

慢加急性肝衰竭: 东西方诊断和预后的差异

王宪波, 高方媛

背景资料

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上出现肝功能急剧恶化的一种临床综合征, 尽管近年来对于肝衰竭的治疗和相关研究进展迅速, 但其病死率仍然居高不下。当前国际上不同研究小组对 ACLF 的定义和诊断标准仍存在争议, 一定程度上影响了对其本质的认识。

王宪波, 高方媛, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 北京市 100015

王宪波, 主任医师, 博士生导师, 主要从事慢性肝病的中西医结合诊疗研究。

作者贡献分布: 王宪波负责指导与审校; 高方媛负责文章撰写与文献检索。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81473641; 北京市医院管理局临床医学发展专项基金资助项目, No. ZYLX201707。

通讯作者: 王宪波, 主任医师, 博士生导师, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心。wangxb@ccmu.edu.cn
电话: 010-84322301

收稿日期: 2017-03-28
修回日期: 2017-05-05
接受日期: 2017-05-17
在线出版日期: 2017-07-28

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-07-28

Abstract

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) refers to a complex clinical syndrome with fast progression and high mortality. There is discrepancy between the East and West in the definition and diagnostic criteria for ACLF, and no uniform prognostic evaluation system is currently applicable, because of the different causes and the complexity of pathogenesis. In recent years, ACLF has attracted attention of scholars all over the world, and some important progress has been made. This paper aims to make a summary of ACLF with regard to its definition and the prognostic evaluation system.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Definition; Prognosis

Acute-on-chronic liver failure: Difference in definition and prognosis between the East and West

Xian-Bo Wang, Fang-Yuan Gao

Xian-Bo Wang, Fang-Yuan Gao, Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473641; Special Fund for Clinical Medicine Development of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. ZYLX201707.

Correspondence to: Xian-Bo Wang, Chief Physician, Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 8 Jingshun East Street, Chaoyang District, Beijing 100015, China. wangxb@ccmu.edu.cn

Received: 2017-03-28
Revised: 2017-05-05

Wang XB, Gao FY. Acute-on-chronic liver failure: Difference in definition and prognosis between the East and West. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1910-1920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1910.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i21.1910>

摘要

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是以慢性肝病基础上发生的急性肝功能失代偿和短期高死亡率为主要临床特征的一种可逆的、复杂的临床综合征。由于不同区域 ACLF 的病因不同, 且病理

同行评议者

郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

机制复杂, 导致东西方对ACLF的定义及诊断标准仍存在争议, 且缺乏公认的预后评估体系. 近年来, ACLF引起了国内外学者的广泛关注, 取得了一些重要的研究进展, 本文将围绕国际上ACLF的最新进展, 对ACLF的定义及预后评估等进行分析总结.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢加急性肝衰竭; 定义; 预后

核心提要: 近年来, 国际上对于慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的研究越来越多, 但由于不同区域的发病病因不同, 导致东西方对ACLF的认识仍存在很多争议. 本文对不同诊断标准, 以及在病理生理和预后评价等方面的最新进展作一系统介绍, 并对其差异性进行比较.

王宪波, 高方媛. 慢加急性肝衰竭: 东西方诊断和预后的差异. 世界华人消化杂志 2017; 25(21): 1910-1920 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1910.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1910>

0 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿的临床综合征. 虽然人工肝和肝移植为该类患者的治疗提供了新的手段, 但临床短期病死率仍然居高不下^[1,2], 已引起全球学者们的广泛关注. 在过去5年, ACLF领域进展迅猛, 取得了一些重要的研究进展. 现就东西方在ACLF的定义及预后方面的最新进展及存在的差异作一综述.

1 慢加急性肝衰竭的诊断标准

Trey等^[3]在1970年首先提出了爆发性肝衰竭的概念, 即无基础肝病的患者8 wk内出现严重的急性肝损伤, 以肝性脑病、凝血功能障碍等为主要临床表现. 后来又根据肝性脑病的发病时限将爆发性肝衰竭分为超急性、急性、亚急性性和迟发性等^[4-6]. 1996年国际肝病研究协会将急性肝病引起的肝衰竭分为急性肝衰竭和亚急性肝衰竭. 2000年, 中国《病毒性肝炎防治方案》将重型肝炎分为急性、亚急性性和慢性^[7]. 1995年, 日本Ohnishi等^[8]在国际上首次提出了慢加急性肝衰竭的概念, 该名称一直沿用至

今. 然而, 在此后的20多年间, 对于ACLF是否存在以及其定义和诊断标准的争论从未停止. 亚洲肝病协会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)^[9]、美国肝病学会及欧洲肝病学会(American Association for the Study of Liver Disease/European Association for the Study of the Liver, AASLD/EASL)^[10]、中华医学会肝病学分会^[11]、世界胃肠病学组织(World Gastroenterology Organisation, WGO)^[12]相继对ACLF进行定义, 但由于肝脏基础疾病方面的不同导致东西方对ACLF的认识不同, 因此各个协会对此的概念也存在差异, 至今不能达成一致意见.

1.1 中国的ACLF诊断标准 我国于2006年首次制定了《肝衰竭诊疗指南》^[11], 并于2012年进行了更新^[13], 指南中将ACLF定义为: 在慢性肝病基础上, 短期内发生急性(通常在4 wk内)或亚急性肝功能失代偿的临床症候群, 主要表现为: (1)极度乏力, 有明显的消化道症状; (2)黄疸迅速加深, 总胆红素(total bilirubin, TBil) $>10 \times \text{ULN}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$; (3)出血倾向, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $\leq 40\%$ [或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5], 并排除其他原因者; (4)失代偿性腹水; (5)伴或不伴肝性脑病.

在我国, ACLF的慢性肝病基础指病毒、酒精和药物等引起的慢性肝炎和代偿期肝硬化, 不包括失代偿期肝硬化; 急性肝功能失代偿的主要诱因以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活为主, 同时还包括急性大量饮酒、细菌感染、服用肝毒性药物或免疫抑制剂、外科手术等.

1.2 亚太肝病学会ACLF诊断标准 2009年, 亚太肝病学会提出《慢加急性肝衰竭共识》^[9], 将ACLF定义为“在既往有已知或者未知的慢性肝病/肝硬化的基础上, 出现以黄疸(血清TBil $\geq 5 \text{ mg/dL}$ 或 $85 \mu\text{mol/L}$)和凝血功能障碍(INR ≥ 1.5 或PTA $\leq 40\%$)为主要表现的急性肝功能损伤, 在4 wk内并发腹水或/和肝性脑病”. 2014年亚太肝病学会慢加急性肝衰竭研究联盟对ACLF的定义进行了更新, 增加了常伴有28 d内高病死率这一重点^[14].

由于亚太其他地区ACLF的病因和发病诱因与中国基本一致, 所以亚太肝病协会共识与我国的ACLF指南相似, 都重点关注TBil和凝

■ 研究前沿

在讨论东西方ACLF差异性的基础上, 达成一个统一认可的定义, 对于预后生物标志物和影响因素的相关研究, 以及进一步的机制研究和有效药物的开发都具有重要意义.

■ 相关报道

欧洲CANONIC研究团队于2014年先后提出了ACLF的诊断标准CLIF-OF和预后模型CLIF-C ACLF. 虽然该标准在西方获得广泛认可, 但是否适用于东方人群尚待进一步研究.

血功能这两项反应肝脏功能的指标. 但是两者仍存在一些差异, 中国ACLF指南将黄疸设定为血清TBil $>10\times$ ULN(即171 $\mu\text{mol/L}$)或每日上升17.1 $\mu\text{mol/L}$, 而亚太肝病协会的ACLF共识将血清TBil定为 $\geq 85 \mu\text{mol/L}$.

1.3 AASLD/EASL ACLF诊断标准

1.3.1 AASLD/EASL: 2011年AASLD/EASL也根据西方人群的特点提出了ACLF定义: 在某些诱因作用下, 在慢性肝病基础上出现的病情急性恶化, 多伴有多脏器衰竭和3 mo高死亡率^[10]. 研究定义中ACLF是在代偿期或失代偿期肝硬化基础上发生的综合征, 但与肝硬化的自然演变过程不同, 如果ACLF可以早期诊断并积极治疗, 其中一部分患者的病情是可逆的. 此外, 持续的肝细胞损伤是肝硬化进展和加重的主要原因, 而ACLF的诱发事件可能是慢性肝病的原始病因, 也可能是一种新的急性诱因, 例如非酒精性脂肪肝病肝硬化基础上发生急性病毒性肝炎.

1.3.2 EASL-慢性肝衰竭联盟: 2013年EASL-慢性肝衰竭联盟(EASL-chronic liver failure coalition, EASL-CLIF)在*Gastroenterology*上发表了一项关于CANONIC研究团队开展的ACLF的多中心研究结果. 该研究对8个国家29个肝病中心1434例急性失代偿住院患者进行了前瞻性的观察研究. 对ACLF的定义、流行情况、临床特征和预后情况进行了研究, 并在序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)的基础上建立了慢性肝衰竭-序贯器官衰竭评分系统(CLIF-SOFA)^[11].

在此基础上提出了ACLF的诊断主要依据3个特征: (1)急性失代偿肝硬化; (2)器官衰竭; (3)28 d高死亡率. 其中器官衰竭的诊断标准分别为, 肝衰竭: 血清TBil $\geq 12 \text{ mg/dL}$; 肾衰竭: 血肌酐(creatinine, Cr) $\geq 2 \text{ mg/dL}$ 或肾脏支持治疗; 脑衰竭: 肝性脑病III-IV; 凝血系统衰竭: INR ≥ 2.5 ; 循环系统衰竭: 使用血管活性药物; 呼吸系统衰竭: PaO₂/FiO₂ ≤ 200 or SpO₂/FiO₂ ≤ 214 . 并对ACLF进行了分级, No ACLF: 没有器官衰竭; 单一的“非肾”器官衰竭, Cr $<1.5 \text{ mg/dL}$, 并且没有肝性脑病; 或单一脑衰竭, Cr $<1.5 \text{ mg/dL}$. ACLF 1级: 单一肾衰竭; 单一肝、凝血、循环系统、呼吸系统衰竭, Cr 1.5-1.9 mg/dL, 伴或不伴轻到中度肝性脑病; 或单一脑衰竭, Cr 1.5-1.9 mg/dL. ACLF 2级: 两个器官衰竭.

ACLF 3级: 3个及3个以上器官衰竭. 2014年CANONIC研究团队对CLIF-SOFA进行了进一步简化, 建立了CLIF-OF评分系统, 新评分系统与CLIF-SOFA具有相同的准确性^[15].

1.4 WGO ACLF诊断标准 明确ACLF的临床和病理生理学特征, 建立准确的诊断和预后标准, 将有助于治疗策略的制定, 降低ACLF患者的病死率. 对此, WGO对ACLF的定义达成新的共识: 在慢性肝病基础上发生的肝功能急性失代偿, 导致肝脏衰竭(黄疸和INR延长)和一个或多个肝外器官衰竭, 伴随28 d和3 mo高死亡率的综合征. 该共识中慢性肝病基础包括既包括代偿期和失代偿期肝硬化患者, 也包括没有肝硬化的慢性肝病患者^[12].

此外, WGO建议将ACLF分为如下3型, A型也称非肝硬化慢加急性肝衰竭, 仅通过大量纤维化的病理学特征就能够与急性肝衰竭进行区分. B型是指代偿期肝硬化患者在感染、手术或急性饮酒等诱因作用下发生肝功能恶化. C型的主要发病人群为失代偿期肝硬化患者, 其诱因和B型相同. 该分型的意义在于指出ACLF并非单一疾病, 而可能是包含多种病因的综合征, ACLF的定义不仅包含肝衰竭还应该包含肝外器官的衰竭.

1.5 东西方ACLF诊断标准的差异 东西方对ACLF的诊断标准存在明显的差异: (1)慢性肝病基础不同: 在中国和亚太标准中, ACLF慢性肝病基础为慢性肝炎或代偿期肝硬化, 不包括失代偿期肝硬化; 欧肝和美肝的ACLF强调肝硬化基础, 包括代偿期和失代偿期肝硬化; 而WGO最新共识认为, ACLF应包括慢性肝炎、代偿期和失代偿期肝硬化的患者, 根据发病基础分为A、B、C三型; (2)引起ACLF的病因不同: 亚太环太平洋地区, HBV感染是ACLF发生的主要病因, 大约占80%-90%. 而在西方ACLF人群中, 酒精和HCV感染大约占80%以上; (3)发病诱因不同: 在东方HBV的再激活包括自发性激活、抗病毒药物的停药或耐药、其他病毒的重叠感染、服用激素或免疫抑制剂等为ACLF发生的最主要诱因, 大约占70%以上, 其次为细菌感染、急性饮酒、肝毒性药物或手术等. 在西方ACLF发生的主要诱因为细菌感染和急性大量饮酒; (4)对器官衰竭强调的重点不同: 中国和亚太ACLF定义和诊断标准关注的是肝脏功能的衰竭, 而欧肝和美肝诊断标

准强调的是多脏器的衰竭和28 d高死亡临床, WGO最新共识为肝脏衰竭合并一个或一个以上的器官衰竭以及28 d和3 mo的高死亡率。

2 慢加急性肝衰竭的预后

如何准确地预测肝衰竭患者的预后一直是近年来肝病研究的热点问题。近年来, 随着分子生物学、代谢组学、基因组学等技术进步, 针对肝功能不全或肝衰竭患者的预后评价及治疗选择, 出现许多不同的标志物和预后模型。但是由于东西方对于ACLF的病因和定义存在很大的差异^[14,15], 目前并没有特异的、东西方通用的ACLF肝衰竭预后模型或标志物, 这在很大程度上影响了ACLF的预后研究。

3 预后标志物

3.1 生化指标 众所周知, 肝功能失代偿可以引起血清生化指标中重要的生物信号分子合成异常或代谢障碍。血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、TBil、PTA水平的明显升高提示肝功能的重度损伤, 在ACLF患者中较为常见^[9]。另有研究^[16,17]显示, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的内毒素血症可以引起肝脏的二次损伤, 与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的分泌和炎症因子的生成密切相关。高血氨症是ACLF患者发生肝性脑病的主要因素, 同时可以通过干扰能量合成影响胆红素的代谢^[18]。前白蛋白水平的降低较白蛋白更敏感, 较ALT特异性更高, 可以更加准确的反应肝功能的失代偿, 与肝损伤的严重程度成正相关^[19]。此外, 肝功能受损失常伴有甲胎蛋白水平升高^[20,21]。有研究证实, 在ACLF患者中, 生存组甲胎蛋白水平明显高于死亡组。但也有其他研究^[20]认为如果在凝血酶原时间升高之前出现甲胎蛋白的急剧升高, 患者的死亡风险升高。

血清代谢产物和多肽指纹图谱在肝衰竭发生发展中的作用研究越来越多^[22,23]。血清高密度脂蛋白和载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I)的水平与肝硬化合并脓毒症患者的肝脏的储备功能和疾病严重程度成负相关^[24]。而ApoB、ApoE和ApoA5在ACLF中的作用还需要进一步证实。另有研究^[25]发现, 铁稳态的失衡和ACLF多脏器衰竭和早期死亡密切相关。Wu等^[26]研究证实与慢乙型肝炎和正常组患者

比较, ACLF组患者的血清铁蛋白水平明显升高。促甲状腺激素是预测ACLF患者死亡的独立危险因素, 促甲状腺激素水平 <0.38 IU/mL时, 患者的累积生存率明显升高^[27]。

此外, 肾衰竭在ACLF的预后中扮演重要角色。胱抑素C是预测ACLF患者发生急性肾衰竭的重要指标^[28]。Wan等^[29]将胱抑素C和TBil结合建立模型, 可以有效预测HBV-ACLF患者的3 mo死亡率。

3.2 免疫细胞和相关细胞因子 免疫反应异常、促炎和抑炎细胞因子的失衡可以影响ACLF患者的预后^[30]。肝细胞与宿主免疫细胞交互作用介导免疫反应的异常。Th17细胞是辅助性T细胞的一种亚型可以产生白介素17(interleukin-17, IL-17), 促进树突状细胞和单核细胞的激活, 增加促炎细胞因子包括IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和IL-23的生成能力^[31]。而这些促炎因子的过表达是引起肝损伤加重的主要原因^[16,32]。有研究结果显示, ACLF晚期患者外周Th17细胞的水平明显高于早期患者, ACLF生存组基线Th17细胞计数和IL-17的水平均低于死亡组。IL-6刺激STAT3的激活可以抑制Th17的应答, 减轻肝脏损伤^[33]。近年来, 很多研究已经证实, 在疾病进展过程中Th17/调节性T(regulatory T cells, Treg)细胞比例会出现失衡。例如, 在ACLF缓解期, Th17细胞增加, Treg细胞减少, 引起Th17/Treg细胞比例失衡, 会导致病情加重^[34]。因此, Th17/Treg细胞比例可能是预测ACLF预后的一个重要标志物, 而ACLF患者Th17/Treg细胞比例的恢复有益于免疫系统维持稳态^[35]。

ACLF患者体循环和肝脏中的单核细胞和巨噬细胞的数量会显著增多^[36], 而激活的巨噬细胞会释放促凝血分子和人纤维介素等促炎因子, 加重肝衰竭患者的病情^[16]。Antoniade等^[37]研究显示, 单核细胞人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)的表达和肝衰竭的严重程度以及预后密切相关。HLA-DR $\leq 15\%$ 预测肝衰竭患者预后不良的准确性为98%, 其中敏感度是96%, 特异度是100%。

此外, 本课题组研究团队在国际上首次发现评价乙型肝炎ACLF短期预后的新指标: 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)。本项目组

■创新盘点

本文结合欧洲CANONIC团队最新的研究, 对ACLF诊断和预后现状进行了全面地分析和比较。

应用要点

全面了解ACLF最新研究进展, 明确东西方对于ACLF认识上的差异, 对于临床医生治疗方案的选择具有重要的指导意义。

自2008-09/2013-03对289例HBV-ACLF的临床数据进行分析(216例为回顾性的建模队列; 73例前瞻性的验证队列)。通过Logistic多因素分析发现, TBil、NLR、年龄和MELD评分是预测HBV-ACLF预后的独立危险因素。NLR和MELD评分具有相同预测价值, 均明显优于TBil和年龄。NLR \leq 2.36的患者生存率高(86.0%), NLR $>$ 6.12的患者生存率低(19.7%)^[38]。

3.3 趋化因子 CC趋化因子、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)和巨噬细胞炎性蛋白-3 α (macrophage inflammatory protein, MIP-3 α)参与了ACLF的发生。与健康对照组和慢性肝衰竭组患者相比较, ACLF组患者血清MCP-1和MIP-3 α 的浓度明显更高^[39]。Leifeld等^[40]对Con A和LPS介导的肝衰竭小鼠模型中CC趋化因子释放的时间过程进行研究, 发现肝内MCP-1和MIP-3 α 的上调是先于肝内浸润和肝损伤发生的。血清MCP-1和MIP-3 α 的浓度能够反映肝脏炎症的程度^[41]。

在内毒素介导的肝损伤小鼠模型中, CXC趋化因子参与白细胞在血管外组织中的聚集, 干扰MIP-2、粒细胞趋化功能蛋白的作用, 加重脓毒症肝损伤^[42]。在肝脏巨大肿瘤切除术引起的急性肝损伤患者中, CXC趋化因子CXCL1的水平明显增加^[43]。此外, 血清CXCL10的水平与慢性乙型肝炎患者肝脏炎症和损伤的程度显著相关, 在运输炎性细胞向肝脏聚集, 加重疾病进展中扮演重要角色^[18]。

3.4 基因组学标志物 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类内生的、短链非编码RNAs, 能够通过几个RNA组合调控转录后水平基因表达^[44]。越来越多的研究表明miRNAs是直接抗病毒药物治疗HCV的靶点^[45-48], 也是肿瘤和急性肝损伤的疾病标志物^[49-53]。MiRNA表达谱具有组织特异性, miRNA-122的特异性转录受肝细胞核转录因子(HBFl α 、HNF3 β 、HNF4 α)的调控^[54,55]。Elfimova等^[56]研究结果显示, 在各种病因包括病毒感染、药物、酒精或遗传性疾病引起的急性或慢性肝损中, miRNA-122水平平均会明显升高, 其升高时间早于转氨酶。此外, Yu等^[57]发现miRNA-1187可以通过抑制caspase-8的表达发挥抗肝细胞凋亡的作用, 可能成为急性肝衰竭治疗的一个潜在的治疗靶点。此外, 还有研究^[58,59]发现miRNA-21、miRNA-150和miRNA-221均可以

参与肝细胞的再生。

3.5 蛋白质组学及蛋白相关技术标志物 胸腺素 β 4是在人体组织中广泛分布的一种多肽, 是G-肌动蛋白整合蛋白的主要成分。既往研究显示胸腺素 β 4具有促进炎症恢复、血管生成和组织再生的作用。Han等^[60]研究发现胸腺素 β 4的降低与ACLF患者病情的严重程度密切相关, 可以作为评价HBV ACLF预后的重要的潜在标志物。Dai等^[61]发现血浆 α 2-Heremans-Schmid糖蛋白是预测HBV慢性化的预测指标, 也是肝损伤的独立标志物。 α 2-Heremans-Schmid糖蛋白能够通过抑制炎性因子的释放抑制外周血单个核细胞的激活, 发挥减轻肝脏炎症的作用。Ren等^[62]发现与正常组、急性肝炎、慢性肝炎组患者相比较, ACLF组 α 1-酸性糖蛋白表达水平明显下降, α 1-酸性糖蛋白可能诊断HBV ACLF的重要标志物。

3.6 代谢组学 代谢组学是继基因组学和蛋白质组学之后一个新兴的后基因组学的研究领域, 是系统生物学的一个重要组成部分。Mao等^[63]研究发现甘油酸顺式乌头酸、柠檬酸可能是诊断肝衰竭的潜在标志物。Nie等^[23]利用超高液相色谱质谱平台对HBV ACLF血清进行代谢组学的研究发现, 溶血磷脂酰胆碱、L-苏氨酸、乙酰乙酸等11种代谢物与ACLF患者的预后密切相关, 可以作为评价ACLF预后的潜在标志物。

4 预后模型

由于肝衰竭的病理生理机制较为复杂, 同时涉及多个脏器, 所以仅仅靠单一的指标对病情进行判断, 其准确性有限。因此, 通过统计学分析建立多因素预后模型, 是提高预后评价灵敏度和特异度的有效方法。本文将着重对近几年出现的几个肝衰竭模型进行介绍。

4.1 Child-Pugh评分 Child-Turcotte评分最先是1964年由Child和Turcotte提出, 包括血清胆红素、白蛋白、腹水、肝性脑病及营养状况5项指标。1973年, Pugh对该评分进行修改, 形成了Child-Pugh评分模型, 该模型用凝血酶原时间代替营养状况, 并根据病情程度将各指标分为1、2、3分。其中A级为5-6分, B级7-9分, C级10-15分^[64]。该评估模型在临床上已经应用超过40年, 是当前国内外评估肝脏储备功能, 评价肝硬化患者病情和预后最经典的模型。但是这

一公式也存在一些问题^[65], 例如腹水和肝性脑病容易受到利尿剂、白蛋白、乳果糖等药物作用的影响, 同时也易受主观因素的影响。此外, 肾脏功能也是评价肝脏疾病患者预后的重要指标, 但该模型中并没有纳入, 一定程度上影响了该模型对于合并肾损伤的患者的预测价值。

4.2 MELD及改良MELD评分 MELD评分最早由Malinchoc提出, 该评分模型能够对肝硬化患者需要是否进行经颈静脉门-体分流术进行评估。2001年, Kamath等在此基础上, 对公式进行了修正: $R = 9.6 \times (Cr \text{ mg/dL}) + 3.8 \times \log_e(TBil \text{ mg/dL}) + 11.2 \times \log_e(INR) + 6.4 \times \text{病因}$ (胆汁淤积或酒精为0, 其他为1)。该研究^[66]显示与Child-Pugh相比, MELD评分能够更加准确的评价肝硬化患者病情的严重程度和预后情况。该模型在2002年被美国器官分配联合网络推荐为肝移植手术患者肝功能评估和预后判断的标准, 目前这种模型被广泛应用与肝衰竭患者的预后评价。

在此基础上, Biggins等^[67]对753例终末期肝病患者进行前瞻性多中心的研究, 对MELD评分进行了改良, 将MELD和血清钠联合, 建立了MELD-Na评分系统, $R = MELD + 1.59 \times [135 - Na(\text{mmol/L})]$, 该研究结果表明与MELD评分相比, MELD-Na能够更加准确地预测终末期肝病患者的预后。但有研究显示, MELD评分和MELD-Na评分主要适用于终末期肝病患者, 而对于肝功能代偿较好的早期肝病患者, 其应用价值有限。

4.3 SOFA评分 1994年欧洲重症监护医学协会在巴黎首次提出序贯器官衰竭估计评分(SOFA), 该评分包括肝脏、肾脏以及呼吸、血液、心血管、中枢神经系统。总评分>12分提示患者预后不良, 该模型具有良好的评估器官衰竭严重程度及判断重症患者预后的功能^[68]。近来研究^[69]显示, 不仅可用在预测感染性休克患者, 而且在创伤、心血管疾病方面, 都有良好的预测作用。

4.4 CLIF-SOFA评分 2013年, EASL慢性肝衰竭合作组在SOFA评分基础上, 将凝血系统中用INR代替原先的血小板计数, 中枢神经系统评分标准中用肝性脑病分级代替格拉斯哥昏迷量表, 并且需要使用血管加压素及肾脏替代治疗, 建立了CLIF-SOFA评分^[1]。有研究^[70]显示,

与Child-Pugh、MELD和APACHE II评分相比, 该模型能够更好地评估肝衰竭患者的短期死亡率。但CLIF-SOFA评分主要适用于欧洲的酒精性和丙肝为主的ACLF患者。而且该评分相对复杂, 最近EASL-CLIF小组又根据前瞻性、多中心研究, 对该模型进行了简化即CLIF-OF^[15]。

4.5 CLIF-C ALCF评分 CANONIC研究团队在CLIF-OF的基础上, 加入年龄、白细胞计数这两大危险因素, 制订了新的预后评分模型, 即CLIF-C ALCF评分, 与MELD、MELD-Na和Child-Pugh相比较, 其预测ACLF的误差率降低了19%-28%。但是, CLIF-C ALCF的局限性是仅仅在以酒精性肝病或丙肝为主的欧洲人群进行验证, 缺乏HBV相关性ACLF的病例。但是在东部环太平洋地区, HBV感染是ACLF发生的主要病因^[15]。针对这一问题, 上海仁济医院李海教授的研究团队将CLIF-C ALCF在300例符合EASL-ACLF标准的HBV ALCF人群进行了验证, 研究^[71]结果表明, 该预后评分同样适用于亚洲的乙型肝炎人群, 其预测准确性优于MELD和MELD-Na。

4.6 HINAT ALCF预后模型 本研究团队对首都医科大学附属北京地坛医院收治的573例符合APASL诊断标准的HBV ALCF患者的临床数据进行分析, 筛选出肝性脑病、INR、NLR、年龄和TBil是影响APASL HBV ALCF患者预后的独立危险因素, 并建立HINAT ALCF预后模型。前瞻性队列的验证结果表明, 该模型的预测准确性优于CLIF-ACLF、CLIF-C OF、CLIF-SOFA、SOFA、MELD、MELD-Na和CTP, 并且可以使28 d和90 d预测错误率降低16.4%-54.5%^[72]。

5 东西方ACLF预后的差异

5.1 预后评价体系的差异 在过去二十多年间, 针对肝功能不全或肝衰竭患者的预后评价及治疗选择, 提出了许多不同的预后模型。CTP、MELD、MELD-Na评分主要用于对肝硬化患者进行肝脏功能的评价, 对ACLF的预测作用较为有限。当前, CLIF-C ALCF评分是国际上较为认可的ACLF预后模型, 其预测准确性已经在多项研究中得到验证, 可以用于评价酒精肝、丙型肝炎、乙型肝炎等不同病因的符合EASL-CLIF标准的ACLF患者。但是在东西方

同行评价

ACLF是目前肝病的研究热点。由于不同区域ACLF的病因不同, 东西方对ACLF的定义及诊断标准仍存在争议。本文对ACLF的定义及预后评估等进行了全面的分析总结, 有一定的临床参考价值。

ACLF定义和诊断标准不统一的前提下, 基于西方诊断标准建立的预后模型, 是不是适用于东方标准的ACLF患者, 尚待进一步验证. 本研究团队的研究结果也表明, 较CLIF-C ACLF评分, 基于东方诊断标准建立的预后模型能够更好的评价APASL HBV ACLF患者的预后.

5.2 临床预后的差异 在基于欧洲29个中心的CANONIC前瞻性研究队列中, 符合EASL-CLIF诊断标准的ACLF患者28 d和90 d的死亡率分别为33.8%和48.4%^[15]. 李海教授对上海仁济医院2005-2010年收治的300例符合EASL-CLIF标准的HBV ACLF患者的临床数据进行统计分析, 结果显示该队列患者28 d和90 d的死亡率分别为44%和50%, 研究^[71]结果表明, 东方HBV及西方酒精性EASL-CLIF ACLF患者在疾病短期快速恶化、多脏器功能衰竭及高死亡率方面具有一致性.

首都医科大学附属北京地坛医院对符合APASL诊断标准的573例ACLF患者的临床研究^[72]显示, 该队列患者28 d和90 d死亡率分别为26.7%和38.3%. 与EASL-CLIF ACLF队列患者相比, APASL ACLF队列患者基线和住院期间各并发症的发生率、器官衰竭比例以及生化指标水平均更低, 其死亡率明显低于EASL-CLIF ACLF. 此外, 本研究团队通过对168例应用拉米夫定和143例应用恩替卡韦的HBV-ACLF患者的临床数据进行分析发现, 拉米夫定能够显著降低MELD \geq 24.5的HBV-ACLF患者的8 wk死亡率(51.3% vs 65.6%, $P<0.05$). 对于MELD scores $<$ 24.5患者, 2组死亡率无明显统计差异. 该项研究结果提示: 对于MELD scores \geq 24.5的HBV-ACLF患者应该尽早地首选应用拉米夫定抗病毒治疗8 wk以上; 待患者病情平稳后, 考虑到长期的抗病毒治疗避免耐药带来的风险, 更换低耐药核苷类似物. 但是选择更换何种核苷类似物以及更换药物的最佳时机等问题还需要进一步的研究明确^[73].

6 总结与展望

ACLF作为一种严重综合征, 病死率居高不下, 其临床、病理生理、预后特点与单纯的失代偿肝硬化存在显著的区别. 当前国际上不同研究小组对ACLF的定义和诊断标准仍存在争议, 一定程度上影响了对本质的认识. 虽然近几年对于ACLF的研究和关注越来越多, 但

是仍存在几个问题: 缺少一个统一认可的定义; 由于诊断标准缺乏统一共识, 影响了预后生物标志物和影响因素的相关研究; 对ACLF进行早期鉴别和干预, 减少其进展为器官衰竭的风险, 是未来肝衰竭研究需要关注的方向; 除肝脏移植术外, 缺乏有效的治疗手段, 通过进一步的机制研究开发新的药物, 降低ACLF的病死率, 是当前该领域的关键问题.

7 参考文献

- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
- Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 166-171 [PMID: 21978580 DOI: 10.1016/j.dld.2011.08.029]
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282-298 [PMID: 4908702]
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106 [PMID: 3529410 DOI: 10.1055/s-2008-1040593]
- Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986; 6: 288-294 [PMID: 3082735 DOI: 10.1002/hep.1840060222]
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-275 [PMID: 8101303 DOI: 10.1016/0140-6736(93)91736-6]
- 病毒性肝炎防治方案. 中华肝病杂志 2000; 8: 324
- Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y. Acute-on-chronic liver failure. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu* 1995; (7): 217-219 [PMID: 8749457]
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269-282 [PMID: 19669378 DOI: 10.1007/s12072-008-9106-x]
- Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 1864-1872 [PMID: 21898477 DOI: 10.1002/hep.24622]
- 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. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 643-646
- 12 Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015; 386: 1576-1587 [PMID: 26423181 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00309-8]
 - 13 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(2012年版). 中华肝脏病杂志 2013; 21: 177-183
 - 14 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
 - 15 Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solis-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrief L, Soriano G, Cordoba J, Morando F, Gerbes A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61: 1038-1047 [PMID: 24950482 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.012]
 - 16 Chen EQ, Bai L, Gong DY, Tang H. Employment of digital gene expression profiling to identify potential pathogenic and therapeutic targets of fulminant hepatic failure. *J Transl Med* 2015; 13: 22 [PMID: 25623171 DOI: 10.1186/s12967-015-0380-9]
 - 17 Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010; 52: 1829-1835 [PMID: 20890945 DOI: 10.1002/hep.23917]
 - 18 Wang Q, Wang Y, Yu Z, Li D, Jia B, Li J, Guan K, Zhou Y, Chen Y, Kan Q. Ammonia-induced energy disorders interfere with bilirubin metabolism in hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 2014; 555-556: 16-22 [PMID: 24878366 DOI: 10.1016/j.jabb.2014.05.019]
 - 19 Huang L, Li J, Yan JJ, Liu CF, Wu MC, Yan YQ. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7021-7025 [PMID: 23323003 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7021]
 - 20 Kakisaka K, Kataoka K, Onodera M, Suzuki A, Endo K, Tatemichi Y, Kuroda H, Ishida K, Takikawa Y. Alpha-fetoprotein: A biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure. *Hepatol Res* 2015; 45: E12-E20 [PMID: 25376981 DOI: 10.1111/hepr.12448]
 - 21 Schiødt FV, Ostapowicz G, Murray N, Satyanarana R, Zaman A, Munoz S, Lee WM. Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl* 2006; 12: 1776-1781 [PMID: 17133565 DOI: 10.1002/lt.20886]
 - 22 Han T, Liu H, Yu ZL, Li J, Wang L, Xiao SX, Li Y, Yu ML. Serum peptide profiles during progression of chronic hepatitis B virus infection to liver failure. *J Viral Hepat* 2010; 17 Suppl 1: 18-23 [PMID: 20586930 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01267.x]
 - 23 Nie CY, Han T, Zhang L, Li Y, Liu H, Xiao SX, Li Y, Kang H, Liu SY. Cross-sectional and dynamic change of serum metabolite profiling for Hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure by UPLC/MS. *J Viral Hepat* 2014; 21: 53-63 [PMID: 24329857 DOI: 10.1111/jvh.12122]
 - 24 Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Lien JM, Tian YC, Fang JT, Weng HH, Chen PC, Yang CW, Wu CS. Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis. *J Hepatol* 2009; 50: 906-915 [PMID: 19304335 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.12.024]
 - 25 Maras JS, Maiwall R, Harsha HC, Das S, Hussain MS, Kumar C, Bihari C, Rastogi A, Kumar M, Trehanpati N, Sharma S, Pandey A, Sarin SK. Dysregulated iron homeostasis is strongly associated with multiorgan failure and early mortality in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2015; 61: 1306-1320 [PMID: 25475192 DOI: 10.1002/hep.27636]
 - 26 Wu J, Chen L, Chen Y, Yang J, Wu D. Serum ferritin concentration predicts mortality in patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure. *Arch Med Res* 2014; 45: 251-256 [PMID: 24656903 DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.03.004]
 - 27 Wu Y, You S, Zang H, Liu H, Mao Y, Mao P, Zhu B, Xu J, Xie G, Guo J, Li D, Xin S, Wan Z. Usefulness of serum thyroid-stimulation hormone (TSH) as a prognostic indicator for acute-on-chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2015; 14: 218-224 [PMID: 25671831]
 - 28 Wan ZH, Wang JJ, You SL, Liu HL, Zhu B, Zang H, Li C, Chen J, Xin SJ. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9432-9438 [PMID: 24409073 DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9432]
 - 29 Wan Z, Wu Y, Yi J, You S, Liu H, Sun Z, Zhu B, Zang H, Li C, Liu F, Li D, Mao Y, Xin S. Combining serum cystatin C with total bilirubin improves short-term mortality prediction in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2015; 10: e0116968 [PMID: 25629773 DOI: 10.1371/journal.pone.0116968]
 - 30 Zou Z, Li B, Xu D, Zhang Z, Zhao JM, Zhou G, Sun Y, Huang L, Fu J, Yang Y, Jin L, Zhang W, Zhao J, Sun Y, Xin S, Wang FS. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-10 in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 182-190 [PMID: 18633332 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181624464]
 - 31 Zhang JY, Zhang Z, Lin F, Zou ZS, Xu RN, Jin L, Fu JL, Shi F, Shi M, Wang HF, Wang FS. Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with

- chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 81-91 [PMID: 19842207 DOI: 10.1002/hep.23273]
- 32 Wasmuth HE, Tacke F, Trautwein C. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 215-225 [PMID: 20665374 DOI: 10.1055/s-0030-1255351]
- 33 Kim HY, Jhun JY, Cho ML, Choi JY, Byun JK, Kim EK, Yoon SK, Bae SH, Chung BH, Yang CW. Interleukin-6 upregulates Th17 response via mTOR/STAT3 pathway in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1264-1273 [PMID: 24366287 DOI: 10.1007/s00535-013-0891-1]
- 34 Zhang GL, Xie DY, Lin BL, Xie C, Ye YN, Peng L, Zhang SQ, Zhang YF, Lai Q, Zhu JY, Zhang Y, Huang YS, Hu ZX, Gao ZL. 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 Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 513-521 [PMID: 23215950 DOI: 10.1111/jgh.12082]
- 35 Niu YH, Yin DL, Liu HL, Yi RT, Yang YC, Xue HA, Chen TY, Zhang SL, Lin SM, Zhao YR. Restoring the Treg cell to Th17 cell ratio may alleviate HBV-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4146-4154 [PMID: 23864777 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4146]
- 36 Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ, Curbishley S, Sadiq F, Vergis N, Khamri W, Bernal W, Auzinger G, Heneghan M, Ma Y, Jassem W, Heaton ND, Adams DH, Quaglia A, Thursz MR, Wendon J, Antoniadou CG. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology* 2015; 148: 603-615.e14 [PMID: 25479139 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.045]
- 37 Antoniadou CG, Berry PA, Davies ET, Hussain M, Bernal W, Vergani D, Wendon J. Reduced monocyte HLA-DR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2006; 44: 34-43 [PMID: 16799971 DOI: 10.1002/hep.21240]
- 38 Liu H, Zhang H, Wan G, Sang Y, Chang Y, Wang X, Zeng H. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat* 2014; 21: 499-507 [PMID: 24750274 DOI: 10.1111/jvh.12160]
- 39 Roth GA, Faybik P, Hetz H, Ankersmit HJ, Hoetzenecker K, Bacher A, Thalhammer T, Krenn CG. MCP-1 and MIP3- α serum levels in acute liver failure and molecular adsorbent recirculating system (MARS) treatment: a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 745-751 [PMID: 19247846 DOI: 10.1080/00365520902770086]
- 40 Leifeld L, Dumoulin FL, Purr I, Janberg K, Trautwein C, Wolff M, Manns MP, Sauerbruch T, Spengler U. Early up-regulation of chemokine expression in fulminant hepatic failure. *J Pathol* 2003; 199: 335-344 [PMID: 12579535 DOI: 10.1002/path.1298]
- 41 Marsillach J, Bertran N, Camps J, Ferré N, Riu F, Tous M, Coll B, Alonso-Villaverde C, Joven J. The role of circulating monocyte chemoattractant protein-1 as a marker of hepatic inflammation in patients with chronic liver disease. *Clin Biochem* 2005; 38: 1138-1140 [PMID: 16242682 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.09.006]
- 42 Jaeschke H, Bajt ML. Critical role of CXC chemokines in endotoxemic liver injury in mice. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 1089-1090; author reply 1091-1092 [PMID: 15331625 DOI: 10.1189/jlb.0504309]
- 43 Kanemura H, Kusumoto K, Miyake H, Tashiro S, Rokutan K, Shimada M. Geranylgeranylacetone prevents acute liver damage after massive hepatectomy in rats through suppression of a CXC chemokine GRO1 and induction of heat shock proteins. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 66-73 [PMID: 18683011 DOI: 10.1007/s11605-008-0604-x]
- 44 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]
- 45 Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005; 309: 1577-1581 [PMID: 16141076 DOI: 10.1126/science.1113329]
- 46 Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, Kauppinen S, Ørum H. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010; 327: 198-201 [PMID: 19965718 DOI: 10.1126/science.1178178]
- 47 Machlin ES, Sarnow P, Sagan SM. Combating hepatitis C virus by targeting microRNA-122 using locked nucleic acids. *Curr Gene Ther* 2012; 12: 301-306 [PMID: 22856605 DOI: 10.2174/156652312802083558]
- 48 Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, van der Meer AJ, Patack AK, Chen A, Zhou Y, Persson R, King BD, Kauppinen S, Levin AA, Hodges MR. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685-1694 [PMID: 23534542 DOI: 10.1056/NEJMoa1209026]
- 49 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 50 Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, Hood LE, Galas DJ. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4402-4407 [PMID: 19246379 DOI: 10.1073/pnas.0813371106]
- 51 Zhang Y, Jia Y, Zheng R, Guo Y, Wang Y, Guo H, Fei M, Sun S. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases. *Clin Chem* 2010; 56: 1830-1838 [PMID: 20930130 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147850]

- 52 Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, Thanacoody RH, Gray AJ, Webb DJ, Moggs JG, Bateman DN, Goldring CE, Park BK. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology* 2013; 58: 777-787 [PMID: 23390034 DOI: 10.1002/hep.26294]
- 53 Dubin PH, Yuan H, Devine RK, Hynan LS, Jain MK, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Micro-RNA-122 levels in acute liver failure and chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2014; 86: 1507-1514 [PMID: 24895202 DOI: 10.1002/jmv.23987]
- 54 Coulouarn C, Factor VM, Andersen JB, Durkin ME, Thorgeirsson SS. Loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties. *Oncogene* 2009; 28: 3526-3536 [PMID: 19617899 DOI: 10.1038/onc.2009.211]
- 55 Xu H, He JH, Xiao ZD, Zhang QQ, Chen YQ, Zhou H, Qu LH. Liver-enriched transcription factors regulate microRNA-122 that targets CUTL1 during liver development. *Hepatology* 2010; 52: 1431-1442 [PMID: 20842632 DOI: 10.1002/hep.23818]
- 56 Elfimova N, Schlattjan M, Sowa JP, Dienes HP, Canbay A, Odenthal M. Circulating microRNAs: promising candidates serving as novel biomarkers of acute hepatitis. *Front Physiol* 2012; 3: 476 [PMID: 23267332 DOI: 10.3389/fphys.2012.00476]
- 57 Yu DS, An FM, Gong BD, Xiang XG, Lin LY, Wang H, Xie Q. The regulatory role of microRNA-1187 in TNF- α -mediated hepatocyte apoptosis in acute liver failure. *Int J Mol Med* 2012; 29: 663-668 [PMID: 22266786 DOI: 10.3892/ijmm.2012.888]
- 58 Ng R, Song G, Roll GR, Frandsen NM, Willenbring H. A microRNA-21 surge facilitates rapid cyclin D1 translation and cell cycle progression in mouse liver regeneration. *J Clin Invest* 2012; 122: 1097-1108 [PMID: 22326957 DOI: 10.1172/JCI46039]
- 59 Yuan Q, Loya K, Rani B, Möbus S, Balakrishnan A, Lamle J, Cathomen T, Vogel A, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology* 2013; 57: 299-310 [PMID: 22821679 DOI: 10.1002/hep.25984]
- 60 Han T, Liu Y, Liu H, Zhu ZY, Li Y, Xiao SX, Guo Z, Zhao ZG. Serum thymosin beta4 levels in patients with hepatitis B virus-related liver failure. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 625-630 [PMID: 20128033 DOI: 10.3748/wjg.v16.i5.625]
- 61 Dai XH, Zhang P, Xiao MF, Zhou RR, Zhang BX, Hu GS, Huang ZB, Fan XG. Protective role of α 2HS-glycoprotein in HBV-associated liver failure. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 3846-3856 [PMID: 21747711 DOI: 10.3390/ijms12063846]
- 62 Ren F, Chen Y, Wang Y, Yan Y, Zhao J, Ding M, Zhang J, Jiang Y, Zhai Y, Duan Z. Comparative serum proteomic analysis of patients with acute-on-chronic liver failure: alpha-1-acid glycoprotein maybe a candidate marker for prognosis of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2010; 17: 816-824 [PMID: 20002297 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01242.x]
- 63 Mao Y, Huang X, Yu K, Qu HB, Liu CX, Cheng YY. Metabonomic analysis of hepatitis B virus-induced liver failure: identification of potential diagnostic biomarkers by fuzzy support vector machine. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9: 474-481 [PMID: 18543401 DOI: 10.1631/jzus.B0820044]
- 64 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649 [PMID: 4541913 DOI: 10.1002/bjs.1800600817]
- 65 Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S100-S107 [PMID: 15777564 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.015]
- 66 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]
- 67 Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-1660 [PMID: 16697729 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.010]
- 68 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710 [PMID: 8844239 DOI: 10.1007/BF01709751]
- 69 Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800 [PMID: 9824069 DOI: 10.1097/00003246-199811000-00016]
- 70 Lee M, Lee JH, Oh S, Jang Y, Lee W, Lee HJ, Yoo JJ, Choi WM, Cho YY, Cho Y, Lee DH, Lee YB, Yu SJ, Yi NJ, Lee KW, Kim YJ, Yoon JH, Suh KS, Lee HS. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. *Liver Int* 2015; 35: 46-57 [PMID: 25203221 DOI: 10.1111/liv.12683]
- 71 Li H, Chen LY, Zhang NN, Li ST, Zeng B, Pavesi M, Amorós À, Mookerjee RP, Xia Q, Xue F, Ma X, Hua J, Sheng L, Qiu DK, Xie Q, Foster GR, Dusheiko G, Moreau R, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Sci Rep* 2016; 6: 25487 [PMID: 27146801 DOI: 10.1038/srep25487]
- 72 Gao F, Sun L, Ye X, Liu Y, Liu H, Geng M, Li X, Yang X, Li Y, Wang R, Chen J, Wan G, Jiang Y, Wang X. Development and validation of a

- prognostic model for acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 669-678 [PMID: 28195876 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000854]
- 73 Li X, Gao F, Liu H, Zhang H, Liu Y, Ye X, Geng M, Sun L, Wang R, Li Y, Jiang Y, Wang X, Zhou

G, Yang Z, Li A, Zeng H, Wang X. Lamivudine improves short-term outcome in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients with a high model for end-stage liver disease score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1-9 [PMID: 27749778 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000750]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

