

# 抗凝血酶Ⅲ活性检测在 HBV 相关慢加急性肝衰竭中的意义

王爱华, 管世鹤, 杨凯, 王琴, 周强, 陈礼文, 张浩, 孙蓓蓓

**摘要** 目的 分析 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者 (HBV-ACLF) 抗凝血酶原Ⅲ (AT-Ⅲ) 活性变化, 研究其与患者肝功能及凝血功能指标潜在相关性。方法 选取住院患者中诊断明确的 HBV-ACLF 患者 80 例和作为对照的慢性乙型肝炎 (CHB) 患者 48 例, 发色底物法分析患者 AT-Ⅲ 活性水平, 采用 Spearman 秩相关分析其与血清总胆红素水平 (TBIL)、白蛋白 (ALB)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、凝血酶原活动度 (PTA)、PT 国际标准化比值 (PT-INR) 及终末期肝病模型 (MELD) 评分的相关性, 运用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 AT-Ⅲ 能否作为影响 HBV-ACLF 临床预后的潜在实验室检测指标。结果 与 CHB 患者相比, HBV-ACLF 患者 AT-Ⅲ 活性水平降低, 其它肝功能和凝血功能检测指标除 ALB 和 PTA 减少外均增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HBV-ACLF 患者 AT-Ⅲ 活性水平与 TBIL、PT-INR、PTA 均具有相关性, HBV-ACLF 患者预后分组中 AT-Ⅲ 活性水平与 MELD 评分呈负相关, ROC 曲线结果显示, 采用 AT-Ⅲ 预测 HBV-ACLF 患者临床预后的曲线下面积为 0.686, 敏感性为 75.0%, 特异性为 52.9%, 界值为 16.4%; 采用 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者临床预后的曲线下面积为 0.698, 敏感性 76.5%, 特异性 55.9%, 界值为 28.5; AT-Ⅲ 联合 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者临床预后的曲线下面积为 0.756, 敏感性为 62.5%, 特异性为 88.2%, 界值为 AT-Ⅲ: 20.1%, MELD 评分: 25。结论 AT-Ⅲ 与 HBV-ACLF 患者肝功能损伤严重程度、病情进展相关, 临床联合 MELD 评分在预测 HBV-ACLF 患者临床预后方面具有一定的参考价值。

**关键词** 抗凝血酶原Ⅲ; 慢加急性肝衰竭; 慢性乙型肝炎  
中图分类号 R 392.7; R 446.11

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)03-0480-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.03.029

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是我国最常见的肝衰竭类型<sup>[1]</sup>。慢性 HBV 感染是我国 ACLF 主要病因, HBV 感染相关慢加急性肝衰竭 (HBV-ACLF) 患者短中期病死率高达

50%~90%<sup>[2]</sup>, 而 HBV-ACLF 的早期诊断和准确预后评估尤为关键, 目前, 除终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分外<sup>[3]</sup>, 有关 ACLF 的预后分析多基于临床生化指标的综合分析<sup>[4]</sup>, 国外学者研究<sup>[5-6]</sup>表明, 凝血功能障碍与 ACLF 患者的出血和临床转归密切相关, 提示凝血相关指标可能具有评估 ACLF 患者临床预后潜在价值。抗凝血酶原Ⅲ (Antithrombin III, AT-Ⅲ) 是人体最重要的生理性抗凝物质, 据报道<sup>[7]</sup>, 肝衰竭患者的肝细胞与内皮细胞受损, 能够导致机体 AT-Ⅲ 合成显著减少。此外, Kuroda et al<sup>[8]</sup> 研究表明 AT-Ⅲ 在评估肝细胞癌预后具有重要临床价值。为开展 AT-Ⅲ 与 HBV-ACLF 病情进展及预后的相关性研究, 选取临床明确诊断的 HBV-ACLF 病人为研究对象, 分析 AT-Ⅲ 活性水平与肝功能、凝血功能指标及 MELD 评分的关系, 并进一步运用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价 AT-Ⅲ 能否作为预测 HBV-ACLF 临床预后的影响因素, 以探讨其在 HBV-ACLF 中的检测意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 病例资料** 选取安徽医科大学第二附属医院住院病人中确诊为 HBV-ACLF 的 80 例患者为研究对象, 诊断标准参照《肝功能衰竭诊疗指南》(2018 年版)<sup>[9]</sup>, 排除肝硬化、其它病毒感染、免疫相关性疾病和免疫调节剂使用者导致的肝功能衰竭, 其中男性 71 例, 女性 8 例, 年龄 25~78 (48.52 ± 12.37) 岁, 根据出院状态将 HBV-ACLF 患者的临床转归分为 4 组: 好转组 (35 例)、未好转组 (病情恶化放弃治疗和内科治疗无效者共 33 例)、转外院治疗组 (行肝移植者 5 例) 和死亡组 (7 例), 其中以好转组与未好转组作为评判 HBV-ACLF 患者临床预后的分组。收集同期 CHB 患者 48 例作为对照组, 符合《慢性乙型肝炎诊断标准》<sup>[10]</sup> (2019 年版), 其中男性 39 例, 女性 9 例, 年龄 19~63 (46.35 ± 11.47) 岁。HBV-ACLF 组和 CHB 对照组在性别和年龄等人口学特征方面差异无统计学意义。

2020-10-19 接收

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81972013)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230601

作者简介: 王爱华, 女, 主管技师;

管世鹤, 男, 教授, 主任技师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: shiheguan@126.com

表1 HBV-ACLF组与CHB组临床检测指标结果( $\bar{x} \pm s$ )

检验参数	HBV-ACLF组( $n=80$ )	CHB对照组( $n=48$ )	统计量值	P值
年龄(岁)	48.52 ± 12.37	46.35 ± 11.47	1726.50	>0.05
性别(男/女)	71/8	39/9	1.92	>0.05
ALT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	341.00(131.50 ~ 775.35)	33.00(23.00 ~ 53.23)	301.50	<0.001
AST[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	295.00(143.00 ~ 537.50)	26.00(20.50 ~ 31.76)	64.50	<0.001
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	365.48 ± 148.47	13.46 ± 6.25	16.32	<0.001
GGT[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	74.50(50.50 ~ 105.75)	16.00(13.00 ~ 30.50)	428.50	<0.001
ALP(U/L)	160.06 ± 46.07	76.24 ± 23.57	11.44	<0.001
ALB(g/L)	28.65 ± 4.95	40.51 ± 3.35	-14.67	<0.001
PT-INR	2.45 ± 0.99	1.05 ± 0.08	9.69	<0.001
PTA(%)	29.49 ± 9.94	91.67 ± 9.72	-33.68	<0.001
APTT(s)	64.49 ± 25.78	36.23 ± 5.91	7.49	<0.001
AT-III[% $M(P_{25}, P_{75})$ ]	18.70(13.95 ~ 26.18)	83.00(74.30 ~ 90.00)	4.00	<0.001

**1.1.2 试剂和仪器** STA Evolution 型自动血凝分析仪购自上海穗丰医疗设备有限公司; 贝克曼 AU-5800 全自动生化分析仪购自合肥德赛方圆生物技术有限公司, 所有试剂均为原装配套试剂。

## 1.2 方法

**1.2.1 肝功能和凝血指标的检测** 分别于入院时(纳入预后分组的 HBV-ACLF 患者的抽血时间依次为入院第 1、7、14、21、28 天)采集 HBV-ACLF 和 CHB 患者的外周血各两管, 一管为普通生化管(无抗凝剂) 4ml, 另一管为特殊抗凝管(枸橼酸钠抗凝) 2 ml  $\beta$  500 r/min 离心 10 min, 分别取血清和血浆, 血浆标本用于 STA Evolution 型自动血凝分析仪检测 AT-III、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT), 其中 PT 国际标准化比值(international normalized ratio of prothrombin time, PT-INR) = (患者 PT 检测值/PT 正常对照值)<sup>ISI</sup>, ISI 为国际敏感指数; 凝血酶原活动度(PTA) = [PT 正常对照 - (PT 正常对照  $\times$  0.6)]  $\div$  [PT 患者 - (PT 正常对照  $\times$  0.6)]  $\times$  100%。血清标本用于贝克曼 AU-5800 全自动生化分析仪检测总胆红素(total bilirubin, TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(gamma glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、肌酐(creatinine, CREA)。

**1.2.2 MELD 评分的计算** MELD 评分计算公式:  $R = 9.6 \times \ln(\text{CREA mg/dl}) + 3.8 \times \ln(\text{TBIL mg/dl}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4 \times \text{病因}$ (病因: 胆汁淤积性和酒精性肝硬化为 0, 病毒等其他原因肝硬化为 1)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 和 GraphPad

Prism 6.0 统计分析数据。连续变量若符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示, 若不符则用中位数及四分位数表示, 在数据正态分布情况下使用  $t$  检验进行比较, 否则采用 Mann-Whitney  $U$  检验。AT-III 活性水平与其他临床参数之间的相关性分析采用 Spearman 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HBV-ACLF 患者各项检测指标的变化** 与 CHB 组相比, HBV-ACLF 组各项检测指标差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中 TBIL、ALT、AST、GGT、ALP 值升高, ALB 水平下降, APTT 延长, PT-INR 升高, PTA 和 AT-III 下降(表 1)。

**2.2 HBV-ACLF 患者 AT-III 活性水平与其他相关指标的相关性分析** Spearman 相关性分析显示, AT-III 活性水平高低与 TBIL、PTA、PT-INR 均具有相关性。其中 AT-III 与 TBIL 呈负相关( $\rho = -0.371$ ,  $P = 0.001$ )(图 1); AT-III 与 PT-INR 呈负相关( $\rho = -0.434$ ,  $P < 0.001$ )(图 2); AT-III 与 PTA 呈正相关( $\rho = 0.550$ ,  $P < 0.001$ )(图 3)。

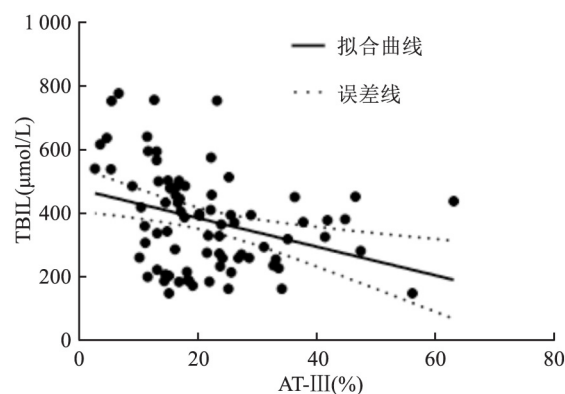


图1 AT-III与TBIL相关性分析

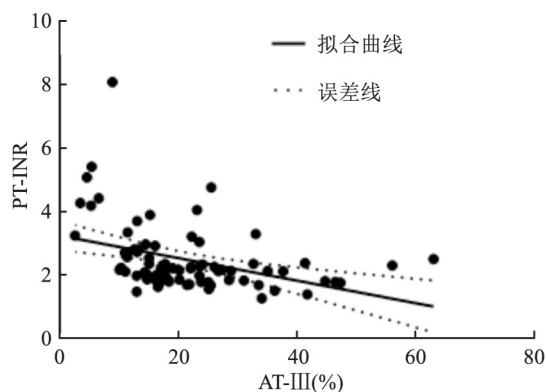


图2 AT-III与PT-INR相关性分析

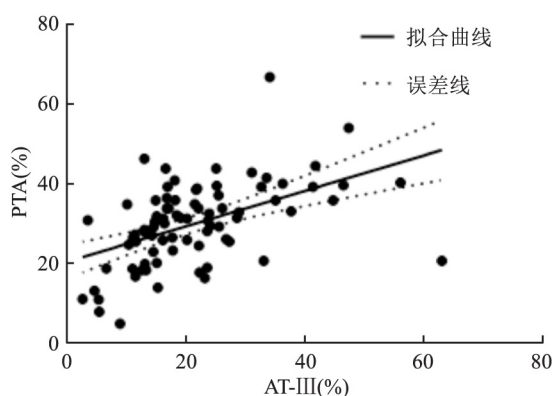


图3 AT-III与PTA相关性分析

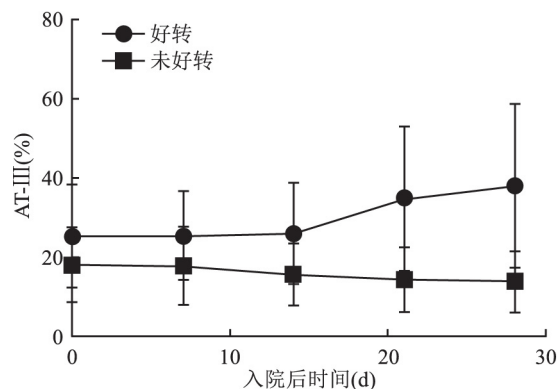


图4 HBV-ACLF 患者好转组与未好转组入院治疗后AT-III活性水平变化

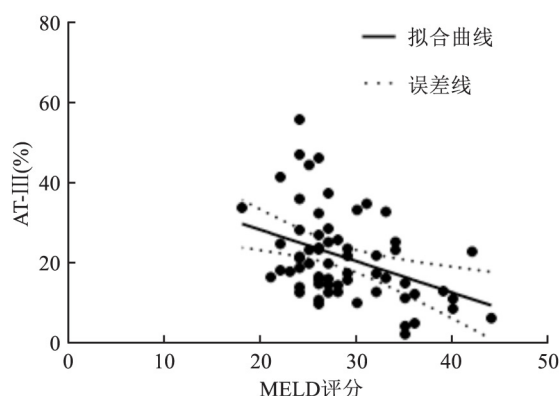


图5 AT-III与MELD评分的相关性分析

**2.3 AT-III在HBV-ACLF患者各临床分组的表达水平** AT-III在好转组的表达水平为( $25.53 \pm 13.03$ )%;未好转组的表达水平为( $18.47 \pm 9.45$ )%;转外院治疗组的表达水平为( $9.08 \pm 4.57$ )%;死亡组的表达水平为( $23.07 \pm 8.58$ )%,其中未好转组与好转组相比,AT-III活性水平下降,差异有统计学意义( $P=0.02$ )。通过回顾性分析患者开始入院第1、7、14、21、28天AT-III的活性水平,结果显示在好转组随着积极有效的治疗,AT-III活性水平逐步提升,未好转组AT-III活性逐渐下降,见图4。

**2.4 AT-III与MELD评分在HBV-ACLF患者临床预后分组的相关性分析** HBV-ACLF患者好转组与未好转组MELD评分分别为( $26.38 \pm 3.81$ )、( $30.47 \pm 5.95$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ );Spearman相关性分析显示,AT-III与MELD评分呈负相关( $\rho = -0.368$   $P=0.002$ ) ,见图5。

**2.5 AT-III联合MELD评分预测HBV-ACLF患者临床预后的敏感性分析及特异性分析** ROC曲线结果显示,采用AT-III预测HBV-ACLF患者临床预后

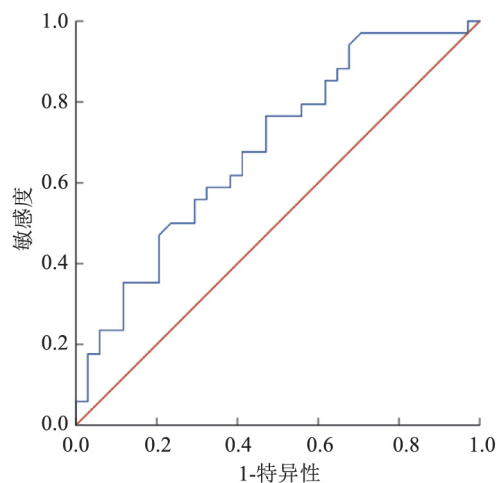


图6 AT-III判断HBV-ACLF患者临床预后的ROC曲线

的曲线下面积为0.686(95%  $CI=0.558 \sim 0.813$ ) ,利用Youden指数确定Cutoff值为16.4%时,其敏感度为75.0%,特异度为52.9%,见图6;采用MELD评分预测HBV-ACLF患者临床预后的曲线下面积为0.698(95%  $CI=0.573 \sim 0.823$ ) ,Cutoff值为28.5时,其敏感度为76.5%,特异度为55.9%;AT-

Ⅲ联合 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者临床预后的曲线下面积为 0.756 (95% CI = 0.638 ~ 0.873), Cutoff 值分别为: AT-Ⅲ 20.1%, MELD 评分 25 分, 其敏感度为 62.5%, 特异度为 88.2%, 见图 7。

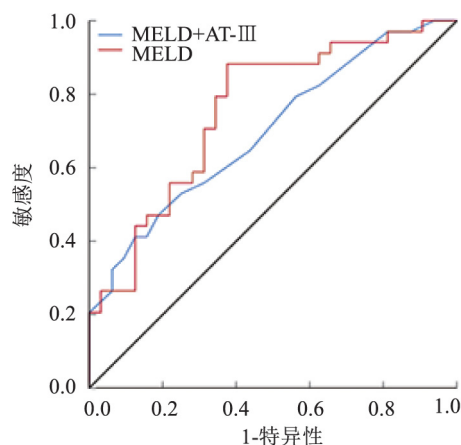


图7 AT-Ⅲ联合 MELD 评分判断 HBV-ACLF 患者临床预后的 ROC 曲线

### 3 讨论

HBV-ACLF 是一种伴有多器官功能障碍的慢性肝病严重恶化的综合征, 短期死亡率在 28 d 时可达 30% ~ 50%, 在 90 d 时达到 50% ~ 80%。除肝脏移植外, HBV-ACLF 患者在晚期暂无有效的策略, 然而, 部分 HBV-ACLF 患者的早期在接受适当的治疗后具有可逆性。因此 HBV-ACLF 患者需及时被诊断, 尽早对病情发展进行有效评估, 对短期生存预后进行准确判断, 以指导临床进行治疗策略调整, 从而降低短期死亡率。实验室检测指标对于 HBV-ACLF 的早期发现及疗效评估尤为重要, AT-Ⅲ是肝细胞产生的重要抗凝物质之一, 研究<sup>[11]</sup>表明 AT-Ⅲ是肝细胞癌术后发生肝衰竭的独立危险因素, 是评估肝功能储备的重要参数, 同时也是最强的单一预测急性肝功能衰竭的指标<sup>[12]</sup>, Di Giammarco et al<sup>[13]</sup>研究表明 AT-Ⅲ在预测心脏机械灌注病人的肝功能衰竭中具有较高的敏感性和特异性, 然而 AT-Ⅲ与 HBV-ACLF 病情的相关性, 目前的报道有限。

该研究表明, 与 CHB 对照组相比, HBV-ACLF 患者组 TBIL、ALT、AST、ALP、GGT、PT-INR、APTT 的表达水平增加, ALB、PTA、AT-Ⅲ表达水平减低, 差异有统计学意义。主要因为 ACLF 患者肝脏细胞大量破坏, 导致肝功能指标明显异常; 肝脏是合成大部分凝血因子和抗凝因子的物质, 肝脏的损伤可以导致体内凝血与纤溶系统失调, 引发出血, 因此肝衰

竭患者存在明显的凝血功能障碍。AT-Ⅲ活性水平在 HBV-ACLF 患者中降低, 一方面因为 ACLF 患者肝脏及内皮细胞严重受损导致 AT-Ⅲ合成量显著减少; 另一方面, 肝脏合成的 AT-Ⅲ不足以抑制凝血酶原及其因子的合成与表达, 导致机体凝血酶原及其因子水平升高, 反向抑制了其他组织细胞合成 AT-Ⅲ, 从而进一步加重了 AT-Ⅲ的缺乏。该研究分析了 HBV-ACLF 患者中 AT-Ⅲ活性水平与其他临床检测指标的相关性, 表明 AT-Ⅲ活性水平与 PTA 正相关, 与 TBIL、PT-INR 均呈负相关。而 TBIL、PTA 及 PT-INR 是鉴定 ACLF 的重要检测指标, 某种程度上说明 AT-Ⅲ活性水平可反映肝损伤的严重程度, 与 ACLF 病情密切相关。在临床分组研究中, AT-Ⅲ的表达在好转组与未好转组间差异有统计学意义, 其中未好转组 AT-Ⅲ较好转组降低; 通过回顾性分析 HBV-ACLF 患者入院不同时间点的 AT-Ⅲ活性水平, 研究显示, 随着住院时间的延长, 好转组 AT-Ⅲ活性水平逐步增加, 未好转组 AT-Ⅲ活性水平逐渐降低。以上研究结果表明, AT-Ⅲ活性水平可能是评价 HBV-ACLF 患者预后的影响因素之一, AT-Ⅲ活性水平越低, 预示 ACLF 患者的病情越严重, 预后越差, 若经过积极有效的治疗, AT-Ⅲ活性逐渐回升, 提示病情有所好转, 这与国内学者施海东等<sup>[14]</sup>的研究结果较一致, 这可能是因为 AT-Ⅲ与肝细胞再生密切相关。AT-Ⅲ通过与肝素结合加速对凝血酶原复合物的灭活, 减少血栓的形成, 稳定肝脏微循环; 亦可减少白细胞黏附及血管的通透性, 减轻炎症反应; 同时还可通过诱导 IGF-1 的表达而抑制肝细胞的凋亡, 减少缺血再灌注损伤, 并促进肝细胞再生<sup>[15]</sup>。ROC 曲线显示, AT-Ⅲ在取最佳临界值为 16.4% 时, 判断 HBV-ACLF 患者临床预后的敏感性和特异性分别达到了 0.750 和 0.529; 表明 AT-Ⅲ可能与 HBV-ACLF 患者预后相关。MELD 评分是经典的评判不同终末期肝病预后的预测指标, MELD 评分越高, 肝病越严重, 患者的临床预后越差。本研究显示, 好转组与未好转组相比, MELD 评分显著降低, 同时 Spearman 相关性分析显示, AT-Ⅲ与 MELD 评分呈负相关, 采用 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者临床预后的曲线下面积为 0.698, 界值为 28.5, 其敏感度为 76.5%, 特异度为 55.9%; AT-Ⅲ联合 MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者临床预后的曲线下面积为 0.756, 界值 AT-Ⅲ: 20.1%, MELD 评分: 25 分, 其敏感度为 62.5%, 特异度为 88.2%, 在评价 HBV-ACLF 患者临床预后方面, 与单独 MELD 评分

相比,AT-Ⅲ联合 MELD 评分虽然略微降低了其敏感性,这可能是因为 AT-Ⅲ活性水平之只有在肝衰竭末期才显著减低,却大大提高了其特异性,以上结果进一步提示了 AT-Ⅲ在预测 HBV-ACLF 患者的预后方面具有重要意义。

综上,AT-Ⅲ活性水平在 HBV-ACLF 患者中水平显著降低,对诊断 HBV-ACLF 肝脏损伤程度及病情进展具有重要临床意义和应用价值,临床上联合检测 TBIL、PTA、PT-INR 和 AT-Ⅲ对 HBV-ACLF 病情的进展评估和预后的判断具有一定的指导意义,MELD 评分联合 AT-Ⅲ有可能作为预测 HBV-ACLF 患者临床预后的新的参考指标。同时由于受到本次研究样本选择的局限性及数量有限的影响,此结论需要后续进一步的研究证实。

### 参考文献

- [1] Hernaez R, Sola E, Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update[J]. *Gut* 2017, 66( 3): 541–53.
- [2] Wang C, Ma D Q, Luo S, et al. Incidence of infectious complications is associated with a high mortality in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7( 16): 2204–16.
- [3] Mishra A, Rustgi V. Prognostic models in acute liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22( 2): 375–88.
- [4] Lei Q, Zhang Y, Ke C, et al. Value of the albumin-bilirubin score in the evaluation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15( 3): 3074–9.
- [5] Premkumar M, Saxena P, Rangegowda D, et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: an observational cohort study[J]. *Liver Int*, 2019, 39( 4): 694–704.
- [6] Blasi A, Calvo A, Prado V, et al. Coagulation failure in patients with acute-on-chronic liver failure and decompensated cirrhosis: beyond the international normalized ratio[J]. *Hepatology* 2018, 68( 6): 2325–37.
- [7] Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, et al. Serum antithrombin Ⅲ level is well correlated with multiple indicators for assessment of liver function and diagnostic accuracy for predicting postoperative liver failure in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59( 114): 551–7.
- [8] Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, et al. Administration of antithrombin Ⅲ attenuates posthepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Surg*, 2015, 32( 3): 173–80.
- [9] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. *临床肝胆病杂志* 2019, 37( 1): 1–9.
- [10] 中华医学会感染病学分会;中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11( 4): 5–27.
- [11] Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, et al. Administration of Antithrombin Ⅲ attenuates posthepatectomy liver failure in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Surg*, 2015, 32( 3): 173–80.
- [12] Hoefer J, Ulmer H, Kilo J, et al. antithrombin Ⅲ is associated with acute liver failure in patients with end-stage heart failure undergoing mechanical circulatory support[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153( 6): 1374–82.
- [13] Di Giammarco G, Marinelli D. Antithrombin Ⅲ as predictor of liver reserve: a new parameter to improve the results of mechanical circulatory support therapy[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153( 6): 1383.
- [14] 施海东, 马建明. 抗凝血酶原Ⅲ活性在肝功能衰竭中的临床意义[J]. *实用临床医药杂志* 2018, 22( 19): 136–7.
- [15] Kawano H, Maemura K. Edoxaban was effective for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in a cancer patient with antithrombin Ⅲ deficiency[J]. *Intern Med*, 2016, 55( 22): 3285–9.

## Significance of Antithrombin Ⅲ activity in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure

Wang Aihua, Guan Shihe, Yang Kai, et al

(Dept of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract Objective** To analyze the changes of Antithrombin Ⅲ(AT-Ⅲ) activity in patients with HBV-related acute liver failure (HBV-ACLF) and to study its potential correlation with liver function and coagulation function.

**Methods** 80 subjects with HBV-ACLF and 48 subjects with chronic hepatitis B (CHB) as the controls were enrolled in our hospital. The level of AT-Ⅲ was detected with chromogenic substrate method, the relationships between AT-Ⅲ and total bilirubin (TBIL), albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), prothrombin time activity (PTA), international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR) and

end-stage liver disease (MELD) score were analyzed by using Spearman rank correlation, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate whether AT-III could be used as a laboratory test to influence the clinical prognosis of HBV-ACLF. **Results** The activity level of AT-III in patients with HBV-ACLF decreased than those of patients with CHB. Compared with CHB patients, other markers of liver function and coagulation function increased except for the decrease of ALB and PTA in patients with HBV-ACLF, and the differences were significant ( $P < 0.05$ ). The level of AT-III activity was correlated with TBIL, PT-INR and PTA in patients with HBV-ACLF. And it was negatively correlated with MELD score in the prognosis of patients with HBV-ACLF. The ROC curve showed that the area under the curve predicted by AT-III was 0.686, the sensitivity was 75.0%, the specificity was 52.9%, and the boundary value was 16.4%; the area under the curve predicted by MELD score was 0.698, the sensitivity was 76.5%, the specificity was 55.9%, and the boundary value was 28.5; the area under the curve predicted by MELD score and AT-III was 0.756, the sensitivity was 62.5%, the specificity was 88.2%, the boundary value were 25 and 20.1%. **Conclusion** AT-III is associated with the severity and progression of liver injury in patients with HBV-ACLF. The clinical combination of AT-III and MELD score is useful in predicting the prognosis of HBV-ACLF.

**Key words** Antithrombin-III; hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure; chronic hepatitis B

(上接第 479 页)

## Analysis of factors affecting therapeutic effect and short-term prognosis of anlotinib in the treatment of advanced lung cancer

Wang Fang<sup>1</sup>, Li Zhen<sup>2</sup>, Teng Ying<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>Dept of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract** **Objective** To investigate the factors affecting therapeutic effect and short-term prognosis of anlotinib in the treatment of advanced lung cancer by comparing the efficacy and prognosis between different groups so as to provide theoretical basis for improving anlotinib's clinical treatment. **Methods** The general data, efficacy data and prognosis data of 81 advanced lung cancer patients treated with anlotinib were collected retrospectively. The efficacy and prognosis were compared between different groups. Logistic and Cox regression models were used to analyze the factors affecting efficacy and short-term prognosis. **Results** After anlotinib treatment, the objective response rate among 81 patients was 8.6% (7/81), the disease control rate was 56.8% (46/81), the follow-up time was 0.7 ~ 10.0 months and the median progression free survival time was 3.2 months (95% CI = 2.149 ~ 4.317 months). Logistic regression analysis showed that influencing factors of the efficacy of anlotinib in the treatment of advanced lung cancer were gender ( $OR = 3.034$ , 95% CI = 1.072 ~ 8.584,  $P = 0.037$ ) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score before treatment ( $OR = 5.523$ , 95% CI = 1.557 ~ 19.588,  $P = 0.008$ ). Cox regression analysis showed that influencing factors of the short-term prognosis of patients with advanced lung cancer treated with anlotinib were gender ( $HR = 2.317$ , 95% CI = 1.312 ~ 4.091,  $P = 0.004$ ), family history of cancer ( $HR = 4.556$ , 95% CI = 1.562 ~ 13.285,  $P = 0.005$ ) and ECOG score before treatment ( $HR = 2.187$ , 95% CI = 1.178 ~ 4.060,  $P = 0.013$ ). **Conclusion** The efficacy of anlotinib in the treatment of advanced lung cancer is influenced by gender and ECOG score before treatment. Female, family history of cancer and high ECOG score before treatment are the important factors leading to poor prognosis of anlotinib in the treatment of advanced lung cancer patients.

**Key words** advanced lung cancer; anlotinib; efficacy; prognosis; influencing factor