

# 肝硬化腹水患者临床特征及顽固性腹水预后的影响因素

徐炜捷<sup>1</sup>, 刘宝荣<sup>1</sup>, 杨世达<sup>1</sup>, 黄水文<sup>1</sup>, 林建辉<sup>1</sup>, 陈玮<sup>2</sup>, 李芹<sup>2</sup> (1.福建医科大学孟超肝胆医院 重症医学科, 福州 350025; 2.福建医科大学孟超肝胆医院 中西医结合肝病科, 福州 350025)

**摘要:** **目的** 探讨肝硬化腹水患者的临床特征及顽固性腹水患者预后的影响因素。**方法** 选取2015年1月至2017年12月于福建医科大学孟超肝胆医院就诊的456例肝硬化腹水患者进行回顾性研究。根据腹水程度分为1级腹水组(143例)、2级腹水组(191例)和3级腹水组(122例), 比较3组患者疗效、白蛋白(albumin, ALB)水平、血清-腹水白蛋白梯度(sero-ascites albumin gradient, SAAG)及Child-Pugh分级情况。将顽固性腹水患者(64例)根据生存状态分为存活组(32例)及病死组(29例), 采用Cox回归模型分析顽固性腹水患者预后的影响因素。采用Log-rank法分析各危险因素对患者生存率的影响。**结果** 1级腹水组、2级腹水组和3级腹水组患者治疗显效率分别为80.4% (115/143)、63.9% (122/191)、41.0% (50/122), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 44.016$ ,  $P < 0.001$ ), 1级腹水组患者显效率显著高于2级腹水组和3级腹水组( $\chi^2 = 10.863$ ,  $P = 0.001$ ;  $\chi^2 = 43.576$ ,  $P < 0.001$ ), 2级腹水组患者显效率显著高于3级腹水组( $\chi^2 = 15.758$ ,  $P < 0.001$ )。1级腹水组、2级腹水组和3级腹水组患者Child-Pugh C级患者比例(17.5% vs 41.4% vs 53.3%;  $\chi^2 = 38.770$ ,  $P < 0.001$ )、血清ALB [(27.27 ± 4.37) g/L vs (26.61 ± 2.85) g/L vs (26.22 ± 2.90) g/L;  $F = 3.266$ ,  $P = 0.039$ ]、腹水ALB [(14.48 ± 4.32) g/L vs (14.11 ± 1.99) g/L vs (13.48 ± 2.54) g/L;  $F = 3.653$ ,  $P = 0.027$ ]及SAAG [(13.86 ± 1.99) g/L vs (14.26 ± 3.40) g/L vs (14.87 ± 2.41) g/L;  $F = 5.558$ ,  $P = 0.004$ ]差异均有统计学意义。Spearman相关性分析表明腹水级别与Child-Pugh分级呈正相关( $r_s = 0.442$ ,  $P < 0.001$ ), 与SAAG无相关性( $r_s = 0.241$ ,  $P < 0.001$ )。顽固性腹水患者中存活组和病死组患者年龄(中位数: 47岁 vs 56岁;  $U = 233.5$ ,  $P < 0.001$ )、腹水量(中位数: 12.6 cm vs 15.6 cm;  $U = 124.5$ ,  $P < 0.001$ )、肝性脑病(6例 vs 17例;  $\chi^2 = 8.669$ ,  $P = 0.003$ )、食管胃底静脉曲张破裂出血(5例 vs 19例;  $\chi^2 = 13.847$ ,  $P < 0.001$ )、自发性腹膜炎(6例 vs 23例;  $\chi^2 = 20.01$ ,  $P < 0.001$ )、血清ALB(中位数: 27 g/L vs 23 g/L;  $U = 689.5$ ,  $P = 0.001$ )、肌酐 [(82.77 ± 17.49) mmol/L vs (96.36 ± 18.32) mmol/L;  $t = -2.957$ ,  $P = 0.004$ ]、凝血酶原时间(中位数: 16.8 s vs 18.9;  $U = 134.5$ ,  $P < 0.001$ )、血钠(中位数: 129 mmol/L vs 125 mmol/L;  $U = 716$ ,  $P < 0.001$ )、血钾(中位数: 3.6 mmol/L vs 3.4 mmol/L;  $U = 627.5$ ,  $P = 0.018$ )及Child-Pugh分级(B级/C级: 28例/4例 vs 3例/26例;  $\chi^2 = 33.213$ ,  $P < 0.001$ )差异有统计学意义。多因素Cox回归分析表明血钠 > 128 mmol/L ( $HR = 0.697$ , 95%  $CI$ : 0.548~0.885,  $P = 0.003$ )、自发性腹膜炎 ( $HR = 5.246$ , 95%  $CI$ : 1.246~22.091,  $P = 0.024$ )、Child-Pugh C级 ( $HR = 5.129$ , 95%  $CI$ : 1.012~25.985,  $P = 0.048$ )、肝性脑病 ( $HR = 4.756$ , 95%  $CI$ : 1.126~20.083,  $P = 0.034$ )和食管胃底静脉曲张破裂出血 ( $HR = 3.234$ , 95%  $CI$ : 1.100~9.509,  $P = 0.033$ )是顽固性腹水预后的独立影响因素, 其中血钠 > 128 mmol/L为保护性因素。血钠 ≤ 128 mmol/L患

者3年存活率为25.9%，血钠 $> 128$  mmol/L患者3年存活率为70.6%，差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2 = 14.839$ ,  $P < 0.001$ )；合并自发性腹膜炎患者3年存活率为20.7%，无自发性腹膜炎患者3年存活率为81.3%，差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2 = 21.272$ ,  $P < 0.001$ )；Child-Pugh C级患者3年存活率为13.3%，Child-Pugh B级患者3年存活率为90.3%，差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2 = 40.736$ ,  $P < 0.001$ )；合并肝性脑病患者3年存活率为26.1%，无肝性脑病患者3年存活率为65.8%，差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2 = 10.561$ ,  $P = 0.001$ )；合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者3年存活率为20.8%，无食管胃底静脉曲张破裂出血患者3年存活率为73.0%，差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2 = 22.224$ ,  $P < 0.001$ )。结论肝硬化患者随腹水量增多，Child-Pugh分级升高，肝脏储备功能下降、疗效越差、SAAG越高。低钠血症、肝性脑病、Child-Pugh C级、食管胃底静脉曲张破裂出血和自发性腹膜炎是顽固性腹水预后的独立影响因素。

关键词：肝硬化；腹水；顽固性腹水；预后因素

### Clinical characteristics of patients with cirrhotic ascites and prognostic influencing factors of refractory ascites

Xu Weijie<sup>1</sup>, Liu Baorong<sup>1</sup>, Yang Shida<sup>1</sup>, Huang Shuiwen<sup>1</sup>, Lin Jianhui<sup>1</sup>, Chen Wei<sup>2</sup>, Li Qin<sup>2</sup>  
(Intensive Care Unit, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; 2.Hepatology Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics of patients with cirrhotic ascites and prognostic influencing factors of refractory ascites. **Methods** A total of 456 patients with cirrhotic ascites in Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University from January 2015 to December 2017 were selected. The patients were divided into grade 1 ascites group (143 cases), grade 2 ascites group (191 cases) and grade 3 ascites group (122 cases) according to the degree of ascites. The curative effect, albumin (ALB) level, serum ascites albumin gradient (SAAG) and Child-Pugh grade of patients in three groups were compared. Patients with refractory ascites (61 cases) were divided into survival group (32 cases) and death group (29 cases), Cox regression model was used to analyze the prognostic influencing factors. Log-rank method was used to analyze the effect of various risk factors on survival rate of the patients. **Results** The effective rates of patients in three groups were 80.4% (115/143), 63.9% (122/191) and 41.0% (50/122), respectively, the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 44.016$ ,  $P < 0.001$ ), the effective rate of patients in grade 1 ascites group was significantly higher than that in grade 2 ascites group and grade 3 ascites group ( $\chi^2 = 10.863$ ,  $P = 0.001$ ;  $\chi^2 = 43.576$ ,  $P < 0.001$ ), the effective rate of patients in grade 2 ascites group was significantly higher than that in grade 3 ascites group ( $\chi^2 = 15.758$ ,  $P < 0.001$ ). The ratio of Child-Pugh C grade (17.5% vs 41.4% vs 53.3%;  $\chi^2 = 38.770$ ,  $P < 0.001$ ), serum ALB [(27.27  $\pm$  4.37) g/L vs (26.61  $\pm$  2.85) g/L vs (26.22  $\pm$  2.90) g/L;  $F = 3.266$ ,  $P = 0.039$ ], ascites ALB [(14.48  $\pm$  4.32) g/L vs (14.11  $\pm$  1.99) g/L vs (13.48  $\pm$  2.54) g/L;  $F = 3.653$ ,  $P = 0.027$ ] and SAAG [(13.86  $\pm$  1.99) g/L vs (14.26  $\pm$  3.40) g/L vs (14.87  $\pm$  2.41) g/L;  $F = 5.558$ ,  $P = 0.004$ ] of patients in three groups were statistically significant. Spearman correlation analysis indicated that the ascites grade was positively associated with Child-Pugh grade ( $r_s = 0.442$ ,  $P < 0.001$ ) and had no correlation with SAAG ( $r_s = 0.241$ ,  $P < 0.001$ ). Age (median: 47 years old vs 56 years old;  $U = 233.5$ ,  $P < 0.001$ ), ascites quantity (median: 12.6 cm vs 15.6 cm;  $U = 124.5$ ,  $P < 0.001$ ), hepatic encephalopathy (6 cases vs 17 cases;  $\chi^2 = 8.669$ ,  $P = 0.003$ ), esophageal and gastric varices rupture and bleed (5 cases vs 19 cases;  $\chi^2 = 13.847$ ,  $P < 0.001$ ), spontaneous

peritonitis (6 cases vs 23 cases;  $\chi^2 = 20.01$ ,  $P < 0.001$ ), serum ALB (median: 27 g/L vs 23 g/L;  $U = 689.5$ ,  $P = 0.001$ ), creatinine [(82.77  $\pm$  17.49) mmol/L vs (96.36  $\pm$  18.32) mmol/L;  $t = -2.957$ ,  $P = 0.004$ ], prothrombin time (median: 16.8 s vs 18.9;  $U = 134.5$ ,  $P < 0.001$ ), blood sodium (median: 129 mmol/L vs 125 mmol/L;  $U = 716$ ,  $P < 0.001$ ), blood potassium (median: 3.6 mmol/L vs 3.4 mmol/L;  $U = 627.5$ ,  $P = 0.018$ ) and Child-Pugh grade (grade B / grade C: 28 cases / 4 cases vs 3 cases / 26 cases;  $\chi^2 = 33.213$ ,  $P < 0.001$ ) of patients with refractory ascites in survival group and death group were statistically significant. Multivariate Cox regression analysis indicated that blood sodium  $> 128$  mmol/L ( $HR = 0.697$ , 95%  $CI$ : 0.548~0.885,  $P = 0.003$ ), spontaneous peritonitis ( $HR = 5.246$ , 95%  $CI$ : 1.246~22.091,  $P = 0.024$ ), Child-Pugh C grade ( $HR = 5.129$ , 95%  $CI$ : 1.012~25.985,  $P = 0.048$ ), hepatic encephalopathy ( $HR = 4.756$ , 95%  $CI$ : 1.126~20.083,  $P = 0.034$ ) and esophageal and gastric varices rupture and bleed ( $HR = 3.234$ , 95%  $CI$ : 1.100~9.509,  $P = 0.033$ ) were independent influencing factors affecting the prognosis of patients with refractory ascites, among them, blood sodium  $> 128$  mmol/L was a protective factor. The 3-year survival rate of refractory ascites patients with blood sodium  $\leq 128$  mmol/L and blood sodium  $> 128$  mmol/L were 25.9% and 70.6%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 14.839$ ,  $P < 0.001$ ). The 3-year survival rate of refractory ascites patients with and without spontaneous peritonitis were 20.7% and 81.3%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 21.272$ ,  $P < 0.001$ ). The 3-year survival rate of refractory ascites patients with Child-Pugh grade C and grade B were 13.3% and 90.3%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 40.736$ ,  $P < 0.001$ ). The 3-year survival rate of refractory ascites patients with and without hepatic encephalopathy were 26.1% and 65.8%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 10.561$ ,  $P = 0.001$ ). The 3-year survival rate of refractory ascites patients with and without esophageal and gastric varices rupture and bleed were 20.8% and 73.0%, respectively, the difference was statistically significant (Log-rank  $\chi^2 = 22.224$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** With the increase of ascites in patients with liver cirrhosis, Child-Pugh grade showed an increasing trend, liver reserve function gradually decreased, the efficacy was worse and SAAG increased. Hyponatremia, hepatic encephalopathy, and Child-Pugh grade C, esophageal and gastric varices rupture and bleed and spontaneous peritonitis were independent factors affecting the prognosis of patients with refractory ascites.

**Key words:** Liver cirrhosis; Ascites; Refractory ascites; Prognostic factors

腹水是肝硬化患者常见的严重并发症之一,也是预示肝硬化预后不良的一种临床表现。有研究表明,出现腹水的肝硬化患者1年病死率约为15%,而5年病死率为44%~85%<sup>[1]</sup>,其中顽固性腹水患者6个月病死率达50%,1年病死率可达75%<sup>[2]</sup>。本研究通过对肝硬化腹水患者临床特征及疗效分析,加深对肝硬化腹水的认识,并通过探讨顽固性腹水预后的独立影响因素,为改善肝硬化患者预后制定临床决策提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2015年1月至2017年12月于福建医科大学孟超肝胆医院就诊的肝硬化腹水患者进行回顾性研究。纳入标准:①符合2019年中华医学会

肝病学分会《肝硬化诊治指南》<sup>[3]</sup>中肝硬化的相关诊断标准;②超声确定存在腹水。排除合并感染性腹水、胃肠道恶性肿瘤、腹腔恶性肿瘤、结核性腹膜炎、心力衰竭及由此引起的腹水患者。本研究经医院伦理委员会批准(科审2022\_012\_01)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 观察指标** 记录患者相关临床特征(性别、年龄、腹水量、肝硬化病因等)以及入院24 h内的实验室指标,包括血清白蛋白(albumin, ALB)、腹水ALB、血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、

血钠等,进行Child-Pugh分级评估,计算血清-腹水白蛋白梯度(serum-ascites albumin grade, SAAG), SAAG = 血清ALB-腹水ALB。

**1.2.2 腹水量分级** 根据2018年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》<sup>[4]</sup>, 1级(少量腹水): 只有通过超声检查才能发现的腹水,一般无腹胀表现,移动性浊音阴性,腹水位于各个间隙,深度< 3 cm; 2级(中量腹水): 常有中等程度的腹胀和对称性腹部膨隆,移动性浊音阴性或阳性,深度3~10 cm; 3级(大量腹水): 腹胀较明显,查体移动性浊音阳性,可有腹部膨隆甚至脐疝,超声可见腹水占据全腹部,深度> 10 cm。顽固性腹水: ①较大剂量的利尿药物(螺内酯160 mg/d,呋塞米80 mg/d)治疗至少持续1周或间断性放腹水(4000~5000 ml/次)以及联合白蛋白[(20~40 g/(次·d))]治疗2周腹水无消退; ②出现难以控制的利尿剂相关并发症或不良反应。

**1.2.3 疗效判断** 疗效判断标准参照相关文献拟定<sup>[5]</sup>: 治疗14 d后通过超声进行复查,结果提示腹水完全消退或降级(即大量腹水变为中量腹水;中量腹水变为少量腹水)则为显效;结果提示腹水无消退或程度增级(少量腹水变为中量腹水;中量腹水变为大量腹水)则为无效。随访顽固性腹水患者3年内生存状态,根据随访情况分为存活组和病死组。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料(AST、血糖、肌酐、SAAG等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- $t$ 检验,凝血酶原时间、血钠、年龄、血红蛋白、血钾、血清白蛋白、ALT、血尿素氮、腹水量为非正态分布计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用独立样本Mann-Whitney  $U$ 检验,性别、病因、腹水、Child-Pugh分级、疗效为计数资料,以例数或百分数表示,采用Pearson  $\chi^2$ 检验。采用Spearman秩相关进行相关性分析,采用Cox回归模型分析顽固性腹水患者预后的影响因素。采用Log-rank法分析各影响因素对患者生存率

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** 本研究共纳入456例患者,其中1级腹水143例(31.35%), 2级腹水191例(41.88%), 3级腹水122例(26.75%), 2级腹水患者占比最高。3组在性别、年龄及肝硬化病因方面差异无统计学意义,见表1。

**2.2 不同腹水量患者Child-Pugh分级、ALB及SAAG** 3组不同程度腹水患者中, Child-Pugh评分B级患者占比最高, 1级腹水组患者Child-Pugh B级和C级比例均显著低于2级腹水组和3级腹水组( $P$ 均< 0.05); 2级腹水组Child-Pugh C级比例低于3级腹水组( $P < 0.05$ )。3组不同程度腹水患者血清ALB、腹水ALB及SAAG差异均有统计学意义( $P$ 均< 0.05), 1级腹水组患者血清ALB和SAAG显著低于3级腹水组患者,腹水ALB显著高于3级腹水组患者( $P$ 均< 0.05)。见表2。Spearman相关性分析表明腹水级别与Child-Pugh分级呈正相关( $r_s = 0.442$ ,  $P < 0.001$ ),与SAAG无相关性( $r_s = 0.241$ ,  $P < 0.001$ )。

**2.3 不同腹水量患者疗效** 1级腹水组、2级腹水组和3级腹水组患者治疗显效率分别为80.4%(115/143)、63.9%(122/191)、41.0%(50/122),差异有统计学意义( $\chi^2 = 44.016$ ,  $P < 0.001$ ), 1级腹水组患者显效率显著高于2级腹水组和3级腹水组( $\chi^2 = 10.863$ ,  $P = 0.001$ ;  $\chi^2 = 43.576$ ,  $P < 0.001$ ), 2级腹水组患者显效率显著高于3级腹水组( $\chi^2 = 15.758$ ,  $P < 0.001$ )。

**2.4 顽固性腹水患者预后影响因素** 121例3级腹水患者中61例为顽固性腹水,根据预后分为存活组(32例)和病死组(29例),死因包括肝性脑病(4例)、自发性细菌性腹膜炎(8例)、上消化道出血(7例)、肝肾综合征(6例)和原发性肝癌(4例)。两组患者年龄、腹水量、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血、自发性腹膜炎、血清ALB、肌酐、凝血酶原时间、血钠、血钾及Child-Pugh分级差异有统计学意义( $P$ 均< 0.05),见表3。将上述指标纳入多

表1 肝硬化腹水患者的基本资料

组别	例数	男/女(例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	病因[例(%)]			
				慢性乙型肝炎	酒精性肝病	自身免疫	其他
1级腹水组	143	100/43	52.24 ± 6.15	86 (60.1)	42 (29.4)	5 (3.5)	10 (7.0)
2级腹水组	191	105/86	57.13 ± 5.11	113 (59.2)	48 (25.1)	12 (6.3)	18 (9.4)
3级腹水组	122	107/15	55.08 ± 8.10	67 (55.9)	33 (27.0)	6 (5.0)	16 (13.1)
统计量值		$\chi^2 = 0.320$	$F = 0.723$		$\chi^2 = 16.112$		
$P$ 值		0.920	0.326		0.186		

因素Cox回归分析,结果表明血钠 $>128$  mmol/L、自发性腹膜炎、Child-Pugh C级、肝性脑病和食管胃底静脉曲张破裂出血是顽固性腹水预后的独立影响因素,其中血钠 $>128$  mmol/L为保护性因素,见表4。

2.5 各影响因素对顽固性腹水患者3年生存的影响  
血钠 $\leq 128$  mmol/L患者3年存活率为25.9%,血钠 $>128$  mmol/L患者3年存活率为70.6%,差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=14.839$ ,  $P<0.001$ );合并自发性腹膜炎患者3年存活率为20.7%,无自发性腹膜炎患者3年存活率为81.3%,差异有统计学

意义(Log-rank  $\chi^2=21.272$ ,  $P<0.001$ ); Child-Pugh C级患者3年存活率为13.3%, Child-Pugh B级患者3年存活率为90.3%,差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=40.736$ ,  $P<0.001$ );合并肝性脑病患者3年存活率为26.1%,无肝性脑病患者3年存活率为65.8%,差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=10.561$ ,  $P=0.001$ );合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者3年存活率为20.8%,无食管胃底静脉曲张破裂出血患者3年存活率为73.0%,差异有统计学意义(Log-rank  $\chi^2=22.224$ ,  $P<0.001$ )。生存分析见图1。

表2 不同腹水量组患者 Child-Pugh 分级、ALB 及 SAAG

腹水量	例数	Child-Pugh分级 [例 (%)]			血清ALB ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	腹水ALB ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	SAAG (g/L) ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)
		A级	B级	C级			
1级腹水组	143	65 (45.5)	53 (37.1)	25 (17.5)	27.27 $\pm$ 4.37	14.48 $\pm$ 4.32	13.86 $\pm$ 1.99
2级腹水组	191	0 (0)	112 (58.6)	79 (41.4)	26.61 $\pm$ 2.85	14.11 $\pm$ 1.99	14.26 $\pm$ 3.40
3级腹水组	122	0 (0)	57 (46.7)	65 (53.3)	26.22 $\pm$ 2.90	13.48 $\pm$ 2.54	14.87 $\pm$ 2.41
统计量值	-	-	$\chi^2=15.495$	$\chi^2=38.770$	$F=3.266$	$F=3.653$	$F=5.558$
$P$ 值	-	-	$<0.001$	$<0.001$	0.039	0.027	0.004
统计量值 <sub>1</sub>	-	-	$\chi^2=15.229$	$\chi^2=21.746$	1.75	1.11	5.78
$P_1$ 值	-	-	$<0.001$	$<0.001$	0.081	0.269	0.167
统计量值 <sub>2</sub>	-	-	$\chi^2=2.529$	$\chi^2=37.613$	2.49	2.69	5.65
$P_2$ 值	-	-	0.112	$<0.001$	0.013	0.008	0.001
统计量值 <sub>3</sub>	-	-	$\chi^2=4.257$	$\chi^2=4.257$	0.99	1.80	0.50
$P_3$ 值	-	-	0.039	0.039	0.324	0.073	0.059

注:统计量<sub>1</sub>和 $P_1$ 为1级腹水组和2级腹水组相比,统计量<sub>2</sub>和 $P_2$ 为1级腹水组和3级腹水组相比,统计量<sub>3</sub>和 $P_3$ 为2级腹水组和3级腹水组相比。

表3 存活组和病死组顽固性腹水患者一般资料

项目	合计 (61例)	存活组 (32例)	病死组 (29例)	统计量值	$P$ 值
凝血酶原时间 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , s]	17.7 (16.3, 18.9)	16.8 (15.2, 17.4)	18.9 (17.9, 19.9)	$U=134.5$	$<0.001$
血钠 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , mmol/L]	127 (125, 129)	129 (127, 131)	125 (124, 128)	$U=716$	$<0.001$
自发性腹膜炎 (无/有, 例)	32/29	26/6	6/23	$\chi^2=20.01$	$<0.001$
Child-Pugh分级 (B级/C级, 例)	31/30	28/4	3/26	$\chi^2=33.213$	$<0.001$
肝性脑病 (无/有, 例)	38/23	26/6	12/17	$\chi^2=8.669$	0.003
男/女 (例)	47/14	23/9	24/5	$\chi^2=0.497$	0.481
年龄 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , 岁]	54 (46, 57)	47 (44, 54)	56 (54, 59)	$U=233.5$	$<0.001$
血红蛋白 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , g/L]	86 (83, 89)	87 (83, 91)	86 (83, 89)	$U=494.5$	0.664
血钾 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , mmol/L]	3.6 (3.3, 3.7)	3.6 (3.5, 3.8)	3.4 (3.2, 3.7)	$U=627.5$	0.018
血清ALB [ $M(p_{25}, p_{75})$ , g/L]	25 (22, 28)	27 (25, 28)	23 (22, 24)	$U=689.5$	0.001
ALT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	48 (38, 65)	57 (45, 65)	47 (36, 57)	$U=570.5$	0.125
AST ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	41.26 $\pm$ 9.64	40.78 $\pm$ 10.79	41.79 $\pm$ 8.34	$t=-0.412$	0.682
空腹血糖 ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	5.51 $\pm$ 1.45	5.74 $\pm$ 1.6	5.27 $\pm$ 1.26	$t=1.289$	0.203
血尿素氮 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , mmol/L]	12.5 (9.2, 13.6)	11.7 (8.9, 13.6)	12.8 (11.3, 13.6)	$U=394.5$	0.319
腹水量 [ $M(p_{25}, p_{75})$ , cm]	13.8 (12.5, 15.6)	12.6 (11.7, 13.8)	15.6 (13.8, 16.3)	$U=124.5$	$<0.001$
食管胃底静脉曲张破裂出血 (无/有, 例)	37/24	27/5	10/19	$\chi^2=13.847$	$<0.001$
HBV (无/有, 例)	41/20	25/7	16/13	$\chi^2=2.67$	0.102
肝肾综合征 (无/有, 例)	57/4	30/2	27/2	$\chi^2=0.01$	0.919
肌酐 ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	89.23 $\pm$ 19.01	82.77 $\pm$ 17.49	96.36 $\pm$ 18.32	$t=-2.957$	0.004

注:年龄、腹水量、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血、自发性腹膜炎、血清ALB、肌酐、凝血酶原时间、血钠、HBV DNA及Child-Pugh分级。

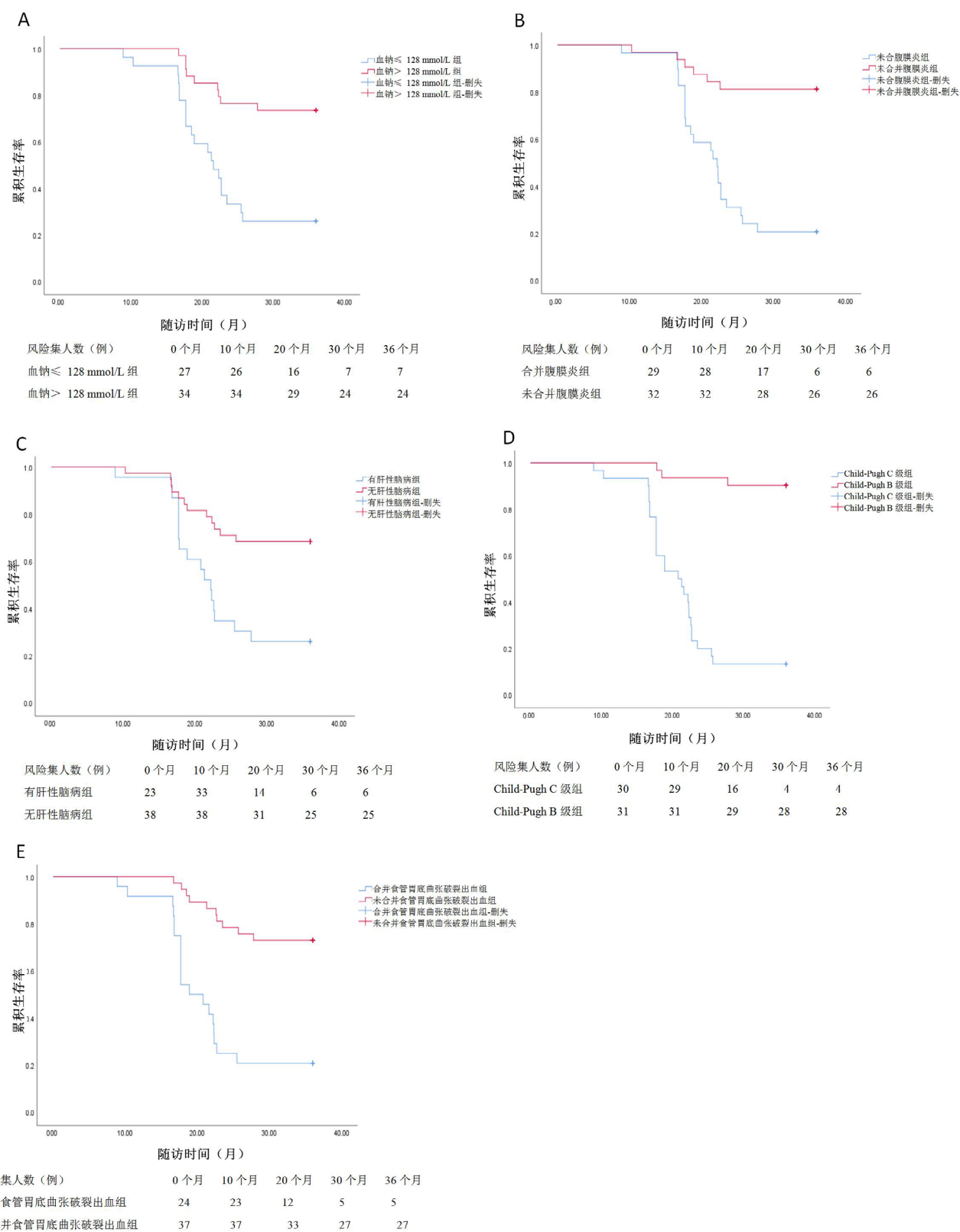


图 1 各影响因素对顽固性腹水患者 3 年生存的影响

表4 顽固性腹水患者预后影响因素的Cox回归分析

临床因素	偏回归系数	SE	Wald $\chi^2$	P值	HR值	95%CI
血钠 > 128 mmol/L	-0.362	0.122	8.728	0.003	0.697	0.548~0.885
自发性腹膜炎	1.657	0.734	5.106	0.024	5.246	1.246~22.091
Child-Pugh C级	1.635	0.828	3.900	0.048	5.129	1.012~25.985
肝性脑病	1.559	0.735	4.501	0.034	4.756	1.126~20.083
凝血酶原时间 $\geq 18$ s	-0.032	0.116	4.021	0.041	0.968	0.771~1.216
年龄	-0.036	0.039	0.814	0.367	0.965	0.893~1.043
血钾	-0.688	0.986	0.486	0.486	0.503	0.073~3.475
血清ALB	-0.041	0.092	0.194	0.660	0.96	0.801~1.151
腹水量	0.365	0.189	3.735	0.053	1.441	0.995~2.086
食管胃底静脉曲张破裂出血	1.174	0.55	4.552	0.033	3.234	1.100~9.509
肌酐	0.016	0.016	1.041	0.308	1.016	0.985~1.048

注：食管胃底静脉曲张破裂出血以无为参考，自发性腹膜炎以无为参考，肝性脑病以无为参考，Child-Pugh 分级以 B 级为参考，血钠以  $\leq 128$  mmol/L 为参考，凝血酶原时间以  $< 18$  s 为参考。

### 3 讨论

腹水是失代偿期肝硬化患者常见的严重并发症之一，也是肝硬化自然病程进展的重要指标之一，50%肝硬化患者10年内会出现腹水<sup>[6]</sup>，一旦出现腹水，患者5年生存率会下降到50%<sup>[7]</sup>。腹水不仅影响患者生存质量，还占用了大量医疗资源，对社会经济造成巨大负担<sup>[8,9]</sup>，腹水的预防与治疗一直是临床工作的难点及研究热点。因此，对于肝硬化腹水患者，了解其临床特征、对其肝功能进行评估并明确与其相关的预后因素对监测患者病情、拟定治疗策略及改善预后具有重要意义<sup>[10]</sup>。

本研究表明肝硬化腹水患者中以男性居多，病因中则以乙型肝炎病毒感染占多数，这与我国慢性乙型肝炎是肝硬化患者的主要病因相符合。不管是何种病因所导致的肝硬化，患者后期均可罹患不同程度的腹水。肝硬化腹水患者治疗显效率受腹水量影响，腹水越严重疗效越差，考虑与大量腹水的肝硬化患者易合并肝性脑病、肝肾综合征及电解质紊乱，从而影响了疗效有关。腹水是肝硬化自然病程进展的表现，而肝功能Child-Pugh分级则是临床上常用的对肝硬化患者肝脏储备功能进行评估的分级标准，本研究表明，Child-Pugh分级评分随着腹水量的增多有逐渐增高的趋势，提示肝功能严重程度与腹水程度并不完全呈线性相关，因此临床工作中并不能仅依据腹水严重程度来判断肝硬化患者的肝功能储备。

肝硬化腹水形成的主要原因及始动因素是门静脉高压，而腹水形成的主要理论依据是“外周动脉血管舒张假说”<sup>[11,12]</sup>。肝硬化患者肝脏内血管阻力升高及内脏血流量增加共同导致了门静脉压力升高<sup>[13]</sup>。由于门静脉阻力升高，内脏血管所产生的血管扩张

剂经门体分流进入了体循环系统，导致全身动脉血管扩张<sup>[14]</sup>，而动脉血管扩张使平均动脉压下降，压力感受器感受到这种变化后，代偿性内源性血管收缩系统被激活<sup>[15,16]</sup>，进而使交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS系统)兴奋，提高肾脏的保水保钠能力，从而达到通过扩张血容量使动脉血压得到提升的效果<sup>[17]</sup>。而当液体不断蓄积超过肝脏内淋巴系统的代偿能力时，门静脉窦的压力升高，液体进入腹腔，引发腹水<sup>[18]</sup>。SAAG可间接反映血清与腹水的渗透压差，从而间接判断腹水是否为门静脉压力增高而引起<sup>[19]</sup>，门静脉压力与SAAG呈正相关<sup>[4]</sup>，相关研究表明，SAAG可对门静脉压力做出较真实的反映，有助于提高腹水诊断的准确性<sup>[20,21]</sup>。本研究表明，1级腹水组患者血清ALB和SAAG显著低于3级腹水组患者，提示肝硬化腹水增多与治疗困难是门静脉高压的必然结果。

肝硬化腹水中5%~10%患者会出现顽固性腹水<sup>[22]</sup>，虽占比不高，但病死率却较高<sup>[23]</sup>。肝硬化患者一旦发生顽固性腹水，2年病死率可达65%<sup>[24]</sup>。顽固性腹水是肝硬化失代偿向终末期转化的临床症状，患者已对利尿剂不敏感，甚至因在使用利尿剂时出现了肾功能损害、肝性脑病及电解质严重紊乱等并发症，影响生活质量，甚至危及生命。了解顽固性腹水的危险因素有助于改善患者预后，提高疗效。本研究表明凝血酶原时间、肝性脑病、血钠、Child-Pugh分级、食管胃底静脉曲张破裂出血及自发性腹膜炎是顽固性腹水的独立影响因素。

凝血酶原时间可反映肝脏合成、储备功能及肝脏病变严重程度，也是影响顽固性腹水肝硬化患者预后的重要指标<sup>[25]</sup>。肝性脑病是肝功能严重失代偿所致，与顽固性腹水有明显相关性，病死率高。

食管胃底静脉曲张破裂出血年发生率为5%~15%，肝硬化腹水患者中约30%死于第1次静脉曲张破裂出血，食管胃底静脉曲张破裂出血可加重肝功能损伤，影响预后<sup>[26]</sup>。自发性腹膜炎是肝硬化顽固性腹水严重的并发症，病情凶险，病死率高。发生自发性腹膜炎后肝功能恶化，而抗生素的反复应用易引起细菌耐药，炎性反应加重，从而引起各种并发症，导致死亡。低钠血症是肝硬化患者预后差的独立危险因素之一<sup>[27]</sup>，而顽固性腹水肝硬化患者常有低钠血症，血钠越低，提示病情越严重，故应该及时发现并予以纠正<sup>[28]</sup>。肝功能分级能够反映肝脏病变的严重程度，也是顽固性腹水肝硬化预后的影响因素之一。

消除或控制腹水、缓解患者的临床症状及提高其生存质量和延长患者生存期是腹水治疗的主要目标<sup>[29]</sup>。肝硬化患者随腹水量的增加，治疗效果变差，严重影响其预后。因此，对于出现了中等量及以上的腹水甚至顽固性腹水的肝硬化患者应给予高度重视，并对其肝功能、肝性脑病、血钠、食管胃底静脉曲张及自发性腹膜炎等相关危险因素的临床指标给予密切监测，从而改善预后。对于相关危险因素如何进行综合考虑，从而拟定更好的临床治疗方案，值得临床工作者进一步研究。

## 参考文献

- PLANAS R, MONTOLIU S, BELLESTE B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(11):1385-1394.
- KRAG A, BENDTSEN F, HENRIKSEN J H, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites[J]. Gut, 2010, 59(1):105-110.
- 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.
- 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]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1):21-31.
- 李慧丽, 卢雪峰, 李娜, 等. 恩替卡韦联合前列地尔治疗乙型肝炎肝硬化腹水的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2):292-295.
- CALY W R, ABREU R M, BITEMAN B, et al. Clinical features of refractory ascites in outpatients[J]. Clinics (Sao Paulo), 2017, 72(7):405-410.
- 邵晶, 张磊, 韩国宏, 等. 肝硬化顽固性腹水的治疗现状[J]. 中华肝病杂志, 2016, 24(10):721-723.
- BERNARDI M, CARACENI P, NAVICKIS RJ. Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis?[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(3):191-192.
- 田玉, 洪佳, 王冰琼, 等. 肝硬化腹水患者长期应用白蛋白治疗的现状与前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1):173-175.
- 王征, 侯维, 王克菲, 等. 肝硬化腹水患者30 d再住院和3年病死率的危险因素分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(3):16-24.
- LIU H, LEE S S. Acute-on-chronic liver failure: the heart and systemic hemodynamics[J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(2):190-194.
- MØLLER S, BENDTSEN F, HENRIKSEN J H. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis[J]. Can J Gastroenterol, 2001, 15(2):94-106.
- FERNANDEZ M. Molecular pathophysiology of portal hypertension[J]. Hepatology, 2015, 61(4):1406-1415.
- MØLLER S, BENDTSEN F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis[J]. Liver Int, 2018, 38(4):570-580.
- ADEBAYO D, NEONG S F, WONG F. Refractory ascites in liver cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(1):40-47.
- SCHRIER R W. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean?[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(7):2028-2031.
- BERNARDI M, MOREAU R, ANGELI P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis[J]. J Hepatol, 2015, 63(5):1272-1284.
- MØLLER S, HENRIKSEN J H, BENDTSEN F. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome[J]. Hepatol Int, 2008, 2(4):416-428.
- RODRÍGUEZ VARGAS B O, MONGE SALGADO E, MONTES TEVES P, et al. Diagnostic of ascites due to portal hypertension: accuracy of the serum-ascites albumin gradient and protein analyses in ascitic fluid[J]. Rev Gastroenterol Peru, 2014, 34(1):23-28.
- 马维军. 血清腹水白蛋白梯度在腹水鉴别诊断中的应用[J]. 医学信息, 2015, 29(3):23.
- 赵明翀. 肝硬化患者血清腹水清蛋白梯度与肝性脑病的关系[J]. 分析系统医学, 2017, 2(3):5-7.
- 孟春阳, 张红旭. 小剂量奥曲肽治疗肝硬化顽固性腹水30例临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(22):204-205.
- BORIES P, GARCIA COMPEAN D, MICHEL H, et al. The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt. A multi-centre controlled trial (57 patients)[J]. J Hepatol, 1986, 3(2):212-218.
- D'AMICO G, MORABITO A, D'AMICO M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks[J]. J Hepatol, 2018, 68(3):563-576.
- 宋郊, 李永清. 止血试验检测与肝脏疾病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23(4):289-290.
- GARCIA-TSAO G, SANYAL A J, GRACE N D, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(9):2086-2102.
- BORRONI G, MAGGI A, SANGIOVANNI A, et al. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(7):605-610.
- WANG S, ZHANG X, HAN T, et al. Tolvaptan treatment improves survival of cirrhotic patients with ascites and hyponatremia[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1):137.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2019, 13(1):1-21.

收稿日期: 2021-03-17

徐炜捷, 刘宝荣, 杨世达, 等. 肝硬化腹水患者临床特征及顽固性腹水预后的影响因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(2):42-49.