

# 肝豆状核变性肝硬化失代偿期患者预后及影响因素分析

许亚运 杨任民 方明娟 胡文彬 韩永升 胡纪源

**【摘要】目的** 探讨肝豆状核变性(WD)肝硬化失代偿期患者的预后及影响预后的相关因素。**方法** 回顾性分析 2012 年 10 月至 2015 年 12 月住院的 67 例 WD 合并肝硬化失代偿期患者的临床资料,根据生存结局分为存活组和死亡组,比较两组一般资料、生化指标、并发症、Child-Turcotte-Pugh(CTP)分值、终末期肝病模型(MELD)分值。**结果** 死亡组患者 16 例,存活组患者 51 例,死亡组患者白蛋白(ALB)、胆碱酯酶(CHE)、血清钠均较存活组患者低,BMI、TBil、PT、国际标准比值(INR)、血氨、透明质酸(HA)、铜蓝蛋白(CP)、CTP 分值、MELD 分值均较存活组患者高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );死亡组患者更容易出现中等量以上的腹水、肝性脑病(HE)(均  $P < 0.05$ );CTP 分级(A 级、B 级、C 级)及 MELD 分值( $< 5$  分和  $> 5$  分)对于 3 年内患者的预后预测具有统计学差异(均  $P < 0.01$ );经 Cox 比例风险模型分析,TBil、CHE、肝性脑病是 WD 肝硬化失代偿期患者预后的相对独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** WD 肝硬化失代偿期患者出现高水平 TBil、低水平 CHE 及肝性脑病,提示预后较差,CTP 系统及 MELD 模型均能用于评估患者的预后。

**【关键词】** 肝豆状核变性 肝硬化失代偿期 影响因素 预后

Prognostic factors of hepatolenticular degeneration patients with decompensated liver cirrhosis XU Yayun, YANG Renmin, FANG Mingjuan, et al. Department of Neurology, Institute of Neurology, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

**【Abstract】Objective** To investigate the prognostic factors of hepatolenticular degeneration (Wilson disease, WD) patients with decompensated liver cirrhosis. **Methods** Clinical data of 67 WD patients with decompensated liver cirrhosis admitted in hospital from October 2012 to December 2015 were retrospectively reviewed. The general information, biochemical index, complications, Child-Turcotte-Pugh (CTP) score and End-stage Liver Disease Model (MELD) score were compared between the fatal patients and survival patients, and the factors related to prognosis were analyzed. **Results** There were 16 patients in fatal group and 51 patients in the survival group. Albumin (ALB), cholinesterase (CHE) and serum sodium in the fatal group were lower than those in the survival group. Body mass index (BMI), total bilirubin (TBil), prothrombin time (PT), international standard ratio (INR), blood ammonia, hyaluronic acid (HA), ceruloplasmin (CP), CTP score and MELD score in the fatal group were higher than those in the survival group (all  $P < 0.05$ ). The ascites and hepatic encephalopathy (HE) were more likely to occur in the fatal group ( $P < 0.05$ ). The CTP classification (A, B, C) and MELD score ( $< 5$  and  $> 5$ ) were significantly associated with the prognosis of patients within three years (all  $P < 0.01$ ). The COX proportional risk model analysis showed that TBil, CHE and HE were independent risk factors for the prognosis of WD decompensated cirrhosis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high TBil level, low CHE level and the presence of hepatic encephalopathy indicate poor prognosis in WD patients with decompensated cirrhosis; the CTP score and MELD model can be also used to evaluate the prognosis of patients.

**【Key words】** Wilson Disease Decompensated liver cirrhosis Influence factor Prognosis

肝豆状核变性(wilson disease,WD)是 ATP7B 基因突变导致体内铜代谢障碍的一种疾病,主要以肝脏和脑

损害为主要临床表现,其中以肝损害为首发症状或主要表现的患者最多见,笔者曾对 1 200 例 WD 患者的超声图像进行研究<sup>[1]</sup>,发现表现为肝损害者达 100%,表现为结节性肝硬化者达 12%,部分患者在坚持规范的中西医结合治疗后,超声图像得到较大的改善,然而部分患者对治疗的依从性很差,往往很轻的肝损伤最终发展成为肝硬化,而 WD 肝硬化失代偿期因为多种严重的并发症通常预后较差、病死率较高。本研究收集 WD 肝硬化

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.8.2019-30

作者单位:230038 合肥,安徽中医药大学研究生院(许亚运);安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科(杨任民、方明娟、胡文彬、韩永升、胡纪源)

通信作者:杨任民, E-mail: yrm724120@sina.com

失代偿期患者的临床资料,进行多因素分析,探讨影响预后的相关因素,为临床评估病情及治疗提供依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2012 年 10 月至 2015 年 12 月安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的 WD 肝硬化失代偿期患者 67 例,其中男 36 例,女 31 例;年龄 9~61 (27.99±11.19)岁;所有患者随访至 2018 年 10 月 1 日,根据预后情况将患者分为存活组(51 例,76.12%)和死亡组(16 例,23.88%),平均随访 46.5 个月,最长生存 72.0 个月。纳入标准:经临床和实验室检查确诊的 WD 肝硬化失代偿期患者,WD 的诊断标准参考 2008 年中华医学会神经病学分会神经遗传病学组和运动障碍学组发布的《WD 的诊断与治疗指南》<sup>[2]</sup>,肝硬化失代偿期的诊断参考《病毒性肝炎防治方案》<sup>[3]</sup>。排除标准:(1)以急性暴发性肝炎起病的腹型 WD 患者;(2)合并自身免疫性肝病;(3)合并有病毒性肝炎、HIV 的感染和(或)药物性肝病。

**1.2 方法** 收集患者的临床资料,包括一般资料、入院后首次检查的各种实验室指标、并发症等,比较两组性别、年龄、BMI、TBil、白蛋白(ALB)、胆碱酯酶(CHE)、PT、国际标准化比值(INR)、血清钠、血氨、肝纤维化指标(HA)、铜蓝蛋白(CP)及并发症包括中等量以上腹水(经腹水彩超定量分析 500ml 以上)、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、腹膜炎、上消化道出血有无差异,通过临床资料计算 Child-Turcotte-Pugh(CTP)分值及终末期肝病模型(model for end stage liver disease, MELD)分

值, MELD 分值 =  $3.8 \times \ln(\text{TBil} \mu\text{mol/L} \times 0.058) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln(\text{肌酐} \mu\text{mol/L} \times 0.011) + 6.4 \times (\text{病因学: 胆汁淤积型或酒精性肝硬化为 0, 其他原因为 1})$ , 其中 CTP 分值 5~6 分为 A 级, 7~9 分为 B 级,  $\geq 10$  分为 C 级, 将 MELD 分值分为  $<5$  分和  $\geq 5$  分两组, 评价两种评价系统对于 WD 肝硬化失代偿期 3 年内的预测效果;将有可能影响生存率的因素纳入 Cox 比例风险模型, 计算出影响 WD 肝硬化失代偿期患者预后的相对独立危险因素。**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 软件统计, 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验, 不满足正态分布或方差不齐的计量资料采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验, 多因素生存分析采用 Cox 比例风险模型估计参数。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料比较** 至随访结束时, 67 例 WD 肝硬化失代偿期患者存活 51 例(76.1%), 死亡 16 例(23.9%); 存活组中男 27 例, 女 24 例, 平均年龄(26.71±11.43)岁;死亡组中男 9 例, 女 7 例, 平均年龄(32.06±9.62)岁, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );存活组 BMI 为(21.90±2.71)kg/m<sup>2</sup>, 死亡组 BMI 为(24.25±2.91)kg/m<sup>2</sup>, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 两组患者生化指标比较** 存活组 ALB、CHE、血清钠均较死亡组高, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); TBil、PT、INR、血氨、HA、CP 较死亡组低, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者生化资料结果比较

| 组别    | n  | TBil(μmol/L) | ALB(g/L)   | CHE(U/L)    | PT(s)            | INR       | NA(mmol/L)  | 血氨(μg/L)    | HA(ng/ml)           | CP(mg/L)     |
|-------|----|--------------|------------|-------------|------------------|-----------|-------------|-------------|---------------------|--------------|
| 存活组   | 51 | 30.3 ± 17.4  | 34.2 ± 6.6 | 3056 ± 1293 | 16.7(14.5, 18.1) | 1.4 ± 0.4 | 139.8 ± 2.6 | 33.8 ± 20.8 | 221.8(98.7, 370.5)  | 80.0 ± 45.0  |
| 死亡组   | 16 | 63.5 ± 28.5  | 28.4 ± 4.3 | 1915 ± 583  | 18.2(16.4, 21.3) | 1.7 ± 0.5 | 137.2 ± 2.8 | 52.1 ± 23.1 | 386.2(318.9, 620.5) | 107.8 ± 39.3 |
| t/Z 值 |    | 32.127       | 10.7       | 11.612      | -2.486           | 4.410     | 12.252      | 8.958       | -3.029              | 4.910        |
| P 值   |    | 0.000        | 0.002      | 0.001       | 0.013            | 0.040     | 0.001       | 0.004       | 0.002               | 0.030        |

**2.3 两组患者并发症、CTP 分值、MELD 分值比较** 中等量以上腹水与肝性脑病两组间比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );腹膜炎和上消化道出血两组间无统计学差异(均  $P > 0.05$ );两组间 CTP 分值、MELD 分值结果均有统计学差异(均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.4 CTP 分级及 MELD 分值对于 WD 肝硬化失代偿期患者预测价值** 比较 CTP 系统 A 级、B 级、C 级的患者 3 年内病死率分别为 0.00%、7.14%、48.00%, 差异有统计学意义( $\chi^2=17.086, P < 0.01$ );MELD 评分  $<5$  分和  $>5$

分的患者 3 年内病死率分别为 12.50%、47.06%, 差异有统计学意义( $\chi^2=8.872, P < 0.01$ )。

**2.5 WD 肝硬化失代偿期预后影响因素** 将有可能影响生存率的因素(TBil、ALB、CHE、PT、INR、血清钠、血氨、HA、CP、中等量以上腹水、肝性脑病、MELD 分值、CTP 分值)纳入 Cox 模型, 结果提示 TBil、CHE、肝性脑病为影响 WD 肝硬化失代偿期的独立危险因素, 见表 3。

表 2 两组患者并发症、CTP 分值、MELD 分值效果比较

| 组别         | n  | 中等量以上腹水[n(%)] | 肝性脑病[n(%)] | 腹膜炎[n(%)] | 上消化道出血[n(%)] | CTP 分值     | MELD 分值   |
|------------|----|---------------|------------|-----------|--------------|------------|-----------|
| 存活组        | 51 | 14(27.5)      | 14(27.5)   | 9(17.6)   | 11(21.6)     | 8.1 ± 2.3  | 1.4 ± 4.1 |
| 死亡组        | 16 | 9(56.3)       | 14(87.5)   | 6(37.5)   | 6(37.5)      | 11.3 ± 1.9 | 6.0 ± 4.7 |
| $\chi^2$ 值 |    | 4.481         | 18.053     | 8.854     | 1.632        | 26.300     | 14.356    |
| P 值        |    | 0.034         | 0.000      | 0.096     | 0.201        | 0.000      | 0.000     |

表 3 影响 WD 肝硬化失代偿期预后 Cox 比例风险模型分析

| 变量   | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ 值 | P 值   | RR 值  | 95%CI          |
|------|---------|-------|-----------------|-------|-------|----------------|
| TBil | 0.047   | 0.012 | 15.838          | 0.000 | 1.048 | 1.024 ~ 1.072  |
| CHE  | -0.001  | 0.000 | 7.544           | 0.006 | 0.999 | 0.999 ~ 1.000  |
| 肝性脑病 | 2.298   | 0.805 | 8.156           | 0.004 | 9.954 | 2.056 ~ 48.180 |

### 3 讨论

WD 是 ATP7B 基因表达异常导致体内铜代谢障碍的常染色体隐性遗传病,铜离子在全身各器官均可有不同程度的沉积,尤其以肝脏为最早受累的靶器官。本研究发现 TBil、CHE、肝性脑病可能是影响 WD 肝硬化失代偿期患者预后的独立危险因素,因此积极的纠正上述指标可以极大的缓解患者的病情,改善患者的预后,此外 CTP 系统及 MELD 模型均能较好预测 WD 肝硬化失代偿期患者的预后。

WD 肝硬化失代偿期患者的性别、年龄在两组间并无统计学差异,因此对于预测患者的预后并无价值,但死亡组 BMI 更高,WD 患者摄食增多的同时铜也摄入增多,肥胖是脂肪肝形成机制之一,脂肪肝可以继发肝硬化,且死亡组有着更严重的钠水潴留,这些因素可能与死亡组 BMI 较高有关,因此适度的控制体重对于 WD 肝硬化失代偿期患者来说或许利大于弊。

肝功能指标中 TBil 和 CHE 是 WD 肝硬化失代偿期患者死亡风险的独立影响因素,胆红素水平越高提示肝细胞损伤程度越重,其病死率越高,CTP 系统及 MELD 模型均将 TBil 纳入评价系统,提示该指标具有良好的预测价值,黄丽等<sup>[4]</sup>认为 WD 肝型患者 CTP 分值  $\geq 7$  的患者预后较差,黄疸是判断预后最有价值的指标之一,与本研究结果一致。本研究中患者 CHE 水平异常率达 92.5%(62/67),血清 CHE 是肝脏合成的非特异性水解酶,肝脏是其唯一合成场所,CHE 代表肝脏的合成和储备能力,其活性与肝细胞损伤程度相关,肝脏损伤越严重,CHE 水平越低,若 CHE 持续性降低,则提示预后不良<sup>[5]</sup>;笔者在临床中发现 WD 肝硬化患者随着临床症状的改善,CHE 水平也能较好的恢复;郭飞波<sup>[6]</sup>研究发现 CHE 与肝纤维化指标、血氨水平、CTP 分级均有良好的相关性,因此检测 CHE 水平可作为肝损伤程度判定

的一项敏感指标,并有助于肝病进展情况的判断及评估疗效和预后。ALB 由肝脏合成,能直接反应肝脏的损伤情况,ALB 的降低与腹水、诱发 HE 与肝肾综合征等密切相关,直接关系到患者的预后<sup>[7]</sup>,但在肝功能指标中 ALB 的预测价值不如 TBil 及 CHE。

低钠血症与失代偿期肝硬化患者预后有关,血清钠水平越低,肝和肾损害程度越重,预后越差。血清 Na 每降低 1mmol/L,HE 的发生的危险率增加 8%,此外与血清钠变化相比,当前血清钠水平对 HE 的影响更大<sup>[8]</sup>。郑晓丽等<sup>[9]</sup>将血清钠水平纳入 MELD 模型,结果显示能够更好的评估失代偿期肝硬化患者的预后。因此血清钠水平可以作为患者病情和预后的判断指标之一。血氨是影响 HE 发生发展的最重要的因素之一<sup>[10]</sup>,而 HE 是影响 WD 肝硬化失代偿期患者预后的独立危险因素,因此血氨水平与疾病严重程度及预后也有较好的相关性。肝纤维化指标是评估肝硬化进展的一项敏感指标,本研究发现肝纤指标中 HA 水平两组间存在显著差异,但肝纤指标并不是判断肝硬化患者预后的独立影响因素,因此笔者认为肝纤维化指标与肝功能严重程度有相关性,但不适合评估肝硬化预后,这与 Qi 等<sup>[11]</sup>研究一致。本研究发现驱铜前死亡组 CP 水平较存活组高,差异有统计学意义,CP 是一种急性时相蛋白,且与肝脏损害的程度有关,CP 在肝脏分解后主要通过胆汁排泄,失代偿期肝硬化患者胆汁淤积更加严重,这可能是 CP 升高的原因之一。

HE 是 WD 肝硬化并发症中最严重的一种类型,它是一系列从亚临床改变到昏迷的神经精神异常综合征,是慢性肝病患者再次入院、ICU 治疗和死亡的主要原因<sup>[12]</sup>。刘华等<sup>[13]</sup>认为感染是 HE 的显著诱发因素,周秀琳等<sup>[14]</sup>研究发现感染是影响 HE 患者预后的独立危险因素,因此积极预防及控制感染对于预后相当重要。在本研究中,Cox 风险比例模型中 HE 的 RR 值达 9.994,表明 HE 比 TBil、CHE 能够更好的预测 WD 肝硬化失代偿期患者死亡风险,这也说明 WD 肝硬化失代偿期同时合并 HE 的患者往往预后很差。轻微肝性脑病由于神经心理学/神经生理学异常,而认知功能正常,临床往往忽视,因为累计发病率高、整体生活质量下降、工作效率

低、容易进展为显性肝性脑病等原因,若不积极预防及治疗,预后较差<sup>[15]</sup>。最近一项长期( $\geq 6$ 个月)研究显示利福昔明可以调节肝肠循环减少内毒素血症,将致病菌转化为有益的微生物,标准的乳糖治疗中加入利福昔明可以明显减少 HE 的复发<sup>[16]</sup>。

1973 年 Pugh 等<sup>[17]</sup>将血清 TBil、ALB、PT、腹水、HE 共 5 项指标纳入 CTP 评分系统,临床中被广泛应用,21 世纪以来随着肝移植的广泛开展,CTP 系统因为主观因素的参与及不能准确预测 1 年之内(短期)的生存率,于是 2001 年 Kamath 等<sup>[18]</sup>提出了新的评价体系,即 MELD 模型,该系统的主要优势是评价指标全部为客观指标,有较好的连续性,且它能更好的预测患者的短、中期预后,尤其对于 3 个月的死亡风险预测<sup>[19]</sup>。本研究中死亡组中 CTP 分值及 MELD 分值均较存活组高,其中 CTP 系统 A 级、B 级、C 级及 MELD 模型 $<5$  分和 $>5$  分对于预测 3 年内病死率均能较好完成,说明两个系统均能较好的反映肝脏的损害程度和评估预后,因此笔者建议可以将 CTP 系统及 MELD 模型共同运用到临床可以更好的评估 WD 患者预后。

WD 是为少数可治性遗传代谢性疾病之一,通过长期系统的驱铜治疗,往往可以获得较佳的临床疗效,若患者因长期误诊或不能坚持规范治疗,该病晚期常常会出现肝硬化失代偿期的各种并发症或严重的扭转痉挛而危及生命。WD 患者肝损伤的程度主要与铜在体内蓄积的时间和量相关,因此患者的预后与疾病的早期诊断、及时准确的动态评估以及综合有效的治疗密切相关。

#### 4 参考文献

- [1] 杨任民, 韩咏竹, 胡纪源, 等. 肝豆状核变性[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 105-151.
- [2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2008, 41(8): 566-569. DOI: 10.3321/j.issn.1006-7876.2008.08.022.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68. DOI: 10.3760/j.issn.1007-3418.2000.06.001.
- [4] 黄丽, 李洵桦, 梁秀龄, 等. 影响肝豆状核变性患者预后及疗效因素的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2006, 32(1): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2006.01.003.
- [5] Meng F, Yin X, Ma X, et al. Assessment of the value of serum cholinesterase as a liver function test for cirrhotic patients[J]. Biomedical reports, 2013, 1(2): 265-268. DOI: 10.3892/br.2013.60.
- [6] 郭飞波. 肝硬化伴肝癌患者血氨、甲胎蛋白、胆碱酯酶、肝纤维化指标与 Child-Pugh 分级的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(8): 1209-1217. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.08.018.
- [7] 张辉凯, 孟祥林, 李海雷, 等. 失代偿期肝硬化住院患者营养不良情况及其与预后的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(6): 1100-1103. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.015.
- [8] Bossen L, Ginès P, Vilstrup H, et al. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites[J]. Journal of gastroenterology and hepatology, 2018. DOI: 10.1111/jgh.14558. [Epub ahead of print].
- [9] 郑晓丽, 汪良芝, 吴宝利. 终末期肝病模型对肝硬化失代偿期患者预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(7): 738-740.
- [10] Kerbert AJ, Engelmann C, Jalan R. Neurocritical Care Management of Hepatic Encephalopathy and Coma in Liver Failure[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2018, 39(5): 523-537. DOI: 10.1055/s-0038-1672180.
- [11] Qi X, Xu L, Zhang Y, et al. Serum Liver Fibrosis Markers in the Prognosis of Liver Cirrhosis: A Prospective Observational Study[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2016, 22: 2720-2730. DOI: 10.12659/MSM.900441.
- [12] 张纵, 王晓花. 肝性脑病诊断及治疗进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(2): 1-8. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2017.562.
- [13] 刘华, 韩涛, 朱争艳, 等. 肝性脑病患者的临床特征及预后影响因素[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2011, 20(4): 253-256. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5041.2011.04.001.
- [14] 周秀琳, 吴抗源. 肝性脑病患者预后因素的 logistic 回归分析[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(18): 2154-2156. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.18.020.
- [15] 中华医学会肝病分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076-2089. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.10.007.
- [16] Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(4): 434-450. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311.
- [17] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices[J]. Br J Surg, 1973, 60(8): 646-649. DOI: 10.1002/bjs.1800600817.
- [18] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33(2): 464-470. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
- [19] 吴雄健, 郑虹, 朱海燕, 等. MELD 评分系统及 Child-Pugh 分级评估乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的预后研究[J]. 赣南医学院学报, 2017, 37(4): 542-544. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2017.04.011.

(收稿日期: 2019-01-02)

(本文编辑: 俞骏文)