

C反应蛋白与白蛋白比值对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者术后再出血的影响

刘明欣, 齐兴四*, 黄 颂

青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年9月7日; 录用日期: 2024年9月30日; 发布日期: 2024年10月9日

摘 要

目的: 分析C反应蛋白/白蛋白比值对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者术后再出血的影响因素。方法: 回顾性收集2018年5月至2022年12月在青岛大学附属医院就诊, 行精准食管胃底静脉曲张断流术治疗的70例肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者, 根据术前三天内的C反应蛋白/白蛋白比值, 将患者分为高CAR组和低CAR组, 比较二组患者术后1年内的再出血率, 并分析患者术后1年内再出血的危险因素。结果: 高CAR组患者1年内再出血率为36.8% (7/19), 低CAR组患者1年内再出血率为60.8% (31/51), 两组差异无统计学意义(Log-rank $P = 0.120$), 多因素结果显示门静脉血栓($HR = 2.19$, 95%CI: 1.15~4.20, $P = 0.018$)是患者术后1年内再出血的独立危险因素。结论: CAR对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者术后1年内再出血无明显临床意义, 门静脉血栓是患者术后1年内再出血的独立危险因素。

关键词

肝硬化, 食管胃底静脉曲张, C反应蛋白/白蛋白比值, 危险因素

Effect of C-Reactive Protein/Albumin Ratio on Postoperative Rebleeding in Cirrhotic Patients with Esophagogastric Variceal Hemorrhage

Mingxin Liu, Xingsi Qi*, Song Huang

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘明欣, 齐兴四, 黄颂. C 反应蛋白与白蛋白比值对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者术后再出血的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 205-210. DOI: 10.12677/acm.2024.14102641

Abstract

Objective: To investigate the effect of C-reactive protein/albumin ratio on postoperative rebleeding in cirrhotic patients with esophageal and gastric varices bleeding. **Methods:** The retrospective cohort study included 70 patients who underwent ESVD at the affiliated Hospital of Qingdao University from May 2018 to December 2022. According to the C-reactive protein/albumin ratio within three days before surgery, the patients were divided into high-CAR group and low-CAR group. The rebleeding rate within 1 year after surgery was compared between the two groups, and the risk factors for rebleeding within 1 year after surgery were analyzed. **Results:** The rebleeding rate within 1 year after surgery was 36.8% (7/19) in the high CAR group and 60.8% (31/51) in the low CAR group, with no statistical significance between the two groups (Log-rank $P = 0.120$). Multivariable analysis identified that portal vein thrombosis (HR = 2.19, 95%CI: 1.15~4.20, $P = 0.018$) was an independent risk factor for rebleeding within 1 year after surgery. **Conclusions:** The data suggested that CAR have no significant clinical significance in reducing the risk of rebleeding at one year. Furthermore, PVT was an independent factor with a significant influence on the risk for rebleeding in these patients.

Keywords

Liver Cirrhosis, Esophageal and Gastric Varices, C-Reactive Protein/Albumin Ratio, Risk Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压患者主要死因之一[1]，由于门脉高压特性，大多数患者经手术治疗后仍反复发作食管胃底静脉曲张破裂出血，因此，进一步探讨患者术后再次出现食管胃底静脉曲张破裂出血的危险因素尤为重要[2]。营养不良是肝硬化常见合并症之一，与患者生存预后密切相关[3]。C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)是经典的急性炎症反应蛋白，白蛋白(albumin, ALB)是由肝脏合成的、对评估机体的营养状况和免疫力有较高的灵敏度的重要指标[4]，近年来，有研究提出，二者比值：C反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)能更准确地反映机体免疫、营养状态，是判断肝硬化患者感染预后的有效标志物[5]。肝硬化食管胃底静脉曲张患者多合并营养不良，然而，目前并无相关文献探讨 CAR 与肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预后的关系，本文探讨了 CAR 对患者术后再出血、死亡的预后的影响，为术后患者改善预后提供参考。

2. 方法

研究对象本研究回顾性分析了 2018 年 5 月至 2022 年 12 月在青岛大学附属医院就诊，行精准食管胃底静脉曲张断流术的肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者。纳入标准：① 年龄 18~80 岁；② 术后 1 年内未行食管胃底静脉曲张预防性手术治疗。排除标准：① 既往有食管胃底静脉曲张相关手术等治疗史；② 合并脏器严重功能障碍疾病；③ 失访。

患者内镜下治疗前完善门静脉 CT 血管造影(CT angiography, CTA)评估静脉曲张走形，内镜下辅以金属夹等技术，寻找“来源支”血管，采用“改良三明治夹心法”向来源支学挂内依次注射聚桂醇、组织

胶、空气、生理盐水，根据病情需要和静脉曲张程度选择具体用量。后穿刺针多点穿刺判断血流是否阻断，若仅少量渗血或不出血则治疗完成。

收集患者术前 3 天内的基线数据及临床指标，追踪患者术后 1 年内有无再出血、死亡，记录患者再出血及死亡的时间、治疗方案、死亡原因。

本研究系统应用 SPSS 27.0 (SPSS Inc.Chicago, IL, USA)、GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, SanDiego, California USA)和 Zstats v0.90.3 进行分析和处理。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布计量资料以 M (Q1~Q3)表示，计数资料以数值表示。对分类变量采用卡方检验和 Fisher 精确检验，对连续变量采用 Student's t 检验或 Mann-Whitney U 检验。采用 Cox 比例风险模型分析术后再出血的影响因素，同时计算危险比(HRs)和 95%置信区间(95%CI)， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)，并计算曲线下面积(AUC)、最佳截断值 95%CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 法描述再出血情况。

3. 结果

3.1. 一般资料

共 70 例患者最终纳入本研究，其中男 50 例(71.5%)，女 20 例(28.5%)；肝硬化病因：乙型病毒性肝炎 40 例(57.1%)，丙型病毒性肝炎 1 例(1.4%)，酒精性肝硬化 14 例(20%)，自身免疫性肝炎及其他共 5 例(7.1%)。38 例患者术后 1 年内出现再出血，2 例患者术后 1 年内死亡。

绘制 CAR 与患者术后 1 年内再出血的 ROC 曲线后，结果显示其最佳截断值为 0.23，以 0.23 作为截断值，将患者分为高 CAR 组(19 例)和低 CAR 组(51 例)，比较二组患者基线数据，结果如表 1 所示。

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients
表 1. 患者基线人口学及临床数据

参数	高 CAR 组	低 CAR 组	P
性别(男/女)	16/3	34/17	0.124
年龄(岁)	56.93 ± 10.13	57.23 ± 9.65	0.557
肝硬化病因(乙肝/丙肝/酒精肝/其他)	10/1/5/3	30/0/9/2	0.307
腹水(有/无)	12/7	32/19	0.601
门静脉血栓(有/无)	5/14	17/34	0.399
肝性脑病(有/无)	0/19	2/49	0.528
肝癌(有/无)	6/13	7/44	0.09
肝功能分级(A + B/C)	18/1	47/4	0.586
血红蛋白(g/L)	82 (74~98)	83 (72~99)	0.778
血小板($\times 10^9/L$)	73 (58~125)	80 (55~131)	0.428
红色征(有/无)	16/3	43/8	0.625

3.2. 高 CAR 组和低 CAR 组患者 1 年内再出血率的比较

高 CAR 组共计 7 例患者术后 1 年内再次出现食管胃底静脉曲张再出血，低 CAR 组共 31 例患者出现术后 1 年内再出血，两组患者中各有一例患者因终末肝衰竭死亡。二组再出血率差别无统计学意义(图 1)。

3.3. Cox 回归结果分析

进一步观察食管胃底静脉曲张出血患者 ESVD 术治疗后 1 年内再出血的影响因素(表 2)。Cox 多因素回归分析结果显示, 门静脉血栓(HR = 2.19, 95%CI: 1.15~4.20, P = 0.018)是患者 1 年内再出血的独立危险因素。

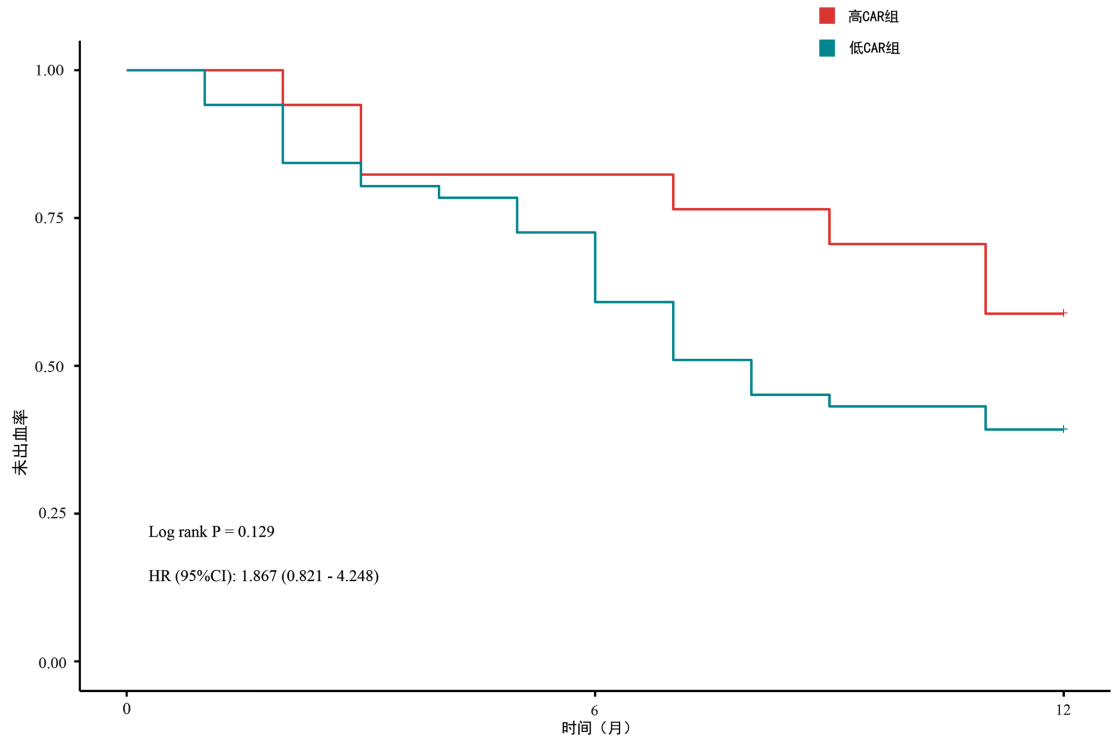


Figure 1. Comparison of one-year rebleeding rate in high-CAR group and low-CAR group
图 1. 高 CAR 组和低 CAR 组患者 1 年内再出血率的比较

Table 2. Multivariable regression analysis of factors associated with rebleeding rate within 1 year after surgery using a Cox’s proportional hazards model
表 2. 术后 1 年内再出血的多因素 Cox 比例风险回归分析

参数	HR (95%CI)	P
	HR (95%IC)	P
年龄(<70 岁/≥70 岁)	0.72 (0.22~2.36)	0.593
性别(男/女)	0.63 (0.32~1.24)	0.182
合并肝性脑病(有/无)	1.22 (0.17~8.91)	0.844
合并腹水(有/无)	0.81 (0.42~1.56)	0.529
合并门静脉血栓(有/无)	2.19 (1.15~4.20)	0.018
合并肝癌(有/无)	1.09 (0.45~2.60)	0.851
血红蛋白(<80 g/L/≥80 g/L)	0.72 (0.37~1.38)	0.320
血小板(<80 × 10 ⁹ /L/≥80 × 10 ⁹ /L)	0.91 (0.48~1.72)	0.773
CAR 分组(低/高)	0.55 (0.24~1.24)	0.150
红色征(有/无)	1.28 (0.50~3.29)	0.604

4. 讨论

食管胃底静脉曲张破裂出血是终末期肝硬化患者最常见的并发症和主要的死亡原因, 约有 50% 的肝硬化患者会发生食管胃静脉曲张, 其出血发生率为 25%~40% [6], 近年来, 随着内镜技术的发展, 早期内镜下止血已成为大多数患者的首选治疗措施[7][8], 然而, 门脉高压特性决定了食管胃底静脉曲张会反复出现[2], 因此, 对行手术治疗的肝硬化食管胃底静脉曲张患者来说, 术后预防尤为重要, 寻找术后再出血的高危因素, 可提高患者的生存率和改善生活质量。

肝硬化患者多合并营养不良, 而营养状态对肝硬化晚期患者预后评价极为重要, 白蛋白、超氧化物歧化酶、胆汁酸等多种生化指标可在一定程度上辅助反应患者营养状况[9]-[11]。此外肝硬化晚期患者常合并全身性炎症, 与预后显著相关。研究表明, 肝硬化晚期患者体内全身炎症反应随着门静脉压力增高、循环功能障碍加重而增加[12] [13], Dalila Costa 等学者在分析进展期肝病不同预后的研究中发现, CRP 及 IL-6 在失代偿期肝硬化患者中显著升高[5]。C 反应蛋白/白蛋白(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)作为 C 反应蛋白和白蛋白的复合指标, 同时综合了炎症和营养状态的效果, 是评估肝硬化患者感染、预后的有效标志物[14]-[16]。有文献证明 CAR 与结直肠癌患者预后相关[17]-[19], 可用于判断肝硬化患者有无合并自发性腹膜炎[20] [21]。

目前并无相关文献探讨 CAR 与肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预后的关系, 本文探讨了 CAR 对患者术后再出血、死亡的预后的影响, 为术后患者改善预后提供参考。本研究中高 CAR 组患者 1 年内再出血率为 36.8%, 低 CAR 组患者 1 年内再出血率为 60.8% (31/51), 两组差异无统计学意义(Log-rank $P = 0.120$), 这可能是因为肝硬化食管胃底静脉曲张患者多未合并感染, 相对于白蛋白而言, C 反应蛋白对患者的状态评估临床意义略小, 从而使低 CAR 组患者再出血率高于高 CAR 组。Cox 多因素回归结果显示门静脉血栓是患者术后再出血的独立危险因素, 这可能是因为门静脉血栓使患者门脉高压进一步增高, 食管胃底静脉曲张术后易再次形成, 从而引起上消化道出血所致[22]。

总之, 本研究发现 CAR 对预测肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者术后 1 年内再出血无明显临床意义, 门静脉血栓是患者术后 1 年内再出血的独立危险因素, 然而本研究存在一定的局限性: 纳入的肝硬化首次内镜治疗后的患者均未行预防性二次治疗, 且本研究采用的是回顾性、单中心的研究, 未来应当开展前瞻性的、多中心的研究来验证 CAR 对于肝硬化食管胃底静脉曲张术后再出血的预测价值。

参考文献

- [1] Zacharias, A.P., Jeyaraj, R., Hobolth, L., Bendtsen, F., Gluud, L.L. and Morgan, M.Y. (2018) Carvedilol versus Traditional, Non-Selective Beta-Blockers for Adults with Cirrhosis and Gastroesophageal Varices. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 10, CD011510. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011510.pub2>
- [2] 周文杰, 项琪, 李江涛, 等. 不同时机内镜下食管胃底静脉曲张精准断流术联合内镜下硬化术治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的临床效果[J]. 中国当代医药, 2023, 30(7): 70-7276.
- [3] 韩媛萍, 高原, 刘长虹. 肝硬化患者营养状况相关指标的评估[J]. 系统医学, 2023, 8(20): 194-198.
- [4] 曾文新, 曾红科, 柳学, 等. C 反应蛋白与白蛋白比值在急性 A 型主动脉夹层手术患者预后预测中的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(6): 764-768.
- [5] Costa, D., Simbrunner, B., Jachs, M., Hartl, L., Bauer, D., Paternostro, R., et al. (2021) Systemic Inflammation Increases across Distinct Stages of Advanced Chronic Liver Disease and Correlates with Decompensation and Mortality. *Journal of Hepatology*, 74, 819-828. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.004>
- [6] Sporea, I. (2011) Value of Transient Elastography for the Prediction of Variceal Bleeding. *World Journal of Gastroenterology*, 17, 2206-2210. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i17.2206>
- [7] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张内镜诊断与治疗学组. 肝硬化门静脉高压消化道静脉曲张内镜下组织胶注射治疗专家共识(2022, 长沙) [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2022, 9(4): 193-206.
- [8] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张内镜诊断与治疗学组. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张内镜下硬

- 化治疗专家共识(2022, 长沙) [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2022(4): 181-192.
- [9] Yan, L., Wang, L., Yao, J., Yang, Y., Mao, X., Yue, W., *et al.* (2020) Total Bile Acid-to-Cholesterol Ratio as a Novel Noninvasive Marker for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Non-Cholestatic Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Medicine*, **99**, e19248. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019248>
- [10] Voiosu, A., Wiese, S., Voiosu, T., Bendtsen, F. and Möller, S. (2017) Bile Acids and Cardiovascular Function in Cirrhosis. *Liver International*, **37**, 1420-1430. <https://doi.org/10.1111/liv.13394>
- [11] Aydin, M., Dirik, Y., Demir, C., Tolunay, H. and Demir, H. (2021) Can We Reduce Oxidative Stress with Liver Transplantation? *Journal of Medical Biochemistry*, **40**, 351-357. <https://doi.org/10.5937/jomb0-29983>
- [12] Yotti, R., Ripoll, C., Benito, Y., Catalina, M.V., Elízaga, J., Rincón, D., *et al.* (2017) Left Ventricular Systolic Function Is Associated with Sympathetic Nervous Activity and Markers of Inflammation in Cirrhosis. *Hepatology*, **65**, 2019-2030. <https://doi.org/10.1002/hep.29104>
- [13] Mehta, G., Gustot, T., Mookerjee, R.P., Garcia-Pagan, J.C., Fallon, M.B., Shah, V.H., *et al.* (2014) Inflammation and Portal Hypertension—The Undiscovered Country. *Journal of Hepatology*, **61**, 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.014>
- [14] 郭健文, 姚维敏, 李永春, 等. C 反应蛋白与中性粒细胞/淋巴细胞比值与肝硬化患者感染及短期生存率的相关性研究[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(9): 1353-1357.
- [15] Levine, J.A., Han, J.M., Wolska, A., Wilson, S.R., Patel, T.P., Remaley, A.T., *et al.* (2020) Associations of Glyca and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Measures of Lipolysis in Adults with Obesity. *Journal of Clinical Lipidology*, **14**, 667-674. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.07.012>
- [16] Hamaguchi, Y., Kaido, T., Okumura, S., Kobayashi, A., Shirai, H., Yagi, S., *et al.* (2017) Impact of Skeletal Muscle Mass Index, Intramuscular Adipose Tissue Content, and Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Area Ratio on Early Mortality of Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*, **101**, 565-574. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001587>
- [17] Takamori, S., Toyokawa, G., Shimokawa, M., Kinoshita, F., Kozuma, Y., Matsubara, T., *et al.* (2018) The C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is a Novel Significant Prognostic Factor in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: A Retrospective Multi-Institutional Study. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 1555-1563. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6385-x>
- [18] 许国玺, 林高枫, 王怀帅, 等. C 反应蛋白与白蛋白比值对结直肠癌患者术后早期吻合口漏的预测价值[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(6): 818-821.
- [19] 田山, 曹英豪, 廖斐, 等. 术前 C 反应蛋白与前白蛋白比值预测结直肠癌患者术后预后的价值[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(3): 195-199.
- [20] Metwally, K., Fouad, T., Assem, M., *et al.* (2018) Predictors of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhotic Ascites. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **6**, 372-376. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00001>
- [21] 周嘉敏, 唐源, 李红纳. ALBI、NLR、CRP 联合诊断肝硬化合并细菌性腹膜炎的临床价值[J]. 云南医药, 2024, 45(1): 65-68.
- [22] Cagin, Y., Bilgic, Y., Berber, İ., Yildirim, O., Erdogan, M., Firat, F., *et al.* (2019) The Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Liver Cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 3189-3194. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7300>