

不同终末期肝病模型评估血浆置换治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者短期预后*

唐长华 李志彬 刘芳 洪可 刘颖 徐德翠

【摘要】目的 应用终末期肝病模型(MELD)、MELD-Na联合公式(MELD-Na)、MESO指数(MESO)、integrated MELD整合公式(iMELD)、MELDNa评分系统(MELDNa)评估慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者在血浆置换(PE)治疗后短期预后。**方法** 在122例慢加急性乙型肝炎肝衰竭入院24小时内进行MELD、MELD-Na、MESO、iMELD、MELDNa评分,并随访3个月。应用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)判断五个模型的预测能力。**结果** 在3个月末,PE治疗组患者病死率为43.24%(16/37),与非PE治疗组55.65%(49/85)比,差异无统计学意义($\chi^2=1.466$, $P=0.143$)。在PE治疗组,五种模型AUC分别为0.667、0.690、0.670、0.702和0.673,差异无统计学意义,仅iMELD的AUC>0.7,有一定的临床价值,而在非PE治疗组分别为0.901、0.916、0.906、0.876和0.910,差异无统计学意义,PE治疗组与非PE组AUC的比较均具统计学差异,MELD($Z=0.2087$, $P<0.05$)、MELD-Na($Z=0.1971$, $P<0.05$)、MESO($Z=0.2094$, $P<0.05$)、iMELD($Z=0.155$, $P<0.05$)、MELDNa($Z=0.2094$, $P<0.05$)。在PE治疗组,五种模型预测的正确率分别为72.97%、70.30%、75.78%、72.93%和75.68%,差异无统计学意义($\chi^2=0.389$, $P=0.983$)。在非PE治疗组分别为83.53%、87.06%、82.35%、78.82%和84.71%,差异无统计学意义($\chi^2=2.266$, $P=0.687$)。PE治疗组与非PE治疗组之间相比较,其中MELD、MESO、iMELD、MELDNa均无统计学意义(分别为 $\chi^2=1.818$, $P=0.178$; $\chi^2=0.727$, $P=0.394$; $\chi^2=0.499$, $P=0.480$; $\chi^2=1.442$, $P=0.233$)。而仅MELD-Na具统计学意义($\chi^2=4.916$, $P=0.027$)。**结论** 五种评分模型对非PE治疗的慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者短期预后判断均有非常好的预测价值,而在PE治疗的慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者,除iMELD对短期预后判断有临床应用价值外,其余四种模型评估患者短期预后的能力较差。

【关键词】 乙型肝炎;肝衰竭;血浆置换;预测模型

doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2013.04.008

Evaluation on short-term prognosis by using different predictive models for end-stage liver disease in patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure treated with plasma exchange
Tang Changhua Li Zhibin Liu Fang et al. Wuhan Medical Treatment Center, Wuhan 430032, China

【Abstract】Objective To evaluate the short-term prognosis by different predictive models in patients with hepatitis B-induced acute-on-chronic liver failure (ACLF) treated with plasma exchange (PE) or non-plasma exchange (non-PE) including model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na formula (MELD-Na), the MESO index (MESO) and integrated IMELD formula (iMELD). **Methods** One hundred and twenty-two inpatients with hepatitis B virus-associated ACLF were evaluated by MELD, MELD-Na, MESO, iMELD and MELDNa within 24 hours of administration and were followed up for 3 months. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used to evaluate the predictive ability of these five models. **Results** At the end of 3 months, the mortality in PE group were 43.24%(16/37) which was not statistically significantly different ($\chi^2=1.466$, $P>0.05$) from that (57.65% 49/85) in non-PE group. In PE group, the AUC of five models were 0.667, 0.690, 0.670, 0.702 and 0.673, respectively, and the differences were not statistically significant. Only the AUC of iMELD was greater than 0.7 and had a clinical value; In non-PE group, the AUC of five models were 0.901, 0.916, 0.906, 0.876 and 0.910, respectively, and these differences were not statistically significant. However, the AUC of each of five models was

*基金项目:武汉市科技研究项目(WX08D20)

作者单位:430032 武汉市 武汉市医疗救治中心(唐长华),肝病区(李志彬,洪可,徐德翠),临床药理学室(刘颖),武汉市第11医院急诊科(刘芳)

第一作者:唐长华,女,68岁,大学本科,主任医师。主要从事肝衰竭诊断与治疗研究。E-mail:tch@163.com。

通讯作者:刘芳 E-mail:LK502114@163.com

significantly different between PE group and non-PE group, i.e. MELD($Z=0.2087$ $P<0.05$) ,MELD-Na ($Z=0.1971$, $P<0.05$) ,MESO($Z=0.2094$ $P<0.05$) ,iMELD($Z=0.155$ $P<0.055$) and MELDNa($Z=0.2094<0.05$);The accuracy rates in PE group were 72.97% ,70.30% ,75.68% ,72.93% and 75.68% respectively and there were no significant difference ($\chi^2=0.389$ $P=0.983$) ;The accuracy rates in non-PE group were 83.53% ,87.06% ,82.35% ,78.82% ,84.82% and 84.71% respectively ,which were not significantly different($\chi^2=2.266$ $P=0.687$);The differences in the accuracy rates of the four predictive models (MELD ,MESO ,iMELD and MELDNa) between PE group and non-PE group were not statistically significantly different ($\chi^2=1.818$ $P=0.178$ $\chi^2=0.727$ $P=0.394$ $\chi^2=0.499$ $P=0.480$ $\chi^2=1.442$ $P=0.233$ respectively) only of one(MELD-Na) reached statistical significance($\chi^2=4.916$ $P=0.027$). **Conclusions** The models of MELD ,MELD-Na ,MESO ,iMELD and MELDNa have better predictive value on predicting short-term prognosis in non-PE-treated patients with hepatitis B virus-associated ACLF but in PE-treated patients only iMELD has.

【Key words】 Hepatitis B ;Liver failure; Plasma exchange; Predictive models

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure , ACLF)是我国肝衰竭中最常见的类型^[1] ,其病情危重 ,病死率高达 60%~70%^[2]。慢加急性乙型肝炎肝衰竭是在慢性乙型肝炎基础上 ,短期内发生急性肝功能失代偿 ,临床出现高胆红素血症、凝血机制障碍和肝性脑病为主要表现的一组综合征。国内外普遍采用人工肝支持系统治疗重症肝炎 ,以期提高生存率^[3] ,但人工肝的疗效存在争议^[4]。血浆置换(plasma exchange,PE)是当前国内最广泛应用治疗肝衰竭的方法^[5]。国内外研究表明 ,终末期肝病模型 (Model for End-Stage Liver Disease MELD) 能够评估肝病的严重程度和预测患者的预后^[6]。本研究应用 MELD、MELD-Na 模型、MESO 指数 (MESO)、整合模型 (integrated MELD , iMELD)等分别评估了慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者在 PE 治疗后短期(3个月)预后情况。

资料与方法

一、研究对象 选取 2002 年 1 月至 2008 年 12 月在武汉市传染病医院 (现为武汉市医疗救治中心)肝病区收治的慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者 122 例 ,男性 105 例 ,女性 17 例 ,年龄 16~83 岁 ,平均年龄 40.8 ± 12.5 岁。诊断符合 2006 年中华医学会制定的《肝衰竭诊疗指南》^[7]。剔除合并其他病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝损害、遗传代谢性肝脏疾病、自身免疫性疾病和肿瘤 ,或合并严重心、脑、肺、胰、肾等脏器器质性病变者。

二、评分方法 记录患者入院 24h 内的临床资料 ,分别计算 MELD^[7]、MELD-Na^[8]、MESO^[9]、iMELD^[10]和 MELDNa^[11]分值。

三、治疗方法 给予维生素类 静脉滴注促肝细胞生长素 输注白蛋白或血浆等血制品。维持水、电解质及酸碱平衡 ,防治并发症。PE 治疗患者常规穿刺周围血管 ,建立体外循环回路。使用日本产 Plasouto-IQ

全自动血液净化装置及配套的 OP-08W 血浆分离器和 900N 管路行单纯 PE 治疗。

四、统计方法 采用 SPSS17.0 统计软件处理数据 ,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,采用 t 检验 ,率的比较采用 χ^2 检验。通过受试者工作特征曲线 (Receiver Operating Characteristics ,ROC) 下面积 (Area Under Curve , AUC)比较各评分系统的预测能力 , $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、一般情况 除 INR 外 ,两组患者的基线特征均无统计学差异(表 1)。

表 1 两组患者临床资料和生化指标($\bar{x} \pm s$)比较

	PE 治疗	非 PE 治疗
例数	37	85
年龄(岁)	39.2 ± 10.8	42.5 ± 14.8
TBil($\mu\text{mol/L}$)	421.6 ± 148.5	373.3 ± 148.8
Cr($\mu\text{mol/L}$)	60.5 ± 23.6	65.3 ± 35.1
INR	2.5 ± 1.3	3.2 ± 1.9
血清 Na ⁺ (mmol/L)	132.4 ± 3.9	131.8 ± 4.8
MELD 评分	23.6 ± 5.2	24.3 ± 5.3
MELD-Na 评分	27.9 ± 9.0	29.1 ± 8.8
MESO 评分	1.8 ± 0.5	2.0 ± 0.4
iMELD 评分	42.8 ± 7.6	44.5 ± 8.1
MELDNa 评分	26.5 ± 4.7	27.1 ± 4.6

$P < 0.05$

二、五种评分系统预测两组患者短期预后 在 90 天观察期内 ,在 37 例 PE 治疗患者中 ,死亡 16 例 (43.2%) ,85 例非 PE 治疗患者死亡 49 例 (57.7%) ,差异无统计学意义($\chi^2=1.466$ $P=0.143$)。

经 ROC 曲线分析显示 ,MELD、MELD-Na、MESO、iMELD 和 MELDNa 评分对 85 例慢加急性乙

型肝炎肝衰竭未行 PE 治疗患者有非常好的生存预测能力,其 AUC 分别为 0.901、0.916、0.906、0.876、0.916,差异无统计学意义。五种模型预测的正确率分别为 83.83%、87.06%、82.35%、78.82%和 84.71%(表 2,图 1),差异无统计学意义($\chi^2=2.266$ $P=0.687$);五种评分评估 37 例慢加急性乙型肝炎肝衰竭接受 PE 治疗的

患者,除 iMELD 评分模型的 AUC 为 0.702,具有临床应用价值外,其余四种评分模型 AUC 分别为 0.667、0.690、0.670 和 0.673,预测生存能力较差(表 3,图 2)。五种模型预测的正确率分别为 72.97%、70.30%、75.68%、72.93%和 75.68%,差异无统计学意义($\chi^2=0.389$, $P=0.983$)。

表 2 5 种评分系统预测非 PE 治疗患者短期预后的 ROC 曲线

评分模型	AUC	95%可信区间	截断点	SN	SP	π	Youden 指数
MELD	0.901	0.837 ~ 0.966	24.2	75.5	94.4	83.53	0.700
MELD-Na	0.916	0.851 ~ 0.980	28.0	83.7	91.7	87.06	0.753
MESO	0.906	0.845 ~ 0.967	1.9	71.4	97.2	82.35	0.687
iMELD	0.876	0.804 ~ 0.949	45.6	69.4	91.7	78.82	0.611
MELDNa	0.910	0.851 ~ 0.970	26.9	83.7	86.1	84.71	0.698

表 3 5 种评分预测 PE 治疗患者短期预后的 ROC 曲线

评分模型	AUC	95%可信区间	截断点	SN	SP	π	Youden 指数
MELD	0.667	0.487 ~ 0.847	27.2	37.5	100	72.97	0.375
MELD-Na	0.690	0.511 ~ 0.867	27.2	67.5	71.4	70.30	0.339
MESO	0.670	0.487 ~ 0.853	2.04	43.8	100	75.68	0.438
iMELD	0.702	0.527 ~ 0.878	46.8	50	90.5	72.93	0.405
MELDNa	0.673	0.491 ~ 0.854	29.8	43.8	100	75.68	0.438

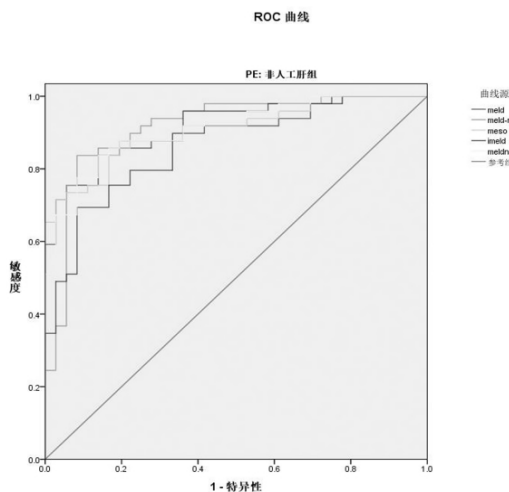


图 1 5 种评分预测慢加急性乙型肝炎肝衰竭未行 PE 治疗患者短期预后的 ROC 曲线

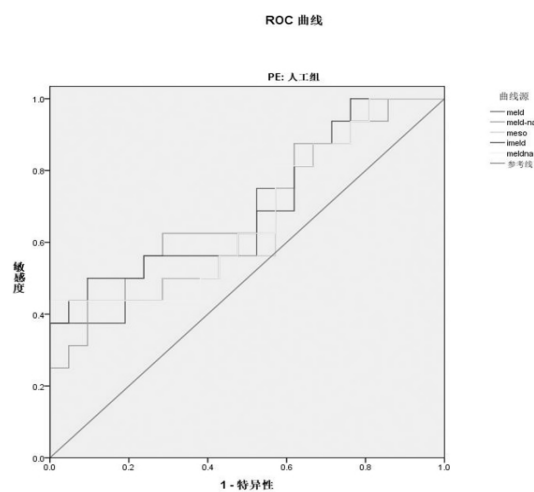


图 2 5 种评分预测慢加急性乙型肝炎肝衰竭行 PE 治疗患者短期预后的 ROC 曲线

讨论

2001 年,美国学者 Kamatah 等^[6]提出了 MELD 模型。已有研究证实^[12],低钠血症是一个独立于 MELD 评分之外的预测患者早期病死率的指标。血清钠浓度可以作为肝衰竭预后的独立预测因子^[13]。MELD-Na 模型是由 Biggins 等^[8]于 2006 年提出,它对患者短期预后

的评估能力较高。随后的研究发现,血清钠浓度与反映门静脉压力的肝静脉压力梯度呈负相关。2007 年, Hou 等^[9]利用 MELD 与血清钠的比值,便提出了 MESO 指数的概念,并发现 MESO 指数与肝静脉的压力梯度成正相关,可准确地反映门静脉压力。同年 Luca 等^[10]提出将年龄和血清钠结合到 MELD 公式中的模型,即

iMELD, 并认为其可提高预测能力。MELDNa 模型是由 Kim 等^[11]于 2008 年通过对 14180 例等待肝移植患者预后统计分析后提出的。

本研究通过对 PE 治疗的 37 例和未行 PE 治疗的 85 例肝衰竭患者临床资料和生化指标进行回顾性比较。在判断患者 3 个月预后的准确性方面, ROC 曲线的 AUC 面积越大, 诊断或预测的准确性就越高, 一般 AUC 在 0.800~0.900 之间被认为有非常好的预测准确性。当 AUC > 0.700 时, 表示有临床应用价值, 而 AUC < 0.700 时, 表示预测能力差。PE 治疗组应用 MELD、MELD-Na、MESO、iMELD 和 MELDNa 评分预测慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者的 AUC 曲线下面积分别为 0.667、0.690、0.670、0.702 和 0.673。除 iMELD 有临床应用价值外, 其他四种模型预测能力差。在未行 PE 治疗的患者, 其 AUC 曲线下面积分别为 0.901、0.916、0.906、0.876 和 0.910, 提示五种评分模型预测的准确性非常好。最近, 台湾学者报道^[14] MELD-Na 评分和 MELDNa 评分预测肝衰竭预后的 AUC 曲线下面积为 0.908 和 0.895。Youden 指数越高说明真实性越好。应用 MESO 和 MELDNa 预测 PE 治疗组的 Youden 指数不高, 而在预测未行 PE 治疗组时, 则高达 0.753。五种评分模型对未行 PE 治疗患者预测的正确率高于 PE 治疗组。

近年来, 国内学者提出乙型肝炎肝衰竭的“三重打击”学说, 把肝衰竭在临床上分为上升前期、上升期、平台期和恢复期四个时相^[16]。我们仅研究了上升前期, PE 组和非 PE 治疗组对于病情严重程度不同的患者, 内科常规治疗与联合 PE 治疗在降低病死率方面并没有统计学差异。因 PE 只能通过暂时清除体内毒素, 而不能从根本上改善肝脏的储备功能。

目前国内外尚无简便、客观、有效的预测慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者预后的模型, 尤其是预测 PE 治疗的慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者预后的模型。对于慢加急性乙型肝炎肝衰竭短期预后的评估尚需大样本和多中心研究, 也需根据国情建立新的适合 PE 治疗的模型。

参考文献

[1] 刘晓燕, 胡瑾华, 王慧芬, 等. 1977 例急性、亚急性、慢加急性肝

衰竭患者的病因与转归分析. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(10): 772-775.

- [2] 段学章, 辛绍杰. 人工肝在肝衰竭治疗中的应用. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6):411-413.
- [3] 孙丽华, 范晓荣, 肖琳, 等. MELD 在评价血浆置换治疗重型肝炎疗效中的作用. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(4): 278-279.
- [4] Polson J, Lee WM. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD paper: the management of acute liver failure. Hepatology, 2005, 41(5):1179-1197.
- [5] Hoste EA, Dhondt A. Clinical review: use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients. Crit Care, 2012, 16:201.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和肝病学会. 重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 实用肝脏病杂志, 2006, 9: 321-324.
- [7] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology, 2006, 130:1652-1660.
- [8] Huo TL, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. Liver Int, 2007, 27:498-506.
- [9] Luca A, Angermayr B, Bertolini C, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. Liver Transpl, 2007, 13:1174-1180.
- [10] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. New Engl J Med, 2008, 359:1018-1026.
- [11] 张鸿飞, 杨晓晋, 陈菊梅, 等. 小儿肝穿刺活体组织检查 511 例临床应用. 中华儿科杂志, 1998, 36(1):31-33.
- [12] Porul A, Diaz F, Rondon P, et al. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. Arch Intern Med, 2002, 162: 323-328.
- [13] Hsu CY, Lin HC, Huang YH, et al. Comparison of the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-Na and MELDNa for outcome prediction in patients with acute decompensated hepatitis. Dig Liver Dis, 2010, 42:137-142.
- [14] 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(8):638-640.
- [15] 刘志红, 江建宁, 罗光汉, 等. 终末期肝病模型评价人工肝支持治疗肝衰竭的临床疗效. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(6):615-617.

(收稿:2013-03-19)

(校对:陈从新)