

• 综述 •

终末期肝病模型评分在肝功能衰竭中应用的研究进展

毛德文 邱华 胡振斌(综述)

【关键词】肝病,终末期; 肝功能衰竭; 动物模型

肝功能衰竭(hepatic failure, HF)是一切肝脏疾病重症化的共同结局,病情凶险,预后极差,据报道,其病死率高达 60%~80%^[1]。准确评估 HF 患者的疾病严重程度,有助于预测病死率和指导选择治疗方案。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分是美国 Mayo Clinic 的 Malinchoc 和 Kamath 于 2000 年创立的一个判断终末期肝病病情的新分级方式,2002 年被美国器官分配网络中心(United Network for Organ Sharing, UNOS)确立为等候肝移植患者生存率的独立预测指标。目前,国内外对 MELD 评分在重型肝炎/HF 中的应用展开了广泛研究。现就 MELD 评分特点及国内外应用 MELD 评分研究重型肝炎/HF 的相关新进展综述如下。

1 MELD 评分的特点

为解决 Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分系统在肝移植器官分配优先权方面所存在的不足,美国 Mayo Clinic 的 Kamath 等利用 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,分别是血清肌酐(Cr)、总胆红素(TBil)、凝血酶原时间(PT)的国际标准化比值(INR)和病因,由这 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: $MELD \text{ 分值} = 9.6 \times \log_e Cr \text{ (mg/dl)} + 3.8 \times \log_e TBil \text{ (mg/dl)} + 11.2 \times \log_e INR + 6.4 \times \text{病因}$ (病因:淤胆性或酒精性为 0,其他为 1),结果取整数。MELD 评分最初用于评估经颈静脉肝内门腔吻合术(TIPS)的肝硬化患者术后短期预后,结果发现 MELD 评分能较准确地判断术后 1 周、3 个月及 1 年

后的短期预后情况^[2]。为了验证此模型评分能否普遍应用于判断终末期肝病病情,尤其是能否作为指导肝移植的标准,2001 年, Kamath 等^[1]选取了肝硬化失代偿期住院患者、非胆汁淤积性肝硬化门诊患者、原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者和 20 世纪 80 年代所有肝硬化患者的资料进行验证,结果发现, MELD 评分能很好地预测上述 4 组患者 3 个月内的预后,其 C 统计值(C-statistic)分别为 0.87、0.80、0.87 及 0.78,而 statistic 在 0.8~0.9 的模型被认为有非常好的预测/判断准确性。

与 CTP 评分体系比较,应用 MELD 评分评估 HF 患者的预后有以下优点:

①专业性: MELD 评分是在准确评估终末期肝病短期存活率、合理分配肝源等需要的情况下应运而生的,因而更符合 HF 患者的临床特点;而 CTP 评分最初目的是评估患者耐受外科门静脉吻合手术的能力,也用于肝硬化患者预后的评估。②客观性: MELD 评分涉及 4 个观察指标,其中 Cr、TBil、INR 是客观的实验室检查指标,惟一受人为因素干扰的指标是病因。Kamath 研究发现,去掉病因对 MELD 评分公式的评估准确性并无明显影响。而 CTP 评估体系包括白蛋白、腹水、肝性脑病、TBil、PT 5 个观察指标,其中腹水、肝性脑病易受判断者主观因素影响,白蛋白也易受治疗等因素影响,短期内变化很大^[1]。③准确性: MELD 评分是通过前瞻性统计学方法分析资料而得到的,是一个连续的评分系统,可细致地划分病情严重程度,因此更能精确地判断终末期肝病病情。CTP 评估体系来源于经验总结,且分级狭窄,将肝病病情分级限定在 5~12 分范围内,使分级的精确性受到影响。④一致性: MELD 评分中使用的 3 个指标在各实验室之间差别并不很大,且易获取、可重复测定。而 CTP 评估体系中使用的 PT,其测定值在各个国家和地区甚至在同一地区的不同实验室之间差异很大,同一患者在不同地区的差别可能很明

显。⑤简单实用性: MELD 评分评估体系涉及的观察参数简单、数据容易获取、患者易于接受,更便于临床医生操作、适合于进行大规模临床研究的要求。另外, CTP 评估体系包含的研究参数较多,数据收集较复杂,增加了临床研究难度。

2 国外用 MELD 评分研究 HF 的进展

肝移植和生物人工肝支持系统是目前 HF 最有效的治疗途径,因此近年应用 MELD 评分研究 HF 的焦点主要集中在对肝移植和人工肝支持系统的预后评价上。2004 年美国 Mayo Clinic 的 Kremers 等^[3]对 720 例进入国际器官共享网络(Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN/UNOS)的 Status 1 级患者(暴发性 HF 患者即为 Status 1 级)进行回顾性研究,以评价 MELD 评估体系对暴发性 HF 患者肝移植前和肝移植后存活率的预测能力。结果发现,等待肝移植过程中,非对乙酰氨基酚毒性 HF(HF-NA, n=312)存活率与 MELD 评分呈负相关($P=0.0001$),肝移植能显著提高 HF-NA 患者存活率($P<0.0001$),认为 MELD 评分系统适用于 HF-NA 肝移植的分配。

2002 年 UNOS 启用了 MELD 评分体系代替原来的 Status 2A、2B 和 3 级作为器官分配的依据。意大利的 Santori 等^[4]对比评价了 MELD 评分和 UNOS Status 2A、2B 和 3 级在预测肝移植后患者短期病死率中的作用,结果提示, MELD 评分预测肝移植后患者短期病死率的敏感性 with UNOS Status 分级之间差异无显著性。Silberhumer 等^[5]回顾性研究了 621 例等待肝移植的终末期肝病者,结果发现, MELD 评分能够准确预测肝移植前患者的存活率,但是不能准确预测肝移植后患者的存活率。Freeman 等^[6]指出,采用 MELD 评分作为筛选移植名单上优先进行肝移植患者的方法是建立在更加客观、可靠的原则基础之上,使肝移植由以“等待时间先后”为基础转向以“病情轻重”为基础,从

基金项目:广西科研与技术开发计划项目(0592007-3)

作者单位:530023 广西南宁,广西医学院第一附属医院中医肝病治疗中心

作者简介:毛德文(1968-),男(汉族),湖南洞口人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主任医师,广西中西医结合消化学会副主任委员(Email:mdwboshi2005@163.com)。

而最大限度地避免了以等待时间长短作为移植顺序造成的器官分配欠合理的问题。Steiner 等^[7]应用 MELD 评分系统评估了分子吸附再循环系统 (molecular adsorbent recycling system, MARS) 对 HF 患者 ($n=176$) 存活率的影响, 结果发现, MARS 能显著改善 HF 患者的肝性脑病、平均动脉压 (MAP)、TBil、Cr、尿素氮 (BUN)、白蛋白、PT 的 INR、血氨和 MELD 分值, 从而认为 MARS 对 HF 是一种安全、高效的治疗方法。Di Campli 等^[8]应用 MELD 评分体系评估 MARS 治疗 HF 患者的疗效和安全性, 结果发现, MELD 评分在 20~29 分值段的患者经 MARS 治疗后, 3 个月存活率显著提高; 对 30~39 分值段 HF 患者的存活率也有一定改善作用, 因而认为 MARS 是安全而高效的; 对 MELD 评分 20~29 分值段的 HF 患者进行 MARS 治疗, 也取得了最佳的治疗效果。Merion 等^[9]对 760 例终末期肝病进行了回顾性分析, 发现在 30 d 内 MELD 分值增加超过 5 分的患者, 其死亡风险比 MELD 分值逐渐增加的患者高 3 倍。因此 Merion 建议, 为了更好地掌握病情变化, 应根据患者 MELD 分值的不同间隔、不同时间检测 MELD 中使用的各项指标, 修正 MELD 分值。

3 国内用 MELD 评分研究 HF 的进展

国内外对重型肝炎/HF 诊断存在差异。在我国, 重型肝炎主要由病毒性肝炎引起, 以慢性重型肝炎 (chronic severe hepatitis) 为主。为验证 MELD 评估体系在国内的适用性, 许多学者已经进行了一些颇有意义的研究。赵燕芹等^[10]对 156 例慢性重型肝炎患者的临床资料进行 MELD 评分, 评估慢性重型肝炎的严重程度和预后, 结果发现, 慢性重型肝炎死亡组 MELD 评分分值明显高于存活组 ($P<0.01$), MELD 评分分值与实际病死率呈正相关, MELD 分值 >40 分者, 3 个月病死率为 100%。因此认为 MELD 评分系统在国内是适用的, 可引入临床应用。刘青等^[11]比较 MELD、CTP 和 King College Hospital (KCH) 3 种不同预测系统对慢性重型肝炎的预测能力, 并探讨应用 MELD 评分系统对人工肝治疗效果的预测。结果发现, MELD 评分系统的预测能力优于 CTP 和 KCH 预测系统, 入院时 MELD 分值在 30~40 分的患者人工肝治疗效果强

于内科治疗, 而 MELD 分值 >40 分的患者病死率高于 60%, 表明人工肝治疗不能改善病死率。翁志宏等^[12]通过对比观察行血浆置换 (PE) 与非血浆置换的 121 例住院重型病毒性肝炎患者的预后与 MELD 评分的关系后认为, MELD 分值能够作为反映重型病毒性肝炎患者病情严重程度的指标, 患者短期内的死亡危险性随 MELD 分值增加而上升, 表明 MELD 评分能较准确地预测重型病毒性肝炎患者的短期临床预后。于建武等^[13]应用 MELD 评估系统预测了 PE 治疗后重型肝炎患者的预后, 结果发现, MELD 评分分值为 30~39 分的患者经过 PE 治疗后 TBil、INR 和 MELD 评分均降低, 与治疗前比较差异均有显著性 (P 均 <0.05), PE 能改善肝脏功能, 降低 MELD 分值为 30~39 分的重型肝炎患者病死率, 但不能降低 MELD 分值 ≥ 40 分患者的病死率。李粤平等^[14]应用 MELD 评分系统研究了不同剂量甘利欣对慢性重型肝炎的治疗作用, 结果发现, MELD 评分能准确预测甘利欣治疗慢性重型肝炎的作用, 甘利欣治疗慢性重型肝炎有良好效果。孙丽华等^[15]观察了 MELD 评价 MARS 治疗重型肝炎的疗效和预后作用; 王海霞等^[16]观察了 MELD 评分对人工肝治疗终末期肝病预后预测中的作用, 均认为 MELD 评分系统可引入国内, 进行临床推广。

4 小结与展望

MELD 评分系统虽然具有专业性、客观性、准确性、一致性和简单实用等优点, 但是否能完全适用于我国重型肝炎预后评估仍存在一定的争议。我国终末期肝病的病因多为 HBV; MELD 评分系统在预测中长期生存方面准确性有所下降; 模型的观测指标有待完善。近年我国肝病学者对重型肝炎的预后影响因素研究取得了一定的成果, 如邹桂舟等^[17]研究发现, TBil、PT、血浆凝血致活酶前体 (PTA)、AST/ALT 比值、血清前白蛋白、载脂蛋白及年龄等与患者预后有关密切的关系。单晶等^[18]报道肝炎临床类型、肝性脑病程度、PTA、血清 Na^+ 为影响重型肝炎患者预后的 4 项独立危险因素, 并提出了重型肝炎预后评分模型 (MSLD), 临床验证表明本模型能准确预测重型肝炎患者预后。

中医药是重型肝炎药物治疗重要的组成部分。大量的临床报道表明, 在

西医基础综合治疗相同的情况下, 中药的疗效绝不比任何一种有创新意义的西药要差, 并且大幅度降低了患者费用, 切合我国国情^[19-21]。据我国重型肝炎科技攻关组报道, 中西医结合治疗组的病死率仅 32%, 从而提示中医药的介入能显著提高重型肝炎患者的存活率^[22]。但迄今为止, 国内大部分中医、中西医结合肝病学者多从症状改善、生化指标好转、存活率增加等方面对中医药治疗重型肝炎的疗效加以论述, 因指标缺乏客观性, 各个研究机构对其疗效报道不一, 使中医药治疗重型肝炎的临床应用效果缺乏统一的认识, 未能获得与其疗效相对应的地位与重视程度。因此, 结合我国的临床实际, 进一步完善 MELD 评分系统, 建立更为合理、有效的重型肝炎预后评估模型; 应用科学的预后评估模型研究中医药治疗重型肝炎的效果, 将是我国肝病学者今后攻关的两个热点问题。

参考文献:

- 1 Kamath P S, Wiesner R H, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33: 464 - 470.
- 2 Malinchoc M, Kamath P S, Gordon F D, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. *Hepatology*, 2000, 31: 864 - 871.
- 3 Kremers W K, van Ijperen M, Kim W R, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients [J]. *Hepatology*, 2004, 39: 764 - 769.
- 4 Santori G, Andorno E, Morelli N, et al. MELD score versus conventional UNOS status in predicting short-term mortality after liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2005, 18: 65 - 72.
- 5 Silberhumer G R, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival [J]? *Transpl Int*, 2006, 19: 275 - 281.
- 6 Freeman R B Jr, Wiesner R H, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy [J]. *Liver Transpl*, 2002, 8: 851 - 858.
- 7 Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the international MARS registry [J]. *Liver*, 2002, 22 (Suppl 2): 20 - 25.
- 8 Di Campli C, Santoro M C, Gaspari R, et al. Catholic university experience with molecular adsorbent recycling system in patients with severe liver failure [J].

- Transplant Proc, 2005, 37: 2547 - 2550.
- 9 Merion R M, Wolfe R A, Dykstra D M, et al. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2003, 9: 12 - 18.
- 10 赵燕芹, 胡肖兵. 慢性重型肝炎 MELD 评分分析[J]. 现代临床生物医学工程学报, 2004, 10: 396 - 397.
- 11 刘青, 刘铮, 王泰龄, 等. 应用 MELD 系统预测慢性重型肝炎的预后及其治疗效果[J]. 中华医学杂志, 2005, 85: 1773 - 1777.
- 12 翁志宏, 蔡淑清. 重型病毒性肝炎的终末期肝病模型预后分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 249 - 251.
- 13 于建武, 王贵强. 应用终末期肝病模型评分系统预测血浆置换治疗后重型肝炎患者的预后[J]. 感染病杂志, 2005, 3: 65 - 67.
- 14 李粤平, 胡肖兵. 用 MELD 预后分析甘利欣治疗慢性重型肝炎的疗效[J]. 广东医学, 2005, 26: 1036 - 1038.
- 15 孙丽华, 张跃新. 终末期肝病评分模型评价分子吸附再循环系统治疗重型肝炎的疗效和预后[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 632.
- 16 王海霞, 江元森. 应用终末期肝病模型对人工肝治疗终末期肝病的预后分析[J]. 循证医学, 2003, 3: 15 - 17.
- 17 邹桂舟, 余鑫之, 刘家琴, 等. 影响重型病毒性肝炎预后的若干因素[J]. 中国危重病急救医学, 1996, 8: 612 - 613.
- 18 单晶, 徐瑞平, 丁小君, 等. 重型病毒性肝炎患者预后模型的临床应用分析[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 586 - 588.
- 19 刘三都, 杨庆坤, 林开颜, 等. 赤丹汤配合血浆置换治疗重型肝炎临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 227 - 229.
- 20 张兴宏, 刘瑛, 刘雯. 退黄剂联合血浆置换治疗慢性乙型重型肝炎[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 330.
- 21 冀爱英, 马素平, 赵文霞, 等. 中西药联合人工肝技术治疗重型肝炎 63 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 314 - 315.
- 22 沈耕荣, 余文书. 重症肝炎[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1997: 230 - 231.

(收稿日期: 2006-04-14)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

16 例烧伤复合冲击伤患者的救治体会

孙建忠 谭挺 王明海 杨苓山 吴劲 江榕

【关键词】 烧伤; 复合伤; 冲击伤; 综合治疗

严重烧伤复合冲击伤(烧冲复合伤)后, 患者机体产生一系列的病理生理改变, 病情复杂多变, 救治难度大, 严重者可危及患者的生命。我院 2005 年 6 月初收治 16 例同一爆炸源所致的严重烧冲复合伤患者, 通过统一指挥、“个性化”综合措施治疗, 取得良好的临床疗效。现总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 16 例患者均为男性; 年龄 21~30 岁, 平均 23.6 岁; 烧伤面积为 55%~98% 总体表面积(TBSA), 平均 85.6%; Ⅲ度烧伤面积 15%~63%, 平均 55%; 致伤原因: 4 t 炸药爆炸。

1.2 临床特点: 16 例患者均为重度烧冲复合伤(即重度烧伤并爆震伤)。由于距离爆炸源的远近不同, 伤情各不相同, 烧伤面积均 > 50% TBSA, 心率多 > 120 次/min; 早期呼吸道症状不明显, 但随后逐渐出现呼吸困难和低氧血症, 早期 X 线胸片仅 5 例肺部有斑点状或片状阴影, 其中 1 例有血气胸(行胸腔穿刺

抽气); 伤后 1 周内 16 例均有不同程度的肺部片状阴影, B 超提示 3 例有胸腔积液, 1 例有心包积液。

1.3 治疗: 早期均给予抗休克、抗感染、胃肠道营养。14 例伤后 3 h 内行气管切开, 1 例伤后 6 d 出现呼吸困难后行气管切开, 1 例病情较稳定者一直未气管切开。16 例均给予低流量吸氧, 其中 15 例分别于伤后 3~7 d 开始使用呼吸机辅助呼吸, 必要时给予纤维支气管镜吸痰或止血。16 例患者于伤后 2 周内均完成Ⅲ度烧伤创面切植皮术, 其中 15 例Ⅲ度烧伤面积较大患者给予微粒皮移植异体皮覆盖, 1 例Ⅲ度烧伤面积小的患者切植后植自体皮, 同时给予抗感染等综合治疗。在治疗过程中, 针对每个患者的病情变化, 实施个性化综合措施治疗。

1.4 结果: 16 例患者中除 2 例患者因多器官功能衰竭(MOF)分别于伤后 4 d 和 10 d 死亡外, 其余患者的肺爆震伤均在伤后 1 个月内先后康复, 治愈率为 87.5%。

2 讨论

严重烧冲复合伤导致大量体液丢失、坏死皮肤组织产生的毒素吸收入血、消化道应激性溃疡、肠道毒素或者菌群移位、高代谢等, 造成全身脏器严重的病理性损害, 特别是肺爆震伤导致肺组织

受损、气体交换受限, 导致难治性低氧血症, 伤后早期肺组织局部炎性反应强烈, 因此, 患者病情复杂多变, 治疗难度大。在救治过程中, 除及时有效地抗休克、抗感染、肢体不行深度烧伤创面切开减压外, 早期气管切开、保持呼吸道通畅、呼吸机辅助呼吸等辅助治疗措施对冲击伤所致的肺爆震伤的治疗更为重要, 早期可合理使用糖皮质激素。在治疗过程中, 注重内环境稳定的维持, 将有助于缓解应激反应的强度, 对防治应激反应紊乱和后期创伤组织修复均有重要的临床意义。本组 16 例患者, 我们强调综合治疗, 同时实施个性化治疗手段, 结果, 除 2 例严重创伤患者因 MOF 死亡外, 其余全部康复, 治愈率 87.5%。2 例死亡患者的烧伤创面大, 经过 2 次长途转运, 在转运过程中曾经出现过烦躁不安, 提示长途转运仍然不利于患者的救治, 一定要严格控制长途转运指征。本组 16 例患者救治较成功, 提示针对严重烧冲复合伤采取行之有效的个性化综合措施治疗, 降低应激反应程度, 促进组织修复, 促进患者康复, 提高治愈率、降低致残率。

(收稿日期: 2005-12-27)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 350025 南京军区福州总医院烧伤整形科

作者简介: 孙建忠(1950-), 男(汉族), 山东潍坊人, 副主任医师, 研究方向为严重创伤应激与感染的防治。