

慢加急性肝衰竭合并肺部感染危险因素及预后分析

李晶晶 柳琴文 王文涛 赵西平*

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科,湖北武汉 430030

摘要 目的:探讨慢加急性肝衰竭(ACLF)患者发生肺部感染的危险因素及其对预后的影响,并建立预后预测模型。方法:回顾性分析 310 例 ACLF 患者的临床资料,通过 Logistic 回归分析 ACLF 患者发生肺部感染的危险因素,并利用 Nomogram 方法建立预后预测模型。结果:ACLF 患者感染发生率 65.5%,其中肺部感染发生率为 38.7%。ACLF 合并肺部感染患者较无感染及肺外感染患者的短期病死率更高。Logistic 回归多因素分析显示肺部感染的独立危险因素包括侵入性操作、使用激素治疗及高敏 C 反应蛋白;而年龄、总胆红素、国际标准化比率(INR)以及合适的抗生素治疗是影响肺部感染患者 30 d 病死率的独立危险因素。纳入相应的危险因素,建立名为 TAIST 的 Nomogram 预测模型,其受试者工作特征曲线下面积为 0.844(95% CI 0.741~0.946),具有比其他预后模型更高的判别性能。结论:ACLF 合并肺部感染患者预后差,TAIST 模型有助于早期识别其危险因素并优化治疗策略。

关键词 慢加急性肝衰竭;肺部感染;预后;预测模型

中图分类号 R575.3;R563.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230507

Risk factors and prognosis of acute-on-chronic liver failure patients with pulmonary infection LI Jing-jing, LIU Qin-wen, WANG Wen-tao, ZHAO Xi-ping*. Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHAO Xi-ping, E-mail: xpzhao@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To explore the risk factors and prognostic characteristics of acute-on-chronic liver failure (ACLF) patients with pulmonary infection and establish a Nomogram for predicting 30-day mortality. Method: Clinical data of 310 ACLF patients were analyzed retrospectively. The potential risk factors of developing pulmonary infection were studied by logistic regression and a prognostic Nomogram was established to predict the 30-day mortality of ACLF patients with pulmonary infection. Result: The incidence of infections was 65.5% and of which lung infection was 38.7%. Higher short-term mortality was observed in patients with pulmonary infection than in those without infections or with infections at other sites. The independent risk factors of pulmonary infection included invasive procedures, glucocorticoid treatment and hsCRP by multivariate logistic regression analyses. In addition, age, total bilirubin, INR and appropriate empirical antibiotic strategies were shown to be independent risk factors for 30-day mortality of ACLF patients with pulmonary infection. Subsequently, a Nomogram named TAIST was constructed including these independent risk factors. The Nomogram showed a higher discriminative performance than other prognostic models, with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.845 (95% CI: 0.744-0.945). Conclusion: ACLF patients combined with pulmonary infection had poor prognosis. TAIST model may be helpful for early recognition of risk factors and optimized treatment strategy.

Key words Acute-on-chronic liver failure; Pulmonary infection; Prognosis; Nomogram

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在慢性肝病基础上,短期内出现急性肝损伤的临床综合征^[1]。合并感染的 ACLF 患者病死率显著升高^[2],肺部为常见感染部位^[1, 3, 4],但临床症状隐匿,容易被忽视。本研究分析 ACLF 患者肺部感染状况及其相关危险因素,并建立预测模型评估合并肺部感染的 ACLF 患者的短期预后。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2019 年 7 月 1 日至

2022 年 5 月 30 日华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科收治的 310 例 ACLF 患者的临床资料。根据感染部位分为肺部感染组(120 例)、肺外感染组(83 例)及无感染组(107 例)。感染诊断标准^[3]:(1)肺部感染:胸部影像学(胸片或 CT)可见新发或进展性的浸润/实变影,伴或不伴以下临床症状:①发热($T > 38^{\circ}\text{C}$);②咳痰;③咳嗽;④呼吸困难;⑤外周血白细胞计数 $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 。(2)自发性细菌性腹膜炎:腹痛腹胀等临床表现,腹水中多形核中性粒细胞计数 $\geq 200/\text{mm}^3$,无

* 通信作者:赵西平, E-mail: xpzhao@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

腹腔内感染源。(3) 尿路感染: 尿频、尿急、尿痛等临床症状, 尿沉渣每视野可见 10 个以上的白细胞或尿培养阳性。(4) 菌血症: 血细菌培养阳性。(5) 胆管炎: 胆汁淤积、右上腹疼痛以及有胆道炎症的影像学证据, 伴或不伴胆汁培养阳性。(6) 肠道感染: 腹泻腹痛等临床症状, 大便常规异常或大便培养阳性。

纳入与排除标准 纳入标准: 诊断符合亚太肝脏研究学会的 ACLF 诊断标准^[1], 且住院时间超过 10 d 的患者。排除标准: 肝细胞癌或其他恶性肿瘤、肝移植、妊娠、严重合并症(如纽约心脏病学会心力衰竭分级Ⅲ~Ⅳ级的心脏病, 慢性肾衰竭伴肌酐 $>1.5 \text{ mg/dL}$)、人类免疫缺陷病毒感染、COVID-19 阳性。本研究方案得到医院伦理委员会批准。

资料收集 统计患者的性别、年龄、住院天数、感染部位、并发症、是否应用合适的抗生素治疗、是否使用激素、有无动静脉置管、留置尿管、腹腔置管等侵入性操作、是否合并糖尿病等, 实验室指标纳入血常规、血生化、凝血功能、炎症指标、病原学指标、影像学检查结果等。合适的抗生素治疗的界定标准: ①对于病原学培养阳性的患者, 诊断感染时使用抗生素与获得的病原体及药敏结果相符, 则视为合适的抗生素治疗; ②对于病原学培养阴性的患者, 诊断感染时使用抗生素治疗 72 h 后, 患者感染症状减轻, 感染相关指标好转, 不需要进一步升级, 则视为合适的抗生素治疗。

统计学分析 采用 SPSS 25.0 和 R 统计学软件 4.2.1 进行统计分析。分类变量采用百分数(%)表示, 组间比较用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)示, 采用独立样本 t 检验; 非正态分布的连续变量则采用中位数描述, 采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较用 Mann-Whitney U 检验。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析确定 30d 病死率的独立预测因素, 并建立临床预测模型, 绘制 Nomogram。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积对该模型的区分度进行评价; 校正曲线和拟合优度检验对模型的校准度进行检验; 通过决策曲线及临床影响曲线对模型的临床适应性进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线特征及预后 310 例患者中, 肺部感染组 120 例(38.7%), 肺外感染组 83 例(26.8%), 无感染组 107 例(34.5%)。3 组患者在年龄、性别分布、

肝衰竭病因及肝硬化等方面比较, 差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与无感染组及肺外感染组相比, 肺部感染组患者终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)、血清钠终末期肝病模型(model for end-stage liver disease-sodium, MELD-Na)、Child-Pugh 评分、慢性肝衰竭联盟-器官功能衰竭(chronic liver failure-consortium organ failure, CLIF-C OF)、慢性肝衰竭联盟-慢加急性肝衰竭(chronic liver failure-consortium acute on chronic liver failure, CLIF-C ACLF)、慢性肝衰竭-序贯器官衰竭(chronic liver failure-sequential organ failure assessment, CLIF-SOFA)评分及亚太肝病研究学会慢加急性肝衰竭研究联盟(APASL-ACLF Research Consortium, AARC)评分均较高, 30 d 及 90 d 病死率也显著高于其他 2 组(P 均 <0.05)。与无感染组患者相比, 肺外及肺部感染组患者的住院时间更长、住院花费更高(P 均 <0.05), 见表 1。

ACLF 患者肺部感染的病原学分析 在 120 例 ACLF 合并肺部感染患者中, 获得 32 例痰液标本及 4 例肺泡灌洗液标本阳性病原学结果, 分别为革兰氏阳性菌 2 例(肺炎链球菌 1 例、金黄色葡萄球菌 1 例), 占 5.6%; 革兰氏阴性菌 4 例(肺炎克雷伯杆菌 2 例、大肠埃希菌 2 例), 占 11.1%; 流感病毒 6 例(乙型流感病毒 5 例, 甲型流感病毒 1 例), 占 16.7%; 念珠菌 10 例(白色念珠菌 8 例, 热带念珠菌 2 例), 占 27.8%; 曲霉菌 11 例(烟曲霉 11 例), 占 30.6%; 卡式肺孢子菌 3 例(8.3%)。

发生肺部感染的危险因素分析 经单因素分析, 出现肝性脑病、消化道出血、肝肾综合征, 侵入性操作、合并糖尿病、使用激素治疗、白细胞及中性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值、血红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、血清总胆红素、白蛋白、胆碱酯酶、肌酐、血糖、血 Na^+ 、国际标准化比率(international normalized ratio, INR)、D-二聚体、高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)、降钙素原(PCT)、白介素(interleukin, IL)-6 是肺部感染发生的相关危险因素。多因素分析显示, 侵入性操作、使用激素治疗及 hsCRP 是肺部感染发生的独立预测因素(P 均 <0.05), 见表 2。

ACLF 合并肺部感染生存组与死亡组的特征 根据 30 d 病死率将合并肺部感染的 120 例 ACLF 患者分成生存组(55 例)和死亡组(65 例)。死亡组患者年龄较大, 肝硬化、肝性脑病及肝肾综合征发生率更高, MELD、MELD-Na、Child-Pugh、CLIF-C OF、

表 1 3 组患者的基线特征及预后比较

项目	无感染组 (n = 107)	肺外感染组 (n = 83)	肺部感染组 (n = 120)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	49 ± 13	48 ± 11	51 ± 12	0.061
男性 [例 (%)]	92 (86.0)	72 (86.7)	96 (80.0)	0.335
肝衰竭病因 [例 (%)]				0.358
乙型病毒性肝炎	96 (89.7)	72 (86.7)	97 (80.8)	
自身免疫性肝炎	3 (2.8)	5 (6.0)	13 (10.8)	
酒精性肝炎	4 (3.7)	3 (3.6)	4 (3.3)	
其他	4 (3.7)	3 (3.6)	6 (5.0)	
肝硬化 [例 (%)]	74 (69.2)	65 (78.3)	97 (80.8)	0.103
MELD 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	24 ± 6	27 ± 6 *	30 ± 8 *#	<0.001
MELD-Na 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	26 ± 7	29 ± 8 *	33 ± 10 *#	<0.001
Child-Pugh 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	10 ± 1	10 ± 1	11 ± 1 *#	<0.001
CLIF-C OF 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	9 ± 2	9 ± 2 *	11 ± 2 *#	<0.001
CLIF-C ACLF 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	40 ± 10	40 ± 9	50 ± 11 *#	<0.001
CLIF-SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	8 ± 2	9 ± 2 *	10 ± 3 *#	<0.001
AARC 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	8 ± 2	9 ± 2	10 ± 2 *#	<0.001
住院天数 (d, $\bar{x} \pm s$)	22 ± 11	33 ± 20 *	33 ± 23 *	<0.001
住院费用 (万元, $\bar{x} \pm s$)	5.9 ± 3.1	8.1 ± 3.8 *	7.8 ± 5.2 *	0.001
30 d 病死率 [例 (%)]	16 (15.0)	25 (30.1) *	66 (55.0) *#	<0.001
90 d 病死率 [例 (%)]	20 (18.7)	28 (33.7) *	73 (60.8) *#	<0.001

注:与无感染组比较,* $P<0.05$;与肺外感染组比较,# $P<0.05$

表 2 ACLF 患者发生肺部感染的单因素及多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR 值 (95% CI)	P 值	OR 值 (95% CI)	P 值
年龄	1.000 (0.970 ~ 1.030)	0.987		
性别	1.600 (0.790 ~ 3.240)	0.192		
肝硬化	1.793 (0.973 ~ 3.307)	0.061		
并发症				
肝性脑病	3.566 (1.928 ~ 6.954)	<0.001		
消化道出血	3.500 (1.115 ~ 10.987)	0.032		
腹水	1.800 (0.983 ~ 3.295)	0.057		
肝肾综合征	3.008 (1.458 ~ 6.205)	0.003		
侵入性操作	4.725 (2.513 ~ 8.882)	<0.001	2.773 (1.282 ~ 6.000)	0.010
合并糖尿病	2.285 (1.191 ~ 4.384)	0.013		
使用激素治疗	3.684 (1.517 ~ 8.949)	0.004	3.146 (1.038 ~ 9.532)	0.043
血常规				
白细胞计数	1.292 (1.173 ~ 1.423)	<0.001		
中性粒细胞计数	1.087 (1.021 ~ 1.158)	0.009		
中性粒细胞/淋巴细胞比值	1.077 (1.028 ~ 1.128)	0.002		
血红蛋白	0.983 (0.972 ~ 0.995)	0.005		
血小板计数	0.997 (0.992 ~ 1.002)	0.184		
血生化				
丙氨酸氨基转移酶	0.999 (0.999 ~ 1.000)	0.010		
天冬氨酸氨基转移酶	1.000 (1.000 ~ 1.000)	0.846		
总胆红素	1.003 (1.001 ~ 1.005)	0.001		
白蛋白	0.905 (0.853 ~ 0.961)	0.001		
胆碱酯酶	1.000 (1.000 ~ 1.000)	0.024		
血肌酐	1.010 (1.003 ~ 1.018)	0.006		

续表

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
血糖	1.109(1.024 ~ 1.201)	0.011		
血 Na ⁺	0.918(0.861 ~ 0.978)	0.008		
总胆固醇	0.811(0.600 ~ 1.095)	0.171		
凝血功能				
INR	1.503(1.154 ~ 1.957)	0.002		
D-二聚体	1.507(1.267 ~ 1.793)	<0.001		
hsCRP	1.063(1.039 ~ 1.087)	<0.001	1.052(1.027 ~ 1.078)	<0.001
PCT	3.690(2.040 ~ 6.673)	<0.001		
IL-6	1.002(1.001 ~ 1.003)	0.007		
IL-8	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.593		
IL-1β	0.999(0.996 ~ 1.002)	0.567		
IL-2 受体	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.085		
肿瘤坏死因子-α	1.004(0.994 ~ 1.014)	0.411		
IL-10	1.016(0.993 ~ 1.040)	0.179		
铁蛋白	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.763		

CLIF-C ACLF、CLIF-SOFA 及 AARC 评分显著高于存活组,见表 3。

表3 ACLF 患者合并肺部感染死亡组与生存组的特点

项目	生存组 (n = 55)	死亡组 (n = 65)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	47 ± 11	54 ± 11	0.003
男性[例(%)]	45(81.8)	51(78.5)	0.409
肝衰竭病因[例(%)]			0.255
乙型病毒性肝炎	44(80.0)	53(81.5)	
自身免疫性肝炎	7(12.7)	6(9.2)	
酒精性肝炎	3(5.5)	1(1.5)	
其他	1(1.8)	5(7.7)	
肝硬化[例(%)]	39(70.9)	57(87.7)	0.033
并发症[例(%)]			
肝性脑病	14(25.5)	38(58.5)	<0.001
消化道出血	5(9.1)	9(13.8)	0.439
腹水	44(80.0)	51(78.5)	0.683
肝肾综合征	7(12.7)	25(38.5)	0.002
MELD 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	25 ± 5	32 ± 8	<0.001
MELD-Na(分, $\bar{x} \pm s$)	28 ± 7	36 ± 10	<0.001
Child-Pugh 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	11 ± 1	12 ± 1	0.005
CLIF OF 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	9 ± 2	12 ± 2	<0.001
CLIF-C ACLF 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	43 ± 8	55 ± 10	<0.001
CLIF-SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	9 ± 2	12 ± 3	<0.001
AARC 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	9 ± 2	11 ± 2	<0.001

影响 ACLF 合并肺部感染患者短期预后的单因素及多因素分析 单因素分析结果显示,年龄、肝硬化、肝性脑病、肝肾综合征、应用合适的抗生素治疗、总胆红素、INR 和铁蛋白是影响 30d 病死率的相关危险因素。多因素分析结果显示,年龄、总胆红素、

INR 以及应用合适的抗生素是 30 d 病死率的独立预测因素,见表 4。

ACLF 合并肺部感染患者 30d 病死率的预测模型 基于 Logistic 回归分析,我们建立了一个包含 5 个预测因子的 Nomogram 来预测 30 d 死亡概率。将其命名为 TAIST(T 代表总胆红素,A 代表年龄,I 代表 INR,S 代表铁蛋白,T 代表合适的抗生素治疗),年龄以年表示,总胆红素以 $\mu\text{mol/L}$ 表示,铁蛋白以 $\mu\text{g/L}$ 表示,见图 1。参照该 Nomogram 图,我们可以对具体患者的相应变量进行评分,将各项评分相加后得到总分,最后通过将总分数线直接投影到底部的概率标度线,可以获得 30 d 内死亡的预测概率。采用 Hosmer-Lemeshow 检验对 TAIST 模型进行拟合优度检验,结果显示拟合优度 χ^2 为 14.419, $P=0.071$,这表明该列线图预测模型具有较好的拟合度。校准曲线表明,基于 TAIST 模型得到的预测概率与实际概率之间有较好的一致性,见图 2a。TAIST 模型的 ROC 曲线下面积为 0.844(95% CI 0.741 ~ 0.946),高于 MELD、MELD-Na、Child-Pugh、CLIF-C ACLF 及 AARC 等模型($P<0.05$),显示更高的判别性能,见图 2b。使用决策曲线评价 TAIST 与其他模型的临床应用效能,结果表明,当阈值概率在 0.07 ~ 0.63 范围内时,TAIST 模型具有更高的临床净收益,临床实用价值高,见图 2c。另外,临床影响曲线是决策曲线的进一步算法。当预测概率为 0.6 时,该列线图的临床影响曲线中红色曲线与蓝色曲线逐渐重合,表示模型预测的死亡人数与真实

表 4 ACLF 合并肺部感染患者 30d 病死率的单因素和多因素 Logistic 回归分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
年龄	1.050(1.015 ~ 1.078)	0.010	1.070(1.012 ~ 1.131)	0.018
性别	1.471(0.587 ~ 3.685)	0.411		
肝硬化	2.740(1.060 ~ 7.085)	0.038		
并发症				
肝性脑病	4.021(1.837 ~ 8.802)	0.000		
消化道出血	1.575(0.494 ~ 5.017)	0.442		
腹水	0.828(0.335 ~ 2.049)	0.683		
肝肾综合征	4.094(1.604 ~ 10.449)	0.003		
应用合适的抗生素治疗	0.110(0.045 ~ 0.269)	<0.001	0.257(0.075 ~ 0.884)	0.031
血常规				
白细胞计数	1.039(0.976 ~ 1.106)	0.235		
中性粒细胞计数	1.048(0.980 ~ 1.121)	0.170		
中性粒细胞/淋巴细胞比值	1.040(0.995 ~ 1.087)	0.084		
血红蛋白	0.995(0.979 ~ 1.011)	0.545		
血小板	1.000(0.994 ~ 1.007)	0.997		
血生化				
丙氨酸氨基转移酶	1.000(0.999 ~ 1.001)	0.758		
天冬氨酸氨基转移酶	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.573		
总胆红素	1.004(1.002 ~ 1.007)	0.001	1.004(1.001 ~ 1.008)	0.015
白蛋白	1.038(0.959 ~ 1.125)	0.356		
胆碱酯酶	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.823		
血肌酐	1.006(0.999 ~ 1.012)	0.073		
血糖	1.015(0.935 ~ 1.101)	0.726		
血 Na ⁺	0.954(0.887 ~ 1.026)	0.207		
总胆固醇	0.790(0.530 ~ 1.175)	0.244		
凝血功能				
INR	2.780(1.619 ~ 4.775)	<0.001	2.105(1.155 ~ 3.837)	0.015
D-二聚体	1.009(0.938 ~ 1.086)	0.800		
hsCRP	1.000(0.983 ~ 1.106)	0.958		
PCT	0.998(0.935 ~ 1.065)	0.954		
IL-6	1.000(1.000 ~ 1.001)	0.113		
IL-1β	0.997(0.991 ~ 1.004)	0.406		
IL-2 受体	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.577		
肿瘤坏死因子-α	1.018(0.993 ~ 1.043)	0.166		
IL-10	0.995(0.985 ~ 1.006)	0.393		
IL-8	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.378		
铁蛋白	1.000(1.000 ~ 1.001)	0.025		

死亡人数一致,见图 2d,该模型临床影响价值较高。由此可见,与其他模型相比,该模型具有更好的拟合度、判别准确性及临床适用性。

讨 论

ACLF 患者感染发生率高,感染对 ACLF 患者的病情及预后有显著影响^[5, 6],肺部为常见感染部位^[7, 8]。本队列中,总感染发生率为 65.5%,肺部感染发生率为 38.7%。肺部感染的 ACLF 患者的 30 d

病死率高达 55%。

感染通常与 ACLF 患者的短期高病死率有关,因此,识别感染发生的危险因素是早期诊断和治疗的关键。本研究发现肺部感染的发生与侵入性操作、合并糖尿病和糖皮质激素治疗密切相关,这与之前的研究相似^[9~11]。侵入性操作破坏组织正常屏障及结构,降低机体对外部环境病原体的防御能力,增加患者感染风险。糖尿病患者的血浆渗透压较正常人群高,在这种高渗的内环境状态下,白细胞的

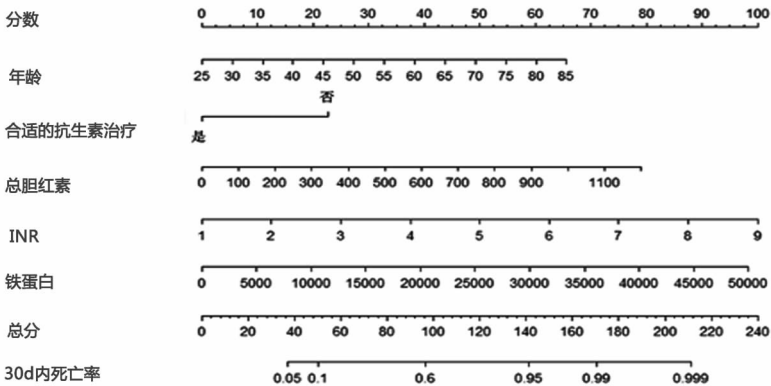
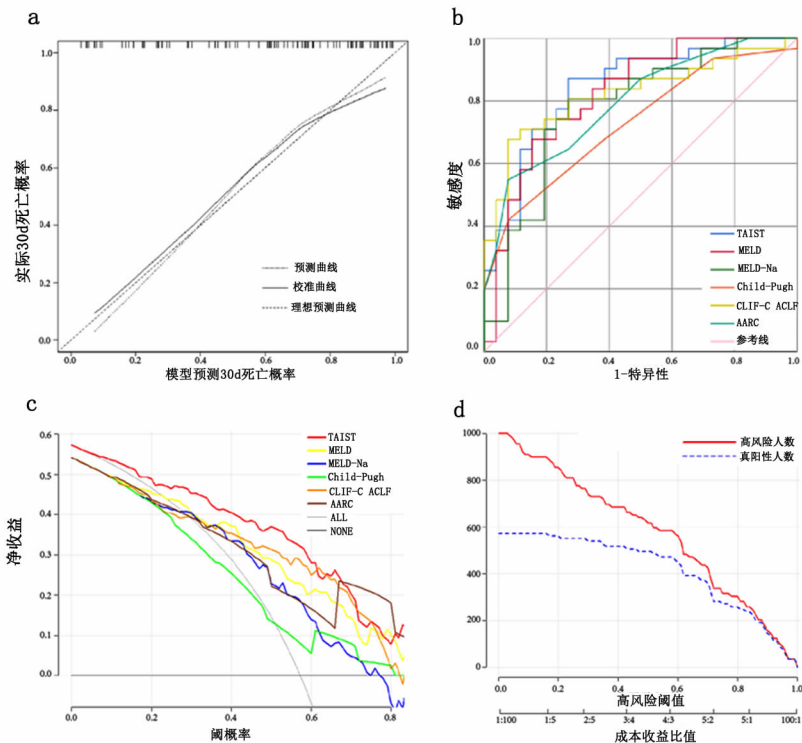


图1 预测 ACLF 合并肺部感染患者 30 d 病死率的 Nomogram



注:a)TAIST 预测模型的校准曲线;b)TAIST 和其他预后模型的 ROC 比较;c)TAIST 与其他预后预测模型的决策曲线比较;d)TAIST 预测模型的临床影响曲线

图2 Nomogram 的判别性能及临床适用性

吞噬能力下降,对病原微生物的清除效能减弱,机体的抗感染能力便降低。不仅如此,长期高血糖状态为病原体提供了适宜的生存和繁殖环境,增加了感染的风险。所以糖尿病患者对包括肺部感染在内的多种感染易感性增加。而糖皮质激素由于其免疫抑制作用,也会增加 ACLF 患者的感染风险。因此,临床上对于合并以上感染相关危险因素的 ACLF 患者,需提高警惕并密切监测。

本研究发现,年龄、总胆红素、INR 以及合适的抗生素治疗可作为 ACLF 合并肺部感染患者 30 d 死亡风险的独立预测因素。总胆红素水平及 INR 已

被确定为 ACLF 病死率的独立危险因素,并被广泛用作 ACLF 预后评分的参数^[12, 13]。高龄患者的病情转归和临床结局差^[2, 14, 15],原因可能在于高龄患者肝脏储备能力下降,易合并多器官功能衰竭,并发症的发生率也更高。需要特别指出的是,应用合适的抗感染治疗对 ACLF 患者的临床病程和生存率有显著影响,其他学者亦有相似的发现^[6],这对临床工作有重要指导意义。当患者已出现肺部感染的症状体征及影像学改变时,在未获得病原学结果前,临床医生可根据患者实际情况给予经验性抗感染治疗。在抗感染治疗 72 h 后,评估抗感染疗效,及时

调整抗菌治疗方案。

对本研究病原学阳性患者的分析显示,真菌感染比例高达 58.4%,包括念珠菌及曲霉菌属,其中曲霉检出率更高(30.6%)。肝衰竭患者病情重,免疫功能严重受损,加之广谱抗生素及免疫抑制剂的广泛应用,该人群真菌感染的发病率高。近年来随着真菌相关的检测技术不断发展,真菌感染的检出率和诊断率也逐渐提高^[16]。2013 年的一项研究发现,在 ACLF 患者中,侵袭性真菌感染的发病率高达 47.6%^[17]。肺部真菌感染容易被忽视导致治疗延迟,与多种因素有关。首先,肺部真菌感染患者起病隐匿,早期临床症状不明显甚至缺乏临床症状;其次,肺部感染患者病原体多为病毒和细菌,经验性治疗也主要针对病毒和细菌,对真菌感染的重视不够。本研究表明,肝衰竭患者肺部真菌感染发生率高,与普通患者明显不同。提示当肝衰竭患者常规经验性抗感染无效且病情进行性加重时,应考虑针对真菌尤其是曲霉菌,及时进行经验性治疗。

Nomogram 是一种适用于疾病诊断及预后预测的图形^[18, 19]。本研究纳入年龄、总胆红素、INR、合适的抗生素治疗、铁蛋白这五个预后影响因素,建立了名为 TAIST 的 Nomogram 模型。血清铁蛋白主要参与细胞代谢及免疫调控,作为机体应激反应蛋白,在某些炎症疾病或恶性肿瘤中,血清铁蛋白水平会异常升高^[20, 21]。Anastasiou 等^[22]发现,血清铁蛋白水平是 ACLF 患者 90d 病死率的重要预测因子。Meier 等^[23]研究也证实,血清铁蛋白是预测终末期肝病患者短期预后的一种指标。考虑到铁蛋白在 logistic 单因素分析中具有统计学意义,且具有重要的临床价值,故将其也纳入我们的预测模型中。经过分析及比较,基于本研究的 TAIST 模型较其他已知模型具有更高的预测和判别价值。通过 TAIST 模型,临床医生可以简单直观筛选出高风险患者,早期干预以改善患者预后。

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 Zhang Z, Yang Z, Cheng Q, et al. Establishment and validation of a prognostic model for hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure patients with bacterial infection[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(1): 38-47.
- 3 Wong F, Piano S, Singh V, et al. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 330-339.
- 4 Fischer P, Stefanescu H, Hategan R, et al. Bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure: The standpoint matters! [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(4): 1009-1010.
- 5 Cao ZJ, Liu YH, Zhu CW, et al. Bacterial infection triggers and complicates acute-on-chronic liver failure in patients with hepatitis B virus-decompensated cirrhosis: A retrospective cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(6): 645-656.
- 6 Fernandez 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 Piano S, Singh V, Caraceni P, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5): 1368-1380.
- 8 Cai J, Zhang M, Han T, et al. Characteristics of infection and its impact on short-term outcome in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Medicine*, 2017, 96(37): e8057.
- 9 Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis[J]. *Hepatology*, 2002, 35(1): 140-148.
- 10 Jia L, Xue R, Zhu Y, et al. The efficacy and safety of methylprednisolone in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective multi-center clinical trial[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 383.
- 11 Chen F, Shi Y, Liu X, et al. Corticosteroid improves liver function but does not curb the clinical progression of hepatitis B virus-related acute-on-chronic pre-liver failure[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(11): 1129-1135.
- 12 Choudhury A, Jindala A, Maiwall R, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(5): 461-471.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Wu D, Zhang S, Xie Z, et al. Plasminogen as a prognostic biomarker for HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 2069-2080.
- 16 Ferrarese A, Cattelan A, Cillo U, et al. Invasive fungal infection before and after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(47): 7485-7496.
- 17 Lin LN, Zhu Y, Che FB, et al. Invasive fungal infections secondary to acute-on-chronic liver failure: a retrospective study[J]. *Mycoses*, 2013, 56(4): 429-433.
- 18 Wei T, Yang B, Liu H, et al. Development and validation of a Nomogram to predict coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis in northern China[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3190-3204.
- 19 Zhang Z, Zhang H, Khanal MK. Development of scoring system for risk stratification in clinical medicine: a step-by-step tutorial[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(21): 436.
- 20 Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, et al. Investigation and management of a raised serum ferritin[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(3): 331-340.
- 21 刘薇, 张梦, 徐欣, 等. 细胞因子对继发性噬血细胞综合征和重型肝炎合并感染具有早期鉴别意义[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(1): 24-27.
- 22 Anastasiou OE, Kalsch J, Hakmouni M, et al. Low transferrin and high ferritin concentrations are associated with worse outcome in acute liver failure[J]. *Liver Int*, 2017, 37(7): 1032-1041.
- 23 Meier JA, Bokemeyer A, Cordes F, et al. Serum levels of ferritin and transferrin serve as prognostic factors for mortality and survival in patients with end-stage liver disease: A propensity score-matched cohort study[J]. *United European Gastroenterol J*, 2020, 8(3): 332-339.