·其他肝病·

DOI：10.12449/JCH260118

慢加急性肝衰竭患者90天死亡的危险因素分析及预测模型构建

孙　静[1]，王婷济[1]，段志娇[2]，张　丽[3]，李艳梅[2]

1 内蒙古医科大学第一临床医学院，呼和浩特 010059

2 内蒙古医科大学附属医院消化内科，呼和浩特 010050

3 呼和浩特市第二医院重症医学科，呼和浩特 010050

通信作者：李艳梅，1218520884@qq.com（ORCID：0009-0005-4677-4057）

摘要：目的　本研究旨在探讨影响慢加急性肝衰竭（ACLF）患者90天死亡的独立预测因子，并构建风险预测模型，评估其与终末期肝病模型（MELD）、MELD-Na、MELD 3.0和中国重症乙型肝炎研究小组慢加急性肝衰竭2.0（COSSH-ACLF Ⅱ）评分的预测效能差异。**方法**　回顾性分析2018年7月—2024年7月内蒙古医科大学附属医院和呼和浩特市第二医院收治的394例ACLF患者临床资料。收集患者一般资料及入院时实验室指标，定量资料两组间比较采用成组t检验或Mann-Whitney U检验，定性资料两组间比较采用χ^2检验或校正χ^2检验。采用LASSO回归筛选变量，多因素Logistic回归构建预测模型并绘制列线图。通过受试者操作特征曲线（ROC曲线）及曲线下面积（AUC）、校准曲线和临床决策曲线评估模型性能。**结果**　本研究共纳入394例ACLF患者，其中训练集和内部验证集分别为136例和58例，外部验证集200例。全队列年龄（52.9±11.7）岁，男性占72.84%（287/394），HBV感染者占22.33%（88/394），酒精相关占45.94%（181/394），其他原因（包括药物性、自身免疫性等）占31.73%（125/394）。90天总体病死率为27.41%（108/394）。多因素Logistic回归显示，糖尿病[比值比（*OR*）=5.831，95%置信区间（*CI*）：1.587～21.424，*P*=0.008]、胱抑素-C（Cys-C）（*OR*=2.984，95%*CI*：1.501～5.933，*P*=0.002）和自发性细菌性腹膜炎（SBP）（*OR*=5.692，95%*CI*：2.150～15.071，*P*<0.001）均为独立危险因素，并以此绘制列线图。模型在训练集、内部验证集和外部验证集的AUC分别为0.836、0.881、0.878，显示出良好的区分度。校准曲线拟合良好，并有较高的临床净获益。按病因进行亚组分析显示，模型在HBV感染、酒精及其他病因所致ACLF患者中的AUC分别为0.850、0.858和0.908，表明该模型在不同病因人群中均具有良好的区分能力。与传统评分相比，该模型（AUC=0.836）显著优于单独使用MELD（AUC=0.619，*Z*=3.197，*P*=0.001）、MELD-Na（AUC=0.651，*Z*=2.998，*P*=0.003）、MELD 3.0（AUC=0.601，*Z*=3.682，*P*<0.001）和COSSH-ACLF Ⅱ（AUC=0.719，*Z*=2.396，*P*=0.017）评分的预测价值。**结论**　糖尿病、SBP和Cys-C是ACLF患者90天死亡的独立危险因素。与MELD、MELD-Na、MELD 3.0和COSSH-ACLF Ⅱ评分相比，该模型对ACLF患者90天预后具有更高的预测价值，且适用于多种病因所致的ACLF患者。

关键词：慢加急性肝功能衰竭；预后；危险因素；列线图

基金项目：内蒙古自治区自然科学基金（2025ZD009）；内蒙古自治区自然科学基金（2023QN08061）；内蒙古医科大学青年基金（YKD2023QN014）；2022年“草原英才”工程高层次培养人才项目

Risk factors for 90-day mortality in patients with acute-on-chronic liver failure and establishment of a predictive model

SUN Jing[1], *WANG Tingji*[1], *DUAN Zhijiao*[2], *ZHANG Li*[3], *LI Yanmei*[2]

1. The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China; 2. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Mongolia Medical College, Hohhot 010050, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Hohhot Second Hospital, Hohhot 010050, China

Corresponding author: LI Yanmei, 1218520884@qq.com (ORCID: 0009-0005-4677-4057)

Abstract: Objective To investigate the independent predictive factors for 90-day mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF), to establish a risk predictive model, and to assess its predictive efficacy in comparison with MELD, MELD-Na, MELD 3.0, and COSSH-ACLF Ⅱ. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 394 patients with ACLF who were admitted to The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University and Hohhot Second Hospital from July 2018 to July 2024, and general information and laboratory markers on admission were collected from all patients. The independent-samples *t* test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of quantitative data between two groups, and the chi-square test or the adjusted chi-square test was used for comparison of qualitative data between two groups. The LASSO regression analysis was used to identify related variables, and the multivariate logistic regression analysis was used to establish a predictive model and generate a nomogram. The receiver operating characteristic (ROC) curve, the area under the ROC curve (AUC), calibration curve, and clinical decision curve were used to assess the performance of the model. **Results** A total of 394 patients with ACLF were included in this study, with 136 patients in the training set, 58 in the internal validation set, and 200 in the external validation set. The cohort had a mean age of 52.9±11.7 years, among whom male patients accounted for 72.84% (287/394), the patients with HBV infection accounted for 22.33% (88/394), the patients with alcohol-related causes accounted for 45.94% (181/394), and the patients with other causes (including drug-induced and autoimmune diseases) accounted for 31.73% (125/394). The overall 90-day mortality rate was 27.41% (108/394). The multivariate logistic regression analysis showed that diabetes (odds ratio [*OR*] = 5.831, 95% confidence interval [*CI*]: 1.587—21.424, *P*=0.008), cystatin C (Cys-C) (*OR*=2.984, 95%*CI*: 1.501—5.933, *P*=0.002), and spontaneous peritonitis (SBP) (*OR*=5.692, 95%*CI*: 2.150—15.071, *P*<0.001) were independent risk factors, and a nomogram was generated based on these factors. This model had an AUC of 0.836 in the training set, 0.881 in the internal validation set, and 0.878 in the external validation set, showing a good discriminatory ability. The calibration curve showed a good degree of fitting, with a relatively high net clinical benefit. The subgroup analysis based on etiology showed that the model had an AUC of 0.850 in the patients with HBV infection, 0.858 in the patients with alcohol-induced ACLF, and 0.908 in the patients with other etiologies, indicating that the model had a good discriminatory ability across the populations with different etiologies. Compared with traditional scores, the model (AUC=0.836) had a significantly better predictive value than MELD (AUC=0.619, *Z*=3.197, *P*=0.001), MELD-Na (AUC=0.651, *Z*=2.998, *P*=0.003), MELD 3.0 (AUC=0.601, *Z*=3.682, *P*<0.001), and COSSH-ACLF Ⅱ (AUC=0.719, *Z*=2.396, *P*=0.017) alone. **Conclusion** Diabetes, SBP, and Cys-C are independent risk factors for 90-day mortality in patients with ACLF. Compared with MELD, MELD-Na, MELD 3.0, and COSSH-ACLF Ⅱ scores, this model has a higher predictive value for 90-day prognosis in patients with ACLF and is suitable for patients with ACLF caused by various etiologies.

Key words: Acute-on-Chronic Liver Failure; Prognosis; Risk Factors; Nomogram

Research funding: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2025ZD009); Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2023QN08061); Youth Foundation of Inner Mongolia Medical University (YKD2023QN014); High-level Talent Training Program of the "Grassland Elite" Project (2022)

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure,ACLF)是在慢性肝病基础上,由病毒感染、酒精或肝毒性药物等损伤因素引发的急性肝功能失代偿,以胆红素升高和凝血功能障碍为主要特征,常伴或不伴肝外器官功能衰竭,具有起病急、进展快、并发症多等特点。全球ACLF患者的90天病死率可高达58%[1-2],短期预后差。

目前,ACLF预后评估主要依赖传统评分系统,如终末期肝病模型(MELD)及其衍生评分(MELD-Na、MELD 3.0)、中国重症乙型肝炎研究小组慢加急性肝衰竭2.0(COSSH-ACLFⅡ)评分等[3-5]。尽管上述模型可在一定程度上评估ACLF患者预后风险,但这些模型多侧重肝肾功能指标,对感染并发症及早期肾损伤标志物关注不足,尤其忽略了糖尿病、高血压和血脂异常等代谢危险因素的作用。然而,上述代谢危险因素可能通过胰岛素抵抗、慢性炎症及氧化应激等途径,加速肝纤维化并诱发多器官功能衰竭,从而增加ACLF患者的短期死亡风险[6-9]。目前,关于代谢相关危险因素与感染并发症对ACLF患者预后的研究较少。因此,本研究基于多中心数据,旨在探讨代谢相关危险因素与感染并发症对ACLF患者90天预后的影响并构建预测模型,为临床医生早期评估ACLF患者90天预后及制订个体化干预措施提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年7月—2024年7月在内蒙古医科大学附属医院和呼和浩特市第二医院因ACLF入院的病例，共纳入394例。纳入标准：(1)年龄18～80岁；(2)ACLF诊断标准符合2019年亚太肝病学会共识意见[10]；(3)具备完整的基线资料及至少90天的随访数据。排除标准：(1)合并严重的非肝脏终末期疾病；(2)合并恶性肿瘤；(3)曾接受过肝移植或肝脏手术；(4)妊娠或哺乳期妇女；(5)合并免疫缺陷性疾病。

1.2 研究方法 通过电子病历系统收集患者的一般资料、实验室指标和并发症发生情况，包括性别、年龄、病因、合并基础疾病情况、血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、凝血检验，腹水、肝性脑病(hepatic encephalopathy，HE)和自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis，SBP)是否发生等。所有化验均于入院后48 h内完成。相关评分模型的计算公式如下：MELD评分=3.8×ln[TBil(mg/dL)]+11.2×ln(INR)+9.6×ln[Cr(mg/dL)]+6.4×病因(酒精性=0，其他=1)。MELD-Na评分=MELD+1.59×[135-Na(mmol/L)]；MELD 3.0评分=1.33×(女性=1，男性=0)+4.56×ln[TBil(mg/dL)]+0.82×[(137−Na(mmol/L)]−0.24×[137−Na(mmol/L)]×ln[TBil(mg/dL)]+9.09×ln(INR)+11.14×ln[Cr(mg/dL)]+1.85×[(3.5−Alb(g/dL)]−[1.83×(3.5−Alb(g/dL)]×ln[Cr(mg/dL)]+6；COSSH-ACLF Ⅱ评分=1.649×ln(INR)+0.457×HE评分(HE 0级=1，HE 1～2级=2，HE 3～4级=3)+0.425×ln[NEU(10^9/L)]+0.396×ln[TBil(μmol/L)]+0.576×ln[Ur(mmol/L)]+0.033×年龄。通过电话或就诊记录随访患者90天生存情况，根据90天预后结局分为生存组和死亡组。分析两组患者的一般资料、实验室指标以及并发症发生情况，筛选出影响ACLF患者90天预后的独立影响因素。

1.3 统计学方法 统计分析采用SPSS 27. 0和R 4.4.2版本进行。采用Shapiro-Wilk进行正态性检验，符合正态分布的定量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用成组t检验；非正态分布的定量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验。定性资料两组间比较采用χ^2检验或校正χ^2检验。将内蒙古医科大学附属医院数据按7∶3比例随机划分为训练集和内部验证集，呼和浩特市第二医院数据作为外部验证集。采用LASSO回归筛选变量，多因素Logistic回归构建预测模型，并绘制列线图。通过受试者操作特征曲线(ROC曲线)及曲线下面积(AUC)、校准曲线和临床决策曲线评估模型性能。使用Delong检验进行AUC之间的比较。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ACLF患者的基本特征 本研究共纳入来自2个医疗中心的394例ACLF患者，其中训练集136例，内部验证集58例，外部验证集200例。全队列患者平均年龄为(52.9±11.7)岁，男性287例(72.84%)，男女比例约为2.7∶1，90天病死率为27.41%。HBV感染者88例(22.33%)，酒精相关181例(45.94%)，其他原因(包括药物性、自身免疫性等)所致125例(31.73%)，肝硬化者277例(70.30%)，腹水者304例(77.16%)。训练集和内部验证集基线特征差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表1)。

在训练集中，死亡组患者在年龄、尿素、Cr、Cys-C、血钾水平及糖尿病、SBP发生率、MELD评分、MELD-Na评分和COSSH-ACLF Ⅱ评分均高于生存组，差异均有统计学意义(P值均<0.05)(表2)。

2.2 预测模型建立 在训练集中，考虑到4个肝病相关评分均由其他指标计算获得，且与其余变量存在高度相关性，因此未将其作为单独变量纳入模型。以表2其余指标为自变量，90天预后结局为因变量，进行LASSO回归分析，以距离均方误差最小1个标准误为λ值(λ=0.107)进行变量筛选，共筛选出3个预测因子：糖尿病、SBP和Cys-C。LASSO回归的10倍交叉验证图及变量选择路径图见图1。多因素Logistic回归分析显示，糖尿病、SBP和Cys-C为ACLF患者90天死亡风险的独立危险因素(P值均<0.05)(表3)。基于上述结果建立可视化的列线图(图2)。该列线图为每个变量赋予相应评分，评分相加计算出患者的总得分，从而预测ACLF患者90天死亡风险概率。

2.3 模型效能验证 在模型验证中，ROC曲线分析结果显示(设置阈值概率为0.5)：训练集、内部验证集和外部验证集的AUC分别为0.836(95%CI：0.762～0.910)、0.881(95%CI：0.792～0.971)、0.878(95%CI：0.824～0.932)，显示出良好的区分度(图3)。校准曲线的Brier分数分别为0.135(95%CI：0.098～0.173)、0.119(95%CI：0.066～0.172)、0.115(95%CI：0.086～0.144)，表明模型的预测概率与实际观测结果之间具有良好的一致性(图4)。临床决策曲线结果表明，当阈值概率在0.11～0.86的范围内时，该模型均能提供良好的临床净收益(图5)。

2.4 不同病因ACLF患者亚组分析 模型在HBV感染、酒精及其他病因所致的ACLF患者中AUC分别为0.850

表1 训练集和内部验证集基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the training set and the internal validation

指标	训练集（n=136）	内部验证集（n=58）	统计值	P值
年龄（岁）	52.45±11.77	52.66±10.49	t=−0.12	0.908
男/女（例）	96/40	48/10	χ^2=3.15	0.076
病因[例（%）]				
酒精相关	73（53.68）	35（60.34）	χ^2=0.73	0.392
HBV感染	17（12.50）	9（15.52）	χ^2=0.32	0.572
其他	46（33.82）	14（24.14）	χ^2=1.79	0.181
糖尿病[例（%）]	16（11.76）	8（13.79）	χ^2=0.15	0.694
高血压[例（%）]	26（19.12）	6（10.34）	χ^2=2.27	0.132
肝硬化[例（%）]	116（85.29）	48（82.76）	χ^2=0.20	0.655
腹水[例（%）]	99（72.79）	47（81.03）	χ^2=1.48	0.223
HE[例（%）]	54（39.71）	18（31.03）	χ^2=1.31	0.252
SBP[例（%）]	32（23.53）	17（29.31）	χ^2=0.72	0.396
WBC（$\times10^9$/L）	7.04（4.48～9.84）	5.96（4.27～9.14）	Z=−1.18	0.237
NEU（$\times10^9$/L）	5.17（2.96～7.96）	4.19（2.70～7.30）	Z=−0.86	0.391
Hb（g/L）	110.00（88.00～127.75）	107.50（90.75～122.00）	Z=−0.38	0.701
PLT（$\times10^9$/L）	77.00（53.00～107.00）	74.50（51.75～114.50）	Z=−0.23	0.821
INR	1.84（1.63～2.16）	1.77（1.61～1.98）	Z=−1.31	0.189
PTA（%）	35.10（28.25～41.20）	35.65（32.00～41.70）	Z=−1.03	0.303
ALT（U/L）	37.80（24.43～67.43）	42.60（22.83～82.00）	Z=−0.30	0.763
AST（U/L）	80.00（48.85～127.30）	89.50（53.75～148.08）	Z=−0.95	0.342
PAB（mg/dL）	3.70（2.20～5.58）	5.15（2.75～6.85）	Z=1.93	0.053
Alb（g/L）	26.35（23.03～29.98）	27.20（23.28～29.45）	Z=−0.51	0.613
GLO（g/L）	33.32±10.44	33.51±9.05	t=−0.12	0.906
TBil（μmol/L）	197.00（123.48～383.30）	180.20（124.13～280.95）	Z=−0.73	0.466
Ur（mmol/L）	6.24（3.90～10.10）	5.15（3.40～7.85）	Z=−1.48	0.138
Cr（μmol/L）	68.50（52.00～93.75）	67.50（51.75～100.25）	Z=−0.12	0.908
Cys-C（mg/L）	1.35（1.03～1.76）	1.30（1.00～1.90）	Z=−0.08	0.939
K^+（mmol/L）	3.70（3.25～4.20）	3.68（3.10～4.17）	Z=−0.55	0.584
Na^+（mmol/L）	135.00（132.00～137.50）	134.00（131.00～137.00）	Z=−0.86	0.392
GLU（mmol/L）	5.61（4.71～7.28）	5.65（5.08～6.75）	Z=−0.89	0.375
TC（mmol/L）	2.11（1.54～2.88）	2.28（1.71～3.06）	Z=−1.44	0.149
TG（mmol/L）	0.80（0.61～1.35）	0.77（0.56～1.23）	Z=−1.18	0.238
HDL-C（mmol/L）	0.22（0.11～0.45）	0.32（0.15～0.48）	Z=−1.58	0.115
MELD评分（分）	20.00（16.00～25.75）	20.00（16.00～24.00）	Z=−0.52	0.604
MELD-Na评分（分）	22.00（18.00～29.00）	23.00（19.00～27.25）	Z=−0.11	0.914
MELD 3.0评分（分）	26.00（23.00～30.00）	25.00（23.00～29.00）	Z=−0.51	0.612
COSSH-ACLFⅡ评分（分）	7.00（7.00～8.00）	7.00（6.00～8.00）	Z=−1.15	0.251
90天死亡[例（%）]	37（27.21）	14（24.14）	χ^2=0.20	0.657

注：HBV，乙型肝炎病毒；HE，肝性脑病；SBP，自发性细菌性腹膜炎；WBC，白细胞计数；NEU，中性粒细胞计数；Hb，血红蛋白；PLT，血小板计数；INR，国际标准化比值；PTA，凝血酶原活动度；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；PAB，前白蛋白；Alb，白蛋白；GLO，球蛋白；TBil，总胆红素；Ur，尿素；Cr，肌酐；Cys-C，胱抑素-C；GLU，血糖；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇。

（95%*CI*：0.785～0.915）、0.858（95%*CI*：0.776～0.941）和0.908（95%*CI*：0.853～0.963），表明该模型在不同病因的人群中具有良好的区分能力（图6）。

2.5 列线图模型与传统模型比较 与传统评分相比，列线图模型预测ACLF患者90天预后的AUC为0.836，显著优于MELD（AUC=0.619，Z=3.197，P=0.001）、MELD-Na（AUC=0.651，Z=2.998，P=0.003）、MELD 3.0（AUC=0.601，Z=3.682，P<0.001）和COSSH-ACLFⅡ（AUC=0.719，Z=2.396，P=0.017）评分（图7），提示列线图模型在ACLF患者90天预后的预测效能方面优于其他模型。

3 讨论

ACLF起病急骤，病理生理机制复杂，短期病死率高，肝移植虽为有效治疗手段，但面临肝源短缺与费用昂贵的双重限制[11-12]。因此，早期精准识别高危患者并及时实施分层干预，对改善患者的临床结局至关重要。本

表2 训练集基线特征比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics within the training set

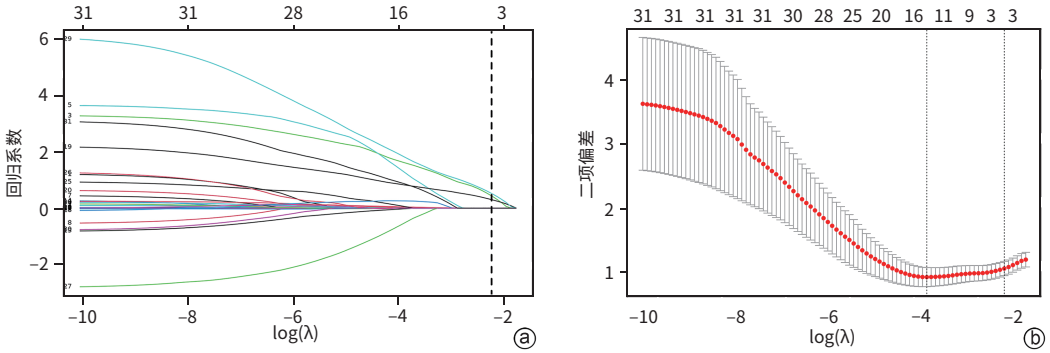
指标	生存组（n=99）	死亡组（n=37）	统计值	P值
年龄（岁）	50.74±11.99	57.03±9.93	t=−2.85	0.005
男/女（例）	74/25	22/15	χ^2=3.03	0.082
病因[例（%）]				
酒精相关	57（57.58）	16（43.23）	χ^2=2.23	0.136
HBV感染	11（11.11）	6（16.22）	χ^2=0.26	0.610
其他	31（31.31）	15（40.54）	χ^2=1.03	0.311
糖尿病[例（%）]	5（5.05）	11（29.73）	χ^2=13.51	<0.001
高血压[例（%）]	19（19.19）	7（18.92）	χ^2=0.00	0.971
肝硬化[例（%）]	81（81.82）	35（94.59）	χ^2=3.51	0.061
腹水[例（%）]	73（73.74）	26（70.27）	χ^2=0.16	0.686
HE[例（%）]	36（36.36）	18（48.65）	χ^2=1.70	0.193
SBP[例（%）]	14（14.14）	18（48.65）	χ^2=17.82	<0.001
WBC（×10^9/L）	6.91（4.52～9.82）	7.27（4.40～10.33）	Z=−0.59	0.557
NEU（×10^9/L）	5.00（2.78～7.59）	5.83（3.26～8.23）	Z=−1.05	0.292
Hb（g/L）	110.00（88.00～129.00）	112.00（83.00～126.00）	Z=−0.37	0.714
PLT（×10^9/L）	76.00（53.00～107.00）	79.00（54.50～105.00）	Z=−0.52	0.606
INR	1.84（1.64～2.19）	1.81（1.62～2.15）	Z=−0.01	0.996
PTA（%）	35.10（28.40～41.20）	34.90（28.05～42.20）	Z=−0.09	0.930
ALT（U/L）	37.00（24.40～66.00）	41.00（25.00～72.95）	Z=−0.51	0.613
AST（U/L）	80.00（52.00～116.00）	76.00（31.35～160.15）	Z=−0.74	0.459
PAB（mg/dL）	3.70（2.20～5.70）	3.50（2.40～5.10）	Z=−0.24	0.809
Alb（g/L）	26.30（22.30～30.00）	26.50（23.45～30.40）	Z=−0.96	0.335
GLO（g/L）	34.13±10.85	31.14±9.01	t=1.50	0.137
TBil（μmol/L）	186.30（117.10～356.40）	256.80（128.40～414.60）	Z=−1.31	0.192
Ur（mmol/L）	5.80（3.55～8.40）	8.41（4.80～15.04）	Z=−3.48	<0.001
Cr（μmol/L）	63.00（49.00～93.00）	87.00（65.00～118.50）	Z=−2.87	0.004
Cys-C（mg/L）	1.21（0.96～1.55）	1.72（1.31～2.26）	Z=−4.42	<0.001
K^+（mmol/L）	3.62±0.71	4.06±1.04	t=−2.82	0.006
Na^+（mmol/L）	136.00（132.00～137.70）	134.00（130.00～137.00）	Z=−1.39	0.164
GLU（mmol/L）	5.60（4.70～7.20）	5.80（4.76～8.30）	Z=−0.65	0.519
TC（mmol/L）	2.11（1.54～2.86）	2.00（1.52～2.99）	Z=−0.03	0.977
TG（mmol/L）	0.81（0.61～1.43）	0.78（0.55～1.28）	Z=−0.78	0.435
HDL-C（mmol/L）	0.25（0.13～0.45）	0.15（0.09～0.49）	Z=−1.36	0.174
MELD评分（分）	20.00（16.00～23.00）	22.00（17.50～28.00）	Z=−2.14	0.032
MELD-Na评分（分）	21.00（18.00～27.00）	28.00（20.50～33.00）	Z=−2.71	0.007
MELD 3.0评分（分）	26.00（22.00～30.00）	28.00（24.00～32.00）	Z=−1.81	0.070
COSSH-ACLFⅡ评分（分）	7.00（6.00～8.00）	8.00（7.00～9.00）	Z=−4.09	<0.001

注：HBV，乙型肝炎病毒；HE，肝性脑病；SBP，自发性细菌性腹膜炎；WBC，白细胞计数；NEU，中性粒细胞计数；Hb，血红蛋白；PLT，血小板计数；INR，国际标准化比值；PTA，凝血酶原活动度；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；PAB，前白蛋白；Alb，白蛋白；GLO，球蛋白；TBil，总胆红素；Ur，尿素；Cr，肌酐；Cys-C，胱抑素-C；GLU，血糖；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇。

研究首次系统评估了糖尿病、SBP和Cys-C在预测ACLF患者90天死亡风险中的联合效应，并据此构建和验证了一个可视化的列线图模型。尽管既往研究提示，糖尿病与感染和死亡风险密切相关，但目前尚未构建能够系统整合代谢风险与感染并发症联合影响ACLF的预后模型[6-7,13]。本研究在此基础上提供了有益的补充，该模型在各项验证中均表现优异，且具有较高临床适用性，为ACLF风险分层管理和精准干预提供了实用工具。

亚组分析结果显示，本模型对不同病因（HBV感染、酒精相关和其他）所致的ACLF患者均具有较好的区分度，表明该模型在不同病因背景下具有良好的稳定性和适用性。此外，与传统评分系统相比，本研究构建的新模型在预测ACLF患者90天预后方面展现出更优的区分能力。目前传统评分模型多侧重肝肾功能指标，但对代谢因素及感染并发症的作用关注不足。本模型弥补了这一缺陷，显著提升了ACLF患者90天预后评估能力。

本研究中，糖尿病是促进ACLF发生发展的独立危险因素之一，其促进ACLF发生发展的机制主要涉及胰岛素



注：a，变量选择路径图；b，10倍交叉验证图。

图1　基于LASSO回归的变量筛选

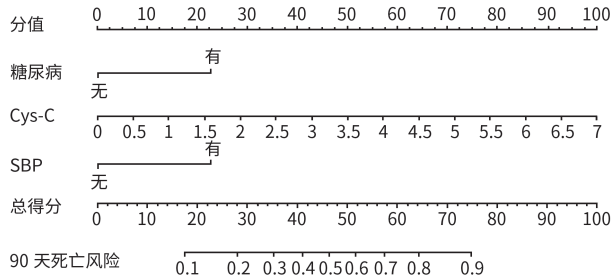
Figure 1　Variable selection based on LASSO regression

表3　多因素Logistic回归分析

Table 3　Multi-factor Logisitc regression of training set

指标	β值	*SE*	Wald	*OR*（95%*CI*）	*P*值
糖尿病	1.763	0.664	7.051	5.831（1.587～21.424）	0.008
Cys-C	1.093	0.351	9.725	2.984（1.501～5.933）	0.002
SBP	1.739	0.497	12.254	5.692（2.150～15.071）	<0.001

注：Cys-C，胱抑素-C；SBP，自发性细菌性腹膜炎；*OR*，比值比；*CI*，置信区间。



注：Cys-C，胱抑素-C；SBP，自发性细菌性腹膜炎。

图2　基于训练集构建的列线图

Figure 2　Nomogram constructed based on training set

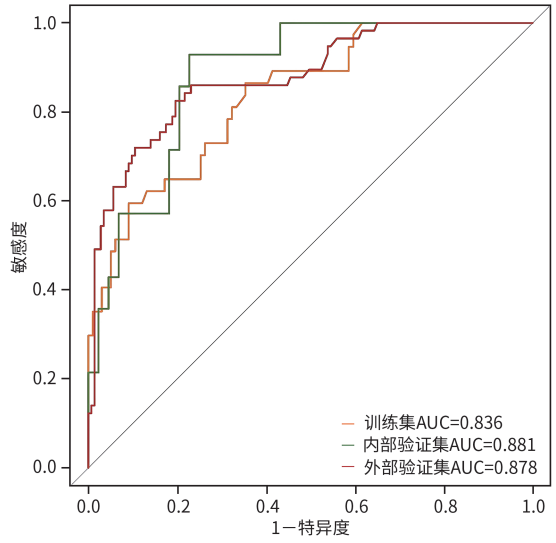


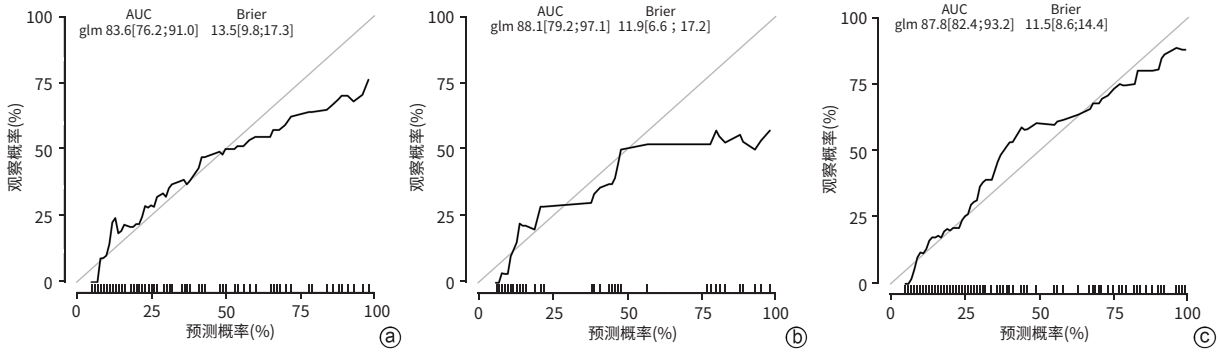
图3　训练集、内部和外部验证集中预测模型的ROC曲线

Figure 3　ROC curve of prediction model in training set，internal and external validation set

抵抗、高血糖和脂代谢紊乱诱发氧化应激、炎症激活和免疫功能障碍等，促使肝脏脂肪堆积与纤维化进展，同时增加感染风险[14-17]。既往研究亦表明，糖尿病不仅是ACLF患者90天死亡的独立危险因素，其存在还显著增加了ACLF患者的短期死亡风险[15]。此外，糖尿病还显著提高了SBP的发生率，与未合并糖尿病的ACLF患者相比，合并糖尿病的ACLF患者的SBP发生率显著升高（13.59% vs 34.21%），其90天病死率也明显上升[6]。本研究结果进一步证实，糖尿病不仅是ACLF患者90天死亡的独立预测因素之一，同时与SBP的发生密切相关。

细菌感染是ACLF最常见的诱因和并发症之一[18]，其中以SBP最常见，占ACLF患者病死率的20%～30%[19]。近年来研究表明，SBP在ACLF的发生进展中发挥着重要作用。一方面，SBP是ACLF的重要诱因，其致病菌经腹腔进入血液循环后，可被模式识别受体（如Toll样受体4）识别，激活下游信号通路，诱导核因子（NF）-κB等转录因子活化，释放大量促炎因子，引发全身炎症反应综合征，最终导致血流动力学紊乱和多器官功能衰竭[20]。另一方面，SBP的持续存在可加剧肠道屏障破坏，细菌或毒素易位以及肠道菌群失调，会进一步加重肝脏的合成、解毒及代谢功能障碍，形成恶性循环[21]。在一项关于SBP对ACLF患者病死率影响的研究中发现，与未合并SBP的ACLF患者相比，合并SBP的ACLF患者90天病死率高达56.5%，SBP为ACLF患者90天死亡的独立影响因素[22]。本研究同样证实，合并SBP的ACLF患者90天病死率高达62.04%，SBP为ACLF患者90天死亡的独立危险因素，进一步证实了其对预后的不良影响。

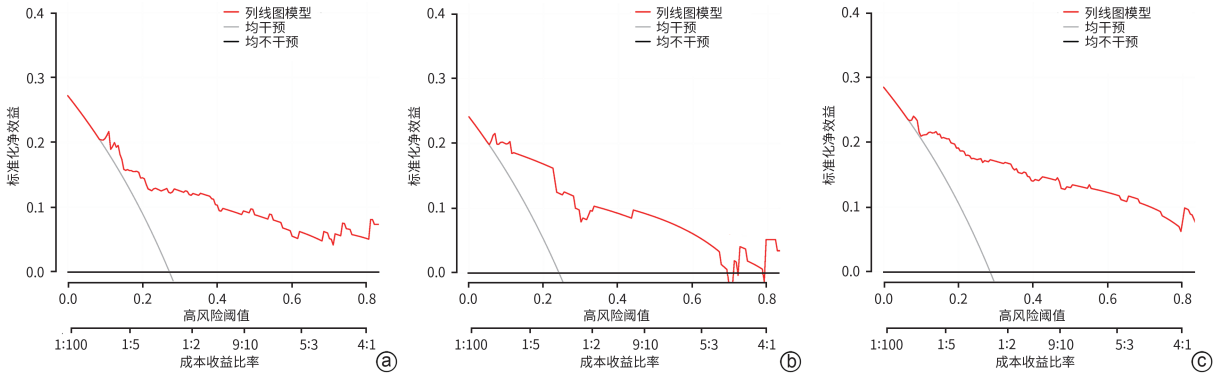
肾功能损伤是ACLF的重要并发症之一，22.8%～



注：a，训练集；b，内部验证集；c，外部验证集。

图4　训练集、内部和外部验证集的校准曲线

Figure 4　Calibration curves of training set，internal and external validation set



注：a，训练集；b，内部验证集；c，外部验证集。

图5　训练集、内部和外部验证集临床决策曲线

Figure 5　The clinical decision curve analysis for the training set，internal and external validation

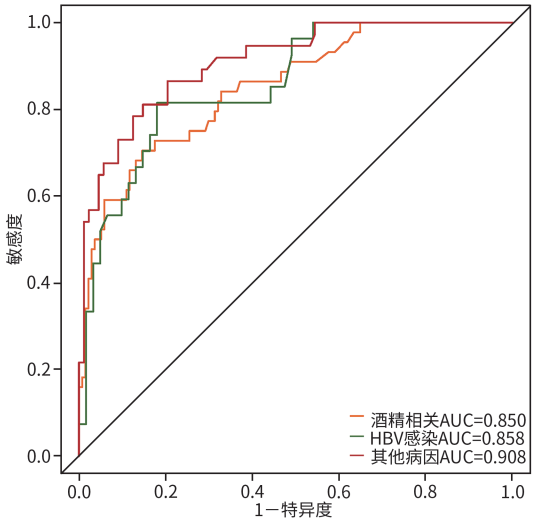


图6　不同病因ACLF患者亚组分析ROC曲线

Figure 6　Analysis of subgroups in ACLF patients with different etiologies

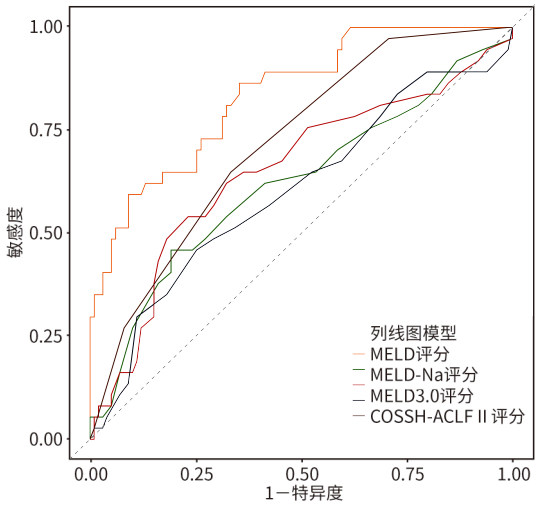


图7　列线图模型与其他模型评估ACLF预后的ROC曲线

Figure 7　Comparison of ROC curves between Nomogram and other models in assessing ACLF prognosis

34%的ACLF患者会发生急性肾损伤，且病情进展迅速，显著增加ACLF患者的死亡风险[23]。因此，早期识别急性肾损伤是改善ACLF患者预后的关键。作为反映肾功能损伤的敏感生物标志物，Cys-C不受年龄、肌肉质量、恶性肿瘤、炎症或高血清胆红素水平等因素的影响，较血肌酐能提前48～72 h反映肾功能损伤，是急性肾损伤

发生的独立预测因子[23-25]。一项前瞻性研究证实了Cys-C升高与失代偿期肝硬化患者90天死亡和ACLF进展的风险增加显著相关[26]。本研究结果也进一步支持了Cys-C作为ACLF患者肾损伤及预后风险的早期预警指标。

本研究发现，糖尿病、SBP和Cys-C水平升高不仅是ACLF患者90天死亡的独立危险因素，三者在疾病演变过程中构成一个互为因果、相互促进的“代谢紊乱-感染-肾功能损伤”病理生理通路。糖尿病可通过胰岛素抵抗、慢性炎症和免疫功能障碍，促进肝纤维化进程，显著增加细菌感染的发生风险，诱发SBP[6]。SBP通过激发系统性炎症反应综合征，加重肾功能损伤[20]。在此过程中，Cys-C水平随之升高，其不仅可作为早期肾损伤的敏感生物标志物，也可能反映炎症激活与器官功能失衡加重的综合状态[24]。本研究将三者整合构建预测模型，较好地反映ACLF患者复杂的病理机制，为早期识别高危患者及阻断疾病恶性进展提供了潜在干预靶点。

本模型的创新点有：(1)首次整合了代谢因素、早期肾损伤标志物及感染并发症相关指标，显著提高了对ACLF高危患者的识别能力；(2)本模型所纳入的指标均为临床常用指标或病史信息，易于推广；(3)列线图将预测模型可视化，简化了总分计算过程，使临床医生能够快速进行个体化风险量化评估和分层管理决策；(4)采用多中心数据，确保了模型的稳健性和潜在的泛化能力。但是，本研究仍存在一定的局限性：首先本研究为回顾性研究，可能存在选择偏倚以及混杂因素的影响；其次，本研究仅纳入了本地区2个医学中心，人群代表性可能存在一定不足。

综上所述，本研究构建的列线图预测模型具备良好的预测效能，且优于传统评分系统，为ACLF患者的早期风险分层和个体化干预提供了有力工具。后续将开展前瞻性、多中心、大样本的长期队列研究，以进一步验证该模型的预测效能，并探索将其更好地应用于临床实践，改善ACLF患者的预后。

伦理学声明：本研究方案于2025年4月25日经由内蒙古医科大学附属医院伦理委员会审批，批号：KY2023079-研01，回顾性研究免除签署患者知情同意书。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：孙静负责收集、分析数据，绘图及文章撰写；王婷济、张丽负责数据整理；段志娇负责论文修改；李艳梅负责研究设计，研究指导，论文审阅。

参考文献：

[1] Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Nutrition and Regeneration in End-Stage Liver Disease Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute-on-chronic liver failure (2025 version) [J]. J Prac Hepatol, 2025, 28(5): 641-647. DOI:1 0.3969/j.issn.1672-5069.2025.05.001.
中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会终末期肝病营养与再生学组. 慢加急性肝衰竭诊治指南(2025年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2025, 28(5): 641-647. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2025.05.001.

[2] MEZZANO G, JUANOLA A, CARDENAS A, et al. Global burden of disease: Acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis[J]. Gut, 2022, 71(1): 148-155. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322161.

[3] LUO JJ, LI JQ, LI P, et al. Acute-on-chronic liver failure: Far to go-a review[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 259. DOI: 10.1186/s13054-023-04540-4.

[4] MOORE O, MA WS, READ S, et al. The unwell patient with advanced chronic liver disease: When to use each score?[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 413. DOI: 10.1186/s12916-025-04185-w.

[5] GÜLCICEGI DE, GOESER T, KASPER P. Prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications: Current concepts and future perspectives[J]. Front Med, 2023, 10: 1268102. DOI: 10.3389/fmed.2023.1268102.

[6] LAI RM, CHEN TB, HU YH, et al. Effect of type 2 diabetic mellitus in the prognosis of acute-on-chronic liver failure patients in China[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(23): 3372-3385. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3372.

[7] LUO WL, ZENG Y, ZHANG XM, et al. Influence of metabolism-related factors on the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure and establishment of a predictive model[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(10): 1985-1991. DOI: 10.12449/JCH241010.
罗文苓, 曾玉, 张雪媚, 等. 代谢相关因素对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的影响及预测模型构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 1985-1991. DOI: 10.12449/JCH241010.

[8] FU YF, WU KN, YANG SC, et al. Exploring the predictive value of serum lipids for short-term prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Portal Hypertens Cirrhosis, 2024, 3(4): 184-195. DOI: 10.1002/poh2.93.

[9] CHEN L, DAI JJ, XIE Q, et al. Metabolic risk factors are associated with the disease severity and prognosis of hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure[J]. Gut Liver, 2022, 16(3): 456-464. DOI: 10.5009/gnl210449.

[10] SARIN SK, CHOUDHURY A, SHARMA MK, 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. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3.

[11] PIANO S, MAHMUD N, CARACENI P, et al. Mechanisms and treatment approaches for ACLF[J]. Liver Int, 2025, 45(3): e15733. DOI: 10.1111/liv.15733.

[12] LAI M, XU MM, WANG X, et al. Prognostic evaluation of liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. Organ Transplant, 2025, 16(3): 482-488.
赖曼, 徐曼曼, 王鑫, 等. 慢加急性肝衰竭肝移植预后评估[J]. 器官移植, 2025, 16(3): 482-488.

[13] DUSEJA A, DE A, TANEJA S, et al. Impact of metabolic risk factors on the severity and outcome of patients with alcohol-associated acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Int, 2021, 41(1): 150-157. DOI: 10.1111/liv.14671.

[14] LIU C, SHEN J, LI J, et al. DiabetesLiver score: A non-invasive algorithm for advanced liver fibrosis and liver-related outcomes in type 2 diabetes mellitus population[J]. Med, 2025, 6(8): 100700. DOI: 10.1016/j.medj.2025.100700.

[15] KUMAR A, ARORA A, CHOUDHURY A, et al. Impact of diabetes, drug-induced liver injury, and sepsis on outcomes in metabolic dysfunction associated fatty liver disease-related acute-on-chronic liver failure[J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(4): 816-826. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002951.
[16] YE SY, QIN Y. Research progress on the mechanism of diabetes-induced liver injury[J]. Chin Hepatol, 2023, 28(6): 737-739. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.06.022.
叶圣莹, 秦燕. 糖尿病致肝损伤机制的研究进展[J]. 肝脏, 2023, 28(6): 737-739. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.06.022.
[17] ZHANG J, FAN JG. Expert consensus on the management of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis[J]. J Pract Hepatol, 2022, 25(5): 761-775.
张晶, 范建高. 肝硬化合并糖尿病患者血糖管理专家共识[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 761-775.
[18] XU Z, ZHANG X, CHEN J, et al. Bacterial infections in acute-on-chronic liver failure: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and management [J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(7): 667-676. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00137.
[19] HASSAN A, BHATTI R, HAFEEZ A, et al. Prediction of in-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis patients with advanced liver disease[J]. Pak J Med Health Sci, 2023, 17(4): 519-522. DOI: 10.53350/pjmhs2023174519.
[20] LI SM, LIU J, WU J, et al. Immunological mechanisms and effects of bacterial infections in acute-on-chronic liver failure[J]. Cells, 2025, 14(10): 718. DOI: 10.3390/cells14100718.
[21] PHILIPS CA, AUGUSTINE P. Gut barrier and microbiota in cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(2): 625-638. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.08.027.
[22] de OLIVEIRA COBERLLINI JACQUES R, DA SILVA MASSIGNAN L, WINKLER MS, et al. Acute-on-chronic liver failure is independently associated with lower survival in patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. Arq Gastroenterol, 2021, 58(3): 344-352. DOI: 10.1590/s0004-2803.202100000-58.
[23] MAIWALL R, SINGH SP, ANGELI P, et al. APASL clinical practice guidelines on the management of acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Int, 2024, 18(3): 833-869. DOI: 10.1007/s12072-024-10650-0.
[24] SAHA R, SHARMA S, MONDAL A, et al. Evaluation of acute kidney injury (AKI) biomarkers FABP1, NGAL, cystatin C and IL-18 in an Indian cohort of hospitalized acute-on-chronic liver failure (ACLF) patients[J]. J Clin Exp Hepatol, 2025, 15(3): 102491. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.102491.
[25] IQBAL R, GADDAM M, MOUSTAFA A, et al. The clinical utility of cystatin C in detecting renal dysfunction in cirrhosis: overcoming the limitations of serum creatinine[J]. AAnn Med Surg, 2024. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002822.
[26] AUMPAN N, LIMPRUKKASEM T, PORNTHISARN B, et al. Plasma cystatin C level is a prognostic marker of morbidity and mortality in hospitalized decompensated cirrhotic patients[J]. J Med Invest, 2021, 68(3.4): 302-308. DOI: 10.2152/jmi.68.302.

收稿日期：2025-08-18；**录用日期**：2025-10-14
本文编辑：王莹

引证本文：SUN J, WANG TJ, DUAN ZJ, et al. Risk factors for 90-day mortality in patients with acute-on-chronic liver failure and establishment of a predictive model[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 151-159.
孙静, 王婷济, 段志娇, 等. 慢加急性肝衰竭患者90天死亡的危险因素分析及预测模型构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 151-159.

·国外期刊精品文章简介·

Frontiers in Immunology | 原发性胆汁性胆管炎2025年治疗方案的叙述性综述

原发性胆汁性胆管炎(PBC)是女性高发的慢性胆汁淤积性肝病，发病机制涉及遗传、免疫及环境因素导致的胆道碳酸氢盐伞功能障碍和上皮细胞凋亡。PBC的治疗药物有限，且多种新靶点药物仍处于Ⅱ~Ⅲ期临床试验阶段。

来自希腊雅典国立卡波蒂斯坦大学的Angelara等总结了PBC的现有和在研治疗方案及其作用机制。目前已获批药物包括：熊去氧胆酸、过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂(如司拉德帕、埃拉菲布拉诺、奥贝胆酸)、贝特类药物(如苯扎贝特和非诺贝特)。一线治疗药物熊去氧胆酸通过促进胆汁分泌、置换毒性胆汁酸、稳定细胞膜、抑制线粒体膜通透性转换及发挥免疫调节等作用改善肝功能、延缓疾病进展。对于熊去氧胆酸应答不足的患者，新近获批的过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂司拉德帕和埃拉菲布拉诺显著拓宽了治疗选择，关键Ⅲ期试验(RESPONSE和ELATIVE)显示，二者均能显著提高生化应答率和碱性磷酸酶正常化比例，并改善瘙痒症状。目前尚有多种靶向不同通路的药物处于临床试验阶段，包括新型法尼酯X受体激动剂、成纤维细胞生长因子19通路调节剂以及针对免疫调节、氧化应激等途径的药物。在新兴药物中，靶向法尼酯X受体/成纤维细胞生长因子19通路的药物及过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂在Ⅱ期试验中疗效最佳；而抗炎单克隆抗体效果有限，提示炎症可能并非疾病进展的主要驱动因素。

对PBC发病机制的深入理解推动了治疗范式从症状管理转向为靶向阻断疾病进展。未来需要规模更大、随访期更长的研究，并关注以患者为中心的生活质量、瘙痒严重程度和纤维化进展等指标，以进一步优化PBC的治疗策略。

摘译自 ANGELARA M, PAPACHRISTOU K, PAPATHEODORIDI M, et al. Primary biliary cholangitis. Treatment options in 2025. A narrative review[J]. Front Immunol, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1698833. [Epub a head of print]

（吉林大学第一医院感染病中心肝病科 艾娜 高沿航 报道）