

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.20.014
文章编号: 1005-8982 (2019) 20-0074-05

肝硬化患者并发肾损害危险因素的回溯性分析

周一萌¹, 王岩¹, 路丽芳², 冯国和¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院 感染科, 辽宁 沈阳 110022; 2. 许昌市中心医院 感染科, 河南 许昌 461000)

摘要: 目的 探讨肝硬化合并肾损害患者的临床特征, 进一步分析发生肾脏损伤的危险因素。**方法** 选取2016年1月—2018年7月中国医科大学附属盛京医院感染科收治的各类原因所致肝硬化患者429例, 根据Child-Turcotte-Pugh (CTP) 分级标准, 将患者分为CTP A级、CTP B级及CTP C级。对患者一般情况、病因、肝功能分级、肾功能及预后等因素进行比较。**结果** 各组患者病因构成比比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CTP C级患者血清肌酐 (Scr)、胱抑素 C (Cys C) 高于其余两组 ($P < 0.05$), CTP A患者估算的肾小球滤过率 (eGFR) 高于其余两组 ($P < 0.05$)。各组患者合并肾损害发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肾损害发生率随CTP分级升高有增加的趋势; 多因素 Logistic 回归分析结果显示, CTP 分级 [$\hat{OR}=2.324$ (95% CI: 1.495, 3.614), $P=0.000$]、年龄 [$\hat{OR}=3.730$ (95% CI: 2.185, 6.367), $P=0.000$] 是肾损害发生的独立影响因素。**结论** 肝硬化患者的肝脏储备功能与病因、Scr、Cys C 及 eGFR 密切相关; CTP 分级越高, 合并肾损害的发生率越高、损害程度越重; CTP 分级和年龄是肝硬化患者发生肾脏损伤的独立影响因素。

关键词: 肝硬化; 肾疾病; 预测

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

Retrospective analysis of risk factors for kidney injury in cirrhosis patients

Yi-meng Zhou¹, Yan Wang¹, Li-fang Lu², Guo-he Feng¹

(1. Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China; 2. Department of Infectious Diseases, Xuchang Central Hospital, Xuchang, Henan 461000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics in patients with cirrhosis and complicated kidney damage, and to further analyze the risk factors for kidney injury. **Methods** The general situation, causes and classification of liver function, kidney function and prognosis factors of 429 patients with cirrhosis admitted in the department of infectious diseases of Shengjing Hospital of China Medical University were retrospectively analyzed. **Results** There was statistically significance in the constituent ratio of etiology of cirrhosis ($P < 0.05$); the levels of Scr and Cys C in CTP C patients were higher than those in the other two groups ($P < 0.05$), and the level of eGFR was higher in CTP A group than those in others ($P < 0.05$); there was statistically significance in the incidence of kidney injury among three groups ($P < 0.05$), and the incidence of kidney injury has trend of increasing with the development of CTP ($P < 0.05$); CTP classification [$\hat{OR}=2.324$ (95% CI: 1.495, 3.614)] and age [$\hat{OR}=3.730$ (95% CI:

收稿日期: 2019-04-22

[通信作者] 冯国和, E-mail: fenggh@sj-hospital.org

2.185, 6.367)] were independent associated risk factors for kidney injury. **Conclusions** Liver reservation function in patients with cirrhosis is closely related to the etiology, Scr, Cys C and eGFR. The higher the CTP class is, the higher the incidence of kidney injury is and the greater the injury degree is. CTP class and age are independent risk factors for kidney injury in patients with cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis; kidney diseases; prediction

肾脏损害是肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 患者常见的并发症且严重影响预后。严重感染、大量腹水、内脏血管扩张及有效循环容量不足等均能引起肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降, 出现不同程度的肾障碍, 部分患者及早发现、及早用药可使病情得到逆转, 否则进一步进展至肝肾综合征、急性肾功能衰竭, 病死率会显著提高^[1-2]。本研究对 429 例 LC 患者的临床资料进行回溯性分析, 探讨发生肾脏损伤的相关危险因素, 为早期发现、早期干预及改善 LC 患者预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 7 月中国医科大学附属盛京医院感染科收治的各类原因所致 LC 患者 429 例。其中, 男性 299 例, 女性 130 例; 年龄 22 ~ 90 岁, 平均 (52 ± 12) 岁。患者诊断符合 2015 年中国最新版慢性乙型肝炎防治指南、丙型肝炎防治指南, 2009 年美国肝病学会原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 指南建议, 酒精性肝硬化符合 2010 年 1 月中华医学会肝病学会修订的酒精性肝病诊疗指南^[3-6]。排除合并甲状腺功能亢进或减退、纳入前 1 周曾应用糖皮质激素、妊娠或哺乳期、急性重症感染、复杂尿路感染、存在原发肾脏疾病及 3 周内曾发生急性心脑血管事件的患者。采集患者血清白蛋白、凝血酶原时间及血清总胆红素, 腹水及肝性脑病资料, 根据患者在院病历及影像学资料进行判定, 根据 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 分级标准, 将患者分为 CTP A 级、CTP B 级及 CTP C 级, 分别有 158、162 例和 109 例^[7]。

1.2 方法

按照设定的调查表收集数据, 包括人口学资料 (性别、年龄及住院日期)、既往疾病史 (高血压、糖尿病、肾结石及肾囊肿等已知 GFR 下降的相关危险因素), 入院后完善患者的肝功能、凝血酶原时间、血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、胱抑素 C (cystatin

C, Cys C) 及影像学资料等。本研究将估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 ml / (min · 1.73 m²) 定义为肾损害, eGFR 数值根据慢性肾病流行病学合作组 2012 年推出的 CKD-EPI Scr/CySc 方程计算^[8-9]。

$$eGFR = 135 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(\text{Cys C}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{Cys C}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\text{女性} \times 0.969] [\text{黑人} \times 1.08]$$

其中女性 κ 值为 0.7, 男性为 0.9, 女性 α 值为 -0.248, 男性为 -0.207, min 是 Scr/ κ 最小值或 1, max 是 Scr/ κ 最大值或 1。

1.3 临床指标

血清白蛋白、总胆红素、Cys C 及 Scr 检测采用美国 Beckman 公司的 Coulter 5400 全自动生化免疫分析仪; 凝血酶原时间检测采用西班牙沃芬公司的 ACL-TOP-700 全自动凝血分析仪。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较用方差分析或 H 检验, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料以率 (%) 或构成比表示, 比较用 χ^2 检验; 危险因素分析采用单因素和多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料比较

各组患者年龄和性别构成比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组患者病因比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组患者肾功能比较

各组患者 Scr、Cys C 及 eGFR 比较, 采用方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CTP C 级患者 Scr、Cys C 高于其余两组, CTP A 级患者 eGFR 高于其余两组。LC 患者随肝脏储备功能恶化, 肾功能也逐渐下降。见表 2。

表 1 各组患者一般资料比较

CTP 分级	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	病因 / 例					
				乙型肝炎病毒	丙型肝炎病毒	乙型肝炎病毒 + 丙型肝炎病毒	酒精性 肝硬化	PBC	其他
CTP A 级	158	51 ± 11	104/54	96	41	2	7	6	6
CTP B 级	162	53 ± 12	116/46	92	32	0	14	9	15
CTP C 级	109	52 ± 12	79/30	58	11	1	17	4	18
F/ χ^2 值		1.247	1.801			32.197			
P 值		0.288	0.406			0.000			

表 2 各组患者肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

CTP 分级	n	Scr / (mg/dl)	Cys C / (mg/L)	eGFR / (mg/min)
CTP A 级	158	0.73 ± 0.16	1.04 ± 0.25	90.68 ± 18.75
CTP B 级	162	0.76 ± 0.37	1.18 ± 0.47	85.62 ± 23.50
CTP C 级	109	0.89 ± 0.64	1.36 ± 0.83	83.19 ± 32.13
F 值		5.682	11.848	3.357
P 值		0.004	0.000	0.036

2.3 各组患者合并肾损害比较

429 例 LC 患者中有 50 例 (11.65%) 合并肾损害。其中 CTP A 级 8 例 (5.06%), CTP B 级 21 例 (12.96%), CTP C 级 21 例 (19.27%), 经 χ^2 趋势检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2_{趋势} = 12.977, P = 0.001$), 即肾损害发生率随 CTP 分级升高有增加的趋势。

计算不同 CTP 评分患者的 eGFR, CTP A 级患者为 57.94 (46.8, 59.2) ml / (min · 1.73 m²), CTP B 级患者为 43.62 (33.4, 54.7) ml / (min · 1.73 m²), CTP C 级患者为 28.12 (22.9, 44.4) ml / (min · 1.73 m²), 各组患者 eGFR 比较, 采用 H 检验, 差异有统计学意义 ($H = 15.077, P = 0.001$), CTP A 级高于其余两组 ($P < 0.05$)。

2.4 不同病因导致的患者肾损害发生率比较

不同病因导致的患者肾损害发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 丙型肝炎病毒肾损害发生率高于酒精性肝硬化、PBC 和乙型肝炎病毒。见表 3。

2.5 患者发生肾损害的 Logistic 回归分析

分别对年龄、性别、CTP 分级、糖尿病、高血压、肾脏占位 (肾囊肿、肾结石等) 及乙肝 / 丙肝患者是否经病因治疗进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、CTP 分级及高血压是肾损害发生的影响因素 ($P < 0.05$) (见表 4)。进一步的多因素 Logistic 回

归分析结果显示, CTP 分级、年龄是肾损害发生的独立影响因素 ($P < 0.05$) (见表 5)。

表 3 不同病因导致的患者肾损害发生率比较 例 (%)

病因	n	肾损害	χ^2 值	P 值
乙型肝炎病毒	246	18 (7.32)		
丙型肝炎病毒	84	17 (20.24)		
酒精性肝硬化	38	5 (13.16)	13.500	0.009
PBC	19	2 (10.53)		
其他	39	8 (20.51)		

表 4 患者发生肾损害的单因素 Logistic 回归分析参数

自变量	\hat{OR}	95% CI		P 值
		下限	上限	
年龄	3.887	2.341	6.452	0.000
性别	1.213	0.649	2.266	0.546
CTP 分级	2.010	1.356	2.979	0.001
糖尿病	1.761	0.800	3.879	0.160
高血压	2.676	1.294	5.537	0.008
肾脏占位	1.747	0.894	3.415	0.103
丙肝	2.807	0.334	23.600	0.342

表 5 患者发生肾损害的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	\hat{OR}	95% CI		P 值
		下限	上限	
年龄	3.730	2.185	6.367	0.000
性别	1.039	0.522	2.069	0.913
CTP 分级	2.324	1.495	3.614	0.000
糖尿病	1.116	0.417	2.983	0.827
高血压	1.995	0.806	4.938	0.135
肾脏占位	1.292	0.615	2.716	0.499
丙肝	0.392	0.026	5.837	0.497

3 讨论

CTP 分级作为肝脏储备功能的量化分级标准, 自提出后一直受到临床医生的认同并被广泛应用。崔春吉等^[10] 研究显示 LC 患者食管静脉曲张的发生率与性别相关, 食管胃底静脉曲张的程度可以部分反映 LC 的病情。本研究对 LC 患者病因比较, 差异有统计学意义, 说明不同原因所致的 LC 造成肝脏损害的程度有差别。

作为衡量肾脏功能的指标, 有人认为 Scr 在 LC 患者可能得到略高估于实际的结果, 但仍可作为传统优化指标^[11-12]。而 Cys C 是反映早期 GFR 变化的可靠内源性标志物^[13]。MINDIKOGLU 等^[14] 建议评估 LC 患者肾功能时, 测量血清 Cys C 作为 Scr 的补充。另有多项研究证明以 Scr 和 Cys C 为基础的 CKD-EPIScr/Cysc 方程是目前评估 LC 患者 eGFR 最简便可行且准确度高的方法^[15-17]。本研究对不同 CTP 分级的 LC 患者上述指标进行统计分析, 差异均有统计学意义, 表明随肝脏储备功能恶化, 肾脏功能也逐渐下降。

LC 合并肾损伤机制尚未完全明确, 可能与肾内血流重新分布、肾脏灌注不足、肾小球或肾小管上皮细胞的线粒体受损等多种因素相关^[18]。本研究结果表明, 不同病因的 LC 发生肾损害的情况有差异, 乙型肝炎 LC 肾损害发生率为 7.32%, 丙型肝炎 LC 肾损害发生率为 20.24%。既往同样有研究表明丙型肝炎病毒比乙型肝炎病毒感染引起的肾损害发病率更高^[19]。CAI 等^[20] 开展的一项大型横断面研究中发现, 伴转移酶升高的乙型肝炎病毒感染者 eGFR 约为无乙型肝炎病毒感染者的 4.07 倍。

已有多项研究提示年龄、性别、高血压、糖尿病、肾囊肿及肾结石等均为慢性肾脏病的相关危险因素^[21-22]。本研究同时关注了 LC 患者合并肾损害的影响因素, 单因素 Logistic 回归分析结果显示年龄、CTP 分级及高血压是肾损害发生的影响因素。多因素 Logistic 回归分析显示, CTP 分级程度、年龄是肾损害的独立影响因素。既往有研究表明, 应用替比夫定抗病毒治疗, 能够提高血清 eGFR, 而应用阿德福韦酯治疗则需早期警惕血清 eGFR 的下降^[23]。本研究结果乙肝/丙肝 LC 是否经病因治疗与肾损害不相关, 但存在患者纳入的局限性, 纳入的乙肝 LC 患者多未行抗病毒治疗, 而纳入的丙肝 LC 患者, 先前治疗大多使用干扰素, 而 CTP 分级较高的患者通常有干扰素治疗的禁忌证。

综上所述, 对于肝脏储备功能差的 LC 患者, 尤其是老年人, 需特别注意监测肾功能, 注意避免诱发肾脏损伤加重的因素, 尤其是顽固性腹水、上消化道出血、继发感染及电解质紊乱, 需要早期干预、及时纠正, 避免疾病进展至急性肾损伤, 甚至肝肾综合征, 以最大限度地降低病死率, 延长患者的生存期, 减少医疗负担。

参 考 文 献:

- [1] ANGELI P, GINES P, WONG F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the international club of ascites[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 968-974.
- [2] BUCSICS T, KRONES E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2017, 5(2): 127-137.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941-1958.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1961-1979.
- [5] LINDOR K D, GERSHWIN M E, POUPON R, et al. Primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 291-308.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. *中国肝脏病杂志*, 2010, 2(3): 167-170.
- [7] CHOLONGITAS E, PAPTAEODORIDIS G V, VANGELI M, et al. Systematic review: the model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(11/12): 1079-1089.
- [8] JONAS B, ANDERS G, ANDERS L, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in sweden[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(3): 403-414.
- [9] ZHU Y, YE X H, ZHU B, et al. Comparisons between the 2012 new CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration) equations and other four approved equations[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): DOI: 10.1371/journal.pone.0084688.
- [10] 崔春吉, 金永日, 朴熙绪, 等. 肝硬化患者食管静脉曲张的相关因素分析 501 例[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(18): 2269-2272.
- [11] PASALA S, CARMODY J B. How to use serum creatinine, cystatin C and GFR[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2017, 102(1): 37-43.
- [12] LEEM A Y, PARK M S, PARK B H, et al. Value of serum cystatin C measurement in the diagnosis of sepsis-induced kidney injury and prediction of renal function recovery[J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(3): 604-612.
- [13] ASSAL H S, TAWFEEK S, RASHEED E A, et al. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction

- in type 2 diabetes mellitus[J]. *Clinical Med Insights*, 2013, 6(5): 7-13.
- [14] MINDIKOGLU A L, OPEKUN A R, MITCH W E, et al. Cystatin C is a gender-neutral glomerular filtration rate biomarker in patients with cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(3): 665-675.
- [15] KRONES E, FICKERT P, ZITTA S, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis[J]. *BMC Nephrology*, 2015, 16(1): 196.
- [16] MINDIKOGLU A L, DOWLING T C, WEIR M R, et al. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1532-1542.
- [17] 路丽芳, 冯国和. 肝硬化并发肾损伤早期检测指标的研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(9): 1797-1800.
- [18] ACEVEDO J G, CRAMP M E. Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and therapy[J]. *World J Hepatol*, 2017, 28(6): 293-299.
- [19] GLUHOVSCHI C, VELCIOV S, BUZAS R, et al. Is there any difference between the glomerular filtration rate of patients with chronic hepatitis B and C and patients with cirrhosis[J]. *Hepat Mon*, 2013, 13(4): DOI: 10.5812/hepatmon.6789.
- [20] CAI J, FAN X, MOU L, et al. Association of reduced renal function with hepatitis B virus infection and elevated alanine aminotransferase[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(10): 1561-1566.
- [21] LIANG S, WANG W L, ZHU F L. Chinese observational prospective study of ageing population with chronic kidney disease (C-OPTION): a study protocol[J]. *BMJ Open*, 2018, 24(2): DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019457.
- [22] ARNOLD J J, HAYER M, SHARIF A. Acute care QUALiTy in chronic kidney disease (ACQUATIK): a prospective cohort study exploring outcomes of patients with chronic kidney disease[J]. *BMJ Open*, 2015, 3(4): DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006987.
- [23] 韩峰, 周莹. 替比夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者血清 eGFR 的动态变化 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(13): 100-103.

(李科 编辑)