

· 临床研究 ·

应用乳酸脱氢酶建立预测模型评估慢加急性肝衰竭预后

王媛慧, 刘源, 岳明, 章莉莉*

南京医科大学第一附属医院感染科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨以血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平及LDH和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分结合建立的模型MELD-LDH评估慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者预后的效能,并对血清LDH水平与不同程度多系统损伤的关系进行研究,以期提高对该病的认识和救治水平。方法:采用回顾性研究方法,收集2015年10月—2019年8月南京医科大学第一附属医院收治的119例ACLF患者的临床资料。按照入院后28 d的预后情况,分为存活组($n=90$)和死亡组($n=29$)。采用单因素和多因素回归分析法,分析影响ACLF患者预后的相关因素,探讨血清LDH水平与不同程度多系统损伤的关系,建立MELD-LDH模型并验证其效能。结果:回归分析显示,血清LDH水平是影响ACLF患者预后的独立危险因素($OR=1.015, P=0.002$)。并发肾衰竭、肝性脑病患者的血清LDH水平显著较高($P=0.002, P=0.018$)。MELD-LDH模型预测28 d、90 d临床转归的效能明显优于MELD评分($P=0.028, P=0.002$)。结论:高血清LDH水平是ACLF患者28 d死亡的独立危险因素,且与并发肾衰竭、肝性脑病密切相关;LDH和传统的MELD评分结合的MELD-LDH模型对ACLF患者28 d、90 d预后的预测效能较好。

[关键词] 慢加急性肝衰竭;乳酸脱氢酶;临床特征;预后模型

[中图分类号] R575.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)07-996-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200712

Establishing a prediction model using lactate dehydrogenase to assess the prognosis of acute-on-chronic liver failure

WANG Yuanhui, LIU Yuan, YUE Ming, ZHANG Lili*

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This article aims to investigate the efficiency of a model combined serum lactate dehydrogenase (LDH) level and model for end-stage liver disease (MELD) MELD-LDH on evaluating the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF), and to study the correlation between serum LDH and different levels of multiple system damage in order to improve the awareness and treatment of ACLF. **Methods:** This study used a retrospective method to collect clinical data of 119 patients with ACLF admitted to the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from October 2015 to August 2019. According to the prognosis of 28 days after admission, they were divided into the survival group ($n=90$) and the death group ($n=29$). Univariate and multivariate regression analysis methods were used to analyze the relevant factors affecting the prognosis of patients with ACLF. MELD-LDH model was established to verify its efficacy and explore the correlation between serum LDH and the levels of multiple organ damage. **Results:** The results showed that serum LDH levels were independent risk factors affecting the prognosis of patients with ACLF ($OR=1.015, P=0.002$). LDH was significantly higher in patients with renal failure and hepatic encephalopathy ($P=0.002, P=0.018$). MELD-LDH model was significantly better than MELD scores in predicting 28-day and 90-day clinical outcomes ($P=0.028, P=0.002$). **Conclusion:** High serum LDH level is an independent risk factor for 28-day mortality in patients with ACLF, and it is closely related to renal failure and hepatic encephalopathy. MELD-LDH model established by combining LDH and MELD scores has a better predictive effect on the 28-day and 90-day prognosis of patients with ACLF.

[Key words] acute-on-chronic liver failure; lactate dehydrogenase; clinical characteristics; prognosis model

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(07):996-1001]

[基金项目] 国家自然科学基金(81603092);江苏省卫计委“科教强卫工程”青年医学人才项目(QNRC2016606)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dr.zhanglili@aliyun.com

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在慢性肝病基础上发生的由多种因素[如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活、感染、乙醇、药物等]所引起的严重肝损害,以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等为主要表现的一组临床症候群,其主要特征为预后差,病死率高(45%~90%)^[1]。过度全身炎症反应和免疫功能紊乱是ACLF发病的重要机制^[2-4]。

乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)是一种在组织中广泛表达的细胞质酶。当缺氧时,该酶将丙酮酸(糖酵解的最终产物)转化为乳酸^[5]。在组织损伤、坏死、缺氧、溶血或胆管癌等^[6]疾病中均可观察到LDH升高。本研究主要探讨血清LDH水平及LDH和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分结合建立的模型(MELD-LDH)对ACLF患者预后的评估效能以及血清LDH水平与不同程度多系统损伤的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

2015年10月—2019年8月南京医科大学第一附属医院收治的ACLF患者119例,诊断符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[1]中的ACLF诊断标准。具体如下:①在慢性肝病基础上,短期内发生急性肝功能失代偿的临床表现;②极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;③黄疸进行性加深,血清总胆红素(total bilirubin, TBil)≥171 μmol/L或者每日上升≥17.1 μmol/L;④有出血倾向,凝血酶原活动度≤40%,或者国际标准化比值(international normalized ratio, INR) > 1.50。上述条件同时满足可诊断为ACLF。排除合并肝细胞癌及其他恶性肿瘤、住院时间 < 3 d、资料不全的患者。所有患者均给予非肝移植的内科综合治疗,包括人工肝支持治疗、绝对卧床、抗病毒以及营养支持治疗、补充白蛋白或新鲜血浆,维持水电解质和酸碱平衡、维持微生态等内环境的稳定、预防和治疗并发症等。本研究经医院伦理委员会审查通过,所有患者均知情同意。

1.2 方法

收集患者性别、年龄和入院时血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBil、INR、白蛋白(albumin, Alb)、血肌酐(creatinine, Cr)、白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、LDH、血

清钠(Na),记录是否伴有HBV感染、肝性脑病、肝硬化、腹水等信息。每例患者分别进行肝功能Child-Pugh分级、MELD评分和iMELD评分。 $MELD=3.8 \times \ln(TBil/17.1)+11.2 \times \ln(INR)+9.6 \times \ln(Cr \times 0.01131)+6.4$; $iMELD=MELD+0.3 \times \text{年龄(岁)}-0.7 \times Na(\text{mmol/L})+100$ 。根据住院病历以及通过门诊和电话随访获取患者入院28 d和90 d时的生存情况,终点事件定义为患者死亡或行肝移植。根据患者入院28 d生存情况分为生存组和死亡组。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0和MedCalc 15.2.2软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。不满足正态分布者以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]描述,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 或Fisher's精确检验。应用二元Logistic回归分析影响患者预后的因素及建立MELD-LDH预测模型,用受试者工作特征(ROC)曲线比较MELD评分、iMELD评分、MELD-LDH、LDH及Child-Pugh分级诊断ACLF患者预后的效能,并使用Delong方法检验LDH和其他评分的曲线下面积(AUC)之间的差异。采用Kaplan-Meier和log-rank比较不同LDH表达水平的ACLF患者的生存情况。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的基线特征

本研究入组患者的基线特征见表1,包括入院时的人口学信息、临床特征以及生化学指标。ACLF患者WBC、AST、TBil、INR、Cr、LDH、MELD评分和iMELD评分与患者28 d预后相关($P < 0.05$)。

2.2 不同程度多系统损伤患者之间LDH水平比较

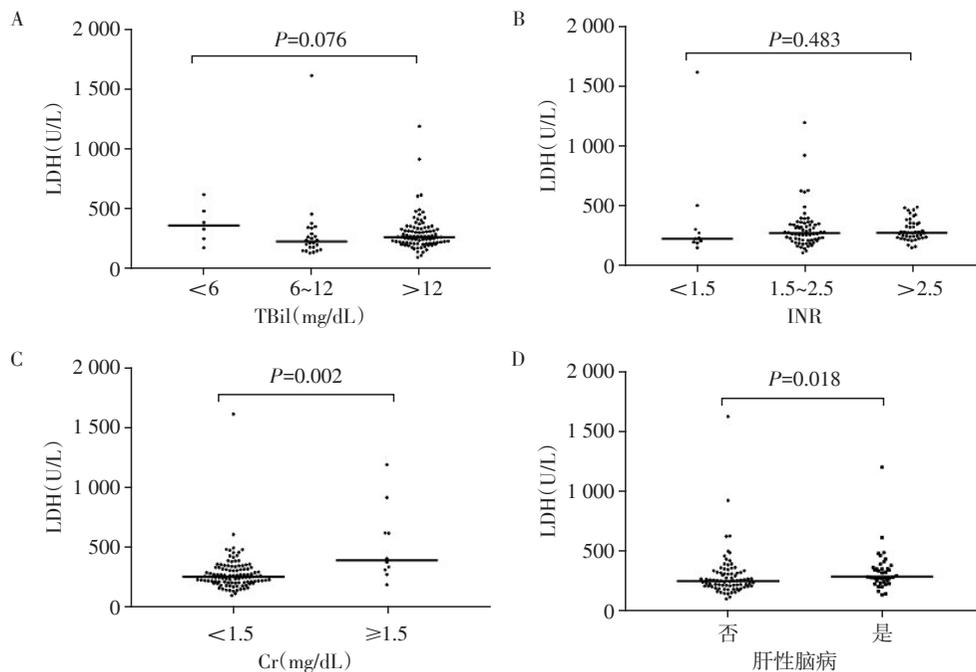
根据慢性肝衰竭器官衰竭(CLIF-OF)评分系统,进一步比较伴有不同程度多系统损伤的患者入院时LDH水平。LDH在不同TBil水平和凝血功能的患者中差异无统计学意义($P=0.076, P=0.483$,图1A、B)。并发肾衰竭、肝性脑病患者的LDH水平较高,且差异有统计学意义($P=0.002, P=0.018$,图1C、D)。

2.3 影响ACLF患者预后的单因素和多因素分析

将可能与ACLF患者预后相关的指标分别纳入单因素回归分析显示,WBC、TBil、INR、LDH、Cr与ACLF患者28 d死亡显著相关($P < 0.05$,表2)。在多因素分析中,只有LDH、TBil、INR被确定为ACLF

表1 入组ACLF患者临床基线资料特征
Table 1 Characteristics of clinical baseline data of patients with ACLF

特征	生存组(n=90)	死亡组(n=29)	P值
男/女(例)	63/27	24/5	0.178
年龄(岁)	46.00(35.75,55.25)	47.00(39.50,54.00)	0.410
基础肝病[n(%)]			
乙型肝炎	74(82.22)	26(89.66)	0.560
肝硬化	43(47.78)	14(48.28)	0.963
肝性脑病	26(28.88)	13(44.83)	0.112
实验室检查			
WBC($\times 10^9$ 个/L)	6.95(4.23,10.01)	9.72(7.37,12.61)	0.001
Hb(g/L)	117.38 \pm 22.10	125.55 \pm 28.19	0.109
PLT($\times 10^9$ 个/L)	87.00(56.75,132.30)	92.00(59.50,118.00)	0.965
ALT(U/L)	134.35(80.93,335.38)	250.80(81.45,816.15)	0.117
AST(U/L)	132.30(89.03,254.78)	262.40(107.35,609.55)	0.023
TBil(μ mol/L)	281.80(178.30,383.53)	375.50(279.15,472.70)	0.005
Alb(g/L)	30.11 \pm 5.65	30.45 \pm 4.95	0.773
Na(mmol/L)	135.50(132.10,137.40)	134.70(131.00,140.13)	0.925
Cr(μ mol/L)	59.00(50.53,68.65)	69.90(56.40,174.20)	0.001
INR	2.08(1.75,2.57)	2.62(2.09,3.22)	0.002
LDH(U/L)	240.50(202.50,306.25)	349.00(287.50,481.00)	<0.001
预后评价			
Child-Pugh分级(级)	11(10,12)	12(10,13)	0.432
MELD评分(分)	21.12 \pm 4.89	28.95 \pm 7.58	<0.001
iMELD评分(分)	40.52(35.58,43.97)	47.17(40.23,55.48)	<0.001



A: 肝脏; B: 凝血系统; C: 肾脏; D: 脑。

图1 不同程度各系统损伤患者之间LDH水平比较

Figure 1 Comparison of LDH levels among patients with different degrees of injury in some systems

患者 28 d 死亡的独立危险因素(LDH: OR=1.015, 95CI: 1.005 ~ 1.024, P=0.002; TBil: OR=1.008, 95%

CI: 1.002 ~ 1.014, P=0.006; INR: OR=5.996, 95% CI: 2.161 ~ 16.634, P < 0.001, 表2)。

2.4 MELD-LDH模型与LDH、MELD、iMELD评分和Child-Pugh分级评估ACLF患者死亡的效能比较

因MELD评分是评估ACLF患者预后的常用评分系统,而本研究显示LDH是ACLF患者28 d死亡的独立危险因素,故考虑将MELD评分与LDH结合而建立一个全新的评分系统(MELD-LDH评分),以期能更准确地预测ACLF患者预后。

根据二元Logistic回归模型得到MELD-LDH=0.291×MELD+4.560×ln(LDH)。应用ROC曲线评价各种评分系统的预测效能(图2),结果显示,MELD-LDH评分预测28 d死亡的AUC最大(0.913),其后依次为LDH、MELD评分、iMELD评分和Child-Pugh分级,且MELD-LDH与LDH、MELD、iMELD评分、Child-Pugh分级预测28 d死亡的AUC相比差异有统计学意义($P=0.007, P=0.028, P<0.001, P<0.001$),MELD-LDH预测28 d死亡的cut-off值为33,相应敏感度为82.76%,特异度为85.56%,阳性预测值为64.87%,阴性预测值为93.90%;MELD-LDH预测90 d死亡的AUC仍最大(0.850),其后依次为LDH、MELD评分、iMELD评分和Child-Pugh分级,且

MELD-LDH评分与MELD、iMELD评分、Child-Pugh分级相比差异有统计学意义($P=0.002, P<0.001, P<0.001$),MELD-LDH预测90 d死亡的cut-off值为32,相应敏感度为78.00%,特异度为79.71%,阳性预测值为73.57%,阴性预测值为83.34%(表3)。以上结果表明MELD-LDH评分预测短期生存情况的准确性相对较高。

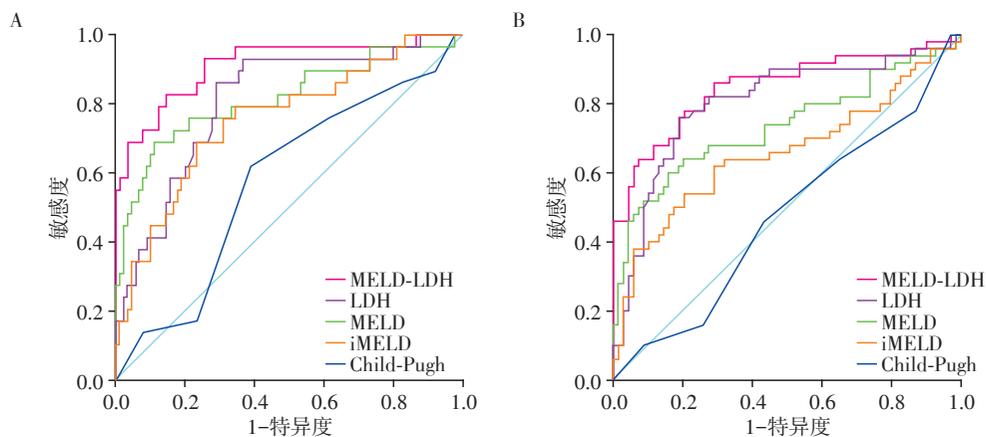
2.5 LDH、MELD-LDH对ACLF患者预后的判断价值

根据ROC曲线分析得出的LDH cut-off值,将患者重新分为LDH<273 U/L组和LDH≥273 U/L组。Kaplan-Meier生存分析显示:①血清LDH≥273 U/L的患者28 d生存率为51.85%(28/54),显著低于LDH<273 U/L患者的95.38%(62/65),差异有统计学意义($P<0.001$,图3A)。②血清LDH≥273 U/L的患者90 d生存率为27.77%(15/54),显著低于LDH<273 U/L患者的83.08%(54/65),差异有统计学意义($P<0.001$,图3B)。

根据ROC曲线分析得出MELD-LDH的cut-off值,将患者重新分为低MELD-LDH组和高MELD-LDH组。Kaplan-Meier生存分析显示:①高MELD-

表2 影响患者28 d预后因素的单因素和多因素Logistic回归分析

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
LDH(U/L)	1.012(1.006~1.018)	<0.001	1.015(1.005~1.024)	0.002
WBC($\times 10^9$ 个/L)	1.125(1.034~1.224)	0.006	1.008(0.881~1.153)	0.905
ALT(U/L)	1.001(1.000~1.002)	0.251	1.000(0.999~1.001)	0.850
TBil($\mu\text{mol/L}$)	1.004(1.001~1.007)	0.007	1.008(1.002~1.014)	0.006
Cr($\mu\text{mol/L}$)	1.021(1.009~1.033)	<0.001	1.018(0.998~1.039)	0.085
INR	2.837(1.558~5.166)	<0.001	5.996(2.161~16.634)	<0.001



A:28 d;B:90 d。

图2 MELD-LDH、LDH、MELD、iMELD和Child-Pugh评估ACLF患者预后的ROC曲线

Figure 2 Receiver operating characteristic curves predicting mortality of patients with ACLF by MELD-LDH, LDH, MELD, iMELD, and Child-Pugh scores

表3 各种评价系统评估 ACLF 患者预后的效能比较

Table 3 Diagnostic performance of different parameters to predict mortality of patients with ACLF

评价系统	AUC	<i>P</i> (vs. MELD-LDH)	Cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
28 d							
MELD-LDH	0.913	—	33	82.76	85.56	64.87	93.90
LDH	0.836	0.007	273	89.66	71.11	50.13	95.52
MELD	0.816	0.028	26	68.87	88.89	66.64	89.86
iMELD	0.757	<0.001	45	68.97	76.67	48.79	88.46
Child-Pugh	0.578	<0.001	11	62.07	61.11	33.96	83.33
90 d							
MELD-LDH	0.850	—	32	78.00	79.71	73.57	83.34
LDH	0.818	0.372	273	78.01	81.16	75.28	83.59
MELD	0.735	0.002	25	60.03	84.06	73.18	74.36
iMELD	0.659	<0.001	45	54.15	79.71	65.86	70.51
Child-Pugh	0.526	<0.001	12	84.14	26.09	45.17	69.23

LDH 组 (MELD-LDH \geq 33) 的患者 28 d 生存率为 45.45% (20/44), 显著低于低 MELD-LDH (MELD-LDH < 33) 组患者的 93.33% (70/75), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图 3C)。②高 MELD-LDH 组 (MELD-LDH \geq 32) 的患者 90 d 生存率为 32.78% (20/61), 显著低于低 MELD-LDH (MELD-LDH < 32) 组患者的 84.48% (49/58), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图 3D)。

3 讨论

ACLF 患者肝组织中的大量肝细胞死亡引起炎症反应过激活后导致全身炎症反应综合征, 致使肝外单个器官或多个器官衰竭, 如急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)、肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS)、肝肺综合征 (hepatopulmonary syn-

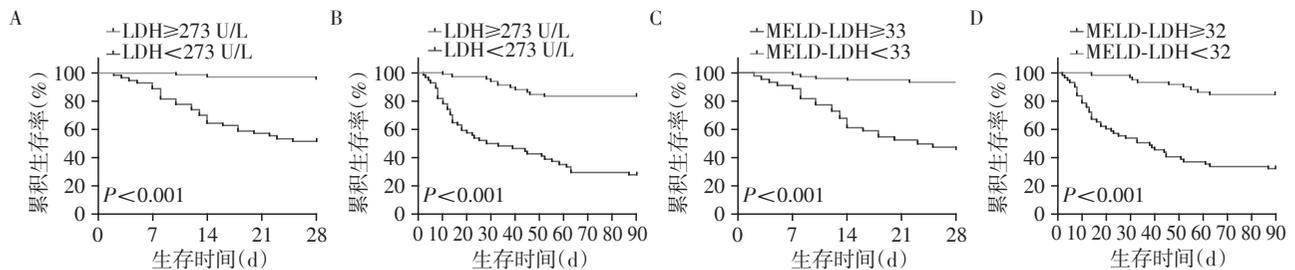


图3 不同血清LDH及MELD-LDH水平 ACLF 患者的生存曲线
A: 不同血清LDH水平患者 28 d 生存曲线; B: 不同血清LDH水平患者 90 d 生存曲线; C: 不同 MELD-LDH 水平患者 28 d 生存曲线; D: 不同 MELD-LDH 水平患者 90 d 生存曲线。

Figure 3 Kaplan-Meier survival curve of patients with different LDH and MELD-LDH

drome, HPS)、肝性脑病和多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等^[7]。早期研究指出肝脏缺血再灌注后导致肝细胞损伤, LDH 漏出增多^[8]。最近研究发现急性肝衰竭小鼠肝脏的细胞核中 LDH 的水平 and 活性增加, 使用 LDH 抑制剂可减少肝损伤, 提高急性肝衰竭小鼠的存活率^[9]。肝性脑病^[10]、肾损伤^[11]、肺损伤^[12]、心脏衰竭^[13]等疾病均可引起血清 LDH 水平升高。

近期有研究显示, 乳酸^[14]和 24 h 乳酸清除率 ($\Delta 24\text{Lac}$)^[15]作为组织灌注/血流动力学的替代指标是预测的独立危险因素。2019 年亚洲太平洋地区肝脏研究协会 (APASL) 关于 ACLF 的指南提出乳酸

与总胆红素、肌酐、INR、肝性脑病结合建立的模型 (AARC 模型)^[16]较其他评分 (MELD、SOFA、CLIF-SOFA) 相比能更准确地评估 ACLF 患者预后。LDH 是乳酸产生必需的一类酶, 因此 LDH 也可能与 ACLF 预后相关。乳酸测定需采集动脉血, 动脉穿刺术存在穿刺成功率低且有形成皮下血肿、假性动脉瘤^[17]等风险, 而 LDH 测定仅需采集静脉血, 临床操作简单, 在临床上具有更高的可操作性。

既往研究显示^[18], 37 例 ACLF 患者病程早、中、晚期血清中 LDH 逐渐升高, 并初步比较存活组与死亡组血清 LDH 水平的差异; 本研究进一步扩大样本量, 纳入 119 例 ACLF 患者, 通过初步分析, 结果显示

WBC、AST、TBil、INR、Cr、LDH、MELD 评分和 iMELD 评分可能与不良预后相关,进一步行多因素回归分析显示,LDH、TBil、INR 为不良预后的独立危险因素。此外,LDH 与并发凝血系统、肾脏、神经系统损伤存在一定相关性,这进一步支持了 LDH 与全身炎症反应有关。LDH 与 TBil 无相关性考虑可能与部分患者入院前已行人工肝等治疗有关。

由于 MELD 评分选择的变量均为客观的临床检验指标,在临床工作中应用较便利,具有较好的准确性,因此被逐渐推广应用于对各种终末期肝病病情严重程度的判定和临床预后的预测^[19]。本研究发现,MELD 评分等临床常用预后评分诊断 ACLF 患者预后的效能均低于 MELD-LDH 评分,且差异具有统计学意义。此外,高 LDH 水平组和高 MELD-LDH 组的 ACLF 患者平均生存时间分别明显短于低 LDH 水平组和低 MELD-LDH 组。

综上所述,血清 LDH 的表达水平与 ACLF 患者的预后密切相关。LDH 与 MELD 评分结合能更好地评估 ACLF 患者预后。然而,本研究仍存在样本量偏小、仅为单中心研究等不足。期望今后能够扩大样本量,并进行多中心研究,进一步将 MELD-LDH 与其他常用评分模型进行比较。同时分析不同类型的 LDH 同工酶表达水平与 ACLF 患者多器官衰竭及预后的关系,以期对高死亡风险的 ACLF 患者进行早期诊断。

[参考文献]

[1] 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019,22(2):164-171

[2] CLARIA J, STAUBER R E, COENRAAD M J, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology, 2016,64(4):1249-1264

[3] ALBILLOS A, LARIO M, ALVAREZ-MON M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance[J]. J Hepatol, 2014,61(6):1385-1396

[4] PENNER E, REICHLIN M. Primary biliary cirrhosis associated with Sjogren's syndrome: evidence for circulating and tissue-deposited Ro/anti-Ro immune complexes[J]. Arthritis Rheum, 1982,25(10):1250-1253

[5] FERON O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells[J]. Radiother Oncol, 2009,92(3):329-333

[6] 廖敏琪,傅赞,于亚平,等.乳酸脱氢酶A在人胆管癌组织及胆管癌细胞中的表达及意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2012,32(5):682-685

[7] MEERSSEMAN P, LANGOUCHE L, DU PLESSIS J, et al. The intensive care unit course and outcome in acute-on

-chronic liver failure are comparable to other populations [J]. J Hepatol, 2018,69(4):803-809

[8] ESKILDSEN - HELMOND Y E, VAN HEUGTEN H A, LAMERS J M. Regulation and functional significance of phospholipase D in myocardium [J]. Mol Cell Biochem, 1996,157(1-2):39-48

[9] FERRIERO R, NUSCO E, DE CEGLI R, et al. Pyruvate dehydrogenase complex and lactate dehydrogenase are targets for therapy of acute liver failure [J]. J Hepatol, 2018,69(2):325-335

[10] BOSOI C R, ROSE C F. Elevated cerebral lactate: Implications in the pathogenesis of hepatic encephalopathy [J]. Metab Brain Dis, 2014,29(4):919-925

[11] ZAGER R A, JOHNSON A C M, BECKER K. Renal cortical lactate dehydrogenase: A useful, accurate, quantitative marker of in vivo tubular injury and acute renal failure [J]. PLoS one, 2013,8(6):e66776

[12] DRENT M, COBBEN N A, HENDERSON R F, et al. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation [J]. Eur Respir J, 1996,9(8):1736-1742

[13] MARTINS J T, LI D J, BASKIN L B, et al. Comparison of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for the late diagnosis of myocardial injury [J]. Am J Clin Pathol, 1996,106(6):705-708

[14] CHOUDHURY A, JINDAL A, MAIWALL R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models [J]. Hepatol Int, 2017,11(5):461-471

[15] GAO F, HUANG X L, CAI M X, et al. Prognostic value of serum lactate kinetics in critically ill patients with cirrhosis and acute-on-chronic liver failure: a multicenter study [J]. Aging (Albany NY), 2019,11(13):4446-4462

[16] SARIN S K, CHOUDHURY A, SHARMA M K, et al. Correction to: Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update [J]. Hepatol Int, 2019,13(6):826-828

[17] 尹丹,高丽红. 血气分析采集技术的研究进展[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2019,4(4):197-198

[18] 陈丽,罗二平,朱海超,等.慢加急性肝衰竭患者血清中乳酸脱氢酶的临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010,19(4):339-341

[19] TOPAL N B, SARKUT P, DUNDAR H Z, et al. The correlation between Doppler US measurement of hepatic arterial flow and the MELD score in patients with chronic liver disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016,20(2):291-296