

# 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭死亡相关因素分析127例

邢霖远, 余祖江

邢霖远, 余祖江, 郑州大学第一附属医院感染科 河南省郑州市 450052

邢霖远, 硕士, 主要从事病毒性肝炎抗病毒治疗的研究.

作者贡献分布: 本研究由邢霖远与余祖江共同完成.

通讯作者: 余祖江, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院感染科. 18037688733@163.com

收稿日期: 2013-01-07 修回日期: 2013-01-27

接受日期: 2013-01-29 在线出版日期: 2013-02-28

## Causes of death in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: An analysis of 127 cases

Ji-Yuan Xing, Zu-Jiang Yu

Ji-Yuan Xing, Zu-Jiang Yu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Zu-Jiang Yu, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, China. 18037688733@163.com

Received: 2013-01-07 Revised: 2013-01-27

Accepted: 2013-01-29 Published online: 2013-02-28

## Abstract

**AIM:** To analyze the causes of death in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) and discuss independent risk factors for death associated with HBV-ACLF.

**METHODS:** Clinical data for 127 patients with HBV-ACLF retrospectively analyzed. Univariate analysis was initially performed to identify significant factors affecting death in patients with HBV-ACLF. The identified significant factors were then included in multivariate and unconditioned Logistic regression analysis.

**RESULTS:** Logistic regression analysis revealed that total bilirubin, blood ammonia, creatinine and blood sodium were significantly associated with death in patients with HBV-ACLF ( $EXP = 1.025, 1.063, 0.611, 1.047$ , all  $P < 0.05$ ). Patients often died from a variety of complications, including hepatorenal syndrome (27%) and hepatic encephalopathy (21%).

**CONCLUSION:** Total bilirubin, blood ammonia and creatinine are independent risk factors for death associated with HBV-ACLF, while blood sodium is an independent protective factor.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatitis B virus; Liver failure; Hepatitis B

Xing JY, Yu ZJ. Causes of death in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: An analysis of 127 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(6): 537-540  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/537.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjg.v21.i6.537>

## 摘要

**目的:** 分析乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)的死亡原因, 探讨引起HBV-ACLF死亡的独立危险因素.

**方法:** 回顾性分析乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者127例的临床资料. 以 $t$ 检验筛选出有统计学意义的危险因素, 再进行Logistic回归分析影响死亡的危险因素.

**结果:** 经单因素分析和多因素非条件Logistic回归分析结果显示, 两组间血清总胆红素、血氨、血肌酐、血钠的差异有显著性( $EXP$ 值分别为1.025、1.063、0.611、1.047, 均 $P < 0.05$ ). 死亡组患者均死于多种并发症, 其中, 肝肾综合征27%、肝性脑病21%.

**结论:** 血清总胆红素、血氨、血肌酐是HBV-ACLF患者死亡的独立危险因素, 血钠是独立保护因素.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 肝衰竭; 乙型肝炎

邢霖远, 余祖江. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭死亡相关因素分析127例. 世界华人消化杂志 2013; 21(6): 537-540  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/537.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjg.v21.i6.537>

## ■背景资料

乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)是指在慢性肝病(通常是指肝硬化)的基础上, 在急性损伤因素的作用下, 短期(2-4 wk)内发生急性肝功能失代偿的一种严重的临床综合征, 临床表现为黄疸、凝血机制障碍和多脏器功能衰竭等, 经积极救治后, 病死率仍很高. HBV-ACLF是我国肝衰竭中最常见的类型, 占80%-90%.

## ■同行评议者

赵秀英, 副教授, 首都医科大学附属北京佑安医院; 白浪, 副教授, 四川大学华西医院感染性疾病中心; 彭亮, 副主任医师, 中山大学附属第三医院感染科

## ■相关报道

目前研究证明: 甲胎蛋白、凝血酶原活动度、MELD评分对于判断HBV-ACLF的预后及转归均有重要意义。

## 0 引言

乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是指在慢性肝病(通常是指肝硬化)的基础上,在急性损伤因素的作用下,短期(2-4 wk)内发生急性肝功能失代偿的一种严重的临床综合征,临床表现为黄疸、凝血机制障碍和多脏器功能衰竭等,经积极救治后,病死率仍很高。HBV-ACLF是我国肝衰竭中最常见的类型,占80%-90%<sup>[1]</sup>。目前,对于HBV-ACLF的内科治疗还缺乏特效药物和手段,多采取综合治疗措施,积极防治各种并发症。我们通过采用Logistic回归分析HBV-ACLF死亡的独立危险因素,以期为该病的早期防治提供一定的理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集2005-05/2012-09郑州大学第一附属医院感染科HBV-ACLF患者127例的临床病例资料,其中男84例,年龄11-77岁,住院时间13-74 d。每份病历按统一的调查表格进行登记,记录患者住院号、姓名、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、肝功能、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、肌酐、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、总胆红素(total bilirubin, TB)、血氨、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分<sup>[2]</sup>、Child-Pugh评分<sup>[3]</sup>、住院经过及疾病转归。其中BMI、MELD评分、Child-Pugh评分标准如下: BMI = 体质量(kg)/身高(m<sup>2</sup>)。肝、肾功能检测采用深圳Mindray BS-400型全自动生化分析仪,试剂购自日本和光纯药。凝血酶原活动度(PTA)检测采用德国BE公司Compact全自动血凝分析仪,试剂为美国生产的Biopool配套试剂。血氨检测采用日本产YM3PA4130型血氨分析仪和随仪器配用的血氨测定试纸条。AFP检测采用罗氏p800全自动生化分析仪放射免疫法测定。

## 1.2 方法

1.2.1 分组: 以在院内死亡或自动出院随访至死亡为终点判断。存活组为出院时症状体征基本消失,肝功能明显改善(血清总胆红素<50 μmol/L, PTA>40%);死亡组为患者在院内死亡或自动出院后随访至死亡。将所收集患者临床病例资料分为存活组与死亡组,其中存活组患者76例,死亡组患者51例。

1.2.2 诊断标准: 患者诊断符合2006年中华医学会感染病学分会及肝病学会修订的《肝衰竭

表 1 Child-Pugh评分标准

临床生化指标	1分	2分	3分
肝性脑病	无	1-2	3-4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素(μmol/L)	<34	34-51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28-35	<28
凝血酶原延长(s)	<4	4-6	>6

诊疗指南》,排除合并有其他病毒性肝炎、药物及酒精性肝损害,遗传代谢性肝脏疾病、自身免疫性疾病、肿瘤;或合并严重的心、脑、肺、肾等脏器器质性病变及中、重度肝性脑病和合并胃肠道出血者。

1.2.3 MELD评分标准: 统计所有患者的肌酐、胆红素、国际标准化比值,按照以下公式进行计算:  $R = 9.6 \times \ln(\text{肌酐mg/dL}) + 3.8 \times \ln(\text{胆红素mg/dL}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4 \times \text{病因}$ ,结果取整数(胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0,病毒等其他原因肝硬化为1)。Child-Pugh评分标准见表1。

1.2.4 患者临床资料收集: 对于两组患者分别收集治疗前、治疗中和病情最重时肝肾功能、凝血酶原活动度、甲胎蛋白、国际标准化比值、血氨、血钠等指标,对诊断为慢加急性肝衰竭时的各项基线数据进行以下分析,同时对两组并发症进行统计,进行构成比分析。

**统计学处理** 使用SPSS17.0软件对患者临床病例资料进行t检验,将单因素分析后差异性显著的指标进行多因素非条件Logistic回归分析,计算出独立危险因素的EXP值,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组间HBV-ACLF各指标单因素分析 两组患者在年龄、BMI、总胆红素、血氨、甲胎蛋白、血钠、血肌酐、凝血酶原活动度、MELD评分等指标均有统计学意义( $P < 0.05$ ), Child-Pugh评分无统计学意义(表2)。

2.2 两组间各指标的多因素非条件Logistic回归分析 将上述两组间HBV-ACLF死亡因素有意义的9个变量进行多因素非条件Logistic回归分析,结果显示: 总胆红素、血肌酐、血氨是HBV-ACLF死亡的独立危险因素,血钠是HBV-ACLF死亡的独立保护因素。其他指标未进入方程(表3)。

2.3 两组死因构成比分析 存活组76例患者均未出现以下5种并发症。死亡组51例患者均死于

表 2 各指标对于生存组与死亡组之间的差异性比较

	存活组	死亡组	P值
年龄(岁)	41.11 ± 8.43	46.80 ± 9.69	0.001
体质指数	29.85 ± 1.09	20.13 ± 2.17	0
总胆红素TB(μmol/L)	292.50 ± 85.54	514.20 ± 163.13	0
血氨(μmol/L)	39.93 ± 21.65	77.88 ± 28.41	0
甲胎蛋白(ng/mL)	37.17 ± 46.89	13.78 ± 13.79	0.001
血钠(mmol/L)	137.10 ± 4.23	131.85 ± 3.18	0
凝血酶原活动度(%)	26.81 ± 7.40	14.90 ± 5.20	0
血肌酐(μmol/L)	100.41 ± 33.56	143.80 ± 42.49	0
MELD评分	20.22 ± 2.23	30.01 ± 1.29	0.001
Child-Pugh评分	3.00 ± 1.32	4.00 ± 1.11	0.122

## ■ 研究前沿

血肌酐是肝衰竭晚期肝肾综合征并发症的检测指标之一, 肾功能受损是肝衰竭晚期最严重的并发症之一。有资料证明, 严重肝病时的肾功能衰竭与内毒素血症密切相关。

表 3 两组间各指标的多因素非条件Logistic回归分析

因素	B	SE	Wald	P值	EXP	EXP值95%CI
总胆红素	0.025	0.008	9.373	0.002	1.025	1.009–1.041
血氨	0.062	0.023	7.243	0.007	1.063	1.017–1.112
血钠	-0.493	0.162	9.263	0.002	0.611	0.444–0.839
血肌酐	0.046	0.020	5.274	0.022	1.047	1.007–1.089

B: 偏回归系数; SE: 偏回归系数的标准误; Wald: 统计量; EXP: 优势比; EXP值95%CI: 优势比的可信区间。

多种并发症, 其中, 肝肾综合征27%、肝性脑病21%、上消化道出血10%、重度感染12%、电解质紊乱10%、合并两种或以上20%。

### 3 讨论

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。可分为4类: 急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭和慢性肝衰竭。慢加急性肝衰竭是我国肝衰竭中最常见的类型之一<sup>[4,5]</sup>, 其中HBV感染占绝对主导地位<sup>[6]</sup>。本研究对于引起HBV-ACLF死亡的临床资料及各实验室指标进行回顾性分析, 探讨引起该病死亡的独立危险因素, 指导临床治疗。由于临床限制, 本研究的病例资料样本量较小, 还不能进行大样本的统计分析。目前研究证明: 甲胎蛋白、凝血酶原活动度、MELD评分对于判断HBV-ACLF的预后及转归均有重要意义<sup>[7-9]</sup>。而本研究对于上述指标结果显示, 未进入Logistic回归方程, 这可能是几种指标综合作用的结果。

肝脏是胆红素摄取、结合、代谢及排泄的

场所, 一旦肝细胞病变, 其功能发生障碍, 导致血中胆红素升高。有研究显示随着血氨浓度升高, 重型肝炎的预后越差, 病死率越高。重型肝炎合并肝性脑病患者血氨浓度明显高于未合并肝性脑病的患者, 其变化随肝细胞损伤程度加重而增加, 死亡者达到最高水平, 提示血氨浓度升高是发生肝性脑病的重要预测性指标<sup>[10]</sup>。血肌酐是肝衰竭晚期肝肾综合征并发症的检测指标之一, 肾功能受损是肝衰竭晚期最严重的并发症之一。有资料证明, 严重肝病时的肾功能衰竭与内毒素血症密切相关<sup>[11]</sup>。全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是促成ACLF患者发生多脏器衰竭的重要原因, 与内毒素血症有关的中性粒细胞吞噬功能缺陷与并发感染、器官功能衰竭及病死率具有显著相关性<sup>[12,13]</sup>。本组资料发现血清总胆红素、血氨、血肌酐对于HBV-ACLF患者死亡是独立危险因素, 以上指标有助于判断HBV-ACLF的预后和转归, 指导临床综合性治疗。肝衰竭患者常合并低钠血症, 加重肝性脑病, 导致病情恶化, 甚至死亡<sup>[14]</sup>。失代偿期肝硬化常发生机体水平衡紊乱, 导致水潴留和稀释性低钠血症, 腹水患者稀释性低钠血症的发生率可达30%, 严重低

## ■同行评价

本文写作规范,文献引用合理,结果可靠,选题虽然不新颖,但对临床医师有一定指导意义。

钠血症常提示预后不良<sup>[15]</sup>。而HBV-ACLF患者出现稀释性低钠血症更难以纠正,本组资料显示血钠是HBV-ACLF死亡的独立保护因素,有助于在临床上实施有效干预稀释性低钠血症的治疗至关重要。

对于本研究,由于临床资料局限性,缺乏大样本的统计分析,我们将继续收集关于HBV-ACLF的临床资料,以期下一步进行大样本的统计分析,获得更可靠的结果。HBV-ACLF症状复杂,进展迅速,病死率高,预后不良,原则上强调早期诊断,早期治疗,积极防治各种并发症。血氨、总胆红素、血肌酐、血钠作为HBV-ACLF死亡的独立因素,在临床上应着重监测,对于判断患者预后及转归有重要意义,采取综合治疗,高度警惕常见并发症的发生,可给予积极预防性治疗,降低病死率。

## 4 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,中华医学会肝病学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; 14: 643-646
- 2 刘青,王泰岭. 应用MELD系统预测慢性重型肝炎的预后及其治疗效果. 中华医学杂志 2005; 85: 1773-1777
- 3 宋春辉,陈黎明,徐长江,陈菊梅. 应用两种评分系统对409例肝硬化和重型肝炎病例的评估分析. 胃肠病学和肝病杂志 2007; 16: 73-75
- 4 宋传芳,刘冰熔. 急性肝衰竭的综合治疗. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3237-3243
- 5 徐贞秋,徐龙,龙涛,程欣. 慢加亚急(急)性肝衰竭与慢性肝衰竭的临床分析. 中外医疗 2009; 27: 52
- 6 刘晓燕,胡瑾华,王慧芬,陈菊梅. 1977例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因与转归分析. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 772-775
- 7 夏刚,李显勇. 甲胎蛋白含量在慢加急性肝衰竭中的临床意义. 华西医学 2009; 24: 916-917
- 8 肖时湘,韩涛,阚志超. 凝血酶原活动度等指标与慢性重型肝炎预后. 天津医科大学学报 2007; 13: 104, 110
- 9 陈学兵,朱霞,唐红. 终末期肝病3种评分体系对急性肝衰竭患者预后的评估. 世界华人消化杂志 2011; 19: 855-859
- 10 李晓光,于永光,王丽艳,郭欣,王连明. 血氨检测在临床肝脏疾病中的应用价值. 国际检验医学杂志 2012; 33: 1340-1342
- 11 韩德五. 肝功能衰竭发病机制的研究-肠源性内毒素血症假说. 肝脏病杂志 1995; 3: 134-137
- 12 Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; 22 Suppl 2: 5-13 [PMID: 12220296]
- 13 Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; 46: 831-840 [PMID: 17680644]
- 14 郭俊芝,刘近春. 肝硬化低钠血症转归分析. 山西医药杂志 2005; 34: 15-16
- 15 方嘉庆,谢渭芬,陈岳祥. 肝硬化患者稀释性低钠血症的发生机制及治疗进展. 国际消化病杂志 2010; 30: 71-72, 89

编辑 李军亮 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页,PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。





百世登  
**Baishideng**®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Flat C, 23/F., Lucky Plaza,

315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China

Fax: +852-3177-9906

Telephone: +852-6555-7188

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

