

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002486

基于炎症因子中性粒/淋巴细胞比值与红细胞分布宽度的
预测模型对乙肝相关慢加急性肝衰竭的预后评估强 丽¹, 秦 娇², 孙长峰¹, 盛云建¹, 陈 文¹, 邱邦东³, 陈 炯⁴, 陈远芳¹, 刘 菲¹, 吴 刚¹

(1. 西南医科大学附属医院感染科, 泸州 646000; 2. 成都市公共卫生临床救治中心肝病三科, 成都 610000;

3. 宜宾市第二人民医院感染科, 宜宾 644000; 4. 内江市第一人民医院感染科, 内江 641000)

【摘要】目的:拟基于炎症因子中性粒/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)及红细胞分布宽度(red blood cell distribution, RDW)建立乙肝相关慢加急性肝衰竭(HBV-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)预后的新型预测模型。**方法:**纳入 577 例患者的一般临床资料及实验室数据,采用终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分为 9~40 分的 554 例患者为建模队列。使用单因素及多因素 COX 回归分析与 HBV-ACLF 患者预后相关的独立危险因素建立预后评估模型,再分别在 3 家医院使用 ROC 曲线验证新模型对 HBV-ACLF 患者 90 d 预后预测的准确性。使用 SPSS 22.0 软件分析处理数据。**结果:**多因素分析显示 RDW、NLR、国际化标准比值(international normalized ratio, INR)、肌酐(creatinine, Cr)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)为 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的独立危险因素($P<0.05$)。根据 COX 回归分析建立如下预测模型: $COX_{RNTIC}=0.073 \times RDW+0.027 \times NLR+0.004 \times TBIL+0.236 \times INR+0.005 \times Cr$ ($P=0.000$),该模型截断值为 3.59(特异度为 84.86%, 灵敏度为 78.48%)。使用 ROC 曲线检测预测能力,分别为 RNTIC(0.864, 95%CI=0.833~0.892),高于 MELD 评分(0.737, 95%CI=0.698~0.773)、NLR(0.705, 95%CI=0.665~0.743)及 RDW(0.677, 95%CI=0.637~0.716)($P=0.000$)。在验证队列中,RNTIC 模型在 3 家中心同样展示出优于 MELD 评分及 NLR、RDW 的死亡预测能力。**结论:**基于炎症因子 NLR 及 RDW 建立的 HBV-ACLF 短期预后预测模型与 MELD 评分相比具有更好的预测价值,是值得信赖的临床预测模型。

【关键词】肝衰竭;预测模型;炎症因子;红细胞分布宽度;中性粒/淋巴细胞比值

【中图分类号】R575.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-09-19

Prognostic evaluation of a prediction model based on neutrophil/lymphocyte
ratio and red blood cell distribution width of inflammatory factors on hepatitis
B virus-related acute-on-chronic liver failureQiang Li¹, Qin Jiao², Sun Changfeng¹, Sheng Yunjian¹, Chen Wen¹, Qiu Bangdong³, Chen Xin⁴,
Chen Yuanfang¹, Liu Fei¹, Wu Gang¹

(1. Department of Infectious Disease, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University; 2. Department of Infectious Disease, Public Health Clinical Center of Chengdu; 3. Department of Infectious Disease, The Second People's Hospital of Yibin; 4. Department of Infectious Disease, The First People's Hospital of Neijiang)

【Abstract】Objective: To establish a new prediction model combining the inflammatory markers including neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) with several hematological testing indicators to assess the prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF). **Methods:** Clinical data and laboratory testing indicators of 577 patients from three hospitals were collected in this study. The model for end-stage liver disease (MELD) score was used to establish the new model cohort of 554 patients with MELD score between 9 points and 40 points. Univariate and multivariate COX regression analysis were used to identify the independent risk factor associated with the prognosis of patients with HBV-ACLF, so as to establish the prognostic assessment model. And ROC curves were applied to validate the new model in predicting the 90-day prognosis in patients with HBV-ACLF in three hospitals, respectively. SPSS 22.0 software was employed for data analyses. **Results:** Multivariate COX regression analysis showed that RDW, NLR, international normalized ratio (INR), and creatinine (Cr) and total bilirubin (TBIL) were independent factors of

作者介绍: 强 丽, Email: 1135846397@qq.com,
研究方向: 肝炎、肝衰竭的研究与治疗。

通信作者: 吴 刚, Email: Wuganglz2008@sina.com。

基金项目: 四川省卫计委科研资助项目(编号: 18PJ340); 泸州市政府-西南医科大学联合基金资助项目(编号: 2018LZXNYD-ZK29); 西南医科大学青年基金资助项目(编号: 2017-ZRQN-103)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1722.040.html>
(2020-05-08)

90-day prognosis in patients with HBV-ACLF ($P<0.05$). The prediction model was established according to the multivariate Cox regression analysis, $COX_{RNTIC}=0.073 \times RDW+0.027 \times NLR+0.004 \times TBIL+0.236 \times INR+0.005 \times Cr$ ($P=0.000$), with a cut-off value of 3.59 (sensitivity: 78.48%, specificity: 84.86%). ROC curve was used to detect the predictive ability and the results showed that RNTIC (0.864, 95%CI=0.837-0.903) was better than MELD score (0.737, 95%CI=0.698-0.773), NLR (0.705, 95%CI=0.665-0.743) and RDW (0.677, 95%CI=0.637-0.716) ($P=0.000$). In the validation cohort, RNTIC model demonstrated a better predictive value of death than RDW, NLR, and MELD score in three hospitals. **Conclusion:** The short-term prognostic prediction model of HBV-ACLF which is established on the basis of inflammatory markers of RDW and NLR has a better predictive value when compared with MELD score, and is a reliable clinical predictive model.

[Key words] liver failure; prediction model; inflammatory factors; red blood cell distribution width; neutrophil/lymphocyte ratio

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病/肝硬化基础上发生的以急性黄疸加深,凝血功能障碍为主要表现的一组临床综合征,是临床最严重的肝病类型之一^[1]。目前 ACLF 治疗主要包括内科综合治疗、人工肝治疗及肝移植^[2];但血浆的缺乏、高昂的治疗费用及人工肝治疗对于肝衰竭晚期患者效果较差等原因使临床医生在治疗方案选择上受到一定限制,肝源少及 ACLF 后期出现的多器官功能衰竭也使 ACLF 肝移植受限^[3]。因此在 ACLF 诊疗中,预后评估贯穿全程,尤其强调早期预后评估的重要性^[2]。

目前主要有以下几种评估 ACLF 患者预后的预测评分模型,包括慢性肝衰竭序贯器官衰竭评估(chronic liver failure sequential organ failure assessment, CLIF-SOFA)评分、Child-Turcotte Pugh (CTP)评分、MELD 评分及 MELD 衍生模型^[4]。上述评分均在欧美国家建立,其中酒精是 ACLF 最主要的原因。在中国,大多数 ACLF 病例是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起。因此,这些评分系统可能对 HBV 相关的慢加急性肝衰竭有一定局限性,本研究旨在建立更适用于中国 HBV-ACLF 患者预后评估的新模型。

大量证据表明全身炎症反应在肝衰竭和肝硬化的发生发展中起重要作用^[5-6]。炎症因子的广泛激活不仅导致全身循环功能障碍,加重器官低灌注,还直接损害器官功能^[7]。同时,炎症因子的广泛激活会导致外周血细胞参数变化,影响红细胞存活,抑制红细胞成熟,导致更为幼稚、形态更大的网织红细胞进入循环使得红细胞分布宽度(red blood cell distribution, RDW)增加^[8];靶向定位于祖细胞的细胞因子粒细胞集落刺激因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子能够促进单核细胞和中性粒细胞的分化和活化^[9];白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的

升高,具有使骨髓中血小板大量释放入血的能力^[10],从而使平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)升高^[11]。而 ACLF 的发生通常代表宿主复杂的免疫失调状态,过度的免疫激活诱导细胞凋亡和淋巴细胞生成受损可引起淋巴细胞数量减少^[12]。基于对系统性炎症反应的大量研究,一些常规的血液学参数被认为是炎症标志物:中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte/lymphocyte ratio, MLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、RDW、RDW/血小板比值(RDW/platelet ratio, RPR)、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(γ -glutamyl transpeptidase/platelet ratio, GPR)、MPV、RDW/淋巴细胞比值(RDW/lymphocyte ratio, RLR)、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)和 MPV/血小板比率(MPV/platelet ratio, MPR)与多种疾病预后相关^[13-15]。因此,本研究旨在评估与 HBV-ACLF 短期预后相关的炎症标志物及生化、凝血等常规血液学指标,为 HBV-ACLF 患者建立新的多因素联合预后预测模型。

1 材料与方法

1.1 患者的纳入与排除标准

收集西南医科大学附属医院感染科 2014 年 1 月至 2018 年 10 月收治的 447 例,内江市第一人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 2 月收治的 56 例,宜宾市第二人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 2 月收治的 110 例,总计 613 例 HBV-ACLF 患者的一般临床资料及实验室检查指标。HBV-ACLF 纳入标准:在慢性肝病(①血清中 HBsAg 的存在至少 6 个月;②有慢性肝炎或肝硬化病史)基础上,短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿的临床症候群:a. 极度乏力,有明显的厌油、纳差、恶心、呕吐等消化道症状;b. 黄疸迅速加深,血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)大于正常值上限 10 倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;c. 有出血倾向,凝血功能障碍($\text{INR} \geq 1.5$ 或

PTA<40%),并排除其他原因者;d. 伴或不伴失代偿性腹水;e. 伴或不伴有肝性脑病。其中,慢性肝炎是通过持续或间歇性 AST 或 ALT 升高水平诊断;肝硬化是通过肝活检或肝脏超声和(或)CT、MRI 支持。排除标准:①排除合并有肝癌、重度营养不良、内分泌系统疾病、血液系统疾病及严重心力衰竭、心肌梗死、中风、房颤等心血管疾病患者;②排除合并其他病毒(如甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、艾兹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒)感染;③排除合并自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝损害及因疾病接受免疫治疗的患者。细菌感染诊断标准为:①自发性细菌性腹膜炎,腹水常规细胞计数中多核细胞数>250 个/mm³或腹水培养结果阳性;②肺炎,至少 1 种呼吸道症状(咳嗽、咯痰、呼吸困难、胸痛等)并伴有以下 1 条:听诊闻及啰音;未使用抗生素情况下至少有 1 种感染迹象(寒战、体温>38℃或<36℃、白细胞>10 000 个/mm³或<4 000 个/mm³);影像学(X 线或 CT)提示肺部炎症性渗出;痰培养阳性;③尿路感染,尿白细胞≥15 个/HP,同时尿沉渣革兰染色阳性或尿培养阳性;④肠道感染,存在腹泻症状且粪便中存在白细胞或粪便培养阳性;⑤皮肤及软组织感染,存在蜂窝织炎。所有患者入院后均采用内科保守治疗。

1.2 资料分析

本研究共收集 3 家中心共 613 例 HBV-ACLF 患者,根据纳入与排除标准,有 36 例患者被排除:合并肝癌 16 例;合并自身免疫性肝病 2 例;合并其他病毒感染 9 例;合并药物性肝衰竭 1 例,合并重度贫血(<60 g/L)6 例;冠心病支架植入术后患者 1 例;合并房颤 1 例。对最终纳入研究的 577 例 HBV-ACLF 患者进行电话随访,以入院当天为随访起点,追踪患者 90 d 内生存情况。

在 577 例总人群中,MELD 评分≤9 者 4 例,9<MELD 评分<40 者 554 例,MELD 评分≥40 者 19 例,排除病情较轻的 MELD 评分≤9 的 4 例及病情极重的 MELD 评分≥40 的 19 例患者^[16],采用 9<MELD 评分<40 的 554 例患者成为建模队列建立预后模型;根据患者 90 d 生存情况,将 HBV-ACLF 患者分为生存组与死亡组,如果患者在 90 d 内死亡则纳入死亡组,反之则为生存组。再分别在 3 家分中心(西南医科大学附属医院 421 例;内江市第一人民医院 56 例;宜宾市第二人民医院 100 例)采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic analysis,ROC)对新模型进行验证。

1.3 实验室分析

分析纳入患者的人口统计学和临床特征。抽取患者在入院后 24 h 内血液样品,并分别通过 Mind 6800 自动血液分析仪检测全血细胞计数、Mindray BS200 生化分析仪检测生化指标、CS-5100 全自动凝血分析仪评估凝血指标、ABI 7500FAST (荧光定量 PCR)定量血清中的 HBV-DNA 水平。使用 Kamath 公式计算 MELD 得分: $R=9.6 \times \ln(\text{Cr, mg/dL})+3.8 \times \ln(\text{TBIL, mg/dL})+11.2 \times \ln(\text{INR})+6.4^{[17]}$ 。PNI=白蛋白(g/L)+5×淋巴细胞计数(10^9 个/L)^[15]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布变量表示

为均值±标准差($\bar{x} \pm s$),非正态分布变量表示为 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 。分类变量的数据使用 $n(\%)$ 。2 个独立组间的连续正态分布变量使用 t 检验,非正态分布变量使用 Mann-Whitney U 检验。对于分类变量,组间比较使用卡方检验或 Fisher 检验。用 Spearman 相关分析风险参数和 MELD 评分的相关性。使用 Kaplan-Meier 方法绘制 90 d 生存曲线。使用 BOX-Tidwell 方法检验自变量与因变量间无线性关系,运用容忍度、方差膨胀因子检验自变量之间的多重共线性。预测因子的单因素和多因素分析采用 COX 回归。通过 ROC 曲线分析确定截断值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HBV-ACLF 患者生存组与死亡组一般资料分析

本研究共纳入 577 名 HBV-ACLF 患者,其中男性 494 名,女性 83 名;肝硬化患者 413 名,占 71.58%;总体死亡率为 44.19%。所有纳入患者的一般资料见表 1。

2.2 9<MELD 评分<40 组中生存组及死亡组炎症标志物及常规血液学指标对比

依据 MELD 评分将 577 名 HBV-ACLF 患者分为:MELD 评分≤9 组 4 例,9<MELD 评分<40 组 554 例,MELD 评分≥40 组 19 例,排除代表病情较轻的 MELD 评分≤9 的 4 例及代表病情极重的 MELD 评分≥40 的 19 例患者^[16],对比分析在 9<MELD 评分<40 的 554 例建模组中生存者及死亡者的炎症标志物发现,与生存组相比 RDW、NLR、MLR、RLR、PLR、PCT 在死亡组中明显增高($P<0.05$);而 PNI、MPR 在死亡组明显降低($P<0.05$)。在常规血液学指标中,与生存组相比,白细胞、中性粒细胞、单核细胞、TBIL、Cr、胱抑素 C、PT、INR、MELD 评分在死亡组明显增高($P<0.05$); Na^+ 、PTA、淋巴细胞在死亡组明显降低($P<0.05$)(表 2)。

2.3 COX 回归单因素及多因素分析比较

将表 2 中生存组及死亡组有统计学差异的指标进行 COX 单因素分析,再将单因素分析有统计学差异的指标进行 COX 多因素分析从而筛选出与 HBV-ACLF 患者 90 d 预后相关的独立危险因素。多因素回归分析显示,RDW、NLR、TBIL、INR、Cr 为 HBV-ACLF 患者 90 d 预后相关的独立危险因素($P \leq 0.001$)(表 3)。高 RDW($HR=1.076, P=0.000$)及高 NLR($HR=1.027, P=0.000$)分别为肝衰竭不良预后的独立危险因素。同时,Spearman 相关性结果显示 RDW($r=0.18, P<0.001$)及 NLR($r=0.24, P<0.001$)与 MELD 评分之间存在正相关关系,均提示高 RDW 值及 NLR 值与 HBV-ACLF 患者的不良预后相关(图 1)。

2.4 使用 COX 回归联合炎症因子及常规血液学参数建立 HBV-ACLF 患者预后预测新模型。

上述资料采用前进法共筛选出 RDW、NLR、TBIL、Cr、INR 共 5 个指标与 HBV-ACLF 患者预后有关,使用回归系数作为危险因素的权重(表 3),建立如下模型: $\text{COX}_{\text{RNNC}}=0.073 \times \text{RDW}+0.027 \times \text{NLR}+0.004 \times \text{TBIL}+0.236 \times \text{INR}+0.005 \times \text{Cr}$, ($P<0.001$)。该模型截断值为 3.59(特异度为 84.86%,灵敏度为

表 1 577 例 HBV-ACLF 患者生存组与死亡组的一般资料及实验指标比较 $[\bar{x} \pm s; n, \%; M_d (P_{25}, P_{75})]$

相关因素	生存组 (n=322)	死亡组 (n=255)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	48.26 ± 11.43	48.12 ± 11.71	-0.14	0.883
性别(男:女)	280:42	214:41	1.064	0.302
肝硬化	232 (72.05)	180 (70.98)	0.15	0.700
细菌感染	201 (62.42)	204 (80.00)	21.01	0.000
HBV-DNA/(10 ⁷ IU·mL ⁻¹)	1.94 ± 5.10	1.30 ± 4.55	-0.17	0.150
HBeAg(+)	90 (27.95)	54 (21.18)	3.49	0.062
ALT/(U·L ⁻¹)	255.90 (54.75, 912.25)	194.80 (74.70, 710.90)	-0.79	0.427
AST/(U·L ⁻¹)	237.10 (93.80, 815.33)	208.40 (110.40, 511.20)	-0.62	0.535
TBIL/(μmol·L ⁻¹)	223.03 ± 119.30	398.76 ± 156.79	-15.03	0.000
白蛋白/(g·L ⁻¹)	29.88 ± 5.99	28.81 ± 5.42	2.24	0.025
γ-GGT/(U·L ⁻¹)	84.20 (48.68, 147.93)	83.70 (48.80, 120.70)	-0.51	0.505
Cr/(μmol·L ⁻¹)	70.99 ± 23.53	87.79 ± 69.34	-0.67	0.000
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.08 (0.89, 1.50)	1.33 (0.94, 2.01)	-4.01	0.000
K ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	3.97 ± 0.60	3.98 ± 0.72	-0.18	0.800
Na ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	136.27 ± 5.43	134.22 ± 6.49	3.96	0.000
PT/s	23.10 (19.70, 23.10)	26.40 (21.40, 32.90)	-5.62	0.000
INR	2.02 (1.71, 2.44)	2.41 (1.84, 3.07)	-5.89	0.000
PTA/%	38.18 ± 12.19	32.07 ± 12.20	5.97	0.000
白细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	5.49 (4.17, 7.41)	7.76 (5.48, 10.71)	-7.27	0.000
中性粒细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	3.68 (2.69, 5.35)	6.05 (3.90, 8.52)	-8.27	0.000
淋巴细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	0.99 (0.72, 1.41)	0.89 (0.61, 1.28)	-2.47	0.014
单核细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	0.53 (0.38, 0.77)	0.72 (0.47, 1.04)	-5.00	0.000
RDW/%	15.30 (14.00, 17.10)	16.89 (15.00, 20.90)	-6.97	0.000
血小板/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	85.00 (57.00, 129.25)	91.00 (62.00, 130.00)	-1.08	0.280
MPV(fL)	11.73 ± 1.58	11.49 ± 1.57	1.55	0.067
NLR	3.77 (2.44, 5.87)	6.25 (4.26, 10.20)	-8.78	0.000
GPR	0.99 (0.60, 1.69)	0.91 (0.51, 1.52)	-1.39	0.165
MLR	0.53 (0.37, 0.74)	0.77 (0.52, 1.11)	-6.93	0.000
RPR	0.18 (0.11, 0.30)	0.19 (0.13, 0.30)	-1.26	0.206
MPR	0.21 (0.12, 0.62)	0.16 (0.10, 0.38)	-3.14	0.002
PNI	35.37 (30.85, 39.93)	33.55 (29.85, 37.45)	-3.08	0.002
PLR	86.33 (58.33, 121.18)	104.44 (70.37, 150.00)	-3.28	0.000
RLR	15.78 (10.66, 22.65)	20.57 (13.23, 20.58)	-4.62	0.000
降钙素原/(μg·L ⁻¹)	0.74 (0.34, 1.98)	1.01 (0.52, 3.39)	-3.47	0.000
MELD 评分	21.43 ± 5.61	27.39 ± 7.69	-11.68	0.000
腹水			4.84	0.184
无	173 (53.73)	119 (46.67)		
1 级	102 (31.68)	90 (35.29)		
2 级	18 (5.6)	24 (9.41)		
3 级	29 (9.0)	22 (8.63)		
肝性脑病			15.48	0.004
0 期	274 (85.09)	189 (74.11)		
1 期	11 (3.42)	10 (3.92)		
2 期	15 (4.66)	18 (7.06)		
3 期	15 (4.66)	17 (6.67)		
4 期	7 (2.17)	21 (8.24)		

78.48%),能够准确分类该组数据中存活者 268 人,死亡者186 人,总体分类正确指数为 81.95%。

2.5 RDW、NLR、MELD 评分、RNTIC 对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值比较

通过 ROC 曲线比较 RDW、NLR、MELD 评分、RNTIC 分

别对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值(图 2)。结果显示, RNTIC 的 AUC(0.864,95%CI=0.833~0.892)高于 MELD 评分 (0.737,95%CI=0.698~0.773)、NLR(0.705,95%CI=0.665~0.743) 及 RDW(0.677,95%CI=0.637~0.716)($P=0.000$),表明 RNTIC 对于 HBV-ACLF 患者的不良预后具有更高的预测价值(表4)。

表 2 9<MELD 评分 <40 组中患者生存组与死亡组的一般资料及实验指标比较 $[\bar{x} \pm s; n, \%; M_d (P_{25}, P_{75})]$

相关因素	生存组 (n=317)	死亡组 (n=237)	t/Z χ^2 值	P 值
年龄/岁	48.13 $\pm$ 11.23	48.24 $\pm$ 12.07	-0.12	0.909
性别(男:女)	276:41	198:39	1.36	0.243
肝硬化	197 (62.15)	146 (61.60)	0.02	0.897
细菌感染	200 (63.09)	186 (78.48)	15.20	0.000
HBV-DNA/(10 ⁷ IU·mL ⁻¹)	1.90 $\pm$ 5.20	1.34 $\pm$ 4.55	-0.20	0.180
HBeAg(+)	90 (28.39)	51 (21.51)	3.38	0.066
ALT/(U·L ⁻¹)	259.00 (55.3, 912.5)	194.80 (73.20, 714.50)	-0.88	0.381
AST/(U·L ⁻¹)	237.10 (94.35, 237.10)	213.90 (109.45, 526.15)	-0.66	0.507
总胆红素/(μ mol·L ⁻¹)	224.01 $\pm$ 116.87	391.87 $\pm$ 156.09	-14.48	0.000
白蛋白/(g·L ⁻¹)	29.91 $\pm$ 6.01	28.99 $\pm$ 5.40	1.85	0.062
γ -GGT/(U·L ⁻¹)	82.80 (48.90, 82.80)	86.10 (50.45, 124.90)	-0.64	0.520
Cr/(μ mol·L ⁻¹)	70.99 $\pm$ 23.53	87.79 $\pm$ 69.34	-4.02	0.000
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.11 (0.89, 1.51)	1.24 (0.93, 1.92)	-3.28	0.001
K ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	3.98 $\pm$ 0.59	3.98 $\pm$ 0.70	-0.12	0.909
Na ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	136.23 $\pm$ 5.44	134.51 $\pm$ 6.41	3.41	0.001
PT/s	23.20 (19.8, 27.45)	26.00 (21.05, 30.50)	-4.61	0.000
INR	2.02 (1.71, 2.45)	2.35 (1.83, 2.78)	-4.74	0.000
PTA/%	38.09 $\pm$ 12.06	33.08 $\pm$ 11.85	4.88	0.000
白细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	5.47 (4.17, 7.36)	7.57 (5.46, 10.68)	-6.84	0.000
中性粒细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	3.68 (2.79, 5.31)	5.99 (3.81, 8.51)	-7.79	0.000
淋巴细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	0.99 (0.72, 1.38)	0.90 (0.61, 1.32)	-2.22	0.026
单核细胞/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	0.53 (0.37, 0.74)	0.71 (0.46, 1.01)	-4.74	0.000
RDW/%	15.30 (14.00, 17.05)	17.00 (15.10, 20.95)	-7.15	0.000
血小板/(10 ⁹ 个·L ⁻¹)	85.00 (57.00, 129.00)	90.00 (61.50, 129.00)	-0.99	0.318
MPV (fL)	11.74 $\pm$ 1.52	11.53 $\pm$ 1.64	1.55	0.122
NLR	3.77 (2.46, 5.88)	6.08 (4.20, 9.99)	-8.26	0.000
GPR	0.99 (0.60, 1.67)	0.94 (0.52, 1.57)	-1.19	0.235
MLR	0.53 (0.03, 0.74)	0.73 (0.50, 1.10)	-6.42	0.000
RPR	0.18 (0.11, 0.30)	0.19 (0.13, 0.30)	-1.39	0.166
MPR	0.20 (0.12, 0.62)	0.16 (0.11, 0.39)	-2.71	0.007
PNI	35.45 (30.80, 39.90)	33.70 (29.98, 38.08)	-2.70	0.007
PLR	86.59 (58.84, 122.61)	102.56 (69.18, 147.63)	-2.93	0.003
RLR	15.78 (10.88, 22.48)	20.15 (12.78, 31.32)	-4.42	0.000
降钙素原/(μ g·L ⁻¹)	0.74 (0.35, 1.99)	0.93 (0.48, 2.63)	-2.75	0.006
MELD 评分	21.35 $\pm$ 5.23	26.35 $\pm$ 6.18	-10.29	0.000
腹水			4.59	0.204
无	171 (53.94)	113 (47.68)		
1 级	99 (31.23)	84 (35.44)		
2 级	18 (5.67)	22 (9.28)		
3 级	29 (9.14)	18 (7.59)		
肝性脑病			8.44	0.007
0 期	269 (84.85)	184 (77.63)		
1 期	11 (3.47)	9 (3.80)		
2 期	15 (4.73)	15 (6.33)		
3 期	15 (4.73)	13 (5.49)		
4 期	7 (1.57)	16 (6.75)		

进一步依据截断值绘制 RNTIC>3.59、MELD>22.99、NLR>4.09、RDW>16.3 的 Kaplan-Meier 生存曲线,结果显示 RNTIC 在预测 HBV-ACLF 患者预后的效能更高(图 3)。

2.6 对 RNTIC 模型的进一步验证

为进一步验证 RNTIC 模型预测能力,分别在 3 家中心中

使用 ROC 曲线比较 RDW、NLR、MELD 评分与新模型对 HBV-ACLF 患者短期预后预测的准确性,结果显示,RNTIC 的 AUC 明显高于 RDW、NLR 及 MELD 评分(表 5),证明 RNTIC 在验证队列中对慢加急性肝衰竭患者 90 d 预后同样展示出良好的预测能力。

表 3 COX 回归分析与 HBV-ACLF 患者 90 d 预后相关的独立危险因素

相关因素	单因素分析		多因素分析		
	HR(95%CI)	P	B	HR(95%CI)	P
总胆红素/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.005(1.004~1.005)	0.000	0.004	1.004(1.003~1.005)	0.000
Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.006(1.005~1.008)	0.000	0.005	1.005(1.002~1.007)	0.000
胱抑素 C/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.056(1.014~1.099)	0.008			
Na ⁺ /($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.967(0.948~0.987)	0.001			
INR	1.503(1.325~1.706)	0.000	0.236	1.266(1.106~1.449)	0.001
PTA/%	0.971(0.960~0.982)	0.000			
白细胞/(10^9 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	1.073(1.050~1.096)	0.000			
中性粒细胞/(10^9 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	1.085(1.061~1.110)	0.000			
单核细胞/(10^9 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	1.093(1.012~1.181)	0.023			
淋巴细胞/(10^9 个 $\cdot\text{L}^{-1}$)	0.884(0.693~1.128)	0.321			
RDW/%	1.116(1.086~1.147)	0.000	0.073	1.076(1.042~1.110)	0.000
NLR	1.036(1.024~1.049)	0.000	0.027	1.027(1.012~1.042)	0.000
MLR	1.062(1.013~1.113)	0.013			
PLR	1.002(1.001~1.004)	0.000			
RLR	1.014(1.007~1.021)	0.000			
MPR	0.509(0.306~0.847)	0.009			
PNI	0.984(0.965~1.003)	0.095			
降钙素原/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.001(0.979~1.024)	0.905			
细菌感染	0.570(0.418~0.777)	0.000			
肝性脑病	1.134(1.022~1.258)	0.018			

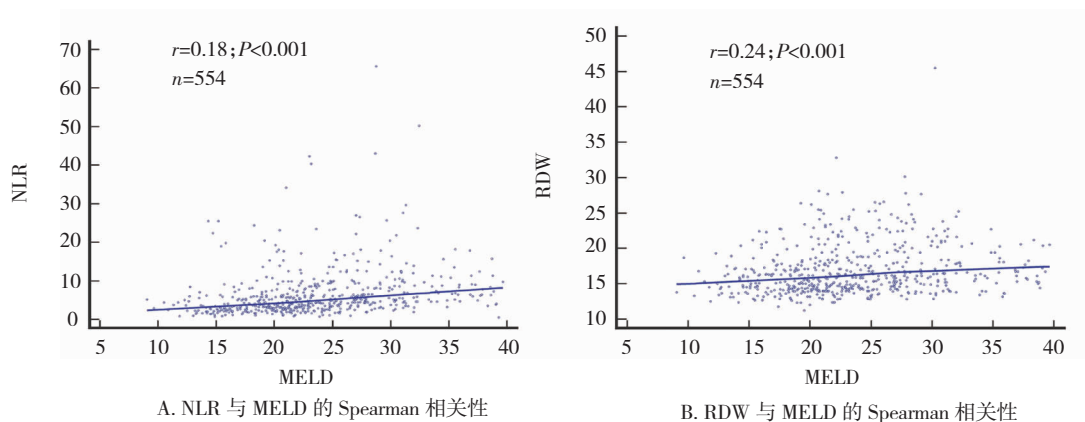


图 1 NLR 和 RDW 与 MELD 评分的 Spearman 相关性分析

表 4 RDW、NLR、MELD 评分、RNTIC 在建模组中对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值比较

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%	正确率/%	约登指数
RNTIC	0.864(0.833~0.892)	3.59	78.48	84.86	78.48	84.54	81.95	0.63
MELD	0.737(0.698~0.773)	22.99	71.31	69.40	70.46	69.08	69.83	0.41
NLR	0.705(0.665~0.743)	4.09	78.06	55.84	78.06	55.21	64.98	0.34
RDW	0.677(0.637~0.716)	16.30	59.07	67.82	59.92	65.62	63.18	0.27

表 5 RDW、NLR、MELD 评分、RNTIC 在 3 家医院中对 HBV-ACLF 患者预后的预测价值比较

指标	西南医科大学附属医院(n=421)	宜宾市第二人民医院(n=100)	内江市第一人民医院(n=56)
RNTIC	0.886(0.851~0.914)	0.870(0.789~0.928)	0.877(0.758~0.951)
MELD	0.732(0.687~0.774)	0.763(0.669~0.841)	0.747(0.608~0.856)
NLR	0.693(0.646~0.737)	0.728(0.631~0.811)	0.740(0.601~0.851)
RDW	0.675(0.628~0.719)	0.654(0.554~0.745)	0.637(0.494~0.765)

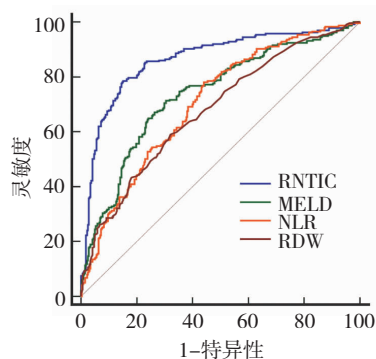


图2 建模 HBV-ACLF 患者 RNTIC、MELD、NLR、RDW 的 ROC 曲线分析

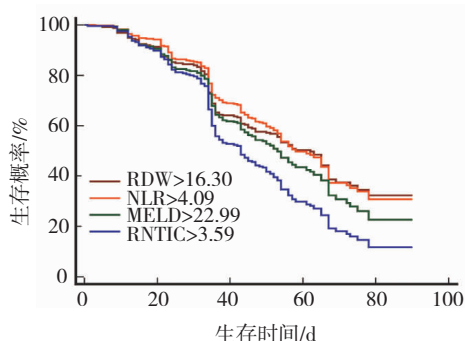


图3 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨论

细胞因子的释放、氧化应激、免疫功能障碍等均可驱动系统性炎症反应发生,ACLF 患者的预后与系统性炎症反应直接相关^[18-19]。许多研究指出外周血中白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、血小板、红细胞分布宽度、平均血小板体积及一些急性时相蛋白水平的变化可以反映出机体的炎症反应变化^[8,14,20],因此一系列的参数组合模型如 NLR、MLR、GPR、PNI、RLR、PLR、MPR 被指出可能与肝衰竭患者预后相关。本实验回顾性分析了 3 家中心的 HBV-ACLF 人群临床数据,根据 MELD 评分将其分为 3 组,排除代表病情较轻的低分组及病情较重的高分组,采用中间组进行建模。通过对比分析表 2 中的炎症模型,COX 单因素及多因素分析发现 RDW 及 NLR 为 HBV-ACLF 患者 90 d 预后相关的独立危险因素,同时还发现 TBIL、Cr、INR 这 3 种有统计学意义的常规血液学参数。将炎症模型与常规血液学参数进行拟合,建立了一个新的预测 HBV-ACLF 患者预后的模型(RNTIC 模型),该模型在建模队列中表现出显著优于 MELD 评分的预测性能。再将该模型

分别在 3 家分中心中进行验证,对比分析其在 3 家分中心的 AUC,结果无统计学差异($P>0.05$),说明该模型在 3 家分中心中普遍使用,且均表现出了优于 MELD 评分的良好预测性能。

有研究指出,中性粒细胞数量的增加代表机体氧化应激状态,而淋巴细胞数量减少代表机体恶化的营养状况^[21]及免疫调节水平能力的降低^[15]。因此,NLR 比值可以反映患者的炎症、免疫及营养状态。近年来,大量研究指出增高的 NLR 水平可以预测许多疾病的预后,包括恶性肿瘤、急性冠脉综合征、慢性肾病及风湿性疾病^[22-23]。其水平的增高还与肝炎、肝硬化及肝癌预后关系密切^[13-14,24]。本实验中 NLR 水平在死亡组中明显升高,多因素分析证实其为 HBV-ACLF 患者 90 d 预后相关的独立危险因素,与 Cai J 等^[15]的研究结果一致。但 NLR 比值升高的具体机制还在不断探索中。有报道指出,在终末期肝病患者中,机体的免疫反应及炎症反应被过度激活,大量炎症因子(IL-6、IL-8、TNF- α 等)被大量释放入血^[25],强烈的炎症反应可能导致淋巴细胞凋亡,并使肝血窦中的中性粒细胞释放入血,从而使 NLR 水平增高^[25]。因此普遍接受的假设为,NLR 比值反映了原发性损伤后潜在急性全身炎症反应的严重程度。

同时,本研究还发现另外一种炎症标志物 RDW 也在 HBV-ACLF 死亡组明显增高,并且为 HBV-ACLF 患者 90 d 预后相关的独立危险因素,然而 RDW 升高与肝衰竭患者预后相关的具体机制仍不清楚。有研究指出,炎症因子的广泛激活会影响红细胞存活,抑制红细胞成熟,导致更为幼稚、形态更大的网织红细胞进入循环使得红细胞宽度增加^[8]。而 ACLF 患者的一些异常表现如炎症、氧化应激、营养状况变差及促红细胞生成素功能异常等同样会引起 RDW 水平变化^[27-29]。

多因素分析还发现 Cr、TBIL 与 INR 这 3 种反映肾脏、肝脏及凝血功能的指标也是与 HBV-ACLF 患者预后相关的独立危险因素。因此本实验将上述 2 种炎症因子(NLR、RDW)与 Cr、TBIL 和 INR 进行 COX 回归拟合,建立出具有高灵敏性与特异性的 RNTIC 模型。该模型各项参数均可从常规检验中获得,因此临床可运用度较高。

本研究也有局限。第一,本实验为回顾性分析,没有动态观察 RDW 和 NLR 的变化,未来还需要更多的前瞻性研究来动态观察 NLR 和 RDW 与 ACLF 预后的关系。第二,本实验只观察了外周血中的炎症标志物,并没有检测促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 、

IL-6 和 IL-8 的变化,而这些促炎因子可能与外周血中炎症参数的变化及其与 ACLF 患者预后相关的具体机制有关。

综上所述,与 MELD 评分相比,本研究建立的 RNTIC 模型具有更准确的死亡预测能力来评估 HBV-ACLF 患者的 90 d 预后。

参 考 文 献

- [1] Sarin SK, Kedarisetty CK, Amarapurkar D, et al. Acute-on-chronic liver failure; consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(4):453-471.
- [2] 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重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 24(2):164-171.
- [3] Chung H, Chapman WC. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: how far have we come and what is the future?[J]. *Hepat Oncol*, 2014, 1(3):309-321.
- [4] Mookerjee RP. Prognosis and biomarkers in acute-on-chronic liver failure[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(2):127-132.
- [5] Trebicka J, Amorós A, Pitarch C, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:476.
- [6] Premkumar M, Saena P, Rangeowda D, et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: an observational cohort study[J]. *Liver Int*, 2019, 39(4):694-704.
- [7] Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis. Characterization and role in acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4):1249-1264.
- [8] Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, et al. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39):14450-14454.
- [9] Bendall LJ, KF Bradstock. G-CSF: from granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4):355-367.
- [10] Kaser A, Brandacher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis[J]. *Blood*, 2001, 98(9):2720-2725.
- [11] Bahadır C, Muzaffer F, Cem Y, et al. Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B?[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(5):606-612.
- [12] Liu H, Zhang H, Wan G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(7):499-507.
- [13] Peng Y, Li Y, Wei Q, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(5):503-513.
- [14] Wu J, Zhang X, Liu H, et al. RDW, NLR and RLR in predicting liver failure and prognosis in patients with hepatitis E virus infection [J]. *Clin Biochem*, 2019, 63:24-31.
- [15] Cai J, Wang K, Han T, et al. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46):e13324.
- [16] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1):91-96.
- [17] Kamath PS, Kim WR. Advanced liver disease study group, the model for end-stage liver disease (MELD)[J]. *Hepatology*, 2007, 45(3):797-805.
- [18] Wim L, Joan C, Van der Merwe S, et al. Systemic inflammation and acute-on-chronic liver failure: too much, not enough[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018:1027152.
- [19] Moreau R. The pathogenesis of ACLF: the inflammatory response and immune function[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(2):133-140.
- [20] Karagöz E, Tanoğlu A, Ülçay A, et al. Mean platelet volume and red cell distribution width to platelet ratio for predicting the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(7):744-748.
- [21] Rocha NP, Fortes RC. Total lymphocyte count and serum albumin as predictors of nutritional risk in surgical patients[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2015, 28(3):193-196.
- [22] Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):238-243.
- [23] Sargin G, Senturk T, Yavasoglu I, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis treated with rituximab[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(12):2122-2127.
- [24] Zheng J, Cai J, Li H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(3):967-981.
- [25] Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6):1385-1396.
- [26] Kwon JH, Jang JW, Kim YW, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15:146.
- [27] Lippi GM, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(9):1247-1249.
- [28] Lippi G, Tarqher G, Montanana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(4):628-632.
- [29] Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the women's health and aging study II[J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(5):600-604.

(责任编辑:唐秋姗)