

GLO和AFP对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后的影响

吕振梁, 赵有为, 赖清谊 (鹤山市人民医院 内三区, 广东 鹤山 529700)

摘要 目的 回顾性分析乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者血清球蛋白(GLO)和甲胎蛋白(AFP)的水平及其对预后的影响。**方法** 选择本院2013年7月至2015年6月HBV-ACLF患者104例, 生存组48例, 病死组56例, 检测两组患者血清GLO、AFP和血清总蛋白(STP)水平, 并分析与患者预后的相关性。**结果** 生存组患者血清GLO水平为 (18.36 ± 2.97) g/L, 低于病死组的 (32.08 ± 3.02) g/L, 差异有统计学意义($t = 9.42, P = 0.04$); 生存组患者血清AFP水平为 (324.96 ± 27.84) μ g/L, 高于病死组的 (168.23 ± 25.70) μ g/L, 差异有统计学意义($t = 12.38, P = 0.01$)。两组患者STP水平差异无统计学意义($t = 3.17, P = 0.08$), 血清GLO ≥ 30 g/L和AFP < 200 μ g/L的患者中, 腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征及病死率均高于血清GLO < 30 g/L和AFP ≥ 200 μ g/L的患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HBV-ACLF病死患者血清AFP水平降低, GLO水平上升, 且出现腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征及病死等预后与血清GLO和AFP水平相关。检测GLO和AFP水平有助于对患者进行并发症及预后的评估。

关键词: 甲胎蛋白; 血清球蛋白; 肝炎病毒, 乙型; 肝功能衰竭, 慢加急性; 预后

Influence of GLO and AFP on the prognosis of hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure

LV Zhen-liang, ZHAO You-wei, LAI Qing-yi (Department of Third District of Internal Medicine, People's Hospital of Heshan City, Heshan 529700, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To analyze the level of serum globulin (GLO) and alpha fetoprotein (AFP) in patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) and the effects on prognosis, retrospectively. **Methods** Total of 104 patients with HBV-ACLF from July 2013 to June 2015 in our hospital were selected and divided into survival group (48 cases) and death group (56 cases). Levels of GLO, AFP and serum total protein (STP) were detected and the correlation with the prognosis were analyzed. The serum level of GLO in survival group was (18.36 ± 2.97) g/L, which was lower than that of the death group [(32.08 ± 3.02) g/L], the difference was statistically significant ($t = 9.42, P = 0.04$). The levels of STP in both groups had no statistically significant difference ($t = 3.17, P = 0.08$). The serum level of AFP in survival group was (324.96 ± 27.84) μ g/L, which was higher than that of the death group [(168.23 ± 25.70) μ g/L], the difference was statistically significant ($t = 12.38, P = 0.01$). **Results** The incidence rate of ascites, upper gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, electrolyte disorders and death in patients with GLO ≥ 30 g/L and AFP < 200 μ g/L were higher than those in patients with GLO < 30 g/L and AFP ≥ 200 μ g/L, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The serum level of AFP decreased and GLO increased in death group. Prognosis like ascites, upper gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, electrolyte disorder and death are related with the levels of GLO and AFP. Detection of the levels of GLO and AFP are helpful to the assessment of complications and prognosis of the patients.

Key words: Alpha-fetoprotein; Serum globulin; Hepatitis B virus; Liver failure, acute-on-chronic; Prognosis

在我国，慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染较常见，部分患者在急性损伤或某些诱因作用下，短期内出现急性或亚急性肝功能失代偿，导致慢加急性肝功能衰竭（acute-on-chronic liver failure, ACLF），病情进展快，病死率高。在临床诊治过程中，寻找ACLF发生的早期预警和预后指标，对及时诊治、提高患者生存率具有重要的意义^[1,2]。有研究认为，甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）是诊断原发性肝癌的特异性肿瘤标志物，也常应用于对肝细胞再生的评估，血清球蛋白（globulin, GLO）水平随肝功能和肝组织损伤程度的加重而增加^[3,4]。目前通过检测血清中GLO和AFP水平变化预测肝细胞损伤状况的研究较少，本研究采用回顾性研究的方法，总结乙型肝炎病毒相关ACLF患者血清GLO和AFP水平，并分析对患者预后的影响，为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院2013年7月至2015年6月乙型肝炎病毒相关慢加急性肝功能衰竭（hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF）患者104例，所有纳入患者均符合2012年《肝衰竭诊治指南》中的诊断标准^[5]，排除肝癌患者，合并失代偿期肝硬化患者，其他类型肝炎病毒感染、酒精和药物等原因引起的肝功能衰竭患者及感染性休克者。

1.2 研究方法和指标 采用回顾性研究方法，所有患者均给予保肝，营养，预防出血、肝性脑病及其他并发症等内科综合治疗。统计治疗期间患者的GLO、AFP和血清总蛋白（serum total protein, STP）[检测试剂均购自普洛麦格（北京）生物技术有限公司]，并统计出现腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征及病死患者例数。GLO正常范围为20~30 g/L，肝硬化患者血清AFP浓度多在25~200 μg/L，STP的参考值为60~80 g/L，本研究GLO以30 g/L，AFP以200 μg/L为分界点^[6]。

1.3 统计学处理 用SPSS 11.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用t检验，计数资料比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 本研究104例患者中男性55例，女性49例，年龄39~68岁，平均（52.68 ± 6.74）岁，其中生存组48例，男性26例，女性22例，平均年龄（52.51 ± 6.69）岁；病死组56例，男性29例，女性27例，平均年龄（52.73 ± 6.79）岁，两组患者性别、年龄比较，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 1.08$, $t = 1.36$; P 均 > 0.05 ）。

2.2 两组患者血清GLO、AFP和STP水平比较 本次研究结果显示，生存组患者血清GLO低于病死组，AFP高于病死组，差异均有统计学意义（ $t = 9.42$ 、 12.38 , $P = 0.04$ 、 0.01 ）；两组患者STP水平差异无统计学意义（ $t = 3.17$, $P = 0.08$ ）。见表1。

2.3 不同GLO、AFP水平患者的临床症状及治疗结局 本次研究结果显示，血清GLO ≥ 30 g/L和AFP < 200 μg/L的患者中，腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征及病死率均高于血清GLO < 30 g/L和AFP ≥ 200 μg/L的患者，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.4 HBV-ACLF患者预后影响因素的Logistic分析 以腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征、GLO和AFP为自变量，并分别赋值，患者预后为因变量，进行多因素Logistic回归分析，结果显示，腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征、GLO和AFP均与患者的预后相关（ $P < 0.05$ ），见表3。

3 讨论

ACLF主要发生在慢性肝病的基础上，短期内肝细胞大量坏死，导致肝功能严重障碍或受损，主要临床表现为黄疸和肝性脑病等综合征。国内外通过对HBV-ACLF患者进行研究，提出MELD、MELD-Na及iMELD等评分体系对患者的预后进行评估预测，但存在一定差异^[7,8]。近年来，在众多影响患者预后及各种并发症的因素中，应用血清GLO和AFP浓度作为辅助指标，评估HBV-ACLF患者的预后及判断肝细胞再生水平在临床上越来越引起关注。

表 1 104 例 HBV-ACLF 患者血清 GLO、AFP 和 STP 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	GLO (g/L)	AFP (μg/L)	STP (g/L)
生存组 (n = 48)	18.36 ± 2.97	324.96 ± 27.84	66.70 ± 9.61
病死组 (n = 56)	32.08 ± 3.02	168.23 ± 25.70	65.23 ± 8.74
t 值	9.42	12.38	4.06
P 值	0.04	0.01	0.08

血清GLO是血清总蛋白中除去白蛋白以外的多种蛋白质的混合物，主要由单核-吞噬细胞系统合成。AFP是一种单分子的糖蛋白，属于白蛋白家族，是人体胚胎时期肝细胞和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白^[8,10]，有研究认为AFP的生成量和肝细胞

再生时的分裂细胞数量呈正相关^[11-13]。STP是血清固体成分中含量最多的一类物质，具有维持血管内正常胶体渗透压和酸碱度、运输多种代谢物以及调节被运输物质的生理作用等多种功能，并与机体的免疫功能有着密切的关系。本研究显示，两组患者

表2 不同 GLO、AFP 水平 HBV-ACLF 患者的临床症状及治疗结局 [例 (%)]

项目	例数	GLO		χ^2 值	P 值
		≥ 30 (g/L)	< 30 (g/L)		
腹水					
有	91	73 (80.22)	18 (19.78)	9.62	0.03
无	13	4 (30.77)	9 (69.23)		
上消化道出血					
有	72	61 (84.72)	11 (15.28)	8.76	0.04
无	32	12 (37.50)	20 (62.50)		
肝性脑病					
有	46	30 (65.22)	16 (34.78)	9.11	0.04
无	58	17 (29.31)	41 (70.69)		
电解质紊乱					
有	89	75 (84.27)	14 (15.73)	9.85	0.02
无	15	6 (40.00)	9 (60.00)		
肝肾综合征					
有	50	38 (76.00)	12 (34.00)	8.77	0.04
无	54	21 (38.89)	33 (61.11)		
救治结局					
病死	56	48 (85.71)	9 (14.29)	9.36	0.03
生存	48	14 (29.17)	34 (70.83)		

项目	AFP		χ^2 值	P 值
	< 200 ($\mu\text{g/L}$)	≥ 200 ($\mu\text{g/L}$)		
腹水				
有	70 (76.92)	21 (23.08)	8.94	0.03
无	5 (38.46)	8 (61.54)		
上消化道出血				
有	62 (86.11)	10 (13.89)	7.96	0.04
无	14 (43.75)	18 (56.25)		
肝性脑病				
有	29 (63.04)	17 (36.96)	8.55	0.04
无	15 (25.86)	43 (74.14)		
电解质紊乱				
有	71 (79.78)	18 (20.22)	9.28	0.03
无	5 (33.33)	10 (66.67)		
肝肾综合征				
有	36 (72.00)	14 (28.00)	9.06	0.03
无	19 (35.19)	35 (64.81)		
救治结局				
病死	47 (83.93)	10 (16.07)	9.74	0.02
生存	12 (25.00)	36 (75.00)		

表3 ACLF 患者预后影响因素的 Logistic 分析

变量	β	标准误	OR	95%CI	P 值
腹水	0.73	0.508	2.706	1.821 ~ 3.744	0.02
上消化道出血	0.58	0.624	1.984	1.490 ~ 2.861	0.03
肝性脑病	0.66	0.433	2.053	1.755 ~ 2.947	0.01
电解质紊乱	0.57	0.647	1.924	1.326 ~ 3.052	0.01
肝肾综合征	0.88	0.727	2.368	1.583 ~ 3.918	0.03
GLO	0.92	0.825	1.729	1.313 ~ 3.036	0.02
AFP	0.86	1.083	1.916	1.352 ~ 3.114	0.02

STP差异无统计学意义,生存组患者血清GLO水平低于病死组,AFP水平高于病死组,差异有统计学意义,提示HBV-ACLF患者STP水平差异不显著,病死组患者血清AFP降低,GLO升高,有助于预后的辅助评估。血清GLO反映肝窦网状内皮细胞移除和处理肠源性抗原的功能,ACLF发生时,乙型肝炎病毒大量复制,进入体循环刺激免疫系统,产生大量GLO;GLO也与肝脏结缔组织变性有关,随着肝组织炎症程度或损伤的加重,血清GLO逐渐升高。

AFP是胎儿卵黄囊和肝脏合成的特殊蛋白,正常成年人肝细胞失去合成AFP的能力,血清AFP处于较低水平,肝细胞受到损伤时,受损的肝细胞因再生而幼稚化,具有能够重新产生AFP的能力^[14-18]。AFP的升高不仅提示肝细胞癌的发生,也提示大量肝细胞坏死后的肝细胞再生。本研究也证实了血清AFP水平高的ACLF肝炎患者预后较好,随着血清GLO的升高和AFP的降低,患者腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征及病死率显著增加,说明血清GLO水平与肝脏的损伤程度相一致。HBV-ACLF患者肝细胞内病毒持续存在和不断复制刺激机体体液免疫功能亢进,血清GLO呈现升高趋势。血清AFP的升高反映了炎症、坏死及肝细胞的再生能力,有利于促进肝脏功能的恢复^[19-21],二者一定程度上能够辅助预测HBV-ACLF患者肝脏的损伤程度及预后。

综上所述,HBV-ACLF病死组患者血清AFP降低,GLO水平上升,且患者出现腹水、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱、肝肾综合征及病死率等预后与血清GLO和AFP水平相关,GLO和AFP有助于患者的诊断及对预后的评估。

参考文献

- [1] 郭利伟,丁艾昆,刘伟,等. 253例乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝衰竭预后影响因素分析[J]. 中国病原生物学杂志,2014,9(3):275-278.
- [2] Chavez-Tapia NC, Mendiola-Pastrana I, Ornelas-Arroyo VJ, et al. Granulocyte-colony stimulating factor for acute-on-chronic liver failure: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hepatol,2015,14(5):631-641.
- [3] 李晨. HBV相关慢加急性肝衰竭前期概念及诊疗新进展[J]. 实用肝病杂志,2015,18(1):105-108.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南[J]. 实用肝病杂志,2013,16(3):210-216.
- [5] 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重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J/CD]. 中华移植杂志(电子版),2013,7(1):48-56.
- [6] Yuen MF. Anti-viral therapy in hepatitis B virus reactivation with acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Int,2015,9(3):373-377.
- [7] 郭利伟,王昌源. 核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝衰竭的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2014,8(5):707-709.
- [8] 阿里木江,张静颖,刘祥. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭死亡相关因素分析240例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(4):42-46.
- [9] 叶佩燕,杨宗国,陈晓蓉,等. HBV相关慢加急性肝衰竭不同分期的预后评价及影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(4):271-276.
- [10] 李雷,林芳,孙李建,等. ROC曲线评价AFP在急性肝衰竭预后中的应用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(2):559-561.
- [11] 刘明,张绪清,毛青. 慢加急性肝衰竭前期的概念及预警模型[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(10):732-734.
- [12] 周意,孙克伟,阳航,等. HBV相关性慢加亚急性肝衰竭中医证候群积分与疾病分期及预后相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2015,25(1):13-15.
- [13] 姜立胜,李用国,陈姝,等. 抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭近期及远期疗效的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(2):110-113.
- [14] 杨淑殷,李淑婷,薛峰,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭合并脓毒症的病理特征[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(2):6-9.
- [15] 占国清,谭华炳,李芳,等. 甲胎蛋白、血浆凝血酶原活动度与血清前白蛋白联合检测对慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. 临床消化病杂志,2014,26(4):218-220.
- [16] 张冬青,陈立,甘巧蓉,等. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的预后因素分析[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(10):740-743.
- [17] 张爱民,游绍莉,万志红,等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者肝纤维化、肝功能、病毒学指标及甲胎蛋白水平与预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(6):459-461.
- [18] 肖灿辉,梁赢,黄飞飞,等. 不同抗病毒治疗方案对慢乙肝患者IL-32表达水平的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2014,28(2):87-89.
- [19] 徐少卿,郭建彪,李红艳,等. 血清甲胎蛋白与慢加急性肝衰竭预后的关系[J]. 临床消化病杂志,2014,26(1):46-47.
- [20] 姜立胜,李用国,陈姝,等. 抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭近期及远期疗效的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(2):110-113.
- [21] 宋莉. 慢性乙型肝炎患者血清免疫球蛋白水平的变化及临床意义[J]. 海南医学,2013,24,(23):3509-3511.

收稿日期:2016-02-17

吕振梁,赵有为,赖清谊. GLO和AFP对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):93-96.