竭研究高频关键词

Tab 1 High-frequency keywords of research on viral hepatitis induced liver failure

No.	Keywords	Frequency	Total link strength	Cluster label	No.	Keywords	Frequency	Total link strength	Cluster label
1	HBV	280	274	#1	11	Hepatitis	90	88	#2
2	ACLF	240	237	#3	12	Survival	82	80	#3
3	Cirrhosis	209	204	#3	13	ALF	77	76	#2
4	Mortality	126	124	#3	14	Management	74	74	#3
5	HCV	120	119	#2	15	Fibrosis	71	71	#2
6	Prognosis	118	117	#3	16	HEV	69	64	#2
7	Risk factors	115	114	#3	17	Therapy	55	54	#2
8	Transplantation	103	97	#2	18	Expression	53	53	#1
9	Infection	93	92	#2	19	Hepatic decompensation	53	53	#3
10	Model	91	90	#3	20	Outcomes	52	51	#2

聚类#3为慢加急性肝衰竭的治疗和预后预测研究,主要涵盖了“肝硬化”“死亡率”“风险因素”“预测模型”和“治疗方案”等关键词,还包括“人工肝血浆置换”“肝性脑病”“慢加急性肝衰竭”“门脉高压”和“脓毒血症”等关键词,提示了慢加急性肝衰竭仍是临床最常见的肝衰竭类型,对其治疗方案和预后预测模型探索优化的研究热度居高不下。

将文献发表时间叠加到关键词共现网络(图5)中并绘制关键词时间叠加图(图6),图中右下角为颜色与时间对应关系标识,不同的颜色对应关键词出现的平均年份。发现聚类#3(慢加急性肝衰竭的预后研究)中黄色节点较多,是比较新的研究热点。

关键词突现分析 突现词是指某一关键词在某段时间内所发表的文章中出现频次骤增,能在一定程度上反映研究热点。CiteSpace利用突现词检测算法,从众多关键词中将某段时间内频次变化率较高的突现词探测出来。图7展示了近5年病毒性肝炎引起的肝衰竭研究领域突现强度排名前20的关键词。2019—2024年突现强度最高的关键词是cirrhotic patients,表示慢性病毒性肝炎发生肝硬化引起了研究者们的高度关注。突现时间最长的关键词是antigen和validation。2023—2024年突现强度最高的关键词是prognostic score,提示预测预后评分逐渐成为研究热点。总体来看,近5年该领域研究热点由预防控制新发感染逐渐转向慢性感染患者治疗和预后评估。

讨 论

本研究基于文献计量分析方法和可视化工具,

Top 20 keywords with the strongest citation bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2019-2024
Sofosbuvir	2019	3.24	2019	2019	
Antibody	2019	3.17	2019	2020	
Viral-hepatitis	2019	2.90	2019	2020	
Nonalcoholic steatohepatitis	2019	2.90	2019	2019	
Transmission	2019	2.75	2019	2019	
Fulminant hepatitis	2019	2.67	2019	2019	
Progression	2019	2.54	2019	2019	
HCV infection	2019	2.42	2019	2019	
Prevention	2019	2.38	2019	2020	
Cirrhotic patients	2020	3.71	2020	2021	
Mechanisms	2020	2.67	2020	2020	
Liver fibrosis	2020	2.65	2020	2021	
System	2020	2.49	2020	2020	
Meld	2021	2.67	2021	2022	
Antigen	2022	2.68	2022	2024	
Validation	2019	2.58	2022	2024	
Prognostic score	2023	3.17	2023	2024	
Children	2019	2.70	2023	2024	
Autoimmune hepatitis	2023	2.64	2023	2024	
Plasma exchange	2019	2.53	2023	2024	

图7 病毒性肝炎引起的肝衰竭相关关键词突现图

Fig 7 Keyword burst map of viral hepatitis induced liver failure

对近5年病毒性肝炎引起的肝衰竭相关文献数据进行分析,初步揭示了该领域的研究现状与热点。从文献发表数量和被引频次来看,近5年来本领域每年发文量均在100篇以上,且被引频次逐年增加。在被引频次较高的文献中,可以看到国际上肝衰竭的定义和标准有待进一步完善和统一^[12],转录组学、基因检测等新技术不断应用于领域研究^[13-14],预后预测模型和临床治疗方案选择不断更新^[15-16]。这些研究体现了各国研究者们对肝衰竭研究领域的

持续高度关注,新的科研成果持续填补领域内各项研究空白。从国际科研水平及合作网络来看,中国是本领域发文量(包括参与发表)最多的国家,占比超过一半,其次是美国。随后对发文量(包括参与发表)10篇以上的国家进行国际科研合作图谱绘制,中国在全球范围内作为研究领域的科研主体,与美国、澳大利亚和欧洲的多个国家进行密切科研合作,积极推动肝衰竭的科学研究,体现了我国在国际科研中的创新与合作,同时也彰显了我国作为病毒性肝炎高负担国家的责任和担当。

从病毒性肝炎引起的肝衰竭领域研究内容来看,研究者们从发病机制到临床决策的各个方面都进行了大量探索,目前主要热点研究内容包括对肝炎病毒引起肝衰竭机制的广泛探索、筛选和验证肝衰竭相关生物标志物、对肝衰竭预后预测模型进行优化和创新、干细胞移植治疗肝衰竭。2024年4月9日WHO发布《2024年全球肝炎报告》^[11],全球病毒性肝炎疾病死亡负担进一步加重,2022年全球约有220万新增病毒性肝炎感染者,死于病毒性肝炎的人数从2019年的110万增至2022年的130万,如何有效降低疾病死亡负担已成为全球亟待解决的难题。对病毒性肝炎引起的肝衰竭进行积极研究和有效干预,有助于降低疾病相关死亡负担。因此我们进一步对目前的研究进展和热点研究的重点文献进行归纳综述以及对该领域研究进行未来展望。

HBV引起的肝衰竭致病机制研究 HBV在肝细胞内复制激活引起的免疫-代谢失衡是引起HBV相关肝衰竭的重要致病机制。转录组学研究发现在HBV-ACLF进展过程中,固有免疫表达上调,适应性免疫表达下调,多种代谢通路失衡。运用单细胞RNA测序(scRNA-seq)技术发现HBV-ACLF患者外周血单个核细胞中^[17]5个单核细胞亚群与肝衰竭进展相关,其中促炎单核细胞基因变化最为显著,THBS1特异性转录特征的存在反映疾病进展和不良预后。转录因子ETS2通过下调HMGB1和LPS触发的炎症反应来减轻肝衰竭^[18]。ACLF患者CD4⁺ T细胞VISTA(V-type immunoglobulin domain-containing suppressor of T-cell activation)表达显著降低,VISTA下调促进CD4⁺ T细胞的激活和增殖,并通过激活JAK/STAT3信号通路增强Th17细胞分化和炎症细胞因子的分泌^[19]。代谢组学技术对ACLF患者血浆样本进行分析发现^[20],

ACLF显著改变了血浆代谢组,特别是在脂质代谢、类固醇激素、氧化应激途径和能量代谢方面,其中许多代谢产物与90天死亡率显著相关。美国梅奥医学中心研究发现4种代谢产物能预测3~4级肝性脑病的发生,其中低甲状腺素水平是预测发生3~4级肝性脑病的独立预测因素^[21]。

HBV以外其他病毒性肝炎引起的肝衰竭的相关研究 涵盖流行病学特征、药物治疗选择和疗效评估,主要是戊型病毒性肝炎,其次是甲型病毒性肝炎,以急性肝衰竭(acute hepatic failure, ALF)为主要临床表现。感染、抗病毒治疗和自然史是这方面的研究热点。孕妇、有慢性肝病基础的患者和老年人等特殊人群感染戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV),可以进展为急性或亚急性肝衰竭,病死率较高^[22]。目前抗戊肝病毒药物选择较局限,利巴韦林可用于戊型病毒性肝炎引起肝衰竭患者的抗病毒治疗,干扰素 α 不能用于大多数合并戊肝感染的器官移植受者和肝衰竭患者^[23]。我国夏宁邵院士团队自主研发的重组戊肝疫苗益可宁[®]是全球唯一的戊肝预防性疫苗,在改良意向治疗分析中,疫苗有效性为83.1%,并可提供长达10年的持久戊型肝炎保护^[24]。ALFA评分模型由年龄、国际标准化比率、总胆红素、血氨、血肌酐和ALF诊断当天获得的血红蛋白水平组成,在预测甲型肝炎病毒引起ALF患者1个月时肝移植或死亡率方面优于KCC、HAV-ALFSG和MELD-Na预后模型^[25]。甲肝减毒活疫苗和灭活疫苗的广泛应用,可有效预防甲肝,但全世界范围内仍偶有严重甲肝感染暴发,仍有需要进行甲肝疫苗和药物的开发改良^[26]。

ACLF治疗中关于人工肝治疗方面的研究 人工肝(artificial liver support systems, ALSS)治疗是肝衰竭治疗的重要手段。中国《人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)》^[27]和《人工肝血液净化系统治疗指南(2023年版)》^[28]发布,进一步推动了对优化人工肝治疗模式的探索。其中2023年版推荐Li-NBAL 3.0系统根据肝衰竭的不同病因、发病机制和临床特征,有机融合了合成、代谢、解毒及平衡等各种功能,能更全面地暂时替代肝脏功能,提高了临床治疗效果,同时还减少了血浆用量,提高了技术推广的适宜性。我们研究^[29]发现,人工肝体外枸橼酸抗凝较肝素体内抗凝的方案出血风险更小,由于引血速度慢,可以通过浅表外周

血管进行,尤其适合血流动力学不稳定的患者,提高了患者治疗过程的耐受性和安全性。这项研究可能引领人工肝技术走向微创浅表外周血管治疗。江苏省无锡市第五人民医院邱源旺教授团队研究发现在HBV-ACLF患者人工肝多模式序贯联合治疗组累积生存率高于常规治疗组^[30]。新型的人工肝设备DIALIVE在人体临床试验初步结果显示,可安全和有效降低内毒素血症严重程度和改善白蛋白水平^[31]。混合使用不同模式的ALSS治疗显著降低了ACLF患者,尤其是肝衰竭中晚期患者28天和90天的病死率^[32]。南方医科大学附属珠江医院开展的研究发现^[33],以脐带间充质干细胞为基础的生物型人工肝在猪和小鼠ALF模型中可抑制细胞因子风暴和细胞凋亡,有效改善肝衰竭,研发的“血液净化用间充质干细胞”已获批用于临床试验。

ACLF治疗中关于干细胞移植治疗方面的研究 南方医科大学珠江医院转化医学中心用过表达人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)基因的慢病毒转染脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cell, UCMSC),传代至第35代仍保留了UCMSC的主要形态和生理特征,提示这种永生生化细胞系可以在长期培养中保持其特性^[34]。有研究发现ACLF小鼠接受高剂量UCMSC治疗后,肝酶、炎症浸润和炎性细胞因子减少,存活率显著提高,并且UCMSC在ACLF小鼠受损的肝组织中显示出优选的归巢和延迟衰减^[35]。但是,此前临床试验结果提示UCMSC移植联合血浆置换治疗,不能改善HBV-ACLF患者的短期预后,因此干细胞移植的长期疗效还有待评估^[16]。

ACLF预后预测的研究中新的模型不断涌现

广州南方医院陈金军教授团队研究^[36]发现MELD评分 <18 能够安全地排除既往无失代偿的HBV患者在28天内发生ACLF。COSSH-ACLF预后评分基于4个预测因子(总胆红素、国际标准化比值、丙氨酸转氨酶和铁蛋白)可以准确预测HBV相关慢性肝病急性恶化患者ACLF的7/14/28天发作^[37]。此后在COSSH 1.0的基础上,以年龄、HE、TB、INR、Ur和NC这6个参数建立的COSSH-ACLF 2.0,进一步提高了预测效果^[15]。此外,COSSH-ACLF 2.0还能准确预测HBV-ACLF的肝移植后死亡率和生存益处,COSSH-ACLF IIs 7~10分的

患者从肝移植获得了更高的净生存益处^[38]。Padua模型是基于血浆CRP水平、CLIFCAD评分和Child分级构建模型,可以准确地识别发生ACLF风险较高患者^[39]。Padua模型2.0中增加前列腺特异性肽(prostate specific photase, PSP),当患者PSP >674 ng/L,其进展为ACLF风险更高^[40]。SALT-M评分模型用于预测严重ACLF患者肝移植后1年的死亡率^[41]。新兴代谢预测模型基于代谢产物建立预测模型,展现出良好的预测能力^[42]。APASL-ACLF研究联合会人工智能训练集中创建了多个人工智能模型,其中极限梯度提升交叉验证模型(XGB-CV)预测效能最佳^[43]。复旦大学附属华山医院郑建铭教授团队^[44]报道了HBV-ACLF患者全身免疫炎症指数(即中性粒细胞计数 \times 血小板计数/淋巴细胞计) ≥ 447.49 提示预后不佳。还有一些研究报道了ACLF患者与感染风险^[45]、血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)^[46]、超声心动图应用^[47]等因素相关预测模型。

本研究在为相关研究人员提供借鉴的同时,尚存在不足之处。我们做的是全球视野下的研究,特别关注高水平的研究。SCI-Expanded数据库收录了自然科学领域内国际性、高影响力的9 400多种学术期刊。优秀的中国研究多数以英文发表并且可以在SCI-Expanded数据库中检索到,能被国际期刊引用的中国研究,才能用统一标准做关联分析,而纯中文文献因为语种的原因很难被国际期刊引用,因此未纳入分析。2018年中国和亚太地区肝衰竭诊断标准经历了重要修订,为了不影响分析结果,本研究选择分析2019—2023年相关文献。为使研究可信性更强,在后续研究中,我们将扩大文献检索时间范围,并纳入中文文献,拓宽分析维度,期望为相关研究者提供更多参考。

综上所述,自2016年WHO提出“2030年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”目标以来,各国一直在努力降低HBV慢性感染引起的疾病负担,争取早期进行抗病毒治疗,以清除病毒复制、血清乙肝表面抗原转阴,达到临床治愈。近5年研究进程表明:我国是病毒性肝炎引起肝衰竭的国际科研主体,广泛参与国际科研合作;病毒性肝炎引起的肝衰竭研究热点从预防肝炎病毒感染和扩大治疗已逐渐转向慢性感染患者的治疗和预后预测。

作者贡献声明 秦祥玉 数据整理,热点分析,论文撰写。曹兵 文献检索,数据清理和分析,论文撰写。辛继宾 数据分析指导,论文修改。吴利俊 数据分析。郑建铭 研究设计和指导,论文修改。应峻 研究设计和数据分析指导,论文修改。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2018年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [3] BROADUS RN. Toward a definition of "bibliometrics" [J]. *Scientometrics*, 1987, 12 (5-6): 373-379.
- [4] GUTIERREZ-SALCEDO M, MARTINEZ MA, MORAL-MUNOZ JA, *et al.* Some bibliometric procedures for analyzing and evaluating research fields [J]. *Appl Intell*, 2018, 48 (5): 1275-1287.
- [5] TOMASZEWSKI R. Visibility, impact, and applications of bibliometric software tools through citation analysis [J]. *Scientometrics*, 2023, 128 (7): 4007-4028.
- [6] VAN ECK NJ, WALTMAN L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping [J]. *Scientometrics*, 2010, 84 (2): 523-538.
- [7] 付健,丁敬达. Citespace和VOSviewer软件的可视化原理比较 [J]. 农业图书情报, 2019, 31 (10): 31-37.
- [8] CHEN CM. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature [J]. *J Am Soc Inf Sci Technol*, 2006, 57 (3): 359-377.
- [9] 陈悦,陈超美,刘则渊,等. CiteSpace知识图谱的方法论功能 [J]. 科学学研究, 2015, 33 (2): 242-253.
- [10] 林勇,林春,孙芳,等. 基于CiteSpace的乙型肝炎病毒相关慢加急肝功能衰竭的可视化分析 [J]. 福建医药杂志, 2022, 44 (2): 50-53.
- [11] WHO. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries [R]. Geneva: WHO, 2024.
- [12] MAHMUD N, KAPLAN DE, TADDEI TH, *et al.* Incidence and mortality of acute-on-chronic liver failure using two definitions in patients with compensated cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2019, 69 (5): 2150-2163.
- [13] 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.
- [14] BELKAYA S, MICHAELIDIS E, KOROL CB, *et al.* Inherited IL-18BP deficiency in human fulminant viral hepatitis [J]. *J Exp Med*, 2019, 216 (8): 1777-1790.
- [15] LI J, LIANG X, YOU S, *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.
- [16] XU WX, HE HL, PAN SW, *et al.* Combination treatments of plasma exchange and umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a clinical trial in China [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 4130757.
- [17] 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]. *Hepatol Int*, 2023, 17 (3): 676-688.
- [18] HE L, CAI Q, LIANG X, *et al.* ETS2 alleviates acute-on-chronic liver failure by suppressing excessive inflammation [J]. *J Med Virol*, 2023, 95 (4): e28710.
- [19] ZHANG Y, ZHANG X, HAN J, *et al.* Downregulated VISTA enhances Th17 differentiation and aggravates inflammation in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17 (4): 1000-1015.
- [20] 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.
- [21] BAJAJ JS, TANDON P, O'LEARY JG, *et al.* Admission serum metabolites and thyroxine predict advanced hepatic encephalopathy in a multicenter inpatient cirrhosis cohort [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21 (4): 1031-1040.
- [22] ASLAN AT, BALABAN HY. Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (37): 5543-5560.
- [23] VON FELDEN J, ALRIC L, PISCHKE S, *et al.* The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies: a retrospective European cohort study [J]. *J Hepatol*, 2019, 71 (3): 465-472.
- [24] HUANG S, ZHANG X, SU Y, *et al.* Long-term efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine in adults: 10-year results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase

- 3 trial[J].*Lancet*,2024,403(10429):813-823.
- [25] KIM JD, CHO EJ, AHN C, *et al.* A model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis A-related acute liver failure[J].*Hepatology*,2019,70(2):621-629.
- [26] KANDA T, SASAKI R, MASUZAKI R, *et al.* Cell culture systems and drug targets for hepatitis A virus infection[J].*Viruses*,2020,12(5):533.
- [27] 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组.人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J].*临床肝胆病杂志*,2022,38(4):767-775.
- [28] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝专家委员会,国家感染性疾病临床医学研究中心,等.人工肝血液净化系统治疗指南(2023年版)[J].*中华临床感染病杂志*,2023,16(6):401-411.
- [29] ZHU XF, LI JQ, LIU TT, *et al.* A single center retrospective study: comparison between centrifugal separation plasma exchange with ACD-A and membrane separation plasma exchange with heparin on acute liver failure and acute on chronic liver failure[J].*J Clin Apher*,2024,39(1):e22103.
- [30] 周学士,苏婷婷,杜合娟,等.人工肝多模式序贯联合治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者的近期疗效观察[J].*中华传染病杂志*,2022,40(12):722-728.
- [31] AGARWAL B, CANIZARES RB, SALIBA F, *et al.* Randomized, controlled clinical trial of the DIALIVE liver dialysis device versus standard of care in patients with acute-on-chronic liver failure[J].*J Hepatol*,2023,79(1):79-92.
- [32] WANG XH, PENG BB, ZHANG L, *et al.* Mixed mode of artificial liver support in patients with acute-on-chronic liver failure: a retrospective cohort study[J].*Hepatol Int*,2023,17(5):1241-1250.
- [33] FENG L, WANG Y, FU Y, *et al.* A simple and efficient strategy for cell-based and cell-free-based therapies in acute liver failure: hUCMSCs bioartificial liver[J].*Bioeng Transl Med*,2023,8(5):e10552.
- [34] CHEN Q, JIN M, WANG S, *et al.* Establishing an hTERT-driven immortalized umbilical cord-derived mesenchymal stem cell line and its therapeutic application in mice with liver failure[J].*J Tissue Eng*,2023,14:20417314231200328.
- [35] YU H, FENG Y, DU W, *et al.* Off-the-shelf GMP-grade UC-MSCs as therapeutic drugs for the amelioration of CCl₄-induced acute-on-chronic liver failure in NOD-SCID mice[J].*Int Immunopharmacol*,2022,113(Pt A):109408.
- [36] QI T, ZHU C, WANG J, *et al.* MELD score < 18 rule out 28-day ACLF development among inpatients with hepatitis B-related previous compensated liver disease[J].*J Viral Hepat*,2022,29(12):1089-1098.
- [37] LUO J, LIANG X, XIN J, *et al.* Predicting the onset of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J].*Clin Gastroenterol Hepatol*,2023,21(3):681-693.
- [38] LI P, LIANG X, LUO J, *et al.* Predicting the survival benefit of liver transplantation in HBV-related acute-on-chronic liver failure: an observational cohort study[J].*Lancet Reg Health West Pac*,2023,32:100638.
- [39] ZANETTO A, PELIZZARO F, CAMPELLO E, *et al.* Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis[J].*J Hepatol*,2023,78(2):301-311.
- [40] ZANETTO A, PELIZZARO F, MION MM, *et al.* Toward a more precise prognostic stratification in acute decompensation of cirrhosis: the Padua model 2.0[J].*United European Gastroenterol J*,2023,11(9):815-824.
- [41] HERNAEZ R, KARVELLAS CJ, LIU Y, *et al.* The novel SALT-M score predicts 1-year post-transplant mortality in patients with severe acute-on-chronic liver failure[J].*J Hepatol*,2023,79(3):717-727.
- [42] WEISS E, DE LA PENA-RAMIREZ C, AGUILAR F, *et al.* Sympathetic nervous activation, mitochondrial dysfunction and outcome in acutely decompensated cirrhosis: the metabolomic prognostic models (CLIF-C MET)[J].*Gut*,2023,72(8):1581-1591.
- [43] VERMA N, CHOUDHURY A, SINGH V, *et al.* APASL-ACLF research consortium-artificial intelligence (AARC-AI) model precisely predicts outcomes in acute-on-chronic liver failure patients[J].*Liver Int*,2023,43(2):442-451.
- [44] 薛红,刘甜甜,郑建铭,等.全身免疫炎症指数对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者预后的评估价值[J].*中华传染病杂志*,2023,41(1):89-94.
- [45] SUN R, LU W, REN W, *et al.* A novel laboratory-based nomogram for assessing infection presence risk in acute-on-chronic liver failure patients[J].*Sci Rep*,2023,13(1):16970.
- [46] VAN DEN BOOM BP, STAMOULI M, TIMON J, *et al.* Von Willebrand factor is an independent predictor of short-term mortality in acutely ill patients with cirrhosis[J].*Liver Int*,2023,43(12):2752-2761.
- [47] KAJAL K, PREMKUMAR M, IZZY M, *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy influences clinical outcomes and enhances performance of conventional risk prediction models in acute-on-chronic liver failure with severe sepsis[J].*Aliment Pharmacol Ther*,2023,58(9):903-919.

(收稿日期:2024-06-11;编辑:张秀峰)