

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.03.018

引用格式: 卢露, 王旻昕, 程齐齐, 等. 肝衰竭患者人工肝治疗后 90 天内死亡的影响因素分析[J]. 巴楚医学, 2024, 7(3): 96-101.

肝衰竭患者人工肝治疗后 90 天内死亡的影响因素分析

卢露 王旻昕 程齐齐 胡传军 周晓琳 贺会清 刘 强

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院] 感染性疾病科, 湖北宜昌 443003)

摘要: **目的:** 探讨肝衰竭患者人工肝治疗后 90 天内死亡的影响因素, 并构建预测死亡概率的列线图模型。 **方法:** 回顾性分析于 2018 年 1 月—2023 年 10 月在宜昌市中心人民医院行人工肝治疗的 50 名肝衰竭患者的临床资料。根据人工肝治疗后 90 天的生存情况, 将患者分为生存组 ($n=26$) 及死亡组 ($n=24$), 比较两组患者治疗前的实验室指标和一般临床资料, 将单因素分析中有统计学意义的指标纳入进行多因素 Logistic 回归分析, 构建列线图预测模型并评价其准确性和有效性。 **结果:** 单因素 Logistic 回归分析结果提示, 两组患者白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEU)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、总胆红素(TBIL)、甲胎蛋白(AFP)、C 反应蛋白(CRP)、血肌酐(SCR)、血尿素氮(BUN)、肝功能分级(Child-Pugh)、终末期肝病模型(MELD)评分、终末期肝病模型联合血清钠(MELD-Na)评分和中国重症乙型肝炎研究小组-慢加急性肝衰竭评分(COSSH-ACLFs)有明显差异(均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果提示, 人工肝治疗前的 NLR($OR=1.708$, $95\%CI: 1.088, 2.683$)、AFP($OR=0.987$, $95\%CI: 0.976, 0.999$)、CRP($OR=1.258$, $95\%CI: 1.031, 1.534$)及 COSSH-ACLFs 评分($OR=4.043$, $95\%CI: 1.185, 13.788$)为肝衰竭患者行人工肝治疗后 90 天死亡的独立影响因素(均 $P<0.05$), 基于上述影响因素构建的列线图预测模型具有较高的准确性($AUC=0.931$)。 **结论:** NLR、AFP、CRP 及 COSSH-ACLFs 评分是人工肝治疗肝衰竭患者 90 天发生死亡的独立影响因素, 基于上述因素构建预测模型的列线图具有较好的预测效能, 可以指导临床诊疗。

关键词: 肝衰竭; 人工肝; 预后; 列线图预测模型

中图分类号: R575.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)03-0096-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Analysis of the Risk Factors for Death within 90 Days after Artificial Liver Treatment in Patients with Liver Failure

Lu Lu Wang Minxin Cheng Qiqi Hu Chuanjun Zhou Xiaolin He Huiqing Liu Qiang
(Department of Infectious Disease, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Objective: To explore the risk factors for death within 90 days after artificial liver treatment in patients with liver failure, and to construct a nomogram model for predicting the probability of death. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 50 patients with liver failure who underwent artificial liver treatment at Yichang Central People's Hospital from January 2018 to October 2023. Based on the survival status within 90 days after artificial liver treatment, the patients were divided into

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(No: 2022CFB037); 2022 年度宜昌市指导性科技计划项目(No: B22-2-001); 2023 年度人工肝专项基金项目(No: iGandanF-1082023-RGG005)

作者简介: 卢露, 女, 硕士在读, 主要从事肝病方面的研究。E-mail: 1299843674@qq.com

通信作者: 刘 强, 男, 博士, 副主任医师, 主要从事各种感染与肝病的诊治与研究。E-mail: liuqiang@ctgu.edu.cn

survival group ($n=26$) and death group ($n=24$). Laboratory indicators and general clinical data before treatment were compared between the two groups. Statistically significant indicators from univariate analysis were included in multivariate Logistic regression analysis to construct a nomogram prediction model and evaluate its accuracy and effectiveness. **Results:** Univariate Logistic regression analysis showed significant differences in white blood cell (WBC), neutrophil (NEU), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), total bilirubin (TBIL), alpha fetoprotein (AFP), c-reactive protein (CRP), serum creatinine (SCR), blood urea nitrogen (BUN), Child-Pugh liver function grade, model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na score, and Chinese group on the study of severe hepatitis B acute-on-chronic liver failure score (COSSH-ACLFs) between the two groups (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that NLR ($OR=1.708$, 95% CI : 1.088, 2.683), AFP ($OR=0.987$, 95% CI : 0.976, 0.999), CRP ($OR=1.258$, 95% CI : 1.031, 1.534), and COSSH-ACLFs score ($OR=4.043$, 95% CI : 1.185, 13.788) before artificial liver treatment were independent factors influencing death within 90 days in patients with liver failure undergoing artificial liver treatment (all $P<0.05$). The nomogram prediction model constructed based on these influencing factors had high accuracy ($AUC=0.931$). **Conclusion:** NLR, AFP, CRP, and COSSH-ACLFs score are independent factors influencing death within 90 days after artificial liver treatment for liver failure. The nomogram prediction model constructed based on these risk factors has good predictive efficacy and can guide clinical diagnosis and treatment.

Keywords liver failure; artificial liver; prognosis; nomogram prediction model

肝衰竭是多种因素引起的肝脏严重损害,导致其合成、解毒、代谢和生物转化功能障碍或失代偿,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病及腹水等为主要表现的一组临床症候群^[1]。我国肝衰竭的主要病因为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染,而欧美国家则为丙型肝炎病毒与酒精性肝病^[2]。据估计,我国慢性HBV感染者约9300万^[3]。肝衰竭患者的内科治疗缺乏特效药物和手段,病死率高,肝移植目前为其最有效的治疗手段之一^[4],但受供体缺乏、肝移植等待时间长及手术费用高昂等因素的影响,临床上肝移植治疗肝衰竭患者的推广应用受到限制。人工肝在国内已被广泛用于治疗肝衰竭,人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)能够帮助增强肝功能衰竭期间蓄积的代谢废物及有害物质的清除,从而促进肝功能修复^[5]。证据表明^[6-7],人工肝可以延长肝衰竭患者的生存期。常用的非生物人工肝模式包括血浆置换(plasma exchange, PE)、双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)及分子吸附再循环系统等。

目前,我国常用的肝衰竭预后评估方法包括终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分^[8]、终末期肝病模型联合血清钠(model for end-stage liver disease-Na, MELD-Na)评分^[9]、慢性肝衰竭联盟慢加急性肝衰竭评分^[10]。然而,这些评分系统都是基于欧美肝硬化患者人群建立的,

由于我国和欧美国家人种及肝衰竭病因之间存在较大临床差异,这些模型难以直接应用于我国肝衰竭患者的病情评估。因此,中国重症乙型肝炎研究小组提出了中国重症乙型肝炎研究小组-慢加急性肝衰竭评分(Chinese group on the study of severe hepatitis bacute-on-chronic liver failure scores, COSSH-ACLFs)^[11]。该方法主要用来评价肝损伤的严重程度和器官功能衰竭的发生情况,即用于肝衰竭的诊断及预警,不能用于肝衰竭人工肝患者预后的评估。本研究旨在建立人工肝治疗肝衰竭患者的短期预后预测模型,以早期识别预后不佳的高危患者,为临床治疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2018年1月—2023年10月在宜昌市中心人民医院行人工肝治疗的50例肝衰竭患者的临床资料,根据人工肝治疗后90天内的生存情况,将患者分为生存组($n=26$)及死亡组($n=24$)两组。本研究经过医院伦理委员会审批通过(No:2022-134-01)。

纳入标准:诊断符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[1]。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并血液系统疾病者;③妊娠期妇女;④合并获得性免疫缺陷综合征者;⑤合并EB病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒及单纯疱疹病毒等感染者;⑥长期使用抗凝药物患者;

⑦转院导致治疗过程中断以及失访的患者。

1.2 研究方法及观察指标

回顾性分析人工肝治疗的肝衰竭患者的临床资料,包括年龄、性别、人工肝治疗次数、白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞(neutrophil, NEU)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、血小板(platelet, PLT)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、白蛋白(albumin, ALB)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血肌酐(serum creatinine, SCR)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、Na⁺、氨(ammonia, NH₃)等实验室指标,并计算 MELD、MELD-Na、COSSH-ACLFs 评分。电话随访治疗后患者 90 天内的生存情况。所有患者除了接受人工肝治疗外,均进行综合内科治疗,如护肝降酶、补充白蛋白及输血等进行对症支持治疗,另外病毒性肝炎患者行规律抗病毒治疗。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。多因素 Logistic 回归模型分析人工肝治疗的肝衰竭患者 90 天内死亡的独立影响因素,采用 R 语言构建患者短期预后的列线图预测模型,并绘制内部受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及校准曲线。 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

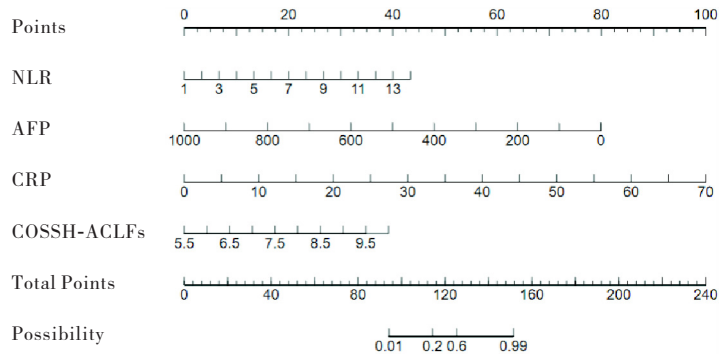
纳入的 50 例行人工肝治疗的肝衰竭患者分为生存组($n=26$)和死亡组($n=24$),生存组患者平均年龄为 51.38 ± 11.60 岁,男性占 69.23%;死亡组患者平均年龄为 54.67 ± 11.03 岁,男性占 83.33%。两组患者一般临床资料比较,结果显示,生存组患者的 WBC、NEU、NLR、TBIL、CRP、SCR、BUN、Child-Pugh、MELD、MELD-Na 及 COSSH-ACLFs 评分均低于死亡组(均 $P < 0.05$);而 AFP、血清钠水平明显高于死亡组(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 影响人工肝治疗肝衰竭患者预后的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的指标纳入进行多因素 Logistic 回归,结果显示,NLR($OR = 1.708, 95\%CI: 1.088, 2.683$)、AFP($OR = 0.987, 95\%CI: 0.976, 0.999$)、CRP($OR = 1.258, 95\%CI: 1.031, 1.534$)及 COSSH-ACLFs 评分($OR = 4.043, 95\%CI: 1.185, 13.788$)是人工肝治疗肝衰竭患者 90 天内死亡的独立影响因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 列线图预测模型构建

根据 NLR、AFP、CRP 及 COSSH-ACLFs 4 个变量绘制肝衰竭患者行人工肝治疗后 90 天内死亡的列线图预测模型(见图 1),将每个指标在列线图上对应的得分相加即可得出风险发生的总得分。NLR、AFP、CRP 及 COSSH-ACLFs 评分的 ROC 曲线下面积分别为 0.809、0.674、0.723、0.790,这四个指标联合预测的 $AUC = 0.931$,见图 2。在内部用 Bootstrap 采样 1 000 次对列线图进行校准,并绘制校准曲线,结果显示校正曲线与理想曲线十分接近,符合度好,见图 3。



注: NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值; AFP:甲胎蛋白; CRP:C-反应蛋白; COSSH-ACLFs:中国重症乙型肝炎研究小组-慢加急性肝衰竭评分
图 1 肝衰竭患者行人工肝治疗后 90 天死亡风险预测列线图

表1 两组患者的临床指标单因素分析 $[(\bar{x}\pm s), n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$

项目	生存组(n=26)	死亡组(n=24)	t/ χ^2 /Z	P
年龄(岁)	51.38±11.60	54.67±11.03	-1.025	0.310
男性	18(69.23)	20(83.33)	0.697	0.404
治疗次数	3(2.00,3.75)	4(3.00,4.00)	-1.789	0.075
WBC($\times 10^9$ /L)	5.48(3.94,6.24)	6.59(5.61,7.42)	-2.456	0.014
NEU($\times 10^9$ /L)	3.33(2.30,4.29)	4.92(3.97,5.69)	-3.243	0.001
LYM($\times 10^9$ /L)	1.16±0.49	0.97±0.47	1.418	0.163
NLR	3.21(2.15,3.90)	6.86(4.13,8.67)	-3.748	<0.001
Hb(g/L)	115.50(98.75,132.00)	121.50(107.75,132.75)	-0.738	0.466
PLT($\times 10^9$ /L)	88.50(69.00,120.75)	88.00(69.50,114.00)	-0.214	0.831
ALT(U/L)	322.50(94.25,891.32)	412.00(145.25,940.00)	-0.466	0.641
AST(U/L)	228.00(115.25,566.00)	457.50(106.25,885.50)	-1.010	0.313
TBIL(μ mol/L)	268.33(227.24,413.49)	391.19(319.68,559.04)	-2.699	0.007
CHOL(mmol/L)	2.25±0.69	2.25±0.50	-0.005	0.996
ALB(g/L)	28.84±3.42	28.87±3.30	-0.031	0.975
AFP(ng/ml)	96.82(19.83,172.98)	40.10(10.50,89.50)	-2.108	0.035
PT(s)	24.98±5.19	28.16±6.63	-1.879	0.067
PTA(%)	35.85±9.87	31.83±11.32	1.331	0.190
INR	2.14(1.80,2.57)	2.60(1.87,3.10)	-0.125	0.125
CRP(mg/L)	13.28(6.78,16.97)	17.62(15.59,20.71)	-2.699	0.007
SCR(μ mol/L)	64.00(59.25,69.75)	74.00(65.05,101.25)	-2.370	0.018
BUN(mmol/L)	3.25(2.53,3.94)	5.06(3.72,8.60)	-3.156	0.002
Na ⁺ (mmol/L)	137.25±4.09	134.64±3.32	2.489	0.016
NH ₃ (μ mol/L)	64.50(38.25,74.00)	71.00(42.75,85.00)	-0.593	0.553
Child-Pugh(分)	10.00(9.00,10.75)	11.00(10.00,12.00)	2.527	0.011
MELD(分)	16.74±4.02	21.46±5.04	-3.640	<0.001
MELD-Na(分)	18.09±5.84	23.64±6.49	-3.166	<0.001
COSSH-ACLFs(分)	6.99±0.74	7.84±0.82	-3.828	<0.001

注:WBC:白细胞;NEU:中性粒细胞;LYM:淋巴细胞;NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值;Hb:血红蛋白;PLT:血小板;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TBIL:总胆红素;CHOL:总胆固醇;ALB:白蛋白;AFP:甲胎蛋白;PT:凝血酶原时间;PTA:凝血酶原活动度;INR:国际标准化比值;CRP:C反应蛋白;SCR:血清肌酐;BUN:血清尿素氮;Na⁺:血钠;NH₃:氨;Child-Pugh:肝功能分级;MELD:终末期肝病模型;MELD-Na:终末期肝病模型联合血清钠;COSSH-ACLFs:中国重症乙型肝炎研究小组-慢加急性肝衰竭评分

表2 人工肝治疗肝衰竭患者90天死亡的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	P	OR	95%CI
NLR	0.535	0.230	0.020	1.708	1.088~2.683
AFP(ng/mL)	-0.013	0.006	0.032	0.987	0.976~0.999
CRP(mg/L)	0.229	0.101	0.024	1.258	1.031~1.534
COSSH-ACLFs(分)	1.397	0.626	0.026	4.043	1.185~13.788

注:NLR:中性粒细胞/淋巴细胞比值;AFP:甲胎蛋白;CRP:C反应蛋白;COSSH-ACLFs:中国重症乙型肝炎研究小组-慢加急性肝衰竭评分

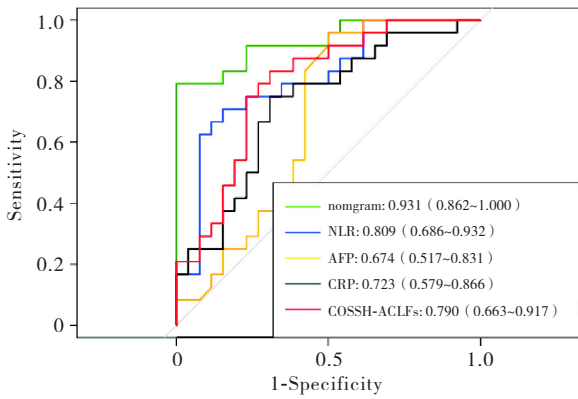


图 2 ROC 曲线分析

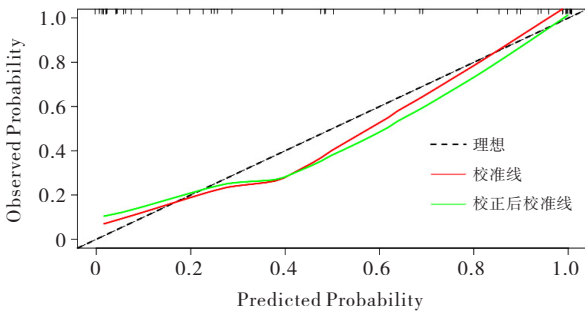


图 3 预测列线图的校正曲线图

3 讨论

肝衰竭患者病情进展快,短期死亡率高,预后差^[12]。研究发现^[13-15],与肝硬化、慢性乙型肝炎和健康患者相比,肝衰竭患者的 WBC、NEU 和单核细胞计数显著升高,而淋巴细胞计数降低。研究还表明^[16],NLR 作为全身炎症反应的标志物,大多数 $NLR \leq 3$ 的患者通过 ALSS 治疗肝功能可恢复正常; $NLR > 6$ 的患者预后不良,需要紧急行肝移植^[17]。本研究结果提示,人工肝治疗前 NLR 及 CRP 处于较高水平的肝衰竭患者,行人工肝治疗后短期预后不佳,这进一步证实了全身炎症反应在肝衰竭的发生发展中起着关键作用^[18-19]。

在本研究中,生存组患者的 AFP 水平明显高于死亡组。AFP 是一种癌胚基因,在胎儿时期表达率高,在成人中表达很少,通常仅在肝细胞再生和癌变情况下才能检测到,因此,AFP 不仅是胎儿发育和肿瘤的生物标志物,而且是肝再生的生物标记物。肝再生是严重肝损伤恢复的重要步骤^[20-24],正常情况下肝再生缓慢,而在急性肝损伤时(如部分肝切除后),肝细胞可发生有丝分裂进行肝再生。研究表明^[25],在严重肝损伤中,如肝衰竭患者肝细胞的再生能力受阻,而胆道上皮细胞因具有多向分化潜力,能促进 AFP 合成基因重新激活,并促进肝脏的重建。近年

来,我国也有学者提出了基于 HBV 相关的肝衰竭患者行 EP 模式人工肝治疗的短期预后模型,认为 HBV 相关肝衰竭患者中,AFP 水平高的患者预后更好^[26-28],但其是否适用于其他人工肝模式或其他人群尚不清楚。

本研究中生存组患者的 COSSH-ACLFs 评分明显高于死亡组。研究表明^[12],肝衰竭患者肝细胞大量坏死,继而引起细胞因子风暴及能量代谢障碍,最终导致多器官功能衰竭甚至死亡。COSSH-ACLFs 评分强调肝功能急性恶化及器官功能衰竭对患者预后的影响,其分值与疾病的严重程度呈正相关。NLR、AFP、CRP 水平及 COSSH-ACLFs 评分是肝衰竭患者行人工肝治疗后 90 天内死亡的独立影响因素,构建的预测列线图模型具有较高的准确性和有效性,有利于临床工作者早期识别人工肝治疗 90 天内死亡的肝衰竭患者,尽早进行针对性治疗。

本研究尚有一些局限性,首先是单中心研究,样本量小;其次仅采用内部验证,对于外推后的预测准确性尚无法评价,外推可信度下降;并且未对肝衰竭分期进行亚型分析,本预测模型对不同类型肝衰竭的预测效能是否相同无法评价。总之,NLR、AFP、CRP 及 COSSH-ACLFs 是肝衰竭患者行人工肝治疗 90 天内死亡的独立影响因素,该预测列线图准确性较高,有助于指导临床诊疗。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Jayaraman T, Lee Y Y, Chan W K, et al. Epidemiological differences of common liver conditions between Asia and the West[J]. JGH Open, 2019, 4(3): 332-339.
- [3] 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]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17.
- [4] Karvellas C J, Francoz C, Weiss E. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure[J]. Transplantation, 2021, 105(7): 1471-1481.
- [5] Papamichalis P, Oikonomou K G, Valsamaki A, et al. Liver replacement therapy with extracorporeal blood purification techniques current knowledge and future directions[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(17): 3932-3948.
- [6] Li G T, Zhang P, Zhu Y M. Artificial liver support systems for hepatitis B virus-associated acute-on-chronic

- liver failure: a meta-analysis of the clinical literature[J]. *J Viral Hepat*, 2023, 30(2): 90-100.
- [7] Xu W X, Zhu S, Yang L, et al. Safety and efficacy of double plasma molecular adsorption system with sequential low-volume plasma exchange in intermediate-stage hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(3): e28650.
- [8] Kamath P S, Wiesner R H, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. *Hepatology*, 2001, 33(2): 464-470.
- [9] Biggins S W, Kim W R, Terrault N A, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1652-1660.
- [10] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(5): 1038-1047.
- [11] Wu T Z, 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.
- [12] Br V K, Sarin S K. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(3): 670-689.
- [13] 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.
- [14] Kou K, Sun X D, Tian G Y, et al. The mechanisms of systemic inflammatory and immunosuppressive acute-on-chronic liver failure and application prospect of single-cell sequencing [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 5091275.
- [15] 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.
- [16] Sun J, Guo H Y, Yu X P, et al. A neutrophil-to-lymphocyte ratio-based prognostic model to predict mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 422.
- [17] Zeng F, Chen E Q, Yao D L, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts short term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with an artificial liver support system[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175332.
- [18] Clària J, Arroyo V, Moreau R. Roles of systemic inflammatory and metabolic responses in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(9): 100807.
- [19] Luo J J, Li J Q, Li P, et al. Acute-on-chronic liver failure: far to go-a review[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 259.
- [20] Blake M J, Steer C J. Liver regeneration in acute on chronic liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(3): 595-616.
- [21] Kiseleva Y V, Antonyan S Z, Zharikova T S, et al. Molecular pathways of liver regeneration: a comprehensive review[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(3): 270-290.
- [22] Tavabie O D, Salehi S, Aluvihare V R. The challenges and potential in developing microRNA associated with regeneration as biomarkers to improve prognostication for liver failure syndromes and hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2023: 1-18.
- [23] Sahoo S, Mishra A, Diehl A M, et al. Dynamics of hepatocyte-cholangiocyte cell-fate decisions during liver development and regeneration[J]. *iScience*, 2022, 25(9): 104955.
- [24] Khanam A, Kotttilil S. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological mechanisms and management [J]. *Front Med*, 2021, 8: 752875.
- [25] Kuhlmann W D, Peschke P. Hepatic progenitor cells, stem cells, and AFP expression in models of liver injury [J]. *Int J Exp Pathol*, 2006, 87(5): 343-359.
- [26] Wang X P, Shen C F, Yang J J, et al. Alpha-fetoprotein as a predictive marker for patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 1232785.
- [27] Du L Y, Ma Y J, Zhou S Q, et al. A prognostic score for patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasma exchange-centered artificial liver support system[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1469.
- [28] Xie Z Y, Violetta L, Chen E M, et al. A prognostic model for hepatitis B acute-on-chronic liver failure patients treated using a plasma exchange-centered liver support system[J]. *J Clin Apher*, 2020, 35(2): 94-103.

[收稿日期 2023-12-13]