

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.17.003

文章编号: 1005-8982(2020)17-0013-07

临床研究·论著

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*

黄振华, 何关, 许丽霞, 岳周倩, 余静, 王伟

(广西壮族自治区民族医院 血液净化科, 广西 南宁 530001)

摘要: **目的** 探讨中性粒细胞-淋巴细胞比例(NLR)联合单核细胞-淋巴细胞比例(MLR)预测乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者人工肝治疗短期预后的预测价值。**方法** 回顾性分析2016年1月—2019年6月广西壮族自治区民族医院收治的81例第一次行人工肝治疗的HBV-ACLF患者,根据90d的预后情况将患者分为生存组63例和死亡组18例。采用多因素Logistic回归分析各相关因素与人工肝治疗的HBV-ACLF患者疾病转归的关系,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR联合MLR的ROC曲线下面积(AUC),评估两者联合预测HBV-ACLF患者人工肝治疗短期预后的价值。**结果** 人工肝治疗死亡组的血清总胆红素(TBIL)、肌酐、国际标准化比值(INR)、终末期肝病模型(MELD)评分、NLR、MLR、C反应蛋白(CRP)均高于生存组($P < 0.05$),凝血酶原活动度(PTA)低于生存组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示:NLR [$\hat{OR}=3.719$ (95% CI: 3.525, 3.942)]和MLR [$\hat{OR}=2.335$ (95% CI: 2.161, 2.596)]为预测HBV-ACLF患者人工肝治疗90d短期预后的危险因素,PTA [$\hat{OR}=0.729$ (95% CI: 0.550, 0.967)]为预测其预后的保护因素。AUC显示:NLR联合MLR的AUC相对最高,为0.921(95% CI: 0.876, 0.966)。NLR联合MLR可提高预测人工肝治疗的HBV-ACLF患者短期预后的敏感性[76.0% (95% CI: 0.723, 0.806)]和特异性[92.0% (95% CI: 0.882, 0.957)]。**结论** PTA和系统性炎症指标(NLR、MLR)与HBV-ACLF患者人工肝治疗短期预后密切相关。

关键词: 肝炎,乙型;肝衰竭,急性;中性粒细胞-淋巴细胞比例;单核细胞-淋巴细胞比例;人工肝;预后

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

Predictive value of NLR combined with MLR in short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with artificial liver*

Zhen-hua Huang, Guan He, Li-xia Xu, Zhou-qian Yue, Jing Yu, Wei Wang

(Department of Blood Purification, National Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530001, China)

Abstract: Objective To investigate the value of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) combined with monocyte-lymphocyte ratio (MLR) in predicting the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) treated with artificial liver. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 81 who received artificial liver therapy for the first time from January 2016 to June 2019 in National Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, according to the prognosis at 90 days after the first

收稿日期: 2020-03-12

*基金项目: 广西崇左市科技计划项目(No: 崇科攻 2018004)

artificial liver treatment, and these patients were divided into survival group with 63 patients and death group with 18 patients. Multivariate logistic regression was used to analyze the association of related factors with the prognosis of HBV-ACLF patients treated with artificial liver. The area under the ROC curve (AUC) of NLR combined with MLR was used to evaluate the value of NLR combined with MLR in predicting the short-term prognosis of HBV-ACLF patients treated with artificial liver. **Results** Compared with the survival group, the death group had significantly higher TBIL, creatinine, INR, MELD scores, NLR, MLR and CRP and a significantly lower prothrombin time activity (PTA) ($P < 0.05$). Results of multivariate Logistic regression analysis showed that NLR ($\hat{OR} = 3.719$, 95% CI: 3.525, 3.942) and MLR ($\hat{OR} = 2.335$, 95% CI: 2.161, 2.596) were risk factors for the short-term prognosis of HBV-ACLF patients treated with artificial liver, while PTA ($\hat{OR} = 0.729$, 95% CI: 0.550, 0.967) was a protective factor. The AUC of the combination of NLR and MLR which was 0.921 (95% CI: 0.876, 0.966) was the largest. The combined detection of NLR and MLR could improve the sensitivity [76.0% (95% CI: 0.723, 0.806)] and specificity [92.0% (95% CI: 0.882, 0.957)] of predicting the short-term prognosis of HBV-ACLF patients treated with artificial liver. **Conclusion** PTA and systemic inflammation indicators (NLR and MLR) are closely related to short-term prognosis of HBV-ACLF patients treated with artificial liver.

Keywords: hepatitis B; liver failure, acute; neutrophil-lymphocyte ratio; monocyte-lymphocyte ratio; artificial liver; prognosis

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是指在慢性肝病基础上发生的短期内出现急性肝功能失代偿的一种综合征。ACLF 患者具有非常高的短期病死率, 据文献报道在肝移植之前 ACLF 的病死率高达 30% ~ 70%^[1]。在中国乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是引起 ACLF 的主要原因^[2]。大量临床研究证明, 人工肝治疗可以降低乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭 (hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 患者的病死率并改善这些患者的临床预后^[3-4]。然而, 目前如何预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗的短期病死率仍存在一定的困难。近年来研究发现, 过度的全身炎症反应与 ACLF 的疾病进展和临床预后密切相关^[5-6]。研究表明, 肝细胞坏死引起大量炎症因子释放, 激活了体内的免疫反应, 导致大量的粒细胞从骨髓迁移到外周血中, 淋巴细胞的数量明显下降^[7-8]。新近研究发现, 中性粒细胞-淋巴细胞比例 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) 和单核细胞-淋巴细胞比例 (monocyte-lymphocyte ratio, MLR) 与 HBV-ACLF 的恶化及未进行人工肝治疗的 HBV-ACLF 患者的短期死亡的风险密切相关^[9-10]。然而, NLR 联合 MLR 能否在临床上用于预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗的预后目前仍未清楚。因此, 本研究的目的是探讨 NLR 联合 MLR 预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月—2019 年 6 月广西壮族自治区民族医院住院并第一次行人工肝治疗的 HBV-ACLF 患者 81 例。其诊断标准符合 2012 年版《肝衰竭诊疗指南》^[11]。排除标准: 感染人类免疫缺陷病毒, 感染甲、丙、丁、戊型肝炎病毒或酒精性肝病, 自身免疫性肝炎, 药物相关性肝炎, 肝癌, 及有活动性感染 (如肺炎、腹膜炎、尿路感染等) 的患者。记录所有患者入院时性别、年龄、血压、有无肝硬化、有无腹水、有无上消化道出血、有无肝性脑病^[12]、有无肝肾综合征。电话随访至入院后 90 d, 记录第 90 天所有患者的生存情况。将 HBV-ACLF 患者 81 例作为人工肝治疗组, 根据患者入院后 90 d 是否生存, 又将患者分为生存组 63 例和死亡组 18 例, 同期选取健康体检者 40 例作为对照组。

1.2 治疗方法

1.2.1 常规内科治疗 患者入院后给予常规内科基础治疗, 包括补充能量、抗病毒治疗 (拉米夫定、恩替卡韦或联合阿德福韦酯抗病毒治疗)、护肝治疗 (静滴甘草酸二铵、促肝细胞生长素等)、治疗并发症 (肝性脑病、肝肾综合征、电解质紊乱等)。

1.2.2 人工肝血浆置换治疗 所有入组患者在常规内科治疗的基础上均接受人工肝血浆置换治疗。采用右股静脉穿刺径路, 血浆置换术使用 TQS-88 血液净化器 (日本东丽株式会社) 及 P2 血浆过滤器 (江苏费森尤斯医药成品有限公司)。采用单针双腔导管通过右侧

股静脉置管建立体外循环。常规使用普通肝素抗凝,并根据剂量个体化原则。血流速度为 (100 ± 20) ml/min,每次血浆置换液量为同型冰冻血浆 2 500 ~ 3 000 ml。每周进行 2 或 3 次血浆置换治疗。停止人工肝治疗的指征:患者临床症状得到明显改善,无恶心呕吐症状,无肝性脑病表现;肝功能得到明显改善,血清总胆红素(TBIL) $<140 \mu\text{mol/L}$, INR <1.6 或凝血酶原活动度(PTA) $>40\%$ 。

1.3 观察指标及计算方法

观察所有入组患者入院当天的血常规、肝肾功能、凝血常规、血氨、甲胎蛋白(AFP)、乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)、C 反应蛋白(CRP),并进行终末期肝病模型(MELD)评分^[3]: MELD 评分 $=9.57 \times \ln$ 肌酐(mg/dl) $+3.78 \times \ln$ 胆红素(mg/dl) $+11.20 \times \ln$ INR $+6.43$ 。NLR 计算方法: $\text{NLR} = \text{中性粒细胞}(N) / \text{淋巴细胞}(L) \times 100\%$ 。MLR 计算方法: $\text{MLR} = \text{单核细胞}(N) / \text{淋巴细胞}(L) \times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或例(%)表示,比较用 χ^2 检验;绘制

ROC 曲线,影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与人工肝治疗组人口学资料及临床检测指标的比较

两组性别构成比、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组 TBIL、ALT、AST、INR、PTA、CRP、NLR 和 MLR 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 经人工肝治疗的生存组和死亡组人口学资料及临床指标的比较

经人工肝治疗的生存组和死亡组入院时性别构成比、年龄、ALT、AST、AFP、HBV-DNA、血氨、血红蛋白及合并肝硬化、腹水、上消化道出血、肝性脑病(分级 ≥ 2)和肝肾综合征发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的 TBIL、肌酐、INR、PTA、MELD 评分、NLR、MLR 及 CRP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),死亡组的 TBIL、肌酐、INR、MELD 评分、NLR、MLR、CRP 高于生存组,PTA 低于生存组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 对照组与人工肝治疗组人口学资料及临床检测指标的比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	TBIL/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	40	23/17	56.05 \pm 5.86	13.26 \pm 3.58	28.73 \pm 6.98	29.09 \pm 6.22
人工肝治疗组	81	50/31	53.45 \pm 6.46	406.24 \pm 126.20	473.03 \pm 415.14	310.25 \pm 232.65
χ^2/t 值		0.200	1.333	-10.980	-4.768	-5.383
<i>P</i> 值		0.655	0.191	0.000	0.000	0.000

组别	INR	PTA/(%, $\bar{x} \pm s$)	CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	NLR	MLR
对照组	0.56 \pm 0.17	81.85 \pm 5.20	4.15 \pm 1.56	1.95 \pm 0.70	0.19 \pm 0.08
人工肝治疗组	2.99 \pm 1.70	26.68 \pm 10.67	20.48 \pm 7.20	5.46 \pm 2.83	0.57 \pm 0.29
χ^2/t 值	-3.515	15.991	-9.195	-3.496	-7.207
<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.000	0.001	0.000

表 2 生存组与死亡组入院时人口学资料及临床指标的比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	TBIL/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AFP/(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	HBV-DNA/(log10 cps/ml, $\bar{x} \pm s$)
生存组	63	37/26	53.08 \pm 6.61	370.42 \pm 157.60	465.40 \pm 417.12	298.36 \pm 217.31	80.07 \pm 65.08	1.78 \pm 1.78
死亡组	18	11/7	54.67 \pm 6.52	442.05 \pm 70.77	500.29 \pm 439.73	352.71 \pm 296.78	56.30 \pm 39.17	2.26 \pm 2.13
χ^2/t 值		0.033	0.546	2.073	-0.193	0.54	0.962	-0.632
<i>P</i> 值		0.856	0.591	0.044	0.848	0.593	0.345	0.533

续表 2

组别	血氨 / ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	肌酐 / (mg/dl , $\bar{x} \pm s$)	INR	PTA / (%, $\bar{x} \pm s$)	MELD (分, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白 / (g/L , $\bar{x} \pm s$)	NLR
生存组	143.00 \pm 113.54	89.16 \pm 63.06	2.43 \pm 0.93	32.92 \pm 9.08	79.63 \pm 5.58	119.36 \pm 23.94	3.59 \pm 1.81
死亡组	157.71 \pm 51.54	121.45 \pm 49.30	3.55 \pm 2.10	20.44 \pm 8.30	87.13 \pm 7.57	127.96 \pm 21.42	7.33 \pm 2.41
χ^2/t 值	-0.330	-2.017	-2.445	5.071	-3.986	-0.857	-6.197
<i>P</i> 值	0.744	0.049	0.018	0.000	0.000	0.398	0.000

组别	MLR	CRP / (mg/L , $\bar{x} \pm s$)	肝硬化 例 (%)	腹水 例 (%)	上消化道出血 例 (%)	肝性脑病 (分级 ≥ 2) 例 (%)	肝肾综合征 例 (%)
生存组	0.45 \pm 0.24	17.74 \pm 5.15	37 (58.7)	33 (52.4)	7 (11.1)	11 (17.5)	5 (7.9)
死亡组	0.69 \pm 0.29	23.23 \pm 7.97	11 (61.1)	10 (55.6)	3 (16.7)	5 (27.8)	2 (11.1)
χ^2/t 值	-3.198	-2.895	0.33	0.057	0.399	1.078	0.187
<i>P</i> 值	0.002	0.006	0.856	0.812	0.685	0.299	0.648

2.3 HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期预后的多因素 Logistic 回归分析

对 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的影响因素进行多因素 Logistic 回归分析, 将 TBIL、肌酐、INR、PTA、MELD 评分、NLR、MLR 和 CRP 8 个指标引入多因素 Logistic 回归模型。结果显示: 预

测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的危险因素为 NLR [$\hat{\text{OR}}=3.719$ (95% CI : 3.525, 3.942)] 和 MLR [$\hat{\text{OR}}=2.335$ (95% CI : 2.161, 2.596)], 而 PTA [$\hat{\text{OR}}=0.729$ (95% CI : 0.550, 0.967)] 为预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的保护因素。见表 3。

表 3 人工肝治疗效果影响因素的多因素 Logistic 回归分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	$\hat{\text{OR}}$	95% CI	
						下限	上限
PTA	-0.316	0.036	6.576	0.028	0.729	0.550	0.967
NLR	1.314	1.118	5.551	0.013	3.719	3.525	3.942
MLR	1.240	1.013	5.365	0.021	2.335	2.161	2.596

2.4 PTA、NLR、MLR 及 NLR 联合 MLR 对短期预后的预测效果

PTA 诊断人工肝治疗的 HBV-ACLF 患者短期预后的 AUC 为 0.475 (95% CI : 0.373, 0.577), 最佳截断值为 34.00, 其敏感性为 73.0% (95% CI : 0.683, 0.778), 特异性为 68.0% (95% CI : 0.631, 0.726); NLR 诊断 HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期预后的 AUC 为 0.870 (95% CI : 0.811, 0.930), 最佳截断值为 4.88, 其敏感性为 80.0% (95% CI : 0.775, 0.842), 特异性为 80.0% (95% CI : 0.769, 0.838); MLR 诊断 HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期预后的 AUC 为 0.787 (95% CI : 0.709, 0.865), 最佳截断值为 0.53, 其敏感性为 53.0% (95% CI : 0.481, 0.576), 特异性为 85.0% (95% CI : 0.806, 0.898)。NLR 和 MLR 两者联合诊断

HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期预后的 AUC 最高, 为 0.921 (95% CI : 0.876, 0.966), 其敏感性为 76.0% (95% CI : 0.723, 0.806), 特异性为 92.0% (95% CI : 0.882, 0.957)。见图 1。

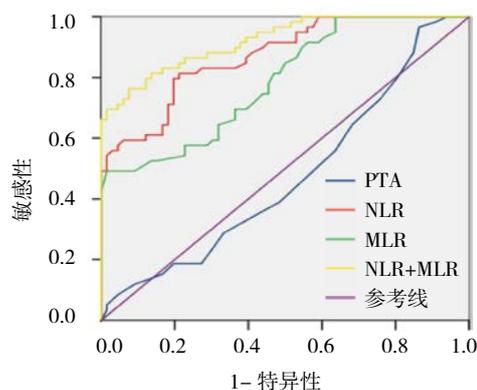


图 1 ROC 曲线

3 讨论

HBV-ACLF 是一种病情进展迅速、短期病死率极高的临床综合征。因此, 早期准确判断该疾病的预后可为实施及时有效的治疗和改善患者预后提供指导依据。目前临床上常用于评估 HBV-ACLF 预后的模型有 MELD 及其相关衍生评分 (MELD-Na、iMELD)、Child-Turcotte-Pugh 评分 (CTP)、慢性肝衰竭联盟 - 序贯器官衰竭评分 (CLIF-SOFA) 等, 这些预后评分模型已被研究证实对 ACLF 的预后有一定的预测价值^[14-16]。但这些评分模型存在计算复杂、准确性欠佳等一系列问题, 并且这些评分模型是建立在以酒精性肝病和慢性丙型肝炎为主的西方人群基础上的, 而我国 HBV-ACLF 的病因主要是 HBV 感染, 这些评分模型在中国人群中的预测评估价值仍不明确^[17]。因此, 仍需进一步寻找评估 HBV-ACLF 患者预后的更好的方法。

本研究结果表明, 外周血的系统性炎症指标——NLR 和 MLR 均是预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的危险因素, 其测定值越高, 患者死亡风险越高; PTA 为预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的保护因素, 其测定值越高, 患者死亡风险就越低。PTA 和系统性炎症指标 (NLR、MLR) 与人工肝治疗的 HBV-ACLF 患者的短期预后密切相关。

HBV 感染人体后引起 ACLF 的发病机制与病毒在肝细胞内复制激活, 中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞在肝脏内浸润导致免疫损伤和炎症破坏, 同时使大量炎症因子释放入血, 包括白细胞介素 -6 与白细胞介素 -17、肿瘤坏死因子 - α 等促炎症因子, 其中白细胞介素 -17 是中性粒细胞的趋化因子, 可以促进大量中性粒细胞从肝血窦和骨髓中释放入外周血, 从而引起外周血中性粒细胞的绝对值增加^[18-19]。外周血的中性粒细胞增多是反映损伤或感染引起急性骨髓细胞生成的直接征象。而在本研究中, 由于排除所有活动性感染 (肺炎、腹膜炎、尿路感染等) 的患者在外, 即排除了感染对 NLR 值的影响。本研究中人工肝治疗组的 NLR 值明显高于对照组, 且人工肝治疗死亡组的 NLR 值明显高于人工肝治疗生存组, 考虑 NLR 值的升高是由于 HBV-ACLF 患者肝脏内存在大量损伤和坏死的肝细胞, 释放大量的炎症因子, 如 HMGB-1 并诱发无菌性炎症, 从而引起 HBV-ACLF 患者体内的急性骨髓细胞生成和大量中性粒细胞释放到外周血中^[20]。中性粒细胞和淋巴细胞是组成

人体免疫系统 2 种主要的细胞成分。中性粒细胞通过释放一系列的炎症因子 (白细胞介素 -1 和白细胞介素 -8) 和大量颗粒包含酶 (如髓过氧化物酶、蛋白酶和胶原酶) 引起肝脏组织的炎症和氧化应激损伤以及细胞结构的破坏降解^[21]。淋巴细胞在疾病进展过程中引起的系统性炎症反应起到调节作用。研究表明, HBV-ACLF 疾病进展过程中引起的系统性炎症导致了外周血中淋巴细胞的耗竭^[10]。外周血中性粒细胞的增多和淋巴细胞数量的减少引起人工肝治疗组患者 NLR 值的升高。已有大量的研究表明, NLR 不仅是预测 HBV-ACLF 患者, 也是预测失代偿性肝硬化及肝癌患者病情恶化和死亡风险的独立危险因素, 这可能与增长的 NLR 值反映了肝脏损伤后继发的急性系统性炎症的严重程度有关^[10, 23]。

本研究中人工肝治疗组的 MLR 值明显高于对照组, 且人工肝治疗死亡组的 MLR 值明显高于人工肝治疗生存组, 考虑与 HBV-ACLF 患者外周血中单核细胞数量增加和淋巴数量减少有关。炎症反应可以促进骨髓中的单核细胞释放到外周血中并分化为组织巨噬细胞^[24]。在脂肪性肝炎和病毒性肝炎等病理条件下, 骨髓来源的单核细胞可以分化为肝巨噬细胞 (即 Kupffer 细胞) 并清除前炎症状态下的细胞碎片和病原体并促进受损肝组织的修复。Kupffer 细胞不仅可以源源不断地由外周血单核细胞补充, 而且通过释放白细胞介素 -1、白细胞介素 -6、白细胞介素 -8、肿瘤坏死因子 α 等前炎症因子使体内炎症反应持续存在^[25]。过度的炎症反应可以促进单核细胞从骨髓释放到外周血中并浸润到存在炎症的肝脏中, 由此形成一个恶性循环。外周的免疫系统的紊乱与肝脏的衰竭和患者死亡密切相关。因此, 本研究中, MLR 成为预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的危险因素, 可能与其反映人工肝治疗的 HBV-ACLF 患者持续进展的炎症反应有关。另外, CRP 也是反应系统性炎症严重程度的指标之一。本研究发现, 虽然人工肝治疗死亡组血浆的 CRP 水平明显高于生存组, 但是多因素分析结果表明, CRP 并不是 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的独立影响因素, 与既往研究结果相一致^[26]。这可能与本研究排除存在细菌感染的患者, 而 CRP 对预测 ACLF 患者是否存在细菌感染具有较高的诊断价值, 而对预测仅存在无菌性炎症的 ACLF 患者的预后缺乏敏感性和特异性有关^[27]。另外, 本研究结果发现, 人工肝治疗生存组的 PTA 明显高于

死亡组,而且 PTA 为预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期预后的保护因素,这与既往文献报道相一致^[28]。

根据 ROC 曲线对 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的预测分析表明,单独 PTA 的 AUC 为 0.475,与 CHEN 等^[28]报道的相近。单独 NLR 的 AUC 值为 0.870,与另一研究^[29]AUC 为 0.820 非常接近。单独的 MLR 的 AUC 值为 0.787,与既往文献报道结果非常接近^[30]。NLR 单独预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的 AUC 为 0.870,敏感性为 80.0%,特异性为 80.0%;而 MLR 单独预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的 AUC 为 0.787,敏感性为 53.0%,特异性为 85.0%。NLR 联合 MLR 预测 HBV-ACLF 患者人工肝治疗 90 d 短期预后的 AUC 为 0.921,大于单独 NLR 或 MLR 的 AUC 值,且敏感性为 76.0%,特异性为 92.0%,提示 NLR 联合 MLR 可提高预测准确度。

综上所述,本研究结果表明,NLR 联合 MLR 对 HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期预后具有更好的预测价值。而且,NLR 和 MLR 值通过血常规检测结果计算即可得到,临床可操作性和重复性强,具有一定临床应用价值。但因本研究的样本量较小,随访时间短,尚需扩大研究样本量进一步探讨 HBV-ACLF 患者人工肝治疗短期及长期预后的更有效的评估模型,从而提高对 HBV-ACLF 患者人工肝治疗预后的预测判断能力。

参 考 文 献:

- [1] LALEMAN W, VERBEKE L, MEERSSEMAN P, et al. Acute on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions[J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2011, 5(4): 523-537.
- [2] SETO W K, LAI C L, YUEN M F. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, 27(4): 662-669.
- [3] CHEN J J, HUANG J R, YANG Q, et al. Plasma exchange-centered artificial liver support system in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a nationwide prospective multicenter study in China[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(3): 275-281.
- [4] WAN Y M, YANG L H, YANG J H, et al. The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic de-compensation and acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(3): 462-469.
- [5] 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.
- [6] MIKOLASEVIC I, MILIC S, RADIC M, et al. Clinical profile, natural history, and predictors of mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF)[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127(7/8): 283-289.
- [7] TASAKA S, KOH H, YAMADA W, et al. Attenuation of endotoxin-induced acute lung injury by the Rho-associated kinase inhibitor, Y-27632[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(6): 504-510.
- [8] TWU Y C, GOLD M R, TEH H S. TNFR1 delivers pro-survival signals that are required for limiting TNFR2-dependent activation induced cell death (AICD) in CD8⁺T cells[J]. *European Journal of Immunology*, 2011, 41(2): 335-344.
- [9] BHAT T, TELI S, RIJAL J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(1): 55-59.
- [10] WU W, YAN H D, ZHAO H, et al. Characteristics of systemic inflammation in hepatitis B-precipitated ACLF: differentiate it from No-ACLF[J]. *Liver Int*, 2018, 38(2): 248-257.
- [11] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝组,中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南(2012年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5(6): 321-327.
- [12] FERENCI P, LOCKWOOD A, MULLEN K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th world congresses of gastroenterology, vienna, 1998[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 716-721.
- [13] WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN R, et al. Model for end-stage liver disease(MELD) and allocation of donor livers[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1): 91-96.
- [14] PEREIRA G, BALDIN C, PIEDADE J, et al. Combination and sequential evaluation of acute-on-chronic liver failure (ACLF) and hyponatremia and prognosis in cirrhotic patients[J]. *Dig Liver Dis*, DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170809.
- [15] HERNAEZ R, SOLÀ E, MOREAU R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update[J]. *Gut*, 2017, 66(3): 541-553.
- [16] 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.
- [17] TONG J J, ZHAO W, MU X Y, 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]. *Clin Med J (Engl)*, 2019, 132(13): 1541-1549.
- [18] ZHANG G L, XIE D Y, LIN B L, et al. Imbalance of interleukin-17-producing CD4 T cells/regulatory T cells axis occurs in remission stage of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(3): 513-521.
- [19] NAKAGAWA T, MORI N, KAJIWARA C, et al. Endogenous IL-17 as a factor determining the severity of clostridium difficile

- infection in mice[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(8): 821-827.
- [20] CLÀRIA J, ARROYO V, MOREAU R. The acute-on-chronic liver failure syndrome, or when the innate immune system goes astray[J]. *J Immunol*, 2016, 197(10): 3755-3761.
- [21] KAJER T B, FAIRFULL-SMITH K E, YAMASAKI T, et al. Inhibition of myeloperoxidase-and neutrophil-mediated oxidant production by tetraethyl and tetramethyl nitroxides[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 70: 96-105.
- [22] CAI Y J, DONG J J, DONG J Z, et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(11): 1413-1426.
- [23] ZHOU D S, XU L, LUO Y L, et al. Inflammation scores predict survival for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after transarterial chemoembolization[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(18): 5582-5590.
- [24] SHI C, PAMER E G. Monocyte recruitment during infection and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 762-774.
- [25] SONG P, ZHANG J B, ZHANG Y W, et al. Hepatic recruitment of CD11b+Ly6C+ inflammatory monocytes promotes hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 935-945.
- [26] MANI I, ALEXOPOULOU A, VASILIEVA L, et al. Human beta-defensin-1 is a highly predictive marker of mortality in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*, 2019, 39(2): 299-306.
- [27] ZHANG X, CHEN P, GAO H N, et al. Bacterial infection and predictors of mortality in patients with autoimmune liver disease-associated acute-on-chronic liver failure[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 5108781.
- [28] CHEN E Q, WANG M L, ZHANG D M, et al. Plasma apolipoprotein A-V predicts long-term survival in chronic hepatitis B patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45576.
- [29] FAN Z, 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.
- [30] CAI J J, 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 (Baltimore)*, 2018, 97(46): e13324.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 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.