

中性粒细胞-淋巴细胞比值对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的90 d死亡预测价值

秦娇, 王林*

(成都市公共卫生临床医疗中心肝病科, 四川 成都 610011)

【摘要】目的 探讨中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)患者90 d死亡的预测价值,为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 回顾性分析2019年12月至2021年12月成都市公共卫生临床医疗中心收治的601例HBV-ACLF患者的临床资料,均完成体格检查、生化检查及凝血功能检查等,根据其入院后90 d内病情恶化程度将其分为生存组(374例)和死亡组(227例)。通过单因素分析、Cox回归法确定HBV-ACLF患者90 d预后独立预测的入选因子,利用受试者工作特征(ROC)曲线对NLR、终末期肝病模型(MELD)评分、肝功能Child-Turcotte-Pugh分级(CTP)评分对预后的预测价值进行评价。**结果** 单因素分析结果显示,与生存组比,死亡组中男性、感染、消化道出血、腹水、肝性脑病的患者占比,年龄、降钙素原(PCT)、天冬氨酸氨基转移酶(ALT)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、肌酐(Cre)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、NLR水平、MELD评分及CTP评分均更高,血红蛋白(HB)、血小板计数(PLT)、白蛋白(ALB)、血清钠(Na⁺)水平及乙肝病毒载量(HBV-DNA)更低(均 $P<0.05$)。Cox回归分析结果显示,NLR、MELD评分、CTP评分均为影响HBV-ACLF患者90 d预后的独立预测因子,NLR、MELD评分、CTP评分的曲线下面积(AUC)分别为0.846、0.852、0.806。**结论** NLR可作为HBV-ACLF患者90 d死亡的独立预测因子,为患者预后评估及临床干预提供参考。

【关键词】 中性粒细胞-淋巴细胞比值;乙型肝炎慢加急性肝衰竭;预后

【中图分类号】 R575.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.13.0121.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.040

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病的基础上发生急性肝损伤而导致的全身多器官功能障碍,其特点是病情进展迅速且预后较差。在我国,乙型肝炎病毒(HBV)感染成为导致慢性肝病的最主要因素,感染、劳累等诱因容易诱发ACLF,早期诊断、准确评估,并及时干预对于改善ACLF患者的预后至关重要,但目前尚有的评分模型对ACLF预后的判断价值存在些许局限性,如主观性较大、分级狭窄等^[1]。在HBV-ACLF发生、发展过程中,中性粒细胞通常会被异常激活升高,诱发一系列炎症反应,导致炎症因子升高,并增加90 d死亡率^[2]。免疫系统疾病和中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)水平表达密切相关,肝细胞坏死导致大量炎症因子释放,从而激活体内的免疫反应,使大量的粒细胞从骨髓迁移到外周血中,导致淋巴细胞的数量明显下降,有临床研究发现,由中性粒细胞和淋巴细胞引起的肝脏局部炎症反应是慢性乙型肝炎发生发展的重要影响因素^[3]。本研究旨在探讨NLR在HBV-ACLF患者中90 d死亡预测价值,为临床采取相应的干预措施提供一定的依据和参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年12月至2021年12月成都市公共卫生临床医疗中心收治的601例HBV-ACLF患者的临床资料,根据其入院后90 d内病情恶化程度将其分为生存组(374例)和死亡组(227例),以90 d为随访截点,病情好转出院或稳定至90 d者为生存组,病情恶化濒临死亡或死亡者为死亡组。纳入标准:①符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[4]中ACLF的诊断标准,慢性乙型肝炎(CHB)的诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[5]中的诊断标准;②HBV感染 ≥ 6 个月者;③既往无肾功能不全或其他器质性肾病患者;④年龄 > 18 岁者。排除标准:①合并肝癌或严重心血管疾病者;②临床诊断为原发性肝癌者;③90 d内肝移植者。本研究经成都市公共卫生临床医疗中心医学伦理委员会审核批准。

1.2 检测方法 ①入院时,采集两组患者空腹静脉血3 mL,采用全自动血细胞分析仪(迈克医疗电子有限公司,川械注准20202220016,型号:F810)检测两组患者中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血红蛋白(HB)、血

作者简介:秦娇,硕士研究生,住院医师,研究方向:肝病科。

通信作者:王林,大学本科,主任医师,研究方向:肝病科。E-mail: 971765807@qq.com

小板计数 (PLT)。②采集血样方法同①,置于抗凝管中,3 500 r/min 离心 10 min 后分离血浆,采用全自动凝血分析仪(山东艾科达生物科技有限公司,鲁械注准 20222220855,型号:GW-1 000)检测凝血酶原时间(PT)、PT 检测后自动计算国际标准化比值(INR)。③采集血样方法同①,离心(3 500 r/min,5 min)后取血清,采用全自动生化分析仪(山东博科生物产业有限公司,鲁械注准 20192220157,型号:BK-200)检测天冬氨酸氨基转移酶(ALT)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBiL)、肌酐(Cre)、血清钠(Na^+)及降钙素原(PCT)水平。④采集血样方法同③,采用实时荧光定量 PCR 仪(Roche Diagnostics GmbH,国械注进 20163402935,型号:LightCycler 480 II)使用实时荧光探针定量-聚合酶链反应(FQ-PCR)法检测乙肝病毒载量(HBV-DNA)。

1.3 观察指标 ①影响 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的单因素分析。比较两组患者一般资料(性别、年龄、感染、消化道出血、腹水、肝性脑病)、常规生化指标、凝血指标、终末期肝病模型(MELD)评分^[6]、肝功能 Child-Turcotte-Pugh 分级(CTP)评分^[7],以及 HBV-DNA,并以入院当天为随访起点,进行 90 d 随访,记录随访期间感染的发生情况。感染的认定包括败血症、自发性细菌性腹膜炎、肺炎、尿路感染和其他感染。肝性脑病分级^[8]:1 级为前驱期,轻度行为及性格改变,脑电图正常;2 级为昏迷前期,可见行为异常、精神错乱,脑电图有异常慢波;3 级为木僵期,木僵状态但能唤醒,可见三相慢波;4 级为昏迷期,不能唤醒,伴随脑电图 δ 波。MELD 评分模型以 Cre、TBiL、INR 及肝硬化病因为基础评估患者的肝功能,评分分值越高,HBV-ACLF 患者短期病死率越高,MELD 评分 $=9.6 \times \ln[\text{Cre}(\text{mg/dL})] + 3.8 \times \ln[\text{TBiL}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.4$ (病因:胆汁性或酒精性为 0,其他为 1)。CTP 评分包括 TBiL、ALB、PT、肝性脑病分级、腹水 5 项指标,每项指标依据其严重程度分别记为 1~3 分,总分 15 分,②将单因素分析中差异有统计学意义的因素进行 Cox 回归分析,筛选出影响 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的独立预测因子。③利用受试者工作特征(ROC)曲线评价 NLR、MELD 评分及 CTP 评分的预测价值。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料经 S-W 法检验符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;采用单因素分析进行影响因素的筛选时,调整检验水平($\alpha=0.10$),选择纳入多因素 Cox 回归分析的变量;通过 ROC 曲线评价模型预测能力。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的单因素分析 601 例患者均完成随访,纳入生存组 374 例,死亡组 227 例,死亡率为 37.77%(227/601)。与生存组患者比,死亡组中男性、感染、消化道出血、腹水、肝性脑病的患者占比,年龄、PCT、ALT、AST、TBiL、Cre、PT、INR、NLR 水平、MELD 评分及 CTP 评分均更高,HB、PLT、ALB、 Na^+ 水平及 HBV-DNA 更低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 影响 HBV-ACLF 患者 90 d 预后独立预测因子的 Cox 回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的因素进行构建 Cox 回归方程,整体 Score 统计量为 492.146,对数似然比检验 χ^2 值为 380.863,NLR、MELD 评分及 CTP 评分均为影响 HBV-ACLF 患者 90 d 死亡的独立预测因子,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 NLR、MELD 评分、CTP 评分预测 HBV-ACLF 患者 90 d 预后分析 绘制 ROC 曲线分析 NLR、MELD 评分、CTP 评分对 HBV-ACLF 患者 90 d 预后的预测价值,NLR、MELD 评分、CTP 评分的曲线下面积(AUC)分别为 0.846、0.852、0.806,见表 3、图 1。

3 讨论

ACLF 主要指的是在慢性肝病的基础上,由各类急性损伤因素作用下所致的肝衰竭综合征,我国慢性肝病的基础多为慢性 HBV 病毒感染,故在慢性乙型肝炎的基础上出现的肝衰竭称之为 HBV-ACLF,主要表现为凝血功能障碍、胆红素异常升高等,严重影响肝脏的合成、分泌及解毒功能,患者肝功能在相对稳定状态下迅速恶化,导致单个或多个器官衰竭,直接威胁患者生命安全,且预后较差,有少数患者经人工肝支持治疗、保肝药物、维持内环境平衡等内科保守治疗后,仍在 90 d 内出现死亡。因此,早期评估 HBV-ACLF 患者死亡风险,选择合适的评分模型对判断疾病的进展与预后具有重要意义。

系统性炎症反应是 ACLF 疾病进展的关键,持续的炎症反应和免疫麻痹是导致 ACLF 患者出现器官衰竭的重要因素。在炎症应激作用下,中性粒细胞、淋巴细胞等通过分泌细胞因子实现与细胞间的相互作用,使得慢性乙型肝炎向 HBV-ACLF 发展。NLR 已被证实是 HBV-ACLF 患者的潜在 90 d 预后指标,其反映了驱动肝衰竭疾病进展的全身炎症水平^[9]。MELD 评分既往被应用于肝硬化门静脉高压患者预后评估,其具有可重复性,参数客观,分值呈连续状态,结合患者肾功能特点能够对肝衰竭患者病情严重程度予以准确的评估。CTP 评分最早用于门静脉曲张手术风

表1 影响HBV-ACLF患者90 d预后的单因素分析

因素	生存组 (374例)	死亡组 (227例)	χ^2/t 值	P值
性别 [例 (%)]			12.237	<0.05
男性	262(70.05)	188(82.82)		
女性	112(29.95)	39(17.18)		
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	46.97 \pm 5.58	50.02 \pm 5.49	6.536	<0.05
感染 [例 (%)]	154(41.18)	134(59.03)	18.044	<0.05
消化道出血 [例 (%)]	19(5.08)	24(10.57)	6.415	<0.05
腹水 [例 (%)]	164(43.85)	135(59.47)	13.788	<0.05
肝性脑病 [例 (%)]	41(10.96)	87(38.33)	63.102	<0.05
1级	17(4.55)	17(7.49)		
2级	16(4.28)	17(7.49)		
3级	8(2.14)	26(11.45)		
4级	0(0.00)	27(11.89)		
生化指标				
HB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	121.83 \pm 12.43	115.16 \pm 10.74	6.706	<0.05
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	124.06 \pm 18.42	103.67 \pm 20.52	12.596	<0.05
PCT(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	1.24 \pm 0.21	2.10 \pm 0.12	56.357	<0.05
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	467.19 \pm 32.68	508.41 \pm 34.26	14.719	<0.05
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	473.50 \pm 45.74	565.96 \pm 48.53	23.475	<0.05
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	31.12 \pm 3.75	27.22 \pm 3.21	13.035	<0.05
TbIL(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	236.91 \pm 37.74	337.29 \pm 35.79	32.230	<0.05
Cre(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	68.03 \pm 5.75	106.04 \pm 10.47	57.398	<0.05
Na ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	136.77 \pm 12.87	133.42 \pm 12.52	3.125	<0.05
凝血指标				
PT(s, $\bar{x} \pm s$)	23.22 \pm 2.42	32.08 \pm 2.47	43.175	<0.05
INR($\bar{x} \pm s$)	2.04 \pm 0.26	3.01 \pm 0.21	47.571	<0.05
NLR($\bar{x} \pm s$)	2.65 \pm 0.36	6.24 \pm 0.42	111.190	<0.05
MELD评分(分, $\bar{x} \pm s$)	20.46 \pm 2.17	29.04 \pm 2.57	43.785	<0.05
CTP评分(分, $\bar{x} \pm s$)	2.65 \pm 0.43	6.24 \pm 0.68	79.288	<0.05
HBV-DNA[例 (%)]			82.976	<0.05
<1 000 Copies/mL	305(81.55)	104(45.81)		
\geq 1 000 Copies/mL	69(18.45)	123(54.19)		

注: HBV-ACLF: 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭; HB: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; PCT: 降钙素原; ALT: 谷氨酰转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; ALB: 白蛋白; TbIL: 总胆红素; Cre: 肌酐; Na⁺: 钠离子; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; NLR: 中性粒细胞-淋巴细胞比值; MELD: 终末期肝病模型; CTP: Child-Turcotte-Pugh; HBV-DNA: 乙型肝炎病毒载量。

表2 影响HBV-ACLF患者90 d预后独立预测因子的

COX 回归分析				
变量	β 值	SE值	OR值(95%CI)值	P值
NLR	0.726	0.009	2.067(2.031~2.104)	<0.05
MELD评分	1.433	0.011	4.191(4.102~4.283)	<0.05
CTP评分	1.934	0.060	6.917(6.150~7.780)	<0.05

表3 NLR、MELD评分、CTP评分预测HBV-ACLF患者90 d预后分析

变量	临界值	AUC值	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
NLR	2.893	0.846	85.93	69.34	0.553
MELD评分	22.145	0.852	86.86	70.95	0.578
CTP评分	3.462	0.806	80.23	68.23	0.485

注: AUC: 曲线下面积。

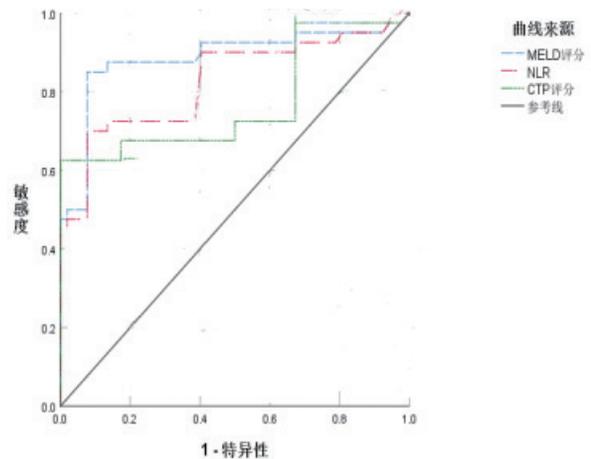


图1 NLR、MELD评分、CTP评分预测HBV-ACLF患者90 d预后的ROC曲线

险评估, 主要围绕胆红素水平、腹水、营养状况等多个方面, 可客观、准确地反映患者肝功能。本研究中, 死亡组的NLR值显著高于生存组, NLR与HBV-ACLF患者90 d死亡有关, 其预测价值与MELD评分相当, 且高于CTP评分, 表明NLR在预测HBV-ACLF患者90 d预后中具有较高价值。作为反映机体系统性炎症的重要指标, NLR升高与心血管疾病、自身免疫性疾病等密切相关, 同时与肿瘤患者治疗预后密切相关。HBV-ACLF患者肝细胞坏死会释放大量的炎症因子, 激活体内的免疫反应, 中性粒细胞为免疫系统组成部分, 淋巴细胞为适应性免疫系统, 肝脏HBV感染后, IL-8炎症因子上调, 介导中性粒细胞趋化募集于肝脏, 引起局部炎症反应, 导致肝脏细胞结构被破坏, 加重肝损伤, 淋巴细胞会在瀑布式炎症反应后大量凋亡, 此时肝血窦中性粒细胞在血液中大量释放, 引起NLR升高, 因此将NLR作为ACLF患者预后评估指标是切实可行的^[10]。

综上, NLR可作为HBV-ACLF患者90 d死亡的独立预测因子, 对HBV-ACLF诊断与预后预测有较好的应用价

全身麻醉患者术后并发呼吸道感染的危险因素研究

杨胜利¹, 刘长春²

(1. 内蒙古包头医院麻醉科, 内蒙古 包头 014010; 2. 达拉特旗人民医院麻醉科, 内蒙古 鄂尔多斯 014300)

【摘要】目的 探讨全身麻醉患者术后并发呼吸道感染的危险因素, 并予以针对性的预防方案, 以降低术后感染风险。**方法** 回顾性分析 2020 年 5 月至 2021 年 12 月达拉特旗人民医院收治的 485 例进行全身麻醉患者的临床资料, 据全身麻醉患者术后呼吸道感染情况, 分为发生组和未发生组, 分别为 42、443 例。分析发生组患者病原菌分布情况; 对两组患者的一般资料进行单因素和多因素 Logistic 回归分析, 筛选出影响全身麻醉患者术后并发呼吸道感染的危险因素。**结果** 42 例发生呼吸道感染患者标本中共分离出 65 株病原菌, 其中革兰氏阴性菌 40 株, 占比 61.54% (40/65), 革兰氏阳性菌 25 株, 占比 38.46% (25/65)。与未发生组比, 发生组中年龄 ≥ 60 岁、有吸烟史、麻醉时间 ≥ 2.5 h、拔管时间 ≥ 2 h 的患者占比及血清肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP)、干扰素诱导蛋白 -10 (IP-10) 水平均较高; 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、有吸烟史、麻醉时间 ≥ 2.5 h、拔管时间 ≥ 2 h 及血清 TNF- α 、IP-10 水平升高均为影响全身麻醉患者术后并发呼吸道感染的危险因素 ($OR=3.168$ 、 4.536 、 3.206 、 4.411 、 3.480 、 3.850 , 均 $P<0.05$)。**结论** 全身麻醉患者术后并发呼吸道感染的病原菌中以革兰氏阴性菌为主, 且年龄 ≥ 60 岁、有吸烟史、麻醉时间 ≥ 2.5 h、拔管时间 ≥ 2 h 及血清 TNF- α 、IP-10 水平升高均是造成全身麻醉患者术后并发呼吸道感染的危险因素, 故针对上述患者需结合药敏试验及时合理用药, 并制定对应的预防措施, 以达到降低患者术后发生感染风险的目的。

【关键词】 全身麻醉; 呼吸道感染; 危险因素; 炎症因子

【中图分类号】 R614.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.13.0124.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.041

麻醉是外科手术中的重要环节, 麻醉效果直接关系到手术结局。全身麻醉是指麻醉药物进入人体后 (经过静脉注射、肌肉注射及呼吸道吸入等途径) 对中枢神经系统产生暂时的、可逆性抑制作用, 患者以痛觉迟钝或消失、骨骼肌松弛及反射抑制等为表现。常见的外科手术操作具有

一定的侵入性, 能够损伤患者的机体组织器官, 降低免疫力, 加之抗菌药物种类增多, 耐药菌株明显增多; 此外, 医院是多种病原菌的聚集区与高感区, 患者在术后留院观察期间的感染风险较高, 以呼吸道感染最为常见^[1-2]。若未能够得到及时且有效的治疗, 部分患者随着病情加重可

作者简介: 杨胜利, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 临床麻醉医学。

值, 值得临床应用。

参考文献

- [1] 马元吉, 陈芳, 许艳, 等. 简化终末期肝病模型评分对人工肝治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭预后的预测价值 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2021, 48(5): 349-354.
- [2] 刘英辉, 周东方, 金国华, 等. 血清胃泌素与胃动素及炎症因子联合 SIRS 评分评估 HBV-ACLF 并发细菌感染的临床价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(11): 1601-1606.
- [3] 辛雪萍, 王帅, 王亚如, 等. NLR 联合 iMELD 对乙型病毒性肝炎相关慢加急性肝衰竭严重程度的预测价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(3): 323-326.
- [4] 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]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38-44.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 2648-2669.
- [6] 张元垚, 罗森, 张银华, 等. MELD 动态评分对人工肝治疗 HBV-ACLF 短期预后的预测价值 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(4): 293-297.
- [7] 杜菲, 杨玉香, 强丽, 等. MELD、CTP 评分联合 MLR 联合预测人工肝治疗慢加急性肝衰竭预后的临床研究 [J]. 重庆医学, 2022, 51(20): 3516-3520.
- [8] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [9] 刘斐, 傅晓晴, 刘春涛, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和终末期肝病联合血清钠评分对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者预后评估的分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(1): 62-68.
- [10] 黄振华, 何关, 许丽霞, 等. NLR 联合 MLR 对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者人工肝治疗短期预后的预测价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(17): 13-19.