

终末期肝病的模型与评价指标的研究进展

耿明凡¹, 高方媛¹, 谷莉莉¹, 曾辉^{2,3}, 王宪波¹ (1.首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015; 3.新发突发传染病研究北京市重点实验室, 北京 100015)

终末期肝病临床病死率高一直是困扰医学界的重要难题。患者多由于肝脏储备功能、疾病病因、肝脏肿瘤等因素而导致病情严重程度不同。因此, 真实、客观地判断终末期肝病患者的病情有助于临床医生选择合理的治疗方案。近年来, 为求得更好的临床治疗效果, 国内外提出了一系列终末期肝病的预后评分模型如目前已应用于临床的Child-Turcotte-Pugh模型(CTP)、Model for End-stage Liver Disease(MELD)及其改良模型、Lille Model模型等及一些有助于疾病诊治的临床评价指标如中性粒细胞和淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。本文就上述预后评分模型和临床评价指标的研究进展作如下综述。

1 终末期肝病的模型

1.1 Child-Turcotte-Pugh模型(CTP) 1967年Child和Turcotte等通过纳入血浆白蛋白、腹水、肝性脑病、血清胆红素、营养状况5项指标, 建立了Child-Turcotte分级。1972年, Pugh用凝血酶原时间(PT)代替营养状况, 并将各项指标按照病情的严重程度进行分级建立了Child-Turcotte-Pugh模型(CTP)分级。近年来国内外多项研究表明CTP评分存在一些不足, 如变量、腹水、肝性脑病易受药物作用及主观因素的影响、缺少评估肾功能的预后指标, 这些不足严重影响了CTP的准确性。因此临床上在预测终末期肝病的预后方面CTP评分逐渐被MELD评分所代替。然而在临床研究中CTP仍发挥着重要作用, 研究发现, CTP评分在评估肝移植患者长期病死率和选择肝移植的患者方面更优于MELD评分^[1,2]。

1.2 Model for End-stage Liver Disease(MELD)及改良MELD

1.2.1 终末期肝病评分模型(MELD模型) Malinchoc等^[3]建立了MayoTIPs模型, $R = 0.957 \times \log_e(\text{肌酐} 0.01 \text{ g/L}) + 0.378 \times \log_e(\text{胆红素} 0.01 \text{ g/L}) + 1.120 \times \log_e(\text{血浆国际标准化比率, INR}) + 0.643 \times \text{病因}$ (病因: 胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0, 其他原因为1), R值越大, 生存率越低。2001年, Kamath等^[4]在MayoTIPs的基础上建立了MELD模型, $R = 9.6 \times \log_e(\text{肌酐} 0.01 \text{ g/L}) + 3.8 \times \log_e(\text{胆红素} 0.01 \text{ g/L}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 6.4 \times \text{病因}$ (病因: 胆

汁淤积性和酒精性肝硬化为0, 其他原因为1)。临床研究中关于MELD模型评价肝脏疾病严重程度得到了广泛的关注。Lee等^[5]对53例爆发型肝衰竭的患者进行分析, 发现MELD评分 ≥ 30 分是未行肝移植患者惟一独立的死亡危险因素; 另一项研究表明, MELD评分在预测失代偿期肝硬化患者生存率方面, 更优于CTP评分^[6]; 陈国庆等^[7]研究同样发现, MELD评分较CTP评分对失代偿期肝硬化患者短期预后评估和临床疗效方面更有指导意义。然而, 一些研究发现MELD评分临床疗效的优势作用与CTP评分相比并不显著^[8,9]。

1.2.2 MELD联合血清钠模型(MELD-Na)及其相关模型 血清钠与终末期肝病的预后高度相关: 低钠血症不仅是肝硬化腹水患者死亡的独立预测指标, 其导致终末期肝病患者的病死率远高于由其他并发症引起的患者^[10]。Biggins等^[11]进行的一项前瞻性多中心研究结果显示: 将MELD和血清钠联合, 得到的MELD联合血清钠模型(MELD-Na) = $\text{MELD} + 1.59 \times [135 - \text{血清钠}]$ 评估终末期肝病患者的生存率高于单独MELD评分。近年来在MELD-Na模型基础上研究得到了一系列模型: iMELD^[12]、MESO^[13]、MELD-AS^[14]、MELDNa^[15]。Li等^[16]通过对212例失代偿期肝硬化患者的回顾分析, 发现MELD、MELD-Na、MELDNa和MESO评分均能预测失代偿期肝硬化患者短期和中期的病死率, 且4个模型判断3~6个月ROC曲线下面积(AUC)均大于0.8, 在评估患者3~6个月生存率方面MELDNa和MESO优于MELD和MELD-Na, 但四者在评估患者12个月生存率方面几乎相同。

1.2.3 MELD模型的其他演变

(1)D-MELD模型: Ikegami等^[17]回顾性评估了355例接受活体肝移植的慢性肝脏疾病患者的资料, 提出了肝脏供体的年龄和终末期肝病评分模型共同来预测移植后患者生存率的D-MELD模型。研究表明MELD评分越高、捐献者年龄越大患者肝移植后的生存率越低, D-MELD评分 = 462分预测行肝移植术患者病死率最敏感, 同时其可以简单、准确的预测患者肝移植后早期生存状况。

(2) Δ MELD模型即动态MELD: Kamath等^[18]研究得到动态MELD(Δ MELD) = 第二次MELD - 第一次MELD。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2014.03.032

基金项目: 北京市科技计划课题(No. Z111107056811044), 北京市中医药科技发展基金科技提升专项(No. KJTS2011-05), 北京市卫生系统高层次人才专项(2013-2-011)

通讯作者: 王宪波 Email: wangxianbo638@163.com

$\Delta \text{MELD} > 0$ 提示病情趋于恶化; $\Delta \text{MELD} \leq 0$, 提示病情趋于稳定或好转。Guo等^[19]发现 ΔMELD 用于评估急性乙型肝炎疾病有很好的临床作用, 患者 $\Delta \text{MELD} > 4.5$ 分同 $\Delta \text{MELD} \leq 4.5$ 分相比, 具有更高的病死率。该模型判断急性乙型肝炎患者12、24周ROC曲线下面积分别为0.823、0.815, 明显高于MELD模型。研究还提示 ΔMELD 和MELD联合应用有更好的临床实际价值。

(3)5vMELD: 2013年, Myers等^[20]通过对677例肝移植患者的研究, 建立了包含血清钠、ALB、肌酐、胆红素和凝血酶原国际标准化比值的5vMELD模型, 并提出低蛋白血症是预测需行肝移植患者病死率的独立因素且5vMELD在预测肝移植患者病死率方面明显优于MELD和MELDNa。

1.3 Lille Model评分模型 Louvet等^[21]通过对320例严重酒精性肝病患者使用激素治疗前后临床疗效的前瞻性研究, 建立了Lille Model评分模型, 该模型纳入了6个参数即年龄、肾功能、凝血酶原时间、白蛋白、胆红素和治疗后第7天胆红素的变化, 以评估激素治疗的临床疗效。研究结果显示, Lille Model模型早期评估患者6个月病死率有较高的准确性和特异性, 其判断酒精性肝病使用激素反应的AUC为 (0.89 ± 0.02) , 明显高于CTP、MELD等评分。该研究还提出Lille模型分值 < 0.45 分的患者6个月生存率 ≥ 0.45 分者明显升高。Lille Model目前主要用于评估严重的酒精性肝病患者使用激素治疗后的效果^[22,23], 是否还可用于评估其他病因导致的终末期肝病还有待进一步研究。

以上对终末期肝病评分模型进行的研究, 以CTP和MELD模型临床应用最广泛, 但是目前这些模型存在一些不足: 每个模型真正对评估何种病因导致的终末期肝病作用最好、MELD模型的各种演变是否可以在临床上取代MELD来更有效的预测疾病的预后及如何将几种模型联合使用共同来评估疾病的预后, 这些问题可能将成为未来研究的方向。

2 终末期肝病的一些评价指标

2.1 中性粒细胞和淋巴细胞比率 终末期肝病是一种机体免疫失调的慢性疾病。中性粒细胞和淋巴细胞是免疫系统两个重要的细胞, 大量的炎症刺激会影响其数量。肝脏炎症和肝细胞坏死可以诱发机体的免疫应答, 不仅促使外周血中性粒细胞数增多, 而且导致淋巴细胞数降低, 从而引起NLR的改变。目前多个研究发现中性粒细胞和淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)的增高同终末期肝病的预后密切相关^[24,25]。

2.1.1 NLR与原发肝癌 研究^[26]证实, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的全身炎症反应和肿瘤调节炎症机制主要是通过抑制细胞凋亡、促进血管再生和破坏机体正常细胞DNA, 从而促使肿瘤细胞发生转移。中性粒细胞和淋巴细胞为主的肿瘤相关炎症细胞对癌症的进展和预后发挥了关键作用。Fu等^[26]对282例乙型肝炎相关的肝癌患者行根治性肝切除术后多变量分析提出, NLR是评价此类患者(甚至包括甲胎蛋白正常的患者)无病生存期和总生存期的一个独立的预后指标, 该研究同时发现 $\text{NLR} \leq 2$ 且甲胎蛋白正常的患者较 $\text{NLR} > 2$ 的生存率明显提高。Chen

等^[27]进行的一项关于NLR与行射频消融术的早期肝癌患者的研究得到了相似的结论, 即NLR比例越高, 患者的总生存率越低, 而且NLR还可预测癌症是否复发。Xiao等^[28]进行的NLR与肝癌关系的Meta分析提出, NLR比值升高提示预后不佳, 此时应用抗感染治疗可得到较好的临床疗效。此外, 多项研究^[29-32]也得到了一致的结论: NLR升高增加了癌症的复发率和病死率, 这是HCC疾病一个差的预后指标。然而Sullivan等^[33]研究发现NLR并不能有效的评估肝细胞癌患者肝脏切除、肝移植、肝脏动脉栓塞术后的预后情况。

2.1.2 NLR与慢加急性肝衰竭 Liu等^[25]进行的一项NLR与慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的研究初步发现, NLR与ACLF的短期预后相关。该研究对纳入的289例研究对象进行多变量分析, 其中216例患者进行回顾性队列研究, 73例患者进行前瞻性队列研究, 两个研究得到了相似的结论, 即TBil、年龄(age)、NLR、MELD对患者的生存预后有意义。而NLR(0.781)和MELD(0.744)的ROC曲线较age(0.615)和TBil(0.691)更高。此研究同时提出, $\text{NLR} \leq 2.36$ 的患者病死率较低, 而 $\text{NLR} > 6.12$ 是患者高风险死亡的显著指标。

2.2 降钙素原 降钙素原(procalcitonin, PCT)是诊断和监测疾病细菌感染的一个指标, 反应了全身炎症反应的严重程度^[34]。周青等^[35]通过对124例慢性重型肝炎患者的PCT、WBC、CRP、内毒素等临床上与感染相关的常用指标结合MELD评分研究发现, MELD评分和PCT的AUC分别为0.91和0.77, 两者联合应用较其他炎症指标更能评估慢性重型肝炎患者的预后。另有研究^[36,37]报道, 慢加急性乙型肝炎肝功能衰竭患者血浆PCT水平升高提示预后不佳, 有利于指导临床医生考虑尽快抗感染治疗。

2.3 肾小球滤过率 肾功能不全是影响终末期肝病一个重要的预后因素, MELD评分中包含血清肌酐, 但是肌酐水平易受年龄、肌肉量、血容量及利尿剂等诸多因素的影响, 使得MELD评分在评估肾功能受损时不准确。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是衡量肾功能的指标, Cholongitas等^[38]研究表明GFR和胆红素是失代偿期肝硬化患者独立的预测因素。但是Chen等^[39]研究表明包含GFR的MELD的评分即(MDRD评分)和MELD评分在评估肌酐为基础的死亡预测率相等, GFR临床作用不明显。

上述研究对终末期肝病的一些指标进行了评价, 其中NLR已成为研究的热点。尽管临床多项研究证明了NLR与肝脏肿瘤的预后和复发高度相关, 但是目前还没有提出一个最佳的统一界值, 来更有效的指导临床治疗。而对于肿瘤以外的因素导致的终末期肝病和NLR的关系还有待未来更深入的研究。

3 结论

从目前的研究看, 终末期肝病的评分模型和评价指标均对疾病的预后具有指导意义, 至于在今后的临床实践中如何将这些模型和指标联合应用于临床, 使终末期肝病患者获得最大的受益, 将成为今后研究的方向。但不容置疑的是, 这些模型和指标对疾病的诊断和治疗起了关键作用。

参考文献

- [1] Azmoudeh-Ardalan MD. Model for end stage liver disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores: ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions[J]. Arch Intern Med, 2014, 174: 117-118.
- [2] Gotthardt D, Weiss KH, Baumgärtner M, et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation[J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9: 72.
- [3] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology, 2000, 31: 864-871.
- [4] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2001, 33: 464-470.
- [5] Lee HS, Choi GH, Joo DJ, et al. Prognostic value of model for end-stage liver disease scores in patients with fulminant hepatic failure[C]// Transplantation proceedings. Elsevier, 2013, 45: 2992-2994.
- [6] Chaurasia RK, Pradhan B, Chaudhary S, et al. Child-Turcotte-Pugh versus model for end stage liver disease score for predicting survival in hospitalized patients with decompensated cirrhosis[J]. J Nepal Health Res Counc, 2013, 11: 9-16.
- [7] 陈国庆. 终末期肝病的预后模型评分与失代偿期肝硬化预后关系研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26: 615-616.
- [8] Shaikh S, Ghani H, Memon S, et al. MELD era: is this time to replace the original Child-Pugh score in patients with decompensated cirrhosis of liver[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2010, 20: 432-435.
- [9] Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, et al. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 3099.
- [10] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone[J]. Liver Transplant, 2005, 11: 336-343.
- [11] Biggins SW, Kim W, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD[J]. Gastroenterology, 2006, 130: 1652-1660.
- [12] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis[J]. Liver transplant, 2007, 13: 1174-1180.
- [13] Huo TI, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis[J]. Liver Int, 2007, 27: 498-506.
- [14] Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death[J]. Hepatology, 2004, 40: 802-810.
- [15] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list[J]. New Engl J Med, 2008, 359: 1018-1026.
- [16] 李晶莹, 邓琪, 王燕, 等. 终末期肝病模型联合血清钠对失代偿期肝硬化患者预后评估的价值[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 896-901.
- [17] Ikegami T, Imai D, Wang H, et al. D-MELD as a predictor of early graft mortality in adult-to-adult living-donor liver transplantation[J]. Transplantation, 2014, 97: 457-462.
- [18] Kamath PS, Kim W. Is the change in MELD score a better indicator of mortality than baseline MELD score?[J]. Liver Transplant, 2003, 9: 19-21.
- [19] 过建春, 李春青, 荀运浩, 等. 终末期肝病模型动态评分评估HBV相关肝衰竭预后的价值[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26: 48-50.
- [20] Myers RP, Tandon P, Ney M, et al. Validation of the five-variable model for end-stage liver disease (5vMELD) for prediction of mortality on the liver transplant waiting list[J]. Liver Int, 2014, 34: 1176-1183.
- [21] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids[J]. Hepatology, 2007, 45: 1348-1354.
- [22] Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor[J]. Gastroenterology, 2009, 137: 541-548.
- [23] Sidhu SS, Goyal O, Singla P, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial)[J]. Digest Dis Sci, 2012, 57: 1664-1671.
- [24] Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. Int Arch Med, 2012, 5: 2.
- [25] 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 Hepatitis, 2014, 21: 499-507.
- [26] Fu SJ, Shen SL, Li SQ, et al. Prognostic value of preoperative peripheral neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy[J]. Med Oncol, 2013, 30: 1-10.
- [27] Chen TM, Lin CC, Huang PT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with mortality in early hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27: 553-561.
- [28] Xiao WK, Chen D, Li SQ, et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 117.
- [29] Gomez D, Farid S, Malik HZ, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2008, 32: 1757-1762.
- [30] Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2009, 250: 141-151.
- [31] Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. Ann Surg, 2013, 258: 301-305.
- [32] Limaye AR, Clark V, Soldevila-Pico C, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts overall and recurrence-free survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Res, 2013, 43: 757-764.
- [33] Sullivan KMI, Groeschl RT, Turaga KK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of outcomes for patients with hepatocellular carcinoma: a Western perspective[J]. J Surg Oncol, 2014, 109: 95-97.
- [34] 彭伟波, 付林. 降钙素原在感染中的研究进展[J]. 医学临床研究, 2012, 29: 748-751.
- [35] 周青. 血清降钙素原、内毒素和常用炎症指标结合 MELD 评分对慢性重型肝炎预后价值的评价[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 38: 388-394.
- [36] 陈铿, 肖光明, 张健珍, 等. 慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者血浆降钙素原测定的临床意义[J]. 中国医药指南, 2013, 11: 427-428.
- [37] 高晓娟, 余祖江. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者外周血降钙素原的动态变化研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40: 2177-2179.
- [38] Cholongitas E, Arsos G, Goulis J, et al. Glomerular filtration rate is an independent factor of mortality in patients with decompensated cirrhosis[J]. Hepatol Res, 2014, 44: E145-155.
- [39] Chen YW, Chang CW, Chang CW, et al. Is an estimated glomerular filtration rate better than creatinine to be incorporated into the end-stage liver disease score?[J]. World J Hepatol, 2012, 4: 291.

收稿日期: 2014-04-24