

肝衰竭相关病因学对临床结局的预测价值

阎岩¹ 吕春燕² 周学士³ 周美芳³ 毛日成⁴ Davgadorj Chantsalmaa¹ 张英³ 陆忠华³

¹无锡市第五人民医院感染与免疫实验室,江苏无锡 214016; ²无锡市第五人民医院临床检验中心,江苏无锡 214016; ³无锡市第五人民医院感染性疾病科,江苏无锡 214016; ⁴复旦大学附属华山医院感染性疾病科,上海 200040

通信作者:陆忠华,Email:Lu_z_h@126.com

【摘要】 目的 评估影响不同亚型肝衰竭结局预后指标及人工肝支持系统治疗肝衰竭的效果。方法 收集2020年1月至12月无锡市第五人民医院重症监护病房(ICU)收治的112例乙型肝炎(乙肝)和非乙型肝炎肝衰竭患者的临床资料,分析急性、亚急性、慢加急性、慢加亚急性、慢性肝衰竭各亚型的相关病因,并比较人工肝支持系统治疗各型肝衰竭的疗效差异。采用Spearman相关性分析法分析各指标的相关性;采用多因素Logistic回归方程分析影响肝衰竭患者预后的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价各危险因素对肝衰竭患者预后的预测价值。结果 112例肝衰竭患者中由乙肝引起者63例,由非乙肝引起者49例;乙肝肝衰竭组男性是女性的6倍,高于非乙肝肝衰竭组(1.33倍)。乙肝肝衰竭组亚急性肝衰竭患者抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)和总胆红素(TBil)水平均高于肝衰竭前期[ATⅢ:(59.33±14.57)%比(35.66±20.72)%,TBil(μmol/L):399.21±112.94比206.08±126.96,均 $P<0.05$];非乙型肝炎肝衰竭组肝衰竭前期、慢性肝衰竭患者ATⅢ均明显高于急性肝衰竭患者[(58.33±15.28)%、(44.00±19.10)%比(31.33±7.57)%,均 $P<0.05$],急性肝衰竭患者TBil明显低于肝衰竭前期(μmol/L:107.83±49.73比286.20±128.92, $P<0.05$),亚急性和慢加急性肝衰竭患者TBil水平也明显高于肝衰竭前期(μmol/L:417.27±118.60、373.00±187.00比286.20±128.92,均 $P<0.05$)。非乙型肝炎肝衰竭组中亚急性肝衰竭、慢加亚急性肝衰竭和慢性肝衰竭患者住院时间均较急性肝衰竭患者明显延长(d :36.00±8.31、27.52±11.71、27.72±22.71比11.00±1.41,均 $P<0.05$)。乙肝肝衰竭组和非乙型肝炎肝衰竭组采用人工肝支持系统治疗病死率比较差异无统计学意义(55.6%比50.0%, $P>0.05$),两组存活患者ATⅢ水平均较死亡者明显升高[乙肝肝衰竭组:(36.20±6.26)%比(27.33±8.87)%,非乙型肝炎肝衰竭组:(41.06±4.16)%比(28.71±12.35)%,均 $P<0.01$]。相关性分析显示:乙肝肝衰竭组死亡患者和非乙型肝炎肝衰竭组存活、死亡患者ATⅢ与TBil均呈明显正相关(r 值分别为0.069、0.341、0.064, P 值分别为0.723、1.196、0.761);乙肝肝衰竭组存活患者ATⅢ与TBil呈明显负相关($r=-0.105$, $P=0.745$)。多因素Logistic回归分析显示:ATⅢ是影响非乙型肝炎肝衰竭患者预后的独立危险因素[优势比(OR)=1.023,95%可信区间(95% CI)为-0.001~0.001, $P=0.007$];TBil是影响乙型肝炎肝衰竭患者预后的独立危险因素($OR=1.005$, 95% CI 为-0.002~-7.543, $P=0.033$)。ROC曲线分析显示:ATⅢ对非乙型肝炎肝衰竭患者的预后有一定预测价值,ROC曲线下面积(AUC)=0.747, 95% CI 为0.592~0.902, $P=0.009$;当最佳截断值为39.5%时,其敏感度和特异度分别为83.33%和56.25%。结论 人工肝支持系统治疗仍难以有效降低肝衰竭晚期患者的病死率;除ATⅢ外,入院时TBil也可以作为评估急性肝衰竭患者肝脏代偿能力及预测预后的指标。

【关键词】 肝衰竭; 人工肝支持系统; 乙型肝炎; 总胆红素; 抗凝血酶Ⅲ

基金项目: 国家自然科学基金(81701550);江苏省无锡市卫健委中青年拔尖人才资助计划(BJ2020094)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210705-01006

The predictive value of liver failure-related etiology for clinical outcomes

Yan Yan¹, Lyu Chunyan², Zhou Xueshi³, Zhou Meifang³, Mao Richeng⁴, Davgadorj Chantsalmaa¹, Zhang Ying³, Lu Zhonghua²

¹Laboratory for Infection and Immunity, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214016, Jiangsu, China; ²Clinical Laboratory Center, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214016, Jiangsu, China; ³Department of Infectious Diseases, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214016, Jiangsu, China; ⁴Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Lu Zhonghua, Email: Lu_z_h@126.com

【Abstract】 **Objective** To assess the predictors of outcomes for different subtypes of liver failure, and the effectiveness of artificial liver support systems in the treatment of liver failure. **Methods** The clinical data of 112 patients with hepatitis B virus (HBV)- and non-HBV-related liver failure admitted to the intensive care unit (ICU) of the Fifth People's Hospital of Wuxi were collected from January to December 2020. The relevant etiologies of acute, subacute, acute-on-chronic, subacute-on-chronic, chronic subtype liver failure were analyzed. The efficacies of artificial liver support systems in the treatment of various subtypes of liver failure were also compared. The correlation

of various indicators was analyzed by Spearman correlation analysis, the risk factors affecting the prognosis of patients with liver failure were analyzed by multivariate Logistic regression equation, and receiver operator characteristic curve (ROC curve) of subjects was plotted to evaluate the predictive value of each risk factor for the prognosis of patients with liver failure. **Results** Among the 112 liver failure patients, 63 were caused by hepatitis B and 49 were caused by non-hepatitis B. The liver failure caused by hepatitis B was 6 times higher than for men than for women, which was higher than that of non-HBV liver failure group (1.33 times). Antithrombin III (AT III) and total bilirubin (TBil) levels of subacute liver failure were higher than those of pre-liver failure in the HBV liver failure group [AT III: $(59.33 \pm 14.57)\%$ vs. $(35.66 \pm 20.72)\%$, TBil ($\mu\text{mol/L}$): 399.21 ± 112.94 vs. 206.08 ± 126.96 , both $P < 0.05$]. The levels of AT III in patients with pre-liver failure and chronic liver failure in the non-HBV liver failure group were significantly higher than those with acute liver failure [$(58.33 \pm 15.28)\%$, $(44.00 \pm 19.10)\%$ vs. $(31.33 \pm 7.57)\%$, both $P < 0.05$], patients with acute liver failure had significantly lower level of TBil than pre-liver failure ($\mu\text{mol/L}$: 107.83 ± 49.73 vs. 286.20 ± 128.92 , $P < 0.05$), the TBil levels in patients with subacute and acute-on-chronic liver failure were also significantly higher than that in pre-liver failure group ($\mu\text{mol/L}$: 417.27 ± 118.60 , 373.00 ± 187.00 vs. 286.20 ± 128.92 , both $P < 0.05$). Patients with subacute liver failure, subacute-on-chronic liver failure and chronic liver failure in the non-HBV failure group were significantly longer than those in acute liver failure (days: 36.00 ± 8.31 , 27.52 ± 11.71 , 27.72 ± 22.71 vs. 11.00 ± 1.41 , all $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the case fatality rate of using the artificial liver support system between the HBV failure group and the non-HBV failure group (55.6% vs. 50.0%, $P < 0.05$), the levels of AT III in the two groups of surviving patients were significantly higher than that of the dead [HBV liver failure group: $(36.20 \pm 6.26)\%$ vs. $(27.33 \pm 8.87)\%$, non-HBV liver failure group: $(41.06 \pm 4.16)\%$ vs. $(28.71 \pm 12.35)\%$, both $P < 0.01$]. Correlation analysis showed that there was a clear positive correlation between AT III and TBil in the dead patients of HBV liver failure group and the survival and death patients of non-HBV liver failure group (r values were 0.069, 0.341, 0.064, and P values were 0.723, 1.196 and 0.761, respectively); there was a significant inverse correlation between AT III and TBil in the HBV liver failure group ($r = -0.105$, $P = 0.745$). Multivariate Logistic regression analysis showed that AT III was an independent risk factor affecting the prognosis of patients with non-HBV liver failure [odds ratio (OR) = 1.023, 95% confidence interval (95%CI) was -0.001 to 0.001 , $P = 0.007$]. TBil was an independent risk factor affecting prognosis of patients with HBV liver failure (OR = 1.005, 95%CI was -0.002 to -7.543 , $P = 0.033$). The analysis of ROC curve showed that AT III had a predictive value for the prognosis of patients with non-HBV liver failure, the area under the ROC curve (AUC) = 0.747, the 95%CI was 0.592–0.902, $P = 0.009$. When the optimal truncation value was 39.5%, its sensitivity and specificity were 83.33% and 56.25%, respectively. **Conclusions** Artificial liver support system treatment of liver failure was difficult to effectively reduce the mortality of patients with end-stage liver failure. In addition to AT III, TBil also could be used as an indicator to assess liver compensatency and predict prognosis in liver failure patients.

【Key words】 Liver failure; Artificial liver support system treatment; Hepatitis B; Total bilirubin; Antithrombin III

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81701550); Top Talent Support Program for Pong and Middle-Aged People of Wuxi Health Committee (BJ2020094)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210705-01006

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,可导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿,并伴随着一系列并发症的发生,农药、药物、毒蕈中毒常会诱发急性或亚急性肝性衰竭,甚至导致患者死亡^[1-2];而病毒感染或肝硬化通常会诱发慢加急性肝衰竭,慢加急性肝衰竭导致肝硬化失代偿期患者短期死亡风险极高^[3]。由于肝衰竭时炎症会累及肾脏、大脑、心血管系统、肺和凝血系统等肝外器官,因此,在急、慢性肝衰竭的临床治疗路径中,如果要提高存活率就必须进行综合治疗^[4]。不同血流净化方式治疗肝衰竭具有明显的疗效,尤其是两种净化方式联合的疗效优于单用者^[5]。李铁刚等^[6]采用血液灌流治疗急性中毒性肝衰竭患者,对肝功能指标的改善程度及治愈率均明显优于未用血液灌流的对照组,说明目前血液净化和人工肝治

疗是改善中毒患者肝衰竭的有效方式。

到目前为止,肝炎病毒(甲型、乙型及丙型等)感染仍是引起肝衰竭的主要原因^[7]。本研究通过分析非乙型肝炎(乙肝)及乙肝肝衰竭患者的病因及临床预后,评估肝衰竭患者的病因及临床检测指标对临床结局的预测价值,并观察人工肝支持系统治疗肝衰竭的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:采用回顾性研究方法,收集2020年1月至12月在无锡市第五人民医院就诊的112例肝衰竭患者的病例信息,肝衰竭的诊断和分类参照《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[8]。选择年龄>1岁,住院治疗5d及以上的病例。收集引起肝衰竭的病因以及患者的性别、年龄、基础疾病、诱因、抗凝血酶III(antithrombin III, AT III)、总胆红

素(total bilirubin, TBil)、并发症、住院时间、肝性脑病、人工肝治疗患者数及病死率。人工肝治疗选用 HP 200 血液净化机,采用血浆置换术及连续性血液滤过治疗,血浆置换灌流量为每次 4 000 mL,时间 2~3 h;连续性血液滤过治疗时间每 3~6 h 1 次,交换流量 60~80 mL。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经过无锡市第五人民医院医学伦理委员会批准(审批号:2021-007-1),对患者采取治疗和检测得到过患者或家属的知情同意。

1.3 统计学方法:采用 GraphPad Prism 8.0.1 统计软件分析数据。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验、方差分析和秩和检验;计数资料以例(率)表法,采用 χ^2 检验。采用 Spearman 分析各指标与疗效的相关性。多因素 Logistic 回归方程分析影响肝衰竭死亡的相关危险因素。用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评价各临床指标对肝衰竭预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 引起肝衰竭的病因分析(表 1):112 例肝衰竭患者中,由乙肝引起的肝衰竭 63 例(56.3%),男性:女性的比例为 6:1;肝硬化和肝癌分别占 65.1%(41/63)和 23.8%(15/63);由非乙肝引起的肝衰竭

49 例(43.8%),男性:女性为 1.33:1;主要病因为服药、接触有毒化学物质、丙型肝炎肝硬化、酒精性肝硬化等,其中 11 例(22.5%)为服用中药引起的肝衰竭;肝硬化和肝癌分别为 53.1%(26/49)和 16.3%(8/49)。与乙肝肝衰竭组比较,非乙肝肝衰竭组患者的年龄略大,ATⅢ略高,TBil、住院时间、肝性脑病发生率均较低。乙肝肝衰竭组亚急性肝衰竭患者的 ATⅢ及 TBil 均较肝衰竭前期者明显升高(均 $P < 0.05$)。人工肝治疗后非乙肝病死率与乙肝组比较差异无统计学意义[55.6%(5/9)比 50.0%(4/8), $P > 0.05$]。非乙肝肝衰竭组中肝衰竭前期、慢性肝衰竭患者的 ATⅢ均明显高于急性肝衰竭者,而急性肝衰竭患者的 TBil 均明显低于肝衰竭前期、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭者,亚急性、慢加亚急性和慢性肝衰竭患者的住院时间均较急性肝衰竭者明显延长(均 $P < 0.05$)。

2.2 肝硬化和肝癌发生肝衰竭的类型(图 1):乙肝肝硬化未见肝衰竭前期病例。非乙肝肝硬化和乙肝肝癌患者发生慢性肝衰竭和慢加亚急性肝衰竭的比例均较高。

2.3 人工肝治疗肝衰竭的比例(图 2):乙肝肝衰竭组慢加急性肝衰竭和慢加亚急性肝衰竭患者救治中应用人工肝的比例高。非乙肝(药物、酒精性肝硬化)引起的亚急性和急性肝衰竭患者救治中应用人工肝的比例较高。

表 1 非乙肝与乙肝肝衰竭患者的病因及临床指标比较

组别	例数 性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病因	ATⅢ (%, $\bar{x} \pm s$)	TBil ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	肝性脑病 [例(%)]	人工肝治疗 [例(%)]	病死率 [例(%)]
	(例)	男性 女性								
乙肝肝衰竭组										
肝衰竭前期	5	4 1	44.80 ± 15.35	乙型肝炎 4 例,肝癌 1 例	35.66 ± 20.72	206.08 ± 126.96	25.25 ± 5.12	0(0)	0(0)	0(0)
急性肝衰竭	0	0 0								
亚急性肝衰竭	3	3 0	57.67 ± 11.90	黄疸型肝炎 3 例	59.33 ± 14.57 ^a	399.21 ± 112.94 ^a	48.50 ± 2.50	0(0)	0(0)	0(0)
慢加急性肝衰竭	15	12 3	55.33 ± 17.04	肝癌 1 例,肝硬化 14 例	28.67 ± 17.52	278.93 ± 127.97	33.57 ± 27.55	5(33.3)	5(33.3)	6.7(1)
慢加亚急性肝衰竭	24	20 4	48.33 ± 12.44	肝癌 4 例,肝硬化 20 例	28.36 ± 13.48	376.92 ± 204.85	37.18 ± 36.24	8(33.3)	2(8.3)	25.0(6)
慢性肝衰竭	16	15 1	56.06 ± 14.46	肝癌 9 例,肝硬化 7 例	30.53 ± 12.92	277.98 ± 163.84	17.67 ± 9.07	5(31.3)	1(6.3)	43.8(7)
全体	63	54 9	52.13 ± 14.97	总计 63 例,占 56.25%	34.13 ± 16.37	329.02 ± 174.86	32.23 ± 28.35	18(28.6)	8(12.7)	22.2(14)
非乙肝肝衰竭组										
肝衰竭前期	5	0 5	61.20 ± 11.65	服药 1 例,肝硬化 4 例	58.33 ± 15.28	286.20 ± 128.92	25.40 ± 14.97	0(0)	0(0)	0(0)
急性肝衰竭	3	2 1	52.00 ± 25.35	酒精 1 例,服药 2 例	31.33 ± 7.57 ^a	107.83 ± 49.73 ^a	11.00 ± 1.41	0(0)	2(66.7)	33.3(1)
亚急性肝衰竭	12	10 2	52.00 ± 15.91	服用中药及接触有毒物质 11 例,肝硬化 1 例	32.55 ± 12.27	417.27 ± 118.60 ^b	36.00 ± 8.31 ^b	1(8.3)	4(33.3)	16.7(2)
慢加急性肝衰竭	2	1 1	72.00 ± 6.00	肝硬化 2 例	24.00 ± 12.73	373.00 ± 187.00 ^b	12.00 ± 0.00	1(50.0)	1(50.0)	50.0(1)
慢加亚急性肝衰竭	8	4 4	50.88 ± 12.15	肝硬化 8 例	33.29 ± 17.71	343.48 ± 263.66	27.52 ± 11.71 ^b	4(50.0)	2(25.0)	12.5(1)
慢性肝衰竭	19	11 8	59.26 ± 14.53	肝硬化 11 例,肝癌 8 例	44.00 ± 19.10 ^b	220.78 ± 185.70	27.72 ± 22.71 ^b	2(10.5)	0(0)	15.8(3)
全体	49	28 21	56.39 ± 15.78	总计 49 例,占 43.75%	39.24 ± 17.56	292.36 ± 199.75	29.81 ± 18.26	8(16.3)	9(18.4)	16.3(8)

注:表内数据为患者入院首次值;乙肝为乙型肝炎,ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ(正常参考值范围为 60%~120%),TBil 为总胆红素(正常参考值范围为 5~21 $\mu\text{mol/L}$);与本组肝衰竭前期比较,^a $P < 0.05$;与本组急性肝衰竭比较,^b $P < 0.05$;与非乙肝肝衰竭同期比较,^c $P < 0.05$;空白代表无此项

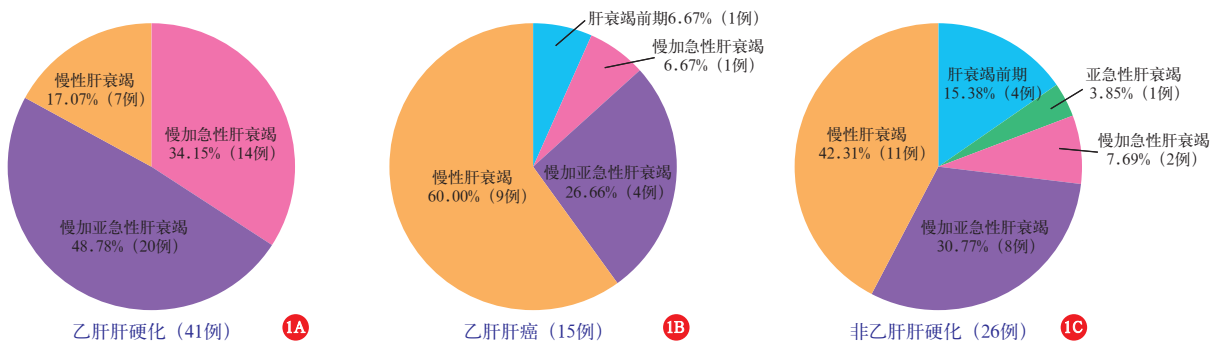


图1 乙型肝炎肝硬化(A)和乙型肝炎肝癌(B)及非乙型肝炎肝硬化(C)患者出现肝衰竭的情况分析

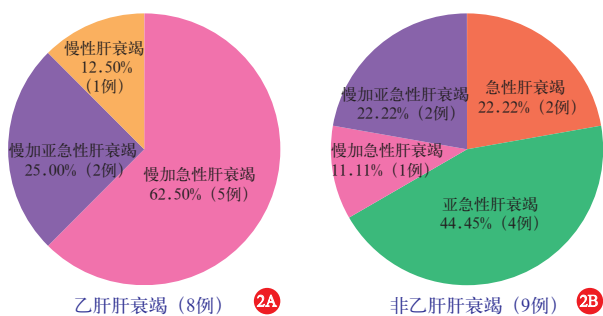
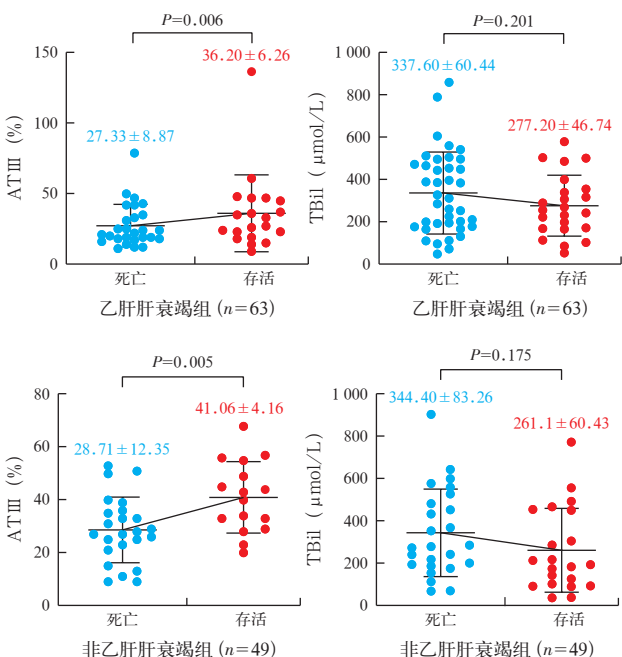


图2 人工肝治疗乙型肝炎肝衰竭(A)和非乙型肝炎肝衰竭(B)的情况分析

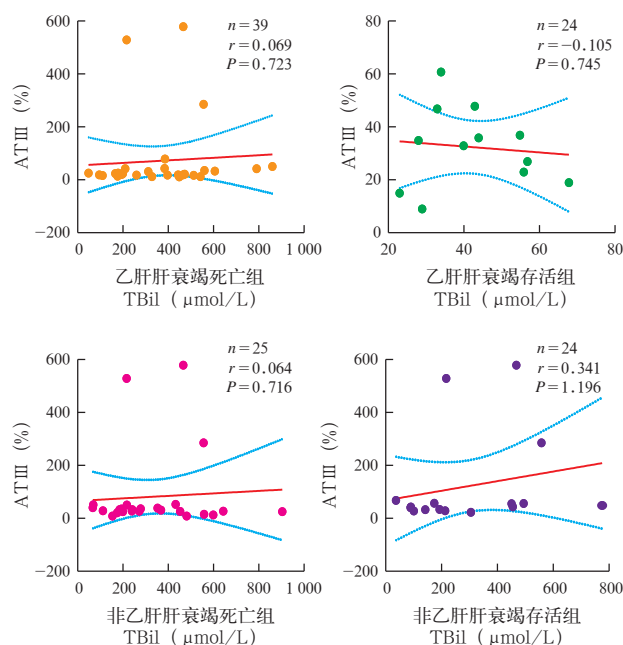
2.4 不同临床结局患者的ATⅢ和TBil比较(图3): 出院6个月后电话随访存活情况显示,乙型肝炎肝衰竭组和非乙型肝炎肝衰竭组存活患者ATⅢ水平均明显高于死亡患者(均 $P < 0.05$),TBil均明显低于死亡患者,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$).



注: ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ, TBil为总胆红素, 乙肝为乙型肝炎

图3 不同临床结局肝衰竭患者的ATⅢ和TBil水平的比较

2.5 不同临床结局患者ATⅢ和TBil指标的相关性(图4): Spearman相关性分析结果显示,乙型肝炎肝衰竭组死亡患者和非乙型肝炎肝衰竭组存活患者或死亡患者的ATⅢ与TBil均呈正相关(r 值分别为0.069、0.341、0.064, P 值分别为0.723、1.196、0.761);乙型肝炎肝衰竭组存活患者的ATⅢ与TBil呈负相关($r = -0.105$, $P = 0.745$).



注: ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ, TBil为总胆红素, 乙肝为乙型肝炎

图4 不同临床结局肝衰竭患者ATⅢ和TBil的相关性

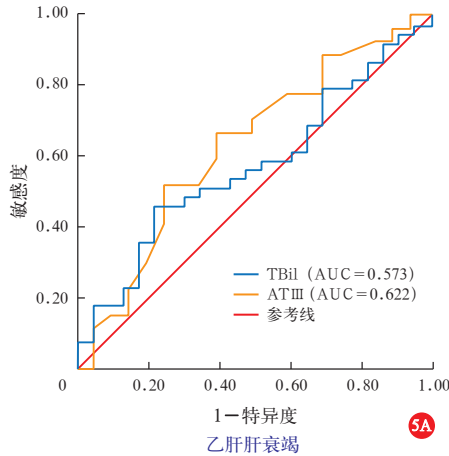
2.6 影响肝衰竭患者死亡的危险因素分析(表2): Logistic回归分析显示, ATⅢ是影响非乙型肝炎肝衰竭预后的独立危险因素, TBil是影响乙型肝炎肝衰竭预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$).

2.7 ATⅢ、TBil评价肝衰竭的预后价值(表3;图5): 以乙肝和非乙型肝炎肝衰竭两组存活患者为自变量,死亡患者为因变量,绘制ATⅢ和TBil判断预后的ROC

表 2 Logistic 回归分析影响不同类型肝衰竭患者预后危险因素的统计结果

组别	指标	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
乙肝肝衰竭组	ATⅢ	0.004	0.003	1.228	1.005	-0.003 ~ 0.011	0.226
	TBil	-0.001	0.000	2.209	1.005	-0.002 ~ -7.543e ⁻⁰⁰⁵	0.033
非乙肝肝衰竭组	ATⅢ	0.015	0.005	2.868	1.023	-0.001 ~ 0.001	0.007
	TBil	-6.994	0.000	0.196	1.023	0.004 ~ 0.026	0.846

注：乙肝为乙型肝炎，ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ，TBil为总胆红素，OR为优势比，95%CI为95%可信区间



注：TBil 总胆红素，ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ，乙肝为乙型肝炎，ROC为受试者工作特征曲线，AUC为ROC曲线下面积

图 5 TBil 及 ATⅢ用于预测乙肝肝衰竭和非乙肝肝衰竭患者结局的 ROC 曲线

曲线。结果显示，ATⅢ预测非乙肝肝衰竭患者预后的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.747, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.592 ~ 0.902, $P < 0.01$, 当最佳截断值为 39.5% 时, 其敏感度为 83.33%、特异度为 56.25% ; TBil 对乙肝肝衰竭患者预后无预测价值 ($P > 0.05$)。

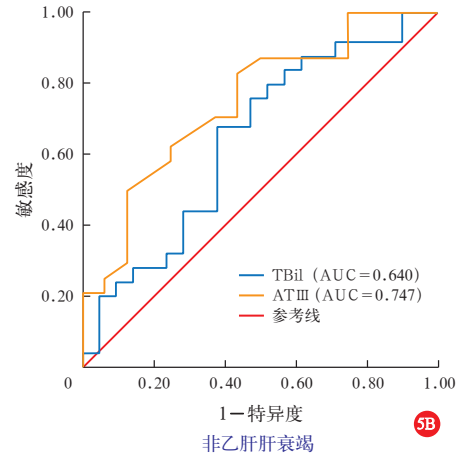
3 讨论

《肝衰竭诊治指南(2018年版)》的诊断标准^[8]指出,肝衰竭不是一个独立的临床诊断,而是一种功能判断,定义里提出急性和亚急性肝衰竭为无基础肝病史。但本研究显示,急性和亚急性肝衰竭病例也包含脂肪肝、血吸虫肝病及自身免疫性肝病等病史,因此,临床分类的概念与基础疾病存在交叉。近年来肝衰竭的病因已在改变,据统计 2012 年我国乙肝引起的肝衰竭占重型肝炎比例的 41%^[9],而在日本乙肝作为主要病因引起急性肝衰竭可占约 80%^[7]。本院是无锡市肝病诊疗的定点医院,2020 年乙肝肝衰竭比例为 56.25%,乙肝慢加急性(亚急性)肝衰竭可达 61.90%,高于日本监测的数据,在肝衰竭分类上与日本不同^[7]。而非乙肝肝衰竭则以有基础疾病的中老年人服用保健品、中药或有毒化学物质有关。因此,肝衰竭的病因在不同地域、不同年份

表 3 ATⅢ和 TBil 对不同病因肝衰竭组患者预后判断价值的统计结果

组别	指标	AUC	95%CI	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
乙肝肝衰竭组	ATⅢ	0.622	0.460 ~ 0.788	22.5	51.85	75.00	0.156
	TBil	0.573	0.428 ~ 0.718	370.5	46.15	78.26	0.340
非乙肝肝衰竭组	ATⅢ	0.747	0.592 ~ 0.902	39.5	83.33	56.25	0.009
	TBil	0.640	0.476 ~ 0.804	217.5	68.00	61.90	0.105

注：乙肝为乙型肝炎，ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ，TBil为总胆红素，AUC为受试者工作特征曲线下面积，95%CI为95%可信区间



可能存在差异。

本研究表明,乙肝肝衰竭中男性和女性的比例为 6 : 1, 远高于非乙肝肝衰竭组的比例 (1.33 : 1)。肝衰竭的发生通常由一系列诱因引起,如饮酒导致的酒精性脂肪肝、肝硬化、消化道溃疡、门静脉高压、心肺功能紊乱、肝癌等,在以上几种并发症中,通常男性比例较高^[2]。非乙肝肝衰竭组中有基础疾病如自身免疫性肝炎的女性服用部分中药更易引发肝衰竭,尤其女性为自身免疫性肝病的高发人群(基础疾病)^[7],因此在非乙肝肝衰竭组男性和女性的比例相差不大。乙肝病毒感染会影响肝脏的代谢及免疫微环境,病毒感染可以诱发其他肝脏并发症,如脂肪肝、肝硬化、肝癌等^[10]。本研究由乙肝肝衰竭导致的病死率高于由非乙肝肝衰竭导致者;而且乙肝肝硬化出现肝衰竭的监测分析中未发现有肝衰竭前期的表现,因此,发病急、极易发生慢加急性(亚急性)和慢性肝衰竭为乙肝肝硬化出现肝衰竭的主要特点。

ATⅢ对慢加急性肝衰竭患者预后具有预测价值^[11]。本研究中非乙肝肝衰竭组病死率较高的急性肝衰竭及慢加急性肝衰竭患者 ATⅢ水平均低于其他类型,在一定程度上说明 ATⅢ对慢加急性肝衰

竭患者预后具有预测价值这一理论。血清胆红素与胆汁代谢和排泄程度有关,其进行性升高与肝细胞损伤、肝外胆管阻塞、溶血相关^[12],因此 TBil 可以作为评价肝炎疗效的指标^[9,13]。本研究显示,非乙肝肝衰竭组因服用中药或由乙肝黄疽性肝炎引起的亚急性肝衰竭肝脏的代偿能力较好,虽然入院时亚急性肝衰竭患者的 TBil 均值水平明显高于其他类型组,但分析后表明,其存活病例入院时 TBil 水平均较急性肝衰竭组高,且伴有较高的 ATⅢ水平和住院时间延长。因此,对于因服药或保健品引起的急性和亚急性肝衰竭患者联合评估 TBil 及 ATⅢ可作为预测肝衰竭预后的指标,在一定程度上反映了肝脏的代偿能力,如肝硬化和肝癌患者的肝脏代偿能力较差, TBil 水平较低。本研究显示,两组存活患者的 ATⅢ水平均较死亡患者高,而死亡患者的 TBil 水平偏高,但差异无统计学意义;相关性分析也显示,乙肝肝衰竭死亡患者与非乙肝肝衰竭组存活和死亡患者的 ATⅢ与 TBil 均呈正相关,乙肝肝衰竭存活患者 ATⅢ与 TBil 呈负相关。王爱华等^[14]分析得出,乙肝慢加急性肝衰竭患者的上述两项指标呈负相关,与本研究乙肝肝衰竭存活患者的结果相似。本研究显示,ATⅢ是影响非乙肝肝衰竭组预后的独立危险因素, TBil 是影响乙肝肝衰竭组预后的独立危险因素;ROC 曲线分析显示,ATⅢ预测非乙肝肝衰竭患者预后的 AUC>0.7,说明其用于结局分类的准确性较高, TBil 预测非乙肝肝衰竭和乙肝肝衰竭预后的 0.5<AUC<1,说明 ATⅢ优于随机猜测,如果 TBil 阈值设定妥当也可作为预测指标。本研究中 TBil 和 ATⅢ是患者入院首次检测的结果,非乙肝肝衰竭组 TBil (高于 217.50 μmol/L) 和 ATⅢ (高于 39.50%) 同时升高的急性和慢加急性(亚急性)肝衰竭患者肝性脑病的发生率也较其他类型低,预后良好。

人工肝支持系统是国内外治疗重型肝炎的手段之一^[7,14-17]。本院 2004 年将其用于肝衰竭患者的救治,作为一种辅助治疗手段在亚急性肝衰竭和慢加急性肝衰竭患者中使用,以迅速清除炎症因子和有毒物质,从而降低病死率。由于人工肝疗法不属于病因治疗,无法阻止肝细胞进一步坏死,仅可以辅助肝脏代偿能力良好患者的病情恢复,在未出现肝性脑病时使用有助于预防其发展为肝性脑病,但对肝硬化失代偿及晚期肝癌患者出现的肝衰竭疗效却较差。对于肝衰竭病死率较高的肝硬化失代偿期及肝癌进展为慢性肝衰竭患者,现有的治疗手段仍难以控制其病

情发展,预后差的患者 ATⅢ及 TBil 水平均较低,只有通过肝移植来帮助患者恢复消化及代谢功能^[18-19]。

综上,本研究表明,导致肝衰竭的病因及发病时的 TBil 结合 ATⅢ可以作为预测患者预后的指标。

本研究为单中心研究,选取了 1 年内本地肝衰竭病例的临床数据,是本研究的局限之处,相关结论值得进一步开展多中心及大样本研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 冯恩民,程友林,谭植华,等.持续补液成功抢救 1 例急性重度百草枯中毒患者经验总结[J].中华危重病急救医学,2019,31(8):1043-1044. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.027.
- [2] 彭晓波,王春燕,白丽丽,等.48 例急性毒蕈中毒患者临床分析[J].中华危重病急救医学,2018,30(3):266-269,274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.015.
- [3] Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure [J]. N Engl J Med, 2020, 382(22): 2137-2145. DOI: 10.1056/NEJMr1914900.
- [4] 朱冰,游绍莉,胡瑾华,等.《2019 年 APASL 慢加急性肝衰竭共识建议(更新)》要点[J].传染病信息,2019,32(4):289-292,298. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.04.001.
- [5] 范晶华,段志文,武杨屏,等.不同血液净化方式治疗各型肝衰竭的临床疗效比较[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(4):390-392. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.013.
- [6] 李铁刚,魏学婷,刘伟,等.血液灌流治疗急性中毒性肝衰竭临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(4):241. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.04.018.
- [7] Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, et al. Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan [J]. J Gastroenterol, 2018, 53(6): 752-769. DOI: 10.1007/s00535-017-1394-2.
- [8] 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.肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J].中华临床感染病杂志,2018,11(6):401-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.001.
- [9] 陈志勇.血浆置换联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎重型肝炎的疗效观察[J].当代医学,2015,21(8):26-27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2015.8.014.
- [10] Minuk GY, Iliant V, Zhou N, et al. Concomitant nonalcoholic fatty liver disease does not alter the activity, severity or course of primary biliary cholangitis [J]. Liver Int, 2018, 38(6): 1110-1116. DOI: 10.1111/liv.13644.
- [11] 周学士,叶阳群,毛燕群,等.抗凝血酶Ⅲ活性对慢加急性肝衰竭患者预后的预测价值[J].中华传染病杂志,2020,38(2):105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.02.010.
- [12] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020 年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(2):137-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201218-01262.
- [13] 陈非,欧文胜,骆珊,等.早期糖皮质激素联合抗病毒药物治疗重型乙型肝炎病例对照研究[J].国际病毒学杂志,2016,23(3):148-151,156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.03.002.
- [14] 王爱华,管世鹤,杨凯,等.抗凝血酶Ⅲ活性检测在 HBV 相关慢加急性肝衰竭中的意义[J].安徽医科大学学报,2021,56(3):480-485. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.03.029.
- [15] 孔令希,邱峰,王红梅,等.血浆置换联合双重血浆吸附治疗早、中、晚期肝衰竭的经济学评价[J].中华肝病杂志,2020,28(5):434-440. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190122-00025.
- [16] 黄舒华,王桂娥,谢忠侠.人工肝支持系统辅助治疗重型肝炎 75 例临床观察[J].山东医药,2014,54(19):103-104. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.19.038.
- [17] 徐文达,万维维,赵琳,等.血浆吸附治疗急性肝衰竭的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(5):391-392. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.05.019.
- [18] 中国医师协会器官移植医师分会,中华医学会器官移植学分会肝移植学组.中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2019 版)[J/CD].实用器官移植电子杂志,2019,7(6):409-416. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2019.06.001.
- [19] 苏日嘎,杨明.丙型肝炎后肝硬化合并肝癌患者的肝移植术与抗病毒治疗[J/CD].实用器官移植电子杂志,2021,9(1):61-63. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.01.015.

(收稿日期:2021-07-05)