

MELD评分联合降钙素原对慢加急性肝功能衰竭患者近期预后的预测价值

农桂东¹, 陈月桥², 梁潇月², 凌春萍² (1. 广西田东县中医院 肝病科, 广西 田东 531500; 2. 广西中医药大学第一附属医院 肝病科, 广西 南宁 530023)

摘要: 目的 观察慢加急性肝功能衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 患者MELD评分模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 和降钙素原 (procalcitonin, PCT) 的变化, 评价MELD评分联合PCT对判断ACLF患者近期预后的价值。方法 选择2012年6月至2015年3月广西中医药大学第一附属医院肝病治疗中心及广西田东县中医院肝病科ACLF住院患者83例, 分为生存组43例和死亡组40例, 比较两组患者的TBil、Cr、INR、MELD评分和PCT等的变化。结果 ①治疗12周结束时, 全部83例ACLF患者中共病死40例, 总病死率49.43%。②治疗前比较 2组TBil、Cr、INR、MELD评分和PCT, 差异无统计学意义 ($t = 0.594, 0.644, 0.215, 1.326, 0.053$; $P = 0.554, 0.522, 0.830, 0.188, 0.958$); 治疗第2周后两组间比较, TBil、INR差异无统计学意义 ($t = 0.994, 1.160$, $P = 0.324, 0.250$), Cr、PCT、MELD评分差异有统计学意义 ($t = 2.779, 18.400, 4.948$, $P = 0.007, 0.000, 0.000$)。治疗第4周后两组间比较, TBil、Cr、INR、PCT、MELD评分差异有统计学意义 ($t = 5.346, 3.951, 3.571, 15.995, 8.085$, $P = 0.000$)。③MELD评分联合PCT判断ACLF 12周内病死的AUC为0.751, 高于单纯MELD评分的AUC 0.722和PCT的AUC 0.684。结论 MELD评分联合降钙素原对ACLF患者近期预后预测效果良好。

关键词: MELD评分; 降钙素原; 肝功能衰竭, 慢加急性

Predictive value of model for end-stage liver disease scores combined with procalcitonin on the short-term prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure

NONG Gui-dong¹, CHEN Yue-qiao², LIANG Xiao-yue², LING Chun-Ping² (1. Department of Hepatology, Tiandong Chinese Medicine Hospital, Tiandong 531500, Guangxi Province, China; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Province, China)

Abstract: Objective To observe the changes of model for end-stage liver disease (MELD) scores and procalcitonin (PCT) of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF), and to evaluate the predictive value of MELD combined with PCT on the short-term prognosis in patients with ACLF. **Methods** Total of 83 patients with ACLF in the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine and Tiandong Chinese Medicine Hospital from June 2012 to March 2015 were selected and divided into survival group (43 cases) and death group (40 cases), the changes of biochemical indexes, MELD score and PCT in the two groups were compared. **Results** ①Total of 40 patients died in all 83 patients with ACLF at the end of the 12 weeks, the total mortality rate was 49.43%. ②There were no significant differences of all indexes between two groups before treatment ($t = 0.594, 0.644, 0.215, 1.326, 0.053$; $P = 0.554, 0.522, 0.830, 0.188, 0.958$). The difference in TBil and INR had no statistical significance ($t = 0.994, 1.160$; $P = 0.324, 0.250$), but the difference in Cr, PCT and MELD scores had statistical significance ($t = 0.745, P = 0.000$) between survival group and death group after two weeks. The differences of TBil, Cr, INR, PCT and MELD scores were statistically significant between the two groups after 4 weeks ($t = 5.346, 3.951, 3.571, 15.995, 8.085$; $P = 0.000$). ③The AUC of MELD score combined with PCT was 0.751, which was higher

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.01.010

基金项目: 2014年广西高校高水平创新团队及卓越学者项目资助; 国家“十二五”传染病重大科技专项 (2012ZX10005005-001-002); 2013年广西自然科学基金课题 (2013GXNSFBA019138)

通讯作者: 陈月桥 Email: moonbridge118@163.com

than 0.722 only by MELD score and 0.684 by PCT within 12 weeks for patients with ACLF. **Conclusion** MELD score combined with PCT has a good predictive value on the short-term prognosis in patients with ACLF.

Key words: Model for end-stage liver disease; Procalcitonin; Liver failure, acute-on-chronic

慢加急性肝功能衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在先前诊断或未诊断慢性肝病如慢性肝炎和(或)肝硬化的基础上,因急性诱因作用出现黄疸和凝血障碍,并在4周内出现腹水和(或)肝性脑病的临床综合征^[1]。在亚洲地区,病毒性肝炎尤其是乙型肝炎病毒是引起ACLF最常见的病因之一^[2]。ACLF并发症较多,常因全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭而病死率高达50%以上^[3],其预后很大程度上取决于患者肝细胞的再生能力和内环境的平衡,对ACLF患者预后进行准确的判断,在适当的时机选择人工肝治疗或肝移植,对降低病死率和更高效地利用有限的医疗资源具有重要的意义。

MELD评分模型(model for end-stage liver disease)虽是评价终末期肝病预后最常用的评价系统,但在评价ACLF预后方面仍有缺陷。降钙素原(procalcitonin, PCT)最近已广泛应用于细菌感染性脓毒症和严重休克、全身性炎症反应综合征和多器官功能紊乱综合征的诊断、分层、疗效监测和预后评估^[4]。本研究在动态MELD评分模型的基础上引入PCT,旨在寻找更高效的ACLF预后预测模型。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2012年6月至2015年3月广西中医药大学第一附属医院肝病治疗中心及广西田东县中医院肝病科住院的ACLF患者83例进行回顾性分析。其中男性63例,女性20例,年龄18~65岁,平均 (36.2 ± 11.3) 岁;根据临床结局分为生存组43例和死亡组40例。其中,生存组慢性乙型肝炎患者22例,乙型肝炎重叠戊型肝炎患者5例,酒精性肝病患者7例,自身免疫性肝病患者6例;死亡组慢性乙型肝炎患者20例,乙型肝炎重叠戊型肝炎患者7例,酒精性肝病患者9例,自身免疫性肝病患者7例,所有病例入组前总胆红素、白蛋白、血肌酐、INR等指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。全部病例均符合2012年中华医学学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组肝衰竭诊治指南中有关ACLF的标准^[4]:①有慢性肝病史,短期内急性或亚急性起病,出现极度乏力和明显的消化道症状;②黄疸迅速加深,血清TBil大于正常值上限10倍或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$;③出血倾向明显,PTA \leq

40%(或 $\text{INR} \geq 1.5$),并排除其他原因者;④失代偿性腹水;⑤伴或不伴有肝性脑病。

1.2 研究方法 收集所有患者入院时及入院后2周、4周的实验室检查结果。总胆红素(TBil)和肌酐(Cr)用美国雅培CI8200型全自动生化分析仪及配套的试剂测定;国际标准化比值(INR)用日本东亚CA50型自动血凝仪检测;PCT用罗氏公司E170及配套试剂检测。计算不同时间节点的MELD评分, $\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dl})] + 9.57 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln \text{INR} + 6.43 \times \text{病因}(\text{胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0,病毒等其他原因肝硬化为1})$ 。

1.3 预后判断 以入院后12周为观察终点,临床治愈标准:①乏力、纳差、腹胀、尿少、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失;②黄疸消退,肝脏恢复正常大小;③肝功能指标基本恢复正常;④凝血时间INR恢复正常。临床好转标准:①乏力、纳差、腹胀、出血倾向等临床症状明显好转,肝性脑病消失;②黄疸腹水等体征明显好转;③肝功能指标明显好转,TBil降至正常值5倍以下, $\text{INR} < 1.6$,治愈及好转者判为治疗有效。无效:治疗后症状体征无明显好转甚至出现恶化,肝功能指标无明显改善甚至恶化,包括自动出院后死亡的肝移植患者。

1.4 统计学分析 采用SPSS 17.0软件进行统计学处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料率的比较采用 χ^2 检验,应用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价MELD联合PCT对ACLF预后的预测能力,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的短期转归 截止12周结束时,全部患者83例中共死亡40例,其中分别有4例、7例、11例、8例在第1、2、3、4周内死亡,其余10例在第12周内死亡,12周内总病死率49.43%,见图1。

2.2 不同转归的ACLF患者肝功能、肾功能、凝血功能和PCT的变化 治疗前两组比较,TBil、Cr、INR、MELD评分和PCT差异无统计学意义($t = 0.594, 0.644, 0.215, 1.326, 0.053$; $P = 0.554, 0.522, 0.830, 0.188, 0.958$);第2周后两组间比较,TBil、INR差异无统计学意义($t = 0.994, 1.160$; $P = 0.324, 0.250$),Cr、PCT、MELD评

分差异有统计学意义 ($t = 2.779, 18.400, 4.948$; $P = 0.007, 0.000, 0.000$)。第4周后两组间比较, TBil、Cr、INR、PCT、MELD 评分差异有统计学意义 ($t = 5.346, 3.951, 3.571, 15.995, 8.085$, P 均 $= 0.000$), 见表1。

2.3 MELD 评分联合 PCT 对 ACLF 近期预后的预测价值 绘制基线的 MELD 评分联合 PCT 的 ROC 曲线发现, 基线 MELD 评分联合 PCT 对 ACLF 12 周内病死率预测的 AUC 为 0.751, 大于单独 MELD 评分的 AUC 0.722 和单独 PCT 的 AUC 0.684, 见图2、表2。

3 讨论

ACLF 的定义虽然尚未统一, 但对其发病诱因及发病机制复杂、短期内消化道症状加重、黄疸上升速度快、凝血障碍严重和腹水、肝性脑病、感染等并发症严重、预后差等特点的认识是一致的^[5,6]。ACLF 进入晚期后, 由于多器官功能衰竭和全身炎症反应, 病死率较高, 最有效的治疗仍是原位肝移植^[7]。但肝移植供肝来源的相对不足是其难以成为 ACLF 主要治疗手段的原因。相对于急

性和亚急性肝功能衰竭患者而言, ACLF 患者肝细胞死亡速度相对较缓, 规范且及时的内科保守治疗和人工肝治疗也能够提高 ACLF 的生存率。Tritto 等^[8]提出, 人工肝治疗能降低 ACLF 患者 33% 的病死率, 使生存率达到 55.2%, 取得与肝移植相似的疗效。《肝衰竭诊治指南》^[9]中明确指出, 早期诊断、早期治疗、重视并发症的防治、有条件的早期行人工肝和肝移植等治疗可最大限度减少患者的病死率。因此, 早期评估 ACLF 患者预后和病死率的风险并及时给予相应的干预对于提高 ACLF 患者生存率或延长生存时间以及为肝移植过渡非常有意义。

MELD 评分是目前针对终末期肝病预后应用最多的模型。刘磊等^[10]对 HBV 相关慢加急性肝功能衰竭短期预后评估, 发现 MELD 评分对其预后具有较好的预测价值。阿里木江等^[11]研究发现,

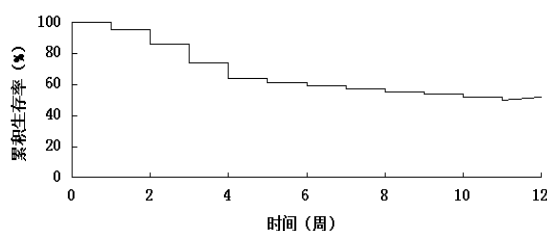


图1 83例 ACLF 患者的生存曲线图

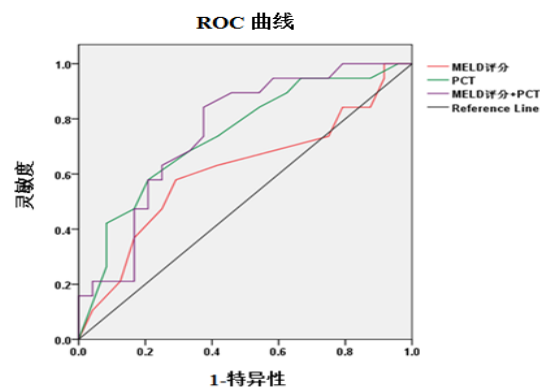


图2 MELD 评分联合 PCT 对 ACLF 近期预后的 ROC 曲线

表1 不同转归的 ACLF 患者肝功能、肾功能、凝血功能和 PCT 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TBil (mg/dl)	Cr (mg/dl)	INR	PCT (ng/ml)	MELD 评分
生存组	治疗前	43	15.20 ± 7.32	0.84 ± 0.58	2.25 ± 1.08	22.05 ± 6.90	22.55 ± 5.96
	治疗 2 周	43	19.20 ± 10.31	0.82 ± 0.61	2.32 ± 1.02	0.21 ± 0.12	21.10 ± 5.02
	治疗 4 周	43	14.05 ± 6.93	0.75 ± 0.90	1.65 ± 0.88	0.09 ± 0.06	15.39 ± 6.26
死亡组	治疗前	40	16.20 ± 8.03	0.92 ± 0.55	2.30 ± 1.03	24.12 ± 7.32	23.62 ± 6.18
	治疗 2 周	29	21.50 ± 8.52	1.23 ± 0.62	2.60 ± 0.98	25.10 ± 8.90	28.94 ± 8.42
	治疗 4 周	10	27.05 ± 6.91	1.96 ± 0.73	2.82 ± 1.15	27.12 ± 9.20	34.84 ± 9.12

注: 两组治疗前相比, TBil: $t = 0.594$, $P = 0.554$; Cr: $t = 0.644$, $P = 0.522$; INR: $t = 0.215$, $P = 0.830$; PCT: $t = 1.326$, $P = 0.188$; MELD 评分: $t = 0.053$, $P = 0.958$

两组治疗 2 周后相比, TBil: $t = 0.994$, $P = 0.324$; Cr: $t = 2.779$, $P = 0.007$; INR: $t = 1.160$, $P = 0.250$; PCT: $t = 18.400$, $P = 0.000$; MELD 评分: $t = 4.948$, $P = 0.000$

两组治疗 4 周后相比, TBil: $t = 5.346$, $P = 0.000$; Cr: $t = 3.951$, $P = 0.000$; INR: $t = 3.571$, $P = 0.000$; PCT: $t = 15.995$, $P = 0.000$; MELD 评分: $t = 8.085$, $P = 0.000$

表2 MELD 评分联合 PCT 对 ACLF 患者 12 周死亡率的预测

项目	AUC	95% 置信区间	截取值	灵敏度 (%)	特异性 (%)
PCT (ng/ml)	0.684	0.570 ~ 0.798	21.5	65.0	59.8
MELD 评分	0.722	0.614 ~ 0.830	22.5	72.5	58.1
MELD 评分 + PCT	0.751	0.648 ~ 0.855	-	77.5	62.5

注: “-”表示无相关数据

ACLF死亡组与存活组之间MELD评分的差异可作为短期病死率的独立预测因素,MELD值越大,病死率越高,并通过多因素分析发现年龄、MELD评分、肝性脑病、低钠血症是乙型肝炎相关ACLF短期病死率的独立预测因素。此外,在MELD评分基础上尚有其他不断改进的多种模型,如国内江甫柱等^[12]最早提出的HBV或HCV对肝硬化患者预后评价的MELD-ICG模型。唐宽银等^[13]也采用MELD-ICG模型对HBV相关性慢加急性肝功能衰竭短期预后进行了评估,效果良好。此外,吴婧等^[14]对无创有效肝血流量EHBV联合MELD模型评估慢加急性肝功能衰竭预后进行了评价,发现该模型对ACLF患者短期预后也有较好预测价值。而Zheng等^[15]用人工神经网络(artificial neural network, ANN)模型来预测HBV相关ACLF 3个月的死亡风险,发现该系统比MELD相关评分系统预测价值更高,但仍有待于大样本的验证。

肝功能衰竭可出现多种严重并发症,其中又以自发性细菌性腹膜炎的发生率最高^[16],并又常为其他并发症的诱因,明显加快ACLF的进展。肝功能衰竭进入晚期后,患者多死于严重的脓毒血症和全身多器官功能衰竭。Pier等^[17]也提出HBV-ACLF患者的高炎症状态其炎症因子和炎症细胞能够促进和介导肝功能损伤从而影响患者的临床预后,而这些病理改变与细菌或真菌感染往往密不可分。李绍军等^[18]研究发现,将CRP和ALB相结合的GPS评分系统能够通过区分炎症程度来识别患者的危险程度,从而达到对高危患者的早期识别和及时处置,结果显示GPS评分对患者的预后具有良好的预测价值。PCT是衡量全身炎症反应活跃程度的重要指标^[19],当机体受到细菌、真菌等感染时,在内毒素的刺激下,其在血浆中的浓度会显著升高。最近的研究发现^[20],PCT对早期脓毒症患者诊断的灵敏度及特异度远比传统的免疫炎症因子如C-反应蛋白、白细胞介素-1、血清淀粉样蛋白A等高,提示PCT可能为诊断ACLF感染更好的炎症标志物。

由于ACLF的早期诊断和预后判断对于ACLF治疗方案的指导作用和提高抢救成功率的重要性,其相关研究始终是肝病研究领域的热点问题。但由于ACLF的发病机制复杂、临床表现和并发症表现的多样化以及不同患者个体差异较大等一系列的原因,现有的反映ACLF预后的评价系统或者标志物仍不完善。通过不断引入更能确切反映ACLF病情严重程度和与预后判断相关的标志物,更大样本的验证和完善现有的评估系统很有意义。本研究在原

有的终末期肝病评分系统MELD评分的基础上,引入了PCT这一敏感的炎症指标,强调了感染因素对ACLF预后的影响,更优于单纯的MELD评分,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)2014[J]. *Hepatology*,2014,8:453-471.
- [2] Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2012,27:662-669.
- [3] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study[J]. *Gut*,2010,59:1561-1569.
- [4] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*,2012,21:944-951.
- [5] Bajaj JS. Defining acute-on-chronic liver failure: will East and West ever meet?[J]. *Gastroenterology*,2013,144:1337-1339.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南2012年版[J]. *中华肝脏病杂志*,2013,21:177-183.
- [7] Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute-on-chronic liver failure:excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list[J]. *Liver Transpl*,2013,19:879-886.
- [8] Tritto G, Davies NA, Jalan R. Liver replacement therapy[J]. *Semin Respir Crit Care Med*,2012,33:70-79.
- [9] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. *实用肝脏病杂志*2013,16:210-216.
- [10] 刘磊, 王凤梅, 阚志超, 等. 不同评分系统对乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短期预后评估的比较[J]. *实用医学杂志*,2014,30:571-573.
- [11] 阿里木江, 张静颖, 刘祥. 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭死亡相关因素分析240例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2014,6:42-46.
- [12] 江甫柱, 倪臻达, 胡峰, 等. MELD-ICG对HBV/HCV肝硬化预后的评估价值[J]. *肝脏*2013,18:439-443.
- [13] 唐宽银, 单静, 田方圆, 等. 吡啶菁绿清除试验联合终末期肝病评分对HBV相关性慢加急性肝衰竭短期预后的评估[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22:190-195.
- [14] 吴婧, 倪臻达, 江甫柱. MELD-EHBV模型建立及其对ACLF预后价值[J]. *肝脏*,2015,20:447-461.
- [15] Zheng MH, Shi KQ, Lin XF, et al. A model to predict 3-month mortality risk of acute-on-chronic hepatitis B liver failure using artificial neural network[J]. *J Viral Hepat*,2013,20:248-255.
- [16] 李兰娟. 人工肝脏[M]. 第2版. 杭州: 浙江大学出版社,2012:331-342.
- [17] Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis[J]. *Ann Gastroenterol*,2014,27:113-120.
- [18] 李绍军, 程家喜, 鲁晓攀, 等. 格拉斯哥预后评分对HBV相关慢加急性肝衰竭患者死亡的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*,2014,30:1000-1004.
- [19] KöklüS, Tuna Y, Gülşen MT, et al. Long-term Efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2013,11:88-94.
- [20] 陈海波. CRP、IL-1、SAA和PCT作为诊断脓毒血症早期指标的临床诊断价值对比[J]. *中国医药导刊*,2015,17:457-458.

收稿日期: 2015-07-12