

# 慢性肝衰竭患者预后的影响因素

高艳颖, 韩涛, 阚志超

高艳颖, 韩涛, 阚志超, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

天津市卫生局重点攻关资助项目, No. 07KG9

作者贡献分布: 本课题设计由韩涛完成; 本文的构思, 收集病历, 统计学处理及文章撰写由高艳颖完成; 本文修改由韩涛与阚志超完成。

通讯作者: 韩涛, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. hantaomd@126.com.cn

电话: 022-84112298

收稿日期: 2008-07-07 修回日期: 2008-09-05

接受日期: 2008-09-08 在线出版日期: 2008-10-18

## Risk factors of prognosis for chronic liver failure

Yan-Ying Gao, Tao Han, Zhi-Chao Kan

Yan-Ying Gao, Tao Han, Zhi-Chao Kan, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Supported by: the Key Projects of Bureau of Health of Tianjin, No. 07KG9

Correspondence to: Dr. Tao Han, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyanying@sina.com.cn

Received: 2008-07-07 Revised: 2008-09-05

Accepted: 2008-09-08 Published online: 2008-10-18

## Abstract

**AIM:** To investigate independent risk factors of prognosis for chronic liver failure and to establish its prognostic model.

**METHODS:** Retrospective analysis was conducted on clinical aspects of 228 patients with liver failure receiving artificial liver treatment between May 2002 and March 2007 in Tianjin third central hospital. Data were analyzed using SPSS 13.0 statistic software. Quantitative data were analyzed using t test and rank test, and qualitative data were analyzed using Chi-square test, then Logistic regression analysis was used for selecting the independent risk factors affecting the prognosis. Based on independent risk factors from Logistic regression model, prognostic model for our patients with chronic liver failure was established.

**RESULTS:** Independent risk factors included Child-Pugh score, tyrosine, bilirubin separation

ALT, liver cancer, indirect bilirubin, serum sodium and leukocyte. The mortality of patients with LOG model score higher than 9.5 was 72.18%, while the mortality of patients with LOG model score under 9.5 was 13.68%. There was significant difference between the two ( $P < 0.05$ ). Based on LOG model score, 7-9 score was considered as early stage, 10-12 score as middle stage and 13-14 score as advanced stage. The mortality of three stages were 13.68%, 68.91%, and 100%, respectively, which showed significant differences among them ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Child-Pugh score, tyrosine, bilirubin separation ALT, liver cancer, indirect bilirubin, serum sodium and leukocyte are independent risk factors affecting prognosis. LOG model established in our study has better predictability.

**Key Words:** Chronic liver failure; Prognostic factors; Logistic regression; LOG model

Gao YY, Han T, Kan ZC. Risk factors of prognosis for chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3343-3346

## 摘要

**目的:** 探讨影响慢性肝衰竭患者预后的独立危险因素, 并建立预测模型。

**方法:** 选择天津市第三中心医院2002-05/2007-03行人工肝治疗的慢性肝功能衰竭, 且病例资料完整的患者228例, 对其临床资料进行回顾性分析。使用Logistic回归分析筛选影响预后的独立危险因素, 根据筛选出的独立危险因素建立适合我国慢性肝衰竭患者的预测模型。

**结果:** 影响慢性肝衰竭患者预后的独立危险因素有Child-Pugh评分、血钠值、酪氨酸、是否有胆酶分离、是否合并肝癌、间接胆红素及白细胞。228例慢性肝衰竭患者中大于9.5分者的病死率72.18%, 小于9.5分者的病死率13.68%, 两组比较有显著性差异( $P < 0.05$ )。患者早期的病死率为13.68%, 中期的病死率

## ■背景资料

肝功能衰竭是由于肝细胞大量坏死而出现肝功能严重受损为特征的综合征, 是严重危害人类健康的疾病之一, 病死率极高。长期以来肝功能衰竭一直是困扰国内外医学界的难题。

## ■同行评议者

胡和平, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆医院消化科

## ■研发前沿

由于医疗资源的匮乏,尤其是肝源的紧张,使得肝衰竭的治疗举步为艰。如何及时、早期的识别肝衰竭,正确的评估其预后不仅为选择适当的治疗手段提供了依据,同时也为合理的分配医疗资源提供依据。在我国肝衰竭患者中慢性肝衰竭占据大多数,因此对于影响慢性肝衰竭的预后的研究就显得越发重要。

## ■创新盘点

本文主要对影响慢性肝衰竭的预后因素作一探讨,并根据独立的危险因素建立预测模型,该文章几乎囊括了目前国内所能检测的所有反应肝功能的指标,筛选的指标有一部分以前尚无人报道。

68.91%,晚期的病死率为100%,三组比较有显著性差异( $P<0.05$ )。

**结论:**本研究建立的LOG模型对慢性肝衰竭患者的预后有很好的预测性。

**关键词:**慢性肝衰竭; 预后的预测因子; Logistic回归; LOG模型

高艳颖, 韩涛, 阙志超. 慢性肝衰竭患者预后的影响因素. 世界华人消化杂志 2008; 16(29): 3343-3346

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3343.asp>

## 0 引言

肝功能衰竭是由于肝细胞大量坏死而出现肝功能严重受损为特征的综合征,主要表现为严重的消化道症状,黄疸迅速加深,出血倾向,并先后出现各种并发症的肝功能衰竭征象,是严重危害人类健康的疾病之一<sup>[1]</sup>。肝功能衰竭反映了肝脏受损严重而再生不足,以及由于全身炎性细胞因子过度表达所致的多脏器功能衰竭过程,病死率极高<sup>[2]</sup>。长期以来肝功能衰竭一直是困扰国内外医学界的难题,由于医疗资源的匮乏,尤其是肝源的紧张,使得肝衰竭的治疗举步为艰。如何及时、早期的识别肝衰竭,正确的评估其预后不仅为选择适当的治疗手段提供了依据,同时也为合理的分配医疗资源提供依据。在我国肝衰竭患者中慢性肝衰竭占据大多数,因此对于影响慢性肝衰竭的预后的研究就显得越发重要。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 回顾性收集天津市第三中心医院2002-05-01/2007-03-01行人工肝治疗的肝功能衰竭的病历资料完整的患者228例,其诊断符合2006年我国肝衰竭指南<sup>[3]</sup>。其中男性175例,女性53例,男女比例为3.30:1,年龄为22-76(平均 $51.24\pm 9.79$ )岁。228例患者好转119例,死亡109例,总病死率为47.8%。肝衰竭病因以乙型肝炎为主,其中乙型肝炎178(78.07%),丙型肝炎2(0.88%),酒精性肝硬化19(8.33%),自身免疫性肝硬化9(3.95%),隐源性肝硬化6(2.63%)和重叠病因14(6.14%)。本研究14例重叠病因包括乙肝+丙肝4例,乙肝+戊肝4例,酒精肝+戊肝2例,酒精肝+乙肝3例,乙肝+自身免疫性肝病1例。

### 1.2 方法

**1.2.1 观察指标:**收集该228例患者的一般情况及住院后至第1次人工肝之前的最差的临床及生

化指标。包括:白蛋白、球蛋白、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、直接胆红素、间接胆红素、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、胆碱酯酶、前白蛋白、血糖、血钠、血钾、血氯、钙、磷、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、白细胞、血红蛋白、血小板、凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间国际标准化比率(INR)、甲胎蛋白、血型、年龄、性别、是否有家族史、是否有肝性脑病、是否合并肝癌、是否有肝肾综合征、是否有消化道出血、是否有腹水、是否有胆酶分离、肝衰竭病因、氨基酸分析、Child-Pugh分值、MELD分值和MELD-Na分值。

**1.2.2 Child-Pugh评分、MELD评分、MELD-Na评分的计算:**Child-Pugh评分(5-15分):腹水(无、易消退、难消退,分别为1、2、3分),肝性脑病(无、I-II期、III-IV期,分别为1、2、3分),血清白蛋白( $\geq 35$  g/L、28-35 g/L、 $\leq 28$  g/L,分别为1、2、3分),血清胆红素( $< 34$   $\mu$ mol/L、34-51  $\mu$ mol/L、 $> 51$   $\mu$ mol/L,分别为1、2、3分),凝血酶原时间( $\leq 14$  s、15-17 s、 $\geq 18$  s,分别为1、2、3分)。MELD计算公式<sup>[4]</sup>:  $MELD\text{分值} = 3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.4 \times (\text{病因:胆汁性或酒精性为0;其他为1})$ 。MELD-Na计算公式<sup>[5]</sup>:  $MELD\text{-Na分值} = MELD + 1.59 \times (135 - \text{Na})$ ,其中公式规定血Na浓度大于135 mmol/L者按135 mmol/L计算,小于120 mmol/L者按120 mmol/L计算。

**统计学处理** 应用SPSS13.0统计软件处理。计量资料的比较采用 $t$ 检验和秩和检验,计数资料的比较用卡方检验。对于单因素分析有意义的变量,将变量引入逐步Logistic回归分析,排除变量之间的干扰因素,确立影响肝衰竭预后的独立危险因素。并根据独立危险因素建立预测模型,利用受试者运行曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评估预测模型预测患者预后的准确性。一般认为AUC在0.8-0.9之间的模型被认为有非常好的预测/判断准确性,大于0.7的模型即有临床应用价值, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

根据Logistic回归筛选的对预后影响的7个因素( $P<0.05$ )见表1,表中 $B$ 值为偏回归系数, $S.E.$ 为偏回归系数的标准误, $Wald$ 用于检验总体偏回归系数与0有无显著性差异, $OR$ 为优势

表 1 228例慢性肝衰竭患者Logistic回归分析

	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>
合并肝癌	1.638	0.523	9.804	0.002	5.145
胆酶分离	2.289	0.445	26.503	0.000	9.864
Child-Pugh	0.831	0.149	31.041	0.000	2.295
IBIL	0.007	0.003	8.403	0.004	1.007
血钠	-0.076	0.028	7.155	0.007	0.927
白细胞	0.100	0.050	4.054	0.044	1.105
酪氨酸	0.012	0.003	17.470	0.000	1.012

表 2 慢性肝衰竭Logistic回归的预测模型(LOG预测模型)

项目	1分	2分
是否有胆酶分离	否	是
是否合并肝癌	否	是
Child-Pugh评分	<11.5	>11.5
IBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	<163.3	>163.3
血钠( $\text{mmol/L}$ )	>134.1	<134.1
酪氨酸	<157.4	>157.4
白细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )	<5.9	>5.9

比<sup>[6]</sup>。根据独立危险因素建立评价慢性肝衰竭预后的预测模型见表2。LOG预测模型分数为7-14分, 分数越高预后越差, 其中Child-Pugh评分、IBIL、血钠、酪氨酸、白细胞的界值均为其ROC曲线求得特异性和灵敏性相加的最大值(即cutoff值)。本研究建立的LOG模型的ROC曲线下面积为0.854, 具有很好的预测性, 其最佳临界值(即cutoff值)为9.5(图1)。

在本研究中228例慢性肝衰竭患者中大于9.5分者133例, 死亡96例, 病死率72.18%, 而小于9.5分者95例, 死亡13例, 病死率13.68%, 两组比较有显著性差异( $P<0.05$ )。把患者根据LOG模型分为三期, 7-9分者为早期, 10-12分者为中期, 13-14分者为晚期, 可与慢性肝衰竭的早、中、晚三期对应, 其中早期95例, 死亡13例, 病死率为13.68%, 中期119例, 死亡82例, 病死率68.91%, 晚期14例, 死亡14例, 病死率为100%, 三组比较有显著性差异( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

由于影响肝衰竭预后的各因素之间的相互作用, 故单因素分析已不能满足临床分析的需要。本组228例慢性肝衰竭患者经Logistic回归最后得出Child-Pugh评分、是否有胆酶分离、是否合并肝癌、间接胆红素、酪氨酸、白细胞、血钠值是影响慢性肝衰竭预后的独立危险因素。其

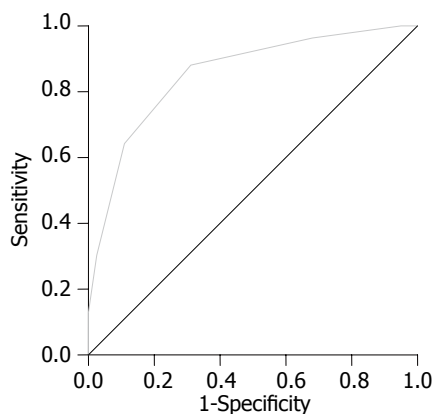


图 1 本研究建立的LOG模型的ROC曲线(AUC值为0.854)。

### ■应用要点

根据本文建立的预测模型对慢性肝衰竭患者进行评分, 从而对其预后尽早作出评估, 为选择治疗方案提供依据。

中合并肝癌的患者预后差这已经是大家的共识。而胆酶分离现象也是肝细胞大面积坏死的表现, 提示预后极差。酪氨酸是芳香族氨基酸的一种, 其升高是肝衰竭患者大面积肝细胞坏死的表现, 国外也有类似的报道<sup>[7]</sup>。多数报道都认为在肝衰竭患者中其支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)减少, 芳香族氨基酸(酪氨酸和苯丙氨酸)升高, 本研究也发现此规律, 但经统计学处理真正对预后影响的只有酪氨酸, 酪氨酸越高预后越差。由于Child-Pugh评分是复合指标, 所以其中涵盖的指标包括白蛋白、肝性脑病、腹水、总胆红素、PT也对预后有很大影响。此评分系统也被公认为评价肝功能储备的灵敏指标。本组研究发现间接胆红素升高是预后不良的独立危险因素, 日本学者近年来也提出DBIL与TBIL的比值能够反映肝细胞的转化功能, 认为比值高时肝细胞有一定的转化功能, 预后佳。其原因在于高胆红素血症是肝功能不良的标志, 而总胆红素中如果以直接胆红素为主, 常可能存在胆汁郁积, 间接胆红素为主才是肝细胞坏死的标志。本研究发现白细胞的数值是影响预后的独立危险因素, 白细胞越高预后越差。肝衰竭患者常合并原发性腹膜炎, 内毒素血症和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response, SIRS), 文献报道慢性肝衰竭SIRS的发生率为30%-50%<sup>[8]</sup>, 多种感染性因素和非感染性因素均能诱发SIRS, 炎症介质在SIRS的发生发展中起着核心作用<sup>[9-10]</sup>, 此类患者出现脑水肿<sup>[11]</sup>和多脏器功能衰竭<sup>[12]</sup>的机会更大, 死亡率更高, 故积极有效的控制感染是决定预后的关键。在本研究中我们发现血钠的作用是十分重要的。慢性肝衰竭发生低钠血症多为稀释性低钠, 而低钠血症常是肝肾综合征早期的表现<sup>[13-14]</sup>。Selcuk *et al*进行了123例终末期肝病患者的研究

#### ■同行评价

本文探讨了慢性肝衰竭患者的独立危险因素,并建立了预后预测模型,对临床有一定指导意义。

指出血钠值不仅仅是影响预后,影响生存时间的重要因素,而且是肝移植后早期肝功能恶化的灵敏的标志<sup>[15]</sup>。

由于我国肝衰竭的病因和分型与国外差别很大,故国际上通用的一些模型对我国肝衰竭患者的预后评价并不尽如人意。我国的肝衰竭以慢性肝衰竭为主,我们根据慢性肝衰竭患者预后的独立危险因素建立预测模型(LOG模型)。LOG模型中包含是否有胆酶分离、是否合并肝癌、Child-Pugh评分、IBIL、血钠、酪氨酸、白细胞七项指标,分数越高预后越差。当诊断为慢性肝衰竭时,可使用LOG模型进行评分,按评分进行分期,当分期定为早期的患者生存希望很大,经治疗其肝衰竭应该可以逆转,中期的患者死亡率已经很高,必须积极治疗,包括人工肝的治疗,包括积极预防和纠正各种并发症,如果患者肝功能进一步恶化应实行肝移植,以免延误时机,而晚期的患者几乎没有生存的希望,应尽早动员其行肝移植,而对于没有肝移植条件的患者内科保守治疗包括人工肝治疗几乎都是无效的。本研究建立的LOG模型与以往的模型的最大区别为其包括胆酶分离。胆酶分离是在治疗一段时间后观察其转氨酶和胆红素之间变化得出的结论,也是常常用来评估治疗是否有效的指标之一。我们经常会见到一些重症患者虽然开始时各项指标很差但治疗后很快好转,或是一些患者开始情况并不很差,但随着治疗却每况愈下,这就说明对于治疗的反应也是影响预后的因素之一,对于一个患者的病情发展应动态观察,仅以刚刚入院时的化验指标往往不能确切的反应患者的预后。

在我们的研究中也发现有一部分患者他们的诊断还未达到肝衰竭的标准,但是有早期肝衰竭的倾向,对于此类患者在治疗上不能有丝毫懈怠,应完全按肝衰竭处理,事实证明越早治疗患者预后越好。总之对于肝衰竭的治疗主张内科治疗-人工肝-肝移植的模式,但由于目前尚无统一的治疗规范,如何掌握人工肝、肝移植的指征及时机,就要求我们对肝衰竭有正确的认识,对其预后有准确的评估,从而在卫生资源匮乏的今天,才能做到既不浪费血制品和肝源,又能保证肝衰竭患者的生命及健康。

#### 4 参考文献

- 1 李保森,邹正升,张伟,赵军,常彬霞,唐彦,尚丽丹. 215例急性和亚急性重型肝炎临床特征对比性分析. 中华实验和临床病毒学杂志 2006; 20: 244-246
- 2 胡万峰,周亚珍. 全身炎症反应综合征对慢性重型肝炎预后的影响. 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 51-52
- 3 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 9: 643-646
- 4 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470
- 5 Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343
- 6 陈平雁. SPSS13.0统计软件应用教程. 第1版. 人民卫生出版社, 2006: 196-208
- 7 Clemmesen JO, Larsen FS, Ejlersen E, Schiodt FV, Ott P, Hansen BA. Haemodynamic changes after high-volume plasmapheresis in patients with chronic and acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 55-60
- 8 Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; 124: 1016-1020
- 9 Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med* 2006; 36: 373-384
- 10 Inoue K, Takano H, Shimada A, Yanagisawa R, Sakurai M, Yoshino S, Sato H, Yoshikawa T. Urinary trypsin inhibitor protects against systemic inflammation induced by lipopolysaccharide. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 673-680
- 11 Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 247-254
- 12 赵志义,郭巧英,王雪梅. 慢性重型肝炎并发多器官功能衰竭48例临床分析. 宁夏医学杂志 2007; 6: 534-535
- 13 Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-1660
- 14 Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 259-269
- 15 Selcuk H, Uruc I, Temel MA, Ocal S, Huddam B, Korkmaz M, Unal H, Kanbay M, Savas N, Gur G, Yilmaz U, Haberal M. Factors prognostic of survival in patients awaiting liver transplantation for end-stage liver disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3217-3223

编辑 李军亮 电编 郭海丽