

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.06.18

抗凝血酶Ⅲ评价 HBV 感染相关慢加急性肝衰竭患者疾病进展和 28 天死亡率的应用价值*

吴晓娟, 赵文玲, 苏真珍, 黄珣钗, 袁宇珊, 魏彬, 王兰兰, 蔡蓓 (四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要:目的 探讨抗凝血酶Ⅲ (antithrombin Ⅲ, AT Ⅲ) 在评价 HBV 感染相关急性失代偿肝硬化 (acute decompensated cirrhosis, AD) 患者和慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 患者疾病进展多器官系统衰竭和 28 d 死亡率中的临床应用价值。方法 回顾性收集 2011 年 1 月至 2018 年 7 月于四川大学华西医院就诊的 447 例未使用人工肝治疗的 HBV 感染患者, 其中 ACLF 患者 269 例、AD 患者 178 例, 收集患者临床信息及实验室指标, 采用 Sysmex CS5100 血凝仪发色底物法检测 AT Ⅲ 活性。结果 AD 组中住院进展为 ACLF 的患者基线 AT Ⅲ 活性显著低于未进展组 [36.2% (22.7%, 49.3%) vs 47.8% (38.3%, 61.4%), $P=0.021$], AT Ⅲ 活性用于鉴别诊断 ACLF 与 AD 的 ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC}) 为 0.906。ACLF 患者中, AT Ⅲ 活性与 MELD 评分 ($r_s = -0.344, P=0.000$)、CLIF-C ACLF 评分 ($r_s = -0.311, P=0.000$) 和 CLIF-C OF 评分 ($r_s = -0.315, P=0.000$) 呈负相关; AT Ⅲ 活性在凝血功能衰竭及肾衰竭患者中显著降低; Kaplan-Meier 生存分析显示, AT Ⅲ 活性 $\geq 20.1\%$ 组患者的平均生存时间明显高于 AT Ⅲ $< 20.1\%$ 组患者 (22 d vs 17 d, $P=0.001$)。治疗 5 d 后 28 d 死亡组患者 AT Ⅲ 活性也较存活组明显降低 [17.8% (12.6%, 25.2%) vs 22.6% (18.1%, 30.9%), $P=0.020$]。结论 基线 AT Ⅲ 活性水平可作为临床医生鉴别诊断 ACLF 和失代偿性肝硬化的重要指标, 同时也可作为评估 ACLF 患者短期死亡风险的重要指标之一, 密切监测血浆 AT Ⅲ 活性有助于准确评估 AD 和 ACLF 患者疾病状态。

关键词:急性失代偿性肝硬化;慢加急性肝衰竭;抗凝血酶Ⅲ;预后

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

Application value of antithrombin Ⅲ in evaluating the disease progression and 28-day mortality of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure

WU Xiaojuan, ZHAO Wenling, SU Zhenzhen, HUANG Xunbei, YUAN Yushan, WEI Bin, WANG Lanlan, CAI Bei (Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of antithrombin Ⅲ (AT Ⅲ) in evaluating the disease progression of HBV-associated acute decompensated cirrhosis (AD) and the multiple organs failure and 28-day mortality of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** The clinical information and laboratory detection results from 447 patients with HBV infection and untreated with the artificial liver support system hospitalized at West China Hospital of Sichuan University during January 2011 and July 2018, including 269 ACLF patients and 178 AD patients, were collected retrospectively. AT Ⅲ activity was detected by the coloring substrate method on the Sysmex CS5100 coagulation analyzer. **Results** The baseline AT Ⅲ activity in AD patients progressing to ACLF was significantly lower than that in the non-progressive AD patients [36.2% (22.7%, 49.3%) vs 47.8% (38.3%, 61.4%), $P=0.021$], and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC^{ROC}) of AT Ⅲ activity for the differential diagnosis of ACLF and AD was 0.906. In the patients with ACLF, it was found that AT Ⅲ activity was negatively correlated with MELD scores ($r_s = -0.344, P=0.000$), CLIF-C ACLF scores ($r_s = -0.311, P=0.000$) and CLIF-C OF scores ($r_s = -0.315, P=0.000$). The AT Ⅲ activity in ACLF patients with coagulation failure or renal failure decreased significantly. The Kaplan-Meier survival analysis showed that the mean survival time of patients with AT Ⅲ activity $\geq 20.1\%$ was significantly longer than that with AT Ⅲ activity $< 20.1\%$ (22 d vs 17 d, $P=0.001$). After treated for 5 days, the AT Ⅲ activity in the 28-day death group was also significantly lower than that in the survival group [17.8% (12.6%, 25.2%) vs 22.6% (18.1%, 30.9%), $P=0.020$]. **Conclusion** Baseline AT Ⅲ activity may be an important marker for the differential diagnosis of ACLF and AD, and may be one of important markers evaluating the short-term mortality of ACLF patients. Closely monitoring plasma AT Ⅲ activities of patients with AD or ACLF may be helpful for accurately evaluating the disease progression.

Key words: acute decompensated cirrhosis; acute-on-chronic liver failure; antithrombin Ⅲ; prognosis

* 基金项目:国家自然科学基金(81871713,81702002,81571561);四川大学华西医院学科卓越发展 1.3.5 工程项目(ZYJC18004)。

作者简介:吴晓娟,1986 年生,女,技师,博士研究生,主要研究方向为肝脏疾病的免疫调控。

通信作者:蔡蓓,主任技师,E-mail:evacaieyou@126.com;王兰兰,主任技师,E-mail:wanglanlanhx@163.com。

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在慢性肝病/肝硬化基础上的急性肝损伤,起病急,可引起多器官衰竭,短期死亡率高,预后较差^[1],不同于失代偿性肝硬化及急性肝衰竭类综合征。ACLF可由多种因素引起,病情进展迅速并以伴随患者短期高死亡率为主要特点。已有研究表明,ACLF患者90 d死亡率常常超过50%^[2]。因此,对患者进行早期诊断与积极治疗以降低患者死亡率是现今临床研究中关注的热点与难点。

抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)是由肝细胞合成的具有抑制凝血功能的糖蛋白,70%~80%的凝血酶由其灭活,其与凝血酶形成1:1共价复合物而抑制凝血酶,并活化凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等丝氨酸蛋白酶活性,维持机体的出凝血平衡,是人体中重要的抗凝物质之一^[3]。严重肝病患者由于肝脏合成ATⅢ减少、消耗增多以及跨毛细血管流过率改变等原因,血浆ATⅢ活性明显降低,合并弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)时降低更为显著。有学者在通过蛋白质组学方法研究ALCF患者血浆中各蛋白质组分中发现,ATⅢ在用于评价凝血功能状态时具有较好的诊断价值^[4]。目前临床上有关ATⅢ指标用于ACLF患者疾病进展和预后判断的相关报道较少。本研究回顾性分析和探讨ATⅢ在评价HBV感染相关ACLF患者疾病进展和28 d死亡率中的临床应用价值。

1 研究方法

1.1 研究对象 纳入2011年1月至2018年7月于四川大学华西医院就诊的HBV相关ACLF患者269例,HBV相关急性失代偿性肝硬化(acute decompensated cirrhosis, AD)患者178例。慢性HBV感染诊断标准:HBsAg和/或HBV DNA阳性持续6个月以上^[5];ACLF诊断标准参考亚洲肝病协会标准:在慢性肝病/肝硬化基础上的急性肝损伤,表现为黄疸(血清胆红素 ≥ 5 mg/dL)和凝血障碍[国际标准化比值(INR) ≥ 1.5 或凝血酶原活动度(PTA) $< 40\%$],4周内并发腹水和/或肝性脑病,并与高28 d死亡率相关^[1];AD诊断标准:肝硬化基础上发生的急性失代偿事件(腹水、肝性脑病、黄疸、静脉曲张破裂出血或细菌感染)^[6],且未发生或未达到ACLF诊断标准。排除标准:合并甲肝、丙肝、戊肝等肝脏相关病毒感染及合并HIV、梅毒等患者;合并肝脏及肝外相关肿瘤患者,合并肝脏相关其他疾病(如酒精性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎等)患者;妊娠或

哺乳期妇女;临床信息或实验室信息不全者。以上患者均未使用人工肝治疗,主要采用对症治疗和抗病毒治疗,其中11例AD患者在住院期间发生ACLF。所有患者均进行28 d内的死亡情况随访。

1.2 器官衰竭定义 各器官衰竭定义依据文献^[7]:肝衰竭指血清总胆红素(T-Bil) ≥ 12 mg/dL;凝血功能衰竭指标INR ≥ 2.5 或血小板计数(PLT) $\leq 20 \times 10^9$ /L;脑衰竭为肝性脑病Ⅲ级及以上;肾脏衰竭指血肌酐(Cr) ≥ 2.0 mg/dL或使用肾脏替代疗法;循环衰竭指平均动脉压 < 60 mmHg或使用多巴胺、特利加压素等治疗;呼吸衰竭指SpO₂/FiO₂ ≤ 200 。

1.3 信息收集 回顾性收集患者临床信息、患者入院时和治疗5 d后实验室指标,包括T-Bil、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、清蛋白(Alb)、Cr、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(CysC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(DD)、ATⅢ、INR、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)等。

1.4 方法 T-Bil采用钒酸盐法检测(日本和光试剂),ALT、AST和Cr采用酶法检测(Roche公司试剂),TP采用双缩脲法检测(Roche公司试剂),Alb采用溴甲酚绿法检测(Roche公司试剂),CysC采用胶乳免疫比浊检测(迈克公司试剂),以上项目均在Roche cobas c702生化分析仪上检测。WBC和PLT采用阻抗法在Sysmex XN 9100分析仪上用Sysmex公司试剂检测。Fib、DD、APTT和TT均采用凝固法检测(Siemens公司试剂),ATⅢ采用发色底物法检测(Siemens公司试剂),以上凝血项目均在CS5100血凝仪(Sysmex公司)上检测。

1.5 统计学分析 用SPSS 23.0和MedCalc 11.4软件进行数据处理。正态分布的计量资料用均值 \pm 标准差描述,两组间差异比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数与四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述,两组间差异比较采用秩和检验Mann-Whitney U 法;计数资料比较用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法;ROC曲线分析各凝血指标鉴别ACLF和AD的临床价值或确定基线ATⅢ活性在预判ACLF患者28 d生存与否的最佳界值;用Kaplan-Meier法绘制ACLF患者28 d存活率的生存曲线,各组间生存率比较采用Log-Rank法;相关性分析用Spearman秩相关分析;用MedCalc 11.4软件分析各指标的ROC曲线下面积(AUC^{ROC})鉴别诊断能力的统计学差异。以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者临床特征分析 两组患者间年龄差异无统计学意义。实验室指标、器官衰竭类型及 28 d 死亡率分析见表 1。ACLF 组患者肝脏功能、肾

脏功能、凝血功能等明显低于 AD 患者,其终末期肝脏评分、中性粒细胞/淋巴细胞比值、慢性肝脏衰竭评分明显高于 AD 组。在器官衰竭方面,AD 并发各种器官衰竭的占比明显低于 ACLF 患者。ACLF 组短期死亡率显著高于 AD 组。

表 1 患者临床基线资料分析

	ACLF (n=269)	AD (n=178)	统计量值 ^a	P 值
年龄(岁)	45.0(38.0, 54.0)	50.0(42.0, 58.0)	44 325.000	0.389
实验室指标				
T-Bil(mg/dL)	14.3(8.6, 22.3)	1.8(1.1, 3.1)	19 930.000	0.000
ALT(IU/L)	183.0(71.5, 595.0)	31.0(21.0, 66.0)	26 332.500	0.000
AST(IU/L)	177.0(104.0, 426.0)	46.0(31.0, 85.0)	24 760.000	0.000
TP(g/L)	60.9(54.6, 66.8)	62.0(56.2, 69.2)	298 594.500	0.486
Alb(g/L)	31.2(27.5, 35.1)	31.9(27.3, 35.1)	300 858.500	0.445
Cr(mg/dL)	0.84(0.71, 1.08)	0.83(0.68, 0.93)	39 613.500	0.016
CysC(mg/dL)	1.08(0.92, 1.37)	1.03(0.89, 1.17)	38 655.000	0.002
INR	2.01(1.83, 2.50)	1.39(1.26, 1.55)	20 674.500	0.000
AT III(%)	21.0(15.0, 29.6)	47.5(37.2, 58.9)	63 185.500	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	86.0(59.0, 120.5)	59.0(40.0, 87.0)	36 068.000	0.000
WBC($\times 10^9/L$)	6.8(4.9, 9.8)	4.5(2.9, 6.9)	33 266.000	0.000
Fib(g/L)	1.23(0.97, 1.59)	1.56(1.19, 1.93)	49 046.500	0.000
DD(mg/L)	4.02(2.02, 8.18)	1.68(0.53, 4.40)	26 187.500	0.000
APTT(s)	57.1(47.3, 66.2)	38.6(33.3, 43.9)	23 470.500	0.000
TT(s)	24.4(22.5, 26.9)	20.7(19.2, 22.8)	28 858.000	0.000
评分系统				
MELD	23.1(19.5, 28.4)	10.7(7.8, 13.3)	20 028.500	0.000
NLR	4.39(2.64, 7.38)	3.76(2.12, 6.15)	39 518.000	0.000
CLIF-C OF	8.0(7.0, 10.0)	6.0(6.0, 7.0)	23 684.500	0.000
CLIF-C ACLF	38.7(32.9, 46.3)	30.5(25.5, 35.9)	29 662.000	0.000
器官衰竭				
肝衰竭[n(%)]	160(59.5)	10(5.6)	138.950	0.000
肾衰竭[n(%)]	24(8.9)	2(1.1)	12.735	0.000
凝血功能衰竭[n(%)]	71(26.4)	6(3.4)	42.523	0.000
呼吸衰竭[n(%)]	6(2.2)	2(1.1)	0.876	0.290
脑衰竭[n(%)]	57(21.2)	25(14.0)	4.681	0.020
28 d 死亡率[n(%)]	107(39.8)	17(9.6)	48.823	0.000

注:a,为 W 值或 χ^2 值, W 值为非参数秩和检验 Mann-Whitney U 法的统计量值, χ^2 值为卡方检验或 Fisher's 确切概率法统计量值;ACLF,慢加急性肝衰竭;AD,急性失代偿性肝硬化;MELD,终末期肝病模型;NLR,中性粒细胞/淋巴细胞比值;CLIF-C OF,慢性肝衰竭器官衰竭评分;CLIF-C ACLF,慢性肝脏衰竭-慢加急性肝衰竭评分;T-Bil,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,清蛋白;Cr,血清肌酐;CysC,半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C;WBC,白细胞计数;PLT,血小板计数;INR,国际标准化比值;AT III,抗凝血酶 III;Fib,纤维蛋白原;DD,D-二聚体;APTT,活化部分凝血活酶时间;TT,凝血酶时间。

2.2 AT III 在急性失代偿性肝硬化和 ACLF 中的鉴别诊断价值 分析患者基线数据发现,在 AD 生存组、AD 死亡组、ACLF 生存组、ACLF 死亡组中,AT III 的活性逐渐降低,INR、APTT 和 TT 逐渐延长,见表 2。AT III 鉴别诊断 AD 和 ACLF 的 AUC^{ROC} 为

0.906,仅次于 INR($AUC^{ROC} = 0.938$),见图 1。178 例 AD 患者中,有 11 例进展为 ACLF,其 AT III 基线水平显著低于未发生 ACLF 的 167 例患者 [36.2% (22.7%, 49.3%) vs 47.8% (38.3%, 61.4%), $P = 0.021$]。

表 2 凝血指标在失代偿性肝硬化与慢加急性肝衰竭患者生存组与死亡组中的比较

指标	AD(n=178)				ACLF(n=269)			
	生存组(n=161)	死亡组(n=17)	W 值 ^a	P 值	生存组(n=162)	死亡组(n=107)	W 值 ^a	P 值
Fib(g/L)	1.58(1.26,1.96)	1.14(0.92,1.75)	4 259.00	0.003	1.35(1.04,1.63)	1.13(0.85,1.46)	44 394.50	0.000
DD(mg/L)	1.61(0.49,4.09)	4.69(1.39,7.94)	1 299.00	0.083	3.01(1.61,5.38)	4.63(2.80,12.8)	17 899.00	0.000
AT III (%)	48.6(38.2,60.0)	39.4(35.7,53.4)	1 260.50	0.196	22.7(15.7,29.7)	19.4(13.5,26.7)	12 420.50	0.001
INR	1.37(1.24,1.53)	1.51(1.45,1.66)	12 138.00	0.000	1.95(1.71,2.33)	2.43(2.10,3.29)	88 604.50	0.000
APTT(s)	37.9(33.0,43.8)	42.2(35.7,44.5)	7 887.00	0.005	53.8(45.4,64.3)	61.4(52.3,77.5)	64 417.50	0.000
TT(s)	20.6(19.2,22.6)	21.1(19.8,26.2)	7 775.00	0.008	23.9(22.4,26.1)	25.8(23.4,28.4)	61 382.50	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	64.0(42.0,97.0)	58.0(37.0,116.0)	7 948.00	0.498	93.0(67.0,128.0)	79.5(52.0,117.0)	60 336.50	0.022

注：a, 为非参数秩和检验 Mann-Whitney U 法的统计量值；Fib, 纤维蛋白原；DD, D-二聚体；AT III, 抗凝血酶 III；INR, 国际标准化比值；APTT, 活化部分凝血活酶时间；TT, 凝血酶时间；PLT, 血小板计数；AD, 急性失代偿性肝硬化；ACLF, 慢加急性肝衰竭。

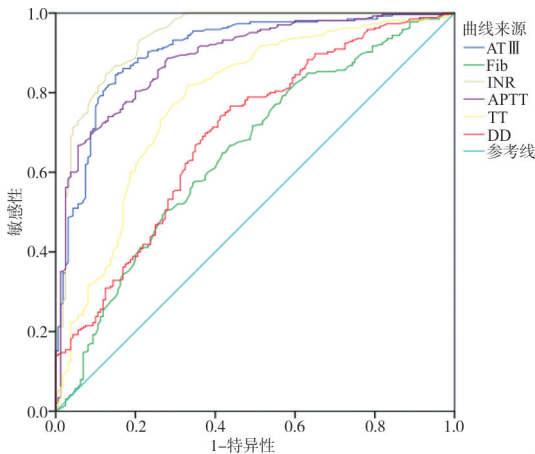
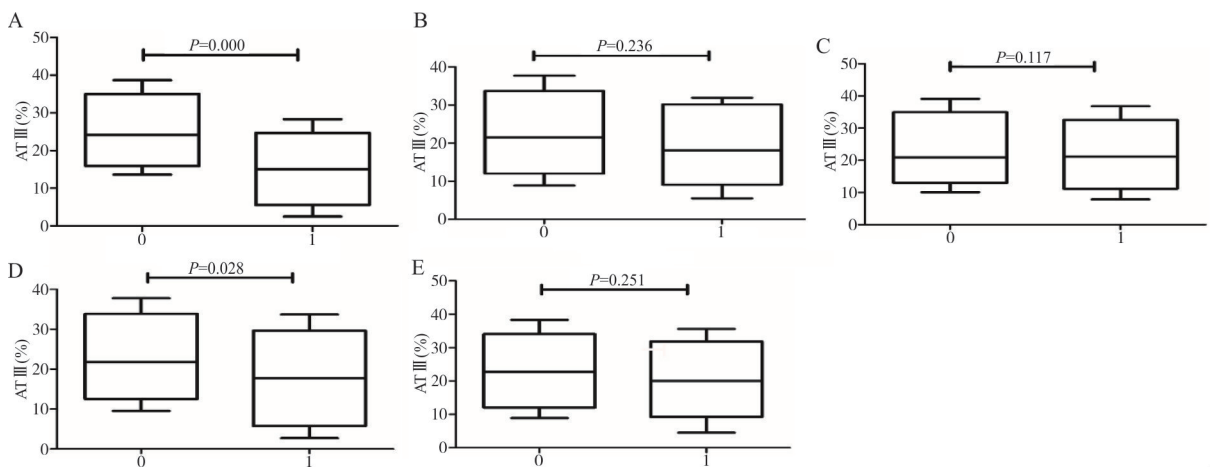


图 1 各凝血指标鉴别慢加急性肝衰竭和急性失代偿性肝硬化的 ROC 曲线

2.3 ACLF 患者 AT III 与疾病严重程度的相关性分析及 28 d 死亡率分析 在 ACLF 患者中, AT III 活性与 MELD 评分 ($r_s = -0.344, P = 0.000$)、CLIF-C

ACLF 评分 ($r_s = -0.311, P = 0.000$)、CLIF-C OF 评分 ($r_s = -0.315, P = 0.000$) 呈负相关。AT III 活性在凝血功能衰竭及肾衰竭患者中显著降低, 见图 2。根据 ROC 曲线的约登指数确定患者基线 AT III 活性在鉴别诊断 ACLF 患者 28 d 生存与否的最佳临界值为 20.1%, 将患者分为 AT III $\geq 20.1\%$ 组 (151 例) 和 AT III $< 20.1\%$ 组 (118 例), Kaplan-Meier 生存分析显示, AT III $\geq 20.1\%$ 组的 ACLF 患者 28 d 平均生存时间为 22 d, AT III $< 20.1\%$ 组患者的平均生存时间为 17 d, 两组间差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 10.894, P = 0.001$)。见图 3。进一步对 ACLF 患者治疗 5 d 后 AT III 活性与 28 d 死亡率分析结果显示, 治疗 5 d 后 28 d 死亡组患者 AT III 活性较存活组明显降低 [17.8% (12.6%, 25.2%) vs 22.6% (18.1%, 30.9%), $P = 0.020$]。



注：A, 未发生凝血功能衰竭患者(0)与凝血功能衰竭患者(1)间 AT III 表达差异；B, 未发生循环衰竭患者(0)与循环衰竭患者(1)间 AT III 表达差异；C, 未发生肝脏衰竭患者(0)与肝脏衰竭患者(1)间 AT III 表达差异；D, 未发生肾脏衰竭患者(0)与肾脏衰竭患者(1)间 AT III 表达差异；E, 未发生脑衰竭患者(0)与脑衰竭患者(1)间 AT III 表达差异。

图 2 ACLF 患者中器官衰竭与 AT III 的表达差异分析

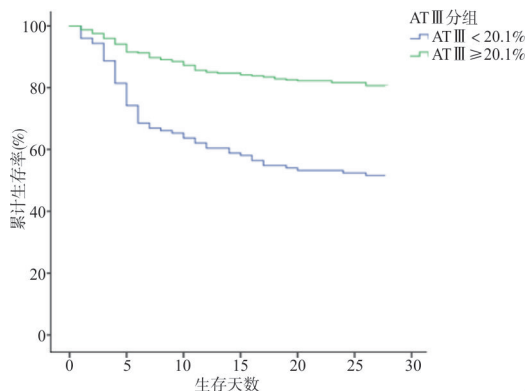


图 3 AT III 与慢加急性肝衰竭患者 28 d 存活率的生存曲线

3 讨论

ACLF 是一类在慢性肝脏疾病基础上并发急性肝脏损伤或多器官衰竭的疾病,短期死亡率高,预后较差,是临床治疗面临的难题^[8]。对 ACLF 患者早期、准确的诊断是确保患者获得更积极治疗的前提,进而可以降低患者短期死亡率并提高患者生存质量。由于多数凝血酶及凝血因子在肝脏合成,肝脏是维持机体出凝血平衡的重要器官,因此,关注凝血系统中各项凝血因子的变化在早期诊断 ACLF 以及评价患者预后的作用显得尤为重要。

本研究结果提示,随着肝脏疾病的逐渐进展,AT III 的活性逐渐降低,由于肝细胞是合成 AT III 的主要场所,当肝细胞严重受损时,AT III 的活性进一步降低,同时体内的炎症环境促进胰蛋白酶对 AT III 活性的抑制作用,使 AT III 的半衰期降低至约 20 h^[3,9],导致机体 AT III 活性严重不足。本文结果显示,检测患者外周血 AT III 活性用于鉴别 AD 与 ACLF 具有较高价值 ($AUC^{ROC} = 0.906$)。该结果与 Zhou 等^[4] 研究结果一致,提示 AT III 活性水平是具有评估肝脏疾病进展价值的潜在实验室指标之一。本研究还显示,入院时未发生 ACLF 但 AT III 基线水平较低的 AD 患者,入院后发展为 ACLF 的风险更高。AT III 是反映凝血功能是否紊乱的重要指标,AT III 活性随着疾病的进展而降低,器官损伤的加重可促进凝血系统-抗凝系统的消耗,进一步激活纤溶系统,极易伴发 DIC^[3]。因此,我们初步认为,对于 AT III 活性低但尚未诊断为 ACLF 的患者,在密切关注病情进展的同时应动态监测 AT III 水平,该指标的变化可协助临床医生判断是否需要及时纠正 AT III 水平以利维持凝血功能平衡。

本研究数据显示,在 ACLF 患者中,AT III 活性水平与评估患者不良预后的评分系统均呈负相关,在合并凝血功能衰竭或肾脏功能衰竭患者中 AT III

活性水平显著降低。本研究通过生存曲线分析结果提示,患者入院 AT III 活性的基线水平与患者短期生存率相关,当患者 $AT III \geq 20.1\%$ 时,28 d 生存率显著高于 $AT III < 20.1\%$ 的患者。动态观察患者治疗 5 d 后 AT III 活性水平变化发现,AT III 活性低的 ACLF 患者仍然具有短期死亡的高风险,提示 AT III 活性可用于评估 HBV 感染相关 ACLF 患者短期 (28 d) 死亡风险,AT III 活性越低 ACLF 患者 28 d 生存率越低。AT III 活性也与机体多器官功能状态密切相关。既往的研究表明,AT III 是评价肝脏合成功能的重要指标之一,不仅可以作为肝癌术后肝脏是否发生失功能的重要指标,也是预测肝硬化患者是否发生肝性脑病的实验室指标之一^[9]。另外研究显示 AT III 的抗炎作用还表现出一定的肾脏保护作用,在缺血再灌注损伤模型中,AT III 基因敲除小鼠呈现出更严重的肾脏功能受损,外源给予 AT III 能减轻肾脏的缺血再灌注损伤并减少促炎型巨噬细胞的渗出,起到减轻肾脏损伤的保护性作用^[10-11]。在心脏外科手术中,低 AT III 患者进展为急性肾损伤的风险增高^[12-13]。本研究结果提示 ACLF 合并肾脏衰竭的患者 AT III 活性更低,推测肝脏损伤所致 AT III 降低和肾损伤所致的 AT III 丢失也可能进一步共同促进和加重了 ACLF 患者肾功能衰竭。

目前 ACLF 患者的诊断标准还未统一,不同标准关注焦点不一样,亚洲肝病协会的定义主要关注肝脏功能和凝血功能是否紊乱,而欧洲肝脏研究学会的标准主要关注肾脏功能是否发生减退及患者器官衰竭的个数。对于 ACLF 患者预后评估目前常用 MELD(终末期肝病模型)、CLIF-C OF(慢性肝衰竭器官衰竭评分)和 CLIF-C ACLF(慢性肝衰竭-慢加急性肝衰竭评分)等模型评分系统进行短期生存率评估,由于评分系统涉及多个指标,在提高预后评估灵敏度的同时也增加了临床应用复杂程度和时间。AT III 不仅作为参与凝血功能稳定的重要调节蛋白,也有研究表明 AT III 表达水平与肝脏合成功能、肾脏功能及炎症反应相关^[10,14-16]。我们认为 AT III 在涉及多器官损伤的 ACLF 患者中发挥重要作用。考虑研究中样本量有限,本研究着重对 AT III 因素在 ACLF 患者预后及 AD 患者疾病进展的临床应用价值进行评估,暂未对多因素模型进行分析和讨论。

本研究结果的重要性旨在提示基线水平 AT III 的活性不仅可以作为临床医生鉴别诊断 ACLF 和 AD 的重要指标,同时可以作为评估 ACLF 患者短期

死亡风险的重要指标之一, 密切监测 ACLF 患者血浆 AT III 活性有助于对疾病进展的准确评估, 也有助于协助指导 ACLF 患者的临床治疗, 但是由于本研究属于小样本的回顾性分析, 且尚缺乏更多的文献或理论支撑, 因此还需要通过大样本的队列研究数据进一步验证。

4 参考文献

- [1] Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4): 353-390.
- [2] Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, *et al.* Incidence and mortality of acute-on-chronic liver failure using two definitions in patients with compensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(5): 2150-2163.
- [3] Premkumar M, Saxena P, Rangegowda D, *et al.* Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study[J]. *Liver Int*, 2019, 39: 694-704.
- [4] Zhou N, Wang K, Fang S, *et al.* Discovery of a potential plasma protein biomarker panel for acute-on-chronic liver failure induced by hepatitis B virus[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1009.
- [5] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *肝脏*, 2019, 24(12): 1335-1356.
- [6] Arroyo V, Moreau R, Jalan R, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 62: S131-143.
- [7] Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al.* Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1426-1437. e14379.
- [8] Hernaez R, Kramer JR, Liu Y, *et al.* Prevalence and short-term mortality of acute-on-chronic liver failure: A national cohort study from the USA[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 639-647.
- [9] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, *et al.* Antithrombin III for critically ill patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2(2): CD005370.
- [10] Yin J, Wang F, Kong Y, *et al.* Antithrombin III prevents progression of chronic kidney disease following experimental ischaemic-reperfusion injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3506-3514.
- [11] Ozden A, Sarioglu A, Demirkan NC, *et al.* Antithrombin III reduces renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Res Exp Med (Berl)*, 2001, 200(3): 195-203.
- [12] Muedra V, Baretino D, D'Ocón P, *et al.* Antithrombin activity and outcomes in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(4): 454-457.
- [13] Wang F, Zhang G, Lu Z, *et al.* Antithrombin III/SerpinC1 insufficiency exacerbates renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4): 796-803.
- [14] Tang W, Wang Y, Zhao X, *et al.* Procoagulant imbalance aggravated with falling liver function reserve, but not associated with the presence of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(6): 672-678.
- [15] Bianchini M, De Pietri L, Villa E. Coagulopathy in liver diseases: complication or therapy? [J]. *Dig Dis*, 2014, 32(5): 609-614.
- [16] Wiedermann Ch J, Römisch J. The anti-inflammatory actions of antithrombin-a review[J]. *Acta Med Austriaca*, 2002, 29(3): 89-92.

(收稿日期:2019-12-27)

(本文编辑:刘群)