

# 肝功能衰竭患者主要临床指标与预后的关系

赵俊梅<sup>1</sup>, 张璐<sup>2</sup>, 赵培利<sup>1</sup>, 李艳静<sup>1</sup>, 刘坤<sup>1</sup>, 赵志军<sup>1</sup>, 王建英<sup>1</sup>, 陈瑾<sup>1</sup>, 刁青<sup>1</sup>, 段银环<sup>1</sup>, 李明慧<sup>2</sup>, 谢尧<sup>2</sup> (1. 秦皇岛市第三医院 肝病科, 河北 秦皇岛 066000; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

**摘要:** 目的 分析肝功能衰竭患者主要临床指标与预后的关系。方法 选取2008年1月至2014年12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的96例肝功能衰竭患者为研究对象, 住院期间或出院90 d内病死者为病死组(36例), 其余为存活组(60例), 分析两组患者肝功能、肾功能、电解质、血糖(blood glucose, Glu)、甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(total cholesterol, TC)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)等指标的差异, 采用多因素Logistic回归模型分析肝功能衰竭预后的独立危险因素。结果 病死组与存活组患者总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、AFP、PTA、血钠(serum sodium, Na)、白细胞(leukocyte, WBC)、血肌酐(serum creatinine, SCr)及Glu水平差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。多因素Logistic回归分析表明PTA和SCr是肝衰竭预后的独立影响因素( $OR = 0.919$ ,  $P = 0.006$ ;  $OR = 5.594$ ,  $P < 0.001$ )。ROC曲线分析表明PTA和SCr的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.732、0.828, 相应Cut-off值分别为21% (敏感度64%, 特异性72%)和128  $\mu\text{mol/L}$  (敏感度69%, 特异性88%)。结论 PTA和SCr为肝功能衰竭患者预后的独立影响因素, PTA为保护因素, SCr为危险因素。主题词: 肝功能衰竭; 血肌酐; 凝血酶原活动度

## Relationship between main clinical indexes and prognosis of patients with liver failure

ZHAO Jun-mei<sup>1</sup>, ZHANG Lu<sup>2</sup>, ZHAO Pei-li<sup>1</sup>, LI Yan-jing<sup>1</sup>, LIU Kun<sup>1</sup>, ZHAO Zhi-jun<sup>1</sup>, WANG Jian-ying<sup>1</sup>, CHEN Cui<sup>1</sup>, DIAO Qing<sup>1</sup>, DUAN Yin-huan<sup>1</sup>, LI Ming-hui<sup>2</sup>, XIE Yao<sup>2</sup> (1. Department of Liver Diseases, the Third Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China; 2. Liver Diseases Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between main clinical indexes and prognosis of patients with liver failure. **Methods** Total of 96 cases with liver failure in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2008 to December 2014 were selected, patients died in the hospital or discharged from hospital within 90 days were in death group (36 cases), and the rest were in surviving group (60 cases). The differences of liver function, renal function, electrolyte, blood glucose (Glu), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), alpha fetoprotein (AFP) and prothrombin activity (PTA) of patients in two groups were compared. The independent risk factors for prognosis of liver failure were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. There were significant differences in total bilirubin (TBil), albumin (ALB), AFP, PTA, serum sodium (Na), leukocyte (WBC), serum creatinine (SCr) and Glu levels between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Results** Logistic regression analysis showed that PTA ( $OR = 0.919$ ,  $P = 0.006$ ) and SCr ( $OR = 5.594$ ,  $P < 0.001$ ) were independent risk factors for the prognosis of liver failure. ROC curve showed that the area under curve (AUC) of PTA and SCr were 0.732 and 0.828, respectively. The corresponding Cut-off values were 21% (sensitivity 64%, specificity 72%) and 128  $\mu\text{mol/L}$  (sensitivity 69%, specificity 88%), respectively. **Conclusions** PTA and SCr were independent prognostic factors that affect the prognosis of patients with liver failure. PTA was the protective factor and SCr was the risk factor.

**Key words:** Liver failure; Serum creatinine; Prothrombin activity

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.013

基金项目: 秦皇岛市科学技术局项目(201401A226); 北京市科技计划子课题(D161100002716002); 首都临床特色应用研究(Z151100004015122); 北京市医院管理局临床医学发展专项(XMLX201706); 国家科技重大专项(2017ZX10201201-001-006); 北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心(XXZ0302, XXT28)

通讯作者: 张璐 Email: zhanglu1218@126.com

肝功能衰竭发展迅速,病情复杂且危重,即使经内科积极治疗,病死率仍极高<sup>[1,2]</sup>。肝移植是肝功能衰竭患者的有效治疗手段,但由于供肝紧张等因素,并非所有患者均有机会进行肝移植,故内科治疗尤为重要。本研究回顾性分析肝功能衰竭患者主要临床指标与预后的关系,探讨预后不良相关因素,以期对肝功能衰竭治疗手段的选择、降低病死率及合理分配医疗资源提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2008年1月至2014年12月于首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心内四科住院治疗的96例肝功能衰竭患者为研究对象,诊断均符合《肝衰竭诊疗指南(2012年版)》的相关标准<sup>[3]</sup>。排除既往免疫功能缺陷和低下人群,如HIV感染者、肝脏恶性肿瘤患者及孕妇等。

1.2 实验室检查 入院期间患者肝功能(ALT、AST、TBil、ALP、GGT、TBA、GLO)、肾功能、电解质、血糖及血脂相关指标均采用日立7600生化仪分析,试剂为和光生化公司生产;血清HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe检测、抗-HCV、抗-HDV IgM均使用美国Abbott公司的第3代HBV血清学检测试剂,采用AXSYM自动酶标检测仪检测。HEV IgM试剂盒购自北京万泰公司,采用酶联免疫吸附法检测。自身抗体采用间接免疫荧光法。HBV DNA采用皮基公司生产的实时荧光定量PCR试剂,采用Roche LC480实时荧光定量PCR仪(Roche)检测。

1.3 研究方法 96例患者均采用内科综合治疗,如慢性乙型肝炎患者口服核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗;加强血浆、蛋白支持治疗;积极预防并发症,包括抗感染治疗、抑酸保护胃黏膜、乳果糖预防肝性脑病等。以患者住院期间或出院90 d内病死视为死亡终点事件。对生存组及病死组患者的性别、年龄、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能和血常规等进行比较。

1.4 统计学处理 数据采用SPSS 11.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两

组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率检验。采用多重Logistic回归分析后退法分析各指标与预后的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对相关指标绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),计算曲线下面积、Cut-off值、敏感度和特异性。

## 2 结果

2.1 一般资料 96例肝功能衰竭患者中仅HBV感染61例(63.54%),酒精性肝病5例(5.21%),药物性肝损伤12例(12.5%),戊型肝炎3例(3.13%),自身免疫性肝病3例(3.13%),重叠病因7例(7.30%),其他因素致病5例(5.21%)。亚急性肝功能衰竭17例,慢性肝炎基础上的慢加急/亚急性肝功能衰竭17例,肝硬化基础上的慢性肝功能衰竭62例。

2.2 存活组和病死组患者主要临床指标比较 病死组与存活组患者WBC、SCr、TBil、ALB、GLU、AFP、血钠及PTA差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表1。

2.3 肝功能衰竭患者PTA水平与病死率的关系 根据患者住院期间PTA的最高数值,将患者分为 $40\% < PTA < 30\%$ 、 $30\% \leq PTA < 20\%$ 和 $PTA \leq 20\%$ 3组,病死率分别为17.24%(5/29)、31.25%(10/32)和60.00%(21/35),PTA $\leq 20\%$ 组病死率相对较高。

2.4 肝功能衰竭患者病死相关危险因素的多重Logistic回归分析 因影响Glu的因素较多,故仅将WBC、SCR、TBil、ALB、AFP、血钠和PTA引入Logistic回归,使用后退法筛选变量,结果表明PTA和SCr是肝功能衰竭病死的影响因素( $P < 0.01$ )。PTA为保护性因素,其水平越高,病死风险降低;SCr为危险因素,其水平越高,病死风险增加,见表2。

2.5 PTA和SCr影响肝功能衰竭患者预后的ROC曲线 ROC曲线分析表明PTA和SCr的Cut-off值分别为21%和128  $\mu\text{mol/L}$ ,PTA $< 21\%$ 及SCr $> 128 \mu\text{mol/L}$ 预测预后不良的敏感度及特异性较高,见表3、图1。

表1 96例肝功能衰竭患者主要临床指标

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	WBC ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	HGB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	PLT ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	PTA ( $\bar{x} \pm s$ , %)
存活组( $n=60$ )	43/17	42.47 $\pm$ 12.02	9.54 $\pm$ 3.98	99.26 $\pm$ 23.31	73.99 $\pm$ 35.76	26.72 $\pm$ 9.23
病死组( $n=36$ )	25/11	46.83 $\pm$ 15.88	15.31 $\pm$ 7.86	87.25 $\pm$ 28.53	62.74 $\pm$ 28.64	18.17 $\pm$ 10.11
统计量值	$\chi^2 = 0.054$	$t = -1.53$	$t = -4.059$	$t = 2.090$	$t = 1.058$	$t = 4.239$
$P$ 值	0.817	0.131	$< 0.001$	0.051	0.293	$< 0.001$

续表

组别	SCr ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	AST ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	TBil ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)
存活组 ( $n=60$ )	81.43 $\pm$ 41.87	222.75 $\pm$ 120.94	162.34 $\pm$ 81.39	395.65 $\pm$ 181.32	28.33 $\pm$ 4.23	2.23 $\pm$ 0.95
病死组 ( $n=36$ )	232.78 $\pm$ 159.26	415.41 $\pm$ 232.87	311.28 $\pm$ 123.88	530.08 $\pm$ 197.09	26.43 $\pm$ 3.72	2.06 $\pm$ 0.94
统计量值	$t = -5.583$	$t = -0.959$	$t = -1.237$	$t = -3.404$	$t = 2.234$	$t = 0.853$
P值	< 0.001	0.340	0.224	0.001	0.028	0.396

组别	TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	Glu ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	AFP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)	Na ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	K ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)
存活组 ( $n=60$ )	0.74 $\pm$ 0.41	3.9 $\pm$ 0.89	220.00 $\pm$ 108.39	130.63 $\pm$ 5.33	3.18 $\pm$ 0.46
病死组 ( $n=36$ )	0.72 $\pm$ 0.48	5.01 $\pm$ 2.74	58.20 $\pm$ 33.99	124.84 $\pm$ 7.22	3.37 $\pm$ 0.78
统计量值	$t = 0.160$	$t = -2.338$	$t = 2.134$	$t = 4.474$	$t = -1.485$
P值	0.873	0.025	0.037	< 0.001	0.141

表 2 96 例肝功能衰竭预后不良多重 Logistic 分析

影响因素	$\beta$ 值	S.E.	Wald	OR	95%CI	P值
PTA (%)	-0.085	0.031	7.589	0.919	0.865~0.976	0.006
SCr (mg/dl)	0.019	0.005	14.775	5.594	1.100~1.342	0.000

表 3 96 例肝功能衰竭患者 PTA 和 SCr 对预后的影响

因素	曲线下面积	95%CI	P值	Cut-off值	敏感度 (%)	特异性 (%)
PTA (%)	0.732	0.627~0.837	< 0.001	21	64	72
SCr ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.828	0.734~0.922	< 0.001	128	69	88

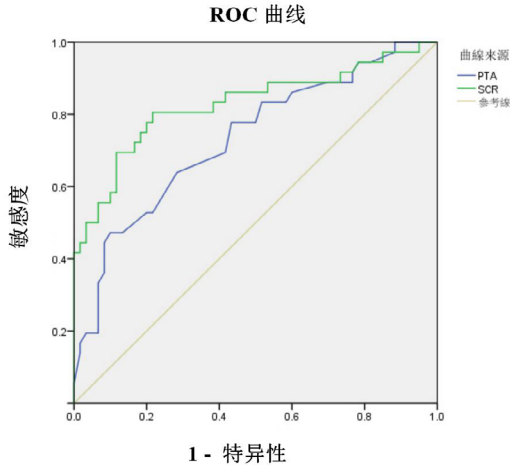


图 1 PTA 和 SCr 对肝功能衰竭患者预后影响的 ROC 曲线

3 讨论

即使进行积极内科抢救,肝功能衰竭患者的病死率仍可达50%以上。如何早期预测患者预后并积极进行早期干预是临床医师最关心的问题之一。合成、解毒、转化及免疫是肝脏的基本功能,患者的临床表现(如消化道症状、乏力加重)和生物化学指标变化往往预示着病情的进展程度。

本研究表明,病死组与存活组患者的WBC、

SCr、TBil、ALB、Glu、AFP、血钠及PTA水平差异有统计学意义。AFP越高,肝脏再生能力越强,存活率越高<sup>[4-7]</sup>; ALB、PTA越低,肝脏合成功能降低,存活率越低<sup>[7-12]</sup>; TBil越高,预示肝脏对胆红素代谢与排出障碍,病死率高<sup>[13,14]</sup>; 其他指标如WBC、SCr、血钠水平往往预示发生不同并发症的可能。如WBC升高,可能出现感染<sup>[15]</sup>,肝功能衰竭患者最常见的为腹腔感染,往往由肠道菌群移位引起<sup>[16]</sup>。血肌酐是反映肾功能的重要指标之一,SCr升高,可能出现肝肾综合征,后者是肝功能衰竭病死的独立预测因素之一<sup>[17]</sup>。低钠血症是肝功能衰竭常见并发症之一,低血钠可能诱发肝肾综合征,是肝功能衰竭患者预后不良的独立危险因素之一<sup>[18-24]</sup>。

多因素Logistic回归分析表明,PTA ( $OR = 0.919$ )及血肌酐 ( $OR = 5.594$ )均为肝衰竭病死的独立预测因素。PTA < 40%是诊断肝功能衰竭的必要条件之一,多篇文献报道血浆ALB水平与肝功能衰竭预后相关<sup>[25-28]</sup>。本研究表明,PTA在预测肝功能衰竭不良结局方面优于ALB。其可能原因在于ALB血浆半衰期为15~19 d,PTA为23~36 h,PTA可更快速地反映肝功能衰竭的进展且不易受外源性补充影响。已有大量文献报道SCr作为肝功能衰竭

病死的独立预测因素,SCr升高可作为判断肝肾综合征的条件之一,尽管稀释性低钠血症也是肝肾综合征表现,但影响血钠水平的因素较多,进食差而致钠摄入不足,恶心、呕吐、利尿剂或大量腹腔穿刺放腹水等均可引起血钠水平降低,故本研究中低血钠并非肝功能衰竭病死的独立影响因素。AFP作为肝脏再生的指标之一,可能因本研究中病死患者入院后病情进展快,肝细胞坏死速度超过再生速度,故结果显示AFP对肝衰竭患者预后的预测作用小于PTA及SCr。

既往文献中对PTA < 40%的患者进行亚组分析表明,10% ≤ PTA < 20%者病死率较高,而PTA < 10%则鲜有存活。本研究在多因素分析基础上进一步进行PTA和SCr对肝功能衰竭患者预后影响的ROC曲线分析,结果表明PTA Cut-off值为21%,AUC为0.732,特异性可达72%,证实了PTA < 20%对肝功能衰竭预后不良的预测价值;SCr的Cut-off值为128 μmol/L(接近1.45 mg/dl),特异性为88%,敏感度为69%,表明肝功能衰竭患者如SCr > 128 μmol/L需警惕预后不良;一旦SCr在2周内继续升高至2.5 mg/L,或肌酐清除率 < 20 ml/min,符合急性进展型肾功能衰竭(I型),病死率接近文献报道的100%。

综上,肝功能衰竭起病急,病情进展快,并发症多,病死率高。肝功能恶化或肝外并发症(肝肾综合征、感染、低血钠)的出现均意味着病情进展。本研究中PTA及SCr为肝功能衰竭预后不良的独立预测因素。因此临床中应高度重视PTA下降及SCr升高,密切监测,及时进行对症或去除诱因治疗,为患者的抢救赢得宝贵时间。总之,对于肝功能衰竭患者,应做到早诊断、早治疗,积极预防并发症,重视内科综合支持治疗,以降低病死率,改善患者预后。

## 参考文献

- [1] Kandiah PA, Olson JC, Subramanian RM. Emerging strategies for the treatment of patients with acute hepatic failure[J]. Curr Opin Crit Care,2016,22(2):142-151.
- [2] Li H, Xia Q, Zeng B, et al. Submassive hepatic necrosis distinguishes HBV-associated acute on chronic liver failure from cirrhotic patients with acute decompensation[J]. J Hepatol,2015,63(1):50-59.
- [3] 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]. 中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- [4] 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.
- [5] 刘华,詹东昂,罗红霞,等. 甲胎蛋白对重型乙型肝炎患者生存状况的预测效果[J]. 国际病毒学杂志,2016,23(3):181-183.
- [6] 杨昊臻,朱冰,游绍莉,等. 127例戊型肝炎肝衰竭的临床特点和预后分析[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(5):380-382.
- [7] 周宪伟,房忠卫. 血浆凝血酶原活动度和血清甲胎蛋白、前白蛋白联合检测在人工肝血浆置换治疗重型肝炎的临床意义[J]. 中国医师进修杂志,2017,40(9):773-776.
- [8] 卢振,王瑜芬. 凝血指标和血小板参数在肝病进展中的变化规律[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(7):921-923.
- [9] 赵萍,翟玉峰,张怀宏. 血清甲胎蛋白和凝血酶原活动度水平对慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值研究[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):230-231.
- [10] 姜春华,傅小凡. 乙型肝炎肝衰竭患者预后影响因素Logistic回归分析[J]. 国际医药卫生导报,2017,23(5):653-656.
- [11] 杨启,胡蓉,曾义岚,等. 慢性乙型肝炎重症肝炎预后的影响因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(4):94-96.
- [12] 杨志林,马坤,贾天贵,等. 影响重型肝炎生存因素的分析[J]. 肝脏,2013,18(8):552-554.
- [13] 李晨,吕飒,朱冰,等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者近期预后危险因素的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24(3):207-213.
- [14] 赵紫烟,安雪青,史丽,等. 血清前白蛋白/总胆红素比值对肝衰竭患者预后的预测价值[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(21):75-78.
- [15] 杨志林,马坤,贾天贵,等. 影响重型肝炎生存因素的分析[J]. 肝脏,2013,18(8):552-554.
- [16] 吴刚,陈娟. 重型肝炎合并自发性细菌性腹膜炎的临床特点和诊疗效果观察[J]. 中国医药导报,2013,10(35):8-10.
- [17] 吴晓庆,万红. 肝衰竭预后的危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(4):294-296.
- [18] 李莹,詹婧,王中峰. HBV相关慢加急性肝衰竭患者预后危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(3):497-501.
- [19] 宁更献,李力,侯军良,等. 慢加急性肝衰竭病因、临床特点与预后关系分析[J]. 河北医药,2017,39(2):214-216.
- [20] 刘平,龚作炯,孟忠吉. 乙型肝炎肝衰竭的临床特征及治疗分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2015,25(2):69-73.
- [21] 张静,周新民. 肝衰竭的病情评估及预后判断[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(9):1673-1677.
- [22] 曹欣,关玉娟,李剑萍. 慢性乙型肝炎重型肝炎预后因素分析[J]. 国际医药卫生导报,2013,19(23):3578-3581.
- [23] 高梦丹,侯玉丽,覃岭,等. 慢加急性肝衰竭患者生存情况影响因素分析[J]. 北京医学,2018,40(4):293-296.
- [24] 谢能文,何金秋. 肝衰竭的预后评估模型研究进展[J]. 江西医药,2014,49(11):1333-1337.
- [25] 王成成,黄芬. 慢加急性(亚急性)肝衰竭及慢性肝衰竭预后危险因素分析[J]. 临床内科杂志,2015,32(2):112-115.
- [26] 吴家箴,杨兴祥,江南. 乙肝慢加急性肝衰竭患者血清白蛋白水平和MELD评分关系分析[J]. 航空航天医学杂志,2017,28(7):811-812.
- [27] 高飞,张卫青,梁首勤,等. 血清白蛋白、前白蛋白和转铁蛋白在评价慢性肝衰竭患者营养支持中的应用[J]. 实用医学杂志,2017,33(4):603-605.
- [28] 赵翠萍,张小丽,王艳红. 慢加急性肝衰竭96例临床分析[J]. 中国实用医刊,2012,39(24):58-59.

收稿日期: 2018-12-28

赵俊梅,张璐,赵培利,等. 肝功能衰竭患者主要临床指标与预后的关系[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(1):68-71.