论著

文章编号:1000-5404(2012)08-0772-04

慢加急性肝衰竭前期临床常规预警指标研究

刘 明,邓国宏,谭 顺,刘洪利,孙小雯,谭文婷,毛 青 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所)

[摘要] **目的** 分析慢加急性肝衰竭前期的临床特征,发掘预警肝衰竭发生的指标,建立基于临床指标的早期肝衰竭预警模型。**方法** 回顾性分析我科2002年5月至2008年4月慢加急性肝衰竭前期病例50例、慢性乙型肝炎重度病例62例,比较其发病诱因、发病特点以及临床常规辅助检查指标变化特征间差异,并通过Logistic回归建立判断肝衰竭发生风险的模型。**结果** 两组病例间性别、发病诱因、黄疸出现时间、有无肝硬化、HBeAg阳性率无显著性差异,CHB重度组患者发病年龄分布范围较大(12~72岁),Pre-ACLF组患者发病年龄较集中(29~69岁),两者有显著差异。首次辅助检查指标中,两组凝血检验指标与TBil存在显著差异。指标的变化速率中,Pre-ACLF组PT、INR、TBil最大增加速率显著高于CHB重度组($P=6.386\times10^{-11}$、1.905×10^{-11}、0.006 5)。ACLF发生概率的预警模型为$P=1/[1+e^{-(-2.414+7.687\times}$PT延长速率)],PT最大延长速率每天增加1 s,肝衰竭的风险增加2 179.045倍。**结论** 与CHB重度病例比较,Pre-ACLF病例病变相对较剧烈,主要表现为凝血功能的大幅下降与黄疸的大幅增加。其中PT最大延长速率是预测肝衰竭发生最强的风险因素。

[关键词] 肝功能衰竭,慢加急性;肝炎,乙型;临床特征;预警

[中图法分类号] R181.23;R44;R575.3 [文献标志码] A

Routine early clinical warning indicators of acute-on-chronic pre-liver failure

Liu Ming, Deng Guohong, Tan Shun, Liu Hongli, Sun Xiaowen, Tan Wenting, Mao Qing (Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To establish the clinical indicators-based early liver failure warning model by analyzing the clinical characteristics and digging the early warning indicators of prophase acute-on-chronic liver failure (Pre-ACLF). **Methods** Fifty patients with acute-on-chronic pre-liver failure (group A) and 62 patients with severe chronic hepatitis B (group B) were retrospectively analyzed. Their predisposing factors, disease onset characteristics, and routine clinical indicators were compared. A liver failure risk model was established by logistic regression analysis. **Results** No significant difference was found in gender, predisposing factors, jaundice-occuring time, liver cirrhosis, and HBeAg positive rate between the two groups. The disease onset age was 12 to 72 years in group B and 29 to 69 years in group A ($P<0.05$). Blood coagulation function test and serum TBil level were significantly different between the two groups. The PT, INR and TBil levels were significantly higher in group A than in group B ($P<0.05$). The incidence of ACLF in the early warning model was $P=1/[1+e^{-(-2.414+7.687}$ PT rising rate)]. The maximum rising rate of PT was one second per day and the liver failure risk increased 2 179.045 times. **Conclusion** The lesion is relatively severer in patients with prophase Pre-ACLF than in those with severe chronic hepatitis B, which is mainly characterized by dramatic blood coagulation function fall and significant jaundice increase. The maximum rising rate of PT is the strongest risk factor for liver failure.

[**Key words**] acute-on-chronic liver failure; hepatitis-B; clinical characteristics; early warning

Supported by the Supporting Program of the "Eleventh Five-year Plan" for Sci & Tech Research of China (2008BAI52B03) and the Major Project of the "Twelfth Five-year Plan" for Science and Technology of China (2012ZX10002007-002). Corresponding author: Mao Qing, Tel: 86-23-68754141, E-mail: qingmao@yahoo.com

[基金项目] "十一五"国家科技支撑计划(2008BAI52B03);"十二五"国家科技重大专项(2012ZX10002007-002)

[通信作者] 毛 青,电话:(023)68754141,E-mail: qingmao@yahoo.com

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病(经诊断或未诊断)基础上发生急性严重剧烈的肝损害而导致的急性肝功能失代偿,临床表现为重度黄疸和凝血功能障碍,4 周内并发腹水和(或)肝性脑病。2009 年亚太肝病学会(APASL)发布国际上首个慢加急性肝衰竭指南,定义慢加急性肝衰竭是指慢性肝病基础上急性发病 24 周之内达到肝衰竭的诊断标准,即总胆红素(TBil)≥5 × ULN、凝血酶原活动度(PTA)<40% 或 INR≥1.5[1]。在我国,慢加急性肝衰竭主要发生于乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染人群中[2],其慢性肝病基础主要包括慢性无症状携带状态、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、代偿性肝炎肝硬化,临床上将乙肝相关的慢加急性肝衰竭诊断为慢性重型乙型肝炎,后者还包括表现为终末期肝硬化失代偿的乙肝相关的慢性肝衰竭[3]。

ACLF 发病机制复杂,病情进展至肝衰竭时,短期病死率高达 50% ~70%[4],内科治疗往往无效,外科行肝移植术是唯一有效的救治手段[5]。慢加急性肝衰竭起病急,病情进展相对一般的慢性肝炎较快,但不及无慢性肝病基础的急性肝衰竭进展迅速,故 ACLF 从起病至达到肝衰竭仍存在一段时间窗,称之为"慢加急性肝衰竭前期"(acute-on-chronic pre-liver failure, Pre-ACLF)[6]。虽然 ACLF 发病机制仍未明确,但业内专家认为其发病机制与 CHB 重度型存在本质区别,所以我们假设 Pre-ACLF 具有其特征性的临床特点。本研究描述 Pre-ACLF 的临床常规指标变化特征,寻找其特征性的变化趋势,发掘其预警肝衰竭的价值,早期预测患者发生肝衰竭的风险率,从而实现对高风险的患者进行早期干预救治,达到预防和阻断肝衰竭发生的目的。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性病例对照研究,筛选 2002 年 5 月至 2008 年 4 月间第三军医大学西南医院感染科住院部收治的出院诊断为慢性重型乙型肝炎、慢性乙型肝炎(重度)病例,其中符合 ACLF 诊断并具有达到肝衰竭诊断标准之前期病程的病例 50 例,慢性乙型肝炎(重度)具有病程进展阶段的病例 62 例作为对照组,两组病例住院期间均得到合理治疗,均排除使用糖皮质激素治疗的病例。Pre-ACLF 组病例诊断依据 2009 年 APASL 指南[1],发病 24 周之内达到 TBil≥10 × ULN 与 PTA <40%;CHB 重度组诊断依据 2000 年中华医学会《病毒性肝炎防治方案》[3],即血清谷氨酸转氨酶(ALT)和(或)天门冬氨酸转氨酶(AST)反复或持续升高、白蛋白(ALB)≥32 g/L 或 TBil≥5 × ULN 或 40% < PTA < 60% 或胆碱酯酶(TBA) < 2 500 U/L。ACLF 组 50 例病例中,男性 47 例,女性 3 例,年龄 29 ~69 岁;CHB 重度组 62 例中,男性 55 例,女性 7 例,年龄 12 ~72 岁。ACLF 组观察时间段为达到肝衰竭诊断标准之前的病程,CHB 重度组观察时间段为 TBil 达最大值之前的病程,详细收集患者临床病历资料,对个人烟酒史、发病时间、发病诱因、慢性肝病基础、临床生化指标进行回顾性分析,比较 Pre-ACLF 组与 CHB 重度组临床特征差异。

1.2 分析指标及方法

分析 ACLF 组与 CHB 重度组临床肝功能生化指标 ALT、AST、ALP、ALB、GLB、TBil、TBA 与凝血功能指标 PT、PTA、INR 的变化速率,每次复查均进行 1 次观察指标的速率计算,患者多次复查即得出多个复查周期内的指标变化速率,分析其中最大变化速率对肝衰竭发生的危险度预测价值。肝功能检测试剂购自四川迈克有限公司,使用日立 7020 全自动生化仪检测;凝血功能试剂购自希森美康生物科技有限公司,使用 Sysmex CA-500 全自动凝血仪检测。所有操作按照仪器、试剂盒说明书进行。比较 Pre-ACLF 组病例从发病至达肝衰竭期间、CHB 重度组从发病至 TBil 达最大值期间临床指标的最大变化速率,通过指标速率的差异分析指标的预警价值,最终建立预警肝衰竭发生概率的模型。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件,使用峰度误、偏度及其标准误检验数据的正态性,符合正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均值的比较用 t 检验;偏态分布的计量数据用中位数(median, M)与四分位数间距(quartile, Q)表示,组间的比较采用 Mann-Whitney U 检验。率的比较采用列联表分析 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;预警 ACLF 发生的危险因素与预测方程采用二元 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 基本资料分析

各组数据首先进行正态性检验,其峰度与偏度均不符合正态分布特征,故各组间连续变量比较主要采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验。50 例 Pre-ACLF 病例与 62 例 CHB 重度病例基本特征与基线检验指标比较见表 1,两组间患者性别无显著差异,以男性居多;年龄存在显著性差异($P < 0.05$),Pre-ACLF 组发病年龄多集中在 40 岁左右,CHB 重度组发病年龄分布范围较宽,12 ~72 岁均有发病。可追踪的发病诱因主要包括受凉、劳累、饮酒、肝损伤药物、停服抗病毒药、重叠甲丙丁戊型肝炎病毒感染等,两组间发病诱因无显著性差异。两组病例间肝硬化比例无显著性差异,HBeAg 阳性病例比例存在显著性差异,可能受病例年龄的影响。发病后首次血清生化检验中 ALT 水平未见显著差异,而 Pre-ACLF 病例 TBil 水平显著高于 CHB 重度患者,经分级比较后,差异主要存在于 TBil < 10 × ULN 水平上,提示 ACLF 患者入院时 TBil 水平较高。首次凝血功能检查显示,两组间 PT、PTA、INR 存在显著性差异,Pre-ACLF 病例首次 PTA 显著低于 CHB 重度病例,且 80% 的病例 PTA 介于 40% ~60% 之间,提示 ACLF 病例入院时凝血功能已经显著低于 CHB 重度病例。

2.2 临床指标变化速率分析

检验两组病例间计算周期内最大PT延长速率、PTA降低速率、INR增加速率、ALT升高或降低速率、AST降低速率、ALP升高速率、ALB降低速率、TBil升高速率、TBA升高速率、LogHBVDNA降低速率、GLB最大值，结果见表2。所选择的12项临床指标中，凝血功能检查的3项指标差异最为显著，Pre-ACLF组PT、PTA、INR的最大变化速率显著大于CHB重度组（$P=6.386\times10^{-11}$、3.069×10^{-4}、1.905×10^{-11}）；肝功能检查相关指标中，只有TBil最大升高速率存在显著差异，Pre-ACLF组显著大于CHB重度组（$P=0.006\ 5$），提示ACLF病例在达标前期凝血指标与TBil较CHB重度组变化剧烈。显著性差异指标见图1。LogHBVDNA变化速率由于复查周期较长，复查时间往往在肝衰竭达标之后，所以在本研究的病例中无实际预警价值。

2.3 ACLF发生的风险因素分析及预测模型的Logistic回归分析

将以上分析的临床指标PT、ALT、AST、ALB、TBil、TBA最大变化速率，GLB最大值，性别、年龄、HBeAg阳性、肝硬化作为协变量，将是否发生ACLF作为因变量进行多因素二元Logistic回归分析，回归方法采用似然比逐步法（Forward LR法）。最终得出方程中的变量包括PT变化速率（$P=5.734$E-6）与常数项，其他变量因对于ACLF的发生概率均无显著性影响而从方程中剔除。建立的Logistic回归方程为：Logit(P) = −2.414 + 7.687×(PT延长速率)，即肝衰竭发生的概率 $P=1/[1+e^{-(-2.414+7.687\times\text{PT延长速率})}]$；PT延长速率的*OR*值[即Exp(B)]为2 179.045，Exp(B)的95% *CI*为36.529～9 404.018，即PT每天延长1 s，ACLF发生的风险增加2 179倍；方程的预测准确率为87%。

3 讨论

在临床上，慢性肝炎较严重发作时，一部分病例呈重度状态而后逐渐好转，一部分病例病情进一步加重最终诊断为肝衰竭。由此可见肝衰竭的诊断是瞬时状态的诊断，在诊断为肝衰竭之前，重度状态发病的病例是否会进展至肝衰竭从发病特征、单一的时相点辅助检查结果上很难区分，专家各持己见，2006年我国肝衰

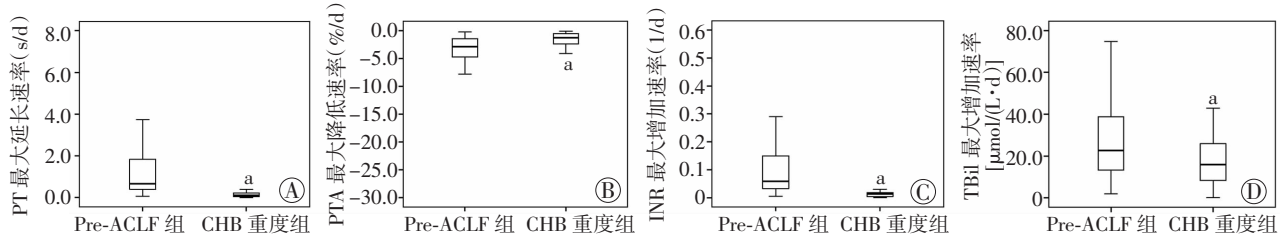
表1 Pre-ACLF组与CHB重度组患者基本资料分析

组别	*n*	男/女	年龄(岁)[a]	发病诱因[b]	肝硬化[例(%)]	HBeAg阳性[例(%)]	基线临床常规指标			
							ALT(U/L)[a]	TBil(μmol/L)[a]	PT(s)[a]	PTA(%)[a]
Pre-ACLF组	50	47/3	40(45−38)	无诱因为主(56.4%)	26(52%)	14(28%)	436.75 (975.67−167.50)	267.90 (363.18−1442.92)	18.75 (19.43−16.85)	47.55 (57.5−44.4)
CHB重度组	62	55/7	38(44−31)	无诱因为主(46.5%)	25(40.3%)	33(50.8%)	674.50 (1 304.25−269.75)	147.25 (233.33−9.44)	15.70 (17.63−14.18)	62.00 (79.03−53.88)
*P*值		0.508	1.652E-04	0.804	0.255	0.021	0.186	0.001	3.577E-07	8.096E-08

a：偏态分布的数据用中位数与四分位数间距[$M(Q_U-Q_L)$]表示；b：发病诱因主要包括受凉、劳累、饮酒、肝损伤药物、停服抗病毒药、重叠甲丙丁戊型肝炎病毒感染等

表2 Pre-ACLF组与CHB重度组患者观察指标每天最大变化速率的比较[例，$M(Q_u-Q_L)$]

组别	*n*	PT延长速率	PTA降低速率	INR增加速率	ALT降低速率	ALT升高速率	AST降低速率
Pre-ACLF组	50	50	50	50	43	19	40
		0.67(1.84−0.4)[a]	−2.90(−1.44+2.54)	0.06(0.15−0.03)	−55.60(−23.00+120.60)	50.48(179.67−11.42)	−48.42(−21.97+106.00)
CHB重度组	62	40	40	40	60	18	55
		0.11(0.23−0.05)	−1.26(−0.55+2.54)	0.01(0.02−0.004)	−73.31(−26.17+189.62)	33.59(71.43−9.79)	−83.46(−20.66+155.20)
*P*值		6.39E-11	3.07E-04	1.91E-11	0.347	0.248	0.229
组别	*n*	ALP升高速率	ALB降低速率	GLB最大值	TBIL升高速率	TBA升高速率	LogDNA降低速率
Pre-ACLF组	50	32	44	50	50	33	36
		3.54(7.60−1.21)	−1.10(−0.75+2.04)	32.50(36.93−25.88)	22.60(38.88−12.87)	11.51(16.30−2.95)	−0.17(−0.06+0.30)
CHB重度组	62	28	47	58	62	39	50
		2.72(4.22−1.50)	−1.00(−0.40+1.34)	29.75(36.53−24.95)	15.88(26.02−7.93)	8.46(14.68−4.78)	−0.21(−0.12+0.27)
*P*值		0.195	0.053	0.267	0.0065	0.655	0.563



a：$P<0.01$，与Pre-ACLF组比较；A：PT最大变化速率；B：PTA最大变化速率；C：INR最大变化速率；D：TBil最大变化速率

图1 Pre-ACLF组与CHB重度组4个临床指标间差异分析

竭诊疗指南中定义 TBil 每日上升 1 倍以上可作为肝衰竭的诊断条件,但并无循证医学证据。本研究通过回顾性分析我科 2002 年 5 月至 2008 年 4 月间收治的 Pre-ACLF 与 CHB 重度病例得出,通过发病诱因、是否存在肝硬化、首次辅助检查等基本信息不能区分病例的发展结局。而本研究病例中年龄、HBeAg 阳性率、辅助检查的差异是由于病例选择构成引起,并非具有临床意义的特征性差异。

考虑到临床上病情加重时指标的变化趋势,突然的剧烈的较大幅度的变化往往是病情恶化的表现,故我们将临床指标的最大变化速率作为危险信号,如 PT 最大延长速率、TBil 最大增加速率等,通过对危险信号进行探索分析,发现凝血功能检查的 3 项指标、肝功能检查中的 TBil 可以区分病情的进展,与临床经验共识一致[2,6]。将指标进行 Logistic 回归分析时,只有 PT 最大增加速率被纳入方程,其他指标与方程均无显著相关性,说明 PT 最大增加速率的预测效能远远高于其他指标。方程的预测准确率为 87%,预测效能一般,有待发掘其他指标加入方程。

本研究仍存在诸多不足,首先,在样本量方面,符合 Pre-ACLF 组病例入组要求的病例极少,本研究从 750 例慢性重型乙型肝炎中入组 50 例,比例约 6.7%,其原因在于慢性肝炎患者以农村人口居多,经济困难,发病后往往不能及时就医,或者于诊所基层医院就诊时未被识别,待病情加重或治疗无效转到上级医院时往往已经发展至肝衰竭,失去观测肝衰竭前期的时机,后续的研究中应加强与基层医院的合作而增加病例数量。另外,观察的临床指标仍需要进一步扩展,比如电解质的相关指标、血氨水平、乳酸脱氢酶、自身抗体、肝功能指标间的比值等也许是具有潜在价值的指标[7-8]。一些早期变化的炎症因子也有必要纳入研究中,已有研究表明,IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-21 等在 ACLF 病例中显著高于 CHB 重度病例[9]。

国际上针对肝衰竭相关预测模型的研究集中在相关并发症、是否进行肝移植、预后生存率方向的预测,尚无是否发生肝衰竭的预警方面的研究[10-11]。欧美国家提出的急性肝衰竭起病急骤,通常迅速发展至肝衰竭,预警时间窗较短而无实际临床意义,而亚洲国家的 HBV 相关的慢加急性肝衰竭病情进展相对缓慢[12],在发展至肝衰竭前存在一段预警时间窗,如本研究中 Pre-ACLF 组从发病至肝衰竭的时间为 10 ~ 141 d(中位数 31 d),在肝衰竭前期进行有效的预测评估具有极其重要的临床意义。已有研究提示,在肝衰竭前期进行短时小剂量激素干预可显著降低肝衰竭的发生率[6],肝衰竭早期抗病毒治疗显著提高患者预后生存率[13]。

总之,目前对于肝衰竭预警方向的研究尚少,已有的预后指标是否存在预警效能也有待验证,预警方法仍需探索。在疾病发作的早期,建立简便快速有效的预警模型,仍是临床研究亟待解决的重要问题。

参考文献:

[1] Sarin S K, Kumar A, Almeida J A, *et al*. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol Int, 2009, 3(1): 269-282.

[2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 643-646.

[3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.

[4] Rutherford A, Davern T, Hay J E, *et al*. Influence of high body mass index on outcome in acute liver failure[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(12): 1544-1549.

[5] Burra P, De-Martin E, Senzolo M. Evaluation of graft and recipient risk factors in liver transplantation[J]. Dig Liver Dis Suppl, 2009, 3(4): 108-111.

[6] Zhang X Q, Jiang L, You J P, *et al*. Efficacy of short-term dexamethasone therapy in acute-on-chronic pre-liver failure[J]. Hepatol Res, 2011, 41(1): 46-53.

[7] 陈丽, 罗二平, 朱海超, 等. 慢加急性肝衰竭患者血清中乳酸脱氢酶的临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(4): 339-341.

[8] Bernal W, Ma Y, Smith H M, *et al*. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study[J]. J Hepatol, 2007, 47(5): 664-670.

[9] Hu X, Ma S, Huang X, *et al*. Interleukin-21 is upregulated in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure and associated with severity of liver disease[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(7): 458-467.

[10] Dhiman R K, Jain S, Maheshwari U, *et al*. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria[J]. Liver Transpl, 2007, 13(6): 814-821.

[11] Garg H, Kumar A, Garg V, *et al*. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(2): 166-171.

[12] 邢同京. 肝衰竭诊断和分型若干问题的再认识[J]. 临床荟萃, 2008, 23(12): 910-912.

[13] 张耀, 郑莎, 周吉军, 等. 拉米夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的 Meta 分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(9): 848-850.

(**收稿**:2012-01-20;**修回**:2012-02-15)

(编辑 王 红)