

血清铁蛋白水平与肝硬化失代偿患者死亡率的相关性研究*

王月兴¹ 邓丽娟¹ 曾凡清¹ 彭廷发¹ 王蕤兰¹

[摘要] 目的:探讨血清铁蛋白(SF)水平与肝硬化失代偿患者死亡率的关系。方法:所有患者按照 SF 水平分为低水平组和高水平组,运用 t 检验或 χ^2 检验比较 2 组患者各临床因素,运用 Pearson 检验对肝硬化失代偿患者血清 SF 水平与肝肾功和甲胎蛋白进行相关性分析,Kaplan-Meier 生存分析比较 2 组患者随访 1 年内总生存率,Cox 回归分析获得影响肝硬化失代偿患者随访 1 年内生存情况的独立预测因素。结果:研究共纳入 119 例肝硬化失代偿患者,其中男 80 例(67.2%),女 39 例(32.8%),平均年龄(53.6±13.4)岁,所有患者按照 SF 水平分为低水平组(<200 ng/mL)和高水平组(≥200 ng/mL),低水平组 57 例(47.9%),高水平组 62 例(52.1%),SF 高水平组患者消化道出血、Ⅲ度食管胃底静脉曲张以及腹水所占的比例明显高于 SF 低水平组患者,SF 高水平组患者肌酐、总胆红素、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分明显高于 SF 低水平组患者。Pearson 相关性分析显示,肝硬化失代偿患者血清 SF 与肌酐、总胆红素、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分呈明显正相关,Kaplan-Meier 生存分析显示,SF 低水平组患者随访 3 个月、6 个月、12 个月总生存率明显高于 SF 高水平组患者(93.4%、85.6%、56.7% vs. 93.4%、82.1%、34.6%, $P<0.05$)。Cox 多因素分析显示,消化道出血、肝性脑病、肌酐、SF、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分 6 个指标为影响肝硬化失代偿患者随访 1 年内生存情况的独立预测因素,其中 SF 高水平患者随访 1 年内死亡的风险是 SF 低水平患者的 1.678 倍($HR: 1.678, 95\% CI: 1.213 \sim 1.994, P = 0.037$)。结论:SF、Child-Pugh 评分和 MELD 评分可用于预测肝硬化失代偿期患者疾病严重程度和短期预后。

[关键词] 血清铁蛋白水平;肝硬化失代偿;死亡率;Child-Pugh 评分;MELD 评分

DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2022.03.08

[中图分类号] R575.2 **[文献标志码]** A

Correlation between serum ferritin level and mortality in patients with decompensated liver cirrhosis

WANG Yuexing DENG Lijuan ZENG Fanqing PENG Tingfa WANG Ruilan

(Department of Gastroenterology, Sichuan Provincial General Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Leshan, Sichuan, 614000, China)

Corresponding author: DENG Lijuan, E-mail: dlj515372@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum ferritin(SF) level and mortality in decompensated patients with liver cirrhosis. **Methods:** All patients were divided into low-level group and high-level group according to SF level, t -test or χ^2 test was used to compare the clinical factors of the two groups, use the Pearson test to analyze the correlation between serum SF level, liver and kidney function and alpha fetoprotein in patients with decompensated liver cirrhosis, Kaplan Meier survival analysis was used to compare the overall survival rate of decompensated patients with liver cirrhosis between the two groups within one year of follow-up, and Cox regression analysis to obtain the independent predictors of the survival of patients with decompensated liver cirrhosis within one year of follow-up. **Results:** A total of 119 patients with decompensated liver cirrhosis were included in the study, with an average age of (53.6±13.4) years, including 80 males(67.2%) and 39 females(32.8%). All patients were divided into low-level group(<200 ng/mL) and high-level group(≥200 ng/mL) according to SF level, 57 cases(47.9%) in low-level group and 62 cases(52.1%) in high-level group. The proportion of gastrointestinal bleeding, grade Ⅲ esophagogastric varices and ascites in the high SF level group was significantly higher than that in the low SF level group. The creatinine, total bilirubin, child Pugh score and MELD score in the high-level SF group were significantly higher than those in the low-level SF group. The Pearson correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between serum SF and creatinine, total bilirubin, child Pugh score and MELD score in patients with decompensated liver cirrhosis, Kaplan Meier survival analysis showed that the 3-month, 6-month, 12-month follow-up overall survival rate of patients with decompensated liver cirrho-

*基金项目:四川省卫生健康科研课题资助项目(No:19PJ441)

¹中国人民武装警察部队四川省总队医院消化内科(四川乐山,614000)

通信作者:邓丽娟,E-mail:dlj515372@163.com

sis in low SF level group was significantly higher than that of patients in high SF level group(93.4%, 85.6%, 56.7% vs. 93.4%, 82.1%, 34.6%, $P < 0.05$). Cox multivariate analysis showed that gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, creatinine, SF Child-Pugh score and MELD score were independent predictors of survival in patients with decompensated liver cirrhosis during 1-year follow-up. The risk of death in patients with high SF level was 1.678 times higher than that in patients with low SF level(HR: 1.678, 95%CI: 1.213—1.994, $P = 0.037$). **Conclusion:** SF, Child-Pugh score and MELD score can be used to predict the disease severity and short-term prognosis of patients with decompensated liver cirrhosis.

Key words serum ferritin level; decompensated liver cirrhosis; mortality; Child-Pugh score; MELD score

肝硬化是一种以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成成为特征的慢性肝病。随着肝硬化病程的不断进展,肝纤维化和门静脉高压的加重及血流循环途径的改建,患者肝功能不断恶化,发展为肝硬化失代偿期,治疗效果差,继发各种并发症如自发性细菌性腹膜炎、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝肾综合征等,严重危害患者生命^[1-3]。肝硬化失代偿期病况的严重程度与患者死亡率紧密相关,对肝硬化失代偿期患者预后进行早期评估将影响临床治疗的决策,所以寻找精确、客观的评估指标具有十分重要的临床意义^[4]。目前终末期肝病的危险度评分模型(MELD)和Child-Pugh评分是国内外公认的用于评估肝硬化失代偿期患者预后的方法,但是MELD评分和Child-Pugh评分中使用的血清肌酐、胆红素、白蛋白、凝血酶原活动度等指标易受外界因素的干扰,主观性因素如腹水、肝性脑病等也会导致评分不够精确^[5]。血清铁蛋白(SF)是人体内铁的主要贮存形式,对体内铁的转运、贮存以及铁代谢调节有着重要的作用,而肝脏是主要的贮铁器官,人体中50%铁蛋白贮存在肝脏中。肝硬化患者由于各种病因(病毒感染、胆汁淤积、氧化应激和炎症免疫损伤)导致肝细胞实质受损,肝脏对铁蛋白的清除明显减少,因而血清中铁蛋白含量的增多与肝细胞坏死状况以及肝纤维化程度具有一致性^[6]。多项研究发现,血清中SF水平与肝脏疾病发展过程有着密切的关系,机体内铁超载促进肝硬化和肝癌的发生发展^[7-8]。但关于血清铁蛋白水平与肝硬化失代偿患者死亡率的关系鲜有文献报道。因此,本研究通过分析肝硬化失代偿患者血清SF与各种临床指标的关系,研究血清SF对肝硬化失代偿患者生存情况的预测价值,为此类患者生存预后评估及指导临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2020年1月在我院消化科住院治疗的肝硬化失代偿患者共119例,相关诊断符合中华医学会肝病学分会的《慢性乙型肝炎防治指南》《丙型肝炎防治指南》,明确诊断为肝硬化失代偿。排除标准:血液病、代谢性疾病引起的肝脾肿大者;合并糖尿病、高血压、心脏病等其他系统疾

病患者;合并恶性肿瘤患者;结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾小球肾炎导致的腹水患者;缺铁性疾病以及既往有铁代谢紊乱疾病或铁过载导致的地中海贫血等相关疾病;曾进行肝移植手术患者;非门脉高压型上消化道出血者;合并严重心肺肾功能不全者;严重精神障碍者。

1.2 研究方法

入院后第1天,取清晨空腹8 h以上的肘静脉血2 mL,用SF试剂盒及化学发光法测血清SF水平;采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测肝炎病毒标记物;使用Roche Modular DP全自动生化分析仪及其Roche配套试剂检测肝功能指标(总胆红素、AST、ALT);采用放射免疫法检测甲胎蛋白;用Dimension RxL Max整合式生化免疫一体化分析系统检测肾功能(肌酐)。

观察并记录所有患者入院时的一般临床资料如年龄、性别、病因、甲胎蛋白、AST、ALT、白蛋白、肌酐、总胆红素、消化道出血、食管胃底静脉曲张、肝性脑病以及腹水等情况,根据相应公式计算每位患者的Child-Pugh评分以及MELD评分,采用电话、微信以及门诊复查随访等方式对出院后的患者随访观察1年,并记录其死亡时间。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,所有患者按照SF水平分为低水平组和高水平组,运用t检验或 χ^2 检验比较2组患者各临床因素,运用Pearson检验对肝硬化失代偿患者血清SF水平与肝肾功和甲胎蛋白进行相关性分析,Kaplan-Meier生存分析比较2组患者随访1年内总生存率,Cox回归分析获得影响肝硬化失代偿患者随访1年内生存情况的独立预测因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般临床资料比较

研究共纳入119例肝硬化失代偿患者,其中男80例(67.2%),女39例(32.8%),平均年龄(53.6±13.4)岁,所有患者按照SF水平分为低水平组(<200 ng/mL)和高水平组(≥ 200 ng/mL),低水平组57例(47.9%),高水平组62例(52.1%),SF高水平组患者消化道出血、Ⅲ度食管胃底静脉曲张以及腹水所占的比例明显高于SF低

水平组患者, SF 高水平组患者肌酐、总胆红素、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分明显高于 SF 低水平组患者($P < 0.05$), 其他临床指标如年龄、性

别、病因、肝性脑病、甲胎蛋白、AST、ALT、白蛋白 2 组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组患者一般临床资料比较

临床指标	SF 低水平组($n=57$)	SF 高水平组($n=62$)	t/χ^2	P
年龄/岁	53.4±13.8	53.9±13.2	0.912	0.386
男/女	38/19	42/20	1.523	0.126
病因(乙肝/丙肝/其他)	25/10/22	35/12/15	2.017	0.097
食管胃底静脉曲张(Ⅱ度/Ⅲ度)	30/27	21/41	4.396	0.032
消化道出血(是/否)	12/45	30/32	4.125	0.033
腹水(是/否)	28/29	45/17	5.725	0.017
肝性脑病(是/否)	10/47	23/39	2.236	0.095
肌酐/(mmol·L ⁻¹)	79.4±25.6	92.3±27.8	8.136	0.003
甲胎蛋白/(ng·mL ⁻¹)	61.4±31.2	64.5±29.7	3.015	0.072
总胆红素/(μmol·L ⁻¹)	39.7±21.3	48.5±25.8	7.257	0.009
AST/(U·L ⁻¹)	55.1±31.2	53.4±30.8	1.016	0.195
ALT/(U·L ⁻¹)	56.4±29.4	55.6±33.5	1.157	0.172
白蛋白/(g·L ⁻¹)	28.4±8.5	27.6±8.7	1.239	0.148
Child-Pugh 评分/分	7.1±2.2	9.7±2.3	5.122	0.019
MELD 评分/分	13.2±7.6	17.8±8.1	5.742	0.017

2.2 肝硬化失代偿患者血清 SF 水平与肝肾功和甲胎蛋白的相关性分析

为进一步明确肝硬化失代偿患者与肝肾功能和甲胎蛋白的关系, 以 SF 为因变量, 以肌酐、甲胎蛋白、总胆红素、AST、ALT、白蛋白、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分为自变量, 经 Pearson 相关性分析显示, 肝硬化失代偿患者血清 SF 与肌酐、总胆红素、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分呈明显

正相关($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 2 组患者随访 1 年内总生存率比较

Kaplan-Meier 生存分析显示, 2 组肝癌患者随访 1 年内总生存率比较差异有统计学意义, SF 低水平组患者随访 3、6、12 个月总生存率明显高于 SF 高水平组患者(93.4%、85.6%、56.7% vs. 93.4%、82.1%、34.6%, $P < 0.05$), 见图 1。

表 2 肝硬化失代偿患者血清 SF 水平与肝肾功能和甲胎蛋白的相关性分析

统计值	肌酐	甲胎蛋白	总胆红素	AST	ALT	白蛋白	Child-Pugh 评分	MELD 评分
r	0.623	0.367	0.673	-0.239	-0.334	-0.189	0.694	0.712
P	0.012	0.146	0.009	0.227	0.248	0.263	<0.001	<0.001

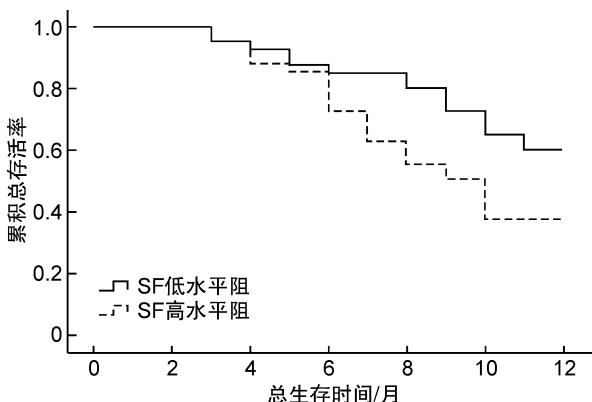


图 1 2 组患者随访 1 年内总生存率比较

2.4 影响肝硬化失代偿患者生存情况的 Cox 单因素和多因素分析

以表 1 中所有因素以及 SF 为自变量, 以随访 1 年内死亡为因变量, Cox 单因素分析显示, 消化道出血、肝性脑病、肌酐、总胆红素、SF、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分 7 个指标在单因素分析中差异有统计学意义, 提示可能与肝硬化失代偿患者随访 1 年内生存情况有关, 将单因素分析中差异有统计学意义的指标代入 Cox 多因素模型, 采用最大似然比前进法, 校正和控制混杂变量后, 消化道出血、肝性脑病、肌酐、SF、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分 6 个指标为影响肝硬化失代偿患者随访 1 年

内生存情况的独立预测因素,其中 SF 高水平患者随访 1 年内死亡的风险是 SF 低水平患者的 1.678

倍($HR: 1.678, 95\% CI: 1.213 \sim 1.994, P = 0.037$),见表 3。

表 3 影响肝硬化失代偿患者生存情况的 Cox 单因素和多因素分析

自变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
消化道出血	5.237	4.782~5.567	<0.001	4.872	4.256~5.443	0.006
肝性脑病	7.246	6.514~7.882	<0.001	5.134	4.678~5.624	0.005
肌酐	5.123	4.772~5.514	0.008	4.534	4.127~5.103	0.019
总胆红素	4.789	4.213~5.347	0.017	1.125	1.002~1.238	0.086
SF	2.234	1.813~2.653	0.013	1.678	1.213~1.994	0.037
Child-Pugh 评分	6.267	5.715~6.625	0.005	4.892	4.335~5.217	0.011
MELD 评分	10.247	9.457~10.587	0.002	7.554	7.124~7.996	<0.001

3 讨论

肝硬化患者一旦进入失代偿期,会发生各种严重并发症,死亡率会显著增加,目前临幊上肝硬化失代偿期患者预后的预测指标尚不完善,由于对肝硬化失代偿期患者的预后评估影响了临幊治疗决策如肝移植的先后顺序等,所以寻找精确实用的评价方法用于评估肝硬化失代偿患者预后具有十分重要的临床应用价值。SF 是人体内主要的水溶性铁贮存蛋白,与铁的储存和代谢密切相关,是检测人体内储存铁最灵敏的指标,肝脏是其储存和代谢的主要场所,人体内约 50% 的铁以 SF 的形式储存,因此血清 SF 代谢紊乱或含量异常与肝脏病变的发生发展密切相关,对于建立用于精准评估肝硬化失代偿患者预后的模型也具有重要的意义^[9-10]。

本研究结果显示,SF 高水平组患者肌酐、总胆红素、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分明显高于 SF 低水平组患者,肝硬化失代偿患者血清 SF 与肌酐、总胆红素、Child-Pugh 评分以及 MELD 评分呈明显正相关,提示血清中 SF 水平与肝细胞的破坏,肝脏炎症损伤和肝纤维化程度有着密切的关系,其升高程度与肝病的严重程度呈正相关,与既往研究报道^[11-12]一致。这是因为肝硬化由于病毒感染、胆汁淤积、炎症损伤等原因使得 SF 的合成增加,肝脏受损处理 SF 的能力下降,同时由于部分肝细胞变性坏死,SF 释放入血也可使 SF 升高。此外本研究发现,SF 增高程度与肝脏受损程度以及肝病的严重程度呈平行关系,随着 Child-Pugh 评分以及 MELD 评分的增加,患者的 SF 水平呈增高趋势,说明 SF 可能有助于协助判断患者的肝硬化严重程度及预后。而本研究的多因素分析结果发现,SF 与 Child-Pugh 评分以及 MELD 评分一起可作为影响肝硬化失代偿患者随访 1 年内生存情况的独立预测因素,其中 SF 高水平患者随访 1 年内死亡的风险是 SF 低水平患者的 1.678 倍,再次证实了我

们的猜想,血清 SF 水平与肝硬化失代偿患者的死亡率密切相关,分析原因可能与肝硬化失代偿患者较普通肝炎或肝硬化代偿期患者的铁负荷更重,过重的铁过载激活肝星状细胞,合成大量的细胞外间质,导致肝纤维化加重,并且促进自由基的产生造成线粒体和微粒体膜的破坏,最终使肝细胞死亡,并进一步加重铁过载,形成一个恶性循环,最终加重肝硬化病情,导致各种并发症的发生^[13-14]。

以往的研究表明,血清 AST 和 ALT 水平可作为反映肝细胞损伤程度的敏感指标,但是当患者肝病进展为重型肝炎或肝硬化失代偿期时,会出现“酶胆分离”现象,AST 以及 ALT 一般轻度增高甚至正常,在这种情况下 AST 以及 ALT 不能反映肝细胞损伤严重程度,此时不断升高的 SF 更能反映肝脏病变的实际情况^[15]。Umer 等^[16]甚至认为 SF 可以作为肝损伤评估的肝功能指标,在某种程度上比经典的 AST、ALT、胆红素更能客观全面地反映肝脏病变的实际情况,并且作为敏感指标可用于评估肝硬化失代偿患者的预后。

综上所述,SF、Child-Pugh 评分和 MELD 评分可用于预测肝硬化失代偿期患者疾病严重程度和短期预后,这对于完善肝硬化失代偿患者的预后评估系统,以及合理分配肝源具有重要意义,但是仍需要更大样本量的研究验证我们的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 丁惠国,徐小元,令狐恩强,等.《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》解读[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):220-222.
- [2] 古川,宋美怡,孙文静,等.2016 年肝硬化领域基础与临床研究进展[J].中华肝脏病杂志,2017,25(1):5-8.
- [3] Crismale JF,Friedman SL. Acute Liver Injury and De-compensated Cirrhosis [J]. Med Clin North Am,2020,104(4):647-662.

(下转第 226 页)

- [19] Wang X, Hu LP, Qin WT, et al. Identification of a subset of immunosuppressive P2RX1-negative neutrophils in pancreatic cancer liver metastasis [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):174.
- [20] 阚海涛, 储建华, 曹斌. HBV 与胰腺癌病理分化程度的关系研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(6): 32-34.
- [21] Andtbacka RH, Ross M, Puzanov I, et al. Patterns of Clinical Response with Talimogene Laherparepvec(T-VEC) in Patients with Melanoma Treated in the OP-TiM Phase III Clinical Trial [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(13):4169-4177.
- [22] Ho TT B, Nasti A, Seki A, et al. Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2):e001367.
- [23] Jang JY, Kang MJ, Heo JS, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer [J]. Ann Surg, 2014, 259(4):656-664.
- [24] El-Hadaad HA, Wahba HA. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil and folinic acid (OFF) in gemcitabine-pre-treated advanced pancreatic cancer: a phase II study [J]. J Gastrointest Cancer, 2013, 44(3):313-317.
- [25] Peng R, Zhang PF, Zhang C, et al. Elevated TRIM44 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by inducing cell EMT via MAPK signaling [J]. Cancer Med, 2018, 7(3):796-808.

(收稿日期:2021-11-05)

(上接第 220 页)

- [4] Trebicka J, Bork P, Krag A, et al. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3):167-180.
- [5] 时克, 张群, 黄云义, 等. 抗肝纤维化治疗对乙型肝炎肝硬化患者发生肝癌的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7):685-689.
- [6] 翟浩亮, 闻瑜, 朱健, 等. 血清铁蛋白对肝硬化失代偿患者早期死亡的预测价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(16):2724-2727.
- [7] Afify SM, Tabll A, Nawara HM, et al. Five Fibrosis Biomarkers Together with Serum Ferritin Level to Diagnose Liver Fibrosis and Cirrhosis [J]. Clin Lab, 2018, 64(10):1685-1693.
- [8] Mörwald K, Aigner E, Bergsten P, et al. Serum Ferritin Correlates With Liver Fat in Male Adolescents With Obesity [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11(3):340.
- [9] 程丹, 邵志林, 吴亮, 等. 乙型肝炎肝硬化和肝癌患者血清铁蛋白检测的意义 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6):736-737.
- [10] Jung JY, Shim JJ, Park SK, et al. Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population [J]. Hepatol Int, 2019, 13(2): 222-233.
- [11] Sungkar T, Rozi MF, Dairi LB, et al. Serum Ferritin Levels: A Potential Biomarker to Represent Child-Turcotte-Pugh Score among Decompensated Liver Cirrhosis Patients [J]. Malays J Med Sci, 2019, 26(2): 59-65.
- [12] 李坤, 沈天白, 李莹. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者血清铁蛋白的变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 14(6):620-623.
- [13] Batsaikhan B, Gantumur G, Huang CI, et al. Elevated serum ferritin level associated with hepatic steatosis and fibrosis in hepatitis C virus-infected patients [J]. Chin Med Assoc, 2019, 82(2):99-104.
- [14] Oikonomou T, Goulis I, Soulaidopoulos S, et al. High serum ferritin is associated with worse outcome of patients with decompensated cirrhosis [J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30(2):217-224.
- [15] Haghgoor SM, Sharafi H, Alavian SM. Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5): 577-610.
- [16] Umer N, Makki MU, Kiran SK, et al. Serum ferritin as a predictor of 30 days mortality in Patients of decompensated chronic liver disease [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2017, 29(3):415-418.

(收稿日期:2021-11-29)