

影响散发戊型肝炎预后的主要风险因子——肝硬化

乔飞 马丽佳 何长伦 汪茂荣 陈德生

【摘要】 目的 回顾性分析散发戊型肝炎预后的影响因素。**方法** 收集 104 例戊型肝炎患者的临床资料并进行回顾性分析。根据治疗结局是否存活将入组患者分为 2 组,分别比较年龄、性别、重叠感染、肝硬化基础和实验室检查指标,并进行多因素生存回归分析。**结果** 本研究患者中,生存患者 86 例(82.7%),死亡患者 18 例(17.3%)。合并乙型肝炎病毒感染,合并肝硬化基础患者病死率均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.001$)。NE%、RBC、PLT、TBil、ALB、CHE、CR、Na、Cl、PTa 和 INR 对患者生存预测均具有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果提示是否合并肝硬化基础与生存预后关系密切。**结论** 戊型肝炎发病前的肝脏储备功能相对或绝对不足是影响生存预后的主要因素。

【关键词】 肝炎,戊型;预后;肝脏储备功能;Logistic 回归

The major risk factors of sporadic hepatitis E: liver cirrhosis QIAO Fei, MA Li-jia, HE Chang-lun, WANG Mao-rong, CHEN De-sheng. Institute of Liver Diseases, The 81st Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: CHEN De-sheng, Email: cds725917@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the prognostic factors of sporadic hepatitis E, retrospectively. **Methods** Clinical characteristics of 104 patients with hepatitis E were analyzed, retrospectively. Age, sex, superinfection, liver cirrhosis and laboratory test of group A (cured patients) and group B (died patients) were compared respectively, then the data was analyzed by multiple regression. **Results** Total of 86 patients (82.7%) were cured, 18 patients (17.3%) died. The mortality of patients with hepatitis E coinfecting with HBV and complicated with liver cirrhosis increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.001$). NE%, RBC, PLT, TBil, ALB, CHE, CR, Na, Cl, PTA and INR had statistical significance on predicting survival and prognosis of hepatitis E ($P < 0.05$). Logistic analysis showed that liver cirrhosis were closely related with survival and prognosis of hepatitis E. **Conclusions** The main influencing factor of survival and prognosis is relative or absolute lack of liver functional reservation before the onset of hepatitis E.

【Key words】 Hepatitis E; Prognostic; Liver functional reservation; Logistic regression

戊型病毒性肝炎原称肠道传播的非甲非乙型肝炎,之后明确是由戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染引起,目前我国此类病例多见散发病例,亦可引起暴发性流行,近年来,人群中 HEV 感染率均呈明显上升趋势^[1]。临床中以成人感染多见,多数患者发病后 6 周即好转痊愈,并不进展为慢性肝炎。但其病死率较甲型肝炎和乙型肝炎高,尤其是孕妇和老年人群,其病死率可达 20%~30%^[2],同时 HEV 可与任一种肝炎病毒重叠感染。国内外

研究显示,慢性肝病基础上发生戊型肝炎者病情较重且影响预后^[3-7],尤其是在肝硬化基础上发生戊型肝炎,患者患病 1 年内病死率高达 70%^[3]。本研究回顾性分析 2008 年 6 月~2010 年 12 月于本科室住院的戊型肝炎患者共 104 例,对患者的临床特点进行分析,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

2008 年 6 月~2010 年 12 月收集本科住院的戊型肝炎患者共 104 例,其中男性 84 例,女性 20 例,年龄 21~83 岁,平均年龄(51.4 ± 14.7)岁。诊断依据《病毒性肝炎防治方案》中标准。全部患者血清抗-HEV IgM 和(或)抗-HEV IgG 阳性。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.020

作者单位:10002 南京市,江苏省中医院感染内科(乔飞);解放军第 81 医院全军肝病中心(乔飞、何长伦、汪茂荣、陈德生);中国药科大学临床药学专业(马丽佳)

通讯作者:陈德生,Email:cds725917@163.com

二、方法

采用自动生化分析仪检测患者的肝功能;使用全自动酶联检测仪及酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HBV-M、抗-HAV IgM、抗-HCV IgG、抗-HEV IgG、抗-HDV IgG 和抗-HDV IgM; HGV RNA, HBV DNA 和 HCV RNA 检测采用荧光定量 PCR 法进行。根据治疗结局分为存活组(A 组)和死亡组(B 组)。

三、统计学处理

应用 SPSS V13.0 统计软件处理数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 One-way ANOVA 检验,计数资料应用 χ^2 检验。多因素分析应用二项 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组戊型肝炎患者的总疗效

本研究共收集 104 例戊型肝炎患者,其中存活患者(A 组)86 例(82.7%),死亡患者(B 组)18 例(17.3%)。

二、年龄和性别与预后的相关性分析

生存患者(A 组)共 86 例,其中男性 71 例,女性 15 例,平均年龄 51.8 岁,死亡患者(B 组)共 18 例,其中男性 13 例,女性 5 例,平均年龄 49.2 岁。男女发病性别比为 4.2:1。两组患者性别比较,其病死率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.46, P > 0.05$);两组患者年龄分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示年龄和性别与戊型肝炎的预后无显著相关性。

三、重叠感染、合并肝硬化与预后的相关性分析

104 例戊型肝炎患者中,重叠 HAV 感染者 3 例,重叠 HBV 感染者 24 例,重叠其他肝炎病毒感染者 5 例,合并肝硬化者 23 例,根据重叠感染不同类型肝炎病毒和是否有肝硬化基础进行统计并进行卡方检验,见表 1。结果提示,重叠 HBV 感染、合并肝硬化基础的戊型肝炎患者预后不良。

四、血液相关指标与预后的关系

根据文献所筛选的可能影响戊型肝炎预后的生化因素行 One-way ANOVA 分析,提示中性粒细胞比例、红细胞计数、PLT、TBil、ALB、CHE、CR、Na、Cl、PTA 和 INR 均显著影响患者的生存预后($P < 0.05$),见表 2。

五、戊型肝炎预后影响因素的二项 Logistic 回归

根据上述分析结果将有意义的影响因子,如是否合并乙型肝炎、是否合并肝硬化、中性粒细胞比例、TBil 和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)水平等 14 个影响因子以 Logistic 逐步回归,选择 forward:LR。结果,共有 2 个影响因子显著影响戊型肝炎的预后,即是否合并肝硬化和 INR 水平,其中是否合并肝硬化($P = 0.004$)这一因素对生存预后影响较大,见表 3。提示患者发病前是否有肝硬化基础是戊型肝炎患者生存预后的最重要影响因素。

表 1 两组患者重叠感染和合并肝硬化情况(例)

| | 是否合并甲型肝炎 | | 是否合并乙型肝炎 | | 是否合并其他肝炎 | | 是否合并肝硬化 | |
|----------|----------|---|----------|----|----------|---|---------|----|
| | 否 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 |
| A 组 | 83 | 3 | 70 | 16 | 81 | 3 | 77 | 9 |
| B 组 | 18 | 0 | 10 | 8 | 16 | 2 | 4 | 14 |
| χ^2 | 0.65 | | 5.59 | | 2.26 | | 39.15 | |
| P | 1.000 | | 0.029 | | 0.323 | | 0.000 | |

注:A 组:存活患者,B 组:死亡患者

表 2 两组患者血液检查相关指标($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | WBC ($\times 10^9/L$) | NE (%) | RBC ($\times 10^{12}/L$) | PLT ($\times 10^9/L$) | TBil ($\mu mol/L$) |
|-----|----|-------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|
| A 组 | 86 | 5.61 \pm 2.22 | 58.68 \pm 11.89 | 4.32 \pm 0.56 | 169.43 \pm 75.68 | 139.25 \pm 120.16 |
| B 组 | 18 | 6.40 \pm 4.07 | 66.42 \pm 9.87 | 3.76 \pm 0.56 | 113.05 \pm 92.33 | 307.03 \pm 187.30 |
| F | | 1.35 | 6.64 | 14.43 | 7.62 | 23.44 |
| P | | 0.248 | 0.011 | 0.000 | 0.007 | 0.000 |

| 组别 | 例数 | ALT (U/L) | AST (U/L) | TP (g/L) | ALB (g/L) | AKP (U/L) |
|-----|----|---------------------|---------------------|-------------------|------------------|---------------------|
| A 组 | 86 | 916.33 \pm 883.00 | 458.72 \pm 501.89 | 65.99 \pm 6.97 | 36.96 \pm 5.29 | 160.70 \pm 59.38 |
| B 组 | 18 | 264.16 \pm 216.88 | 242.22 \pm 176.76 | 64.18 \pm 10.66 | 30.67 \pm 5.15 | 207.00 \pm 195.20 |
| F | | 9.63 | 3.24 | 0.81 | 21.15 | 3.37 |
| P | | 0.020 | 0.075 | 0.369 | 0.000 | 0.069 |

续表 2

| 组别 | 例数 | GGT (U/L) | LDH (U/L) | CHE (U/L) | Cr ($\mu\text{mol/L}$) | K ⁺ (mmol/L) |
|-----|----|---------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|
| A 组 | 86 | 200.83 \pm 148.13 | 223.92 \pm 85.26 | 5.12 \pm 1.96 | 67.66 \pm 22.02 | 3.86 \pm 0.48 |
| B 组 | 18 | 158.94 \pm 323.43 | 233.05 \pm 57.29 | 2.52 \pm 1.36 | 89.05 \pm 79.91 | 3.63 \pm 0.72 |
| F | | 0.72 | 0.18 | 28.36 | 4.55 | 2.54 |
| P | | 0.390 | 0.666 | 0.000 | 0.035 | 0.114 |

| 组别 | 例数 | Na ⁺ (mmol/L) | Cl ⁻ (mmol/L) | PTA (%) | INR | AFP ($\mu\text{g/L}$) |
|-----|----|--------------------------|--------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| A 组 | 86 | 138.91 \pm 3.39 | 100.04 \pm 3.23 | 79.80 \pm 25.12 | 1.10 \pm 0.31 | 122.21 \pm 319.68 |
| B 组 | 18 | 136.66 \pm 4.74 | 97.00 \pm 5.19 | 46.17 \pm 29.60 | 2.13 \pm 1.42 | 177.22 \pm 310.22 |
| F | | 5.41 | 9.81 | 24.92 | 49.95 | 0.42 |
| P | | 0.022 | 0.02 | 0.000 | 0.000 | 0.519 |

注:A 组:存活组,B 组:死亡组;WBC:白细胞计数,NE:中性粒细胞比例,RBC:红细胞计数,PLT:血小板计数,TBil:总胆红素,ALT:丙氨酸氨基转移酶,AST:天门冬氨酸氨基转移酶,TP:总蛋白,ALB:白蛋白,AKP:碱性磷酸酶,GGT:谷氨酰转氨酶,LDH:乳酸脱氢酶,CHE:胆碱酯酶,Cr:肌酐,K⁺:钾,Na⁺:钠,Cl⁻:氯,PTA:凝血酶原活动度,AFP:甲胎蛋白

表 3 戊型肝炎预后影响因素的 Logistic 回归分析

| 影响因子 | 回归系数 | 回归系数标准误 | Wald | 自由度 | P | 期望值 | 期望值 95.0% CI |
|---------|--------|---------|-------|-----|-------|-------|----------------|
| 是否合并肝硬化 | -2.572 | 0.886 | 8.421 | 1 | 0.004 | 0.076 | 0.013 ~ 0.434 |
| INR | 1.242 | 0.784 | 2.511 | 1 | 0.113 | 3.463 | 0.745 ~ 16.096 |
| 常数 | -1.812 | 1.447 | 1.567 | 1 | 0.211 | 0.163 | |

注:常数:尚未比较项进入模型时各项数值,即 H0,随着比较项的进入,比较 Wald 值。本研究共筛选的 2 个显著影响的影响因子,提示这两个因素可以进入方程,但 INR 进入方程影响较小(P = 0.113)

讨 论

戊型肝炎主要经污染的水源传播,也可通过食物和日常生活接触传播,可暴发流行,但目前多散发发病。其病死率较甲型和乙型肝炎高,同时戊型肝炎病毒可与任一种肝炎病毒重叠感染。本组资料显示,发病人群以男性居多,男女发病性别比为 4.2:1,和以往报道一致^[8-9],这可能和男性在外就餐较女性多有关。

以往文献报道,老年戊型肝炎患者病情重,病死率较高^[10-11],但本组资料显示患者生存预后和年龄无显著相关性,两组年龄分布差异也无统计学意义,分析原因可能由于入组老年患者较少,所收治患者年龄分布存在偏倚有关。田树萍等^[12]报道认为重叠感染者病情较单纯戊型肝炎患者更重,尤其是重叠 HBV 感染者病死率更高,本组资料也提示重叠 HBV 感染者病死率显著高于无重叠感染患者(P = 0.029),但重叠 HAV 或其他肝炎病毒感染对患者预后并无显著影响。而是否合并肝硬化基础却对戊型肝炎患者生存预后有着非常显著的影响^[3],提示肝脏残存储备功能可能是决定患者生存预后的主要因素之一。

进一步分析血液学指标提示,显著影响患者预后的生化指标主要有中性粒细胞比例、红细胞计数、PLT、TBil、ALB、CHE、CR、Na、Cl、PTA 和 INR。本研

究中死亡组患者中性粒细胞比例显著高于存活组患者,提示感染可能是影响预后的主要因素之一。死亡组患者的红细胞计数和血小板计数显著低于存活组,可能和死亡组合并肝硬化患者较多有关。而死亡组患者 TBil 显著升高,ALB、CHE 和凝血功能的低下均提示肝脏残存储备功能差。肾功能减退和电解质紊乱等也是影响该类患者死亡的重要因素,以上血液学检测指标均与文献报道一致^[9,13]。将两组患者对生存率有显著影响的指标进行 Logistic 逐步回归分析,筛选出 2 个影响因子对戊型肝炎患者生存预后具有显著性影响,即是否合并有肝硬化基础和 INR 水平。其中是否合并肝硬化基础和戊型肝炎患者生存预后最为相关,与国外文献报道类似^[3,5]。

本结果与文献报道的老年人病死率高,HBV、HEV 重叠感染病死率较高不同^[14-15],分析其原因,可能是随着患者年龄的增大,其肝脏功能逐步减退,部分老年患者的肝脏基础差,储备功能可能类似于肝硬化。而慢性乙型肝炎患者常出现反复的肝炎活动,导致肝硬化,因此,戊型肝炎病情严重与否可能与患者本身肝脏基础关系密切。虽然本组资料无孕妇病例,但文献报道孕妇患戊型肝炎病情更为严重,尤以妊娠末期病死率高,可能和孕妇本身肝脏负担重,导致相对肝脏储备不足有关。高水平的 INR 能进入方程筛选,进一步说明了肝脏储备功能是影响预后的关键因素。

综上所述,老年患者、重叠 HBV 感染及孕妇感染 HEV 者病情重可能只是戊型肝炎生存预后差的表象,其实质可能是戊型肝炎发病前的肝脏储备功能相对或绝对不足。肝脏储备功能相对或绝对不足是戊型肝炎患者生存预后的主要影响因素。

参 考 文 献

- 1 隋云华,汪茂荣,徐静,等. 散发性戊型肝炎的临床流行病学分析. 实用肝脏病杂志,2008,11(6):394-395.
- 2 Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. Rev Med Virol,2003,13(3):145-154.
- 3 Acharya S, Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. J Hepatol,2007,46(3):387-394.
- 4 李晖,汪亚玲,杨永锐,等. 云南省 394 例散发性急性戊型肝炎流行病学特点和临床特征分析. 中华实验与临床感染病杂志:电子版,2011,5(4):414-422.
- 5 Kc S, Sharma D, Basnet BK, et al. Effect of acute hepatitis E infection in patients with liver cirrhosis. J Nepal Med Assoc,2009,48(175):226-229.
- 6 Peron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. J Viral Hepat, 2007,14(5):298-303.
- 7 Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, et al. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. Lancet,2007,369(9569):1260.
- 8 王月宾,唐红,卢家桢. 172 例散发性戊型肝炎临床分析. 四川医学,2008,9(6):663-664.
- 9 Zhang S, Wang J, Yuan Q, et al. Clinical characteristics and risk factors of sporadic hepatitis E in central China. Virol J,2011,8:152.
- 10 隋云华,崔恒春,何长伦. 新发戊型肝炎的临床特征. 东南国防医药,2008,10(1):24-25.
- 11 范振平,吉英杰,蔡少平,等. 2073 例老年肝病病因和预后特点分析. 传染病信息,2008,12(2):106-108.
- 12 田树萍,于艳华,辛咏梅,等. 122 例急性戊型肝炎重叠感染患者的肝功能及临床特点分析. 中华实验和临床病毒学杂志,2009,23(3):221-223.
- 13 黄小平,吴旭东,甘建和,等. 老年重型肝炎临床特点与短期预后分析. 海南医学,2007,18(5):79-80.
- 14 汪茂荣,隋云华,何长伦,等. 近年南京地区戊肝重型肝炎的临床特征分析. 实用肝脏病杂志,2009,12(5):357-358, 399.
- 15 章述军,田德英,陈森,等. 188 例散发性急性戊型肝炎临床分析. 内科急危重症杂志,2009,15(5):254-256.

(收稿日期:2011-12-08)

(本文编辑:孙荣华)

乔飞,马丽佳,何长伦,等. 影响散发戊型肝炎预后的主要风险因子——肝硬化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):454-457.