

## Logistic 回归模型在肝硬化再出血患者 心得安干预治疗监测中的作用 ——前瞻性 4 年随访应用研究

郑永平, 许岳俊, 郭俊雄, 林奕芬

(汕头市中心医院, 广东 汕头 515031)

**【摘要】** 目的 探讨采用基于脾静脉及肠系膜上静脉血流量建立的 Logistic 数字回归模型在选用、监测药物防治门脉高压再出血疗效中的临床应用价值。方法 选择有门脉高压出血史的肝硬化食管静脉曲张破裂出血患者, 服用心得安后采用彩色多普勒测定门静脉、脾静脉及肠系膜上静脉血流量, 同时采集血液学指标, 依据 Logistic 回归模型计算  $P$  值, 如  $P$  值  $< 0.5$  为达标组; 否则为不达标组, 则加服五苓散 3 个月后再行多普勒检查, 如  $P$  值  $< 0.5$  作为五苓散应答组, 否则为无应答组。观察患者继续原方案用药 1 年内及长期服药随访 3 年的再出血率。结果 40 例患者完成研究, 用药 1 年内达标组再出血率明显低于不达标组 [17.6% (3/17) 比 52.2% (12/23),  $P < 0.05$ ]。3 年随访期内, 31 例完成终点随访, 加服五苓散后达标组再出血率低于不达标组 [57.1% (8/14) 比 88.2% (15/17)], 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 在持续服用五苓散的患者中, 服药后有效应答组再出血率较无应答组明显降低 [40.0% (4/10) 比 84.6% (11/13),  $P < 0.05$ ]。结论 Logistic 数字回归模型能方便了解用药后门脉高压患者腹腔血管动力循环改变,  $P$  值 0.5 可作为药物选用与剂量调整的目标截断值, 能达标者早期再出血危险性下降。目前常规应用的心得安达标率低, 部分患者对加用五苓散后有治疗反应, 值得扩大病例数深入研究。

**【关键词】** Logistic 回归模型; 肝硬化; 再出血; 干预治疗; 监测

中图分类号: R285.6; R575.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.003

**Effect of Logistic regression model on monitoring efficacy of interfering treatment of inderal for patients with recurrent bleeding from hepatic cirrhosis: a 4-year prospective follow-up study** ZHENG Yong-ping, XU Yue-jun, GUO Jun-xiong, LIN Yi-fen. Department of Medicine, Shantou Central Hospital, Shantou 515031, Guangdong, China

**【Abstract】** Objective To investigate the clinical significance of Logistic regression model created on the basis of color Doppler blood flow quantity in portal, splenic and superior mesentery veins (Qspv and Qsmv) parameters for predicting efficacy of interfering treatment for re-bleeding from hepatic cirrhosis. Methods Fifty-nine cases with hepatic cirrhosis complicated with portal vein hypertension and esophageal varices bleeding history were enrolled; after taking inderal, the parameters of Qspv and Qsmv were checked by color Doppler instrument and analyzed with the Logistic regression model established in previous study. In the mean time, hematological indexes were collected. The response group was defined as the result of calculation reaching  $P < 0.5$  and non-response group,  $P > 0.5$ . Wulingsan (五苓散) was applied for patients in the latter group and 3 months later they were rechecked by Doppler examination. The re-bleeding rates in patients treated for 1 year and those long-term treated for 3 years and follow-up were observed. Results Forty cases finished the study in 1 year, re-bleeding rate in response group was lower than that in non-response group [17.6% (3/17) vs. 52.2% (12/23),  $P < 0.05$ ]. In 3 years of follow-up, 31 cases reached the end-point, the re-bleeding rate in response group with the addition of Wulingsan was lower than that in non-response such group [57.1% (8/14) vs. 88.2% (15/17)], but no statistical significant difference was seen ( $P > 0.05$ ), however the re-bleeding rate was significantly lower in response group of patients persistently taking Wulingsan than that in such Wulingsan non-response group [40.0% (4/10) vs. 84.6% (11/13),  $P < 0.05$ ]. Conclusion Logistic regression model based on Qspv and Qsmv parameters can facilitate to realize the abdominal vascular dynamic circulatory changes of cases with portal vein hypertension after drug treatment.  $P$  of 0.5 can be a cut-off point to select drug and regulate dosage. After treatment, the patients whose therapeutic response reaches the criterion has low re-bleeding rate in the near future. At present, the conventional treatment, inderal, in this study has low rate reaching the criterion, and after part of these non-response patients receive Wulingsan, the response rate becomes higher. Therefore, it is necessary to expand the number of cases to investigate the topic more deeply.

**【Key words】** Logistic regression model; Hepatic cirrhosis; Re-bleeding; Interfering treatment; Monitoring

基金项目, 广东省汕头市重点科研项目 [汕府科 (2004) 65]

作者简介, 郑永平 (1963-), 男 (汉族), 广东省人, 教授, 硕士生导师, 主任医师, Email, zhengyongping@21cn.com.

门脉高压食管静脉曲张破裂出血与腹腔血管高动力循环密切相关。本课题组在前期的研究中曾发出基于多普勒脾静脉及肠系膜上静脉血流量测定

的 Logistic 回归模型应用软件,该模型纳入的指标较好地反映了门脉高压前向血流与后向血流异常的病理特征,可用于分析门脉高压时异常增高的腹腔血流量,有助于门脉高压出血危险性的预测<sup>[1]</sup>。2005 年 1 月至 2010 年 11 月,本课题组在临床工作中采用 Logistic 回归模型监测门脉高压患者服用心得安后腹腔血流量的变化,发现用药后能达到模型截断值者早期再出血率明显降低,部分服用心得安后未达标者加服以中药五苓散为基础的经验方后达标率有所提高;而且发现,加服五苓散后能有效应答者除了腹腔血流量参数能下降、早期再出血率降低外,长期服用者 3 年随访期内的再出血率也较同期服用后无应答者明显降低。显示该模型在药物选用与疗效预测中的价值,现总结报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性对照研究方法,选择入组前 2 个月内有出血史并经内镜确诊为肝硬化食管静脉曲张破裂出血的 59 例患者,病毒性肝硬化诊断符合 2000 年全国病毒性肝炎会议标准;酒精性肝硬化确诊需有嗜酒史最少 10 年、每日 80 g 以上。排除肝硬化恶变、脾切除术、静脉曲张套扎、硬化剂注射术者。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者及家属的知情同意。

1.2 研究方法:患者在排除服用心得安禁忌证后开始用药,每次 5 mg,每日 2 次,并按心率调整剂量,以心率减慢至基础值的 25%或 55 次/min 为目标。用彩色多普勒测定门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉血流量,同时采集血液学指标;按下列回归方程计算 P 值,若 P 值 > 0.5,则在服心得安基础上加服以五苓散为基础的经验方,3 个月后再行多普勒检查。

$$\text{Logit } P = -1.987 + 0.012X_1 + 0.026X_2 - 0.742X_3$$

$$P \text{ 值} = \frac{\exp^{-1.987 + 0.012X_1 + 0.026X_2 - 0.742X_3}}{1 + \exp^{-1.987 + 0.012X_1 + 0.026X_2 - 0.742X_3}}$$

式中, X<sub>1</sub> 为脾静脉血流量, X<sub>2</sub> 为肠系膜上静脉血流量, X<sub>3</sub> 为血小板平均体积(MPV)。

所计算的 P 值 < 0.5 定义为达标组,否则为不达标组;服用五苓散后计算的 P 值 < 0.5 定义为五苓散应答组,否则为无应答组。

两组患者均按照原治疗方案治疗 1 年,比较两组间 1 年内早期再出血率。随后进入一般随访期,患者继续原治疗方案,电话或门诊随访 3 年,期间再出血即为随访终点。剔除随访期间因肝硬化其他并发症死亡或因其他原因改用其他治疗措施者。

1.3 统计学分析:将所有资料输入计算机进行数据

分析,依据确立的数字模型软件计算 P 值,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 t 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验, P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 一般情况:入选的 59 例患者中,因未完成多普勒检查随访测定或其他原因退出研究 19 例。40 例完成多普勒检查随访并在参数指导下用药且严密随访 1 年;随后的 3 年随访期间中有 9 例因死亡或其他并发症退出研究;最终 31 例到达随访终点。

2.2 Logistic 模型截断值达标情况(表 1):40 例入组患者常规服用心得安后,有 5 例达标,达标率为 12.5%;加用五苓散后,有 17 例达标,达标率提高至 42.5%。达标与不达标两组年龄、病因比较差异无统计学意义(均 P > 0.05),说明两组有可比性。

表 1 两组患者一般资料及再出血率比较

| 组别   | 例数 | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 病因(例) |     | 再出血率(例/例%)  |             |
|------|----|------------------------------|-------|-----|-------------|-------------|
|      |    |                              | 病毒性   | 酒精性 | 用药 1 年内     | 随访 3 年      |
| 达标组  | 17 | 58.8 ± 11.8                  | 12    | 5   | 17.6(3/17)* | 57.1(8/14)  |
| 不达标组 | 23 | 52.3 ± 8.6                   | 18    | 5   | 52.2(12/23) | 88.2(15/17) |

注:与不达标组比较,\*P < 0.05

2.3 用药 1 年再出血率(表 1):达标组用药 1 年内再出血率明显低于不达标组(P < 0.05)。

2.4 随访 3 年再出血率(表 1):达标组随访 3 年内再出血率较不达标组低,但差异无统计学意义(P > 0.05);分层分析显示,在两组中能长期服用五苓散的 23 例患者中,应答组较无应答组再出血率明显降低[40.0%(4/10)比 84.6%(11/13), P < 0.05]。说明 Logistic 模型对远期再出血的预测准确性下降,但服用五苓散后能产生应答,多普勒腹腔血流量参数能有效下降者,长期用药有助于降低再出血率。

### 3 讨论

有研究显示,门脉高压食管静脉曲张破裂出血后再出血率高达 50%~80%<sup>[2]</sup>,迄今的治疗手段包括药物治疗、手术治疗、放射介入治疗、内镜下静脉曲张套扎或硬化剂注射术等<sup>[3]</sup>。心得安是目前预防门脉高压静脉曲张破裂出血的代表性药物,但临床研究发现,仅约 1/3 的患者有治疗反应<sup>[4-6]</sup>。如何筛选适合患者选用的药物进行预防治疗,采用何种参数作为药物应用有效与否的参考指标,目前仍有争论。研究表明,用药后肝静脉压力梯度(HVPG)下降到 12 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)以下或下降到基线值的 20%以上能使再出血率明显降低<sup>[6]</sup>,但因其有创性而限制了临床应用。临床上多认为内镜下食管静脉曲张的形态、红色征与出血危险性相关,但

患者难以接受反复的内镜检查。本课题组在前期的研究中依据门脉高压的病理生理特点,对多项文献已报道的可能作为预测出血的参考指标进行了多因素回归分析,筛选出有意义的指标建立数字化回归方程,该方程纳入了脾静脉、肠系膜上静脉血流量参数,能更好地反映门脉高压前向血流与后向血流异常增高的病理特征,较好地反映了肝硬化时腹腔血流高动力循环现象;对方程所纳入的血管血流量参数与食管静脉曲张度关系进行分析的结果也表明具有一定相关性<sup>[7]</sup>。

本研究中将 Logistic 回归模型用于药物选用与疗效监测结果显示,按常规口服心得安后,即使心率减慢能达到目标值,但腹腔血流量有效下降的达标率不高,只有 12.5%。在研究过程中,曾给患者加用小剂量利尿药,但初步的结果并不能使血流量参数有效下降,而长期服用大剂量利尿剂可能存在副作用。五苓散有利尿消肿、调节免疫功能的作用,且副作用相对较小,可长期服用<sup>[8]</sup>。而传统中药在肝硬化并发症治疗上有一定疗效<sup>[9]</sup>,为此,本研究选用传统方药五苓散作为主方,结果发现,五苓散能使部分患者腹腔血流量参数有效下降,达标率从 12.5%明显提高到 42.5%;用药 1 年后,达标组再出血率较不达标组明显降低。提示为预防门脉高压再出血,应尽量选用能使腹腔血管高动力循环有效下降的药物,如单用心得安无有效应答,五苓散有助于提高疗效。

一般情况下,门脉高压首次出血后早期再出血率很高,之后 3 年内有第 2 次再出血高发期。本研究中在完成多普勒腹腔血管血流量参数指导下用药 1 年的密切随访期后,对入组研究的患者在原治疗方案基础上再进行为期 3 年的跟踪随访,经分层分析显示,服用五苓散后能有效应答、腹腔血流量参数能有效下降者再出血率明显较服用五苓散后无应答者降低。提示在选用传统验方时,利用多普勒作为选药与疗效预测具有一定参考价值,对服药后参数能有效下降者可考虑长期坚持服用,该结果在临床上

有实用意义,传统医药在肝硬化并发症治疗上有一定疗效<sup>[9]</sup>。但由于传统验方需长期服用,患者难以坚持,如何筛选合适病例主要依靠主观因素较强的辨证论治,如果有客观指标作为参考,将更为直观并能提高患者用药的依从性。但由于本组病例数少,需进一步扩大病例进行验证研究。

综上所述,基于脾静脉及肠系膜上静脉血流量等参数建立的 Logistic 数字回归模型能方便了解用药后腹腔血管动力循环改变,能有效应答者早期再出血危险性下降。目前常规服用心得安应答率低,有必要研究、筛选更有效的药物。部分患者对传统验方五苓散有治疗反应,值得扩大病例深入研究。以模型截断值, $P$  值 0.5 可作为药物选用与剂量调整的目标截断值,对用药后无法达标者,再出血危险性很高,必要时应考虑其他介入治疗手段<sup>[10]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 郑永平,杨壁辉,王家刚,等.无创性预测门脉高压静脉曲张出血的 Logistic 回归模型.中华急诊医学杂志,2003,12(11):755-757.
- [2] 胡亚民,刘雅刚,胡亚力,等.静滴单硝酸异山梨酯治疗食管-胃底静脉曲张破裂出血临床对比观察.中国中西医结合急救杂志,2001,8(1):49.
- [3] 胡建平,陈军,吴松,等.门脉高压症上消化道出血急诊手术的策略.中国中西医结合急救杂志,2010,17(1):51-52.
- [4] 李淑芳.普萘洛尔和奥美拉唑预防肝硬化上消化道再出血的临床观察.中国中西医结合急救杂志,2009,16(2):109-110.
- [5] 季峰,徐勤伟,张晖庆.食管静脉曲张套扎术后早期再出血的危险因素探讨.中国内镜杂志,2010,16(4):344-347.
- [6] Patch D, Sabin CA, Goulis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. Gastroenterology, 2002, 123(4):1013-1019.
- [7] 郑永平,林奕芬,郑晓璇,等.脾静脉、肠系膜上静脉血流量与食管静脉曲张度对比分析.中华消化内镜杂志,2006,23(6):444-445.
- [8] 潘向荣.自拟“五苓术芪汤”与复方丹参注射液联用治疗肝硬化腹水伴出血倾向疗效观察.中国中西医结合急救杂志,1999,6(7):318-320.
- [9] 郑永平,杨壁辉,林奕芬,等.复方丹参对肝硬化患者心电图 QT 间期延长的治疗作用.中国中西医结合急救杂志,2002,9(6):353-355.
- [10] 关伟,张秀军,刘增会.门脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血的双介入治疗.中国危重病急救医学,2005,17(3):160.

(收稿日期:2011-04-24) (本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

#### 《中国中西医结合急救杂志》对图表的要求

作者投稿时,原稿中若有图(表),每幅图表应单占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠有图(表)题。说明性的文字应置于图(表)下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公公用缩写。线条图应墨绘在白纸上,高宽比例以 5:7 为宜。以计算机制图者应提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在照片上。每幅图的背面应贴上标签,注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。电子版投稿中图片建议采用 JPG 格式。

关于表格,建议采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计和统计学处理内容(如  $t$  值、 $P$  值等),则在此行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的 1/3 确定有效位数。