

· 临床论著 ·

终末期肝病模型评分对慢性重型肝炎患者分子吸附循环系统疗效及预后的评价

吴赤红 田庚善 徐小元 于岩岩 陆海英

【摘要】 目的 探讨终末期肝病模型(MELD)评分系统对分子吸附循环系统(MARS)治疗慢性乙型重型肝炎患者疗效及短期预后的预测能力及其临床应用价值。**方法** 对 60 例 MARS 治疗的慢性乙型重型肝炎患者,应用 MELD 评分系统对患者进行评分,比较治疗后 3 个月内的病死率,受试者工作特征(ROC)曲线评价 MELD 评分系统的准确性。**结果** 根据 MELD 分值不同将患者分为 3 组: $MELD \leq 30$ 分、 $30 < MELD < 40$ 分和 $MELD \geq 40$ 分,3 组患者的病死率分别为 20.0%、34.3% 和 94.4%,3 个月病死率随 MELD 分值增高而增高,前两组患者的病死率显著低于第三组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。 $MELD \leq 30$ 分和 $30 < MELD < 40$ 分两组患者在 MARS 治疗前后实验室各项检测指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。MELD 分值在 ≤ 30 分和 $30 < MELD < 40$ 分两组患者的半数生存率均超过 3 个月,MELD 分值达到或超过 40 分患者的半数生存率在 1.54 个月,生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者入院时 MELD 分值能够非常好地预测患者 3 个月内的病死率,应用 MELD 评分系统判断 MARS 治疗患者 3 个月预后的 ROC 曲线,其 C-统计值为 0.789,最佳临界值 32,相应的敏感性 80.1%,特异性 50.1%。**结论** MELD 评分系统能较准确预测慢性重型肝炎患者的短期临床预后,MELD 分值能够作为反映慢性重型肝炎患者病情严重程度的指标,MARS 治疗可提高部分慢性重型肝炎患者的短期生存率。

【关键词】 终末期肝病模型;慢性重型肝炎;分子吸附循环系统

MELD scoring system in evaluating the curative effect of MARS and prognosis of the patients with chronic severe hepatitis WU Chi-hong, TIAN Geng-shan, XU Xiao-yuan, YU Yan-yan, LU Hai-ying. Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: WU Chi-hong, Email: wuchihong1@sohu.com

【Abstract】 Objective We analyze the curative effect of MARS treatment in chronic severe hepatitis B patients and the prediction accuracy of the short term prognosis using the MELD score. **Methods** Sixty chronic severe hepatitis B patients are

基金项目:国家“十五”攻关课题(2001BA705B06)

作者单位:100034 北京大学第一医院感染疾病科

通讯作者:吴赤红 Email:wuchihong1@sohu.com

analyzed using MELD score in our study, and the risk of death within 3-month were compared. ROC curve was used to analyze the prediction accuracy. **Results** Patients were divided into three categories according to the MELD score: $MELD \leq 30$, $30 < MELD < 40$ and $MELD \geq 40$. Patients having a $MELD \leq 30$, $30 < MELD < 40$ and $MELD \geq 40$ experienced a mortality 20.0%, 34.3% and 94.4%, respectively, the 3-month mortality rises as the MELD score increases, there is significant difference in mortality among the three groups ($P < 0.05$). There are significant differences in examinations before and after MARS treatment between the $MELD \leq 30$ and $30 < MELD < 40$ group ($P < 0.05$). Fifty percent of the patients whose MELD is less than 40 survived longer than 3 months. Half of the patients whose MELD were 40 and over than 40 survived only for 1.54 months. MELD score is able to accurately predict the 3-month survival of the patients, the C-statistic for the MELD score's prediction of 3-month survival is 0.789, the best cutoff value is 32, sensitivity is 80.1%, specificity is 50.1%. **Conclusions** MELD score is able to accurately predict the short term prognosis of the patients with chronic severe hepatitis. MELD score is an index of severity of chronic severe hepatitis and markers of advanced stages. MARS treatment is able to improve the short term survival of some chronic severe hepatitis patients.

【Key words】 MELD; Chronic severe hepatitis; MARS

重型肝炎是临床严重的肝病类型,预后极差,病死率高。根据相关临床资料建立一个良好的判断重型肝炎预后及病情严重程度的方法,选择能够提高重型肝炎生存率的合理有效的治疗手段和最佳的治疗时间,显得尤为重要。本研究通过评估终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分系统对慢性重型肝炎患者的短期(3个月)临床预后分子吸附循环系统(molecular adsorbents re-circulating system, MARS)治疗效果的预测能力,探讨该评分系统的临床应用价值及 MARS 对慢性重型肝炎的治疗效果。

资料与方法

一、病例选择

收集 60 例 2001 年 8 月至 2006 年 12 月在北京大学第一医院感染科住院经 MARS 治疗慢性乙型重型肝炎患者的病历资料,其诊断符合病毒性肝炎防治方案^[1],入院时合并有其他病毒感染、或有肾脏原发性病变、肝肾综合征或肝癌,或有饮酒史,或合并有自身免疫性肝病及代谢性肝病患者不包括在本研究中。其中男 40 例,女 20 例,年龄(53 ± 11.7)岁,观察的终点时间为 3 个月。

二、治疗方法

1. 综合治疗:卧床休息,给予保肝抗炎治疗,输白蛋白、血浆等血制品,维持水电解质酸碱平衡,防治并发症等。患者在以上治疗基础上进行 MARS 治疗,每位患者治疗次数因个人情况而定。

2. MARS 治疗:治疗前行颈内静脉穿刺留置单针双腔导管,治疗期间用 100 mg 肝素持续静滴抗凝,保持凝血时间在 160 ~ 190 s 之间,循环血流量为 150 ml/min,循环白蛋白流量为 150 ml/min,每次治疗时间为 6 ~ 8 h,治疗过程中监测体温、心率、血压、动脉血气和血氧饱和度。

3. 检测指标及评分:收集该 60 例患者住院后的首次实验室检查指标,包括肝肾功能和凝血酶原时间的国际标准化比值(INR),判断其初入院时的腹水及肝性脑病情况,同时记录 MARS 治疗前后的实验室检查结果,所有检查指标均在我院同一实验室操作并由专人负责。观察患者入院后 3 个月内的病情转归(如好转,过渡到接受肝移植或死亡)^[2],依照 Mayo 临床小组^[3]根据血清总胆红素水平、血清肌酐水平、凝血酶原时间 INR 和肝病原发病因计算 MELD 分值,MELD 计算公式:MELD 分值 = $3.8 \times \log_{10}(\text{血清总胆红素 mg/dl}) + 11.2 \times \log_{10}(\text{International Normalized Ratio, INR}) + 9.6 \times \log_{10}(\text{血清肌酐 mg/dl}) + 64 \times (\text{病因:胆汁淤积或酒精性为 0,其他为 1})$,每个患者入院时应用 MELD 评分系统进行评分。

三、统计学处理

采用 SPSS 11.0 进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学分析采用 t 检验。计数资料用例数和%表示,统计学分析采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率检验,用 C-统计值评估 MELD 评分系统的预测准确性。依据不同的 MELD 分值绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,各种生存曲线的比较用 log-rank 检验,Cox 比例风险模型筛选对风险率最具影响的变量, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、MELD 评分结果

按照 MELD 评分系统对每个患者进行评分,计算后发现所有患者的 MELD 分值均在 20 分以上,MELD 评分最低 26 分,最高 48 分,均值为 36.2 分。根据 MELD 分值不同将患者分为 3 组:MELD ≤ 30 分,30 分 $<$ MELD $<$ 40 分和 MELD ≥ 40 分。其中 MELD ≤ 30 分者 10 例,占 16.7%;30 分 $<$ MELD $<$ 40 分者 32 例,占 53.3%;MELD ≥ 40 分者 18 例,占 30.0%。

二、MELD 评分系统反映病情的可靠性

29 例患者在入院后 3 个月内死亡,6 例患者接受肝移植,25 例患者病情好转出院。经 MARS 治疗后 MELD ≤ 30 分,30 分 $<$ MELD $<$ 40 分和 MELD ≥ 40 分组患者的 3 个月病死率分别为 10.0% (1/10),34.3% (11/32) 和 94.4% (17/18),可见患者 3 个月病死率随 MELD 分值增高而增高,MELD 分值达到或超过 40 分时病死率明显升高,前两组患者的病死率显著低于第 3 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明 MELD 分值高低能准确反映慢性重型肝炎患者病情的严重程度和肝功能损伤程度,慢性重型肝炎患者 3 个月病死率与 MELD 分值有关。

三、MARS 的疗效

60 例患者接受 MARS 治疗 90 次,平均 1.5 次,治疗后所有患者症状均有不同程度改善,精神好转,乏力、纳差改善,腹胀减轻,肝性脑病意识转清或好转,无

1 例有严重的反应。MELD ≤ 30 分和 $30 < \text{MELD} < 40$ 分两组患者在 MARS 治疗前后实验室各项检测指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 MELD ≥ 40 分患者在 MARS 治疗前后实验室检测指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。MELD 分值在 ≤ 30 分和 $30 < \text{MELD} < 40$ 分范围患者的半数生存率均超过 3 个月, MELD 分值达到或超过 40 分患者的半数生存率在 1.54 个月, 生存率差异有统计学意义($P < 0.05$)。MARS 治疗后 3 组患者的 3 个月病死率分别为 10.0% (1/10), 34.3% (11/32) 和 94.4% (17/18), 由此可见 MARS 治疗可提高部分慢性重型肝炎患者的短期生存率, 但 MELD 分值达到或超过 40 分的患者, MARS 治疗不能提高慢性重型肝炎患者的短期生存率, 患者入院时 MELD 分值的高低对 MARS 治疗效果有影响。

四、MELD 评分系统预测能力的准确性

患者入院时 MELD 评分系统能够非常好地预测慢性重型肝炎患者 3 个月的病死率。应用 MELD 评分系统判断患者 3 个月预后的 ROC 曲线, 其 C-统计值为 0.789 (95% 可信区间 0.66 ~ 0.89), 最佳临界值 32 分, 以最佳临界值绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, MELD 分值达到或超过 32 分的患者预后差, 病死率为 59.5% (25/42), 而低于 32 分的患者, 83.3% (15/18) 的患者生存 (敏感性 80.8%、特异性 50.3%, $P < 0.05$), 预测准确性达到 73.3% (44/60), 见图 1。MARS 治疗患者 Kaplan-Meier 生存曲线临界值上、下的生存率差异有统计学差异($P < 0.05$), 说明 MELD 评分系统能够准确预测慢性重型肝炎患者短期生存率。

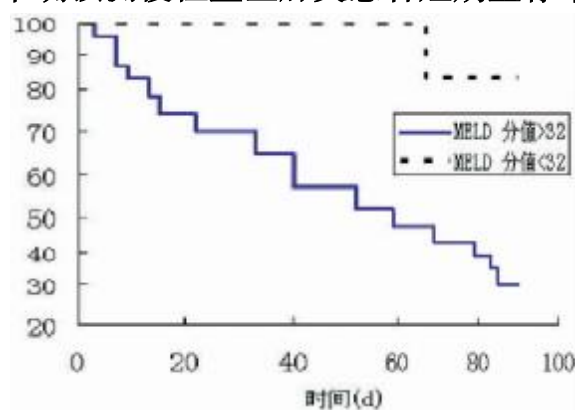


图 1 MARS 治疗患者 Kaplan-Meier 生存曲线

五、MELD 评分系统预测能力的相关因素分析

用 Cox 比例风险分析年龄、腹水、肝性脑病、肝肾综合征、水电解质紊乱、MARS 治疗次数等几个相关变量, 结果示所有变量对 MELD 评分系统预测能力没有影响($P > 0.05$) (表 2)。在增加肝性脑病、腹水、肝肾综合征和水电解质紊乱因素后, 应用 MELD 系统判断患者 3 个月预后的 C-统计值没有明显增加, 增加肝性脑病因素, C-统计值增加 0.001; 增加腹水因素, C-统计值增加 0.001; 增加肝肾综合征因素, C-统计值增加 0.01; 增加水电解质紊乱因素, C-统计值增加 0.001。

表 1 MARS 治疗前后不同 MELD 分值患者的实验室检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	凝血酶原活动度 (%)	血氨 ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前					
MELD ≤ 30 分	10	229.2 \pm 21.5	201.2 \pm 22.9	32.5 \pm 4.3	126.4 \pm 18.6
30 分 $<$ MELD $<$ 40 分	32	261.2 \pm 19.8 *	231.2 \pm 13.4 *	29.7 \pm 3.6 *	132.4 \pm 15.2 *
MELD ≥ 40 分	18	289.7 \pm 20.2	277.3 \pm 20.9	26.7 \pm 2.9	156.4 \pm 11.6
治疗后					
MELD ≤ 30 分	10	181.3 \pm 12.2	168.3 \pm 21.9	37.6 \pm 2.2	89.3 \pm 19.3
30 $<$ MELD $<$ 40 分	32	223.6 \pm 18.3	181.2 \pm 16.4	33.5 \pm 3.3	106.4 \pm 10.6
MELD ≥ 40 分	18	278.2 \pm 15.1	269.7 \pm 17.2	27.7 \pm 2.2	141.4 \pm 15.7

注:与 MELD ≤ 30 分相比, * $P < 0.05$

表 2 Cox 比例风险分析

变量	P 值	Exp (B)	95% CI for Exp (B)
年龄	0.269	0.998	0.948 ~ 1.046
腹水	0.151	1.731	0.771 ~ 2.689
肝性脑病	0.198	2.311	0.728 ~ 2.895
肝肾综合征	0.199	1.756	0.169 ~ 3.345
水电解质紊乱	0.148	1.278	0.262 ~ 2.295
MARS 治疗次数	0.176	0.822	0.515 ~ 1.129

讨 论

2000 年 Mayo Clinic 研究小组报道了 MELD 评分系统,开始用于预测肝硬化患者经颈静脉肝内门体分流术治疗的效果^[4],后来用于评估肝硬化患者不同阶段的短期生存率。最近,在美国作为肝移植的供肝分配政策并用于肝移植术前预测手术后的死亡率^[5]。MELD 评分系统的有效性是由 4 组样本资料研究得出^[2],包括:(1)肝功能失代偿的住院患者;(2)非胆汁淤积性肝硬化的急诊患者;(3)原发性胆汁性肝硬化患者;(4)上世纪 80 年代的肝硬化患者,它采用了血清肌酐、总胆红素和凝血酶原时间的国际标准化比值以及肝脏原发病因作为参数,适用于病因和病情严重程度不同的各种肝脏疾病,通过数学公式计算得出数据,得分高者危险性高,短期内死亡的危险性大^[6]。

Wiesner 等^[7]采用 MELD 评分对代偿期及失代偿期肝硬化患者 3 个月的死亡危险进行评估,发现 MELD 评分 < 9 分的肝病患者 3 个月病死率为 1.9%,而 MELD 评分 ≥ 40 分的患者病死率达 71.3%,采用 C-统计值方法,以 3 个月病死率为终点,MELD 评分的受试者工作特征曲线下面积为 0.83,提示 MELD 评分能较准确预测慢性肝病患者 3 个月死亡危险性,认为 MELD 可为肝移植部门提供一个肝病严重程度的评估方法,因而可用于肝移植的供肝分配^[8,9]。最近欧洲的研究表明^[10],MELD 评分系统显示了良好的预测能力,能较准确预测肝硬化失代偿期患者的短期临床预后,该研究还发现 MELD 分值与肝功能损伤程度相关。Dunn 等^[11]研究结果显示 MELD 评分可用于酒精性肝硬化患者 30 d 和 90 d 病死率的

评估,并能够指导治疗,尤其是对于那些有腹水和肝性脑病并发症的患者。Said 等^[12]报道 MELD 评分能够准确预测慢性肝病包括病毒性肝炎和酒精性肝炎的中短期预后。

本研究采用 MELD 系统对 60 例慢性重型肝炎进行评分,结果发现 30 分 < MELD < 40 分患者占全部患者的一半以上,其次为 40 分以上患者, MELD ≤ 30 分者相对较少,从中可见该组患者以中高分患者为主。研究发现 MELD 分值在 MELD ≤ 30 分, 30 分 < MELD < 40 分和 MELD ≥ 40 分 3 个范围内, MARS 治疗患者的病死率分别为 20.0%, 34.3% 和 94.4%, 前两组患者的病死率显著低于第三组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。患者 3 个月的病死率随 MELD 分值的增加而上升, 可见 MELD 分值可作为反映慢性重型肝炎患者病情严重程度的指标, 慢性重型肝炎患者 3 个月病死率与 MELD 分值有关。

本研究采用 MELD 评分对慢性重型肝炎患者 MARS 治疗进行研究, 结果发现 MELD ≤ 30 分和 30 分 < MELD < 40 分两组患者在 MARS 治疗前后实验室各项检测指标比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 MELD ≥ 40 分患者在 MARS 治疗前后实验室检测指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。MELD 分值在 ≤ 30 分和 30 分 < MELD < 40 分范围内患者的半数生存率均超过 3 个月, 病死率分别为 10.0% (1/10) 和 34.3% (11/32), 但 MELD 分值达到或超过 40 分患者的半数生存率在 1.54 个月, 病死率为 94.4% (17/18)。由此可见 MARS 治疗确实可提高部分慢性重型肝炎患者的短期生存率, MELD 分值 20 ~ 40 分的患者, 常规的内科治疗效果不佳, 3 个月内的预后很差, 对这部分患者要及早行 MARS 人工肝治疗, 而 MELD 分值达到或超过 40 分的患者, 经过 MARS 治疗效果不佳, 肝移植可能是挽救他们生命的唯一办法。治疗前评分大于 40 分者与评分在 20 ~ 40 分者短期存活率有明显差异, 这就为我们在 MARS 人工肝病例选择上提供了参考标准, 避免了医疗资源的浪费。通过本研究我们可以得出以下结论: MARS 治疗对 MELD 评分在 20 ~ 40 分的慢性重型肝炎患者是有效的。

本研究评估 MELD 系统预测慢性重型肝炎患者短期预后及治疗效果的能力, 并应用 ROC 曲线分析了该评分系统的预测准确性, 结果显示 MELD 系统能准确地预测慢性重型肝炎的短期预后, 其 C-统计值为 0.789 (95% 可信区间 0.66 ~ 0.89), 最佳临界值 32 分, 敏感性 80.8%、特异性 50.3%。MARS 治疗患者 Kaplan-Meier 生存曲线临界值上、下的生存率有显著差异。用 Cox 分析年龄、腹水、肝性脑病、肝肾综合征、水电解质紊乱、人工肝治疗次数等几个相关变量, 结果示所有变量对 MELD 评分系统预测能力没有影响。在增加肝性脑病、腹水、肝肾综合征和水电解质紊乱因素后, 应用 MELD 系统判断患者 3 个月预后的 C-统计值没有明显增加, 也就是给 MELD 评分系统增加腹水、肝性脑病、肝肾综合征和水电解质紊乱因素并没有明显提高 MELD 评分系统的准确性。肝性脑病、腹水、肝肾综合征和水电解质紊乱是肝病晚期的严重并发症, 它是与失代偿和极差的预后相关联的, 但是 MELD 评分系统不包括这些因素, 这说明慢性重型肝炎病人正是

那些易于有肝病严重并发症的病人,肝病晚期的严重并发症不是生存率的独立预测因素。

MELD 分值能够作为反映慢性重型肝炎患者病情严重程度的指标,患者短期内(3 个月)死亡危险性随 MELD 分值的增加而上升,MELD 评分系统能较准确预测慢性重型肝炎患者的短期临床预后,MARS 治疗 MELD 评分在 20~40 分的慢性重型肝炎是有效的,临床医生对重型肝炎患者是否行 MARS 治疗甚至肝移植及治疗时机的选择,可参考患者的 MELD 评分进行判断,避免医疗资源浪费。

参 考 文 献

- 1 Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitology and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The programme of prevention and treatment for viral hepatitis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2000, 8:324-329.
- 2 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001, 33:464-470.
- 3 Lisa M, Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. *Mayo End-stage Liver Disease. Hepatology*, 2001, 33:473-475.
- 4 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 2000, 31:864-867.
- 5 Botero RC, Lucey MR. Organ allocation: model for end stage liver disease, Child Turcotte Pugh, Mayo risk score, or something else. *Clin Liver Dis*, 2003, 7:715-727.
- 6 Weng ZH, Cai SQ. Analysis of prognosis on patients with severe viral hepatitis using the model for end stage liver disease. *World J Gastroenterol*, 2005, 11:899-902.
- 7 Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 2003, 124:91-96.
- 8 Trotter JF, Brimhal IB, Arjal R, et al. Specific laboratory methodologies achieve higher model for end stage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl*, 2004, 10:995-1000.
- 9 Zapata R, Innocenti F, Sanhueza E, et al. Predictive models in cirrhosis: correlation with the final results and costs of liver transplantation in Child. *Transplant Proc*, 2004, 36:1671-1672.
- 10 Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function a European study. *Gut*, 2003, 52:134-139.
- 11 Dumm W, Laith H, Larry S, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic patients. *Hepatology*, 2005, 41:353-358.
- 12 Said A, Williams J, Holden J, et al. MELD score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*, 2004, 40:897-903.

(收稿日期:2007-01-19)

(本文编辑:孙凤霞)