

## AIMS65 评分和中性粒细胞淋巴细胞比值与老年肝硬化食管胃底静脉破裂出血患者住院期间死亡的相关性\*

翟恒勇 王凯 汤丽娟 肖亮 李昱江\*\*

南京医科大学附属泰州人民医院消化内科, 泰州 225300

**[摘要]** 目的 评估 AIMS65 评分联合中性粒细胞淋巴细胞比值 (NLR) 预测肝硬化食管胃底静脉破裂出血 (EGVB) 住院死亡的可行性, 旨在辅助临床进行患者管理。方法 选取 2018 年 1 月—2022 年 10 月在南京医科大学附属泰州人民医院住院治疗的 326 例肝硬化 EGVB 患者为研究对象。根据住院期间转归情况分为死亡组 33 例、生存组 293 例。通过电子病历收集所有患者的临床资料, 采用多因素 logistic 回归法筛选肝硬化 EGVB 患者住院期间死亡的独立危险因素; 采用 ROC 曲线分析入院时 AIMS65 评分联合 NLR 预测 EGVB 住院期间死亡的临床价值。结果 单因素分析显示, 两组白蛋白、NLR、AIMS65 评分差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示, NLR、AIMS65 评分是肝硬化 EGVB 患者院内死亡的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, AIMS65 联合 NLR 预测肝硬化 EGVB 患者院内死亡的效能高于单一 AIMS65、NLR, 预测效能最高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 AIMS65 评分联合 NLR 可预测肝硬化 EGVB 患者院内死亡风险, 为此类患者危险分层以及个体化干预提供了思路。

**[关键词]** 肝硬化; 食管胃底静脉破裂出血; 住院死亡; 风险预测

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.02.014

## Correlation of AIMS65 Score and Neutrophil – to – lymphocyte Ratio with Death during Hospitalisation in Elderly Patients with Ruptured Esophagogastric Vein Haemorrhage in Cirrhosis

Zhai Hengyong, Wang Kai, Tang Lijuan, Xiao Liang, Li Yujiang\*\*

Department of Gastroenterology, Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Taizhou 225300

\*\* Corresponding author: Li Yujiang, email: zhai778899@163.com

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the feasibility of AIMS65 score combined with neutrophil – to – lymphocyte ratio (NLR) in predicting in – hospital death from esophageal and gastric variceal bleeding (EGVB) in cirrhosis in order to assist clinical patient management. **Methods** A total of 326 patients with EGVB due to liver cirrhosis who were hospitalized in Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2018 to October 2022 were selected as the study subjects. According to the outcome during hospitalization, 33 patients were divided into death group and 293 patients into survival group. The clinical data of all patients were collected by electronic medical records, and multivariate logistic regression was used to screen the independent risk factors for in – hospital death in cirrhotic EGVB patients; ROC curve was used to analyze the clinical value of AIMS65 score combined with NLR at admission in predicting in – hospital death in EGVB patients. **Results** Univariate analysis showed that there were significant differences in albumin, NLR, and AIMS65 scores between the two groups ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that NLR and AIMS65 scores were independent risk factors for in – hospital death in cirrhotic EGVB patients ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that AIMS65 combined with NLR was more effective than AIMS65 alone and NLR in predicting in – hospital death in cirrhotic EGVB patients, with the highest predictive efficacy, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** AIMS65 score combined with NLR can predict the risk of in – hospital mortality in cirrhotic EGVB patients, providing ideas for risk stratification as well as individualized intervention in such patients.

**[Key words]** Cirrhosis; Esophageal and gastric variceal bleeding; In – hospital death; Risk prediction

\* 江苏省自然科学基金 (Y2020Q06)

\*\* 通讯作者: 李昱江, 电子邮箱 zhai778899@163.com

肝硬化是多种慢性肝病的终末期阶段, 随病情进行性加重, 门静脉高压逐渐凸显并可导致多种并发症, 食管胃底静脉曲张破裂出血 (Esophageal and gastric variceal bleeding, EGVB) 为其中较为常见且后果较严重的并发症, 并已成为肝硬化患者死亡的主要原因之一<sup>[1-3]</sup>。有研究显示, 肝硬化患者发生EGVB后, 不仅短期内可能再次出血, 还可能引起腹膜炎、严重感染、失血性休克甚至导致死亡。老年人是肝硬化的高发人群, 发生EGVB后死亡风险较高<sup>[4-5]</sup>。有研究发现, 通过适宜的分子标志物或系统评分, 对EGVB患者进行危险分层进而实现疾病的个体化管理, 被证实可有效降低死亡风险, 改善临床预后, 为此研究者研发了多种预后风险评估系统, 其中以Rockall评分、格拉斯哥-布拉奇福德评分 (Glasgow blatchford score, GBS) 应用较广泛且研究得较为深入, 但由于存在不同的局限性, 影响了其进一步应用<sup>[6-8]</sup>。AIMS65评分为近年提出的肝硬化患者上消化道出血预后评估系统, 其基于5个常见的临床指标可实现重症患者的临床死亡风险分层, 具有较好的重症医学应用前景<sup>[9]</sup>。此外, 近年来炎症反应与危重症患者死亡的相关性成为了研究的热点之一, 中性粒细胞淋巴细胞比值 (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 是应用最广泛的新型炎症标志物, 与失代偿期肝硬化合并自发性腹膜炎、肝性脑病死亡具有相关性, 但是否可预测老年肝硬化EGVB患者住院死亡尚缺乏足量的循证医学证据<sup>[10]</sup>。因此, 本研究旨在评估AIMS65评分联合NLR预测老年肝硬化EGVB患者住院死亡的可行性, 以期为制订干预策略提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1月—2022年10月在南京医科大学附属泰州人民医院住院治疗的326例肝硬化EGVB患者作为研究对象。其中男198例, 女128例; 平均年龄(68.34±6.41)岁。本研究根据患者住院期间转归情况进行分组, 其中生存组293例(89.88%)、死亡组33例(10.12%)。纳入标准: ①肝硬化的诊断标准符合中华医学会制定的指南<sup>[11]</sup>; ②出现呕血、黑便等症状, 且内镜证实存在EGVB; ③年龄>60岁。排除标准: ①住院时间不足24h发生死亡的患者; ②住院期间患者家属放弃治疗或未按照指南方案治疗者; ③其他原因引

起出血; ④存在其他危重症导致患者短期死亡; ⑤存在血液系统疾病、应用免疫抑制剂或其他长期慢性感染性疾病。

### 1.2 观察指标

**1.2.1 资料收集** 通过电子病历收集所有患者的临床资料, 主要包括以下方面: ①基本信息: 性别、年龄、病因以及合并糖尿病、高血压、腹水等情况; ②入院时生命特征: 血压、心率、神志情况等; ③入院时血液学参数 (入院后2h内完成标本采集): 血常规 (中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、血红蛋白、白蛋白)、凝血 (凝血酶原时间、纤维蛋白原、国际标准化比值)、肝肾功 (总胆红素、肌酐、尿素氮)、炎症因子 (C反应蛋白、NLR)。

**1.2.2 AIMS65评分计算** 共有年龄、收缩压、白蛋白、国际标准化比值、神志5个指标, 年龄>65岁、收缩压<90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、白蛋白<30 g/L、国际标准化比值>1.5、神志改变每项各记1分, 满分5分<sup>[6]</sup>。

### 1.3 统计学方法

本研究采用SPSS23.0统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验; 计数资料用(%)表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 以单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的指标为自变量, 肝硬化EGVB患者是否发生住院期间死亡为因变量, 采用多因素logistic回归法筛选肝硬化EGVB患者住院死亡的影响因素; 采用ROC曲线评估AIMS65评分联合NLR预测EGVB住院期间死亡的临床价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝硬化EGVB患者住院死亡的单因素分析

两组的白蛋白、NLR、AIMS65评分比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表1。

### 2.2 肝硬化EGVB患者住院死亡的多因素分析

以NLR、纤维蛋白质、AIMS65、总胆红素、肌酐、C反应蛋白为自变量, 以是否发生院内死亡为因变量 (生存=0, 死亡=1) 进行多因素logistic回归分析 (由于AIMS65评分已包含年龄、白蛋白, 故单独的年龄、白蛋白未纳入分析)。结果显示, NLR、AIMS65评分是肝硬化EGVB患者院内死亡的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表2。

表 1 两组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the two groups

指标	死亡组(33 例)	生存组(293 例)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	69.25 ± 6.34	67.17 ± 6.50	1.747	0.082
男性[例(%)]	22(66.67)	176(60.07)	0.542	0.462
高血压[例(%)]	17(51.52)	132(45.05)	0.499	0.480
糖尿病[例(%)]	8(24.24)	49(16.72)	1.162	0.281
病因[例(%)]			0.436	0.804
酒精性肝硬化	18(54.55)	152(51.88)		
病毒性肝硬化	9(27.27)	73(24.91)		
其他原因肝硬化	6(18.18)	68(23.21)		
腹水[例(%)]			3.624	0.163
无	8(24.24)	104(35.49)		
轻中度	10(30.30)	102(34.81)		
重度	15(45.45)	87(29.70)		
血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	71.68 ± 6.53	73.89 ± 7.67	1.591	0.113
白蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	25.53 ± 5.41	27.92 ± 5.13	2.523	0.012
NLR( $\bar{x} \pm s$ )	5.89 ± 1.43	5.35 ± 1.22	2.367	0.019
血小板( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	86.40 ± 9.12	84.36 ± 6.94	1.546	0.123
凝血酶原时间( $\bar{x} \pm s$ , s)	18.37 ± 4.93	17.31 ± 4.32	1.317	0.189
纤维蛋白原( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	1.72 ± 0.41	1.59 ± 0.38	1.848	0.066
总胆红素( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	26.15 ± 5.89	23.98 ± 6.77	1.767	0.078
肌酐( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	92.33 ± 9.31	88.97 ± 9.62	1.908	0.057
C 反应蛋白( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	23.84 ± 5.17	21.76 ± 6.61	1.748	0.082
AIMS65 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	4.02 ± 0.81	3.23 ± 0.70	6.046	<0.001

表 2 肝硬化 EGVB 患者住院死亡危险因素的多因素 logistic 回归分析

Tab. 2 Multifactorial logistic regression analysis of risk factors for in-hospital mortality in EGVB patients with cirrhosis

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95% CI)	P 值
NLR	0.379	0.132	8.300	1.461(1.129 ~ 1.891)	0.004
纤维蛋白原	0.176	0.135	1.710	1.192(0.916 ~ 1.552)	0.191
AIMS65	0.682	0.219	9.669	1.978(1.287 ~ 3.040)	0.002
总胆红素	0.121	0.194	0.390	1.129(0.772 ~ 1.650)	0.532
肌酐	0.238	0.182	1.710	1.269(0.888 ~ 1.813)	0.191
C 反应蛋白	0.337	0.190	3.141	1.401(0.965 ~ 2.033)	0.076

### 2.3 NLR、AIMS65 评分预测肝硬化 EGVB 患者住院死亡的效能分析

ROC 曲线分析显示, NLR、AIMS65 评分单一指标预测肝硬化 EGVB 患者院内死亡的 AUC 分别为 0.656、0.755, 预测价值均为中等。AIMS65 评分联合 NLR 预测肝硬化 EGVB 患者院内死亡的效能高于单一指标 ( $P < 0.05$ ), AUC 为 0.865。联

合预测的方法: 结合多因素回归分析结果, 将回归分析系数 ( $\beta$ ) 与各观察指标实测值相乘, 然后拟合为新变量进行 ROC 曲线分析。AIMS65 联合 NLR 时, 将  $0.682 \times \text{AIMS65} + 0.379 \times \text{NLR}$  计算结果作为一个新变量进行处理, 见表 3、图 1。

表 3 NLR、AIMS65 评分预测肝硬化 EGVB 患者住院死亡的 ROC 曲线分析

Tab. 3 ROC curve analysis of NLR and AIMS65 scores for predicting in-hospital death in EGVB patients with cirrhosis

指标	最佳 临界值	AUC (95% CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
NLR	6	0.656(0.576~0.736)	60.61	60.07
AIMS65(分)	4	0.755(0.683~0.827)	69.70	64.16
AIMS65 联合 NLR	-	0.879(0.831~0.928)	74.19	86.45

注: Delong 检验, NLR vs AIMS65,  $Z = 1.789, P = 0.073$ ; NLR vs AIMS65 联合 NLR,  $Z = 4.170, P < 0.01$ ; AIMS65 vs AIMS65 联合 NLR,  $Z = 2.500, P = 0.012$

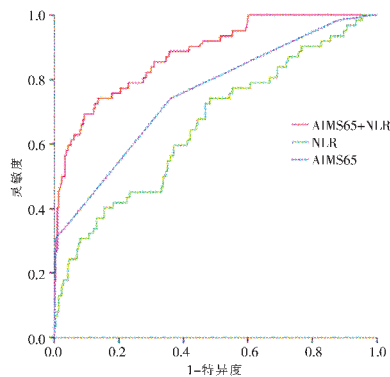


图 1 AIMS65 联合 NLR 预测 EGVB 患者院内死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of AIMS65 combined with NLR for prediction of in-hospital death in EGVB patients with cirrhosis

### 3 讨论

有研究显示, 若不及时干预, EGVB 短期内再次复发的比例可超过 70%, 死亡率可超过三分之一<sup>[12]</sup>。本研究根据 326 例肝硬化 EGVB 患者的资料分析结果显示, 院内死亡率为 10.12%, 与 Xavier 等<sup>[13]</sup>报道结果相近 (10.8%), 提示肝硬化 EGVB 患者住院期间死亡风险仍较高。《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识》<sup>[14]</sup>指出, 应通过适宜的风险评估系统对肝硬化 EGVB 患者进行筛查, 以实现重症患者早诊早治、精细化管理的目的。

AIMS65 评分是基于年龄、收缩压、白蛋白、国际标准化比值、神志 5 个指标构建的上消化道出血预后评估系统, 组成参数均为常见的临床指标, 且无需内镜检查, 获取方便、创伤性小、检测费用低、可连续监测, 可满足重症医学的需求。Lai 等<sup>[15]</sup>在一项包含 442 例肝硬化患者的研究证实, 对于感染发展的预测, AIMS65 评分优于 Rockall 评分 (AUC: 0.73 vs 0.60); 对于转入 ICU 的预测, AIMS65 评分 (AUC: 0.77 vs 0.63) 优于 GBS 评

分和 Rockall 评分 (AUC: 0.77 vs 0.63); 对于再出血的预测, AIMS65 评分优于 qSOFA (AUC: 0.65 vs 0.56); 对于死亡率的预测, AIMS65 评分居各评分系统最优 (AUC: 0.76)。Chang 等<sup>[16]</sup>在上消化道出血患者研究发现, AIMS65 评分对于包括再出血、死亡、需要医疗干预等在内的复合终点事件的预测能力 (AUC 为 0.804) 优于 GBS 评分 (AUC 为 0.706) 和 Rockall 评分 (AUC 为 0.476)。本研究多因素 logistic 回归分析证实, AIMS65 评分是肝硬化 EGVB 患者院内全因死亡的独立危险因素。可能原因为 AIMS65 评分能从患者自身情况、凝血功能、生命体征以及神志变化反映肝病及 EGVB 病情严重程度, 进而评估死亡风险。本研究 ROC 曲线分析显示, AIMS65 评分预测 EGVB 患者住院期间死亡的 AUC 为 0.755, 未达到极好的预测能力 (AUC > 0.8), 可能与其缺乏炎症反应程度的评估以及神志改变的评定具有一定主观性有关。

对于肝硬化 EGVB 患者而言, 大量出血必将导致局部和全身炎症, 而级联放大的炎症可进一步加重组织损伤, 甚至诱发血流动力学紊乱, 死亡风险可增加数倍。NLR 是研究最多的新型炎症标志物, 既往研究中其与多种肝病的预后具有相关性。Sun 等<sup>[17]</sup>研究发现, NLR 是肝衰竭患者 90 d 死亡率的独立预测因子, 可根据 NLR 对患者死亡风险进行分层。本研究发现 NLR > 5.5 肝硬化 EGVB 患者院内全因死亡的风险是 NLR ≤ 5.5 分的 1.589 倍, 提示 NLR 有助于对患者进行危险分析, 可能的作用机制: ①血管破裂出血时, 中性粒细胞可直接趋化至损伤部位, 一方面释放炎症介质进一步放大炎症反应, 引起机体继发性损伤, 另一方面可促进淋巴细胞凋亡, 降低机体的免疫功能, 诱发感染; ②中性粒细胞可大量分泌基质金属蛋白酶-9 以及蛋白水解酶, 导致血管通透性改变, 加重组织出血。单独 NLR 预测 EGVB 患者院内全因死亡的效能较中等 (AUC 为 0.656), 究其原因与导致 EGVB 患者院内死亡的因素具有多样性, 而炎症反应仅为其中的一种机制。本研究 AIMS65 评分联合 NLR 预测 EGVB 患者住院期间死亡的 AUC 最高, 预测效能高, 分析其原因为 2 个指标相结合后, 包含对患者自身状况、失血程度、生命体征变化、凝血功能、神志、炎症等方面的评估, 可综合反映患者的病情变化程度。

本研究局限性: ①为单中心回顾性研究, 样本量较小, 可能存在一定的偏倚; ②单次指标的测量可能存在干扰因素, 未对患者进行动态监测。

对于重症医学常见的危重症, 肝硬化 EGVB 患者在临床并不少见, 为降低院内死亡率, 及时识别

死亡高风险个体显得尤为重要, AIMS65 评分联合 NLR 可预测肝硬化 EGVB 患者死亡风险, 为此类患者危险分层以及个体化干预提供了思路。

### 参考文献

- [1] Scarpellini E, Luigiano C, Svegliati - Baroni G, et al. Liver cirrhosis complications management at the emergency department [J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2020, 15 (4): 331 - 338.
- [2] Baumgartner K, Cooper J, Smith A, et al. Liver Disease: Cirrhosis [J]. *FP Essent*, 2021, 511: 36 - 43.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (5): 1151 - 1184.
- [4] Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography - guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2020, 71 (1): 235 - 246.
- [5] Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding [J]. *BMJ*, 2019, 364: 1536.
- [6] Park SM, Yeum SC, Kim BW, et al. Comparison of AIMS65 Score and other scoring systems for predicting clinical outcomes in Koreans with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [J]. *Gut Liver*, 2016, 10 (4): 526 - 531.
- [7] Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open - label, cluster randomised feasibility trial [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9989): 137 - 144.
- [8] Lee HA, Jung HK, Kim TO, et al. Clinical outcomes of acute upper gastrointestinal bleeding according to the risk indicated by Glasgow - Blatchford risk score - computed tomography score in the emergency room [J]. *Korean J Intern Med*, 2022, 37 (6): 1176 - 1185.
- [9] Franco MC, Jang S, Martins B, et al. Risk stratification in cancer patients with acute upper gastrointestinal bleeding: comparison of Glasgow - Blatchford, Rockall and AIMS65, and development of a new scoring system [J]. *Clin Endosc*, 2022, 55 (2): 240 - 247.
- [10] Lin L, Yang F, Wang Y, et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil - to - lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 58 - 64.
- [11] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. 现代医药卫生, 2020, 36 (2): 320, 1 - 18. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis [J]. *J Mod Med Health*, 2020, 36 (2): 320, 1 - 18.
- [12] Kovacs T, Jensen DM. Varices: esophageal, gastric, and rectal [J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23 (4): 625 - 642.
- [13] Xavier SA, Vilas - Boas R, Boal Carvalho P, et al. Assessment of prognostic performance of Albumin - Bilirubin, Child - Pugh, and Model for End - stage Liver Disease scores in patients with liver cirrhosis complicated with acute upper gastrointestinal bleeding [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30 (6): 652 - 658.
- [14] 徐军, 戴佳原, 尹路. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 [J]. 中国急救医学, 2021, 41 (1): 1 - 10. Xu J, Dai JY, Yin L. Expert consensus about the emergency diagnosis and treatment of acute upper gastrointestinal hemorrhage [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2021, 41 (1): 1 - 10.
- [15] Lai YC, Hung MS, Chen YH, et al. Comparing AIMS65 Score with MEWS, qSOFA Score, Glasgow - Blatchford Score, and Rockall Score for predicting clinical outcomes in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding [J]. *J Acute Med*, 2018, 8 (4): 154 - 167.
- [16] Chang A, Ouejjaraphant C, Akarapatima K, et al. Prospective comparison of the AIMS65 Score, Glasgow - Blatchford Score, and Rockall Score for predicting clinical outcomes in patients with variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding [J]. *Clin Endosc*, 2021, 54 (2): 211 - 221.
- [17] Sun J, Guo H, Yu X, et al. A neutrophil - to - lymphocyte ratio - based prognostic model to predict mortality in patients with HBV - related acute - on - chronic liver failure [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21 (1): 422.

(2023 - 06 - 16 收稿)