

终末期肝病模型对失代偿期肝硬化患者预后的回顾性分析

吕晓辉, 刘红波, 宋敏, 王炳元

■背景资料

终末期肝病模型(MELD)是2000年由美国Mayo Clinic的Malinchoc和Kamath提出的一个新的评分模型,最初是用来判断肝硬化患者经颈静脉肝内门腔吻合术(TIPS)的短期预后。MELD以血清胆红素、肌酐和凝血酶原时间国际标准化比值等3个指标为主要依据,因其客观性强、重复性好等特点而逐渐引起大家的重视。

■研发前沿

如何正确评价MELD在终末期肝病预后判断中的作用及地位,已成为目前国际上广泛关注的热点问题。MELD是否能取代Child-Pugh分级在肝病中的作用尚需要进一步研究。

吕晓辉, 王炳元, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

刘红波, 中国医科大学统计学教研室 辽宁省沈阳市 110001

宋敏, 中国医科大学病理学教研室 辽宁省沈阳市 110001

国家“十五”科技攻关课题, No. 20003BA753C

通讯作者: 宋敏, 110001, 辽宁省沈阳市和平区北二马路92号, 中国医科大学病理学教研室, songmin@163.com

电话: 024-83282199

收稿日期: 2007-01-04 接受日期: 2007-01-20

Prognosis analysis of patients with decompensated liver cirrhosis using the model of end-stage liver disease

Xiao-Hui Lv, Hong-Bo Liu, Min Song, Bing-Yuan Wang

Xiao-hui Lv, Bing-Yuan Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Hong-Bo Liu, Department of Health Statistics, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Min Song, Department of Pathology, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Supported by the National Medical Science and Technology Foundation during the 10th Five-Year Plan Period, No. 20003BA753C

Correspondence to: Min Song, Department of Pathology, China Medical University, 92 Bei'er Road, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. songmin@163.com
Received: 2007-01-04 Accepted: 2007-01-20

Abstract

AIM: To compare the capability of the model for end-stage liver disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) in predicting the prognosis of patients with decompensated liver cirrhosis (DLC) using receiver operating characteristic (ROC) curve.

METHODS: The data of 171 DLC patients were analyzed with a cohort method. The patients were graded with MELD formula into 4 (MELD ≤ 9 , $10 \leq \text{MELD} \leq 19$, $20 \leq \text{MELD} \leq 29$, MELD ≥ 30) and 3 (A, B and C) groups, respectively. The death rate was observed within 1 month and 3 months in different groups. The predictive accuracy of the two systems was evaluated by ROC curve.

RESULTS: The mortality rates of patients with

MELD ≤ 9 , $10 \leq \text{MELD} \leq 19$, $20 \leq \text{MELD} \leq 29$ and MELD ≥ 30 were 10.6%, 23.9%, 68.0% and 75.0% within 1 month respectively, and 10.6%, 28.4%, 80.0% and 84.4% within 3 months respectively. While the mortality rates of patients with Child-Pugh A, B and C were 9.7%, 21.1% and 44.9% within 1 month respectively, and 9.7%, 23.9% and 52.2% within 3 months respectively. When MELD was used to predict the mortality within 1 and 3 months, the values of area under the curve (AUC) were 0.832 and 0.844, respectively, higher than those as CTP was used (0.768 and 0.772).

CONCLUSION: Both MELD and Child-Pugh scores can predict the short-term prognosis of DLC patients, but the predictive capability of MELD system is better than that of CTP systems.

Key Words: Liver cirrhosis; Prognosis; Model for end-stage liver disease; Child-Pugh; Receiver operating characteristic curve

Lv XH, Liu HB, Song M, Wang BY. Prognosis analysis of patients with decompensated liver cirrhosis using the model of end-stage liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(9):960-963

摘要

目的: 应用受试者运行曲线(ROC)比较终末期肝病模型(MELD)及Child-Pugh分级(CTP)对失代偿期肝硬化患者短期生存率的预测能力。

方法: 对171例住院的失代偿期肝硬化患者进行回顾性分析,按MELD模型及Child-Pugh分级评分。根据MELD分值分为4组(MELD ≤ 9 , $10 \leq \text{MELD} \leq 19$, $20 \leq \text{MELD} \leq 29$, MELD ≥ 30), Child-Pugh分级分成A级、B级及C级3组,计算各组患者1 mo及3 mo的死亡率;应用ROC曲线评价每一预测模型对于失代偿期肝硬化患者短期生存率的预测结果。

结果: MELD ≤ 9 , $10 \leq \text{MELD} \leq 19$, $20 \leq \text{MELD} \leq 29$, MELD ≥ 30 患者1 mo的死亡率分别为10.6%, 23.9%, 68.0%及75.0%, 3 mo的死亡率分别为10.6%, 28.4%, 80.0%及84.4%; Child-

Pugh A级, B级及C级1 mo的死亡率分别为9.7%, 21.1%及44.9%, 3 mo死亡率分别为9.7%, 23.9%及52.2%; MELD分值能够预测失代偿期肝硬化患者短期生存率(ROC曲线下面积1 mo及3 mo分别为0.832和0.844), 优于Child-Pugh分级(ROC曲线下面积1 mo及3 mo分别为0.768和0.772).

结论: MELD模型及Child-Pugh分级能够预测失代偿期肝硬化患者短期生存率, 而且MELD模型的预测能力优于Child-Pugh分级.

关键词: 肝硬化; 预后; 终末期肝病模型; Child-Pugh分级; ROC曲线

吕晓辉, 刘红波, 宋敏, 王炳元. 终末期肝病模型对失代偿期肝硬化患者预后的回顾性分析. 世界华人消化杂志 2007;15(9):960-963

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/960.asp>

0 引言

如何评估失代偿期肝硬化患者的病情严重程度, 众多学者对其提出了评价方法, 但不同方法对疾病预后的预测能力尚有争议. 终末期肝病模型(modle for end-stage liver disease, MELD)及Child-Pugh分级(CTP)预测系统是目前国际上广泛用于评价肝病严重程度及预后的预测模型^[1-3]. CTP是临床常用的评价肝硬化患者肝功能储备以及预后的一项指标, 但是存在很多局限性. 2000年Malinchoc *et al*^[4]通过研究肝硬化患者经颈静脉肝内门腔吻合术(TIPS)的短期预后, 创立了一个判断此类患者短期预后的新的评分模型. 2001年Kamath *et al*^[5]对其进行改进, 称为MELD. 研究表明MELD可以评估肝硬化患者TIPS术的短期预后^[4,6], 但其对失代偿期肝硬化患者短期预后的报道国内甚少. 我们旨在应用ROC曲线分析MELD模型及CTP对失代偿期肝硬化患者短期预后的评估能力.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性收集我院2002-2004住院的具有完整资料的失代偿期肝硬化患者171例, 男144例, 女27例, 年龄30-60岁. 诊断依据为符合2000年病毒性肝炎防治方案^[7]. 其中乙型肝炎145例, 酒精性肝病24例, 自身免疫性肝病2例.

1.2 方法 收集患者住院后的首次实验室检查指标, 包括白蛋白、总胆红素、肌酐、凝血酶原时间、凝血酶原时间国际标准化比值(INR). 判

表 1 肝硬化失代偿期患者MELD分值与1 mo及3 mo病死率比较

分组	n	1 mo病死率(%)	3 mo病死率(%)
MELD≤9	47	10.6 ^{a,g}	10.6 ^{c,e,g}
10≤MELD≤19	67	23.9 ^{a,g}	28.4 ^{e,g}
20≤MELD≤29	25	68.0 ^{a,c}	80.0 ^{a,c}
MELD≥30	32	75.0 ^{a,c}	84.4 ^{a,c}

^a*P*<0.05 vs MELD≤9; ^c*P*<0.05 vs 10≤MELD≤19; ^e*P*<0.05 vs 20≤MELD≤29; ^g*P*<0.05 vs MELD≥30.

表 2 肝硬化失代偿期患者CTP分级与1 mo及3 mo病死率比较

分组	n	1 mo病死率(%)	3 mo病死率(%)
A	31	9.7 ^e	9.7 ^e
B	71	21.1 ^e	23.9 ^e
C	69	44.9 ^{a,c}	52.2 ^{a,c}

^a*P*<0.05 vs A级; ^c*P*<0.05 vs B级; ^e*P*<0.05 vs C级.

断其入院时的腹水及肝性脑病情况, 同时了解其1 mo及3 mo预后情况. MELD评分及CTP: MELD计算公式^[2,8-9]: MELD分值 = $3.8 \times \log_e[\text{胆红素(mg/dL)}] + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.6 \times \log_e[\text{肌酐(mg/dL)}] + 6.4 \times (\text{病因: 胆汁性或酒精性为0; 其他为1})$. CTP参照文献^[10].

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行 χ^2 检验. 应用ROC曲线评价两种评分方法的预测能力. 根据ROC曲线的敏感性和特异性决定CTP及MELD模型对失代偿期肝硬化患者短期生存率预测的最佳临界值. *P*<0.05认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MELD评分结果及与患者短期预后的关系 按照MELD模型公式对患者进行评分, 计算后发现患者的MELD分值平均为13.43±10.01. 根据MELD分值不同分为4组: MELD≤9, 10≤MELD≤19, 20≤MELD≤29及MELD≥30. 其中MELD≤9分者47例, 占27.5%(47/171); 10-19分者67例, 占39.2%(67/171); 20-29分者25例, 占14.6%(25/171); 30分以上者32例, 占18.7%(32/171).

MELD不同分值的四组肝硬化失代偿期患者1 mo的病死率分别为10.6%, 23.9%, 68.0%和75.0%, 四组比较 $\chi^2 = 49.47$, *P*<0.0005, 差异有

■ 相关报道

Botta *et al*认为MELD评分是评价欧洲肝硬化患者短期和中期存活率较好的方法, 他至少与Child-Pugh评分一样好. 但也有一部分研究则认为MELD的这种优势并不明显. 而且MELD建立的数据来源于国外的肝硬化患者, 国外肝硬化病因以酒精性及丙型肝炎为主, 国内肝硬化病因则以乙型肝炎为主, 因此其是否适用于我国肝硬化患者仍有待大量临床病例去证明.

■ 创新盘点

本文回顾性分析了171例失代偿期肝硬化患者的临床资料, 应用ROC曲线比较了MELD评分及Child-Pugh分级评估失代偿期肝硬化患者短期预后的能力, 并充分分析了MELD优于Child-Pugh分级的原因, 具有重要的临床指导意义.

■名词解释

ROC曲线: 是以假阳性率(1-特异性)为横坐标, 敏感性为纵坐标, 依照连续变化的诊断阈值, 由不同灵敏度和特异度绘制曲线, 用于二分类判别效果的评价。其AUC越大, 诊断的准确性越高。

表 3 MELD及CTP评价患者生存1 mo及3 mo的ROC分析

	1 mo					3 mo				
	敏感性(%)	特异性(%)	最佳临界值	AUC	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	最佳临界值	AUC	95%CI
MELD	78	82	17	0.832	0.765-0.898	82	87	18	0.844	0.779-0.909
CTP	83	51	9	0.768	0.687-0.849	65	71	9	0.772	0.689-0.855

统计学意义。各组两两比较, MELD \leq 9分組和10-19分組分别与20-29分組和 \geq 30分組差异有统计学意义(表1)。MELD不同分值的肝硬化失代偿期患者3 mo的病死率分别为10.6%, 28.4%, 80.0%和83.0%, 四组之间比较 $\chi^2 = 62.69$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。各组两两比较, 除20-29分組和 \geq 30分組差异无统计学意义外, 其余各组差异均有统计学意义(表1)。说明肝硬化失代偿期患者1 mo及3 mo病死率与MELD分值有关。

2.2 CTP评分结果及与患者短期预后的关系 按照CTP对患者进行评分, 患者的分值平均为 8.92 ± 2.21 , 其中A级患者31例, 占18.1% (31/171); B级患者71例, 占41.5% (71/171); C级患者69例, 占40.4%。

CTP分级A级、B级及C级患者1 mo病死率分别为9.7%, 21.1%及44.9%, CTP评分三组之间比较 $\chi^2 = 16.37$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。三组之间两两比较, A级及B级分别与C级相比差异有统计学意义(表2)。CTP分级A级、B级及C级患者3 mo病死率分别为9.7%, 23.9%及52.2%, CTP评分三组之间比较 $\chi^2 = 21.81$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。三组之间两两比较, A级及B级分别与C级相比差异有统计学意义(表2)。说明肝硬化失代偿期患者3 mo病死率与CTP分值有关。

2.3 应用ROC曲线比较MELD, CTP系统的预测能力 应用ROC曲线分析MELD及CTP系统预测失代偿期肝硬化患者1 mo及3 mo内的病死率(图1)。患者入院时MELD分值能够非常好的预测失代偿期肝硬化患者1 mo及3 mo内的病死率, 曲线下面积(AUC)分别为0.832(95%CI: 0.765-0.898)及0.844(95%CI: 0.779-0.909)。CTP系统的AUC分别为0.768(95%CI: 0.687-0.849)及0.772(95%CI: 0.689-0.855)。表3显示了各预测系统评估患者1 mo及3 mo病死率的敏感性、特异性、最佳临界值、AUC及95%CI。

3 讨论

人们对失代偿期肝硬化患者预后评价方法的评价结果一直存在争议。Child和Turcotte于1964年

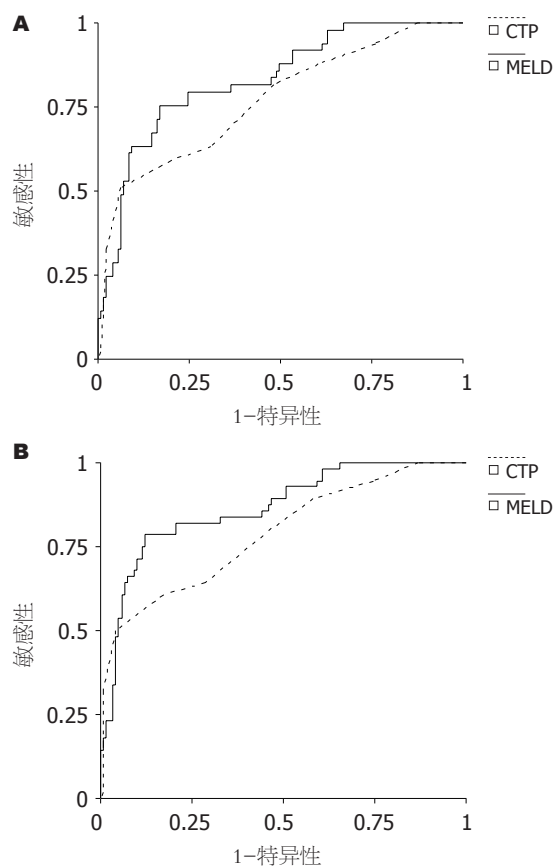


图 1 MELD及CTP的ROC曲线。A: 1 mo; B: 3 mo。

提出了Child Turcotte分级, 1972年Pugh对其修改而形成CTP, 其是否可以准确预测肝硬化患者的预后说法不一。Kamath *et al*^[5]用CTP评价了失代偿肝硬化患者3 mo的病死率, A级B级C级分别为4%, 14%, 51%, 说明他可以预测失代偿期肝硬化患者3 mo的病死率。然而CTP有其缺点, 如其评价指标肝性脑病及腹水评价的主观性强, 而且失代偿期肝硬化患者的一个重要并发症是肝肾综合征, CTP却未考虑肾功能。Malinchoc *et al*^[4]的研究也认为CTP结合肾功能检查可更准确预测肝硬化患者的短期生存率。

MELD模型最早是出于对器官移植优先选择权的考虑而提出的。Kamath *et al*^[5]对终末期肝病患者的研究显示, 终末期肝病住院患者3 mo病死率为: MELD评分9者为4%, 10-19分者为

27%, 20-29分者为76%, 30-39分者为83%, 40分者为100%。Wiesner *et al*^[11]发现, 未行肝移植的肝硬化患者中, MELD评分>18分者, 3 mo后病死率为29%, 而MELD评分<18分者, 登记3 mo后病死率为6%, 两者差异有显著性。Merion *et al*^[12]对终末期肝病进行回顾性分析, 发现在30 d内MELD分值增加超过5的患者, 其死亡风险就会比MELD分值逐渐增加的患者高3倍。Wiesner *et al*^[13]对终末期肝衰竭患者进行了前瞻性的研究, 发现患者3 mo死亡率与MELD分值高低有直接关系。

本研究回顾性分析了171例失代偿期肝硬化患者1 mo及3 mo的短期预后, 应用MELD评分及CTP对其预后进行评估。结果表明, 随着CTP A, B, C级的增加患者1 mo及3 mo的病死率逐渐增加。人为将MELD评分分为四组(MELD≤9分、10-19分、20-29分、>30分)可见随着MELD分值的增加患者1 mo及3 mo病死率逐渐增加。表明MELD评分及CTP分级可以预测失代偿期肝硬化患者的短期预后。但是究竟哪一种方法更准确呢?

Botta *et al*^[14]评估了129例肝硬化患者的生存率, 计算每例患者的MELD与CTP。他认为, MELD评分是评价欧洲肝硬化患者短期和中期存活率较好的方法, 他至少与CTP一样好。近来, Salerno *et al*^[15]亦证实预测患者TIPS术后3 mo病死率方面, MELD评分明显优于CTP。但是MELD评分在预测我国失代偿期肝硬化患者短期预后方面是否也优于CTP呢? 于是我们进一步应用ROC曲线分析发现, MELD ROC曲线下的面积(AUC) 1 mo及3 mo分别为0.832及0.844, 而CTP分级为是0.768及0.722, 因此认为MELD预测失代偿期肝硬化患者短期预后的能力优于CTP。这可能与以下因素有关: (1)MELD模型充分考虑了肾功能这一肝硬化重要的预后因子; (2) MELD分值是连续的, 能更好地区别病情的轻重; (3)MELD模型中指标更客观, 无腹水、肝性脑病等主观性指标; (4)MELD模型考虑了不同病因对疾病预后的影响。

总之, 本研究表明MELD评分可以预测失代偿期肝硬化患者的短期预后, 并且其预测结果优于CTP。

4 参考文献

1 Chan HL, Chim AM, Lau JT, Hui AY, Wong

- VW, Sung JJ. Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1516-1523
- 2 Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, Malinchoc M, Kamath PS, Shah V. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-358
- 3 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, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871
- 5 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470
- 6 张铁英, 赵金满, 施贵静. 肝硬化患者肝储备功能对TIPS术后近期疗效的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 415-418
- 7 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 8 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
- 9 Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3099-3104
- 10 陈灏珠. 实用内科学. 第10版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 1673-1689
- 11 Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580
- 12 Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 12-18
- 13 Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96
- 14 Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R. 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
- 15 Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Valeriano V, Rossi P, Lovaria A, Mereaglia D, Nicolini A, Lubatti L, Riggio O. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol* 2002; 36: 494-500

■同行评价

文章仿照国外研究方法, 回顾分析了171例肝硬化失代偿患者的短期预后, 得出了较明确的结论, 具有可读性和一定的临床参考价值。

电编 张敏 编辑 王晓瑜