

论著·临床研究

儿童急性肝功能衰竭短期预后的影响因素

裴亮 文广富 郭张妍 宋文良 王丽杰 刘春峰

(中国医科大学附属盛京医院 PICU, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 探讨影响急性肝功能衰竭患儿短期(6个月)预后的影响因素。**方法** 回顾性分析2008年6月至2013年9月间53例急性肝功能衰竭患儿的临床资料。53例患儿根据预后分为存活组(21例)和死亡组(32例),比较两组间肝功能指标及相关并发症等情况的不同,并进行logistic多因素回归分析筛选影响短期预后的主要影响因素。**结果** 死亡组和存活组患儿国际标准化比值、血氨、血清白蛋白及并发症肝性脑病、消化道出血、多器官功能衰竭等指标比较差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示血清白蛋白、INR及并发肝性脑病是急性肝功能衰竭短期预后的主要影响因素(OR 分别为0.616、75.493、1210.727, $P<0.05$)。**结论** INR、并发肝性脑病、血清白蛋白是影响儿童急性肝功能衰竭短期预后的主要影响因素。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1250-1254]

[关键词] 急性肝功能衰竭;预后因素;儿童

Short-term prognostic factors in children with acute liver failure

PEI Liang, WEN Guang-Fu, GUO Zhang-Yan, SONG Wen-Liang, WANG Li-Jie, LIU Chun-Feng. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China (Liu C-F, Email: liucf@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To investigate the factors that influence the short-term (6 months) prognosis in children with acute liver failure. **Methods** The clinical information of 53 children with acute liver failure treated between June 2008 and September 2013 was retrospectively analyzed. The patients were divided into survival group ($n=21$) and death group ($n=32$) according to their outcomes. The liver function parameters and incidence of complications were compared between the two groups, and multivariate logistic regression analysis was used to identify major factors affecting the short-term prognosis in these patients. **Results** There were significant differences between the death and survival groups in the indices of international normalized ratio (INR), blood ammonia and serum albumin (Alb), and complications such as hepatic encephalopathy, gastrointestinal hemorrhage, and multiple organ failure ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that serum Alb, INR, and hepatic encephalopathy were the major factors affecting the short-term prognosis of acute liver failure ($OR=0.616$, 75.493 and 1210.727 respectively; $P<0.05$). **Conclusions** INR, hepatic encephalopathy and serum Alb are the major factors that influence the short-term prognosis in children with acute liver failure. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1250-1254]

Key words: Acute liver failure; Prognostic factor; Child

儿童急性肝功能衰竭是多种原因引起的肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿的临床综合征,临床表现以凝血机制障碍和黄疸、脑病、腹水等多见,病因及发病机制错综复杂,尤其在儿科不同年龄段具有不同致病原因。儿童急性肝功能衰竭的病因常见为:感

染性疾病、代谢性疾病、药物毒物性因素、自身免疫性疾病、血管性疾病、恶性肿瘤性疾病等^[1]。文献报道,即使进行病理学检查,仍有近50%的患儿未能找到明确病因^[2]。因此仅少数患者可针对性治疗,急性肝功能衰竭病情进展快,内科治疗效果差,病死率高^[3]。国外肝移植技术成熟,肝移

[收稿日期] 2014-05-19; [接受日期] 2014-07-13

[作者简介] 裴亮,男,硕士研究生,医师。

[通信作者] 刘春峰,男,教授。

植已成为内科治疗不佳的肝功能衰竭的最有效治疗方案。我国由于多种条件限制,肝移植不能广泛开展,目前在人工肝技术运用的逐渐成熟下,多采用内科综合治疗基础上进行人工肝辅助治疗。因此探讨影响急性肝功能衰竭患儿预后的相关因素,对于病情估计、治疗策略的选择及预后的判断等具有重要意义。本研究旨在探讨影响急性肝功能衰竭患儿短期(6个月)预后的相关因素,为预后判定提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2008年6月至2013年9月我院PICU住院的急性肝功能衰竭患儿53例,其中男31例(58%),女22例(42%),中位年龄为2岁(范围2个月至14岁)。

急性肝功能衰竭诊断标准参照Pediatric Acute Liver Failure (PALF)研究组制定的标准^[4]:有肝损伤的生化证据;病史中没有已知的慢性肝脏疾病;维生素K不能纠正的凝血功能异常;有肝性脑病并且国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR) ≥ 1.5 或者凝血酶原时间(PT) ≥ 15 s,不伴有肝性脑病者INR ≥ 2 或者PT ≥ 20 s。

53例患儿根据预后分为存活组和死亡组。存活组21例,包括经治疗后生命体征平稳,一般状态良好,凝血机制恢复正常的患儿。死亡组32例,包括住院过程死亡和自动出院时病情进一步恶化后电话随访死亡的患儿。

53例患儿中,病因分布为:毒蕈中毒6例;鱼胆中毒1例;药物所致10例,其中对乙酰氨基酚6例,尼美舒利2例,中草药1例,长期应用静脉红霉素1例;服用保健品“海豹油”1例;鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症1例;病毒感染8例;肝豆状核变性1例;服用信那水1例;瑞氏综合征4例;嗜血细胞综合症2例;18例不明原因。并排除胆道闭锁等发育异常导致的肝功能衰竭。

1.2 治疗方法

所有患儿入PICU后均给予常规内科治疗方法,包括保护肝细胞、促进肝细胞再生、改善肝

脏血循环及提高氧供、调节微生态、调节免疫;积极清除致病毒素减少毒物生成和吸收,对乙酰氨基酚中毒所致急性肝衰竭患儿给予N-乙酰基半胱氨酸(NAC)治疗,病原学如EB病毒及单纯疱疹病毒抗体阳性给予更昔洛韦治疗等;所有患儿减少蛋白质摄入,予乳果糖口服降血氨;营养对症支持治疗并维持水电解质酸碱平衡;防治可能出现的并发症,如出血、脑水肿、感染等。41例患儿出现呼吸节律不整予机械通气辅助呼吸。

37例患儿在综合治疗的基础上行非生物型人工肝血浆置换(plasma exchange, PE)联合连续性血液透析滤过(continuous veno-venous hemodialysis/filtration, CVVHDF)治疗。血管通路采用常规局麻下进行股静脉穿刺,单针双腔管置管术;使用意大利制造PRISMA床边连续净化系统,血浆过滤器为法国Gambro Industries生产的GAMBRO牌Prisma TPE2000 Set;持续透析加滤过滤器为法国Gambro Industries生产的GAMBRO牌Prismaflex M100 Set或者M60 Set;血液通路:均行股静脉双腔置管,使用德国Gambro Kathetertechnik Hechingen公司生产的GAMBRO双腔导管。置换液为自制配方:生理盐水3000 mL+5%葡萄糖注射液1000 mL+5%碳酸氢钠250 mL+25%硫酸镁3.2 mL+10%氯化钾12 mL,每组使用置换液时外周静脉同时使用10%葡萄糖酸钙20 mL+5%葡萄糖注射液20 mL。透析液为1.5%透析液2000 mL+10%氯化钾6 mL,可根据血清钾浓度调整氯化钾量。抗凝治疗:应用床边活化凝血时间(ACT)监测,ACT控制在150~180 s,用肝素持续抗凝,维持量5~20 u/(kg·h),对于严重凝血功能障碍ACT在控制范围内或者超过控制范围的不应用抗凝治疗。置换液速度为10~15 mL/(m²·min),透析液速度为5~10 mL/(m²·min),血流速度为3~5 mL/kg,单次PE+CVVHDF治疗时间为24~72 h。对在首次治疗后PT及INR仍明显延长者,次日再次给予PE+CVVHDF治疗。

1.3 研究方法

本研究采用回顾性分析,收集患儿入PICU后肝脏生化、总胆红素、血氨、血糖、血常规、PT、INR等指标检测情况以及并发症(电解质紊乱、消化道出血、肝性脑病)发生情况。回顾性分析

这些指标与急性肝功能衰竭患儿短期预后的关系。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不符合正态分布的采用中位数 (四分位数间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。对涉及的相关因素进行单因素分析后, 筛选出 $P < 0.05$ 的相关预后影响因素, 采用逐步引入剔除

法进行多因素非条件 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡组和存活组相关危险因素的比较

死亡组和存活组患儿 INR、血氨、血清白蛋白及并发症肝性脑病、消化道出血、多器官功能障碍等指标比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 死亡组和存活组相关危险因素比较

变量	存活组 ($n=21$)	死亡组 ($n=32$)	统计量	P 值
性别 [$n(\%)$]				
男	10(48)	21(66)	1.693	0.193
女	11(52)	11(34)		
年龄 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, 岁]	3(2, 4)	1.3(0.5, 6)	1.299	0.097
血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.5 ± 3.5	3.8 ± 2.8	1.945	0.057
PT ($\bar{x} \pm s$, s)	43 ± 17	54 ± 28	1.595	0.117
INR ($\bar{x} \pm s$)	2.7 ± 0.7	4.7 ± 1.8	5.606	<0.001
血氨 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	142 ± 85	276 ± 279	2.136	0.037
AST [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, U/L]	3 238(1133, 8 234)	1 484(506, 9 357)	0.764	0.445
ALT [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, U/L]	2 304(1 065, 5 480)	1 932(461, 5 843)	0.946	0.344
总胆红素 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	123 ± 122	189 ± 147	1.686	0.098
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	33 ± 6	29 ± 5	2.543	0.016
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.6 ± 2.9	3.9 ± 2.8	0.865	0.391
Scr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	35 ± 23	40 ± 36	0.492	0.625
血钠 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	135 ± 5	131 ± 7	1.774	0.082
肝性脑病 [$n(\%)$]	6(29)	29(91)	21.769	<0.001
消化道出血 [$n(\%)$]	9(43)	27(84)	10.031	0.002
MODS [$n(\%)$]	9(43)	25(78)	6.858	0.009
血液净化 [$n(\%)$]	19(90)	18(56)	7.048	0.08
AFP [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	81(21, 1 988)	37(4, 1 210)	1.433	0.076
PCT [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	2.5(1.2, 15.5)	1.3(0.6, 46.2)	0.597	0.631

注: PT (凝血酶原时间); INR (国际标准化比值); AST (谷草转氨酶); ALT (谷丙转氨酶); BUN (血尿素氮); Scr (血肌酐); MODS (多器官功能障碍); AFP (甲胎蛋白); PCT (降钙素原)。

2.2 多因素非条件 logistic 回归分析结果

对筛选出的 6 项可能影响儿童急性肝功能衰竭预后的因素, 即 INR、血氨、血清白蛋白及并发症肝性脑病、消化道出血、多器官功能障碍,

通过多因素 logistic 回归分析, 显示血清白蛋白、INR 值、肝性脑病为儿童急性肝功能衰竭预后的主要影响因素 (表 2)。

表 2 影响儿童急性肝功能衰竭预后的多因素 logistic 回归分析结果

项目	<i>b</i>	<i>S_b</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
INR	4.324	1.716	6.347	0.012	75.493	2.612~2182.177
血氨	0.006	0.011	0.329	0.566	1.006	0.985~1.029
白蛋白	-0.485	0.221	4.804	0.028	0.616	0.399~0.950
肝性脑病	7.009	3.036	5.468	0.019	1210.727	3.155~464650.220
消化道出血	3.711	2.264	2.686	0.101	40.877	0.483~3456.527
MODS	-1.894	1.856	1.041	0.308	0.151	0.004~5.724
常量	-5.368	6.391	0.722	0.396	0.005	

注: INR (国际标准化比值); MODS (多器官功能障碍)。

3 讨论

急性肝功能衰竭预后差、病死率较高,属于儿科危重症,因此早期诊断、合理治疗、有效判定疾病转归,降低危险因素发生率,对改善患儿的预后具有积极的临床意义。目前为止没有可以精确预测儿童急性肝功能衰竭预后的检查,也没有大规模的长期儿童急性肝功能衰竭治疗后随访的报道。儿童急性肝功能衰竭预后的影响因素较多,临床和生化指标对于该病的预测也都有各自的局限性,文献报道年龄、总胆红素、白蛋白、凝血酶原活动度、尿素氮、肌酐、血钠、酶胆分离、甲胎蛋白、白球蛋白比例(A/G)、AST/ALT指标对肝功能衰竭预后均有影响,但相关程度有一定差异^[5]。不同原因引起的急性肝功能衰竭预后亦不同^[6]。本研究通过 logistic 回归分析,消除各研究因素之间的相互混杂,客观地反映了儿童急性肝功能衰竭相关的危险因素。单因素分析发现血氨、血清白蛋白、INR、并发症肝性脑病、消化道出血、多器官功能障碍在存活组和死亡组间差异有统计学意义。通过非条件 logistic 多因素回归方法进一步分析,发现 INR、血清白蛋白、肝性脑病等 3 个因素为影响急性肝功能衰竭短期(6 月)预后的主要因素。

急性肝功能衰竭时肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,INR 和白蛋白水平在不同方面反映了肝脏合成功能的下降^[7-8],另一方面由于肝脏的解毒及排泄功能障碍,如血氨、硫醇、短链脂肪酸、酚类物质等神经毒性物质不能有效地解毒和排泄,诱发或加重肝性脑病的发生^[9]。

PALF 研究组对于急性肝功能衰竭的定义强调了 INR,INR 的升高预测了患儿的出血倾向,也反

映了肝脏合成功能的下降。肝功能衰竭时 VII 因子和 V 因子等凝血因子在肝细胞合成减少增加了出血风险^[10]。文献报道急性肝功能衰竭患儿的 V 因子浓度低于 50% 时为重症急性肝功能衰竭,具有较高的病死率,在法国甚至是肝脏移植治疗的指征^[11]。Bhaduri 等^[12]报道在整个疾病过程中 INR 值越高预后越差,INR ≥ 4 的病死率是 86%,而 <4 的病死率为 27%。本研究中死亡组 INR 显著高于生存组。INR 是反映肝功能的敏感指标,与肝脏损害程度密切相关,INR 越高出血发生率及病死率越高,预后越差。

血清白蛋白由肝脏细胞合成,半衰期一般 2~3 周左右,占血浆总蛋白的 2/3,在维持血浆胶体渗透压和转运大分子方面起重要作用。肝损伤后其病理变化为细胞的变性、坏死和(或)纤维化等,肝功能衰竭时变性、坏死越重,即肝细胞炎症越重,影响白蛋白的合成;肝供血不足,肝脏正常结构遭到破坏,亦导致白蛋白合成减少,血清白蛋白也下降,低白蛋白血症通常反映了肝损害严重,白蛋白可作为判断肝脏合成功能的指标之一^[13]。文献报道白蛋白水平的下降,患儿病情的严重程度和病死率明显升高^[14]。本研究中,存活组和死亡组白蛋白水平差异有统计学意义,对判断儿童急性肝功能衰竭预后较有意义。

肝性脑病是肝功能严重障碍和(或)门体分流术后发生的以代谢紊乱为基础,神经、精神症状为主要表现的综合征,患儿可出现不同程度的意识、智力、定向力、情感、行为以及精细运动等改变。肝性脑病的死因包括脑水肿、颅内高压和多器官功能衰竭。氨中毒学说一直被认为是肝性脑病的主要发病机制,其他致病因素还包括炎症反应、神经类固醇、氧化应激和锰中毒等^[15]。儿童的急性肝功能衰竭诊断中肝性脑病是不可

或缺的。Elinav 等^[16]报道在急性肝损伤患者中未并发肝性脑病者预后较好。Fichet 等^[17]报道 71 例 ICU 肝性脑病患者,有 76% 的患者被给予格拉斯哥昏迷评分 (7.7 ± 4),住院期间肝性脑病的病死率高达 35%,1 年的病死率高达 54%。有文献报道急性肝功能衰竭肝性脑病达到 3~4 期者,如果不进行肝移植很难存活^[18]。

相关文献报道急性肝功能衰竭病因以及血液净化疗法可能对预后存在影响^[19-20],由于技术原因本研究病例未进行肝脏活检,部分病例病因无法明确,所以未能将病因纳入预后的影响因素分析;另外,可能由于本研究病例数较少,是否接受血液净化辅助治疗的患儿百分比在存活组与死亡组间差异无统计学意义,这些是本研究的不足之处。

总之,影响急性肝功能衰竭预后的因素复杂多样,急性肝功能衰竭患者的生存依赖于肝脏衰竭的程度、肝细胞再生的能力、其他脏器的并发症、肝性脑病的程度等。本研究显示血清白蛋白水平、INR、并发肝性脑病是儿童急性肝功能衰竭预后的主要影响因素。临床工作中需对肝脏功能进行动态评估,早期采取有效的措施减少并发症的发生,以期降低肝功能衰竭患儿的病死率。

【参 考 文 献】

- [1] Sharandeep K, Praveen K, Virendra K, et al. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children [J]. Indian Pediatr, 2013, 50(7): 677-679.
- [2] Robert HS, Benjamin LS, John B, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group [J]. J Pediatr, 2006, 148(5): 652-658.
- [3] Willars C. Update in intensive care medicine: acute liver failure. Initial management, supportive treatment and who to transplant[J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(2): 202-209.
- [4] Robert S. Acute liver failure in children[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28(2): 153-166.
- [5] 楼丹峰, 盛吉芳. 肝衰竭预后影响因素 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2009, 36(1): 59-61.
- [6] Poddar B, Saigal S, Kumar A, et al. Factors associated with outcome in acute liver failure in an intensive care unit [J]. Indian J Gastroenterol, 2013, 32(3): 172-178.
- [7] Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure[J]. Clin Liver Disease, 2009, 13(1): 95-107.
- [8] 储波, 蒋丽蓉, 周莎, 等. 肝功能检查在婴儿肝炎综合征和先天性胆道闭锁的鉴别诊断中的价值 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(12): 953-956.
- [9] Jonathan PS, Debbie LS. Recent insights into the pathogenesis of hepatic encephalopathy and treatments[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 8(1): 83-100.
- [10] Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure.[J]. J Hepatol, 2012, 54(4): 780-786.
- [11] Amathieu R, Levesque E, Merle JC, et al. Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2013, 32(6): 416-421.
- [12] Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects[J]. Semin Liver Dis, 1996, 16(4): 349-355.
- [13] 程晓蕾, 王桂利, 杨延敏. 血清丙氨酸氨基转移酶、胆汁酸、前白蛋白、白蛋白及胆碱酯酶联合检测对不同肝病的诊断意义 [J]. 河北医科大学学报, 2011, 32(4): 433-435.
- [14] Stauber RE, Spindelboeck W, Haas J, et al. Human nonmercaptalbumin-2: a novel prognostic marker in chronic liver failure[J]. Ther Apher Dial, 2014, 18(1): 74-78.
- [15] Chantal B, Roger FB. Liver-brain proinflammatory signalling in acute liver failure: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema[J]. Metabolic Brain Disease, 2013, 28(2): 145-150.
- [16] Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, et al. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy[J]. J Hepatol, 2005, 42(1): 82-86.
- [17] Fichet J, Mercier E, Genée O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy[J]. J Crit Care, 2009, 24(3): 364-370.
- [18] O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure[J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 663-670.
- [19] Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop[J]. Hepatology, 2008, 47(4): 1401-1415.
- [20] 崔云, 张育才. 血液净化技术在小儿急性肝功能衰竭中的应用 [J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(6): 567-571.

(本文编辑: 邓芳明)