

HBV相关性慢加急性肝衰竭患者短期预后模型的建立与评估

巴志伟,詹步同,刘传苗 (蚌埠医学院第一附属医院,安徽蚌埠 233000)

摘要:目的 探讨影响HBV相关性慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者短期生存预后的危险因素并建立预后模型。方法 收集72例HBV-ACLF患者临床资料,根据90 d生存情况分为生存组(33例)和死亡组(39例),采用logistic回归分析危险因素,并构建预后预测模型。结果 死亡组年龄、中性粒/淋巴细胞比值及血清谷丙转氨酶、总胆红素、乳酸、C反应蛋白、C反应蛋白/白蛋白比值、胱抑素C、D-二聚体水平均显著高于生存组,而 Na^+ 、凝血酶原活动度显著低于生存组。血清总胆红素、胱抑素C、乳酸及D-二聚体是不良预后的独立危险因素。ROC曲线提示,TCLD模型的诊断效能优于终末期肝病模型。结论 TCLD模型对HBV-ACLF患者90 d预后具有较好预测价值。

关键词:慢加急性肝衰竭;危险因素;预后

中图分类号: R 575.3

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0070-05

Establishment and evaluation of a short-term prognosis model in HBV-associated acute on chronic liver failure

BA Zhi-wei, ZHAN Bu-tong, LIU Chuan-miao (First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for short-term survival and establish a prognostic model in HBV-associated acute on chronic liver failure (HBV-ACLF). Methods Clinical data of 72 patients with HBV-ACLF were collected and divided into death ($n=39$) and survival groups ($n=33$) according to 90-day survival. The risk factors were analyzed by logistic regression, and a prognostic model was constructed. Results Compared with survival group, age, neutrophil/lymphocyte ratio, and serum levels of alanine transaminase, total bilirubin (TBIL), lactic acid (LA), C-reactive protein, C-reactive protein/albumin ratio, cystatin C (CysC), and D-dimer were higher, while Na^+ and prothrombin activity were lower in death group. TBIL, CysC, LA and D-dimer were independent risk factors for poor prognosis. The ROC curve indicated that the diagnostic efficiency of TCLD model was superior to that of Model for End Stage Liver Disease (MELD). Conclusion TCLD model could be effective for predicting 90-day prognosis of HBV-ACLF patients.

Key words: acute-on-chronic liver failure; risk factor; prognosis

肝衰竭是一组临床常见的症候群,多种因素造成严重肝损害,致使肝脏合成、解毒、代谢以及生物转化功能严重受损,继而出现黄疸、凝血功能失代偿、腹水、肝性脑病、肝肾综合征等临床表现。慢加急性肝衰竭(ACLF)是肝衰竭中最常见的类型,在我国引起ACLF的主要病因是乙肝病毒(HBV)感染。目前尚无针对ACLF的特殊治疗方法,晚期ACLF患者因多系统器官衰竭,病死率高达76%^[1-2]。本研究通过收集分析HBV-ACLF患者临床数据,旨在构建一种依托总胆红素(TBil)、血清胱抑素C(CYSC)、血乳酸(LA)及D-二聚体(D-Dimer)为基础的新型短期预后预测模型,为临床诊治提供快速且准确的帮助。

收稿日期: 2021-04-12

作者简介: 巴志伟(1994-),男,硕士,住院医师

通信作者: 刘传苗,主任医师,教授,E-mail:1340432036@qq.com

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2017年11月至2020年11月在我院就诊入院的72例HBV-ACLF患者的临床资料,依据确诊后90 d内预后随访情况将其分为死亡组(39例)和生存组(33例)。纳入的72例患者参照《肝衰竭诊治指南(2018年版)》有关ACLF诊断标准^[1],并排除合并其他病毒(HAV、HCV、HEV、EB、CMV)感染、肝细胞癌等恶性肿瘤、自身免疫系统疾病、酒精性或药物性肝损害、妊娠及其他严重系统疾病等。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

收集患者一般临床资料,如年龄、性别等,并记录患者入院24 h内外周血检验结果,包括中性粒/淋巴细胞比值(NLR)、红细胞分布宽度(RDW-CV)、血小板

(PLT)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、空腹血糖(GLU)、血乳酸(LA)、血清钠(Na^+)、肌酐(Cr)、C反应蛋白(CRP)、白蛋白(ALB)、C反应蛋白/白蛋白(CAR)、血清胱抑素C(CYSC)、凝血酶原活动度(PTA)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-Dimer)、甲胎蛋白(AFP)、乙肝表面抗原(HBsAg)。终末期肝病模型(MELD)评分公式: $R=3.8\ln[\text{总胆红素}(\text{mg/dl})]+11.2\ln(\text{INR})+9.6\ln[\text{肌酐}(\text{mg/dl})]+6.4(\text{病因:胆汁性或酒精性}0, \text{其他}1)^{[3]}$ 。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用独立样本 t 检验比较;不符合正态分布的两组计量资料使用[M(p25~p75)]表示,运用曼-惠特尼U检验比较;计数资料采用例数及百分数(%)表示,两组间采用卡方检验。运用logistic回归模型进行多因素分析,并建立新型预后预测模型,

应用ROC曲线对TBil、D-Dimer、LA、CYSC、MELD评分及TCLD模型比较各自ROC曲线下面积(AUC), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

72例HBV-ACLF患者中男55例,女17例;平均年龄(49.6 ± 14.3)岁。死亡组患者年龄以及NLR、ALT、TBil、LA、CRP、CAR、CYSC、D-Dimer水平均高于生存组; Na^+ 、PTA均低于生存组,其余指标差异无统计学意义。死亡组患者的MELD评分显著高于生存组($P<0.01$)。见表1。

2.2 预后分析

将单因素有差异的11个观察指标引入二元logistic回归模型,上述指标作为自变量,不同预后作为因变

表1 生存组与死亡组间各指标的比较

指标	生存组($n=33$)	死亡组($n=39$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别例数(男/女)	26/7	29/10	0.194	0.659
年龄/岁	45.21 ± 12.99	53.28 ± 14.47	-2.470	0.016
并发症/例				
急性肾损伤	5	11	1.762	0.184
肝性脑病	3	6	0.647	0.421
感染	12	15	0.034	0.855
消化道出血	1	2	0.000	1.000
NLR	3.19(2.09, 5.42)	5.59(3.18, 8.89)	-2.481	0.013
RDW-CV/%	15.2(14.2, 18.5)	17.4(15.0, 19.9)	-1.481	0.139
PLT/ $(\times 10^9)$	82.27 ± 21.92	74.03 ± 25.89	-1.443	0.153
ALT/(U/L)	310.30 ± 162.94	412.13 ± 179.10	-2.504	0.015
TBIL/ $(\mu\text{mol/L})$	250.20 ± 82.13	296.55 ± 98.59	-2.143	0.036
GLU/(mmol/L)	3.83(2.74, 5.21)	3.69(2.53, 5.01)	0.514	0.607
LA/(mmol/L)	4.00(3.50, 5.10)	5.20(4.46, 7.00)	-3.142	0.002
Na/(mmol/L)	137.0(134.5, 140.0)	135.0(133.0, 138.0)	2.151	0.031
Cr/ $(\mu\text{mol/L})$	61.0(53.0, 68.0)	59.0(50.0, 78.0)	0.554	0.580
CRP/(mg/L)	14.90(10.71, 23.56)	24.70(10.31, 30.90)	-2.063	0.039
ALB/(g/L)	31.20 ± 4.13	29.77 ± 4.81	1.327	0.189
CAR	0.41(0.29, 0.78)	0.74(0.36, 1.05)	-2.017	0.044
CYSC/(mg/L)	1.00(0.90, 1.20)	1.25(0.62, 1.32)	-1.979	0.048
PTA/%	34.20(20.32, 39.75)	25.40(20.70, 31.00)	2.277	0.023
INR	1.97(1.86, 2.25)	2.15(1.95, 2.44)	-1.492	0.136
D-Dimer/(mg/L)	1.85(0.60, 3.47)	2.63(1.73, 4.74)	-2.605	0.009
AFP/ $(\mu\text{g/L})$	54.77(15.32, 90.41)	32.15(11.02, 63.50)	1.848	0.065
HBsAg/(IU/mL)	1365.00(187.09, 5 559.00)	643.83(252.60, 9 221.00)	0.288	0.773
MELD评分	24.00(23.00, 25.00)	27.00(23.00, 29.00)	-2.694	0.007

量,回归结果示,TBil、CYSC、LA、D-Dimer与不良预后呈正相关($P<0.05$),是发生不良预后的独立危险因素(表2)。将上述4种指标再次纳入多因素 logistic 回归分析并构建 TCLD 模型, $TCLD=-10.213+0.008\times TBil+0.779\times LA+2.533\times CYSC+0.569\times D-Dimer$ (表3)。

2.3 TBil、CYSC、LA、D-Dimer、MELD评分及 TCLD 模型对预后评估的比较

较之于 MELD 评分,TCLD 模型评估 HBV-ACLF 患者短期预后的 AUC、敏感度、特异度、约登指数更

高,且 TCLD 模型 $AUC>0.75$,提示该模型区分能力较好,见表4和图1。

3 讨论

ACLF 作为一组临床复杂严重的综合征,病死率高,预后极差,未行肝移植的 ACLF 患者其 28、90 d 短期病死率高达 32.8% 和 51.2%^[4]。对于临床医护人员而言,利用血清学指标构建预后预测模型能够准确、快速地评估患者病情变化和预后情况十分重要。本

表2 影响患者预后的单因素分析

项目	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95%CI		P 值
					下限	上限	
年龄	0.002	0.029	0.004	1.002	0.946	1.061	0.947
TBIL	0.008	0.004	3.861	1.008	1.000	1.017	0.049
NLR	0.143	0.123	1.342	1.154	0.906	1.469	0.247
ALT	0.003	0.002	2.028	1.003	0.999	1.008	0.154
LA	0.706	0.258	7.483	2.027	1.222	3.363	0.006
Na	-0.086	0.112	0.592	0.918	0.737	1.142	0.442
CRP	0.032	0.045	0.521	1.033	0.946	1.128	0.470
CAR	0.474	0.916	0.268	1.607	0.267	9.677	0.605
CYSC	2.851	1.305	4.776	17.304	1.342	223.152	0.029
D-Dimer	0.519	0.223	5.423	1.681	1.086	2.603	0.020
PTA	-0.035	0.037	0.923	0.965	0.898	1.038	0.337
常量	-0.465	15.378	0.001	0.628	-	-	0.976

表3 影响患者预后的多因素 logistic 回归分析

项目	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95%CI		P 值
					下限	上限	
TBil	0.008	0.004	5.652	1.008	1.001	1.015	0.017
LA	0.779	0.229	11.544	2.179	1.390	3.414	0.001
CYSC	2.533	0.997	6.456	12.595	1.785	88.889	0.011
D-Dimer	0.569	0.199	8.151	1.766	1.195	2.609	0.004
常量	-10.213	2.485	16.890	0.000	-	-	<0.001

表4 TBil、CYSC、LA、D-Dimer、MELD评分及 TCLD 模型对 HBV-ACLF 患者短期预后的评估比较

指标	AUC	95%CI	最佳临界值	敏感度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	约登指数	P 值
TBil	0.654	0.525~0.784	316.200	0.462	0.879	3.808	0.613	0.340	0.025
LA	0.716	0.595~0.837	4.455	0.769	0.697	2.538	0.331	0.466	0.002
CYSC	0.636	0.500~0.772	1.215	0.615	0.818	3.385	0.470	0.434	0.048
D-Dimer	0.679	0.555~0.803	1.345	0.872	0.485	1.692	0.264	0.357	0.009
TCLD	0.876	0.797~0.956	0.470	0.718	0.939	11.770	0.300	0.657	<0.001
MELD	0.684	0.558~0.810	25.500	0.590	0.818	3.242	0.501	0.613	0.008

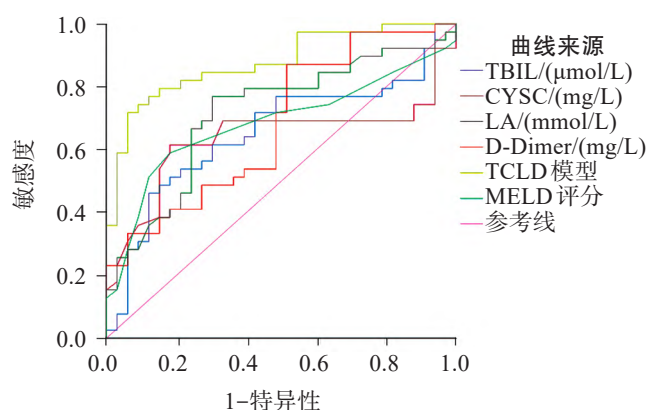


图1 各指标及模型评估患者预后的ROC曲线比较

研究旨在通过探讨影响 HBV-ACLF 患者预后的独立危险因素,构建评估患者病情及预后的预测模型。

本研究发现 AKI 发生率 22.2%,与相关报道的 22.8%ACLF 患者在入院时存在急性肾损伤(AKI)数据相近^[5]。肾脏作为 ACLF 患者常见受累器官,若能及早诊断并治疗 AKI,对改善预后意义重大。我们发现 CYSC 在两组间差异有统计学意义,而 Cr 值却无显著差异,并大多处于正常水平, CYSC 作为一种蛋白酶抑制剂,相对分子质量小,其分布容积仅是 Cr 的 1/3,可经肾脏自由滤过并被重吸收,不随尿液排出, CYSC 较 Cr 对 AKI 的早期预警更有意义^[6],已被证明是窒息新生儿早期诊断 AKI 的可靠指标^[7]。本文数据印证上述观点,并且发现 CYSC 是 HBV-ACLF 患者预后的独立危险因素,这与胡辉等^[8]观点相同。HBV-ACLF 患者因肝细胞大量坏死,肝小叶重建,胆管梗阻导致胆红素排泄障碍,从而升高体内 TBil 水平^[9]。本文结果显示两组 TBil 数值均远高于正常,患者 TBil 越高,表明肝损伤程度越重,预后不佳^[10],且死亡组该指标数值明显大于生存组($P<0.05$),进一步研究表明 TBil 是不良预后的独立危险因素。

肝脏是乳酸清除的主要器官,HBV-ACLF 患者严重肝功能不全,其乳酸清除功能将会受损,而 HBV-ACLF 相关并发症,如细菌感染也可能提高乳酸水平,乳酸水平越高,往往预示预后越差^[11]。本文中死亡组患者的乳酸水平明显高于生存组($P<0.05$),多因素 logistic 回归分析提示乳酸是影响预后的独立危险因素($OR>1$),具体为乳酸每增加一个单位,该患者死亡风险则增加 1.027 倍($OR=2.027$)。Drolz 等^[12]曾首次报道乳酸是 ACLF 患者预后不良的危险因素,而我们的结果也与 Gao 等^[13]一项多中心研究结果相一致,并且 Gao 等^[13]指出 24 h 乳酸清除率每增加 10%,在院 ACLF 患者死亡风险降低 18%,短期(90 d)全因死亡率则降低 7%。

另外近年有研究强调了 ACLF 患者出凝血功能的紊乱^[14]。D-Dimer 作为最简单的纤维蛋白降解产物,从交联纤维蛋白中释放而来^[15],其水平升高提示体内存在高凝状态或继发性纤溶亢进,还可能预示严重的系统性炎症。我们研究发现死亡组患者的 D-Dimer 水平明显高于生存组($P<0.05$),D-Dimer 水平越高,患者短期死亡风险越高。Qi 等^[16]的回顾性研究也证实了 D-Dimer 与 ACLF 患者短期预后有关,入院时 D-Dimer 高水平患者具有更高的短期(28 d)病死率。

我们将 TBil、CYSC、LA 以及 D-Dimer 4 种指标再次纳入多因素 logistic 回归分析并建立 TCLD 模型,结果显示 TCLD 模型的敏感度、特异度、约登指数均大于 MELD 评分,曲线下 AUC 面积为 0.876,高于单一指标及 MELD 评分,其明显高于 0.75,证明 TCLD 模型区分能力较好,并且经 Hosmer-Lemeshow 检验($P<0.05$),提示该模型有较好校准能力。

综上, TBil、CYSC、LA 以及 D-Dimer 是影响 ACLF 患者不良预后的独立危险因素,较之 MELD 评分及单一指标, TCLD 模型诊断效能更佳。该病进展迅速,患者诊治配合较差, TCLD 模型利用常见实验室指标,能较为准确对患者进行短期预后评估值。但本研究仅纳入我院过去 3 年相关病例,样本量较少,代表性可能不足,仍需扩大样本数进一步验证该模型价值。

参考文献:

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学肝病学分会重型肝病学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.
- [2] AMIN A, MOOKERJEE R P. Acute-on-chronic liver failure: Definition, prognosis and management[J]. Frontline gastroenterol, 2020, 11(6):458-467.
- [3] KAMATH P S, WIESNER R H, MALINCHOC M, et al. A70 model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33(2):464-470.
- [4] ARROYO V, MOREAU R, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure[J]. N Engl J Med, 2020, 382(22):2137-2145.
- [5] JINDAL A, BHADORIA A S, MAIWALL R, et al. Evaluation of acute kidney injury and its response to terlipressin in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Int, 2016, 36(1):59-67.
- [6] FOUAD M, BORAIE M. Cystatin C as an early marker of acute kidney injury and predictor of mortality in the intensive care unit after acute myocardial infarction[J]. Arab J Nephrol Transplantat, 2013, 6(1):21-26.
- [7] 杨雯, 幸黔鲁, 谢颖. 尿 IL-18、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在

- 窒息新生儿急性肾损伤早期诊断中的价值[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(6):696-699.
- [8] 胡辉, 黄贝贝, 宁玲, 等. HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后预测模型的建立与评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(1):123-127.
- [9] 蒋丽娜, 赵景民. 肝衰竭的临床病理基础[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9):1916-1919.
- [10] 窦芊, 杜敬佩, 杨瑞, 等. 恩替卡韦分散片联合促肝细胞生长素治疗慢性重症乙型肝炎[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(28):66-69.
- [11] CHEN W, YOU J, CHEN J, et al. Modified model for end-stage liver disease improves short-term prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(40):7303-7309.
- [12] DRÖLZ A, HORVATITS T, RUTTER K, et al. Lactate improves prediction of short-term mortality in critically ill patients with cirrhosis: A multinational study[J]. Hepatology, 2019, 69(1):258-269.
- [13] 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, 2019, 11(13):4446-4462.
- [14] TRIPODI A. Hemostasis in acute and chronic liver disease [J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(1):28-32.
- [15] WEITZ J I, FREDENBURGH J C, EIKELBOOM J W. A test in context: D-dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2411-2420.
- [16] QI T, ZHU C, LU G, et al. Elevated D-dimer is associated with increased 28-day mortality in acute-on-chronic liver failure in China: A retrospective study[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1):20.

呼出气一氧化氮和嗜酸性粒细胞预测哮喘患者气道高反应性程度的观察

林敏仪, 谭改玲, 廖惠映, 刘 玲* (广东医科大学附属第三医院儿科, 广东佛山 528318)

摘要: 目的 观察呼出气一氧化氮(FeNO)和嗜酸性粒细胞(B-Eos)预测哮喘患者气道高反应性(AHR)程度。方法 96例支气管哮喘患者(研究组, 50例轻中度AHR, 46例重度AHR)及50例健康志愿者(对照组)检测FeNO、B-Eos, 分析FeNO、B-Eos与AHR相关性及其预测效能。结果 研究组FeNO、B-Eos水平均高于对照组($P<0.01$), 重度AHR组FeNO、B-Eos水平均高于轻中度AHR者($P<0.01$)。FeNO、B-Eos与AHR严重程度呈正相关($r=0.463, 0.512, P<0.05$); ROC曲线分析, 当FeNO、B-Eos最佳截断值分别为39.67 ppb和5.11%时, 二者对重度AHR的敏感度、特异度分别为82.25%、7.14%, 84.36%、76.58%。结论 FeNO、B-Eos对哮喘患者AHR程度具有较好的预测效能。

关键词: 呼出气一氧化氮; 嗜酸性粒细胞; 哮喘; 气道高反应性

中图分类号: R 562

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0074-03

Predictive efficiency of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophil in airway hyperresponsiveness of asthmatic patients

LIN Min-yi, TAN Gai-ling, LIAO Hui-ying, LIU Ling* (Department of Pediatrics, Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Foshan 528318, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive efficiency of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and blood eosinophil (B-Eos) in airway hyperresponsiveness (AHR) of asthmatic patients. Methods FeNO and B-Eos were determined in 96 asthmatic patients (study group, mild/moderate AHR, $n=50$; severe AHR, $n=46$) and 50 healthy volunteers (control group). The correlation between FeNO/B-Eos and AHR and their predictive efficiency were analyzed. Results FeNO and B-Eos were higher in study and severe AHR group than in control and mild/moderate AHR group ($P<0.01$), respectively. FeNO and B-Eos were positively correlated with AHR severity ($r=0.463$ and $0.512, P<0.05$). ROC showed that

收稿日期: 2021-07-09

作者简介: 林敏仪(1984-), 女, 学士, 副主任医师

通信作者: 刘 玲(1968-), 女, 硕士, E-mail: LiuLing6809@163.com