

IL-18 评价人工肝治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭 有效性及短期预后效果的研究*

侯静涛 许娟 闫涛涛 杨慧玲 樊研

(西安交通大学第一附属医院感染科, 陕西 西安 710061)

【摘要】 目的 探讨血清白细胞介素-18(IL-18)评价人工肝治疗乙型肝炎病毒(HBV)相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)的有效性及其短期预后效果。方法 选取 2022 年 1 月—11 月于我院接受治疗的 HBV-ACLF 患者 151 例, 所有患者均成功接受人工肝治疗, 根据患者 90 d 内结局分为死亡组($n=63$)和生存组($n=88$), 另选择 73 例健康受试者作为对照(健康组)。检测患者入院时、治疗后及健康受试者血清 IL-18 水平, 分析 IL-18 水平对患者预后的评估价值。结果 HBV-ACLF 患者入院时及治疗后血清 IL-18 均显著高于健康组, 死亡组患者入院时及治疗后血清 IL-18 均显著高于生存组($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示 IL-18 与终末期肝病模型(MELD)呈正相关。多因素 Cox 回归分析显示, 血清 IL-18 水平是 HBV-ACLF 患者人工肝治疗后死亡的独立危险因素($P<0.05$)。受试者工作曲线(ROC)显示患者入院时、治疗后血清 IL-18 水平诊断 HBV-ACLF 患者人工肝治疗后 90 d 死亡率的曲线下面积分别为 0.760、0.739。Kaplan-Meier 曲线显示, 低 IL-18 水平患者的生存率高于高 IL-18 水平患者($P<0.05$)。结论 血清 IL-18 可辅助评价 HBV-ACLF 患者人工肝治疗效果及治疗后短期预后。

【关键词】 白细胞介素-18; 人工肝; HBV 相关慢加急性肝衰竭; 有效性; 短期预后

【中图分类号】 R575.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.009

Evaluation of the efficacy and short-term prognosis of artificial liver in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure by IL-18

HOU Jingtao, XU Juan, YAN Taotao, YANG Huiling, FAN Yan

(Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy and short-term prognosis of serum IL-18 in the evaluation of artificial liver in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** A total of 151 patients with HBV-ACLF who were treated in our hospital were selected. All patients were successfully treated with artificial liver. According to the outcome within 90 d, the patients were divided into death group and survival group. 73 healthy subjects were selected as controls (healthy group). The serum IL-18 levels of patients before and after treatment and healthy subjects were detected, and the prognostic value of IL-18 level was analyzed. **Results** The serum IL-18 of HBV-ACLF patients upon admission and after treatment was significantly higher than that of the healthy group, and the serum IL-18 of the death group upon admission and after treatment was significantly higher than that of the survival group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that IL-18 was positively correlated with MELD. Multivariate Cox regression analysis showed that serum IL-18 level was an independent risk factor for death in patients with HBV-ACLF after artificial liver treatment ($P<0.05$). The receiver operating curve (ROC) showed that the area under the curve of serum IL-18 level at admission and after treatment for diagnosing the 90d mortality of HBV-ACLF patients after artificial liver treatment was 0.760 and 0.739, respectively. Kaplan-Meier curve analysis showed that the survival rate of patients with low IL-18 level was significantly higher than that of patients with high IL-18 level ($P<0.05$). **Conclusion** Serum IL-18 can assist in evaluating the therapeutic effect of artificial liver and short-term prognosis after treatment in patients with HBV-ACLF.

【Key words】 IL-18; Artificial liver; HBV-acute-on-chronic liver failure; Efficacy; Short-term prognosis

基金项目:陕西省自然科学基金项目(2021-JQ-404)

引用本文:侯静涛,许娟,闫涛涛,等.IL-18 评价人工肝治疗 HBV 相关慢加急性肝衰竭有效性及短期预后效果的研究[J].西部医学,2024,36(7):987-991,997.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.009

乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 相关慢加急性肝衰竭 (HBV-acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 是一种威胁生命的疾病, 其进展与慢性乙型肝炎的持续存在密切相关, 主要流行于亚太和非洲地区。因其发病后的凶险性和快速进展性, 已成为全球人类死亡的巨大挑战之一^[1]。HBV-ACLF 患者若不能得到及时有效的治疗, 病死率可达 72%^[1-2]。尽管肝移植是治疗晚期 HBV-ACLF 的有效手段, 但器官来源短缺限制了 HBV-ACLF 的治疗^[3]。人工肝支持系统 (Artificial liver support system, ALSS) 用于解决无法行肝脏移植患者的治疗问题。ALSS 是一种辅助治疗 ACLF 的方法, 通过暂时和部分替代病变肝功能的方式, 产生辅助肝细胞再生的条件, 促进肝细胞恢复功能。近期研究表明, ALSS 治疗是降低 HBV-ACLF 患者 28 d 无肝移植死亡率的重要手段^[4]。尽管如此, 仍有约 50% 接受 ALSS 的 HBV-ACLF 患者不能得到有效治疗^[4]。ALSS 的无效治疗不仅导致社会医疗资源的浪费, 而且延误了 HBV-ACLF 患者接受其他治疗手段。因此, HBV-ACLF 患者预后判断至关重要。研究表明 ACLF 患者与非 ACLF 肝病者相比, 患者体内系统炎症反应水平显著升高, 具体表现为促炎细胞因子、低抗炎症细胞因子水平, 且 ACLF 患者体内系统性炎症反应与患者病情严重程度及短期死亡率密切相关^[5-6]。白细胞介素-18 (IL-18) 是一种强有力的促炎细胞因子, 参与宿主防御感染, 以及调节先天和获得性免疫反应。研究表明血清 IL-18 水平与乙肝疾病进展呈正相关^[7]。慢性肝衰竭患者血清 IL-18 水平显著升高, 且高 IL-18 水平提示慢性肝衰竭患者具有发生败血症高风险^[8]。IL-18 是否参与 HBV-ACLF 发病过程以及人工肝治疗过程 HBV-ACLF 患者血清 IL-18 水平变化尚不得知。本研究采用通过检测 HBV-ACLF 患者血清 IL-18 水平, 探讨 IL-18 在 HBV-ACLF 患者人工肝治疗过程的变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2022 年 1 月—11 月于我院接受人工肝治疗的 HBV-ACLF 患者 151 例。根据患者 90 d 内结局分为死亡组和生存组, 其中死亡组 63 例, 生存组 88 例。纳入标准: ①符合《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》中慢加急性肝衰竭的诊断标准^[9]; 在慢性肝病基础上, 由各种诱因引起, 以急性黄疸加深、凝血功能障碍为肝衰竭表现的综合征, 可合并肝性脑病、腹水、电解质紊乱、感染、肝肾综合征、肝肺综合征等并发症, 以及肝外器官功能衰竭。②年龄 18~75 岁。③血清总胆红素大于正常上限 10 倍或者每日

上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 。④研究对象均知情并签署知情同意书。排除标准: ①伴有胆汁淤积性自身免疫性、酒精性肝病者。②伴有恶性肿瘤者。③合并其他类型肝炎病毒或 EB 病毒感染者。另选取同期 73 例来自本院体检中心的健康受试者作为健康对照 (健康组)。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 所有患者均给予保肝、对症支持、防治并发症及抗 HBV 等常规治疗, 并在内科常规治疗基础上进行人工肝支持治疗: 以颈内静脉或股静脉穿刺置管, 建立体外循环通路, 每次治疗血浆置换 1 400 mL, 血浆灌注 2~3 h, 总灌流量约 4 000 mL, 每次人工肝治疗间隔 1~3 d, 所有患者治疗 1~3 次。

1.3 观察指标 HBV-ACLF 患者在入院时和结束全部人工肝治疗疗程后 48 h 时, 采集患者静脉血; 健康组于体检当天采血。采用全自动血液分析仪 (日本希森美康, 型号 XE-2100) 检测白细胞计数 (WBC)、红细胞分布宽度 (RDW)、中性粒细胞、淋巴细胞, 计算中性粒细胞与淋巴细胞计数比值 (NLR); 采用全自动生化分析仪 (沈阳东软医疗, 型号 NSA-400) 检测总胆红素 (TBIL)、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、肌酐 (Cr)、血清钠、血红蛋白 (Hb); 采用 ELISA 法检测血清 IL-18 水平 (试剂盒购于杭州联科生物技术股份有限公司), 操作严格按照试剂盒说明进行。计算入院时及人工肝治疗后终末期肝病模型 (MELD) 评分, MELD 评分的计算公式为: $\text{MELD} = 3.78 \times \ln [\text{T-BiL} (\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln [\text{INR}] + 9.57 \times \ln [\text{Cr} (\text{mg/dL})] + 6.43$ 。公式中的 T-BiL 为总胆红素, INR 为国际标准化比值, Cr 为血清肌酐, \ln 即 $\log e$ 为自然对数。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料若满足正态分布, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采取 LSD- t 检验。若不符合正态分布则选择非参数检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 绘制 ROC 曲线评价 IL-18 对 HBV-ACLF 患者 90 d 内死亡的预测价值, 计算曲线下面积 (AUC), $0.5 < \text{AUC} \leq 0.7$ 为低诊断价值, $0.7 < \text{AUC} \leq 0.9$ 为中等诊断价值, $\text{AUC} > 0.9$ 为高诊断价值。采用 Cox 比例风险回归模型 (逐步分析法)、Kaplan-Meier 曲线进行生存分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 生存组和死亡组、健康组的年龄、性别、BMI 以及生存组和死亡组住院天数之间无显著性差异 ($P > 0.05$); HBV-ACLF 患者 ALT、

AST、TbIL、PT、Cr、中性粒细胞、NLR 水平显著高于健康组，白蛋白、血小板水平显著低于健康组 ($P < 0.05$)。死亡组患者 ALT、TbIL、PT、Cr、中性粒细

胞、NLR、MELD 评分及 MELD-Na 评分均显著高于生存组，血小板水平显著低于生存组 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 3 组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information

项目	健康组 (n=73)	生存组 (n=88)	死亡组 (n=63)	F/t/ χ^2	P
年龄(岁)	48.2±11.5	47.8±11.8	50.6±12.3	0.072	0.113
性别(男)	42(57.5)	51(58.0)	35(55.6)	1.466	0.391
BMI(kg/m ²)	24.5±3.1	24.8±3.2	24.29±3.5	0.992	0.616
住院天数(d)	—	21.25±9.7	19.5±11.6	0.831	0.569
ALT (U/L)	29.8±4.7	165.4±24.6 ^①	235.6±22.8 ^{①②}	255.575	<0.001
AST (U/L)	25.1±3.5	124.8±15.8 ^①	136.2±24.9 ^①	64.519	<0.001
白蛋白(g/dL)	45.1±3.3	33.7±4.8 ^①	31.7±3.5 ^①	33.973	<0.001
TbIL(μ mol/L)	23.5±4.6	316.7±96.6 ^①	380.5±112.1 ^{①②}	407.604	<0.001
PT(s)	18.1±1.8	20.5±2.8 ^①	22.9±3.1 ^{①②}	57.093	<0.001
Cr(μ mol/L)	51.7±7.1	61.3±8.2 ^①	67.5±5.9 ^{①②}	82.795	<0.001
白细胞($\times 10^9/L$)	6.8±2.9	6.6±2.7	8.2±4.1	0.283	0.811
血小板($\times 10^9/L$)	132.7±36.3	124.6±61.2 ^①	92.7±37.5 ^{①②}	6.975	0.002
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	3.1±2.2	3.9±1.8 ^①	5.3±2.2 ^{①②}	4.833	0.013
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.3±0.5	1.1±0.5	1.1±0.3	0.370	0.721
NLR	3.5±0.9	3.9±0.6 ^①	4.8±1.1 ^{①②}	39.818	<0.001
MELD 评分	—	22.1±3.2	27.7±3.5 ^②	10.441	<0.001
MELD-Na 评分	—	25.1±3.2	29.2±3.4 ^②	9.620	<0.001

注：与健康组相比，^① $P < 0.05$ ；与生存组相比，^② $P < 0.05$ ；“—”表示未采集数据。

2.2 各组血清 IL-18 水平比较 HBV-ACLF 患者入院时及人工肝治疗后血清 IL-18 显著均高于健康组，死亡组患者入院时及治疗后血清 IL-18 分别显著高于生存组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 血清 IL-18 水平与 MELD 评分、MELD-Na 评分的相关性分析 结果显示，HBV-ACLF 患者人工肝入院时血清 IL-18 水平与 MELD 评分 ($r = 0.715$, $P < 0.001$)、MELD-Na 评分 ($r = 0.6919$, $P < 0.001$) 呈正相关，见图 1。

表 2 各组血清 IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Table 2 Comparison of serum IL-18 levels in each group

组别	n	入院时	治疗后
健康组	73	79.5±10.6	79.5±10.6
生存组	88	265.2±32.3 ^①	231.7±27.9 ^{①③}
死亡组	63	326.39±46.9 ^{①②}	301.8±37.2 ^{①②③}
t		8.125	7.893
P		<0.001	<0.001

注：与健康组同期相比，^① $P < 0.01$ ；与生存组同期相比，^② $P < 0.05$ ；与同组入院时相比，^③ $P < 0.05$ 。

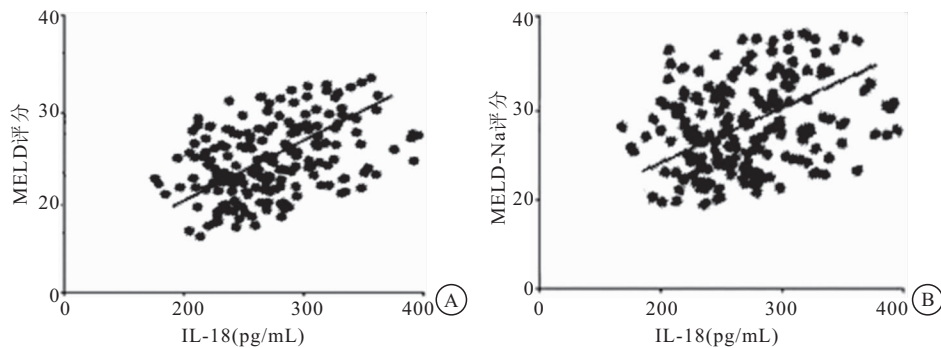


图 1 血清 IL-18 水平与 MELD 评分、MELD-Na 评分的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of serum IL-18 level with MELD score and MELD score

注：A. 血清 IL-18 水平与 MELD 评分相关性；B. 血清 IL-18 水平与 MELD-Na 评分相关性。

2.4 Cox 风险回归分析 多因素 Cox 风险回归显示，TbIL、PT、血小板、中性粒细胞、NLR 及 IL-18 是

HBV-ACLF 患者人工肝治疗后 90 d 死亡的影响因素，见表 3。

表 3 人工肝治疗后 HBV-ACLF 患者 90 d 死亡的独立危险因素

Table 3 Independent risk factors for 90-day mortality in HBV-ACLF patients after artificial liver treatment

变量	β	SE	wald χ^2	HR(95%CI)	P
TbIL	1.15(0.60~1.99)	0.025	6.236	3.13(1.63~5.41)	<0.001
PT	0.56(0.21~0.92)	0.018	3.246	1.52(0.57~2.50)	0.013
Cr	0.36(0.11~0.53)	0.034	2.102	0.99(0.30~1.44)	0.069
白细胞	0.42(0.10~0.69)	0.075	1.921	1.14(0.27~1.88)	0.125
血小板	-0.96(-1.78~-0.59)	0.458	4.386	0.383(0.16~0.94)	0.036
中性粒细胞	1.03(0.51~1.57)	0.028	2.931	2.80(1.39~4.27)	0.011
NLR	1.19(0.57~1.87)	0.032	7.218	3.23(1.55~5.08)	<0.001
IL-18	1.29(0.89~2.05)	0.051	8.251	3.51(2.41~5.57)	<0.001

2.5 血清 IL-18 对 HBV-ACLF 患者 90 d 内死亡的预测价值 ROC 结果显示,入院时、治疗后血清 IL-18 水平用于判断人工肝术后 HBV-ACLF 患者预后的曲线下面积分别为 0.760、0.739; Youden 指数确定入院时、治疗后 IL-18 的最佳临界值分别为 295.9 pg/mL、269.5 pg/mL; 入院时 IL-18 灵敏度为 71.4%, 特异度为 71.4%; 治疗后 IL-18 灵敏度为 70.2%, 特异度为 67.8%, 见图 2。

2.6 Kaplan-Meier 生存曲线分析 按照入院时、治疗后 IL-18 最佳临界值进行分层后分别作 Kaplan-Meier 生存曲线, 结果显示入院时 IL-18 < 295.9 pg/mL 患者 90 d 生存率显著高于入院时 IL-18 ≥ 295.9 pg/mL 患者 ($P < 0.05$); 治疗后 IL-18 < 269.5 pg/mL 患者 90 d 生存率显著高于治疗后 IL-18 ≥ 269.5 pg/mL 患者 ($P < 0.05$), 见图 3。

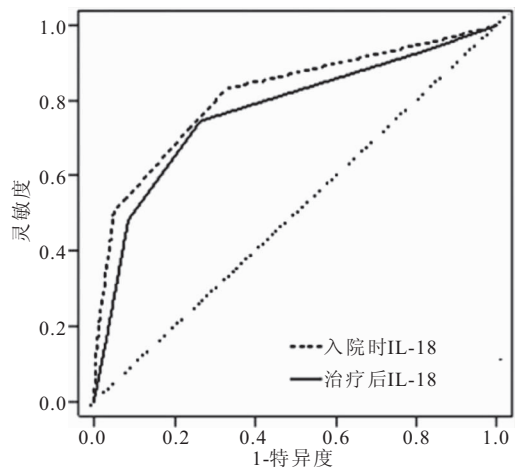


图 2 血清 IL-18 预测 HBV-ACLF 患者 90 d 内死亡的 ROC 曲线
Figure 2 Predictive value of serum IL-18 level for 90-day mortality in patients with HBV-ACLF

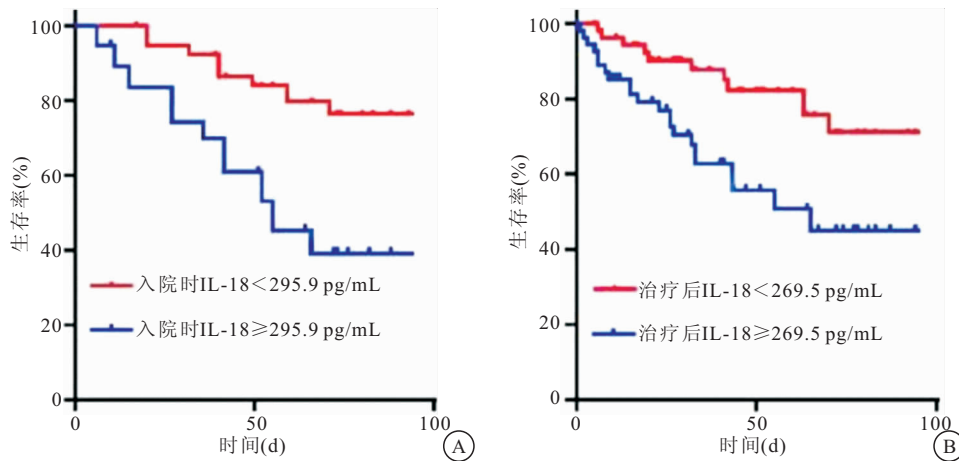


图 3 Kaplan-Meier 生存曲线分析
Figure 3 Kaplan-Meier survival curve analysis

注: A. 入院时 IL-18 分层 Kaplan-Meier 生存曲线; B. 治疗后 IL-18 分层 Kaplan-Meier 生存曲线。

3 讨论

人工肝治疗在等待肝源时被广泛用于桥接肝衰竭患者至肝再生或肝移植。人工肝治疗可以暂时替代部分肝功能, 通过清除血清中的有毒物质和代谢物, 改善肝细胞再生和肝功能修复的微环境, 防止肝

衰竭进一步恶化^[10-11]。研究发现 ALSS 治疗 HBV-ACLF 患者 90 d 生存概率约为 50.0%~60.0%^[12], 与本研究结果(58.3%)一致。越来越多的研究证实人工肝治疗可以提高 HBV-ACLF 患者的生存率, 使人工肝治疗方式受到更多应用。早期预测 ALSS 对

HBV-ACLF 患者的治疗效果及预后,对临床医生及时准确地做出治疗决策具有重要意义。

HBV-ACLF 患者疾病的发生发展过程常常伴随全身炎症反应的出现,并且与疾病严重程度及患者预后密切相关^[13]。抗 HBV 免疫反应增强产生的细胞因子风暴被认为是慢性 HBV-ACLF 的重要诱因^[14-15]。HBV 感染 ACLF 人体后,可引起中性粒细胞、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,从而导致中性粒细胞大量分泌。中性粒细胞的增多和淋巴细胞数量的减少则可引起 HBV-ACLF 患者 NLR 的升高^[16]。当肝脏处于病理环境下,Kupffer 细胞可以通过释放促炎细胞因子,包括 IL-18 等,使体内炎症反应持续存在^[17]。本研究结果显示,入院时 HBV-ACLF 患者外周血中性粒细胞数量及 NLR 显著高于健康受试者,表明 HBV-ACLF 患者处于高炎症状态。IL-18 属于 IL-1 超家族,主要由巨噬细胞产生,但也由其他细胞类型产生,刺激各种细胞类型并具有多效性功能^[18-19]。IL-18 是促发 1 型反应的促炎细胞因子,其与 IL-12 一起,在被诸如脂多糖的微生物产物感染后诱导细胞介导的免疫^[20]。本研究发现,HBV-ACLF 患者入院时及治疗后血清 IL-18 显著均高于健康组,生存组患者入院时及治疗后血清 IL-18 分别显著低于死亡组,该结果一方面提示 IL-18 可能参与 HBV-ACLF 发病过程,在炎症刺激下,中性粒细胞、淋巴细胞等通过分泌细胞因子 IL-18 与肝实质细胞和非实质细胞相互作用,促进 HBV-ACLF 病情发展;另一方面提示 IL-18 可作为评判人工肝治疗 HBV-ACLF 患者疗效的指标。目前国内外有多种肝衰竭预后模型,包括 MELD 评分、MELD-Na 评分、肝功能分级等,其中 MELD 及其衍生评分体系是运用时间最长、最广泛的预测模型^[20]。本研究相关性分析发现 HBV-ACLF 患者入院时血清 IL-18 水平分别与 MELD 评分、MELD-Na 评分呈正相关,提示血清 IL-18 有作为 HBV-ACLF 患者病情诊断因子的潜力。进一步多因素 Cox 风险回归分析显示,TBil、PT、血小板、中性粒细胞、NLR 是 HBV-ACLF 患者人工肝治疗后死亡的独立风险因素,与前人研究报道一致^[21-23],同时本研究发现 IL-18 也是患者人工肝治疗后 90 d 内死亡的独立风险因素,提示血清 IL-18 水平与 HBV-ACLF 患者预后具有相关性。ROC 曲线分析发现入院时、治疗后血清 IL-18 水平用于判断人工肝术后 HBV-ACLF 患者预后的曲线下面积分别为 0.760、0.739,具有中等诊断价值。此外,ROC 曲线 Youden 指数分析确定入院时、治疗后 IL-18 的最佳临界值分别为 295.9 pg/mL,269.5 pg/mL。通过根据

临界值分层做 Kaplan-Meier 生存曲线,显示无论入院时还是治疗后低于临界值患者的生存率显著高于高于临界值患者,进一步表明血清 IL-18 与患者预后密切相关。

4 结论

HBV-ACLF 患者血清 IL-18 水平显著升高,血清 IL-18 水平可用于评估 HBV-ACLF 患者人工肝治疗的有效性 & 短期预后。

【参考文献】

- [1] SARIN S K, CHOUDHURY A, SHARMA M K, *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] HUANG Y, JU T, ZHANG H, *et al.* Lower level of IL-28A as a predictive index of the artificial liver support system in effective treatment of patients with HBV-ACLF [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(12): 24766.
- [3] ARROYO V, MOREAU R, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2137-2145.
- [4] YANG L, WU T, LI J, *et al.* Artificial liver treatment improves survival in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a case-control matched analysis [J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(6): 656-670.
- [5] 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*, 2022, 32: 100638.
- [6] LISMAN T, LUYENDYK J P. Systemic inflammation and disorders of hemostasis in the AD-ACLF syndrome [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1264-1265.
- [7] ZHOU F, XIONG H, ZHEN S, *et al.* Serum levels of IL-12, IL-18, and IL-21 are indicators of viral load in patients chronically infected with HBV [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2022, 55: 12320.
- [8] YADAV P, TREHANPATI N, MAIWALL R, *et al.* Soluble factors and suppressive monocytes can predict early development of sepsis in acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(8): 2105-2120.
- [9] 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分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.
- [10] 朱龙川, 曾敬科, 袁桂才, 等. 慢加急性肝衰竭前期患者是人工肝治疗的生存优势人群: 一项多中心回顾性研究 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(19): 2434-2439.
- [11] SALIBA F, BAÑARES R, LARSEN F S, *et al.* Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1352-1367.
- [12] DU L, MA Y, ZHOU S, *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.

- Cholangiocarcinoma: Changes in the 2019 World Health Organization Histological Classification System and Potential Impact on Imaging-Based Diagnosis[J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(10): 1115-1125.
- [8] CHEN Y G, YANG C W, CHUNG C H, *et al.* The association between metabolic risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and the incidence of liver cancer: a nationwide population-based cohort study[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(4): 807-816.
- [9] THÜRING J, RIPPEL O, HAARBURGER C, *et al.* Multi-phase CT-based prediction of Child-Pugh classification: a machine learning approach[J]. *Eur Radiol Exp*, 2020, 4(1): 20.
- [10] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [11] 刘春龙, 于江涛, 吴盼盼. 中晚期原发性肝癌治疗的研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(28): 91-95.
- [12] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [13] 何杰, 李小燕, 余觅, 等. 基于生信分析探讨吸烟腺癌患者自噬相关基因及其机制[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(22): 1703-1710.
- [14] 栾松华, 马彦青, 杨晶晶, 等. FOSB 基因在急性髓系白血病中的预后价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4): 1063-1070.
- [15] LIU S, YAO X, ZHANG D, *et al.* Analysis of Transcription Factor-Related Regulatory Networks Based on Bioinformatics Analysis and Validation in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1431396.
- [16] YU Y, LI H, WU C, *et al.* Circ_0021087 acts as a miR-184 sponge and represses gastric cancer progression by adsorbing miR-184 and elevating FOSB expression[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(11): e13605.
- [17] 刘美岑, 刘蕾. 基于多数据集分析 10 型胶原 $\alpha 1$ 链和分泌型磷蛋白 1 在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. *癌症进展*, 2021, 19(24): 2540-2543, 2577.
- [18] 张丹丹, 徐健. SPP1 在非小细胞肺癌中的表达差异及机制研究[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(11): 1724-1729.
- [19] YAN B, BAI D S, QIAN J J, *et al.* Differences in tumour characteristics of hepatocellular carcinoma between patients with and without cirrhosis: A population-based study[J]. *J Cancer*, 2020, 11(19): 5812-5821.
- [20] 郭大可, 刘兵, 刘彬. 钆双胺增强 MRI 及 CT 增强诊断肝功能 Child-Pugh A 级肝细胞癌的价值分析[J]. *肝脏*, 2021, 26(11): 1264-1267.
- [21] 孔杰, 李辉, 曾雪燕, 等. 原发性肝癌区域淋巴结转移的临床病理特点及预后分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(4): 290-295, 301.
- [22] 梁子豪, 高雅楠, 史丽云. 基于 GEO 数据库数据肝内胆管癌吉西他滨耐药基因筛选及生物学功能分析[J]. *山东医药*, 2021, 61(27): 42-46.
- [23] 栾艳超, 梁超, 韩青松, 等. SPP1 基因在肺腺癌中的表达及与预后的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(6): 884-891.

(收稿日期: 2022-12-14; 修回日期: 2024-05-24; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 991 页)

- [13] ZHANG X, ZHANG Y, ZHOU P, *et al.* Down-regulated cyclindromatosis enhances NF- κ B activation and aggravates inflammation in HBV-ACLF patients[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1586-1601.
- [14] WU W, SUN S, WANG Y, *et al.* Circulating Neutrophil Dysfunction in HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620365.
- [15] LIU Y, MENG X, WANG C, *et al.* Interleukin-18 Plays a Positive Feedback Activity to Natural Killer-Like B Cells in Hepatitis B Virus-Associated Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *Viral Immunol*, 2022, 35(1): 50-59.
- [16] 张雪, 张亮, 汤善宏. 中性粒细胞淋巴细胞比值及其动态变化在人工肝治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭预后的评估价值[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(18): 2341-2345.
- [17] LI Y, KONG Y, SHI K, *et al.* CD200R Combined Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predict 90-Day Mortality in HBV-Related Acute-On-Chronic Liver Failure[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 762296.
- [18] YANG Y, HAN C, SHENG Y, *et al.* The Mechanism of Auroreusidin in Suppressing Inflammatory Response in Acute Liver Injury by Regulating MD2[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 570776.
- [19] 李世青, 袁媛, 王景林. 细菌感染激活炎症小体介导细胞焦亡的机制研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(21): 2683-2690.
- [20] VECCHIÉ A, BONAVENTURA A, TOLDO S, *et al.* IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies? [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1638-1657.
- [21] 杨晴, 孙长峰, 盛云建, 等. MELD 联合 TBRR 预测人工肝治疗慢加急性肝衰竭短期预后的临床意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(10): 1211-1215.
- [22] 王鹭, 吴晓娟, 蔡蓓, 等. 胱抑素 C 估算肾小球滤过率对人工肝治疗 HBV 相关性慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(5): 862-867.
- [23] XU X, HOU Z, XU Y, *et al.* The dynamic of platelet count as a novel and valuable predictor for 90-day survival of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101482.

(收稿日期: 2023-03-20; 修回日期: 2024-05-24; 编辑: 刘灵敏)