

# 终末期肝病病情预后判断模式的演变及评价

梁贻磊<sup>1,2</sup>, 邢卉春<sup>2</sup> (1.山西医科大学附属第一医院 感染病科, 太原 030001; 2.北京地坛医院 内二科, 北京 100015)

近年来, 终末期肝病的治疗方案不断增多, 正确判断肝病病情能够指导临床医生选择更加合理的治疗方案。目前应用的判断预后的公式先后经历了Child-Turcotte分级、Child-Pugh予以完善并形成的CTP(Child-Turcotte-Pugh)分级, 以及近年来出现的终末期肝病模型(Mayo clinic model of end stage liver disease, MELD)评分等模式, 被广泛应用于判断慢性重型肝炎及肝硬化等各种终末期肝病的预后, 以及肝移植供肝的选择和分配。本文就终末期肝病病情预后判断模式的演变、研究进展、临床应用及目前存在的问题作一综述。

## 1 CTP分级的概念及局限性

1964年, Child与Turcotte根据疾病的危险因素将需要进行分流手术、减轻门脉高压的患者进行分级, 通过评价血清白蛋白、腹水、肝性脑病、血清胆红素、营养状况等5项指标, 将肝硬化患者分为A、B、C 3组, 称为Child-Turcotte评分。A组患者无黄疸、腹水与肝性脑病, 白蛋白水平正常, 营养状况较好; C组患者有黄疸、腹水, 甚至昏迷, 营养状况较差, 白蛋白水平较低; B

组介于A组与C组之间。1973年, Pugh等对其作了修改, 以凝血酶原时间代替营养状况并对各项指标按照病情的严重程度评为1分、2分、3分, 根据总分将患者分为Child-Pugh A(5~6分)、B(7~9分)和C(10~15分)3个等级, 形成了CTP分级(见表1)。虽然此方法中判断指标的选择与分级未经过统计学证实, 但因其较之前的Child-Turcotte分级更加准确和客观, 并且简单易行, 仍被广泛用于评估和预测慢性肝病的严重程度和疗效判断以及肝移植供肝的分配。

经过40多年的临床实践, CTP分级是否能够准确预测终末期肝病患者的病情一直存在争议, 并逐渐凸显出其局限性。①腹水和肝性脑病2项指标的判断具有较强的主观性; ②其次, CTP分级狭窄, 其评分是不连续的, 存在很多病情不同但分值相同的患者, 这对病情判断和临床选择治疗方案造成困难; ③在肝硬化和急性肝脏疾病中, 肾功能也是一个重要的预后判断指标, 但在CTP分级中不包含反应肾功能的指标, 影响了判断结果的可靠性<sup>[1-3]</sup>; ④白蛋白和乳果糖的使用也会使判定

表1 CTP分级标准

指标	1分	2分	3分
肝性脑病	无	轻, 谵妄	重, 昏迷
腹水	无	少量	中度或较多
血清胆红素 (mg/dl)	<2	2~3	>3
血清白蛋白 (g/dl)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
凝血酶原时间 (s)	<4	4~6	>6
淤胆型肝炎的血胆红素 (mg/dl)	<4	4~10	>10

注: Child A级: 总分值5~6分; B级: 7~9分; C级: ≥10分

通讯作者: 邢卉春 Email: hchxing@sohu.com

结果受到影响;⑤凝血酶原时间测定在各个国家和地区甚至在同一地区的不同实验室由于检测方法与试剂的不同差异较大,这均能在不同程度上影响评分。

## 2 MELD评分的提出及特点

2001年,美国Mayo Clinic的Malinchoc和Kamath等<sup>[4]</sup>提出了新的评价体系——MELD评分,他们利用Cox比例风险回归的统计学方式,确定了4个实验室和临床指标:血清肌酐、血清胆红素、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)的国际标准化比值(international normalise ratio, INR)以及病因,由前4个指标的回归系数和自然对数值组成死亡风险预测公式:  $MELD分值 = 3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 6.4 \times (\text{病因:胆汁性或酒精性为0;其他为1})$ ,即为现在应用的MELD。

与CTP分级相比,MEID评分有以下优点:①所选择的3个变量是用前瞻性统计学方法筛选出来的客观指标,科学性更强;②MELD评分取值范围较宽,其分值无“底值”和“顶值”,且分值是连续的,能将在CTP分级中同级别的患者进一步加以区分;③在CTP分级中应用的凝血酶原时间在不同实验室间测定结果差异较大,同一患者可能在不同地区的差别很明显,而测定INR在各实验室之间差别较小,而且易获取、可以重复测定,具有很强可比性;④此外,在MELD中引入了判断肾功能的指标,这是影响预后的一个重要的独立判断因子<sup>[5,6]</sup>,提高了预测的准确性。

## 3 CTP分级和MELD评分在评价终末期肝病患者预后中的价值

在判断不同类型的肝脏疾病以及对同一肝脏疾病不同发展阶段做预后分析时,CTP分级和MELD评分的评价效果并不是完全相同的。在临床应用中,两个评分系统在判断终末期肝病预后中的价值尚未形成一致的观点,以致于得出不同的结论:

### 3.1 MELD分级是准确有效的评分系统

MELD最初被应用于预测肝硬化门脉高压患者预防再出血及治疗难治性腹水等并发症而行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic

portosystemic shunts, TIPS)的术后生存率<sup>[7]</sup>,其发明者Kamath<sup>[8]</sup>认为,在预测肝硬化患者的短期生存率方面,MELD评分要比CTP分级好或至少与CTP分级相同。他们指出,将MELD评分中“病因”一项去掉后对其预测功能无明显影响。2003年,Wiesner等<sup>[9]</sup>研究证实MELD评分能够准确预测等待移植患者的短期(3个月)生存率,能够应用于肝移植肝脏分配系统,且有临床研究表明MELD评分收到了满意效果。应用MELD评分后,等待移植患者的数量明显减少,而且在进行原位肝移植时发生肝性脑病患者的数量也明显减少。

MELD评分在评价病毒所致的肝病和其他原因所致肝病的效力上是否有区别,目前研究尚少,还需要大量的临床实践去证明。Giannini等<sup>[10]</sup>证明,MELD可用于病毒性肝硬化患者的预后判断。针对慢性乙型肝炎病毒感染所致的失代偿期肝硬化,Chan等<sup>[11]</sup>研究指出MELD是有效的预后模型。国内也有学者随访观察各种原因(包括病毒性肝炎)导致的肝硬化患者3个月及1年的生存率,发现死亡组的MELD评分与CTP分级均明显高于生存组。受试者工作特征曲线(receive operating characteristic curve, ROC)分析表明两评分均有较大的曲线下面积,表明其能较好地区分可能死亡和可能存活的患者,且MELD评分的短期分辨率显著优于CTP分级<sup>[12]</sup>。

### 3.2 MELD评分的不足

目前,虽然MELD评分已经代替CTP分级成为肝移植供肝的分配标准,在评价肝硬化病情时,它是否比CTP分级更加准确尚未达成广泛的共识<sup>[13]</sup>。Cholongitas等<sup>[13]</sup>对1360名TIPS术后的肝硬化患者进行评分,发现只有1/5病例的短期(3个月)生存率预测MELD评分优于CTP分级,12个月的死亡率预测两者则无明显差别;对2569名肝硬化患者进行预后研究显示,MELD评分和CTP分级在长期和短期生存率预测上无显著差别;对于411名合并上消化道出血的肝硬化患者预后判断也无显著差别,从而得出结论:在非移植病例的预后判断中,MELD评分并不比CTP分级的效果好,MELD评分还需要进一步完善。此外,一项研究<sup>[14]</sup>表明,虽然CTP分级

在评价腹水和肝性脑病的严重程度时可能发生观察者变异,或因医疗干预而受到影响,但事实证明MELD评分和CTP分级预测失代偿期肝硬化的生存率具有相同的效力。

尽管MELD的3个变量是通过多变量分析得到的,但其未将其他影响预后的因素考虑在内,如这3个变量也可能会受到非肝病因素的影响,势必会降低其预测的准确度<sup>[15]</sup>。MELD评分中使用的血清肌酐易受很多因素的影响,尤其是受血容量状态变化而影响对真实肝病病情的判断。对此,Kamath等<sup>[8]</sup>补充,MELD评分的使用需建立在患者血容量状态稳定的基础上。肝性脑病和上消化道出血是肝硬化的常见并发症,常对血容量状态造成一定程度的影响,与患者的预后密切相关。Yoo等<sup>[16]</sup>对66例肝硬化患者(其中22例合并肝性脑病)进行临床观察,发现MELD评分并不能敏感地反映肝性脑病的发生和严重程度,其与临床和亚临床肝性脑病的发生无明显相关性。另外,有学者指出MELD评分和CTP分级在判断肝硬化合并上消化道出血患者的预后能力上也无明显差别<sup>[17]</sup>。Amitrano等<sup>[18]</sup>对172例首次发生上消化道出血的肝硬化患者(其中54例为肝细胞癌患者)进行评分,也得出了相同的结论。George等<sup>[14]</sup>认为,由于MELD评分不包含反映肝性脑病和上消化道出血的指标,可能会使其对病情的判断准确度降低。所以,MELD评分中所选的几个指标是否具有很好的代表性,是否能够全面反映肝病病情尚需进一步证实。

#### 4 终末期肝病预后判断公式的研究进展

为了进一步完善终末期肝病预后判断公式,Giannin等<sup>[19]</sup>建议将AST/ALT作为MELD评分和CTP分级的辅助预后指标,并对此进行了验证。他们对99例HCV RNA或HBV DNA阳性的肝硬化患者随访1年,分别用MELD评分、CTP分级和AST/ALT对其预后进行判断,发现AST/ALT的预后判断价值与MELD基本相当。

近年来有研究表明,增加其他临床指标(腹水、肝性脑病)和实验室指标(血清钠测定)能够明显提高MELD的预后判断能力,而腹水和肝性脑病又恰恰是CTP的组成成分<sup>[20-22]</sup>。相反,Kamath

等<sup>[8]</sup>将门脉高压的并发症如腹水、肝性脑病、食管静脉曲张破裂出血、自发性腹膜炎等加入到MELD分级中进行分析,发现其预测能力并无明显提高。有人曾经把肝性脑病引入到MELD评分系统中,发现其在预测非酒精性肝病、代偿期肝硬化及酒精性肝病的预后时,ROC曲线下面积较单用MELD有明显增加<sup>[20]</sup>,表明其预测肝病病情的准确度大大提高。Biggins等<sup>[23]</sup>证实,较单用MELD而言,MELD评分结合血清钠 $<126\text{ mmol/L}$ 能够更准确的预测等待移植患者的3个月病死率(C-统计值分别为0.883和0.917)和6个月的病死率(C-统计值分别为0.87和0.92)。Ruf等<sup>[22]</sup>也指出低钠血症和血清肌酐都是反映肾功能的指标,但低钠血症能够更敏感的反映肝病病情的恶化。

另有学者提出,在MELD评分的基础上监测MELD的变化( $\Delta\text{MELD}$ )能更加真实可靠地反映肝衰竭的病情进展,应根据患者MELD不同分值、不同时间间隔检测MELD的各项指标,修正MELD分值<sup>[24]</sup>。因此,有人提出“ $\Delta\text{MELD}/\text{时间}$ ”模式,此模式比较不同监测时间段内MELD的变化,比MELD本身在预后评价中更加实用。Huo等<sup>[25]</sup>证明MELD评分3个月的差值能够独立的反映肝性脑病和腹水的进展。Giannini等<sup>[26]</sup>对46名肝硬化患者进行平均1年的随访,在初次进行MELD评分1个月后再次行至少一次评分,计算其 $\Delta\text{MELD}/\text{时间}$ ,结果表明存活病例和死亡病例的 $\Delta\text{MELD}/\text{时间}$ 有显著差异,判断的灵敏度和特异性均达到100%。但作者指出,要将此方法应用于临床仍需进行大样本的前瞻性研究。对此,Kamath等也有报道,30天内MELD评分的差值有重要意义,如果 $\Delta\text{MELD} > 0$ 表明疾病在进展,而 $\Delta\text{MELD} = 0$ 或 $\Delta\text{MELD} < 0$ 表明疾病处于相对平稳期或好转期。

与CTP分级相比,MELD评分中的几项指标需要进行繁琐的仪器检测和对数换算,不易床边观察。而George等<sup>[14]</sup>将血清肌酐测定结合CTP分级来预测终末期肝病的短期和长期生存率,发现其具有与MELD同等的效力,且不需要进行繁琐的运算,在实际的临床操作中更加可行。

另外,有人指出在肌酐测定上,性别也是一

个重要的影响因素。女性肌酐测定的正常值要低于男性,因此,肌酐测定应该引入一个“校正因子”,使其判定标准应随性别而异<sup>[27]</sup>。

## 5 总结与展望

综上所述,目前MELD评分系统在临床诊断和治疗中得到了越来越广泛的应用,但它仍存在许多不足,在判断病情方面还不能完全取代CTP评分,两者被认为可以互补使用<sup>[28]</sup>,很多情况下还需要与其它反映预后的指标联合判断。相信随着研究的深入,MELD评分系统会得到进一步完善。

### 参考文献

- [1] Abad-Lacruz A, Cabre E, Gonzalez-Huix F, et al. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics[J]. *Am J Gastroenterol*,1993,88:382-387.
- [2] Cooper G, Bellamy P, Dawson N. A prognostic model for patients with end-stage liver disease[J]. *Gastroenterology*,1997,113:1278-1288.
- [3] Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites[J]. *J Hepatol*,2001,34: 46-52.
- [4] 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.
- [5] Cardenas A, Gines P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis[J]. *Hepatology* 2001,34: 671-675.
- [6] Fraley DS, Burr R, Bernardini J, et al. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation[J]. *Kidney Int*,1998,54: 518-524.
- [7] Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD)[J]. *Hepatology*,2007,45: 797-805.
- [8] 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.
- [9] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers[J]. *Gastroenterology*,2003,124: 91-96.
- [10] Giannini E, BoRa F, Testa E, et al. The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis[J]. *Gastroenterol*,2002,97:2855-2860.
- [11] Chan HL, Chim AM, Lao JT, et al. Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B[J]. *AM J Gastroenterol*,2006,101: 1516-1523.
- [12] 熊伍军,刘菲,赵中辛,等.终末期肝病模型在评估肝硬化患者预后中的价值[J].*世界华人消化杂志*,2004,12:1159-1162.
- [13] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangelis M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis[J]? *Aliment Pharmacol Ther*,2005,22:1079-1089.
- [14] 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*,2005,11:3099-3104.
- [15] Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD[J]. *J Hepatol*,2005,42 Suppl:S100-107.
- [16] Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003,98:1395-1399.
- [17] Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding[J]. *Hepatology*,2002,35:1282-1284.
- [18] Amitrano L, Guardascione MA, Bennato R, et al. MELD score and hepatocellular carcinoma identify patients at different risk of short-term mortality among cirrhotics bleeding from esophageal varices[J]. *J Hepatol*,2005,42: 820-825.
- [19] Giannini E, Bota F, Chiaronello B. AST/ALT ratio has prognostic value in the assessment of 1-year survival of patients with viral cirrhosis: comparison with MELD and Child-Pugh's score[J]. *J Hepatol*,2002,36:52.
- [20] Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease[J]. *J Hepatol*,2004,40: 897-903.
- [21] 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.
- [22] 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 Transpl*,2005,11:336-430.
- [23] Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation[J]. *Hepatology*,2005,41:32-39.
- [24] 张俊勇,贾继东,王宝恩,等. MELD: 判断终末期肝病病情的新方法[J].*Chin J Clin Hepatol*,2005,21:52-53.
- [25] Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score[J]. *J Hepatol*,2005,42:826-832.
- [26] Giannini EG, Risso D, Caglieris S, et al. Longitudinal modifications of the MELD score have prognostic meaning in patients with liver cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005,39:912-914.
- [27] Cholongitas E, Senzolo M, Triantos C, et al. MELD is not enough-enough of MELD[J]? *J Hepatol*,2005,42:475-477.
- [28] 马慧,王剑,魏来.失代偿期肝硬化患者的终末期肝病模型预后分析[J].*中华肝病杂志*,2005,13:407-409.

收稿日期: 2008-05-10