

3008例乙型肝炎肝硬化患者的并发症及死因分析

高学松¹, 段雪飞¹, 陈丽², 李蕴铷¹, 金承刚², 成军³, 范小玲¹ (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015; 2. 北京师范大学 社会发展与公共政策学院, 北京 100875; 3. 首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015)

摘要: 目的 研究首都医科大学附属北京地坛医院乙型肝炎肝硬化住院患者的并发症、合并症及死亡的相关危险因素。方法 分别回顾性分析本院2008年1月至2010年12月2568例和2011年1月至2014年9月3008例乙型肝炎肝硬化住院患者的相关资料。结果 发现乙型肝炎肝硬化并发症发病率最高为原发性肝癌, 不同时期比较发现发病率呈上升趋势 ($P = 0.000$), 其余并发症如腹水、上消化道出血、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征发病率呈下降趋势 ($P = 0.000$)。2型糖尿病、高血压等合并症发病率前后比较无统计学差异 ($P = 0.399$, $P = 0.089$)。除自发性细菌性腹膜炎外, 肺部感染是肝硬化住院患者最易发的感染。对不同时期死亡的相关危险因素进行多元回归分析, 肝癌、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征和上消化道出血均与病死显著相关 ($P = 0.000$)。结论 原发性肝癌仍然是乙型肝炎肝硬化最常见并发症, 也是乙型肝炎肝硬化最主要的病死原因, 病死患者均伴发多种并发症。

关键词: 肝硬化; 乙型肝炎; 肝癌; 合并症

Clinical analysis of patients with hepatitis B virus related cirrhosis of complications and causes of death

GAO Xue-song¹, DUAN Xue-fei¹, CHEN Li², LI Yun-ru¹, JIN Cheng-gang², CHENG Jun³, FAN Xiao-ling¹ (1. Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. School of Social Development and Public Policy, Beijing Normal University, Beijing 100875, China; 3. Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To analyze the associated complications and the causes of death of hepatitis B virus related cirrhosis patients. **Methods** The data of 2568 patients from January 2008 to December 2010 and 3008 patients from January 2011 to September 2014, hospitalized in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, were retrospective reviewed respectively. **Results** Among all the hepatitis B virus (HBV) related cirrhosis patients, the highest incidence of complication was primary hepatocellular carcinoma (HCC) and it showed an ascending trend in recent years ($P = 0.000$). The incidence of other complications, including ascites, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), upper gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy (HE) and hepatorenal syndrome(HRS) were reduced ($P = 0.000$). No significant difference between the incidence of type 2 diabetes and hypertension ($P = 0.399$, $P = 0.089$). Apart from SBP, pneumonia was the most frequent type of infection. **Conclusions** HCC is still the most common complication and the predominant cause of HBV related cirrhosis. A variety of complications coexist in all death patients.

Key words: Cirrhosis; Chronic hepatitis B; Hepatocellular carcinoma; Complication

慢性乙型肝炎是我国的常见病和多发病, 病情

进展至肝炎后肝硬化、肝癌是慢性肝炎患者死亡的主要原因。目前对于乙型肝炎肝硬化的并发症以及预后的相关危险因素横断面研究较多, 但对于乙型肝炎肝硬化并发症的构成变化研究相对较少, 本文回顾性分析了本院2008~2010年与2011~2014年来

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.02.018

基金项目: 国家“十一五、十二五”传染病防治科技重大专项 (2009ZX10004-903) (2012ZX10004904)

通讯作者: 范小玲 Email: fanxl2001@163.com

乙型肝炎肝硬化住院患者的并发症变迁与死亡相关危险因素的变化,进一步了解乙型肝炎肝硬化的病例特点与各种并发症的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2008年1月至2010年12月和2011年1月至2014年9月乙型肝炎肝硬化住院患者5576例,其中2008~2010年2568例,2011~2014年3008例。所有入选病例的诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]。

1.2 方法 收集2008~2010年、2011~2014年间住院患者的病案统计资料,采用Stata软件建立数据库,并对肝硬化各种并发症与死亡关系进行分析。

1.3 统计学处理 采用Stata11.0软件进行统计分析,多因素采用Logistic回归分析,不同组间的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时期乙型肝炎肝硬化主要并发症的比较 2008~2010年乙型肝炎肝硬化主要并发症依次为:腹水、自发性细菌性腹膜炎、上消化道出血、原发性肝癌、肝肾综合征和肝性脑病。2011~2014年乙型肝炎肝硬化主要并发症依次为:原发性肝癌、腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征和上消化道出血。不同时期发病率均有统计学差异,见表1。

2.2 乙型肝炎肝硬化主要伴发疾病 2008~2010年乙型肝炎肝硬化主要伴发疾病依次为:2型糖尿病、高血压、酒精性肝病和贫血。2011~2014年乙型肝炎肝硬化主要伴发疾病依次为:高血压、2型糖尿病、酒精性肝病和贫血。不同时期发病率均无统计

学差异,见表2。

2.3 乙型肝炎肝硬化合并感染情况 不同时期乙型肝炎肝硬化合并感染的发病率依次为:自发性细菌性腹膜炎、肺部感染、胆道感染、泌尿道感染和肠道感染。与2008~2010年比较,2011~2014年自发性细菌性腹膜炎、肺部感染发病率下降,而胆道感染有所上升,发病率变化有统计学差异,见表3。

2.4 多因素死亡相关分析 出现次数在150个以上的诊断生成哑变量,分别为肝癌、腹水、低蛋白血症、脾功能亢进、2型糖尿病、自发性细菌性腹膜炎、高血压、酒精性肝病、低钾血症、门静脉瘤栓、肝切除术后、胸腔积液、慢性胃炎、胆囊结石、肝囊肿、肺部感染、贫血、反流性食管炎、肝肾综合征、幽门螺杆菌感染、上消化道出血,对哑变量进行赋值处理:有该诊断=1,无该诊断=0。因变量是死亡,自变量是年龄(≤ 45 岁,46~60岁,61~75岁和 ≥ 76 岁)及主要诊断。分析发现,2008~2010年乙型肝炎肝硬化住院患者中,肝癌、肺部感染、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征和上消化道出血是死亡的显著危险因素,而2011~2014年住院患者中,肝癌、腹水、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征、上消化道出血和2型糖尿病是死亡的显著危险因素,见表4。

2.5 死亡原因分析 2008~2010年乙型肝炎肝硬化患者病死295例,2011~2014年患者病死96例。在病死患者中,死因为原发性肝癌的患者分别是102例(34.58%)和65例(67.71%)。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎发展的结果,

表1 乙型肝炎肝硬化患者主要并发症 [例 (%)]

时间	例数	原发性肝癌	上消化道出血	腹水	自发性细菌性腹膜炎	肝肾综合征	肝性脑病
2008~2010年	2568	485 (18.89)	267 (10.40)	1577 (61.41)	1183 (46.07)	140 (5.45)	29 (1.13)
2011~2014年	3008	1384 (46.01)	52 (1.73)	1381 (45.91)	650 (21.61)	94 (3.13)	215 (7.15)
χ^2 值		457.385	192.998	133.605	375.537	18.654	119.913
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:不同时期比较,各主要并发症均有统计学差异

表2 乙型肝炎肝硬化患者主要伴发疾病 [例 (%)]

时间	例数	2型糖尿病	高血压	酒精性肝病	贫血
2008~2010年	2568	440 (17.13)	384 (14.95)	290 (11.29)	154 (6.00)
2011~2014年	3008	490 (16.29)	500 (16.62)	301 (10.01)	162 (5.39)
χ^2 值		0.710	2.893	2.419	0.968
P值		0.399	0.089	0.120	0.325

注:不同时期比较,各主要合并症均无统计学差异

表3 乙型肝炎肝硬化患者合并感染 [例 (%)]

时间	例数	自发性细菌性腹膜炎	肺部感染	胆道感染	泌尿道感染	肠道感染
2008~2010年	2568	1183 (46.07)	155 (6.04)	24 (0.93)	13 (0.51)	15 (0.58)
2011~2014年	3008	650 (21.61) ^a	125 (4.16) ^b	47 (1.56) ^c	14 (0.47)	20 (0.66)
χ^2 值		375.537	10.269	4.345	0.048	0.145
P值		0.000	0.001	0.037	0.827	0.703

注:与2008~2010年比较,a、b和c有统计学差异

其病理学定义为弥漫性纤维化伴有假小叶形成,病变逐渐进展,失代偿期可出现腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血和肝性脑病等多种并发症。乙型肝炎肝硬化病死率高,但近年的研究表明,乙型肝炎肝硬化住院患者病死率有下降趋势。因此,将本院乙型肝炎肝硬化住院患者按照十一五和十二五两个阶段分为2008~2010年和2011~2014年两个时间段,回顾性分析我院7年来乙型肝炎肝硬化患者的病例资料,对比分析肝硬化并发症,发现原发性肝癌仍是肝硬化最常见并发症,而且发病率呈现逐渐升高的趋势^[2],这与既往研究结论相似,在病死患者中,原发性肝癌患者占首位,这与既往北京地区的研究结果相近^[3];同时比较发现,上消化道出血、自发性细菌性腹膜炎、腹水、肝肾综合征等并发症的发病率均显著下降。以上结果说明随着我国各级医疗保障体系的逐步完善,疾病诊断及治疗水平的不断提高,以及抗病毒治疗的规范,减少和延缓了肝硬化并发症的发生。同时,国家十一五传染病重大专项启动以来,传染病综合防治示范区建设项目开展与实施,进一步提高了北京市传染病防治能力。我院在示范区建设中,通过开展“诊疗在医院,管理在社区”的双向转诊模式,简化了就医流程,规范了慢性乙型肝炎患者的管理,对减少和延缓肝硬化并发症的发生,肝癌的早期发现和治疗都起到了积极的作用。但本研究统计肝癌发病率较其他研究高^[4],考虑乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗后病情在一定程度上得到控制,住院人数减少,但合并肝癌使患者必须住院针对肿瘤进行治疗有关。另外考虑抗病毒治疗延缓患者病情进展,减少了肝硬化肝脏失代偿病死率,延长了患者生命,相对增加了肿瘤发生的几率。

回归分析结果显示,除肝癌、上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等常见危险因素外,腹水

也同样是死亡危险因素,它是反映肝硬化严重程度的可靠指标,也与多数国内外文献结论相似^[5]。年龄差异并非病死危险因素,与国内部分研究结论相似^[6]。但也有研究提示高龄患者病死风险增加,考虑与研究人群背景差异有关^[7]。另外,不同阶段的危险因素略有不同,如2008~2010年的肺部感染和2011~2014年的2型糖尿病和腹水,考虑与不同时间段的住院患者主要并发症的不同相关。虽然2011~2014年自发性细菌性腹膜炎的发病率较2008~2010年有所下降,但可以看到,肝硬化患者最常见的感染仍然是自发性细菌性腹膜炎,与国内外研究结论相同。肺部感染占第二位,与国内郭桐生等研究结论相似^[17],且肺部感染是2008~2010年住院患者死亡的危险因素。与部分国外研究结论不同^[18],考虑各个国家、地区之间医疗水平、不同肝硬化住院患者、不同住院时间等诸多因素对肝硬化感染的统计的影响。

肝硬化合并2型糖尿病或并发肝源性糖尿病临床较为常见,国外文献报道大约30%的肝硬化患者合并糖尿病^[10]。研究证实,2型糖尿病已成为原发性肝癌发生的危险因素^[10,11],而且,肝硬化或肝癌合并糖尿病患者的病死率高于未合并糖尿病患者^[12,13]。研究发现2型糖尿病是乙型肝炎肝硬化最常见的合并症,患病率高达16.82%,诊断糖尿病的患者中包括肝源性糖尿病患者,因为目前肝源性糖尿病与2型糖尿病的界定并不明确,仅仅以诊断糖尿病的时间发生在肝硬化前后作为区别二者的标准,尚无客观的诊断标准^[14]。且目前研究两者肝功能受损程度和预后无明显差异^[15]。因此本研究未将肝源性糖尿病与2型糖尿病进一步分组。肝脏是人体糖代谢的重要器官,肝硬化时肝细胞功能受损,糖原的合成与释放异常,出现糖代谢障碍,胰岛素分泌异常的机制包括胰岛素灭活减少,外周组织

表4 不同时期乙型肝炎肝硬化患者死亡危险因素的相关分析

自变量	时间	比值比	标准误	z	P > z	95% 可信区间
肝癌	2008~2010年	4.345	0.809	7.89	0.000	3.016~6.260
	2011~2014年	3.279	1.001	3.89	0.000	1.802~5.964
腹水	2008~2010年	1.676	0.523	1.66	0.098	0.909~3.089
	2011~2014年	4.333	2.052	3.10	0.002	1.712~10.963
肺部感染	2008~2010年	3.298	0.864	4.55	0.000	1.973~5.512
	2011~2014年	1.257	0.552	0.52	0.602	0.532~2.971
自发性腹膜炎	2008~2010年	3.451	0.964	4.43	0.000	1.996~5.966
	2011~2014年	2.813	0.912	3.19	0.001	1.490~5.310
肝性脑病	2008~2010年	3.722	0.634	7.71	0.000	2.665~5.199
	2011~2014年	6.241	1.768	6.47	0.000	3.582~10.873
肝肾综合征	2008~2010年	7.599	1.398	11.03	0.000	5.300~10.897
	2011~2014年	8.987	2.709	7.28	0.000	4.978~16.224
上消化道出血	2008~2010年	5.527	0.954	9.90	0.000	3.940~7.753
	2011~2014年	4.418	1.134	4.58	0.000	2.338~8.348
2型糖尿病	2008~2010年	0.962	0.210	-0.18	0.859	0.627~1.477
	2011~2014年	2.106	0.661	2.37	0.018	1.139~3.895

注: z: 单个比值比检验的z统计量; P > |z|: 单个比值比检验的P值; 95% 置信区间: 比值比的95%可信限

胰岛素抵抗增加,乙型肝炎病毒直接侵犯胰腺组织,胰岛 β 细胞受损,分泌胰岛素功能下降等。而糖尿病促进终末期肝病病情进展,增加肝硬化和肝癌患者病死风险的确切机制尚未明确,目前研究发现,糖尿病可以加重炎症,促进肝纤维化,胰岛素抵抗可以促进炎症因子包括TNF- α 、瘦素等的释放,活化细胞炎症的信号通路,导致肝细胞损伤^[16],另一方面,糖尿病抑制免疫功能,细菌感染的几率增加,发生脓毒血症、肝肾综合征和肝衰竭导致患者住院期间病死率的增加^[17]。

肝硬化合并高血压的研究较少,2010年发布的《中国高血压防治指南》^[18]调查的普通人群高血压的患病率为18.80%,曾有研究人员认为肝硬化合并高血压患病率低于正常人群^[19]。本研究显示我院两个阶段的乙型肝炎肝硬化合并高血压患病率与普通人群接近。

本研究报道乙型肝炎肝硬化部分并发症、合并症发病率高于国内部分文献报道,考虑与我院为传染病专科医院,收治患者多为基层医院上转的危重患者,病情危重而且复杂有关。总之,乙型肝炎肝硬化患者病情较重,预后与多方面因素相关,病死率高,医务工作者应规范乙型肝炎肝硬化患者的治疗,延缓肝脏失代偿的发生,改善患者的生活质量和延长其生存时间。另外,对小肝癌的早发现、早诊断和早治疗,对提高失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的存活率有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.
- [2] 熊理守,潘丽莹,陈旻湖.失代偿期肝硬化420例病因及并发症特征分析[J].中华消化杂志,2012,32:764-765.
- [3] 董金玲,丁惠国,李霞,等.880例肝病患者死亡原因分析[J].北京医学,2008,30:215-217.
- [4] 艾敏,陈伟婵,沈薇.2002例肝硬化患者的病因及并发症分析[J].临床肝胆病杂志,2013,29:352-355.
- [5] Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis[J]. Semin Liver Dis,2008,28:43-58.
- [6] 孙立东,张玫,汤哲.337例住院肝硬化患者预后相关因素研究[J].首都医科大学学报,2010,31:393-397.
- [7] Faber W, Stockmann M, Schirmer C, et al. Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis[J]. Eur J Surg Oncol,2014,40:208-213.
- [8] 郭桐生,卢文宁,刘佳,等.病毒性肝炎后肝硬化住院患者感染状况调查及危险因素分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2014,28:41-43.
- [9] Tandon P, Delisle A, Topal JE, et al. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2012,10:1291-1298.
- [10] Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease[J]. Am J Med,2007,120:829-834.
- [11] El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology,2004,126:460-468.
- [12] Amarapurkar DN, Patel ND, Kamani PM. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC[J]. Ann Hepatol,2008,7:148-151.
- [13] Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, et al. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study[J]. Aliment Pharmacol Ther,2005,22:24-27.
- [14] Holstein A, Hinze S, Thiessen E, et al. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol,2002,17:677-681.
- [15] 吴娟,胡乃中.肝硬化合并糖尿病临床、预后和糖代谢指标的观察研究[J].中华消化杂志,2013,33:601-605.
- [16] Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab,2006,2:335-348.
- [17] Cheruvattath R, Balan V. Infections in patients with end-stage liver disease[J]. J Clin Gastroenterol,2007,41:403-411.
- [18] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中华心血管病杂志,2011,39:579-616.
- [19] 韩慧芳,王炳元.肝硬化合并高血压患者的临床特征分析[J].胃肠病学和肝病杂志,2014,23:170-172.

收稿日期:2014-11-02