

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2025-01-018

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

胆红素、血氨在肝硬化合并肝性脑病预后预测中的应用

路丽芳, 崔虎啸, 王坤铎, 艾艳琴

许昌市中心医院感染科, 许昌 461000

摘要 目的 探究血清胆红素(BIL)、血氨水平在肝硬化合并肝性脑病(HE)患者中的应用价值。方法 选取 120 例肝硬化患者为对象,根据是否合并 HE 分为 HE 组($n=67$)和对照组($n=53$),根据入院时病情严重程度将 HE 组患者分为轻微型肝性脑病(MHE)组($n=45$)和明显肝性脑病(OHE)组($n=22$),根据预后将 HE 患者分为预后良好组($n=50$)和预后不良组($n=17$)。比较各组肝硬化分级、BIL 及血氨水平,受试者工作特征(ROC)曲线分析 BIL 和血氨对 HE 患者预后的预测价值。结果 HE 组肝硬化 Child C 级、BIL 和血氨水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);MHE 组肝硬化 Child C 级、BIL 和血氨水平低于 OHE 组($P<0.05$);预后良好组 BIL 和血氨水平低于预后不良组($P<0.05$)。BIL、血氨及其联合检测预测 HE 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.772、0.794、0.839。结论 肝硬化合并 HE 患者存在明显的血清 BIL、血氨水平升高现象;血清 BIL、血氨水平与 HE 患者病情严重程度及预后有关,二者联合检测可提高对 HE 患者预后的预测价值。

关键词: 肝硬化;肝性脑病;胆红素;血氨;病情程度;预后

中图分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2025)01-0113-06

Application of serum bilirubin and blood ammonia in predicting the prognosis of liver cirrhosis complicated with the hepatic encephalopathy

LU Lifang, CUI Huxiao, WANG Kunduo, AI Yanqin

Department of Infection, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China

Abstract **Objective** To explore the application value of serum bilirubin (BIL) and blood ammonia levels in patients with the liver cirrhosis complicated with the hepatic encephalopathy (HE). **Methods** 120 patients with the liver cirrhosis were selected. According to the presence of HE, the patients were divided into the HE group ($n=67$) and the control group. According to the severity of the condition at admission, the patients with HE were divided into the mild mini HE (MHE) group ($n=45$) and the obvious HE

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191396)。

通信作者:路丽芳,硕士,主治医师,研究方向为肝衰竭、抗菌药物使用,13213399821@163.com。

(OHE) group ($n = 22$). According to the prognosis, the patients with HE were divided into the good prognosis group ($n = 50$) and the poor prognosis group ($n = 17$). The liver cirrhosis grade, serum BIL and blood ammonia levels in each group were compared, and the predictive value of serum BIL and blood ammonia levels for the prognosis of patients with HE was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of Child C, serum BIL and blood ammonia levels in HE group were significantly higher than those in control group, which the difference is statistically significant ($P < 0.05$). The levels of Child C, serum BIL and blood ammonia levels in MHE group were significantly lower than those in OHE group ($P < 0.05$). Serum BIL and blood ammonia levels in the good prognosis group were significantly lower than those in the poor prognosis group ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) for predicting the prognosis of HE patients using serum BIL and blood ammonia levels, and their combined detection were 0.772, 0.794, and 0.839, respectively. **Conclusion** The serum BIL and blood ammonia levels in patients with the liver cirrhosis complicated by with the hepatic encephalopathy are significantly elevated. Serum BIL and blood ammonia levels are related to the severity and prognosis of the patients with HE. The combined detection of serum BIL and blood ammonia improve the predictive value of prognosis in the patients with HE.

Keywords: cirrhosis; hepatic encephalopathy; bilirubin; blood ammonia; degree of disease; prognosis

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是一种由肝功能衰竭和/或门静脉分流引起的脑功能障碍,可引起意识模糊、昏迷、认知功能障碍、运动功能障碍等,是导致肝脏疾病患者死亡的主要原因^[1-2]。早期对 HE 进行诊断与评估是改善 HE 患者预后的关键。既往研究^[3-4]发现,血氨水平升高与 HE 的发生发展关系密切,可作为评估 HE 病情严重程度的重要指标,但血氨检测过程中易受溶血、光线等实验室因素影响,出现假阳性的概率较高。因此,需要采用联合方法排除使血氨升高的肝外因素,以增加 HE 诊断的特异性。血清胆红素 (bilirubin, BIL) 水平是评估肝功能的重要指标,可用于肝硬化患者治疗效果及预后评估^[5-6]。当前,有关 BIL 和血氨联合检测在肝硬化并发 HE 患者病情严重程度及预后评估中的研究报道较少。本研究分析血清 BIL 和血氨水平与 HE 病情严重程度及预后之间的相关性,旨在为临床 HE 的诊疗及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2023 年 6 月许昌市中心医院收治的 120 例肝硬化患者为研究对象,根据是否

合并 HE 分为 HE 组 ($n = 67$) 和对照组 ($n = 53$)。本研究经许昌市中心医院医学伦理委员会审批 (20161027)。患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①临床检查符合《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[7]、《中国肝性脑病诊治共识意见》^[8] 中有关肝硬化和 HE 的诊断标准;②患者性别不限,年龄 ≥ 18 岁。

排除标准:①合并其他恶性肿瘤、心肾等重要脏器功能障碍;②合并自身免疫性疾病;③存在感染性疾病,近期接受抗感染治疗;④因其他原因导致中枢神经功能损伤。

1.2 研究方法

1.2.1 病情严重程度评估 采用 West-Haven 标准^[9]、数字连接实验 (NCT) 及数字符号实验 (DST) 对 HE 患者的病情严重程度进行评估。轻微型肝性脑病 (MHE) 诊断标准:患者符合 West-Haven 标准中的 0 级, NCT 及 DST 实验结果均为阳性;明显肝性脑病 (OHE) 诊断标准:患者符合 West-Haven 标准中 2~4 级, 明显精神异常;患者符合 West-Haven 标准中 1 级, 引出扑翼样震颤^[7]。根据评估结果将 HE 组患者分为 MHE 组 ($n = 45$) 和 OHE 组 ($n = 22$)。

1.2.2 肝硬化分级与 BIL、血氨水平检测 收集所有

患者的肝硬化 Child-Pugh 分级资料。于患者入院后次日清晨,抽取空腹肘静脉血,低温下以 3 000 r/min 的速度离心 15 min,分离上清液,低温保藏待测。采用 HITACHI 008as 全自动生化分析仪[购自日立诊断产品(上海)有限公司]检测血清 BIL 水平,采用 VITRO © 5600 血氨测定仪[购自奥森多医疗器械贸易(中国)有限公司]检测血氨水平。

1.2.3 随访 对患者进行 6 个月的随访,以患者入院时间为研究起点,以患者出院或死亡时间为研究终点,记录患者生存情况。根据生存情况将 HE 组患者分为预后良好组和预后不良组。以患者意识清醒,生命体征平稳,神经症状消失或减退为预后良好;以患者意识不清,神经症状未见好转,出院后死亡为预后不良。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据,连续变量以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本

量占比(%)表示,采用 χ^2 检验或秩和检验;受试者工作特征(ROC)曲线分析生化指标对 HE 患者预后的预测价值,联合检测以 Logistic 回归模型计算预测概率,曲线下面积(AUC)采用 DeLong 检验,检验水准: $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE 组和对照组患者一般临床资料、肝硬化分级和生化指标水平比较

HE 组患者的肝硬化 Child C 级比例高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HE 组血清 BIL、血氨水平分别为(93.48 ± 22.67) $\mu\text{mol/L}$ 、(108.79 ± 23.62) $\mu\text{mol/L}$,明显高于对照组的(64.57 ± 10.41) $\mu\text{mol/L}$ 、(64.84 ± 11.57) $\mu\text{mol/L}$ ($P<0.05$)。两组性别、年龄、基础疾病等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),据有可比性,结果如表 1 所示。

表 1 HE 组和对照组患者一般临床资料、肝硬化分级和生化指标水平比较

组别	n/例	性别				年龄/岁	基础疾病			
		男		女			糖尿病		高血压	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%		n/例	占比/%	n/例	占比/%
HE 组	67	37	55.22	30	44.78	57.7±6.4	14	20.90	19	28.36
对照组	53	28	52.83	25	47.17	56.3±5.3	9	16.98	13	24.53
t/χ^2			0.068			1.273		0.293		0.222
P			>0.05			>0.05		>0.05		>0.05

组别	n/例	Child-Pugh 分级						BIL/($\mu\text{mol/L}$)	血氨/($\mu\text{mol/L}$)
		A 级		B 级		C 级			
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%		
HE 组	67	11	16.42	16	23.88	40	59.70	93.48±22.67	108.79±23.62
对照组	53	16	30.19	23	43.40	14	26.42	64.57±10.41	64.84±11.57
t/Z								8.590	12.412
P					<0.05			<0.05	<0.05

2.2 HE 组不同严重程度患者肝硬化分级和生化指标水平比较

MHE 组肝硬化 Child C 级比例明显低于 OHE 组,差异有统计学意义($P<0.05$);MHE 组血清 BIL、

血氨水平分别为(88.58 ± 21.04) $\mu\text{mol/L}$ 、(103.84 ± 23.21) $\mu\text{mol/L}$,明显低于 OHE 组的(103.48 ± 23.05) $\mu\text{mol/L}$ 、(118.92 ± 21.56) $\mu\text{mol/L}$,差异均有统计学意义($P<0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 HE 组不同严重程度患者肝硬化分级和生化指标水平比较

组别	n/例	Child-Pugh 分级						BIL/($\mu\text{mol/L}$)	血氨/($\mu\text{mol/L}$)
		A 级		B 级		C 级			
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%		
MHE 组	45	9	20.00	14	31.11	22	48.89	88.58 \pm 21.04	103.84 \pm 23.21
OHE 组	22	2	9.09	2	9.09	18	81.82	103.48 \pm 23.05	118.92 \pm 21.56
<i>t/Z</i>				5.784				2.638	2.555
<i>P</i>				<0.05				<0.05	<0.05

2.3 HE 组不同预后患者一般临床资料、肝硬化分级和生化指标比较

随访结果显示,HE 组中 50 例患者预后良好,17 例患者预后不良。预后良好组肝硬化 Child C 级比例低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);预后良好组血清 BIL、血氨水平分别为 (89.26 \pm

22.06) $\mu\text{mol/L}$ 、(104.66 \pm 23.06) $\mu\text{mol/L}$,明显低于预后不良组的 (105.88 \pm 20.26) $\mu\text{mol/L}$ 、(121.56 \pm 21.21) $\mu\text{mol/L}$,差异均具有统计学意义($P<0.05$);两组其他资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 HE 组不同预后患者生化指标比较

组别	n/例	性别				年龄/岁	基础疾病			
		男		女			糖尿病		高血压	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%		n/例	占比/%	n/例	占比/%
预后良好组	50	28	56.00	22	44.00	57.1 \pm 6.3	9	18.00	12	24.00
预后不良组	17	9	52.94	8	47.06	59.6 \pm 6.5	5	29.41	7	41.18
<i>t/χ^2</i>			0.048			1.426		0.428		1.094
<i>P</i>			>0.05			>0.05		>0.05		>0.05

组别	n/例	Child-Pugh 分级						BIL/($\mu\text{mol/L}$)	血氨/($\mu\text{mol/L}$)
		A 级		B 级		C 级			
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%		
预后良好组	50	10	20.00	14	28.00	26	52.00	89.26 \pm 22.06	104.66 \pm 23.06
预后不良组	17	1	5.88	2	11.76	14	82.35	105.88 \pm 20.26	121.56 \pm 21.21
<i>t/Z</i>				4.702				2.737	2.661
<i>P</i>				<0.05				<0.05	<0.05

2.4 血清 BIL、血氨水平及其联合检测对 HE 患者预后的预测价值分析

ROC 曲线分析结果显示,BIL、血氨的 AUC 值分别为 0.772、0.794 ($P<0.05$);二者联合检测的 AUC

值为 0.839,明显高于 BIL ($Z = 2.217$)、血氨 ($Z = 2.184$) 单个指标检测,差异有统计学意义($P<0.05$),结果如表 4、图 1 所示。

表 4 血清 BIL、血氨及其联合检测对 HE 患者预后的预测价值分析

指标	AUC	P	最佳阈值/($\mu\text{mol/L}$)	给登指数	敏感度/%	特异度/%
BIL	0.772	<0.05	95.50	0.533	78.00	73.33
血氨	0.794	<0.05	112.50	0.432	81.57	63.47
联合检测	0.839	<0.05	—	0.607	80.00	71.48

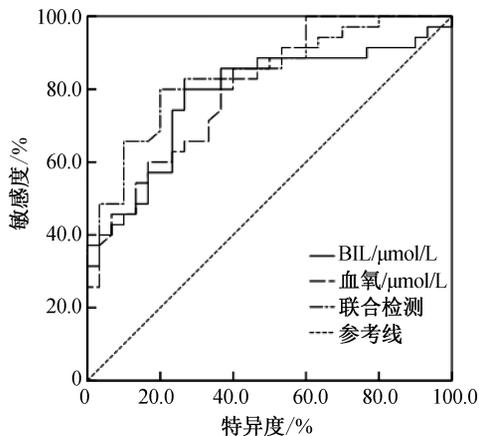


图 1 血清 BIL、血氨水平及其联合检测评估 HE 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

HE 是一种因急慢性肝功能障碍导致的神经精神异常综合征,HE 出现后临床肝硬化的治疗难度增大,死亡率明显升高^[10]。目前,有关 HE 的发病机制尚未阐明,多数学者认为氨中毒在 HE 的发生发展中发挥重要作用。当患者出现肝衰竭时,机体对氨的清除能力及尿素合成能力下降,血液中非蛋白质氮含量增加,引起血氨浓度升高,通过大脑中血氨-谷氨酸-一氧化氮途径影响神经功能,从而出现一系列神经异常症状^[11-12]。

本研究发现,HE 组和对照组的肝硬化分级、血氨水平存在明显差异;HE 组中,MHE 组肝硬化 Child C 级比例、血氨水平较 OHE 组低,表明并发 HE 的肝硬化患者,其肝硬化程度和血氨水平较不合并 HE 的肝硬化患者更高,随着病情的恶化发展,血氨水平进一步升高。氨中毒是 HE 发生的主要因素,肝衰竭情况下,血氨无法在肝脏代谢清除,穿过血-脑屏障后最终进入脑组织,使患者出现神经精神症状^[13-14]。在 HE 的发生及发展过程中,当肝细胞损伤达到一定程度时,其代谢功能将出现不同程度

的障碍,从而使血清中各种肝功能标志物水平升高^[15]。因此,合理量化 Child-Pugh 分级、血氨等肝功能损害水平,对预测 HE 的发生具有重要意义^[16]。

尽管血氨水平升高是 HE 特征性检测指标,但多种因素的综合作用会在一定程度上影响血氨水平,使临床血氨水平的检查滞后于 HE 的发生发展。为提高血氨诊断 HE、评估患者预后的特异性,临床多联合其他肝功能指标进行检测。BIL 是一种细胞毒性物质,高水平的 BIL 可引起线粒体功能障碍,导致肝功能损伤,其水平变化可反应肝功能损伤情况^[17-18]。本研究发现,HE 组与对照组、不同疾病严重程度 HE 患者的血清 BIL 水平存在明显差异,提示血清 BIL 水平与 HE 的发生及病情严重程度相关。BIL 水平升高与肝细胞损伤和胆汁代谢障碍有关,HE 患者多伴有肝功能障碍,临床特征之一就是 BIL 水平升高^[19],故临床可通过监测血清 BIL 水平变化评估 HE 患者病情严重程度。

进一步对血清 BIL、血氨水平与 HE 患者预后的关系进行分析发现,预后良好组血清 BIL 和血氨水平均明显低于预后不良组;ROC 曲线分析结果显示,BIL、血氨评估 HE 患者预后具有较高的敏感度和特异度,二者联合检测的 AUC 值为 0.839,明显高于单个指标检测,提示 BIL 和血氨水平与 HE 患者的预后有关,二者可独立预测 HE 患者预后不良的发生,且联合检测可提高对 HE 患者预后的评估价值。将 BIL 与血氨联合对 HE 患者的预后进行评估,一方面可排除使血氨非特异性升高的干扰因素,另一方面可弥补 BIL 诊断灵敏度不足的缺陷,从而提高对 HE 患者预后的评估价值。

4 结论

HE 患者血清 BIL、血氨水平可明显升高,随着患者病情严重程度增加,血清 BIL、血氨水平逐渐

升高,且二者水平变化对 HE 患者的预后具有一定预测价值。

参考文献

- [1] FAGAN A, GAVIS E A, GALLAGHER M L, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of albumin in outpatients with hepatic encephalopathy: HEAL study[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2):312-321.
- [2] 张亮,李浩,汤善宏.肝硬化血氨相关肝性脑病的诊治思考[J].*临床肝胆病杂志*, 2023, 39(12):2942-2945.
- [3] YOKOYAMA K, FUKUDA H, YAMAUCHI R, et al. Long-term effects of rifaximin on patients with hepatic encephalopathy: its possible effects on the improvement in the blood ammonia concentration levels, hepatic spare ability and refractory ascites[J]. *Medicina*, 2022, 58(9):1276.
- [4] 刘杨,张涛.基于血氧水平依赖信号 fMRI 的轻微型肝性脑病研究进展[J].*放射学实践*, 2022, 37(9):1171-1176.
- [5] 孙会卿,张淑凤,崔士兰,等.门冬氨酸鸟氨酸联合醒脑静治疗肝性脑病患者疗效及其对血清炎症因子水平的影响[J].*实用肝脏病杂志*, 2020, 23(3):107-110.
- [6] 柴晓哲,朱霞峰,王少峰,等.白蛋白-胆红素评分联合血氨检测对原发性肝癌切除术后并发肝性脑病的预测价值[J].*肝脏*, 2022, 27(9):994-998.
- [7] 中华医学会肝病学会.肝硬化肝性脑病诊疗指南[J].*中华肝脏病杂志*, 2018, 26(10):721-736.
- [8] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013年)[J].*中华肝脏病杂志*, 2013, 21(9):641-651.
- [9] BLEI A T, CÓRRODOBA J. Practice parameters committee of the American college of gastroenterology: hepatic encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7):1968-1976.
- [10] 高晓红,彭芳,李培燕.轻微型肝性脑病危险因素分析和列线图预测模型的构建及内部验证[J].*中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(1):9-15.
- [11] 李艳乐,刘笑宇,姚建宁,等.乙型肝炎肝硬化并发肝性脑病患者血氨水平与认知障碍关系研究[J].*实用肝脏病杂志*, 2022, 25(1):74-78.
- [12] 秦军胜,王洪亮.轻微型老年肝性脑病患者血氨、脑血流动力学指标变化情况及对认知功能的影响[J].*检验医学与临床*, 2022, 19(6):730-733.
- [13] 吴锐,丁珺,程翹,等.星形胶质细胞参与肝性脑病发病机制的研究[J].*中国比较医学杂志*, 2023, 3(3):110-115.
- [14] 林建辉,陈丽霞,蓝丽琴,等.乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者住院期间新发显性肝性脑病风险预测模型的构建[J].*解放军医学杂志*, 2022, 47(12):1232-1240.
- [15] 李丹,张才江.溶血磷脂酸受体、自分泌运动因子在肝硬化肝性脑病患者中的表达及意义[J].*肝脏*, 2020, 25(3):97-100.
- [16] 胡向党,巴晓彤,朱萍.肝硬化失代偿期继发肝性脑病的危险因素及预后分析[J].*临床和实验医学杂志*, 2024, 23(1):9-12.
- [17] 刘楠,郝丹丹,王飞娟.参苓软肝汤联合血脂康对非酒精性脂肪肝病患者的血清 ALT、TBiL、CHE、PTA 及糖脂代谢水平的影响[J].*辽宁中医杂志*, 2023, 50(3):137-140.
- [18] 吴景辉,王雪梅,典凤丽,等.腹腔镜下解剖性肝切除术对原发性肝癌患者炎症因子、肝功能的影响[J].*癌症进展*, 2023, 21(4):384-387.
- [19] 唐艳芳,刘旭东,王文鑫,等.肝硬化合并轻微型肝性脑病的临床特点以及相关影响因素分析[J].*传染病信息*, 2022, 35(4):316-320.

[收稿日期:2024-08-18]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:周寿红]