

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.016

文章编号: 1005-8982 (2019) 21-0081-05

甲胎蛋白和胆碱酯酶在肝衰竭临床结局 预测中的应用价值探讨

尹萌, 秦晓松, 刘勇

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

摘要: **目的** 探讨甲胎蛋白 (AFP) 和胆碱酯酶 (ChE) 在肝衰竭临床结局中的应用价值。 **方法** 选取中国医科大学附属盛京医院 179 例肝衰竭患者, 根据患者离院时状态分为生存组及死亡组。收集患者肝衰竭相关实验室指标并进行比较, 通过 Logistic 多因素回归分析筛选影响肝衰竭临床结局的危险因素。使用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析相关指标对肝衰竭临床结局的预测能力。 **结果** 多因素 Logistic 回归发现国际标准化比值 (INR) [$\hat{OR}=4.393$, (95% CI: 2.174, 8.879)]、白蛋白 (Alb) [$\hat{OR}=1.956$, (95% CI: 1.184, 3.231)]、甲胎蛋白 (AFP) [$\hat{OR}=1.371$, (95% CI: 1.075, 1.748)] 和胆碱酯酶 (ChE) [$\hat{OR}=5.276$, (95% CI: 3.586, 7.762)] 是影响肝衰竭预后的危险因素。AFP 预测肝衰竭预后的曲线下面积 (AUC) 为 0.808, 敏感性为 86.6% (95% CI: 78.2%, 92.7%), 特异性为 63.4% (95% CI: 52.0%, 73.8%); ChE 预测肝衰竭预后的 AUC 为 0.802, 敏感性为 53.6% (95% CI: 43.2%, 63.8%), 特异性为 92.7% (95% CI: 84.8%, 97.3%)。两者联合的 AUC 为 0.872, 高于两者单独预测的准确性 (AFP: $Z=3.084$, $P=0.002$; ChE: $Z=2.945$, $P=0.003$), 其敏感性为 84.5% (95% CI: 75.8%, 91.1%), 特异性为 76.8% (95% CI: 66.2%, 85.4%)。 **结论** AFP 及 ChE 可用于预测肝衰竭患者临床结局, 两者联合可以对肝衰竭临床结局作出较为准确的预测。

关键词: 肝衰竭; 甲胎蛋白类; 胆碱酯酶类; 实验室指标

中图分类号: R575.3

文献标识码: A

Value of AFP and ChE in predicting clinical outcome of liver failure

Meng Yin, Xiao-song Qin, Yong Liu

(Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

Abstract: Objective To explore the value of alpha fetal protein (AFP) and cholinesterase (ChE) in predicting clinical outcome of liver failure. **Method** A total of 179 patients with liver failure in our hospital was recruited. They were divided into the survival group and the death group according to the condition of the patients leaving the hospital. The laboratory index related to liver failure of two groups were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the risk factors of clinical outcome of liver failure. ROC curves were used to evaluate the predictive ability of relevant indicators for clinical outcomes of liver failure. **Results** Multivariate logistic regression found that AFP [$\hat{OR}=1.371$, (95% CI: 1.075, 1.748)], ChE [$\hat{OR}=5.276$, (95% CI: 3.586, 7.762)], international normalized ratio (INR) [$\hat{OR}=4.393$, (95% CI: 2.174, 8.879)], and albumin (ALB) [$\hat{OR}=1.956$, (95% CI: 1.184, 3.231)] were independent factors influencing the prognosis of liver failure, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of AFP predicting the prognosis of liver failure was 0.808, the sensitivity was 86.6% (95% CI: 78.2%, 92.7%), and the specificity was 63.4% (95% CI: 52.0%, 73.8%). The AUC of ChE was 0.802, the

收稿日期: 2019-03-05

[通信作者] 刘勇, E-mail: liuy@sj-hospital.org

sensitivity and specificity were 53.6% (95% CI: 43.2%, 63.8%) and 92.7% (95% CI: 84.8%, 97.3%). The AUC of the combination of AFP and ChE was 0.872, which was significantly higher than AFP and ChE (AFP: $Z = 3.084$, $P = 0.002$; ChE: $Z = 2.945$, $P = 0.003$), the sensitivity was 84.5% (95% CI: 75.8%, 91.1%), and the specificity was 76.8% (95% CI: 66.2%, 85.4%). **Conclusion** AFP and ChE can be used to predict the clinical outcomes of patients with liver failure, and the combination can make a more accurate prediction of the clinical outcome of liver failure.

Keywords: liver failure; alpha-fetoproteins; cholinesterases; laboratory indicators

肝衰竭是以肝干细胞大面积受损为直接原因的严重肝病症候群,病死率极高^[1]。在病因相同的情况下,患者的预后均有所不同,故准确预测患者预后对治疗方案的调整极其重要^[2]。目前尚无公认的可良好预测肝衰竭患者预后情况的评估方法,现阶段常用模型主要有 Child-Turcotte-Push 模型(CPT 模型)^[3]、终末期肝病模型(model for end stage liver disease, MELD)等。其中 MELD 因受主观因素影响较小近年来被广泛应用^[4],但仍有研究表明其在肝衰竭患者预后的评估中优势并不明显^[5]。白蛋白(Albumin, Alb)因可反映肝脏合成功能而在临床上被作为估计患者预后的参考指标,但其实际值易受补充凝血因子、血浆置换等治疗措施影响^[6],进而无法真实反映患者肝功能及肝衰竭严重程度。研究表明甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)、胆碱酯酶(Cholinesterase, ChE)除能反映肝脏的合成及再生功能外,还不易被短期干预措施所影响,故可能成为预测患者临床结局的指标,且其指标的明显异常可能与患者病情严重程度具有一定相关性,但目前此类研究较少。基于此,本研究收集肝衰竭患者的相关生化指标,筛选出影响患者临床结局相关的危险因素,并分析其对患者临床结局的评估效能,以期为临床肝衰竭治疗提供指导作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2018 年 6 月中国医科大学附属盛京医院肝衰竭 179 例患者的临床资料,采用 2012 年中华医学会修订的《肝衰竭诊疗指南》^[7]对患者进行评估并分期,将符合该指南的患者纳入研究。排除标准:①年龄 <16 岁或 >75 岁;②合并肝癌患者;③其他系统或器官良、恶性肿瘤患者;④严重心血管、脑血管、肾、造血系统原发疾病患者;⑤精神系统原发疾病患者;⑥妊娠期、哺乳期妇女;⑦数据不全者。其中,男性 142 例,女性 37 例,年龄(38.6 ± 7.9)岁。根据患者死亡或出院转归,分为生存组(82 例)和死亡组(97 例)。研究方案及实验设计经本院医学伦理委员

会批准,患者家属知情并签署知情同意书。

1.2 研究方法

根据患者住院号统计患者初始入院未进行治疗时临床基本情况,包括年龄、性别、有无肝脏基础疾病、肝衰竭分期、有无肝性脑病及肝性脑病分期、有无上消化道出血、腹水、感染等并发症。并统计各项实验室指标:国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、AFP、ChE、Alb、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、尿素(Urea, U)、丙氨酸氨基转移酶(glutamic pyruvic transaminase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、血氨(Annibua, NH₃)。其中 INR 由凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和检测试剂的国际敏感指数(ISI)推算,PT 和 FIB 均采用美国贝克曼公司的 ACL-TOP 全自动凝血分析仪检测,AFP 采用德国罗氏公司的 CobasE 602 全自动免疫分析仪检测, NH₃ 采用德国西门子公司公司的 Dimension X Pand 全自动生化分析仪检测,其他指标的检测采用美国雅培公司的 I16200 全自动免疫生化分析仪。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;采用 Logistic 多因素回归分析肝衰竭的预后;采用 Spearman 相关分析潜在指标与肝衰竭分期的相关性;绘制 ROC 曲线,比较各潜在指标对肝衰竭临床结局的预测能力,并探索联合指标预测肝衰竭临床结局的可行性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者入院时基线资料

纳入的 179 例肝衰竭患者中,73 例合并肝脏基础病。肝衰竭早期 71 例,中期 69 例,晚期 39 例。其中, I、II 期肝性脑病 41 例, III、IV 期 10 例。47 例合并感染,21 例合并上消化道出血,30 例合并腹水。

2.2 两组患者相关实验室指标比较

两组患者 TC、AST、ALT 和 NH3 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组 TBIL、INR 和 U 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 生存组低于死亡组; 两组 AFP、Alb、FIB 和 ChE 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 生存组高于死亡组。见表 1。

2.3 影响肝衰竭临床结局的多因素 Logistic 回归分析

将 TBIL、INR、Alb、AFP、U、FIB、ChE 纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: INR [$\hat{OR}=4.393$, (95% CI : 2.174, 8.879)], Alb [$\hat{OR}=1.956$, (95% CI :

1.184, 3.231)], AFP [$\hat{OR}=1.371$, (95% CI : 1.075, 1.748)] 和 ChE ($\hat{OR}=5.276$, (95% CI : 3.586, 7.762)] 对肝衰竭临床结局有影响。见表 2。

2.4 不同分期患者 ChE、AFP、Alb、INR 的相关性分析

分别对所有患者的 ChE、AFP、Alb、INR 与患者病情分期进行相关性分析。其中 ChE、AFP、ALB 与病情分期呈负相关 ($r_s = -0.616$, -0.756 和 -0.399 , 均 $P = 0.000$); INR 与患者病情分期呈正相关 ($r_s = 0.548$, $P = 0.000$)。

表 1 两组患者实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TBIL/ (μ mol/L)	INR	AFP/ (ng/L)	Alb/ (g/L)	TC/ (mmol/L)	U/ (mmol/L)
生存组	82	306.75 \pm 83.94	2.18 \pm 0.46	184.36 \pm 41.25	34.68 \pm 3.42	2.77 \pm 0.68	7.92 \pm 0.86
死亡组	97	343.66 \pm 107.25	2.69 \pm 0.67	146.33 \pm 47.26	29.26 \pm 5.02	2.54 \pm 0.87	9.23 \pm 0.67
t 值		-2.529	-5.828	2.694	8.284	1.944	-11.218
P 值		0.012	0.000	0.008	0.000	0.054	0.000

组别	AST/ (u/L)	ALT/ (u/L)	FIB/ (g/L)	ChE/ (u/L)	NH3/ (μ mol/L)
生存组	417.42 \pm 102.36	478.62 \pm 176.31	2.35 \pm 0.64	3 870 \pm 740	63.87 \pm 13.85
死亡组	392.46 \pm 118.69	462.36 \pm 105.43	1.44 \pm 0.64	3 220 \pm 660	65.97 \pm 11.28
t 值	1.492	0.762	9.478	1.654	0.692
P 值	0.137	0.447	0.000	0.000	0.482

表 2 影响肝衰竭临床结局的多因素 Logistic 回归分析参数

影响因素	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
TBIL	0.256	0.469	1.158	0.886	1.292	0.515	3.240
INR	1.480	0.359	4.162	0.037	4.393	2.174	8.879
Alb	0.671	0.256	4.658	0.034	1.956	1.184	3.231
AFP	0.316	0.124	7.816	0.000	1.371	1.075	1.748
U	0.285	0.456	1.796	0.375	1.330	0.544	3.251
FIB	-0.138	0.543	3.097	0.089	0.871	0.300	2.525
ChE	1.663	0.197	8.562	0.000	5.276	3.586	7.762

2.5 AFP、ChE 对肝衰竭预后的预测能力分析

AFP、ChE 对肝衰竭预后预测的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.808 和 0.802。两者比较, AFP 的 AUC 较高, 其最佳诊断点为 140.7 μ g/L, 其敏感性为 86.6% (95% CI : 78.2%, 92.7%), 特异性为 63.4% (95% CI : 52.0%, 73.8%); ChE 最佳诊断点为 3.9 kU/L, 敏感性为 53.6% (95% CI : 43.2%, 63.8%)、特异性

为 92.7% (95% CI : 84.8%, 97.3%)。利用 Logistic 回归进行 AFP 联合 ChE 预测肝衰竭临床结局, AUC 为 0.872, 高于 AFP 和 ChE 单独预测肝衰竭的 AUC (AFP : $Z = 3.084$, $P = 0.002$; ChE : $Z = 2.945$, $P = 0.003$), 其最佳诊断点为 0.573, 敏感性为 84.5% (95% CI : 75.8%, 91.1%), 特异性为 76.8% (95% CI : 66.2%, 85.4%)。见图 1。

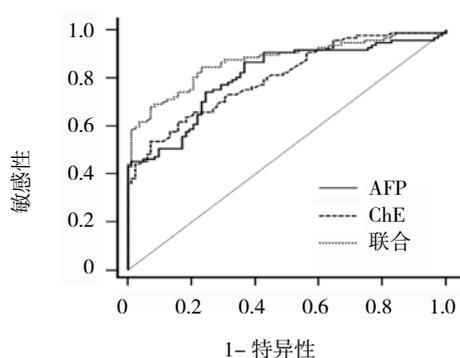


图 1 AFP、ChE 及其两者联合预测肝衰竭患者临床结局的 ROC 曲线

3 讨论

肝衰竭是指各种原因所致的肝细胞大面积受损、肝功能极度不全所致的临床症候群，病死率较高，酒精及慢性病毒性肝炎是肝衰竭的常见病因^[8]。病因相同的情况下，不同患者的临床表现、病情严重程度以及疾病的预后均有所不同^[9]。故准确评估患者病情严重程度并预测患者预后情况对肝衰竭治疗方案的选择有着至关重要的作用。目前用于评估肝衰竭预后的模型及标准有很多，但尚无公认的可以准确评估模型。ALT、AST 仅能够反映肝脏是否受损^[10]，尚无研究证实其与肝衰竭患者临床结局有关。Alb 可反映肝脏合成功能而常被作为预测肝衰竭患者临床结局的实验室指标^[11]，但易受治疗方案的影响而无法反应患者的真实情况。本研究通过对肝衰竭相关实验室指标进行筛选，希望找出影响患者临床结局的相关危险因素，并进一步分析其对患者临床结局的预测效能，为肝衰竭治疗提供参考方向。

在对生存组与死亡组患者的相关实验室指标比较，然后进一步进行 Logistic 多因素回归分析可以发现，INR、Alb、AFP 和 ChE 是肝衰竭临床结局的危险因素。AFP 作为肝癌的肿瘤标志物在生存组中高于死亡组，这与 VARSHNEY 等^[12]的研究结果一致，其可能原因是 AFP 可反映肝脏再生能力^[13]，与死亡组比较，生存组中 AFP 较高表明肝脏具有较好的再生能力，故而临床结局较好。ChE 是由肝脏产生的一种水解酶，是肝脏合成功能的评估指标之一^[14]，其血清水平下降表明肝脏合成功能受损。本研究中生存组 ChE 水平高于死亡组，此结果与 SATO 等^[15]的研究一致，即 ChE 水平下降可能意味着肝衰竭结局不良。INR 与 Alb 均可作为肝脏合成功能的指标，在本研究中两者也是肝衰竭临床结局的危险因素，但补充凝血因子及

血浆置换等肝衰竭治疗的常用方法会明显影响两者水平使其无法准确反映患者的真实状况。

进一步对肝衰竭不同分期患者 INR、Alb、AFP 和 ChE 进行比较可见，随着肝衰竭患者临床分期的进展，ALB、AFP 和 ChE 逐渐降低，INR 逐渐增高，且 ChE、AFP 与肝衰竭临床分期进展相关性较高。其可能原因是肝衰竭患者病情进展过程中所进行的各种治疗如补充凝血因子、营养支持等影响凝血功能及 AB 水平，使两者不能反映肝脏真实状态，而 ChE 与 AFP 受治疗等干预影响较小，故与肝衰竭临床分期相关性较高。

AFP 与 ChE 均同时是肝衰竭预后及严重程度的危险因素，因此，本研究进一步对两者评估肝衰竭预后的能力进行评估。在肝衰竭预后情况中可以得出 AFP 和 ChE 的 AUC 均不高，AFP 的敏感性较高、ChE 的特异性较高，所以两者分别作为单一指标评估肝衰竭预后的临床应用价值不大。但是当利用 Logistic 回归模型将 AFP 和 ChE 进行联合预测时，其 AUC 比两者单独预测均有提高。联合检测的敏感性可达 84.5%，同时特异性为 76.8%。提示双指标的联合评估能够较好预测肝衰竭患者的预后。

本研究以本院为唯一中心进行实验对象采集，可能具有一定的局限性。但各组间 AFP 与 ChE 有差异，故仍可一定程度上反应两者肝衰竭患者临床结局的关系。在接下来的研究中可联合多地区多中心进行合作，扩大样本量并提高样本代表性使研究结果具有更高的可信度。

综上所述，本研究通过对肝衰竭相关实验室指标进行回顾性分析，得出 AFP 与 ChE 是影响肝衰竭临床结局的危险因素，两者联合可以对肝衰竭临床结局情况作出较为准确的预测，并对临床肝衰竭治疗方案的选择起到一定指导作用。

参考文献:

- [1] ACHARYA S K. Management in acute liver failure[J]. Journal of Clinical & Experimental Hepatology, 2015, 5(1):104-115.
- [2] 张东敬,周彬,侯金林. 慢加急性肝衰竭预后模型的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1351-1356.
- [3] LO C H, LIU M Y, LEE M S, et al. Comparison between child-turcotte-pugh and albumin-bilirubin scores in assessing the prognosis of hepatocellular carcinoma after stereotactic ablative radiation therapy[J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2017, 99(1): 145-152.
- [4] ROTH J A, WIDMER A F, TSCHUDINSUTTER S, et al. The

- model for end-stage liver disease (MELD) as a predictor of short-term mortality in staphylococcus aureus bloodstream infection: A single-centre observational study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175669.
- [5] WERNLY B, LICHTENAUER M, VELLINGA N, et al. Model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score is associated with hemodynamic impairment and predicts mortality in critically ill patients[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2018, 51: 80-84.
- [6] YUEMENG W, YANG L H, YANG J H, et al. The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic de-compensation and acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology International*, 2015, 10(3): 462-469.
- [7] 王宇明, 李兰娟. 《肝衰竭诊治指南 (2012 年版)》治疗进展解读与探讨 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2013, 6(2): 77-80.
- [8] 赵紫烟, 安雪青, 史丽, 等. 血清前白蛋白 / 总胆红素比值对肝衰竭患者预后的预测价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017(21): 75-78.
- [9] 汪佳月. 肝衰竭病因分析及预后影响因素的 Logistic 回归分析 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [10] SAAD Y, AWAD A, ALAKEL W, et al. Data mining of routine laboratory tests can predict liver disease progression in egyptian diabetic patients with hepatitis C virus (G4) infection: a cohort study of 71â 806 patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(2): 201-206.
- [11] 吴家箴, 杨兴祥, 江南. 乙肝慢加急性肝衰竭患者血清白蛋白水平和 MELD 评分关系分析 [J]. *航空航天医学杂志*, 2017, 28(7): 811-812.
- [12] VARSHNEY A, GUPTA R, VERMA S K, et al. Alpha-fetoprotein as a prognostic marker in acute liver failure: a pilot study[J]. *Tropical Doctor*, 2016, 47(3): 202-205
- [13] KAKISAKA K, KATAOKA K, ONODERA M, et al. Alpha-fetoprotein: a biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure[J]. *Hepatology Research*, 2015, 45(10): 570-571.
- [14] MISCHKE R, VOLBRACHT J, REISWITZ A M V, et al. Pseudocholinesterase blood plasma activity and albumin concentration in cats with hepatopathies[J]. *Comparative Clinical Pathology*, 2015, 24(2): 427-434.
- [15] SATO T, YAMAUCHI H, SUZUKI S, et al. Serum cholinesterase is an important prognostic factor in chronic heart failure[J]. *Heart & Vessels*, 2015, 30(2): 204-210.

(张西倩 编辑)