

整合终末期肝病模型在慢加急性肝功能衰竭预后判断及治疗中的应用

蔡晓娟¹ 沈毅² 朱晓红¹ 汪徐林² 朱勇根¹ 庄勋² 秦刚¹

【摘要】目的 探讨整合终末期肝病模型(iMELD)评分系统对慢加急性肝功能衰竭(ACLF)患者近期与远期预后的判断价值,及其对人工肝治疗选择的指导意义。**方法** 回顾性分析2003年1月至2007年12月江苏省南通市第三人民医院收治的232例乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭(HBV-ACLF)患者队列的临床资料,其中生存组83例,死亡组149例。根据基线肝肾功能、电解质、凝血酶原时间和并发症等,计算终末期肝病模型(MELD)、MELD-Na、integrated MELD(iMELD)、Child-Turcotte-Pugh评分(CTP)、改良Child评分(mCTP)5种模型评分;随访两组患者90 d的生存率。分别从鉴别力、校准度和整体性能3个方面评价5种评分系统预后预测的准确性;探讨单指标血浆凝血酶原活动度(PTA)和此5种模型在文献报道的临界值指导下对患者选择人工肝治疗的准确性和可靠性,用决策曲线分析(DCA)方法计算各个模型及“全治疗”策略的净获益,评价模型对预测疗效的临床意义。**结果** MELD、MELD-Na、iMELD、CTP、mCTP 5种评分系统均能较好利用数据信息,且与ACLF患者预后具有显著相关性;在判断患者90 d预后时,受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为0.63、0.64、0.68、0.62和0.64; iMELD均优于其他评分系统($t = 8.318$ 、 $P < 0.001$); iMELD评分的最佳临界值具有最好的病死风险判断力; Nagelkerke's R^2 和Brier评分结果提示iMELD整体判断能力最优。以55为界值, iMELD短期预后判断能力的敏感度为86.8%, 特异度为49.5%, $AUC = 0.68$; iMELD预测能力优于PTA单指标($t = 5.866$ 、 $P < 0.001$)以及其他模型; 阈值概率(Pt)为23%~65%时, 基于iMELD评分决定是否应用人工肝治疗, 净获益高于“全治疗”策略, 相当于每100例患者中可减少不必要的人工肝治疗最多达20例, 提示使用iMELD模型指导可节约20%的人工肝资源, 同时亦不增加漏掉需要人工肝治疗患者的几率。**结论** iMELD模型在判断ACLF患者近期与远期预后方面的价值较高, 对临床选择合适病例进行人工肝支持系统治疗具有指导意义。

【关键词】 肝功能衰竭, 慢加急性; 肝炎病毒, 乙型; 预后模型; 决策曲线分析

Evaluation of integrated model for end-stage liver disease model in predicting prognosis of acute-on-chronic liver failure and the choice of treatment Cai Xiaojuan¹, Shen Yi², Zhu Xiaohong¹, Wang Xulin², Zhu Yonggen¹, Zhuang Xun², Qin Gang¹. ¹Center for Liver Diseases, the Third People's Hospital of Nantong, Nantong 226006, China; ²Department of Epidemiology and Medical Statistics, School of Public Health, Nantong University, Nantong 226019, China

Corresponding author: Qin Gang, Email: tonygqin@ntu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the predictive value of integrated model for end-stage liver disease (iMELD) scoring system for short-term and long-term prognosis of (ACLF) patients with chronic and acute hepatic failure and its guiding significance for the selection of artificial liver support system (ALSS). **Methods** From January 2003 to December 2007, the clinical data of 232 patients with chronic hepatitis B and acute hepatic failure (HBV-ACLF) in the Third People's Hospital of Nantong were analyzed, retrospectively,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.05.006

基金项目: 江苏省重点研发(社会发展)计划重点病种规范化诊疗项目(No. BE2015655); 南通市市级临床医学中心项目(No. HS2016002)

作者单位: 226006 南通市, 江苏省南通市第三人民医院肝病中心¹; 226019 南通市, 南通大学公共卫生学院流行病与卫生统计教研室²

通信作者: 秦刚, Email: tonygqin@ntu.edu.cn

who were divided into survival group (83 cases) and death group (149 cases). According to the baseline of liver and kidney function, the electrolytes, prothrombin time and complications, the scores of the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na, integrated MELD (iMELD), Child-Turcotte-Pugh (CTP) and modified CTP (mCTP) were calculated, respectively. The survival rates of 90 d and 5 years were compared between the two groups during the follow-up. The accuracy of prognostic prediction of the five scoring systems was evaluated from three aspects: discriminant ability, calibration degree and overall performance. The accuracy and reliability of selecting artificial liver treatment of single index plasma prothrombin activity (PTA) and the five models under the guidance of critical value reported in literature were investigated. The net benefit of each model and “total therapy” strategy was calculated by the decision curve analysis (DCA) method, and the clinical significance of the model in predicting curative effect were evaluated. **Results** MELD, MELD-Na, iMELD, CTP and mCTP scoring systems could make good use of data information and have a significant correlation with the prognosis of ACLF patients. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) for these models were 0.63, 0.64, 0.68, 0.62 and 0.64 for 90-day survival and 0.65, 0.71, 0.80, 0.78 and 0.78 for 5-year survival, respectively. iMELD was superior to other scoring systems ($t = 8.318$, $P < 0.001$). The best critical value of iMELD score has the best judgment of death risk. Nagelkerke's R^2 and Brier scores indicated that iMELD had the best overall judgment ability. With 55 as the threshold, the sensitivity and specificity of short-term prognostic judgement of iMELD were 86.8% and 49.5%, respectively; $AUC = 0.68$. The predictive ability of iMELD was superior to that of single index of PTA ($t = 5.866$, $P < 0.001$). When the threshold probability (Pt) was 23%-65%, the net benefit of artificial liver therapy based on the iMELD score was higher than that of the “total treatment” strategy, equivalent of reduce unnecessary artificial liver therapy to up to 20 cases per 100 patients. It is suggested that the use of iMELD model could save 20% of artificial liver resources, and not increase the probability of missing out the patients who need artificial liver treatment. **Conclusions** Integrated MELD model may be the best model to predict short-term and long-term prognosis in patients with ACLF, which may have clinical implications for diagnosis and treatment.

【Key words】 Acute-on-chronic liver failure; Hepatitis B virus; Model for end-stage liver disease; Decision curve analysis

慢加急性肝功能衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 表现为重度黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 等, 且致残率和病死率较高。在亚洲, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是 ACLF 最常见的病因^[1]。

目前我国 HBV 相关慢加急性肝功能衰竭 (HBV associated ACLF, HBV-ACLF) 的治疗主要基于两类重要措施: 内科综合对症支持治疗 (包括抗病毒治疗) 及人工肝支持系统 (artificial liver support system, ALSS)^[2]。核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗已被证实可显著改善 HBV-ACLF 患者的预后和生存率^[3]。在临床试验中, 人工肝治疗的安全性和有效性尚存在争议^[4-8]。过去十年里, 已有多个模型提出预测 HBV-ACLF 治疗后的近期预后。如与终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分较高患者相比, 抗病毒治疗后 MELD 评分 < 30 分患者 3 个月病死率显著下降^[9]。有研究表明, 与

MELD 评分较高患者相比, 人工肝治疗较低 MELD 评分的 ACLF 患者预后显著改善^[10]。因而, 推测 ALSS 治疗的不确定结果可能与缺乏预测模型指导有关。

近年来有研究揭示将肝功能障碍与病因 (如 HBV) 结合的预测模型具有更高的诊断准确性。有研究在 200 例 HBV-ACLF 患者中建立整合终末期肝病模型 (integrated MELD, iMELD), 对比 MELD、MELD-Na 等评分模型, 显示 iMELD 模型的受试者工作特征曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) 为 0.747, 高于 MELD (AUC: 0.726)、MELD-Na (AUC: 0.722), 显示 iMELD 评分略占优势^[11]。Shi 等^[12]研究发现, 对于因肝功能损伤诱发 ACLF 的患者, iMELD 模型的 AUC 为 0.787, 为评估病情的最佳模型, 其预测患者 1 年内病死率准确性显著优于 CTP (Child-Turcotte-Pugh) 评分、MELD 以及 MELD-Na 评分。。

本课题组前期研究报道 ALSS 可显著改善 HBV-

ACLF患者近期和长期预后^[13]。本研究采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)重新分析数据,以期通过一个模型,如MELD或者整合MELD,探讨更好的ALSS治疗决策优化,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

2003年1月至2007年12月江苏省南通市第三人民医院所有符合乙型肝炎肝功能衰竭诊疗指南^[14-15]诊断为HBV-ACLF患者中筛选,入选符合以下标准:①年龄18~70岁;②既往发现HBsAg携带者、诊断为慢性乙型肝炎或乙型肝炎肝硬化;③进行性高胆红素血症,总胆红素(total bilirubin, TBil) ≥ 10 mg/dl;④凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $\leq 40\%$ 或国际标准化比值(international normalized ratio, INR) > 1.5 ;⑤发病4周伴随出现腹水和(或)肝性脑病。ACLF进一步分为早期($30\% < \text{PTA} \leq 40\%$)和中晚期($\text{PTA} \leq 30\%$)^[15]。

排除标准:急性HBV感染,其他病毒重叠感染,慢性肝功能衰竭,合并肝细胞癌,严重胃肠道出血,妊娠或肝移植者。

二、治疗方法与结局

1. ALSS治疗:HBV-ACLF患者随机分配组或给予ALSS结合标准医疗或仅标准医疗,见以往研究^[9]中所描述;主要终点为3个月生存期。

2. 本研究对患者的临床资料进行回顾性分析。本研究方案得到南通市第三人民医院伦理委员会的批准。

三、计算公式

1. MELD计算:MELD评分(范围6~40分)符合标准公式^[16]。 $\text{MELD} = 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 3.8 \times \ln[\text{TBil}(\text{mg/dl})] + 6.4$ (对于肝病病因的常数)。TBil、INR或肌酐的实验值 < 1 则设为1,以避免负分。肌酐 > 4 mg/dl或肾脏替代治疗以4 mg/dl计算。此外,肝病病因因素未采用。

2. MELD-Na计算^[17]: $\text{MELD-Na} = \text{MELD} - \text{Na}(\text{mmol/L}) - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}) + 140]$, Na浓度范围为125~140 mmol/L。

3. iMELD计算^[18]: $\text{iMELD} = \text{MELD} + (\text{年龄} \times 0.3) - (\text{Na} \times 0.7) + 100$ 。

4. Child-Turcotte-Pugh (CTP)评分^[19]:CTP评分为血清TBil、白蛋白水平、PT、腹水、HE分期求和,再分级A~C。

5. 改良CTP评分(modified CTP, mCTP)评分^[20]:mCTP评分是在CTP评分基础上通过增加各成分额外的界值, $\text{TBil} > 80$ mg/L, PT延长 > 11 s, 或白蛋白 < 23 g/L, mCTP得分16~18定义为D级。

四、统计学处理

评估PTA、MELD、MELD-Na、iMELD、CTP及mCTP的准确性,每个模型用受试者工作特征曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)以及诊断优势比(diagnostic odds ratio, DOR)、95%可信区间(confidence interval, CI)来评估。

图1为HBV-ACLF患者构建简单的决策树。每组中的生存或死亡病例分别给出真阳性值(a)、假阳性值(b)、假阴性值(c)和真阴性值(d)。Vickers等^[21-23]通过对每个模型使用决策曲线分析,提出了一种成本效益分析。模型净获益通过真阳性和假阳性的数量间差异估计,计算特定阈值概率(threshold probability, Pt)。如阈值为20%表示治疗患者存活概率为病死概率的4倍(80:20)。此外,特定患者应用iMELD, Pt 10%表示iMELD < 55 患者(ALSS治疗推荐)存活概率为iMELD > 55 患者(不推荐ALSS治疗)的9倍(90:10)。

计算净获益使用以下公式^[21]: $\text{净获益} = a/N - b/N \times [\text{Pt}/(1 - \text{Pt})]$ 。假设无患者接受人工肝,则设定了1个为零的净获益;相反,计算基准假设所有患者接受人工肝治疗。对任何给定的阈值概率(Pt)分割点,首选模式将具有更大的净获益。减少不必要的人工肝支持系统数量计算使用下面公

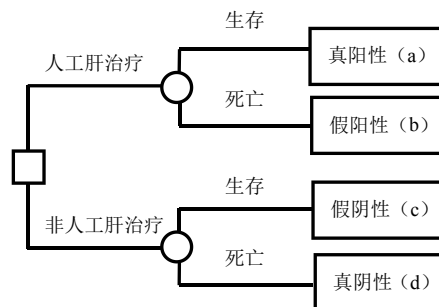


图1 HBV-ACLF患者ALSS治疗决策树

式^[21]: 每100例中减少可避免的ALSS治疗 = (模型的净获益 - 治疗所有的净获益) / [Pt / (1 - Pt)] × 100。数值, 相当于减少不必要ALSS数量, 而需要及时ALSS治疗的ACLF患者例数未减少。

采用Stata 14 (StataCorp, TX, USA) 进行统计学分析, 包括DCA和绘图。DCA分析使用的代码依据<https://www.mskcc.org/departments/epidemiology-biostatistics/health-outcomes/decision-curve-analysis-01>教程。患者年龄、TBil以及血清白蛋白等多种指标作为计量资料, 呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较运用 t 检验; 各组男/女病例数、HBeAg阳性、肝硬化、腹水、肝性脑病以及肝肾综合征等指标为计数资料, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组HBV-ACLF患者的临床特征

共232例诊断为HBV-ACLF的患者被纳入本研究队列, 均具有完整病案记录, 其中生存组83例, 死亡组149例, 研究队列的中位数 (范围)

年龄为45 (21~69) 岁, 178例 (77%) 男性; 112例 (48.3%) 患者有肝硬化; 142例 (61.2%) 患者乙型肝炎e抗原 (HBeAg) 阳性。其中104例 (44.8%) 患者接受ALSS治疗。121例 (52.2%) 患者在最初3个月随访中存活, 3个月内死亡111例, 多死于1个或多个并发症。(表1和图2)。

二、模型对ACLF患者预后的预测性能

PTA、MELD、iMELD、MELD-Na、iMELD模型、CTP和mCTP的临界值分别设置为30%、30分、55分、30分、10分和16分, 临界值设定参考文献^[16-20, 24]。临界值取30%时, PTA灵敏度为39.7%, 特异度为77.5%, PPV为65.8%, NPV为54.1%, AUC为0.59。临界值取55时, iMELD灵敏度为86.8%, 特异度为49.5%, PPV为65.2%, NPV为77.5%, AUC为0.68, DOR为6.45。iMELD优于其他模型, 其余各评分模型具体数据见表2。

三、决策曲线分析

运用iMELD指导人工肝治疗, 对于iMELD < 55患者选择人工肝治疗, iMELD > 55的患者则不运用人工肝治疗。患者总数 (N) 为232, 真阳性数为105, 假阳性数为56, 真阴性数为55, 假

表1 HBV-ACLF 生存组和死亡组患者的基线资料

临床指标	生存组 (83例)	死亡组 (149例)	统计量	P值
男/女 (例)	64/19	114/35	$\chi^2 = 0.011$	0.918
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	41.4 ± 10.2	48.7 ± 9.8	$t = 5.364$	< 0.001
HBeAg阳性 [例 (%)]	47 (20.2)	95 (40.9)	$\chi^2 = 1.142$	0.285
TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	189 ± 69	240 ± 98	$t = 4.207$	< 0.001
肌酐 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.9	$t = 2.532$	0.012
PT ($\bar{x} \pm s$, s)	32.7 ± 10.7	43.4 ± 1.4	$t = 5.274$	< 0.001
PTA ($\bar{x} \pm s$, %)	21.1 ± 8.0	15.2 ± 7.0	$t = 5.866$	< 0.001
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	33.8 ± 4.7	31.1 ± 4.8	$t = 3.988$	< 0.001
Na ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	137.0 ± 5.7	129.2 ± 9.2	$t = 7.037$	< 0.001
肝硬化 [例 (%)]	20 (8.6)	92 (39.7)	$\chi^2 = 30.259$	< 0.001
腹水 [例 (%)]	54 (23.3)	140 (60.3)	$\chi^2 = 32.505$	< 0.001
肝性脑病 [例 (%)]	7 (3.0)	57 (24.6)	$\chi^2 = 23.731$	< 0.001
肝肾综合征 [例 (%)]	0 (0.0)	37 (15.9)	$\chi^2 = 24.522$	< 0.001
诊断分期 [例 (%)]			$\chi^2 = 33.477$	< 0.001
早期	12 (5.2)	6 (2.6)		
中期	37 (15.9)	26 (11.2)		
晚期	34 (14.7)	117 (50.4)		
MELD ($\bar{x} \pm s$, 分)	27.2 ± 4.6	30.0 ± 5.5	$t = 3.985$	< 0.001
MELD-Na ($\bar{x} \pm s$, 分)	28.3 ± 4.4	32.0 ± 4.9	$t = 5.618$	< 0.001
iMELD ($\bar{x} \pm s$, 分)	43.7 ± 7.3	54.2 ± 10.1	$t = 8.318$	< 0.001
CTP ($\bar{x} \pm s$, 分)	10.5 ± 1.6	12.2 ± 1.4	$t = 8.286$	< 0.001
mCTP ($\bar{x} \pm s$, 分)	13.1 ± 2.0	15.1 ± 1.6	$t = 8.307$	< 0.001

阴性数为16。因此, iMELD导向治疗的净获益为 $(105/232) - (56/232) \times [Pt / (1 - Pt)]$ 。“全治疗”策略真阳性和假阳性数代表进行和不进行ALSS治疗的患者例数^[21]。当所有患者不运用iMELD模型指导治疗, 计算“全治疗”的净获益公式 $(121/232) - (111/232) \times [Pt / (1 - Pt)]$ 。

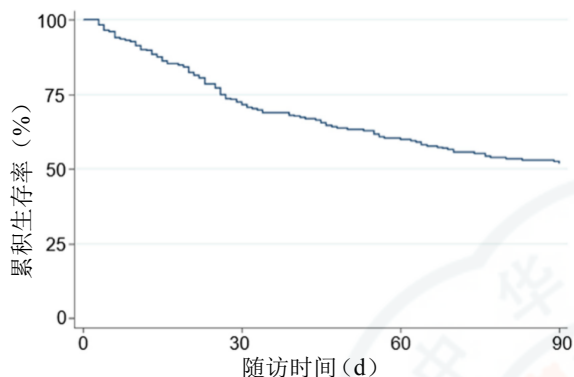


图2 HBV-ACLF患者90 d累积生存率

通过分析5个模型绘制ACLF治疗决策曲线来预估临床结局, 单标记PTA净获益类似于随机ALSS分配净获益。iMELD指导的ALSS与“全治疗”策略相比, 自23%概率阈值开始获得更大的净获益, 高于MELD、MELD-Na等其他模型指导下的净获益。与随机ALSS分配相比, iMELD和MELD模型显示出更优越的净获益, 见图3。

Pt为23%时, 净获益为0, 提示如果基于iMELD评分进行ALSS, 相当于所有患者均进行ALSS。此外, Pt为65%时, 预测模型净获益为0.371, 高于所有患者采用ALSS治疗的净获益。净获益公式计算出相当于每100例患者的假阳性结果少20例 $[0.371 \times 100 / (0.65/0.35)]$ 。提示使用预测模型可致相当于减少20% ALCF患者进行ALSS, 需要人工肝治疗的未治患者数量未增加。对更高的Pt (> 65%)患者优选“不治疗”, 预测模型均无价值(图3和表3)。

表2 根据模型临界值预测 HBV-ACLF 患者3个月结局

模型	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC (95%CI)	DOR (95% CI)
PTA	30%	39.70	77.50	65.80	54.10	0.59 (0.53~0.64)	2.26 (1.28~4.01)
MELD	30分	70.20	55.00	63.00	62.90	0.63 (0.56~0.69)	2.88 (1.68~4.93)
iMELD	55分	86.80	49.50	65.20	77.50	0.68 (0.63~0.74)	6.45 (3.4~12.2)
MELD-Na	30分	56.20	71.20	64.50	66.00	0.64 (0.58~0.70)	3.17 (1.84~5.45)
CTP	10分	24.80	99.10	96.80	54.70	0.62 (0.58~0.66)	10.4 (4.71~22.8)
mCTP	16分	78.50	49.50	62.90	67.90	0.64 (0.58~0.70)	3.59 (2.03~6.34)

注: 真阳性值(a): 人工肝治疗后生存病例数, 假阳性值(b): 人工肝治疗后死亡病例数, 假阴性值(c): 非人工肝治疗后生存病例数, 真阴性值(d): 非人工肝治疗后死亡病例数; 敏感度 = $a / (a + b)$; 特异度 = $d / (c + d)$; 阳性预测值 (PPV) = $a / (a + c)$; 阴性预测值 (NPV) = $d / (b + d)$; 诊断优势比 (DOR) = ad/bc

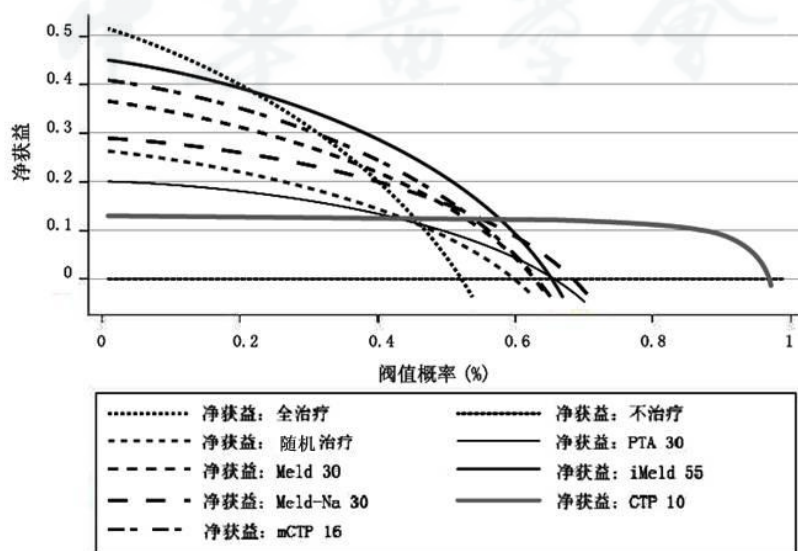


图3 预测HBV-ACLF患者人工肝治疗净获益的决策曲线

表3 ACLF 患者全治疗净获益以及运用 Pt 在 iMELD 指导下的净获益

Pt (%)	净获益		iMELD指导下人工肝的优势	
	全治疗	仅治疗iMELD< 55者	净获益	每100例患者减少不必要人工肝的患者例数
23	0.379	0.380	0.001	1
30	0.317	0.349	0.032	8
40	0.203	0.292	0.089	13
50	0.043	0.211	0.168	17
60	-0.196	0.091	0.287	19
65	-0.367	0.004	0.371	20

注：净获益范围为-1~1，无单位

讨 论

20世纪70年代临床首次应用人工肝支持系统治疗急性肝功能衰竭，且尝试将人工肝取代肝脏的部分解毒功能。我国每例ALSS的治疗费用约10 000元；不良事件（如出血、低血压、感染、凝血功能障碍和导管相关事件）的发生亦有报道^[5, 6, 8, 13, 25]。但多项临床试验和系统评价表明，与标准医疗相比，ALSS可显著降低ACLF患者的病死率。因此，ALSS已被推荐为治疗ACLF的重要方法之一^[1, 5, 15, 26]。

现有研究已广泛讨论了ALSS治疗是否可应用于所有ACLF患者或治疗选定的患者；针对预后因素的判别和预测人工肝治疗预后模型的研究取得了较好的进展，如HE、PTA、胆红素、肌酐、钠、肝硬化和年龄等因素可作为ACLF近期存活率的独立预测因素^[13]。近年研究已提出多个模型^[27]：MELD相关评分、COSSH-ACLF评分以及AARC-ACLF评分等，根据相关推荐的临界值预测ACLF患者生存结果。MELD评分自引入临床实践以来应用价值较高，多应用于分配肝移植供肝方面，且广泛用于预测终末期肝病患者的生存率，具有较高的灵敏度和特异度^[28-29]。

决策曲线分析是评估模型效益的一种方法，通过分析患者的临床相关数据以确定是否能通过模型（如MELD或者iMELD）的辅助，从而取得更好的ALSS治疗决策。本研究旨在通过MELD或iMELD模型指导优化人工肝治疗决策，具体包括判定阈值的截点，在特定阈值范围获得临床效益，以提高ALSS治疗ACLF患者的效益，有效平衡不良事件和昂贵费用等。

本研究应用DCA来评估1个单一指标（即PTA）和5个模型（即MELD、iMELD、CTP、mCTP、MELD-Na）的成本/效益比。单独PTA辅

助效用并不比随机分配人工肝治疗获得更多的净获益。使用MELD或iMELD评分指导可避免一些不必要的ALSS治疗，有小部分HBV-ACLF患者不建议采用ALSS治疗。iMELD指导策略的净获益自23%的临界值开始显现。DCA结果显示，相对经验性治疗，阈值概率为0~23%的患者若均采用ALSS治疗，可有最大的净获益；故此阈值概率的范围内患者倾向于及时接受ALSS治疗。23%~65%中等阈值概率患者，iMELD指导的ALSS治疗优于MELD评分等其他策略。较高阈值（> 65%）患者倾向于不应用ALSS治疗，建议不治疗的选择，且无预测模型具有价值。

早期准确预测HBV-ACLF患者的转归，对治疗方案的选择至关重要。目前临床上常用的预后模型存在预测准确性不足、计算繁琐等问题。如何建立计算简单、易获取，能准确、动态评估病情且能够辅助临床决策的预后模型，仍是今后ACLF预后研究面临的主要挑战。本研究表明iMELD模型在判断ACLF患者预后方面的价值最高，使用iMELD模型指导ALSS治疗可提高治疗的准确性和有效率，对临床选择合适病例进行人工肝治疗具有指导意义。

参 考 文 献

- [1] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. *Hepatol Int*, 2009, 3(1):269-282.
- [2] Li LJ, Zhang YM, Liu XL, et al. Artificial liver support system in China: a review over the last 30 years[J]. *Ther Apher Dial*, 2006, 10(2):160-167.
- [3] Yu S, Jianqin H, Wei W, et al. The efficacy and safety of nucleos(t) ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(3):364-372.
- [4] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Liver*

- Transpl,2000,6(3):277-286.
- [5] Heemann U, Treichel U, Look J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study[J]. *Hepatology*,2002,36(4 Pt 1):949-958.
- [6] Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis[J]. *Hepatology*,2007,46(6):1853-1862.
- [7] Kribben A, Gerken G, Haag S, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Gastroenterology*,2012,142(4):782-789.
- [8] Banares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial[J]. *Hepatology*,2013,57(3):1153-1162.
- [9] Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, et al. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2010,25(3):583-590.
- [10] Xia Q, Dai X, Huang J, et al. A single-center experience of non-bioartificial liver support systems among Chinese patients with liver failure[J]. *Int J Artif Organs*,2014,37(6):442-454.
- [11] 高国, 朱海超. 终末期肝病模型(MELD), MELD-Na及iMELD评分系统对乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者短期预后的评价[J]. *中华内科杂志*,2010,48(12):1057-1059.
- [12] Shi Y, Yang Y, Hu Y, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults[J]. *Hepatology*,2015,62(1):230-242.
- [13] Qin G, Shao JG, Wang B, et al. Artificial liver support system improves short- and long-term outcomes of patients with HBV-associated acute-on-chronic liver failure: a single-center experience[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014,93(28):e338.
- [14] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2015,9(5):1-19.
- [15] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南(2012年版)[J]. *中华临床感染病杂志*,2012,5(6):321-327.
- [16] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list[J]. *N Engl J Med*,2008,359(10):1018-1026.
- [17] 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(3):336-343.
- [18] 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 Transpl*,2007,13(8):1174-1180.
- [19] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. *Br J Surg*, 1973,60(8):646-649.
- [20] Huo TI, Lin HC, Wu JC, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis[J]. *Liver Transpl*,2006,12(1):65-71.
- [21] Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models[J]. *Med Decis Mak*,2006,26(6):565-574.
- [22] Vickers AJ, Kattan MW, Daniel S. Method for evaluating prediction models that apply the results of randomized trials to individual patients[J]. *Trials*,2007,8(1):1-11.
- [23] Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, et al. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*,2008,8(1):53.
- [24] 张文林. 早期重症乙型肝炎和肝硬化凝血酶原活动度改变意义[J]. *国际医药卫生导报*,2011,17(22):2797-2800.
- [25] Wigg AJ, Chinnaratha MA, Wundke R, et al. A chronic disease management model for chronic liver failure[J]. *Hepatology*,2015,61(2):725-728.
- [26] Hessel FP, Bramlage P, Wasem J, et al. Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2010,22(2):213-220.
- [27] 张东敬, 周彬, 侯金林. 慢加急性肝衰竭预后模型的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(6):1351-1356.
- [28] 刘艳梅, 刘先进, 陈智娴, 等. 不同评分系统判断乙型肝炎慢加急性肝衰竭预后的价值[J]. *中华传染病杂志*,2015,33(12):737-741.
- [29] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers[J]. *Gastroenterology*,2003,124(1):91-96.

(收稿日期: 2018-03-01)

(本文编辑: 孙荣华)

蔡晓娟, 沈毅, 朱晓红, 等. 整合终末期肝病模型模型在慢加急性肝功能衰竭预后判断及治疗中的应用[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(5):446-452.