

# 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后模型的建立及预测价值研究

赵洁<sup>1</sup> 李力<sup>2</sup> 李秀惠<sup>3</sup> 郭丽颖<sup>4</sup> 李秋伟<sup>4</sup> 苗静<sup>4</sup> 勾春燕<sup>3</sup> 杨华升<sup>3</sup> 罗晓岚<sup>3</sup> 贾建伟<sup>4</sup>

<sup>1</sup>天津市第二人民医院特需病房,天津 300192; <sup>2</sup>天津中医药大学研究生院,天津 301617;

<sup>3</sup>首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合科,北京 100069; <sup>4</sup>天津市第二人民医院中医、中西医结合 I 科,天津 300192

通信作者:贾建伟,Email:jiaweigt@126.com

**【摘要】目的** 建立乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭(HBV-ACLF)短期预后预测模型,并探讨该模型对HBV-ACLF患者短期预后的预测价值。**方法** 回顾性分析2015年5月至2018年10月在天津市第二人民医院和首都医科大学附属北京佑安医院住院的HBV-ACLF患者临床资料。收集患者性别、年龄和入院时的实验室检查指标、终末期肝病模型(MELD)评分及临床并发症发生情况。根据患者入院后12周内的疾病转归情况分为生存组和死亡组,通过单因素、二元Logistic回归等方法分析影响HBV-ACLF患者短期预后的危险因素,建立预测模型,并用受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标及预测模型对HBV-ACLF患者转归预测的准确性。**结果** 共入选148例HBV-ACLF患者,12周生存91例,死亡57例。死亡组年龄、总胆红素(TBIL)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、MELD评分高于生存组[年龄(岁):50.00(44.50, 55.00)比43.00(34.00, 53.00), TBIL( $\mu\text{mol/L}$ ):310.30(240.70, 405.70)比266.40(184.20, 360.20), NEUT%:(74.52 $\pm$ 13.05)%比(66.64 $\pm$ 12.35)%, lg HBsAg(kU/L):3.72(3.29, 3.92)比2.97(2.49, 3.78), MELD评分(分):24.27(19.71, 27.40)比21.88(18.83, 24.38), 均 $P<0.05$ ], 白蛋白(ALB)、总胆固醇(CHO)、凝血酶原活动度(PTA)、甲胎蛋白(AFP)低于生存组[ALB(g/L):29.80(27.05, 31.05)比30.80(28.00, 33.90), CHO(mmol/L):1.98(1.50, 2.38)比2.49(2.05, 3.01), PTA:(30.37 $\pm$ 7.09)%比(32.94 $\pm$ 6.03)%, AFP( $\mu\text{g/L}$ ):21.54(9.28, 51.54)比66.16(24.50, 152.80), 均 $P<0.05$ ]。Logistic回归分析显示, NEUT%、HBsAg和AFP是影响HBV-ACLF患者短期预后的独立危险因素[优势比(OR)分别为77.843、1.439、0.995, 均 $P<0.05$ ]。根据回归分析结果,建立NEUT%+HBsAg+AFP三者联合的HBV-ACLF短期预后模型(NHA-ACLF模型),其公式为 $\text{logit}(\text{NHA-ACLF}) = -5.441 + 5.688 \times \text{NEUT}\% + 0.430 \times \lg \text{HBsAg} - 0.005 \times \text{AFP}$ , 该模型预测HBV-ACLF患者短期预后的ROC曲线下面积(AUC)为0.790, 优于单独使用NEUT%(AUC=0.696)、lg HBsAg(AUC=0.670)、AFP(AUC=0.703)及MELD评分(AUC=0.640)的预测价值。当NHA-ACLF模型评分最佳截断值为0.459时,敏感度为73.7%,特异度为79.1%。**结论** NEUT%、HBsAg和AFP可作为HBV-ACLF患者短期预后的独立预测因素;与MELD评分相比, NHA-ACLF模型对HBV-ACLF患者短期预后的预测价值更高。

**【关键词】** 慢加急性肝衰竭; 中性粒细胞百分比; 乙型肝炎表面抗原; 甲胎蛋白; 预后

**基金项目:**“十一五”国家科技重大专项(2008ZX10005-007);“十二五”国家科技重大专项(2012ZX10005-005-007);“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10725506-002);国家中医药防治传染病重点研究室建设项目(2010-34)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200102-00075

## Value of a new predictive model in evaluating short-term prognosis of patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure

Zhao Jie<sup>1</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Li Xiuhui<sup>3</sup>, Guo Liying<sup>4</sup>, Li Qiuwei<sup>4</sup>, Miao Jing<sup>4</sup>, Gou Chunyan<sup>3</sup>, Yang Huasheng<sup>3</sup>, Luo Xiaolan<sup>3</sup>, Jia Jianwei<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Special Ward, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China; <sup>2</sup>Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; <sup>3</sup>Department of Combined Chinese and Western Medicine, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; <sup>4</sup>First Department of Combined Chinese and Western Medicine, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Jia Jianwei, Email: jiaweigt@126.com

**【Abstract】 Objective** To establish a predictive model and investigate its value in evaluating short-term prognosis of patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods** Patients with HBV-ACLF admitted to Tianjin Second People's Hospital and Beijing Youan Hospital, Capital Medical University from May 2015 to October 2018 were enrolled. The data of gender, age, laboratory markers at admission, model for end-stage liver disease (MELD) score and clinical complications were collected for analysis. According to the prognosis on 12-week, patients were divided into survival group and death group. Univariate analysis and binary Logistic regression analysis were used to test the risk factors for short-term prognosis of the patients with HBV-ACLF, and a prediction

model was established. The accuracy of each index and the established model were verified by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** A total of 148 patients with HBV-ACLF were enrolled in the study, 91 cases survived while 57 cases died during the 12-week period. The age, total bilirubin (TBIL), neutrophil percentage (NEUT%), hepatitis B surface antigen (HBsAg), MELD score of death group were higher than those of survival group [age (years old): 50.00 (44.50, 55.00) vs. 43.00 (34.00, 53.00), TBIL ( $\mu\text{mol/L}$ ): 310.30 (240.70, 405.70) vs. 266.40 (184.20, 360.20), NEUT%:  $(74.52 \pm 13.05)\%$  vs.  $(66.64 \pm 12.35)\%$ , lg HBsAg (kU/L): 3.72 (3.29, 3.92) vs. 2.97 (2.49, 3.78), MELD score: 24.27 (19.71, 27.40) vs. 21.88 (18.83, 24.38), all  $P < 0.05$ ], while albumin (ALB), total cholesterol (CHO), prothrombin activity (PTA) and alpha-fetoprotein (AFP) were lower than those of survival group [ALB (g/L): 29.80 (27.05, 31.05) vs. 30.80 (28.00, 33.90), CHO (mmol/L): 1.98 (1.50, 2.38) vs. 2.49 (2.05, 3.01), PTA:  $(30.37 \pm 7.09)\%$  vs.  $(32.94 \pm 6.03)\%$ , AFP ( $\mu\text{g/L}$ ): 21.54 (9.28, 51.54) vs. 66.16 (24.50, 152.80), all  $P < 0.05$ ]. Logistic regression analysis showed that NEUT%, HBsAg and AFP were independent risk factors for short-term prognosis of patients with HBV-ACLF [odds ratio (OR) was 77.843, 1.439, 0.995, respectively, all  $P < 0.05$ ]. According to the results of regression analysis, the NHA-ACLF model (NEUT%+HBsAg+AFP) was established. The formula was  $\text{logit (NHA-ACLF)} = -5.441 + 5.688 \times \text{NEUT}\% + 0.430 \times \text{lg HBsAg} - 0.005 \times \text{AFP}$ . The area under the ROC curve (AUC) of the NHA-ACLF model for pred HBV-ACLF patients was 0.790, which was better than NEUT% (AUC = 0.696), lg HBsAg (AUC = 0.670), AFP (AUC = 0.703) and MELD score (AUC = 0.640). When the cut-off value of NHA-ACLF model score was 0.459, the sensitivity was 73.7%, and the specificity was 79.1%. **Conclusions** NEUT%, HBsAg and AFP are independent predictive indicator for short-term prognosis in patients with HBV-ACLF. Compared with MELD score, the risk assessment model NHA-ACLF has a greater value in predicting the short-term prognosis of patients with HBV-ACLF.

**【Key words】** Acute-on-chronic liver failure; Neutrophils percentage; Hepatitis B surface antigen; Alpha-fetoprotein; Prognosis

**Fund program:** National Science and Technology Major Project of China during the 11th Five-Year Plan Period (2008ZX10005-007); National Science and Technology Major Project of China during the 12th Five-Year Plan Period (2012ZX10005-005-007); National Science and Technology Major Project of China during the 13th Five-Year Plan Period (2018ZX10725506-002); Construction Project of Key Laboratory of National Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Infectious Diseases (2010-34)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200102-00075

慢加急性(亚急性)肝衰竭(ACLF)是指在慢性肝病基础上,短期内发生的急性或亚急性肝功能失代偿,以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、腹水为主要表现的临床症候群。在我国,ACLF的主要病因是乙型肝炎病毒(HBV)感染,乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭(HBV-ACLF)在全部肝衰竭病例中所占比例高达70%以上<sup>[1]</sup>。ACLF起病急骤,病情进展迅速,可在短时间内引起多器官功能衰竭,预后较差,目前尚缺乏理想的治疗手段。肝移植虽可明确降低患者病死率,但由于肝源缺乏、费用高昂等问题,临床应用并不广泛。所以早期准确评估ACLF患者的预后有助于临床医师优化治疗方案,指导供体肝分配,提高患者存活率。

目前临床上较常用的肝衰竭预测指标包括Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分、终末期肝病模型(MELD)评分、MELD联合血清钠(MELD-Na)评分和序贯器官衰竭评分(SOFA)等。其中CTP评分、MELD评分和MELD-Na评分主要适用于失代偿期肝硬化患者,而HBV-ACLF发生于伴或不伴有肝硬化的慢性肝病中,有着迥异于肝硬化的复杂发病机制和预后转归<sup>[2-3]</sup>。且上述多种预测指标是基于酒精性肝病和(或)丙型肝炎人群数据分析建立的,其预测HBV-ACLF的准确性尚存在争议<sup>[4]</sup>。因

此探索并建立准确可靠的HBV-ACLF预测模型逐渐成为当前研究的难点。本研究中将HBV-ACLF患者常见的炎症指标、病毒学指标和肝细胞再生指标纳入Logistic回归方程建立新型预测模型,旨在探讨该模型评估HBV-ACLF患者短期预后的应用价值,为更好地指导临床治疗、早期判断患者死亡风险、选择合适治疗手段提供借鉴。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用回顾性研究,选择2015年5月至2018年10月在天津市第二人民医院、首都医科大学附属北京佑安医院住院的HBV-ACLF患者。

**1.1.1 纳入标准:**①符合《肝衰竭诊治指南(2012年版)》中ACLF的诊断标准;②有慢性乙型肝炎或代偿期乙型肝炎肝硬化基础者;③年龄16~72岁。

**1.1.2 排除标准:**①急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢性肝衰竭患者;②其他病因(包括自身免疫性、药物性、酒精性、中毒性、寄生虫性)导致的ACLF;③合并其他肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;④合并严重心脑血管、血液系统、恶性肿瘤等疾病者。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,经天津市第二人民医院(审批号:2018-18)和首都医科大学附属北京佑安医院(审批号:2019-063)伦理委

员会批准,所有治疗及指标检测均获得过患者或家属的同意并签署了知情同意书。

**1.2 治疗方案:**所有患者均接受了中西医结合内科综合治疗,包括抗病毒、保肝、退黄、促肝细胞生长、调节免疫等,并根据病情间断给予白蛋白或血浆等支持治疗,且予以中药汤剂改善患者一般状况,必要时进行人工肝治疗。

**1.3 分组:**以 HBV-ACLF 患者入院当天为观察起点,将病情好转出院或稳定至 12 周者归入生存组,12 周内病情恶化濒临死亡而自动出院或死亡者归入死亡组。

**1.4 观察指标:**收集患者人口学特征和病史资料,并发症发生情况,入院时白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、白球比(A/G)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、胆碱酯酶(CHE)、血尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(GLU)、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、凝血酶原活动度(PTA)、甲胎蛋白(AFP)、乙肝表面抗原(HBsAg)定量(化学发光法)、高敏 HBV DNA, MELD 评分。

**1.5 统计学方法:**用 SPSS 21.0 和 MedCalc 18.2 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回

归对预后影响因素进行分析。运用受试者工作特征曲线(ROC)分析不同模型对 HBV-ACLF 患者短期预后的预测价值,ROC 曲线下面积(AUC)比较采用  $Z$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者基线特征比较(表 1):**共入选 148 例 HBV-ACLF 患者,其中男性 113 例,女性 35 例;年龄 21 ~ 67 岁,中位年龄 45.44(33.90, 56.90)岁;肝衰竭早期 68 例(45.95%),中期 71 例(47.97%),晚期 9 例(6.08%);生存组 91 例,死亡组 57 例。

表 1 不同预后两组 HBV-ACLF 患者的基线特征比较

指标	生存组 (n=91)	死亡组 (n=57)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
性别[例(%)] 男性	70(76.92)	43(75.44)	0.043	0.836
女性	21(23.08)	14(24.56)		
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$ ]	43.00(34.00, 53.00)	50.00(44.50, 55.00)	-2.819	0.005
ALB [g/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	30.80(28.00, 33.90)	29.80(27.05, 31.05)	-1.986	0.047
GLO [g/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	30.00(26.80, 35.50)	29.70(23.00, 34.60)	-1.553	0.121
A/G [ $M(Q_L, Q_U)$ ]	0.98(0.82, 1.24)	1.10(0.83, 1.32)	-0.865	0.387
ALT [U/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	240.30(85.20, 610.00)	355.80(100.15, 693.70)	-1.113	0.266
AST [U/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	153.80(90.50, 444.80)	234.30(102.85, 566.70)	-1.375	0.169
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	143.65 $\pm$ 46.94	144.89 $\pm$ 50.01	-0.153	0.879
GGT [U/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	76.00(49.70, 119.90)	70.00(44.50, 115.65)	-0.416	0.678
TBIL [ $\mu\text{mol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	266.40(184.20, 360.20)	310.30(240.70, 405.70)	-2.274	0.023
TBA [ $\mu\text{mol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	183.40(132.80, 241.40)	160.90(129.10, 209.25)	-1.403	0.161
CHE(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	3559.36 $\pm$ 1500.81	3434.02 $\pm$ 1272.10	0.523	0.601
BUN [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	3.97(3.20, 4.97)	3.90(3.09, 4.80)	-0.262	0.793
CRE [ $\mu\text{mol/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	62.00(50.30, 72.00)	64.00(53.30, 78.00)	-0.816	0.415
WBC [ $\times 10^9/L$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	6.40(5.25, 7.63)	6.94(4.80, 8.38)	-1.064	0.287
NEUT%(% , $\bar{x} \pm s$ )	66.64 $\pm$ 12.35	74.52 $\pm$ 13.05	-3.699	<0.001
RBC [ $\times 10^{12}/L$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	3.95(3.37, 4.37)	3.93(3.19, 4.66)	-0.368	0.713
HGB [g/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	124.00(111.00, 133.00)	124.00(107.50, 141.50)	-0.317	0.751
PLT [ $\times 10^9/L$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	87.00(63.00, 124.00)	78.00(54.50, 127.50)	-1.007	0.314
CHO [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	2.49(2.05, 3.01)	1.98(1.50, 2.38)	-3.980	<0.001
TG [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	1.44(1.08, 1.68)	1.27(0.94, 1.70)	-0.585	0.558
GLU [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	4.45(3.45, 5.93)	4.37(3.81, 5.64)	-0.581	0.561
PTA (% , $\bar{x} \pm s$ )	32.94 $\pm$ 6.03	30.37 $\pm$ 7.09	2.354	0.020
$\text{Na}^+$ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	136.48 $\pm$ 4.30	136.24 $\pm$ 4.65	0.313	0.754
$\text{K}^+$ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.08 $\pm$ 0.53	4.08 $\pm$ 0.65	-0.050	0.960
AFP [ $\mu\text{g/L}$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	66.16(24.50, 152.80)	21.54(9.28, 51.54)	-4.155	<0.001
Ig HBsAg [kU/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	2.97(2.49, 3.78)	3.72(3.29, 3.92)	-3.484	<0.001
Ig HBV DNA [kU/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	4.42(3.26, 5.66)	4.70(3.53, 6.35)	-1.190	0.234
MELD 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	21.88(18.83, 24.38)	24.27(19.71, 27.40)	-2.857	0.004
肝硬化[例(%)]	18(19.78)	18(31.58)	2.650	0.104
肝性脑病[例(%)]	12(13.19)	11(19.30)	0.997	0.318
感染[例(%)]	28(30.77)	14(24.56)	0.665	0.415
腹水[例(%)]	55(60.44)	36(63.16)	0.109	0.741
上消化道出血[例(%)]	1(1.10)	2(3.51)	0.171	0.680

注:HBV-ACLF 为乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭,ALB 为白蛋白,GLO 为球蛋白,白球比(A/G),ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,ALP 为碱性磷酸酶,GGT 为  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶,TBIL 为总胆红素,TBA 为总胆汁酸,CHE 为胆碱酯酶,BUN 为血尿素氮,CRE 为肌酐,WBC 为白细胞计数,NEUT% 为中性粒细胞百分比,RBC 为红细胞计数,HGB 为血红蛋白,PLT 为血小板计数,CHO 为总胆固醇,TG 为三酰甘油,GLU 为空腹血糖,PTA 为凝血酶原活动度,AFP 为甲胎蛋白,HBsAg 为乙型肝炎表面抗原,MELD 评分为终末期肝病模型评分

单因素分析结果显示,死亡组患者年龄、TBIL、NEUT%、lgHBsAg、MELD评分高于生存组,ALB、CHO、PTA、AFP低于生存组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

**2.2 多因素 Logistic 回归分析(表 2):**将单因素分析中差异有统计学意义的指标引入 Logistic 回归模型,使用 BOX-Tidwell 方法检验可见所有连续的自变量与因变量的 logit 转换值之间存在线性关系,运用容忍度、方差膨胀因子检验可见自变量之间无多重共线性。多因素 Logistic 回归显示,NEUT% 和 HBsAg 为 HBV-ACLF 患者死亡的危险因素,AFP 为保护性因素(均  $P < 0.05$ );而年龄、ALB、TBIL、CHO、PTA、MELD 评分与 HBV-ACLF 患者死亡无关。提示 NEUT%、HBsAg 和 AFP 是 HBV-ACLF 患者短期预后的独立影响因素。

表 2 HBV-ACLF 患者短期预后评估的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	$\beta$ 值	$s_{\beta}$	$\chi^2$ 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.034	0.019	3.082	1.034	0.996 ~ 1.074	0.079
ALB	-0.042	0.051	0.663	0.959	0.868 ~ 1.060	0.415
TBIL	0.002	0.002	1.590	1.002	0.999 ~ 1.006	0.207
NEUT%	4.355	1.767	6.073	77.843	2.438 ~ 2484.947	0.014
CHO	-0.435	0.304	2.052	0.647	0.357 ~ 1.174	0.152
PTA	-1.854	3.497	0.281	0.157	0.000 ~ 148.599	0.596
lg HBsAg	0.364	0.207	4.695	1.439	0.958 ~ 2.160	0.030
AFP	-0.005	0.002	4.595	0.995	0.991 ~ 1.000	0.032
MELD 评分	0.062	0.046	1.868	1.064	0.973 ~ 1.164	0.172

注:HBV-ACLF 为乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭,ALB 为白蛋白,TBIL 为总胆红素,NEUT% 为中性粒细胞百分比,CHO 为总胆固醇,PTA 为凝血酶原活动度,HBsAg 为乙型肝炎表面抗原,AFP 为甲胎蛋白,MELD 评分为终末期肝病模型评分,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

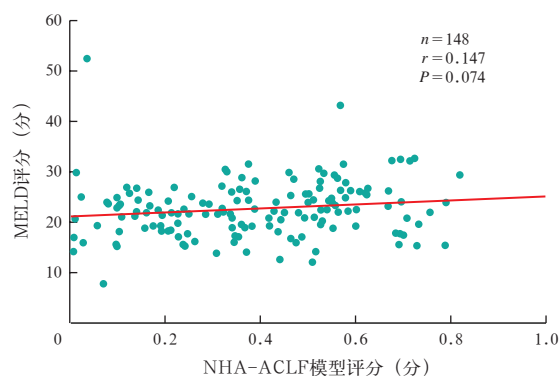
**2.3 HBV-ACLF 短期预后模型建立:**将 NEUT%、HBsAg、AFP 再次引入 Logistic 模型,采用基于偏最大似然估计的向前逐步回归法进行分析,根据  $\beta$  值作为危险因素的权重(表 3),建立 NEUT%+HBsAg+AFP 三者联合的 HBV-ACLF 短期预后模型(NHA-ACLF),公式为:  $\text{logit}(\text{NHA-ACLF}) = -5.441 + 5.688 \times \text{NEUT}\% + 0.430 \times \text{lg HBsAg} - 0.005 \times \text{AFP}$ ,死亡概率  $P = e^{\text{logit}(\text{NHA-ACLF})} / [1 + e^{\text{logit}(\text{NHA-ACLF})}]$ 。回归模型系数的综合检验结果  $P < 0.001$ , Hosmer-Lemeshow 检验  $P = 0.245$ ,说明当前数据中的信息已被充分提取,该模型拟合度较高。对本组资料统计分析显示,NHA-ACLF 模型预测存活者为 75 例,死亡者为 36 例。该预测模型能准确分类本研究现有的 75.0% 的个体,敏感度和特异度均较高,分别为 63.2%、82.4%。

表 3 NHA-ACLF 模型的建立

变量	$\beta$ 值	$s_{\beta}$	$\chi^2$ 值	OR 值	95%CI	P 值
NEUT%	5.688	1.681	11.444	295.343	10.942 ~ 7972.007	0.001
lg HBsAg	0.430	0.205	4.423	1.538	1.030 ~ 2.296	0.035
AFP	-0.005	0.002	5.416	0.995	0.991 ~ 0.999	0.020
常数	-5.441	1.446	14.151	0.004		<0.001

注:NHA-ACLF 模型为中性粒细胞百分比(NEUT%) + 乙型肝炎表面抗原(HBsAg) + 甲胎蛋白(AFP)三者联合建立的乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭短期预后模型,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项

**2.4 NHA-ACLF 模型与 MELD 评分的相关性(图 1):**148 例 HBV-ACLF 患者的基线 NHA-ACLF 模型评分为  $(0.39 \pm 0.21)$  分,MELD 评分为  $(22.69 \pm 5.63)$  分;Pearson 相关性分析显示,NHA-ACLF 模型评分与 MELD 评分无相关性( $r = 0.147, P = 0.074$ ),说明 NHA-ACLF 模型和 MELD 评分是判断 HBV-ACLF 患者短期预后的独立影响因素。



注:HBV-ACLF 为乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭,NHA-ACLF 模型为中性粒细胞百分比(NEUT%) + 乙型肝炎表面抗原(HBsAg) + 甲胎蛋白(AFP)三者联合建立的 HBV-ACLF 短期预后模型,MELD 评分为终末期肝病模型评分

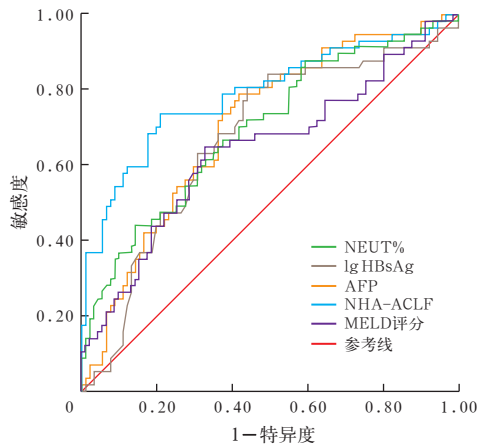
图 1 HBV-ACLF 患者 NHA-ACLF 模型评分与 MELD 评分的相关性

**2.5 NEUT%、lg HBsAg、AFP、NHA-ACLF 模型和 MELD 评分对 HBV-ACLF 患者短期预后的评估价值(图 2;表 4):**ROC 曲线分析结果显示,NHA-ACLF 模型预测 HBV-ACLF 患者短期预后的 AUC 大于 AFP、NEUT%、lg HBsAg 或 MELD 评分单独预测的 AUC,其中 NHA-ACLF 模型与 MELD 评分的 AUC 相比差异有统计学意义( $Z = 2.344, P = 0.019$ ),说明 NHA-ACLF 模型对 HBV-ACLF 患者短期预后的预测能力具有更高的准确性。NHA-ACLF 模型预测 HBV-ACLF 患者短期预后的约登指数最大值为 0.528,对应该模型评分的最佳截断值为 0.459,此时患者死亡风险大;当 NHA-ACLF 模型最佳截断值  $> 0.459$  时,敏感度为 73.7%,特异度为 79.1%。

表4 NEUT%、lgHBsAg、AFP、NHA-ACLF模型和MELD评分对HBV-ACLF患者短期死亡的预测效果

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比	约登指数	P值
NEUT%	0.696	0.615 ~ 0.769	0.788	43.9	85.7	0.480	0.826	3.070	0.655	0.296	<0.001
lgHBsAg	0.670	0.588 ~ 0.745	3.200	80.7	56.0	0.587	0.706	1.834	0.345	0.368	<0.001
AFP	0.703	0.623 ~ 0.775	53.810	78.9	58.2	0.667	0.654	1.888	0.363	0.372	<0.001
NHA-ACLF模型	0.790	0.710 ~ 0.870	0.459	73.7	79.1	0.689	0.828	3.526	0.332	0.528	<0.001
MELD评分	0.640	0.545 ~ 0.735	22.860	64.9	67.0	0.552	0.753	1.967	0.524	0.320	0.004

注：NEUT%为中性粒细胞百分比，HBsAg为乙型肝炎表面抗原，AFP为甲胎蛋白，NHA-ACLF模型为NEUT%+HBsAg+AFP三者联合建立的乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭(HBV-ACLF)短期预后模型，MELD评分为终末期肝病模型评分，AUC为受试者工作特征曲线下面积，95%CI为95%可信区间



注：NEUT%为中性粒细胞百分比，HBsAg为乙型肝炎表面抗原，AFP为甲胎蛋白，NHA-ACLF模型为NEUT%+HBsAg+AFP三者联合建立的乙型肝炎病毒相关慢加急性(亚急性)肝衰竭(HBV-ACLF)短期预后模型，MELD评分为终末期肝病模型评分，ROC曲线为受试者工作特征曲线

图2 NEUT%、lgHBsAg、AFP、NHA-ACLF模型和MELD评分对HBV-ACLF患者短期预后评估的ROC曲线

### 3 讨论

HBV-ACLF患者由于HBV DNA大量复制和(或)病毒突变诱导机体产生免疫反应,导致肝细胞大量坏死,并且通过库普弗细胞、自然杀伤细胞、细胞毒性T淋巴细胞等免疫细胞活化,诱导机体产生多种细胞因子,从而引起全身炎症反应。有研究表明,肝细胞大量坏死及缺乏有效的肝细胞再生是肝衰竭死亡的一个主要原因<sup>[5-7]</sup>。经典的MELD评分基于欧美人群建立,且未考虑炎症、病毒和肝细胞再生等因素<sup>[8]</sup>,因此,有必要制定更适合我国HBV-ACLF患者的准确、简便的预后评估方法。

本研究中HBV-ACLF死亡患者lgHBsAg较生存患者更高,其优势比(OR)为1.439,而且lgHBsAg的AUC>0.6,认为HBsAg可作为HBV-ACLF患者短期死亡的独立危险因素。这可能与以下原因相关:第一,HBV对肝脏具有直接损伤作用。细胞内高

水平的HBsAg和X蛋白可导致肝细胞损伤及功能衰竭,并在感染早期使肝细胞对肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)等细胞因子更敏感而诱导细胞凋亡坏死<sup>[9]</sup>。第二,血清HBsAg可以间接反映肝细胞内共价闭合环状DNA(cccDNA)的水平<sup>[10]</sup>。cccDNA是HBV前基因组RNA转录产物最原始的模板,形成微染色体稳定的存在于肝细胞核中,是HBV复制最特异的指标,其准确性超过目前常用的HBV DNA。HBsAg的产生是以cccDNA为模板的,有研究者对慢性乙型肝炎患者肝组织内HBV cccDNA与血清HBsAg定量水平进行检测,结果显示,肝内HBV cccDNA与血清HBsAg定量水平呈正相关<sup>[11-13]</sup>。

本研究结果还显示,AFP和NEUT%分别是HBV-ACLF患者的保护因素与危险因素。AFP是由胎儿幼稚肝细胞分泌的一种糖蛋白,在成人中AFP可作为肝脏肿瘤的标志物,血清AFP异常增高往往提示肝脏可能有恶性占位性病变<sup>[14]</sup>。但在肝衰竭中,AFP常被用作反映肝细胞再生能力的指标。实验研究表明,AFP参与了肝细胞的增殖调控,在肝衰竭期间AFP显著升高往往提示肝细胞存在再生,而肝细胞再生的速度直接影响ACLF的预后<sup>[15]</sup>。临床研究也显示,AFP升高提示ACLF患者预后较好<sup>[16-18]</sup>。NEUT%是指中性粒细胞绝对值占WBC的百分比,是临床上诊断感染及评价抗感染治疗效果的敏感指标。感染是ACLF患者常见的并发症,已成为仅次于肝性脑病的第二大死亡原因<sup>[19]</sup>。ACLF患者体内可能存在不同程度的感染,但部分患者由于机体反应低下,临床表现常较隐匿,无发热、腹部压痛及反跳痛、WBC升高等症状体征,使细菌感染不易被早期发现。NEUT%对感染的诊断较WBC更灵敏,且不受上述因素的影响<sup>[20]</sup>,因此,HBV-ACLF患者一旦NEUT%升高,就要及早予以干预。

本研究中将 IgHBsAg、AFP、NEUT% 进一步行 Logistic 回归分析建立 NHA-ACLF 模型,结果显示, NHA-ACLF 模型预测 HBV-ACLF 患者短期预后的 AUC 为 0.790,均高于 IgHBsAg、AFP、NEUT%、MELD 评分单独预测的 AUC,且 NHA-ACLF 最佳截断值 > 0.459 时敏感度和特异度均较高,说明 NHA-ACLF 模型可提高 HBV-ACLF 患者短期死亡预测的准确性。

综上,HBsAg、AFP、NEUT% 为 HBV-ACLF 患者短期预后的独立影响因素;与 MELD 评分相比, NHA-ACLF 模型对 HBV-ACLF 患者短期预后具有更高的预测能力。HBV-ACLF 患者病情变化快,而 NHA-ACLF 模型选取简便易得的基线期炎症指标 NEUT%、病毒学指标 HBsAg 和肝细胞再生指标 AFP,在临床中能早期、及时对 HBV-ACLF 患者预后进行评价。目前 HBV-ACLF 的根本治疗方法为肝移植<sup>[21]</sup>,该模型的敏感度及特异度均较高,有利于及时进行肝移植,挽救患者生命。同时这也提示在 HBV-ACLF 治疗过程中需要积极抗病毒降低 HBsAg,促进肝细胞再生,及时控制感染,才能够提高临床疗效。但是,本研究为回顾性研究,样本量较少,未考虑相关指标动态变化与 HBV-ACLF 患者预后转归的关联,研究结论仍需前瞻性大样本研究进一步证实完善。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 张耿林,高志良.乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭的免疫学特征及治疗策略[J].中国病毒病杂志,2011,1(1):5-8. Zhang GL, Gao ZL. The immunological characteristics of and treatment strategies for HBV related acute-on-chronic liver failure [J]. Chin J Viral Dis, 2011, 1 (1): 5-8.
- Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis [J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17 (2): 165-169. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328344b42d.
- Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014 [J]. Hepatol Int, 2014, 8 (4): 453-471. DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2.
- Wu FL, Shi KQ, Chen YP, et al. Scoring systems predict the prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure: an evidence-based review [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8 (6): 623-632. DOI: 10.1586/17474124.2014.906899.
- 周玲瑶,毛德文,张荣臻,等.慢加急性肝衰竭发病机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(3):52-54. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.03.015. Zhou LY, Mao DW, Zhang RZ, et al. Study on the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20 (3): 52-54. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.03.015.
- Forbes SJ, Newsome PN. Liver regeneration: mechanisms and models to clinical application [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13 (8): 473-485. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.97.
- Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL, et al. Liver regeneration [J]. Transl Res, 2014, 163 (4): 352-362. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.01.005.
- Cheng XP, Zhao J, Chen Y, et al. Comparison of the ability of the PDD-ICG clearance test, CTP, MELD, and MELD-Na to predict short-term and medium-term mortality in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28 (4): 444-448. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000538.
- 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分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2012.06.001. Liver Failure and Artificial Liver Group, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2012 version) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2012, 5 (6): 321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2012.06.001.
- Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection [J]. Lancet, 2018, 392 (10161): 2313-2324. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31865-8.
- 谢琴秀,江晓平,张亚飞,等. HBV 共价闭合环状 DNA 与血清 HBV DNA、HBsAg、ALT、年龄的相关性研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23 (6): 418-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.06.005. Xie QX, Jiang XP, Zhang YF, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA correlation with serum HBV DNA, serum HBsAg, alanine aminotransferase and age [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23 (6): 418-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.06.005.
- Li J, Sun X, Fang J, et al. Analysis of intrahepatic total HBV DNA, cccDNA and serum HBsAg level in chronic hepatitis B patients with undetectable serum HBV DNA during oral antiviral therapy [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41 (6): 635-643. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.03.004.
- Gao Y, Li Y, Meng Q, et al. Serum hepatitis B virus DNA, RNA, and HBsAg: which correlated better with intrahepatic covalently closed circular DNA before and after nucleos(t)ide analogue treatment? [J]. J Clin Microbiol, 2017, 55 (10): 2972-2982. DOI: 10.1128/JCM.00760-17.
- Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated alpha-fetoprotein. Differential diagnosis: hepatocellular carcinoma and other disorders [J]. Clin Liver Dis, 2015, 19 (2): 309-323. DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.005.
- 汤朝晖,全志伟,刘颖斌,等. AFP、GPC3、ZHX2 及 ZBTB20 基因在小鼠肝脏再生过程中的表达及其意义 [J/CD]. 中华肝脏病杂志, 2013, 2 (1): 39-44. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2013.01.009. Tang ZH, Quan ZW, Liu YB, et al. Expression and significance of AFP, GPC3, ZHX2, ZBTB20 in liver regeneration of mice [J/CD]. Chin J Hepatic Surg (Electronic Edition), 2013, 2 (1): 39-44. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2013.01.009.
- Wang X, Shen C, Yang J, et al. Alpha-fetoprotein as a predictive marker for patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018: 1232785. DOI: 10.1155/2018/1232785.
- Huang GQ, Xie YY, Zhu PW, et al. Stratified alpha-fetoprotein pattern accurately predicts mortality in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12 (3): 295-302. DOI: 10.1080/17474124.2018.1424540.
- 苗静,吴素琼,郭丽颖,等.甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 257-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.013. Miao J, Wu SQ, Guo LY, et al. The therapeutic value of alpha-fetoprotein and cholinesterase in patients with hepatitis B virus related acute onset chronic liver failure [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 257-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.013.
- Fernández J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis [J]. Gut, 2018, 67 (10): 1870-1880. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240.
- 王耀辉,张英,朱建芸,等.血清降钙素原及中性粒细胞百分比对肝硬化失代偿期合并细菌感染的早期诊断价值 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2018, 39 (3): 413-419. Wang YH, Zhang Y, Zhu JY, et al. Value of serum procalcitonin and percentage of neutrophils in early diagnosis of bacterial infection in decompensated liver cirrhosis [J]. J Sun Yat-Sen Univ Med Sci, 2018, 39 (3): 413-419.
- 郭丽颖,王静,李秋伟,等.中医辨证施治乙型肝炎病毒-慢加急性肝衰竭的思考 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (1): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.028. Guo LY, Wang J, Li QW, et al. Consideration of treatment of hepatitis B virus-acute chronic liver failure with syndrome differentiation in traditional Chinese medicine [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27 (1): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.028.