

327例重症酒精性肝炎患者临床特点及其近期预后

李晨, 朱冰, 吕飒, 游绍莉, 熊艺茹, 刘婉姝, 辛绍杰(解放军第302医院 肝衰竭诊疗与研究中心, 北京 100039)

摘要: 目的 探讨重症酒精性肝炎(SAH)患者的临床特点及近期预后(12周)。方法 对解放军第302医院2012年1月至2015年12月间收治的327例SAH患者进行前瞻性研究, 总结SAH患者的临床特点, 根据患者预后分为存活组(219例)和病死组(108例), 记录两组患者的基线资料。运用多因素Logistic回归分析影响SAH患者近期预后的危险因素, 运用受试者特征曲线(ROC)评估终末期肝病模型(MELD)和Maddrey判别函数(MDF)对SAH患者近期预后的预测价值。结果 SAH患者MDF分值为(64.0 ± 38.5)分, MELD分值为(19.1 ± 8.4)分。SAH患者基线MELD分值与MDF分值存在正相关($r = 0.662$, $P = 0.000$)。12周时SAH患者的病死率为33.0%, 随MDF和MELD分值的增加, 患者的病死率呈上升趋势。病死组患者的基线年龄为(49.6 ± 10.2)岁, AST为79.0 U/L, GGT为69.0 U/L, TBil为(320.9 ± 161.7) μmol/L, D/T为0.71 ± 0.10, PT为(29.1 ± 11.8)秒, INR为2.4 ± 1.0, CRE为(200.0 ± 131.3) μmol/L, WBC为(15.3 ± 11.0) × 10⁹/L, NE为(12.6 ± 10.1) × 10⁹/L, MELD评分为(25.8 ± 8.1)分, MDF评分为(88.3 ± 54.0)分; 存活组患者的基线年龄为(46.2 ± 8.1)岁, AST为54.0 U/L, GGT为35.0 U/L, TBil为(189.2 ± 122.4) μmol/L, D/T为0.65 ± 0.13, PT为(22.9 ± 3.8)秒, INR为1.9 ± 0.3, CRE为(98.3 ± 61.7) μmol/L, WBC为(6.6 ± 4.9) × 10⁹/L, NE为(4.6 ± 4.5) × 10⁹/L, MELD评分为(15.6 ± 5.2)分, MDF评分为(52.0 ± 18.5)分。病死组患者的上述指标均高于生存组患者, 差异有统计学意义(P 均 < 0.001)。存活组患者的基线TBA [(185.5 ± 98.1) μmol/L]、PTA [(36.7 ± 7.4) %]和HGB [(90.4 ± 21.3) g/L]均高于病死组患者[(154.2 ± 104.6) μmol/L, (30.7 ± 12.2) %, (81.6 ± 27.5) g/L], 差异有统计学意义(t 值分别为2.621、5.523和3.188, P 均 < 0.05)。多因素Logistic回归分析显示MELD、HGB和年龄是影响SAH患者近期预后的独立危险因素。ROC曲线显示MELD和MDF的曲线下面积分别为0.859、0.744, MELD对SAH患者近期预后的预测价值优于MDF($Z = -3.068$, $P = 0.002$)。结论 SAH患者病情重且近期预后不佳。相对于MDF, MELD能更好地评估SAH患者的近期预后。

关键词: 终末期肝病模型; Maddrey判别函数; 肝炎, 重症, 酒精性; 预后

Clinical features and short-term prognosis of 327 patients with severe alcoholic hepatitis

LI Chen, ZHU Bing, LV Sa, YOU Shao-li, XIONG Yi-ru, LIU Wan-shu, XIN Shao-jie (Liver Failure Treatment and Research Centre, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical features and short-term (12 weeks) prognosis of patients with severe alcoholic hepatitis (SAH). **Methods** Total of 327 patients with SAH from January 2012 to December 2015 in 302 Military Hospital of China were included in this prospective study. The clinical features of the patients were obtained. According to the prognosis, patients were divided into survival group (219 cases) and death group (108 cases), the baselines of two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was applied for selecting the risk factors of short-term prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve were used to assess the predictive value of Model for end-stage liver disease (MELD) and Maddrey discriminant function (MDF) for the short-term prognosis of patients with SAH. **Results** The MDF and MELD scores in patients with SAH were 64.0 ± 38.5 and 19.1 ± 8.4, respectively. The baseline of MELD scores and MDF scores were positively correlated ($r = 0.662$, $P = 0.000$). The fatality rate of patients

with SAH in 12 weeks was 33.0%, and with the MDF and MELD scores increasing, the fatality rate showed upward trends. In death group, the average age was (49.6 ± 10.2) years old, the levels of AST, GGT, TBil, D/T, PT, INR, CRE, WBC and NE were 79.0 U/L, 69.0 U/L, $(320.9 \pm 161.7) \mu\text{mol/L}$, 0.71 ± 0.10 , 2.4 ± 1.0 , $(200.0 \pm 131.3) \mu\text{mol/L}$, $(29.1 \pm 11.8) \text{ s}$, $(15.3 \pm 11.0) \times 10^9/\text{L}$ and $(12.6 \pm 10.1) \times 10^9/\text{L}$, respectively; the scores of MELD and MDF were 25.8 ± 8.1 and 88.3 ± 54.0 , respectively. In survival group, the average age was (46.2 ± 8.1) years old, the levels of AST, GGT, TBil, D/T, PT, INR, CRE, WBC and NE were 54.0 U/L, 35.0 U/L, $(189.2 \pm 122.4) \mu\text{mol/L}$, 0.65 ± 0.13 , $(22.9 \pm 3.8) \text{ s}$, 1.9 ± 0.3 , $(98.3 \pm 61.7) \mu\text{mol/L}$, $(6.6 \pm 4.9) \times 10^9/\text{L}$ and $(4.6 \pm 4.5) \times 10^9/\text{L}$, respectively; the scores of MELD and MDF were 15.6 ± 5.2 and 52.0 ± 18.5 , respectively. The indexes above in death group were higher than those of survival group, the differences were statistically significant ($P < 0.001$). The levels of TBA, PTA and HGB in survival group were higher than those of death group [$(185.5 \pm 98.1) \mu\text{mol/L}$ vs $(154.2 \pm 104.6) \mu\text{mol/L}$, $(36.7 \pm 7.4)\%$ vs $(30.7 \pm 12.2)\%$, $(90.4 \pm 21.3) \text{ g/L}$ vs $(81.6 \pm 27.5) \text{ g/L}$], the differences were statistically significant ($t = 2.621, 5.523$ and 3.188 ; $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that MELD, HGB and age were the independent risk factors to predict the short-term prognosis of patients with SAH. ROC curve showed that the area under the curve of MELD and MDF were 0.859 and 0.744. The predictive value of MELD about short-term prognosis of patients with SAH were better than that of MDF ($Z = -3.068$, $P = 0.002$). **Conclusions** The condition and short-term prognosis of patients with SAH were poor. MELD can better assess the short-term prognosis of patients with SAH than MDF.

Key words: Model for end-stage liver disease (MELD); Maddrey discriminant function (MDF); Hepatitis, severe, alcoholic; Prognosis

长期大量饮酒可导致酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝硬化、肝癌等相关疾病,严重影响人类的健康^[1]。酒精性肝病是欧美国家最主要的肝病类型之一^[2,3],我国酒精性肝病发病率呈逐年升高趋势^[1]。依据相关指南,Maddrey判别函数(Maddrey discriminant function, MDF) ≥ 32 分的酒精性肝炎患者被定义为重症酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis, SAH)^[1-3],此类患者容易出现全身炎症反应综合征及慢加急性肝衰竭,甚至可进展为多器官功能衰竭^[4]。部分病情危重的SAH患者治疗效果差,需要及时接受人工肝和肝移植等治疗,因此明确SAH患者临床特点并在短时间内进行准确预后判断十分重要。本文旨在分析SAH患者的近期预后风险,为个体化治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取解放军第302医院2012年1月至2015年12月间收治的327例SAH患者进行前瞻性临床研究,本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,均获得患者知情同意。由于本研究过程不影响受试对象疗效,且本研究结果不受研究者及受试对象主观因素干扰,因此未采用盲法。

1.2 入排标准 SAH患者入组标准:符合我国《酒精性肝病诊疗指南》^[1]中的相关标准:①有超过5年的长期饮酒史,折合乙醇量男性 $\geq 40 \text{ g/d}$,女性 $\geq 20 \text{ g/d}$;②丙氨酸氨基转移酶(alanine

aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)及平均红细胞比容(mean corpuscular volume, MCV)等指标升高;③肝脏超声显像或CT检查有典型表现;同时MDF ≥ 32 分。排除标准:①HAV、HBV、HCV、HEV、CMV及EBV等病毒性肝炎标志物阳性;②合并自身免疫性肝病、药物性肝炎、肝血管性疾病、肝豆状核变性及血色病等其他肝脏疾病;③合并心、脑、肺、肾、精神及肿瘤等其他严重影响生命的基础疾病。

1.3 MELD和Maddrey判别函数评分标准 MELD分值= $3.8 \times \ln[\text{TBil}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{CRE}(\text{mg/dl})] + 6.4 \times \text{病因}$ (胆汁淤积或酒精性为0,其他为1)^[5]。MDF分值= $4.6 \times (\text{PT} - \text{PT正常上限值}) + \text{TBil}(\text{mg/dl})$ ^[6]。

1.4 临床指标的检测 白蛋白(albumin, ALB)、ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、GGT、TBil、直接胆红素/总胆红素比值(direct/total bilirubin ratio, D/T)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、PT、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血肌酐(serum creatinine, CRE)、血清钠(serum

sodium, Na)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil counts, NE)及血红蛋白(hemoglobin, HGB)的检测均在本院临床检验中心进行。

1.5 随访 所有入选患者均给予复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱、丁二磺酸腺苷蛋氨酸及维生素等药物的内科综合治疗,6例患者接受标准剂量糖皮质激素治疗,根据病情需要给予人工肝和肝移植治疗,并进行追踪随访,在第12周时根据患者是否生存分为存活组和病死组。随访期间接受肝移植的患者视为内科治疗失败,纳入病死组,共有5例患者接受了肝移植,移植后12周均存活。

1.6 统计学分析 应用SPSS 13.0软件进行统计分析。正态性检验使用Shapiro-Wilk检验,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料以中位数 $M(Q25, Q75)$ 表示,正态分布资料两组间均数比较采用 t 检验,非正态分布资料采用Mann-Whitney U 检验;组间计数资料比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson分析。采用受试者特征曲线(ROC曲线)下的面积进行预测价值的评估,c-statistic检验值 > 0.9 表示该模型有非常好的预测或判断准确性, $0.7 < \text{c-statistic检验值} < 0.9$ 表示模型有较好的临床应用价值。采用Delong检验对ROC曲线下面积进行比较。运用Logistic回归分析影响预后的独立危险因素及相应OR值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组SAH患者的一般情况 共327例SAH患者纳入随访,其中男性321例,女性6例,平均年龄为 (47.3 ± 9.0) 岁,MDF分值为 (64.0 ± 38.5) 分,MELD分值为 (19.1 ± 8.4) 分,患者各项生物化学指标情况见表1。

2.2 基线MELD分值、MDF分值与SAH患者临床指标的相关性分析 SAH患者的MELD分值与MDF分值存在正相关性($r = 0.662, P = 0.000$),见图

1。SAH患者的MELD分值与ALT、AST、TBil、D/T、PT、INR、CRE、WBC和NE均呈正相关(r 值分别为0.138、0.243、0.653、0.282、0.536、0.546、0.831、0.567和0.577, P 均 < 0.05);与ALB、PTA、Na和HGB均呈负相关(r 值分别为-0.154、-0.433、-0.227和-0.169, P 均 < 0.05)。SAH患者的MDF分值与ALT、AST、TBil、PT、INR、CRE、WBC和NE均呈正相关(r 值分别为0.156、0.298、0.303、0.974、0.959、0.301、0.297和0.291, P 均 < 0.05);与ALB、PTA和HGB均呈负相关(r 值分别为-0.126、-0.815和-0.224, P 均 < 0.05)。

2.3 SAH患者存活组与病死组基线指标的对比 经12周随访后,327例SAH患者中存活219例,病死108例,整体病死率为33.0%。病死组基线年龄、AST、GGT、TBil、D/T、PT、INR、CRE、WBC、NE、MELD分值和MDF分值均高于存活组(P 均 < 0.05),存活组基线TBA、PTA及HGB均高于病死组(P 均 < 0.05),两组患者基线ALB、ALT、ALP和Na间无显著性差异(P 均 > 0.05),见表2。

2.4 影响SAH患者近期预后的独立危险因素 将病死组和生存组患者差异有统计学意义的15项基线指标进行多因素Logistic回归模型分析后发现,MELD评分、HGB和年龄是影响SAH患者近期预后的独立危险因素,对应的OR值分别为1.317、0.976和1.071,见表3。

2.5 基线MELD、MDF分值对SAH患者近期预后的预测价值 运用ROC曲线判定基线MELD和MDF两种模型对SAH患者12周预后的预测价值后发现,MELD和MDF模型的Cut-off值分别为17.3、65.9,ROC曲线下面积检验值分别为0.859、0.744,敏感性分别为0.843、0.565,特异性分别为0.753、0.858。通过Delong检验得出MELD模型的预测价值优于MDF模型($Z = -3.068, P = 0.002$),见图2、表4。

表1 327例SAH患者的一般情况

| 项目 | 数值 | 项目 | 数值 | 项目 | 数值 |
|------------|--------------------|----------------|---------------|-----------------------------|----------------|
| 性别(男/女,例) | 321/6 | TBil* (μmol/L) | 232.7 ± 149.8 | Na* (mmol/L) | 133.4 ± 10.1 |
| 年龄* (岁) | 47.3 ± 9.0 | D/T* | 0.67 ± 0.13 | WBC* (× 10 ⁹ /L) | 9.4 ± 8.6 |
| ALB* (g/L) | 31.1 ± 11.1 | TBA* (μmol/L) | 175.2 ± 101.2 | NE* (× 10 ⁹ /L) | 4.3 (2.2, 9.3) |
| ALT# (U/L) | 25.0 (18.0, 42.0) | PT* (秒) | 25.0 ± 8.0 | HGB* (g/L) | 87.5 ± 23.9 |
| AST# (U/L) | 59.0 (43.0, 92.0) | PTA* (%) | 34.7 ± 9.7 | MDF评分* (分) | 64.0 ± 38.5 |
| ALP* (U/L) | 153.4 ± 93.8 | INR* | 2.1 ± 0.6 | MELD评分* (分) | 19.1 ± 8.4 |
| GGT# (U/L) | 43.0 (24.0, 112.3) | CRE* (μmol/L) | 131.9 ± 102.4 | | |

注: *表示该项数据的表示方式为 $\bar{x} \pm s$, #表示该项数据的表示方式为 $M(Q25, Q75)$

表2 存活组和病死组 SAH 患者的基线资料 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 年龄 (岁) | ALB (g/L) | ALT [#] (U/L) | AST [#] (U/L) | ALP (U/L) |
|-------------|---------------------------|---------------|------------------------|------------------------|----------------------------|
| 存活组 (n=219) | 46.2 ± 8.1 | 31.9 ± 11.2 | 25.0 (18.0, 35.0) | 54.0 (41.0, 80.0) | 153.1 ± 88.1 |
| 病死组 (n=108) | 49.6 ± 10.2 | 29.5 ± 10.9 | 25.5 (16.3, 60.3) | 79.0 (50.0, 163.5) | 153.9 ± 105.0 |
| t值 | t = -8.934 | t = 1.822 | Z = -1.199 | Z = -4.610 | t = -0.068 |
| P值 | < 0.001 | 0.069 | 0.231 | < 0.001 | 0.946 |
| 组别 | GGT [#] (U/L) | TBil (μmol/L) | D/T | TBA (μmol/L) | PT (s) |
| 存活组 (n=219) | 35.0 (23.0, 83.0) | 189.2 ± 122.4 | 0.65 ± 0.13 | 185.5 ± 98.1 | 22.9 ± 3.8 |
| 病死组 (n=108) | 69.0 (27.0, 158.5) | 320.9 ± 161.7 | 0.71 ± 0.10 | 154.2 ± 104.6 | 29.1 ± 11.8 |
| t值 | Z = -3.465 | t = -8.199 | t = -4.360 | t = 2.621 | t = -7.086 |
| P值 | 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| 组别 | PTA (%) | INR | CRE (μmol/L) | Na (mmol/L) | WBC (× 10 ⁹ /L) |
| 存活组 (n=219) | 36.7 ± 7.4 | 1.9 ± 0.3 | 98.3 ± 61.7 | 134.1 ± 5.5 | 6.6 ± 4.9 |
| 病死组 (n=108) | 30.7 ± 12.2 | 2.4 ± 1.0 | 200.0 ± 131.3 | 132.0 ± 15.7 | 15.3 ± 11.0 |
| t值 | t = 5.523 | t = -7.139 | t = -9.537 | t = 1.752 | t = -9.825 |
| P值 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | 0.081 | < 0.001 |
| 组别 | NE (× 10 ⁹ /L) | HGB (g/L) | MDF评分 (分) | MELD评分 (分) | |
| 存活组 (n=219) | 4.6 ± 4.5 | 90.4 ± 21.3 | 52.0 ± 18.5 | 15.6 ± 5.2 | |
| 病死组 (n=108) | 12.6 ± 10.1 | 81.6 ± 27.5 | 88.3 ± 54.0 | 25.8 ± 8.1 | |
| t值 | t = -9.899 | t = 3.188 | t = -8.934 | t = -13.791 | |
| P值 | < 0.001 | 0.002 | < 0.001 | < 0.001 | |

注: [#] 表示该项数据的表示方式为 M (Q25, Q75)

表3 多因素 Logistic 回归分析结果

| 项目 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 值 | P值 | OR值 | 95%CI | |
|--------|--------|-------|-----------------|-------|-------|-------|--------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 年龄 | 0.068 | 0.021 | 11.103 | 0.001 | 1.071 | 1.029 | 1.115 |
| AST | 0.000 | 0.001 | 0.005 | 0.943 | 1.000 | 0.999 | 1.001 |
| GGT | 0.003 | 0.001 | 3.402 | 0.065 | 1.003 | 1.000 | 1.005 |
| TBil | 0.001 | 0.002 | 0.105 | 0.746 | 1.001 | 0.996 | 1.005 |
| D/T | 0.580 | 1.680 | 0.119 | 0.730 | 1.786 | 0.066 | 48.032 |
| TBA | -0.002 | 0.002 | 1.105 | 0.293 | 0.998 | 0.994 | 1.002 |
| PT | 0.054 | 0.146 | 0.139 | 0.709 | 1.056 | 0.793 | 1.405 |
| PTA | 0.027 | 0.043 | 0.405 | 0.524 | 1.028 | 0.944 | 1.119 |
| INR | -0.313 | 1.625 | 0.037 | 0.847 | 0.731 | 0.030 | 17.684 |
| CRE | -0.009 | 0.005 | 2.942 | 0.086 | 0.991 | 0.981 | 1.001 |
| WBC | 0.195 | 0.190 | 1.054 | 0.305 | 1.215 | 0.838 | 1.762 |
| NE | -0.121 | 0.211 | 0.331 | 0.565 | 0.886 | 0.586 | 1.339 |
| HGB | -0.024 | 0.009 | 7.466 | 0.006 | 0.976 | 0.960 | 0.993 |
| MELD评分 | 0.275 | 0.101 | 7.454 | 0.006 | 1.317 | 1.081 | 1.604 |
| 常数项 | -9.423 | 3.160 | 8.893 | 0.003 | 0.000 | - | - |

注: “-” 为无相关数据

表4 基线 MELD 和 MDF 对 SAH 患者近期预后的预测价值

| 评价模型 | Cut-off值 | 敏感性 | 特异性 | ROC曲线下面积检验值 | 95%CI | |
|------|----------|-------|-------|-------------|-------|-------|
| | | | | | 上限 | 下限 |
| MELD | 17.3 | 0.843 | 0.753 | 0.859 | 0.816 | 0.903 |
| MDF | 65.9 | 0.565 | 0.858 | 0.744 | 0.685 | 0.803 |

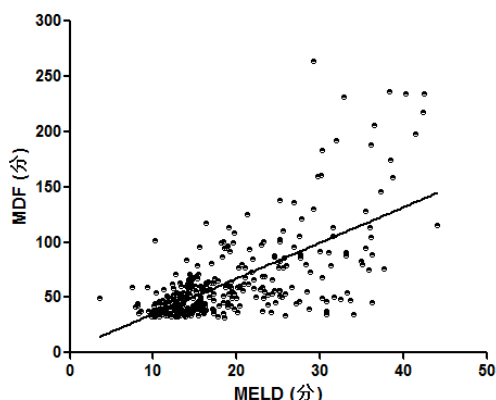


图1 SAH患者基线MELD分值与MDF分值的相关性分析

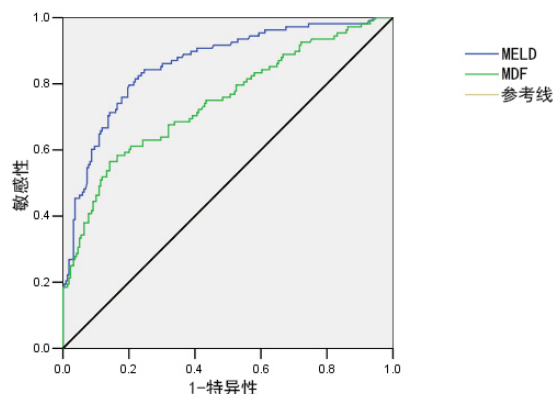


图2 基线MELD、MDF对SAH患者近期预后预测的ROC曲线

2.6 不同基线MELD和MDF分值对SAH患者近期预后的影响

2.6.1 不同基线MELD分值对SAH患者近期预后的影响 根据MELD分值将患者分为MELD < 15分、15分 ≤ MELD < 30分和MELD ≥ 30分3组, 将检验水准调整为0.017, 结果显示3组患者的整体病死率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 89.128$, $P < 0.001$), MELD < 15分组患者的病死率显著低于15分 ≤ MELD < 30分和MELD ≥ 30分 (χ^2 值分别为41.932、92.989, $P < 0.001$), 15分 ≤ MELD < 30分组的病死率显著低于MELD ≥ 30分 ($\chi^2 = 22.484$, $P < 0.001$), 见表5。

2.6.2 不同基线MDF分值对SAH患者近期预后的影响 根据MDF分值将患者分为MDF < 50分、50分 ≤ MDF < 100分和MDF ≥ 100分3组, 将检验水准调整为0.017, 结果显示3组患者的整体病死率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 49.750$, $P < 0.001$), MDF < 50分组的病死率显著低于50分 ≤ MDF < 100分和MDF ≥ 100分 (χ^2 值分别为12.228、50.442; $P < 0.001$), 50分 ≤ MDF < 100分组的病死率显著低于MDF ≥ 100分 ($\chi^2 = 19.986$, $P < 0.001$), 见表6。

3 讨论

MDF ≥ 32分的SAH患者, 具有疾病进展迅速、治疗困难及预后较差等特点, 30天自然病死率为35%~50%^[3]。我国肝炎类型虽以病毒性肝炎为主, 但随着酒精性肝病发病率的升高, 该病越来越受到临床重视。国外的肝炎类型以酒精性肝病为主, 研究相对深入, 但由于酒精性肝病受人种和饮酒习惯等的影响^[1], 不同地域患者的临床特点存在一定差异, 我国目前尚缺乏对SAH患者详细、大规模的临床研究, SAH患者的临床特点以及影响近期

预后的危险因素尚不够明确。

国内外一般笼统地将酒精性肝病患者归为一类进行分析, 且实验结果存在差异。本研究发现, SAH患者具有明显的性别差异, 男性占98.2%; 平均发病年龄为47.3岁, 年龄同时还是影响SAH患者近期预后的危险因素之一, 提示具有长期大量饮酒史的中年男性是我国SAH的高发人群, 可能与生活方式等因素相关, 且随年龄增大病死风险逐渐增加。SAH患者存在高胆红素血症、凝血功能障碍、贫血及白细胞计数增高等临床表现, 部分患者还可以出现肾功能异常和胆汁淤积, 12周病死率为33.0%, 略低于国外同期SAH整体病死率(30%~50%)^[7,8]。值得注意的是, 贫血是影响SAH患者近期预后的独立危险因素, HGB越低, 其病死风险越高。长期大量摄入酒精可对血液系统产生损害, 首先酒精产生的毒性反应可导致骨髓合成红细胞功能异常^[9]; 其次SAH患者由于饮食结构发生改变, 易出现铁过载和叶酸、维生素B₁₂缺乏, 从而出现巨幼细胞性贫血^[10-13]。此外, Zieve综合征所致贫血也可见于酒精性肝病患者^[14,15], 该综合征发病率约为所有入院患者的1/1600^[16], 以溶血性贫血、高胆红素血症和高脂血症为主要表现^[17], 越来越被临床所关注。

欧洲肝脏研究学会将MDF、MELD、GAHS、ABIC和Lille 5种模型列为评价酒精性肝炎患者近期预后的预测模型, 其中MDF和MELD两种模型较多应用于临床评估, Lille模型则偏重于SAH患者接受糖皮质激素治疗后的疗效评价^[3]。为评判终末期肝病患者行经颈静脉肝内门体静脉分流术的预后, 2001年Kamath等^[5]提出了MELD模型, 其纳入TBil、CRE、INR和病因4个对患者生存产生独立影响的变量, 根据变量对死亡风险的影响度, 设定相

表 5 不同基线 MELD 分值对患者近期预后的影响

| MELD评分 | 总数（例） | 病死（例） | 存活（例） | 病死率（%） |
|------------------|-------|-------|-------|--------------------|
| < 15分 | 131 | 10 | 121 | 7.6 |
| 15分 ≤ MELD < 30分 | 155 | 64 | 91 | 41.3 ^a |
| ≥ 30分 | 41 | 34 | 7 | 82.9 ^{bc} |
| χ^2 值 | - | - | - | 89.128 |
| P值 | - | - | - | < 0.001 |

注：与 MELD < 15 分组相比，^a $\chi^2 = 41.932$ ，^a $P < 0.001$ ；^b $\chi^2 = 92.989$ ，^b $P < 0.001$ ；与 15 分 ≤ MELD < 30 分组相比，^c $\chi^2 = 22.484$ ，^c $P < 0.001$ ；“-”为无相关数据

表 6 不同基线 MDF 分值对患者近期预后的影响

| MDF评分 | 总数（例） | 病死（例） | 存活（例） | 病死率（%） |
|------------------|-------|-------|-------|--------------------|
| < 50分 | 155 | 29 | 126 | 18.7 |
| 50分 ≤ MDF < 100分 | 135 | 50 | 85 | 37.0 ^a |
| ≥ 100分 | 37 | 29 | 8 | 78.4 ^{bc} |
| χ^2 值 | - | - | - | 49.750 |
| P值 | - | - | - | < 0.001 |

注：与 MDF < 50 分组相比，^a $\chi^2 = 12.228$ ，^a $P < 0.001$ ；^b $\chi^2 = 50.442$ ，^b $P < 0.001$ ；与 50 分 ≤ MDF < 100 分组相比，^c $\chi^2 = 19.986$ ，^c $P < 0.001$ ；“-”为无相关数据

应的权重系数，研究显示MELD模型较由5个经验性参数组成的Child评分能更好地评判终末期肝病患者的预后。由于MELD模型具有良好的预测功能，2002年MELD模型成为美国肝移植器官分配的主要依据。MDF则由PT和TBil两个参数组成，是最早应用于预测酒精性肝炎患者预后的模型^[18]。

Monsanto等^[19]对45例酒精性肝炎患者的研究结果显示，MDF是患者30天和90天生存率的唯一独立预测因素，预测价值高于MELD。Kadian等^[20]对47例酒精性肝炎患者28天生存率进行研究后发现，MELD和MDF对患者28天生存率预测性ROC曲线下面积分别为0.91、0.90，Cut-off值分别为19、52.8，提示两种模型的预测价值相当。一项来自英国的研究^[21]显示，MDF、MELD、GAHS、ABIC和UKELD 5种模型对71例酒精性肝炎患者30天和90天预后的预测价值一致，无显著性差异。国内北京大学人民医院对159例酒精性肝硬化患者进行回顾性分析后发现，年龄、TBil、CRE、WBC、INR、消化道出血、感染、HE、HCC、CTP评分、MELD评分和MDF评分是影响患者病死的危险因素，MELD对患者预后的预测价值高于MDF和CTP^[22]。

本研究显示SAH患者的基线MELD和MDF分值与多种重要临床指标存在较为显著的线性关系，病死组患者基线MELD和MDF分值均显著高于存活组，随MELD和MDF分值的增高，患者病死率呈增高趋势，提示两种模型的评分与SAH患者病情的严重程度相关。进一步研究发现，MELD和MDF

模型对SAH患者的近期预后均具有预测作用，但MELD的ROC曲线下面积更大，敏感性更高，并且MELD分值还是影响SAH患者近期预后的独立危险因素，OR值为1.317，提示MELD比MDF能更好地预测SAH患者的近期预后。MELD模型涵盖TBil、INR、CRE和病因4个重要参数，而MDF只涵盖TBil和PT两个参数，由于感染、SIRS、有效循环血量不足及失代偿期肝硬化等因素，SAH患者易出现急性肾损伤或肾功能不全，CRE是影响酒精性肝炎患者近期死亡的重要危险因素之一^[23-25]。因此，MELD分值大于17.3的SAH患者应更加积极地接受护理和治疗，适时选择糖皮质激素和人工肝等治疗方法，必要时考虑肝移植。此外，相对于MDF，MELD与SAH患者更多的重要临床指标间存在相关性，且相关度更高。由此可见，MELD模型更能反映SAH患者病情的严重性，对近期预后更具有预测价值。

虽然MELD模型的预测价值较高，但其敏感性、特异性仍有提升空间，有研究采用MDF + Lille、MELD + Lille和ABIC + Lille 3种联合效应模型对酒精性肝炎患者2个月和6个月的预后进行预测，结果发现3种联合效应模型的预测价值优于任何一种单独模型，MELD + Lille联合模型较MDF + Lille和ABIC + Lille联合模型可更好地预测患者的生存状态^[26]。因此，运用联合效应模型或纳入临床和免疫等相关检测指标制定的效应模型可能会提高对SAH患者近期预后的预测价值。

综上所述,SAH患者病情重、近期病死率高,MELD模型能有效预测该类患者的近期预后,根据不同的MELD分值可对患者进行不同的个体化治疗,具有较好的临床实用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2010,2(4):49-53.
- [2] O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease[J]. *Hepatology*,2010,51(1):307-328.
- [3] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease[J]. *J Hepatol*,2012,57(2):399-420.
- [4] Kim W, Kim DJ. Severe alcoholic hepatitis-current concepts, diagnosis and treatment options[J]. *World J Hepatol*,2014,6(10):688-695.
- [5] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. *Hepatology*,2001,33(2):464-470.
- [6] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis[J]. *Gastroenterology*,1978,75(2):193-199.
- [7] Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone[J]. *Gastroenterology*,1996,110(6):1847-1853.
- [8] Rudler M, Mouri S, Charlotte F, et al. Prognosis of treated severe alcoholic hepatitis in patients with gastrointestinal bleeding[J]. *J Hepatol*,2015,62(4):816-821.
- [9] Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(37):4653-4658.
- [10] Ioannou GN, Dominitz JA, Weiss NS, et al. The effect of alcohol consumption on the prevalence of iron overload, iron deficiency, and iron deficiency anemia[J]. *Gastroenterology*,2004,126(5):1293-1301.
- [11] Lewis G, Wise MP, Poynton C, et al. A case of persistent anemia and alcohol abuse[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*,2007,4(9):521-526.
- [12] Berger D, Bradley KA. Primary care management of alcohol misuse[J]. *Med Clin North Am*,2015,99(5):989-1016.
- [13] 李占全. 酒精性肝硬化红细胞参数变化及临床意义[J]. 陕西医学杂志,2003,32(9):781-782.
- [14] Senatore FJ, McDonald K. Pitfalls of treating alcoholic hepatitis: recognizing hemolytic anemia in Zieve's syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*,2016,111(4):577-579.
- [15] Shukla S, Sitrin M. Hemolysis in acute alcoholic hepatitis: Zieve's syndrome[J]. *ACG Case Rep J*,2015,2(4):250-251.
- [16] Piccini J, Haldar S, Jefferson B. Cases from the Osler medical service at Johns hopkins university. Zieve syndrome[J]. *Am J Med*,2003,115(9):729-731.
- [17] ZIEVE L. Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis[J]. *Ann Intern Med*,1958,48(3):471-496.
- [18] Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis[J]. *N Engl J Med*,2009,360(26):2758-2769.
- [19] Monsanto P, Almeida N, Lrias C, et al. Evaluation of MELD score and Maddrey discriminant function for mortality prediction in patients with alcoholic hepatitis[J]. *Hepatogastroenterology*,2013,60(125):1089-1094.
- [20] Kadian M, Kakkar R, Dhar M, et al. Model for end-stage liver disease score versus Maddrey discriminant function score in assessing short-term outcome in alcoholic hepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2014,29(3):581-588.
- [21] Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, et al. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2014,39(7):721-732.
- [22] 谢艳迪, 封波, 高燕, 等. 酒精性肝硬化患者死亡风险的预测因素[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(11):852-857.
- [23] Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2012,10(1):65-71.
- [24] Maiwall R, Chandel SS, Wani Z, et al. SIRS at admission is a predictor of AKI development and mortality in hospitalized patients with severe alcoholic hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*,2016,61(3):920-929.
- [25] Arora R, Kathuria S, Jalandhara N. Acute renal dysfunction in patients with alcoholic hepatitis[J]. *World J Hepatol*,2011,3(5):121-124.
- [26] Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis[J]. *Gastroenterology*,2015,149(2):398-406.

收稿日期: 2016-06-16

李晨, 朱冰, 吕飒, 等. 327例重症酒精性肝炎患者临床特点及其近期预后[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(4):32-38.