

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.21.014

文章编号: 1005-8982(2017)21-0075-04

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

赵紫烟¹, 安雪青¹, 史丽¹, 童国相²

(1.天津市第五中心医院,天津 300450;2.长沙医学院附属医院,湖南 长沙 410219)

摘要:目的 探讨血清前白蛋白 / 总胆红素比值对肝衰竭患者预后的预测价值。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月 -2015 年 12 月该院收治的肝衰竭患者 152 例相关临床数据。Log-Rank 检验与生存有关的变量进行单因素分析,Cox 回归行多因素分析。**结果** 单因素分析显示,总胆红素($P=0.045$)、前白蛋白 / 总胆红素比值($P=0.000$)和肝性脑病($P=0.026$)为肝衰竭患者预后的影响因素。多因素 Cox 回归分析提示肝性脑病[HR=1.218, (95%CI:1.021,1.434) $P=0.041$]和前白蛋白 / 总胆红素比值[HR=0.712, (95%CI:0.609,0.853) $P=0.000$]是肝衰竭患者的独立预后因素。前白蛋白 / 总胆红素比值 >17.2 的患者预后好于前白蛋白 / 总胆红素比值 ≤17.2 的患者($P=0.000$)。**结论** 血清前白蛋白 / 总胆红素比值是肝衰竭患者的独立预后因素,对肝衰竭患者的预后预测具有良好的临床判断价值,值得临床进一步推广应用。

关键词: 肝衰竭;前白蛋白;总胆红素;预后因素

中图分类号: R575.1

文献标识码: A

Prognostic value of serum prealbumin/total bilirubin ratio in patients with liver failure

Zi-yan Zhao¹, Xue-qing An¹, Li Shi¹, Guo-xiang Tong²

(1. Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China; 2. The Affiliated Hospital of Changsha Medical University, Changsha, Hunan 410219, China)

Abstract: Objective To explore the prognostic value of prealbumin/total bilirubin ratio in patients with liver failure. **Methods** The clinical data of 152 patients with liver failure in our hospital from January 2008 to December 2015 were retrospectively analyzed. Log-Rank test was used for calculating survival related variable and univariate analysis, and Cox regression was used for calculating HR and multivariate analysis. **Results** Results of univariate analysis showed that total bilirubin ($P=0.045$), prealbumin/total bilirubin ratio ($P=0.000$) and hepatic encephalopathy ($P=0.026$) were prognostic factors for patients with liver failure. Results of multivariate Cox regression analysis demonstrated that hepatic encephalopathy (HR = 1.218; 95% CI: 1.021, 1.434; $P=0.041$) and the prealbumin/total bilirubin ratio (HR = 0.712; 95% CI: 0.609, 0.853; $P=0.000$) were independent prognostic factors in patients with liver failure. The prognosis of patients with prealbumin/total bilirubin ratio >17.2 was significantly better than that of prealbumin/total bilirubin ≤17.2 ($P=0.000$). **Conclusions** The serum prealbumin/total bilirubin ratio is an independent prognostic factor for patients with liver failure and it is valuable in prediction of prognosis in patients with liver failure, which is worth further clinical application.

Keywords: liver failure; prealbumin; total bilirubin; prognostic factor

肝衰竭是多种因素引起的肝脏严重损害,从而 导致肝功能失代偿,出现以黄疸、凝血机制障碍、代

谢紊乱和腹腔积液,甚至肝性脑病等临床表现的一组临床症候群。肝炎病毒感染、酒精性肝炎及药物中毒性肝炎等原因均可引起肝衰竭^[1]。在我国以乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)引起的肝衰竭最为常见。肝衰竭患者病死率较高,可达 90%^[2]。因此,早期准确的预测肝衰竭患者的预后对临床个体化治疗有重要的指导意义。前白蛋白是一种生物半衰期较短的血浆蛋白,主要是由肝脏合成^[3]。既往多项研究发现,前白蛋白水平与重型肝炎/肝衰竭患者预后密切相关^[4-5]。JOHNSON 等^[6]最新提出白蛋白-胆红素(albumin bilirubin, ALBI)分期模型可以准确的预测肝癌患者预后,并且 ALBI 模型可以作为肝功能评价指标单独应用于慢性肝病患者。本研究通过血清前白蛋白与胆红素的比值,评估其对肝衰竭患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2008 年 1 月-2015 年 12 月本院收治的 152 例肝衰竭患者的临床数据资料。出院后定期随访记录患者生存时间及生存状态。末次随访时间为 2016 年 6 月。肝衰竭诊断标准参照 2006 年中华医学会感染病学分会修订的《肝衰竭诊疗指南》^[7]。排除标准:①合并严重的心肺功能不全;②合并严重的其它器官疾病及营养不良;③合并妊娠;④合并肝癌、消化道原发肿瘤或睾丸癌等恶性肿瘤;⑤随访期间死于其他非肝病因素者。本研究所有纳入的肝衰竭患者均予护肝、降酶、退黄和促进肝细胞再生等对症处理,并密切观察防治相关并发症,必要时进行人工肝支持治疗。HBV-DNA 阳性患者给予相应抗乙肝病毒治疗。

1.2 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件,计数资料采用百分比(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Miere 法。Log-rank 检验与生存有关的变量进行单因素分析。Cox 回归多因素分析($\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究肝衰竭患者 152 例纳入分析。其中,男性 115 例(75.7%),女性 37 例(24.3%);中位年龄为 49 岁;按病程可分为急性肝衰竭 8 例(5.3%)、亚急性

肝衰竭 14 例(9.2%)、慢加急性肝衰竭 62 例(40.8%)和慢性肝衰竭 68 例(44.7%);按病因分为乙型病毒性肝炎 121 例(121/152, 79.6%),酒精性肝炎 11 例(11/152, 7.2%),药物肝炎 3 例(3/152, 2.0%),其他原因引起肝衰竭 17 例(17/152, 11.2%)。常见并发症主要为电解质紊乱(112/152, 73.4%)、腹腔积液(91/152, 59.8%)和肝性脑病(53/152, 38.8%)。所有患者中位血清前白蛋白水平为 217 mg/L,中位血清前白蛋白/总胆红素比值为 17.2。

2.2 肝衰竭患者总体生存情况

经保肝及对症支持治疗后,随访期间共 112 例患者死亡。其中,急性肝衰竭死亡 3 例,亚急性肝衰竭死亡 8 例,慢加急性肝衰竭死亡 48 例,慢性肝衰竭死亡 53 例。12 周总生存率为 50.8%,24 周总生存率为 27.3%。肝衰竭患者的总体生存情况。见图 1。

2.3 肝衰竭预后影响因素的单因素分析

将性别、年龄、病因、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总胆红素、白蛋白、前白蛋白、前白蛋白/总胆红素比值和有无相关并发症等因素纳入生存分析。单因素分析结果显示,总胆红素($P=0.045$)、前白蛋白/总胆红素比值($P<0.01$)和肝性脑病($P=0.026$)为肝衰竭患者预后的影响因素。见表 1。

2.4 肝衰竭预后影响因素的多因素分析

将单因素分析结果中可能影响预后的总胆红素、前白蛋白/总胆红素比值和肝性脑病进行 Cox 回归多因素分析。肝性脑病 [HR=1.218, (95%CI: 1.021, 1.434), $P=0.041$] 和前白蛋白/总胆红素比值 [HR=0.712, (95%CI: 0.609, 0.853) $P=0.000$] 是肝衰竭患者的独立预后因素(见表 2)。生存曲线提示前白蛋白/总胆红素比值 >17.2 的患者预后好于前白蛋白/总胆红素比值 ≤ 17.2 的患者,差异有统计学意义($P=0.000$)。见图 2。

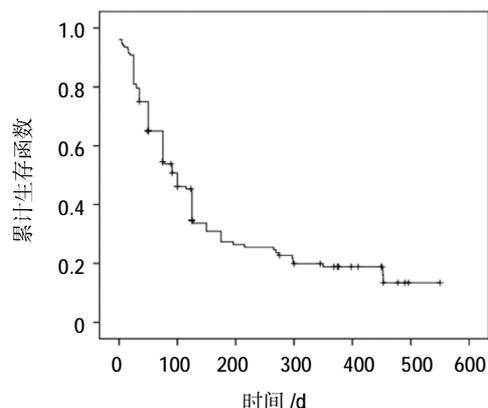


图 1 152 例肝衰竭患者的生存曲线图

表 1 患者各临床特征和总生存率的关系

因素	构成比 / 例 (%)	平均生存率 / %	χ^2 值	P 值	因素	构成比 / 例 (%)	平均生存率 / %	χ^2 值	P 值
性别					>20 mg/dl	101 (66.4)	16.2		
男	115 (75.7)	12.7	1.258	0.642	白蛋白				
女	37 (24.3)	14.6			≤35 g/L	56 (36.8)	12.2	2.124	0.189
年龄					>35 g/L	96 (63.2)	15.1		
>49 岁	77 (50.7)	12.2	1.434	0.725	前白蛋白				
≤49 岁	75 (49.3)	15.1			≤217 mg/L	73 (48.0)	11.8		
病因					>217 mg/L	79 (52.0)	15.5	2.865	0.089
乙型病毒性肝炎	121 (79.6)	6.5			前白蛋白 / 总胆红素比值				
酒精性肝病	11 (7.2)	6.9			≤17.2	79 (52.0)	7.5		
药物性肝炎	3 (2.0)	6.8	1.832	0.218	>17.2	73 (48.0)	19.8	6.458	0.000
其他	17 (11.2)	7.1			肝性脑病				
谷草转氨酶					有	53 (34.9)	10.6		
>100 u/L	84 (55.3)	13.4	1.638	0.327	无	99 (65.1)	16.7	5.137	0.026
≤100 u/L	68 (44.7)	13.9			腹腔积液				
谷丙转氨酶					有	91 (59.9)	11.4		
>100 u/L	71 (46.7)	13.2	1.537	0.419	无	61 (40.1)	15.9	3.832	0.053
≤100 u/L	81 (53.3)	14.1			电解质紊乱				
总胆红素					有	112 (73.7)	12.9		
≤20 mg/dl	51 (33.6)	11.1	4.126	0.045	无	40 (26.3)	14.4	1.704	0.347

表 2 多因素 Cox 回归分析参数

因素	b	HR	95%CI		P 值
			下限	上限	
肝性脑病	0.183	1.218	1.021	1.434	0.041
前白蛋白 / 胆红素比值	1.312	0.712	0.609	0.853	0.001

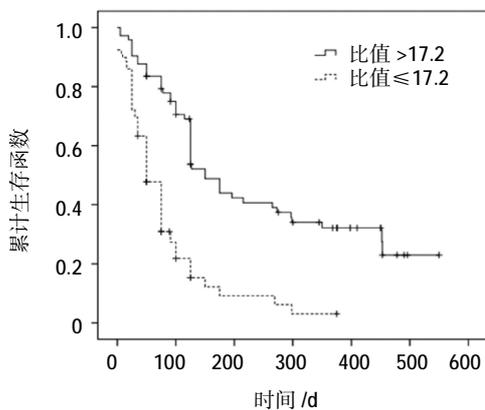


图 2 不同前白蛋白 / 总胆红素比值的生存曲线

3 讨论

肝衰竭的发生机制十分复杂,可由多种因素引起,且病情危重,病死率高。其发生发展机制包括免疫损伤、缺血缺氧性损伤和内毒素血症等^[8-9]。肝衰

竭是多因素(自体免疫、环境因素和病毒感染)、多步骤和多基因(病毒基因及宿主遗传基因)相互作用的过程,从而使肝细胞凋亡和坏死交织存在、肝脏微环境紊乱、肝脏失去正常功能^[10-11]。

肝衰竭患者的预后判断对治疗方案的选择非常重要。目前,与肝衰竭预后相关的临床因素迄今已有诸多报道,如年龄、病因、血清前白蛋白和总胆红素等被认为是肝衰竭患者重要的预后指标^[12]。血清前白蛋白又名维生素 A 转运蛋白,是主要由肝脏合成的相对低分子量蛋白质,其半衰期较短^[13]。前白蛋白可以敏感、快速地反映肝脏功能,此外还可以反映肝脏的储备功能,对重型肝炎预后具有一定的预测价值^[14-15]。炎症、组织损伤时前白蛋白水平变化波动非常敏感,且与炎症、组织损伤的程度、性质相关^[16]。肝衰竭患者血清前蛋白水平下降,主要有以下原因:①肝衰竭导致肝实质和肝脏相关功能降低,

且患者往往合并营养不良,导致前白蛋白合成减少;②肝衰竭导致肝脏解毒功能降低,机体内源性毒素(如血氨、芳香族氨基酸和假性神经递质)增高,从而导致机体代谢紊乱^[17];③血清前白蛋白作为一种非特异性的宿主防御物质,可以清除肝衰竭期间累计于血液循环中的各种有毒代谢物质,并被快速消耗掉,使血清前白蛋白含量降低^[18];④肝衰竭患者的基础代谢率比正常人高出 20%~30%,需要更多的基础能量支持,亦导致血清前白蛋白含量下降^[19]。因此,血清前白蛋白水平的降低可以反映肝脏损伤程度,并且比白蛋白更敏感。肝衰竭时,由于肝细胞严重变性甚至大量肝细胞坏死,肝小叶结构重建,胆小管阻塞而导致胆红素排泄不畅,从而使总胆红素升高。肝衰竭患者血清总胆红素越高,提示肝细胞破坏程度越重,其预后越差^[20]。本研究结果显示,血清前白蛋白/总胆红素比值是肝衰竭患者独立预后因素。

肝衰竭可由不同病因引起,但不同病因引起的肝衰竭即使病情严重程度相似,预后及病程也可以完全不同。本研究中,病因并不是肝衰竭患者的独立预后因素,这可能是由于国内肝衰竭患者主要由乙型肝炎病毒引起,乙型肝炎病毒引起的肝衰竭占到总样本的 79.6%。其他病因(如酒精性肝炎、药物相关性肝损伤的患者数太少),这可能是导致肝衰竭病因在生存分析中无统计学意义的原因之一。

综上所述,血清前白蛋白/总胆红素比值是肝衰竭患者的独立预后因素,对肝衰竭患者的预后预测具有较好的临床判断价值。在治疗前对肝衰竭患者进行生存预后评估,为患者制定最佳的个体化治疗策略提供指导,从而改善患者生活质量并延长患者生存时间。值得临床进一步推广应用。不足之处在于,首先,本研究是单中心回顾性分析,患者随访时间相对较短,不可避免地会有偏倚;其次,本研究未监测相关指标的动态变化对肝衰竭的病程转归及预后的影响,需要进一步地前瞻性临床研究证实。

参 考 文 献:

- [1] RAHIMI R S, ROCKEY D C. Acute on chronic liver failure: definitions, treatments and outcomes [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(3): 172-181.
- [2] 林江, 邓正华, 温先勇. 乙型肝炎病毒基因分型及其与肝脏疾病的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(1): 44-47.
- [3] 李宏良, 张东军, 孙志坚. 肝病患者血清前白蛋白、载脂蛋白 -A1、胆碱酯酶、 γ -谷氨酰转肽酶、凝血酶原时间、总胆汁酸的变化及临床意义 [J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(3): 182-185.
- [4] 方美丽. 血清前白蛋白及甲胎蛋白水平在预测重型肝炎患者转归中的价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(18): 1509-1510.
- [5] 张戡, 谢新生, 邹洪兴. 血清前白蛋白检测在重型肝炎中的临床应用 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(4): 512.
- [6] JOHNSON P J, BERHANE S, KAGEBAYASHI C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 550-558.
- [7] 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. 肝衰竭诊疗指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(9): 643-646.
- [8] 王盖昊, 于晓辉. MAPK 信号通路及急性肝衰竭发病机制的研究进展 [J]. *肝脏*, 2016, 21(10): 880-883.
- [9] STINE J G, LEWIS J H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(4): 517-536.
- [10] CLARIA J, ARROYO V, MOREAU R. The acute-on-chronic liver failure syndrome, or when the innate immune system goes astray [J]. *J Immunol*, 2016, 197(10): 3755-3761.
- [11] ZIMMERMANN H W, TRAUTWEIN C, TACKE F. Functional role of monocytes and macrophages for the inflammatory response in acute liver injury [J]. *Front Physiol*, 2012, 3(56): 56.
- [12] 段钟平. 重型肝炎与肝衰竭诊疗技术与进展 [C]. 成都: 全国肝脏疾病临床学术大会, 2014.
- [13] 韦丽娅, 翟永贞, 冯国和. 血清前白蛋白对肝功能评估的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(15): 1387-1393.
- [14] 张淑艳, 熊惠顺. 肝病患者血清前白蛋白和白蛋白的检测及临床意义 [J]. *临床军医杂志*, 2010, 38(2): 279-280.
- [15] 韦莉娅. 血清前白蛋白结合 child-pugh 及 MELD 评分对肝硬化肝脏功能评价临床研究 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014(13): 1871-1875.
- [16] ABHASHI S A, KRYEIZU F U, NAZREKU F D. Increased carotid intima-media thickness associated with high hs-CRP levels is a predictor of unstable coronary artery disease [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24(7): 270-273.
- [17] 聂新华, 向慧玲, 韩涛, 等. 前白蛋白变化率对肝衰竭预后的预测作用 [J]. *山东医药*, 2012, 52(44): 56-59.
- [18] CUBEDO J, PADRÓ T, ALONSO R, et al. Differential proteomic distribution of TTR (pre-albumin) forms in serum and HDL of patients with high cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 263-269.
- [19] POLSON J, LEE W M. American association for the study of liver disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2005, 41(5): 1179-1197.
- [20] 窦芊, 杜敬佩, 杨瑞, 等. 恩替卡韦分散片联合促肝细胞生长素治疗慢性重症乙型肝炎 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(28): 66-69.