

# 肝功能评价体系现状和研究进展

王 铭, 唐红 (四川大学华西医院 感染性疾病中心, 成都 610041)

**摘要:** 肝脏是人体最重要的器官之一, 参与物质的合成代谢、解毒灭活、生物转化、凝血物质的生成和消除、胆汁的分泌与排泄等复杂的生物学过程。当肝脏出现病变时, 会对人体健康产生极大威胁, 因此建立一个全面、客观的肝功能评价体系对临床医生在个体化治疗方案的选择以及预后的判断中具有重要价值。随着医学的发展, 除了传统的生物化学指标及肝功能评分模型等肝功能评价方法外, 肝储备功能的量化、功能性肝体积的影像学测定以及肝功能损伤后的再生能力评估也越来越受到临床医生的重视。本文就目前临床中肝功能评价体系的现状及进展进行综述。

**关键词:** 肝功能; 评价; 现状; 进展

## Current status and research progress on evaluation systems of liver function

WANG Ming, TANG Hong (Department of Infectious Diseases Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** Liver is one of the most important organs which participates in many complicated biochemical processes, including anabolism and biotransformation of chemical substances, production and inactivation of coagulation material, and secretion and excretion of bile. It would pose a great threat to human health when liver lesions occur. Therefore, the comprehensive and impersonal evaluation systems of liver function have important value on individualized treatment selection and prognosis estimation. Following medical improvements, estimation systems of liver function has been enriched. Except for traditional blood biochemical indexes and scoring model, the newly estimation methods is catching more and more concerns of clinicians, such as quantification of liver reserve function, measurement of the liver functional volume by imaging and evaluation of liver regeneration after damage. In this article, current status and research progress on evaluation systems of liver function will be reviewed.

**Key words:** Liver function; Evaluation; Status; Development

近年来, 精准医疗及个体化治疗的概念越来越受到临床医生的推崇。肝脏具有强大的储备代偿及再生能力。除传统的血清生物化学指标及在此基础上建立的综合评分模型<sup>[1-3]</sup>, 完整的肝脏功能评估还应包括肝脏储备功能<sup>[4]</sup>、功能性肝体积<sup>[5]</sup>和肝脏再生能力<sup>[6]</sup>等。在肝脏疾病治疗领域建立一个完善的肝功能评价体系, 无论是对外科手术指征的把握还是内科治疗方法的选择以及肝病患者预后的预测均具有重要意义。本文现就目前临床中的常用肝功能评价方法及进展进行综述。

## 1 传统肝功能血清生物化学指标

血清生物化学指标是目前临床上最常用的评价肝功能的指标, 可反映肝脏的合成代谢、肝细胞有无受损及严重程度、肝脏的分泌排泄及解毒功能等。监测分析相关指标的变化对肝脏疾病的鉴别诊

断、预后判断及治疗方案的选择具有重要意义。但由于肝功能的复杂性, 单一的血清生物化学指标对肝脏疾病的评价具有一定局限性。临床中常用的生物化学指标如下。

**1.1 胆红素** 胆红素是胆色素的一种, 是体内铁卟啉化合物的主要代谢产物。血清胆红素水平反映了肝细胞通过肝脏网状内皮系统对胆红素进行摄取、结合和排泄的能力。当肝细胞受损时, 肝脏对胆红素的处理能力下降, 血胆红素水平升高。除了原发性肝脏病变, 肝前的病理生理改变(溶血)或肝后阻塞(外科性胆管梗阻)等同样可引起血胆红素水平升高。在特殊疾病背景下, 肝内肝外因素同时存在, 导致血清胆红素水平的异常, 这需要临床医生结合实际情况进行鉴别。

**1.2 血清氨基转移酶** 常用的氨基转移酶有丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.02.006

基金项目: 四川省科技计划项目(2015SZ0049)

通讯作者: 唐红 Email: htang6198@hotmail.com

ALT及AST的升高通常反映肝脏疾病的活动性,诊断肝细胞损害的敏感性较高,通常可先于临床症状出现指标异常,但随着肝损伤程度的加重,肝细胞大量坏死,氨基转移酶耗竭,反而在重症肝病阶段出现氨基转移酶下降的现象,其升高水平并不能准确反映肝脏疾病的严重程度及评价预后。总的来说,氨基转移酶是反映肝细胞损害的敏感指标,但不能用于准确评价肝功能损伤程度。

**1.3 血清白蛋白** 血清白蛋白仅由肝脏合成,半衰期为20天,可反映肝脏在一定时间段内合成功能的状态。当肝细胞出现大量坏死,剩余功能不能完全代偿时,可出现白蛋白水平下降。此外,血清白蛋白水平还受个体营养状态及医源性治疗因素的影响。因此,在医疗实践中,血清白蛋白仅能部分反映肝脏的合成能力。

**1.4 凝血酶原时间** 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)是外源性凝血系统最常用的筛选试验,与肝脏合成的凝血因子I、II、V、VII、X的水平及生物学活性相关。当出现严重肝实质细胞损害时,可导致凝血因子I、II、V、VII、X的合成障碍及生物学活性下降,从而导致凝血酶原时间延长。PT有4种实验室报告方式:秒、凝血酶原活动度(prothrombin time activity percentage, PTA)、凝血酶原时间比率(prothrombin time ratio, PTR)和国际标准化比率(international normalized ratio, INR)。PT检测结果受抗凝剂与检测试剂盒、仪器校正和实验室技术、标本采集及保存等诸多因素的影响,实验室内部以及不同实验室间检测结果差异较大。在PT的4种实验室报告形式中,PTA与INR是最常用的评价指标。在国际上通常将 $INR > 1.5$ 作为肝衰竭诊断标准之一,而在国内则更多将 $PTA < 40\%$ 作为公认的肝衰竭诊断界限。在目前的肝衰竭诊断指南中<sup>[7]</sup>,通常同时将INR和PTA两个指标作为肝衰竭患者凝血功能的诊断指标,但哪一个指标是评价肝功能的最佳指标目前尚存在一定争议,且各有优劣。对于肝病患者,PTA的优势在于:①在不同凝血酶原试剂检测中,PTA的一致性优于INR;②在肝病伴有严重凝血功能异常,特别是当 $INR > 4$ 时,其诊断准确性下降,而PTA则不受影响。INR的优势包括:①欧美等国家广泛使用的肝功能评价模型,如终末期肝病预后模型(MELD评分)中,将INR作为凝血功能指标纳入评价,并以此评分作为肝脏移植排位的标准;②国际上的文献资料和相关指南中更多将INR作为肝病患者凝血功能异常的诊断指标,使用INR更利于国际学术交流。随着研

究的进展,希望能有更加标准化的凝血功能评价系统问世,以期最终达到简化、统一指标的目的。

**1.5 碱性磷酸酶和 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶** 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)主要存在于肝脏的毛细胆管、骨、肾和胎盘中; $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(gamaglutamyltranspeptidase, GGT)主要存在于肝、胰、脾、肾、心、脑等细胞膜上。当存在肝实质损害或毛细胆管到胆总管开口任何层面的胆汁淤积或胆道梗阻时均可导致ALP和GGT升高。

## 2 肝功能模型

肝脏是身体内以代谢功能为主的器官,任何单一的指标都难以全面反映其功能状态,因而在长期的临床实践中建立了不同的多个指标联合的肝功能评估及预后模型,比较有代表性的包括Child-Pugh分级(CTP)、终末期肝病预后模型(model for end-stage liver disease, MELD)、英国爱丁堡大学皇家学院标准、Yale模型、Europe模型以及Mayo模型,其中最具有代表性的为CTP分级及MELD评分。近年来,随着研究的深入,还出现了一些新的肝功能评估及预后模型,如MELD的衍生模型、里尔模型(Lille model)、序贯器官衰竭评估模型(sequential organ failure assessment, SOFA)评分体系、急性生理功能和慢性健康状况评分系统(acute physiology and chronic health evaluation III, APACHEIII)等。然而,由于肝脏疾病病理生理过程的复杂性,每个模型在不同程度上均存在一定缺陷。

**2.1 CTP分级** CTP分级评分是由Child和Turcotte创立<sup>[8]</sup>, Pugh予以完善形成的<sup>[1]</sup>,是对肝性脑病、腹腔积液、总胆红素、凝血功能及白蛋白5个指标的分段赋值及累计评分。CTP分级评分的相关指标为均常规检查项目,数据易得,计算方便,广泛应用于肝硬化患者预后、肝叶切除及肝脏介入术前评估及预后预测。但在临床应用过程中,CTP分级评分也有一定局限性:①CTP分级评分中使用了腹腔积液和肝性脑病等主观性较大且易受人为因素影响的指标;②CTP分级评分对病情的评价存在非连续性,在同一分级内的患者,病情严重程度可能差别较大,如总胆红素 $60 \mu\text{mol/L}$ 与 $600 \mu\text{mol/L}$ 、白蛋白 $28 \text{ g/L}$ 与 $18 \text{ g/L}$ 的患者赋予相同的分值,但是病情严重程度及预后可能截然不同;③CTP分级评分中并未纳入肝肾综合征、消化道出血和严重感染等可能直接危及生命的肝病并发症指标,对该部分患者的病情评价存在严重偏倚;④CTP分级评分狭窄,存在“地板”“天花板”效应,特别是对重症患者的区分存在困难。

**2.2 MELD及其衍生评分模型** MELD评分是由Kamath等于2000年创立的判断终末期肝病的评分模型<sup>[2]</sup>。MELD计算公式为 $R = 3.8 \times \ln[\text{胆红素 (mg/dl)}] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{肌酐 (mg/dl)}] + 6.4 \times \text{病因}$ (病因:胆汁淤积性和酒精性肝硬化为0,其他为1)。与CTP分级评分相比,MELD评分对终末期肝病患者3个月生存率的判断较为准确<sup>[9]</sup>。MELD评分的计算采用了对数方式,减轻了极端数据的影响。MELD评分的主要指标均为客观的实验室数据,唯一的主观指标是病因,在去除后,对MELD评分的预测能力并无显著影响。MELD并无CTP的“地板”、“天花板”效应,分值连续,对病情轻重的判断较CTP更好。但MELD评分亦存在一定的局限性:①血清胆红素、肌酐和INR受患者疾病状态,如感染、维生素K缺乏及利尿药物治疗等因素的影响;②MELD评分未包括任何临床症状的判断以及肝硬化门脉高压症的致命并发症等因素,因而在一些情况下并不能全面反映肝脏的实际损伤程度。

Fisher及Lee等<sup>[10,11]</sup>研究显示,血清钠水平与肝硬化患者门脉高压程度相关,同时还是肝功能衰竭综合征的独立预测因素,持续性腹水和低钠血症患者即使MELD评分不高,但仍有较高的病死率。因而将血清钠引入MELD评分后建立的MELD-Na评分模型可提高对患者短期预后的评估能力。但由于血清钠水平易受到治疗干预而波动,对长期预后的预测可靠性并不稳定。经过不断改进及发展,除了MELD-Na评分模型外,近10年来,MELD评分还衍生出了连续性MELD评分、MELD加权评分以及终末期肝病模型评分与血钠比值(MESO指数)等模型<sup>[12]</sup>。Huo等<sup>[13]</sup>统计了852例肝硬化基础上并发肝衰竭患者3个月及6个月的生存结局,通过ROC曲线比较了MELD评分、MELD-Na、MELD加权评分的预后预测能力及MESO指数,结果发现MELD、MELD-Na、Delta MELD和MESO对3个月生存结局预测的AUC值分别为0.807、0.801、0.773、0.784,6个月生存结局预测的AUC值分别为0.797、0.778、0.735、0.747。说明在对肝硬化肝功能衰竭患者短期预后的判断中,MELD及MELD-Na仍然具有较高的准确性,MELD加权评分和MESO指数也具有一定的应用价值,但需要进一步研究。

**2.3 里尔模型** 里尔模型(Lille model)是由法国里尔大学的Louvet等通过前瞻性研究320例严重酒精性肝病患者使用激素治疗前后的临床疗效而建立的关于严重酒精性肝病患者的生存预后模型<sup>[14]</sup>。该模型

纳入了6个可重复指标:年龄、肾功能、白蛋白、胆红素、凝血酶原时间以及治疗7天后胆红素的动态变化。其对严重酒精性肝病患者6个月生存预后的判断具有较高的特异性和敏感性,ROC曲线下的AUC值显著高于传统的MELD评分和CTP评分。但目前关于里尔模型的研究多集中在酒精性肝病的功能评价及预后判断上,是否可广泛应用于其他病因基础上的终末期肝病评价仍有待进一步研究。

**2.4 SOFA及APACHEⅢ评分系统** 严重的肝脏疾病通常合并全身多器官的功能障碍。近年来,部分研究人员将原本用于重症患者预后判断的SOFA及APACHEⅢ评分系统引入肝衰竭患者预后的判断中,相关研究结果提示SOFA及APACHEⅢ评分系统对肝衰竭患者的短期预后具有较好的判断价值,其AUC值优于目前较为公认的CTP及MELD评分<sup>[15,16]</sup>。

### 3 肝脏储备功能的量化评估方法

**3.1 吲哚菁绿清除试验** 以吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)清除试验为代表的肝脏储备功能量化评估方法主要是指在一定时间内,通过分析肝功能特定指示物在受试者体内的动态变化而开展的检验。ICG清除试验是目前应用最广泛的肝脏储备功能动态检验手段<sup>[17]</sup>。ICG化学名为吲哚菁绿,无毒,有特定的光吸收峰,便于光学测定。静脉注入后,全部选择性地被肝细胞摄取,并直接以游离形式由肝细胞分泌至胆汁,ICG的排泄的速度可直接反映肝细胞总量或肝实质的生物学功能总量。血液中的ICG浓度与时间呈反比例关系,连续测定ICG浓度可绘制浓度-时间曲线。ICG清除试验以15分血液中ICG滞留比例(ICG-R15)、血浆ICG清除率(ICG-K)和有效肝血流量(EHBF)等作为衡量指标<sup>[18,19]</sup>,量化评估剩余功能性肝细胞量的多少,反映肝脏有效储备功能状态。ICG-R15 ≤ 10%表示肝功能良好,10% < ICG-R15 ≤ 20%表示肝功能轻度受损,20% < ICG-R15 ≤ 40%表示肝功能中度受损,ICG-R15 > 40%表示肝功能重度受损<sup>[20,21]</sup>。近年来,ICG清除试验已广泛应用于肝脏外科手术领域。在国内外肝脏外科手术领域的临床研究及指南及专家共识中,均将吲哚菁绿清除试验作为设计和实施安全手术的依据<sup>[22-24]</sup>。

Hori等<sup>[25]</sup>研究发现,活体肝移植后,肝功能最早出现显著性差异的时间是移植后24小时。此时判断预后的ICG-K临界值为0.18,ICG-K > 0.18的移植患者预后良好,两年存活率为100%,ICG-K < 0.18则预示移植患者肝功能障碍发生率高。而肝移植供体的ICG-K差提示肝移植受体术后发生肝功能障碍的几

率增高, ICG-K < 0.15 预示移植肝肝功能障碍的高发生率。《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》<sup>[22]</sup>中提到:“肝储备功能(如ICG-R15)基本在正常范围以内”是肝切除术适应证的基本条件之一, 一般认为ICG-R15 < 14%可作为安全进行肝大块切除术而肝功衰竭发生几率低的界限。在《日本东京大学肝脏切除安全限量的评估标准》<sup>[26]</sup>中, 认为ICG-R15 > 40%时, 肝脏代偿功能差, 是肝切除术的禁忌证。

在肝脏内科领域, ICG清除试验的研究也较多, 可用于肝储备功能的评价及预后预测。秦华等<sup>[27]</sup>比较了ICG清除试验在不同程度肝硬化代偿期(CTP A级)、失代偿期(CTP B级和C级)及慢性肝衰竭患者中的差异, 探讨对患者预后评估的价值。在4组患者中, 其ICG-R15分别为 $12.40 \pm 7.60$ 、 $28.97 \pm 15.92$ 、 $46.36 \pm 11.55$ 、 $52.58 \pm 9.98$ , 随着病情的加重, 患者的肝储备功能恶化, ICG-R15升高, 结果与CTP评分分级一致。此外, 在对肝硬化失代偿及慢性肝衰竭患者的预后预测中, ICG-R15的AUC值分别为0.883和0.839, 具有较强的预测能力。Cheng等<sup>[28]</sup>评价了ICG清除试验在失代偿期肝硬化患者预后预测中的作用, 并与MELD和CTP等肝病模型进行了比较, 结果提示ICG-R15与MELD和CTP评分具有显著的相关性( $r$ 值分别为0.642、0.613), 且对患者3个月和12个月的生存结果具有良好的预测能力, AUC值分别为0.851、0.831, 其预测能力与MELD及CTP评分比较, 差异无统计学意义。

同样, ICG-K也可指导肝衰竭患者人工肝治疗及预后的判断, ICG-K作为单一的评估指标, 对于患者的预后判断更具优势, 比PT等指标的ROC曲线下面积大, 特异性和敏感性接近或达到80%。当ICG-K低于0.08/分钟(ICG-R15 > 30%)时, 预示肝衰竭患者预后差, 其敏感性为81%, 特异性为70%<sup>[29]</sup>。此外, ICG清除试验还可应用于早期肝功能不全或隐匿性肝脏疾病的警示<sup>[30]</sup>, 较常规血生物化学指标更为敏感。但需要注意的是, 在临床实际应用中, 高胆红素血症、低蛋白血症及某些药物因素会对ICG清除的结果产生影响<sup>[31]</sup>, 临床医生应结合不同病情对结果加以判读。

**3.2 其他肝储备功能的定量检查** 包括动脉血酮体比、利多卡因代谢试验、氨基比林清除试验及糖耐量试验等, 但由于对肝脏储备功能评估的临床价值尚未获得统一意见, 或因其检测方法繁琐, 尚未能在临床上常规应用<sup>[23,32]</sup>。

#### 4 功能性肝脏体积测定技术

随着计算机技术的发展, 利用影像学技术可以

较为准确地计算出肝脏功能性体积。

**4.1 计算机断层扫描技术** 计算机断层扫描(computed tomography, CT)的主要方式包括CT灌注成像及CT肝容积测量技术。Oğul等<sup>[33]</sup>研究认为CT血流灌注与肝损伤的严重程度存在一定的相关性。Bégin等<sup>[34]</sup>运用CT三维成像技术测量出肝脏体积, 并以此准确计算出解剖性肝切除后的剩余肝体积, 在实施手术前进行模拟切除评估。Tong等<sup>[35]</sup>的研究中, 以CT测量的肝脏体积与标准肝脏体积之比反映肝脏体积在急性肝衰竭疾病的发生发展过程中的变化, 并将该比值用于判断急性肝衰竭的预后。研究结果显示: 在急性肝衰竭中, CT测量的肝脏体积/标准肝脏体积(computed tomography-derived liver volume/standardized liver volume, CTLV/SLV) < 83.9%提示预后不良。但CT仅能测量肝脏体积, 无法准确判断肝实质病变对肝功能的影响, 因此在合并肝实质病变的肝功能评估中仍需更多地依赖临床医师的个人经验。

**4.2 单光子发射计算机断层成像术(single photon emission computed tomography, SPECT)** 检测技术 <sup>99</sup>Tcm GSA显像技术通过使用放射性锝元素标记半乳糖化人血清白蛋白(galactose human serum albumin, GSA)作为显像剂, 经静脉给药后迅速选择性地被肝细胞摄取, 与肝细胞浆膜表面的去唾液酸糖蛋白受体结合, 用SPECT动态检测肝细胞摄取显像剂的情况, 并以此评价肝脏功能储备及肝脏功能的三维分布。相对而言, SPECT是目前检测肝功能储备较好的影像技术<sup>[36,37]</sup>。

**4.3 肝胆特异性对比剂磁共振动态增强成像技术** 肝胆特异性对比剂是指能被肝细胞特异性摄取并通过胆道排泄, 能改变MRI中肝和胆管信号强度的对比剂。目前研究较为成熟的对比剂为钆塞酸二钠注射(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA, 简称EOB)。EOB通过肝细胞膜血窦面上表达的有机阴离子转运多肽被动转运至肝细胞内, 由肝细胞微胆管面的多药抵抗相关蛋白2分泌进入胆汁, 其分泌排泄途径和胆红素类似。在肝肾功能均正常的情况下, 50%的EOB通过肝胆系统排泄, 另外50%经肾脏排泄, 从而在肝肾代谢之间存在竞争性, 在一种代谢途径障碍时可通过另一种途径代偿。因此, 普通的MRI增强扫描与肝胆特异性对比剂显像相结合, 一方面可提高病灶的敏感性和特异性, 另一方面可反映肝脏功能, 基于此, 以EOB为代表的肝细胞特异性磁共振对比剂为测量功能性肝脏体积提供了新的途径<sup>[38]</sup>。

## 5 肝细胞再生指标

免疫细胞的活化和细胞因子的产生在肝脏损伤的发生发展过程中发挥重要作用。一方面各种免疫细胞产生大量炎症因子及趋化因子导致肝细胞损伤,另一方面机体分泌大量的细胞因子和生长因子刺激肝细胞进行增殖以修复损伤的肝组织并恢复肝脏功能。

**5.1 甲胎蛋白** 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是研究较多并得到一定程度应用的评价肝脏再生能力的指标。AFP是卵黄囊和胎儿肝脏合成的生理性产物,但在出生两周后,AFP的合成受到抑制,下降至10  $\mu\text{g/L}$ 以下,并维持在较低水平。当肝细胞恶性增殖或再生时,相关基因被激活,AFP重新开始合成,血清AFP水平显著升高。既往研究认为,在肝损伤的发生发展过程中,血清AFP升高与肝细胞再生相关,部分异型增生的肝细胞能够合成并分泌AFP,因此认为血清AFP水平升高能够反映肝损伤患者肝细胞的再生状态<sup>[39]</sup>。Kuhlmann等<sup>[40]</sup>通过建立大鼠肝损伤模型对AFP与肝细胞增殖的关系进行了研究,发现在增殖后的肝细胞细胞质中可检测到AFP,并观察到在N-亚硝基吗啉诱导的大鼠肝损伤模型中,AFP水平与微小管上皮细胞增殖相关。大鼠摄入致癌诱导剂后,在癌症发生的早期阶段,增殖的微小管上皮细胞中AFP的表达水平增高。

而在国内的一项临床研究中,徐少卿等<sup>[41]</sup>将89例肝衰竭患者按生存结局分为存活组与死亡组,按AFP水平分为A亚组( $< 20 \text{ ng/ml}$ )、B亚组( $20 \text{ ng/ml} \leq \text{AFP} < 200 \text{ ng/ml}$ )和C亚组( $\geq 200 \text{ ng/ml}$ )。观察所有患者3个月临床结局后发现,存活组患者的AFP水平显著高于死亡组( $P < 0.01$ )。而在不同AFP水平的亚组之间,C亚组患者治疗好转率及3个月存活率显著高于A、B亚组,表明AFP与肝衰竭患者的预后相关,AFP水平增高提示预后较好。Sakurai等<sup>[42]</sup>在AFP-L3与暴发性肝衰竭患者肝萎缩程度的相关性研究中发现,暴发性肝衰竭患者血清AFP-L3水平显著升高,且肝萎缩较轻的患者血清AFP-L3水平高于肝萎缩较重的患者( $P < 0.05$ ),剩余肝脏估算体积与血清AFP-L3水平显著相关( $r = 0.63$ )。该研究提示AFP-L3可作为评估暴发性肝衰竭患者肝脏萎缩程度和肝脏再生的血清标志物。

**5.2 其他肝细胞再生指标** 除AFP外,人表皮生长因子(human epidermal growth factor, h-EGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等也被证实能够刺激肝细胞再生<sup>[43,44]</sup>。随着近年各种蛋白质组学技术的发展,对肝病相关的新的血清学

指标的研究也越来越多,其中一些研究已初步发现了一些可能与肝细胞再生相关的血清蛋白因子,如Cripto-1、CCR1、OrexinA等<sup>[45-47]</sup>,但上述指标在现阶段均尚缺乏大样本的验证及临床观察,因此在临床中正式作为肝功能评价指标应用尚需时日。

由于引起肝功能损伤的原因较多,既有肝脏本身的疾病,也可继发于其他系统的疾病,对肝功能损伤的全面评价显得较为困难。目前评估肝脏功能的检查很多,无论是血清学指标还是影像学评价,至今尚无一种检查可以全面评估肝功能,每种方法均有其局限性。因此全面的肝功能评估还应包括临床病史、体格检查甚至病理学检查。而作为指导治疗方案的选择和预测手术风险的肝功能评价体系更应包括对全身多脏器功能的综合评价,而不仅仅是单一肝功能的评价。相信随着临床及基础医学技术的不断进步,新技术、新方法的不断出现,肝功能评价体系将越来越完善。

## 参考文献

- [1] 耿明凡,高方媛,谷莉莉,等.终末期肝病的模型与评价指标的研究进展[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(3):98-100.
- [2] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival inpatients with end-stage liver disease[J]. Hepatology,2001,33(2):464-470.
- [3] Rahimi-Dehkordi N, Nourijelani K, Nasiri-Tousi M, et al. 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 Iran Med,2014,17(2):118-121.
- [4] 侯洪伟,潘峥,嵇振岭.肝脏储备功能的评估方法及临床价值[J].东南大学学报(医学版),2014(3):380-384.
- [5] Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m) Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure?[J]. HPB(Oxford),2016,18(6):494-503.
- [6] 杨璐璐,罗燕.肝大部切除后肝脏再生的研究进展[J].世界华人消化杂志,2016(1):67-74.
- [7] 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分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-327.
- [8] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension[J]. Major Probl Clin Surg,1964,1:1-85.
- [9] SHEN Y, LIU YM, WANG B, et al. External validation and comparison of six prognostic models in a prospective cohort of HBV-ACLF in China[J]. Ann Hepatol,2016,15(2):236-245.
- [10] Fisher RA, Heuman DM, Harper AM, et al. Region 11 MELD Na exception prospective study[J]. Ann Hepatol,2012,11(1):62-67.
- [11] Lee YH, Hsu CY, Huo TI. Assessing liver dysfunction in cirrhosis: role of the model for end-stage liver disease and its derived systems[J]. J Chin Med Assoc,2013,76(8):419-424.
- [12] Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade[J]. Clin in Liver Dis,2011,15(4):685-698.
- [13] Huo TI, Lin HC, Huo SC, et al. Comparison of four model for end-

- stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis[J]. *Liver Transpl*,2008,14(6):837-844.
- [14] Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, et al. A Day-4 Lille Model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*,2017,112(2):306-315.
  - [15] 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(4):571-573.
  - [16] Fikatas P, Lee JE, Sauer IM, et al. APACHE III score is superior to King's College Hospital criteria, MELD score and APACHE II score to predict outcomes after liver transplantation for acute liver failure[J]. *Transplant Proc*,2013,45(6):2295-2301.
  - [17] Geisel D, Lüdemann L, Hamm B, et al. Imaging-based liver function tests—past, present and future[J]. *Rofo*,2015,187(10):863-871.
  - [18] Yokoyama Y, Nagino M. Benefit to perform indocyanine green clearance test: reply[J]. *World J Surg*,2017,41(1):339-340.
  - [19] Pind ML, Bendtsen F, Kallemose T, et al. Indocyanine green retention test (ICG-r15) as a noninvasive predictor of portal hypertension in patients with different severity of cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2016,28(8):948-954.
  - [20] SHENG QS, LANG R, HE Q, et al. Indocyanine green clearance test and model for end-stage liver disease score of patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2009,8(1):46-49.
  - [21] Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, et al. Clinical analysis of anatomical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma based on the stratification of liver function[J]. *World J Surg*,2014,38(5):1154-1163.
  - [22] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. *临床肝胆杂志*,2011,20(11):929-946.
  - [23] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 等. 肝切除术术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版)[J]. *中华消化外科杂志*,2011,10(1):20-25.
  - [24] Levesque E, Martin E, Duda D, et al. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*,2016,35(1):49-57.
  - [25] Hori T, Iida T, Yagi S, et al. K(ICG) value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2006,12(4):605-613.
  - [26] 项灿宏, 吕文平, 董家鸿. 肝切除前肝脏储备功能的评估[J]. *中国现代普通外科进展*, 2011,12(3):208-211.
  - [27] 秦华, 王文政, 王占兰. 吲哚菁绿清除试验及肝脏有效血流量评估慢性肝炎患者肝脏储备功能的意义[J]. *临床肝胆病杂志*,2014,30(2):141-144.
  - [28] CHENG XP, ZHAO J, CHEN Y, et al. Comparison of the ability of the PDD-ICG clearance test, CTP, MELD, and MELD-Na to predict short-term and medium-term mortality in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2016,28(4):444-448.
  - [29] Scheingraber S, Richter S, Igna D. Indocyanine green elimination but not bilirubin indicates improvement of graft function during MARS therapy[J]. *Clin Transplant*,2007,21(6):689-695.
  - [30] 康玮玮, 周莉, 刘旭华, 等. 肝硬化患者吲哚菁绿清除试验的临床评价[J]. *中华消化外科杂志*,2009,8(4):300-301.
  - [31] 庄波, 金如燕, 厉学民, 等. 测定肝功能时吲哚菁绿清除试验的影响因素分析[J]. *肝胆胰外科杂志*,2013,25(4):336-338.
  - [32] GE PL, DU SD, MAO YL. Advances in preoperative assessment of liver function[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2014,13(4):361-370.
  - [33] Oğul H, Kantarcı M, Genç B, et al. [J]. Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications[J]. *Diagn Interv Radiol*,2014,20(5):379-389.
  - [34] Bégin A, Martel G, Lapointe R, et al. Accuracy of preoperative automatic measurement of the liver volume by CT-scan combined to a 3D virtual surgical planning software (3DVSP)[J]. *Surg Endosc*,2014,28(12):3408-3412.
  - [35] TONG C, XU X, LIU C, et al. Assessment of liver volume variation to evaluate liver function[J]. *Front Med*,2012,6(4):421-427.
  - [36] Yoshida M, Shiraishi S, Sakamoto F, et al. Assessment of hepatic functional regeneration after hepatectomy using (99m) Tc-GSA SPECT/CT fusedimaging[J]. 2014,28(8):780-788.
  - [37] Sumiyoshi T, Shima Y, Okabayashi T, et al. Liver function assessment using 99mTc-GSA single-photon emission computed tomography (SPECT)/CT fusion imaging in hilar bile duct cancer: a retrospective study[J]. *Surgery*, 2016,160(1):118-126.
  - [38] Verloh N, Haimerl M, Zeman F, et al. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla[J]. *Eur Radiol*,2014,24(5):1013-1019.
  - [39] 陈应强, 庄海, 李向勇等. 甲胎蛋白对慢性HBV感染后重型肝炎预后的预测价值[J]. *广东医学*,2015(5):721-722.
  - [40] Kuhlmann WD, Peschke P. Hepatic progenitor cells, stem cells, and AFP expression in models of liver injury[J]. *Int J Exp Pathol*,2006,87(5):343-359.
  - [41] 徐少卿, 郭建彪, 李红艳, 等. 血清甲胎蛋白与慢加急性肝衰竭预后的关系[J]. *临床消化病杂志*,2014,26(1):46-47.
  - [42] Sakurai T, Marusawa H, Satomura S, et al. Lens culinaris agglutinin-A-reactive alpha-fetoprotein as a marker for liver atrophy in fulminant hepatic failure[J]. *Hepatol Res*,2003,26(2):98-105.
  - [43] Deming L, Ziwei L, Xueqiang G, et al. Restoration of CpG methylation in the Egf promoter region during rat liver regeneration[J]. *Cell J*,2015,17(3):576-581.
  - [44] Mangieri CW, Mccartt JC, Strode MA, et al. Perioperative hepatocyte growth factor (HGF) infusions improve hepatic regeneration following portal branch ligation (PBL) in rodents[J]. *Surg Endosc*,2016,[Epub ahead of print].
  - [45] Nagaoka T, Karasawa H, T Turbyville, et al. Cripto-1 enhances the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by binding to LRP5 and LRP6 co-receptors[J]. *Cell Signal*,2013,25(1):178-189.
  - [46] Rodero MP, Auvynet C, Poupel L, et al. Control of both myeloid cell infiltration and angiogenesis by CCR1 promotes liver cancer metastasis development in mice[J]. *Neoplasia*,2013,15(6):641-648.
  - [47] JU SJ, ZHAO Y, CHANG X, et al. Orexin A protects cells from apoptosis by regulating FoxO1 and mTORC1 through the OX1R/PI3K/AKT signaling pathway in hepatocytes[J]. *Int J Mol Med*,2014,34(1):153-159.

收稿日期: 2017-02-02

王铭, 唐红. 肝功能评价体系现状和研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(2):26-31.