·临床研究·

基于铁蛋白水平慢加急性肝功能衰竭的早期预后预测模型构建及其价值分析

赵旭东，邓勤智，周密，谭俊

【摘要】**目的** 构建基于血清铁蛋白（SF）水平慢加急性肝功能衰竭（ACLF）的早期预后预测模型并分析其应用价值。**方法** 收集2018年10月至2023年10月宁波市第二医院收治的ACLF患者299例，根据治疗6个月后预后情况分为肝功能衰竭死亡或行肝移植治疗组（预后不良组，n=74）及预后良好组（n=225）。根据相关参数计算出终末期肝病模型（MELD）评分，分析影响ACLF患者早期预后的危险因素，根据相关危险因素建立预测模型。比较预测模型和MELD评分体系对ACLF患者短期生存的预测价值。**结果** SF、总胆红素（TBiL）及凝血酶原时间（PT）均为ACLF患者预后不良的危险因素（均$P<0.05$）。根据危险因素采用逐步回归法建立预测模型为Logit（P）=−6.647+0.011×TBiL+0.090×PT+0.001×SF。模型对ACLF患者预后的预测价值非劣效于MELD评分（$P>0.05$）。**结论** 以SF为参数的预测模型对ACLF患者早期预后具备良好的预测价值。

【关键词】 血清铁蛋白；慢加急性肝功能衰竭；终末期肝病模型评分；预后
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.010
【中图分类号】 R575.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)07-0699-03

肝功能衰竭是由多种病因诱发的一种危及生命的临床综合征，具有多器官衰竭和高病死率特点[1-3]。血清铁蛋白（serum ferritin，SF）水平升高与多种疾病相关，包括铁超载、炎症和恶性肿瘤。肝脏是SF的主要储存场所，研究显示多种肝脏疾病中观察到SF水平升高，包括酒精性肝炎、病毒性肝炎、失代偿性肝硬化和急性肝功能衰竭[4]。有实验证实SF与肝脏免疫反应显著相关，可能在肝功能衰竭的免疫紊乱中发挥关键作用，是乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭（HBV-related acute-on-chronic liver failure，HBV-ACLF）的潜在诊断和预测标志物[5]。本研究拟分析慢加急性肝功能衰竭（ACLF）患者的SF水平，分析其对ACLF患者的预后评估价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年10月至2023年10月宁波市第二医院收治的ACLF患者299例，根据患者临床表现、实验室及相关影像学检查，均符合《肝衰竭诊治指南》[6]中的ACLF诊断标准。排除标准：（1）年龄＜18岁或＞75岁者；（2）明确诊断的肝恶性肿瘤及合并存在其他器官肿瘤病变者；（3）体质量指数（BMI）＞28 kg/m^2，或合并有严重代谢综合征者；（4）合并有肝外其他器官严重病变者，如心功能衰竭、肾病综合征及慢性阻塞性肺疾病等；（5）合并有严重感染者，如原发性腹膜炎、胆囊炎、支气管肺炎及急性肾盂肾炎；（6）有严重的精神及心理疾病者；（7）妊娠孕妇；（8）合并有免疫缺陷或接受免疫抑制剂治疗者。本研究获得宁波市第二医院人体研究伦理委员会批准，免除/豁免知情同意。

1.2 方法 患者入院后1周均完成肝功能、肾功能、血常规、SF水平、凝血功能全套以及上腹部B超检查，其中肝功能、肾功能及电解质采用AU640生化分析仪检测，血常规采用日本西森美康公司sysmexXT-i2000全自动血液分析仪检测，凝血功能采用美国贝克曼公司ACL TOP全自动凝血分析仪检测，B超采用德国西门子公司S2000超声系统检测。根据检查结果计算患者终末期肝病评估模式（model for end-stage liver disease，MELD）评分，MELD评分=9.6×Ln［肌酐（Cr，mg/dl）］+3.8×Ln［总胆红素（TBiL，mg/dl）］+11.2×Ln［国际标准化比值（INR）］+6.4（胆汁性和酒精性肝硬化为0，其他肝硬化为1）[7]，并在6个月后随访其临床预后（存活、死亡或肝移植）。

基金项目： 浙江省中医药重大研究项目（2018ZY012）
作者单位： 315010 宁波，宁波市第二医院（赵旭东、邓勤智、谭俊）；宁波大学医学部（周密）
通信作者： 谭俊，Email：t-doctor@163.com

1.3 统计方法 数据采用SPSS 22.0统计软件处理，Kolmogorov-Smirnov检验计量资料正态性，正态分布以均数±标准差表示，采用t检验；非正态分布采用$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Mann-Whitney U检验。采用Logistic回归分析建立预测模型，Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验拟合度。绘制受试者工作特征（ROC）曲线，并计算曲线下面积（AUC）、灵敏度和特异度，求Youden指数最大值确定模型最佳阈值。P ＜ 0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 299例ACLF患者治疗6个月后因肝功能衰竭死亡或行肝移植治疗74例（预后不良组），余225例预后较好（预后良好组）。两组年龄、TBiL、Cr、凝血酶原时间（PT）、INR、白细胞计数、SF、MELD评分及肝功能衰竭分期差异均有统计学意义（均P ＜ 0.05），见表1。

2.2 多因素回归分析 根据Logistic回归分析，发现SF、TBiL及PT均为ACLF患者预后不良的危险因素（均P ＜ 0.05），见表2。根据危险因素SF、TBiL及PT，采用逐步回归法建立预测模型为Logit（P）=−6.647+0.011×TBiL+0.090×PT+0.001×SF，模型预测准确率77.9%。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验示模型拟合良好（χ^2=12.63，P ＜ 0.05）。

2.3 模型对ACLF患者短期生存预后预测分析 分别绘制模型Logit（P）=−6.647+0.011×TBiL+0.090×PT+0.001×SF与MELD评分系统预测ACLF患者短期生存预后ROC曲线。模型AUC为0.793（95%CI：0.742 ～ 0.837），MELD评分系统AUC为0.737（95%CI：0.684 ～ 0.786），模型对ACLF患者预后的预测价值非劣效于MELD评分（Z=1.95，P ＞ 0.05）。根据Youden指数确定，当模型阈值为0.21时，对ACLF患者6个月生存预测的灵敏度为0.69，特异度为0.81，见图1。

表1 两组一般资料比较

变量	预后不良组（n=74）	预后良好组（n=225）	t（χ^2）值	P值
性别（男/女，例）	63/11	168/57	（6.34）	＞0.05
年龄（岁）	53.5±15.4	52.5±15.7	0.58	＜0.05
病因（例）			（9.05）	＞0.05
病毒性肝炎	35	111		
酒精性肝病	12	55		
药物性肝病	10	36		
免疫性肝病	9	14		
遗传代谢性肝病	5	7		
不明原因肝病	3	2		
总胆红素（μmol/L）	337.06±113.34	253.30±69.02	7.93	＜0.05
清蛋白（g/L）	28.27±5.45	28.51±5.42	0.37	＞0.05
肌酐（μmol/L）	117.29±57.11	71.40±42.22	3.20	＜0.05
凝血酶原时间（s）	27.97±9.04	23.31±5.31	5.46	＜0.05
INR	2.54±0.88	2.07±0.58	5.48	＜0.05
白细胞计数（×10⁹/L）	8.20±4.94	6.41±4.34	3.24	＜0.05
血清铁蛋白（ng/ml）	1 289.86±512.47	1 089.32±586.81	2.94	＜0.05
红细胞分布宽度（%）	18.38±3.46	18.95±9.86	0.58	＞0.05
平均血小板体积（fl）	11.74±8.63	11.09±5.34	0.79	＞0.05
MELD评分（分）	28.33±6.43	23.67±4.22	7.53	＜0.05
肝衰竭分期（前期/早期/中期/晚期，例）	0/14/22/38	6/98/91/30	（47.61）	＜0.05

注：INR为国际标准比值，MELD评分为终末期肝病评估模式评分

表2 ACLF患者预后不良危险因素分析

变量	β值	SE值	Wald χ^2值	P值	OR值（95%CI）
血清铁蛋白	0.001	0.000	4.39	＜0.05	1.001（1.000 ～ 1.001）
总胆红素	0.011	0.002	38.40	＜0.05	1.011（1.007 ～ 1.014）
凝血酶原时间	0.090	0.021	19.00	＜0.05	1.095（1.051 ～ 1.140）
常数	−6.647	0.833	63.65	＜0.05	0.001

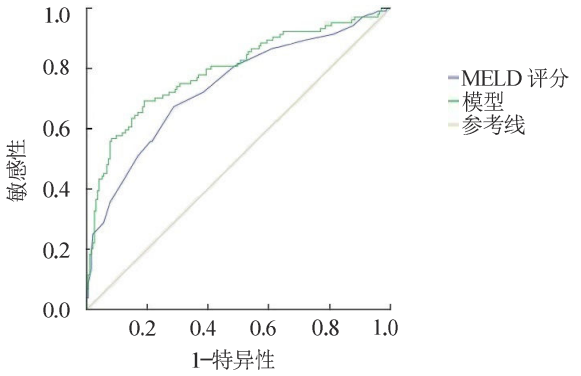


图 1　模型与MELD评分系统预测ACLF患者 6 个月预后ROC曲线

3　讨论

ACLF 是一种严重的临床综合征，具有病情进展快及病死率高特点，早期诊断和预后预测具有重要的意义。既往研究表明，SF 水平对肝功能衰竭以及失代偿肝硬化患者的预后具有独立且出色的预测能力[2-3]。证据表明，肝病患者 SF 水平较高。因为肝组织坏死性炎症以及受损肝细胞会释放 SF 并引起巨噬细胞活化反应[8]。

SF 是一种急性期蛋白，受到肿瘤坏死因子-α和白细胞介素-1β等多种炎症细胞因子的刺激，在氧化应激下，核因子-κB 导致铁蛋白表达上调，对其抗氧化作用至关重要[9]。SF 还通过铁解毒来调节炎症和免疫反应，而游离铁会增强氧化应激、脂质过氧化和一些新形式的受调节细胞死亡，如铁死亡[10]。因此推测在 ACLF 患者病情发展中，随着肝组织炎症坏死的逐步加重，肝巨噬细胞被激活，诱导大量受损肝细胞释放 SF，加上其他多种炎症细胞因子的刺激，反而抵消其细胞保护和抗氧化活性，从而导致肝功能衰竭进展，最终出现严重的免疫紊乱和不良结局。本研究根据 Logistic 回归分析，发现 SF、TBiL 及 PT 均为ACLF 患者预后不良的危险因素（均$P<0.05$），采用逐步回归法建立预测模型为 Logit（P）=−6.647+0.011×TBiL+0.090×PT+0.001×SF。模型对 ACLF 患者预后的预测价值非劣效于MELD评分（$P>0.05$），与其他研究结果类似[11-12]。

综上所述，以SF为参数的预测模型对ACLF患者早期预后具备良好的预测价值，与MELD评分预测价值相当。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　赵旭东、谭俊：实验操作、论文撰写；周密、谭俊：数据整理、统计学分析；邓勤智、谭俊：研究指导、论文修改、经费支持

参　考　文　献

[1] BAJAJ J S, O'LEARY J G, LAI J C, et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(2): 225-252.

[2] MAIWALL R, SINGH S P, 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.

[3] KARVELLAS C J, BAJAJ J S, KAMATH P S, et al. AASLD Practice Guidance on Acute-on-chronic liver failure and the management of critically ill patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2024, 79(6): 463-1502.

[4] TORNAI D, ANTAL-SZALMAS P, TORNAI T, et al. Abnormal ferritin levels predict development of poor outcomes in cirrhotic outpatients: A cohort study[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 94.

[5] LUO J J, LIANG X, XIN J J, et al. Serum ferritin diagnosis and prediction of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28183.

[6] 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, 李兰娟, 等. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(1):38-44.

[7] SINGAL A K, KAMATH P S. Model for end-stage liver disease[J]. J Clin Exp Hepatol, 2013, 3(1): 50-60.

[8] DEV S, BABITT J L. Overview of iron metabolism in health and disease[J]. Hemodial Int, 2017, 21(Suppl 1): S6-S20.

[9] PHAM C G, BUBICI C, ZAZZERONI F, et al. Ferritin heavy chain upregulation by NF-κB inhibits TNFα-induced apoptosis by suppressing reactive oxygen species[J]. Cell, 2004, 119(4): 529-542.

[10] MAO L H, ZHAO T M, SONG Y, et al. The emerging role of ferroptosis in non-cancer liver diseases: Hype or increasing hope?[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 518.

[11] MEIER J A, BOKEMEYER A, CORDES F, et al. Serum levels of ferritin and transferrin serve as prognostic factors for mortality and survival in patients with end-stage liver disease: A propensity score-matched cohort study[J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(3): 332-339.

[12] 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.

收稿日期：2025-04-23

（本文编辑：钟美春）