

# C反应蛋白与淋巴细胞比值对HBV相关失代偿性肝硬化预后的预测作用分析

文 / 袁婷婷<sup>1</sup>, 吴秋龙<sup>2</sup>, 陆永经<sup>3</sup>

**【摘要】**目的：研究C反应蛋白（CRP）与淋巴细胞比值（CLR）对HBV相关失代偿性肝硬化（HBV-DLC）预后的预测作用。方法：分析167例HBV-DLC患者，随访90d后的临床结局，分为死亡组（n=21）和幸存组（n=146）。比较两组的血液学、凝血、肝肾功能参数和CRP等基线临床特征，使用逻辑回归分析确定HBV-DLC死亡的相关因素，使用ROC曲线分析CLR对HBV-DLC死亡的预测作用。结果：在90d的随访中，167例患者中有21例患者死亡（12.57%）。两组之间的肌酐、国际标准化比率、CRP、CLR存在显著差异。多因素逻辑回归分析发现CRP（调整后OR=1.27，95%CI1.18-3.66，P<0.001），CLR（调整后OR=1.34，95%CI1.04-2.75，P<0.001）为HBV-DLC的危险因素。CRP的ROC曲线下面积为0.7784（95%CI：0.7784，P<0.001）；CLR的ROC曲线下面积为0.8321（95%CI：0.7538-0.9103，P<0.001）。结论：CLR是HBV-DLC患者的一个简单有效的预后预测标志物。

**【关键词】**C反应蛋白；淋巴细胞；HBV感染；失代偿肝硬化；预后分析

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）是全球发病和死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。HBV感染是肝硬化的最常见原因，每年有3%的代偿期肝硬化患者发展为失代偿期肝硬化（decompensated liver cirrhosis, DLC）<sup>[2]</sup>。DCC是一种终末期肝病，伴随着各种并发症，预后很差，5年后的生存率明显下降至15%<sup>[3]</sup>。因此，能够发现早期和准确识别高风险患者预后的指标对于改善临床管理和降低HBV-DLC患者的死亡率非常重要。全身炎症在晚期肝硬化的病理过程中起着至关重要的作用，并与恶化的预后有关<sup>[4]</sup>。在常规临床实践中，通常通过测量白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板或C反应蛋白（CRP）来评估炎症反应<sup>[5]</sup>。

因此，这些炎症参数的组合可能为HBV相关的肝脏疾病提供预后指标。鉴于炎症和免疫对肝脏疾病的发展都很重要，CRP与淋巴细胞比值（CLR）是常规检查中测量的这两个参数的组合，可认为它反映了全身的炎症和免疫状态，可以作为肝脏疾病上一个方便而准确的预后指标。在本研究中，我们评估了CLR是否可以作为HBV-DLC患者临床预后的预测指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究招募了2019年9月至2022年6月期间在我院接受治疗的HBV阳性患者。纳入标准：患者首次表现出一种或多种HBV-DLC的主要肝病症状并发症。包括腹水、肝性脑病、胃肠道出血或肝肾综合征。排除标准：（1）伴随感染其他肝炎病毒或艾滋病毒；（2）其他肝脏疾病；（3）恶性肿瘤；（4）血液病；（5）前3个月内的免疫调节治疗；（6）年龄>75岁。按照纳入和排除标准，本研究最终共有167例患者作为研究对象。主要终点为90d死亡率。这

**【作者单位】**1. 广西壮族自治区民族医院核医学科；2. 广西壮族自治区民族医院检验科；3. 广西壮族自治区民族医院核医学科

**【作者简介】**袁婷婷（1986~），女，本科，主管技师，研究方向为免疫学检验与实验室质量管理。

表1 生存组和死亡组研究对象的基本临床特征之间的比较

研究变量	所有研究对象 (n=167)	死亡组 (n=21)	生存组 (n=146)	F/t/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	55.00 (44.00 ~ 62.00)	55.00 (49.80 ~ 61.00)	54.00 (46.00 ~ 63.00)	1.268	0.497
男性	128 (76.65%)	17 (80.95%)	111 (76.03%)	0.872	0.243
ALT (U/L)	31.52 (18.21 ~ 62.35)	49.52 (20.50 ~ 70.82)	30.00 (17.58 ~ 55.33)	0.681	0.456
AST (U/L)	49.00 (30.00 ~ 82.00)	57.00 (33.00 ~ 89.00)	49.00 (30.20 ~ 80.30)	0.483	0.567
总蛋白 (g/L)	(60.13±6.71)	(59.09±5.68)	(60.93±5.23)	0.694	0.527
清蛋白 (g/L)	(29.60±5.48)	(26.56±4.52)	(30.60±4.48)	1.312	0.095
肌酐 ( $\mu\text{mol/l}$ )	74.00 (60.00 ~ 90.00)	108.00 (60.30 ~ 135.00)	70.00 (60.00 ~ 95.00)	9.235	0.013*
尿素氮 (mmol/l)	5.54 (2.60 ~ 7.30)	6.58 (3.48 ~ 8.58)	4.53 (2.59 ~ 7.00)	0.952	0.441
INR	1.41 (1.24 ~ 1.67)	1.84 (1.51 ~ 2.30)	1.36 (1.20 ~ 1.60)	10.325	0.005*
血红蛋白 (g/L)	102.45 (86.0 ~ 125.0)	94.40 (85.40 ~ 1120.38)	104.52 (85.15 ~ 125.05)	0.643	0.715
血小板计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	66.0 (40.10 ~ 108.55)	66.0 (62.5 ~ 98.0)	66.0 (36.8 ~ 114.53)	0.983	0.457
白细胞计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	4.42 (2.49 ~ 6.40)	4.84 (3.28 ~ 6.87)	4.40 (2.79 ~ 5.59)	1.023	0.627
淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	0.91 (0.69 ~ 1.42)	0.70 (0.47 ~ 1.14)	0.92 (0.69 ~ 1.42)	1.426	0.858
CRP (mg/L)	8.35 (3.54 ~ 18.73)	23.75 (13.75 ~ 70.44)	7.25 (2.76 ~ 14.53)	25.361	<0.001*
CLR	8.54 (3.54 ~ 23.90)	32.74 (11.42 ~ 69.53)	7.65 (3.23 ~ 11.79)	37.169	<0.001*

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 谷草转氨酶; INR, 国际标准化比率; CRP, C反应蛋白; CLR, CRP与淋巴细胞比值; \* ( $P < 0.05$ ), 差异具有统计学意义。

表2 HBC-DCL 死亡相关因素的 logistics 回归分析

研究变量	单变量模型			多变量模型		
	OR	95%CI	P 值	校正后 OR	95%CI	P 值
肌酐 ( $\mu\text{mol/l}$ )	1.25	0.34-1.42	0.673	-	-	-
INR	1.42	1.02-2.41	0.752	-	-	-
CRP (mg/L)	1.56	1.21-2.87	<0.001*	1.27	1.18-2.66	<0.001*
淋巴细胞计 ( $\times 10^9/\text{L}$ )	1.03	0.75-2.59	0.943	-	-	-
CLR	1.65	1.26-3.05	<0.001*	1.34	1.04-2.75	<0.001*

注: \* ( $P < 0.05$ ), 差异具有统计学意义。

表3 CRP 和 CLR 对 HBV 相关失代偿性肝硬化死亡预测价值的 ROC 曲线分析

实验室指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P
CRP	0.7784	0.6914-0.8654	66.67%	83.33%	<0.001*
CLR	0.8321	0.7538-0.9103	75.00%	85.00%	<0.001*

项研究得到了我院伦理委员会的批准。

## 1.2 研究方法

所有患者从入院当天开始从本院电子病历系统获得研究对象的人口学和临床数据, 包括血液学、凝血、肝肾参数和 CRP。谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 总蛋

白、清蛋白、肌酐以及尿素氮使用日立 7600-020 全自动生化分析仪进行检测。国际标准化比率 (INR) 使用希森美康 cs5100 分析仪进行分析, 血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、淋巴细胞计数, CRP 使用迈瑞 BC6800plus 全自动血液分析仪进行分析。使用免疫比浊法测定 CRP 值,

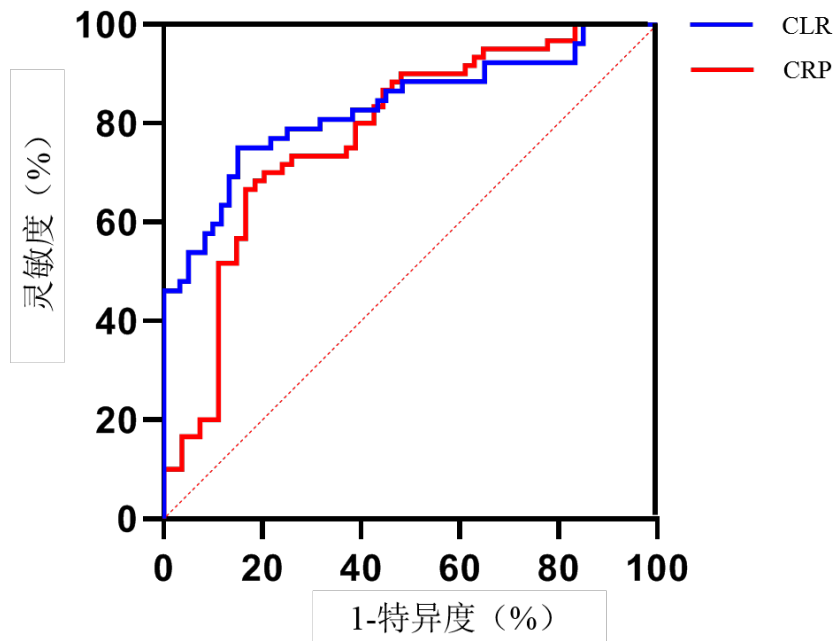


图1 CRP和CLR对HBV相关失代偿性肝硬化死亡预测价值的ROC曲线分析

注：\* (P<0.05)，差异具有统计学意义。

参考范围为0~10mg/L。CLR 计算为 CRP (mg/L) 除以淋巴细胞 ( $\times 10^9/L$ )。

### 1.3 统计方法

变量以平均数或中位数表示。对分类数据使用卡方检验，对连续数据使用 Mann-Whitney U 检验。进行单变量和多变量逻辑回归分析以确定 HBV-DLC 死亡的危险因素。进行受试者操作特征曲线分析，以确定的曲线下面积 (AUC) 值，以评估其对 HBV 相关失代偿性肝硬化的预后价值。所有统计分析均使用 SPSS 21.0 进行。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较共有167名患者参与了这项研究

143 例患者出现一种并发症，9 例患者出现两种并发症，2 例患者出现三种并发症，包括腹水 (134 例，80.24%)、胃肠道出血 (33 例，19.76%)、肝肾综合征 (17 例，10.18%) 和肝性脑病 (3 例，1.80%)。在 90d 的随访中，167 例患者中有 21 例患者死亡 (12.57%)，死亡原因为肝功能衰竭 (n=9, 5.39%)、胃肠道出血 (n=7, 4.19%)、

脑病 (n=2, 1.20%) 和肝肾综合征 (n=3, 1.80%)。表 1 显示了幸存组和死亡组研究对象的基本临床特征之间的比较，两组之间的肌酐、国际标准化比率、CRP、CLR 存在显著差异。见表 1。

### 2.2 HBC-DCL死亡相关因素的logistics回归分析

选取死亡组和幸存组有差异的指标进行单因素 logistics 回归分析 (单变量模型)。多因素 logistics 回归分析是在单因素的基础上对年龄和性别校正后进行的分析 (多变量模型)。在调整各种年龄和性别之后，该研究发现 CRP 和 CLR 为 HBV 相关失代偿性肝硬化死亡的危险因素。见表 2。

### 2.3 CRP和CLR对HBV相关失代偿性肝硬化死亡预测价值的ROC曲线分析

如图 1ROC 曲线所示,CRP 的 ROC 曲线下面积为 0.7784 (95%CI : 0.7784, P<0.001); CLR 的 ROC 曲线下面积为 0.8321 (95%CI : 0.7538-0.9103, P<0.001)。见表 3。

## 3 讨论

HBV-DLC 患者很难治愈，并且有较高的死亡风险。因此，早期和准确的预后指标对临床医生管理这些患者非

常重要。本研究调查了 CLR 作为 HBV-DLC 患者预后不良的预测指标的价值,发现死亡组的 CRP 和 CLR 高于幸存者组,多变量逻辑回归分析进一步确定了 CRP 和 CLR 是预后不良的相关因素,ROC 曲线分析发现 CRP 和 CLR 可预测 HBV-DLC 预后不良,其中 CLR 的预测能力高于 CRP 的单独预测能力。有文献报道,一些无创指标与 HBV-DLC 患者的预后不良有关,包括中性粒细胞与白蛋白比率<sup>[6]</sup>、淋巴细胞与单核细胞比率<sup>[7]</sup>和平均血小板体积与淋巴细胞比率<sup>[8]</sup>。我们的研究补充了一些以前的研究,表明高 CLR 也可用于预测 HBV-DLC 患者的预后。

将 CLR 作为 HBV-DLC 患者的不良预后生物标志物有两个原因。首先,炎症在晚期肝硬化患者中较常见,并与肝病的严重程度和不良预后有关<sup>[9]</sup>。我们发现与幸存者相比,死亡组的 CRP 明显更高。CRP 是一种被广泛接受的普遍性炎症标志物,CRP 水平在细胞损伤或组织损伤时增加<sup>[10]</sup>。高 CRP 是 HBV-DLC 患者预后的一个便捷的负面预测因素<sup>[11]</sup>。其次,在本研究中,与幸存者相比,死亡组的淋巴细胞数量略低。淋巴细胞在不同临床情况的发病机制和免疫防御中起着关键作用。淋巴细胞减少与肝脏疾病的营养不良或免疫反应不佳有关,晚期肝硬化的发生可能与淋巴细胞数量的逐渐减少有关<sup>[12]</sup>。然而,在我们的单变量和多变量分析中,淋巴细胞计数没有被确定为不利结局的独立预后指标。因此,我们提出 CLR 是一个新的复合生物标志物,它整合了 CRP 和淋巴细胞计数的数据,可反映患者的系统性炎症、营养和免疫状态,可能有助于预测 HBV-DLC 患者的预后。与各单一指标相比,它具有更高的稳定性、敏感性和特异性。在未来的研究中,需要进一步调查其基本机制。□

#### 【参考文献】

[1] 宣碧碧,徐永红,杜忠彩,等.慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者发生低病毒血症的影响因素及其与肝脏炎症、肝纤维化进展的关系[J].临床肝胆病杂志,2022,38(10):2252-2259.

[2] 刘宜鑫,罗鹏,邱雪,等.sCD30 在乙肝肝硬化急性失代偿患者中的表达及预后意义[J].重庆医学,2022,51

(6):929-934.

[3] Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M. European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. Journal of Hepatology, 2012, 57:167-185.

[4] 童瑞,王少林,陆友杰.长期不同核苷(酸)类药物治疗乙肝肝硬化患者的病毒学效果及对炎症状态和纤维化指标的影响[J].中国医师杂志,2021,23(4):585-587.

[5] Liu H, Zhang H, Wan G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. J Viral Hepat. 2014(21):499-507.

[6] Han Z, He X, Peng S. Neutrophil count to albumin ratio as a prognostic indicator for HBV-associated decompensated cirrhosis[J]. J Clin Lab Anal. 2021(35):23730.

[7] Qi X. Peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts mortality in patients with HBV-related decompensated cirrhosis[J]. Clin Lab, 2019, 65(1):23.

[8] Zhang J, Qiu Y, He X, et al. Platelet-to-white blood cell ratio: a novel and promising prognostic marker for HBV-associated decompensated cirrhosis[J]. J Clin Lab Anal, 2020(34):23556.

[9] 皇旭,姚磊,邓泽润,等.481例低病毒载量HBV相关肝硬化患者临床特征分析[J].中华肝脏病杂志,2021,29(3):227-233.

[10] 黄允,李艳,彭锐,等.HBV感染致肝损伤患者CRP,hsCRP和SAA临床价值的探讨[J].现代检验医学杂志,2017,32(2):49-52.

[11] Kwon JH, Jang JW, Kim YW, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis[J]. BMC Gastroenterol. 2015(15):146.

[12] 王昀,郜茜,绽永华.乙肝后肝硬化患者淋巴细胞亚群的变化[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015(4):452-454.