

重型病毒性肝炎患者的病死概率 监测与临床应用初探

肖瑞明¹ 黄丽娟² 陈志辉¹ 汪伟业¹ 秦一中¹

摘要 重型肝炎的治疗转归主要取决于患者就诊时病情的发展阶段。采用 Logistic 回归方法, 对 201 例患者的临床及实验室资料进行历史前瞻性分析, 筛选出凝血酶原活动度 (Pa)、白球蛋白比值 (A/G)、血清胆红素 (SB)、肌酐 (Cr)、肝性脑病 (B)、感染 (I) 及消化道出血 (H) 等 7 个对预后影响最大的变量, 组成多元线性回归方程, 用来提供患者的病死概率值, 借以划分病期, 为改进临床科研分组方法、制订治疗方案提供依据。

关键词 重型肝炎 Logistic 回归 概率

重型病毒性肝炎 (重肝) 的内科治疗效果取决于患者就诊时的病情发展阶段^[1,2], 即早期的治疗存活率明显高于晚期患者。因此病情分期应是重肝临床诊断的重要任务之一。我们应用 Logistic 多元回归方法, 对 201 例重肝患者的临床及实验室资料进行了历史前瞻性分析, 筛选出 7 个对预后影响很大的变量, 组成 Logistic 多元线性回归方程, 借以提供患者的病死概率值, 供划分病期, 改进临床科研分组方法及制订治疗方案之参考, 现介绍于下。

材料和方法

一、研究对象: 按第六届全国病毒性肝炎会议修订的重型肝炎诊断标准选择病例, 共 248 例 (同时有病理诊断者 137 例), 其中男 213 例、女 35 例; 年龄 15~77 岁, 平均 38 岁; 急重肝 10 例, 亚重肝 80 例, 慢重肝 158 例; 甲型肝炎 2 例, 乙型肝炎 212 例, 甲乙型肝炎病毒二重感染 19 例, 乙型肝炎重叠巨细胞病毒感染 3 例, 病原不明 12 例; 病程中出现腹水 188 例, 并发肝性脑病 117 例, 脑水肿和/或脑疝 29 例, 肾功能衰竭 65 例, 消化道出血 80 例, 感染 114 例, 死亡 142 例。均采用内科综合治疗。

二、指标选择: 选临床常用、对病情或预

后评估有价值的指标 16 个, 其中计数指标按其反应病情轻重及预后的程度量化后待处理。

三、分组及指标采集时间: 模型组 120 例死亡病例取自临终前, 81 例存活者取自病程中临床表现最重阶段; 验证组 47 例取自患者入院初期的临床及实验室资料。

四、方法: 将资料输入 IBM PC/XT 计算机, 采用 SYSTAT 统计软件包处理数据, 在建立 Logistic 回归模型之前先用 CORR 模块对包括预后在内的 17 个变量进行 Spearman 相关分析, 从相关矩阵来看, 肝性脑病、消化道出血、感染、腹水、脑水肿脑疝、病期、肾功能衰竭、血清总胆红素、白球蛋白比值、凝血酶原活动度、血尿素氮、肌酐、外周血白细胞总数等均和预后相关非常显著, 而年龄、诊断及血钾与预后虽然有一定相关关系, 但不很显著, 而且各指标间有许多是互相相关的, 因而应选择部分变量建立回归模型。筛选的方法是: 在所有的变量中, 按其和 Y 的 Spearman 相关系数的大小, 由大到小地把自变量逐个引入方程, 每引入一个变量就用似然比进行检

1. 第二军医大学长海医院传染病学教研室 200433

上海市

2. 第二军医大学卫生勤务学系统计学教研室

验, 若2×极大似然函数值之差大于3.14 则 选入该变量。当新变量进入方程后, 对方程中的原有变量按显著水平0.05进行检验, 并把不显著的逐个剔除, 这样一步步地进行下去, 直至既没有新的显著的变量可引入方程, 也没有不显著的变量可自方程剔除为止。最后得结果如表1。

结 果

根据表1结果建立回归方程:

$$P = \frac{e^{1.2555 \times I + 2.3175 \times H + 2.4563 \times B + 0.0089 \times SB - 14.0851 \times Pa - 7.0484 \times A/G + 0.0083 \times Cr}}{1 + e^{1.2555 \times I + 2.3175 \times H + 2.4563 \times B + 0.0089 \times SB - 14.0851 \times Pa - 7.0484 \times A/G + 0.0083 \times Cr}}$$

将患者有关的临床资料按表2要求量化或换成法定单位后代入上述公式, 通过对数运算, 即可获得该患者的病死概率值。以0.5为界, ≥0.5判为死亡, <0.5判为存活。将两组资料分别代入方程, 历史前瞻性资料的回代符合率为96%, 验证资料的预测符合率为89.4%, 提示方程的敏感性及稳定性均较好。

表2 选入方程的有关指标

因 子	代号	量 化	含 意
感染	I	0、1、2、3、4	无、腔道、腹膜(或肺部真菌)感染、败血症、休克
消化道出血	H	0、1、2、3	无、血压正常、收缩压下降>10%、休克
肝昏迷	B	1、2、3、4	无或 I、II、III、IV 级
血清胆红素	SB		μmol/L
凝血酶原活动度	Pa		对照值-8.7 患者值-8.7
白球蛋白比值	A/G		>2者以2代入
血清肌酐值	Cr		μmol/L

模型组死亡病例的病死概率值最小为0.146, 其中有95.8%病人的病死概率值≥0.5, 且多数趋向于1; 存活组病例中96%的病人病死概率值<0.5, 多数趋向于0。介于0.146~0.499之间者16例, 死亡5例。验证组病死概率值<0.146者24例, 死亡3例, ≥0.5者17例全部死亡, 介于0.146~0.499之间者6例, 死亡2

表1 重型肝炎筛选的7个变量

序号	变量	相关系数	标准差	t 值
1	I	1.255452	0.409699	3.0643
2	H	2.317152	0.541827	4.2771
3	B	2.456348	0.538339	4.5628
4	SB	0.152963	0.55031E-01	2.7796
5	Pa	-0.110851	0.46964E-01	-2.9991
6	A/G	-7.048429	1.497696	-4.7062
7	Cr	0.732642	0.288807	2.5368

注: 1. 检验(Log-Likelihood)结果: -27.984483
2. 所用化验指标均采用习用单位

例。以0.146及0.5为界, 将重肝病死概率值分为三个等级, 各级的病死率见表3。结果表明, 各级之间病死率相差非常显著P<0.01。提示, 用总病死率评价药物疗效及抢救质量似不尽合理。

表3 各级病死概率值的病死率

病死概率	总数	死亡	存活	病死率
0.000-	91	3	88	0.033
0.116-	22	7	15	0.318
0.500-	135	132	3	0.978
合计	248	112	106	0.573

另外, 若Logistic的模型为Logit(P(X₁, X₂, ..., X_k)), 则通过这一方程我们可计算关于变量X*=(X₁^{*}, X₂^{*}, ..., X_k^{*}), 及X'=(X₁['], X₂['], ..., X_k['])的比数比(odd ratio)Ψ(X*, X'), 其计算公式为:

$$\psi(X^*, X') = \exp\{\text{Logit}[\text{Pr}(X_1^*, X_2^*, \dots, X_k^*)] - \text{Logit}[\text{Pr}(X_1', X_2', \dots, X_k')]\}$$
$$= \exp(\sum \beta_j (X_j^* - X_j'))$$

由于重型肝炎在整个人群中的死亡率较小, 故可用比值比作为X*及X'的相对危险度, 也即具有变量X*的病人死亡的概率为具有变量X'的病病人的exp(Σβ_j(X_j^{*}-X_j[']))倍。

例如, AB两患者的I、H、B、SB、Pa、A/G、Cr的值分别为0、3、1、154、0.228、

$$\psi(A, B) = e^{1.255 \times 0 + 2.317 \times 3 + 2.456 \times 0 + 0.009 \times (-466) - 14.085 \times (-0.099) - 7.048 \times 0.47 + 0.008 \times 115} \\ = 5.8$$

即A病人死亡的可能性是B病人的5.8倍。

讨 论

重肝患者由于肝功能衰竭, 导致内环境严重紊乱时机体所能承受的最大负荷, 即病情从可以逆转走向机能活动解体的转折点, 因患者个体差异而有不同, 由表3可知, 病死率值 <0.146 的患者多数可以存活, ≥ 0.5 的患者多数预后凶险, 以0.146及0.5为界, 将重肝病死率值分为三个等级, 以此来表示病情处在早期、过度期及晚期, 对临床研究具有指导意义。

一、用作病情诊断及预测转归: 重肝患者肝细胞变性坏死的数量与肝功能衰竭的程度平行^[8], 大量肝细胞变性坏死, 肝功能衰竭, 体内毒性代谢产物堆积, 不仅会加重肝实质损害, 而且导致多脏器功能减退或衰竭, 并形成恶性循环是重肝死亡的主要原因之一^[4~6]。重肝病情发展阶段不同, 内科的治疗结果有明显差异(表3), 因此重肝的诊断应包括病期, 这已为多数临床工作者所关心。用病死率值划分病期, 简便易行, 且较客观, 可作为病期诊断的较好方法之一。患者入院时病情严重程度各异, 且多在发展, 接诊时的病期诊断只代表入院前的病情, 以后应根据新的资料及时作出补充, 并观察发展动态。

二、为重肝临床研究科学分组提供一种简便方法: 实验研究均设有严格对照, 结果科学性强, 可重复性好。由于临床工作的特殊性, 在重型肝炎的临床研究中, 要设立较为理想的对照实属难以做到, 并已成为影响临床研究资料质量的主要原因之一。若按病死率值大小, 根据研究目的需要, 将病情分成2或3个等级, 分级分组观察, 所得结论定能更贴近实际。

1.2、159及0、0、1、620、0.327、0.73、44, 则A和B病人的相对危险度是:

三、制订治疗措施的依据: 目前虽无公认的阻断重肝病情发展的治疗药物, 但内科综合治疗, 在纠正机体代谢失衡, 维持内环境相对稳定, 防治并发症, 延长患者生存时间, 为变性坏死肝细胞复苏及再生创造条件和机会方面确有一定作为^[7]。病死率值 <0.146 的多数患者, 经内科综合治疗后可望康复, 而 >0.5 的患者, 病死率仍很高。因此对此类患者, 应拓宽抢救途径, 在内科综合治疗的同时, 创造条件, 采用包括胎肝制剂、血液透析、血浆置换及肝移植在内的新技术新疗法, 才有可能抢救更多患者的生命。

(本文由全军重肝协作组: 解放军第三〇二医院、南京军区81医院、第三军医大学西南及新桥医院、第二军医大学长海医院提供资料, 特此致谢)

Evaluation of Surveillance on the Case Fatality Rates in Patients with Severe Hepatitis and of Its Clinical Application
Xiao Ruiming, et al., Department of Infectious Diseases, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433

The prognosis of patients with severe hepatitis is related to the severity of the disease when they are admitted to hospital. We retrospectively analyzed the clinical and laboratory data of 201 cases of severe hepatitis with the method of logistic regression and had obtained 8 independent variables strongly affecting the prognosis to form the multiple regression discriminant equation. The eight independent variables are Pa, A/G, SB, BUN, Cr, hepatic encephalopathy, infection and digestive tract bleeding. We can get the values of case fatality rates from the equation. The degree of severity can be classified with the

value. Treatment plans can be drawn out and clinical research grouping can be improved on the basis of the values.

Key words Severe hepatitis Logistic regression Case fatality rate

参 考 文 献

- 1 肖瑞明, 陈随法, 陈志辉, 等. 重症肝炎的转归及其诊治. 中国急救医学, 1991, 11(6): 13.
- 2 陈菊梅. 中西医结合治疗重症病毒性肝炎. 第四届全军传染病学术会议论文摘编专题报告. 1989. 284.
- 3 彭玉发, 曾均国, 范大焱, 等. 亚急性重症肝炎病理分期与临床关系的研究. 临床肝胆病学杂志, 1990, 6(1):

42.

- 4 Christensen E, Bremmelgaard A, Bahnsen M, et al. Prediction of fatality in fulminant hepatic failure. Scand J Gastroenterol, 1984, 19(1): 90.
- 5 杨兴中, 张淑秀. 重症病毒性肝炎死因分析. 山西医药杂志, 1990, 9(5): 281.
- 6 陈士俊, 吕敏和, 刘百义, 等. 重型病毒性肝炎与多器官功能衰竭 (附116例临床分析). 临床肝胆病学杂志, 1992, 8(1): 34.
- 7 宋为云, 陈菊梅. 重型病毒性肝炎基础治疗的临床观察 (附189例分析). 临床肝胆病学杂志, 1992, 8(1): 32.

(收稿: 1992-10-20 修回: 1993-02-10)

佳木斯地区三个乡华支睾吸虫病流行病学调查

马峻文¹ 朱 有¹ 王文昌¹ 马 勇¹ 迟 军² 王 伟² 南树权² 陈 生³

为了对佳木斯地区华支睾吸虫进行有效地防治, 掌握其流行规律, 我们于1991年3~6月对佳木斯地区三个乡华支睾吸虫病进行了流行病学调查。

地处佳木斯地区黑龙江南岸的街津口乡和八岔乡是我国少数民族赫哲族居住地区, 当地居民以渔业为主; 而桦川县星火乡以种植水稻为主, 引用松花江水灌溉, 灌区常可网到麦穗鱼、白鲢鱼等, 居民引用水源为江水和井水。

一、人群感染率的调查: 对受检对象留取粪便2g水洗沉淀、涂片镜检。总受检人数3 324人, 阳性总数567人。三个乡人群总感染率以星火乡为最高, 达28%。街津口乡和八岔乡分别为11%和14%。各乡内部民族间人群感染率以朝鲜族为最高, 赫哲族居中, 汉族最低, 经统计学分析有显著性差异 ($P < 0.05$)。而各民族内部性别间感染率无明显差异 ($P > 0.05$)。各地年龄组人群感染率相比较街津口乡与八岔乡均以18岁以前的少年儿童组为高 ($P < 0.001$), 星火乡3~10岁组感染率最低。

二、感染方式: 当地居民喜食生鱼或经火烤及油煎的半熟鱼肉片, 儿童喜欢吃带冰的小鱼。剖鱼用的砧板生熟不分, 污染菜蔬与熟食。沿江地区儿童戏水捕鱼, 常将捕到的鱼衔在口中或用手拿着玩。

三、症状与体征: 567例肝吸虫感染阳性者无临床表现或轻微者居多, 以食欲减退、上腹疼痛、腹胀、不规则慢性腹泻等消化道症状为主, 肝脏肿大、肝区压痛

与胆囊肿大也较多见。在肝吸虫感染阳性者中, 合并原发性肝癌2例, 肝吸虫感染合并肝炎、肝硬化者多例。

四、中间宿主和保虫宿主的调查: 我们检获豆螺百余只未获阳性。调查了5种鱼共50尾, 查获部分感染肝吸虫囊蚴。对于保虫宿主, 我们采用留取粪便直接涂片镜检虫卵, 调查了当地群众饲养的猫、狗、猪等, 亦获部分阳性结果。

肝吸虫病在我国已知有20多个省、市、自治区流行, 过去认为本病基本上流行南方, 现已确知黑龙江省此病并不罕见, 本文报告的佳木斯地区三个乡肝吸虫病感染率较高与当地群众嗜好吃生鱼的习惯有密切关系。其中以朝鲜族感染率最高, 汉族最低, 赫哲族居中, 主要与民族生活习惯和吃生鱼机会多少有关。因当地男女都有吃生鱼的习惯, 所以同地区一个民族内部感染率在性别上无明显差异。从年龄分组看, 18岁以下少年儿童组明显高于成人组, 可能与当地少年儿童喜欢戏水捉弄和生吃小鱼、口衔小鱼的习惯有关。在567例肝吸虫感染阳性者重要的共存病有无黄疸型肝炎、肝硬化和肝癌, 是否肝吸虫感染为其诱因, 尚值得进一步探讨。肝吸虫病已成为严重威胁当地人民健康的一种常见地方病, 应引起足够的重视。

(收稿: 1992-10-20)

1. 佳木斯医学院 154002
2. 佳木斯市卫生防疫站
3. 桦川县苏家店医院