

重症酒精性肝炎进展为慢加急性肝衰竭的危险因素

王浩宇^{1,2}, 全卉^{1,2}, 江宇泳¹, 杨玉英¹, 于浩¹, 孟培培¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院 中西医结合中心, 北京 100015; 2.北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要: **目的** 探讨重症酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis, SAH)患者住院期间发生慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的危险因素。**方法** 回顾性收集2008年8月至2017年10月首都医科大学附属北京地坛医院诊断为SAH的258例住院患者为研究对象,根据住院期间是否发生ACLF分为ACLF组(84例)和无ACLF组(174例),比较两组患者的临床资料、血常规[白细胞总数(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)]、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、 γ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、白蛋白(albumin, ALB)]、肾功能[血清肌酐(creatinine, Cr)]、血脂[总胆固醇(total cholesterol, TCHO)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoproteins cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoproteins cholesterol, LDL-C)]、血Na⁺、血糖(glucose, Glu)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、国际标准化比值(international standard ratio, INR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、Maddery判别函数(Maddery discriminant function, MDF)评分、Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分和并发症如腹水、上消化道出血、肝性脑病、高血压和糖尿病等,采用Cox回归分析SAH患者进展为ACLF的危险因素并构建危险指数(PI)模型。使用受试者特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对新模型进行评价。**结果** ACLF组患者的住院时间(中位数: 31.5 d vs 20.0 d)、MDF评分(中位数: 51.3分 vs 46.5分)、MELD评分(中位数: 13.8分 vs 11.1分)、TBil(中位数: 195.6 μ mol/L vs 129.5 μ mol/L)、WBC(中位数: 7.8×10^{12} /L vs 5.7×10^{12} /L)、NLR(中位数: 6.0 vs 3.8)及Cr(中位数: 75.1 μ mol/L vs 62.0 μ mol/L)均显著高于无ACLF组患者, HDL-C(中位数: 0.2 mmol/L vs 0.3 mmol/L)、LDL-C(中位数: 1.0 mmol/L vs 1.2 mmol/L)、HGB[(91.6 \pm 24.3) g/L vs (98.0 \pm 22.9) g/L]和Na⁺(中位数: 133.0 mmol/L vs 135.3 mmol/L)均显著低于无ACLF组患者(P 均 < 0.05)。ACLF组患者腹水[94.0% (79/84) vs 82.8% (144/174); $\chi^2 = 6.157$, $P = 0.013$]和合并感染[85.7% (72/84) vs 73.6% (128/174); $\chi^2 = 4.800$, $P = 0.028$]发生率显著高于无ACLF组。Cox多因素回归分析表明TBil($HR = 1.648$, 95%CI: 1.076~2.524, $P = 0.022$)、Cr($HR = 2.226$, 95%CI: 1.119~4.426, $P = 0.023$)和NLR($HR = 1.466$, 95%CI: 1.039~2.067, $P = 0.029$)是SAH进展为ACLF的独立危险因素,而HDL-C($HR = 0.688$, 95%CI: 0.520~0.910, $P = 0.009$)和HGB($HR = 0.217$, 95%CI: 0.089~0.529, $P = 0.001$)是保护因素。PI = $0.382 \times \ln NLR + 0.800 \times \ln Cr + 0.500 \times$

$\text{LnTBil} - 0.374 \times \text{LnHDL-C} - 1.527 \times \text{LnHGB}$, PI模型预测SAH患者住院期间发生ACLF的ROC曲线下面积为0.722, 高于常用的CTP评分(0.533; $z = 3.847$, $P < 0.001$)和MDF评分(0.601; $z = 2.323$, $P = 0.02$), 与MELD评分的ROC曲线下面积差异无统计学意义(0.622; $z = 1.261$, $P = 0.21$)。PI模型ROC曲线的截断值为0.36, 将 $\text{PI} \geq 0.36$ 定义为高风险组, 患者进展为ACLF的中位时间为10.50 d, ALCF发生率为53.6%; $\text{PI} < 0.36$ 为低风险组, 患者进展为ACLF的中位时间为29.50 d, ALCF发生率为22.7%, 两组SAH患者ACLF发生率差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 26.13$, $P < 0.001$)。结论 本研究建立的PI模型可预测SAH进展为ACLF的风险, 有利于临床医生早期识别病情进展的SAH患者。

关键词: 重症酒精性肝炎; 肝衰竭; 危险因素; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 高密度脂蛋白胆固醇; 贫血

Risk factors of severe alcoholic hepatitis progressing to acute-on-chronic liver failure

Wang Haoyu^{1,2}, Quan Hui^{1,2}, Jiang Yuyong¹, Yang Yuying¹, Yu Hao¹, Meng Peipei¹ (1.Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of severe alcoholic hepatitis (SAH) progressing to acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** A total of 258 patients with SAH in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from August 2008 to October 2017 were retrospectively selected and divided into ALCF group (84 cases) and non-ACLF group (174 cases) according to whether ALCF occurred during hospitalization. Clinical data, blood routine indexes [white blood cell (WBC), platelet (PLT), hemoglobin (HGB), mean corpuscular volume(MCV)], liver function [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), albumin (ALB)], renal function [creatinine (Cr)], blood fat indexes [total cholesterol (TCHO), triglyceride (TG), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C)], Na^+ , glucose (Glu), alpha-fetoprotein (AFP), international standard ratio (INR), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), MDF, Child-Turcotte-Pugh (CTP) score, model for end-stage liver disease (MELD) score and complications such as ascites, gastrointestinal bleeding and hepatic encephalopathy of patients in two groups were compared. Cox regression analysis was used to analyze the risk factors of SAH progressing to ALCF and construct the PI model. The evaluation of new model was performed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Hospital stay (median: 31.5 d vs 20.0 d), MDF score (median: 51.3 points vs 46.5 points), MELD score (median: 13.8 points vs 11.1 points), TBil (median: $195.6 \mu\text{mol/L}$ vs $129.5 \mu\text{mol/L}$), WBC (median: $7.8 \times 10^{12}/\text{L}$ vs $5.7 \times 10^{12}/\text{L}$), NLR (median: 6.0 vs 3.8) and Cr (median: $75.1 \mu\text{mol/L}$ vs $62.0 \mu\text{mol/L}$) of patients in ALCF group were significantly higher than those of non-ACLF group, HDL-C (median: 0.2 mmol/L vs 0.3 mmol/L), LDL-C (median: 1.0 mmol/L vs 1.2 mmol/L), HGB [$(91.6 \pm 24.3) \text{g/L}$ vs $(98.0 \pm 22.9) \text{g/L}$] and Na^+ (median: 133.0 mmol/L vs 135.3 mmol/L) were significantly lower than those of non-ACLF group (all $P < 0.05$). The incidence of ascites [94.0% (79/84) vs 82.8% (144/174); $\chi^2 = 6.157$, $P = 0.013$] and infection [85.7% (72/84) vs 73.6% (128/174); $\chi^2 = 4.800$, $P = 0.028$] of patients in ALCF group were significantly higher than those of non-ACLF group. Cox regression analysis showed that TBil ($HR = 1.648$, 95%CI: 1.076~2.524, $P = 0.022$), Cr ($HR = 2.226$, 95%CI: 1.119~4.426, $P = 0.023$) and NLR ($HR = 1.466$, 95%CI: 1.039~2.067, $P = 0.029$) were risk factors of SAH progressing to ALCF, HDL-C ($HR = 0.688$, 95%CI: 0.520~0.910, $P = 0.009$) and HGB ($HR = 0.217$, 95%CI: 0.089~0.529, $P = 0.001$) were protective factors. $\text{PI} = 0.382 \times \text{LnNLR} +$

$0.800 \times \text{LnCr} + 0.500 \times \text{LnTBil} - 0.374 \times \text{LnHDL-C} - 1.527 \times \text{LnHGB}$. The area under ROC curve of PI model predicting SAH progressing to ACLF during hospitalization was 0.722, which was higher than that of CTP score (0.533; $z = 3.847$, $P < 0.001$) and MDF score (0.601, $z = 2.323$, $P = 0.02$), and there was no significant difference compared with the area under the ROC curve of MELD score (0.622; $z = 1.261$, $P = 0.21$). The cutoff value of ROC curve of PI model was 0.36, $\text{PI} \geq 0.36$ was defined as high-risk group, the median time of the patients progressing to ACLF was 10.50 d, the incidence rate of ACLF was 53.6%; $\text{PI} < 0.36$ was defined as low-risk group, the median time of the patients progressing to ACLF was 29.50 d, the incidence rate of ACLF was 22.7%. The difference of ACLF incidence of patients in both group were statistically significant (Log rank $\chi^2 = 26.13$, $P < 0.001$). **Conclusions** PI model established in this study can predict the risk of SAH progression to ACLF, and each indicator can be obtained by blood routine and biochemical examination, enabling clinicians to early identify patients with progressive SAH.

Key words: Severe alcoholic hepatitis; Liver failure; Risk factors; Neutrophil/lymphocyte ratio; High-density cholesterol lipoprotein; Anemia

重症酒精性肝炎 (severe alcoholic hepatitis, SAH) 患者的Maddery判别函数 (Maddrey discriminant function, MDF) 评分 ≥ 32 分^[1], 病情危重, 糖皮质激素可用于SAH治疗, 可提高28 d生存率, 但不能改善患者的长期生存率^[2]。SAH患者在全身炎症反应推动下可进展至慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF), 伴随多器官功能损伤和更高的病死率^[3]。本文拟探讨SAH患者进展为ACLF的危险因素, 以期为临床医生快速识别易进展为肝衰竭的高危SAH提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2008年9月至2017年10月于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的SAH患者为研究对象进行回顾性分析。纳入标准: ①患者符合《酒精性肝病防治指南(2018更新版)》^[4]中SAH的相关诊断标准, 即饮酒史超过5年, 折合乙醇量男性 ≥ 40 g/d, 女性 ≥ 20 g/d, 或2周内豪饮史, 折合乙醇量 ≥ 80 g/d; ②临床可无症状, 或有腹痛、食欲不振、乏力、黄疸等, 可出现精神症状、蜘蛛痣、肝掌等表现; ③肝功能异常, 且MDF评分 ≥ 32 分 [$\text{MDF} = 4.6 \times \text{PT (s)} \text{ 差值} + \text{TBil (mg/dl)}$]^[5]。排除标准: ①合并心脑血管等系统原发严重疾病者; ②合并恶性肿瘤者; ③入院时已符合ACLF者。ACLF指在急性失代偿期肝病患者中, 合并2个或2个以上器官衰竭, 或肾功能衰竭, 或合并神经系统、循环系统、肝功能、凝血功能和呼吸系统衰竭任一系统衰竭同时出现肾功能障碍 ($\text{Cr} \geq 132.6 \mu\text{mol/L}$) 和 (或) 肝性脑病 I ~ II 级^[6]。ACLF可分为无ACLF、1级、2级和3级。无ACLF: ①无器官衰竭; ②单器官衰竭 (非肾脏), $\text{Cr} < 132.6 \mu\text{mol/L}$

且无肝性脑病; ③仅有脑衰竭, $\text{Cr} < 132.6 \mu\text{mol/L}$ 。ACLF 1级: ①单肾衰竭; ②肝脏、凝血、循环系统或呼吸系统任一器官衰竭, 同时 $132.6 \mu\text{mol/L} \leq \text{Cr} < 176.8 \mu\text{mol/L}$ 和 (或) 肝性脑病 I ~ II 级; ③仅有脑衰竭, 同时 $132.6 \mu\text{mol/L} \leq \text{Cr} < 176.8 \mu\text{mol/L}$ 。ACLF 2级: 任意2个器官衰竭。ACLF 3级: 3个或以上器官衰竭。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准, 批号为京地伦科字 (2018) 第 (035) - 01号。患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 通过电子病历系统记录人口学资料、基础疾病、并发症、器官衰竭情况; 实验室指标包括血常规: 白细胞总数 (white blood cell, WBC)、血小板 (platelet, PLT)、血红蛋白 (hemoglobin, HGB)、红细胞平均体积 (mean corpuscular volume, MCV), 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、白蛋白 (albumin, ALB), 肾功能: 血清肌酐 (creatinine, Cr), 血脂: 总胆固醇 (total cholesterol, TCHO)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoproteins cholesterol, HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoproteins cholesterol, LDL-C), 血 Na^+ 、血糖 (glucose, Glu)、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、国际标准化比值 (international standard ratio, INR), 计算中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、MDF评分、Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分及终末

期肝病模型评分(model for end-stage liver disease, MELD)评分;记录腹部超声、计算机断层扫描及磁共振结果;记录抗菌药物及激素使用时间等。研究终点为SAH患者住院期间发生ACLF。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,年龄、HGB和MCV为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,其他计量资料如ALT、AST、TBil、HDL-C、WBC等不符合正态分布,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。性别、CTP分级及并发症发生率为计数资料,以例数或百分数表示,其中性别和CTP分级采用Fisher确切概率法进行比较,并发症发生率采用Pearson χ^2 检验进行比较。采用Cox单因素和多因素(逐步向后法)回归分析SAH进展为ACLF的影响因素,使用受试者特征(receiver operating

characteristic, ROC)曲线对新模型进行评价。本研究均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 研究起始符合纳入标准的SAH患者共437例,排除以下病例:合并肝脏或其他器官恶性肿瘤者38例,梗阻性黄疸患者3例,合并全身、心、脑、肾等其他脏器原发严重疾病者7例,入院时发生ACLF患者117例,基线及入院期间信息不全者13例,最终纳入258例SAH患者,其中住院期间发生ACLF者84例,未发生ACLF者174例。纳入的SAH患者年龄(49.8 ± 9.0)岁,男性远多于女性(249例 vs 9例)。进展为ACLF组患者住院时间、MDF评分、MELD评分、TBil、WBC、NLR及Cr均显著高于无ACLF组患者,HDL-C、LDL-C、HGB和 Na^+ 均显著低于无ACLF组患者(P 均 < 0.05)。见表1。

表1 无ACLF组和进展为ACLF组SAH住院患者的基线特征

项目	总体 (258例)	无ACLF组 (174例)	ACLF组 (84例)	统计量值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.8 \pm 9.0	49.5 \pm 8.9	50.6 \pm 9.3	$t = 0.975$	0.330
男/女 (例)	249/9	168/6	81/3	-	1.000
高血压 [例 (%)]	52 (20.2)	33 (19.0)	19 (22.6)	$\chi^2 = 0.470$	0.493
糖尿病 [例 (%)]	47 (18.2)	27 (15.5)	20 (23.8)	$\chi^2 = 2.615$	0.106
消化道出血 [例 (%)]	32 (12.4)	22 (12.6)	10 (11.9)	$\chi^2 = 0.028$	0.866
住院时间 [$M(p_{25}, p_{75})$, d]	22.0 (14.0, 36.0)	20.0 (13.0, 26.2)	31.5 (17.5, 53.7)	$U = 1.288$	0.027
MDF评分 [$M(p_{25}, p_{75})$, 分]	47.9 (40.1, 60.0)	46.5 (38.9, 55.4)	51.3 (41.5, 67.4)	$U = 2.633$	0.008
MELD评分 [$M(p_{25}, p_{75})$, 分]	11.9 (9.4, 15.1)	11.1 (9.1, 14.2)	13.8 (10.3, 16.6)	$U = 4.229$	< 0.001
CTP评分 [$M(p_{25}, p_{75})$, 分]	10.0 (9.0, 10.0)	10.0 (9.0, 10.0)	10.0 (9.0, 10.0)	$U = 0.923$	0.356
CTP分级 [例 (%)]					
A级	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0)		
B级	120 (46.5)	81 (46.5)	39 (46.4)	-	1.000
C级	137 (53.1)	92 (52.9)	45 (53.6)		
肝功能					
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	28.3 (19.4, 43.7)	28.0 (20.2, 44.0)	29.6 (17.9, 43.1)	$U = 0.280$	0.780
AST [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	67.2 (46.2, 111.2)	66.5 (47.6, 107.8)	67.2 (43.6, 136.3)	$U = 0.105$	0.916
TBil [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	144.4 (97.6, 221.8)	129.5 (92.4, 197.2)	195.6 (123.7, 302.9)	$U = 4.163$	< 0.001
GGT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	89.4 (30.1, 233.4)	97.2 (32.0, 249.8)	67.4 (21.1, 231.1)	$U = 1.330$	0.184
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	27.7 \pm 4.4	27.6 \pm 4.7	27.8 \pm 3.8	$t = 0.337$	0.736
血脂					
TCHO [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	2.6 (1.9, 3.5)	2.7 (2.0, 3.5)	2.5 (1.7, 3.5)	$U = 0.940$	0.347
TG [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	0.7 (0.4, 1.2)	0.7 (0.5, 1.2)	0.6 (0.4, 1.1)	$U = 1.185$	0.236
HDL-C [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	0.3 (0.1, 0.6)	0.3 (0.1, 0.6)	0.2 (0.1, 0.4)	$U = 2.444$	0.015
LDL-C [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	1.2 (0.8, 1.7)	1.2 (0.9, 1.8)	1.0 (0.6, 1.6)	$U = 1.987$	0.047
血常规					
WBC [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^{12}/L$]	6.1 (4.3, 9.4)	5.7 (4.3, 8.0)	7.8 (4.2, 11.2)	$U = 2.234$	0.026
NLR [$M(p_{25}, p_{75})$]	4.2 (2.5, 7.7)	3.8 (2.2, 6.0)	6.0 (3.0, 10.4)	$U = 3.908$	< 0.001
HGB [$M(p_{25}, p_{75})$, g/L]	95.9 \pm 23.5	98.0 \pm 22.9	91.6 \pm 24.3	$t = 2.175$	0.031
MCV [$M(p_{25}, p_{75})$, fL]	103.2 \pm 10.0	102.3 \pm 10.0	105.0 \pm 9.8	$t = 0.490$	0.625
PLT [$M(p_{25}, p_{75})$, $\times 10^9/L$]	64.0 (43.8, 97.2)	63.0 (43.8, 98.5)	67.0 (43.8, 94.7)	$U = 0.256$	0.798
Cr [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	66.0 (54.0, 81.2)	62.0 (52.9, 77.0)	75.1 (58.2, 92.8)	$U = 3.258$	0.001
Glu [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	6.2 (5.2, 7.8)	6.2 (5.1, 7.7)	6.2 (5.3, 7.9)	$U = 0.958$	0.338
Na^+ [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	134.7 (130.2, 137.9)	135.3 (131.0, 138.6)	133.0 (128.7, 136.6)	$U = 3.238$	0.001
INR [$M(p_{25}, p_{75})$]	1.8 (1.6, 2.0)	1.8 (1.6, 2.0)	1.7 (1.6, 2.0)	$U = 0.259$	0.796

注:“-”为采用Fisher确切概率法,无具体统计量值。

2.2 SAH患者并发症及感染情况 住院期间发生ACLF的患者中1级22例,2级28例,3级34例。进展为ACLF的患者常出现肝硬化急性失代偿,并发症包括腹水[94.0%(79/84)]、消化道出血[11.9%(10/84)]和肝性脑病[11.9%(10/84)],入院时72例合并感染,ACLF 3级患者中55.9%(19/34)入院时存在全身炎症反应。与未发生ACLF的SAH患者比较,进展为ACLF的患者腹水和合并感染发生率较高(P 均 < 0.05),见表2。SAH常见感染部位有腹腔感染(70/84)、肺部感染(39/84)、真菌感染

(13/84),还有皮肤软组织感染(6/84)、泌尿系感染(3/84)和结核分枝杆菌感染(1/84)。

2.3 SAH进展为ACLF的危险因素 将年龄、性别、基线合并感染、ALT、AST、GGT、ALB、HDL-C、LDL-C、ApoA1、 K^+ 、 Na^+ 、HBG、NLR等纳入Cox单因素分析。进一步将单因素分析筛选出的指标($P < 0.05$ 的指标)如合并感染、TBil、HDL-C、Cr、HGB、NLR等纳入Cox多因素分析,结果表明TBil、Cr和NLR是SAH进展为ACLF的独立危险因素,HDL-C和HGB是保护因素。见表3、表4。

表2 无ACLF组和进展为ACLF组SAH住院患者急性失代偿并发症[例(%)]

项目	总体(258例)	无ACLF组(174例)	ACLF组(84例)	χ^2 值	P 值
腹水	223(86.4)	144(82.8)	79(94.0)	6.157	0.013
消化道出血	32(12.4)	22(12.6)	10(11.9)	0.028	0.866
肝性脑病	29(11.2)	19(10.9)	10(11.9)	0.055	0.814
合并感染	200(77.5)	128(73.6)	72(85.7)	4.800	0.028

表3 SAH进展为ACLF的Cox单因素回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	HR值	95%CI	P 值
年龄	0.009	0.013	0.428	1.008	0.983~1.034	0.519
性别	0.092	0.591	0.024	1.103	0.347~3.511	0.868
高血压	0.234	0.263	0.795	1.284	0.767~2.150	0.342
糖尿	0.474	0.258	3.380	1.598	0.964~2.650	0.069
腹水	0.900	0.462	3.790	2.464	0.996~6.098	0.051
消化道出血	0.242	0.354	0.465	0.798	0.398~1.597	0.523
肝性脑病	1.519	0.170	1.519	0.656	0.337~1.279	0.216
合并感染	0.551	0.325	2.884	1.729	1.088~2.746	0.020
LnALT	0.065	0.119	0.302	1.071	0.848~1.352	0.565
LnAST	0.028	0.131	0.046	1.035	0.801~1.338	0.792
LnTBil	0.349	0.186	3.517	1.422	0.989~2.044	0.058
LnGGT	0.079	0.085	0.856	0.929	0.786~1.098	0.389
LnALB	0.189	0.685	0.076	0.831	0.217~3.174	0.786
LnTCHO	0.595	0.261	5.206	0.557	0.334~0.929	0.025
LnTG	0.135	0.162	0.697	0.879	0.641~1.206	0.424
LnHDL-C	0.464	0.143	10.494	0.629	0.475~0.833	0.001
LnLDL-C	0.622	0.192	10.514	0.543	0.372~0.791	0.001
LnApoA1	0.505	0.150	11.420	0.604	0.450~0.809	0.001
LnApoB	0.324	0.188	2.973	0.729	0.504~1.055	0.094
LnCK	0.250	0.114	4.845	0.782	0.626~0.977	0.030
LnCK-MB	0.318	0.163	3.812	0.726	0.528~0.998	0.049
K^+	0.036	0.018	4.158	1.271	0.972~1.663	0.080
Ln Na^+	4.674	2.268	4.246	0.010	0.000~0.833	0.041
LnCr	1.098	0.354	9.626	2.945	1.471~5.898	0.002
LnGlu	0.525	0.350	2.253	1.687	0.853~3.338	0.133
LnINR	1.032	0.613	2.836	2.680	0.804~8.936	0.109
LnWBC	0.329	0.178	3.408	1.389	0.980~1.968	0.065
LnHGB	1.048	0.414	6.421	0.353	0.157~0.796	0.012
MCV	1.775	1.204	2.172	1.018	0.995~1.041	0.119
LnPLT	0.092	0.173	0.282	0.909	0.648~1.274	0.579
LnNLR	0.508	0.154	10.903	1.657	1.226~2.238	0.001
LnAFP	0.045	0.139	0.104	1.055	0.805~1.383	0.696

注:性别以女性为参考,高血压、糖尿、腹水、消化道出血、肝性脑病及合并感染均以无为参考。

表4 SAH进展为ACLF的Cox多因素回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	HR值	95%CI	P值
LnNLR	0.382	0.175	4.756	1.466	1.039 ~ 2.067	0.029
LnCr	0.800	0.351	5.202	2.226	1.119 ~ 4.426	0.023
LnTBil	0.500	0.218	5.271	1.648	1.076 ~ 2.524	0.022
LnHDL-C	-0.374	0.143	6.887	0.688	0.520 ~ 0.910	0.009
LnHGB	-1.527	0.455	11.281	0.217	0.089 ~ 0.529	0.001

2.4 SAH进展为ACLF的预测模型 根据Cox多因素分析结果构建危险指数(PI)模型: $PI = 0.382 \times \text{LnNLR} + 0.800 \times \text{LnCr} + 0.500 \times \text{LnTBil} - 0.374 \times \text{LnHDL-C} - 1.527 \times \text{LnHGB}$, PI模型预测SAH患者住院期间发生ACLF的ROC曲线下面积为0.722, 高于常用的CTP评分(0.533; $z = 3.847$, $P < 0.001$)和MDF评分的ROC曲线下面积(0.601; $z = 2.323$, $P = 0.02$), 与MELD评分的ROC曲线下面积差异无统计学意义(0.622; $z = 1.261$, $P = 0.21$), 见图1。PI模型ROC曲线的截断值为0.36, 将 $PI \geq 0.36$ 定义为高风险组, 患者进展为ACLF的中位时间为10.50 d (4.25~22.75 d), ALCF发生率为53.6%; $PI < 0.36$ 为低风险组, 患者进展为ACLF的中位时间为29.50 d (12.25~45.75) d, ALCF发生率为22.7%, 两组SAH患者ACLF发生率差异有统计学意义(Log rank $\chi^2 = 26.13$, $P < 0.001$)。

3 讨论

SAH患者常合并严重免疫功能障碍及免疫抑制, 合并感染后可诱发急性肾损伤及其他器官功能损伤, 甚至进展至ACLF^[7], 住院期间死亡风险随之上升。既往研究表明入院合并感染是SAH患者发生ACLF的独立危险因素^[8], 对其他因素在ACLF进展中的作用研究尚不多见。本研究表明TBil、Cr、NLR、HDL-C及HGB为SAH患者进展为ACLF的独立危险因素, 进而建立新的PI预测模型, 能够更好地预测SAH患者病情进展风险。

NLR可作为肝硬化患者免疫功能失调的标志物, 与非择期住院肝硬化患者出院后1年内的死亡有关^[9], 可用于预测慢性乙型肝炎肝衰竭患者的短期预后^[10,11]。长期饮酒的SAH患者, Toll样受体4 (Toll-like receptors, TLR4) 耐受性丧失, 机体对脂多糖刺激反应更敏感, TLR活化直接诱导趋化因子和大多数促炎细胞因子及炎性体, 造成外周血WBC比非嗜酒患者增加更为显著^[12]。饮酒可损害T细胞活化, 抑制抗原提呈细胞功能及其诱导产生

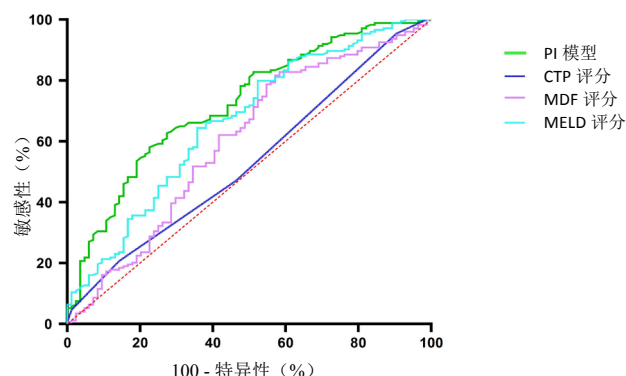


图1 各评分模型预测SAH发生ACLF的ROC曲线

抗原的能力; 适应性免疫受到抑制, 影响抗体依赖性细胞介导的免疫应答^[13], 导致外周血中淋巴细胞减少, NLR比例升高。基线NLR水平能够挑选出激素治疗可能获益的SAH患者^[14], 入院后第4 d NLR可预测SAH患者病死率^[15]。本研究表明NLR可反映SAH全身炎症反应状态, 并可预测进展为ACLF的风险, 而以往研究很少重视NLR反映的SAH患者的感染状态。

HDL-C具有重要的免疫调节功能, 具有抗氧化活性, 能够中和、清除细菌细胞壁成分(包括脂多糖), 减少黏附分子的表达和内皮一氧化氮合酶的激活^[16-18]。皮质醇合成的主要前体是胆固醇, 皮质醇增加与HDL-C水平呈正相关, 在调节感染和危重疾病反应中具有重要作用^[19]。危重患者无论是否合并肝衰竭, 当发生严重脓毒症时, HDL-C水平通常较低, 并与结局密切相关^[20]。在败血症患者中, 除了HDL-C水平, HDL-C的功能对脓毒症患者结局也可产生影响^[18,21,22]。在肝硬化脓毒症患者中HDL-C低水平与肾功能不全相关, 且与病死率独立相关^[23]。近期有研究表明, HDL-C相关生物标志物是慢性肝功能衰竭患者疾病进展和生存的有力预测因子^[24]。本研究表明HDL-C在SAH患者中不仅是肝脏合成功能障碍的指标, 更重要的是与皮质醇合成相关, 低水平HDL-C与肝衰竭进展相关。

贫血是SAH患者进展的独立危险因素, 长期大量饮酒导致营养摄入不均衡, 骨髓造血功能异常, 酒精性肝炎患者贫血发生率高^[25]。另一项随访时间为3个月的研究表明贫血是SAH患者近期预后的独立危险因素^[26]; 贫血还是门诊治疗的肝硬化进展为肝衰竭的独立预测因素^[27], 提示终末期肝病患者发生贫血对预后具有重要意义。

本研究根据血清学指标建立可用来预测SAH患者发生ACLF的预测模型(PI模型), 高危组($PI \geq 0.36$)进展为ACLF的发生率为53.6%, 进展为ACLF的中位时间为10.50天, 模型可有效地识别进展ACLF的高危SAH患者。模型中纳入的指标有TBil、Cr、NLR、HDL-C及HGB, 入院时即可获得, 能够对患者病情及时评估。目前常用的模型诸如CTP分级、MELD评分和MDF评分等也可用于评估SAH严重程度及近期预后, 比较各预测模型, 本研究建立的PI模型除有代表肝功能的TBil、反映肾功能的Cr外, 还有反映全身炎症状态的NLR、机体应答状态的HDL-C及营养状态的HGB, 在预测SAH进展为ACLF的风险时优于MELD评分、CTP评分及MDF评分模型。

综上, 本研究建立的PI模型预测指标通过血常规和生物化学检查即可获得, 方便临床医生及时对SAH患者进行评估, 具有较好的临床实用性。高危组患者将在短期内迅速进展为肝衰竭, 基层医生尤其应当重视早期识别高危SAH患者, 必要时将高危患者尽早转送专科医院, 以便采取积极的治疗措施, 改善患者预后。

参考文献

- [1] SINGAL A K, BATALLER R, AHN J, et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(2):175-194.
- [2] SINGH S, MURAD M H, CHANDAR A K, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4):958-970.
- [3] GUSTOT T, JALAN R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(2):319-327.
- [4] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018更新版)[J]. *中华肝病杂志*, 2018, 26(3):188-194.
- [5] O'SHEA R S, DASARATHY S, MCCULLOUGH A J, et al. Alcoholic liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):307-328.
- [6] MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7):1426-1437.
- [7] 孙福荣, 王炳元. 重症酒精性肝炎与慢加急性肝衰竭[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(3):489-493.
- [8] KIM H Y, CHANG Y, PARK J Y, et al. Characterization of acute-on-chronic liver failure and prediction of mortality in Asian patients with active alcoholism[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2):427-433.
- [9] RICE J, DODGE J L, BAMBHA K M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associates independently with mortality in hospitalized patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(11):1786-1791.e1.
- [10] 刘晨瑞, 李亚萍, 罗森, 等. HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1):56-62.
- [11] 罗万蓉, 徐玉敏, 陈学兵, 等. 血清标志物在各种原因引起肝衰竭预测预后和临床结局中的作用[J]. *肝脏*, 2020, 25(12):1258-1261.
- [12] MASSEY V L, QIN L, CABEZAS J, et al. TLR7-let-7 signaling contributes to ethanol-induced hepatic inflammatory response in mice and in alcoholic hepatitis[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018, 42(11):2107-2122.
- [13] MASSONNET B, DELWAIL A, AYRAULT J M, et al. Increased immunoglobulin A in alcoholic liver cirrhosis: exploring the response of B cells to Toll-like receptor 9 activation[J]. *Clin Exp Immunol*, 2009, 158(1):115-124.
- [14] FORREST E H, STOREY N, SINHA R, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to corticosteroids and is associated with infection and renal dysfunction in alcoholic hepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(4):442-453.
- [15] ABU O Y, RANDHAWA T, ATTAR B, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with severe alcoholic hepatitis[J]. *Cureus*, 2019, 11(11):e6141.
- [16] TABORDA N A, BLANQUICETH Y, URCUQUI-INCHIMA S, et al. High-density lipoproteins decrease proinflammatory activity and modulate the innate immune response[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(12):760-770.
- [17] SHRIDAS P, DE BEER M C, WEBB N R. High-density lipoprotein inhibits serum amyloid A-mediated reactive oxygen species generation and NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(34):13257-13269.
- [18] UNTERSTELLER K, MEISSL S, TRIEB M, et al. HDL functionality and cardiovascular outcome among nondialysis chronic kidney disease patients[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(7):1256-1265.
- [19] ETOGO-ASSE F E, VINCENT R P, HUGHES S A, et al. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness[J]. *Liver Int*, 2012, 32(1):128-136.
- [20] BARLAGE S, GNEWUCH C, LIEBISCH G, et al. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(11):1877-1885.
- [21] PIRILLO A, CATAPANO A L, NORATA G D. Biological consequences of dysfunctional HDL[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9):1644-1664.
- [22] TANAKA S, DIALLO D, DELBOSC S, et al. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):68.
- [23] TSAI M H, PENG Y S, CHEN Y C, et al. Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(5):906-915.
- [24] TRIEB M, RAINER F, STADLBAUER V, et al. HDL-related biomarkers are robust predictors of survival in patients with chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1):113-120.
- [25] VARADARAJAN A, LAL D, KAPIL R, et al. Bone marrow dyspoiesis

- associated with severe refractory anaemia in liver cirrhosis[J]. Frontline Gastroenterol, 2021, 12(1):39-43.
- [26] 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.
- [27] PIANO S, TONON M, VETTORE E, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2017, 67(6):1177-1184.
- 收稿日期: 2021-01-22

王浩宇, 全卉, 江宇泳, 等. 重症酒精性肝炎进展为慢加急性肝衰竭的危险因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1):34-41.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于医学论文中的作者署名和志谢

我国著作权法公布以来, 已得到社会各界的广泛重视, 作为医学科技期刊必须严格执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

一、作者署名的意义和应具备的条件

(一) 署名的意义: (1) 标明论文的责任人, 文责自负; (2) 医学论文是医学科技成果的总结和记录, 是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶, 也是作者对医学事业作出的贡献, 并以此获得社会的尊重和承认的客观指标, 是应得的荣誉, 也是论文版权归作者的一个声明; (3) 作者署名便于编辑、读者与作者联系, 沟通信息, 互相探讨, 共同提高。作者姓名在文题下按序排列, 排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再作更改。作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

(二) 作者应具备下列条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; (3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。对文章中的各主要结论, 均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通讯作者。通讯作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通讯作者。第一作者与通讯作者不是同一人时, 在论文首页脚注通讯作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者, 应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位, 于文末列整理者姓名, 并于论文首页脚注通讯作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通讯作者。通讯作者只列1位, 由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: (1) 确实得到某些单位或个人的帮助, 甚至用了他人的方法、思路、资料, 但为了抢先发表, 而不公开志谢和说明; (2) 出于某种考虑, 将应被志谢人放在作者的位置上, 混淆了作者和被志谢者的权利和义务; (3) 以名人、知名专家包装自己的论文, 抬高论文的身份, 将未曾参与工作的, 也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。

被志谢者包括: (1) 对研究提供资助的单位和个人、合作单位; (2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人; (3) 协助诊断和提出重要建议的人; (4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者; (5) 作出贡献又不能成为作者的人, 如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 此时应阐明其支援的性质; (6) 其他需志谢者。