

网络出版时间: 2018-4-23 10:00 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180420.1545.027.html>

## 新型预测模型评估慢加急性乙型肝炎 肝衰竭患者临床结局的研究

孙蓓蓓, 管世鹤, 杨凯, 王爱华, 潘颖, 张浩

**摘要** 目的 建立预测模型评估慢加急性乙型肝炎肝衰竭(HBV-ACLF)患者的临床结局。方法 回顾性分析124例HBV-ACLF患者临床资料,依据患者3个月临床结局分为生存组和死亡组,将患者的人口学特征、临床生化及血凝参数纳入 Logistic 回归方程,筛选预测临床结局的独立因素并建立回归方程及新型预测模型。运用 Spearman 秩相关系数分析新型预测模型与终末期肝病模型(MELD)分数相关性,以受试者工作特征(ROC)曲线评估新型预测模型在预测HBV-ACLF患者3个月临床结局的特异性和敏感性。结果

124例HBV-ACLF患者中,28例死亡患者,死亡率为22.6%; Logistic 回归方程多变量筛选出直接胆红素(DBIL)与凝血酶原时间(PT-S)是影响HBV-ACLF患者3个月临床结局的独立预测因素;基于 Logistic 回归建立回归方程及新型预测模型,死亡组明显高于生存组,差异有统计学意义( $P < 0.0001$ );新型预测模型与 MELD 分数呈正相关性( $r = 0.629, P < 0.0001$ );应用 ROC 曲线分析显示,新型预测模型的曲线下面积(AUC)为0.966,明显高于 MELD 评分的 AUC(0.722),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 DBIL 与 PT-S 是 HBV-ACLF 患者 3 个月预后的独立预测因素,基于 Logistic 回归建立包含 DBIL 与 PT-S 的新型预测模型具有重要临床价值。

**关键词** Logistic 回归;慢加急性乙型肝炎肝衰竭;终末期肝病模型评分

中图分类号 R 512.62

2017-12-16 接收

基金项目:安徽医科大学校级科研项目(编号:2017xkj041);安徽省教育厅省级教学质量工程“临床检验诊断学”教学团队(编号:2016jxtd059)

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:孙蓓蓓,女,检验技师;

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

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)04-0619-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.04.026

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上,患者受到急性损伤因素刺激,短期内肝脏功能出现急剧恶化,病情进展迅速、死亡率高<sup>[1]</sup>。慢性乙型肝炎的急性加重被认为是 ACLF 发生的高危因素之一<sup>[2]</sup>,在中国约930万慢性乙型肝炎患者,约占全球的1/3,因此 HBV 相关性肝病是我国 ACLF 最常见病因。据报道,HBV-ACLF 是由宿主和病毒相互作用,进而引起的肝脏严重免疫损伤<sup>[3]</sup>,其疾病严重程度及预后准确判断对于临床治疗至关重要。目前,临床较常见的肝衰竭预后评分系统为 CTP 评分、SOFA 评分、MELD 评分,其中 CTP 评分以白蛋白、腹水、肝性脑病、胆红素、凝血酶原时间(prothrombin time,PT-S)计算分值,但肝性脑病的程度较易受观测者主观因素影响,统一度不高;基于呼吸、凝血、心血管和中枢神经系统等因素的 SOFA 评分,被国外学者认为是评估 ACLF 临床严重程度较为合适的模型之一。然而,由于我国 ACLF 病因与国外不尽相同,对于 SOFA 评分能否适用于我国 HBV-ACLF 患者预后判断尚待进一步研究。肌酐、胆红素、PT-S、国际化标准比值(international normalized ratio,PT-INR)及病因组成的终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)临床应用相对广泛,其中血肌酐升高常发生在肝衰竭的终末期,因此对于早中期肝衰竭患者的预后临床价值不高。该研究将 HBV-ACLF 患者的肝功能与血凝参数纳入 Logistic 回归方程建立新型预测模型,并探讨该模型在评估 HBV-ACLF

(S1~S2), severe fibrosis group(S3~S4) statistically ( $P < 0.05$ ) and the serum level of M-CSF was also significantly different in all grades of inflammation ( $P < 0.05$ ). The area under ROC curve(AUC) of M-CSF for liver fibrosis ( $S \geq 1$ ) were 0.827, the sensitivity and specificity were 74.4% and 80.0% respectively. The AUC of M-CSF for early cirrhosis(S4) were 0.627, the sensitivity and specificity were 59.7% and 73.0%. **Conclusion** The serum level of M-CSF in patients with chronic HBV infection is gradually increased with the progression of liver fibrosis, it may offer an better possibility to evaluate the stage of fibrosis.

**Key words** macrophage colony stimulating factor; hepatitis B virus; liver fibrosis; non-invasive diagnosis

患者预后的临床价值, 从而为临床治疗提供较为可靠的判断依据。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 回顾性分析 2013 年 5 月 ~ 2017 年 5 月于安徽医科大学第二附属医院感染科住院并确诊为 HBV-ACLF 的患者 124 例, 男 98 例, 女 26 例。临床诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)》和《肝衰竭诊治指南》的诊断标准, 入选原则为: ① HBsAg(+) 并无合并其他肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒以及 HIV 感染的患者; ② 无合并严重心脑血管疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等疾病; ③ 无合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、脂肪肝等疾病; ④ 排除药物所致肝衰竭; ⑤ 均给予常规药物(抗感染、核苷类似物和护肝药物等)治疗无肝脏移植史。随访获得患者病情转归情况, 按临床结局分为生存组和死亡组, 其中生存组 96 例, 死亡组 28 例。

**1.2 指标选择及评分** 收集所有研究对象的基本信息及实验室数据, 选择肝脏功能及炎症程度指标如下: 总蛋白( total protein, TP)、白蛋白( albumin, ALB)、总胆红素( total bilirubin, TBIL)、直接胆红素( direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶( alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶( aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶( alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶( gamma-glutamyl transferase, GGT)、PT-S 和 PT-INR 等。通过 MELD 计算公式得出 MELD 分值, 计算公式为:  $3.8 \times \text{LN}[\text{TBIL}(\mu\text{mol/L})/17.1] + 11.2 \times \text{LN}(\text{INR}) + 9.6 \times \text{LN}[\text{CRE}(\mu\text{mol/L}) \times 0.01131] + 6.4 \times \text{病因}$ (胆汁性或酒精性为 0, 其他为 1)。CRE: 肌酐( creatinine)。

**1.3 统计学处理** 数据采用 SPSS 17.0 和 Graph-

pad Prism 5 统计软件进行处理, 正态分布变量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布变量数据以中位数和四分位距  $[M(IQR)]$  表示, 分类数据以百分比表示。两组间比较采用 Mann-Whitney 检验, 相关性分析用 Spearman 相关检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。将单变量、多变量引入 Logistic 回归分析, 筛选 HBV-ACLF 独立预测因素, 建立新型预测模型。根据新型预测模型、MELD 分值绘制相应的受试者工作特征(ROC)曲线, 并比较两者 ROC 曲线下面积( area under curve, AUC)。

### 2 结果

**2.1 研究对象的一般情况** 纳入研究的 124 例 HBV-ACLF 患者年龄为 29 ~ 65 岁, 其中男 98 例, 女 26 例, 按照临床结局分为生存者和死亡组, 两组的人口统计学和临床特征见表 1。其中, 生存组与死亡组的 ALB、ALT、AST、DBIL、GGT、PT-S 及 MELD 评分相比具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 基于 Logistic 回归的新型预测模型的建立** 将患者有统计学意义的生化指标纳入 Logistic 回归方程, 单变量分析显示 HBV-ACLF 风险值与 4 个指标相关, 分别为 ALT( $OR = 1.001, P < 0.05$ )、AST( $OR = 1.001, P < 0.05$ )、DBIL( $OR = 1.008, P < 0.05$ )和 PT-S( $OR = 1.092, P < 0.05$ )。进一步通过 Logistic 回归多变量分析有意义的指标, 结果发现仅 DBIL( $OR = 1.011, P < 0.05$ )与 PT-S( $OR = 1.087, P < 0.05$ )是 HBV-ACLF 患者结局的独立预测因素, 见表 2。在独立预测因素的基础上, 建立回归模型:

$$\text{Model: } P = \frac{1}{1 + e^{-(-5.610 + 0.084 * \text{PT} + 0.011 * \text{DBIL})}}$$

表 1 研究对象的一般情况

项目	生存组(n=48)	死亡组(n=14)	F/t 值	P 值
性别(男/女 n)	72/24	26/2	1.086	0.248
年龄[岁, M(IQR)]	47.00(36.25~54.75)	45.00(40.75~49.00)	1.991	0.421
TP[g/L, M(IQR)]	57.30(52.27~64.82)	58.60(56.22~64.97)	0.794	0.340
ALB[g/L, M(IQR)]	29.85(25.85~33.15)	28.40(25.60~29.62)	3.040	0.046
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	436.98 ± 390.52	1 023.57 ± 1319.91	5.742	<0.001
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	499.67 ± 458.69	1 179.43 ± 1267.55	4.131	<0.001
TBIL[ $\mu\text{mol/L}$ , M(IQR)]	292.65(215.75~442.12)	349.85(273.82~408.08)	0.302	0.321
DBIL[ $\mu\text{mol/L}$ , M(IQR)]	157.95(96.40~209.18)	188.25(146.85~243.50)	6.090	0.026
ALP[U/L, M(IQR)]	121.00(93.50~150.50)	140.50(100.75~212.00)	0.361	0.881
GGT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	75.92 ± 53.31	83.64 ± 59.48	1.201	0.049
PT-S[s, M(IQR)]	19.00(16.87~27.22)	32.25(20.55~48.20)	4.642	0.002
PT-INR( $\bar{x} \pm s$ )	1.87 ± 0.40	1.93 ± 0.54	0.390	0.274
MELD 评分( $\bar{x} \pm s$ )	32.33 ± 4.47	35.71 ± 2.73	2.681	0.013

表2 研究对象观察指标的单变量与多变量分析

变量	单变量	SE	P 值	多变量	SE	P 值
ALB( g/L)	0.933( 0.818 ,1.064)	0.067	0.299	-	-	-
ALT( U/L)	1.001( 1.000 ,1.002)	<0.001	0.032	-	-	-
AST( U/L)	1.001( 1.000 ,1.002)	<0.001	0.018	-	-	-
DBIL( $\mu$ mol/L)	1.008( 1.000 ,1.017)	0.004	0.047	1.011( 1.001 ,1.021)	0.005	0.030
GGT( U/L)	1.003( 0.992 ,1.013)	0.005	0.638	-	-	-
PT-S( s)	1.092( 1.031 ,1.157)	0.029	0.003	1.087( 1.024 ,1.154)	0.030	0.006

### 2.3 比较新型预测模型在生存组和死亡组的差异

根据新型预测模型计算生存组与死亡组的模型值,运用  $t$  检验比较分析,结果发现生存组的新型模型值为 0.183,死亡组的新型模型值为 0.903,死亡组明显高于生存组,差异有统计学意义( $P < 0.0001$ )。如图 1。提示新型模型对预测 HBV-ACLF 短期临床结局具有临床价值。

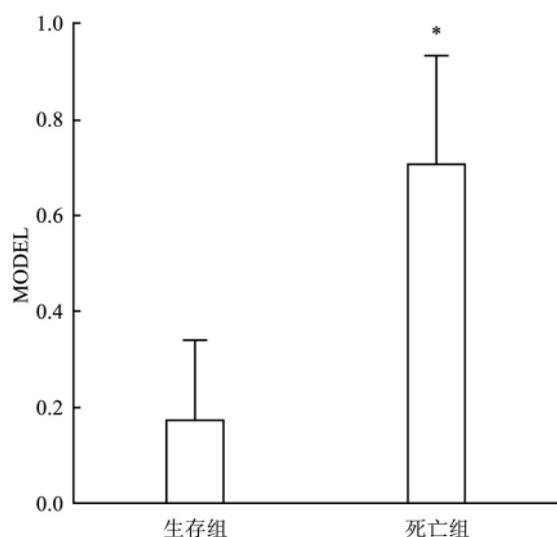


图1 两组新型预测模型比较

与生存组比较: \*  $P < 0.0001$ ; 纵坐标代表根据新型模型计算的实验组的模型值

**2.4 新型预测模型与 HBV-ACLF 患者 MELD 评分的相关性** MELD 评分是终末期肝脏疾病患者肝脏移植死亡风险评估重要参数,分析新型模型与 MELD 分值相关性发现回归模型与 MELD 分数呈正相关性( $r = 0.629, P < 0.0001$ )。见图 2。提示新型预测模型也是患者肝移植风险评估的重要参数。

**2.5 新型预测模型与 MELD 分值对 HBV-ACLF 患者预后的评估价值** ROC 曲线比较分析新型预测模型、MELD 评分预测 HBV-ACLF 患者短期预后的临床价值,如图 3 所示,新型预测模型 AUC 为 0.966,95% 可信区间为 0.885 ~ 0.995,特异性为 87.5,敏感性为 95.4%,MELD 评分的 AUC 为 0.722,95% 可信区间为 0.594 ~ 0.829,特异性为

38.6,敏感性为 89.6%。Z 检验分析显示新型预测模型的 AUC 大于 MELD 评分,特异性和敏感性更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

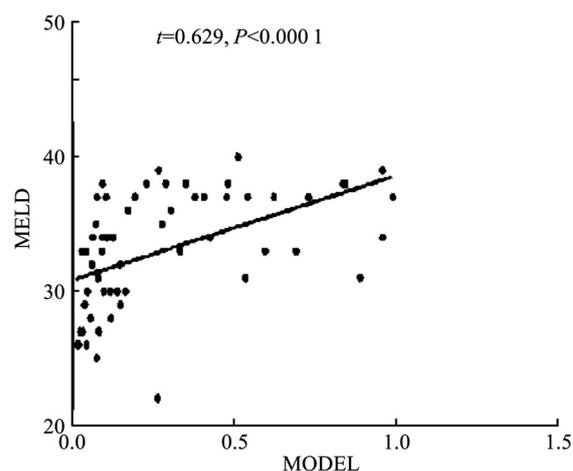


图2 新型预测模型与 MELD 评分间关联

横坐标代表根据新型模型计算的实验组的模型值,纵坐标代表 MELD 评分值

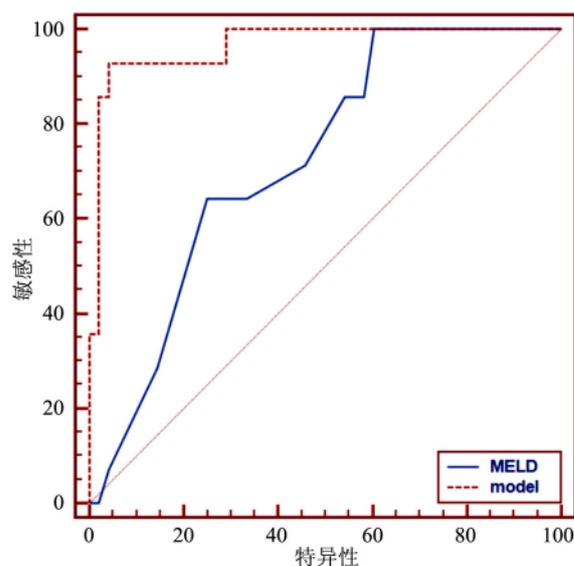


图3 新型预测模型与 MELD 评分对 HBV-ACLF 患者的 ROC 曲线

### 3 讨论

由 HBV 感染介导肝脏炎症损伤-修复反应,导

致肝星状细胞激活,并诱导多种细胞因子的分泌,进而细胞外基质大量沉积,最终形成肝纤维化或肝硬化等慢性肝病<sup>[4]</sup>。目前研究认为,HBV相关性肝病发病机制复杂,免疫及缺血低氧性损伤、促炎症细胞因子释放、中性粒细胞功能障碍等在HBV相关性肝病的发生发展过程发挥重要作用,多因素的参与及协同作用导致HBV相关性肝病进展迅速,预后较差,其中,HBV-ACLF患者3个月生存率仅为54%<sup>[5]</sup>。因此,及时的预后评估对临床治疗方案的选择具有重要的指导意义。HBV-ACLF预后评估指标及模型一直在被学者积极研究探索<sup>[6-8]</sup>,本研究通过HBV-ACLF患者常用的肝功能及凝血参数为观察指标,尝试建立一个新型的预后预测模型。

Logistic回归属于概率型非线性回归,是分析因变量为定性变量的常用统计分析方法。研究危险因素时,常需要使用多变量Logistic回归分析方法,从来自研究对象的自变量中筛选独立因素。本研究采用Logistic回归分析显示,ALT、AST对HBV-ACLF患者预后存在一定价值,但非独立危险因素。本结果也证实了Yuen et al<sup>[9]</sup>研究结果,即ALT、AST并不影响HBV-ACLF患者的预后,低蛋白血症、凝血酶原时间延长、胆红素升高、肝性脑病等才是影响HBV-ACLF患者预后的主要因素,ALT、AST对肝衰竭的预后判断价值不大<sup>[10]</sup>。

多因素Logistic回归显示DBIL与PT-S是HBV-ACLF的独立预测因素。DBIL是由衰老红细胞裂解产生的间接胆红素与葡萄糖醛酸结合形成,其水平反映肝脏的储备能力,当发生HBV-ACLF时肝细胞大量坏死,肝功能受损,肝脏代谢胆红素能力下降导致肝内淤胆,产生严重黄疸,血清胆红素水平升高,是诊断HBV-ACLF的重要依据。有研究<sup>[11]</sup>报道胆红素是影响HBV-ACLF预后的重要因素之一,可以作为HBV-ACLF重要的预后预测指标,而本次研究结果也证实了胆红素在评估HBV-ACLF预后的重要价值。当肝衰竭时凝血因子合成减少,凝血功能障碍,PT延长的程度与肝脏受损程度及肝脏合成各因子的受阻程度正相关,能准确的反映肝脏合成功能及坏死程度。本研究显示PT-S是HBV-ACLF的独立预测因素,这一结论也与国内外学者的观点基本一致<sup>[12-13]</sup>。

本次研究构建的回归方程和预测模型是建立在Logistic回归筛选出的HBV-ACLF独立预测因素DBIL与PT-S基础上,比较生存组与死亡组的回归模型值发现死亡组明显高于生存组,差异有统计学

意义。提示新型模型在预测HBV-ACLF患者3个月临床结局方面具有一定的特异性和敏感性。有研究者认为影响HBV-ACLF预后最主要的因素是胆红素和MELD评分,PT-INR、HBV-DNA载量等都属于次要因素<sup>[13]</sup>。其中MELD评分对于终末期肝病患者有很好的预测短期生存情况的能力<sup>[14]</sup>,Cordoba et al<sup>[15]</sup>研究发现ACLF患者的预后好坏及发生多器官衰竭的概率与MELD分值成正比,是目前国际上通用的作为HBV-ACLF的预后评分。为进一步分析新型模型对HBV-ACLF患者预后评估的价值,将新型预测模型及MELD评分的相关性进行分析发现两者呈正相关性,MELD评分越高,新型模型数值越大。继而以ROC曲线比较MELD评分与新型模型的预测HBV-ACLF预后能力,显示新型模型的AUC(0.966)明显高于MELD评分的AUC(0.722),差异有统计学意义,表明相较于广泛应用的预后指标MELD评分而言,本研究建立的新型回归模型在预测HBV-ACLF患者3个月临床结局方面更有临床价值。

本研究通过Logistic回归方程分析影响HBV-ACLF预后的独立预测因素,并建立回归方程及新型预测模型,该模型由常规参数DBIL、PT-S组成,为临床早期发现HBV-ACLF患者的病情发展及诊疗提供依据。作为回顾性研究存在单中心研究以及未考虑基因型等因素缺陷,本研究结论仍需进一步完善。

## 参考文献

- [1] 汤伟亮,赵钢德,董志霞,等. 肝衰竭预后危险因素及预后模型建立的研究[J]. 传染病信息, 2011, 24(3): 159-62.
- [2] Wong V W, Wong G L, Yiu K K, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(2): 236-42.
- [3] Xu Z, Ren X, Liu Y, et al. Association of hepatitis B virus mutations in basalcore promoter and precore regions with severity of liver disease: an investigation of 793 Chinese patients with mild and severe chronic hepatitis B and acute-on-chronic liver failure[J]. *Gastroenterol*, 2011, 46(3): 391-400.
- [4] 吴钦梅,尤红. 中国乙型病毒性肝炎肝硬化研究现状[J]. 中国病毒病杂志, 2014, 4(1): 7-10.
- [5] Fan H L, Yang P S, Chen H W, et al. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(36): 5078-83.
- [6] Huang C, Yu K K, Lu Q, et al. Validation of prognostic scores to predict short-term mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure: the CLIF-C OF is superior to MELD, CLIF SOFA, and CLIF-CACLF[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96

- (17): e6802.
- [7] Gao F, Sun L, Ye X, et al. Development and validation of a prognostic model for acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(6): 669–78.
- [8] 甘巧蓉, 江晓燕, 张鑫, 等. 基于角蛋白 18 的回归模型对乙型肝炎肝衰竭预后的意义 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(7): 518–22.
- [9] Yuen M F, Sablon E, Hui C K, et al. Prognostic factors in severe exacerbation of chronic hepatitis B [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(8): 979–84.
- [10] 彭新国, 姚津剑, 于伟玲, 等. 重型乙型肝炎预后荟萃分析 [J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2011, 5(1): 14–9.
- [11] Xu C L, Hao Y H, Lu Y P, et al. Upregulation of toll-like receptor 4 on T cells in PBMCs is associated with disease aggravation of HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2015, 35(6): 910–5.
- [12] 尹朋博, 曾庆磊, 李晶晶, 等. 乙肝相关性慢加急性肝衰竭的 TBIL、WBC、HGB、PT、PTA、INR 变化趋势分析 [J]. *河南医学研究*, 2015, 25(3): 403–6.
- [13] Wlodzimirov K A, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality [J]. *Liver Int*, 2013, 33(1): 40–52.
- [14] 周健, 叶俊茂, 王雪丽, 等. 三种评价指标在肝衰竭患者人工肝治疗短期预后中的作用 [J]. *中华危重症医学杂志*, 2011, 4(1): 13–8.
- [15] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure ( ACLF) [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(2): 275–81.

## Study on the clinical outcome of a new predictive model in evaluating patients with chronic hepatitis B and chronic liver failure

Sun Beibei, Guan Shihe, Yang Kai, et al

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

**Abstract Objective** To develop a model for prediction of clinical outcome of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** The medical records of one hundred and twenty-four patients with HBV-ACLF were retrospectively reviewed. Patients were divided into the survival group and death group according to the 3-month clinical outcome. The demographic characteristics, clinical biochemical and blood coagulation parameters of patients were taken into the Logistic regression analysis to obtain independent factors for predicting clinical outcome and regression equation. Correlations between the new predictive model and the model for end-stage liver disease (MELD) scores were analyzed using the Spearman approach. The specificity and sensitivity of HBV-ACLF patients 3-month clinical outcome was estimated by receiver operating curve (ROC) analysis. **Results** Twenty-eight patients died, with the mortality of 22.6% among all patients. Two factors, including DBIL and PT-S, were identified as the independent predictor index for 3-month clinical outcomes of HBV-ACLF patients by Logistic regression equation analysis. The new model values of death group were significantly higher than that of survival group ( $P < 0.001$ ). The new model values were positively correlated with the MELD scores ( $r = 0.629$ ,  $P < 0.0001$ ). The new model had an area under the ROC curve of 0.966 in predicting 3-month clinical outcomes of HBV-ACLF patients, which was larger than that of the MELD scores, with area under the ROC curve of 0.722 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** DBIL and PT-S are the independent predictor factors in HBV-ACLF patients 3-month clinical outcomes, and the new model including DBIL and PT-S has important clinical values.

**Key words** Logistic regression equation; hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure; the model for end-stage liver disease