

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.029

# 经人工肝支持系统治疗的慢加急性肝衰竭患者 短期预后的危险因素分析\*

向艳萍<sup>1</sup>, 李自琼<sup>2△</sup>, 赵 栩<sup>3</sup>, 向春桔<sup>1</sup>

重庆医科大学附属第一医院:1. 感染科;2. 护理部;3. 手术室, 重庆 400016

**摘要:**目的 观察人工肝支持系统(ALSS)治疗慢加急性肝衰竭(ACLF)患者的 90 d 生存情况,分析影响 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 预后的危险因素。方法 回顾性分析 2019 年 8 月至 2023 年 8 月该院感染科收治的 212 例 ACLF 患者临床资料,以患者入院时为起点,入院后 90 d 为随访终点,根据随访获得的生存情况分为生存组和死亡组,比较两组基线资料、实验室指标、相关并发症发生情况,采用多因素 Logistic 回归分析影响 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 预后的危险因素。结果 在 90 d 内,患者死亡 70 例,病死率为 33.0%。死亡组年龄、肝性脑病发生率均高于生存组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。生存组总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间(PT)、C 反应蛋白(CRP)水平及入院时终末期肝病模型(MELD)评分明显低于死亡组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而前清蛋白(PA)、凝血酶原活动度(PTA)、纤维蛋白原(FG)、甲胎蛋白(AFP)、钠(Na)水平明显高于死亡组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示:PA( $OR = 0.966, 95\%CI: 0.935 \sim 0.999, P = 0.042$ )、FG( $OR = 0.077, 95\%CI: 0.016 \sim 0.377, P = 0.002$ )水平降低,CRP( $OR = 1.055, 95\%CI = 1.005 \sim 1.107, P = 0.030$ )、MELD 评分( $OR = 2.146, 95\%CI: 1.632 \sim 2.822, P < 0.001$ )升高,合并肝性脑病( $OR = 7.185, 95\%CI: 1.607 \sim 32.116, P = 0.010$ )为 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 内死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论 PA、FG、CRP、MELD 评分、合并肝性脑病均为影响 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 内死亡的独立危险因素,临床应加强观察,积极防治并发症。

**关键词:**慢加急性肝衰竭; 预后; 影响因素; 人工肝; 肝性脑病

中图分类号:R575.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1492-06

## Analysis of short-term prognostic risk factors of patients with chronic acute liver failure treated by artificial liver support system\*

XIANG Yanping<sup>1</sup>, LI Ziqiong<sup>2△</sup>, ZHAO Xu<sup>3</sup>, XIANG Chunju<sup>1</sup>

1. Department of Infection; 2. Department of Nursing; 3. Operating Room, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**Abstract: Objective** To observe the 90 d survival of patients with chronic acute liver failure (ACLF) treated with artificial liver support system (ALSS), and analyze the risk factors affecting the 90 d prognosis of patients with ACLF treated with ALSS. **Methods** The clinical data of 212 patients with ACLF admitted to the Department of Infection of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from August 2019 to August 2023 were analyzed retrospectively. The patients were followed up at the time of admission and 90 days after admission. The patients were divided into survival group and death group according to the survival status obtained by follow-up. The baseline general data, laboratory indicators and related complications of the two groups were compared. The risk factors affecting the 90 day prognosis of ACLF patients treated with ALSS were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Seventy patients died within 90 days, with a mortality rate of 33.0%. The age and incidence rate of hepatic encephalopathy in the death group were higher than those in the survival group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of total bilirubin(TBIL), prothrombin time(PT), C-reactive protein(CRP), model for end-stage liver disease at admission(MELD) score in the survival group were significantly lower than those in the death group ( $P < 0.05$ ), while the levels of prealbumin (PA), prothrombin activity (PTA), fibrinogen (FG), alpha-fetoprotein (AFP), sodium (Na) in the survival group were significantly higher than those in the death group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased PA ( $OR = 0.966, 95\%CI: 0.935 \sim 0.999, P =$

\* 基金项目:重庆市重点专科建设《临床护理》精品建设项目[0203(2023)47号202336]。

作者简介:向艳萍,女,护师,主要从事医院感染及肝病研究。△ 通信作者,E-mail:2359479720@qq.com。

0.042), FG ( $OR=0.077, 95\%CI: 0.016-0.377, P=0.002$ ), CRP ( $OR=1.055, 95\%CI=1.005-1.107, P=0.030$ ) and MELD score ( $OR=2.146, 95\%CI: 1.632-2.822, P<0.001$ ), hepatic encephalopathy ( $OR=7.185, 95\%CI: 1.607-32.116, P=0.010$ ) were independent risk factors affecting the 90 day prognosis of ACLF patients treated with ALSS ( $P<0.05$ ). **Conclusion** PA, FG, CRP, MELD score and hepatic encephalopathy were all independent risk factors of death in 90 d for ACLF patients treated with ALSS. Clinical observation should be strengthened to actively prevent complications.

**Key words:** chronic acute liver failure; prognosis; risk factor; artificial liver; hepatic encephalopathy

慢加急性肝衰竭(ACLF)是指在慢性肝病基础上由多种因素(病毒、药物、酒精)所诱发的一种急性失代偿综合征,导致肝脏合成、解毒、代谢、免疫防御等功能发生严重障碍,从而出现黄疸、凝血功能紊乱、腹水、肝性脑病等相关临床表现<sup>[1-3]</sup>。ACLF 一旦发生,病情进展迅速,治疗难度大,患者总体预后较差。目前,治疗 ACLF 的手段主要集中于内科综合治疗、人工肝支持系统治疗、肝移植 3 种方式,单纯内科治疗效果并不理想,而肝移植受限于供体紧缺、费用高昂等多个因素,难以在治疗 ACLF 患者中普及。人工肝支持系统(ALSS)通过血液滤过治疗的方式清除炎症因子及内毒素,能够暂时替代衰竭肝脏功能,为肝细胞恢复再生或等待肝移植提供时间<sup>[4-5]</sup>。目前,鲜有针对 ALSS 治疗 ACLF 患者短期预后危险因素的研究,本研究通过回顾性分析筛选出经 ALSS 治疗的 ACLF 患者 90 d 预后影响因素,旨在为临床更加准确、有效地评估 ACLF 患者预后,并采取预见性干预措施提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取本院感染科 2019 年 8 月至 2023 年 8 月收治的 212 例 ACLF 患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)临床诊断符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》<sup>[6]</sup>中 ACLF 的诊断标准;(3)临床资料完整;(4)住院期间接受 ALSS 治疗。排除标准:(1)合并严重的心脏及脑部疾病;(2)存在严重活动性出血或弥散性血管内凝血;(3)伴循环功能衰竭;(4)伴有肾脏疾病所引发的肾功能不全;(5)因其他原因需要长期抗凝治疗;(6)存在肝脏恶性肿瘤或处于妊娠状态;(7)合并人类免疫缺陷病毒感染。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(批号:2022-k442)。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者入院后均在常规内科治疗的基础上进行 ALSS 治疗。本研究所纳入的 ACLF 患者所实施的 ALSS 治疗方式包括,(1)血浆置换:使用血浆分离器将引出患者体外的全血分离出部分血浆丢弃,再以等量置换液与血细胞充分混合后回输进体内,此过程共置换血浆 2 000~3 000 mL。(2)血浆灌注+血浆置换:先进行血浆灌注,即通过灌流器吸附从全血中分离出来的血浆,吸附完成后与血液有形成分混合回输至患者体内,再进行血浆置换,此过程

共吸附血浆 3 000~5 500 mL,置换血浆 1 000~2 000 mL。(3)双重血浆分子吸附+血浆置换:首先通过一次性血液灌流器(HA330-II)和一次性胆红素吸附器(BS330)进行双重吸附后,与血细胞混合再回输至患者体内,再进行血浆置换,此过程共吸附血浆 3 000~5 200 mL,置换血浆 1 000~2 000 mL。

**1.2.2 资料收集** 通过医院电子病历系统收集患者基线资料及实验室指标,包括性别、年龄、人工肝治疗次数、并发症(肝性脑病、肺部感染、原发性腹膜炎、腹水)及实验室指标,其中实验室指标均为入院时、治疗前检测,包括总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、前清蛋白(PA)、白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(PTA)、纤维蛋白原(FG)、甲胎蛋白(AFP)、肌酐(Cr)、血清钠(Na)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)。计算所有患者入院时终末期肝病模型(MELD)评分,MELD 评分计算公式采用 KAMATH 等<sup>[7]</sup>改良后的公式。

**1.2.3 并发症诊断标准** 肝性脑病、腹水、原发性腹膜炎诊断依据相关指南<sup>[8-9]</sup>。并发症的诊断由 1 名在读硕士研究生及 1 名住院医师共同完成,出现意见分歧时由课题组专家协商讨论决定结果。

**1.2.4 分组** 通过电话随访的方式统计所有患者自入院后 90 d 内生存情况,根据患者的生存情况分为生存组和死亡组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析经 ALSS 治疗的 ACLF 患者 90 d 死亡的危险因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基线资料比较** 212 例 ACLF 患者中 90 d 内生存 142 例,死亡 70 例,病死率为 33.0%。死亡组年龄、肝性脑病发生率均高于生存组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),两组其余指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或M( $P_{25}, P_{75}$ )]

组别	n	性别		年龄(岁)	治疗次数(次)	肝性脑病	
		男	女			有	无
生存组	142	109(76.8)	33(23.2)	50.08±12.03	1.50(1.00,2.00)	13(9.2)	129(90.8)
死亡组	70	54(77.1)	16(22.9)	57.71±11.82	2.00(1.00,2.00)	22(31.4)	48(68.6)
$\chi^2/t/U$		2.704		-4.367	-0.241	16.876	
P		0.950		<0.001	0.810	<0.001	

  

组别	n	肺部感染		腹水		原发性腹膜炎	
		有	无	有	无	有	无
生存组	142	9(6.3)	133(93.7)	43(30.3)	99(69.7)	39(27.5)	103(72.5)
死亡组	70	10(14.3)	60(85.7)	30(42.9)	40(57.1)	27(38.6)	43(61.4)
$\chi^2/t/U$		3.630		3.284		2.698	
P		0.057		0.070		0.100	

2.2 两组肝肾功能、凝血象、炎症等指标比较 生存组 TBIL、PT、CRP 水平及 MELD 评分明显低于死亡组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而 PA、PTA、FG、

AFP、Na 水平明显高于死亡组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组其余指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 两组肝肾功能、凝血象、炎症等指标比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )或 $\bar{x}\pm s$ ]

组别	n	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT(U/L)	AST(U/L)	PA(mg/L)
生存组	142	314.8(226.7,418.0)	251.0(182.0,361.0)	213.0(91.0,506.0)	179.0(95.0,403.0)	79.0(69.0,91.0)
死亡组	70	350.5(286.9,470.3)	274.8(191.0,379.5)	202.0(57.8,645.0)	233.5(99.0,642.0)	72.5(59.0,82.3)
U/t		-3.333	-1.882	1.117	-1.428	4.098
P		<0.001	0.060	0.264	0.153	<0.001

  

组别	n	WBC( $\times 10^9/L$ )	Hb(g/L)	PT(s)	PTA(%)	FG(g/L)	AFP(ng/mL)
生存组	142	6.17(4.80,7.84)	124.51±23.36	18.7(16.9,22.1)	52.0(40.0,61.5)	1.81(1.53,2.33)	48.8(11.9,126.9)
死亡组	70	6.52(4.81,8.82)	121.27±22.82	27.2(20.6,30.3)	30.0(26.0,44.3)	1.44(1.19,1.60)	18.9(6.0,69.6)
Z/t		-1.315	0.956	-7.188	7.282	7.109	2.776
P		0.188	0.340	<0.001	<0.001	<0.001	0.006

  

组别	n	Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	Na(mmol/L)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	MELD 评分(分)
生存组	142	60.0(50.0,71.0)	137.0(136.0,139.0)	0.52(0.41,0.67)	12.2(7.8,17.8)	23.0(21.0,25.0)
死亡组	70	62.0(48.0,85.5)	135.0(133.0,138.0)	0.62(0.41,0.86)	16.4(11.9,20.3)	29.0(26.0,32.0)
U/t		-1.290	3.447	-1.813	-3.358	-10.051
P		0.197	<0.001	0.070	<0.001	<0.001

2.3 影响 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 预后的多因素 Logistic 回归分析 以 ACLF 患者 90 d 生存情况(0=生存,1=死亡)为因变量,将 2.1 与 2.2 中差异有统计学意义的指标作为自变量,包括年龄、TBIL、PA、PT、PTA、FG、AFP、Na、CRP、MELD 评分(均原值输入),及肝性脑病(0=无,1=有),采用向后逐步回归法筛选变量(变量纳入标准  $P<0.05$ ,排除标准  $P>0.10$ ),最终纳入年龄、PA、FG、CRP、MELD 评分、肝性脑病以上 6 个指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:PA、FG 水平降低,CRP 水平及 MELD 评分升高,以及合并肝性脑病为 ALSS 治疗

ACLF 患者 90 d 内死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 内死亡的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
年龄	0.043	0.024	3.137	0.077	1.044	0.995~1.095
PA	-0.034	0.017	4.132	0.042	0.966	0.935~0.999
FG	-2.559	0.808	10.022	0.002	0.077	0.016~0.377
CRP	0.054	0.025	4.730	0.030	1.055	1.005~1.107
MELD 评分	0.764	0.140	29.906	<0.001	2.146	1.632~2.822
肝性脑病	1.972	0.764	6.663	0.010	7.185	1.607~32.116

### 3 讨 论

ACLF 作为亚太地区最常见的肝衰竭类型之一,病情恶化迅速,严重威胁患者生命安全,国外研究报道 ACLF 患者短期病死率为 30%~40%<sup>[10]</sup>,与本研究随访所获得的 90 d 病死率(33.0%)相似。相较于单纯内科治疗下的高病死率(50%~90%)<sup>[11]</sup>,经 ALSS 治疗的 ACLF 患者 90 d 内病死率明显下降,但仍处于较高水平。肝移植虽作为 ACLF 中晚期治疗的有效方式,仍因社会成本与经济成本的制约无法使大多数 ACLF 患者获益。目前,ALSS 已在临床推广应用,并被多项研究证明是行之有效的体外支持方法,其主要基于肝细胞强大的再生能力,通过体外生物装置清除各种有害毒素并补充有益物质,为肝功能的恢复及肝移植创造条件<sup>[12]</sup>。因此,准确识别影响 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 预后的危险因素,有助于优化临床治疗决策,延长 ACLF 患者生存时间。

本研究中多因素 Logistic 回归分析结果显示,PA、FG 水平降低,CRP 水平及 MELD 评分升高,合并肝性脑病为 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 内死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ )。人体血液中 90% 的 PA 由肝脏合成,半衰期较短,仅为 1.9 d 左右,由于 ACLF 患者肝脏的正常结构和功能受损,其合成蛋白的能力降低,从而导致血清 PA 水平降低。检测血清 PA 水平能够及时反映机体营养状态,且血清 PA 水平相较于血清清蛋白更不易受到肝外因素的影响,对于了解其肝功能不全的程度具有更高的灵敏度。既往多项研究表明,血清 PA 与 ACLF 患者预后密切相关<sup>[13-16]</sup>。刘春文等<sup>[17]</sup>在 106 例肝衰竭患者入院第 1 天、第 3 天、第 10 天分别对其进行了 PA 检测,发现生存组的 PA 水平呈现升高的趋势,而死亡组呈现降低或升高不明显的趋势,与本研究结果相似。肝衰竭恢复的关键在于阻断肝脏恶性循环抑制肝细胞凋亡,PA 作为反映肝脏储备功能的一项敏感指标,其水平越低,储备功能越差<sup>[18]</sup>,而肝脏储备功能低下无法为肝细胞再生提供条件,从而延缓肝衰竭的恢复,影响其预后,这提示应动态观察 PA 水平的变化,定期评估 ACLF 患者肝脏储备状态。此外,FG 是由肝细胞所合成和分泌的一种可溶性血浆糖蛋白,在凝血酶的作用下,可由 FG 转化为纤维蛋白,为止血和凝血提供支持框架,在维持原发性及继发性凝血方面起关键作用<sup>[19]</sup>。肝脏参与了多种凝血因子的合成与储存,故当肝功能出现严重异常时,会导致凝血因子减少或活性降低,进而伴随凝血机制和纤溶功能异常,表现为多种凝血障碍,不利于疾病转归<sup>[20]</sup>。SHAO 等<sup>[21]</sup>研究发现,低 FG 水平可作为 ACLF 患者 28 d 内死亡的独立预测因子,与本研究所得的结果相似。FG 水平的降低会增加 ACLF 患者出血事件发生的可能性,而经

ALSS 治疗的 ACLF 患者术后往往会因为人工肝操作过程中对血小板的破坏和损耗,出现术后一过性血小板下降,双重作用下易导致 ACLF 患者出现预后不良结局<sup>[22-23]</sup>。

免疫失衡介导的炎症反应被认为是 ACLF 发生的始动因素,发生、发展过程涉及多个环节,如急性发作、炎症损伤、肝细胞坏死后再生等,细胞因子在这个环节中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。CRP 是一种由肝脏合成的急性时相蛋白,研究证明,CRP 水平与肝细胞炎症及肝脏损伤程度呈正相关,肝组织受到损伤时促进了细胞因子释放,从而导致 CRP 水平升高<sup>[25]</sup>。已有研究表明,过度的炎症反应与 ACLF 的疾病进展及短期预后紧密相关<sup>[26]</sup>。以上研究结果提示临床医务人员尽早识别并采取控制 ACLF 患者体内的级联炎症风暴,降低体内炎症介质表达水平,从而延缓甚至阻断肝衰竭的进一步发展。本研究结果显示,死亡组 CRP 水平明显高于生存组,CRP 水平升高为 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 内死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ ),与黄振华等<sup>[27]</sup>得出的研究结论不符,这可能与黄振华等<sup>[27]</sup>的研究中排除了合并细菌感染的患者有关,而 CRP 诊断合并非细菌感染的 ACLF 患者灵敏度和特异度较低,未来仍需扩大样本进一步验证其结果。

随着病情的迅速进展,ACLF 常常伴发多种并发症,例如消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等,防治并发症是治疗过程中极为重要的环节。邬丽娜等<sup>[28]</sup>的研究结果证实,肝性脑病的发生在一定程度上可提示肝衰竭患者的预后不良。肝性脑病是一种致死率极高的中枢神经系统紊乱综合征,病理、生理过程复杂,可能与高氨血症、炎症反应损伤有关,随着肝功能损伤的加重,肝性脑病的发生率也随之升高,一旦发生,易造成患者全身性炎症反应的叠加,导致脑水肿和颅内压升高,可在数日内由轻度的神经心理改变迅速陷入深度昏迷,由于救治方法有限,预后不佳<sup>[29-31]</sup>。国内外学者报道,并发肝性脑病的 ACLF 患者病死率(14.3%)远高于未并发肝性脑病的 ACLF 患者病死率(4.9%)<sup>[32-33]</sup>。本研究结果也发现,并发肝性脑病的 ACLF 患者病死率更高,肝性脑病常继发于感染、消化道出血、电解质紊乱等相关诱发因素之后。因此,在临床工作中避免激发诱因对预防和控制肝性脑病具有重要意义,针对并发症出现患者早期判断其预后,及时采取更加有效可行的治疗措施,避免发展至严重阶段难以逆转。

目前,已有研究证明 MELD 评分能够根据 ACLF 患者机体基础疾病的严重程度以较好地预测患者的预后<sup>[34]</sup>。MELD 评分在 2001 年首次被用于预测接受经颈静脉门-体分流术后终末期肝病患者的病死率,后被 KAMATH 等<sup>[7]</sup>改良并被验证可作为终末期肝

病患者生存的预测指标,在评价肝病严重程度、预测肝病结局等方面有着重要价值<sup>[35-36]</sup>。本研究通过计算 ACLF 患者入院时 MELD 评分发现:入院时 MELD 评分越高的患者,其死亡风险越高,死亡组 MELD 评分明显高于生存组,与 TAN 等<sup>[37]</sup>研究结论吻合。MELD 评分简单客观、数值连续、易于计算,逐渐成为目前评价肝衰竭患者预后的主要方法,临床可灵活结合其他指标应用于 ACLF 患者,密切关注 ACLF 患者 MELD 评分情况,及时调整治疗方案。

综上所述,PA、FG 水平降低,CRP 水平及 MELD 评分升高,合并肝性脑病为 ALSS 治疗 ACLF 患者 90 d 内死亡的独立危险因素( $P < 0.05$ ),以上指标计算简便易于操作,可联合应用评价其短期预后,具有一定的临床价值。目前尚缺乏公认、统一的能够有效预测 ALSS 治疗 ACLF 患者预后的敏感指标及模型,医务人员应该更加重视相关危险因素,提高识别并发症先兆表现的能力,积极提高 ALSS 治疗 ACLF 患者短期生存率。本研究随访时间较短,尚需延长随访时间以进一步寻找能够精准预测 ALSS 治疗 ACLF 患者长期预后的相关指标,未来可结合预后指标开发可视化、操作性强的预后模型,制订最佳的个体化治疗策略,更好地指导临床。

## 参考文献

- [1] YUAN H X, SU J R, ZHANG Q Y, et al. Characterization of the clinical features in HBV-Related Acute-on-Chronic liver failure[J]. *Altern Ther Health Med*, 2022, 28(2):65-69.
- [2] YE Q X, HUANG J F, XU Z J, et al. Short-term prognostic factors for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(23):8186-8195.
- [3] 杨颜榕,徐曼曼,陈煜.肝硬化慢加急性肝衰竭的发病诱因及管理[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(1):7-12.
- [4] GUO X J, WU F Q, GUO W B, et al. Comparison of plasma exchange, double plasma molecular adsorption system, and their combination in treating acute-on-chronic liver failure[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(6):300060520932053.
- [5] YAO J, LI S, ZHOU L, et al. Therapeutic effect of double plasma molecular adsorption system and sequential half-dose plasma exchange in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Apher*, 2019, 34(4):392-398.
- [6] 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]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(1):1-9.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(9):641-651.
- [9] 中华医学会肝病学会.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(1):21-31.
- [10] 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 Suppl):S131-S143.
- [11] 李佳琪,李君.慢加急性肝衰竭:定义、诊断与发病机制[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2):121-126.
- [12] 李雪,陈备金,李浩,等.非生物型人工肝治疗慢加急性肝衰竭的研究进展[J]. *临床消化病杂志*, 2023, 35(4):332-335.
- [13] PENG Y, QI X, TANG S, et al. Child-pugh, MELD, and ALBI scores for predicting the in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(8):971-980.
- [14] ZHANG H, YANG K, WANG Q, et al. Prealbumin as a predictor of short-term prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:2611-2623.
- [15] 李艳艳,徐龙.血清前清蛋白与总胆红素比值、ALBI评分、MELD评分与慢加急性肝衰竭患者预后的关系[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(5):417-419.
- [16] 占国清,谭华炳,李芳,等.甲胎蛋白、血浆凝血酶原活动度与血清前清蛋白联合检测对慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. *临床消化病杂志*, 2014, 26(4):218-220.
- [17] 刘春文,许飞,罗一钧,等.血清前清蛋白与甲胎蛋白早期动态变化在肝衰竭预后判断中的价值[J]. *环球中医药*, 2013, 6(z2):16-17.
- [18] 聂新华,向慧玲,韩涛,等.前清蛋白变化率对肝衰竭预后的预测作用[J]. *山东医药*, 2012, 52(44):56-59.
- [19] GROTTKE O, MALLAIAH S, KARKOUTI K, et al. Fibrinogen supplementation and its indications[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1):38-49.
- [20] 代梅,申友书,赵菲,等.血浆置换联合双重血浆吸附模式人工肝治疗对纤维蛋白原的影响[J]. *肝脏*, 2023, 28(5):523-526.
- [21] SHAO Z, ZHAO Y, FENG L, et al. Association between plasma fibrinogen levels and mortality in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:468596.
- [22] 李旭东,范锡伟,王丽,等. HBV 相关慢加急性肝衰竭出事件预后评价及影响因素分析[J]. *肝脏*, 2022, 27(1):68-71.
- [23] 李荣华,傅蕾,黄燕,等.双重血浆分子吸附治疗肝衰竭的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(1):78-82.
- [24] CASULLERAS M, ZHANG I W, LÓPEZ-VICARIO C, et al. Leukocytes, systemic inflammation and immunopathology in acute-on-chronic liver failure[J]. *Cells*, 2020, 9(12):2632.
- [25] MA Y J, HE M, HAN J A, et al. A clinical study of HBsAg-activated dendritic cells and cytokine-induced killer cells during the treatment for chronic hepatitis B[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(4):387-393.

- 技术实验教学质量管理体系建立中的应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1812-1814.
- [5] 吴广延, 赵丹, 隋建峰, 等. “基础医学综合实验与实验设计”课程教学改革实践[J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(7): 823-825.
- [6] 黄珊, 何雨. 检验医学科住院医师规范化培训染色体核型分析教学探索与实践[J]. 中国毕业后医学教育, 2023, 7(2): 144-148.
- [7] 杨天伦. 基于学生深度参与的高效课堂教学策略: 以《染色体变异》一课为例[J]. 中国现代教育装备, 2023, 26(12): 54-55.
- [8] 李冬菊, 张亚东, 李艳, 等. 以“学”为中心的课程设计在医学实验教学中的探索与应用[J]. 实验室研究与探索, 2022, 41(5): 202-206.
- [9] 储楚, 丁红梅, 王敏, 等. 自动化流水线大规模应用下门诊检验实习生带教工作探讨[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(23): 3544-3546.
- [10] 高凡凡, 王松, 迪丽娜尔·波拉提, 等. “互联网”时代背景下医学免疫学实验教学改革[J]. 西部素质教育, 2022, 8(7): 134-136.
- [11] 汪洁英, 李雪玲, 陈水云, 等. 虚拟仿真实验教学对医学生学习效果的影响研究[J]. 中华医学教育杂志, 2023, 43(3): 203-207.
- [12] 张志强. 基于临床医学专业的实验诊断学的多元化教学模式的应用[J]. 中国继续医学教育, 2023, 15(7): 160-163.
- [13] 魏海峰, 李燕, 刘巧, 等. “互联网+”背景下的医学实验教学变革分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(19): 74-77.
- [14] 孟平平, 王翠喆, 张君. 染色体核型分析实验教学改革研究[J]. 教育教学论坛, 2020, 12(26): 391-392.
- [15] 汪超, 张竞予, 李嘉言, 等. 医学细胞生物学探索性实验教学设计与应用[J]. 基础医学教育, 2021, 23(2): 98-100.
- [16] 王涛, 梁亮, 郑敏化. 形成性评价与教学反馈在医学遗传学 PBL 教学中的应用[J]. 遗传, 2020, 42(8): 810-816.
- [17] 高志芳, 李晓晨. PBL 教学法联合 PDCA 模式在中医护理临床教学中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(9): 6-8.
- [18] 王翠喆, 张君, 杨丽, 等. “雨课堂”案例式教学在医学遗传学课程中的应用[J]. 教育教学论坛, 2020, 12(32): 288-290.
- [19] 滕丽娟, 蒙田秀, 黄娟娟, 等. PBL 教学模式在独立本科院校医学院校免疫学实验课中的改革与探索[J]. 科教导刊, 2022, 14(10): 117-119.
- [20] 张敏, 张晓倩, 叶洋, 等. PDCA 循环在抗菌药物治疗前病原学送检管理中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(16): 2523-2527.

(收稿日期: 2023-10-16 修回日期: 2024-01-08)

(上接第 1496 页)

- [26] ALCARAZ-QUILES J, TITOS E, CASULLERAS M, et al. Polymorphisms in the IL-1 gene cluster influence systemic inflammation in patients at risk for acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 202-216.
- [27] 黄振华, 何关, 许丽霞, 等. NLR 联合 MLR 对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者人工肝治疗短期预后的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(17): 13-19.
- [28] 郭丽娜, 丁玮玮, 李素文, 等. 105 例乙肝相关性慢加急性肝衰竭的临床分析[J]. 安徽医学, 2010, 31(4): 326-329.
- [29] 陈东风, 孙文静. 肝性脑病的新认识-从指南到临床[J]. 实用肝脏病杂志, 2016(1): 16-19.
- [30] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [31] 彭思璐, 刘冰, 孙宏, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者预后及其影响因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 545-548.
- [32] SELVA RAJOO A, LIM S G, PHYO W W, et al. Acute-on-chronic liver failure in a multi-ethnic Asian city: a comparison of patients identified by Asia-Pacific Association for the Study of the Liver and European Association for the Study of the Liver definitions[J]. World J Hepatol, 2017, 9(28): 1133-1140.
- [33] 张冬青, 郑瑞丹, 林明华, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者 90 天预后影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2316-2319.
- [34] RAHIMI-DEHKORDI N, NOURIJELYANI K, NASIRI-TOUSI M, et al. Model for end stage liver disease (MELD) and child-turcotte-pugh (CTP) scores: ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions[J]. Arch Iran Med, 2014, 17(2): 118-121.
- [35] VERMA R, JAIN N, ARORA A, et al. Beyond MELD Predictors of Post TIPSS Acute Liver Failure the Lesson Learned[J]. Indian J Radiol Imaging, 2021, 31(3): 618-622.
- [36] YOON J U, YOO Y M, BYEON G J, et al. The impact of pretransplant hepatic encephalopathy, model for end-stage liver disease (MELD) scale on long-term survival following deceased donor liver transplantation: a retrospective study[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5): 5171-5180.
- [37] TAN E X X, WANG M X, PANG J X, et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(2): 219-245.

(收稿日期: 2023-10-20 修回日期: 2024-01-20)