

HBV 相关慢加急性肝衰竭和失代偿期肝硬化患者急性肾损伤预后影响因素分析

王 芳, 徐 杰, 杨霞霞, 刘宇宏

[摘要] 目的 评估 HBV 相关慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 和失代偿期肝硬化 (decompensatory cirrhosis, DC) 患者发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 事件及预后的差异。方法 选取 2016 年 12 月—2018 年 7 月延安市人民医院收治的 252 例 HBV 相关 ACLF (HBV-ACLF) 患者和 119 例 HBV 相关 DC (HBV-DC) 患者作为研究对象, 检测上述患者尿液中肾小管损伤生物标志物的水平, 并比较分析患者预后情况。结果 252 例 HBV-ACLF 患者中发生 AKI 63 例 (25.00%), 119 例 HBV-DC 患者中发生 AKI 25 例 (21.01%), 2 组发病率相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 HBV-ACLF-非 AKI 组患者相比, HBV-ACLF-AKI 组患者尿液中肾小管损伤生物标志物水平均显著升高, 90 d 生存率显著降低 (P 均 < 0.05); 与 HBV-DC-非 AKI 组患者相比, HBV-DC-AKI 组患者 90 d 生存率也显著降低 ($P < 0.05$)。HBV-ACLF-AKI 组患者平均中位生存时间为 49.4 d, HBV-DC-AKI 组患者平均中位生存时间为 48.1 d。多因素分析结果显示, 与 HBV-DC-非 AKI 患者相比, HBV-ACLF-非 AKI、HBV-DC-AKI、HBV-ACLF-AKI 患者 90 d 死亡风险 HR 依次为 3.442、5.249、7.294 (P 均 < 0.05)。此外, 年龄增大、肝性脑病和腹水增加了患者 90 d 死亡风险 (P 均 < 0.05)。结论 HBV-ACLF、HBV-DC 患者 AKI 发病率无显著区别。HBV-ACLF、HBV-DC 患者发生 AKI 后生存时间更短、死亡风险更高, 其中 HBV-ACLF 患者发生 AKI 后预后最差。在临床救治中应对上述两种患者给予更多关注, 以不同方式进行管理。

[关键词] HBV; 慢加急性肝衰竭; 失代偿期肝硬化; 肾小管损伤生物标志物; 90 d 生存率; 死亡风险; 急性肾损伤; 预后

[中国图书资料分类号] R512.62; R692.02

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)05-0406-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.05.005

Analysis on influencing factors for prognosis of acute kidney injury in patients with HBV-related acute-on-chronic acute liver failure and decompensated cirrhosis

WANG Fang, XU Jie, YANG Xia-xia*, LIU Yu-hong

Department of Infection, Yan'an People's Hospital, 716000, China

*Corresponding author, E-mail: zhang76shuau@163.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the differences of acute kidney injury (AKI) events and outcomes in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure (ACLF) and decompensated cirrhosis (DC). **Methods** Two hundred and fifty-two HBV-ACLF patients and 119 HBV-DC patients were selected from Yan'an People's Hospital from December 2016 to July 2018. The levels of urinary biomarkers for renal tubular injury in the above-mentioned patients were detected, and the prognosis of the patients was compared and analyzed. **Results** AKI occurred in 63(25.00%) patients of 252 HBV-ACLF patients and in 25(21.01%) patients of 119 HBV-DC patients. The incidence between 2 groups showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). Compared with HBV-ACLF-non-AKI group, the levels of urinary biomarkers for renal tubular injury were significantly increased in the HBV-ACLF-AKI group. The 90-day survival rate was significantly decreased ($P < 0.005$). Compared with the HBV-DC-non-AKI group, the 90-day survival rate in the HBV-DC-AKI group was also significantly decreased ($P < 0.05$). The mean median survival time was 49.4 d in the HBV-ACLF-AKI group and 48.1 d in the HBV-DC-AKI group. The multivariate analysis results showed that compared with the HBV-DC-non-AKI patients, the 90-day mortality risk HR of HBV-ACLF-non-AKI patients, HBV-DC-AKI patients and HBV-ACLF-AKI patients were 3.442, 5.249 and 7.294, respectively ($P < 0.05$). In addition, older age, hepatic encephalopathy and ascites increased the risk of 90-day mortality ($P < 0.05$). **Conclusions** The incidence of AKI in patients with HBV-ACLF or HBV-DC shows no significant differences. HBV-ACLF and HBV-DC patients have shorter survival time and higher risk of death after AKI. Patients with HBV-ACLF have the worst prognosis after AKI. In clinical treatment, more attention should be paid to these 2 kinds of patients and they should be managed in different ways.

[Key words] HBV; acute-on-chronic liver failure; decompensated cirrhosis; renal tubular injury biomarker; 90-day survival rate; mortality risk; acute kidney injury; prognosis

HBV 感染所致慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 和失代偿期肝硬化 (decompensatory cirrhosis, DC) 是我国最常见

的肝病类型^[1-2]。临床发现, 急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 在上述慢性肝病器官衰竭的发病机制中起着重要作用, 与患者高病死率密切相关^[3]。部分研究表明, 肾损伤患者尿液中的部分生物标志物水平显著增加, 这些生物标志物的组合可以提高诊断的精确度^[4-5]。本文对 HBV 相关 ACLF (HBV-ACLF) 患者和 HBV 相关 DC

[基金项目] 陕西省重点研发计划 (2019SF-121)

[作者单位] 716000, 延安市人民医院感染科 (王芳), 肾内科 (杨霞霞); 716000, 延安大学附属医院内分泌科 (徐杰), 风湿免疫科 (刘宇宏)

[通信作者] 杨霞霞, E-mail: zhang76shuau@163.com

(HBV-DC) 患者生物标志物水平进行检测, 同时对比分析两类患者发生 AKI 后的预后情况, 为 HBV-ACLF 与 HBV-DC 患者发生 AKI 后的救治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2016 年 12 月—2018 年 7 月延安市人民医院收治的 252 例 HBV-ACLF 患者和 119 例 HBV-DC 患者作为研究对象。根据是否发生 AKI 将上述两类患者分为 HBV-ACLF-AKI 组、HBV-ACLF-非 AKI 组和 HBV-DC-AKI 组、HBV-DC-非 AKI 组。记录患者人口统计学资料、临床和实验室数据, 随访期为 3 个月。本研究经我院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准: ①均为 HBV 感染者; ②HBV-ACLF 患者符合慢加急性肝衰竭共识中关于 ACLF 的诊断标准^[6-7]; ③HBV-DC 患者为由 HBV 感染引起并经临床与影像学(超声、CT、磁共振及内镜)联合明确诊断的肝硬化患者, 此次出现 DC 症状, 如腹水、低蛋白血症、凝血功能障碍、肝性脑病、消化道出血、自发性腹膜炎或肝肾综合征, 但未达到 ACLF 诊断标准或患者既往有 DC 病史^[8-9]; ④AKI 诊断符合国际腹水俱乐部修订的共识建议中关于 AKI 的诊断标准^[10]; ⑤临床资料完整; ⑥患者出院后的随访数据完整。

1.2.2 排除标准: ①年龄 < 18 岁或 > 80 岁的患者; ②慢性肾病、阻塞性尿路病、尿路感染、肝细胞癌或其他恶性肿瘤患者; ③肝硬化或无 HBV 感染的肝功能衰竭, 急性肝功能衰竭患者; ④既往肾移植或肝移植患者; ⑤纳入研究之前已经发生 AKI 患者; ⑥妊娠期妇女。

1.3 生物标志物检测 患者入院当天或确诊 AKI 后收集 10 ml 新鲜尿液, 在 4℃ 下以 3000 rpm 离心 15 min, 随后将上清液储存在 -80℃ 冰箱, 用于生物标志物和肌酐测量。测量的生物标志物包括: 中性粒细胞明胶酶脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、IL-18、肝型脂肪酸结合蛋白(liver fatty acid binding protein, L-FABP)、胱抑素 C(cystatin C, CysC)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule 1, KIM-1)。肾小管损伤的生物标志物采用酶联免疫吸附法检测。尿肌酐采用全自动生化分析仪(cobas8000, 罗氏, 德国)比色测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件处理数据。计量资料呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验(组间方差齐)。计数资料

以例(%)表示, 2 组间的比较采用四格表 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 用 CoX 回归分析分析患者 90 d 生存预后影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料及临床指标比较 252 例 HBV-ACLF 患者中发生 AKI 63 例, 发病率为 25.00%, 119 例 HBV-DC 患者发生 AKI 25 例, 发病率为 21.01%, 2 组发病率相比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.712$, $P=0.342$)。与 HBV-ACLF-非 AKI 组患者相比, HBV-ACLF-AKI 组患者肺部感染率、血清胆红素水平和 MELD 评分均较高, 肾小球滤过率较低(P 均 < 0.05)。与 HBV-DC-非 AKI 组患者相比, HBV-DC-AKI 组患者 Child-Pugh 评分、MELD 评分、血清胆红素水平均较高, 肾小球滤过率较低(P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 肾小管损伤生物标志物水平 与 HBV-ACLF-非 AKI 组患者相比, HBV-ACLF-AKI 组患者尿液中 NGAL、CysC、L-FABP、IL-18、KIM-1 浓度均显著升高(P 均 < 0.05), 但 HBV-DC-AKI 组和 HBV-DC-非 AKI 组患者之间上述 5 种生物标志物的水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 2。

2.3 Kaplan-Meier 单因素生存分析 HBV-ACLF-AKI 组患者平均中位生存时间为 49.4 d, 90 d 生存率为 36.51%, 生存率显著低于 HBV-ACLF-非 AKI 组患者($P < 0.05$) (图 1 A)。HBV-DC-AKI 组患者平均中位生存时间为 48.1 d, 90 d 生存率为 16.00%, 生存率显著低于 HBV-DC-非 AKI 组患者($P < 0.05$) (图 1 B), 见表 3。

2.4 CoX 回归模型评价 90 d 死亡风险 单因素分析结果显示, 年龄增大、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、腹水及疾病类型增加了患者 90 d 死亡风险(P 均 < 0.05)。多因素分析结果显示, 与 HBV-DC-非 AKI 患者相比, HBV-ACLF-非 AKI、HBV-DC-AKI、HBV-ACLF-AKI 患者 90 d 死亡风险 *HR* 依次为 3.442、5.249、7.294 (P 均 < 0.05)。此外, 年龄增大、腹水和 HE 增加了患者 90 d 死亡风险(P 均 < 0.05), 见表 4。

3 讨论

并发 AKI 是 HBV-ACLF 患者和 HBV-DC 患者发生器官衰竭的重要原因之一, 严重威胁患者的生命安全。本研究分别对上述两类患者发生和未发生 AKI 的两类情况进行比较分析, 以进一步明确两类患者的预后情况。

本研究发现, HBV-ACLF 患者 AKI 发病率为

表 1 不同组患者基本资料及临床指标比较

Table 1 Comparison of general information and clinical indicators in different groups

指标	HBV-DC-非AKI组 (n=94)	HBV-DC-AKI组 (n=25)	t/ χ^2 值	P值	HBV-ACLF-非AKI组 (n=189)	HBV-ACLF-AKI组 (n=63)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	51.21±18.97	45.28±15.22	1.443	0.152	50.54±15.69	48.22±13.58	1.050	0.295
性别(男)[例(%)]	63(67.02)	15(60.00)	0.431*	0.511	145(76.72)	42(66.67)	2.495*	0.114
肝硬化[例(%)]	93(98.94)	25(100)	0.268*	0.605	79(41.80)	31(49.21)	1.054*	0.305
腹水[例(%)]	65(69.15)	22(88.00)	3.570*	0.059	114(60.32)	50(79.37)	3.175*	0.075
肺部感染[例(%)]	10(10.64)	4(16.00)	0.547*	0.460	13(6.88)	11(17.46)	6.140*	0.013
血清钠(mmol/L)	136.41±5.69	135.35±3.72	0.882	0.380	137.24±3.52	136.17±5.24	1.832	0.068
血清钾(mmol/L)	3.91±0.51	3.88±0.67	0.244	0.808	4.02±0.62	3.87±0.42	1.787	0.075
血清胆红素(mg/dl)	2.73±2.45	4.21±3.93	-2.318	0.022	17.31±10.36	25.62±11.69	-5.329	0.000
血清肌酐(μ mol/L)	0.77±0.23	0.69±0.16	1.635	0.105	0.99±0.32	0.93±0.39	1.267	0.206
血清白蛋白(g/L)	31.49±5.34	31.86±3.71	-0.326	0.745	28.72±9.67	31.54±10.44	-1.965	0.051
白细胞计数($\times 10^9/L$)	3.79±1.86	4.09±2.59	-0.656	0.513	5.87±2.96	6.84±5.43	-1.794	0.074
MELD评分(分)	17.09±6.15	19.52±6.67	-1.711	0.043	21.38±4.81	34.46±9.33	-14.400	0.000
Child-Pugh评分(分)	7.56±2.96	11.25±2.96	-5.540	0.000	11.08±2.22	11.68±2.48	-1.803	0.073
肾小球滤过率(ml/min)	103.21±16.51	45.89±14.37	15.827	0.000	113.82±16.22	42.52±22.96	27.038	0.000

注: *. χ^2 值

表 2 不同组患者肾小管损伤生物标志物水平

Table 2 The levels of biomarkers of renal tubular injury in different groups

指标	HBV-DC-非AKI组 (n=94)	HBV-DC-AKI组 (n=25)	t值	P值	HBV-ACLF-非AKI组 (n=189)	HBV-ACLF-AKI组 (n=63)	t值	P值
NGAL(ng/ml)	87.50±16.89	88.36±18.97	-0.220	0.826	89.26±13.25	172.13±26.35	-32.659	0.000
CysC(mg/L)	1.32±0.16	1.35±0.15	-0.844	0.401	1.35±0.12	1.49±0.18	-7.007	0.000
L-FABP(μ g/g)	6.97±2.98	6.89±3.15	0.118	0.906	5.56±3.35	12.51±8.36	-9.410	0.000
IL-18(pg/ml)	56.39±6.25	55.11±5.14	0.942	0.348	57.56±7.87	112.85±15.24	-37.236	0.000
KIM-1(ng/ml)	5.49±1.56	5.53±1.97	-0.108	0.915	5.58±1.48	6.89±2.13	-5.408	0.000

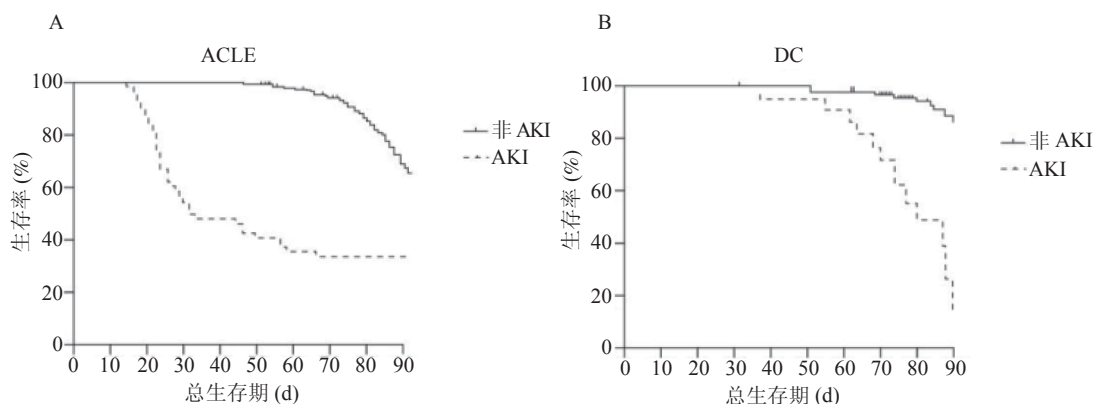


图 1 不同组患者 90 d 生存预后 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve for 90-day survival prognosis in different groups

表 3 不同组患者 90 d 生存预后 Kaplan-Meier 单因素生存分析结果

Table 3 Results of Kaplan-Meier univariate survival analysis for 90-day survival prognosis in different groups

组别	90 d 生存状态		平均中位生存时间(d)	χ^2 值	P值
	生存[例(%)]	死亡[例(%)]			
HBV-DC 患者				45.181	0.000
非 AKI 组	86(91.49)	8(8.51)	88.7		
AKI 组	4(16.00)	21(84.00)	48.1		
HBV-ACLF 患者				62.798	0.000
非 AKI 组	118(62.43)	71(37.57)	85.7		
AKI 组	23(36.51)	40(63.49)	49.4		

25.00%, 相对高于 HBV-DC 患者, 但差异无统计学意义, 与既往研究报道一致^[11-12]。原因可能是

HBV-ACLF 患者较 HBV-DC 患者更容易发生肾脏实质性损伤, 且病情进展较快, 预后较差, 但是

表 4 患者 90 d 死亡风险 CoX 回归分析结果
Table 4 Results of CoX regression analysis of 90-day mortality risk in patients

自变量	单因素 CoX 回归		多因素 CoX 回归	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄	1.022(1.011 ~ 1.033)	0.000	2.773(1.786 ~ 4.305)	0.000
性别	0.340(2.346 ~ 0.049)	0.274		
HE	2.871(1.899 ~ 4.341)	0.000	4.569(2.365 ~ 7.587)	0.004
INR	3.879(0.33 ~ 45.622)	0.281		
MELD 评分	1.982(0.665 ~ 5.909)	0.220		
基线血清肌酐	1.075(0.917 ~ 1.260)	0.372		
白细胞计数	1.562(0.764 ~ 3.194)	0.222		
腹水	2.196(1.589 ~ 3.036)	0.000	8.356(2.301 ~ 30.346)	0.001
肺部感染	3.162(0.463 ~ 21.581)	0.240		
血清胆红素	1.329(0.909 ~ 1.943)	0.142		
血清钠	1.071(0.962 ~ 1.192)	0.210		
Child-Pugh 评分	2.861(0.486 ~ 16.846)	0.245		
住院时间	1.561(0.863 ~ 2.821)	0.141		
疾病类型				
HBV-DC- 非 AKI	1.000		1.000	
HBV-ACLE- 非 AKI	3.278(1.557 ~ 6.900)	0.002	3.442(1.320 ~ 8.975)	0.011
HBV-DC-AKI	9.097(3.759 ~ 22.015)	0.000	5.249(1.445 ~ 19.062)	0.012
HBV-ACLF-AKI	7.988(3.825 ~ 16.685)	0.001	7.294(2.345 ~ 14.895)	0.000

注：INR. 国际标准化比值

较 HBV-DC 患者有更大的治愈可能性。越来越多的证据表明，尿液中肾小管损伤的生物标志物可以区分肾损伤类型，但对特异性生物标志物种类及作用大小仍存在一定争议^[13-14]。既往有文献指出，尿液中的 NGAL 水平可以有效地区分肾损伤类型^[15]，但通过研究 5 种生物标志物（NGAL，IL-18，L-FABP，KIM-1 和白蛋白）发现，与任何单一生物标志物相比，结合这些生物标志物检测，可以显著提高肾损伤类型鉴别的准确性^[16-17]。

本研究评估了 NGAL、CysC、L-FABP、IL-18、KIM-1 5 种尿液生物标志物水平。研究发现，与 HBV-ACLF- 非 AKI 组患者相比，HBV-ACLF-AKI 组患者尿液中，上述生物标志物水平均显著升高，但在 HBV-DC-AKI 组患者和 HBV-DC- 非 AKI 组患者未出现上述情况，进一步表明这些标志物对临床鉴别 HBV-ACLF 患者是否发生 AKI 事件具有积极意义^[18-20]。

在本研究中，HBV-ACLF-AKI 组患者 90 d 生存率为 36.51%，显著低于 HBV-ACLF- 非 AKI 组患者，HBV-DC-AKI 组患者 90 d 生存率为 16.00%，也显著低于 HBV-DC- 非 AKI 组患者。HBV-ACLF-AKI 组患者平均中位生存时间为 49.4 d，HBV-DC-AKI 组患者平均中位生存时间为 48.1 d。多因素分析结果显示，与 HBV-DC- 非 AKI 患者相比，HBV-ACLF- 非 AKI、HBV-DC-AKI、HBV-ACLF-AKI 患者 90 d 死亡风险 HR 依次为 3.442、5.249、7.294，HBV-ACLF-AKI 组患者死亡风险最高。上述结果表明，HBV-ACLF 患者的 AKI 明显不同于 HBV-DC 患者，与 HBV-DC-AKI 患者相比，

AKI 是导致 HBV-ACLF 患者高病死率的主要原因之一。

本研究存在一些不足，首先，AKI 患者通常病情危重，无法对其进行穿刺活检，因此研究无法通过病理学进一步验证。其次，本研究患者均来自同一个研究中心，可能存在一定的选择偏倚，须要进一步多中心前瞻性研究证实。

综上所述，HBV-ACLF、HBV-DC 患者 AKI 发病率无显著区别。HBV-ACLF、HBV-DC 患者发生 AKI 后生存时间更短、死亡风险更高，其中 HBV-ACLF 患者发生 AKI 后预后最差。在临床救治中应对上述两种患者给予更多关注，应以不同方式进行管理。

【参考文献】

[1] 马德渊, 马元凤, 张殿隆, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭患者血清角蛋白 18 水平及其与患者预后的关系探讨 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1):82-85.

[2] Wen Y, Peng SF, Fu L, *et al.* Serum levels of miRNA in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2018, 17(2):126-132.

[3] Shalimar, Rout G, Jadaun SS, *et al.* Prevalence, predictors and impact of bacterial infection in acute on chronic liver failure patients [J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(11):1225-1231.

[4] Singal AK, Jackson B, Pereira GB, *et al.* Biomarkers of renal injury in cirrhosis: association with acute kidney injury and recovery after liver transplantation [J]. Nephron, 2017, 138(1):1-12.

[5] Piano S, Schmidt HH, Ariza X, *et al.* Association between grade of acute on chronic liver failure and response to terlipressin and albumin in patients with hepatorenal syndrome [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(11):1792-1800.

[6] 朱冰, 游绍莉, 胡瑾华, 等. 《2019 年 APASL 慢加急性肝衰竭共识建议 (更新)》要点 [J]. 传染病信息, 2019, 32(4):7-10, 16.

- [7] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014 [J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(4):453-471.
- [8] Jang JW, Choi JY, Kim YS, *et al.* Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6):1809-1820.
- [9] 蒋帆荣, 颜华东. HBV 感染肝硬化失代偿期患者贫血情况调查及其对预后的影响 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2020, 34(5):547-550.
- [10] Angeli P, Ginès P, Wong F, *et al.* Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):968-974.
- [11] Jiang QQ, Han MF, Ma K, *et al.* Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure is different from in decompensated cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(21):2300-2310.
- [12] Cao ZJ, Liu YH, Zhu CW, *et al.* Bacterial infection triggers and complicates acute-on-chronic liver failure in patients with hepatitis B virus-decompensated cirrhosis: a retrospective cohort study [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(6):645-656.
- [13] 伍伟飞. 血清胱抑素 C 和肾小管损伤标志物对急性肾损伤诊断价值的研究 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(11):1226-1230.
- [14] 向瑞, 李振江. 急性肾损伤相关新型生物标志物的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(1):113-117.
- [15] Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, *et al.* Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):8. DOI: 10.1186/s13613-018-0355-0.
- [16] Umbro I, Gentile G, Tinti F, *et al.* Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *J Infect*, 2016, 72(2):131-142.
- [17] Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4):809-824.
- [18] 彭景, 唐怡. 尿液 L-FABP 及 KIM-1 水平用于 HBV 相关 ACLF 患者并发 AKI 的诊断价值 [J]. *肝脏*, 2018, 23(11):959-963.
- [19] Chen N, Chen X, Ding X, *et al.* Analysis of the high incidence of acute kidney injury associated with acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(3):262-268.
- [20] 董春霞, 杨莉. AKI 的流行病学: AKI 的发生率、患者死亡率、肾脏死亡率 [J]. *中国血液净化*, 2017, 16(1):8-10.

(2020-05-21 收稿 2021-08-11 修回)

(本文编辑 揣征然)

(上接第 405 页)

- [17] Xiao Y, Tong ML, Liu LL, *et al.* Novel predictors of neurosyphilis among HIV-negative syphilis patients with neurological symptoms: an observational study [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):310. DOI: 10.1186/s12879-017-2339-3.
- [18] Shi M, Peng RR, Gao Z, *et al.* Risk profiles of neurosyphilis in HIV-negative patients with primary, secondary and latent syphilis: implications for clinical intervention [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(4):659-666.
- [19] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4):297-299.
- [20] Collart P, Franceschini P, Durel P. Experimental rabbit syphilis[J]. *Br J Vener Dis*, 1971, 47(6):389-400.
- [21] Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA, *et al.* Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment [J]. *Ann Intern Med*, 1988, 109(11):855-862.
- [22] 翁文佳, 闫俊玲, 高艳青. 87 例神经梅毒患者临床及实验室特征分析 [J]. *传染病信息*, 2019, 32(5):399-401, 406.
- [23] Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies [J]. *Sex Transm Dis*, 2018, 45(3):147-151.
- [24] Lu Y, Ke W, Yang L, *et al.* Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-negative patients: a case-control study [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):1017. DOI: 10.1186/s12879-019-4582-2.
- [25] Li W, Jiang M, Xu D, *et al.* Clinical and laboratory characteristics of symptomatic and asymptomatic neurosyphilis in HIV-Negative patients: a retrospective study of 264 cases [J]. *Biomed Res Int*, 2019:2426313. DOI: 10.1155/2019/2426313.
- [26] Taylor MM, Aynalem G, Olea LM, *et al.* A consequence of the syphilis epidemic among men who have sex with men (MSM): neurosyphilis in Los Angeles, 2001-2004 [J]. *Sex Transm Dis*, 2008, 35(5):430-434.
- [27] Muldoon EG, Mooka B, Reidy D, *et al.* Long-term neurological follow-up of HIV-positive patients diagnosed with syphilis [J]. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(9):676-678.
- [28] 杨爱琴, 卞坤鹏, 翟伟, 等. 不同疾病时期梅毒患者血清 Th 因子和梅毒螺旋体 DNA 的表达 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2017, 23(6):5-7.

(2021-02-09 收稿 2021-08-05 修回)

(本文编辑 闫晶晶)