

• 临床研究 •

影响终末期肝病肝移植受者短期
预后的多因素分析陈威¹ 顾爱东¹ 丁海¹ 易永祥¹ 杨广顺²¹南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)肝胆胰外科 210003; ²上海海军军医大学附属东方肝胆外科医院肝外科 200438

通信作者:杨广顺, Email:gs_yang00@yahoo.com

【摘要】目的 分析终末期肝病肝移植受者围手术期的诸多指标,寻找影响短期预后(≤ 3 个月)的相关因素。**方法** 回顾性分析上海海军军医大学附属东方肝胆外科医院单一治疗中心 165 例终末期肝病接受肝移植治疗的终末期肝病受者资料。将受者性别、年龄、体重指数、术前血清白蛋白水平、血清钠浓度、尿素氮水平及供受者血型等围手术期指标运用 Logistic 回归分析进行处理。**结果** 165 例受者术后 3 个月内死亡 18 例,死亡率为 10.9%。单因素分析提示术前血清钠、血尿素氮、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、Child-Turcotte-Pugh 评分(CTP 评分)、终末期肝病模型(Model for End-Stage Liver Disease, MELD)评分和终末期肝病模型-血清钠(MELD-Na)积分与预后的相关性具有统计学意义;而多元 Logistic 逐步回归分析提示只有术前 MELD-Na 积分具有统计学意义 [$P = 0.001$, $\beta = -2.510$, 优势比 = 0.088, 95% 置信区间为 (0.037, 0.349)]。**结论** 术前 MELD-Na 积分是终末期肝病受者肝移植术后短期存活的独立危险因素,积分越高短期死亡风险越大。

【关键词】 肝移植; 预后; 危险因素; 多因素分析

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.008

Multivariate analysis of short-term prognosis of liver transplantation in patients with end-stage liver diseaseChen Wei¹, Gu Aidong¹, Ding Hai¹, Yi Yongxiang¹, Yang Guangshun²¹ Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, The Second Hospital of Nanjing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210003, China; ² Fifth Department of Liver Surgery, Oriental Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Yang Guangshun, Email:gs_yang00@yahoo.com

【Abstract】Objective To analyze many indicators during perioperative period of liver transplantation in patients with end-stage liver disease, only to seek related factors that can accurately predict short-term (≤ 3 months) outcome. **Methods** We analyzed retrospectively clinical data of consecutive patients with end-stage liver diseases undergone liver transplantation in a single treatment center. Logistic regression analysis was used to analyze the perioperative indicators including recipient gender, age, body mass index, preoperative serum albumin level, serum sodium concentration, urea nitrogen level and donor-recipient blood group, et al. Correlated factors were analyzed by the method of multivariate logistic regression. Statistical processing package was SAS 9.1.3 soft. The difference was statistically significant with $P < 0.05$. **Results** 18/165 patients died within 3 months after transplantation (mortality rate: 10.9%). According to the result of univariate analysis, the indicators correlated with early mortality which were statistically significant were preoperative serum sodium, blood urea nitrogen, PT-INR, CTP score, MELD score and MELD-Na score. On the base of the result of Logistic multiple regression. However, only MELD-Na score was associated with 3 months prognosis ($P = 0.001$, $\beta = -2.510$, OR = 0.088, 95% CI = 0.037~0.349). **Conclusions** Preoperative MELD-Na score is an independent risk factor for short-term survival in patients with end-stage liver disease. Higher MELD-Na score is, the early mortality is higher.

【Key words】 Liver transplantation; Prognosis; Risk factor; Multiplicity analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.008

终末期肝病是一种以肝功能异常及全身病理状态为特点的临床综合征,肝移植是唯一有效的治疗

方式。肝移植技术成熟,然而供肝的短缺制约着其广泛开展,使得许多患者在等待移植期间死亡。本研究总结了上海海军军医大学附属东方医院接受肝移植手术的终末期肝病受者资料,对可能影响移植预后的多个因素进行分析研究,为有限供体的分配提供参考。

资料与方法

一、病例一般情况、入选和排除标准

上海海军军医大学附属东方肝胆外科医院 2003 年 1 月至 2017 年 12 月接受肝移植的终末期肝病肝移植受者 165 例,其中男性 124 例(75.2%)、女性 41 例(24.8%),平均年龄 45.9 岁(16~67)岁。以切除病肝病理学诊断为标准,乙型肝炎后肝硬化 107 例(64.8%),丙型肝炎后肝硬化 5 例(3.0%),隐匿性肝硬化 3 例(1.8%),酒精性肝硬化 7 例(4.2%),重症肝炎 25 例(15.2%),胆汁性肝硬化 10 例(6.1%),肝豆状核变性(Wilson's 病)7 例(4.2%),重症多囊肝、肝脏功能衰竭 1 例(0.6%)。排除标准:资料不完整、恶性肿瘤、亲属活体肝移植、围手术期有活动性出血行手术止血者。术后 3 个月作为随访终点。

二、围手术期处理

165 例均接受死亡捐献供肝肝移植;血型相同移植 133 例、相容移植 32 例;经典式原位肝移植 147 例、背驮式原位移植 18 例。血管及胆管均采用端-端方式吻合,术中留置 T 管 18 例。乙型肝炎受者无肝期肌肉注射 4 000 IU 人乙型肝炎免疫球蛋白。无肝期结束时静脉推注甲泼尼龙 500 mg,术后采用“他克莫司+吗替麦考酚酯+激素”抗排斥方案,术后 3 个月内他克莫司血药浓度维持在 10~15 ng/ml,激素逐步减量。

三、观察指标

1. 术前资料:年龄、性别、血型、身高、体重等一般性资料,术前治疗及疗效,血清 CO₂ 结合力(PCO₂),肝肾功能等生化指标;供者血型,供肝冷、热缺血时间。生生化检测采用日立-7600 全自动生化分析仪。

2. 术中资料:手术方式、腹水量、术中出血量及输血量、补液量、尿量、有无留置 T 管等情况。

3. 术后资料:切除病肝病理学诊断、术后胸腹水引流量、输血量、短期死亡病例的原因及时间等。

四、相关参数的计算方法

1. Child-Turcotte-Pugh 分级(CTP 分级):血清

总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)依据术前最后一次实验室检查结果,肝性脑病的分级依据术前病程记录,腹水程度根据病程记录和术中腹水量确定^[1]。

2. MELD 评分:依据术前最近一次实验室检查结果,病因以病程记录为参考。MELD 分值 = $3.78 \times \ln$ [血清总胆红素(mg/dl)] + $11.2 \times \ln$ INR + $9.57 \times \ln$ [肌酐(mg/dl)] + 6.43 × 病因(病因:胆汁性淤积性或酒精性为 0,其他原因为 1)。胆红素、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、肌酐等 3 个变量最小值为 1;肌酐最大值为 4,术前接受血液透析者血清肌酐值取 4^[2]。

3. MELD-Na 积分: MELD-Na 积分 = MELD 分值 + $1.59 \times [135 - \text{Na}^+ (\text{mmol/L})]$ 。其中 MELD 分值是由上述 MELD 评分公式计算所得出的;血清 Na⁺ 范围为 120~135 mmol/L,大于 135 mmol/L 者按照 135 mmol/L 计算,小于 120 mmol/L 者按照 120 mmol/L 计算^[3]。

五、统计学处理

统计学处理:单因素分析以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。相关因素处理运用多元 Logistic 回归分析。

结 果

一、短期预后

165 例受者术后 3 个月内死亡 18 例,其中肺部真菌感染 7 例、多器官功能衰竭 4 例、脑血管并发症 2 例、急性肾功能衰竭 4 例、原发性移植物无功能 1 例。

二、多元 Logistic 回归分析

短期预后赋予量化值,生存 = 1、死亡 = 0。将性别、年龄、体重指数及供受体血型、术前血清白蛋白水平、血清钠浓度、尿素氮水平、PT-INR、血 CO₂ 结合力、术前 CTP 评分、MELD 评分以及 MELD-Na 积分、手术方式、有无留置 T 管等 14 项指标离散量化后(表 1),首先进行单因素分析,提示血清钠、血清尿素氮、PT-INR、CTP 评分、MELD 评分和 MELD-Na 积分 6 项指标与预后的相关性具有统计学意义。再将 6 个变量纳入多元 Logistic 回归,逐步回归分析表明只有术前 MELD-Na 积分差异有统计学意义($P = 0.001, \beta = -2.510, OR = 0.088, 95\%$ 置信区间 = 0.037~0.349)。

讨 论

终末期肝病者机体内环境状态严重紊乱,肝

表 1 165 例终末期肝病肝移植受者 14 项指标离散量化表

术前指标	量化值	P 值(单因素分析)
性别(Gender)	男 = 1, 女 = 0	4.12
年龄(Age)	Age \leq 44 = 1, 45 \leq Age \leq 59 = 2, Age \geq 60 = 3	2.45
供、受体血型	相同 = 1, 相容 = 0	10.92
体重指数(BMI)	BMI $<$ 19 = 1, 19 \leq BMI $<$ 25 = 2, BMI \geq 25 = 3	1.17
血清钠浓度(mmol/L)	Na $^{+}$ $<$ 135 = 1, Na $^{+}$ \geq 135 = 0	0.46
血尿素氮水平(mmol/L)	BUN $<$ 8.3 = 1, 8.3 \leq BUN $<$ 20 = 2, BUN \geq 20 = 3	0.39
PCO ₂ 水平(mmol/L)	22 \leq PCO ₂ \leq 29 = 1, PCO ₂ $<$ 22 = 0	0.89
ALB水平(g/l)	ALB $<$ 28 = 1, 28 \leq ALB $<$ 35 = 2, ALB \geq 35 = 3	0.57
INR	INR $<$ 1.7 = 1, 1.7 \leq INR $<$ 2.3 = 2, INR \geq 2.3 = 3	0.40
CTP 分级	A = 1, B = 2, C = 3	0.38
MELD 评分	MELD $<$ 15 = 1, 15 \leq MELD $<$ 30 = 2, MELD \geq 30 = 3	0.31
MELD-Na 积分	MELD-Na $<$ 20 = 1, 20 \leq MELD-Na $<$ 40 = 2, MELD-Na \geq 40 = 3	0.23
受体手术方式	经典原位 = 1, 背驮原位 = 0	3.50
留置 T 管情况	无 = 1, 有 = 0	2.41

注:PCO₂为血清二氧化碳结合力;ALB为血清白蛋白;INR为国际标准化比值;CTP 分级为 Child-Turcotte-Pugh 分级;MELD 为终末期肝病模型;MELD-Na 为终末期肝病模型血清钠

移植手术复杂、时间长、出血多、术后免疫排斥等因素,严重影响肝移植受者的预后。选择病情重、等待移植期间死亡风险高、术后存活率高的终末期肝病受者进行肝移植治疗,能够使有限供肝发挥最大的效益。早在 2003 年, Kim^[4]就提出供肝的分配不应仅仅只考虑术前状况,移植术后的存活状况也是应该考虑的重要因素。如何在提高术前存活率与降低术后死亡率之间选择一个合理的平衡点,是每个移植专家所面临的问题。现阶段,移植术前对受者的选择和评价标准仍存在争议,针对性的研究也较少。

当前的研究基本上都是采用了回顾性分析的方法,可能存在较大偏差。腹水、肝性脑病等指标多为主观性判断,实验室检查结果也受到很多因素影响,如性别、检验仪器的差异等,这些均影响统计参数的同质性^[2,5-7]。目前常用的三种评分系统不管是 CTP 分级、MELD 评分还是 MELD-Na 积分系统,都是单纯以临床和实验室检查中的几个结果作为参数指标,不能完全反映机体的真实状况,加之样本量较少、统计学误差较大,可能影响结果的准确性^[8-9]。

本组 165 例肝移植受者中术后 3 个月内死亡 18 例,死亡率高达 10.9%,其中严重感染者 7 例、多器官功能衰竭 4 例、急性肾功能衰竭 4 例、脑血管意外 2 例、原发性移植物功能丧失 1 例。我们尽可能地利用客观的参数作为自变量,单因素分析结果提示受者术前低钠血症、高氮素血症、凝血时间延长、高的 CTP 评分、MELD 评分和 MELD-Na 积分与移植术后 3 个月死亡风险的升高是密切相关的。而多元 Logistic 回归分析发现,术前 MELD-Na 积分是受者短期预后的独立危险因素,积分越高术后死亡风险越大。术前 MELD-Na 积分 $<$ 20 分者短

期病死率(2/83)为 2.41%, 20 分 \leq MELD-Na 积分 $<$ 40 分者短期病死率(10/75)13.3%,而 MELD-Na 积分 \geq 40 分者 7 例、其中 6 例术后 3 个月内死亡。本研究中 MELD-Na 积分系统预测终末期肝病肝移植受者术后早期存活的能力较优、价值较大,受者术前 MELD-Na 积分较高是术后 3 个月内死亡的独立危险因素。术前 MELD-Na 积分在 20 至 40 分之间的终末期肝病受者接受肝移植,能发挥最大效益。但是,最适合接受肝移植的术前 MELD-Na 积分确切拐点值,还需要进一步大样本量的研究。

终末期肝病受者醛固酮系统、抗利尿激素(ADH)系统紊乱,体内液体病理性的重新分布,大多合并稀释性低钠血症,难以纠正。专家们已逐渐认识到纠正低钠血症在终末期肝病综合治疗中的重要意义,已有不少的研究是针对血清钠预测疾病预后方面的。2006 年西班牙移植专家 Londoño 等^[10]通过对 251 例肝硬化肝移植受者预后研究发现,术前低钠血症(血清钠 $<$ 130 mmol/L)不仅可以独立地预测移植后 3 个月死亡率,还可以预测术后神经系统并发症、肾功能衰竭和术后 1 个月感染的风险。2010 年日本的 Fukuhara 等^[11]研究 134 例接受亲属活体供肝肝移植的终末期肝病受者,结果提示术前低钠血症同样是亲属活体肝移植受者术后并发症和短期死亡率的危险因素。2013 年 Petrowsky 等^[12]通过对 1522 例接受死亡捐献供肝原位肝移植受者预后的研究发现,术前 MELD 评分 40 及以上、感染性休克、心血管风险因素、并发症与预后紧密相关,并以此为基础建立了预后预测模型。我们认为, MELD-Na 积分系统是终末期肝病模型与血清钠浓度的整合,其预测力更高,预示着临床应用价值更

大。韩国的 Kim^[13]和香港的 Wong^[14]先后通过研究证实了 MELD-Na 积分预测肝硬化肝移植受者术后 3 个月和 1 年的死亡率优于 MELD 评分。这些研究均提示 MELD-Na 积分系统是终末期肝病肝移植疗效较为准确的评估系统。

但是,有移植专家认为术前机体的炎症状态也是影响预后的重要因素。2018 年德国的 Remmler 等^[15]通过对 474 例终末期肝病肝移植受者进行回顾性研究,发现白细胞介素-6(IL-6)对肝移植术后 3 个月、1 年死亡率预测价值较高,和 MELD 评分、MELD-Na 积分预测力相当,而且优于 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞(white blood cell, WBC)水平的预测力。同样,Gameiro 等^[16]通过研究发现炎症在肝硬化受者急性肾功能损害发生发展中的重要性,总结出一个评分系统,整合了血清肌酐、MELD-Na、中性粒细胞-淋巴细胞比率等指标,而且对术后肾功能损害具有较高的预测价值。这些研究均显示目前所有评分系统均不够全面,都不能准确的反应终末期肝病受者机体的病理状态,这也是终末期肝病肝移植受者术前评估存在争议的焦点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. Br J Surg, 1973, 60(8): 646-649. DOI: 10. 1002/bjs. 1800600817.
- [2] 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.
- [3] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD[J]. Gastroenterology, 2006, 130(6): 1652-1660. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2006. 02. 010.
- [4] Kim WR. Pretransplantation disease severity and posttransplantation outcome[J]. Liver Transpl, 2003, 9(2): 124-125. DOI: 10. 1053/jlts. 2003. 50030.
- [5] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 864-871. DOI: 10. 1053/he. 2000. 5852.
- [6] Robert A, Chazouillères O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? [J]. Hepatology, 1996, 24(6): 1392-1394. DOI: 10. 1053/jhep. 1996. v24. pm0008938167.
- [7] Pagliaro L. MELD: the end of Child-Pugh classification[J]. J Hepatol, 2002, 36(1): 141-142. DOI: 10. 1016/s0168-8278(01) 00302-6.
- [8] Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation[J]. Gut, 2007, 56(9): 1283-1290. DOI: 10. 1136/gut. 2006. 102764.
- [9] Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, et al. MELD and other predictors of survival after liver transplantation [J]. Clin Transplant, 2009, 23(2): 220-227. DOI: 10. 1111/j. 1399-0012. 2008. 00943. x.
- [10] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation [J]. Gastroenterology, 2006, 130(4): 1135-1143. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2006. 02. 017.
- [11] Fukuhara T, Ikegami T, Morita K, et al. Impact of preoperative serum sodium concentration in living donor liver transplantation[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(5): 978-984. DOI: 10. 1111/j. 1440-1746. 2009. 06162. x.
- [12] Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility [J]. Ann Surg, 2014, 259(6): 1186-1194. DOI: 10. 1097/SLA. 0000000000000265.
- [13] Kim SY, Yim HJ, Lee J, et al. Comparison of CTP, MELD and MELD-Na scores for predicting short-term mortality in patients with liver cirrhosis[J]. Korean J Gastroenterol, 2007, 50(2): 92-100.
- [14] Wong VW, Chim AM, Wong GL, et al. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Transpl, 2007, 13(9): 1228-1235. DOI: 10. 1002/lt. 21222.
- [15] Remmler J, Schneider C, Treuner-Kaueroff T, et al. Increased level of interleukin 6 associates with increased 90-day and 1-year mortality in patients with end-stage liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(5): 730-737. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2017. 09. 017.
- [16] Gameiro J, Agapito Fonseca J, Monteiro Dias J, et al. Prediction of acute kidney injury in cirrhotic patients: a new score combining renal, liver and inflammatory markers [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2018, 11: 149-154. DOI: 10. 2147/IJNRD. S163602.

(收稿日期: 2019-03-27)