

MELD-AFP 联合评分等对慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值及预后影响因素分析

张蒲阳¹ 刘丽娟² 李金金³ 蔡金贞⁴ 苟卫³ 许传岫⁵ 牛庆慧¹

(1 青岛大学附属医院肝病内科, 山东 青岛 266003; 2 青岛市卫生健康委员会医院发展中心;

3 青岛市第六人民医院肝病内科; 4 青岛大学附属医院器官移植中心; 5 青岛大学附属医院肝病中心)

[摘要] 目的 探讨终末期肝病模型(MELD)-甲胎蛋白(AFP)联合评分等对慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者预后的预测价值,并分析该病患者预后的影响因素。方法 回顾性分析 2015 年 9 月—2021 年 9 月青岛大学附属医院和青岛市第六人民医院收治的 ACLF 患者的临床资料,根据确诊第 90 天时预后情况分为存活组和死亡组,分析 ACLF 患者预后的影响因素,并分析血清 AFP、MELD 评分及 MELD-AFP 联合评分在患者短期预后预测方面的效能。结果 共纳入 159 例 ACLF 患者,确诊第 28 天时存活患者 129 例,死亡患者 30 例;确诊第 90 天时存活患者 111 例,死亡患者 48 例。血清 AFP 水平、乳酸脱氢酶水平、红细胞计数、血红蛋白水平、谷丙转氨酶/谷草转氨酶(谷丙/谷草)比值、尿素氮/肌酐比值、MELD 评分是影响 ACLF 患者确诊第 90 天时的独立因素。与 MELD 评分相比,MELD-AFP 评分对 ACLF 患者确诊第 90 天时的存活情况预测效能更好(AUC=0.81)。结论 血清乳酸脱氢酶水平、尿素氮/肌酐比值、谷丙/谷草比值、红细胞计数、血清 AFP 水平、血清血红蛋白水平升高与 ACLF 患者确诊后第 90 天时的预后情况密切相关。MELD-AFP 联合评分能够明显优化传统 MELD 评分在 ACLF 患者短期预后方面的预测效能。

[关键词] 慢加急性肝功能衰竭;模型,理论;终末期肝病;甲胎蛋白类;预后;危险因素

[中图分类号] R575.3

[文献标志码] A

VALUE OF COMBINED SCORE OF MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE AND ALPHA-FETOPROTEIN IN PREDICTING THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE AND INFLUENCING FACTORS FOR PROGNOSIS ZHANG Puyang, LIU Lijuan, LI Jinjin, CAI Jinzhen, GOU Wei, XU Chuanshen, NIU Qinghui (Department of Hepatology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of the combined score of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and alpha-fetoprotein (AFP) in predicting the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the influencing factors for the prognosis of patients with ACLF. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of the patients with ACLF who were admitted to The Affiliated Hospital of Qingdao University and The Qingdao Sixth People's Hospital from September 2015 to September 2021, and according to the prognosis on day 90 after diagnosis, they were divided into survival group and death group. The influencing factors for the prognosis of ACLF patients were analyzed, as well as the performance of serum AFP level, MELD score, and MELD-AFP combined score in predicting the short-term prognosis of patients. **Results** A total of 159 patients with ACLF were enrolled; 129 patients survived and 30 patients died on day 28 after diagnosis, while 111 patients survived and 48 patients died on day 90 after diagnosis. Serum AFP level, lactate dehydrogenase level, red blood cell count, hemoglobin level, alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio, urea nitrogen/creatinine ratio, and MELD score were independent influencing factors for the prognosis of ACLF patients on day 90 after diagnosis. Compared with MELD score, MELD-AFP combined score had better performance in predicting the prognosis of ACLF patients on day 90 after diagnosis, with an area under the ROC curve of 0.81. **Conclusion** Increases in serum lactate dehydrogenase level, urea nitrogen/creatinine ratio, alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio, red blood cell count, serum AFP level, and serum hemoglobin level are closely associated with the prognosis of ACLF patients on day 90 after diagnosis. MELD-AFP combined score significantly optimizes the performance of traditional MELD score in predicting the short-term prognosis of ACLF patients.

[KEY WORDS] Acute-on-chronic liver failure; Model, theory; End-stage liver disease; Alpha-fetoprotein; Prognosis; Risk factors

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者具有起病急、进展快、病情重等特

点,90 d 内无肝移植的病死率为 50%~90%^[1-2],在我国 ACLF 是肝病死亡的主要原因^[3]。肝移植术虽能有效降低 ACLF 患者病死率,但因肝源短缺、费用高昂等原因,限制了临床上肝移植术的广泛应用^[4]。因此尽早发现影响 ACLF 患者预后的相

[收稿日期] 2023-05-13; **[修订日期]** 2023-07-26

[基金项目] 北京肝胆相照公益基金会项目资助(RGGJJ-2021-027)

[通讯作者] 牛庆慧, Email: zhang7218@126.com

关危险因素,对准确把握患者内科治疗时机及预后评估尤为重要。目前国内外有多种评分对 ACLF 患者的预后进行预测,如终末期肝病模型(MELD)评分、MELD 衍生评分、亚太肝脏病研究学会慢加急性肝衰竭研究联盟(AARC)评分及 PATA 评分等^[5-7],但因每一种评分模型针对的对象不同,致其预测效能也存在差异,目前尚未有准确预测 ACLF 患者预后的评分模型。本研究拟对影响 ACLF 患者短期预后的独立危险因素进行分析,并将 MELD 评分与 MELD-甲胎蛋白(AFP)联合评分的预测效能进行比较,旨在分析 MELD-AFP 联合评分等对 ACLF 患者短期预后的预测效能。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2015 年 9 月 1 日—2021 年 9 月 1 日青岛大学附属医院及青岛市第六人民医院收治的 159 例 ACLF 患者的临床资料。纳入标准:所有患者均符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》中的诊断标准^[4]。排除标准:①患者年龄 <18 岁,②合并各脏器恶性肿瘤、血液系统疾病及其他严重影响生命的基础疾病者,③妊娠及哺乳期妇女,④长期接受抗凝药物治疗者,⑤入院 90 d 内失访者,⑥自动放弃治疗或治疗依从性差者,⑦此次住院目的为行肝移植术者。

收集所有患者的临床资料。①一般资料:年龄、性别、病因、诱因及并发症发生情况等。②血清学指标:入院时的血常规、肝功能指标、肾功能指标、血凝指标、血清 AFP 水平以及乙肝病毒 DNA 载量等。③生存情况:记录 ACLF 患者确诊第 28 天及第 90 天时的生存情况及死亡发生时间,并根据确诊第 90 天时的预后情况,将所有患者分为存活组和死亡组,其中将 90 d 以内行肝移植术的患者归为死亡组。④以确诊 ACLF 第 90 天时的血清 AFP 水平截断值为分界线,将患者分为高 AFP 水平组和低 AFP 水平组。

1.2 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法。以 Kaplan-Meier(KM)生存曲线分析血清 AFP 水平、MELD 评分及二者联合评分预测 ACLF 患者预后方面的效能。分别绘制受试者工作特征曲

线(ROC)以分析血清 AFP 水平、MELD 评分以及 MELD-AFP 联合评分对 ACLF 患者短期预后的预测价值。以曲线下面积(AUC) >0.7 提示具有应用价值,0.8~0.9 表示预测准确性高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组和死亡组患者一般资料比较

所有 ACLF 患者确诊第 28 天时,死亡组患者 30 例(19%),其中行肝移植患者 5 例;确诊第 90 天时,死亡组患者 48 例(30%),其中行肝移植患者 8 例。两组患者基础肝病的病因、肝性脑病、谷丙转氨酶水平、谷草转氨酶水平、谷丙转氨酶/谷草转氨酶(谷丙/谷草)比值、总胆红素水平、胆固醇水平、三酰甘油水平、红细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、淋巴细胞计数、国际标准化比值、凝血酶原活动度、乳酸脱氢酶水平、AFP 水平、乙肝病毒 DNA 载量、尿素氮水平、血肌酐水平、尿素氮/肌酐比值、MELD 评分比较差异有显著性($t = -3.213, \chi^2 = 1.425 \sim 21.240, Z = -6.309 \sim -1.505, P < 0.05$)。其余指标两组相比差异无显著性($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 ACLF 患者预后因素多元 COX 风险回归分析

将上述单因素分析有统计学意义的指标作为自变量,将确诊 ACLF 第 90 天时患者是否死亡(死亡=1,存活=0)及死亡时间作为因变量,进行 COX 风险回归分析,结果显示血清中谷丙/谷草比值、红细胞计数、乳酸脱氢酶水平、尿素氮/肌酐比值以及 MELD 评分升高为 ACLF 患者预后的独立危险因素,血清血红蛋白水平、AFP 水平升高为独立保护性因素。见表 2。

2.3 存活组和死亡组 ACLF 患者血清 AFP 水平及 MELD 评分比较

存活组 ACLF 患者血清 AFP 水平 $82.3 \mu\text{g/L}$, MELD 评分为 27.6 分,死亡组 ACLF 患者血清中 AFP 水平为 $7.655 \mu\text{g/L}$, MELD 评分为 22.1 分,两组比较差异均具有显著意义($Z = -6.309, -4.292, P < 0.05$)。

2.4 血清 AFP 水平对 ACLF 患者预后的预测价值

血清 AFP 水平在预测 ACLF 患者第 28 天时存活情况的 AUC 为 0.78(95%CI=0.700~0.850),特异度为 84%,灵敏度 63%,截断值为 $10.98 \mu\text{g/L}$;血清 AFP 水平在预测 ACLF 患者第 90 天时的存活情况的 AUC 为 0.81(95%CI=0.767~0.891),特异度为 91%,灵敏度为 65%,截断值为 $11.00 \mu\text{g/L}$ 。

将患者按照确诊 ACLF 第 90 天时的血清中 AFP 水平的截断值设置为高 AFP 水平组 (AFP 水平 > 11 μg/L) 和低 AFP 水平组 (AFP 水平 ≤ 11 μg/L),

对两组患者预后情况进行 KM 生存分析, 结果显示高 AFP 水平组与低 AFP 水平组患者预后情况比较差异具有显著性 (Log Rank $\chi^2 = 62.372, P < 0.05$)。

表 1 存活组和死亡组患者一般资料比较

指标	存活组 (n=111)	死亡组 (n=48)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 [例 (X/%)]				
男	94 (59.00)	44 (28.00)		
女	17 (11.00)	4 (2.00)	1.425	0.234
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	46.91 ± 10.88	49.79 ± 11.76	-1.543	0.125
基础肝病病因 [例 (X/%)]				
乙型病毒性肝炎	101 (63.52)	37 (23.27)		
酒精性肝炎	10 (6.29)	6 (3.77)		
其他	2 (1.26)	3 (1.89)	10.971*	0.013
诱因 [例 (X/%)]				
合并感染	62 (39.00)	33 (21.00)		
病毒复发	42 (26.00)	12 (7.50)		
不明诱因	6 (4.00)	4 (2.50)	1.463	0.161
肝性脑病 [例 (X/%)]				
0 级	98 (61.60)	28 (17.60)		
1 级	7 (4.40)	12 (7.50)		
≥ 2 级	7 (4.40)	7 (4.40)	21.240	<0.001
合并腹水情况 [例 (X/%)]				
无腹水	10 (6.30)	4 (2.50)		
少量腹水	75 (47.20)	27 (17.00)		
中-大量腹水	26 (16.30)	17 (10.70)	2.469	0.177
谷丙转氨酶 [$z/U \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	410.00 (125.00, 881.00)	204.00 (86.50, 493.75)	-2.840	0.004
谷草转氨酶 [$z/U \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	296.00 (142.50, 599.00)	211.00 (104.25, 522.25)	-2.328	0.021
谷丙/谷草比值 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.27 (0.79, 1.83)	0.88 (0.65, 1.56)	-2.596	0.008
γ -谷氨酰基转移酶 [$z/U \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	131.22 (103.73, 158.70)	130.96 (83.08, 178.83)	-1.889	0.059
总胆红素 [$c/\mu mol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	271.00 (189.40, 364.75)	348.85 (213.48, 556.80)	-2.885	0.004
白蛋白 [$\rho/g \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	30.63 (28.37, 33.70)	30.35 (26.75, 33.50)	-1.150	0.250
前白蛋白 [$\rho/g \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	111.00 (55.00, 160.00)	80.00 (39.00, 148.00)	-1.161	0.246
胆碱酯酶 [$z/U \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	3 131.00 (1 990.00, 4 112.00)	2 618.00 (1 825.00, 3 408.00)	-1.566	0.117
胆固醇 [$c/mm ol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	2.70 (2.10, 3.45)	2.15 (1.53, 3.10)	-3.755	0.001
三酰甘油 [$c/mm ol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	1.07 (0.57, 1.62)	0.81 (0.42, 1.07)	-3.148	0.006
红细胞计数 [$c_{cell}/\times 10^{12} \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	4.19 (3.16, 4.66)	3.60 (2.92, 5.13)	-2.844	0.004
血红蛋白 [$\rho/g \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	132.00 (117.50, 144.50)	119.00 (105.00, 142.00)	-3.021	0.003
血小板计数 [$c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	90.00 (63.50, 122.00)	73.50 (55.75, 113.50)	-2.535	0.011
白细胞计数 [$c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	6.35 (4.65, 8.37)	6.21 (3.98, 9.84)	-0.069	0.945
淋巴细胞计数 [$c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	1.45 (1.14, 2.04)	0.96 (0.64, 1.32)	-5.022	<0.001
单核细胞计数 [$c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	0.60 (0.44, 0.82)	0.60 (0.33, 0.89)	-0.771	0.441
血清钠离子 [$c/\mu mol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	130.07 (134.60, 140.00)	137.00 (133.25, 140.00)	-0.225	0.822
尿酸 [$c/\mu mol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	149.00 (103.00, 205.00)	173.50 (110.50, 245.25)	-1.461	0.144
血氨 [$c/\mu mol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	34.90 (26.00, 42.60)	38.50 (28.98, 64.50)	-1.741	0.082
国际标准化比值 [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.09 (1.83, 2.70)	2.56 (1.99, 3.72)	-2.793	0.003
凝血酶原活动度 (X/%, $\bar{x} \pm s$)	37.10 ± 11.70	30.30 ± 12.30	-3.213	0.001
乳酸脱氢酶 [$z/U \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	221.00 (178.00, 276.50)	279.50 (220.50, 401.50)	-2.930	0.001
AFP [$\rho/\mu g \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	82.30 (32.18, 235.00)	7.66 (2.78, 47.24)	-6.309	<0.001
乙肝病毒 DNA 载量 [$c/U \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	10.00 (1.00, 100.00)	1.00 (0.01, 100.00)	-2.666	0.008
尿素氮 [$c/mm ol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	3.70 (3.00, 5.30)	6.00 (4.20, 12.60)	-4.697	<0.001
肌酐 [$c/\mu mol \cdot L^{-1}, M(P_{25}, P_{75})$]	59.00 (47.00, 70.00)	63.50 (47.25, 123.25)	-1.505	0.005
尿素氮/肌酐比值 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.06 (0.05, 0.08)	0.09 (0.06, 0.14)	-3.561	<0.001
MELD 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	22.10 (18.10, 25.20)	27.60 (22.40, 32.20)	-4.292	<0.001

* 为 Fisher 检验

表 2 多元 COX 风险回归分析结果

变量	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95% CI
谷丙/谷草比值	0.767	0.279	7.581	<0.001	2.150	1.250~3.717
尿素氮/肌酐比值	3.614	1.436	6.330	0.010	37.100	2.220~619.631
乳酸脱氢酶	0.005	0.001	26.690	<0.001	1.010	1.000~1.007
红细胞计数	0.028	0.011	6.300	0.010	1.030	1.010~1.051
血红蛋白	-0.020	0.006	11.520	<0.001	0.980	0.970~0.991
AFP	-0.006	0.003	6.390	0.010	0.990	0.990~0.999
MELD 评分	0.065	0.027	5.940	0.020	1.067	1.013~1.124

2.5 MELD 及 MELD-AFP 联合评分对 ACLF 患者预后的预测分析

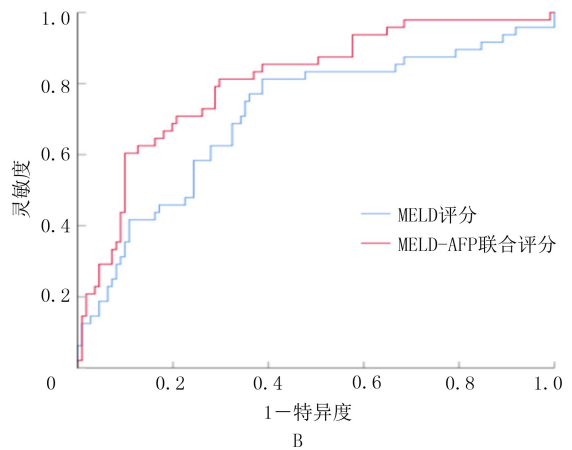
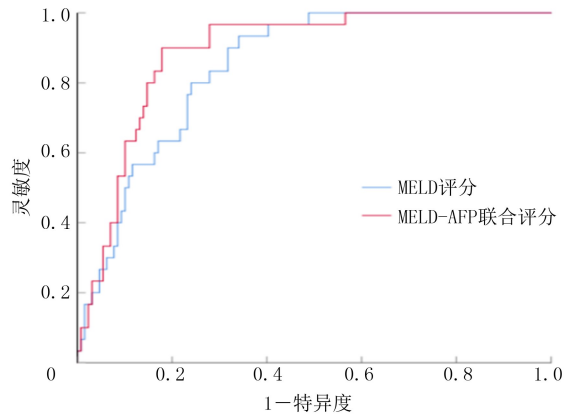
MELD 评分预测 ACLF 患者确诊第 28 天时的存活情况的 AUC 为 0.79(95%CI=0.832~0.930), 特异度为 65%, 灵敏度为 86%, 截断值为 14.55 分; MELD 评分预测 ACLF 患者确诊第 90 天时存活情况的 AUC 为 0.70(95%CI=0.823~0.932), 特异度为 67%, 灵敏度 69%, 截断值为 14.64 分。

根据多元 COX 风险回归分析相关系数计算 MELD-AFP 联合评分。MELD-AFP 联合评分(第 28 天)=0.084×MELD-0.013×AFP, AUC=0.84(95%CI=0.384~0.936), 特异度为 89%, 灵敏度为 72%, 截断值为 0.9986。MELD-AFP 联合评分与 MELD 评分 ROC 曲线比较差异具有显著性意义($Z=-6.273, P<0.05$), 见图 1A。MELD-AFP 联合评分(第 90 天)=0.067×MELD-0.007×AFP, AUC=0.81(95%CI=0.860~0.950), 特异度 82%, 灵敏度 68%, 截断值为 0.70。MELD-AFP 联合评分与 MELD 评分 ROC 曲线比较差异具有显著性($Z=-6.134, P<0.05$), 见图 1B。

3 讨 论

ACLF 是终末期肝病的一种常见类型, 短期预后差^[8-9], 患者常因临床治疗不及时而致预后不良。因此尽早发现影响 ACLF 患者预后的相关危险因素, 对准确把握患者内科治疗时机及准确评估预后尤为重要。以往关于 ACLF 患者预后评分研究中, 没有包含反映肝脏再生的相关指标, 因此纳入反映肝脏再生相关指标的综合预后评分系统还需进一步探讨。

本研究根据 ACLF 患者确诊第 90 天时的预后情况分为存活组及死亡组, 因肝移植为 ACLF 患者内科治疗无效而采取的一种治疗手段, 故在进行生存情况分析时, 将行肝移植术的患者归为死亡组。



A、B 分别为 MELD 及 MELD-AFP 评分预测 ACLF 患者第 28 天和 90 天时预后的 ROC 曲线

图 1 MELD 及 MELD-AFP 评分对 ACLF 患者的预后效能对比
本研究中 ACLF 患者确诊第 28 天及 90 天时死亡者构成比分别为 19% 和 30%。确诊 ACLF 第 90 天时死亡患者较 28 天时明显增加, 因此对确诊 ACLF 第 90 天时的预后预测更为重要。本研究使用临床常用的预测 ACLF 患者预后的评分(MELD 评分)与反映肝脏再生的指标(血清 AFP)联合, 以期能够更为准确地预测 ACLF 患者的预后情况。

MELD 评分最早是由 MALINCHOC 等^[10]提出的, 当 MELD 评分>30 分时, ACLF 患者在确诊 90 d 内的病死率明显升高^[11]。一项针对 4 732 例 ACLF 患者的 Meta 分析结果显示, MELD 评分对 ACLF 患者预后的预测效能明显优于 Child-Turcotte-Pugh 评分(CTP)等, 对 ACLF 患者确诊第 90 天时的预后的预测效能最高(AUC=0.82)^[12]。本研究结果显示, MELD 评分在预测 ACLF 患者第 28 天时预后的 AUC 为 0.79, 在预测患者第 90 天时预后的 AUC 为 0.70, 以上结果表明 MELD 评分能够很好预测 ACLF 患者的短期预后。

血清 AFP 是胎儿体内的一种糖蛋白, 在成人外

周血中难以检出。AFP 参与了肝细胞的增殖调控过程,在某些异常情况下(如生殖腺恶变及肝细胞损伤等),肝细胞增生活跃,血清中的 AFP 含量迅速升高^[13],目前临床上血清 AFP 水平主要用于肝细胞癌的诊断方面^[14-15],血清 AFP 水平 $>400 \mu\text{g/L}$ 是原发性肝癌的诊断标准之一。ACLF 患者体内血清 AFP 水平显著升高,在排除肿瘤相关性疾病后,可能是患者肝脏对损伤产生的保护性应答反应,能够帮助机体更好应对损伤^[16]。最新研究数据表明,血清中 AFP 水平与 ACLF 患者的预后密切相关,血清中 AFP 水平大幅度升高($\text{AFP} \geq 200 \mu\text{g/L}$)较其略微升高($\text{AFP} < 200 \mu\text{g/L}$)和正常的患者病死率更低^[17],可以作为评价 ACLF 患者行人工肝治疗后存活情况的预测因子^[18]。将 AFP 进一步量化后发现,lgAFP ≥ 2 预示着患者生存时间更长^[19]。另外将 ACLF 患者血清中的 AFP 水平分为 3 个等级,即 $\text{AFP} < 20 \mu\text{g/L}$ 、 $20 \mu\text{g/L} \leq \text{AFP} < 200 \mu\text{g/L}$ 以及 $\text{AFP} \geq 200 \mu\text{g/L}$,发现 $\text{AFP} \geq 200 \mu\text{g/L}$ 组患者快速恢复概率增加,且入院后血清 AFP 水平的动态升高、动态升高速度及程度也与 ACLF 患者能否在 4 周内快速恢复密切相关^[20]。不同分期 ACLF 患者的血清 AFP 水平也与患者的短期预后相关^[21]。此外,将血清 AFP 与其他指标联合形成的预测 ACLF 患者预后的新评分,如血清 AFP 水平联合凝血酶原活动度、血清前白蛋白联合血清 AFP 水平等评分体系,对 ACLF 患者预后情况的预测效能也较高^[22]。本研究结果示 ACLF 患者存活组较死亡组血清中的 AFP 水平更高, $\text{AFP} \geq 11 \mu\text{g/L}$ 的 ACLF 患者在确诊第 90 天时的预后更好。纳入血清 AFP 水平指标的 MELD-AFP 联合评分能够明显提高 MELD 评分对 ACLF 患者短期预后的预测效能。

本研究对 159 例 ACLF 患者预后相关独立影响因素分析时发现尿素氮/肌酐比值、血清乳酸脱氢酶水平、红细胞计数、血清血红蛋白水平也是 ACLF 患者短期内(90 d)预后的独立影响因素。但是对于 ACLF 患者来讲以上指标缺乏特异性,在其他疾病的血清中上述指标水平也会有所变化,而 MELD 评分及血清 AFP 水平能够特异性地反映 ACLF 患者肝脏功能,因此进一步分析了 MELD-AFP 联合评分对 ACLF 患者的预后预测效能。

综上所述,血清 AFP 水平及 MELD 评分是预测 ACLF 患者短期预后的独立影响因素。MELD-AFP 联合评分纳入了能够反映肝脏再生功能的血清 AFP 水平这一指标,能够显著优化 MELD 评分

对 ACLF 患者短期预后情况的预测效能,但其预测的准确性还有待大样本、多中心试验来进行验证。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27121)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:张蒲阳、牛庆慧参与了研究设计;张蒲阳、李金金、刘丽娟、蔡金贞、苟卫、许传岫参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 张宸溪,耿嘉蔚,谢青. 慢加急性肝衰竭全球疾病负担及地域性差异研究进展[J]. 肝脏, 2021,26(4):355-358.
- [2] LALEMAN W, VERBEKE L, MEERSEMAN P, et al. Acute-on-chronic liver failure: Current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011,5(4):523-537.
- [3] ARROYO V, MOREAU R, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure[J]. N Engl J Med, 2020,382(22):2137-2145.
- [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(2018 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019,37(1):1-9.
- [5] YU M X, LI X Y, LU Y X, et al. Development and validation of a novel risk prediction model using recursive feature elimination algorithm for acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation[J]. Front Med (Lausanne), 2021,8:748915.
- [6] SHEN Y, LIU Y M, WANG B, et al. External validation and comparison of six prognostic models in a prospective cohort of HBV-ACLF in China[J]. Ann Hepatol, 2016,15(2):236-245.
- [7] CHOUDHURY A, JINDAL A, MAIWALL R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): Comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models[J]. Hepatol Int, 2017,11(5):461-471.
- [8] 易慧敏,刘剑戎,陆平兰,等. 成人慢加急性肝衰竭肝移植围手术期管理专家共识[J]. 器官移植, 2020,11(5):533-542.
- [9] RODRÍGUEZ-OTERO P, MATEOS M V, MARTÍNEZ-LÓPEZ J, et al. Early myeloma-related death in elderly patients: Development of a clinical prognostic score and evaluation of response sustainability role[J]. Leukemia, 2018,32(11):2427-2434.
- [10] MALINCHOC M, KAMATH P S, GORDON F D, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts [J]. Hepatology, 2000,31(4):864-871.
- [11] 刘艳梅,刘先进,陈智娟,等. 不同评分系统判断乙型肝炎慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. 中华传染病杂志, 2015,33(12):737-741.

- line ovarian tumor; A systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options[J]. *Hum Reprod Update*, 2013,19(2):151-166.
- [8] CHEVROT A, POUGET N, BATS A S, et al. Fertility and prognosis of borderline ovarian tumor after conservative management; Results of the multicentric OPTIBOT study by the GINECO & TMRG group[J]. *Gynecol Oncol*, 2020,157(1):29-35.
- [9] FANG C Y, ZHAO L Q, CHEN X, et al. The impact of clinicopathologic and surgical factors on relapse and pregnancy in young patients (≤ 40 years old) with borderline ovarian tumors[J]. *BMC Cancer*, 2018,18(1):1147.
- [10] SOBICZEWSKI P, PIATEK S, MICHALSKI W, et al. Obstetric outcomes after conservative management of ovarian borderline tumors in women of reproductive age: A single center experience[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022,269:126-131.
- [11] 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组,中国医师协会整合医学分会妇产疾病整合专业委员会,等. 交界性卵巢肿瘤诊治中国专家共识(2022年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022,38(12):1185-1194.
- [12] 谷维,王玉东. 促排卵药物与妇科肿瘤相关性研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022,38(1):117-121.
- [13] REIGSTAD M M, LARSEN I K, MYKLEBUST T Å, et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology[J]. *Hum Reprod*, 2015,30(8):1952-1963.
- [14] BARCROFT J F, GALAZIS N, JONES B P, et al. Fertility treatment and cancers—the eternal conundrum; A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2021,36(4):1093-1107.
- [15] VASSARD D, SCHMIDT L, GLAZER C H, et al. Assisted reproductive technology treatment and risk of ovarian cancer—A nationwide population-based cohort study[J]. *Hum Reprod*, 2019,34(11):2290-2296.
- [16] GUO S W. Cancer-associated mutations in endometriosis; Shedding light on the pathogenesis and pathophysiology[J]. *Hum Reprod Update*, 2020,26(3):423-449.
- [17] YOSHIHARA K. Pathogenesis of endometrium-related diseases based on genomic alterations in normal uterine endometrium[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023. doi: 10.1111/jog.15680.
- [18] LUNDBERG F E, JOHANSSON A L V, RODRIGUEZ-WALLBERG K, et al. Assisted reproductive technology and risk of ovarian cancer and borderline tumors in parous women: A population-based cohort study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2019,34(11):1093-1101.
- [19] 梁靓,吴郁,杨蕊,等. 卵巢交界性肿瘤患者进行辅助生育治疗的研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021,41(4):367-371.
- [20] SUZUKI R, HORAGE-OKUTSU Y, KAWAHARA T, et al. The effect of aromatase inhibitor on controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in adolescent and young cancer patients[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023,49(3):973-979.
- [21] TAYLAN E, OKTAY K. Fertility preservation in gynecologic cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2019,155(3):522-529.
- [22] REYNOLDS AC, MCKENZIE LJ. Cancer Treatment-related ovarian dysfunction in women of childbearing potential: Management and fertility preservation options[J]. *J Clin Oncol*, 2023,41(12):2281-2292.
- (本文编辑 耿波 厉建强)
-
- (上接第 395 页)
- [12] ZHENG Y X, ZHONG X, LI Y J, et al. Performance of scoring systems to predict mortality of patients with acute-on-chronic liver failure; A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017,32(10):1668-1678.
- [13] 杜菲,杨玉香,强丽,等. MELD、CTP 评分及 MLR 联合预测人工肝治疗慢加急性肝衰竭预后的临床研究[J]. *重庆医学*, 2022,51(20):3516-3520.
- [14] 孙恒亮,濮忠建. 血清甲胎蛋白和三叶因子 1 水平对原发性肝癌的诊断及预后价值[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(4):27-37.
- [15] LI J N, SUN M Y, LI H, et al. Value of the monocyte-to-lymphocyte ratio in the prognostic evaluation of hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Chin J Hepatol*, 2022,30(6):644-648.
- [16] JEPPESEN J B, MORTENSEN C, BENDTSEN F, et al. Lactate metabolism in chronic liver disease[J]. *Scand J Clin Lab Investig*, 2013,73(4):293-299.
- [17] VITIN A A, AZAMFIREI L, TOMESCU D, et al. Perioperative management of lactic acidosis in end-stage liver disease patient[J]. *J Crit Care Med (Targu Mures)*, 2017,3(2):55-62.
- [18] WANG W C, CHOU C K, CHUANG M C, et al. Elevated levels of liver methylglyoxal and d-lactate in early-stage hepatitis in rats[J]. *Biomed Chromatogr*, 2018,32(2):1-8.
- [19] 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.
- [20] 苗静,吴素琼,郭丽颖,等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2016,28(3):257-261.
- [21] MASYUK M, WERNLY B, LICHTENAUER M, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2019,45(1):55-61.
- [22] NIE Y, ZHANG Y, LIU L X, et al. Serum lactate level predicts short-term and long-term mortality of HBV-ACLF patients: A prospective study[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020,16:849-860.
- (本文编辑 耿波 厉建强)