

论著·临床研究

乳酸/白蛋白值对肝衰竭患者短期预后的预测价值——基于MIMIC-IV数据库的研究

陈柏丞 邝卫红

(广州中医药大学第一临床医学院,广东省广州市 510405)

【摘要】 目的 探讨乳酸/白蛋白值(LAR)对肝衰竭患者短期预后的预测价值。方法 在MIMIC-IV数据库中筛选在ICU治疗的842例肝衰竭患者。收集患者的人口基本信息、入院时的相关评分、合并症、入院后首次监测的生命体征和首次检测的实验室指标、治疗情况、预后情况。根据入院后28 d的死亡情况将患者分为死亡组(346例)和生存组(496例)。使用单因素和多因素COX回归模型分析肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的影响因素。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线,比较LAR和其他评分对肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的预测效能。将肝衰竭患者分为高LAR组($n=278$)和低LAR组($n=564$),比较两组的生存曲线。通过亚组分析评估LAR与肝衰竭患者入院后28 d全因死亡风险之间相关性的影响因素。结果 COX回归分析结果显示,LAR是肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的独立预测因子($P<0.05$)。LAR预测肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的曲线下面积(AUC)为0.669,与急性生理学评分Ⅲ、牛津急性疾病严重程度评分、序贯器官衰竭评估评分、简明急性生理学评分Ⅱ比较差异无统计学意义($P>0.05$),但优于全身炎症反应综合征评分($P<0.05$);各评分联合LAR后的AUC均优于未联合时的AUC($P<0.05$)。高LAR组患者入院后28 d全因死亡率高于低LAR组患者($P<0.05$)。亚组分析结果表明,心肌梗死合并情况和凝血酶原时间可影响LAR与肝衰竭患者入院后28 d全因死亡风险之间的关联程度(交互效应 P 值 <0.05)。结论 LAR可以作为肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的独立预测指标,预测效能较为理想,且有助于提升现有评分的预测效能。

【关键词】 肝衰竭;乳酸/白蛋白值;短期预后;全因死亡;预测效能;MIMIC-IV数据库

【中图分类号】 R 446.11⁺2;R 575.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2024)04-0475-11

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2024.04.04

Predictive value of lactate-to-albumin ratio on short-term prognosis in patients with liver failure: a study based on the MIMIC-IV database

CHEN Bocheng, KUANG Weihong

(The First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the predictive value of lactate-to-albumin ratio (LAR) on short-term prognosis in patients with liver failure. **Methods** A total of 842 patients with liver failure who were treated in ICU were screened from the MIMIC-IV database. Basic population information, relevant scores at admission, comorbidity, vital sign at first monitoring and laboratory indices at first detection after admission, treatment conditions, and prognostic status were collected. Patients were assigned to death group (346 cases) or survival group (496 cases) according to death status 28 days after admission. The univariate and multivariate COX regression model were used to analyze the influencing factors for all-cause mortality of patients with liver failure 28 days after admission. Through drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve, the prediction efficiency between LAR and other scores on all-cause mortality of patients with liver failure 28 days after admission was compared. Patients with liver failure were assigned to high LAR group ($n=278$) or low LAR group ($n=564$), and their survival curve was compared between the two groups. The influencing factors for the correlation between LAR and all-cause mortality risk in patients with liver failure 28 days after admission were evaluated

第一作者简介:陈柏丞,在读硕士研究生,研究方向为中医药防治消化系统疾病。

通信作者简介:邝卫红,博士,教授,研究方向为中医药防治消化系统疾病。

by the subgroup analysis. **Results** The results of COX regression analysis revealed that LAR was the independent predictive factor for all-cause mortality of patients with liver failure 28 days after admission ($P<0.05$). Area under the curve (AUC) of LAR for predicting all-cause mortality of patients with liver failure 28 days after admission was 0.669, and there was no statistically significant difference in it compared with Acute Physiology Score III, Oxford Acute Severity of Illness Score, Sequential Organ Failure Assessment score, and Simplified Acute Physiology Score II ($P>0.05$), but it was superior to systemic inflammatory response syndrome score ($P<0.05$); in addition, AUC of various scores combined with LAR was superior to AUC of non-combination ($P<0.05$). The all-cause mortality rate of patients 28 days after admission in the high LAR group was higher than that in the low LAR group ($P<0.05$). The results of subgroup analysis indicated that comorbidity condition of cardiac infarction and prothrombin time could affect relational degree between LAR and all-cause mortality risk of patients with liver failure 28 days after admission (interaction effect P value <0.05). **Conclusion** LAR can be regarded as the independent predictive indicator for all-cause mortality of patients with liver failure 28 days after admission, and its prediction efficiency is relatively ideal, which is helpful for the elevation of prediction efficiency of current scores.

【Key words】 Liver failure, Lactate-to-albumin ratio, Short-term prognosis, All-cause mortality, Predictive efficiency, The MIMIC-IV database

肝衰竭是一种严重的肝脏疾病,其特征主要包括肝功能急剧下降、肝性脑病和出血倾向等。引起肝衰竭的常见原因包括病毒性肝炎、药物中毒、酒精滥用和肝脏血流受阻等。肝衰竭的临床表现包括黄疸、腹水、出血等,严重时可导致多器官功能障碍^[1]。肝衰竭患者普遍预后较差,死亡率较高,研究显示,慢加急性肝衰竭患者的28 d死亡率为33%,90 d死亡率为51%^[2]。对于肝衰竭患者,在疾病早期进行预后评估具有重要意义。目前,肝衰竭预后评估系统主要有:(1)终末期肝病模型(Model for End-Stage Liver Disease, MELD)评分用于评估肝硬化和肝移植患者的预后,其包含血肌酐、总胆红素和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)等指标,但未涵盖白蛋白和肝性脑病等因素,评估急性肝衰竭患者预后的准确度相对较低。(2)Child-Pugh评分综合多项指标,可全面反映肝病患者的病理生理状态,但其包含的某些指标(如肝性脑病程度)存在主观性强、分级较为粗糙等不足,难以准确判断患者的病情。(3)慢性肝衰竭联盟慢加急性肝衰竭(Chronic Liver Failure-Consortium Acute-on-Chronic Liver Failure, CLIF-CACLF)评分包含多个生化指标,能够较好地预测慢加急性肝衰竭患者的预后,但复杂度高,不适用于某些实际临床情境,对慢性肝病患者预后的预测效能相对较弱。(4)急性生理与慢性健康评估II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHEII)评分被广泛用于危重症患者预后的评估,其是对患者总体病情的全面评估,对特定肝脏功能损害的评估敏感度较低。(5)伦敦国王学院医院(King's College London Hospital, KCH)标准主要用于评估急性肝衰竭患者的预后及肝移植适应

证,对非急性肝衰竭患者预后的预测性能较差,且评估结果具有一定的主观性^[3]。

在临床上,乳酸/白蛋白值(lactate-to-albumin ratio, LAR)逐渐被广泛应用于危重症患者的早期识别,有助于提高患者预后的预测准确性^[4]。近年来,已有不少学者将LAR应用于肝脏疾病患者的预后评估。任德才等^[5]利用公共数据库进行研究,发现LAR对并发脓毒症的肝硬化患者的预后具有良好的预测价值。一项纳入279例合并慢加急性肝衰竭的肝硬化患者的研究结果显示,LAR可预测此类患者的院内死亡率^[6]。但目前关于LAR在肝衰竭患者预后评估中的临床价值的研究仍较少,且缺少大样本的研究。MIMIC-IV数据库是一个大型的临床数据库,涵盖2008—2019年间在波士顿贝斯以色列女执事医疗中心接受重症监护的患者的临床数据,包含患者的生理参数、实验室结果、药物治疗、手术信息等。故本研究基于MIMIC-IV数据库,分析LAR对肝衰竭患者预后的预测价值,为临床早期评估肝衰竭患者预后、及时调整治疗方案提供参考,以期改善肝衰竭患者的预后。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究数据来源于MIMIC-IV数据库。为了保护患者隐私,个人信息已经被匿名化和去标识化处理。本研究第一作者按相关准则和要求参与培训,获得使用和下载数据库的权限证书(ID:56284108)后,采用pgAdmin 4软件登录MIMIC-IV数据库,并用结构化查询语言代码获取所有研究数据。

1.2 纳入标准和排除标准 首先,根据国际疾病与相关健康问题统计分类第十版的代码,提取诊断为肝衰竭患者的信息,共纳入1 874例入住ICU的肝衰竭患者。然后,按照以下标准排除相关患者:(1)第1次入院时年龄<18岁的患者($n=0$);(2)对于因诊断为肝衰竭反复入院的患者,只保留第1次入院数据($n=712$);(3)在ICU停留时间<24 h的患者($n=221$);(4)入院24 h内没有记录血乳酸和血清白蛋白水平检测数据的患者($n=99$)。最终纳入842例患者。

1.3 数据的收集及处理 通过MIMIC-IV数据库获取患者的临床资料:(1)人口基本信息,包括患者的年龄、性别等;(2)入院时的相关评分,包括急性生理学评分Ⅲ(Acute Physiology Score Ⅲ, APSⅢ)、牛津急性疾病严重程度评分(Oxford Acute Severity of Illness Score, OASIS)、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分、序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分、简明急性生理学评分Ⅱ(Simplified Acute Physiology Score Ⅱ, SAPSⅡ);(3)合并症,包括高血压、心力衰竭、心肌梗死、急性肾衰竭、糖尿病、肺炎、恶性肿瘤、脓毒血症;(4)入院后首次监测的生命体征,包括心率、无创收缩压、无创舒张压、无创平均动脉压、呼吸频率、血氧饱和度、体温;(5)入院后首次检测的实验室指标,包括白细胞计数、红细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、血红蛋白、红细胞分布宽度、血清白蛋白、血清钠、血清钾、血清总钙、血清游离钙、血清氯化物、血糖、动脉血气分析指标(pH值、 PaCO_2 、 PaO_2 、阴离子间隙、 CO_2 总量)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、INR、总胆红素、直接胆红素、ALT、AST、血尿素氮、血肌酐、乳酸脱氢酶;(6)使用血液净化、机械通气治疗的情况;(7)患者入院后28 d的全因死亡情况。

本研究将LAR作为主要研究变量,取入院后第1次测量的动脉血乳酸浓度及血清白蛋白水平计算LAR。为尽可能地减少后续治疗对评估结果造成干扰,所获取的评分、实验室指标、生命体征数据均为入院后的首次检测/监测结果。为了避免偏倚的产生,剔除缺失值 $\geq 15\%$ 的变量;对于缺失值 $\geq 5\%$ 但 $< 15\%$ 的变量,应用多重插补法,选择相对最佳的一组数据插补缺失值;对于缺失值 $< 5\%$ 的变量,以该变量的均数代替。对于有异常值的变量,进行WINSORIZE处理(应用WINSOR2命令,以1%和99%为分界点)。

1.4 统计学分析 使用SPSS软件(version 25)、R语言软件(version 4.2.3)和MedClac软件(version 22.018)进行统计学分析。经Kolmogorov-Smirnov检验评估计量资料的正常分布特征,正常分布的资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,非正常分布的资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用单因素及多因素COX回归模型分析肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估相关指标对肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的预测性能,使用 Z 检验比较曲线下面积(area under the curve, AUC)的差异。以ROC曲线分析中的约登指数确定LAR的最佳截断值,以最佳截断值为界将患者分为高LAR组和低LAR组,然后通过Kaplan-Meier方法绘制两组的生存曲线,并通过log-rank检验比较两组生存曲线。使用SPSS的个案拆分方法对LAR与肝衰竭患者入院后28 d全因死亡风险的关系进行亚组分析,对于分类资料,以类别作为分组依据;对于正常分布的计量资料,以均值作为分组依据;对于非正常分布的计量资料,以中位数作为分组依据。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝衰竭患者的临床基线资料及入院后28 d内全因死亡情况 纳入的842例肝衰竭患者中,男性510例(60.6%),女性332例(39.4%),中位年龄为60.6岁,其他临床基线资料见表1。在入院后28 d内,共有346例患者全因死亡,将其纳入死亡组,将其余496例患者纳入生存组。

2.2 生存组与死亡组患者临床基线资料的比较 与生存组相比,死亡组患者的年龄较大,APSⅢ、OASIS、SIRS评分、SOFA评分、SAPSⅡ升高,合并心肌梗死、急性肾衰竭、恶性肿瘤、脓毒血症的比例更高,体温较低,中性粒细胞计数、PT、APTT、INR、总胆红素水平、AST水平、血尿素氮水平、血肌酐水平、乳酸脱氢酶水平、LAR增加,而白细胞计数、淋巴细胞计数、血清氯化物水平、pH值、阴离子间隙、 CO_2 总量降低,使用机械通气治疗的比例更高($P<0.05$),见表1。

表1 生存组与死亡组患者临床基线资料的比较

项目	总体(n=842)	生存组(n=496)	死亡组(n=346)	$z/t/\chi^2$ 值	P值
年龄[M(P_{25} , P_{75}), 岁]	60.6(51.4, 70.8)	59.23(49.4, 68.8)	62.82(53.6, 73.6)	3.975	<0.001
性别[n(%)]					
男性	510(60.6)	304(61.3)	206(59.5)	0.262	0.609
女性	332(39.4)	192(38.7)	140(40.5)		
APSVIII[M(P_{25} , P_{75}), 分]	75.5(57.0, 98.0)	66.5(51.0, 90.0)	88.5(69.0, 107.0)	9.283	<0.001
OASIS[M(P_{25} , P_{75}), 分]	40.0(33.0, 47.0)	37.0(30.0, 44.0)	43.0(36.0, 49.0)	7.050	<0.001
SIRS评分[M(P_{25} , P_{75}), 分]	3.0(2.0, 3.3)	3.0(2.0, 3.0)	3.0(3.0, 4.0)	4.704	<0.001
SOFA评分[M(P_{25} , P_{75}), 分]	11.0(8.0, 14.0)	10.0(7.0, 13.0)	13.0(9.0, 15.0)	7.261	<0.001
SAPSII[M(P_{25} , P_{75}), 分]	47.0(37.0, 59.0)	43.0(35.0, 54.0)	53.0(43.0, 62.0)	8.320	<0.001
合并症[n(%)]					
高血压	246(29.2)	144(29.0)	102(29.5)	0.020	0.888
心力衰竭	233(27.7)	141(28.4)	92(26.6)	0.344	0.558
心肌梗死	147(17.5)	72(14.5)	75(21.7)	7.251	0.007
急性肾衰竭	676(80.3)	365(73.6)	311(89.9)	34.195	<0.001
糖尿病	236(28.0)	147(29.6)	89(25.7)	1.548	0.213
肺炎	316(37.5)	181(36.5)	135(39.0)	0.554	0.457
恶性肿瘤	90(10.7)	40(8.1)	50(14.5)	8.708	0.003
脓毒血症	716(85.0)	406(81.9)	310(89.6)	9.572	0.002
心率[M(P_{25} , P_{75}), 次/min]	95.0(80.0, 110.3)	95.0(78.0, 111.0)	95.0(82.8, 110.0)	0.672	0.501
无创收缩压[M(P_{25} , P_{75}), mmHg]	114.0(110.8, 131.0)	114.5(99.0, 133.0)	114.0(101.0, 128.0)	0.857	0.391
无创舒张压[M(P_{25} , P_{75}), mmHg]	68.0(56.0, 79.0)	68.0(55.0, 78.0)	67.0(56.3, 80.0)	0.466	0.641
无创平均动脉压[M(P_{25} , P_{75}), mmHg]	80.0(68.0, 92.0)	80.0(68.3, 93.0)	79.5(68.0, 90.0)	0.882	0.379
呼吸频率[M(P_{25} , P_{75}), 次/min]	20.0(16.0, 25.0)	20.0(16.0, 25.0)	21.0(17.0, 25.0)	1.678	0.093
血氧饱和度[M(P_{25} , P_{75}), %]	98.0(95.0, 100.0)	98.0(94.0, 100.0)	98.0(95.0, 100.0)	0.177	0.860
体温[M(P_{25} , P_{75}), °C]	36.8(36.5, 37.1)	36.8(36.6, 37.1)	36.7(36.4, 36.9)	5.585	<0.001
白细胞计数[M(P_{25} , P_{75}), k/ μ L]	11.3(7.5, 17.0)	12.4(8.2, 18.4)	10.7(7.1, 16.0)	2.604	0.009
红细胞计数[M(P_{25} , P_{75}), m/ μ L]	3.3(2.7, 4.0)	3.3(2.7, 3.9)	3.3(2.6, 3.9)	0.360	0.719
中性粒细胞计数[M(P_{25} , P_{75}), k/ μ L]	9.5(5.8, 15.4)	8.6(5.3, 14.1)	10.6(6.6, 16.8)	3.725	<0.001
淋巴细胞计数[M(P_{25} , P_{75}), k/ μ L]	8.7(5.0, 14.1)	9.6(5.6, 15.3)	7.9(4.0, 12.8)	4.179	<0.001
血小板计数[M(P_{25} , P_{75}), k/ μ L]	133.0(78.0, 200.0)	129.0(77.3, 195.8)	140.0(79.0, 208.2)	1.235	0.217

续表

项目	总体(n=842)	生存组(n=496)	死亡组(n=346)	z/t/ χ^2 值	P值
血红蛋白[M(P_{25}, P_{75}), g/dL]	10.1(8.3, 11.8)	10.0(8.3, 11.8)	10.2(8.5, 11.8)	0.915	0.360
红细胞分布宽度[M(P_{25}, P_{75}), %]	16.1(14.6, 18.4)	16.0(14.5, 18.0)	16.3(14.6, 18.7)	1.542	0.123
血清钠[M(P_{25}, P_{75}), mEq/L]	137.0(133.0, 141.0)	137.0(133.0, 141.0)	137.0(133.3, 141.0)	0.172	0.863
血清钾[M(P_{25}, P_{75}), mEq/L]	4.3(3.8, 5.0)	4.3(3.7, 5.0)	4.4(3.8, 5.0)	0.369	0.712
血清总钙[M(P_{25}, P_{75}), mg/dL]	8.2(7.6, 8.8)	8.2(7.6, 8.8)	8.2(7.6, 8.8)	0.303	0.762
血清游离钙($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.06 \pm 0.13	1.06 \pm 0.12	1.06 \pm 0.13	-0.935	0.350
血清氯化物[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]	101.0(95.8, 106.0)	101.5(96.0, 106.0)	100.0(94.0, 105.0)	2.081	0.037
血糖[M(P_{25}, P_{75}), mg/dL]	127.5(101.0, 172.0)	125.5(101.0, 162.8)	131.0(101.0, 189.3)	1.386	0.166
pH值($\bar{x}\pm s$)	7.33 \pm 0.12	7.35 \pm 0.10	7.31 \pm 0.13	-4.838	<0.001
PaCO ₂ ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	39.96 \pm 11.05	39.76 \pm 10.99	40.25 \pm 11.16	0.643	0.520
PaO ₂ ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	101.89 \pm 84.79	101.86 \pm 87.01	101.94 \pm 81.63	0.013	0.990
阴离子间隙[M(P_{25}, P_{75}), mEq/L]	17.0(14.0, 21.0)	18.0(15.0, 23.0)	16.0(13.0, 20.0)	5.301	<0.001
CO ₂ 总量($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	21.90 \pm 5.55	22.45 \pm 5.31	21.16 \pm 5.79	-3.347	<0.001
PT[M(P_{25}, P_{75}), s]	18.7(15.0, 25.3)	18.1(14.5, 23.5)	20.5(15.6, 27.8)	4.171	<0.001
APTT[M(P_{25}, P_{75}), s]	35.4(29.7, 44.1)	34.0(29.1, 41.0)	38.0(31.5, 50.7)	5.688	<0.001
INR[M(P_{25}, P_{75})]	1.7(1.4, 2.3)	1.7(1.3, 2.1)	1.9(1.4, 2.5)	4.121	<0.001
总胆红素[M(P_{25}, P_{75}), mg/dL]	2.0(0.9, 6.5)	1.8(0.8, 5.8)	2.3(1.0, 9.3)	2.587	0.010
ALT[M(P_{25}, P_{75}), IU/L]	60.0(27.0, 327.5)	54.0(24.0, 348.5)	67.5(31.8, 318.0)	1.931	0.054
AST[M(P_{25}, P_{75}), IU/L]	120.5(52.0, 496.0)	103.0(44.3, 436.5)	149.0(62.0, 572.5)	2.924	0.004
血尿素氮[M(P_{25}, P_{75}), mg/dL]	27.0(16.0, 48.0)	25.0(16.0, 45.8)	30.5(17.0, 51.3)	2.344	0.019
血肌酐[M(P_{25}, P_{75}), mg/dL]	1.4(0.9, 2.3)	1.3(0.9, 2.1)	1.5(1.1, 2.5)	3.306	<0.001
乳酸脱氢酶[M(P_{25}, P_{75}), U/L]	419.0(268.0, 924.8)	357.0(254.0, 708.3)	560.5(314.5, 1119.0)	5.466	<0.001
血液净化[n(%)]	229(27.2)	143(28.8)	86(24.9)	1.627	0.202
使用机械通气治疗[n(%)]	584(69.4)	311(62.7)	273(78.9)	25.169	<0.001
LAR[M(P_{25}, P_{75})]	0.8(0.6, 1.6)	0.8(0.5, 1.3)	1.3(0.8, 2.3)	8.352	<0.001

注:直接胆红素的缺失值超过15%,故剔除了该变量。

2.3 LAR与肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的相关性 以肝衰竭患者入院后28 d的死亡情况作为因变量(生存=0,死亡=1),以表1中具有统计学意义的指标作为自变量(合并症及使用机械通气治疗的赋值:

否=0,是=1;其他变量均为连续变量),纳入单因素COX回归模型进行分析,结果显示,在未调整混杂因素的情况下,LAR增加与肝衰竭患者入院后28 d全因死亡风险增加有关($P<0.05$),见表2。

表2 单因素 COX 回归分析结果

变量	β 值	Wald χ^2 值	HR值(95% CI)	P值
年龄	0.016	17.733	1.016(1.008, 1.023)	<0.001
APSIⅢ	0.018	96.127	1.018(1.015, 1.022)	<0.001
OASIS	0.042	55.387	1.043(1.031, 1.054)	<0.001
SIRS评分	0.339	26.744	1.404(1.234, 1.596)	<0.001
SOFA评分	0.105	66.083	1.111(1.083, 1.140)	<0.001
SAPSIⅡ	0.031	85.192	1.031(1.025, 1.038)	<0.001
心肌梗死	0.377	8.338	1.458(1.129, 1.883)	0.004
急性肾衰竭	0.949	28.282	2.582(1.820, 3.663)	<0.001
恶性肿瘤	0.475	9.658	1.609(1.192, 2.171)	0.002
脓毒血症	0.527	8.966	1.694(1.200, 2.393)	0.003
体温	-0.389	26.583	0.678(0.585, 0.786)	<0.001
白细胞计数	0.020	10.186	1.020(1.008, 1.033)	0.001
中性粒细胞计数	0.025	14.807	1.025(1.012, 1.038)	<0.001
淋巴细胞计数	-0.026	11.121	0.975(0.960, 0.990)	0.001
血清氯化物	-0.016	5.582	0.984(0.971, 0.997)	0.018
pH值	-2.831	38.519	0.059(0.024, 0.144)	<0.001
阴离子间隙	0.052	43.854	1.053(1.037, 1.070)	<0.001
CO ₂ 总量	-0.039	15.220	0.962(0.943, 0.981)	<0.001
PT	0.022	21.197	1.022(1.013, 1.031)	<0.001
APTT	0.010	35.756	1.010(1.007, 1.013)	<0.001
INR	0.236	21.241	1.267(1.146, 1.401)	<0.001
总胆红素	0.015	7.220	1.015(1.004, 1.027)	0.007
AST	<0.001	0.081	1.000(0.999, 1.001)	0.776
血尿素氮	0.004	4.163	1.004(1.000, 1.008)	0.041
肌酐	0.033	1.313	1.033(0.977, 1.092)	0.252
乳酸脱氢酶	<0.001	8.558	1.000(1.000, 1.001)	0.003
使用机械通气治疗	0.687	27.177	1.988(1.536, 2.575)	<0.001
LAR	0.300	110.277	1.350(1.276, 1.428)	<0.001

将表2中 $P<0.05$ 的自变量纳入多因素COX回归模型进行分析。在模型I中,调整年龄、体温后,LAR仍然与肝衰竭患者入院后28d全因死亡相关($P<0.05$);在模型II中,调整多个因素后,LAR仍然是肝衰竭患者入院后28d全因死亡的独立预测因子($P<0.05$)。见表3。

表3 多因素 COX 回归分析结果

变量	β 值	Wald χ^2 值	HR值(95% CI)	P值
模型 I				
年龄	0.015	16.590	1.015(1.008, 1.023)	<0.001
体温	-0.250	10.526	0.779(0.670, 0.906)	0.001
LAR	0.282	91.224	1.326(1.252, 1.405)	<0.001
模型 II				
年龄	0.017	10.669	1.017(1.007, 1.027)	0.001
APSIⅢ	0.009	7.507	1.009(1.003, 1.016)	0.006
OASIS	-0.015	1.882	0.985(0.965, 1.006)	0.170
SIRS评分	0.157	4.127	1.169(1.006, 1.360)	0.042
SOFA评分	0.002	0.006	1.002(0.958, 1.047)	0.939
SAPSIⅡ	0.004	0.458	1.004(0.993, 1.016)	0.499
心肌梗死	0.165	1.372	1.179(0.895, 1.555)	0.241
急性肾衰竭	0.586	9.198	1.796(1.230, 2.622)	0.002
恶性肿瘤	0.562	11.383	1.755(1.266, 2.433)	0.001
脓毒血症	0.067	0.122	1.069(0.735, 1.555)	0.726
体温	-0.227	8.435	0.797(0.684, 0.929)	0.004
白细胞计数	-0.003	0.085	0.997(0.977, 1.018)	0.770
中性粒细胞计数	0.010	0.728	1.010(0.987, 1.034)	0.393
淋巴细胞计数	-0.004	0.151	0.996(0.979, 1.014)	0.698
血清氯化物	-0.013	2.421	0.987(0.970, 1.003)	0.120
pH值	-0.585	0.930	0.557(0.170, 1.829)	0.335
阴离子间隙	-0.006	0.219	0.994(0.969, 1.020)	0.640
CO ₂ 总量	0.027	4.038	1.026(1.002, 1.049)	0.067
PT	0.053	0.217	1.055(0.843, 1.320)	0.642
APTT	0.008	16.122	1.008(1.004, 1.012)	<0.001
INR	-0.525	0.176	0.591(0.051, 6.859)	0.675
总胆红素	0.023	9.097	1.023(1.008, 1.039)	0.003
血尿素氮	0.001	0.037	1.001(0.995, 1.006)	0.847
乳酸脱氢酶	<0.001	0.843	1.000(1.000, 1.001)	0.359
使用机械通气治疗	0.426	5.993	1.531(1.089, 2.152)	0.014
LAR	0.240	25.719	1.271(1.159, 1.395)	<0.001

2.4 ROC曲线分析结果 利用ROC曲线,分析LAR、APSⅢ、OASIS、SIRS评分、SOFA评分、SAPSⅡ 6个指标对肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的预测价值,结果显示,LAR的AUC为0.669,优于SIRS评分($P<0.05$),但与APSⅢ、OASIS、SOFA评分和SAPSⅡ比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图1、表4、表5。

为评估LAR是否能提升其他评分的预测效能,分别将LAR联合其他评分进行预测,结果显示,各评分联合LAR后的AUC均优于未联合时的AUC,灵敏度和敏感度较为稳定,见表6、表7。

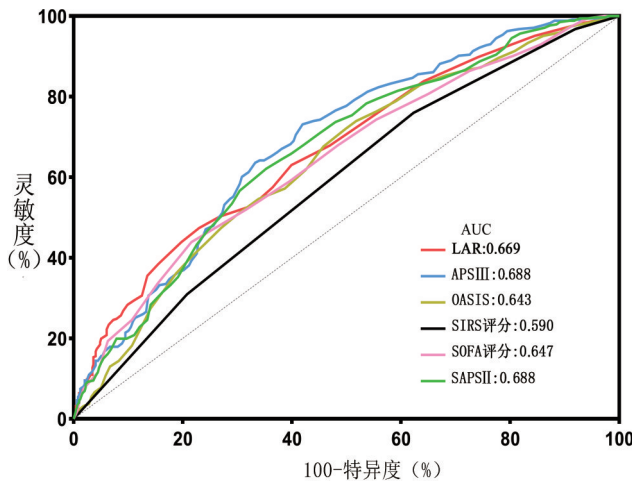


图1 不同指标预测肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的ROC曲线图

表4 不同指标预测肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的效能

指标	AUC(95% CI)	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
LAR	0.669(0.632,0.706)	1.35	47.4	77.0
APSⅢ	0.688(0.652,0.723)	71.50分	73.1	58.1
OASIS	0.643(0.605,0.680)	37.50分	72.0	50.2
SIRS评分	0.590(0.551,0.628)	2.50分	76.0	37.7
SOFA评分	0.647(0.609,0.684)	13.50分	43.9	78.4
SAPSⅡ	0.668(0.632,0.705)	48.50分	62.1	64.7

表5 LAR与各评分的AUC比较

项目	Z值	P值
LAR与APSⅢ	0.878	0.380
LAR与OASIS	1.142	0.253
LAR与SIRS评分	3.416	<0.001
LAR与SOFA评分	0.973	0.330
LAR与SAPSⅡ	0.018	0.986

表6 LAR联合各评分预测肝衰竭患者入院后28 d全因死亡的效能

项目	AUC(95% CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
LAR+APSⅢ	0.714(0.682,0.744)	69.4	64.3
LAR+OASIS	0.689(0.657,0.720)	63.0	66.7
LAR+SIRS评分	0.665(0.632,0.697)	61.3	63.9
LAR+SOFA评分	0.693(0.660,0.724)	61.8	68.1
LAR+SAPSⅡ	0.705(0.673,0.736)	67.6	61.9

表7 各评分联合LAR前后AUC的比较

项目	Z值	P值
LAR+APSⅢ与APSⅢ	3.290	0.001
LAR+OASIS与OASIS	4.249	<0.001
LAR+SIRS评分与SIRS评分	5.192	<0.001
LAR+SOFA评分与SOFA评分	4.342	<0.001
LAR+SAPSⅡ与SAPSⅡ	3.913	<0.001

2.5 生存曲线分析结果 以LAR的最佳截断值1.35为界,将肝衰竭患者划分为高LAR组(LAR \geq 1.35, $n=278$)和低LAR组(LAR $<$ 1.35, $n=564$),两组的生存曲线差异有统计学意义($\chi^2=74.596, P<0.001$),其中高LAR组患者入院后28 d全因死亡率高于低LAR组患者,见图2。

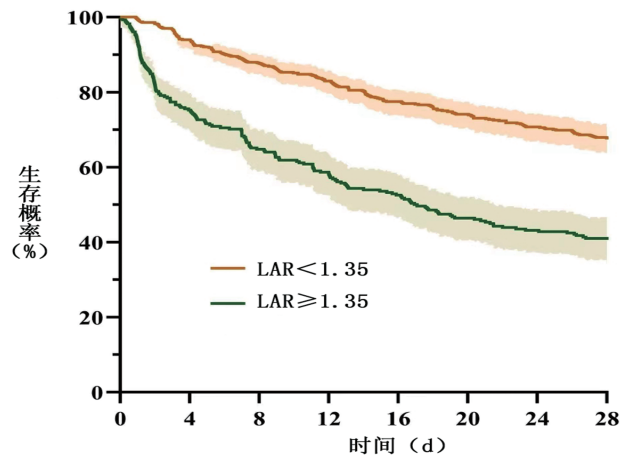


图2 高LAR组和低LAR组患者的生存曲线图

2.6 亚组分析结果 心肌梗死合并情况和PT可影响LAR与肝衰竭患者入院后28 d全因死亡风险之间的相关性(交互效应 P 值 <0.05),无论是否合并心肌梗死或PT是否延长,LAR均与肝衰竭患者入院后28 d全因死亡风险相关,但对于无合并心肌梗死、PT <18.7 s的患者而言,每降低1个单位的LAR,患者入院后28 d死亡风险降低更为显著,见表8。

表8 LAR和肝衰竭患者入院28 d全因死亡之间关系的亚组分析

亚组	总人数	死亡人数	HR(95% CI)	P 值	交互效应 P 值
年龄					0.604
<60岁	412	153(37.1)	1.371(1.275, 1.414)	<0.001	
≥60岁	430	193(48.9)	1.336(1.220, 1.462)	<0.001	
APSIⅢ					0.467
<76分	421	114(27.1)	1.221(1.046, 1.425)	0.011	
≥76分	421	232(55.1)	1.291(1.211, 1.377)	<0.001	
OASIS					0.155
<40分	417	132(31.7)	1.454(1.269, 1.666)	<0.001	
≥40分	425	214(50.4)	1.273(1.192, 1.359)	<0.001	
SIRS评分					0.982
<3分	270	83(30.7)	1.337(1.107, 1.614)	0.003	
≥3分	572	263(46.0)	1.321(1.243, 1.403)	<0.001	
SOFA评分					0.152
<11分	367	111(30.2)	1.475(1.258, 1.729)	<0.001	
≥11分	475	235(49.5)	1.275(1.196, 1.358)	<0.001	
SAPSⅡ					0.960
<47分	416	118(28.4)	1.305(1.160, 1.469)	<0.001	
≥47分	426	228(53.5)	1.290(1.205, 1.381)	<0.001	
心肌梗死					0.006
否	695	271(39.0)	1.408(1.323, 1.498)	<0.001	
是	147	72(49.0)	1.144(1.002, 1.307)	0.047	
急性肾衰竭					0.506
否	166	35(21.1)	1.410(1.185, 1.676)	<0.001	
是	676	311(46.0)	1.331(1.254, 1.413)	<0.001	
恶性肿瘤					0.232
否	752	296(39.4)	1.345(1.268, 1.427)	<0.001	
是	90	50(55.6)	1.523(1.270, 1.871)	<0.001	
脓毒血症					0.439
否	126	36(28.6)	1.489(1.333, 1.957)	0.004	
是	716	310(43.3)	1.332(1.257, 1.412)	<0.001	
体温					0.069
<36.8℃	445	206(46.3)	1.294(1.206, 1.389)	<0.001	
≥36.8℃	397	140(35.3)	1.443(1.313, 1.585)	<0.001	
白细胞计数					0.727
<11.3 k/μL	421	157(37.3)	1.368(1.263, 1.482)	<0.001	
≥11.3 k/μL	421	189(44.9)	1.320(1.218, 1.430)	<0.001	
中性粒细胞计数					0.123
<9.5 k/μL	422	150(35.5)	1.314(1.213, 1.422)	<0.001	
≥9.5 k/μL	420	196(46.7)	1.414(1.296, 1.543)	<0.001	

续表

亚组	总人数	死亡人数	HR(95% CI)	P 值	交互效应 P 值
淋巴细胞计数					0.525
<8.7 k/ μ L	417	197(47.2)	1.320(1.221, 1.426)	<0.001	
\geq 8.7 k/ μ L	425	149(35.1)	1.371(1.261, 1.490)	<0.001	
血清氯化物					0.148
<101.0 mmol/L	406	181(44.6)	1.393(1.294, 1.499)	<0.001	
\geq 101.0 mmol/L	436	165(37.8)	1.287(1.176, 1.407)	<0.001	
pH 值					0.562
<7.33	344	171(49.7)	1.295(1.210, 1.386)	<0.001	
\geq 7.33	498	175(35.1)	1.380(1.182, 1.611)	<0.001	
阴离子间隙					0.176
<17.0 mEq/L	398	137(34.4)	1.512(1.286, 1.777)	<0.001	
\geq 17.0 mEq/L	444	209(47.1)	1.291(1.210, 1.377)	<0.001	
CO ₂ 总量					0.111
<21.9 mmol/L	370	177(47.8)	1.285(1.201, 1.375)	<0.001	
\geq 21.9 mmol/L	472	169(35.8)	1.540(1.309, 1.814)	<0.001	
PT					0.020
<18.7 s	418	151(36.1)	1.488(1.346, 1.644)	<0.001	
\geq 18.7 s	424	195(46.0)	1.280(1.193, 1.374)	<0.001	
APTT					0.955
<35.4 s	421	141(33.5)	1.336(1.193, 1.495)	<0.001	
\geq 35.4 s	421	205(48.7)	1.322(1.239, 1.410)	<0.001	
INR					0.087
<1.7	382	134(35.1)	1.454(1.301, 1.624)	<0.001	
\geq 1.7	460	212(46.1)	1.300(1.216, 1.391)	<0.001	
总胆红素					0.712
<2.0 mg/dL	416	158(38.0)	1.340(1.239, 1.449)	<0.001	
\geq 2.0 mg/dL	426	188(44.1)	1.369(1.262, 1.485)	<0.001	
血尿素氮					0.216
<27.0 mg/dL	417	154(36.9)	1.402(1.298, 1.516)	<0.001	
\geq 27.0 mg/dL	425	192(45.2)	1.302(1.201, 1.413)	<0.001	
乳酸脱氢酶					0.410
<419.0 U/L	420	137(32.6)	1.269(1.122, 1.436)	<0.001	
\geq 419.0 U/L	422	209(49.5)	1.316(1.230, 1.408)	<0.001	
使用机械通气治疗					0.751
否	258	73(28.3)	1.277(1.018, 1.601)	0.034	
是	584	273(46.7)	1.314(1.238, 1.394)	<0.001	

3 讨论

肝衰竭是一种预后较差的疾病,其病死率极高。研究表明,急性肝衰竭患者的30 d死亡率约为26.7%,而慢加急性肝衰竭的病死率则在30%~70%之间^[7]。预后评估是肝衰竭整个诊疗过程中不可或缺的环节,尤其是早期的预后评估至关重要。通过准确的早期预后评估,医生可以区分不同风险水平的肝衰竭患者,制订更有效的治疗方案,指导人工肝系统治疗的启动或肝移植指征的评估^[8]。然而,传统的肝衰竭预后评分存在主观性高、计算复杂、适用范围窄等局限性。因此,寻找一种具有良好预测价值且简便易行的临床指标,用于危急情况下快速评估肝衰竭患者预后,对于临床上准确、迅速地作出干预决策,从而更好地改善患者预后具有重要意义。

乳酸作为代谢产物,其水平升高提示可能存在细胞缺氧和组织灌注不足的情况。有学者发现,肝衰竭患者入院时的乳酸水平与ICU病死率相关^[9]。白蛋白是肝脏合成的主要蛋白质,白蛋白水平是评估肝功能损害和肝衰竭临床严重性的重要生物标志物,低白蛋白血症通常与肝衰竭的严重程度呈正相关^[10]。在失代偿性肝硬化患者中,长期使用白蛋白已被证明可以提高患者生存率并预防并发症^[11]。然而,仅依赖乳酸或白蛋白水平进行预后评估存在一定局限性,因为乳酸的诊断效能特异性相对较低,而白蛋白水平可能受到营养状况和慢性炎症等因素的影响。近年来,LAR在评估重症患者预后方面显示出潜在的临床应用前景。有学者发现,LAR对脓毒症或脓毒性休克患者的预后具有一定的预测价值,且有助于识别死亡风险较高的患者以优化临床决策^[12]。此外,多项研究表明,LAR与急性心肌梗死、重症急性胰腺炎、急性呼吸衰竭、创伤性脑损伤等危重症患者的死亡率相关,可作为一个简便有效的早期预后评估指标^[13-16]。目前已有研究显示,LAR对合并脓毒血症的肝硬化患者的预后具有良好的预测价值^[5],但仍鲜有LAR与肝衰竭重症患者预后的相关性研究。本研究通过分析MIMIC-IV数据库中842例肝衰竭患者的临床数据,发现LAR是肝衰竭患者入院

后28 d全因死亡的独立影响因素,高LAR组患者入院后28 d全因死亡率高于低LAR组患者($P<0.05$);亚组分析结果进一步说明LAR与肝衰竭患者预后之间的相关性不受相关混杂因素影响,而心肌梗死合并情况和PT仅是影响两者的关联程度。由此可见,LAR与肝衰竭重症患者的预后密切相关。

临床上,APSⅢ主要用于评估危重症患者的生理状况;OASIS是一种评估患者急性病情的评分系统;SIRS评分用于判断患者是否存在全身性炎症反应综合征;SOFA评分是用于评估器官功能衰竭的工具;SAPSⅡ是一种综合性的评分系统,用于评估患者在重症监护室的死亡风险。以上5种评分对危重症患者的预后评估均具有一定指导作用,但也存在局限性:APSⅢ和OASIS包含一些主观性较强的指标,如病史信息,这可能导致评分时存在一定的主观性和变异性,影响评分的准确性;SIRS评分是通过4个炎症指标进行评估,但这些指标可能缺乏特异性;SOFA评分虽然考虑不同器官的功能状态,但这些器官之间相互关联,某些临床情况可能会引起评分误差。此外,上述评分的评估过程相对复杂,需要花费一定的时间进行评估^[17-18]。

本研究结果显示,LAR预测肝衰竭患者预后的AUC与APSⅢ、OASIS、SOFA评分和SAPSⅡ相似($P>0.05$),且优于SIRS评分($P<0.05$),说明LAR的早期预测性能并不逊色于以上评分。相对于传统评分,LAR省去烦琐的计算,乳酸和白蛋白的检测均简便易得,可行性好、效率高,能够在入院早期对肝衰竭患者进行死亡风险评估,在急救和紧急情况下的应用更加方便,且独立于其他混杂因素,能有效地反映患者的病情。同时,本研究结果提示,多种评分与LAR联合后,预测效能可显著提高,故医师在进行早期快速评估后,可进一步收集患者完整的病例资料并计算出相应的传统评分,与LAR进行联合评估,对患者的预后情况作出更明确的判断,以便及时对临床治疗方案进行相应调整。

本研究的优势在于使用大规模数据,增加研究的可信度和泛化性,还收集种类多样、时间跨度长的临床信息,有助于深入理解患者的病情和治疗过程。然而,本研究也存在一定的不足:由于MIMIC数据库

本身的局限性,本研究未能评估LAR对不同病程(急性和亚急性)肝衰竭及不同病因导致的肝衰竭患者的预后预测价值;由于主观性评分数据和病因类数据获取受限,本研究无法将LAR与肝衰竭特异性评分(如MELD评分、Child-Pugh评分)的预测效能进行比较,期待后续进一步的临床研究。

综上所述,LAR与肝衰竭患者短期预后密切相关,对患者入院后28d全因死亡有一定的预测价值,其检测简便、易获取,在优化现有预测模型效能方面具有一定的潜能,可为肝衰竭危重患者的管理提供更为精准和有效的指导意义。

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.肝衰竭诊治指南(2018年版)[J].西南医科大学学报,2019,42(2):99-106.
- [2] Jalan R, Saliba FOI, 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.
- [3] 李顶春.肝衰竭患者预后预测研究进展[J].实用肝脏病杂志,2023,26(4):605-608.
- [4] Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, et al. Lactate/albumin ratio: an early prognostic marker in critically ill patients [J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(10): 2088-2095.
- [5] 任德才,黄鹏,林辛辛,等.乳酸/白蛋白比值对肝硬化并发脓毒症患者预后的影响研究:基于MIMIC-IV数据库[J].中国急救医学,2023,43(11):886-891.
- [6] Krispin I, Mahamid M, Goldin E, et al. Elevated lactate/albumin ratio as a novel predictor of in-hospital mortality in hospitalized cirrhotics[J]. Ann Hepatol, 2023, 28(3): 100897.
- [7] Basto ST, Villela-Nogueira CA, Tura BR, et al. Risk factors for long-term mortality in a large cohort of patients wait-listed for liver transplantation in Brazil [J]. Liver Transpl, 2011, 17(9): 1013-1020.
- [8] Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: a review for emergency physicians [J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(2): 329-337.
- [9] Cardoso FS, Abrales JG, Sy E, et al. Lactate and number of organ failures predict intensive care unit mortality in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. Liver Int, 2019, 39(7): 1271-1280.
- [10] 曾玉,王航,邓存良,等.白蛋白相关比值对HBV相关慢加急性肝衰竭患者死亡风险的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2023,39(11):2580-2587.
- [11] Bernardi M, Angeli P, Claria J, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives [J]. Gut, 2020, 69(6): 1127-1138.
- [12] 程玲燕,卢嘉宾,韦庆,等.急性低氧性呼吸衰竭乳酸/白蛋白比值与病死率相关性分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2023,16(5):654-657.
- [13] Wang DN, Luo CD, Li Q, et al. Association between lactate/albumin ratio and all-cause mortality in critical patients with acute myocardial infarction [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 15561.
- [14] Yoon SH, Choi B, Eun S, et al. Using the lactate-to-albumin ratio to predict mortality in patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(5): 1743-1752.
- [15] Liu Q, Zheng HL, Wu MM, et al. Association between lactate-to-albumin ratio and 28-days all-cause mortality in patients with acute pancreatitis: a retrospective analysis of the MIMIC-IV database [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1076121.
- [16] Lee JH, Lee DH, Lee BK, et al. The association between lactate to albumin ratio and outcomes at early phase in patients with traumatic brain injury [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2023, 29(7): 752-757.
- [17] Pellathy TP, Pinsky MR, Hravnak M. Intensive care unit scoring systems [J]. Crit Care Nurse, 2021, 41(4): 54-64.
- [18] Pietraszek - Grzywaczewska I, Bernas S, Łojko P, et al. Predictive value of the APACHEII, SAPSII, SOFA and GCS scoring systems in patients with severe purulent bacterial meningitis [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2016, 48(3): 175-179.

(收稿日期:2024-01-02 修回日期:2024-03-17)