

液体平衡对肝硬化合并肝性脑病患者短期预后的影响*

史东阳¹ 肖玲燕¹ 杨凯¹ 崔大广¹ 郑以山¹

[摘要] 目的:研究液体平衡对肝硬化合并肝性脑病患者短期预后的影响,为肝硬化合并肝性脑病患者早期合理的液体治疗提供依据。方法:回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 3 月入住南京中医药大学附属南京医院重症医学科(ICU)的肝硬化合并肝性脑病患者共 71 例。根据患者转入 ICU 28 d 后是否存活分为存活组和死亡组,比较两组患者的各项数据,包括人口学特征(性别、年龄)、基础疾病(高血压、糖尿病等)、急性生理与慢性健康评分(APACHE II)、实验室检查[白细胞、血小板、血红蛋白、血细胞比容、总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、凝血酶原活动度(PTA)、血清钾、血清钠、血乳酸、血氨等]、入 ICU 后前 3 d 液体总平衡量、住 ICU 时间等指标并进行统计学分析。两组间比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验,两组间计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验,应用 logistic 回归模型进行多因素分析,采用 Pearson 相关分析法分析两组患者入 ICU 后前 3 d 液体总平衡量与 28 d 生存率的关系。结果:单因素分析显示,两组患者 APACHE II 评分、总胆红素值、PTA 及前 3 d 液体总平衡量之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者多因素 logistic 回归分析显示,前 3 d 液体总平衡量($OR = 1.000, 95\%CI: 1.000 \sim 1.001$)、总胆红素值($OR = 1.006, 95\%CI: 1.002 \sim 1.010$)及 APACHE II 评分($OR = 1.152, 95\%CI: 1.008 \sim 1.318$)为肝硬化合并肝性脑病患者 28 d 预后的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线提示该模型预测肝硬化合并肝性脑病患者 28 d 预后的曲线下面积(AUC)为 0.857($P < 0.01, 95\%CI: 0.767 \sim 0.948$);Pearson 相关分析显示前 3 d 液体总平衡量与生存率的相关系数为 $-0.366(P < 0.05)$ 。结论:入 ICU 后前 3 d 液体总平衡量、总胆红素值及 APACHE II 评分是影响肝硬化合并肝性脑病患者 28 d 生存率的独立危险因素,前 3 d 总液体平衡量和生存率呈负相关,较少的液体入量可能会降低患者病死率。

[关键词] 肝硬化;肝性脑病;液体平衡;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.10.009

[中图分类号] R575.2 **[文献标志码]** A

Effect of fluid balance on short-term prognosis in patients of liver cirrhosis with hepatic encephalopathy

SHI Dongyang XIAO Lingyan YANG Kai CUI Daguang ZHENG Yishan

(Department of Intensive Care Unit, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, the Second Hospital of Nanjing, Nanjing, 210003, China)

Corresponding author: ZHENG Yishan, E-mail: doctor0219@163.com

Abstract Objective: To study the effect of fluid balance on the short-term prognosis in patients of liver cirrhosis with hepatic encephalopathy, and to provide evidence for early and reasonable fluid therapy for patients with liver cirrhosis complicated with hepatic encephalopathy. **Methods:** Seventy-one patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy who were admitted to the intensive care unit(ICU) of Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to March 2021 were retrospectively analyzed. According to whether the patients survived 28 days after being transferred to the ICU, they were divided into the survival group and the death group. The data of the two groups of patients were compared, including demographic characteristics(sex, age), underlying diseases(hypertension, diabetes, etc.), acute physiology and chronic health evaluation(APACHE II) score, laboratory tests(leukocytes, platelets, hemoglobin, hematocrit, total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, albumin, prothrombin activity(PTA), serum potassium, serum sodium, blood lactate, blood ammonia, etc.), total fluid balance in the first 3 days after ICU admission, ICU stay time were statistically analyzed. The comparison between the two groups was performed by *t* test or Mann-Whitney *U* test, the count data between the two groups was by the χ^2 test or Fisher's precise test, the logistic regression model was used for multivariate analysis, Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between the total fluid balance in the 3 days after admission to the ICU and the 28-day survival rate

*基金项目:“江苏省十三五科教强卫”青年医学人才(No:QNRC2016056)

¹南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)重症医学科(南京,210003)

通信作者:郑以山,E-mail:doctor0219@163.com

in the two groups. **Results:** Univariate analysis showed that there were significant differences in APACHE II score, total bilirubin value, prothrombin activity and total fluid balance in the first 3 days between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the total fluid balance in the first 3 days ($OR = 1.000$, 95% CI : 1.000—1.001), total bilirubin value ($OR = 1.006$, 95% CI : 1.002—1.010) and APACHE II score ($OR = 1.152$, 95% CI : 1.008—1.318) were independent risk factor for the 28-day prognosis of patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy ($P < 0.05$); The ROC curve suggested that the area under the curve (AUC) of the model to predict the prognosis of patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy at 28 days was 0.857 ($P < 0.01$, 95% CI : 0.767—0.948); Pearson correlation analysis showed that the correlation coefficient between the total fluid balance in the first 3 days and the survival rate was -0.366 ($P < 0.05$). **Conclusion:** The total fluid balance in the first 3 days after admission to the ICU, total bilirubin and APACHE II score are independent risk factors affecting the 28-day survival rate of patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy. Total fluid balance in the first 3 days was negative correlated with survival, and less fluid intake may reduce the mortality of the patients.

Key words liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; liquid balance; prognosis

肝硬化是各种慢性肝病的终末阶段,病理表现为肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成等,代偿期肝硬化可无明显临床症状,但失代偿期可以出现门静脉高压、肝功能衰竭、腹水、消化道出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等并发症,并导致多脏器功能衰竭而死亡^[1]。其中肝性脑病是肝硬化患者失代偿期常见的一个并发症^[2],严重肝性脑病患者可能合并脓毒症、多脏器功能不全等,常常需收治 ICU 抢救治疗,治疗措施包括抗肝性脑病、人工肝支持、抗感染、液体复苏、各脏器功能支持等^[3];已有研究指出,液体平衡对脓症患者预后有明显的影响^[4],液体过负荷可明显增加患者病死率^[5],而液体平衡对肝硬化合并肝性脑病的预后是否有影响作用目前还缺乏相关研究,本研究通过一项回顾性分析来探讨液体平衡对肝硬化合并肝性脑病患者短期预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2018 年 1 月—2021 年 3 月入住南京中医药大学附属南京医院 ICU 的肝硬化合并肝性脑病患者,所有患者的诊断均符合《肝硬化肝性脑病诊疗指南》中的诊断标准^[6],最终共 71 例患者被纳入研究。其中男 41 例,女 30 例;年龄 18~92 岁,平均(57±13)岁。根据入 ICU 后 28 d 是否存活分为存活组(39 例)和死亡组(32 例)。

纳入标准:①确诊为肝硬化合并肝性脑病的患者,其诊断符合肝硬化肝性脑病诊疗指南中的诊断标准;②患者的临床资料及实验室检查完整可供分析。

排除标准:①年龄 < 18 岁;②合并肝癌或其他肿瘤;③合并慢性肾病需长期透析。

1.2 观察指标

收集两组患者的各项基线资料包括性别、年龄、是否合并高血压病、合并糖尿病、APACHE II 评分、实验室指标包括白细胞、血小板、血红蛋白、血细胞

比容、总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、PTA、血清钾、血清钠、血乳酸、血氨等,以及两组患者入 ICU 后前 3 d 液体总平衡量、住 ICU 时间等指标,其中液体总平衡量=总入量(静脉输液+静脉输血+静脉泵入药物+经胃肠道入量)减去总出量(尿液、粪便和引流液)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析,服从或近似服从正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组间比较采用 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。两组间计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验,采用 logistic 回归模型进行多因素分析并绘制 ROC 曲线,采用 pearson 相关分析进行两组患者入 ICU 后前 3 d 液体总平衡量与 28 d 生存时间的关系分析,检验水准为双侧 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间各项指标的单因素比较

存活组和死亡组各项指标进行单因素分析,结果显示两组患者 APACHE II 评分、总胆红素、PTA 以及入 ICU 后前 3 d 液体总平衡量之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 28 d 生存的 logistic 回归分析

根据上述单因素分析结果,采用向前(LR)法进行 logistic 回归分析,结果显示前 3 d 液体总平衡量、总胆红素、APACHE II 评分是影响肝硬化合并肝性脑病 28 d 生存的独立危险因素,见表 2。

2.3 ROC 曲线验证回归模型

分别作出各项危险因素及模型对肝硬化合并肝性脑病患者 28 d 预后的预测能力的 ROC 曲线,结果显示总胆红素的曲线下面积(AUC)为 0.654,95% CI : 0.521~0.787;前 3 d 液体总平衡量的 AUC 为 0.683,95% CI : 0.556~0.811;APACHE II 评分的

AUC 为 0.684,95%CI:0.561~0.807;回归模型的 AUC 为 0.857,95%CI:0.767~0.948,灵敏度为 0.750,特异度为 0.812,高于各单一危险因素的 AUC,见图 1。

表 1 两组患者各项数据的单因素比较

指标	存活组(39 例)	死亡组(32 例)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄/岁	56.2±2.13	57.8±2.49	-0.492	0.624
男性/例(%)	25(64.1)	16(50)	1.433	0.231
高血压/例(%)	6(15.4)	8(25.0)	1.027	0.331
糖尿病/例(%)	6(15.4)	9(28.1)	1.712	0.191
APACHE II 评分/分	17.30±5.17	20.90±5.05	-2.989	0.004
白细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	7.23(4.66~11.60)	9.43(6.02~13.60)	-1.572	0.116
血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	83(46~124)	57(35~109)	-1.416	0.157
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	97.4±30.6	99.9±23.1	-0.372	0.711
血细胞比容/%	28.5±8.7	29.9±6.5	-0.761	0.449
总胆红素/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	96(29~211)	267.9(54~453)	-2.219	0.026
谷丙转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	42(24~140)	68.1(23.8~214.0)	-1.011	0.312
谷草转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	68.5(45~144)	113(44.0~250.9)	-1.063	0.288
白蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	30.0±4.5	31.3±3.7	-1.351	0.181
PTA/%	39.7(29.7~54.3)	29.2(18.4~39.6)	-2.479	0.013
血清钾/($mmol \cdot L^{-1}$)	4.01±0.74	3.86±0.58	1.212	0.230
血清钠/($mmol \cdot L^{-1}$)	138.00±6.54	137.3±8.4	0.414	0.680
乳酸/($mmol \cdot L^{-1}$)	2.91±2.20	3.73±1.7	-1.714	0.091
血氨/($mmol \cdot L^{-1}$)	122(59~205)	137(113~224)	-1.514	0.130
入 ICU 后前 3 d 液体总平衡量/mL	-459.9±1109.3	622.7±1666.9	-3.270	0.002
住 ICU 时间/d	7(5~11)	7(4~10)	-0.882	0.378

表 2 两组患者多因素 logistic 回归分析结果

变量	OR	95%CI	P
前 3 d 液体总平衡量	1.001	(1.000~1.001)	0.002
总胆红素	1.006	(1.002~1.010)	0.001
APACHE II 评分	1.152	(1.008~1.318)	0.038

2.4 入 ICU 后前 3 d 内液体平衡量和生存率的相关性分析

用 Pearson 进行相关性分析,分析患者入 ICU 后前 3 d 内液体平衡量与生存率之间的关系,pearson 相关系数为-0.366, $P=0.002$,表明前 3 d 内液体平衡量与患者生存率之间呈负相关($P<0.05$)。

3 讨论

肝性脑病是肝硬化患者常见的一个并发症,轻症可无明显临床症状,重症患者多伴有昏迷^[7]。轻型肝性脑病经过祛除诱因、药物治疗及对症支持治疗后均可缓解,而对于重症肝性脑病,常常合并各种并发症,如消化道出血、脓毒症、肾功能不全等^[8],这些并发症和肝性脑病互为因果,互相促进病情的发展,往往治疗困难,对于出现可能危及生命的并发症

的肝性脑病患者,一般需住重症监护室(ICU)抢救治疗。

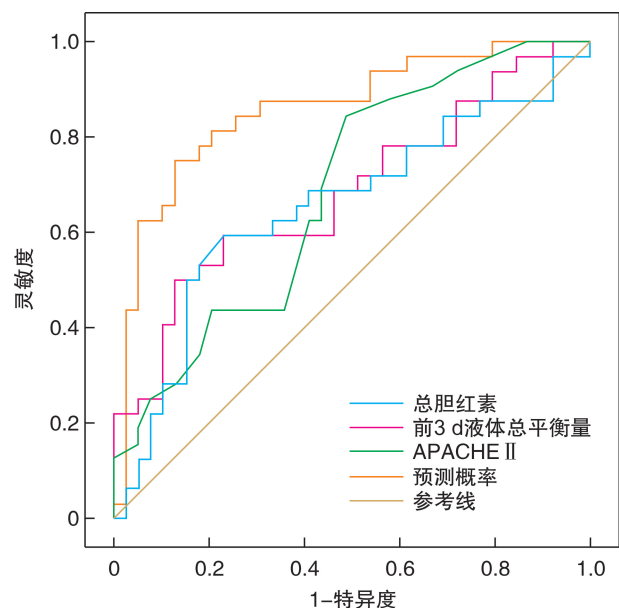


图 1 各单一危险因素及回归模型的 ROC 曲线

几乎所有危重患者在 ICU 住院期间都会接受不同量的液体治疗。危重患者的液体复苏包括 4 个阶段:抢救、优化、稳定和降级^[9]。这些阶段的持续时间和顺序在不同患者之间差异很大。在复苏过程中,静脉输液是最主要的液体复苏途径,复苏成功的标志包括平均动脉压 ≥ 65 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),CVP 达到 8~12 mmHg,SVO₂ > 70%,尿量 > 30 mL/h,血清乳酸 ≤ 2 mmol/L 等^[10]。然而在复苏达标后,患者通常会继续接受不同量的液体治疗,这最终可能导致液体超负荷^[11]。这种额外的液体有可能在组织中积聚,尤其是在毛细血管通透性增加的情况下,过多的液体会持续渗漏到血管外各种组织间隙内,并导致器官水肿和功能障碍。已有多项研究表明,对于各种急危重症患者,持续的累积正液体平衡会对危重患者的预后产生不良影响^[12-13]。在急性肾功能衰竭患者中,限制性体液管理方案可降低累积液体平衡并降低死亡风险^[14];Wieggers 等^[15]在一项多中心、前瞻性对比研究中发现,在创伤性脑损伤的危重患者中,更积极的液体平衡与更差的结局相关;赵千文等^[16]的研究发现,对于急性呼吸窘迫综合征患者,实施限制性液体负平衡治疗对减轻肺水肿、改善氧合指数、缩短机械通气及住 ICU 时间以及提高患者生存率有积极作用。

对于肝硬化合并肝性脑病患者,常常会存在各种问题,包括腹水、肝性胸水、食管胃底静脉曲张、肝肾综合征、电解质紊乱等等,这可能使血流动力学评估和液体管理更加复杂。肝硬化患者内脏血管舒张,尤其是合并脓毒症或出血等并发症时,通常会导致有效的血容量不足,在这种情况下,积极的液体复苏对于恢复血流动力学稳定性是必要的,但这有可能进一步加重慢性充血,组织充血水肿可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致进一步的钠和水潴留^[17]。水钠潴留可导致肾血管收缩,同时如果合并腹水,腹内压升高,可能导致急性肾功能衰竭并进一步导致液体过负荷。

目前认为,高氨血症是肝性脑病的发病机制之一^[18],但在临床中血氨水平常常与肝性脑病的发生与发展及严重程度不平行,这可能是由于血氨水平实际上受到多种因素的影响^[19],本研究发现两组患者血氨水平之间的差异无统计学意义。但是在肝硬化患者存在高血氨的状态下,如果同时合并有腹水、腹腔感染、消化道出血等诱因,可加重脑水肿,导致意识障碍进行性加重。对于严重脑水肿患者,积极的脱水剂治疗可以改善脑水肿,进而改善意识障碍^[20],但脱水治疗和液体复苏治疗势必存在矛盾之处,因此,肝硬化合并肝性脑病患者的液体复苏具有一定的挑战性,液体正平衡或负平衡会产生不同的

影响。目前尚缺乏关于液体平衡对肝硬化合并肝性脑病患者预后影响的数据。

本研究发现,入住 ICU 后前 3 d 液体总平衡量、总胆红素、APACHE II 评分是影响肝硬化合并肝性脑病 28 d 生存率的独立危险因素,前 3 d 内液体平衡量与患者生存率呈负相关,即液体正平衡越多,患者的病死率越高。已有研究表明,慢加急性肝衰竭患者胆红素水平升高与住院病死率独立相关^[21]。已经证实高 APACHE II 评分是预测脓毒症患者病死率的理想指标^[22],肝硬化患者也不例外,这也印证了我们的研究结果。同时在我们的研究队列中,我们发现,与存活组相比,死亡组患者中前 3 d 液体正平衡的量更多,两组之间的差异具有统计学意义,这种额外的液体可能导致进一步的器官水肿和功能障碍,并增加死亡风险。对于肝硬化合并肝性脑病患者,由于存在脑水肿、腹水、胸腔积液等液体积聚的表现,液体正平衡更可能加重组织水肿,从而加重病情,影响患者病死率。这表明对于这些患者,在维持循环稳定和保证组织基本灌注的基础上,尽量减少液体的给入可能会改善患者的预后。

本研究还存在不足之处,首先,这是一项单中心回顾性分析,入组患者的基线水平存在差异,可能会出现选择偏倚。其次,我们统计的出入量不仅包括输液量和输血量,还包括口服液体,液体出量没有考虑呼吸道和皮肤蒸发丢失的液体。然而对于存活组和死亡组患者,我们采用同样的液体平衡量的统计方法,可以将对结果的影响降到最低。我们希望通过进行多中心、前瞻性的研究设计来进一步研究液体平衡对肝硬化合并肝性脑病患者预后的影响。

综上所述,入住 ICU 后前 3 d 液体总平衡量、总胆红素、APACHE II 评分是影响肝硬化合并肝性脑病 28 d 生存率的独立危险因素,前 3 d 内液体平衡量与患者生存率呈负相关,早期尽量减少液体的入量可能会改善患者的短期预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet*[J]. 2021,398(10308):1359-1376.
- [2] Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology[J]. *Drugs*. 2019,79(Suppl 1):17-21.
- [3] Weir V, Reddy KR. Nonpharmacologic Management of Hepatic Encephalopathy: An Update[J]. *Clin Liver Dis*. 2020,24(2):243-261.
- [4] Dhondup T, Tien JC, Marquez A, et al. Association of negative fluid balance during the de-escalation phase of sepsis management with mortality: A cohort study[J]. *J Crit Care*. 2020,55:16-21.

- [5] Messmer AS, Zingg C, Müller M, et al. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(12):1862-1870.
- [6] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化肝性脑病诊疗指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(10):721-736.
- [7] Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(Suppl 1):135-147.
- [8] Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6):1526-1547.
- [9] Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four Ds and the four phases of fluid therapy [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):66.
- [10] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11):e1063-e1143.
- [11] Vincent JL. Fluid management in the critically ill [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(1):52-57.
- [12] Zhang L, Xu F, Li S, et al. Influence of fluid balance on the prognosis of patients with sepsis [J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1):269.
- [13] 李芬, 邢柏, 李诗阳. 基于数据挖掘评估累积液体平衡对重症患者 ICU 重返率及死亡率的影响 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(12):935-940.
- [14] Jhee JH, Park JY, An JN, et al. Cumulative fluid balance and mortality in elderly patients with acute kidney injury requiring continuous renal-replacement therapy: a multi-center prospective cohort study [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2020, 39(4):414-425.
- [15] Wieggers EJA, Lingsma HF, Huijben JA, et al. Fluid balance and outcome in critically ill patients with traumatic brain injury (CENTER-TBI and OzENTER-TBI): a prospective, multicentre, comparative effectiveness study [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(8):627-638.
- [16] 赵千文, 李秋红, 谢玉萍. 限制性液体负平衡治疗急性呼吸窘迫综合征患者的效果观察 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(9):707-710.
- [17] Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(3):257-268.
- [18] Jaffe A, Lim JK, Jakab SS. Pathophysiology of Hepatic Encephalopathy [J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24(2):175-188.
- [19] Spacek L A, Strzepka A, Saha S, et al. Repeated Measures of Blood and Breath Ammonia in Response to Control, Moderate and High Protein Dose in Healthy Men [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2554.
- [20] Liotta EM, Romanova AL, Lizza BD, et al. Osmotic Shifts, Cerebral Edema, and Neurologic Deterioration in Severe Hepatic Encephalopathy [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(2):280-289.
- [21] Valantine B, Sundaray N, Mishra D, et al. Predictors of early mortality among patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *JGH Open*, 2021, 5(6):686-694.
- [22] Karagoz S, Tekdos Seker Y, Cukurova Z, et al. The Effectiveness of Scoring Systems in the Prediction of Diagnosis-Based Mortality [J]. *Ther Apher Dial*, 2019, 23(5):418-424.

(收稿日期:2022-07-04)