

# 肝硬化腹水临床特征、疗效及顽固性腹水危险因素分析

徐炜捷<sup>1</sup> 刘宝荣<sup>1</sup> 杨世达<sup>1</sup> 黄水文<sup>1</sup> 林建辉<sup>1</sup> 陈玮<sup>2</sup> 李芹<sup>2</sup>

(1. 福建医科大学孟超肝胆医院重症医学科 福建 福州 350025)

(2. 福建医科大学孟超肝胆医院中西医结合科 福建 福州 350025)

**【摘要】**目的 研究肝硬化腹水治疗的临床特征及疗效,探讨难治性腹水预后影响因素。方法 462例肝硬化腹水患者,根据腹水量程度分为1级(少量组)、2级(中等量组)及3级(大量组),比较3组患者疗效、血清-腹水白蛋白梯度(SAAG)及Child-pugh分级情况,将3级腹水组中顽固性腹水病人,根据生存状态分为存活组及死亡组,统计两组年龄、肝硬化相关并发症、肝脏生化、腹水检查等18个变量,进行单因素分析,并将 $P < 0.05$ 的变量纳入Cox回归模型进行多因素分析结果1级腹水组治疗显效率最高,3级腹水组治疗显效率最低,3组显效率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),1级腹水组Child-pugh评分B、C级的病例百分比低于2、3级两组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),2级腹水组Child-pugh评分C级的病例百分比低于3级腹水组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。1级腹水量组患者与3级腹水量组患者比较,血清ALB、腹水ALB、SAAG的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),单因素分析表明年龄、腹腔积液、肝性脑病、血清白蛋白、肌酐、凝血酶原时间、血钠、HBV DNA、Child-Pugh分级与顽固性肝硬化腹水患者预后有关( $P < 0.05$ )。多因素Cox回归表明,凝血酶原活性、肝性脑病、Child-pugh分级及低钠血症是顽固肝硬化腹水患者预后的独立影响因素。结论 肝硬化患者随着腹水量的增多,Child-pugh评分呈增加趋势,肝脏储备功能逐渐下降,腹水程度与肝硬化患者的肝功能、疗效相关;腹水量越多,SAAG越高。凝血酶原时间、低钠血症、肝性脑病、Child-Pugh分级是顽固性腹水预后的独立影响因素。

**【关键词】**肝硬化;腹水;顽固性腹水;危险因素

腹水是肝硬化患者常见的严重的并发症之一,也是提示肝硬化预后不良的一种表现。有报道称,出现腹水的肝硬化患者1年死亡率约为15%,而5年死亡率约44%~85%<sup>[1]</sup>,其中的顽固性腹水死亡率更高,6个月死亡率达50%,1年死亡率可达75%<sup>[2]</sup>。本研究通过对肝硬化腹水患者的临床特征的剖析及疗效的分析,加深对肝硬化腹水的认识,并且通过探讨顽固性腹水预后的独立影响因素,为改善肝硬化患者的预后制定临床决策提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例选择

回顾性分析2015年1月至2017年12月我院接诊的肝硬化腹水患者456例临床资料。其中男性312例,女性144例,年龄介于32~86岁,平均年龄(58.9±12.08)岁,腹水存在时间2周~11年。肝硬化的诊断参照2019年中华医学会肝病分会《肝硬化诊治指南》<sup>[3]</sup>的肝硬化诊断标准,且B超确定有腹水者,排除合并有胃肠道恶性肿瘤、腹腔恶性肿瘤、结核性腹膜炎、心衰及由此引起的腹水患者。

### 1.2 方法

1.2.1 记录患者临床特征(性别、年龄、腹水量、肝硬化病因等)、入院24小时(h)内化验指标,包括血清总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT)、血清钠(Na)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、腹水白蛋白等,进行Child-pugh分级评估,计算血清-腹水白蛋白梯度(SAAG)=血清Alb-腹水Alb。

1.2.2 腹水量的分级及顽固性的腹水定义参照2018年中华医学会肝病分会《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》<sup>[4]</sup>。1级(少量腹水):只有通过B超检查才能发现的腹水,一般无腹胀的表现,移动性浊音阴性,腹水位于各个间隙,深度<3cm;2级(中量腹水):常有中等程度的腹胀和对称性腹部膨隆,移动性浊音阴性或者阳性,深度3~10cm;3级(大量腹水):腹胀较明显,查体移动性浊音阳性,可有腹部膨隆

甚至脐疝,超声可见腹水占据全腹部,深度>10cm。顽固性腹水:1)较大剂量的利尿药物(螺内酯160mg/d,呋塞米80mg/d)治疗至少持续一周或者间断性放腹水(4000~5000ml/次)以及联合白蛋白(20~40g/次/d)治疗2周腹水无消退;2)出现难以控制的利尿剂相关的并发症或不良反应。

### 1.2.3 疗效判断:

1) 疗效判断标准参照文献拟定<sup>[5]</sup>:治疗两星期后复查腹水B超,腹水完全消退或程度减级(即大量变为中量;中量变为少量)为显效;无消退或程度增级(少量变为中量;中量变为大量)为无效。

2) 随访顽固性腹水1年内生存状态。根据随访情况,分为存活组及死亡组。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行统计分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,腹水不同级别组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用S-N-K法,组间率比较采用卡方检验。对可能影响难治性腹水预后的因素进行单因素分析,计数资料、等级分组资料采用 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本t检验。再将单因素分析有统计学意义的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

本研究共收集456例患者临床资料,基本特征见表1。456例患者中男性312例(68.42%),女性144例(31.57%),男性多于女性,平均年龄为(58.9±12.08)岁。乙型肝炎肝硬化患者274例(60.08%),慢性乙型肝炎是本研究肝硬化病例的第一位病因。患者肝功能child-pugh评分分级,A级56例(12.28%),B级289例(63.37%),C级111例(24.34%),B级最多见。腹水情况:少量腹水1级143例(31.35%),2级中等量腹水191例(41.88%),3级大量腹水122例(26.75%),

B组中等量腹水患者占比例最大。3组在性别、年龄及肝硬化病因方面比较差异无统计学意义。456例患者平均血清钠浓度 (133.27±7.12) mmol / L, 平均SAAG (23.12±7.23) mmol / L。

表1 不同程度腹水患者的基本临床特征

临床特征	数值	
性别, 例 (男/女)		
年龄, 岁 ( $\bar{x}\pm s$ )		
病因, n (%)		
慢性乙型肝炎	例 (	%)
酒精性	例 (	)
自身免疫	例 (	)
病因未明及其他	例 (	)
腹水量分级, n (%)		
少量	例 (	%)
中等	例 (	%)
大量	例 (	%)
Child-pugh 分级, n (%)		
A 级	例 (	%)
B 级	例 (	)
C 级	例 (	%)
血清钠浓度, mmol/L ( $\bar{x}\pm s$ )	(	) mmol / L
平均血清白蛋白 - 腹水白蛋白梯度 SAAG, g/l ( $\bar{x}\pm s$ )	(	) mmol / L

2.2 不同腹水量与疗效的关系

不同腹水量与疗效的关系见表2, 由表中可见, 随着腹水量的增多, 疗效越差, 3组治疗后显效率比较,  $\chi^2$  检验示 P

< 0.05, 差异有统计学意义。

2.3 不同腹水量组 Child-pugh 分级比较

3组不同程度腹水患者中, Child-pugh 评分 B 级患者所占比例最大, 1 级 Child-pugh 评分 B、C 级的病例百分比与 2、3 级两组相比,  $\chi^2$  检验示 P < 0.05, 差异有统计学意义, 但 2、3 级腹水组比较, Child-pugh 评分 B 级的病例百分比差异无统计学意义 (P > 0.05), 2、3 级腹水组比较, Child-pugh 评分 C 级的病例百分比差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

2.4 不同腹水量 SAAG 比较

3组不同程度腹水患者中, 随着腹水量增加, 1 级腹水患者与 3 级血清 ALB、腹水 ALB、SAAG 的差异均有统计学意义 (P < 0.05), 其余组间比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4。

2.5 顽固性腹水的预后影响因素分析

121 例 3 级腹水中有 61 例顽固性腹水, 根据预后不同分为存活组 32 例, 死亡组 29 例, 对两组中的 18 个指标进行单因素分析: 其中性别、肝硬化病因、血红蛋白含量、血钾、血氯、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、空腹血糖、血清尿素氮 9 项指标对肝硬化顽固性腹水患者的预后无统计学意义 (P > 0.05), 9 项指标与肝硬化顽固性腹水患者的预后统计学意义 (P < 0.05), 分别是年龄、腹水量、肝性脑病、血清白蛋白、肌酐、凝血酶原时间、血钠、HBV DNA、Child-Pugh 分级, 将这些指标进行多因素 Cox 回归分析, 结果如表 5, 提示凝血酶原时间、肝性脑病、血钠、Child-pugh 分级是顽固性腹水的预后的独立影响因素。

3 讨论

腹水是肝硬化自然病程进展的重要指标之一, 也是失代偿

表2 不同程度腹水的疗效比较

组别	例数	显效	无效
1 级	143 例	115 例 (80.4%)	28 例 (29.4%)
2 级	191 例	122 例 (63.9%)	69 例 (36.1%)
3 级	121 例	50 例 (41.3%)	71 例 (58.7%)

表3 不同腹水量 Child-pugh 分级比较

腹水量	例数	A 级	B 级	C 级
1 级	143 例	64 例 (44.8%)	52 例 (36.4%)	24 例 (16.8%)
2 级	191 例	0 例 (0%)	112 例 (58.6%)	79 例 (41.4%)
3 级	121 例	0 例 (0%)	57 例 (47.1%)	64 例 (52.9%)

表4 不同腹水量的血清白蛋白、腹水白蛋白及 SAAG 比较

腹水量	例数	血清白蛋白 (g/l)	腹水白蛋白 (g/l)	SAAG
1 级	143 例	32.1±2.8	15.5±3.1	16.8±3.3
2 级	191 例	29.6±3.1	12.1±2.5	17.9±2.7
3 级	121 例	26.3±2.6	7.7±1.8	19.9±1.9

表 5 顽固性腹水的预后影响因素分析

临床因素	偏回归系数 $\beta$	SE	Wald	P 值	HR	95%CI
年龄	0.132	0.236	0.652	0.365	1.211	0.867-2.025
腹水量	0.167	0.522	0.032	0.492	1.052	0.398-2.232
肝性脑病	0.786	0.422	0.032	0.004	2.242	1.120-3.235
血清白蛋白	-0.007	0.356	0.043	0.553	1.272	0.672-1.852
肌酐	-0.136	0.692	2.672	0.243	0.238	0.918-3.985
凝血酶原时间	-0.058	0.021	7.361	0.007	0.944	0.905-0.984
血钠	-1.296	0.340	14.536	0.005	0.274	0.141-0.533
HBV-DNA	0.544	0.632	2.224	0.123	1.682	0.782-2.986
Child-pugh	1.333	0.134	4.622	0.032	1.333	1.026-1.731

期的肝硬化患者最常见的严重并发症之一，腹水的预防与治疗一直是临床医生在工作中的难点及研究的热点问题。因此，对于了解肝硬化腹水患者的临床特征，正确的评估其肝功能，明确其相关的危险因素，对于临床中监测病情以及拟定相应的治疗方案，改善患者的预后具有重要的意义<sup>[6]</sup>。

本研究中的肝硬化合并腹水患者的临床特征，男性患者多于女性，病因中以乙型肝炎病毒感染占多数，这与我国肝硬化患者的主要病因是乙型肝炎病毒感染相符，而不同病因的肝硬化终末期均可出现不同程度的腹水。

通过本研究发现 3 组肝硬化腹水患者治疗后的显效率受到腹水量程度影响明显，腹水量越多疗效越差，考虑与肝硬化出现大量腹水患者合并肝肾综合征及电解质的紊乱等并发症的概率更大一些，从而影响了治疗效果所致。

腹水是肝硬化自然病程进展的表现，而肝功能 Child-Pugh 评分标准是临床上常用来对肝硬化患者的肝脏储备功能进行评估的分级标准，本研究探讨了腹水量与 Child-Pugh 之间的关系。结果显示，随着腹水量的逐渐增多，肝功能 Child-pugh 评分也呈逐渐增高的趋势，1 级与 2、3 级腹水组相比较差异具有统计学意义，但 2 级和 3 级腹水组肝功能 Child-pugh 评分差异并无统计学意义，提示腹水程度与肝功能严重程度并不完全呈线性相关的关系，因此临床工作中也并不能够仅仅依据腹水的严重程度来判断肝硬化患者的肝功能储备情况。

门静脉高压是肝硬化患者腹水形成的主要原因以及始动因素，SAAG 即血清白蛋白与同日内测得的腹水白蛋白之间的差值，可间接反映了血清与腹水的渗透压差，从而判断腹水是否因门静脉压力增高所引起<sup>[7]</sup>，门静脉压力与 SAAG 呈一正相关的关系<sup>[4]</sup>。本研究显示，腹水量越多，SAAG 越高。在 3 级腹水人群中，该特征表现尤其明显，说明肝硬化腹水的增多及治疗困难，是门静脉高压的必然结果。

临床有研究表明：肝硬化腹水患者中将近 5%~10% 的会出现顽固性腹水，这往往提示患者预后不良，且生活质量会明显降低<sup>[8]</sup>。顽固性腹水属于肝硬化失代偿向终末期转化的临床症状，患者已经对利尿剂的治疗并不敏感，甚至应用利尿剂

时，会出现肝性脑病、电解质紊乱等并发症的风险，严重影响患者的生活质量，甚至危及了生命。所以，了解顽固性腹水的危险因素，有助于改善患者预后，提高疗效。本研究中约有 61 例（约占总肝硬化腹水病例数 13.4%）的顽固性腹水，随访期内死亡率为 47.5%，同时发现年龄、腹腔积液、肝性脑病、血清 ALB、肌酐、PT、Na、HBV-DNA、Child-Pugh 分级 9 个指标与顽固性腹水的预后相关，其中 PT、肝性脑病、Na、Child-pugh 分级是顽固性腹水的独立影响因素。

肝硬化患者维生素 K1 缺乏，同时其他凝血因子合成减少以及部分肝硬化患者出现脾功能亢进导致血小板减少等因素均有可能导致凝血酶原时间的延长。有研究表明凝血酶原时间是反映肝脏合成功能、储备功能、病变严重程度及肝硬化顽固性腹水患者预后的一个非常重要的指标<sup>[9]</sup>，肝性脑病是失代偿肝硬化患者中最严重的并发症之一，死亡率高，为严重的肝功能失调或障碍所致，是一种以代谢紊乱为主要特征的中枢神经系统功能失调综合征，与顽固性大量腹水明显相关，死亡率高。近年研究显示，肝硬化低钠血症是肝硬化患者预后差的独立危险因素之一<sup>[10]</sup>，且已受到临床的重视，与本研究结果相似。肝硬化顽固性腹水患者预后与肝功能分级明显相关，Child-Pugh 分级能反应肝脏病变的严重程度。

综上所述，肝硬化患者随着腹水量的逐渐增加，治疗效果欠佳，影响患者预后甚至危及生命。因此，临床上应高度重视出现中等量以上腹水及顽固性腹水的肝硬化患者，并密切监测肝功能、血钠、凝血酶原时间、肝性脑病等相关危险因素指标，改善预后。临床如何综合考虑相关的危险因素，更好拟定治疗方案，值得进一步研究。

#### 参考文献：

- [1] Planas R, Montoliu S, Belleste B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006.4(11):1385-1394
- [2] Krag A, Bendten F, Henriksen JH, et al. Low cardiac output predicts Development of hepatorenal syndrome and survival in

(下转第 82 页)

会上一些比较资深的行业专家来做指导工作。在高职院校建立起专门的职业规划部门是非常重要的,职业规划部门需要明确自己的职责和目标,要加强和多个部门之间的协调合作。在高职院校学生处以及招生就业处是职业规划教育的一个主要的责任机构,需要在专业教育的过程中做到全阶段的辅导。高职院校的教务处需要督促专业教师对学生进行专业的调研,再结合校企合作提升学生的专业技能,培养学生的劳动价值观<sup>[6]</sup>。

#### 结束语

综上所述,高职院校需要结合现今的市场环境有效的培养学生的劳动价值观,学生需要在家庭教育以及社会实践和学校的引导下不断的学习药学方面的专业技能,这样才能让学生在以后踏入了工作之后,对工作更加的游刃有余。高职院校也能完成自己的教学使命,为社会输送高质量的人才,促进我国经济的可持续发展。

#### 参考文献:

[1] 陆培洁. 经济大发展下的高职大学生劳动价值观的培养

路径探析[J]. 经济师,2020,(9):192-193.

[2] 曹璟宜. 新时代下提升卫生类高职院校学生教学与就业质量对策研究[J]. 现代职业教育,2018,(18):28-29. DOI:10.3969/j.issn.2096-0603.2018.18.014.

[3] 莫军成. 药学生素质培养的探讨[J]. 华夏医学,2001,14(4):541-542. DOI:10.3969/j.issn.1008-2409.2001.04.100.

[4] 杨荣. 药学中职业生常见仪器教学设计研究[D]. 广西:广西师范大学,2008. DOI:10.7666/d.d062082.

[5] 刘素芹. 江苏省卫生高职院校学生职业道德教育现状的调查研究[D]. 江苏:东南大学,2014. DOI:10.7666/d.Y2706607.

[6] 徐晓媛. 21世纪初高等药学人才培养模式研究[D]. 江苏:南京大学,2000.

#### 基金项目:

此论文研究成果属于广西农业职业技术学院2019年人文社会科学研究课题《新时代高职院校药学类专业学生劳动养成教育研究与实践》(项目编号YZS1925)

(上接第59页)

patients with cirrhosis and ascites[J]. Gut,2010,59(1):105-110

[3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425.

[4] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(1):21-31. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2018.01.006.

[5] 李慧丽,卢雪峰,李娜等. 恩替卡韦联合前列地尔治疗乙型肝炎肝硬化腹水的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(2):292-295.

[6] 王家龙,李绍白. 肝脏病学. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2013:630-645.

[7] Rodrigue Z, Vargas Bo, Monge Salgado E, Montes Teves P, et

al. Diagnostic Of ascites due to portal hypertension: accuracy of the serum-ascites albumin gradient and protein analyses in ascitic fluid[J]. Rev Gastroenterol Peru,2014,34(1):23-28

[8] 孟春阳,张红旭. 小剂量奥曲肽治疗肝硬化顽固性腹水30例临床疗效观察[J]. 中国实用医药,2015,10(22):204-205.

[9] 宋郊,李永清. 止凝血试验检测与肝脏疾病的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2007,23(4):289-290.

[10] Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, et al. Clinical relevance of Hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. DigLives Dis,2000,32:605-610.

项目支持:福建省“创双高”中医疫病重点专科。