

肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血住院患者的短期预后因素

张海平, 林 军

张海平, 林军, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

张海平, 主要从事消化内镜诊治及消化系统肿瘤防治的研究。

作者贡献分布: 课题设计由张海平完成; 主要数据收集、整理和文章起草由张海平完成; 文章修改及校审由林军完成。

通讯作者: 林军, 教授, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路 169号, 武汉大学中南医院消化内科。linjun64@126.com

电话: 027-67813352

收稿日期: 2015-04-02 修回日期: 2015-05-21

接受日期: 2015-05-28 在线出版日期: 2015-07-08

Short-term prognostic factors in hospitalized cirrhotic patients with acute esophageal variceal bleeding

Hai-Ping Zhang, Jun Lin

Hai-Ping Zhang, Jun Lin, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jun Lin, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. linjun64@126.com

Received: 2015-04-02 Revised: 2015-05-21

Accepted: 2015-05-28 Published online: 2015-07-08

Abstract

AIM: To analyze short-term prognostic factors in hospitalized cirrhotic patients with acute esophageal variceal bleeding (EVB).

METHODS: The clinical data for 146 hospitalized EVB patients with liver cirrhosis were analyzed retrospectively. Of these patients, 135 survived in hospital, and 11 died. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to

identify short-term prognostic factors for acute EVB in these patients. Kaplan-Meier survival analysis was performed to evaluate the impact of different variables on prognosis.

RESULTS: Univariate Cox regression analysis showed that age, increased white blood cell count, hyperbilirubinemia, increased prothrombin time, decreased prothrombin time activity, hyponatremia, hepatic encephalopathy, Child-Pugh grade and Child-Pugh score were risk factors for prognosis of EVB, while antibiotic treatment and endoscopic treatment were protective factors. Multivariate Cox regression analysis showed that age (RR = 1.055, 95% CI: 1.010-1.103, $P = 0.017$), white blood cell count (RR = 1.352, 95% CI: 1.073-1.704, $P = 0.011$), and Child-Pugh grade (RR = 4.822, 95% CI: 1.465-15.873, $P = 0.010$) were risk factors for prognosis in cirrhotic patients with EVB, while antibiotic treatment (RR = 0.056, 95% CI: 0.012-0.264, $P = 0.000$) was a protective factor. Kaplan-Meier survival analysis showed that higher Child-Pugh grade was associated with shorter survival time and lower survival ratio ($\chi^2 = 16.651$, $P < 0.0001$), and patients without antibiotic treatment had shorter survival time and lower survival ratio than patients with antibiotic treatment ($\chi^2 = 17.135$, $P < 0.0001$).

CONCLUSION: Age, white blood cell count, Child-Pugh grade and antibiotic treatment are short-term prognostic factors in hospitalized cirrhotic patients with acute EVB.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)发病突然、出血量大、止血难度大、病死率高,是临床上常见的危急重症。正确认识EVB的预后因素至关重要,但国内外大量研究对于肝硬化EVB的预后因素尚无统一结论。

同行评议者

程斌, 教授, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

■ 相关报道

国内外多项研究表明Child-Pugh评分、Child-Pugh分级是影响EVB预后的重要因素, 均提示肝功能与预后呈负相关。

Key Words: Liver cirrhosis; Esophageal variceal bleeding; Short-term prognosis

Zhang HP, Lin J. Short-term prognostic factors in hospitalized cirrhotic patients with acute esophageal variceal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3152-3156 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3152.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3152>

摘要

目的: 分析影响肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal variceal bleeding, EVB)住院患者短期预后的因素。

方法: 回顾性分析146例肝硬化EVB住院患者的临床资料, 其中住院死亡患者11例, 住院生存患者135例。通过单因素和多因素Cox回归分析找出肝硬化EVB住院患者的短期预后因素; 对影响预后的分级变量作Kaplan-Meier生存分析, 分析不同层次变量对预后的影响。

结果: 单因素Cox回归分析显示年龄、白细胞计数增高、高胆红素血症、凝血酶原时间延长、凝血酶原活动度下降、低钠血症、肝性脑病、Child-Pugh分级、Child-Pugh评分是EVB死亡的危险因素, 使用抗生素、内镜下治疗是EVB死亡的保护性因素。多因素Cox回归分析显示年龄($RR = 1.055$, $95\%CI: 1.010-1.103$, $P = 0.017$), 白细胞计数($RR = 1.352$, $95\%CI: 1.073-1.704$, $P = 0.011$), Child-Pugh分级($RR = 4.822$, $95\%CI: 1.465-15.873$, $P = 0.010$)是肝硬化EVB住院患者死亡的危险因素; 使用抗生素($RR = 0.056$, $95\%CI: 0.012-0.264$, $P = 0.000$)是肝硬化EVB住院患者死亡的保护因素。Kaplan-Meier生存分析显示肝功能Child-Pugh分级越高, 患者住院生存时间越短、生存比例越低($\chi^2 = 16.651$, $P < 0.0001$); 未使用抗生素的患者比使用抗生素的患者生存时间更短、生存比例更低($\chi^2 = 17.135$, $P < 0.0001$)。

结论: 年龄、白细胞计数、Child-Pugh分级、使用抗生素是肝硬化EVB住院患者的短期预后因素。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 食管静脉曲张破裂出血; 短期预后

核心提示: 本文分析了17个肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal variceal bleeding, EVB)的预后指标, 多因素Cox回归分析结果提示高龄, 白细胞计数增高, Child-Pugh分级高是EVB住院患者死亡的危险因素; 使用抗生素是EVB住院患者死亡的保护因素, 临床医师需高度重视, 及时采取相应的治疗措施, 改善EVB患者的预后。

张海平, 林军. 肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血住院患者的短期预后因素. *世界华人消化杂志* 2015; 23(19): 3152-3156 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3152.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3152>

0 引言

食管静脉曲张破裂出血(esophageal variceal bleeding, EVB)是晚期肝硬化患者的常见严重并发症。肝硬化EVB具有发病突然、出血量大、止血难度大、病死率高等特点^[1], 首次出血1 wk内的死亡率为25%-50%, 6 wk内再出血的死亡率为20%^[2,3]。正确认识EVB的短期预后因素具有重大意义, 但是目前尚无统一的EVB病情短期预后的评估模型。本研究回顾性分析武汉大学中南医院消化内科146例肝硬化EVB住院患者的临床资料, 旨在分析影响肝硬化EVB住院患者的短期预后因素, 为临床决策提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2014-05武汉大学中南医院消化内科的EVB住院病历146例, 135例经治疗后存活出院, 11例患者经抢救无效死亡出院。纳入标准: (1)符合肝硬化诊断标准^[4], 并合并有食管静脉曲张; (2)经内镜检查证实为食管静脉曲张破裂出血。排除标准: 内镜检查系消化系溃疡出血或其他原因引起的出血。

1.2 方法 记录可能影响肝硬化食管静脉曲张出血住院患者预后的临床和实验室指标, 即年龄、性别、腹水、肝性脑病、内镜下治疗、抗生素治疗、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、钠离子浓度、Child-Pugh评分、Child-Pugh分级。

统计学处理 应用SPSS21.0统计软件, 将各统计指标输入计算机。计数资料直接输入,

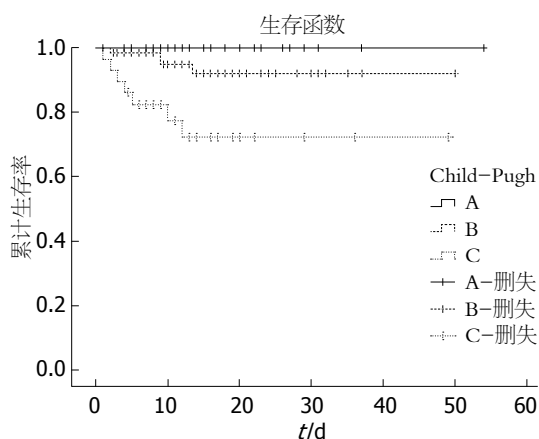


图1 Child-Pugh分级对肝硬化EVB住院患者短期预后分析. EVB: 食管静脉曲张破裂出血.

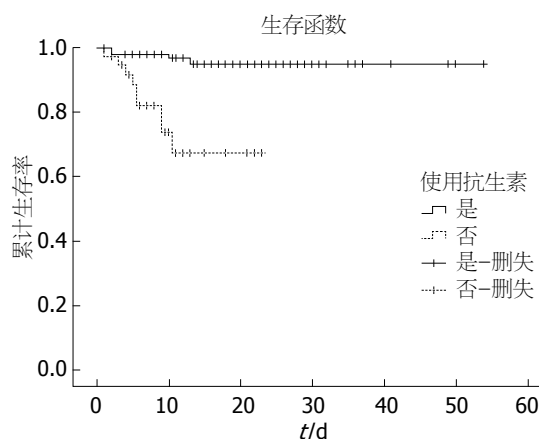


图2 抗生素使用情况对肝硬化EVB短期预后分析. EVB: 食管静脉曲张破裂出血.

应用要点

本文的研究结果提示抗生素治疗是肝硬化EVB短期预后的保护性因素, Chavez-Tapia等的研究结果表明在肝硬化并发上消化道出血患者中预防性使用抗生素可以降低早期再出血率及死亡率, 因此临床上肝硬化EVB患者可预防性使用抗生素以改善预后.

计量资料采取变量赋值, 变量赋值如下: 性别(男性 = 1, 女性 = 2), 肝性脑病(有 = 1, 无 = 0), 腹水(有 = 1, 无 = 0), 内镜下治疗(是 = 1, 否 = 0), 使用抗生素(是 = 1, 否 = 0), Child-Pugh分级(Child-Pugh A = 1, Child-Pugh B = 2, Child-Pugh C = 3), 死亡(是 = 1, 否 = 0). 以患者出院时的结局(生存或死亡)为应变量, 年龄、性别、腹水、肝性脑病、内镜下治疗、抗生素治疗、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、钠离子浓度、Child-Pugh评分、Child-Pugh分级为自变量, 采用单因素和多因素Cox回归分析, 计算相对危险度RR值及95%CI, 筛选独立危险因素; 对影响预后的分级变量作Kaplan-Meier生存分析, 分析不同层次变量对结局的影响. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 Cox回归分析结果 单因素Cox回归分析显示年龄、白细胞计数增高、高胆红素血症、凝血酶原时间延长、凝血酶原活动度下降、低钠血症、肝性脑病、Child-Pugh分级、Child-Pugh评分是EVB死亡的危险因素, 使用抗生素、内镜下治疗是EVB死亡的保护性因素; 性别、红细胞计数、血小板计数、血红蛋白、白蛋白、腹水与EVB死亡无显著相关性(表1). 多因素Cox回归分析显示高龄, 白细胞计数增高, Child-Pugh分级较高是肝硬化EVB住院患者死亡的危险因素; 使用抗生素是肝硬化EVB住院患者死亡的保护因素

(表2).

2.2 Kaplan-Meier生存分析结果 对影响肝硬化EVB住院死亡的Child-Pugh分级和是否使用抗生素两项指标行Kaplan-Meier生存分析. 结果显示: Child-Pugh A级、B级与C级患者生存状况差异有显著性意义($\chi^2 = 16.651$, $P < 0.0001$), 使用抗生素与未使用抗生素患者生存状况差异具有统计学意义($\chi^2 = 17.135$, $P < 0.0001$). 从生存曲线中观察到Child-Pugh C级与A级、B级比较, 生存时间更短、生存比例更低(图1); 未使用抗生素的患者比使用抗生素的患者生存时间更短、生存比例更低(图2).

3 讨论

肝硬化EVB病情凶险, 出血量大、病死率高, 然而影响肝硬化EVB患者短期预后的因素尚无统一结论. 本研究运用Cox回归分析和Kaplan-Meier生存分析分析临床上各可能影响EVB短期预后的因素. 本研究显示单、多因素Cox回归分析结果均显示高龄是肝硬化EVB的危险因素, 与之前报道研究^[5]结果一致.

肝硬化Child-Pugh分级和Child-Pugh评分综合血清总胆红素、血清白蛋白、凝血酶原时间、肝性脑病、腹水5项指标全面评价慢性肝病肝功能的受损程度. 相关研究^[5-8]显示Child-Pugh评分、Child-Pugh分级均是影响EVB的预后指标. 本研究单因素Cox回归分析结果显示高胆红素血症、肝性脑病、凝血酶原时间延长、较高的Child-Pugh分级和Child-Pugh评分与肝硬化EVB住院患者死亡密切相关, 这提示肝功能越差EVB患者死亡风险越

同行评价

该文作为回顾性研究选题有新意, 对临床肝硬化EVB患者的防治有一定指导意义.

表 1 肝硬化食管静脉曲张破裂出血住院患者短期预后单因素Cox回归分析结果

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | P值 | RR | 95%CI |
|--------------|--------|-------|-------|-------|--------------|
| 年龄 | 0.051 | 0.023 | 0.028 | 4.132 | 1.052–1.100 |
| 性别 | -0.224 | 0.677 | 0.740 | 0.799 | 0.212–3.014 |
| 红细胞计数 | 0.065 | 0.187 | 0.728 | 1.067 | 0.739–1.541 |
| 白细胞计数 | 0.240 | 0.085 | 0.005 | 1.272 | 1.076–1.503 |
| 血小板计数 | 0.000 | 0.005 | 0.915 | 1.000 | 0.991–1.008 |
| 血红蛋白 | 0.010 | 0.014 | 0.472 | 1.010 | 0.983–1.038 |
| 总胆红素 | 0.009 | 0.002 | 0.000 | 1.009 | 1.005–1.013 |
| 白蛋白 | -0.067 | 0.040 | 0.095 | 0.935 | 0.864–1.012 |
| 凝血酶原时间 | 0.155 | 0.041 | 0.000 | 1.168 | 1.077–1.267 |
| 凝血酶原活动度 | -0.037 | 0.014 | 0.008 | 0.964 | 0.938–0.990 |
| 钠离子浓度 | -0.087 | 0.039 | 0.024 | 0.917 | 0.850–0.989 |
| 肝性脑病 | 2.912 | 0.680 | 0.001 | 8.954 | 2.362–33.941 |
| 腹水 | 0.274 | 0.627 | 0.662 | 1.315 | 0.385–4.499 |
| Child-Pugh分级 | 1.794 | 0.560 | 0.001 | 6.014 | 2.007–18.024 |
| Child-Pugh评分 | 0.203 | 0.627 | 0.001 | 7.611 | 2.226–26.025 |
| 内镜下治疗 | -1.554 | 0.783 | 0.047 | 0.211 | 0.046–0.980 |
| 使用抗生素 | -1.982 | 0.637 | 0.002 | 0.138 | 0.040–0.480 |

表 2 肝硬化食管静脉曲张破裂出血住院患者短期预后多因素Cox回归分析结果

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | P值 | RR | 95%CI |
|--------------|--------|-------|-------|-------|--------------|
| 白细胞计数 | 0.302 | 0.118 | 0.011 | 1.352 | 1.073–1.704 |
| 使用抗生素 | -2.879 | 0.790 | 0.000 | 0.056 | 0.012–0.264 |
| Child-Pugh分级 | 1.573 | 0.608 | 0.010 | 4.822 | 1.465–15.873 |
| 年龄 | 0.054 | 0.023 | 0.017 | 1.055 | 1.010–1.103 |

高. 多因素Cox回归分析提示肝功能Child-Pugh分级每增高一级, 住院死亡风险增高4.855倍. Kaplan-Meier生存分析进一步证明肝功能Child-Pugh分级越高, 患者住院生存时间越短、生存比例越低.

晚期肝硬化患者由于长期放腹水、利尿、低盐饮食等治疗, 以及体内醛固酮、抗利尿激素、心房钠尿肽等激素水平升高, 使得肝硬化患者常合并有低钠血症. 据报道低钠血症程度与Child-Pugh评分、肝性脑病、肝肾综合征、顽固性腹水、病死率等密切相关^[9]. Martín-Llahí等^[10]提出低钠血症是肝硬化患者死亡的独立预测因素. 本研究单因素Cox回归分析显示低钠血症的患者住院死亡的危险因素, 与国内外报道^[7,11]结果相符.

肝硬化EVB患者常可合并有白细胞计数增高, 可能与感染、应激或全身炎症反应综合征有关. 本研究单因素和多因素Cox回归分

析均表明白细胞计数升高是肝硬化EVB死亡的独立危险因素, 与陆京京等^[5]的研究相符. Augustin等^[12]研究提示感染是急性EVB 6 wk内病死率的危险因素. 进一步分析肝硬化EVB的药物治疗, 我们发现死亡组与生存组抗生素的使用情况存在显著差异. 单因素与多因素Cox回归分析均提示使用抗生素对降低肝硬化EVB死亡率具有一定的保护作用. Kaplan-Meier生存分析显示未使用抗生素的肝硬化EVB患者生存时间更短, 生存比例更低. Chavez-Tapia等^[13]证实了我们研究结果的可靠性, 其研究结果表明在肝硬化并发上消化道出血患者中预防性使用抗生素可以降低早期再出血率及死亡率.

内镜下食管静脉曲张硬化术及套扎术是临床上肝硬化急性EVB的主要治疗手段. 庄少华等^[14]的研究显示内镜下硬化治疗可显著提高肝硬化EVB患者的生存期. 一项荟萃分析研

究^[15]结果显示内镜下硬化术及套扎术均能有效降低肝硬化急性EVB在出血率及死亡率, 套扎治疗较硬化治疗在治疗肝硬化食管静脉曲张中能更好地预防再出血, 但在降低死亡率方面两者相似. 本研究单因素Cox回归分析结果提示内镜下治疗是肝硬化EVB住院患者死亡的保护性因素, 因此急性EVB需积极提倡早期内镜下止血.

总之, 年龄、白细胞计数、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、钠离子浓度、肝性脑病、Child-Pugh分级、Child-Pugh评分、内镜下治疗、使用抗生素与EVB死亡相关性显著. 其中高龄, 白细胞计数增高, Child-Pugh分级高是EVB住院患者死亡的危险因素; 使用抗生素是EVB住院患者死亡的保护因素.

4 参考文献

- Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2: 261-274 [PMID: 21161008 DOI: 10.4254/wjh.v2.i7.261]
- Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, D'amico G, Pasta L, Craxi A, Saitta A, Raimondo G. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33: 333-338 [PMID: 11172334 DOI: 10.1053/jhep.2001.21410]
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]
- 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 419-428
- 陆京京, 张莉, 丁士刚, 周丽雅. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血患者预后Cox回归分析. *中华消化杂志* 2011; 31: 217-220
- Krige JE, Kotze UK, Distiller G, Shaw JM, Bornman PC. Predictive factors for rebleeding and death in alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multivariate analysis. *World J Surg* 2009; 33: 2127-2135 [PMID: 19672651 DOI: 10.1007/s00268-009-0172-6]
- 蒋晓渠, 陈世耀, 王慧. 食管胃静脉曲张破裂出血患者死亡危险因素分析. *胃肠病学* 2011; 6: 90-93
- 杨小敏, 张妮, 郑红斌. 食管胃静脉曲张破裂出血患者死亡危险因素分析. *中国现代医生* 2012; 50: 40-42
- 张薇薇, 袁学华, 谭华炳, 朱琳, 占国清, 杜卫星, 李儒贵. 肝硬化失代偿期低钠血症与病重程度的关系. *临床消化病杂志* 2009; 21: 296-298
- Martín-Llahí M, Guevara M, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: clinical features and management. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 1144-1151 [PMID: 17075468 DOI: GCB-10-2006-30-10-0399-8320-101019-200519773]
- Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 605-610 [PMID: 11142560 DOI: 10.1016/S1590-8658(00)80844-0]
- Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, González A, Saperas E, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, Malagelada JR, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1347-1354 [PMID: 19699816 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.08.011]
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509-518 [PMID: 21707680 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x]
- 庄少华, 赵建妹, 刘媛媛. COX回归分析对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者预后的评估. *中国医师进修杂志* 2012; 35: 68-70
- Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2534-2541 [PMID: 25741164 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2534]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

