

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210529.1811.006.html\(2021-05-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210529.1811.006.html(2021-05-31))

基于 NLR 建立肝硬化合并肝性脑病患者短期死亡率的优化预测模型*

陈远芳¹, 刘 菲¹, 强 丽¹, 孙长峰^{2,3}, 吴 刚^{1,3△}

(西南医科大学附属医院:1. 感染科;2. 结核科;3. 感染与免疫实验室, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 分析肝硬化合并肝性脑病(HE)患者预后的危险因素,基于中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)建立预测短期死亡率的优化模型。**方法** 收集该院 2016 年 1 月至 2019 年 11 月的肝硬化合并 HE 住院患者的人口学及实验室检查资料,应用 logistic 回归分析患者 30 d 死亡的危险因素并建立预测模型,同时比较其与 Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分、终末期肝病模型(MELD)分数、血清钠与终末期肝病模型的联合公式(MELD-Na)分数预测患者死亡率的性能。**结果** 共纳入 214 例肝硬化合并 HE 患者,其中死亡组 72 例,建立预测模型: $NINGH = 8.417 + 0.06 \times NLR - 0.070 \times GLB(g/L) - 1.062 \times HDL-L(mmol/L) - 0.064 \times Na^+(mmol/L) + 1.004 \times INR$ 。其预测肝硬化合并 HE 患者短期死亡率的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.855,高于 CTP 评分、MELD 分数($P < 0.05$),其与 MELD-Na 分数的 AUC 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 基于 NLR 建立的预测模型 NINGH 对肝硬化合并 HE 患者短期死亡率的预测价值较 CTP 分数、MELD 分数好。

[关键词] 中性粒细胞/淋巴细胞比值;肝硬化;肝性脑病;短期死亡率;预测模型

[中图法分类号] R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3491-05

Research on the establishment of an optimized prediction model of short-term mortality in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy based on NLR*

CHEN Yuanfang¹, LIU Fei¹, QIANG Li¹, SUN Changfeng^{2,3}, WU Gang^{1,3△}

(1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Tuberculosis; 3. Laboratory of Infection and Immunity, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors for the prognosis of patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy (HE), and to establish an optimized model for predicting short-term mortality based on the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR). **Methods** The demographic and laboratory examination data of patients with liver cirrhosis and HE in the hospital from January 2016 to November 2019 were collected. Logistic regression was used to analyze the risk factors of patients' mortality within 30 days and then a prediction model was established based on the statistically significant factors. At the same time, its performance of predicting patient's mortality was compared with Child-Turcotte-Pugh (CTP) score, end-stage liver disease model (MELD) score, serum sodium and end-stage liver disease model combined formula (MELD-Na) score. **Results** A total of 214 patients with liver cirrhosis and HE were included, of which 72 were in the death group. The prediction model was established: $NINGH = 8.417 + 0.06 \times NLR - 0.070 \times GLB(g/L) - 1.062 \times HDL-L(mmol/L) - 0.064 \times Na^+(mmol/L) + 1.004 \times INR$. Its receiver operating characteristic (ROC) area under the curve (AUC) for predicting short-term mortality in patients with liver cirrhosis and HE was 0.855, which was significantly higher than that of CTP score, MELD score ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between MELD-Na score and NINGH. **Conclusion** Compared with the CTP score, MELD score,

* 基金项目: 泸州-西南医科大学联合基金项目(2015 SX-W35)。 作者简介: 陈远芳 (1994-), 在读硕士研究生, 主要从事病毒性肝炎的临床研究。 △ 通信作者, E-mail: wuganglz2008@sina.com。

the prediction model NINGH established based on the NLR performed a better predictive value for the short-term mortality of patients with liver cirrhosis and HE.

[Key words] neutrophil/lymphocyte ratio; cirrhosis; hepatic encephalopathy; short-term mortality; prediction model

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)^[1]是指由严重的肝功能不全或者门-体分流引起的,以代谢紊乱为主要表现的中枢神经系统异常。HE 的发病机制尚未完全清楚,目前仍以氨中毒学说为核心,同时炎症介质及免疫学说、氧化应激、脑能量代谢受损及其毒性物质(锰等)沉积作用也得到广泛研究^[2-4]。越来越多的研究者发现肝硬化的发生发展与全身炎症反应紧密相关,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)作为无创、廉价的炎症标记物之一,已逐渐用于衡量肝硬化失代偿期的预后。因此,本研究的目的是通过分析肝硬化合并 HE 患者 30 d 的死亡危险因素,基于 NLR 建立优化预测模型,减少死亡率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

依据以下标准收集了本院 2016 年 1 月至 2019 年 11 月住院治疗的肝硬化合并 HE 患者的人口学、临床表现、实验室数据等资料。本研究依据纳入与排除标准共纳入 214 例肝硬化合并 HE 患者,其中男 168 例,女 46 例,平均年龄(55.50 ± 10.45)岁,30 d 内死亡 72 例(死亡组),总体死亡率为 33.64%,其余存活患者为生存组。导致肝硬化的病因有:乙型肝炎病毒感染 114 例(53.27%),丙型肝炎病毒感染 10 例(4.67%),混合型肝硬化 15 例(7.00%),酒精性肝硬化 38 例(17.76%),其他病因及不明原因 37 例(17.29%)。肝硬化并 HE 的诱因有:感染 140 例(65.42%)、大量放腹水或过度利尿 21 例(9.81%)、进食高蛋白食物 6 例(2.80%)、腹泻 15 例(7%)、呕吐 10 例(4.67%)、便秘 6 例(2.80%)、服用苯二氮卓类或麻醉剂 2 例(0.93%)、经颈静脉肝内门腔静脉支架分流术(Tips)病史 3 例(1.4%),其他 11 例(5.14%)。纳入标准:(1)有肝硬化临床表现,血清学、超声或者影像、肝穿刺等诊断结果支持;(2)HE 诊断标准符合肝硬化 HE 诊治指南 2013 年版^[5];(3)HE 分级依据传统的 West-Haven 标准(WHC)^[6]。排除标准:(1)过去 3 个月有慢性饮酒史,服用任何精神类药物或者阿片类药物等;(2)存在脑出血、脑梗死、颅内感染、中毒性脑病、代谢性脑病、自身免疫性脑炎、阿尔兹海默症、癫痫等引起的神经精神异常;(3)合并严重的心血管(纽约心脏病学会-心功能分级 III 或 IV 级)、肺(慢性阻塞性肺疾病 Gold 标准 C 或 D)等疾病;(4)A 型(急性肝功能衰竭相关)及 B 型(门

静脉-体循环分流相关)HE。所有纳入患者均接受去除病因、药物及营养支持等治疗。以每个患者入院 24 h 为基线水平收集临床资料,30 d 后电话随访或临床病历描述,根据患者生存状况分为生存组($n=142$)或死亡组($n=72$)。

1.2 方法

收集患者急诊或入院 24 h 内的血清学检测结果,使用 Mind 6800 自动血液分析仪测定白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)。使用迈瑞 BS200 生化分析仪检测生化指标:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-L)、载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)、肌酐(creatinine, CRE)、胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、血清钾(K^+)、血清钠(Na^+)。凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)通过 CS-5100 全自动凝血分析仪检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 或 Medcalc 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用双尾标准 t 检验或非参数检验,不符合正态分布的数据采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用例数和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验方法;单因素及多因素回归分析采用二分类 logistic 回归分析;预测模型与 CTP 分数、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)分数、血清钠与终末期肝病模型的联合公式(MELD-Na)分数受试者工作特征曲线下面积(AUC)差异性比较采用 Z 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响肝硬化合并 HE 患者 30 d 死亡率的危险因素分析

214 例肝硬化合并 HE 患者经过系统治疗后,与

生存组比较,死亡组 WBC、NLR、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)、ALT、AST、TBIL、CRE、PT、INR 明显升高,ALB、GLB、HDL-L、ApoA1、血清 Na⁺、PTA 明显降低,且细菌感

染发生率、上消化道出血发生率、电解质紊乱发生率、HE 分级大于 2 级比例、CTP、MELD、MELD-Na 明显升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 肝硬化合并 HE 的人口学及临床资料($n=214$)

项目	生存组($n=142$)	死亡组($n=72$)	$T/Z/\chi^2$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.56±9.07	55.3±12.81	0.111	0.911
男性[$n(\%)$]	112(78.87)	56(77.78)	0.034	0.854
病因[$n(\%)$]			1.340	0.247
病毒性	79(55.63)	46(63.89)		
非病毒性	63(44.37)	26(36.11)		
WBC[$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^9/L$]	5.50(3.79,7.05)	9.65(5.62,14.31)	-6.016	<0.001
NLR[$M(P_{25},P_{75})$]	4.83(3.20,7.97)	8.30(5.18,14.39)	-4.547	<0.001
MLR[$M(P_{25},P_{75})$]	0.57(0.41,0.84)	0.81(0.50,1.30)	-3.042	0.002
PLR[$M(P_{25},P_{75})$]	80.01(49.08,121.89)	88.90(49.14,154.80)	-0.632	0.527
HGB($\bar{x}\pm s$,g/L)	93.94±25.05	94.26±29.78	0.952	0.342
PDW(%)	16.25(15.50,16.70)	16.30(14.73,17.18)	-0.551	0.582
MPV($\bar{x}\pm s$,fL)	11.24±1.41	11.37±1.60	-0.609	0.543
PLT[$M(P_{25},P_{75})$, $\times 10^{12}/L$]	59.00(43.00,89.50)	67.00(40.00,108.75)	-1.056	0.291
ALT[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	32.05(21.45,53.20)	63.50(28.78,128.23)	-4.220	<0.001
AST[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	54.85(36.45,89.55)	111.50(60.08,243.88)	-4.837	<0.001
ALB($\bar{x}\pm s$,g/L)	29.51±6.01	26.38±6.25	3.542	<0.001
GLB($\bar{x}\pm s$,g/L)	37.02±8.83	32.14±9.36	3.739	<0.001
TBIL[$M(P_{25},P_{75})$, $\mu\text{mol}/L$]	56.95(36.58,104.83)	195.40(64.08,386.68)	-5.337	<0.001
TC[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	3.14(2.39,3.51)	2.93(1.95,3.33)	-1.800	0.072
TG[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	1.09(0.83,1.14)	1.10(0.78,1.16)	-0.112	0.911
HDL-L[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	0.80(0.61,1.07)	0.61(0.25,0.79)	-4.652	<0.001
ApoA1[$M(P_{25},P_{75})$,g/L]	0.83(0.66,1.02)	0.64(0.27,0.82)	-5.209	<0.001
CRE[$M(P_{25},P_{75})$, $\mu\text{mol}/L$]	77.15(60.38,113.30)	94.45(65.63,148.53)	-2.240	0.025
Cys C[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]	1.59(1.12,2.10)	1.86(1.11,2.65)	-1.369	0.171
血清 K ⁺ ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.18±0.88	4.09±0.87	0.718	0.461
血清 Na ⁺ [$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	137.65(133.98,141.00)	135.55(127.85,139.80)	-2.728	0.006
PT[$M(P_{25},P_{75})$,s]	18.80(16.70,21.90)	25.65(19.66,39.70)	-5.699	<0.001
PTA($\bar{x}\pm s$,%)	51.17±16.03	31.72±6.73	12.454	<0.001
INR [$M(P_{25},P_{75})$]	1.59(1.38,1.92)	2.35(1.67,3.97)	-5.952	<0.001
HE 分级大于 2 级[$n(\%)$]	45(31.69)	54(75.00)	36.047	<0.001
合并症				
细菌感染[$n(\%)$]	84(59.15)	56(77.78)	7.324	0.007
上消化道出血[$n(\%)$]	24(16.90)	41(56.94)	36.223	<0.001
电解质紊乱[$n(\%)$]	60(42.25)	49(68.06)	12.727	<0.001
CTP[$M(P_{25},P_{75})$,分]	10(9.00,12.00)	13(12.00,14.75)	-6.731	<0.001
MELD($\bar{x}\pm s$,分)	17.17±7.22	27.20±11.61	-6.701	<0.001
MELD-Na($\bar{x}\pm s$,分)	14.15±10.60	27.97±14.01	-7.366	<0.001

PLR:血小板与淋巴细胞比值。

2.2 肝硬化合并 HE 患者短期死亡率的单因素分析

单因素 logistic 分析结果显示 WBC、NLR、ALT、AST、ALB、GLB、TBIL、HDL-L、ApoA1、CRE、血清 Na^+ 、PT、PTA、INR、HE 分级大于 2 级、细菌感染、电解质紊乱,均是肝硬化合并 HE 患者死亡的危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 肝硬化合并 HE 患者短期死亡的 logistic 回归分析

危险因素	单因素分析		多因素分析	
	OR	P	OR	P
WBC	0.294	0.000		
NLR	0.088	0.000	0.060	0.029
MLR	0.286	0.097		
ALT	0.001	0.021		
AST	0.002	0.010		
ALB	-0.085	0.001		
GLB	-0.062	0.000	-0.070	0.001
TBIL	0.005	0.000		
HDL-L	-1.908	0.000	-1.062	0.038
ApoA1	-2.574	0.000		
CRE	0.000	0.635		
血清 Na^+	-0.070	0.001	-0.064	0.011
PT	0.123	0.000		
PTA	-0.136	0.000		
INR	1.120	0.000	1.004	0.021
HE 分级大于 2 级	1.867	0.000		
细菌感染	0.994	0.003		
上消化道出血	0.208	0.503		
电解质紊乱	1.069	0.000		

2.3 肝硬化合并 HE 患者短期死亡率的多因素分析及 ROC 曲线

将单因素分析存在统计学差异的指标进行多因素二元 logistic 回归分析,通过分析变量及 logit 转换值之间的线性关系、变量之间多重线性关系和临床经验,去掉 WBC、AST、TBIL、PTA、HE 分级、电解质紊乱 7 个变量。结果显示高 NLR、低 GLB、低 HDL-L、低血清 Na^+ 、高 INR 是肝硬化合并 HE 患者短期死亡率的独立危险因素。其中,高 INR 危险系数最大,其 OR 值为 1.004,见表 2。依据上述独立危险因素,建立由 NLR、GLB、HDL-L、血清 Na^+ 、INR 组成的新模型 NINGH,其具体公式如下: $\text{NINGH} = 8.417 + 0.06 \times \text{NLR} - 0.070 \times \text{GLB}(\text{g/L}) - 1.062 \times \text{HDL-L}(\text{mmol/L}) - 0.064 \times \text{Na}^+(\text{mmol/L}) + 1.004 \times \text{INR}$ 。

分别绘制新模型及 CTP 分数、MELD 分数、MELD-Na 分数的受试者工作曲线(ROC),用 Medcalc 软件比较了 NINGH、CTP、MELD、MELD-Na 的

ROC AUC,结果显示 NINGH 模型的 AUC 值[0.855(95%CI:0.801~0.899)]高于 CTP[0.780(95%CI:0.718~0.833)]和 MELD 分数[0.768(95%CI:0.705~0.823)],差异有统计学意义($P<0.05$),与 MELD-Na 分数[0.798(95%CI:0.735~0.850)]差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1、表 3。NINGH 模型预测患者短期死亡率的灵敏度为 77.8%,特异度为 76.1%,阳性预测值为 73.3%,阴性预测值为 88.3%。

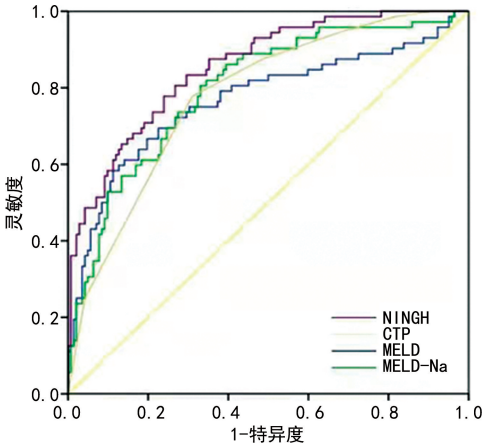


图 1 NINGH 与 CTP、MELD、MELD-Na 的 ROC 曲线

表 3 NINGH 与 CTP、MELD、MELD-Na 对肝硬化合并 HE 患者 30 d 死亡率的预测价值比较

模型	截断值(分)	AUC	95%CI	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
NINGH ^a	0.29	0.855	0.801~0.899	0.539	77.8	76.1
CTP ^b	11.50	0.780	0.718~0.833	0.468	77.8	69.0
MELD ^c	25.60	0.768	0.705~0.823	0.470	58.3	88.7
MELD-Na ^d	17.22	0.798	0.735~0.850	0.475	80.6	66.9

a vs. b: $Z=2.468, P=0.014$; a vs. c: $Z=2.322, P=0.020$; a vs. d: $Z=1.946, P=0.052$; b vs. c: $Z=0.323, P=0.747$; b vs. d: $Z=0.488, P=0.626$; c vs. d: $Z=1.030, P=0.303$ 。

3 讨论

HE 主要表现为从轻微意识障碍到昏迷的一系列神经精神状态紊乱的综合征,是肝硬化最严重的并发症,其发病率及病死率极高。1 项对酒精性肝硬化患者的并发症及死亡率的回顾性研究发现^[7],肝硬化合并 HE 患者在 30 d 死亡率为 45%,1 年死亡率为 64%,5 年死亡率为 85%。

近年来有大量研究发现 NLR 能够不同程度地预测乙型肝炎相关慢、急性肝衰竭、肝细胞癌、肝硬化失代偿期等患者的预后,是其预后不良的独立危险因素^[8-10]。NLR 升高是机体免疫紊乱及全身炎症反应的体现,而 HE 是中枢神经系统代谢紊乱及炎症反应的结果。在本研究中,高 NLR 值同样预示着肝硬化合并 HE 患者的不良预后。而 NLR 升高的具体机制

还在研究中。有研究指出,肝硬化患者存在免疫缺陷,导致免疫系统无法保护宿主免受细菌感染和免疫细胞激活失调;在终末期肝病中,当肠道菌群移位时,启动了损伤组织的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMPs)和损伤分子模式(damage-associated molecular patterns,DAMPs),大量炎症因子(IL-6、IL-8、TNF- α 等)被大量释放入血,从而使得 NLR 水平增高^[11-12]。本研究中 NLR 比值升高是肝硬化合并 HE 短期死亡的危险因素,基于 NLR 建立的预测模型 NINGH 在预测肝硬化合并 HE 患者短期死亡率方面优于 CTP 分数、MELD 分数,与林琳^[9]研究基本相符。也有研究对肝硬化合并 HE 患者 3 个月死亡率的影响因素进行分析,结果显示红细胞数、TBIL、HE 分级、肝肾综合征(hep-atorenal syndrome,HRS)和上消化道出血是与死亡相关的独立危险因素,基于此构建的模型预测肝硬化合并 HE 患者的死亡率优于 MELD 分数及 CTP 分数^[13]。

另外,本研究还发现低 GLB、低血清 Na⁺、低 HDL-L、高 INR 也是肝硬化合并 HE 患者短期死亡的危险因素。目前,已有许多报道指出低钠血症是肝硬化失代偿期病情、肝移植前后病死率^[14-17]的预测指标,可能是因为在高氨血症和全身免疫炎性失调状态时,低钠血症导致星形胶质细胞内肌红蛋白-肌醇减少,从而无法减弱谷氨酰胺的高渗透作用,导致星形胶质细胞水肿及脑水肿,星形胶质细胞遭受严重的“二次打击”^[18]。INR>1.5 也是肝衰竭诊断标准之一,INR 升高意味着肝脏合成及储备功能差^[19]。有报道指出,INR 值可以预测肝硬化合并 HE 患者再入院的风险,初次出院时 INR>1.62 的患者早期再入院风险显著增高^[20]。GLB 及 HDL-L 也是管理患者时易获得且可重复测量的,因此,临床利用度高。

本研究也存在不足之处。首先,本研究为回顾性研究,需要大规模多中心前瞻性研究进一步验证。其次,在本研究中存在 INR 的 OR 值约为 1 的情况,可能受病例数的影响,其临床意义仍有待更大样本数据予以确认。

综上所述,影响肝硬化合并 HE 患者预后不良的因素多种多样,本研究发现高 NLR、低 GLB、低 HDL-L、低血清 Na⁺、高 INR 是肝硬化合并 HE 患者短期死亡的独立危险因素,由此建立的 NINGH 模型比 CTP、MELD 在评估肝硬化合并 HE 短期死亡率方面的性能更高。

参考文献

[1] VILSTRUP H, AMODIO P, BAJAJ J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver dis-

ease; 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.

[2] ALDRIDGE D R, TRANAH E J, SHAWCROSS D L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(Suppl 1): S7-S20.

[3] BOSOI C R, ROSE C F. Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy[J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(2): 175-178.

[4] RAMA RAO K V, NOREMBERG M D. Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy[J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(7): 697-706.

[5] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年, 重庆)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 2: 81-93.

[6] BLEI AT, CORDOBA J. Hepatic Encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7): 1968-1976.

[7] JEPSEN P, OTT P, ANDERSEN P K, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study[J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1675-1682.

[8] BIYIK M, UCAR R, SOLAK Y, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(4): 435-441.

[9] 林琳. 基于 NLR 的 Nomogram 对失代偿期肝硬化预后的评估价值和机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.

[10] 李元元, 耿华, 于双杰, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭疾病进展的临床研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(4): 411-414.

[11] GIRÓN-GONZÁLEZ J A, MARTÍNEZ-SIERA C, RODRIGUEZ-RAMOS C, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2004, 24(5): 437-445.

[12] ALBILLOS A, LARIO M, ÁLVAREZ-MON M. Cirrhosis-associated immune (下转第 3501 页)

- Coron Artery Dis,2016,27(7):592-603.
- [16] KANBAY M,SOLAK Y,UNAL H U, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol,2014,46(8):1619-1625.
- [17] NERLEKAR N,CHESHIRE C J,VERMA K P, et al. Intravascular ultrasound guidance improves clinical outcomes during implantation of both first- and second-generation drug-eluting stents; a meta-analysis[J]. EuroIntervention, 2017,12(13):1632-1642.
- [18] NAKANISHI R,ALANI A,MATSUMOTO S, et al. Changes in coronary plaque volume: comparison of serial measurements on intravascular ultrasound and coronary computed tomographic angiography[J]. Tex Heart Inst J, 2018,45(2):84-91.
- [19] AKBOGA M K,BALCI K G,MADEN O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease[J]. Biomark Med,2016,10(4):375-383.
- [20] CANPOLAT U,ÇETIN E H,CETIN S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2016,22(5):476-482.
- [21] SHENG Z,ZHOU P,LIU C, et al. Relationships of coronary culprit-plaque characteristics with duration of diabetes mellitus in acute myocardial infarction; an intravascular optical coherence tomography study[J]. Cardiovasc Diabetol,2019,18(1):136.
- [22] ZHOU H T,ZHAO D L,WANG G K, et al. Assessment of high sensitivity C-reactive protein and coronary plaque characteristics by computed tomography in patients with and without diabetes mellitus[J]. BMC Cardiovasc Disord,2020,20(1):435.
- [23] KATAOKA Y,HAMMADAH M,PURI R, et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels[J]. Atherosclerosis,2015,242(2):490-495.

(收稿日期:2021-02-20 修回日期:2021-06-10)

(上接第 3495 页)

- dysfunction; distinctive features and clinical relevance[J]. J Hepatol,2014,61(6):1385-1396.
- [13] CUI Y,GUAN S,DING J, et al. Establishment and evaluation of a model for predicting 3-month mortality in Chinese patients with hepatic encephalopathy [J]. Metab Brain Dis, 2019,34(1):213-221.
- [14] 郑三菊,王蕾,占国清. 低钠血症与失代偿期肝硬化患者肝脏损害程度及预后的关系[J]. 临床消化病杂志,2017,29(5):271-274.
- [15] 袁晓艳. 低钠血症对肝硬化患者病情和预后的影响[J]. 中国医科大学学报,2019,48(11):1003-1006.
- [16] 王辉,董小林,贾红萍,等. 低钠血症与肝硬化腹水患者肝肾功能改变及预后的关系[J]. 云南医药, 2015,36(3):283-286.
- [17] DAWWAS M F,LEWSEY J D,NEUBERGER J M, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study[J]. Liver Transpl, 2007,13(8):1115-1124.
- [18] GUEVARA M,BACCARO M E,TORRE A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2009,104(6):1382-1389.
- [19] 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(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.
- [20] 胡小鹏,高建. 国际标准化比值和终末期肝病模型评分对并发肝性脑病的肝硬化患者短期预后的预测价值[J]. 第三军医大学学报,2019,41(14):1374-1380.

(收稿日期:2021-02-23 修回日期:2021-05-18)