

重型乙型肝炎预后荟萃分析

彭新国 姚津剑 于伟玲 刘丽凤 常莹 林园园 林菊生

【摘要】 目的 荟萃分析重型乙型肝炎预后的影响因素。**方法** 检索截至2009年11月公开发表的重型乙型肝炎相关的论文,提取其中反映预后相关的临床资料,包括总胆红素(TBil)、凝血酶原活动度(PTA)、甲胎蛋白(AFP)、肌酐水平、临床生化指标及肝性脑病情况。用随机模型分析以标准化均数差(SMD)和相对危险度(RR)为效应量进行异质性检验和统计量合并。**结果** 13项研究共包含重型乙型肝炎患者2429例。生存组和死亡组中,TBil、PTA、AFP、肌酐水平在荟萃分析中均存在明显差异($P < 0.001$)。研究中除肌酐和肝性脑病异质性差异无统计学意义,其他预后变量存在较大异质性,且异质性不能通过荟萃回归和分层降低。**结论** 在荟萃分析中TBil、PTA、AFP、肝性脑病及肌酐在重型乙型肝炎病程中具有良好的预后判断价值。肝性脑病和肌酐水平在各研究中对预后判断的结果一致。然而TBil、PTA、AFP对预后的判断仍然存在较大的异质性。异质性可能来源于研究样本排除标准的差异,对于重型乙型肝炎的诊断需要一个纳入标准($PTA \leq 40\%$, $TBil > 10$ 倍正常值上限),同时也需要相关的排除标准。这将对预后判断的准确性和诊断模型的效能有重要价值。

【关键词】 肝炎,乙型,重型;预后因素;荟萃分析

Meta analysis on prognostic factors of patients with severe hepatitis B PENG Xin-guo, YAO Jin-jian, YU Wei-ling, LIU Li-feng, CHANG Ying, LIN Yuan-yuan, LIN Ju-sheng. The Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, China

Corresponding author: LIN Ju-sheng, Email: jslin@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors determining the prognosis of severe hepatitis B after HBV infection. **Methods** Articles about severe hepatitis B published before November 2009 were retrieved and risk factors affecting prognosis of severe hepatitis B such as total bilirubin (TBil), prothrombin activity (PTA), alpha-fetoprotein (AFP), creatinine and hepatic encephalopathy (HE) were summarized. Heterogeneity tests and variables merging were used to count standared mean

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.01.003

基金项目:国家自然科学基金面上项目(30600277);国家重点基础研究发展计划(973计划)(2007CB512900)

作者单位:256603 滨州市,滨州医学院附属医院(彭新国);华中科技大学同济医学院附属同济医院肝病研究所(姚津剑、于伟玲、常莹、刘丽凤、林园园、林菊生)

通讯作者:林菊生,Email:jslin@tjh.tjmu.edu.cn

difference and relative risk in stochastic model. **Results** Thirteen studies including 2429 patients with severe hepatitis B patients were summarized. In meta analysis, the levels of AFP, PTA, TBil and the incidence of HE in survival group were different from those in death group ($P < 0.001$). In meta analysis, heterogeneity were tested in AFP, PTA, TBil and the heterogeneity were not decreased by subgrouping and meta-regression analysis. **Conclusions** There were homogenously significantly differences in occurrence of HE and increased creatinine between survival group and death group. The levels of PTA, TBil and AFP show significantly heterogeneity which might originated from other excluding criterion such as cirrhosis, coinfection with other virus and habitual alcoholic intake. Diagnostic criteria for severe hepatitis B to HBV infection should include a set of prognostic factors (PTA $\leq 40\%$, TBil > 10 times of normal level) and also exclude some potential factors influencing prognosis of severe hepatitis B.

【Key words】 Severe hepatitis B; Prognostic factors; Meta-analysis

重型乙型肝炎临床发病率低但病死率高,以短时间内出现凝血功能障碍,胆红素重度异常及伴有肝性脑病为特点^[1]。国内外重型肝炎的预后影响因素一直是研究的热点问题,然而重型肝炎的病因存在全球地域性差异。由于病因不同其预后影响因素也存在差异^[1-3]。乙型肝炎是我国重型肝炎的主要病因。重型乙型肝炎的发病地理分布较分散,目前缺乏大规模和多中心临床研究来分析其预后影响因素。本研究就目前国内外发表的重型乙型肝炎的文献进行荟萃分析,有助于医者进一步了解预后影响因素。

资料与方法

一、资料收集与数据整理

1. 文献入选标准:(1)文献研究类型为病例对照研究。明确的重型乙型肝炎诊断标准(国内文献按照2000年西安全国第十届病毒性肝炎大会修订的临床类型)并含有预后情况,本研究将好转纳为生存组,而将放弃治疗、自动出院及死亡纳入死亡组。由两个独立的作者按议定统一的标准分别完成检索,意见不同的单个研究通过扩大讨论征求其他作者意见得出结论。(2)要求纳入研究重型乙型肝炎占该研究样本量比例大于20%。(3)对于符合上述标准,但相关变量以非 $\bar{x} \pm s$ 进行统计的文献不予纳入。

2. 文献检索:使用 Medline、中国期刊网全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库,应用高级检索途径对截至2009年11月以来所收录的全部数据和全部期刊进行检索。主题词包括“肝炎”、“乙型肝炎”和“重型肝炎”。

3. 数据摘录:建立统一的数据摘录表格,由2名作者独立摘录纳入文献的有效信息并进行交叉核对,对不同之处重新查阅文献予以确认。摘录的信息包括:死亡组和生存组的凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、甲胎球蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、肌酐水平与肝性脑病的四格

表资料。同时,记录样本年限和病例来源单位、诊断标准及年龄范围等相关的统计变量。

二、统计学处理

应用 Stata10/SE (STATA Corp, college station, Tex) 软件进行资料的合并、异质性的检验及森林图的制作。采用随机效应模型计算合并效应量的危险度及其 95% 可信区间 (95% CI), 同时对发表偏倚进行评估。

结 果

一、文献纳入

按照上述策略进行检索,时间截止到 2009 年。共检出中文文献 116 篇及英文文献 2113 篇。根据上述纳入标准,最终纳入 13 篇文献^[4-16],其中中文文献 9 篇,英文文献 4 篇。其中重型肝炎诊断标准按 2000 年西安全国第十届病毒性肝炎大会修订的方案,纳入 11 篇包括 9 篇中文^[8-16]和 2 篇英文文献^[4,5],以肝性脑病为诊断标准 2 篇,以皇家医学院 (The King's College Hospital, KCH) 为诊断标准的文献 1 篇。

二、基本情况

符合纳入要求的 13 篇文献中关于重型乙型肝炎的病例对照研究绝大部分来源于中国,累计研究对象 2429 例,其中死亡组病例 1556 例,生存组病例 873 例,病死率 64%。男性重型乙型肝炎的发病比例是女性的 3 倍以上。

三、荟萃分析结果

生存组和死亡组中 TBil、AFP、肌酐水平均存在显著统计学差异 ($P < 0.0001$) (表 1)。研究结果显示肌酐水平升高及肝性脑病的出现均预示重型乙型肝炎预后差。TBil、PTA、AFP、肝性脑病、肌酐水平在生存组与死亡组间均存在显著的差异 (图 1~4),胆红素和肌酐水平的升高与 PTA 降低和损伤反应性 AFP 水平不高在重型乙型肝炎死亡组中表现更明显,然而纳入荟萃分析的变量中 TBil、PTA、AFP 存在显著异质性 ($P = 0.01$)。异质性不能通过 Meta 模型的改变而改善。对重型肝炎的诊断标准和重型乙型肝炎在各研究中的比例差异进行分组研究,异质性无明显降低。

表 1 生存组与死亡组 TBil、PTA、AFP、肝性脑病和肌酐水平对比后结果分析

变量	研究个数	异质性			效应量参数			
		Q	P	I ² %	WMD	95% CI	Z	P
TBil	14	155.91	0.00	89.5	132.10	96.40 ~ 177.90	5.66	0.00
PTA	9	93.62	0.00	54.3	-7.75	-10.20 ~ -5.20	6.03	0.00
AFP	6	75.20	0.00	92.0	-76.90	-129.29 ~ -24.50	2.88	0.01
肌酐	5	6.17	0.29	35.1	0.39	0.27 ~ 0.51	6.61	0.00
肝性脑病	7	14.96	0.04	62.1	1.38 ^a	1.27 ~ 1.49	8.02	0.00

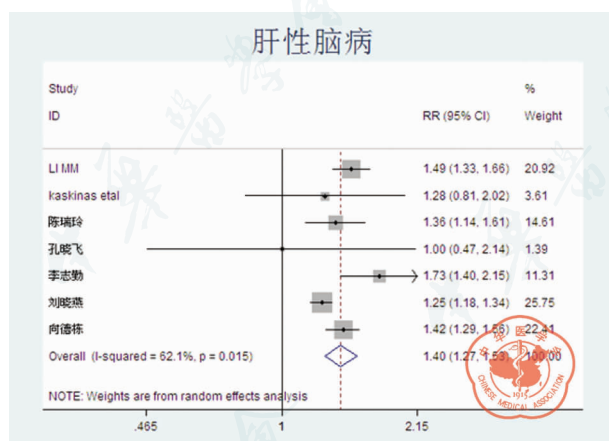


图1 肝性脑病森林图

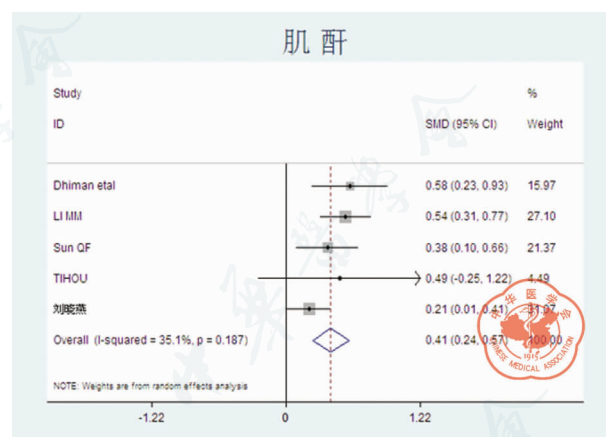


图2 肌酐森林图

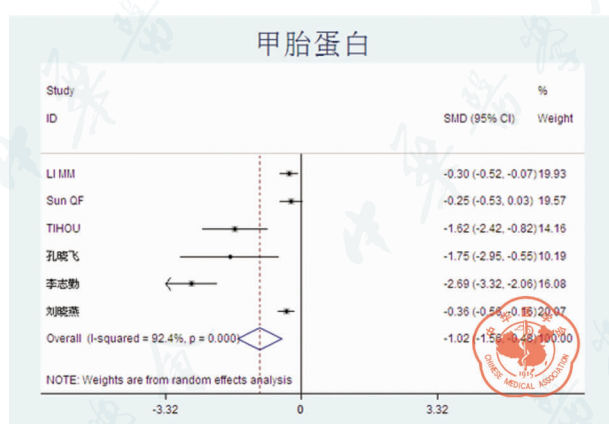


图3 甲胎球蛋白森林图

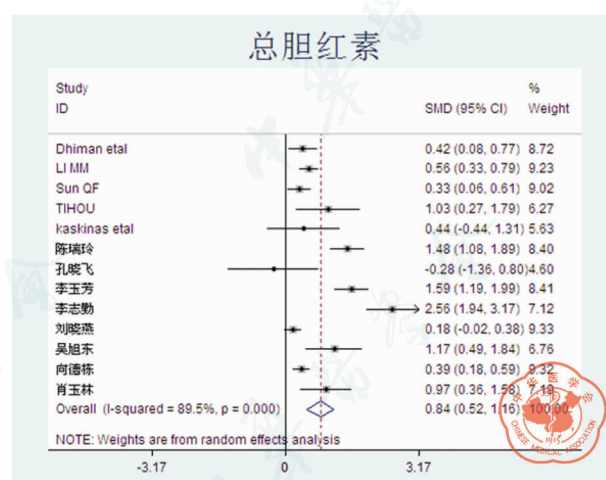


图4 总胆红素森林图

讨 论

影响疾病的预后因素是建立诊断标准的基础,对于指导治疗和判断预后具有重要的临床意义。对重型肝炎的研究发现,其预后因素与病因密切相关^[17]。不同病因引起的重型肝炎的临床表现和生化指标也不同,预后判断因素也存在差异,故目前对于不同病因引起重型肝炎建立一个国际统一的预后模型尚存在一定困难。美国肝病协会公布重型肝炎标准是既往无肝脏疾病者出现凝血国际化标准比值(international normal ratio, INR) > 1.5 合并肝性脑病,与国内标准的区别在于肝性脑病确诊和既往慢性肝脏疾病病史。肝性脑病虽然是重型肝炎的重要诊断和预后指标,然而其在我国重型乙型肝炎中发病频率较低且 I 级肝性脑病不易确诊^[4]。国外重型肝炎中乙酰氨基酚肝损害引起的肝性脑病,几乎都是超急性,症状明显且诊断较容易;乙酰氨基酚肝损伤常发生于无基础性肝脏疾病的患者中,而我国重型肝炎发生在慢性乙型肝炎的基础上且黄疸出现在肝性脑病之前,与乙酰氨基酚在病程上正好相反。目前国际上大部分的诊断标准模型如终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)、KCH 诊断模型均为非重型

乙型肝炎。相关研究表明这些模型对于乙型肝炎的预测效能有待提高^[18]。

我国重型乙型肝炎的诊断模型主要基于2000年西安全国第十届病毒性肝炎大会修订的标准和2006年中华医学会感染病学分会和中华医学会肝病学分会组织国内有关专家制订的《肝衰竭诊疗指南》。应用客观公认的标准判断预后的研究陆续出现,荟萃分析发现TBil、PTA、肝性脑病、肌酐水平和AFP在各独立研究中,生存组和死亡组之间均存在差异。其中TBil在10项研究中生存组和死亡组有明显差异,1项研究中无差异,2项研究未给出相关数据;PTA于8研究有差异,1项研究无差异,其余的4项研究未给出PTA数据;在提供AFP的5项研究中4项研究有差异;肌酐水平在6项研究中,4项研究有差异;肝性脑病7项研究均有差异,其余的8项研究未给出肝性脑病相关信息。肝性脑病和肝肾综合征是目前重型乙型肝炎较肯定的预后判断指标,肝性脑病和肝肾综合征是机体内环境紊乱和血流动力学异常的临床表现,常见于终末期重型乙型肝炎患者。预后良好的重型乙型肝炎患者AFP在肝脏损伤后会反应性的升高,血清高水平的AFP水平提示肝细胞再生旺盛,反之预后不佳。PTA和TBil直接反映肝脏功能受损情况,是临床直接评估肝脏功能的指标,PTA减低和TBil升高提示肝脏的生理功能发生恶化。荟萃分析中纳变量是目前重型乙型肝炎研究较为公认的预后指标,全面反映肝脏功能:肝脏解毒和合成功能、肝细胞再生、肝脏对机体内环境稳定的维持。

本分析认为荟萃分析中TBil、PTA和AFP的差异,来源于纳入文献中重型乙型肝炎是否为单纯的重型乙型肝炎,是否为肝硬化基础上的重型肝炎或合并其他嗜肝性病毒感染的肝炎。重叠感染和原有肝硬化疾病势必会改变重型肝炎的疾病进程和预后。目前只有Sun等^[5]研究提到肝硬化在该研究中所占的比例,其他研究未在发表的文献中给出肝硬化比例及合并感染情况,故异质性无法进一步探讨。重型乙型肝炎在建立纳入标准的同时也需建立相关排除标准,这对于预后因素的重复验证和诊断及预后模型的构建具有积极的意义,也有助于预后的判断和临床工作指导。

参 考 文 献

- 1 William ML. Acute liver failure. N Engl J Med, 1994, 329(25):1862-1872.
- 2 Polson J, Lee WM. AASLD Position paper: the management of acute liver failure. Hepatology, 2005, 41(5):1179-1197.
- 3 Koskinas J, Deutsch M, Kountouras D, et al. Aetiology and outcome of acute hepatic failure in Greece: experience of two academic hospital centres. Liver Int, 2008, 28(6):821-827.
- 4 Li XM, Ma L, Yang YB, et al. Analyses of prognostic indices of chronic liver failure caused by hepatitis virus. World J Gastroenterol, 2005, 11(18):2841-2843.
- 5 Sun QF, Ding JG, Xu DZ, et al. Prediction of the prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model. J Viral Hepat, 2009, 16(7):464-470.
- 6 Huo TI, Wu JC, Sheng WY, et al. Prognostic factor analysis of fulminant and subfulminant hepatic failure in an area endemic for hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol, 1996, 11(6):560-565.
- 7 Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the model for end-stage liver disease (MELD) and King's college hospital criteria. Liver Transpl, 2007, 13(6):814-821.
- 8 孔晓飞, 陈良, 计焱焱, 等. 23例急性重型肝炎临床特征的分析. 中华实验和临床感染病杂志, 2007, 1(4):232-234.

- 9 李志勤,江河清,孙长宇,等.慢性重型乙型肝炎预后影响因素分析.中国误诊学杂志,2009,9(6):1294-1295.
- 10 向德栋,张盛,王宇明,等.477例重型病毒性肝炎预后影响因素分析.第三军医大学学报,2001,23(6):716-717.
- 11 刘晓燕,胡瑾华,王慧芬.乙型肝炎病毒感染所致慢加急性肝衰竭的临床预后分析.中华肝脏病杂志,2009,17(8):607-610.
- 12 吴旭东,甘建和,赵卫峰,等.慢性重型乙型肝炎晚期患者短期预后影响因素分析.苏州大学学报(医学版)2008,28(3):433-435.
- 13 陈瑞玲,汤桂芳.慢性重型乙型肝炎预后分析.现代中西医结合杂志,2007,16(30):4450-4451.
- 14 李玉芳,焦运,刘娅.重型肝炎预后影响因素分析及评分评估.中西医结合肝病杂志,2004,14(5):303-304.
- 15 肖玉林.重型病毒性肝炎预后高危因素分析.中国冶金工业医学杂志,2008,25(4):406-407.
- 16 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案.中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- 17 Ostapowicz G, Fantana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med, 2002, 137(12):947-954.
- 18 Cholongitas E, Betrisian A, Leandro G, et al. King's criteria, APACHE II, and SOFA scores in acute liver failure. Hepatology, 2006, 43(4):881-882.

(收稿日期:2010-08-31)

(本文编辑:孙荣华)

彭新国,姚津剑,于伟玲,等.重型乙型肝炎的预后荟萃分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(1):14-19.