

# 肝硬化腹水患者30 d再住院和3年病死的危险因素分析

王征<sup>1</sup>, 侯维<sup>1</sup>, 王克菲<sup>1</sup>, 张维<sup>1</sup>, 刘晓慧<sup>2</sup>, 于红卫<sup>3</sup>, 胡中杰<sup>1</sup> (1首都医科大学附属北京佑安医院 肝病中心一科, 北京 100069; 2首都医科大学附属北京佑安医院 肝病中心三科, 北京 100069; 3首都医科大学附属北京佑安医院 门诊中心, 北京 100069)

**摘要:** **目的** 探讨影响肝硬化腹水患者30 d再住院和3年病死率的相关危险因素。**方法** 以2016年7月1日至2017年7月1日首都医科大学附属北京佑安医院收治的386例肝硬化腹水住院患者为研究对象, 根据30 d再住院情况分为30 d再住院组(40例)和非30 d再住院组(346例); 根据3年生存情况分为存活组(332例)和病死组(54例)。观察指标包括患者的一般资料、临床特点、基础疾病、并发症、Child Turcotte Pugh (CTP) 分级、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、住院时间、白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte, LYM)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(creatinine, Cr)、腹水白细胞、腹水多核细胞(polymorphonuclear, PMN)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及国际标准化比率(international normalized ratio, INR)等。采用多因素Logistic回归分析肝硬化腹水患者出院后30 d再住院的危险因素, 采用Cox风险回归分析患者3年病死的危险因素。**结果** 386例肝硬化腹水患者中有40例(10.4%)患者出院后30 d再次住院, 再住院的最主要原因是不同部位感染[19/40 (47.5%)]。所有患者中共有54例患者3年内病死, 3年病死率为14.0%。30 d再住院组患者年龄[(61.25 ± 9.48)岁 vs (57.06 ± 12.15)岁;  $t = -2.106$ ,  $P = 0.036$ ]、住院期间发生上消化道出血的比例(32.5% vs 19.1%;  $\chi^2 = 3.970$ ,  $P = 0.046$ )、血WBC(中位数:  $6.12 \times 10^9/L$  vs  $3.94 \times 10^9/L$ ;  $U = -3.193$ ,  $P = 0.001$ )和NEUT(中位数:  $4.22 \times 10^9/L$  vs  $2.72 \times 10^9/L$ ;  $U = -2.789$ ,  $P = 0.005$ )均显著高于非30 d再住院组患者, LYM显著低于非30 d再住院组患者(中位数:  $0.53 \times 10^9/L$  vs  $0.86 \times 10^9/L$ ;  $U = -3.936$ ,  $P < 0.001$ ), 其他指标差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。病死组患者年龄[(63.20 ± 10.88)岁 vs (56.56 ± 11.89)岁;  $t = -3.847$ ,  $P < 0.001$ ]、SBP比例(42.6% vs 27.7%;  $\chi^2 = 4.918$ ,  $P = 0.027$ )、肝性脑病比例(29.6% vs 15.4%;  $\chi^2 = 6.592$ ,  $P = 0.010$ )、WBC(中位数:  $7.3 \times 10^9/L$  vs  $4.9 \times 10^9/L$ ;  $U = 2.785$ ,  $P = 0.005$ )、NEUT( $5.9 \times 10^9/L$  vs  $3.9 \times 10^9/L$ ;  $U = 3.163$ ,  $P = 0.002$ )及TBil(中位数:  $73.4 \mu\text{mol/L}$  vs  $46.4 \mu\text{mol/L}$ ;  $U = 2.223$ ,  $P = 0.026$ )均显著高于存活组, 其余指标差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。Logistic多因素回归分析表明年龄 $\geq 65$ 岁( $OR = 2.933$ , 95%CI: 1.569~5.464,  $P = 0.001$ )、PMN  $\geq 0.1 \times 10^6/L$  ( $OR = 4.444$ , 95%CI: 2.079~9.524,  $P < 0.001$ )、NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$  ( $OR = 2.907$ , 95%CI: 1.805~4.673,  $P < 0.001$ )和LYM  $\leq 0.8 \times 10^9/L$  ( $OR = 1.984$ , 95%CI: 1.220~3.226,  $P = 0.006$ )是肝硬化腹水患者出院后30 d再住院的独立危险因素。Cox回归分析表明年龄 $\geq 65$ 岁( $HR = 2.720$ , 95%CI: 1.572~4.706,  $P < 0.001$ )、合并糖尿病( $HR = 2.300$ , 95%CI: 1.303~4.060,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.03.003

基金项目: 北京市肝病研究所/改革与发展-院所合作项目(Y-2020HZ-2); 青海省重点研发与转化计划(2017-SF-159)

通讯作者: 胡中杰 Email: houwei@ccmu.edu.cn

$P = 0.004$ )、 $NEUT \geq 4.0 \times 10^9/L$  ( $HR = 2.271$ ,  $95\%CI: 1.262 \sim 4.008$ ,  $P = 0.006$ )、 $INR \geq 1.5$  ( $HR = 2.255$ ,  $95\%CI: 1.286 \sim 3.952$ ,  $P = 0.005$ ) 是肝硬化腹水患者3年病死的危险因素。合并糖尿病和无糖尿病患者3年存活率分别为78.7%、88.2%, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 6.099$ ,  $P = 0.014$ ); 年龄  $< 65$  岁和年龄  $\geq 65$  岁患者3年存活率分别为89.4%、76.5%, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 10.54$ ,  $P = 0.001$ );  $NEUT < 4.0 \times 10^9/L$  和  $NEUT \geq 4.0 \times 10^9/L$  患者3年存活率分别为91.3%、81.2%, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 8.840$ ,  $P = 0.003$ );  $INR \leq 1.5$  和  $INR > 1.5$  患者3年存活率分别为89.4%、81.7%, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 4.738$ ,  $P = 0.030$ )。结论 感染是肝硬化腹水患者出院后30 d内再住院的主要原因, 高龄、感染指标异常及合并糖尿病是影响患者短期和长期预后的危险因素。早期感染的识别和有效控制以及血糖的管理可能有助于改善患者的短期和长期预后。

关键词: 肝硬化; 腹水; 预后; 危险因素

### Risk factors of 30 days readmission and 3 years mortality of patients with liver cirrhosis and ascites

Wang Zheng<sup>1</sup>, Hou Wei<sup>1</sup>, Wang Kefei<sup>1</sup>, Zhang Wei<sup>1</sup>, Liu Xiaohui<sup>2</sup>, Yu Hongwei<sup>3</sup>, Hu Zhongjie<sup>1</sup>  
(1. The First Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. The Third Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. The Outpatient Department, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors of 30 days readmission and 3 years mortality of patients with liver cirrhosis and ascites. **Methods** A total of 386 hospitalized patients with liver cirrhosis and ascites in Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University from July 1st, 2016 to July 1st, 2017 were selected as the research objects. According to readmission within 30 days or not, the patients were divided into 30 days readmission group (40 cases) and non 30 days readmission group (346 cases); according to 3 years survival situation, the patients were divided into survival group (332 cases) and death group (54 cases). The observation indexes included general data, clinical characteristics, basic diseases, complications, Child Turcotte Pugh (CTP) grade, model for end-stage liver disease (MELD) score, length of stay, white blood cell (WBC), neutrophil (NEUT), lymphocyte (LYM), hemoglobin (HGB), platelet (PLT), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), creatinine (Cr), ascites leukocytes, ascites polymorphonuclear (PMN), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and international normalized ratio (INR). Risk factors for 30 days readmission of patients with liver cirrhosis and ascites were analyzed by multivariate Logistic regression. Risk factors for 3 years mortality of patients with liver cirrhosis and ascites were analyzed by Cox risk regression analysis. **Results** Out of the 386 patients with liver cirrhosis and ascites, a total of 40 patients (10.4%) were readmitted within 30 days after discharge. The main cause of readmission was infection at different sites (47.5%). A total of 54 patients died within 3 years, and the 3 years mortality was 14.0%. Age [(61.25  $\pm$  9.48) years vs (57.06  $\pm$  12.15) years;  $t = -2.106$ ,  $P = 0.036$ ], the proportion of upper gastrointestinal bleeding occurring during hospitalization (32.5% vs 19.1%;  $\chi^2 = 3.970$ ,  $P = 0.046$ ), WBC (median:  $6.12 \times 10^9/L$  vs  $3.94 \times 10^9/L$ ;  $U = -3.193$ ,  $P = 0.001$ ) and NEUT (median:  $4.22 \times 10^9/L$  vs  $2.72 \times 10^9/L$ ;  $U = -2.789$ ,  $P = 0.005$ ) of patients in 30 days readmission group were significantly higher than those in non 30 days readmission group, LYM (median:  $0.53 \times 10^9/L$  vs  $0.86 \times 10^9/L$ ;  $U = -3.936$ ,  $P < 0.001$ ) of patients in 30 days readmission group was significantly lower than that of non 30 days readmission group, there were no significant differences in the other indicators (all  $P > 0.05$ ).

Age [(63.20 ± 10.88) years vs (56.56 ± 11.89) years;  $t = -3.847$ ,  $P < 0.001$ ], the proportion of SBP (42.6% vs 27.7%;  $\chi^2 = 4.918$ ,  $P = 0.027$ ), the proportion of hepatic encephalopathy (29.6% vs 15.4%;  $\chi^2 = 6.592$ ,  $P = 0.010$ ), WBC (median:  $7.3 \times 10^9/L$  vs  $4.9 \times 10^9/L$ ;  $U = 2.785$ ,  $P = 0.005$ ), NEUT ( $5.9 \times 10^9/L$  vs  $3.9 \times 10^9/L$ ;  $U = 3.163$ ,  $P = 0.002$ ) and TBil (median:  $73.4 \mu\text{mol/L}$  vs  $46.4 \mu\text{mol/L}$ ;  $U = 2.223$ ,  $P = 0.026$ ) of patients in death group were significantly higher than those in survival group, there were no significant differences in the other indicators (all  $P > 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that age  $\geq 65$  years ( $OR = 2.933$ , 95%CI: 1.569~5.464,  $P = 0.001$ ), PMN  $\geq 0.1 \times 10^6/L$  ( $OR = 4.444$ , 95%CI: 2.079~9.524,  $P < 0.001$ ), NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$  ( $OR = 2.907$ , 95%CI: 1.805~4.673,  $P < 0.001$ ) and LYM  $\leq 0.8 \times 10^9/L$  ( $OR = 1.984$ , 95%CI: 1.220~3.226,  $P = 0.006$ ) were independent risk factors for 30 days readmission in patients with liver cirrhosis and ascites. Cox regression analysis showed that age  $\geq 65$  years ( $HR = 2.720$ , 95%CI: 1.572~4.706,  $P < 0.001$ ), diabetes mellitus ( $HR = 2.300$ , 95%CI: 1.303~4.060,  $P = 0.004$ ), NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$  ( $HR = 2.271$ , 95%CI: 1.262~4.008,  $P = 0.006$ ), INR  $\geq 1.5$  ( $HR = 2.255$ , 95%CI: 1.286~3.952,  $P = 0.005$ ) were independent risk factors for 3 years mortality in patients with liver cirrhosis and ascites. The 3-year survival rate of patients with and without diabetes were 78.7% and 88.2%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 6.099$ ,  $P = 0.014$ ). The 3-year survival rate of patients whose age  $< 65$  years and age  $\geq 65$  years were 89.4% and 76.5%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 10.54$ ,  $P = 0.001$ ). The 3-year survival rate of patients whose NEUT  $< 4.0 \times 10^9/L$  and NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$  were 91.3% and 81.2%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 8.840$ ,  $P = 0.003$ ). The 3-year survival rate of patients whose INR  $\leq 1.5$  and INR  $> 1.5$  were 89.4% and 81.7%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 4.738$ ,  $P = 0.030$ ). **Conclusions** Infection was the main cause of readmission within 30 days after discharge of patients with liver cirrhosis and ascites. The risk factors of short-term and long-term prognosis were advanced age, abnormal infection indexes and diabetes mellitus. Early identification of infection, timely and effective treatment and management for diabetes may help to improve the short-term and long-term prognosis.

**Key words:** Liver cirrhosis; Ascites; Prognosis; Risk factors

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,是多种急慢性肝病发生发展的结局,主要特点是长期、反复发生的肝脏炎症和纤维化并持续进展导致肝功能失代偿、门静脉高压及一系列并发症,如腹水、食管胃静脉曲张及出血、肝性脑病、急性肾损伤、肝肾综合征及肝细胞癌。腹水是肝硬化患者最常见的并发症,也是肝硬化患者预后不良的表现。目前,临床上对肝硬化患者预后评估广泛使用的是Child Turcotte Pugh (CTP) 分级,但其精确性欠佳,同一分级的患者病情严重程度相差较大,有一定局限性。本研究通过对不同程度肝硬化腹水患者的临床特征进行分析,探讨影响肝硬化腹水患者30 d再住院和3年病死率的相关危险因素,以期更为准确地判断肝硬化腹水患者短期和长期预后。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年7月1日至2017年7月1日于

首都医科大学附属北京佑安医院肝病重症医学科住院的386例肝硬化腹水患者进行单中心回顾性分析。纳入标准:①年龄18~65岁,性别不限。②肝硬化失代偿期合并腹水,病因不限。肝硬化和并发症的诊断参照中华医学会肝病学分会2019年《肝硬化诊治指南》<sup>[1]</sup>;失代偿期肝硬化为在肝硬化基础上,出现门静脉高压并发症(如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征)和(或)肝功能减退;肝硬化腹水的诊断参照中华医学会肝病学分会2017年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》<sup>[2]</sup>,根据超声下腹水量进行诊断分级。排除标准:临床资料信息不完整,缺少3年内生存状态信息的患者;其他原因引起的腹水,如肾性腹水、心源性腹水;妊娠、吸毒或人类免疫缺陷病毒感染;不可控制的肝癌或其他系统恶性肿瘤者。本研究经首都医科大学附属北京佑安医院伦理

委员会批准,批号:京佑科伦字〔2020〕078号。

1.2 研究方法 收集患者住院期间的病历资料,根据患者出院后30 d内是否因肝硬化或相关并发症再次住院分为30 d内再住院组和非30 d内再住院组。根据患者3年生存情况,分为存活组和病死组。患者随访信息由项目组专人收集记录,本院住院信息从电子病例收集记录,再次外院住院的患者信息通过电话随访收集,出院后30 d院外病死的患者视为30 d再住院。剔除出院后无法联系到的患者或不能配合电话随访的患者。

1.3 观察指标 观察指标包括患者的一般资料、临床特点、基础疾病、并发症、实验室检测指标、CTP分级、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及住院时间等。实验室检测指标具体如下:①血常规:白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte, LYM)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT);②生物化学检查:总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(creatinine, Cr);③感染指标:腹水白细胞、腹水多核细胞(polymorphonuclear, PMN)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT);④凝血项:国际标准化比率(international normalized ratio, INR)。

1.4 统计学处理 使用SPSS 21.0软件进行统计学分析。年龄、HGB、MELD评分和住院时间为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,PMN、WBC、NEUT、LYM、PLT、TBil、ALB、Cr、INR、PCT和CRP为非正态分布的计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验。性别、病因、基础疾病、自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、肺部感染、尿路感染、系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)、肝性脑病及上消化道出血为计数资料,以例数或百分数表示,两组间尿路感染、SIRS和AKI比较采用连续校正 $\chi^2$ 检验,其余指标的比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验。腹水及CTP分级为等级资料,以例数表示,两组间比较采用Mann-Whitney秩和检验。采用多因素Logistic回归分析肝硬化腹水患者出院后30 d再住院的危险因素,采用Cox风险回归分析患者3年病死的危险因素。采用Log-rank法分别比较各危险因素对患者生存率的影响。以 $P <$

0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 386例肝硬化腹水患者中男性280例,女性106例,年龄25~90岁,平均 $(57.5 \pm 11.9)$ 岁。病因方面:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)所致肝硬化173例,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)所致肝硬化30例,酒精性肝硬化104例,其他原因肝硬化79例。合并糖尿病89例,高血压病88例,慢性肾病60例。住院期间出现SBP 115例,肺部感染60例,尿路感染11例。并发SIRS 22例,AKI 42例,ACLF 105例,肝性脑病67例,上消化道出血79例。根据腹水分级,1级腹水166例,2级腹水69例,3级腹水151例。所有患者中CTP分级A级5例,B级155例,C级226例,MELD评分 $(18.9 \pm 5.3)$ 分,住院时间 $(11.6 \pm 5.0)$  d。

2.2 30 d再住院患者与非30 d再住院患者的临床特点 386例患者中有40例(10.4%)于30 d内再次住院。再住院的原因主要为:不同部位感染19例(47.5%)、急性消化道出血7例(17.5%)、急性肾损伤5例(12.5%)、腹水7例(17.5%)及肝性脑病2例(5.0%)。30 d内再住院患者与非30 d再住院患者相比,年龄更大[ $(61.25 \pm 9.48)$ 岁 vs  $(57.06 \pm 12.15)$ 岁;  $t = -2.106$ ,  $P = 0.036$ ],住院期间发生上消化道出血的患者比例更高(32.5% vs 19.1%;  $\chi^2 = 3.970$ ,  $P = 0.046$ )。实验室指标方面:与非30 d再住院患者相比,30 d内再住院患者血WBC和NEUT显著升高,LYM显著降低,其他实验室指标差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。两组间肝硬化病因、基础疾病、并发症、MELD评分、CTP分级及住院时间差异也无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表1。

2.3 存活组与病死组患者的临床特点 386例患者中54例3年内病死,3年病死率为14.0%。病死组患者年龄、合并糖尿病患者比例、SBP患者比例、肝性脑病患者、WBC、NEUT及TBil均显著高于存活组,病死组CTP分级更高( $P$ 均 $< 0.05$ )。肝硬化病因及其余并发症、基础疾病和实验室指标差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。见表2。

2.4 患者30 d再住院的多因素Logistic回归分析 Logistic多因素回归分析表明年龄 $\geq 65$ 岁、PMN  $\geq 0.1 \times 10^6/L$ 、NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 和LYM  $\leq 0.8 \times 10^9/L$ 是肝硬化腹水患者出院后30 d再住院的独立危险因素,见表3。

2.5 肝硬化腹水患者3年病死的Cox回归分析 Cox回归分析表明年龄 $\geq 65$ 岁、合并糖尿病、NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、INR  $\geq 1.5$ 是肝硬化腹水患者3年病死

表 1 30 d 再住院组与非 30 d 再住院组肝硬化腹水患者的临床特点

项目	非30 d再住院组 (346例)	30 d再住院组 (40例)	统计量值	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.06 $\pm$ 12.15	61.25 $\pm$ 9.48	$t = -2.106$	0.036
男/女 (例)	251/95	29/11	$\chi^2 = 0.000$	0.995
病因 [例 (%)]				
酒精	95 (27.5)	9 (22.5)	$\chi^2 = 16.028$	0.198
HBV	151 (43.6)	22 (55.0)		
HCV	25 (7.2)	5 (12.5)		
其他	75 (21.7)	4 (10.0)		
基础疾病 [例 (%)]				
糖尿病	77 (22.3)	12 (30.0)	$\chi^2 = 1.780$	0.411
高血压	79 (22.8)	9 (22.5)		
慢性肾脏病	56 (16.2)	4 (10.0)		
SBP [例 (%)]	106 (30.6)	9 (22.5)	$\chi^2 = 1.135$	0.287
肺部感染 [例 (%)]	51 (14.7)	9 (22.5)	$\chi^2 = 1.645$	0.200
尿路感染 [例 (%)]	10 (2.9)	1 (2.5)	$\chi^2 = 0.000^*$	1.000
SIRS [例 (%)]	19 (5.5)	3 (7.5)	$\chi^2 = 0.025^*$	0.874
AKI [例 (%)]	38 (11.0)	4 (10.0)	$\chi^2 = 0.000^*$	1.000
ACLF [例 (%)]	98 (28.3)	7 (17.5)	$\chi^2 = 2.712$	0.438
肝性脑病 [例 (%)]	59 (17.1)	8 (20.0)	$\chi^2 = 0.758$	0.739
上消化道出血 [例 (%)]	66 (19.1)	13 (32.5)	$\chi^2 = 3.970$	0.046
腹水 (1级/2级/3级, 例)	152/64/130	14/5/21	$z = -1.562$	0.118
PMN [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^6/L$ ]	0.015 (0.006, 0.051)	0.020 (0.003, 0.077)	$U = 0.246$	0.805
WBC [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	3.94 (2.99, 6.26)	6.12 (3.84, 8.65)	$U = -3.193$	0.001
NEUT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	2.72 (1.95, 5.15)	4.22 (2.59, 6.65)	$U = -2.789$	0.005
LYM [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	0.86 (0.56, 1.34)	0.53 (0.36, 0.87)	$U = -3.936$	< 0.001
HGB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	99.95 $\pm$ 25.90	92.47 $\pm$ 23.14	$t = 1.748$	0.081
PLT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	89.00 (56.75, 150.00)	67.50 (50.00, 125.75)	$U = -1.568$	0.117
TBil [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	50.05 (27.27, 140.47)	39.35 (27.65, 64.22)	$U = -1.696$	0.090
ALB [ $M(p_{25}, p_{75})$ , g/L]	28.20 (25.40, 31.62)	29.95 (26.45, 33.15)	$U = 2.188$	0.059
Cr [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	66.10 (54.27, 88.75)	67.50 (51.42, 102.70)	$U = 0.131$	0.896
INR [ $M(p_{25}, p_{75})$ ]	1.46 (1.27, 1.85)	1.35 (1.18, 1.64)	$U = -1.284$	0.199
PCT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , ng/ml]	0.15 (0.08, 0.38)	0.15 (0.07, 0.28)	$U = -0.640$	0.522
CRP [ $M(p_{25}, p_{75})$ , mg/L]	25.5 (16.00, 45.00)	24.00 (18.00, 42.50)	$U = -0.401$	0.688
MELD评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	18.72 $\pm$ 5.38	20.12 $\pm$ 4.65	$t = -1.579$	0.115
CTP分级 (A级/B级/C级, 例)	5/133/208	0/22/18	$z = -1.731$	0.083
住院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	11.6 $\pm$ 5.1	12.1 $\pm$ 4.4	$t = -0.532$	0.595

注: HBV 乙型肝炎病毒, HCV 丙型肝炎病毒, SBP 自发性细菌性腹膜炎, SIRS 系统性炎症反应综合征, AKI 急性肾损伤, ACLF 慢加急性肝衰竭, PMN 多核细胞, WBC 白细胞计数, NEUT 中性粒细胞计数, LYM 淋巴细胞计数, HGB 血红蛋白, PLT 血小板, TBil 总胆红素, ALB 白蛋白, Cr 血肌酐, INR 国际标准化比率, PCT 降钙素原, CRP C-反应蛋白; \* 为连续校正  $\chi^2$  值。

的危险因素, 见表4。

2.6 糖尿病、年龄、NEUT及INR对肝硬化腹水患者3年生存的影响 合并糖尿病患者3年存活率为78.7%, 无糖尿病患者3年存活率为88.2%, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 6.099$ ,  $P = 0.014$ ); 年龄 < 65岁患者3年存活率为89.4%, 年龄  $\geq 65$  岁患者3年存活率为76.5%, 差异有统计学意义 (Log-rank

$\chi^2 = 10.54$ ,  $P = 0.001$ ); NEUT <  $4.0 \times 10^9/L$  患者3年存活率为91.3%, NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$  患者3年存活率为81.2%, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 8.840$ ,  $P = 0.003$ ); INR  $\leq 1.5$  患者3年存活率为89.4%, INR > 1.5 患者3年存活率为81.7%, 差异有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2 = 4.738$ ,  $P = 0.030$ ), 生存曲线见图1。

表2 存活组与病死组肝硬化腹水患者临床特点

项目	存活组 (332例)	病死组 (54例)	统计量值	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	56.56 $\pm$ 11.89	63.20 $\pm$ 10.88	$t = -3.847$	< 0.001
男/女 (例)	241/332	39/54	$\chi^2 = 0.091$	0.823
病因 [例 (%)]				
酒精	94 (28.3)	18 (33.3)	$\chi^2 = 14.098$	0.295
HBV	155 (46.7)	25 (46.3)		
HCV	25 (7.5)	5 (9.3)		
其他	58 (17.5)	6 (11.1)		
基础疾病 [例 (%)]				
糖尿病	70 (21.1)	19 (35.2)	$\chi^2 = 0.116$	0.944
高血压	71 (21.4)	17 (31.5)		
慢性肾脏病	48 (14.5)	12 (22.2)		
SBP [例 (%)]	92 (27.7)	23 (42.6)	$\chi^2 = 4.918$	0.027
肺部感染 [例 (%)]	49 (14.8)	11 (20.4)	$\chi^2 = 1.114$	0.291
尿路感染 [例 (%)]	8 (2.4)	3 (5.6)	$\chi^2 = 0.718^*$	0.397
SIRS [例 (%)]	17 (5.1)	5 (9.3)	$\chi^2 = 0.810^*$	0.368
AKI [例 (%)]	36 (10.8)	6 (11.1)	$\chi^2 = 0.003$	0.953
ACLF [例 (%)]	86 (25.9)	20 (37.0)	$\chi^2 = 5.275$	0.153
肝性脑病 [例 (%)]	51 (15.4)	16 (29.6)	$\chi^2 = 6.592$	0.010
上消化道出血 [例 (%)]	40 (12.0)	39 (72.2)	$\chi^2 = 2.062$	0.151
腹水 (1级/2级/3级, 例)	143/61/128	23/8/23	$z = 0.525$	0.741
PMN [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^6/L$ ]	0.015 (0.005, 0.049)	0.021 (0.004, 0.200)	$U = 1.443$	0.149
WBC [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	4.9 (3.6, 8.0)	7.3 (5.0, 10.8)	$U = 2.785$	0.005
NEUT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	3.9 (2.4, 6.1)	5.9 (3.6, 9.2)	$U = 3.163$	0.002
LYM [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	0.8 (0.5, 1.3)	0.8 (0.6, 1.2)	$U = -0.095$	0.942
HGB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	100.1 $\pm$ 25.8	93.8 $\pm$ 24.6	$t = 1.670$	0.096
PLT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\times 10^9/L$ ]	113.0 (53.8, 196.5)	86.0 (55.3, 136.8)	$U = 1.782$	0.075
TBil [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	46.4 (27.0, 118.9)	73.4 (36.1, 212.2)	$U = 2.223$	0.026
ALB [ $M(p_{25}, p_{75})$ , g/L]	28.3 (25.4, 31.8)	28.7 (26.0, 32.0)	$U = 0.748$	0.455
Cr [ $M(p_{25}, p_{75})$ , $\mu\text{mol/L}$ ]	65.3 (53.7, 86.9)	80.0 (55.1, 124.8)	$U = 1.895$	0.058
INR [ $M(p_{25}, p_{75})$ ]	1.4 (1.2, 1.8)	1.6 (1.3, 2.1)	$U = 1.814$	0.070
PCT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , ng/ml]	0.14 (0.08, 0.37)	0.20 (0.09, 0.61)	$U = 1.620$	0.105
CRP [ $M(p_{25}, p_{75})$ , mg/L]	25 (16, 42)	30 (20, 50)	$U = 1.616$	0.106
MELD评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	18.78 $\pm$ 5.36	19.38 $\pm$ 5.08	$t = -0.774$	0.439
CTP分级 (A级/B级/C级, 例)	5/140/187	0/15/39	$z = -2.244$	0.025
住院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	11.62 $\pm$ 5.13	11.79 $\pm$ 4.48	$t = -0.233$	0.816

注: HBV 乙型肝炎病毒, HCV 丙型肝炎病毒, SBP 自发性细菌性腹膜炎, SIRS 系统性炎症反应综合征, AKI 急性肾损伤, ACLF 慢加急性肝衰竭, PMN 多核细胞, WBC 白细胞计数, NEUT 中性粒细胞计数, LYM 淋巴细胞计数, HGB 血红蛋白, PLT 血小板, TBil 总胆红素, ALB 白蛋白, Cr 血肌酐, INR 国际标准化比率, PCT 降钙素原, CRP C-反应蛋白; \*为连续校正 $\chi^2$ 值。

表3 肝硬化腹水患者出院后 30 d 再住院的多因素 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald	OR	95% CI	P值
年龄 (岁)	-0.028	0.015	5.937	2.933	1.569~5.464	0.001
PMN ( $\times 10^6/L$ )	0.934	0.241	15.053	4.444	2.079~9.524	< 0.001
NEUT ( $\times 10^9/L$ )	-0.704	0.332	4.479	2.907	1.805~4.673	< 0.001
LYM ( $\times 10^9/L$ )	0.087	0.036	5.487	1.984	1.220~3.226	0.006

注: 年龄以< 65岁为参考项, PMN以<  $0.1 \times 10^6/L$ 为参考项, NEUT以<  $4.0 \times 10^9/L$ 为参考项, LYM以>  $0.8 \times 10^9/L$ 为参考项。

表4 肝硬化腹水患者 3 年病死的危险因素分析

项目	B	SE	Wald	HR	95% CI	P值
年龄 (岁)	-1.001	0.280	12.792	2.720	1.572~4.706	< 0.001
糖尿病	-0.833	0.290	8.256	2.300	1.303~4.060	0.004
NEUT ( $\times 10^9/L$ )	-0.820	0.300	7.488	2.271	1.262~4.008	0.006
INR	-0.813	0.286	8.063	2.255	1.286~3.952	0.005

注: 年龄以< 65岁为参考项, 糖尿病以无为参考项, NEUT以<  $4.0 \times 10^9/L$ 为参考项, INR以< 1.5为参考项。

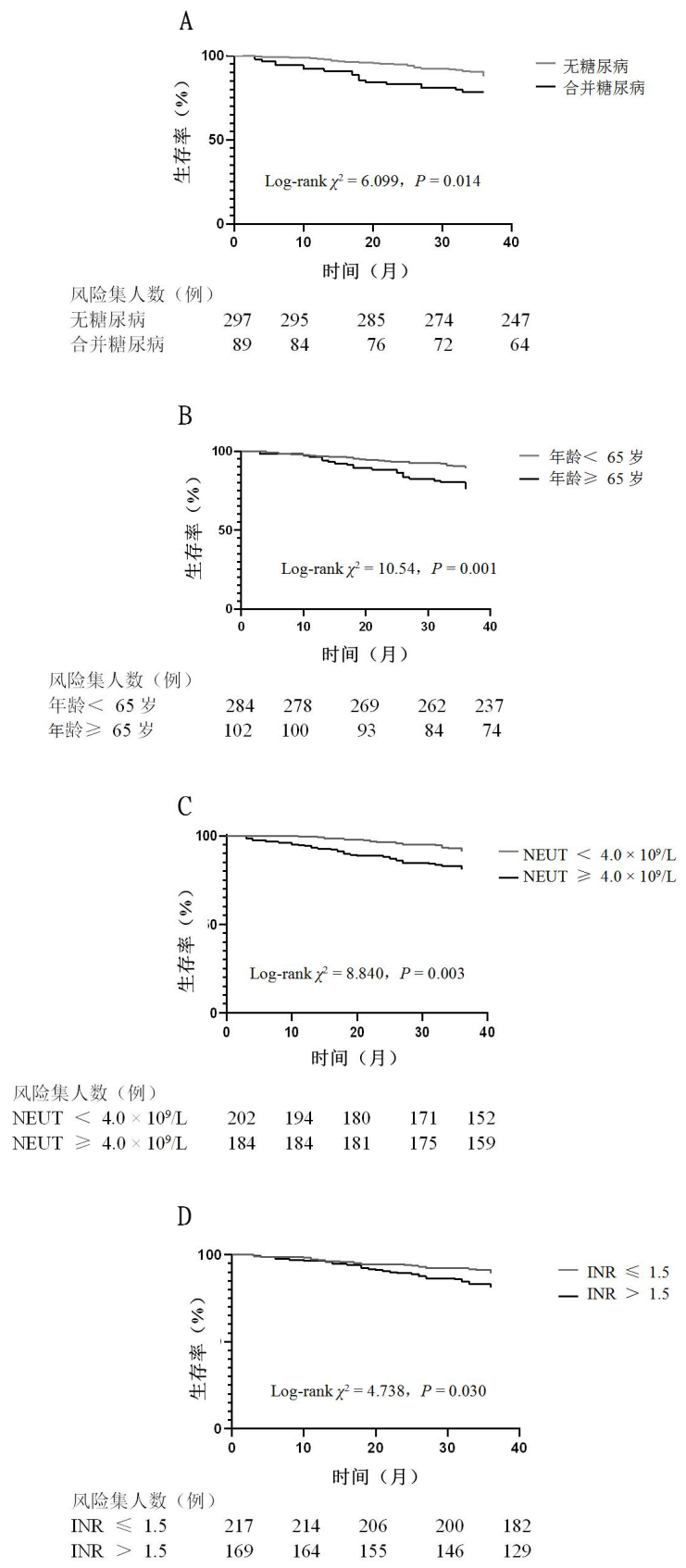


图1 不同糖尿病、年龄、NEUT及INR肝硬化腹水患者的生存曲线

注：A为无糖尿病与合并糖尿病患者的生存曲线，B为年龄<65岁与年龄≥65岁患者的生存曲线，C为NEUT<4.0×10<sup>9</sup>/L患者与NEUT≥4.0×10<sup>9</sup>/L患者的生存曲线，D为INR≤1.5患者与INR>1.5患者的生存曲线

### 3 讨论

腹水是肝硬化患者最常见的并发症之一,也是肝硬化自然病程进展的重要标志。既往文献报道,腹水患者1年病死率约为15%,5年病死率为44%~85%<sup>[2-4]</sup>。本研究表明感染是肝硬化腹水患者出院后30 d内再住院的主要原因,高龄、腹水PMN增高、外周血NEUT增高和LYM降低是肝硬化腹水患者出院后30 d再住院的危险因素;高龄、合并糖尿病、外周血NEUT增高和INR延长是肝硬化腹水患者3年病死的危险因素。

目前,人口老龄化已成为全球重要的公共卫生问题。我国自2000年开始进入老龄化社会,截至2018年底,60岁及以上老年人口2.49亿,占总人口的17.9%<sup>[5]</sup>。老年人群基础疾病多、营养状态差,患者短期和长期预后均可能受到影响。本研究表明,高龄是肝硬化腹水患者短期和长期预后的危险因素,年龄>65岁的患者出院后30 d再住院风险增加,3年病死风险也增加,3年存活率为76.5%。老年患者的部分先天免疫细胞和受体会出现与年龄相关的持续性损伤,保存下来的细胞和受体在免疫反应中被过度调节<sup>[6,7]</sup>,这可能是老年肝硬化患者合并感染后预后更差的原因之一。

腹水PMN增高是诊断SBP的重要指标。研究表明,肝硬化患者并发SBP 30 d和3个月的病死率高达26.1%和50.7%<sup>[8,9]</sup>,一旦并发SBP则短期预后不佳<sup>[10]</sup>。本研究提示腹水感染是影响患者短期预后的重要因素。因此,临床中更应关注SBP早期诊断问题,部分患者在PMN显著升高前可能已出现某些SBP症状,如不明原因发热、不同程度腹痛、腹水量在短时间内增加、利尿剂效果不佳、无明显诱因肝损伤进展、出现肾功能受损并呈恶化趋势等。早期SBP的鉴别和治疗可能有助于改善患者短期预后。

本研究发现外周血NEUT增高是肝硬化腹水患者30 d再住院和3年病死率的危险因素。外周血NEUT升高是提示细菌感染的重要指标。有研究表明,肝硬化腹水合并感染的患者3个月、6个月、12个月和30个月的生存率分别为50%、46%、41%和34%,显著低于未合并感染的患者,细菌感染是生存率的独立预测因子,不论肝硬化患者病情严重程度如何,合并感染均可能影响肝硬化的自然病程<sup>[11-13]</sup>。本研究表明外周血NEUT  $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 肝硬化腹水患者3年存活率显著低于NEUT  $< 4.0 \times 10^9/L$ 的患者,提示感染是导致患者存活率降低的重要原因。此外,LYM降低是机体免疫功能低下的表现,也是感染的高危因素以及肝硬化腹水

患者30 d再住院的高危因素。在再住院患者中接近50%患者的再住院原因是不同部位感染,进一步证明感染是肝硬化患者短期和长期预后不佳的主要原因。无明显诱因出现胆红素进行性上升或发生肝性脑病、凝血功能障碍、腹水增长迅速,亦或并发急性肾损伤等是感染发生的重要临床指征,C反应蛋白 $> 0.01 \text{ mg/L}$ 、降钙素原 $> 0.5 \text{ ng/ml}$ ,外周血淋巴细胞与单核细胞比值 $< 2.014$ 或中性粒细胞与淋巴细胞比值 $> 3.957$ 也可能有助于早期感染的识别<sup>[14,15]</sup>,及时有效地控制感染可能有助于改善患者短期和长期预后。

值得重视的是,合并糖尿病是肝硬化腹水患者3年病死的危险因素。糖尿病可能与肝硬化并发症和肝功能失代偿相关<sup>[16,17]</sup>。在HBV和HCV感染的肝硬化患者中,血糖控制不足与较高的病死率相关<sup>[18,19]</sup>。合并糖尿病增加了肝细胞癌的发病率<sup>[20,21]</sup>,也是肝性脑病<sup>[22,23]</sup>和SBP<sup>[24-26]</sup>发病的相关危险因素。本研究表明合并糖尿病可增加肝硬化腹水患者的病死率,这可能与血糖控制不佳使感染风险增加有关。对于糖尿病患者,良好的血糖管理可能有助于改善远期预后。

综上,感染是肝硬化腹水患者出院后30 d内再住院的主要原因,高龄、腹水PMN增高、外周血NEUT增高和LYM降低是肝硬化腹水患者出院后30 d再住院的危险因素。高龄、合并糖尿病、外周血NEUT增高和INR延长是肝硬化腹水患者3年病死的危险因素。感染的早期识别和有效控制可能有助于改善患者短期和长期预后。

### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J/C/D]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):6-21.
- [3] 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.
- [4] KIMMANN M, TERGAST T L, SCHULTALBERS M, et al. Sustained impact of nosocomial-acquired spontaneous bacterial peritonitis in different stages of decompensated liver cirrhosis[J]. PLoS One,2019,14(8):e0220666.
- [5] 刘尚昕,于普林. 人口老龄化对我国健康保健服务体系的挑战与对策[J]. 中华老年医学杂志,2020,39(3):255-258.
- [6] FRANCESCHI C, SALVIOLI S, GARAGNANI P, et al. Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity[J]. Front Immunol,2017,8:982.
- [7] SANTORO A, MARTUCCI M, CONTE M, et al. Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies[J]. Ageing Res Rev,2020,64:101142.



- [8] ILIAZ R, OZPOLAT T, BARAN B, et al. Predicting mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis using routine inflammatory and biochemical markers[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2018,30(7):786-791.
- [9] BHANDARI R, KHALIQ K, RAVAT V, et al. Chronic alcoholic liver disease and mortality risk in spontaneous bacterial peritonitis: analysis of 6530 hospitalizations[J]. *Cureus*,2020,12(5):e8189.
- [10] WANG Y, ZHANG Q. Analysis of risk factors for patients with liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Iran J Public Health*,2018,47(12):1883-1890.
- [11] DIONIGI E, GARCOVICH M, BORZIO M, et al. Bacterial infections change natural history of cirrhosis irrespective of liver disease severity[J]. *Am J Gastroenterol*,2017,112(4):588-596.
- [12] CALÈS P, BERTRAI S, BOURSIER J, et al. Non-selective beta-blockers increase overall and liver mortality in alcoholic cirrhosis with MELD  $\geq 12$  over 5 years of follow-up[J]. *Liver Int*,2021,41(1):168-179.
- [13] 张亚丽, 唐中权, 郭换珍. 肝硬化合并感染性休克患者预后的多因素分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2019,11(2):66-70.
- [14] 南月敏, 刘领弟. 终末期肝病合并感染的诊疗策略[J]. *中华肝脏病杂志*,2020,28(7):545-547.
- [15] RIGHI E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: current options and future directions[J]. *World J Gastroenterol*,2018,24(38):4311-4329.
- [16] LIU TL, TROGDON J, WEINBERGER M, et al. Diabetes is associated with clinical decompensation events in patients with cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*,2016,61(11):3335-3345.
- [17] VILAR-GOMEZ E, CALZADILLA-BERTOT L, WONG V W, et al. Type 2 diabetes and metformin use associate with outcomes of patients with nonalcoholic steatohepatitis-Related, Child-Pugh A cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2021,19(1):136-145.
- [18] KWON S Y, KIM S S, KWON O S, et al. Prognostic significance of glycaemic control in patients with HBV and HCV-related cirrhosis and diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*,2005,22(11):1530-1535.
- [19] LABENZ C, NAGEL M, KREMER W, M et al. Association between diabetes mellitus and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2020,52(3):527-536.
- [20] MAKOL A, KANTHAJE S, DHIMAN R K, et al. Association of liver cirrhosis severity with type 2 diabetes mellitus in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2018,243(4):323-326.
- [21] AHMED MOHAMMED H A, YANG J D, GIAMA N H, et al. Factors influencing surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis[J]. *Liver Cancer*,2017,6(2):126-136.
- [22] KUFTINEC G N, LEVY R, KIEFFER D A, et al. Hepatocellular carcinoma and associated clinical features in latino and caucasian patients from a single center[J]. *Ann Hepatol*,2019,18(1):177-186.
- [23] YIN X, ZHANG F, XIAO J, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatic encephalopathy after a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2019,31(10):1264-1269.
- [24] TERGAST T L, LASER H, GERBEL S, et al. Association between type 2 diabetes mellitus, HbA1c and the risk for spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites[J]. *Clin Transl Gastroenterol*,2018,9(9):189.
- [25] ELKRIEF L, RAUTOU P E, SARIN S, et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management[J]. *Liver Int*,2016,36(7):936-948.
- [26] ROSENBLATT R, ATTEBERRY P, TAFESH Z, et al. Uncontrolled diabetes mellitus increases risk of infection in patients with advanced cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*,2021,53(4):445-451.

收稿日期: 2020-12-14

王征, 侯维, 王克菲, 等. 肝硬化腹水患者30 d再住院和3年病死的危险因素分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2021,13(3):16-24.