

病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者评分系统对短期预后的分析

吴吉圆, 张冬琴, 刘菲菲, 焦方舟, 王鲁文, 龚作炯 (武汉大学人民医院 感染科, 武汉 430060)

摘要: 目的 评估终末期肝病模型(MELD)评分、Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级和终末期肝病模型钠(MELDNa)评分对肝硬化失代偿期患者出院后3个月病死率的预测价值。方法 研究对象为2014年1月1日至2015年10月1日入住武汉大学人民医院的120例单纯病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者。收集所有患者的临床资料,分别计算MELD评分、CTP评分和MELDNa评分,统计研究对象出院后3个月内病死率并评估上述评分系统预测肝硬化失代偿期患者短期预后的价值。结果 3个月病死与生存患者的MELD评分、CTP评分和MELDNa评分差异有统计学意义(z 值分别为-6.532、-6.674、-6.399, P 均 < 0.001),MELDNa评分模型预测效果最佳(AUROC = 0.882, $P < 0.001$)。结论 MELD评分、CTP评分和MELDNa评分都能准确评估病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者的短期(3个月)预后,MELDNa评分模型能够改进预测效能,但仍需大规模临床研究予以证实。

关键词: 病毒性肝炎; 肝硬化; 短期预后; MELD评分; Child-Turcotte-Pugh分级; MELDNa评分

Assessment of score systems for short-term prognosis of patients with hepatitis virus-related decompensated cirrhosis

WU Ji-yuan, ZHANG Dong-qin, LIU Fei-fei, JIAO Fang-zhou, WANG Lu-wen, GONG Zuo-jiong (Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Objectives To assess the prediction value of MELD, Child-Turcotte-Pugh (CTP) and MELDNa on the mortality of patients with virus-related decompensated cirrhosis during 3 months after discharging from hospital. **Methods** Total of 120 patients with virus decompensated cirrhosis in Department of Infectious Diseases of Renmin Hospital of Wuhan University from January 1 2014 to October 1 2015 were involved in this study. The mortality during 3 months was obtained and scores of MELD, CTP and MELDNa were calculated, respectively. The predictive ability of these scoring systems on the early-term outcome in patients with decompensated cirrhosis were also assessed. **Results** MELD, CTP and MELDNa scores systems were significantly different between the non-survival and survival group ($z = -6.532, -6.674, -6.399; P < 0.001$). MELDNa was the most excellent predictor of 3 months mortality (AUROC = 0.882, $P < 0.001$) **Conclusions** MELD, MELDNa and Child-Turcotte-Pugh score systems were reliable predictors of short-term outcome in patients with virus-related decompensated cirrhosis. Compared with MELD and CTP classification, MELDNa could improve predictive ability of early-term mortality. However, data still needs to be confirmed by large scale trials.

Key words: Virus-related decompensated cirrhosis; Short-term outcome; Model for end stage liver disease; Child-Turcotte-Pugh classification; MELDNa score

肝硬化(liver cirrhosis)是一种常见的慢性肝病,是肝脏在一种或多种长期损肝因素作用下发生的进行性、弥漫性改变。其基本病理过程为肝细胞发生弥漫性变性坏死后出现纤维组织过度增生以及肝细胞结节状再生,导致肝小叶结构和血液循环重建,肝脏变形、变硬而形成肝硬化。病毒性肝炎是我国肝硬化的最常见病因,约占40%~65%。病

病毒性肝炎肝硬化可由乙型、丙型和丁型肝炎病毒引起,我国最常见的是乙型肝炎病毒,其次是丙型肝炎病毒。慢性乙型肝炎患者中,肝硬化失代偿的年发生率约为3%,5年累积发生率约为16%,代偿期和失代偿期肝硬化的5年病死率分别为14%~20%和70%~86%,由此可见我国病毒性肝炎肝硬化的发病率及病死率均处于高水平^[1]。肝硬化一旦发生,患者病情迁延不易逆转,逐渐进展到失代偿期,病死率显著增加,最终需要肝移植,预后极差。因

此,临床上迫切需要一种新型的预测工具来评估肝硬化患者的预后,且准确的预测信息也有利于与患者家属之间保持良好的沟通。目前常见的评价工具包括Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级、终末期肝病模型(model of end-stage liver disease, MELD)评分。在应用过程中,研究者们发现在比照MELD评分的前提下,血清钠浓度在125~140 mmol/L范围内每降低1 mmol/L,终末期肝病移植等待期间的病死率则增加5%,因此提出MELD评分的改进版本MELDNa评分系统^[4]。目前上述MELD评分的相关研究多集中于国外人群,而国内病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者方面的应用尚不明确,需要相关研究予以证实。

本文收集了2014年1月1日至2015年10月1日入住武汉大学人民医院感染科且病历完整的单纯病毒性肝炎肝硬化患者120例,以探讨MELD评分、MELDNa评分及CTP评分对病毒性肝炎肝硬化失代偿患者短期预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本文收集2014年1月1日至2015年10月1日期间入住武汉大学人民医院感染科的单纯病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者120例,其中男性80例(66.7%),女性40例(33.3%),男女比例为2:1;年龄24~80岁,中位年龄55岁,平均年龄(54.73±11.90)岁。120例患者均明确诊断为病毒性肝炎肝硬化(失代偿期),其中乙型肝炎肝硬化110例,丙型肝炎肝硬化10例。

1.2 纳入标准 由乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒慢性感染所致的肝炎肝硬化,合并肝功能失代偿表现(食管胃底静脉曲张破裂出血、腹腔积液、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征和肝肺综合征)^[12]。

1.3 排除标准 ①非乙型、丙型肝炎引起的肝硬化及非肝病原因死亡的患者;②合并原发性肾脏疾病(慢性肾小球肾炎和IgA肾病等)、心肺疾病、原发性高血压、糖尿病、血液病及恶性肿瘤(如肝癌)等;③长期大量酗酒或者滥用致肝损伤药物。

1.4 研究方法 本研究采用回顾性病例对照研究方法,比较MELD评分、MELDNa评分及CTP分级对病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者短期预后(3个月)的评估。制定病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者登记表,本研究所需的患者资料包括:①一般资料(住院号、患者姓名、年龄、性别);②出院日期及住院天数;③相关实验室检查结果(血中性粒细胞、血淋巴细胞、血小板、血清白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、国际标准化比值、血清胆固醇、血肌

酐、血钾和血钠);④肝硬化并发症包括感染、上消化道出血、肝性脑病、电解质紊乱和肝肾综合征等;以上辅助检查均为入院后的首次结果;⑤预后随访,纳入的病例在出院后3个月进行电话随访,并记录患者生存情况,分别计算3个月病死与生存患者的MELD、MELDNa以及CTP评分分值。

1.5 MELD评分及MELDNa评分的计算 MELD评分计算公式为 $R = 9.6 \times \ln(\text{肌酐值}/88.4) + 3.8 \times \ln(\text{总胆红素浓度}/17.1) + 11.2 \times \ln(\text{国际标准化比值INR}) + 6.4 \times \text{病因}$ (胆汁淤积性肝病或者酒精性肝硬化评分为0,其他原因为1,本文全部为1)。上述参数均为入院后首次实验室检查数值,计算结果取整数^[3]。该公式中血肌酐值与总胆红素浓度最低限值分别为88.40 μmol/L(1 mg/dl)和17.10 μmol/L(1 mg/dl)。为避免计算过程中出现负数,若实际血肌酐值<88.40 μmol/L,计算时取值为88.40 μmol/L;若实际血清总胆红素<17.10 μmol/L,计算时则取值为17.10 μmol/L,总分最低为6分。MELDNa评分公式为 $R = \text{MELD分值} - \text{血清钠浓度} - [0.025 \times \text{MELD分值} \times (140 - \text{血清钠浓度})] + 140$,结果取整数。公式中血清钠浓度最高限值为140 mmol/L,若实际血清钠浓度>140 mmol/L,计算时则取值为140 mmol/L,可避免出现因血清钠浓度的影响而使MELDNa评分较之前MELD分值下降的情况^[4]。

根据MELD评分和MELDNa评分的ROC曲线截断值并参照取值范围将患者划分成≤6分、7~15分、16~24分、≥25分4组,根据CTP评分中的A级(5~6分)、B级(7~9分)、C级(10~15分)将患者分为3组,分别在各组内比较3个月生存与病死患者间的差异。

1.6 统计学处理 评估上述评分针对病毒性肝炎肝硬化失代偿患者短期预后的预测效能,采用受试者工作特性曲线下面积(AUROC)进行相关分析。统计处理包括建立Excel数据库、使用SPSS 16.0软件包进行整理,针对计量资料与非等级计数资料的统计分析分别使用t检验或秩和检验与 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入患者120例,其中男性80例,年龄30~76岁,中位年龄51岁,平均(51.84±11.77)岁;女性40例,年龄24~80岁,中位年龄61岁,平均(60.52±9.97)岁,不同性别间的年龄分布存在显著差异($t = -4.230, P < 0.001$)。患者中发生严重并发症的共48例(占纳

入患者总数的40.00%)，包括肝性脑病11例、上消化道出血8例、自发性细菌性腹膜炎17例、肝肾综合征5例，电解质紊乱30例。通过电话随访，出院后3个月内83例患者存活，37例患者病死，病死患者占纳入研究总数的30.83% (37/120)。

2.2 生存患者与病死患者一般情况及生物化学指标的比较 病死患者与生存患者的血清白蛋白、血清总胆红素水平、血肌酐、血钠浓度、血清总胆固醇、国际标准化比值、凝血酶原时间、中性粒细胞值以及中性粒细胞/淋巴细胞比值的差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)，见表1。

2.3 生存患者与病死患者严重并发症的比较 本研究纳入的严重并发症包括肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS)、上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding, UGB)、肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE)、自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、低钠血症 ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$) 以及血钾异常 ($\text{K}^+ < 3.5 \text{ mmol/L}$ 或者 $\text{K}^+ > 5.5 \text{ mmol/L}$)。采用交叉列联表的 χ^2 检验，若表中20%以上的期望频数小于5，则可参考拟然比值进行修正^[5]，结果如表2所示，两组患者发生肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎

表1 随访3个月后生存患者与病死患者相关资料的比较

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, 例)	血清白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	血清总胆红素* ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
病死组 (n=37)	55.46 ± 11.50	25/12	24.73 ± 4.39	89.10 ± 61.96	77.74 ± 37.44
生存组 (n=83)	54.41 ± 12.12	55/28	30.25 ± 4.92	30.82 (28.7)	63.94 ± 16.42
统计量值	$t = 0.445$	$\chi^2 = 0.020$	$t = 5.861$	$t = -4.063$	$t = 2.815$
P值	0.657	0.889	< 0.001	< 0.001	0.006
组别	血钾 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	血钠 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	国际标准化比值 ($\bar{x} \pm s$)	凝血酶原时间 ($\bar{x} \pm s$, 秒)
病死组 (n=37)	3.96 ± 0.87	137.78 ± 4.65	2.67 ± 0.73	1.67 ± 0.48	19.46 ± 5.59
生存组 (n=83)	3.98 ± 0.43	141.29 ± 3.51	3.24 ± 0.87	1.29 ± 0.18	14.93 ± 2.10
统计量值	$t = 0.169$	$t = 4.561$	$t = 3.475$	$t = 6.310$	$t = 6.457$
P值	0.933	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001
组别	中性粒细胞 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	淋巴细胞 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞/ 淋巴细胞* ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	住院时间 ($\bar{x} \pm s$, 天)
病死组 (n=37)	3.42 ± 2.39	1.10 ± 0.62	3.61 ± 2.91	65.84 ± 40.29	13.76 ± 8.19
生存组 (n=83)	2.00 ± 1.49	1.00 ± 0.47	1.74 (1.36)	61.63 ± 39.13	14.47 ± 10.60
统计量值	$t = 3.963$	$t = 0.972$	$t = -2.395$	$t = 0.539$	$t = 0.362$
P值	0.002	0.335	0.020	0.591	0.717

注：*：该组中正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布的数据以中位数（四分位间距）表示，且 t 值为方差不齐情况下校正后的结果

表2 120例病毒性肝炎肝硬化失代偿患者住院期间并发症 [例 (%)]

组别	肝肾综合征		上消化道出血		肝性脑病	
	有	无	有	无	有	无
病死组 (n=37)	4 (10.8)	33 (89.2)	4 (10.8)	33 (89.2)	4 (10.8)	33 (89.2)
生存组 (n=83)	1 (1.2)	82 (98.8)	4 (4.8)	79 (95.2)	7 (8.4)	76 (91.6)
χ^2 值	5.396		1.371		0.169	
P值	0.020		0.242		0.681	
组别	自发性细菌性腹膜炎		低钠血症		血钾异常	
	有	无	有	无	有	无
病死组 (n=37)	12 (32.4)	25 (67.6)	11 (29.7)	26 (70.3)	8 (21.6)	29 (78.4)
生存组 (n=83)	5 (6.0)	78 (94)	2 (2.4)	81 (97.6)	11 (13.3)	72 (86.7)
统计量值	14.678		18.437		1.345	
P值	< 0.001		< 0.001		0.246	

注：血钾异常包括2例高钾血症与17例低钾血症，其中高钾血症的患者均属于病死组

和低钠血症等并发症的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此可见, 患者若出现上述并发症则可能提示预后不良。

2.4 生存患者和病死患者入院MELD评分, MELDNa评分以及CTP分级的比较 经秩和检验分析, 随访3个月后病死患者的入院MELD评分、MELDNa评分以及CTP分级均高于生存组, 差异有统计学意义 (z 值分别为-6.532、-6.674、-6.399, $P < 0.001$), 见表3。

2.5 MELD评分、CTP分级以及MELDNa评分判断3个月内病死率的AUROC MELD评分、CTP分级和MELDNa评分判断患者短期预后的受试者工作特性曲线下面积 (AUROC) 分别为0.874、0.861和0.882, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表4、图1。

2.6 生存与病死患者入院后首次MELD评分分组汇总 约登指数 (Youden's index, YI) 可评价筛检试验的真实性, 计算公式为: $YI = \text{灵敏度} + \text{特异度} - 1$ 。利用ROC曲线截取的临界值所对应的灵敏度与特异度之和最大, 此时约登指数也最大。根据这一特点, 分别截取MELD与MELDNa评分的临界值分别为15.02 ($YI = 0.46$)、15.02 ($YI = 0.68$)。将所有患者入院后首次MELD分值进行汇总, 根据截取的临界值, 参考本组资料MELD评分的上下限 (下限: 6分, 上

限: 36分), 将患者分为 ≤ 6 分、 $7 \leq \text{MELD} \leq 15$ 分、 $16 \leq \text{MELD} \leq 24$ 分以及 ≥ 25 分4组, 比较各组中病死与生存患者数目的差异, 具体结果如表5所示: 入院后首次MELD ≤ 15 分的患者出院后3个月存活77例, 占生存总数的92.77%, 而入院后首次MELD ≥ 16 分的患者出院3个月内病死27例, 占病死总数的72.97%。选取检验水准 $\alpha = 0.05$, $7 \leq \text{MELD} \leq 15$ 分、 $16 \leq \text{MELD} \leq 24$ 分以及 ≥ 25 分中病死与生存患者数差异有统计学意义 (z 值分别

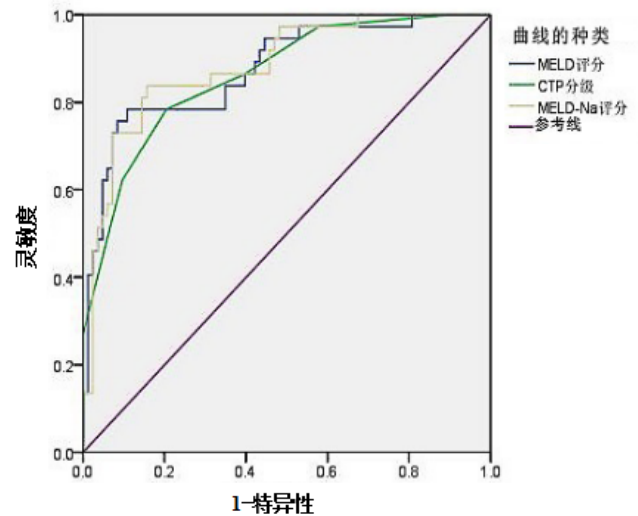


图1 MELD评分、CTP分级以及MELDNa评分短期预后判断的ROC曲线

表3 生存患者和病死患者入院 MELD 评分, MELDNa 评分以及 CTP 分级的比较 [中位数 (四分位间距), 分]

组别	MELD评分	MELDNa评分	CTP评级
病死组 ($n = 37$)	17.05 (5.92)	18.21 (6.86)	11.00 (2.00)
生存组 ($n = 83$)	11.43 (4.29)	12.02 (4.46)	8.00 (2.00)
z 值	-6.532	-6.674	-6.399
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表4 MELD 评分、CTP 分级以及 MELDNa 评分短期预后判断的 AUROC

项目	曲线下面积	标准误	P 值	95%CI	
				下限	上限
MELD评分	0.874	0.036	< 0.001	0.804	0.945
CTP分级	0.861	0.036	< 0.001	0.791	0.932
MELDNa评分	0.882	0.033	< 0.001	0.817	0.948

表5 各组患者入院后首次 MELD 评分分析 [例 (%)]

组别	MELD ≤ 6 分	$7 \leq \text{MELD} \leq 15$ 分	$16 \leq \text{MELD} \leq 24$ 分	MELD ≥ 25 分
病死组 ($n = 37$)	0 (0.00)	10 (27.02)	24 (64.86)	3 (8.11)
生存组 ($n = 83$)	2 (2.41)	75 (90.36)	6 (7.23)	0 (0.00)
z 值	-0.948	-7.020	-6.705	-2.616
P 值	0.343	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表6 两组患者入院后首次 MELDNa 评分分析 [例 (%)]

组别	MELDNa ≤ 6分	7分 ≤ MELDNa ≤ 15分	16分 ≤ MELDNa ≤ 24分	MELDNa ≥ 25分
死亡组 (n = 37)	0 (0.00)	8 (21.62)	24 (64.86)	5 (13.51)
生存组 (n = 83)	2 (2.41)	69 (83.13)	10 (12.05)	2 (2.41)
z值	-0.943	-6.462	-5.905	-2.387
P值	0.343	< 0.001	< 0.001	0.017

表7 两组患者入院后首次 CTP 评分分析 [例 (%)]

组别	A级	B级	C级
	(5分 ≤ CTP ≤ 6分)	(7分 ≤ CTP ≤ 9分)	(10分 ≤ CTP ≤ 15分)
病死组 (n = 37)	0 (0.00)	8 (21.62)	29 (78.38)
生存组 (n = 83)	8 (9.63)	58 (69.88)	17 (20.48)
z值	-1.947	-4.887	-5.999
P值	0.052	< 0.001	< 0.001

为-7.020、-6.705、-2.616, P 均< 0.001)。

2.7 生存患者与病死患者入院后首次MELDNa评分汇总 根据所截取的临界值并参考本组资料MELD评分的上下限(下限:6分,上限:37分),将患者分为≤6分、7分≤MELDNa≤15分、16分≤MELDNa≤24分以及≥25分4组,比较各组中病死与生存患者数目的差异,结果如表6所示:入院后首次MELDNa≤15分的患者出院后3个月存活71例,占生存总人数的85.54%,而入院后首次MELD≥16分的患者病死29例,占病死总人数的78.37%。参照检验水准 $\alpha = 0.05$,7分≤MELDNa≤15分、16分≤MELDNa≤24分以及≥25分中病死与生存患者数差异有统计学意义(z 值分别为-6.462、-5.905、-2.387, P 均< 0.05)。

2.8 两组患者入院后首次CTP分级汇总 根据入院后首次CTP评分将患者分为A级(5分≤CTP≤6分)、B级(7分≤CTP≤9分)和C级(10分≤CTP≤15分),CTP分级为B或B级以下的患者存活66例,占总存活人数的79.51%,入院后CTP分级为C级的患者病死29例,占病死总人数的78.38%。两组患者CTP B级和C级病死与生存患者例数的差异有统计学意义(z 值分别为-4.887、-5.999, P 均< 0.001),见表7。

3 讨论

本研究纳入的120例患者中男女比例为2:1,男性平均(51.84 ± 11.77)岁,女性平均(60.52 ± 9.97)岁,符合病毒性肝炎肝硬化患者中年男性居多的特点。患者入院后首次MELD平均分为(13.77 ± 4.84)分、MELDNa平均分为(14.60 ± 5.50)分,CTP B级和C级的患者占总数的93.33%,说明患者病情多数处于中度以上。随访3个月时病死患者37

例,平均(55.46 ± 11.50)岁,生存患者83例,平均(54.41 ± 12.12)岁,年龄差异无统计学意义,故可排除本组资料中间年龄对病死率的影响。

血清胆固醇浓度可作为肝硬化患者重要的预后指标,有研究发现MELD评分纳入血清胆固醇值后诊断准确度可提高3%^[6],但该研究样本量偏少,需要进一步大规模临床试验证实。中性粒细胞及中性粒细胞/淋巴细胞比值可反映机体的炎症反应。中性粒细胞/淋巴细胞比值能够独立预测肝硬化患者的病死率,并且对于MELD评分较低患者病死率的评估也有一定作用^[7,8],这在本组资料的有关分析中也已得到验证。此外,本研究纳入的患者中发生自发性细菌性腹膜炎17例,且还包括一些继发于肝硬化的其他部位感染,因此可能影响中性粒细胞值,这提示继发感染是肝硬化特别是晚期肝硬化患者的常见表现,尤其是肝硬化患者往往合并脾功能亢进,影响白细胞或中性粒细胞水平,不能仅依靠白细胞或中性粒细胞的绝对数值进行判断,如本次研究中病死患者与生存组患者的平均中性粒细胞数分别为(3.42 ± 2.39) × 10⁹/L和(2.00 ± 1.49) × 10⁹/L,均在正常范围内。因此,肝硬化失代偿期的感染判断需结合患者症状、体征和相关的实验室指标(中性粒细胞比值、降钙素原及C反应蛋白)进行综合判断。

本研究选取了肝肾综合征、上消化道出血(主要病因为门脉高压性胃病所致,其次是食管胃底静脉曲张破裂出血)、肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎、低钠血症和血钾异常5项并发症观察指标,随访3个月病死患者与生存患者间发生肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎和低钠血症的差异有统计学意义。

据报道,肝硬化合并腹腔积液患者肝肾综合征

的发病率约为8%^[9]。多年以来,肝肾综合征一直被视为肝硬化的终末期事件,中位生存期约为3个月,一旦出现往往预示着预后不良。本研究中病死与生存患者的血肌酐值以及肝肾综合征的发病率差异显著,与之前多数研究相符^[10,11]。

肝硬化患者出现上消化道出血的原因大致有门脉高压所致的食管胃底静脉曲张破裂,门脉高压性胃病以及胃或十二指肠溃疡。这三者出血量及临床表现各异:食管胃底静脉曲张破裂出血起病急、出血量大,若不及时诊治,可迅速进展至失血性休克;门脉高压性胃病多数为轻型,临床上无特异症状,往往通过胃镜检查发现,重型门脉高压性胃病患者主要表现为上消化道出血,多数为呕少量血、黑便,并伴有贫血,控制肝硬化症状后再出血显著减少,因此预后较好^[1]。本组资料因纳入的上消化道出血病因主要为门脉高压性胃病,多数情况下出血量少,若肝硬化失代偿症状得到控制,其再出血也比较少,因此预后较食管胃底静脉曲张破裂出血患者好,这也可能对研究结果造成影响。

肝性脑病是肝硬化失代偿期常见且严重的并发症,肝硬化患者出现肝性脑病与1年生存率低于50%有关^[12]。我国2013年发布的中国肝性脑病诊治共识意见指出,肝硬化失代偿患者肝性脑病发病率至少为30%,并且随着肝功能损害的加重,发病率也随之增加,并提示预后不良^[13]。而本组纳入的肝性脑病患者主要表现为神志状态异常、大便不畅,并出现血氨升高,肝性脑病评级多为I~II级。同时,一部分患者为孤立发病,此类患者经护肝、降氨和抗感染等对症处理后一般可缓解。另外,3个月内并发症发生并未完整记录,这都有可能影响研究结果。

自发性细菌性腹膜炎是肝硬化合并腹腔积液患者发生的严重感染。国外肝硬化腹腔积液患者住院期间自发性细菌性腹膜炎的发生率为8%~30%。本组资料住院患者自发性腹膜炎发生率为14.17%,如果及时合理地应用抗生素,国外相关报道自发性细菌性腹膜炎的病死率可低于5%^[14]。虽然感染得到了控制,但由于潜在的严重肝病,患者往往死于继发的肝功能衰竭、肾功能衰竭和内脏出血等。自发性细菌性腹膜炎是晚期肝病的标志,也可被认为是肝移植的指征之一^[15]。本组患者病死组与生存组自发性细菌性腹膜炎的发病率存在统计学差异,与上述研究相符。

肝硬化特别是失代偿期患者常出现低钠血症。

门脉高压、利尿剂的使用、大量抽放腹腔积液而并未补充白蛋白、感染以及多种治疗措施均与低钠血症的进展与恶化有关^[16]。一项针对997例肝硬化患者的调查显示,血清钠浓度 ≤ 135 mmol/L和 ≤ 130 mmol/L的患者分别占49.4% (486例)和21.6% (211例)^[17]。此外,低钠血症及其严重程度还与肝硬化的某些严重并发症有关,如肝肾综合征、肝性脑病和自发性细菌性腹膜炎等,本研究相关内容也与之前研究相符。钾摄入不足、呕吐、腹泻、长期饮用利尿剂或高渗葡萄糖液以及继发性醛固酮增多等可促使或加重血钾异常,低钾血症可导致代谢性碱中毒并诱发肝性脑病。本研究中血钾异常包括2例高钾血症和17例低钾血症,其中高钾血症患者均属于3个月病死组,可能与其并发的肾功能不全有关;低钾血症患者经饮食调节、口服补钾或使用醛固酮利尿剂后一部分恢复正常。因此,两组患者间并未表现出显著差异。

本研究表明,随着MELD评分、MELDNa评分和CTP评分的增加,病毒性肝炎肝硬化失代偿患者的病死率也随之增加,这与之前有关研究结论相符^[3,18]。这些评分系统所纳入的相关指标如血清总胆红素水平在病死患者组中显著升高。另外,病死组患者的国际标准化比值和凝血酶原时间也较生存组显著增加。这也说明这些指标均可对患者的短期预后产生影响。尽管某些指标如血清白蛋白和血清总胆固醇水平受患者饮食水平以及治疗措施的影响较大,但这些指标也能够一定程度地反映肝脏的合成功能,因此,这两项指标对于患者改善及其预后判断仍有帮助。

为评价MELD评分、MELDNa评分及CTP分级的预测性能,本次研究采用了能反映二分类判别效果的ROC曲线,其能够体现评价工具灵敏度与特异度之间的平衡,ROC曲线下面积越大,说明诊断价值越大。一般情况下,ROC曲线下面积小于0.70,表示诊断准确度较低;0.70~0.90表示诊断准确度中等;0.90以上表示诊断准确度较高^[19]。本组资料中,MELD评分、CTP分级和MELDNa评分预测肝硬化失代偿期患者3个月内病死率的AUROC分别为0.874、0.861和0.882,提示这3种评价体系均能准确地预测病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者的短期预后,各类评分间的差异有统计学意义,MELDNa表现最为优异,与之前研究结果相似^[18,20]。

除MELD评分外,血清钠浓度也可作为肝硬化患者的一项重要预后预测因素。血清钠浓度具有简

便、易得的特点,并且兼具客观性与重复性。有研究显示,终末期肝病患者等待肝移植期间血清钠浓度可作为病死率预测的指标,也可作为建立肝源分配模式时的备选指标。若患者MELD评分处于高水平,则其血清钠浓度还与之具有相关性^[21,22],但此时血清钠浓度对病死率的影响程度低于MELD评分较低的患者。为查明血清钠浓度对患者移植等待期间病死率的影响, Kim等^[4]利用美国移植器官供应网络数据库(Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)进行了有关研究,血清钠浓度在125~140 mmol/L的波动能够对移植等待期间患者病死率产生显著影响,钠浓度每降低1 mmol/L,病死风险平均增加5%,同时研究者们还提出了基于MELD评分的新型计分方式——MELDNa评分。目前相关研究主要集中于MELDNa在慢加急性肝衰竭和急性重型肝炎方面, MELDNa诊断的价值均优于MELD评分^[18,20]。

本研究中的3种评分系统评估病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者的短期(3个月)预后的诊断性能依次为MELDNa(0.882) > MELD(0.874) > CTP评分(0.861),提示MELDNa性能最佳。但本研究也存在一定缺陷,如选取的3种评价体系并未包括影响临床结局的全部因素;因条件所限,并未涵盖MELD评分的动态改进形式-ΔMELD评分;因缺乏出院后患者并发症的记录,造成一些严重并发症在病死患者与生存患者间的差异无统计学意义;样本量偏少,缺乏足够数据支持,仍需进一步完善大规模临床试验来证实上述结果。总之,临床上判断病毒性肝炎肝硬化失代偿患者短期预后仍需结合MELD系列评分与CTP分级等多方面资料综合考虑,还应根据影响肝硬化预后的诸多因素继续改进MELD评分以期更及时地体现疾病严重程度,帮助医师选择个性化治疗措施从而改善患者预后。

参考文献

- [1] 陈紫榕. 病毒性肝炎[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2012:1072-1079.
- [2] 王辰,王建安. 内科学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2015:556-557.
- [3] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. *Hepatology*,2001,33(2):464-470.
- [4] 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.
- [5] 薛薇. 统计分析与SPSS的应用[M]. 3版. 北京:中国人民大学出版社,2010:97.
- [6] Janičko M, Veseliny E, Leško D, et al. Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis patients[J]. *Ann Hepatol*,2013,12(4):581-587.
- [7] Biyik M, Ucar R, Solak Y, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2013,25(4):435-441.
- [8] Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis[J]. *World J Hepatol*,2015,7(16):1974-1981.
- [9] Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome[J]. *Semin Liver Dis*,2008,28(1):81-95.
- [10] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites[J]. *Gastroenterology*,1993,105(1):229-236.
- [11] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation[J]. *Hepatology*,2005,41(6):1282-1289.
- [12] Bustamante J, Rimola A, Ventura P, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*,1999,30(5):890-895.
- [13] 魏来,刘玉兰. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J/CD]. *中华消化杂志(电子版)*,2013,33(9):581-592.
- [14] Bertot LC, Gomez EV, Almeida LA, et al. Model for end-stage liver disease and liver cirrhosis-related complications[J]. *HepatolInt*,2013,7(2):347-355.
- [15] Schiff L. 希夫肝脏病学[M]. 11版. 王福生,主译. 北京:北京大学医学出版社,2015:377
- [16] Ross E, Sigal SH. Managing hyponatremia in cirrhosis[J]. *J Hosp Med*,2010,5(Suppl 3):S8-S17.
- [17] Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey[J]. *Hepatology*,2006,44(6):1535-1542.
- [18] 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[J]. *Dig Liver Dis*,2010,42(2):137-142.
- [19] 孙振球,徐勇勇. 医学统计学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2010:573-574.
- [20] He WP, Hu JH, Tong JJ, et al. Comparison of MELD-Na versus MELDNa in the prediction of short-term prognosis for acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *Zhonghua Yi XueZaZhi*,2011,91:1173-1177.
- [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(4):802-810.
- [22] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD[J]. *Gastroenterology*,2006,130(6):1652-1660.

收稿日期: 2016-08-12

吴吉圆,张冬琴,刘菲菲,等. 病毒性肝炎肝硬化失代偿期患者评分系统对短期预后的分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(1):54-60.