·其他肝病·

DOI：10.12449/JCH260721

# 细胞因子联合终末期肝病模型评分对终末期肝病并发肝性脑病的诊断价值

向劲宇[1,2,3]，常丽仙[1,2]，张映媛[1,2]，木 唤[1,2]，李文彦[1,2]，魏红艳[1,2,3]，刘春云[1,2]，刘 立[1,2]

1 昆明市第三人民医院肝病免疫科，昆明 650041

2 云南省传染病临床医学中心，昆明 650041

3 大理大学公共卫生学院，云南 大理 671000

通信作者：刘春云，751440760@qq.com（ORCID：0000-0001-5343-5305）

**摘要：目的** 通过联合细胞因子及终末期肝病模型（MELD）评分等关键指标，构建并验证终末期肝病（ESLD）患者并发肝性脑病（HE）的预测模型，为临床早期识别高危人群、优化干预策略提供循证依据。**方法** 回顾性选取2022年1月—2024年12月昆明市第三人民医院收治的2 167例ESLD患者为研究对象，采用分层随机抽样法将ESLD患者按7∶3比例分为训练集（$n$=1 517）与验证集（$n$=650）。对训练集采用单因素分析及最小绝对收缩和选择算子（LASSO）回归筛选潜在影响变量，随后构建二元Logistic回归模型以识别ESLD患者并发HE的独立影响因素，基于该模型建立列线图预测模型，进行霍斯默-莱梅肖（H-L）拟合优度检验。通过对验证集采用受试者操作特征曲线（ROC曲线）、校准曲线、决策曲线分析（DCA）、临床影响曲线（CIC）对训练集预测模型的拟合度、准确性、一致性和临床实用性等进行多维度综合评价。非正态分布的的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney $U$检验。计数资料2组间比较采用$\chi^2$检验或Fisher确切概率法。**结果** 单因素分析结果显示，研究组与对照组在年龄、性别、血氨（$NH_3$）、淋巴细胞、血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间、纤维蛋白原、国际标准化比值（INR）、总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、白蛋白、前白蛋白、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、总胆汁酸、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血糖、$CD3^+$ T细胞计数、$CD4^+$ T细胞计数、$CD8^+$ T细胞计数、超敏C反应蛋白、癌胚抗原、三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素（$T_4$）、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、白细胞介素（IL）-1β、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12p70、IL-17、干扰素-γ以及MELD评分方面，差异均有统计学意义（$P$值<0.05）。LASSO回归分析筛选出年龄、$NH_3$、白蛋白、前白蛋白、胆碱酯酶、总胆固醇、$T_4$、IL-17、MELD评分等9个变量；进一步二元Logistic回归分析显示，$NH_3$、IL-17和MELD评分为ESLD患者发生HE的独立危险因素，年龄、$T_4$为独立保护因素（$P$值<0.05）。基于上述5个变量构建列线图预测模型，训练集的H-L拟合优度检验显示模型拟合良好（$P$=0.207），McFadden伪$R^2$为0.184，提示模型具有可接受的解释力；内部验证集的H-L拟合优度检验进一步验证了模型的校准稳定性（$P$=0.067），提示模型在独立数据中仍具有较好的拟合效果。验证集ROC曲线下面积为0.784、敏感度为0.710、特异度为0.752，校准曲线的平均绝对误差为0.067，DCA和CIC分析显示列线图预测模型具有正向净获益和良好的临床实用性。**结论** 基于年龄、$NH_3$、$T_4$、IL-17和MELD评分构建的ESLD患者发生HE的列线图预测模型具有较好的拟合度、准确性、一致性，同时具有良好的临床实用性。

**关键词：**终末期肝病；肝性脑病；细胞因子类；终末期肝病模型

**基金项目：**昆明市科技计划项目（2024-1-NS-0035）

## Diagnostic value of cytokines combined with Model for End-Stage Liver Disease score in predicting hepatic encephalopathy in end-stage liver disease

*Xiang Jinyu[1,2,3], Chang Lixian[1,2], Zhang Yingyuan[1,2], Mu Huan[1,2], Li Wenyan[1,2], Wei Hongyan[1,2,3], Liu Chunyun[1,2], Liu Li[1,2]*

*1. Department of Hepatology and Immunology, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China; 2. Yunnan Clinical Center for Infectious Diseases, Kunming 650041, China; 3. School of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China*

*Corresponding author*: *Liu Chunyun*, *751440760@qq.com* (*ORCID*: *0000-0001-5343-5305*)

**Abstract**: **Objective** To construct and validate a predictive model for hepatic encephalopathy (HE) in patients with end-stage liver disease (ESLD) by combining key indicators such as cytokines and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, and to provide evidence-based support for the early identification of high-risk populations and the optimization of intervention strategies in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was performed for 2 167 patients with ESLD who were admitted to The Third People's Hospital of Kunming from January 2022 to December 2024, the patients were divided into a training set with 1 517 patients and a validation set with 650 patients at a ratio of 7∶3 using the stratified random sampling method. A univariate analysis and a least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis were performed for the training set to identify potential influencing variables, and then a binary Logistic regression model was constructed to investigate the independent influencing factors for HE in ESLD patients. A nomogram prediction model was established based on this regression model, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was performed. The receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curves, decision curve analysis, and clinical impact curve were used to comprehensively evaluate the degree of fit, accuracy, consistency, and clinical practicability of the predictive model derived from the training set. The Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed quantitative data between two groups. The chi-square test or Fisher exact test was used for comparison of categorical data between two groups. **Results** The univariate analysis showed that there were significant differences between the study group and the control group in age, sex, blood ammonia, lymphocytes, hemoglobin, platelet count, prothrombin time, fibrinogen, international normalized ratio, total bilirubin, aspartate aminotransferase, total protein, albumin, prealbumin, alkaline phosphatase, cholinesterase, total bile acid, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, blood glucose, $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells, high-sensitivity C-reactive protein, carcinoembryonic antigen, triiodothyronine, thyroxine, free triiodothyronine, free thyroxine, interleukin-1β, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-12p70, interleukin-17, interferon-γ, and MELD score (all $P<0.05$). The LASSO regression analysis identified nine variables of age, blood ammonia, albumin, prealbumin, cholinesterase, total cholesterol, thyroxine, interleukin-17, and MELD score, and the binary Logistic regression analysis showed that blood ammonia, interleukin-17, and MELD score were independent risk factors for HE in ESLD patients, while age and thyroxine were independent protective factors (all $P<0.05$). A nomogram model was constructed based on these five variables. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test in the training set showed a good degree of fit ($P=0.207$), with a McFadden's pseudo-$R^2$ of 0.184, suggesting that the model had acceptable explanatory power; the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test in the internal validation set further confirmed the calibration stability of the model ($P=0.067$), suggesting that the model had a good degree of fit in independent data. The model had an area under the ROC curve of 0.784 in the validation set, with a sensitivity of 0.710 and a specificity of 0.752. The mean absolute error of the calibration curve was 0.067, and decision curve analysis and clinical impact curve showed that the nomogram model had positive net benefit and good clinical practicability. **Conclusion** The nomogram model constructed based on age, blood ammonia, thyroxine, interleukin-17, and MELD score for predicting HE in patients with ESLD has a good degree of fit, high accuracy and consistency, and excellent clinical practicability.

**Key words**: End Stage Liver Disease; Hepatic Encephalopathy; Cytokines; Model for End Stage Liver Disease

**Research funding**: Kunming Science and Technology Plan Project(2024-1-NS-0035)

终末期肝病(end-stage liver disease,ESLD)是多种慢性肝病进展的最终阶段,包括急性、亚急性、慢加急性肝衰竭、失代偿期肝硬化及肝癌等[1],典型临床表现包括腹水进行性加重(发生率>80%)、凝血酶原时间延长[国际标准化比值(international normalized ratio,INR)>1.5]及肝性脑病(hepatic encephalopathy,HE)。据报道,30%～40%的晚期HE患者会发生显性HE,5年内首次发生显性HE的风险高达5%～25%,即使在乳果糖等治疗下,6个月内的复发风险指数仍达40%,而20%～80%的肝硬化患者会出现轻微HE[2-5]。目前,HE的发病机制尚未完全阐明。临床实践中,常依赖血氨(blood ammonia,$NH_3$)水平诊断HE严重程度,但其难以全面、准确地反映患者的实际病情。因此,本研究旨在探讨ESLD患者发生HE的影响因素,建立列线图预测模型并对其进行评价,以期为HE的正确诊断提供更全面的依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2022年1月—2024年12月昆明市第三人民医院收治的2 167例ESLD患者为研究对象。ESLD至今仍无严格定义，其范畴包括各种慢性肝病的终末期阶段，包括慢加急性肝衰竭、肝硬化急性失代偿、慢性肝衰竭和肝细胞癌[6-7]，本研究纳入人群符合上述定义。

1.2 诊断标准

1.2.1 ESLD的诊断标准 ESLD诊断参照《终末期肝病合并感染诊治专家共识(2021年版)》[6]中的诊断标准，所有患者均处于肝脏功能无法满足人体生理需求的终末期阶段，且均排除肝外严重器质性疾病，均存在乏力、黄疸、腹水、低白蛋白血症及凝血功能障碍(INR≥1.5)等肝功能失代偿表现。其中，慢加急性肝衰竭多合并HE、肝肾综合征；肝硬化急性失代偿常由腹水增多/上消化道出血诱发；肝细胞癌伴肝区疼痛、甲胎蛋白显著升高；慢性肝衰竭表现为慢性肝病症状进行性加重。所有诊断均符合权威机构发布的诊疗指南[8-10]。

1.2.2 HE诊断标准和分期 HE诊断参照《肝硬化肝性脑病诊疗指南》[11]中显性HE的诊断标准，具体如下：(1)存在ESLD基础，伴门静脉高压或门-体循环分流；(2)出现可识别的神经精神症状及体征(如性格行为改变、定向力障碍、嗜睡/昏迷和扑翼样震颤等)，并可明确诱发因素(如感染、消化道出血和高蛋白饮食等)；(3)$NH_3$水平提示升高，且排除颅内病变、代谢性脑病、药物中毒和精神疾病等其他致神经精神异常的病因；(4)血常规、肝肾功能和凝血功能等实验室检查及颅脑影像学检查支持诊断。显性HE分期采用修订的West-Haven分级标准：Ⅰ级为轻微认知障碍、注意力下降，扑翼样震颤可引出；Ⅱ级为明显性格行为改变、轻度定向力异常，扑翼样震颤易引出；Ⅲ级为重度定向力障碍、半昏迷至浅昏迷，扑翼样震颤消失，伴踝阵挛、肌张力增高；Ⅳ级为深昏迷，对刺激无反应，伴中枢神经系统阳性体征。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准：(1)临床病历资料完整；(2)符合ESLD的诊断标准；(3)符合HE的诊断标准；(4)年龄为18～75周岁；(5)近1个月内未接受过手术治疗。排除标准：(1)住院时间不足24 h；(2)合并其他恶性肿瘤；(3)妊娠期或哺乳期女性；(4)患有严重精神障碍。

1.4 资料收集 通过医院电子病历系统，回顾性收集所有入组患者的基线资料，包括性别、年龄、饮酒史和吸烟史等人口学特征；血清学指标包括血常规($NH_3$、白细胞计数等)、凝血功能(凝血酶原时间等)、肝功能(总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶等)、血脂(甘油三酯、总胆固醇等)、肾功能及代谢(肌酐、尿酸和血糖)、免疫细胞亚群($CD3^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞等)、炎症及肿瘤标志物(超敏C反应蛋白、甲胎蛋白等)、甲状腺功能[促甲状腺素、甲状腺素(thyroxine，$T_4$)等]、细胞因子[白细胞介素(interleukin，IL)-1β、IL-6、IL-17和肿瘤坏死因子α等]。根据收集的临床资料计算终末期肝病模型(model for end-stage liver disease，MELD)评分。临床生化指标检测使用日本奥林巴斯全自动生化仪；外周血检测采用全自动血细胞分析仪；B超检查采用彩色多普勒超声诊断仪；CT检查采用联影uCT960$^+$型320排螺旋CT。

1.5 数据集划分 采用分层随机抽样法将2 167例ESLD患者按7∶3比例分为训练集($n$=1 517)与内部验证集($n$=650)。其中，训练集用于最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator，LASSO)回归筛选关键预测因子，并通过二元Logistic回归构建列线图预测模型及进行霍斯默-莱梅肖(Hosmer-Lemeshow，H-L)检验；内部验证集用于评估模型的区分度(曲线下面积)、校准度(校准曲线及H-L检验)及临床实用性[决策曲线分析(decision curve analysis，DCA)、临床影响曲线(clinical impact curve，CIC)分析]。分层因素设定为“是否并发HE”，确保训练集与验证集在性别、年龄、$NH_3$、$T_4$、IL-6、IL-17和MELD评分等关键基线特征上分布均衡($P$>0.05)，以减少选择偏倚，保证模型外推性。

1.6 统计学方法 采用SPSS 26.0软件和R 4.5.1软件包进行数据分析。计量资料的分布特征通过Q-Q图进行正态性检验，不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25}～P_{75})$表示，两组间比较采用Mann-Whitney $U$检验。计数资料以例(%)的形式表示，二分类和无序多分类资料比较采用$\chi^2$检验或Fisher确切概率法。对训练集采用单因素分析比较基线资料，有统计学意义的基线资料纳入LASSO回归和二元Logistic回归分析，建立列线图预测模型，并采用H-L拟合优度检验。在验证集样本中，通过绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic，ROC曲线)、校准曲线、DCA和CIC从而评价模型的拟合度、准确性、一致性和临床实用性。

## 2 结果

2.1 两组基线资料比较 训练集和验证集患者在各项基线临床资料方面对比，差异均无统计学意义($P$值均>0.05)。

训练集共纳入1 517例ESLD患者，其中发生HE的484例患者设为研究组，未发生HE的1 033例患者设为对照组。1 517例患者中，男性1 174例（77.39%）、女性343例（22.61%）；年龄54.00（48.00～60.00）岁；吸烟者756例（49.83%），饮酒者692例（45.61%）。单因素分析结果显示，研究组与对照组在年龄、性别、$NH_3$、淋巴细胞、血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间、纤维蛋白原、INR、总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、白蛋白、前白蛋白、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、总胆汁酸、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血糖、$CD3^+$ T细胞计数、$CD4^+$ T细胞计数、$CD8^+$ T细胞计数、超敏C反应蛋白、癌胚抗原、三碘甲状腺原氨酸、$T_4$、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、IL-1β、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12p70、IL-17、干扰素-γ和MELD评分方面对比，差异均有统计学意义（$P$值均<0.05）（表1）。

2.2 LASSO回归分析结果 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入LASSO回归进行变量筛选，通过十折交叉验证（图1），最终筛选出9个变量，分别是年龄、$NH_3$、白蛋白、前白蛋白、胆碱酯酶、总胆固醇、$T_4$、IL-17和MELD评分。

2.3 二元Logistic回归分析结果和列线图预测模型构建 将LASSO回归筛选出的9个变量纳入二元Logistic回归分析（表2），结果显示，年龄、$NH_3$、$T_4$、IL-17和MELD评分与发生HE显著相关（$P$值均<0.05）。其中，$NH_3$、IL-17和MELD评分为ESLD患者发生HE的独立危险因素；年龄、$T_4$为独立保护因素。利用年龄、$NH_3$、$T_4$、IL-17和MELD评分建立列线图预测模型（图2）。

2.4 列线图预测模型的评价 训练集的H-L拟合优度检验显示模型拟合良好（$\chi^2$=9.684，$v$=7，$P$=0.207），McFadden伪$R^2$为0.184，提示模型具有可接受的解释力；内部验证集的H-L拟合优度检验进一步验证了模型的校准稳定性（$\chi^2$=13.235，$v$=7，$P$=0.067），提示模型在独立数据中仍具有较好的拟合效果。验证集ROC曲线下面积为0.784，敏感度为0.710，特异度为0.752（图3），表明该模型对于HE具有一定的预测效能；校准曲线显示，校准曲线和预测曲线比较贴合理想曲线，平均绝对误差为0.067（图4），表明预测概率与实际发生概率具有较高的一致性；DCA显示，在阈值概率0.0～0.7区间内，列线图模型的净获益曲线始终显著高于“全部干预”和“不干预”两条参考线（图5），提示该模型在此范围内能够为临床决策带来正向净获益；CIC进一步验证了模型的临床实用性，在阈值概率>0.8的范围内，红色曲线与绿色虚线相近（图6），说明列线图模型的效果较好。

## 3 讨论

HE是由急、慢性严重肝功能障碍或门静脉-体循环分流所致的、以代谢紊乱为基础的神经精神系统异常综合征，主要临床表现为认知障碍、行为异常和意识障碍等，重症患者可出现昏迷[12]。目前，其发病机制仍未完全阐明，诸多问题有待进一步研究[13]。HE的发病机制以氨中毒学说、炎性介质学说为主，其他毒性物质的作用日益受到重视[14-15]。相关研究表明，肠道微生物组也与HE的发病机制密切相关[16-17]。然而，现阶段临床实践中多依赖临床症状、体征及$NH_3$水平对HE进行诊断，存在一定的局限性。因此，寻找其他标志物对ESLD患者发生HE的早期诊断具有重要临床意义。

$NH_3$是公认与HE发生密切相关的因素，HE的发病是由多种因素共同作用导致的神经元细胞功能损害。而$NH_3$被认为是引发HE的主要神经毒素，降低$NH_3$水平仍然是当前主要的治疗策略[18]。有研究表明，全身性$NH_3$水平与HE严重程度呈正相关，其对神经系统具有不利影响[19]。但也有研究发现，单纯依赖$NH_3$评估HE具有较高的敏感度，但特异度较低，其原因在于$NH_3$检测过程中的假阳性率较高[20]。本研究证实，$NH_3$是HE发生的独立危险因素，通过联合预测对HE的诊断有较高的特异度。

IL-17是一种促炎细胞因子，其核心作用是快速动员和激活中性粒细胞等免疫细胞，以抵御细胞外细菌和真菌的感染。IL-17是连接肝衰竭、全身性炎症与大脑功能紊乱（HE）的重要桥梁。传统观点认为，$NH_3$升高是HE发生的关键因素，但全身性炎症反应和败血症也是诱发与加剧HE的关键因素[21]，现有研究认为，全身炎症反应、免疫应答与$NH_3$协同作用，共同推动HE的发生和恶化。Odeh等[22]和Tranah等[23]的研究表明，HE的发生及其严重程度与$NH_3$浓度无关，而与血清中的肿瘤坏死因子α和IL-6等炎性细胞因子水平密切相关。Arenas等[24]的研究进一步表明，外周血IL-17水平的短暂升高是高氨血症诱发轻微HE运动不协调的关键独立启动因子，其作用不依赖于$NH_3$水平，且在轻微HE病理进程中具有不可替代的上游调控作用；IL-17可通过破坏血脑屏障、激活小脑神经炎症、异常增强γ-氨基丁酸能神经传递，进而导致小脑功能异常，最终引发运动不协调。Sun等[25]系统综述了IL-17等促炎因子在肝-脑通信中的作用，强调其通过放大炎症、损伤血脑屏障和干扰神经

**表1 训练集中研究组与对照组的临床资料比较**

**Table 1 Comparison of clinical data between the study group and the control group in the training set**

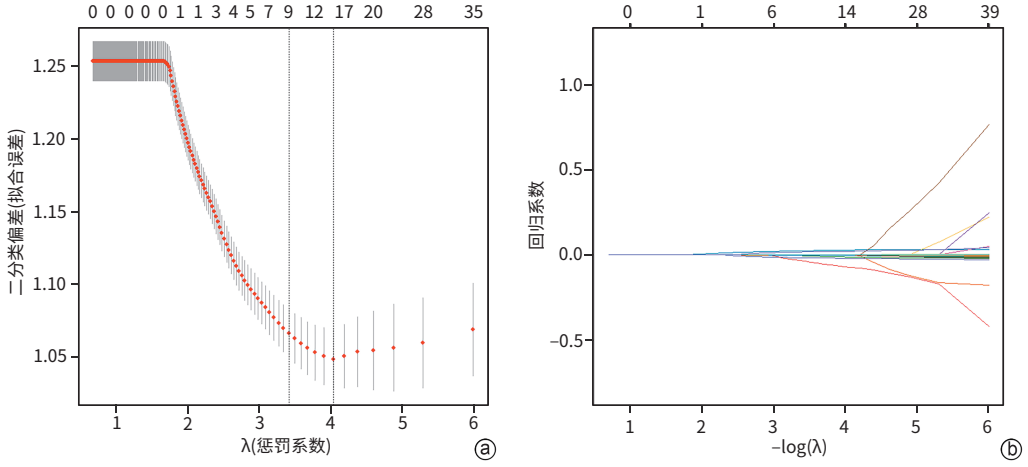
| 变量 | 对照组（$n$=1 033） | 研究组（$n$=484） | 统计值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 年龄（岁） | 55.00（49.00～61.00） | 53.00（48.00～59.00） | $Z$=−3.574 | <0.001 |
| 性别［例（%）］ | | | $\chi^2$=5.271 | 0.022 |
| 　男 | 782（75.70） | 392（80.99） | | |
| 　女 | 251（24.30） | 92（19.09） | | |
| 吸烟史［例（%）］ | | | $\chi^2$=0.817 | 0.366 |
| 　有 | 523（50.63） | 233（48.14） | | |
| 　无 | 510（49.37） | 251（51.86） | | |
| 饮酒史［例（%）］ | | | $\chi^2$=0.018 | 0.893 |
| 　有 | 470（45.50） | 222（45.87） | | |
| 　无 | 563（54.50） | 262（54.13） | | |
| $NH_3$（μmol/L） | 32.20（22.30～43.50） | 49.75（38.20～67.73） | $Z$=−16.478 | <0.001 |
| WBC（×$10^9$/L） | 4.30（3.14～5.83） | 4.09（2.99～5.83） | $Z$=−1.182 | 0.237 |
| Lym（×$10^9$/L） | 0.97（0.65～1.37） | 0.85（0.57～1.26） | $Z$=−3.803 | <0.001 |
| NE（×$10^9$/L） | 2.64（1.85～3.83） | 2.55（1.73～4.07） | $Z$=−0.546 | 0.585 |
| Hb（g/L） | 132.00（109.00～151.00） | 121.50（97.00～158.50） | $Z$=−5.656 | <0.001 |
| PLT（×$10^9$/L） | 97.00（67.00～146.00） | 80.00（55.00～119.00） | $Z$=−5.650 | <0.001 |
| PT（s） | 15.60（14.30～17.30） | 16.90（15.50～19.00） | $Z$=−11.213 | <0.001 |
| FIB（g/L） | 2.46（1.91～3.15） | 2.02（1.55～2.71） | $Z$=−7.966 | <0.001 |
| INR | 1.26（1.14～1.45） | 1.43（1.27～1.65） | $Z$=−12.275 | <0.001 |
| TBil（μmol/L） | 22.90（15.20～38.90） | 34.85（21.40～63.25） | $Z$=−9.064 | <0.001 |
| AST（U/L） | 44.00（30.00～77.00） | 49.00（35.00～95.00） | $Z$=−4.109 | <0.001 |
| ALT（U/L） | 32.00（21.00～52.00） | 34.00（22.00～59.00） | $Z$=−1.913 | 0.056 |
| TP（g/L） | 65.80（59.75～71.55） | 62.70（56.65～68.40） | $Z$=−6.413 | <0.001 |
| Alb（g/L） | 34.20（28.60～39.20） | 29.60（25.83～34.68） | $Z$=−9.922 | <0.001 |
| PA（mg/L） | 112.70（71.50～173.00） | 77.50（49.15～117.40） | $Z$=−9.863 | <0.001 |
| GGT（U/L） | 69.00（34.00～147.00） | 63.50（33.00～161.00） | $Z$=−0.421 | 0.674 |
| ALP（U/L） | 125.00（92.00～182.50） | 143.00（102.00～219.75） | $Z$=−4.309 | <0.001 |
| ChE（U/L） | 4 238.00（2 735.00～6 123.00） | 2 978.00（2 025.50～4 355.00） | $Z$=−9.829 | <0.001 |
| TBA（μmol/L） | 17.70（5.95～44.60） | 36.60（15.63～86.25） | $Z$=−8.686 | <0.001 |
| TG（mmol/L） | 0.90（0.65～1.28） | 0.75（0.53～1.16） | $Z$=−5.257 | <0.001 |
| TC（mmol/L） | 3.70（2.97～4.42） | 3.21（2.48～3.91） | $Z$=−7.581 | <0.001 |
| HDL（mmol/L） | 0.95（0.67～1.20） | 0.86（0.48～1.19） | $Z$=−3.809 | <0.001 |
| LDL（mmol/L） | 2.11（1.60～2.79） | 1.78（1.28～2.33） | $Z$=−7.222 | <0.001 |
| Cr（μmol/L） | 63.00（53.00～76.00） | 62.50（49.00～78.75） | $Z$=−0.035 | 0.972 |
| UA（μmol/L） | 321.00（262.00～394.50） | 308.00（247.00～397.75） | $Z$=−1.659 | 0.097 |
| GLU（mmol/L） | 5.40（4.89～6.46） | 5.55（4.95～7.20） | $Z$=−2.594 | 0.009 |
| $CD3^+$T细胞（个/μL） | 659.92（438.39～986.99） | 591.57（395.91～837.72） | $Z$=−4.433 | <0.001 |
| $CD4^+$T细胞（个/μL） | 394.09（257.61～598.76） | 325.93（207.77～531.55） | $Z$=−2.588 | <0.001 |
| $CD8^+$T细胞（个/μL） | 216.75（131.91～351.68） | 198.59（118.99～318.88） | $Z$=−0.422 | 0.010 |
| $CD19^+$B细胞（个/μL） | 136.50（80.66～214.98） | 141.11（76.77～228.95） | $Z$=−3.724 | 0.673 |
| hs-CRP（mg/L） | 3.56（1.03～14.84） | 5.16（1.41～19.09） | $Z$=−2.926 | 0.003 |
| AFP（ng/mL） | 6.22（2.93～126.23） | 7.77（3.08～110.32） | $Z$=−0.889 | 0.374 |
| CEA（ng/mL） | 2.93（1.84～4.38） | 3.27（2.24～4.85） | $Z$=−4.261 | <0.001 |
| TSH（μIU/mL） | 2.25（1.41～3.57） | 2.18（1.35～3.26） | $Z$=−1.570 | 0.116 |
| $T_3$（nmol/L） | 1.45（1.15～1.80） | 1.25（0.99～1.65） | $Z$=−6.060 | <0.001 |

**表1（续）**

**Table 1（continued）**

| 变量 | 对照组（$n$=1 033） | 研究组（$n$=484） | 统计值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| $T_4$（nmol/L） | 94.59（75.34～117.70） | 78.92（60.48～101.64） | $Z$=−8.050 | <0.001 |
| $FT_3$（pmol/L） | 3.85（3.10～4.57） | 3.64（2.86～4.47） | $Z$=−3.166 | 0.002 |
| $FT_4$（pmol/L） | 15.36（13.11～17.53） | 14.83（12.23～17.02） | $Z$=−3.503 | <0.001 |
| IL-1β（pg/mL） | 2.00（1.04～5.97） | 2.24（1.27～7.23） | $Z$=−2.147 | 0.032 |
| IL-2（pg/mL） | 1.63（0.94～2.83） | 1.69（0.99～2.98） | $Z$=−1.582 | 0.114 |
| IL-4（pg/mL） | 1.44（0.86～2.25） | 1.45（0.86～2.17） | $Z$=−0.159 | 0.874 |
| IL-5（pg/mL） | 1.25（0.72～2.37） | 1.55（0.93～2.75） | $Z$=−3.995 | <0.001 |
| IL-6（pg/mL） | 11.10（4.87～29.88） | 14.92（6.38～38.85） | $Z$=−3.527 | <0.001 |
| IL-8（pg/mL） | 21.96（9.09～54.86） | 27.31（8.13～77.32） | $Z$=−2.097 | 0.036 |
| IL-10（pg/mL） | 4.67（2.82～7.49） | 4.76（2.49～8.18） | $Z$=−0.292 | 0.770 |
| IL-12p70（pg/mL） | 1.93（1.33～2.96） | 1.99（1.45～3.28） | $Z$=−2.182 | 0.029 |
| IL-17（pg/mL） | 7.96（3.03～15.29） | 10.36（3.43～23.22） | $Z$=−3.939 | <0.001 |
| IFN-γ（pg/mL） | 2.10（0.99～5.23） | 3.13（1.59～6.92） | $Z$=−5.242 | <0.001 |
| IFN-α（pg/mL） | 1.74（1.07～2.93） | 1.86（1.18～3.13） | $Z$=−1.879 | 0.060 |
| TNF-α（pg/mL） | 2.00（1.02～4.28） | 1.95（1.04～3.91） | $Z$=−0.254 | 0.799 |
| MELD评分（分） | 7.00（4.00～11.00） | 10.00（6.00～15.00） | $Z$=−9.617 | <0.001 |

注：$NH_3$，血氨；WBC，白细胞计数；Lym，淋巴细胞；NE，中性粒细胞；Hb，血红蛋白；PLT，血小板计数；PT，凝血酶原时间；FIB，纤维蛋白原；TBil，总胆红素；AST，天冬氨酸氨基转移酶；ALT，丙氨酸氨基转移酶；TP，总蛋白；Alb，白蛋白；PA，前白蛋白；GGT，γ-谷氨酰转移酶；ALP，碱性磷酸酶；ChE，胆碱酯酶；TBA，总胆汁酸；TG，甘油三酯；TC，总胆固醇；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；Cr，肌酐；UA，尿酸；GLU，血糖；hs-CRP，超敏C反应蛋白；AFP，甲胎蛋白；CEA，癌胚抗原；TSH，促甲状腺素；$T_3$，三碘甲状腺原氨酸；$T_4$，甲状腺素；$FT_3$，游离三碘甲状腺原氨酸；$FT_4$，游离甲状腺素；IL-1β，白细胞介素1β；IL-2，白细胞介素2；IL-4，白细胞介素4；IL-5，白细胞介素5；IL-6，白细胞介素6；IL-8，白细胞介素8；IL-10，白细胞介素10；IL-12p70，白细胞介素12p70；IL-17，白细胞介素17；IFN-γ，干扰素γ；IFN-α，干扰素α；TNF-α，肿瘤坏死因子α；MELD，终末期肝病模型。




注：a，LASSO交叉验证偏差曲线；b，LASSO回归系数变化曲线。

**图1 终末期肝病患者发生肝性脑病的LASSO回归分析**

**Figure 1 Least absolute shrinkage and selection operator regression analysis of hepatic encephalopathy in patients with end-stage liver disease**

递质平衡，推动HE进展。本研究中，IL-17作为促炎细胞因子被证实是HE发生的独立危险因素，进一步印证了促炎细胞因子在HE发病机制中的重要作用。

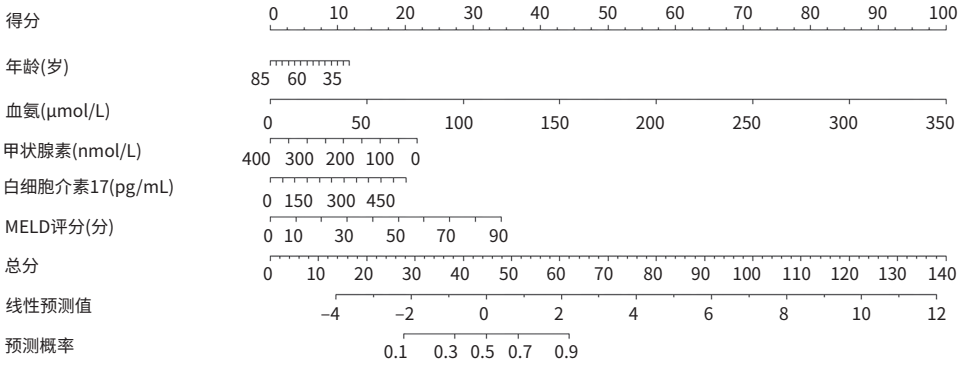
MELD评分与HE属于非直接关系，但作为ESLD患者肝功能的综合评价指标，能够有效评估肝功能状态，其涉及的总胆红素、INR和肌酐分别反映ESLD患者的肝脏代谢功能、肝脏合成功能与肝外器官（主要为肾脏）受累情况，可作为ESLD患者预后的预测指标。高MELD评分预示着更高的毒素累积风险，相关研究表明，随着MELD评分的增高，HE的发生率也随之增加[26]。同时，该评分系统综合患者肝肾功能、凝血功能和肝衰竭病因等多项参数，能够为患者预后评估提供一定参考，但也存在一定

**表2　终末期肝病患者发生肝性脑病的二元Logistic回归分析**

**Table 2　Binary Logistic regression analysis of hepatic encephalopathy in patients with end-stage liver disease**

| 变量 | *β*值 | *SE* | *OR* | 95%*CI* | *Wald* | *P*值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年龄 | −0.023 | 0.006 | 0.978 | 0.965～0.990 | 12.329 | <0.001 |
| $NH_3$ | 0.034 | 0.003 | 1.035 | 1.029～1.041 | 121.924 | <0.001 |
| Alb | −0.024 | 0.014 | 0.976 | 0.951～1.003 | 3.096 | 0.078 |
| PA | −0.002 | 0.002 | 0.998 | 0.995～1.001 | 1.112 | 0.292 |
| ChE | 0.000 | 0.000 | 1.000 | 1.000～1.000 | 0.035 | 0.851 |
| TC | −0.108 | 0.060 | 0.898 | 0.798～1.009 | 3.272 | 0.070 |
| $T_4$ | −0.005 | 0.002 | 0.995 | 0.991～0.999 | 7.744 | 0.005 |
| IL-17 | 0.005 | 0.002 | 1.005 | 1.001～1.008 | 8.141 | 0.004 |
| MELD评分 | 0.030 | 0.010 | 1.030 | 1.010～1.051 | 8.655 | 0.003 |

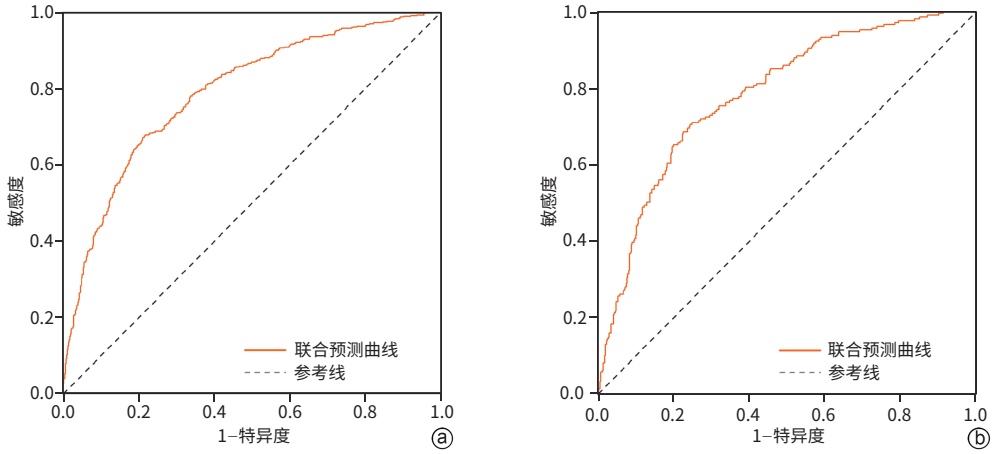
注：$NH_3$，血氨；Alb，白蛋白；PA，前白蛋白；ChE，胆碱酯酶；TC，总胆固醇；$T_4$，甲状腺素；IL-17，白细胞介素17；MELD，终末期肝病模型；*OR*，比值比；*CI*，置信区间。




注：MELD，终末期肝病模型。

**图2　终末期肝病患者发生肝性脑病的列线图预测模型**

**Figure 2　Nomogram prediction model for hepatic encephalopathy in patients with end-stage liver disease**



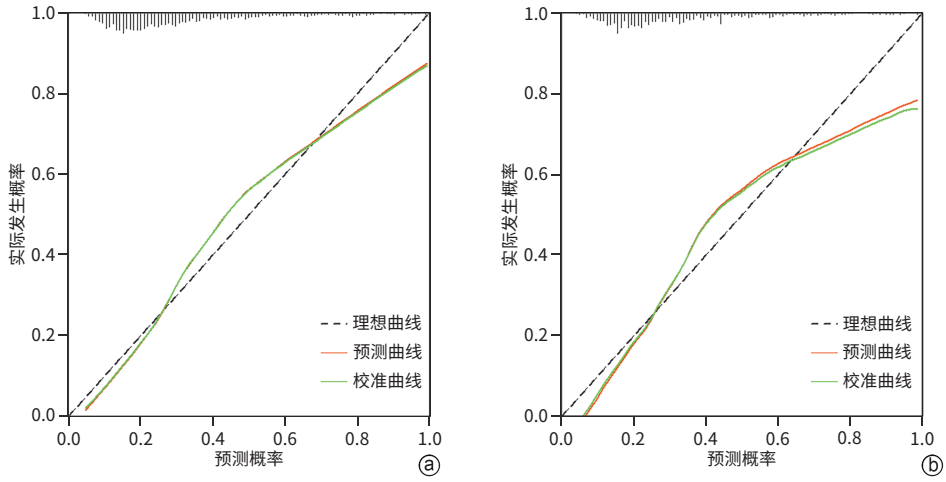

注：a，训练集；b验证集。

**图3　终末期肝病患者发生肝性脑病的受试者操作特征曲线**

**Figure 3　ROC curve of hepatic encephalopathy in patients with end-stage liver disease**

局限性，包括肌酐水平受年龄和体重指数等参数影响显著、INR波动受实验室检查技术影响显著，故单纯参考MELD评分预测ESLD患者HE发生风险的获益仍有限[27-28]。本研究中，MELD评分作为独立危险因素，能够更好地预测HE发生的风险。

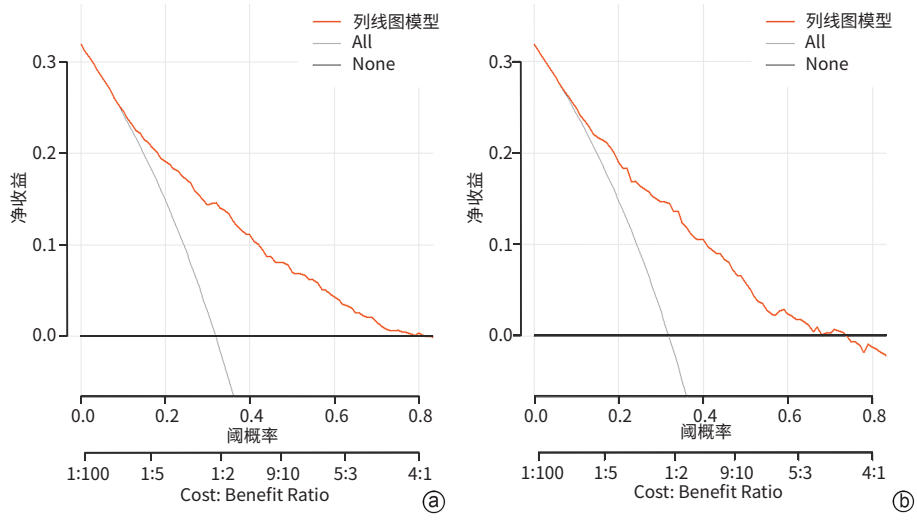
本研究发现，年龄是HE的独立保护因素，这一结果与既往多数研究提出的“高龄是HE危险因素”的结论存在明显差异。本研究认为核心原因可能与幸存者偏差及研究偏倚有关，随着患者年龄的增长，病死率相应升高，同时ESLD患者整体预后较差，导致患者HE的发生




注：a，训练集；b验证集。

**图4　终末期肝病患者发生肝性脑病的校准曲线**

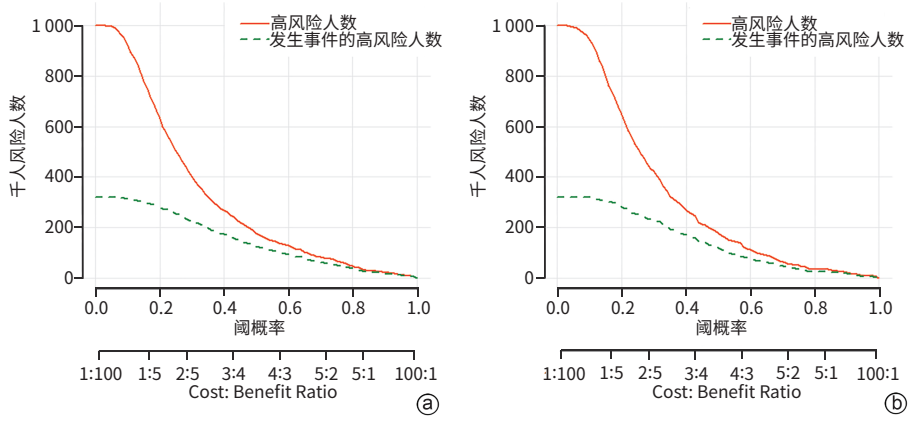
**Figure 4　Calibration curves of hepatic encephalopathy in patients with end-stage liver disease**




注：a，训练集；b验证集。

**图5　终末期肝病患者发生肝性脑病的临床决策曲线**

**Figure 5　Decision curve analysis curves of hepatic encephalopathy in patients with end-stage liver disease**




注：a，训练集；b验证集。

**图6　终末期肝病患者发生肝性脑病的临床影响曲线**

**Figure 6　Clinical impact curve of hepatic encephalopathy in patients with end-stage liver disease**

率反而下降。综上所述，本研究在特定纳入人群与研究条件下，观察到年龄对HE的保护效应，并非年龄本身具备直接的病理保护机制。在临床应用时，需结合患者肝功能分级、基础疾病和治疗依从性等综合判断，不可单纯依据年龄解读HE发生风险。

$T_4$与HE的关系并非直接的因果关联，而是通过肝功能损伤、甲状腺-肝脏轴紊乱、全身代谢及炎症微环境改变等多途径间接相互作用。近年研究显示，甲状腺功能减退与HE的临床表型高度相似，且可通过减慢肠道蠕动、抑制肝脏尿素合成等途径诱发高氨血症，可能成为ESLD患者发生HE的潜在因素。有研究表明，HE患者的血清$T_4$水平存在明显降低[29]。Bajaj等[30]对602例肝硬化住院患者进行研究，发现以$T_4$为代表的入院时血清代谢物，可独立于临床因素预测进展期HE的发生。本研究中多因素分析结果显示，$T_4$为HE发生的独立保护因素，与上述研究结论一致，提示$T_4$可纳入联合预测模型，更好地评估HE发生的风险。

本研究共纳入2 167例ESLD患者，训练集和验证集中ESLD患者HE发生率分别为31.90%、31.85%，与既往报道中的数据一致[2-5]，说明ESLD患者HE发生风险较高。经多因素分析筛选，年龄、$NH_3$、$T_4$、IL-17和MELD评分为HE发生的独立影响因素。上述影响因素综合了患者的基本情况、生化指标、肝功能状态及炎症状态，可以较全面地评估患者病情。基于上述5项核心指标构建的列线图预测模型，通过ROC曲线、校准曲线、DCA及CIC的可视化评估，显示该模型具备良好的预测效能与临床应用性。

本研究存在一定的局限性。首先，目前关于ESLD患者发生HE预测模型方面的研究有限。其次，临床对HE的诊断仍以医师主观判断为主，存在一定主观性偏倚。最后，本研究为单中心回顾性研究，证据等级有限，样本代表性不足，研究结果仍需通过多中心、前瞻性队列研究进一步验证与完善。

**伦理学声明：**本研究方案于2026年1月5日经由昆明市第三人民医院伦理委员会审批通过，批号：KSYXLL202601-001，所有患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明：**本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明：**刘春云负责设计论文框架，起草和修改论文；向劲宇负责实验操作，研究过程的实施；常丽仙、张映媛、木唤、李文彦和魏红艳负责数据收集，统计学分析，绘制图表；刘立负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

**参考文献：**

[1] Chen T, Chen G, Wang G Q, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of end-stage liver disease complicated by infections[J]. Hepatol Int, 2024, 18(3): 817-832. DOI: 10.1007/s12072-023-10637-3.

[2] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 715-735. DOI: 10.1002/hep.27210.

[3] Romero-gómez M, Boza F, García-valdecasas M S, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(9): 2718-2723. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x.

[4] Ridola L, Cardinale V, Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: From diagnosis to therapeutic strategies[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(2): 151-164. DOI: 10.20524/aog.2018.0232.

[5] Ridola L, Nardelli S, Gioia S, et al. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(48): 5446-5453. DOI: 10.3748/wjg.v24.i48.5446.

[6] 中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共识(2021年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 304-310. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.010.
Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of end-stage liver disease complicated with infections(2021 version)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 304-310. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.010.

[7] 陈韬, 宁琴. 终末期肝病合并感染诊治的热点与难点[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(5): 389-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.05.014.
Chen Tao, Ning Qin. Highlights of diagnosis and treatment for end stage of liver disease with infection[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2017, 10(5): 389-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.05.014.

[8] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.
Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.007.

[9] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2022, 21(2): 143-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.

[11] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.007.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(10): 2076-2089. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.007.

[12] 刘慧敏, 黄缘.《2022年欧洲肝病学会肝性脑病管理临床实践指南》推荐意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 1997-1998. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.09.010.
Liu Huimin, Huang Yuan. Recommendations for EASL clinical prac-

tice guidelines on the management of hepatic encephalopathy (2022)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(9): 1997-1998. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.09.010.

[13] Li N. Research progress in hepatic encephalopathy in recent 10 years: A Web of Science-based literature analysis[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(34): 2727-2733. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.34.011.

[14] Wijdicks E F M. Hepatic encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(17): 1660-1670. DOI: 10.1056/nejmra1600561.

[15] 胡向党, 巴晓彤, 朱萍. 肝硬化失代偿期继发肝性脑病的危险因素及预后分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(1): 9-12. DOI: 10. 3969 / j. issn. 1671 - 4695. 2024. 01. 003.
Hu Xiangdang, Ba Xiaotong, Zhu Ping. Risk factors and prognosis analysis of secondary hepatic encephalopathy in decompensated liver cirrhosis[J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(1): 9-12. DOI: 10. 3969/j.issn.1671-4695.2024.01.003.

[16] Betrapally N S, Gillevet P M, Bajaj J S. Gut microbiome and liver disease[J]. Transl Res, 2017, 179: 49-59. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.005.

[17] 高晓琴, 周丹, 王珊, 等. 肠道微生物群-肠-肝-脑轴在肝硬化相关神经精神疾病中的作用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2025, 17(3): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.004.
Gao Xiaoqin, Zhou Dan, Wang Shan, et al. Role of microbiota-gut-liver-brain axis on liver cirrhosis-associated neuropsychiatric diseases[J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2025, 17(3): 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.004.

[18] 杨志慧, 陈美娟, 张濛销, 等. 多维度肝功能评估预测肝硬化再代偿研究进展[J]. 临床军医杂志, 2026, 54(2): 111-114, 120.
Yang Zhihui, Chen Meijuan, Zhang Mengxiao, et al. Research progress of multi-dimensional liver function evaluation in predicting liver cirrhosis compensation[J]. Clin J Med Offic, 2026, 54(2): 111-114, 120.

[19] Odeh M, Sabo E, Srugo I, et al. Relationship between tumor necrosis factor-alpha and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure[J]. Ann Med, 2005, 37(8): 603-612. DOI: 10.1080/07853890500317414.

[20] 杨旭宏, 杨勇, 王明磊, 等. 血氨及胆碱酯酶对肝硬化伴轻微肝性脑病的早期诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 339-344. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.013.
Yang Xuhong, Yang Yong, Wang Minglei, et al. Value of blood ammonia and cholinesterase in the early diagnosis of liver cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(2): 339-344. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.013.

[21] 乐滢玉, 张荣臻, 肖伟松, 等. 肝性脑病发病机制的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5): 468-472. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-0264.2022.05.023.
Le Yingyu, Zhang Rongzhen, Xiao Weisong, et al. Research progress on pathogenesis of hepatic encephalopathy[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(5): 468-472. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.05.023.

[22] Odeh M. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: The tumour necrosis factor-alpha theory[J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(4): 291-304. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01778.x.

[23] Tranah T H, Vijay G K M, Ryan J M, et al. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2013, 28(1): 1-5. DOI: 10.1007/s11011-012-9370-2.

[24] Arenas Y M, Montoliu C, Llansola M, et al. A transient blood IL-17 increase triggers neuroinflammation in cerebellum and motor incoordination in hyperammonemic rats[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 314. DOI: 10.1186/s12974-024-03310-5.

[25] Sun X M, Lv Y, Huang L, et al. Pro-inflammatory cytokines serve as communicating molecules between the liver and brain for hepatic encephalopathy pathogenesis and *Lycium barbarum* polysaccharides protection[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112357. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112357.

[26] Li J Q, Liang X, You S L, et al. Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2021, 75(5): 1104-1115. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.026.

[27] 张育安, 吴成云, 陈波, 等. 不同人工肝模式治疗乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭的疗效比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(5): 451-453. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.05.024.
Zhang Yuan, Wu Chengyun, Chen Bo, et al. Comparison of therapeutic effects of different artificial liver models on chronic and acute liver failure associated with hepatitis B virus[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2021, 22(5): 451-453. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.05.024.

[28] 刘昌江, 王莉, 张丽媛, 等. 肝硬化患者肝性脑病的发生率与终末期肝病模型评分分析[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(22): 45-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.22.014.
Liu Changjiang, Wang Li, Zhang Liyuan, et al. Analysis the model for end-stage liver disease of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. Chin J Postgrad Med, 2014, 37(22): 45-47. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2014.22.014.

[29] 郭秀丽, 赵晖, 梁丕霞, 等. 血清甲状腺素水平对C型肝性脑病评估的临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(10): 1077-1080. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2011.10.018.
Guo Xiuli, Zhao Hui, Liang Pixia, et al. Clinical significance of the level of serum thyroxin in type-C HE patients[J]. J Clin Hepatol, 2011, 27(10): 1077-1080. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2011.10.018.

[30] Bajaj J S, Tandon P, O'leary J G, et al. Admission serum metabolites and thyroxine predict advanced hepatic encephalopathy in a multicenter inpatient cirrhosis cohort[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(4): 1031-1040. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.03.046.

**收稿日期**：2026-01-20；**录用日期**：2026-02-14

**本文编辑**：王莹

**引证本文**：向劲宇, 常丽仙, 张映媛, 等. 细胞因子联合终末期肝病模型评分对终末期肝病并发肝性脑病的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1638-1647.
Xiang Jinyu, Chang Lixian, Zhang Yingyuan, et al. Diagnostic value of cytokines combined with Model for End-Stage Liver Disease score in predicting hepatic encephalopathy in end-stage liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1638-1647.