

短程地塞米松不能提高乙型肝炎慢加急性肝衰竭生存率

张绍全, 雷姿颖, 陈俊峰, 曹会娟, 梅咏予, 林炳亮*

(中山大学附属第三医院感染科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】评估小剂量地塞米松治疗早期慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者的疗效及安全性。【方法】选取 2009 年 1 月至 2012 年 12 月 138 例慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者, 所有患者均接受内科标准治疗(SMT), 其中 35 例患者在标准内科综合治疗基础上, 通过外周静脉每天推注 10 mg 地塞米松, 共 3 d(DMT 组), 按照基线匹配原则选取 35 例为对照组(SMT 组), 随访 12 周。观察患者生存情况以及治疗不同时间点肝功能、并发症发生率情况。【结果】SMT 组及 DMT 组 12 周累计生存率分别为 45.7%(16/35)、54.3%(19/35), $P = 0.654$ 。2 组患者入组后 1、2、4、8、12 周各时间点两组患者之间谷丙转氨酶、白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间国际标准化比值、MELD 评分差别无统计学意义。两组患者感染、上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征、电解质紊乱以及腹水 6 种并发症的发生率无统计学差异。40 岁以上, MELD 积分 28 以上以及肝性脑病是患者死亡的独立危险因素。【结论】小剂量地塞米松治疗早期慢加急性乙型肝炎肝衰竭不能改善肝功能, 提高患者生存率。年龄、MELD 评分、肝性脑病是评估预后的独立危险因素。

关键词: 地塞米松; 慢加急性肝衰竭; 乙型肝炎; 疗效

中图分类号: R512.62

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2014)01-0067-07

Dexamethasone Can not Improve Survival Rate of Patients with HBV ACLF

ZHANG Shao-quan, LEI Zi-ying, CHEN Jun-feng, CAO Hui-juan, MEI Yong-yu, LIN Bing-liang*

(Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】Acute-on-chronic liver failure (ACLF) caused by hepatitis B virus (HBV) is a severe disease with high mortality. Immune injury plays an important role during the early stage of the disease. The safety and efficacy of dexamethasone for patients with HBV ACLF is unknown. 【Methods】A total of 138 inpatients with the diagnosis for HBV induced ACLF were enrolled from January 2009 to December 2012. All the patients received the standard medicine treatment, among whom 35 cases underwent additional dexamethasone injection for 3 times (DMT Group). A total of 35 patients (SMT Group) matched for baseline characters served as controls. Both the groups were followed up for 12 weeks. The survival of patients, liver functions and complications were recorded. 【Results】The 12-week cumulative survival rate were 45.7% (16/35) and 54.3% (19/35) for SMT Group and DMT Group respectively, and no significant differences were found ($P = 0.654$). There were no dramatic differences in the levels of alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), total bilirubin (TBil), international normalized ratio (INR), and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) at 1, 2, 4, 8, and 12 weeks after enrollment between two groups. There were no significant differences in the incidence of complications (i.e., infection, gastrointestinal bleeding, encephalopathy, hepatorenal syndrome, electrolyte disturbance and ascites) from 1-12 weeks between Group SMT and Group DMT. More than 40 ages, MELD Score more than 28 and encephalopathy were independent risk factors. 【Conclusion】Dexamethasone can not improve liver function and 12-week survival rate of patients with HBV ACLF. The age, MELD Score and encephalopathy are independent risk factors.

Key words: dexamethasone; acute-on-chronic liver failure; hepatitis B; outcome

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2014, 35(1): 67-73]

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在先前诊断或未诊断的慢性肝病基础上, 出现黄疸及凝血功能障碍, 并在 4 周内并发腹

水和/或肝性脑病的严重疾病^[1]。在亚洲, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是慢加急性肝衰竭的主要病因^[2], 其病死率高达 62.18%—

收稿日期: 2013-10-23

基金项目: “十二五”国家科技重大专项(2012ZX10002004)

作者简介: 张绍全, 硕士研究生, E-mail: zhshaoq1976@126.com; * 通信作者: 林炳亮, 硕士研究生导师, 主任医师, E-mail: lamikin@126.com

72.3%^[3-5]。原位肝移植是唯一特效的治疗,但由于供体肝源紧缺,移植后排斥反应及移植后大量免疫抑制剂的应用带来的不良反应限制它的应用^[6-7]。免疫失衡在慢加急性乙肝肝衰竭的发生发展中起到重要作用,固有免疫应答的激活以及 T 淋巴细胞、多种细胞因子介导的适应性免疫失衡可造成的肝脏炎症以及肝细胞坏死^[8-12]。但是激素治疗是否有效存在很大的争议。本研究使用地塞米松(dexamethasone)治疗 35 例慢加急性乙肝肝衰竭患者,进行 12 周随访,评价其安全性及疗效。

1 材料与方法

本研究为回顾性对照研究,筛选 522 例 2009 年 1 月至 2012 年 12 月在中山大学附属第三医院住院的慢加急性乙肝肝衰竭患者,符合入组条件 138 例,其中激素治疗 35 例(Dexamethasone Treatment, DMT 组),按照基线指标匹配原则在入选病人中选取 35 例作为对照组(Standard Medicine Treatment, SMT 组)。

1.1 入选标准

①慢加急性肝衰竭患者(符合 2009 年 APASL 诊断标准);②血 HBsAg 阳性;③ALT 水平大于正常值上限(ULN)20 倍,发病至入组在 2 周之内;④年龄 16~65 岁。

1.2 排除标准

①合并有自身免疫性疾病;②重叠其他肝炎病毒及 HIV 感染;③合并心、肺、肾等重要脏器功能衰竭;④恶性肿瘤患者;⑤孕妇及哺乳期女性;⑥酗酒史或近 6 个月内有使用肝毒性药物史;⑦重症感染(白细胞总数大于 $10.0 \times 10^9/L$,且中性粒细胞百分比大于 70%),或合并真菌感染;⑧消化道溃疡、出血或其他器官出血;⑨大量腹水;⑩其他糖皮质激素应用禁忌证(如合并糖尿病、肺结核等)。

1.3 治疗方案

所有患者都接受标准内科综合治疗,包括卧床休息、能量维持、补充白蛋白、血浆等支持治疗、所有病人均使用恩替卡韦抗病毒及并发症的处理等;DMT 组在标准内科综合治疗基础上,连续 3 d 给予 10 mg 地塞米松静脉推注。

1.4 临床观察与随访

随访观察 0、1、2、4、8、12 周患者生存时间、谷

丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、终末期肝病模型(Model for End-Stage Liver Disease, MELD)评分及肝衰竭相关并发症。

1.5 研究终点评估

首要评估终点:地塞米松对患者生存时间的影响。次要评估终点:①地塞米松对肝功能、并发症的影响。②分析慢加急性乙肝肝衰竭患者死亡风险因素。

1.6 统计分析

使用 SPSS13.0 统计软件对结果进行分析。其中对 2 组患者的临床及生化指标采用均数、标准差进行描述,对并发症及激素使用带来的不良事件采用率描述;使用 t /校正 t 检验、卡方检验/Fisher 确切概率法进行两两比较;通过 Kaplan-Meier 法描述生存曲线,并用 Log-rank 法进行生存曲线比较。使用 COX 比例风险回归模型进行危险因素的分析。当 P 值小于 0.05 有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究流程和患者的基线特征

筛查 522 例住院的慢加急性乙肝肝衰竭患者,符合入组条件 138 例。其中激素治疗 35 例(DMT 组),按基线匹配原则选取 35 例作为对照组(SMT 组)。研究流程图(图 1)。2 组患者的基线特征见表 1,两组患者基线性别、年龄、生化指标、并发症无统计学意义。

2.2 生存情况

应用 Kaplan-Meier 生存曲线比较 SMT 组和 DMT 组的生存时间和 12 周累积生存率,DMT 组 12 周累积生存率为 54.3%(19/35),SMT 组 12 周累积生存率为 45.7%(16/35),两组之间差别无统计学意义($P = 0.645$,图 2)。

2.3 小剂量地塞米松治疗对肝功能的影响

地塞米松治疗对肝功能的影响见图 3A-E,可见在入组后各个观察时间点,两组患者 ALT、ALB、TBil、INR、MELD 评分之间的差异无统计学意义。

并发症方面:两组病人在入组后感染(SMT 组:34 例,DMT 组:29 例, $P = 0.111$)、肝性脑病

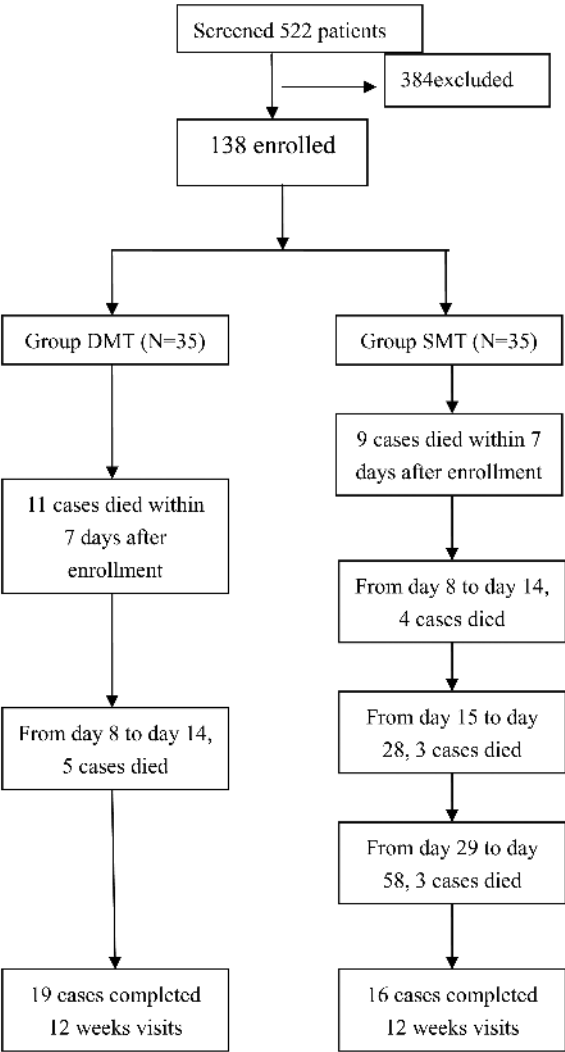


图 1 研究流程图

Fig.1 Study profile

(SMT 组:21 例,DMT 组:17 例, $P=0.337$)、肝肾综合征(SMT 组:4 例,DMT 组:5 例, $P=1.000$)、消化道出血(SMT 组:1 例,DMT 组:4 例, $P=0.353$)、电解质紊乱 (SMT 组:23 例,DMT 组:20 例, $P=0.461$)、腹水 (SMT 组:18 例,DMT 组:22 例, $P=0.264$)等并发症方面差别无统计学意义。

SMT 组在入组后有 5 例患者出现新发感染和/或原有感染加重,其中 3 例患者出现新发肺部感染,1 例患者为肠道感染,1 例出现原有腹腔感染加重;而 DMT 组有 10 例患者,其中 9 例患者为新发肺部感染,1 例患者原有腹腔感染加重,两组之间差别无统计学差异($P=0.145$)。

2.4 死亡风险因素分析

将所有患者性别、年龄、入组时各种并发症、

表 1 2 组病人基线临床及生化指标

Table 1 Clinical and biochemical index of the patients at

baseline			
Group	SMT(<i>n</i> = 35)	DMT(<i>n</i> = 35)	<i>P</i> value
Age(years)	39.46 ± 11.92	36.31 ± 10.84	0.252
Sex(male%)	33(94.29%)	31(88.57%)	0.669
WBC(×10 ⁹ /L)	9.06 ± 4.05	8.01 ± 2.72	0.209
Hb(g/L)	131.31 ± 14.56	134.74 ± 16.66	0.363
PLT(× 10 ⁹ /L)	130.77 ± 45.06	135.91 ± 44.21	0.631
Cr(umol/L)	62.71 ± 14.54	62.99 ± 15.86	0.938
ALT(U/L)	1422.60 ± 626.09	1557.74 ± 529.49	0.333
ALB(g/L)	33.77 ± 4.27	34.32 ± 2.86	0.532
TBil(umol/L)	378.82 ± 131.42	353.97 ± 168.26	0.493
INR	3.15 ± 1.60	3.14 ± 1.26	0.973
HBV-DNA ¹⁾ (U/mL)	6.16 ± 1.58	6.58 ± 1.35	0.237
MELD Score	25.93 ± 5.37	25.59 ± 5.28	0.787
HBeAg positive (%)	11(29.73%)	15(42.86%)	0.322
Cirrhosis (%)	7(20.00%)	3(8.57%)	0.172
Days (from onset to enrollment)	9.55 ± 3.34	9.30 ± 3.41	0.772
Infection (%)	32(91.43%)	28(80.00%)	0.172
Encephalopathy (%)	19(54.29%)	15(42.86%)	0.339
Hepatorenal syndrome (%)	0(0%)	3(8.57%)	0.238
Gastrointestinal bleeding (%)	0(0.00%)	0(0.00%)	—
Electrolyte disturbance (%)	13(37.14%)	10(28.57%)	0.445
Ascites (%)	21(60.00%)	16(45.71%)	0.231

1)The titers of HBV-DNA were taking logarithm before analysis.

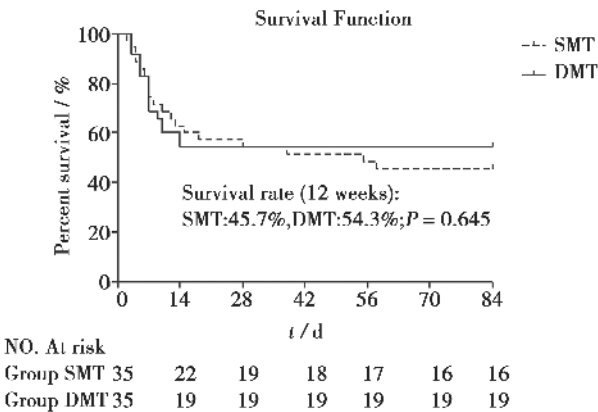


图 2 两组患者生存曲线比较

Fig.2 The Kaplan-Meier survival curve of SMT Group and DMT Group

基线肝功能指标 (如 ALT、ALB、TBil、INR、MELD 评分)、是否肝硬化、e 抗原情况、DNA 定量与患者生存情况进行单因素 COX 风险回归分析,发现年

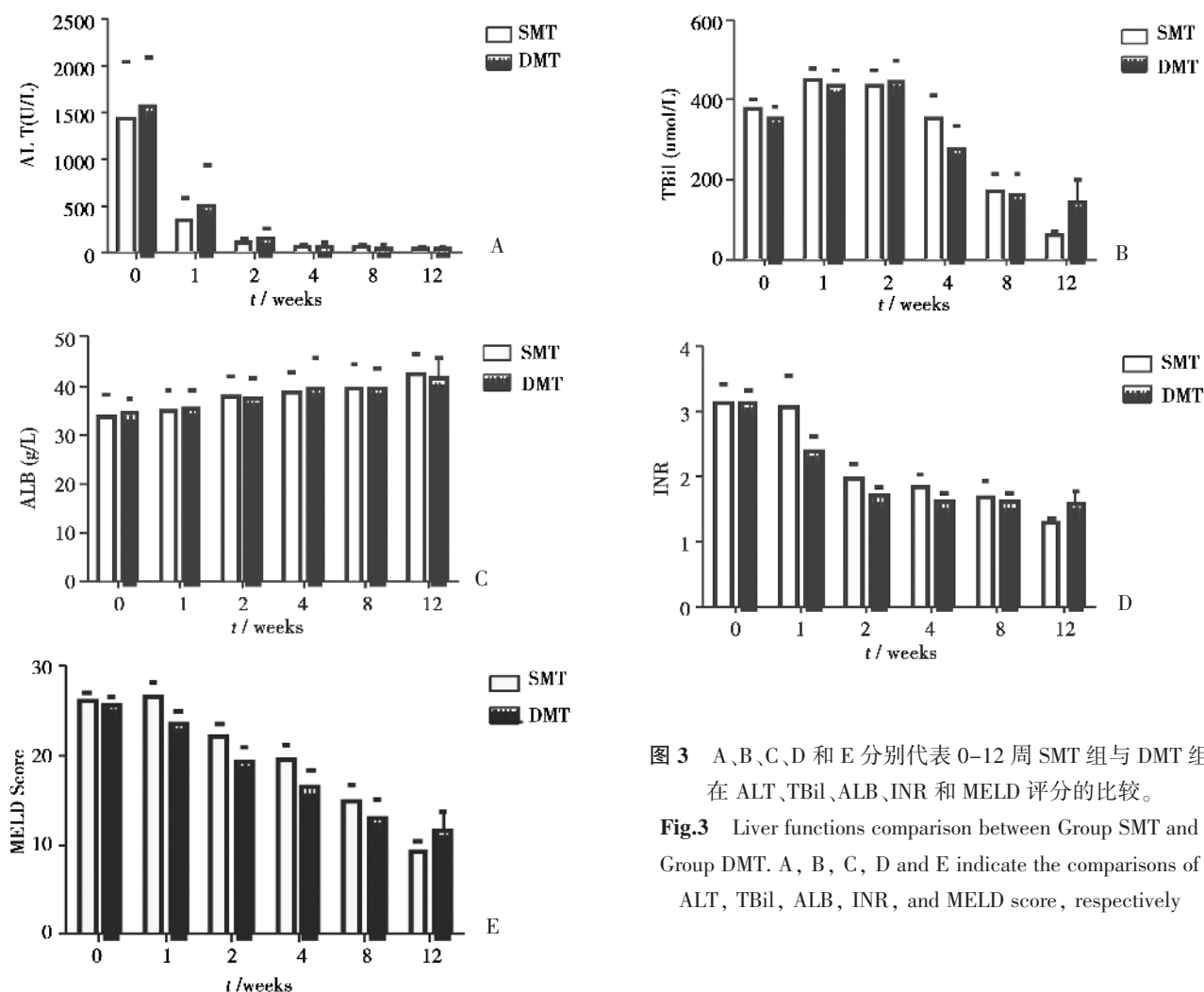


图 3 A、B、C、D 和 E 分别代表 0-12 周 SMT 组与 DMT 组在 ALT、TBil、ALB、INR 和 MELD 评分的比较。

Fig.3 Liver functions comparison between Group SMT and Group DMT. A, B, C, D and E indicate the comparisons of ALT, TBil, ALB, INR, and MELD score, respectively

龄 ($RR=1.047, P=0.001$)、WBC ($RR=1.083, P=0.033$)、ALB ($RR=0.866, P=0.006$)、TBil ($RR=1.002, P=0.024$)、INR ($RR=3.492, P=0.000$)、MELD 评分 ($RR=1.286, P=0.000$)、是否肝硬化 ($RR=2.752, P=0.013$)、肝性脑病 ($RR=10.535, P=0.000$)、肝肾综合征 ($RR=4.451, P=0.016$) 为影响患者生存时间的危险因素 (其中 ALB 为保护性因素, 表 2)。

由于 INR、TBil、MELD 评分具有共线性, 故选取 MELD 评分、年龄、WBC、ALB、是否肝硬化、肝性脑病、肝肾综合征 5 个因素同时引入多因素 COX 回归模型中分析。校正混杂因素后得出年龄 ($RR=1.071, P<0.001$)、MELD 评分 ($RR=1.222, P<0.001$)、肝性脑病 ($RR=8.694, P<0.001$)、肝肾综合征 ($RR=5.592, P=0.011$) 分别为慢加急性乙肝肝衰竭患者死亡的独立危险因素 (其中肝肾综合征患者例数较少, 得出置信区间较大予舍去,

表 3)。

将年龄按照是否大于 40 岁分为 2 组, MELD 评分按照是否大于 28 分为两组, 分别以年龄、MELD 评分、肝性脑病作为分组因素并进行生存分析, 结果见图 4A-C。图中可见年龄大于 40 岁的患者累计生存率较年龄小于 40 岁的患者高 ($P<0.001$), MELD 评分小于 28 分的患者累计生存率较 MELD 评分大于 28 的患者高 ($P<0.001$), 基线无肝性脑病的患者累计生存率较有肝性脑病的患者高 ($P<0.001$)。

3 讨论

糖皮质激素可以改善药物、自身免疫性肝炎导致的肝衰竭的预后, 但是对乙肝肝衰竭的作用一直存在很大的争议。门静脉注入甲基强的松 (methylprednisolone) 可以抑制急性肝衰竭大鼠

表 2 患者 12 周生存率与临床、生化指标单因素 Cox 回归分析结果

Table 2 Univariate Cox analysis of the associations between 84 days survival rate and clinical and biochemical characteristics in patients

Patients	Survivors (n = 35)	Non-survivors(n = 35)	P	Odds ratio	95% Confidence interval
Age(years)	33.49 ± 9.78	42.29 ± 11.36	0.001 ¹⁾	1.047	1.019–1.077
Sex (male%)	32(91.43%)	32(91.43%)	0.930	0.949	0.290–3.099
WBC(× 10 ⁹ /L)	7.72 ± 3.02	9.36 ± 3.73	0.033 ¹⁾	1.083	1.007–1.165
Hb(g/L)	134.49 ± 15.01	131.57 ± 16.31	0.465	0.992	0.971–1.013
PLT(× 10 ⁹ /L)	130.94 ± 34.00	135.74 ± 53.20	0.642	1.002	0.994–1.010
Cr(μmol/L)	66.18 ± 13.00	59.53 ± 16.47	0.075	0.979	0.955–1.002
ALT(U/L)	1573.14 ± 617.98	1407.20 ± 534.48	0.358	1.000	0.999–1.000
ALB(g/L)	35.23 ± 3.21	32.87 ± 3.66	0.006 ¹⁾	0.866	0.782–0.960
TBil(μmol/L)	323.44 ± 169.65	409.35 ± 115.41	0.024 ¹⁾	1.002	1.000–1.004
INR	2.31 ± 0.48	3.98 ± 1.57	0.000 ¹⁾	3.492	2.457–4.963
HBV-DNA ²⁾ (IU/mL)	6.24 ± 1.53	6.50 ± 1.42	0.426	1.099	0.871–1.388
MELD Score	22.98 ± 3.02	28.54 ± 5.63	0.000 ¹⁾	1.286	1.183–1.397
HBeAg+ (%)	15(42.86%)	11(31.43%)	0.445	0.757	0.371–1.546
Cirrhosis (%)	2(5.71%)	8(22.86%)	0.013 ¹⁾	2.752	1.242–6.095
Infection (%)	29(82.86%)	31(88.57%)	0.741	1.192	0.420–3.379
Encephalopathy (%)	5(14.29%)	29(82.86%)	0.000 ¹⁾	10.535	4.262–26.039
Hepatorenal syndrome (%)	0(0.00%)	3(8.57%)	0.016 ¹⁾	4.451	1.314–15.078
Electrolyte disturbance (%)	9(25.71%)	14(40.00%)	0.166	1.615	0.820–3.182
Ascites (%)	15(42.86%)	22(62.86%)	0.118	1.729	0.871–3.435
Steroid treatment	19(54.29%)	16(45.71%)	0.653	1.165	0.599–2.266

1)P < 0.05; 2)The titers of HBV-DNA were taking logarithm before analysis

表 3 患者 12 周生存率与临床、生化指标多因素 Cox 回归分析结果

Table 3 Multivariate Cox analysis of the associations between 84 days survival rate and clinical and biochemical characteristics in patients

Patients	Survivors(n = 35)	Non-survivors(n = 35)	P	Odds ratio	95% confidence interval
Age (years)	33.49 ± 9.78	42.29 ± 11.36	0.000 ¹⁾	1.071	1.037–1.107
MELD score	22.98 ± 3.02	28.54 ± 5.63	0.000 ¹⁾	1.222	1.105–1.352
Encephalopathy (%)	5(14.29%)	29(82.86%)	0.000 ¹⁾	8.694	3.031–24.937

肝内炎症因子活性及肝细胞凋亡,提高大鼠生存率^[13]。Higuchi 和 Kotoh 的研究提示短期激素疗法可阻止乙肝患者急性肝损伤进展为肝衰竭^[14-15], Zhang 的研究提示静脉注入甲强龙可以通过抑制树突状细胞的功能提高慢加急性肝衰竭患者 28d 的生存率^[16]。但欧洲一项多中心临床随机试验却得出相反的结果,激素并不能提高急性肝衰竭患者生存率^[17]。

临床上,乙肝相关的肝衰竭,多数是慢加急性肝衰竭,本研究在强有力的恩替卡韦抗病毒基础上,在肝衰竭的早期给予短程的激素治疗,企图提

高患者的生存率。但是,本研究研究结果表明短程的地塞米松并不能改善慢加急性乙肝肝衰竭的肝功能和 12 周的累积生存率。提示疾病一旦进展至肝衰竭,免疫抑制的治疗已经无效。国内外关于激素治疗肝衰竭的报道有很多,其中部分研究提示早期激素的使用对于肝衰竭有改善症状、肝功能及对病程有一定的影响^[14-16],与本研究的结果不尽相同,这可能与纳入研究患者的异质性、激素使用的剂量、疗程等有关。

很多免疫学家对慢加急性肝衰竭的免疫状态进行研究,Wasmuth 的研究提示慢加急性乙肝

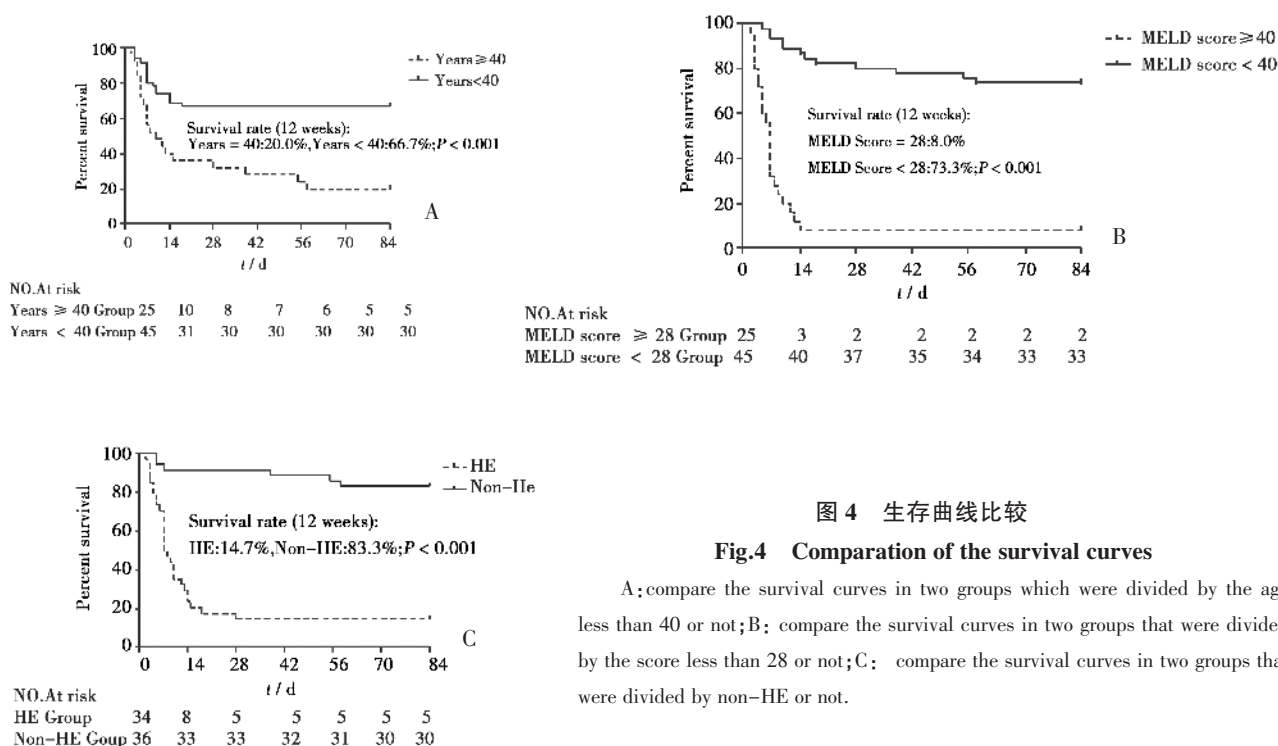


图 4 生存曲线比较

Fig.4 Comparison of the survival curves

A: compare the survival curves in two groups which were divided by the age less than 40 or not; B: compare the survival curves in two groups that were divided by the score less than 28 or not; C: compare the survival curves in two groups that were divided by non-HE or not.

肝衰竭患者的免疫功能呈现毒血症样免疫瘫痪状态^[18],林炳亮等的研究提示随着病情的进展,患者的免疫状态发生 Th1/Th2 的漂移^[19],从免疫亢奋状态进入免疫抑制状态,所以进入肝衰竭,部分患者处于免疫抑制状态,故激素治疗的效果有限,甚至相反。本研究两组患者新发感染或感染加重发生率比较虽然没有统计学意义,但激素组明显偏多,慢加急性乙肝肝衰竭患者使用激素必须慎重。

本研究同时对慢加急性肝衰竭患者预后进行多因素 COX 比例风险回归模型分析,提示年龄、MELD 评分、肝性脑病为患者死亡独立风险因素,这与既往研究结果基本一致^[4,15,20]。而 INR、TBil 由于与 MELD 评分存在共线性,并未引入多因素 COX 回归模型中分析,但不能否认其预测价值;既往研究中指出基线是否存在肝硬化、感染、肝肾综合症亦是慢加急性乙肝肝衰竭的危险因素^[4,21],而在本研究中并未进入模型,考虑与本研究对象为发病早期慢加急性乙肝肝衰竭患者,且样本量较少有关。将三种危险因素进行分层,并行生存分析发现在发病早期的慢加急性乙肝肝衰竭患者中,年龄大于 40 岁, MELD 评分大于 28 分以及在发病时存在肝性脑病的患者 12 周生存率较低,预后差。

本研究结果提示静脉注射地塞米松治疗慢加急性乙肝肝衰竭患者不能提高总体生存率及改善肝功能。年龄、MELD 评分、肝性脑病为患者死亡独立风险因素,对疾病转归具有预测作用。仍需要大样本、多中心、随机对照试验对结果进行进一步验证。

参考文献:

- [1] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL) [J]. Hepatology international, 2009, 3 (9): 269-282.
- [2] 刘晓燕,胡瑾华,王慧芬,等. 1977 例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因及转归分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(9): 772-775.
- [3] 黄燕,甘建和,罗二平,等. 乙型肝炎病毒致慢加急性肝衰竭 156 例诱因及预后分析 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2011, 31(9): 265-267.
- Huang Y, Gan JH, Luo EP, et al. Inducement and Prognosis of Acute-on-chronic Liver Failure Caused by

- [4] Hepatitis B Virus: an Analysis of 156 Cases[J]. Journal of Soochow University Medical Science, Edition 2011, 31(9):265-267.
- [5] 刘晓燕, 胡瑾华, 王慧芬. 乙型肝炎病毒感染所致慢加急性肝衰竭的临床预后分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(6): 607-610.
- Liu XY, Hu JH, Wang HF. Analysis of prognostic factors for patients with acute-on-chronic liver failure [J]. Chin J Hepatol, 2009, 17(8): 607-610.
- [6] Garg H, Kumar A, Garg V, et al. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure[J]. Digestive and Liver Disease, 2012, 44(9): 166-171.
- [7] Chan AC, Fan ST, Lo CM, et al. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Int, 2009, 3(2): 571-581.
- [8] Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Live-donor liver transplantation for acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. Transplantation, 2003, 76(8): 1174 - 1179.
- [9] Shi F, Zhang JY, Zeng Z et al. Skewed ratios between CD3+ T cells and monocytes are associated with poor prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 402, 9(8): 30 - 36.
- [10] 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(8): 638-640.
- Yinong Ye, Zhiliang Gao. Three attacks in the development of HBV-related liver failure[J]. Infect Dis Info, 2009, 22(9): 276-279.
- [11] Zou ZS, Xu DP, Li BS et al. Compartmentalization and its implication for peripheral immunologically-competent cells to the liver in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology Research, 2009, 39(9): 1198-1207.
- [12] Zou ZS, Li BS, Xu DP et al. Imbalanced Intrahepatic Cytokine Expression of Interferon-gamma, Tumor Necrosis Factor-alpha, and Interleukin-10 in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure Associated With Hepatitis B Virus Infection [J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43, 6(8): 182-190.
- [13] Zhang Z, Zou ZS, Fu JL et al. Severe dendritic cell perturbation is actively involved in the pathogenesis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. J Hepatol, 2008, 9(1): 396 - 406.
- [14] Higuchi N, Kato M, Kotoh K, et al. Methylprednisolone injection via the portal vein suppresses inflammation in acute liver failure induced in rats by lipopolysaccharide and d-galactosamine [J]. Liver International, 2007, 27, 8(9): 1342-1348.
- [15] Kotoh K, Enjoji M, Nakamuta M, et al. Arterial steroid injection therapy can inhibit the progression of severe acute hepatic failure toward fulminant liver failure [J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(9): 6678-6687.
- [16] Zhang XQ, Jiang L, You JP, et al. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. Hepatology Research, 2011, 41(9): 46-53.
- [17] Zhao J, Zhang JY, Yu HW, et al. Improved survival ratios correlate with myeloid dendritic cell restoration in acute-on-chronic liver failure patients receiving methylprednisolone therapy [J]. Cellular & Molecular Immunology, 2012, 9(7): 417-422.
- [18] EASL Study Group. Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure[J]. Gut, 1979, 20(9): 620-623.
- Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur, et al. Patients with acute on chronic chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis[J]. J Hepatol, 2005, 42(9): 195-201.
- [19] 林炳亮, 黄育波, 张晓红, 等. 慢性重型乙型肝炎 Th1/Th2 平衡状态与预后关系的研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(1): 264-267.
- Lin BL, Huang YB, Zhang XH, et al. Th1/Th2 cytokine balance in patients with severe chronic hepatitis B and its relationship with prognosis [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2009, 2(5): 264-267.
- [20] 严颖, 麦丽, 朱建云, 等. MELD 评分对 HBeAg 阴性慢加急性肝衰竭患者恩替卡韦治疗时机的意义探讨[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(9): 466-469.
- Yan Y, Mai L, Zhu JY, et al. Discussion on the meaning of MELD score in the opportunity of the entecavir treatment of HBeAg-negative acute-on-chronic liver failure[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2011, 25(8): 466-469.
- [21] 谢仕斌, 吴元凯, 朱建芸, 等. 慢加急性肝衰竭预后评分系统的建立与评估[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 6(9): 28-34.
- Xie SB, Wu YK, Zhu JY, et al. Establishment and Evaluation of Prognosis Scoring System for Acute-on-chronic liver failure [J]. J Sun Yat-sen University (Medical Science), 2011, 6(9): 28-34.