

· 临床研究 ·

COSSH ACLF II 评分模型对乙肝病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后评估和病情分级的应用价值

孙 健^{1*}, 杨 剑¹, 王 妮¹, 全 斌¹, 毛日成²¹皖南医学院第一附属医院感染科, 安徽 芜湖 241000; ²复旦大学附属华山医院感染科, 上海 200040

[摘要] 目的: 评估中国重症乙型肝炎研究学组(COSSH)慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF) 2.0(COSSH ACLF II)评分对乙肝病毒相关 ACLF(HBV-ACLF)患者短期预后评估和病情分级的应用价值。方法: 回顾性分析皖南医学院附属第一医院2017年1月—2021年12月收治的114例HBV-ACLF患者的临床资料和生存信息。根据患者90 d生存情况分为存活组($n=67$)和死亡组($n=47$), 比较两组基线特征的差异。采用受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)比较 COSSH ACLF II 评分和 COSSH ACLF 评分、慢性肝衰竭联盟(CLIF-C) ACLF 评分、CLIF-C 脏器衰竭(CLIF-C OF)评分、终末期肝病模型(MELD)评分、MELD联合血清钠(MELD-Na)评分和 Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分预测患者90 d死亡的价值。分别按照 COSSH ACLF 分级(ACLF-1, $n=83$; ACLF-2, $n=23$; ACLF-3, $n=8$)和 COSSH ACLF II 危险分层(< 7.4 , $n=82$; $7.4 \sim < 8.4$, $n=21$; ≥ 8.4 , $n=11$)将患者分组, Kaplan-Meier 法比较各组90 d生存率的差异。结果: 死亡组的年龄、肝性脑病或细菌感染的发生率、白细胞计数、中性粒细胞计数、国际标准化比值、总胆红素、血肌酐、血尿素氮以及以上7种预后评分均高于存活组(P 均 < 0.05), 凝血衰竭和中枢衰竭的发生率以及 ACLF-1 患者比例亦高于存活组(P 均 < 0.01)。COSSH ACLF II 评分预测患者90 d死亡的AUC(0.892)大于 CLIF-C ACLF 评分(AUC=0.853, $P=0.089$)、COSSH ACLF 评分(AUC=0.841, $P < 0.05$)、CLIF-C OF 评分(AUC=0.813, $P < 0.05$)、MELD-Na 评分(AUC=0.771, $P < 0.01$)、MELD 评分(AUC=0.792, $P < 0.01$)和 CTP 评分(AUC=0.655, $P < 0.001$)。患者90 d生存率随 ACLF 分级和 COSSH ACLF II 危险分层上升均呈递减趋势(73.5% vs. 26.1% vs. 0%, P 均 < 0.001 ; 72.0% vs. 38.1% vs. 0%, P 均 < 0.01)。结论: COSSH ACLF II 评分对 HBV-ACLF 患者短期预后的预测价值较高, 采用 COSSH ACLF II 危险分层有助于简化 HBV-ACLF 患者病情分级。

[关键词] 慢加急性肝衰竭; 乙肝病毒; 短期死亡; 预后**[中图分类号]** R575.3**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)01-046-08**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230107

Application values of the COSSH ACLF II score in predicting short-term prognosis and stratifying disease severity in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure

SUN Jian^{1*}, YANG Jian¹, WANG Ni¹, QUAN bin¹, MAO Richeng²¹Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000;²Department of Infectious Diseases, the Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] **Objective:** This study aimed to verify the application values of the Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B (COSSH) acute-on-chronic liver failure (ACLF) II score in predicting short-term prognosis and stratifying disease severity in patients with hepatitis B virus-related ACLF (HBV-ACLF). **Methods:** Clinical data and survival information of 114 patients admitted with HBV-ACLF to the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College from January 2017 to December 2021 were retrospectively evaluated. Baseline characteristics were compared between the survival group ($n=67$) and the death group ($n=47$) at day 90 from inclusion. Prognostic accuracies between the COSSH ACLF II score and the COSSH ACLF score, the Chronic Liver Failure-Consortium (CLIF-C)

[基金项目] 国家自然科学基金(81670528); 安徽省高校自然科学基金重点项目(2022AH051213); 皖南医学院自然科学基金重点项目(WK2022ZF10)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: hiiamsj@163.com

ACLF score, the CLIF-C organ failure (CLIF-C OF) score, the model of end-stage liver disease (MELD) score, the MELD-sodium (MELD-Na) score, and the Child-Turcotte-Pugh (CTP) score in 90-day mortality prediction were compared using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) method. All patients were divided into three groups according to COSSH ACLF grade (ACLF-1, $n=83$; ACLF-2, $n=23$; ACLF-3, $n=8$) or the risk strata of the COSSH ACLF II score (< 7.4 , $n=82$; $7.4 \sim 8.4$, $n=21$; and ≥ 8.4 , $n=11$), and the cumulative 90-day survival rates among them were compared using the Kaplan-Meier method. **Results:** Compared with the survival group, the death group had greater age, a higher incidence of hepatic encephalopathy or bacterial infection, higher values of white blood cell count, neutrophil count, international normalized ratio, total bilirubin, creatinine, urea, and the above-mentioned 7 scores ($P < 0.05$). The incidence of coagulation failure or cerebral failure and the proportion of patients with ACLF-1 in the death group were also higher than those in the survival group ($P < 0.01$). For 90-day mortality prediction, the AUC of COSSH ACLF II score (0.892) was larger than that of the CLIF-C ACLF score (AUC=0.853, $P=0.089$), the COSSH ACLF score (AUC=0.841, $P < 0.05$), the CLIF-C OF score (AUC=0.813, $P < 0.05$), the MELD-Na score (AUC=0.771, $P < 0.01$), the MELD score (AUC=0.792, $P < 0.01$), and the CTP score (AUC=0.655, $P < 0.001$). The cumulative 90-day survival rates significantly decreased with COSSH ACLF grade and risk strata of the COSSH ACLF II score ascending (73.5% vs. 26.1% vs. 0, $P < 0.001$; 72.0% vs. 38.1% vs. 0, $P < 0.01$). **Conclusion:** The COSSH ACLF II score showed excellent prognostic performance in predicting short-term prognosis in patients with HBV-ACLF. Using risk strata of the new score can simplify the severity stratification of HBV-ACLF.

[Key words] acute-on-chronic liver failure; hepatitis B virus; short-term mortality; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(01):046-052,087]

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是在慢性肝病基础上由多种急性加重事件造成的一组临床症候群, ACLF 患者临床转归差, 90 d 死亡率超过 40%^[1-3]。对 ACLF 患者进行及时、准确的预后评估和病情分级是制定合理治疗策略以降低患者病死率的必要条件。2014 年, 欧洲肝病协会 (EASL) 慢性肝衰竭联盟 (CLIF-C) 通过一项多中心、前瞻性的肝硬化队列研究 (CANONIC), 建立了脏器衰竭 (CLIF-C OF) 评分以及纳入患者年龄和白细胞计数 (white blood cell, WBC) 的 CLIF-C ACLF 评分^[4]。多项研究表明, CLIF-C ACLF 评分预测 ACLF 患者短期预后的准确性优于 CLIF-C OF 评分以及传统的终末期肝病模型 (MELD) 评分、MELD 联合血清钠 (MELD-Na) 评分和 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分^[4-7]。但与欧美地区不同, 中国等亚太地区 ACLF 以乙肝病毒相关 ACLF (HBV-ACLF) 为主, 其中约 20% 的 HBV-ACLF 患者无肝硬化^[1-2, 8-10]。2018 年, 中国重症乙肝研究学组 (COSSH) 建立并推出了 HBV-ACLF 诊断、分级的中国标准 [无论肝硬化与否, 总胆红素 (total bilirubin, TBil) ≥ 12 mg/dL 伴国际标准化比值 (INR) ≥ 1.5 即可诊断] 和 COSSH ACLF 评分^[11]。尽管 COSSH ACLF 评分预测 HBV-ACLF 患者预后的准确性已被多项研究^[12-15]证实, 但该评分模型和 CLIF-C ACLF 评分的计算均涉及 6 种脏器衰竭评估, 并不利于临床医师操作。2021 年, COSSH 推出了 2.0 版 ACLF (COSSH ACLF II) 评分和 ACLF

分级系统 (COSSH ACLF II 危险分层), 以辅助 HBV-ACLF 患者的预后评估和病情分级^[16]。本研究旨在验证 COSSH ACLF II 评分预测 HBV-ACLF 患者短期预后的准确性和使用 COSSH ACLF II 危险分层进行病情分级的可行性。

1 对象和方法

1.1 对象

收集皖南医学院附属第一医院 2017 年 1 月—2021 年 12 月住院收治的 HBV-ACLF 患者共 114 例, 平均年龄 (50 ± 13) 岁, 其中, 男 95 例 (83.3%), 肝硬化 93 例 (81.6%)。纳入标准包括: ①年龄 18~80 岁; ②符合慢性 HBV 感染诊断标准 (乙肝表面抗原和/或 HBV DNA 阳性 ≥ 6 个月)^[17]; ③符合 COSSH ACLF 诊断标准^[11]。排除标准包括以下任一项: ①妊娠期女性; ②重叠感染其他嗜肝病毒 (如甲肝病毒、丙肝病毒、戊肝病毒); ③合并其他病原所致慢性肝病 (如酒精性肝病、血吸虫肝病、自身免疫性肝病); ④合并肝脏或其他系统恶性肿瘤 (如原发性肝癌); ⑤合并其他系统严重的器质性疾病 (如终末期肾病、心功能不全 3~4 级); ⑥住院时间 < 48 h; ⑦既往或 90 d 随访期内接受肝移植手术; ⑧重要临床资料不全; ⑨失访。本项回顾性研究符合《赫尔辛基宣言》的要求, 研究方案经医院伦理审查委员会审核批准 (伦理批件号: KY2021-652)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集的临床资料包括:①一般资料(如年龄、性别);②既往史(如HBV感染史、肝硬化病史)和现病史(如血管活性药物使用、肾脏替代治疗);③主要生命体征(如平均动脉压、血氧饱和度、吸氧浓度);④相关并发症[如腹水、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、细菌感染];⑤相关实验室检查指标[如WBC、中性粒细胞计数(neutrophil, NEUT)、INR、TBil、血浆白蛋白(albumin, ALB)、血清钠(Na)、血肌酐(creatinine, CRE)、血尿素氮]。患者90 d(纳入研究第90天)生存情况根据其住院资料、门诊随访和/或电话随访资料判定。

1.2.2 相关定义和预后评分的计算

脏器衰竭(包括肝脏衰竭、凝血衰竭、中枢衰竭、肾脏衰竭、循环衰竭、呼吸衰竭)的判定具体参照CLIF-C标准^[4]。COSSH ACLF分级标准:①ACLF 1级(ACLF-1),肾脏衰竭(CRE \geq 177 $\mu\text{mol/L}$)或使用肾脏替代治疗,或同时存在肝脏衰竭(TBil \geq 205 $\mu\text{mol/L}$)伴凝血障碍($1.5 \leq \text{INR} < 2.5$)和/或肾功能障碍(CRE 133~168 $\mu\text{mol/L}$)和/或中枢障碍(HE 1~2级),或同时存在任一肝外脏器(凝血、循环、呼吸)衰竭伴肾功能障碍和/或中枢障碍,或同时存在中枢衰竭(HE 3~4级)伴肾功能障碍;②ACLF 2级(ACLF-2),存在2种脏器衰竭;③ACLF 3级(ACLF-3),存在3种以上脏器衰竭^[11]。COSSH ACLF II计算公式为: $0.033 \times \text{年龄} + 0.457 \times \text{HE评分} + 0.396 \times \ln[\text{TBil}(\mu\text{mol/L})] + 1.649 \times \ln(\text{INR}) + 0.425 \times \ln[\text{NEUT}(\times 10^9 \text{个/L})] + 0.576 \times \ln[\text{血尿素氮}(\text{mmol/L})]$;COSSH ACLF II危险分层包括:低危(< 7.4)、中危(7.4~8.4)和高危(≥ 8.4)^[16]。COSSH ACLF^[11]、CLIF-C ACLF^[4]、CLIF-C OF^[4]、MELD^[18]、MELD-Na^[19]和CTP^[20]的评分公式参考相关文献。纳入统计分析的脏器衰竭种类、COSSH ACLF分级、COSSH ACLF II危险分层以及预后评分值均来自患者基线数据(纳入研究当日)。

1.2.3 分组标准

根据患者90 d生存情况分为存活组($n=67$)和死亡组($n=47$),比较两组基线特征的差异。比较COSSH ACLF II与其他6种预后评分预测患者90 d预后的价值。分别按照COSSH ACLF分级(ACLF-1, $n=83$; ACLF-2, $n=23$; ACLF-3, $n=8$)和COSSH ACLF II危险分层[低危, $n=82$; 中危, $n=21$; 高危, $n=11$]对患者分组,比较各组90 d死亡率的差异。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件和MedCalc 20.008软件对数据进行统计分析。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。预后评分模型预测价值的分析采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,不同评分模型预测价值的比较采用ROC曲线下面积(area under curve, AUC)法。生存分析采用Kaplan-Meier法,累积死亡率的比较采用log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组和死亡组基线特征比较

死亡组的年龄、肝性脑病或细菌感染的发生率、WBC、NEUT、INR、TBil、CRE、血尿素氮以及COSSH ACLF II等7种预后评分均高于存活组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。两组男性比例、肝硬化患者比例、腹水发生率、HBV DNA水平以及ALB、Na等其他实验室指标比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05 ,表1)。114例患者中,发生肝脏衰竭、凝血衰竭、中枢衰竭、肾衰竭、循环衰竭和呼吸衰竭的患者依次为109例(95.6%)、29例(25.4%)、9例(7.9%)、3例(2.6%)、3例(2.6%)和2例(1.8%)。死亡组凝血衰竭和中枢衰竭的发生率高于存活组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01),肾衰竭和循环衰竭的发生率亦高于存活组,但差异无统计学意义($P=0.067$; $P=0.067$);两组肝脏衰竭和呼吸衰竭的发生率比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05 ,图1A)。达到ACLF-1、ACLF-2和ACLF-3诊断标准的患者分别有83例(72.8%)、23例(20.2%)和8例(7.0%)。死亡组ACLF-1患者比例高于存活组,差异有统计学意义(P 均 < 0.001);两组ACLF-2和ACLF-3患者比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,图1B)。

2.2 COSSH ACLF II等7种评分模型对患者90 d预后的预测价值

ROC曲线分析结果显示,COSSH ACLF II评分、COSSH ACLF评分、CLIF-C ACLF评分、CLIF-C OF评分、MELD-Na评分、MELD评分和CTP评分对114例HBV-ACLF患者90 d预后均具有一定的预测价值(P 均 < 0.001),其中COSSH ACLF II评分预

表1 存活组和死亡组基线特征比较

Table 1 Comparison of the baseline characteristics between the survival group and the death group

项目	存活组(n=67)	死亡组(n=47)	统计值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48 ± 19	54 ± 14	$t=-2.281$	0.024
男性[n(%)]	55(82.1)	40(85.1)	$\chi^2=0.181$	0.671
肝硬化[n(%)]	51(76.1)	42(89.4)	$\chi^2=3.223$	0.073
并发症[n(%)]				
腹水	35(52.2)	31(66.0)	$\chi^2=2.133$	0.144
中~大量腹水	2(3.0)	5(10.6)	$\chi^2=1.279$	0.201
肝性脑病	15(22.4)	40(85.1)	$\chi^2=43.516$	< 0.001
细菌感染	14(20.9)	26(55.3)	$\chi^2=14.371$	< 0.001
上消化道出血	1(1.5)	5(10.6)	$\chi^2=2.981$	0.084
HBV DNA[n(%)]			$\chi^2=0.308$	0.857
< 200 U/mL	13(19.1)	9(19.6)		
200~2×10 ⁴ U/mL	23(33.8)	14(30.4)		
> 2×10 ⁴ U/mL	32(47.1)	23(50.0)		
实验室检查				
WBC[×10 ⁹ 个/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	5.9(4.3, 7.8)	8.3(6.4, 10.8)	$Z=-4.361$	< 0.001
NEUT[×10 ⁹ 个/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.0(2.7, 5.5)	7.0(4.6, 8.8)	$Z=-5.591$	< 0.001
血小板计数[×10 ⁹ 个/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	95(63, 133)	98(59, 130)	$Z=-0.380$	0.704
INR[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.7(1.5, 2.1)	2.1(1.8, 2.8)	$Z=-3.425$	0.001
TBil[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	291(235, 360)	355(263, 445)	$Z=-2.688$	0.007
丙氨酸氨基转移酶[U/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	327(97, 837)	463(146, 983)	$Z=-1.347$	0.178
白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	29.5 ± 5.3	28.8 ± 4.7	$t = 0.711$	0.479
血肌酐[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	64(54, 73)	81(66, 104)	$Z=-4.140$	< 0.001
血尿素氮[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.1(2.9, 6.4)	7.7(5.3, 10.8)	$Z=-5.067$	< 0.001
血清钠[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	139(136, 141)	139(135, 141)	$Z=-0.298$	0.766
预后评分				
CTP[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	11(10, 11)	12(11, 12)	$Z=-3.420$	0.001
MELD[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	20.8(18.6, 23.0)	26.4(22.4, 29.9)	$Z=-5.558$	< 0.001
MELD-Na[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	20.9(18.9, 24.8)	28.0(22.9, 31.0)	$Z=-5.161$	< 0.001
CLIF-C OF[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	8(8, 9)	10(9, 12)	$Z=-5.881$	< 0.001
CLIF-C ACLF($\bar{x} \pm s$)	38.8 ± 6.9	49.4 ± 7.8	$t=-7.628$	< 0.001
COSSH ACLF[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.2(3.5, 4.6)	5.9(4.6, 7.0)	$Z=-6.498$	< 0.001
COSSH ACLF II[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	6.2(5.6, 6.8)	7.4(7.2, 8.1)	$Z=-7.191$	< 0.001

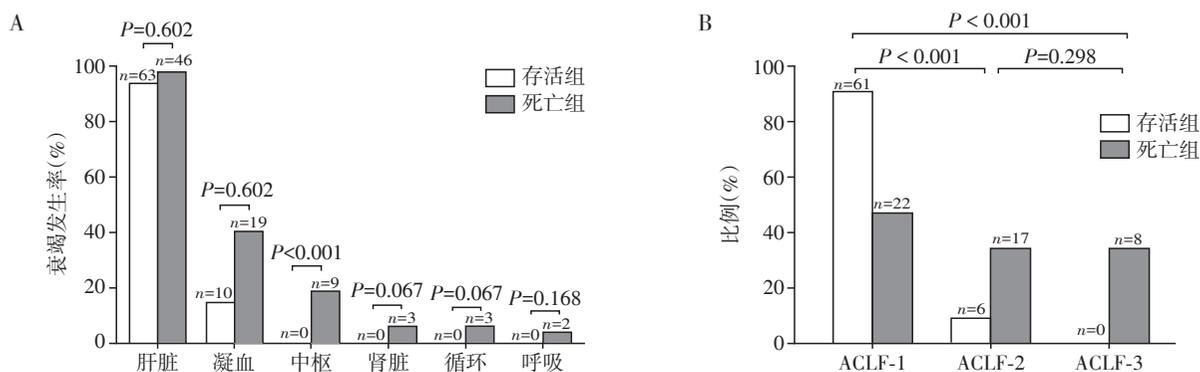


图1 存活组和死亡组脏器衰竭发生率(A)和COSSH ACLF分级(B)的比较

Figure 1 Comparison of the incidence of organ failures(A) and the COSSH ACLF grade(B) between the survival group and the death group

测患者 90 d 死亡的 AUC (0.892) 最大, 灵敏度 (0.957) 最高 (图 2、表 2)。COSSH ACLF II 评分预测患者 90 d 死亡的 AUC 高于 COSSH ACLF 评分、CLIF-C OF 评分、MELD-Na 评分、MELD 评分和 CTP 评分, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); COSSH ACLF II 评分预测患者 90 d 死亡的 AUC 亦大于 CLIF-C ACLF 评分, 差异接近有统计学意义 ($P=0.089$, 表 2)。

2.3 COSSH ACLF 分级和 COSSH ACLF II 危险分层对 HBV-ACLF 患者病情分级的表现

按照 COSSH ACLF 分级标准, ACLF-1 组、ACLF-2 组和 ACLF-3 组的累积 90 d 生存率呈递减趋势 (73.5% vs. 26.1% vs. 0%, $P < 0.001$), 各组两两比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001 , 图 3A)。按照 COSSH ACLF II 危险分层标准, 低危组、中危组和高危组的累计 90 d 生存率亦呈递减趋势 (72.0% vs. 38.1% vs. 0%, $P < 0.001$), 各组两两比较, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01 , 图 3B)。

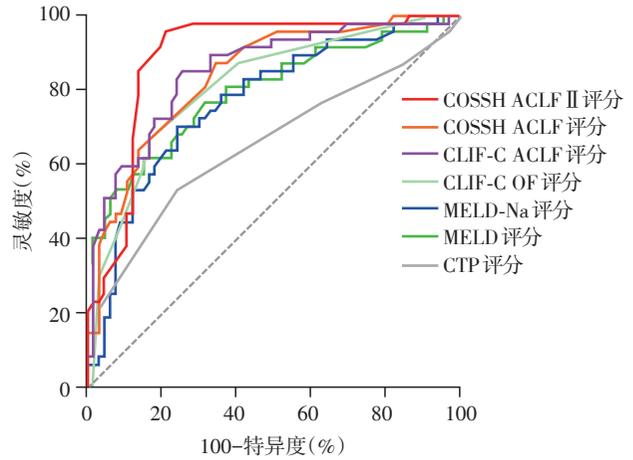


图 2 7 种预后评分模型预测 114 例 HBV-ACLF 患者 90 d 死亡的 ROC 曲线

Figure 2 Receiver operating characteristic curve of 7 scoring models in predicting 90-day mortality in 114 patients with HBV-ACLF

表 2 7 种预后评分模型预测 114 例 HBV-ACLF 患者 90 d 死亡的 AUC 比较

Table 2 Comparison of the area under the receiver operating characteristic curve among 7 scoring models in predicting 90-day mortality in 114 patients with HBV-ACLF

预后评分模型	AUC	95%CI	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值 ^a
COSSH ACLF II	0.892	0.820~0.942	6.8	95.7	79.1	—
COSSH ACLF	0.841	0.761~0.903	4.5	87.2	65.7	0.033
CLIF-C ACLF	0.853	0.774~0.912	43.1	85.1	74.6	0.089
CLIF-C OF	0.813	0.729~0.880	9.0	68.1	82.1	0.022
MELD-Na	0.771	0.683~0.845	24.0	70.2	76.1	0.002
MELD	0.792	0.706~0.862	24.0	61.7	85.1	0.009
CTP	0.655	0.560~0.742	11.0	53.2	76.1	< 0.001

a: COSSH ACLF II 和其他 6 种预后评分预测价值比较的概率值。

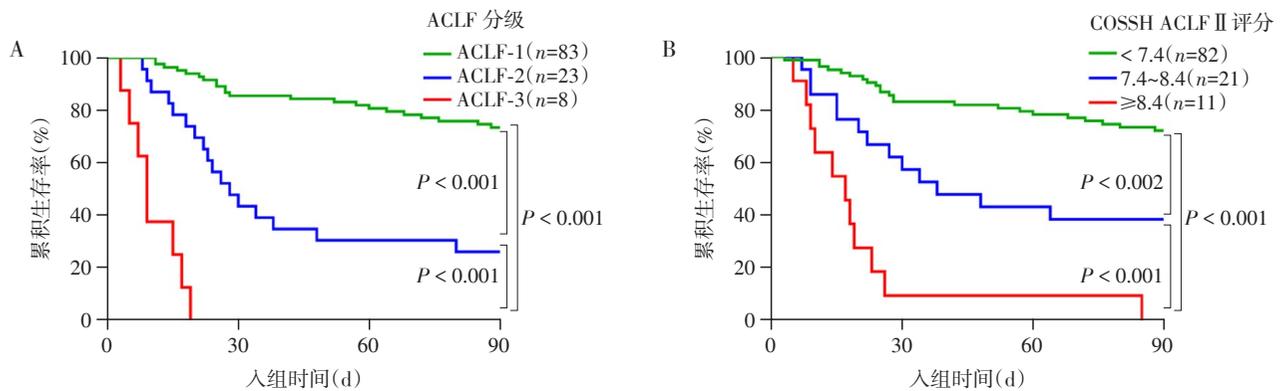


图 3 COSSH ACLF 分级 (A) 和 COSSH ACLF II 危险分层 (B) 预测 114 例 HBV-ACLF 患者 90 d 死亡风险的 Kaplan-Meier 分析

Figure 3 Kaplan-Meier analysis on 90-day mortality risk in 114 HBV-ACLF patients predicted by the COSSH ACLF grade (A) or the risk strata of the COSSH ACLF II (B)

3 讨论

尽管 ACLF 是临床最常见的肝衰竭类型,但不同地区 ACLF 的慢性肝病病因和具体诊断标准存在一定差异。在欧美地区,酒精性肝硬化患者是 ACLF 主要人群,肝硬化急性失代偿和至少 1 种肝外脏器衰竭是诊断 ACLF 的必要条件^[3,21-23]。在中国等亚太地区,慢性 HBV 感染是 ACLF 最常见的慢性肝病病因,部分 ACLF 患者无肝硬化,而多数早期阶段的 HBV-ACLF 达不到肝外脏器衰竭的诊断标准^[1-2,11]。本研究纳入的 114 例 HBV-ACLF 中,非肝硬化型 HBV-ACLF 占比为 18.4%,ACLF-1 患者占比为 72.8%,而除凝血衰竭和中枢衰竭外,其他任一肝外脏器衰竭的发生率均不超过 5%。以上结果与 COSSH 研究结果^[11,16]基本一致,提示:基于 HBV-ACLF 前瞻性队列研究而建立的 COSSH ACLF 诊断和分级标准能够通过覆盖更多处于早期阶段的 HBV-ACLF 患者,以利于临床医师及时掌握 HBV-ACLF 治疗的黄金窗口期。

众多研究表明,年龄以及细菌感染是 ACLF 患者短期死亡的独立危险因素^[4-6,21-25]。本研究结果显示,死亡组的年龄和基线细菌感染率明显高于存活组。中性粒细胞相关炎症标志物(如 WBC 和 NEUT)是评估机体细菌感染状态和严重程度的常用实验室指标,而且易于检测、费用低。Jalan 等^[4]通过联合 CLIF-C OF 评分、年龄和 WBC 建立了 CLIF-C ACLF 评分模型,以提高对 ACLF 患者短期生存预测的准确性。本研究结果显示,纳入年龄和 WBC 的 COSSH ACLF 评分对患者 90 d 预后的预测价值优于 CLIF-C OF 和传统评分模型(包括 CTP、MELD 和 MELD-Na)。CTP 评分计算较为简单,评分指标容易获取,仍是当前评估肝硬化患者预后的常用评分模型,但 CTP 分级狭窄,各项指标缺乏相应权重,缺少评估肾功能的有效指标,特别是腹水分级和 ALB 水平可能受到临床治疗措施(如抽放腹水、静脉输注或腹水浓缩回输 ALB)的影响^[26]。本研究显示,存活组和死亡组腹水患者比例、中~大量腹水患者比例以及 ALB 水平接近,同时 CTP 评分对患者 90 d 预后的预测价值最低。MELD 评分相较于 CTP 评分考虑了对患者肾功能和肝病病因的评估,MELD-Na 评分则在 MELD 评分的基础上增加了对患者电解质水平的评估,MELD 评分和 MELD-Na 评分预测 ACLF 患者预后的准确性优于 CTP 评分^[14,19]。但 MELD 评分和 MELD-Na 评分均未考虑患者年龄、

炎症水平以及 HE 等肝外脏器功能障碍或衰竭对预后的影响,同时患者血清 Na 水平亦可能受到临床治疗措施的影响。本研究显示,MELD 评分和 MELD-Na 评分的预测价值接近,死亡组血清 Na 水平与存活组接近。

与 CLIF-C ACLF 评分相比,COSSH ACLF II 评分除纳入患者年龄外,分别使用 NEUT 和血尿素氮代替 WBC 和 CRE,以更准确评估 HBV-ACLF 患者体内炎症水平和肾功能损伤程度^[16]。本研究显示:①与存活组相比,死亡组外周血 WBC 和 NEUT 水平均明显升高,以上两种指标的组间差异接近;②尽管死亡组 CRE 和血尿素氮水平均高于存活组,但存在肾功能障碍或衰竭的患者比例不超过 10%,同时两组血尿素氮差异的临床意义更大。本研究显示,COSSH ACLF II 评分对患者 90 d 预后的预测价值优于 COSSH ACLF 等其他 6 种评分模型。COSSH ACLF 评分预测患者 90 d 预后的 AUC 亦大于 CLIF-C ACLF 评分,但两组 AUC 差异的统计学意义不明显,这可能是样本量偏少造成的。以上结果提示,与传统评分模型、基于 CANONIC 研究的 CLIF-C 评分模型以及旧版 COSSH 评分模型相比,新版 COSSH 评分模型预测 HBV-ACLF 患者短期预后更为准确。

尽管 COSSH ACLF 分级标准相较于 CLIF-C 标准拓宽了 ACLF-1 的纳入范围,但两者均涉及多种脏器衰竭的评估,并不利于临床操作。鉴于此,新近 COSSH 研究在推出 COSSH ACLF II 的基础上,推荐使用 COSSH ACLF II 危险分层对 HBV-ACLF 患者进行快速的病情分级^[16]。本研究结果显示,患者 90 d 生存率随 COSSH ACLF 分级和 COSSH ACLF II 危险分层上升均呈明显的递减趋势。这提示:①以上两种 ACLF 分级系统对 HBV-ACLF 患者病情分级的一致性较好;②与经典 COSSH ACLF 分级相比,COSSH ACLF II 风险分层操作更为简易,有助于简化 HBV-ACLF 患者病情分级以优化临床治疗策略。

本研究属于单中心、回顾性队列研究,证据等级偏弱。此外,本研究纳入的样本量特别是终末期 ACLF 样本量偏少,对肝外脏器衰竭发生率的比较、ACLF 分级的比较以及不同预后评分的 AUC 比较可能造成一定的统计偏倚。此外,由于非肝硬化型 HBV-ACLF 患者和肝硬化型 HBV-ACLF 患者的基础 NEUT 存在一定的差异,使用中性粒细胞淋巴细胞比值对于评估不同类型 HBV-ACLF 患者体内炎症

水平的一致性可能更好^[10,27]。对此,我们将通过多中心、更大样本的HBV-ACLF队列研究予以改进。

综上所述,本研究通过回顾性分析114例HBV-ACLF患者的临床资料和生存信息,验证了新版COSHH ACLF评分对HBV-ACLF患者短期预后的预测价值,且新版COSHH ACLF分级系统有助于简化HBV-ACLF病情分级以改善患者转归。

[参考文献]

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组,李兰娟,等. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(1):1-9
- [2] SARIN S K, CHOUDHURY A, SHARMA M K, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update [J]. *Hepatology*, 2019, 13(4): 353-390
- [3] 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(1 Suppl): 131-143
- [4] JALAN R, SALIBA F, PAVESI M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(5): 1038-1047
- [5] SHI Y, YANG Y, HU Y R, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2015, 62(1): 232-242
- [6] FERNÁNDEZ J, ACEVEDO J, WIEST R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis [J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1870-1880
- [7] CAO Z J, LIU Y H, CAI M H, et al. The use of NACSELD and EASL-CLIF classification systems of ACLF in the prediction of prognosis in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(12): 2026-2035
- [8] ZHAO R H, SHI Y, ZHAO H, et al. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B: an update [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(4): 341-350
- [9] SUN J, GUO H, YU X, et al. Evaluation of prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute-on-chronic liver failure or severe liver injury from chronic HBV infection [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(suppl 1): e670-e680
- [10] SUN J, GUO H, YU X, et al. A neutrophil-to-lymphocyte ratio-based prognostic model to predict mortality in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 422
- [11] WU T, LI J, SHAO L, et al. Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2181-2191
- [12] 田小利, 吴松林, 王波, 等. COSHH-ACLFs评分模型对HBV相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1258-1262
- [13] 苗静, 郭丽颖, 王丽, 等. MELD-Na、CLIF-C OFs、COSHH-ACLFs、NLR评分体系在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中的应用价值研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(12): 1496-1501
- [14] ZHANG X, YING Y, ZHOU P, et al. A stepwise evaluation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure to optimize the indication for urgent liver transplantation [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1): 284-295
- [15] TONG J J, ZHAO W, MU X Y, et al. Predictive value of the Chinese group on the study of severe hepatitis B-acute-on-chronic liver failure score in the short-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(13): 1541-1549
- [16] LI J, LIANG X, YOU S, et al. Development and validation of a new prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(5): 1104-1115
- [17] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 37(12): 711-736
- [18] KAMATH P S, WIESNER R H, MALINCHOC M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2001, 33(2): 464-470
- [19] KIM W R, BIGGINS S W, KREMERS W K, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(10): 1018-1026
- [20] ABAD-LACRUZ A, CABRÉ E, GONZÁLEZ-HUIX F, et al. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics [J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(3): 382-387
- [21] JALAN R, FERNANDEZ J, WIEST R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1310-1324

(下转第87页)

于主动脉弓前方,一支位于主动脉弓下、食管后方等等。本组研究发现1例两支左头臂静脉均位于主动脉弓前方,合并轴后多指,预后良好。

通过以上分析,单纯左头臂静脉走行异常与胎儿染色体异常有一定的相关性($P < 0.05$),如伴发其他畸形,如动脉圆锥干畸形,则染色体异常的可能性则更高。

异常组病例引产及病死率(25.4%, 18/71)较对照组(2%, 2/100)明显增高,两组比较差异有统计学意义,说明左头臂静脉走行异常的胎儿妊娠不良结局的可能性较正常胎儿大,临床应给予针对性处理,提高孕产妇及胎儿的医疗安全。

综上所述,产前超声检查,尤其是三血管气管切面检查的应用,能及时发现胎儿左头臂静脉走行异常,提示胎儿伴发畸形,为临床预后提供参考。

[参考文献]

[1] SHAH N. P13.09: prenatal evaluation of left brachiocephalic vein: feasibility, significance and counselling [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52: 172

[2] SINKOVSKAYA E, ABUHAMAD A, HORTON S, et al. Fetal left brachiocephalic vein in normal and abnormal

conditions [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 40(5): 542-548

[3] KARL K, SINKOVSKAYA E, ABUHAMAD A, et al. In-trathymic and other anomalous courses of the left brachiocephalic vein in the fetus [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(4): 464-469

[4] 刘芳,杨敏,顾小宁,等.彩色多普勒超声诊断胎儿永存左上腔静脉及相关畸形的临床意义[J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(6): 534-536

[5] 易艳,刘涛,熊奕,等.产前超声诊断胎儿主动脉弓下左无名静脉的临床意义[J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(12): 1037-1040

[6] 万红蓓.胎儿左无名静脉的超声评价进展[J]. *医学临床研究*, 2015, 32(9): 1798-1800

[7] PLAZA O A, MORENO F. Anatomical variations of the thymus in relation to the left brachiocephalic vein, findings of necropsia [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 107: 53-55

[8] 王园园,吴向玲,刘颖,等.彩超左头臂静脉异常诊断胎儿心内外畸形42例[J]. *武警医学*, 2019, 30(7): 619-621

[收稿日期] 2021-05-18

(责任编辑:蒋莉)

(上接第52页)

[22] HERNAEZ R, SOLÀ E, MOREAU R, et al. Acute-on-chronic liver failure: an update [J]. *Gut*, 2017, 66(3): 541-553

[23] O'LEARY J G, REDDY K R, GARCIA-TSAO G, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2367-2374

[24] CAO Z, LIU Y, WANG S, et al. The impact of HBV flare on the outcome of HBV-related decompensated cirrhosis patients with bacterial infection [J]. *Liver Int*, 2019, 39(10): 1943-1953

[25] YANG L, WU T, LI J, et al. Bacterial infections in acute-on-chronic liver failure [J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(2): 121-133

[26] 张东敬,周彬,侯金林.慢加急性肝衰竭预后模型的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(6): 1351-1356

[27] 梁利民,徐鹤翔,郑吉顺,等. RDW、NLR联合MELD评分评估失代偿期肝硬化患者预后的临床价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(2): 217-222

[收稿日期] 2022-04-29

(责任编辑:蒋莉)