Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2025, 15(4), 1453-1465
Published Online April 2025 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2025.1541079

Hans汉斯

FIB-4指数与APRI评分在慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者预后评估中的价值

贾若曦[1,2]，吕　丽[3]，吴寅平[4]，范玉琛[2*]，刘涵云[1*]

[1]青岛大学附属医院感染性疾病科，山东 青岛
[2]山东大学齐鲁医院肝病科，山东 济南
[3]山东大学齐鲁医院预约随访科，山东 济南
[4]西安市中心医院感染性疾病科，陕西 西安

收稿日期：2025年3月10日；录用日期：2025年4月3日；发布日期：2025年4月14日

摘　要

目的：探讨肝纤维化相关评分对慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者短期预后的评估价值。方法：回顾性纳入2010年1月至2024年7月于山东大学齐鲁医院肝病科住院并符合纳入与排除标准的261名ACHBLF患者，收集入院24 h内的一般临床资料、FIB-4指数(fibrosis 4 Score, FIB-4)、APRI评分(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)等，根据是否有肝硬化基础分组并进行临床特征比较；探究FIB-4、APRI与临床检验指标的相关性；探究人群FIB-4指数、APRI评分的分布情况；优选指标阈值效应分析确定拐点，进行肝衰竭患者预后分析。结果：FIB-4与天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)呈正相关；与白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)呈负相关；APRI评分与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、AST、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、MELD评分呈正相关；与PTA呈负相关。APRI评分在肝硬化和非肝硬化组ACHBLF患者中无显著性差异($P = 0.551$)。选择FIB-4进行阈值效应分析，发现ACHBLF患者预后不良的最佳阈值为11.4。总体ACHBLF中，FIB-4指数 ≥ 11.4的患者28天生存率为43.24%，低于FIB-4 < 11.4的患者28天生存率65.18% ($P = 0.011$)；FIB-4指数 ≥ 11.4的患者90天生存率为43.24%，低于FIB-4 < 11.4的患者90天生存率63.84% ($P = 0.017$)；差异有统计学意义($P < 0.05$)。合并肝硬化人群中，FIB-4指数 ≥ 11.4的患者28天生存率为45.16%，低于FIB-4 < 11.4的患者28天生存率69.63% ($P = 0.010$)；FIB-4指数 ≥ 11.4的患者90天生存率为45.16%，低于FIB-4 < 11.4的患者90天生存率67.41% ($P = 0.021$)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论：在ACHBLF特别是合并肝硬化基础的患者中，FIB-4指数 ≥ 11.4的患者28天和90天的生存率低于FIB-4指数 < 11.4的患者。

关键词

慢加急性乙型肝炎肝衰竭，预后，FIB-4指数，APRI评分

*通讯作者。

文章引用: 贾若曦, 吕丽, 吴寅平, 范玉琛, 刘涵云. FIB-4 指数与 APRI 评分在慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者预后评估中的价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1453-1465. DOI: 10.12677/acm.2025.1541079

Value of FIB-4 Index and APRI Score in Predicting Prognosis of Patients with Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure

Ruoxi Jia[1,2], Li Lyu[3], Yinping Wu[4], Yuchen Fan[2*], Hanyun Liu[1*]

[1]Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
[2]Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan Shandong
[3]Department of Outpatient and Follow up, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan Shandong
[4]Department of Infectious Diseases, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 10th, 2025; accepted: Apr. 3rd, 2025; published: Apr. 14th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the evaluation value of liver fibrosis-related serum model Fib-4 index and APRI score for the short-term prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure (ACHBLF). Methods: A total of 261 ACHBLF patients who were hospitalized in the Department of Hepatology, Qilu Hospital of Shandong University from January 2010 to July 2024 and met the inclusion and exclusion criteria were retrospectively enrolled. General clinical data and fibrosis 4 Score (FIB-4) and aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) within 24 hours after admission were collected. According to whether there was a basis of liver cirrhosis, the patients were divided into two groups and their clinical characteristics were compared. The correlation between FIB-4, APRI and clinical test index was explored. The distribution of FIB-4 index and APRI score in the population was explored. The distribution of FIB-4 index and APRI score in the population was explored. The threshold effect analysis of the optimal index was used to determine the inflection point and to analyze the prognosis of patients with liver failure. Results: In ACHBLF patients, FIB-4 was positively correlated with aspartate aminotransferase (AST), international normalized ratio (INR) and model for end-stage liver disease (MELD). APRI was negatively correlated with albumin (ALB), prothrombin activity (PTA), systemic immune-inflammatory index (SII), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-platelet ratio (NPR), and positively correlated with alanine aminotransferase (ALT), AST, total bilirubin (TBIL) and MELD score. It was negatively correlated with PTA, SII and PLR. The distribution of the study population suggested that FIB-4 index (P = 0.013) was more significantly different from APRI score (P = 0.551) in ACHBLF patients with cirrhosis and without cirrhosis. FIB-4 was selected for threshold effect analysis, and the optimal threshold for poor prognosis in ACHBLF patients was 11.4. In all ACHBLF patients, the 28-day survival rate of patients with FIB-4 index ≥ 11.4 was 43.24%, which was lower than 65.18% of patients with FIB-4 index < 11.4 (P = 0.011). The 90-day survival rate of patients with FIB-4 index ≥ 11.4 was 43.24%, which was lower than that of patients with FIB-4 index < 11.4 (63.84%, P = 0.017). The difference was statistically significant (P < 0.05). In patients with liver cirrhosis, the 28-day survival rate of patients with FIB-4 index ≥ 11.4 was 45.16%, which was lower than that of patients with FIB-4 < 11.4 (69.63%, P = 0.010). The 90-day survival rate of patients with FIB-4 index ≥ 11.4 was 45.16%, which was lower than 67.41% of patients with FIB-4 index < 11.4 (P = 0.021). The difference was statistically significant (P < 0.05). Conclusion: The 28-day and 90-day survival rates of patients with FIB-4 index ≥ 11.4 were lower than those with FIB-4 index < 11.4 in all ACHBLF patients and ACHBLF patients with cirrhosis.

Keywords

Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure, Prognosis, FIB-4 Index, APRI Score

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病(有或无肝硬化)基础上，不同诱因导致的急性肝功能恶化，伴随肝脏和/或肝外器官衰竭，短期内具有高病死率的复杂临床综合征[1] [2]。在我国，引起成人肝衰竭的主要病因是肝炎病毒，尤其是乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)，其次是药物及肝毒性物质(如酒精、化学制剂等)。

慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)，是指在伴或不伴肝硬化基础的慢性乙型肝炎患者中出现的，以肝功能急性失代偿为特征的综合征[3]，约占我国 ACLF 患者的 80%~85% [4]。ACHBLF 的病情发展是一个动态的过程，目前，除肝移植外，临床尚缺乏对于 ACHBLF 的有效治疗手段。由于供体紧缺、费用昂贵等原因，肝移植介入时机和患者人群选择就显得尤为重要。因此，对 ACHBLF 患者病情的发生发展进行早期、准确的评估，是实现有效临床诊治的关键问题之一[5] [6]。

终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分已广泛用于预测终末期肝病的结局及指导肝移植的器官分配[7]。然而，该评分未纳入对纤维化程度评估的相关指标，在预测 ACHBLF 患者预后的准确性方面价值有限[8]。而在临床诊治中，往往肝纤维化程度越重，尤其是有肝硬化基础的患者发生急性肝衰竭时其预后越差。因此，探索多种有效的指标在肝衰竭预后评估中的临床预测价值，至关重要。

肝纤维化血清标志物是无创的诊断和评估肝纤维化程度的重要指标，包括 AST/ALT 比值、AST 与血小板比值指数(Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, APRI)、纤维化-4 指数(Fibrosis 4 Score, FIB-4)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)纤维化评分等[9]。McPherson 等学者在 93 例 NAFLD 患者使用多种血清学模型进行检测，发现 FIB-4 指数对晚期纤维化的诊断准确率最高(ROC 曲线下面积为 0.86) [10]。Forsgren 等学者在混合病因肝纤维化队列中发现，APRI 评分对诊断晚期纤维化的准确性较高(ROC 曲线下面积为 0.80) [11]。目前，肝纤维化血清标志物在慢加急性乙肝肝衰竭中的预后评估价值尚不明确。本研究旨在探究 FIB-4 指数、APRI 评分在慢加急性乙型肝炎肝衰竭(ACHBLF)患者临床预后评估中的价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性纳入 2010 年 1 月至 2024 年 7 月于山东大学齐鲁医院肝病科住院的 ACHBLF 患者，利用山东大学齐鲁医院随访中心建立的肝衰竭随访数据库，根据纳入和排除标准选择符合条件的患者。

本研究流程遵循《赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求[12]，并经山东大学齐鲁医院伦理委员会批准，豁免患者知情同意。

2.2. 纳入标准

(1) HBsAg (+)，且病程>6 个月。

(2) 根据《肝衰竭诊治指南》2024 年版[13]中 ACLF 的相关诊断标准，纳入临床诊断为 ACLF 的患者。具体临床表现为：在慢性肝病的基础上，短期内出现急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群，具体表现为：① 极度乏力，有明显消化道症状；② 黄疸迅速加深，血清总胆红素大于正常值上限 10 倍或每日上升≥17.1 μmol/L；③ 有出血倾向，凝血酶原活动度(Prothrombin activity, PTA) ≤ 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。

2.3. 排除标准

(1) 合并其他病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病等其他类型肝病；(2) 合并肝癌等恶性肿瘤；(3) 合并风湿性疾病、甲状腺功能亢进等其他严重的肝外疾病；(4) 入院后 48 小时内死亡或放弃治疗；(5) 年龄小于 18 岁；(6) 合并妊娠。

2.4. 资料收集

① 一般资料：年龄、性别、病因、肝衰竭类型、并发症情况、糖尿病史、饮酒史等。

② 血清学指标：包括入院时基线血常规(红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白值、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数等)，肝功能指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、白蛋白、球蛋白、血钠等)，肾功能指标(血清肌酐、血清尿素氮等)，血凝指标(国际标准化比值、凝血酶原活动度等)。

③ 乙肝病毒复制相关指标：HBVDNA、HBeAg、HBsAg 等。

④ MELD 评分计算方法：MELD 评分 = 3.8 × ln [胆红素(以 μmol/L 计) ÷ 17.1] + 11.2 × ln (INR) + 9.6 × ln [肌酐(以 μmol/L 计) ÷ 88.4] + 6.4 × 病因，其中胆汁性或酒精性病因的分值设定为 0，而其他类型的病因则设为 1 [14]。

APRI 评分 = [(AST/AST 正常值上限 × 100/血小板计数(×10^9/L)] [15]

FIB-4 指数 = (年龄 × AST) ÷ (PLT × ALT 的平方根) [16]

2.5. 临床指标检测方法

使用自动化学发光免疫分析仪[雅培贸易(上海)有限公司，型号：Alinity]检测 HBV 感染相关的血清学指标，包括 HBsAg、HBeAg 等；全自动生化分析仪[罗氏诊断产品(上海)有限公司，型号：COBAS 8000]检测谷丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆红素、白蛋白、肌酐指标；INR、PTA、纤维蛋白原采用全自动凝血分析仪[沃芬医疗器械商贸(北京)有限公司，型号：AclTop700LAS]测定；血常规采用全自动模块式血液体液分析仪[天津信鸿医疗科技股份有限公司，型号：XN-10(B2)27129]测定；血清 HBV DNA 采用实时荧光定量 PCR 仪[长沙圣湘生物科技股份有限公司，型号：Applied Biosystems(ABI)7300］检测，灵敏度为 100 IU/ml，检测范围为 100~10^8 IU/ml。

2.6. 统计分析

采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验分析连续变量，使用卡方检验或 Fisher 检验分析分类变量。符合正态分布的计量资料采用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示，不符合正态分布的计量资料采用中位数(P_{25}, P_{75})表示，计数资料采用例(%)形式表示。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

使用 Z-score 对数据进行标准化处理，使每个变量的均值为 0，标准差为 1。对于连续变量且服从正态分布的数据，使用 Pearson 相关系数来衡量线性相关性；对于不符合正态分布的数据，选择 Spearman 等级相关系数。计算数据集中所有变量之间的相关系数，形成一个相关系数矩阵，正相关用红色表示，

负相关用蓝色表示，颜色的深浅表示相关系数的绝对值大小。

通过平滑曲线拟合观察是否有分段线性关系，采用分段回归模型进行阈值效应分析。统计分析使用 EmpowerRCH (X&Y solutions Inc., Boston, MA)、Origin 2021 等软件进行。本研究采用双侧检验，显著性水平为 $\alpha = 0.05$。

3. 研究结果

3.1. ACHBLF 患者的基线特征

共纳入 ACHBLF 患者 261 例，合并肝硬化及不伴肝硬化的 ACHBLF 患者的基本特征见表 1。在 261 例 ACHBLF 患者中，有肝硬化基础的病人占 63.602% (n = 166)，无肝硬化的病人占 36.398% (n = 95)。两组患者间年龄、性别因素上差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并肝硬化 ACHBLF 患者的红细胞压积、血红蛋白，ALT、血小板压积、血小板计数、红细胞计数低于无肝硬化 ACHBLF 患者($P < 0.001$)；合并肝硬化 ACHBLF 患者的 FiB-4、红细胞分布宽度高于无肝硬化组患者($P < 0.001$)。

Table 1. Baseline characteristics of ACHBLF patients with and without cirrhosis
表 1. 合并肝硬化及无肝硬化 ACHBLF 患者的基线特征

	无肝硬化(n = 95)	肝硬化(n = 166)	*P*-value
年龄/岁	47.147 ± 12.079	48.530 ± 11.241	0.300
性别/例(%)			0.695
男	78 (82.105%)	133 (80.120%)	
女	17 (17.895%)	33 (19.880%)	
HBsAg (IU/ml)	2451.875 (811.120~5631.500)	3721.575 (740.470~5970.500)	0.323
HBeAg/例(%)			0.273
阳性/例(%)	28 (29.474%)	60 (36.145%)	
阴性/例(%)	67 (70.526%)	106 (63.855%)	
logHBVDNA	5.014 ± 1.672	5.347 ± 1.551	0.325
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	253.000 (105.000~455.500)	100.000 (58.000~221.250)	<0.001
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	145.000 (89.500~277.500)	109.000 (66.250~192.750)	0.002
TBIL/(μmol/L)	300.100 (223.800~395.800)	253.900 (181.375~386.100)	0.036
白蛋白/(g/L)	33.556 ± 3.848	32.609 ± 4.689	0.032
球蛋白/(g/L)	26.600 (22.150~32.050)	28.850 (24.225~34.900)	0.116
肌酐/(μmol/L)	59.000 (47.500~73.500)	56.500 (47.250~70.000)	0.651
血钠/(mmol/L)	137.000 (133.500~139.500)	135.000 (132.000~138.000)	0.015
PTA/%	35.000 (26.500~45.000)	32.000 (26.000~42.000)	0.359
INR	1.980 (1.700~2.565)	2.125 (1.742~2.647)	0.308
MELD	20.893 (18.182~25.107)	21.626 (18.440~24.641)	0.748
前降钙素原(ng/mL)	0.574 (0.364~0.883)	0.410 (0.245~0.804)	0.023

续表

嗜酸性粒细胞比率/%	0.500 (0.100~1.300)	0.950 (0.200~1.875)	0.004
中性粒细胞计数/(×10^9/L)	5.180 (3.505~7.650)	4.359 (2.723~6.354)	0.015
嗜酸性粒细胞计数/(×10^9/L)	0.030 (0.010~0.095)	0.050 (0.020~0.110)	0.041
血小板压积/%	0.130 (0.102~0.170)	0.100 (0.070~0.145)	<0.001
血红蛋白/(g/L)	134.451 ± 19.589	120.421 ± 22.308	<0.001
红细胞压积/%	38.401 ± 6.933	34.660 ± 6.769	<0.001
平均红细胞体积/fL	91.812 (88.062~94.812)	92.688 (89.000~98.000)	0.039
平均血红蛋白含量/fL	31.797 (30.750~32.859)	32.188 (30.906~34.188)	0.039
平均血红蛋白浓度/fL	348.221 ± 12.073	346.927 ± 14.558	0.675
红细胞分布宽度/%	15.102 (13.648~17.352)	16.797 (15.000~19.406)	<0.001
血小板计数(×10^9/L)	120.000 (90.000~149.000)	86.500 (58.750~128.750)	<0.001
红细胞计数(×10^{12}/L)	4.340 (3.820~4.746)	3.760 (3.255~4.309)	<0.001
FIB-4	4.445 (2.779~6.963)	6.047 (3.921~9.965)	<0.001
APRI 评分	3.475 (2.206~5.489)	3.262 (1.929~5.937)	0.744
AARC-ACLF 分级			0.017
1	51 (53.684%)	60 (36.145%)	
2	24 (25.263%)	65 (39.157%)	
3	20 (21.053%)	41 (24.699%)	
糖尿病病史			0.031
NO	90 (94.737%)	143 (86.145%)	
YES	5 (5.263%)	23 (13.855%)	
腹水			<0.001
NO	62 (65.263%)	14 (8.434%)	
YES	33 (34.737%)	152 (91.566%)	
肝性脑病/%			0.371
NO	74 (77.895%)	121 (72.892%)	
YES	21 (22.105%)	45 (27.108%)	
是否细菌感染			0.019
否	43 (45.263%)	51 (30.723%)	
是	52 (54.737%)	115 (69.277%)	
是否真菌感染			0.695
否	84 (88.421%)	144 (86.747%)	
是	11 (11.579%)	22 (13.253%)	

续表

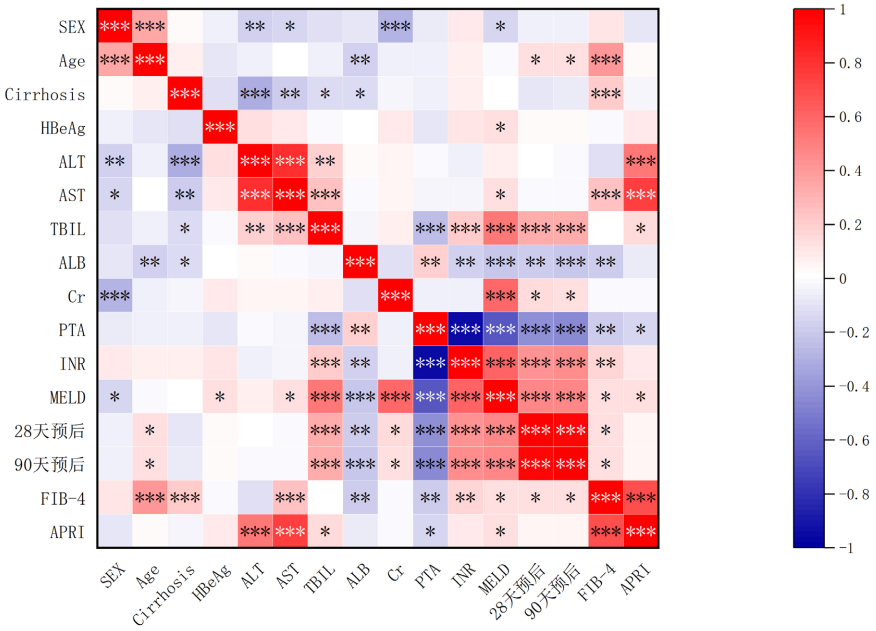
28 天预后			0.188
生存	54 (56.842%)	108 (65.060%)	
死亡	41 (43.158%)	58 (34.940%)	
90 天预后			0.307
生存	54 (56.842%)	105 (63.253%)	
死亡	41 (43.158%)	61 (36.747%)	

此外，肝硬化组患者白蛋白、AST、TBIL、血钠、前降钙素原、中性粒细胞计数显著低于无肝硬化组患者；肝硬化组患者嗜酸性粒细胞比率、嗜酸性粒细胞计数、红细胞体积、血红蛋白含量显著高于无肝硬化组患者。

3.2. FIB-4 指数、APRI 评分与临床检验指标的相关性分析

为进一步探讨 FIB-4 指数、APRI 评分在 ACHBLF 患者病情评估的应用价值，本研究分析了在 ACHBLF 患者中，FIB-4、APRI 评分与临床重要指标的相关性。如图 1 所示，Spearman 秩相关检验发现，在 ACHBLF 患者中，FIB-4 与 AST (spearman's R = 0.256, P = 2.756e−5)、INR (spearman's R = 0.165, P = 0.008)、MELD (spearman's R = 0.133, P = 0.032)呈正相关；与 ALB (spearman's R = −0.185, P = 0.003)、PTA (spearman's R = −0.180, P = 0.003)呈负相关。

APRI 值与 ALT (spearman's R = 0.524, P = 7.747e−20)、AST (spearman's R = 0.753, P = 5.178e−49)、TBIL (spearman's R = 0.155, P = 0.012)、MELD 评分(spearman's R = 0.135, P = 0.029)呈正相关；与 PTA (spearman's R = −0.155, P = 0.012)呈负相关。



* p<=0.05 ** p<=0.01 *** p<=0.001

Figure 1. Correlation analysis of FIB-4 index, APRI score and clinical laboratory indicators
图 1. FIB-4 指数、APRI 评分与临床检验指标的相关性分析

3.3. 研究人群 FIB-4 指数、APRI 评分的分布情况

如表 2 所示，在 ACHBLF 患者中，肝硬化组患者的 FIB-4 显著高于无肝硬化基础的患者(6.05 vs 4.45, $P < 0.001$)。在 166 例肝硬化患者中，FIB-4 ≥ 5.5 的患者占 56.02% (n = 93)，95 例无肝硬化患者中 FIB-4 ≥ 5.5 的患者占 40.00% (n = 38)，差异有统计学意义($P = 0.013$)。肝硬化组 APRI 评分与无肝硬化基础组相比无明显差别(3.26 vs 3.48, $P = 0.744$)。肝硬化组 APRI 评分 ≥ 3.41 的患者占 48.80% (n = 81)；无肝硬化组 APRI 评分 ≥ 3.41 的患者占 52.63% (n = 50)，差异无统计学意义($P = 0.551$)。

Table 2. Distribution of FIB-4 index and APRI score in the study population
表 2. 研究人群 FIB-4 指数、APRI 评分的分布情况

		无肝硬化(n = 95)	肝硬化(n = 166)	*P*
FIB-4	5.50 (3.31~9.10)	4.45 (2.78~6.96)	6.05 (3.92~9.96)	<0.001
APRI	3.41 (2.04~5.87)	3.48 (2.21~5.49)	3.26 (1.93~5.94)	0.744
FIB-4 分类				0.013
<5.5	130 (49.81%)	57 (60.00%)	73 (43.98%)	
≥5.5	131 (50.19%)	38 (40.00%)	93 (56.02%)	
APRI 分类				0.551
<3.41	130 (49.81%)	45 (47.37%)	85 (51.20%)	
≥3.41	131 (50.19%)	50 (52.63%)	81 (48.80%)	

3.4. 阈值效应分析

鉴于以上结果，我们选择 FIB-4 进行阈值效应分析，发现 ACHBLF 患者预后不良的最佳阈值为 11.4。如表 3 所示，直线效应显示，在 28 天和 90 天预后中，FIB-4 指数每增加一个单位，预后风险增加 1.1。直线效应在 28 天和 90 天预后中的预测效果在统计学上无显著性差异($P = 0.213$)。

Table 3. FIB-4 threshold effect analysis
表 3. FIB-4 阈值效应分析

因素	28 天预后			90 天预后		
	OR	(95%CI)	*P*	OR	(95%CI)	*P*
模型 I						
一条直线效应	1.1	(1.0, 1.1)	0.213	1.1	(1.0, 1.1)	0.213
模型 II (分段效应)						
拐点(K)	11.4			11.4		
<K 段效应 1	1.2	(1.0, 1.4)	0.024	1.2	(1.0, 1.4)	0.024
>K 段效应 2	0.9	(0.8, 1.1)	0.360	0.9	(0.8, 1.1)	0.360
2 与 1 的效应差	0.8	(0.6, 1.0)	0.058	0.8	(0.6, 1.0)	0.058
拐点处方程预测值	0.9	(−0.2, 2.0)		0.9	(−0.2, 2.0)	
对数似然比检验			0.05			0.05

分段效应显示，在 28 天和 90 天预后中，FIB-4 指数的拐点 K 值均为 11.4。当 FIB-4 指数低于 11.4 时，28 天和 90 天预后风险随 FIB-4 指数增加而显著增加 1.2 (P = 0.024)；当 FIB-4 指数高于 11.4 时，28 天和 90 天预后风险随 FIB-4 指数增加而增加 0.9 (P = 0.36)。似然比检验显示拐点较为显著存在(P = 0.05)。

3.5. 以 FIB-4 = 11.4 作为拐点进行 ACHBLF 患者预后分析

如表 4 所示，我们进一步分析了按照 FIB-4 拐点 11.4 分类的 ACHBLF 患者预后特征。在 261 例 ACHBLF 患者中，FIB < 11.4 病人占 85.82% (n = 224)，FIB ≥ 11.4 的病人占 14.18% (n = 37)。FIB-4 指数 ≥ 11.4 的患者相较于 FIB-4 指数 < 11.4 的患者，INR 值显著更高(2.40 vs 2.04, P = 0.036)。AST 水平也显著更高(183.00 U/L vs 118.00 U/L, P = 0.002)。在预后方面，FIB-4 指数 ≥ 11.4 的患者 28 天(43.24% vs 65.18%, P = 0.011)和 90 天(43.24% vs 63.84%, P = 0.017)的生存率低于 FIB-4 指数 < 11.4 的患者。

Table 4. The prognosis of ACHBLF patients was analyzed with FIB-4 = 11.4 as the inflection point
表 4. 以 FIB-4 = 11.4 作为拐点对 ACHBLF 患者进行预后分析

	总人数(n = 261)	FIB < 11.4 (n = 224)	FIB ≥ 11.4 (n = 37)	P
年龄/岁	48.00 (39.00~56.00)	45.00 (38.00~54.00)	58.00 (48.00~61.00)	<0.001
性别/例(%)				0.078
男	211 (80.84%)	185 (82.59%)	26 (70.27%)	
女	50 (19.16%)	39 (17.41%)	11 (29.73%)	
MELD	21.47 (18.24~24.77)	21.30 (18.19~24.48)	23.57 (19.53~26.17)	0.317
PTA/%	33.00 (26.00~43.00)	34.00 (27.00~43.25)	29.00 (23.00~39.00)	0.075
INR	2.09 (1.70~2.62)	2.04 (1.70~2.58)	2.40 (1.91~3.18)	0.036
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	137.00 (68.00~337.00)	136.50 (71.00~337.00)	138.00 (49.00~447.00)	0.706
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	121.00 (74.00~236.00)	118.00 (73.00~216.50)	183.00 (75.00~362.00)	0.002
TBIL/(μmol/L)	270.30 (191.80~391.60)	269.30 (191.70~377.83)	297.50 (201.70~449.40)	0.150
白蛋白/(g/L)	32.90 (30.10~35.60)	33.15 (30.17~35.62)	31.70 (29.80~35.60)	0.400
肌酐/(μmol/L)	57.00 (47.00~70.00)	59.00 (48.00~71.00)	53.00 (43.00~68.00)	0.506
28 天预后				0.011
生存	162 (62.07%)	146 (65.18%)	16 (43.24%)	
死亡	99 (37.93%)	78 (34.82%)	21 (56.76%)	
90 天预后				0.017
生存	159 (60.92%)	143 (63.84%)	16 (43.24%)	
死亡	102 (39.08%)	81 (36.16%)	21 (56.76%)	

如表 5 所示，我们进一步分析了按照 FIB-4 拐点 11.4 分类的合并肝硬化基础的 ACHBLF 患者预后特征。在 166 例患者中，FIB < 11.4 病人占 81.33% (n = 135)，FIB ≥ 11.4 的病人占 18.67% (n = 31)。FIB-4 指数 ≥ 11.4 的患者相较于 FIB-4 指数 < 11.4 的患者，INR 值显著更高(2.40 vs 2.09, P = 0.029)，AST 水平显著更高(156.00 U/L vs 103.00 U/L, P < 0.001)。在预后方面，FIB-4 指数 ≥ 11.4 的患者 28 天(45.16% vs 69.63%, P = 0.010)和 90 天(45.16% vs 67.41%, P = 0.021)的生存率低于 FIB-4 指数 < 11.4 的患者。

Table 5. FIB-4 = 11.4 was used as an inflection point to analyze the prognosis of ACHBLF patients with liver cirrhosis
表 5. 以 FIB-4 = 11.4 作为拐点对有肝硬化基础的 ACHBLF 患者的预后分析

	FIB-4 < 11.4 (n = 135)	FIB-4 ≥ 11.4 (n = 31)	*P*
年龄/岁	47.01 ± 11.11	55.13 ± 9.42	<0.001
性别/例(%)			0.157
男	111 (82.22%)	22 (70.97%)	
女	24 (17.78%)	9 (29.03%)	
MELD	21.60±5.37	22.22±5.61	0.564
PTA/%	33.00 (27.00~42.00)	28.00 (23.50~39.00)	0.096
INR	2.09 (1.69~2.58)	2.40 (1.98~3.05)	0.029
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	101.00 (58.00~216.00)	99.00 (44.00~247.50)	0.141
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	103.00 (64.50~178.00)	156.00 (74.50~322.50)	<0.001
TBIL/(μmol/L)	251.50 (173.55~363.85)	297.50 (200.80~461.40)	0.084
白蛋白/(g/L)	32.65 ± 4.86	32.44 ± 3.93	0.827
肌酐/(μmol/L)	59.00 (51.50~70.00)	49.00 (42.00~61.50)	0.229
28 天预后			0.010
生存	94 (69.63%)	14 (45.16%)	
死亡	41 (30.37%)	17 (54.84%)	
90 天预后			0.021
生存	91 (67.41%)	14 (45.16%)	
死亡	44 (32.59%)	17 (54.84%)	

如表 6 所示，我们进一步分析了按照 FIB-4 拐点 11.4 分类的无肝硬化基础的 ACHBLF 患者预后特征。在 95 例患者中，FIB < 11.4 病人占 93.68% (n = 89)，FIB ≥ 11.4 的病人占 6.32% (n = 6)。FIB-4 指数 ≥ 11.4 的患者相较于 FIB-4 指数 < 11.4 的患者，各指标差异无显著性。在预后方面，FIB-4 指数 ≥ 11.4 的患者 28 天(33.33% vs 58.43%, *P* = 0.230)和 90 天(33.33% vs 58.43%, *P* = 0.230)的生存率与 FIB-4 指数 < 11.4 的患者生存率无统计学差异。

Table 6. FIB-4 = 11.4 was used as an inflection point to analyze the prognosis of ACHBLF patients without liver cirrhosis
表 6. FIB-4 = 11.4 作为拐点对无肝硬化基础的 ACHBLF 患者的预后分析

	FIB-4 < 11.4 (n = 89)	FIB-4 ≥ 11.4 (n = 6)	*P*
年龄/岁	45.00 (38.00~52.00)	57.50 (48.25~64.50)	0.050
性别/例(%)			0.308
男	74 (83.15%)	4 (66.67%)	
女	15 (16.85%)	2 (33.33%)	
MELD	20.54 (18.17~24.65)	24.77 (20.44~29.45)	0.237
PTA/%	35.18 ± 10.78	33.50 ± 13.38	0.717

续表

INR	1.98 (1.70~2.54)	2.16 (1.71~2.99)	0.845
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	253.00 (104.00~418.00)	320.50 (162.50~519.75)	0.821
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	142.00 (89.00~243.00)	329.00 (245.00~595.25)	0.058
TBIL/(μmol/L)	300.10 (223.80~391.60)	342.90 (264.35~440.50)	0.578
白蛋白/(g/L)	33.65 ± 3.80	32.10 ± 4.69	0.341
肌酐/(μmol/L)	58.00 (47.00~73.00)	65.50 (56.50~91.00)	0.106
28 天预后			0.230
生存	52 (58.43%)	2 (33.33%)	
死亡	37 (41.57%)	4 (66.67%)	
90 天预后			0.230
生存	52 (58.43%)	2 (33.33%)	
死亡	37 (41.57%)	4 (66.67%)	

4. 讨论

ACLF 是一种严重的、危及生命的肝脏疾病，会导致肝脏功能严重受损或失代偿。患者通常会出现黄疸、腹水、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病等临床表现，且短期死亡率极高[17]，因此，对 ACLF 患者进行早期预后评估至关重要，有助于优化临床干预策略，改善患者的临床结局[18]。ACLF 患者的常见病因为病毒性肝炎或酒精型肝炎，其他病因包括药物性、自身免疫性等。在中国和其他亚洲国家，慢性乙型肝炎是 ACLF 的主要病因，占所有病例的 60%以上[19]。ACHBLF 是在慢性乙型肝炎或乙型肝炎肝硬化基础上，因急性肝损伤诱因导致的急性肝功能失代偿。我国 HBV 感染人群基数高，探索合适的评分模型，提高对 ACHBLF 患者预后的评估效能至关重要。

现有 ACLF 的预后评分模型包括 MELD 评分、CLIF-C ACLF 评分、AACC 评分、COSSH-ACLF 评分和 COSSH-ACLF II 评分等。MELD 评分主要针对酒精性失代偿肝硬化患者所建立，对我国以慢乙肝为主要病因的人群准确性不高；基于器官衰竭的复杂评估，CLIF-C ACLF 和 COSSH-ACLF 评分有待简化；AARC 评分和 COSSH-ACLF II 评分包含主观指标因而有一定局限性[20]。

APRI 评分由美国医生在 2003 年提出，该评分纳入了 AST、ALT 水平以及血小板计数三个指标，通过简单的计算公式，帮助医生快速判断肝脏的纤维化程度。APRI 评分在丙型病毒性肝炎(hepatitis C virus, HCV)中进行了广泛评估。一项包括 40 项研究共 8739 名 HCV 患者的荟萃分析显示，APRI 诊断严重纤维化(≥F2)的 AUC 为 0.77，严重纤维化(≥F3)为 0.80，肝硬化为 0.83 [21]。FIB-4 指数是由 Sterling 于 2006 年提出的一种无创性评估慢性肝病患者肝纤维化的方法，基于四个简单的参数：患者的年龄、AST、ALT 水平以及血小板计数，最初在人类免疫缺陷病毒/HCV 合并感染患者中进行评估。FIB-4 在诊断 HCV 患者晚期纤维化和肝硬化方面的表现与肝纤维化实验相似[22]。APRI 评分和 FIB-4 指数具有简便易用、成本低、准确性较高等优点，适用于大规模筛查和临床应用。有研究报道，在人群水平上，FIB-4 估计的肝纤维化与累积全因、心血管和肝脏相关死亡率增加相关[23]。

尽管现有研究已经显示 FIB-4 指数以及 APRI 评分与肝衰竭预后存在一定相关性，但 FIB-4 以及 APRI 与 ACHBLF 的临床关系尚未经过验证。本研究发现，在 ACHBLF 患者中，FIB-4 与 AST、INR、MELD 评分呈正相关；与 ALB、PTA、呈负相关。APRI 值与 ALT (spearman's R = 0.524, P = 7.747e−20)、AST

(spearman's R = 0.753, P = 5.178e−49)、TBIL (spearman's R = 0.155, P = 0.012)、MELD 评分(spearman's R = 0.135, P = 0.029)呈正相关；与 PTA (spearman's R = −0.155, P = 0.012)呈负相关。这些发现可能会为临床诊疗预后判断提供新的思路。

已有前瞻性研究表明，FIB-4 指数对严重纤维化及肝硬化的预测效果优于 APRI 评分[24]，FIB-4 指数能够更好地反映随时间变化的疾病进展趋势，而 APRI 的动态监测价值较弱[25]。其中一个原因是 FIB-4 指数结合了年龄、AST、ALT 和血小板计数四个因素，能够更全面地反映肝脏的病理状态，而 APRI 没有纳入患者年龄这个参数。本研究显示，合并肝硬化组与无肝硬化基础组相比，两组患者的 APRI 评分无明显差别(3.26 vs 3.48, P = 0.744)。这与之前的研究结果一致。因此，我们选择 FIB-4 进行阈值效应分析，对研究人群的 FIB-4 分布情况进行了深入分析，确定拐点 K 值为 11.4。FIB-4 指数 ≥ 11.4 的患者 28 天(43.24% vs 65.18%, P = 0.011)和 90 天(43.24% vs 63.84%, P = 0.017)的生存率显著低于 FIB-4 指数 < 11.4 的患者。

以 FIB-4 = 11.4 作为拐点进行 ACHBLF 患者预后分析，在总体 ACHBLF 患者和合并肝硬化基础的患者人群中，结果均提示，FIB-4 指数 ≥11.4 的患者 28 天 90 天的生存率低于 FIB-4 指数 <11.4 的患者。FIB-4 指数对无肝硬化基础的 ACHBLF 患者预后无显著影响，提示 FIB-4 指数对于合并肝硬化基础的 ACHBLF 患者的预后评估有更高的价值，临床上这部分人群的预后通常与肝硬化的严重程度有关。

本研究仍然存在一定的局限性，需要在后续研究中进一步完善。第一，本研究采用了回顾性研究方案，无法控制混杂因素的影响，例如患者的治疗方案、疾病严重程度等。这些因素可能影响预后，导致结果出现偏差，后续还需要进行前瞻性、多中心的临床验证；第二，本研究仅关注了 FIB-4 指数和 APRI 评分在 ACHBLF 患者病情预后评估中的价值，拟在后续研究中与其他常用的预后评分模型(如 MELD、CLIF-C ACLF 等)进行比较，以评估相对优势和劣势。

肝纤维化诊断模型 FIB-4 指数、APRI 评分以血液学检查结果为参数，临床上容易获得，简便无创，安全性高。本研究通过回顾性分析 261 例 ACHBLF 患者的临床资料，发现 FIB-4 指数、APRI 评分与多种临床指标相关，FIB-4 可作为 ACHBLF 患者病情预后的评估指标，在 ACHBLF 特别是合并肝硬化基础的患者中，FIB-4 指数 ≥11.4 提示预后不佳，需更积极的临床干预。本研究对评估 ACHBLF 病情轻重、判断预后、指导临床制定合理治疗策略、采取及时恰当的干预措施、优化医疗资源配置、降低 ACHBLF 病死率具有重要的参考意义和临床价值。

参考文献

[1] Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Pavesi, M., Angeli, P., Cordoba, J., *et al*. (2013) Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients with Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*, **144**, 1426-1437.E9. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042

[2] Wu, T., Li, J., Shao, L., Xin, J., Jiang, L., Zhou, Q., *et al*. (2017) Development of Diagnostic Criteria and a Prognostic Score for Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Gut*, **67**, 2181-2191. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314641

[3] Wang, L. and Fan, Y. (2022) Current Advances of Innate and Adaptive Immunity in Acute-on-Chronic Hepatitis B Liver Failure. *Infectious Diseases & Immunity*, **2**, 113-121. https://doi.org/10.1097/id9.0000000000000051

[4] Yu, X., Yang, F., Shen, Z., Zhang, Y., Sun, J., Qiu, C., *et al*. (2024) BTLA Contributes to Acute-on-Chronic Liver Failure Infection and Mortality through $CD4^+$ T-Cell Exhaustion. *Nature Communications*, **15**, Article No. 1835. https://doi.org/10.1038/s41467-024-46047-8

[5] 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.

[6] Li, H., Chen, L., Zhang, N., Li, S., Zeng, B., Pavesi, M., *et al*. (2016) Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 25487. https://doi.org/10.1038/srep25487

[7] Li, J., Liang, X., You, S., Feng, T., Zhou, X., Zhu, B., *et al*. (2021) Development and Validation of a New Prognostic Score for Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Journal of Hepatology*, **75**, 1104-1115. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.026

[8] Tong, J., Zhao, W., Mu, X., Xu, X., Su, H., Liu, X., *et al*. (2019) Predictive Value of the Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B-Acute-on-Chronic Liver Failure Score in the Short-Term Prognosis of Patients with Hepatitis B Virus-Related Acute-on-Chronic Liver Failure. *Chinese Medical Journal*, **132**, 1541-1549. https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000298

[9] 李雨蓉, 姚明解, 王杰. 序贯无创检测提高肝纤维化筛查效率[J]. 肝脏, 2023, 28(10): 1146-1149.

[10] McPherson, S., Stewart, S.F., Henderson, E., *et al*. (2010) Simple Non-Invasive Fibrosis Scoring Systems Can Reliably exclude Advanced Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gut*, **59**, 1265-1269. https://doi.org/10.1136/gut.2010.216077

[11] Forsgren, M.F., Nasr, P., Karlsson, M., Dahlström, N., Norén, B., Ignatova, S., *et al*. (2020) Biomarkers of Liver Fibrosis: Prospective Comparison of Multimodal Magnetic Resonance, Serum Algorithms and Transient Elastography. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **55**, 848-859. https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1786599

[12] World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, **310**, 2191-2194.

[13] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2024 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(5): 321-339.

[14] Kamath, P.S. and Kim, R.W. (2007) The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology*, **45**, 797-805. https://doi.org/10.1002/hep.21563

[15] Wai, C., Greenson, J.K., Fontana, R.J., Kalbfleisch, J.D., Marrero, J.A., Conjeevaram, H.S., *et al*. (2003) A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, **38**, 518-526. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346

[16] Sterling, R.K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M.C., Montaner, J., *et al*. (2006) Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients with HIV/HCV Coinfection. *Hepatology*, **43**, 1317-1325. https://doi.org/10.1002/hep.21178

[17] Piano, S., Mahmud, N., Caraceni, P., Tonon, M. and Mookerjee, R.P. (2023) Mechanisms and Treatment Approaches for ACLF. *Liver International*, **45**, e15733. https://doi.org/10.1111/liv.15733

[18] Zhang, Y., Tan, W., Wang, X., Zheng, X., Huang, Y., Li, B., *et al*. (2023) Metabolic Biomarkers Significantly Enhance the Prediction of HBV-Related ACLF Occurrence and Outcomes. *Journal of Hepatology*, **79**, 1159-1171. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.011

[19] Cao, Z., Liu, Y., Cai, M., Xu, Y., Xiang, X., Zhao, G., *et al*. (2020) The Use of NACSELD and EASL-CLIF Classification Systems of ACLF in the Prediction of Prognosis in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, **115**, 2026-2035. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000771

[20] Li, C., Hu, H., Bai, C., Xu, H., Liu, L. and Tang, S. (2024) Alpha-Fetoprotein and APRI as Predictive Markers for Patients with Type C Hepatitis B-Related Acute-on-Chronic Liver Failure: A Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **24**, Article No. 191. https://doi.org/10.1186/s12876-024-03276-x

[21] Lurie, Y. (2015) Non-Invasive Diagnosis of Liver Fibrosis and Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, Article 11567. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11567

[22] Stibbe, K.J.M., Verveer, C., Francke, J., Hansen, B.E., Zondervan, P.E., Kuipers, E.J., *et al*. (2011) Comparison of Non-Invasive Assessment to Diagnose Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B and C Patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **46**, 962-972. https://doi.org/10.3109/00365521.2011.574725

[23] Seo, Y., Polyzos, S.A., Park, K. and Mantzoros, C.S. (2023) Fibrosis-4 Index Predicts Long-Term All-Cause, Cardiovascular and Liver-Related Mortality in the Adult Korean Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 3322-3335. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.026

[24] Li, Y., Chen, Y. and Zhao, Y. (2014) The Diagnostic Value of the FIB-4 Index for Staging Hepatitis B-Related Fibrosis: A Meta-analysis. *PLOS ONE*, **9**, e105728. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105728

[25] 李小婷, 胡伯斌, 刘宏宇, 等. FIB-4 和 APRI 评估慢性 HBV 感染者肝纤维化程度的效果比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(12): 2424-2429.