

全身免疫炎症指数对失代偿期肝硬化患者预后的评估价值

罗永祥, 周涛 (宜宾市第一人民医院 消化内科, 四川 宜宾 644000)

摘要: 目的 探讨全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)评估失代偿期肝硬化患者预后的价值。方法 回顾性分析2016年2月至2019年9月宜宾市第一人民医院消化内科收治的196例失代偿期肝硬化患者的临床资料。收集患者性别、年龄、病史及病因等一般人口学资料和入院后首次实验室检查资料,包括总胆红素(total bilirubin, TBil)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清胱抑素(cystatin, Cys)、尿酸、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清 Na^+ 、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、白细胞计数(white blood count, WBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)等。计算SII、Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分。根据随访1年的疾病转归将患者分为存活组(136例)和病死组(60例),比较两组上述指标的差异。采用Cox比例风险回归模型分析失代偿期肝硬化患者预后的影响因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评估SII、CTP评分和MELD评分对终末期肝硬化患者预后的预测价值;根据最佳截断值,将患者分为高SII组(96例)和低SII组(100例),采用Kaplan-Meier法分析两组生存率。结果 病死组患者入院时并发上消化道出血(25例vs 22例)、WBC [$(6.44 \pm 2.21) \times 10^9/\text{L}$ vs $(4.39 \pm 1.51) \times 10^9/\text{L}$]、中性粒细胞计数 [$(4.76 \pm 1.46) \times 10^9/\text{L}$ vs $(2.76 \pm 1.00) \times 10^9/\text{L}$]、淋巴细胞计数 [$(0.65 \pm 0.23) \times 10^9/\text{L}$ vs $(0.94 \pm 0.37) \times 10^9/\text{L}$]、PT [(19.22 ± 3.10) s vs (17.27 ± 3.16) s]、INR (1.74 ± 0.34 vs 1.41 ± 0.33)、TBil [$(57.87 \pm 14.27) \mu\text{mol/L}$ vs $(44.69 \pm 14.94) \mu\text{mol/L}$]、SII [$(472.04 \pm 104.01) \times 10^9/\text{L}$ vs $(287.55 \pm 93.44) \times 10^9/\text{L}$]、CTP评分 [(14.21 ± 1.91) 分 vs (10.24 ± 2.06) 分]和MELD评分 [(16.36 ± 2.80) 分 vs (10.85 ± 1.76) 分]显著高于存活组,PLT [$(54.95 \pm 12.99) \times 10^9/\text{L}$ vs $(62.02 \pm 14.20) \times 10^9/\text{L}$]、ALB [(23.44 ± 3.09) g/L vs (30.50 ± 3.70) g/L]和血清 Na^+ [(129.77 ± 9.70) mmol/L vs (138.48 ± 14.85) mmol/L]显著低于存活组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。Cox回归分析表明,结果表明SII($HR = 1.442$, 95%CI: 1.198~1.735)、CTP评分($HR = 1.129$, 95%CI: 1.002~1.271)和MELD评分($HR = 1.199$, 95%CI: 1.100~1.308)是影响失代偿期肝硬化患者1年预后的独立危险因素,ALB($HR = 0.844$, 95%CI: 0.782~0.911)和血清 Na^+ ($HR = 0.933$, 95%CI: 0.914~0.953)为保护因素($P < 0.05$)。ROC曲线表明,SII值、CTP评分和MELD评分预测失代偿期肝硬化患者预后的曲线下面积分别为0.909(95%CI: 0.868~0.951, $P < 0.001$)、0.679(95%CI: 0.590~0.769, $P < 0.001$)、0.727(95%CI: 0.637~0.817, $P < 0.001$)。SII值曲线下面积显著高于CTP评分和MELD评分($z = 8.592$, 6.937 , P 均 < 0.001)。SII值最佳阈值为 $330.29 \times 10^9/\text{L}$,敏感性为91.7%,特异性为72.8%。Kaplan-Meier生存曲线表明,高SII组总生存率显著低于低SII组[64.4%(59/96) vs 77.0%(77/100)],差异有统计学意义($\chi^2 = 5.570$, $P = 0.018$)。结论 SII值可较好地预测失代偿期肝硬化患者预后,SII $> 330.29 \times 10^9/\text{L}$ 提示患者病死风险增加。

关键词: 肝硬化; 失代偿期; 全身免疫炎症指数; 预后

Value of systemic immune inflammatory index on predicting the prognosis of patients with decompensated liver cirrhosis

Luo Yongxiang, Zhou Tao (Department of Digestive, the First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.009

基金项目: 宜宾市卫生健康委员会科研项目(2019352-36)

通讯作者: 周涛 Email: 2934906023@qq.com

Sichuan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the value of systemic immune inflammatory index (SII) on evaluating the prognosis of patients with decompensated liver cirrhosis. **Methods** The clinical data of 196 patients with decompensated liver cirrhosis admitted to the digestive department of the First People's Hospital of Yibin from February 2016 to September 2019 were analyzed retrospectively. General demographic data such as gender, age, medical history and etiology, and the first laboratory examination data after admission including total bilirubin (TBil), gamma-glutamyltransferase (GGT), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), serum cystatin (Cys), uric acid, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), serum Na, international normalized ratio (INR), white blood cell count (WBC), neutrophil count, lymphocyte count, platelet (PLT), hemoglobin (Hb) and prothrombin time (PT) were collected. The patients were divided into survival group (136 cases) and death group (60 cases) according to the outcome of one year follow-up. The clinical data of the two groups were compared. Cox proportional risk regression model was used to analyze the prognostic factors of patients with decompensated liver cirrhosis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the prediction effect of SII CTP score and MELD score on prognosis. According to the best cutoff value, the patients were divided into high SII group (96 cases) and low SII group (100 cases). The survival rates of the two groups were analyzed by Kaplan-Meier method. **Results** The upper gastrointestinal hemorrhage (25 cases vs 22 cases), WBC $[(6.44 \pm 2.21) \times 10^9/L$ vs $(4.39 \pm 1.51) \times 10^9/L]$, neutrophil count $[(4.76 \pm 1.46) \times 10^9/L$ vs $(2.76 \pm 1.00) \times 10^9/L]$, lymphocyte count $[(0.65 \pm 0.23) \times 10^9/L$ vs $(0.94 \pm 0.37) \times 10^9/L]$, PT $[(19.22 \pm 3.10) s$ vs $(17.27 \pm 3.16) s]$, INR $(1.74 \pm 0.34$ vs $1.41 \pm 0.33)$, TBil $[(57.87 \pm 14.27) \mu mol/L$ vs $(44.69 \pm 14.94) \mu mol/L]$, SII $[(472.04 \pm 104.01) \times 10^9/L$ vs $(287.55 \pm 93.44) \times 10^9/L]$, CTP score $(14.21 \pm 1.91$ vs $10.24 \pm 2.06)$ and MELD score $(16.36 \pm 2.80$ vs $10.85 \pm 1.76)$ of patients in death group were higher than those of survival group, PLT $[(54.95 \pm 12.99) \times 10^9/L$ vs $(62.02 \pm 14.20) \times 10^9/L]$, ALB $[(23.44 \pm 3.09) g/L$ vs $(30.50 \pm 3.70) g/L]$ and serum Na^+ $[(129.77 \pm 9.70) mmol/L$ vs $(138.48 \pm 14.85) mmol/L]$ of patients in death group were lower than those of survival group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Cox regression analysis showed that SII ($HR = 1.442$, 95%CI: 1.198~1.735), CTP score ($HR = 1.129$, 95%CI: 1.002~1.271) and MELD score ($HR = 1.199$, 95%CI: 1.100~1.308) were independent risk factors for the prognosis of patients with decompensated cirrhosis, ALB ($HR = 0.844$, 95%CI: 0.782~0.911) and serum Na^+ ($HR = 0.933$, 95%CI: 0.914~0.953) were protective factors. ROC curve showed that the area under the curve of SII value, CTP score and MELD score were 0.909 (95%CI: 0.868~0.951, $P < 0.001$), 0.679 (95%CI: 0.590~0.769, $P < 0.001$) and 0.727 (95%CI: 0.637~0.817, $P < 0.001$), respectively, the area under the curve of SII value were significantly higher than those of CTP score and MELD score ($z = 8.592$, 6.937; all $P < 0.001$). The best threshold of SII was $330.29 \times 10^9/L$, the sensitivity was 91.7%, and the specificity was 72.8%. Kaplan-Meier survival analysis showed that the overall survival rate of high SII group was lower than that of low SII group [64.4% (59/96) vs 77.0% (77/100); $\chi^2 = 5.570$, $P = 0.018$]. **Conclusions** SII can better predict the prognosis of patients with decompensated liver cirrhosis, SII $> 330.29 \times 10^9/L$ suggests an increasing risk of death.

Key words: Liver cirrhosis, decompensation; Systemic immune inflammatory index; Prognosis

失代偿期肝硬化为终末期肝病, 预后较差, 严重威胁患者生命^[1,2]。早期准确评估失代偿期肝硬化患者预后并指导治疗从而降低病死率是亟待解决的重要课题。研究表明, 炎症反应和凝血功能障碍是终末期肝病患者病情恶化的关键环节^[3]。已有研究证实易于获得的基于血常规参数的系统性炎症指标, 如红细胞分布宽度与血小板比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值等, 可较好地预测多种肝病的临床预后^[4-6]。全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII) 是基于中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的综合指标, 能较全面地反映机体内炎症和免疫平衡状态^[7]。

但目前国内尚未见关于SII对失代偿期肝硬化患者预后影响的报道。本研究探讨SII预测失代偿期肝硬化患者预后的效能, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年2月至2019年9月宜宾市第一人民医院消化内科收治的196例失代偿期肝硬化患者为研究对象进行回顾性分析。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 所有患者均符合失代偿期肝硬化的诊断标准^[8]。排除标准: 急性肝衰竭者; 合并结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾小球肾炎导致的腹水患者; 合并血液病、代谢性疾病引起的肝脾肿大者;

合并非门脉高压型上消化道出血者;合并心力衰竭者;合并原发肾功能不全者;合并原发性肝癌或其他恶性肿瘤;使用糖皮质激素或免疫抑制剂者。

1.2 研究方法

1.2.1 观察指标 收集患者性别、年龄、病史及病因等一般人口学资料和入院后首次实验室检查资料,包括总胆红素(total bilirubin, TBil)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清胱抑素(cystatin, Cys)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、尿酸、高密度脂蛋白胆固醇(high density liprotein cholesterol, HDL-C)、血清 Na^+ 、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、白细胞计数(white blood count, WBC)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)等。计算SII, $\text{SII} = \text{PLT} \times \text{中性粒细胞} / \text{淋巴细胞}$ 。根据血清ALB、TBil、PT、腹水及肝性脑病5项指标对患者进行Child-Turcotte-Pugh (CTP)评分,其中A级5~6分, B级7~9分, C级10~15分。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分= $3.8 \times \ln [\text{TBil} (\text{mg/L})] + 9.6 \times \ln [\text{Cr} (\text{mg/L})] + 11.2 \times \ln \text{INR} + 6.4 \times \text{病因}$ (胆汁性或酒精性肝硬化为0, 其他原因为1)。

1.2.2 临床研究终点和随访时间 通过门诊、电话、再次住院等方式对入组患者予以随访。随访期限为从基线日期到随访满1年或1年内病死的日期。根据预后将患者分为存活组和病死组。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料(年龄、病程、Hb、ALT、AST、ALP、GGT、SCr、BUN、Cys、尿酸、TC、TG、HDL、WBC、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、PT、INR、TBil、SII、CTP评分、MELD评分等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料(性别、病因、合并基础疾病、烟酒史、输血史、入院时并发腹水、肝性脑病、肝肾综合征、感染、胆结石、门静脉血栓形成、上消化道出血)以例数表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验。采用Cox比例风

险回归模型分析影响失代偿期肝硬化患者预后的独立危险因素。采用MedCalc v9.2.0.1软件绘制失代偿期肝硬化患者SII值、CTP评分和MELD评分的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积,评估其对预后的预测价值。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank法比较高SII组和低SII组的1年生存情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病死组和存活组基线资料 本研究共纳入196例患者,男性120例,女性76例,年龄(50.15 ± 10.82)岁。随访1年病死60例,存活136例。两组年龄、性别、病程、病因、高血压病、2型糖尿病、烟酒史、输血史、入院时并发腹水、肝性脑病、肝肾综合征、感染、胆结石、门静脉血栓形成、Hb、ALT、AST、ALP、GGT、Cr、Urea、Cys、尿酸、TC、TG及HDL等一般资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05);病死组入院时并发上消化道出血、WBC、中性粒细胞计数、PT、INR、TBil、SII、CTP评分和MELD评分显著高于存活组,淋巴细胞计数、PLT、ALB和血清 Na^+ 显著低于存活组(P 均 < 0.05)。见表1。

2.2 影响失代偿期肝硬化患者预后的独立危险因素 将入院时并发上消化道出血、WBC、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、PLT、PT、INR、TBil、ALB、血清 Na^+ 、SII、CTP评分及MELD评分等差异有统计学意义的指标作为协变量,进行变量赋值(表2),采用逐步回归进入Cox模型,结果表明ALB和血清 Na^+ 为失代偿期肝硬化患者预后的保护因素, SII、CTP评分和MELD评分为危险因素。见表3。

2.3 SII值、CTP评分和MELD评分预测失代偿期肝硬化患者预后的ROC曲线 SII值评价患者在1年后存活的曲线下面积为0.909 (95%CI: 0.868~0.951, $P < 0.001$),根据约登指数确定最佳阈值为 $330.29 \times 10^9/\text{L}$,敏感性为91.7%,特异度为72.8%;CTP评分的曲线下面积为0.679 (95%CI: 0.590~0.769, $P < 0.001$),最佳阈值为12分,敏感性为75.6%,特异度为66.49%;MELD评分的曲线下面积为0.727 (95%CI: 0.637~0.817, $P < 0.001$),最佳阈值为14分,敏感性为79.2%,特异度为71.35%,见图1。SII值的曲线下面积显著高于CTP评分和MELD评分($z = 8.592, 6.937, P$ 均 < 0.001),CTP评分和MELD评分差异无统计学意义($z = 0.485, P = 0.291$)。

2.4 SII值对生存的影响 根据SII的最佳阈值将失代偿期肝硬化患者分为高SII组($\text{SII} \geq 330.29 \times 10^9/\text{L}$, 96例)和低SII组($\text{SII} < 330.29 \times 10^9/\text{L}$, 100例)。

表1 存活组和病死组失代偿期肝硬化患者基线资料

项目	存活组 (136例)	病死组 (60例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.60 \pm 9.20	50.30 \pm 9.78	$t = -0.480$	0.632
男/女 (例)	81/55	39/21	$\chi^2 = 0.519$	0.471
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	9.30 \pm 2.08	9.53 \pm 2.15	$t = -0.711$	0.478
病因 (例)			$\chi^2 = 0.826$	0.843
乙肝肝硬化	70	35		
酒精性肝硬化	16	6		
原发性胆汁性肝硬化	12	5		
其他不明原因的肝硬化	38	14		
合并基础疾病 (例)				
高血压	27	13	$\chi^2 = 0.084$	0.772
2型糖尿病	20	12	$\chi^2 = 0.854$	0.355
烟酒史 (例)	36	19	$\chi^2 = 0.557$	0.456
输血史 (例)	23	14	$\chi^2 = 1.121$	0.290
并发症 (例)				
腹水	92	45	$\chi^2 = 1.070$	0.301
上消化道出血	22	25	$\chi^2 = 14.839$	< 0.001
肝性脑病	23	13	$\chi^2 = 0.628$	0.428
肝肾综合征	9	7	$\chi^2 = 1.416$	0.234
感染	27	18	$\chi^2 = 2.423$	0.120
胆囊结石	43	20	$\chi^2 = 0.056$	0.813
门静脉血栓形成	3	3	$\chi^2 = 0.356^*$	0.551
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	4.39 \pm 1.51	6.44 \pm 2.21	$t = -7.548$	< 0.001
中性粒细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	2.76 \pm 1.00	4.76 \pm 1.46	$t = -11.229$	< 0.001
淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	0.94 \pm 0.37	0.65 \pm 0.23	$t = 5.423$	< 0.001
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	62.02 \pm 14.20	54.95 \pm 12.99	$t = 3.293$	0.001
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	91.10 \pm 15.35	89.71 \pm 15.51	$t = 0.586$	0.558
PT ($\bar{x} \pm s$, s)	17.27 \pm 3.16	19.22 \pm 3.10	$t = -4.006$	< 0.001
INR ($\bar{x} \pm s$)	1.41 \pm 0.33	1.74 \pm 0.34	$t = -6.402$	< 0.001
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	46.80 \pm 13.07	47.25 \pm 15.76	$t = -0.209$	0.835
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	55.16 \pm 18.32	58.12 \pm 19.71	$t = -1.018$	0.310
ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	126.01 \pm 37.45	126.36 \pm 34.02	$t = -0.061$	0.951
GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	68.49 \pm 16.67	69.43 \pm 18.30	$t = -0.354$	0.724
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	30.50 \pm 3.70	23.44 \pm 3.09	$t = 12.899$	< 0.001
TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	44.69 \pm 14.94	57.87 \pm 14.27	$t = -5.770$	< 0.001
SCr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	71.04 \pm 10.42	73.82 \pm 10.36	$t = -1.723$	0.087
BUN ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	7.12 \pm 2.24	7.33 \pm 2.52	$t = -0.567$	0.571
Cys ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	1.34 \pm 0.35	1.44 \pm 0.32	$t = -1.868$	0.063
尿酸 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	299.53 \pm 43.17	312.41 \pm 41.02	$t = -1.954$	0.052
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.92 \pm 1.25	3.13 \pm 1.27	$t = -1.096$	0.274
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.22 \pm 0.37	1.20 \pm 0.35	$t = 0.340$	0.734
HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.92 \pm 0.38	0.87 \pm 0.34	$t = 0.759$	0.449
Na ⁺ ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	138.48 \pm 14.85	129.77 \pm 9.70	$t = 4.165$	< 0.001
SII ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	287.55 \pm 93.44	472.04 \pm 104.01	$t = -12.300$	< 0.001
CTP评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	10.24 \pm 2.06	14.21 \pm 1.91	$t = -12.691$	< 0.001
MELD评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	10.85 \pm 1.76	16.36 \pm 2.80	$t = -16.690$	< 0.001

注：“*”为连续校正 χ^2 值，其他 χ^2 为Pearson χ^2 值。

表 2 失代偿期肝硬化患者预后影响因素 Cox 回归分析赋值表

变量	赋值
入院时并发上消化道出血	有= 1, 无= 0
WBC	具体数值
中性粒细胞计数	具体数值
淋巴细胞计数	具体数值
PLT	具体数值
PT	具体数值
INR	具体数值
TB	具体数值
ALB	具体数值
Na ⁺	具体数值
SII	具体数值
CTP评分	具体数值
MELD评分	具体数值
生存时间	具体数值（从基线日期到随访1年内的生存时间）
生存结局	生存= 1, 死亡= 0

表 3 失代偿期肝硬化患者预后影响因素的 Cox 回归分析

项目	β 值	SE	Wald χ^2	HR值	95%CI	P值
ALB	-0.170	0.039	19.105	0.844	0.782~0.911	< 0.001
Na ⁺	-0.069	0.010	44.038	0.933	0.914~0.953	< 0.001
SII	0.366	0.094	15.001	1.442	1.198~1.735	< 0.001
CTP评分	0.121	0.061	3.987	1.129	1.002~1.271	0.046
MELD评分	0.182	0.044	16.862	1.199	1.100~1.308	< 0.001

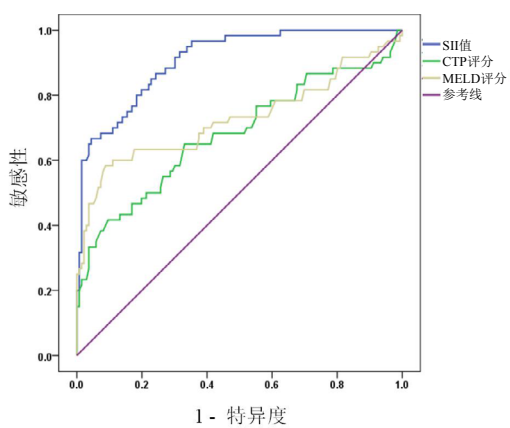
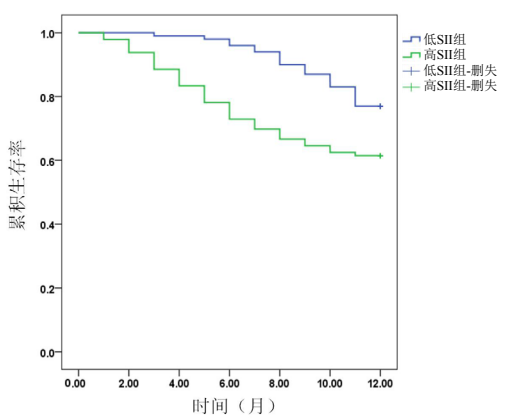


图 1 SII 值、CTP 评分及 MELD 评分预测失代偿期肝硬化患者预后的 ROC 曲线



风险集人数 (例)							
低SII组	100	100	99	96	90	83	77
高SII组	96	90	80	70	64	60	59

图 2 高 SII 组和低 SII 组失代偿期肝硬化患者生存曲线

截至末次随访时，高SII组病死37例，低SII组病死24例，高SII组总生存率显著低于低SII组[64.4%（59/96）vs 77.0%（77/100）]，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 5.570$, $P = 0.018$ ）。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线（图2），高SII组患者生存时间

为（9.36 ± 3.69）个月，低SII组患者生存时间为（11.23 ± 1.76）个月，高SII组生存时间短于低SII组（ $\chi^2 = 7.976$, $P = 0.005$ ）。

3 讨论

肝硬化失代偿期是肝硬化患者的终末阶段,生存时间显著缩短^[9]。有研究表明,失代偿期肝硬化患者1年和2年生存率仅为61%、54%^[10]。失代偿期肝硬化患者预后较差,同时还增加了社会公共卫生资源负担。早期筛查出存在高死亡风险的患者并进行及时有效的治疗对降低患者病死率具有重要意义。不同个体肝硬化的自然进程受肝硬化病因、肝脏储备功能及恶性肿瘤等多种因素的影响,临床表现存在差异,因此对肝硬化患者的预后评估仍是一个具有挑战性的问题^[11]。目前用于预测失代偿期肝硬化预后的临床血清学指标包括ALB、血清Na⁺、脑钠肽、TBil及INR等,但肝硬化的发病机制复杂,单一血清学模型对患者预后评估意义有限^[12-14]。近年来,临床上建立了许多用于评估肝硬化患者预后的模型,应用较广的有CTP评分和MELD评分^[15]。但CTP评分存在一定主观性,且分级较窄,对预后评估存在一定偏差^[16]。MELD评分计算复杂,其临床应用受限^[17]。本研究中ROC曲线提示CTP及MELD评分预测患者预后的曲线下面积分别为0.679、0.727,其临床预测价值有限。因此早期建立一个精准评估系统对失代偿期肝硬化患者预后的准确诊断具有重要临床意义。

凝血功能紊乱及炎症反应在肝硬化的发生发展中发挥重要作用^[18,19]。炎症因子是由免疫细胞生成的内源性多肽,对新陈代谢和免疫调节具有重要意义^[20,21]。中性粒细胞和淋巴细胞是免疫系统的主要细胞,中性粒细胞具有趋化、吞噬和杀菌作用,可反映机体对炎症的应对能力,淋巴细胞可反映机体的免疫水平及营养状态^[22]。肝硬化患者免疫功能紊乱,多种细胞因子分泌异常,病情进展患者的免疫应答过表达,刺激T淋巴细胞和B淋巴细胞过表达,释放白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8等大量炎症介质,导致炎症反应,促使中性粒细胞释放^[23]。长期慢性肝病可造成淋巴细胞合成减少及凋亡增加^[24]。本研究表明,病死组患者中性粒细胞计数和淋巴细胞计数显著高于存活组,提示中性粒细胞和淋巴细胞可能参与了失代偿期肝硬化患者的病情进展。肝硬化患者存在凝血功能障碍,凝血与抗凝血间的平衡被打破^[25]。研究表明,失代偿期肝硬化患者PLT与疾病严重程度呈负相关^[26]。失代偿期肝硬化患者肝功能严重受损,对内毒素的清除力下降,使PLT水平下降,同时肝脏合成的PLT生成素水平降低。本研究表明存活组患者PLT高于病死组,提示PLT降低与失代偿期肝硬化患者预后密切

相关。中性粒细胞、淋巴细胞和PLT与肝硬化的发生发展密切相关,不同指标联合检测可预测肝硬化患者的预后。研究表明术前中性粒细胞与淋巴细胞比值是失代偿期肝硬化患者预后的独立危险因素^[4]。红细胞分布宽度与PLT比值同乙型肝炎肝硬化患者病情严重程度呈正相关,在预后评估中具有重要临床价值^[5]。SII是基于外周血中性粒细胞、淋巴细胞和PLT的综合指标,对多种恶性肿瘤患者预后的评估具有重要价值^[27,28]。目前国内尚未有关于SII值对失代偿期肝硬化患者预后评估的报道。本研究中病死组患者SII值显著高于存活组,SII值是影响患者1年病死的独立危险因素,高SII组生存率低于低SII组,提示SII值与失代偿期肝硬化患者的预后密切相关。SII值预测患者预后的曲线下面积为0.909,显著高于CTP及MELD评分,提示SII值对失代偿期肝硬化患者的预后具有较好的预测价值。

低钠血症是失代偿期肝硬化患者的常见并发症。研究表明,血清Na⁺浓度与失代偿期肝硬化患者疾病严重程度及预后密切相关^[29]。ALB由肝脏合成,血清ALB水平与肝功能损伤严重程度有关,是反映肝脏合成功能的重要指标^[30]。失代偿期肝硬化患者的治疗过程中需密切关注血清Na⁺和ALB水平。MELD评分和CTP评分是临床常用的终末期肝病预后的评价系统,均可较好地预测失代偿期肝硬化患者的病死风险^[31,32]。本研究表明,病死组患者CTP评分和MELD评分高于存活组,血清ALB和血清Na⁺水平低于存活组,ALB、血清Na⁺、CTP评分和MELD评分均是影响失代偿期肝硬化患者1年预后的独立危险因素。因此,对于ALB和血清Na⁺水平较低,CTP评分和MELD评分较高的失代偿期肝硬化患者,临床上及早予以治疗对改善预后具有重要意义。

综上,SII值是影响失代偿期肝硬化患者预后的独立危险因素,有望成为预测患者生存状况的炎性标志物,对随访和治疗均具有重要指导意义。但本研究为单中心回顾性研究,样本量相对偏少,可能导致结果偏倚,还需大样本、多中心的基础及临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460.
- [2] BERNARDI M, CARACENI P. Novel perspectives in the management of decompensated cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(12): 753-764.
- [3] 于乐成. 人血清白蛋白、全身炎症反应与肝硬化[J]. 肝脏, 2015, 20(2): 153-156.

- [4] 桂志兵, 汪文生. 红细胞分布宽度与血小板计数比值在乙型肝炎肝硬化患者病情评估中的作用[J]. 医学信息, 2018, 31(20): 65-68.
- [5] 梁利民, 徐鹤翔, 郑吉顺, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对失代偿期肝硬化患者预后的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 790-795.
- [6] 宋怡然, 张树荣, 任福祥. 红细胞分布宽度在肝硬化病程中的相关分析[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(1): 38-42.
- [7] 韩博, 吴舜, 何先东, 等. 基于免疫细胞计数的系统性炎症反应指数在预测肾透明细胞癌患者预后中的作用研究[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(2): 160-164, 184.
- [8] 中华医学会肝病学会分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [9] 王昀, 杨永成. 肝脏面积与腹部面积比评估失代偿期肝硬化患者预后的价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(3): 47-51.
- [10] D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies[J]. J Hepatol, 2006, 44(1): 217-231.
- [11] 金月红, 陈卫昌, 严苏. 肝脏面积与腹部面积比评估肝硬化失代偿期患者85例的预后[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(8): 547-549.
- [12] 石玲燕, 张培趁, 林春景, 等. 血浆脑钠肽水平与肝硬化失代偿期患者预后的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1091-1094.
- [13] 李影, 徐吉哲, 梁丽娜, 等. 低钠血症对失代偿期肝硬化患者肝损伤程度及预后的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(3): 499-502.
- [14] 翟永贞, 岳阳阳, 丁德平, 等. 血清前白蛋白联合终末期肝病模型评分评估失代偿期肝硬化患者预后的临床价值[J]. 中华肝胆病杂志, 2017, 25(7): 533-535.
- [15] 凡小丽, 文茂瑶, 沈怡, 等. 不同评分系统对失代偿期肝硬化患者短期和中期死亡风险预测能力的比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1284-1290.
- [16] 陈健, 钱建清, 徐晓丹, 等. Child-Turcotte-Pugh评分差值对肝硬化患者短期预后的预测价值[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(3): 198-201.
- [17] 韩怡, 胡乃中. MELD、MESO、iMELD对失代偿期肝硬化患者短期预后的评估价值[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(16): 113-116.
- [18] 李萍, 胡蓉, 杨启, 等. 血清巨噬细胞集落刺激因子在乙肝肝硬化患者中的表达及早期诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(1): 45-48.
- [19] 李静, 祁兴顺, 李宏宇, 等. 常规凝血检查预测肝硬化出血的临床价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(2): 10-14.
- [20] 穆玄玄, 管世鹤, 杨凯, 等. IL-8在HBV相关慢加急性肝衰竭中的临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(4): 562-565.
- [21] 卢殿强, 何晶, 孙志广. 炎症细胞因子在肝硬化伴抑郁中的作用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(1): 6-9.
- [22] 李晓鹤, 杨瑞锋, 金茜, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者干扰素抗病毒治疗中中性粒细胞淋巴细胞比值的变化的预测价值[J]. 中华肝病杂志, 2018, 26(1): 60-62.
- [23] CLÀRIA J, STAUBER R E, COENRAAD M J, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology, 2016, 64(4): 1249-1264.
- [24] LIN L, YANF F, WANG Y, et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 56(2): 58-64.
- [25] FAN Z, ENQIANG C, YAO D L, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts short term mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure treated with an artificial liver support system[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175332.
- [26] 胡东辉, 赵康, 刘黎明, 等. 血小板消耗在肝硬化患者血小板减少症发展过程中的意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(1): 69-74.
- [27] 赵跃, 黄景昊, 孙甲甲, 等. 术前NLR、PLR、SII与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系[J]. 中华全科医学, 2019, 17(5): 716-719, 737.
- [28] CHEN J H, ZHAI E T, YUAN Y J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34): 6261-6272.
- [29] 郑三菊, 王蕾, 张国清. 低钠血症与失代偿期肝硬化患者肝脏损害程度及预后的关系[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(5): 271-274.
- [30] 刘玉玲, 冯振清, 贾秋龙, 等. 乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者血清白蛋白和肝纤维化指标的变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 356-357.
- [31] RAMANATHAN S, KHANDELWAL N, KALRA N, et al. Correlation of HVPg level with ctp score, MELD score, ascites, size of varices, and etiology in cirrhotic patients[J]. Saudi J Gastroenterol, 2016, 22(2): 109-115.
- [32] 贾克丽, 韩际奥, 高晓. 血清前白蛋白和MELD评分对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者预后的预测价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(3): 348-351.

收稿日期: 2020-06-11

罗永祥, 周涛. 全身免疫炎症指数对失代偿期肝硬化患者预后的评估价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(1): 52-58.