

· 临床论著 ·

对血小板与胆红素乘以国际标准化比率的 比值预测重型肝炎转归的验证

梁柱石 黄献球 周德玫 莫穆隆 甘楚林 陈伟坚 黄俊 吴燕 周甦 程璐宁 钟大明

【摘要】目的 验证血小板与胆红素乘以凝血酶原时间国际标准化比率的比值模型(PBI)对重型肝炎转归的预测价值。**方法** 回顾性应用PBI和终末期肝病模型(MELD)测算两家医院住院的重型肝炎病例,其中好转存活组患者64例,恶化死亡组患者50例,计算两组病例住院初期、中期、末期的PBI和MELD分值,比较两组患者各期PBI、MELD分值的变化和诊断患者恶化死亡的ROC曲线下面积。**结果** 好转存活组与恶化死亡组在住院初期、中期、末期,PBI计分的均值分别为 (19.22 ± 17.83) 与 (10.36 ± 13.97) 、 (32.72 ± 29.20) 与 (7.26 ± 6.25) 、 (114.22 ± 144.75) 与 (5.34 ± 4.58) ,同期比较差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)。MELD计分的均值分别为 (24.28 ± 4.82) 与 (31.14 ± 7.28) 、 (20.97 ± 5.85) 与 (30.96 ± 8.85) 、 (16.50 ± 5.71) 与 (34.50 ± 10.32) ,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)。好转存活组与恶化死亡组患者的PBI和MELD分值变化趋势均呈反向;住院初期、中期、末期,PBI和MELD分值诊断患者恶化死亡的ROC曲线下面积分别为0.731和0.791,0.818和0.795,0.979和0.887;住院初期,PBI与MELD最佳临界点值预测恶化死亡的敏感度分别为72.00%与80.00%,特异度分别为70.31%与67.19%,准确度分别为71.05%与72.81%,阳性预测值分别为65.45%与65.57%,阴性预测值分别为76.27%与81.13%。**结论** PBI分值的变化能够良好地反映重型肝炎好转存活与恶化死亡的转变规律,依据PBI变化趋势能良好地预测重型肝炎的临床转归。

【关键词】 重型肝炎;血小板;胆红素;凝血酶原时间;国际标准化比率;预测模型

Verification of the prediction outcome of the ratio of platelet and bilirubin multiplied by the international for prognosis of severe hepatitis

LIANG Zhushi, HUANG Xianqiu, ZHOU Demei, MO Mulong, GAN Chuling, CHEN Weijian, HUANG Jun, WU Yan, ZHOU Su, CHENG Luning, ZHONG Daming. The Third People Hospital of Wuzhou, Wuzhou 543001, China

Corresponding author: LIANG Zhushi, Email: LZS388640@126.com

【Abstract】Objective To investigate the value of model of ratio on platelet (PLT) divided by the product of bilirubin (TBil) and prothrombin international normalized ratio (PBI) for the prognosis of severe hepatitis. The ratio of platelet and bilirubin, international normalized ratio was equal to the $PLT/(TBil \times INR)$. **Methods** The severe hepatitis cases in two different hospitals were measured by retrospective application of PBI and the model for end-stage liver disease (MELD), which including 64 cases of survival group and 50 cases of deteriorated group. The PBI and MELD score of patients in the two groups in early, middle, late for hospitalized were analyzed. The PBI score, the MELD score and area under the curve (AUC) of receiver operating characteristics (ROC) for the degradation rate were compared between the two groups. **Results** The mean of PBI score of survival group and death group during the initial hospitalization, deterioration in the intermediate and the end stage were (19.22 ± 17.83) and (10.36 ± 13.97) , (32.72 ± 29.20) and (7.26 ± 6.25) , (114.22 ± 144.75) and (5.34 ± 4.58) , respectively; all with significant differences compared to the same period (P all < 0.01). The mean MELD score were (24.28 ± 4.82) and (31.14 ± 7.28) , (20.97 ± 5.85) and (30.96 ± 8.85) , (16.50 ± 5.71) and (34.50 ± 10.32) , all with significant differences compared to the same period (P all < 0.01).

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.003

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研课题(No. Z2013753); 梧州市科学研究与技术开发计划项目(No. 201302097)

作者单位: 543001 梧州市, 广西壮族自治区梧州市第三人民医院肝病科(梁柱石、周德玫、莫穆隆、甘楚林、陈伟坚、黄俊、周甦、程璐宁、钟大明); 广西桂东人民医院肝病科(黄献球、吴燕)

通讯作者: 梁柱石, Email: LZS388640@126.com

Improved survival group and death group, the change tendency of PBI score and MELD score were reverse. During the early, intermediate and end stages of hospitalization, PBI score and MELD score in the diagnosis of patients with worsening ROC curve area of death were 0.731 and 0.791, 0.818 and 0.795, 0.979 and 0.887, respectively. During the early hospitalization period, the best critical point between the PBI and MELD score used to be predicted the sensitivity of deteriorating death, which were 72.00% and 80.00%, respectively; the specificity were 70.31% and 67.19%, the accuracy were 71.05% and 72.81%, the positive predicative value were 65.45% and 65.57%, and besides the negative predicative value were 76.27% and 81.13%.

Conclusions PBI score variation show change law in the improved survival patients with fulminant hepatitis and the deterioration of death patients with severe hepatitis. Clinical outcomes according to PBI trends could be a good way to predict severe hepatitis.

【Key words】 Severe hepatitis; Platelet; Bilirubin; Prothrombin time; International normalized ratio; Prediction model

在重型肝炎病变过程中血清总胆红素 (total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间及其国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) 和血小板 (platelet, PLT) 计数指标均会发生明显变化, 近期本课题组根据重型肝炎患者病情恶化与 TBil、INR 的水平变化呈正相关关系, 与 PLT 的消长呈负相关, 通过对 132 例重型肝炎患者的 TBil、INR、PLT 进行 Logistic 回归分析, 建立了以 PLT 与 TBil、INR 的比值预测重型肝炎临床转归的模型 (以这 3 个指标的首字母简称 PBI)^[1], 为进一步验证该模型对重型肝炎临床转归的预测价值, 本研究在两家医院选一组重型肝炎患者进行了回顾性分析, 报道如下。

资料与方法

一、研究对象

经梧州市第三人民医院伦理委员会同意, 本研究回顾性选择 2009 年以来在广西桂东人民医院肝病科住院的 84 例和 2012 年 11 月底以来在梧州市第三人民医院 (传染病医院) 肝病科住院的 30 例 (共 114 例) 重型肝炎患者为研究对象, 在上述时期内, 凡符合入组标准的病例均入组, 入组标准如下: ①诊断符合 2000 年全国传染病与寄生虫病会议修订的《病毒性肝炎防治方案》的标准; ②基础治

疗方案基本相同, 给予白蛋白、鲜血浆、异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、促肝细胞生长素等, 部分患者在基础治疗上加用人工肝、抗感染治疗等; ③住院治疗 5 d 以上; ④排除合并有肝癌、原发肾脏疾病、原发的再生障碍性贫血、原发血小板减少性紫癜、梗阻性黄疸的病例。全组病例男性 99 例, 女性 15 例, 年龄 16 ~ 81 岁, 平均年龄 (40.71 ± 13.64) 岁, 临床诊断慢性乙型重型肝炎 71 例, 慢性乙型重叠戊型重型肝炎 15 例, 慢性乙型重叠甲型重型肝炎 2 例, 急性戊型重型肝炎 7 例, 药物肝损伤性重型肝炎 7 例, 酒精性慢性重型肝炎 4 例, 晚期妊娠合并重型肝炎 7 例, 中期妊娠合并重型肝炎 1 例。

二、临床检验监测项目和方法

患者入院当日或次日检测肝功能、生化指标、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、血常规、血培养、肝炎病毒学指标、超声或 CT 等, 其中肝功能、生化指标、凝血酶原时间、血常规包含 PLT 等项目每隔 2 ~ 5 d 复检 1 次, 直至出院。广西桂东人民医院检测血常规使用日本产 SYSMEX 血细胞分析仪 XE-2100L 及配套试剂, 检测肝功能、生化包含血肌酐 (creatinine, Cr) 项目使用 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪及进口配套试剂, 检测 PT、INR 使用法国产 STAEO-STA Compat 凝血仪及配套试剂; 梧州市第三人民医院检测血常规使用日本希森美康公司产的全自动五分

表 1 住院期间好转存活与恶化死亡的重型肝炎患者 PBI 和 MELD 分值均值比较

分组	例数	住院初期计分均值	住院中期计分均值	住院末期计分均值
PBI 评分				
好转存活组	64	19.22 ± 17.83	32.72 ± 29.20	114.22 ± 144.75
恶化死亡组	50	10.36 ± 13.97	7.26 ± 6.25	5.34 ± 4.58
U		2.8904	6.7810	6.0140
P		0.0038	0.0000	0.0000
MELD 评分				
好转存活组	64	2.28 ± 4.82	20.97 ± 5.85	16.50 ± 5.71
恶化死亡组	50	31.14 ± 7.28	30.96 ± 8.85	34.50 ± 10.32
U		5.7515	6.8910	11.0880
P		0.0000	0.0000	0.0000

类血球仪 Xs-1000i 及进口配套试剂, 检测肝功能、生化包含 Cr 项目使用德国罗氏公司产的全自动生化分析仪 COBAS C-311 及进口配套试剂检测, PT 和 INR 检测使用北京普利生公司产的凝血仪及配套试剂。

三、应用预测模型计分

分别应用PBI和终末期肝病模型(model of end-stage liver disease, MELD)计算重型肝炎住院初期、中期、末期的分值, $PBI = 0.28 \times PLT (10^9/L) \div [0.62 \times TBil (\mu mol/L) \times 0.72 \times INR] \times 100$, 计分指标PLT、TBil和INR取自同日的检测^[1], 将计分指标直接代入式中计算, 计算结果以四舍五入取整数; $MELD = 10 \times [0.957 \times \log_e(\text{肌酐}) + 0.378 \times \log_e(\text{胆红素}) + 1.120 \times \log_e(INR)]$, 计分指标TBil、INR和Cr取自与PBI同期的检测指标, 计算时先将TBil和Cr的单位换算成mg/dl, 计算结果以四舍五入取整数, 并登录<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html>在线复核计算结果。

四、临床转归分组

将重型肝炎患者按好转存活和恶化死亡转归分组, 临床转归分组标准为: 患者出院时肝功能指标复常或TBil降至171 $\mu mol/L$ 之下并在出院后随访90 d病情仍继续好转归纳好转存活组, 患者在住院期间死亡或出院时TBil无下降并在出院后追踪90 d内死亡者归纳恶化死亡组。

五、统计学处理和评价方法

应用PEMS 3.1软件包进行统计学处理, 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料采用 χ^2 检

验, 计量资料采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。两种模型的诊断价值用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析。

结 果

一、重型肝炎患者好转存活与恶化死亡的PBI、MELD分值均值比较

在114例重型肝炎患者中有64例好转存活, 50例恶化死亡, 住院期间, 好转存活与恶化死亡患者的PBI和MELD分值均值见表1。

二、好转存活组与恶化死亡组的PBI和MELD分值变化的统计曲线分析

以Y轴为PBI、MELD分值, X轴为住院期间检测节点, 住院期间重型肝炎好转存活组和恶化死亡组的PBI分值和MELD分值变化的统计曲线图见图1~2。结果显示, 从住院初期→中期→末期, 好转存活组与恶化死亡组的PBI分值、MELD分值变化趋势均呈反向, 其中PBI分值反向差别最大。

三、好转存活和恶化死亡的病例在PBI和MELD不同分值级别中的分布

将PBI和MELD分值分成5个级别, 64例好转存活和50例恶化死亡的病例在不同分值级别中的分布情况, 见表2。

四、诊断患者恶化死亡的ROC曲线下面积分析和最佳临界点值的诊断性试验分析

以表2中的5个分值级别点作各期的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分析, 结果

表2 住院不同时期不同转归的病例在PBI和MELD分值级别中的分布(例)

分值级别	住院初期		住院中期		住院末期	
	好转存活	恶化死亡	好转存活	恶化死亡	好转存活	恶化死亡
PBI评分法						
1~	19	36	15	40	1	44
10~	28	10	18	6	13	6
20~	9	2	3	4	6	0
30~	3	1	7	0	4	0
40~	5	1	21	0	40	0
MELD评分法						
1~	43	10	53	15	63	11
25~	14	13	9	12	1	8
30~	6	14	1	8	0	10
35~	1	10	1	8	0	9
40~	0	3	0	7	0	12

表3 住院不同时期PBI和MELD计分诊断患者恶化死亡的AUC等指标的比较

住院时期	AUC	标准误	U	P	SEN%	SPE%	ACC%	PPV%	NPV%
PBI评分法									
住院初期	0.731	0.048	4.819	0	72	70.31	71.05	65.45	76.27
住院中期	0.818	0.039	8.061	0	80	76.56	78.07	72.73	83.05
住院末期	0.979	0.012	40.716	0	88	98.44	93.86	97.78	91.30
MELD评分法									
住院初期	0.791	0.044	6.649	0	80	67.19	72.81	65.57	81.13
住院中期	0.795	0.045	6.575	0	70	82.81	77.19	76.08	77.94
住院末期	0.887	0.036	10.666	0	78	98.44	89.47	97.50	85.14

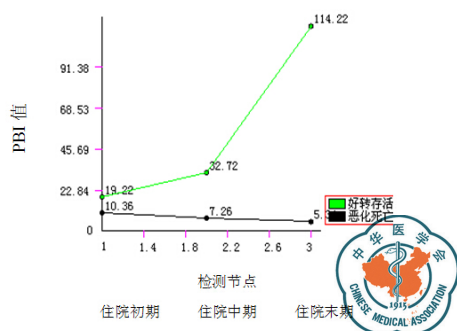


图1 PBI变化趋势曲线图

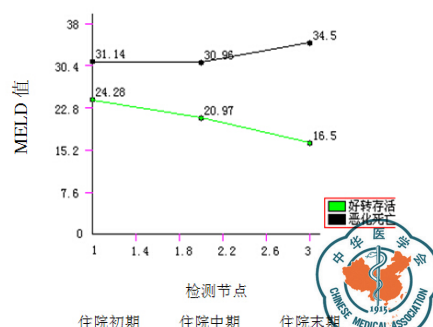


图2 MELD变化趋势曲线图

PBI 计分的最佳临界点值为 10, MELD 计分的最佳临界点值为 25, 在住院初期、中期、末期 PBI 计分和 MELD 计分诊断患者恶化死亡的 AUC 和最佳临界点值的诊断敏感度 (sensitivity, SEN)、特异度 (specific degrees, SPE)、准确度 (accuracy, ACC)、阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 和阴性预测值 (negative predictive value, NPV), 见表 3。

讨 论

目前临床预测终末期肝病或重型肝炎预后常用 (Child-Turcotte-Pugh, CTP) 模型和 MELD 模型, CTP 的建立起源于对肝硬化的评估, 先期的 CTP 是采用白蛋白、腹水、肝性脑病、胆红素和营养状况 5 项指标, 将肝硬化患者分为 A、B 和 C 共 3 个级别, 1973 年 Pugh 等^[2]改用 PT 代替了营养状况后, CTP 对终末期肝病评估价值更优, 1997 年美国器官分配联合网络规定的肝移植的标准曾以 CTP 分级为基础, 然而 CTP 分级存在着分级狭窄、同一分级的患者病情可能差别大、腹水及肝性脑病两项指标可受主观因素影响等缺陷。2001 年 Kamath 等^[3]提出了由 TBil、INR 和 Cr 指标构建的“终末期肝病模型”。由于 MELD 对终末期肝病具有良好的预测价值, 迅速获得了国际广泛认可^[4-5]。2002 年, 美国器官分配联合网络改用 MELD 评分作为终末期肝病“最重优先”原则排序肝移植的依据^[6]。Wiesner 等^[7]对 1999 至 2001 年 3 437 例终末期肝病患者分析显示, 3 个月的病死率与 MELD 评分的高低有直接关系, MELD 分值 > 40 分诊断病死 ROC 下 AUC 为 0.83。国内应用 MELD 评分预测重型肝炎预后, 认为最佳临界值是 25 ~ 26, 诊断患者为死亡的敏感性为 82% ~ 95%^[8-9], 另有

研究显示, 15% ~ 20% 的患者使用 MELD 评分不能准确地预测其生存率^[10-11]。

在重型肝炎病变过程中可发生血小板数量和功能的变化^[12-13], 国内已有研究显示, 外周血中血小板变化与重型肝炎的预后密切相关, 血小板计数进行性下降往往预示病情恶化, 血小板计数上升则预示病情趋向好转^[14-15], 重型肝炎时血小板减少的原因主要是肝炎病毒侵入骨髓影响造血干细胞和内毒素血症导致体内的循环免疫复合物作用于血小板引起自身免疫性溶解等^[16], 日本学者 Naiki 等^[17]报道应用外周血小板计数联合肝性脑病明显进展间隔时间、凝血酶原时间、总胆红素水平、直接胆红素和总胆红素比率、肝萎缩 (影像学检查) 指标构成的模型能良好地预测终末期肝病的预后。为了探索包含血小板因素预测重型肝炎病变转归新的模型, 近年本课题组对 132 例重型肝炎患者的 TBil、INR 和 PLT 进行 Logistic 回归分析, 建成包含血小板因素预测重型肝炎预后的模型: $PBI = 0.28 \times PLT (10^9/L) \div [0.62 \times TBil (\mu mol/L) \times 0.72 \times INR] \times 100$, 应用此模型对来自两家医院的 114 例重型肝炎患者进行测算验证, 结果显示, 恶化死亡组的 PBI 均值、在分值级别的分布情况、诊断患者恶化死亡的 ROC 曲线下面积等都与推导组病例的结果很接近^[1], 提示 PBI 的预测效能比较稳定; 对最佳临界点值作预测恶化死亡的诊断性试验显示 PBI 与 MELD 计分的结果大致相似, 在住院中期和末期, PBI 诊断患者恶化死亡的 ROC 曲线下面积稍大于 MELD, 从两组病例计分值的变化趋势来看, 好转存活组的 PBI 和 MELD 分值变化与恶化死亡组的都是呈反向趋势, 而且 PBI 比 MELD 的变化更加明显, 提示 PBI 分值的变化能够良好地反映重型肝炎好转存活与恶化死亡的转变规律, 依据 PBI 变化趋势能良好地反映重型肝炎的临床转归, PBI

预测重型肝炎预后的价值与国际公认的 MELD 相接近, 值得进一步验证。

参考文献

- 1 梁柱石, 周德玫, 莫穆隆, 等. 应用血小板与胆红素, 国际标准化比率的比值预测重型肝炎转归[J]. 肝脏, 2013, 18(5): 313-316.
- 2 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. Br J Surg, 1973, 66(8): 646-649.
- 3 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.
- 4 Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child Pugh score in predicting 3-month survival of patients under going tranjugular intrahepatic portosystemicshunt[J]. J Hepatol, 2002, 36(4): 494-500.
- 5 Merionr M, Wolfe RA, Dykstra DM, et al. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for live transplantation[J]. Liver Transpl, 2003, 9(1): 12-18.
- 6 Freeman RB, Wiensner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system moving toward evidence-based transplantation policy[J]. Liver Trans plantat, 2002, 8(9): 851-858.
- 7 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.
- 8 陈瑞玲, 罗瑞虹, 崇雨田, 等. MELD评分对慢性重型乙型病毒性肝炎患者短期预后评价的价值[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2006, 27(5): 594-596.
- 9 翁志宏, 蔡淑清. 重型病毒性肝炎的终末期肝病模型预后分析[J]. 中华肝病杂志, 2005, 13(4): 249-251.
- 10 Kamath PS, Kim WR. The Model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology, 2007, 45(3): 797-805.
- 11 Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list[J]. N Engl J Med, 2008, 359(10): 1018-1026.
- 12 顾长海主编. 肝功能衰竭[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 234-241.
- 13 时红波, 陈煜, 韩大康, 等. 影响重型肝炎患者预后的危险因素研究[J]. 肝脏, 2008, 13(4): 284-286.
- 14 麻秀华. 重症肝病患者凝血指标和血小板参数检测的临床价值[J]. 中国实用医药, 2010, 5(7): 15-16.
- 15 梁柱石, 周德玫, 莫穆隆, 等. 重型肝炎血小板计数变化预示临床转归的意义[J]. 肝脏, 2012, 17(8): 572-573.
- 16 杨玉林, 贺志安主编. 临床肝病实验诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 334-343.
- 17 Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: application to indication criteria for liver transplantation[J]. Hepatol Res, 2012, 42(1): 68-75.

(收稿日期: 2014-02-15)

(本文编辑: 孙荣华)

梁柱石, 黄献球, 周德玫, 等. 对血小板与胆红素乘以国际标准化比率的比值预测重型肝炎转归的验证[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 609-613-16.