

终末期肝病模型评估我国肝硬化患者预后的能力

林菁华, 文卓夫

林菁华, 文卓夫, 中山大学第三附属医院消化内科 广东省广州市 510630

通讯作者: 文卓夫, 510630, 广东省广州市天河路600号, 中山大学附属第三医院消化内科. wenzfu@163.com

电话: 020-85516867-3082 传真: 020-87536401

收稿日期: 2006-07-11 接受日期: 2006-08-23

Capability of end-stage liver disease model in predicting the prognosis of Chinese patients with liver cirrhosis

Jing-Hua Lin, Zhuo-Fu Wen

Jing-Hua Lin, Zhuo-Fu Wen, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Correspondence to: Dr. Zhuo-Fu Wen, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 600 Tianhe Road, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. wenzfu@163.com

Received: 2006-07-11 Accepted: 2006-08-23

Abstract

AIM: To evaluate the capability of the model for end-stage liver disease (MELD) in predicting the prognosis of Chinese patients with liver cirrhosis.

METHODS: A cohort of 216 patients with liver cirrhosis were retrospectively studied and followed up. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) was used to compare MELD, U-MELD (MELD modified by the United Network for Organ Sharing), Child-Turcotte-Pugh (CTP) score and classification in predicting accuracy. MELD score was obtained for each patient according to the modified formula by Kamath. U-MELD score was obtained according to the modified formula by the United Network for Organ Sharing (UNOS). Nonparametric approach was applied for the comparison of AUC.

RESULTS: The AUC value generated by the ROC curve for MELD was 0.838 at 3 mo, 0.856 at 6 mo and 0.877 at 1 year. MELD was better than CTP classification, and there was significant

difference between them. However, there was no significant difference between MELD and CTP score. U-MELD was more accurate than CTP score in predicting the 3-mo prognosis ($P = 0.028$), while it did not show significant superiority in predicting 6-mo and 1-year prognosis.

CONCLUSION: There is no significant difference between MELD and CTP score, but U-MELD is superior to CTP score in predicting the 3-mo prognosis.

Key Words: Liver cirrhosis; Prognosis; Model

Lin JH, Wen ZF. Capability of end-stage liver disease model in predicting the prognosis of Chinese patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(29):2889-2892

摘要

目的: 评价终末期肝病模型(MELD)在评估我国肝硬化患者预后方面的作用。

方法: 选择具有完整临床资料和随访结果的216例肝硬化患者进行回顾性分析。利用受试者工作特征曲线(ROC)及其下面积(AUC)比较MELD、美国器官共享网络(UNOS)修改后的MELD(U-MELD)、Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分及分级判断预后的能力。每位患者的MELD值根据Kamath修改后的公式计算, U-MELD值根据UNOS修改后的计算方法计算。AUC的比较采用非参数方法。

结果: MELD在判断患者3, 6 mo, 1 a等生存时间的ROC曲线AUC值分别是0.838, 0.856, 0.877, 均大于CTP评分及分级的AUC值, 与CTP分级有显著性差异, 但与CTP评分无显著性差异。U-MELD在判断3 mo预后时的AUC值与CTP评分的差异有统计学意义($P = 0.028$), 而在6 mo, 1 a时两者间的AUC差异尚无统计学意义。

结论: MELD与CTP评分的差异无统计学意义, 而U-MELD在评估3 mo预后方面较CTP评分已有显著优势。

■背景资料

2000年, Malinchoc建立了一个用于判断行TIPS的肝硬化患者预后的模型。2001年, Kamath修改了该模型, 称其为MELD。2002年, UNOS正式选择MELD作为器官分配的依据, 并再次对其进行了一些修改。目前对于MELD的作用和地位尚有争议, 其是否适用于我国肝硬化患者仍有待证明。

■研究前沿

如何进一步改进MELD以及正确评价MELD的地位是近年来国际上的一个研究热点。有的研究将MELD与其他指标联合,有的研究则将MELD中的某些指标删除,但目前尚无公认的更好的新模型。

关键词: 肝硬化; 预后; 模型

林菁华, 文卓夫. 终末期肝病模型评估我国肝硬化患者预后的能力. 世界华人消化杂志 2006;14(29):2889-2892
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2889.asp>

0 引言

如何判断肝硬化患者的预后一直是临床医生们关注的问题。近年来,随着肝移植技术的发展,越来越多的患者选择肝移植。但供体数目有限,临床医生需要更准确的评估患者预后,以合理选择进行肝移植的病例。Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分系统已逐渐暴露出自身的一些局限性。2000年, Malinchoc *et al*^[1]选取231例行经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS)的肝硬化患者进行研究,通过Cox比例风险回归模型分析,建立了一个用于判断此类患者短期预后的评分模型。2001年, Kamath *et al*^[2]对这个模型进行了一些修改,称其为终末期肝病模型(MELD)。2002年,美国器官共享网络(UNOS)正式选择MELD作为器官分配的依据,并再次对其进行了一些修改。目前,对于MELD的作用和地位以及其是否能取代CTP评分系统尚有争议,一部分研究认为MELD比传统的CTP评分系统要优越^[3-4];一部分研究则认为MELD的这种优势并不明显,尚不能取代CTP评分系统^[5]。且国外肝硬化病因以酒精性及丙型肝炎为主,国内肝硬化病因以乙型肝炎为主, MELD建立的数据基础来源于国外少数拟行TIPS的肝硬化患者,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。目前,已有的研究多采用Kamath修改后的MELD公式,较少研究比较UNOS修改后的MELD(U-MELD)。我们拟将MELD与U-MELD及CTP评分系统进行比较,以评价MELD在评估我国肝硬化患者预后方面的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 1999-01/2005-09在我院消化内科住院治疗的216例具有完整住院资料和随访结果的肝硬化患者进行回顾性分析,所有患者均经病史、症状和体征、生化和影像学检查确诊,诊断按照2000年西安全国传染病与寄生虫病学术会议修订的诊断标准。其中男172人(79.63%),女44人(20.37%);年龄16-81(中位54)岁;乙肝肝硬化153例(70.83%),酒精性肝硬化35例(16.20%),

丙肝肝硬化10例(4.63%),其他或原因不明者18例(8.33%)。平均随访16.27 mo,最长生存75 mo。随访期内共有85例(39.4%)患者死亡。216例患者中,CTP分级A级35例(16.2%),随访期间死亡1例(占A级的2.8%),B级81例(37.5%),随访期间死亡21例(占B级的25.9%),C级100例(46.3%),死亡63例(占C级的63.0%)。

1.2 方法 复习病历,根据患者的临床资料,计算其MELD, U-MELD, CTP评分及CTP分级。其中, $MELD = 3.8 \times \log_e[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \log_e[\text{国际标准化比值(INR)}] + 9.6 \times \log_e[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.4 \times [\text{病因}(\text{酒精性或胆汁性为0, 其他为1})]$, 结果取近似的整数^[2]。

$U-MELD = 0.957 \times \log_e[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 0.378 \times \log_e[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 1.120 \times \log_e[\text{国际标准化比值(INR)}] + 0.643$ 。其中小于1.0的数据设为1.0,肌酐的最大值定为4.0 mg/dL,所得结果乘以10并取近似整数,设分值上限40和分值下限6(供肝分配原则及U-MELD的计算器可以在www.UNOS.org上查找到)。

CTP评分及分级按参考文献[6]计算。根据随访情况,计算生存时间。利用受试者工作特征(ROC)曲线及其下面积(AUC)比较MELD, U-MELD, CTP评分及分级判断预后的能力。ROC的AUC比较采用非参数方法^[7]。

统计学处理 采用SPSS 13.0及SAS 9.1软件进行。 $P < 0.05$ (双侧)为显著性差异。

2 结果

MELD在评估患者3, 6 mo, 1 a预后时ROC曲线的AUC分别为: 0.838, 0.856, 0.877; U-MELD在评估患者3, 6 mo, 1 a预后时的AUC分别为0.859, 0.867, 0.893; CTP评分的AUC分别为0.770, 0.798, 0.837; CTP分级则分别为0.733, 0.755, 0.790(表1)。

MELD与U-MELD的AUC比较, 3 mo($\chi^2 = 2.0380, P = 0.1534$), 6 mo($\chi^2 = 0.6873, P = 0.4071$), 1 a($\chi^2 = 1.4810, P = 0.2236$)均无显著性差异($P > 0.05$); MELD与CTP评分比较, 3 mo($\chi^2 = 2.2706, P = 0.1318$), 6 mo($\chi^2 = 2.2151, P = 0.1367$), 1 a($\chi^2 = 1.3627, P = 0.2431$)均无显著性差异($P > 0.05$); MELD与CTP分级比较, 3 mo($\chi^2 = 4.7021, P = 0.0301 < 0.05$), 6 mo($\chi^2 = 5.8326, P = 0.0157 < 0.05$), 1 a($\chi^2 = 5.5232, P = 0.0188 < 0.05$)均有显著性差异(表2)。

CTP评分与CTP分级的AUC比较, 3 mo($\chi^2 =$

表 1 不同时间患者生存情况各评分系统ROC曲线的AUC结果

生存时间	ROC曲线的AUC结果及95%可信区间			
	MELD	U-MELD	CTP评分	CTP分级
3 mo	0.838 (0.764–0.912)	0.859 (0.795–0.923)	0.770 (0.703–0.837)	0.733 (0.662–0.804)
6 mo	0.856 (0.791–0.920)	0.867 (0.809–0.924)	0.798 (0.737–0.859)	0.755 (0.689–0.822)
1 a	0.877 (0.822–0.932)	0.893 (0.843–0.942)	0.837 (0.779–0.894)	0.790 (0.724–0.855)

■应用要点

本文评价了MELD在评估我国肝硬化患者预后方面的作用,为临床医生评估肝硬化患者预后及使用这些预后模型提供了参考。

表 2 MELD与U-MELD、CTP评分、CTP分级的AUC比较

生存时间	U-MELD		CTP评分		CTP分级	
	χ^2	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>
3 mo	2.0380	0.1534	2.2706	0.1318	4.7021	0.0301
6 mo	0.6873	0.4071	2.2151	0.1367	5.8326	0.0157
1 a	1.4810	0.2236	1.3627	0.2431	5.5232	0.0188

表 3 CTP评分与CTP分级的AUC比较

生存时间	χ^2	<i>P</i>
3 mo	4.0851	0.0433
6 mo	6.8791	0.0087
1 a	9.5758	0.0020

表 4 U-MELD与CTP评分的AUC比较

生存时间	χ^2	<i>P</i>
3 mo	4.8281	0.0280
6 mo	3.7368	0.0532
1 a	3.0116	0.0827

4.0851, $P = 0.0433 < 0.05$), 6 mo($\chi^2 = 6.8791$, $P = 0.0087 < 0.01$), 1 a($\chi^2 = 9.5758$, $P = 0.0020 < 0.01$), 显示两者有显著性差异(表3)。

U-MELD与CTP评分的AUC比较, 3 mo($\chi^2 = 4.8281$, $P = 0.0280 < 0.05$), 6 mo($\chi^2 = 3.7368$, $P = 0.0532 > 0.05$), 1 a($\chi^2 = 3.0116$, $P = 0.0827 > 0.05$), 显示U-MELD在判断患者3 mo预后时与CTP评分的差异有统计学意义, 而在6 mo, 1 a时两者间的差异尚无统计学意义(表4)。

3 讨论

ROC曲线是以假阳性率(1-特异度)为横坐标, 灵敏度为纵坐标, 依照连续变化的诊断阈值, 由不同灵敏度和特异度画出的曲线, 用于二分类判别效果的评价。其AUC越大, 诊断的准确性越高^[8]。当一个判断指标的AUC>0.8时, 可以认为他是一个非常好的判断标准^[9]。在3, 6 mo, 1 a这几个时间点上, MELD评估患者生存情况的ROC曲线的AUC值都>0.8, 比CTP评分或分级都要高, 可以认为MELD在评估我国肝硬化患者预后方面是一个很好的模型。其中MELD与CTP分级的差别具有显著性($P < 0.05$), 但MELD与CTP评分的差别不具有显著性, 提示MELD优于CTP分

级, 但尚未能完全取代CTP评分。CTP中的胆红素和凝血酶原时间等指标为不连续的断点, 而MELD为连续性的数值, 因此MELD有更好的鉴别力^[10]。但也因如此, MELD的计算要比CTP复杂得多。CTP计算方便, 便于临床使用, 故仍有其存在的价值。CTP评分的判断能力比CTP分级要好, 两者的差别具有显著性($P < 0.05$)。这是因为CTP分级只有3个级别, 在同一个级别内就不能再分类了。用CTP评分代替CTP分级可以提高其判断预后的能力。

目前的研究中, MELD的计算方法并不统一。有的研究采用Kamath的公式, 有的研究采用Malinchoc的公式, 有的研究者则自行对MELD作了部分修改。为此, 我们特意比较了Kamath的计算方法(MELD)与UNOS的计算方法(U-MELD)。MELD判断预后时, 其ROC曲线的AUC一直比U-MELD低, U-MELD所作出的修改应该是有益的。虽然两者间不具有显著性差异, 但U-MELD在评估患者3 mo预后时的能力已明显优于CTP评分($P < 0.05$), 而MELD在各时间点上与CTP评分均无显著性差异。正如Kamath的研究所见, 病因对MELD并没有太大意义^[12], U-MELD就不再使用病因这个指标了。

同行评价

本文评价晚期肝病的预后具有重要临床价值, 有较好的设计、统计处理, 结论对肝病临床工作者有指导意义. 只是对观察对象随访时间尚短, 如能延长随访则说服力更大.

U-MELD对一些指标的计算作了一些调整, 也限制了最大分值和最小分值, 这样就避免了一些极端数据的影响, 也避免了出现负数分值. 目前, 对MELD的各种改进意见仍层出不穷. Giannini *et al*^[11]发现AST/ALT比值与MELD联合, 可提高评估病毒相关肝硬化患者中期预后的准确性. Robert *et al*^[12]的研究认为, 国际标准化比值(INR)并不适用于在肝功能不全的患者中代替PT值, 仅PT活动度(PTA)可作为这类患者PT值报告的统一尺度. 因此, 用PTA来取代INR可能会更好. Heuman *et al*^[13]的研究认为, 当MELD分值低于21分时, 对预后的评估能力是不足的, 腹水及低钠血症可以在低分组识别出那些有高死亡风险的患者. Saab *et al*^[14]的研究则认为, MELD并不能反映患者的生存质量, CTP因包含了腹水和肝性脑病这两项指标而与生存质量高度相关. 最近, Biggins *et al*^[15]又提出了MELD与血钠的联合公式(MELD-Na)以求更精确地评估预后.

总之, MELD是一个评估我国肝硬化患者预后的良好模型, 优于CTP分级, 但尚未能完全取代CTP评分系统. U-MELD在评估患者3 mo预后方面较CTP评分已有显著优势, 而MELD在各时间点上与CTP评分无明显差异. MELD仍有改进的可能.

参考文献

- 1 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
- 2 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
- 3 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
- 4 Srikrishna W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score

in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 42: 700-706

- 5 Angermayr B, Cejna M, Karel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P, Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003; 52: 879-885
- 6 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649
- 7 DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845
- 8 颜虹. 医学统计学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 220-221
- 9 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36
- 10 Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology* 2002; 35: 1282-1284
- 11 Giannini E, Botta F, Testa E, Romagnoli P, Polegato S, Malfatti F, Fumagalli A, Chiarbonello B, Risso D, Testa R. The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2855-2860
- 12 Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996; 24: 1392-1394
- 13 Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihai AA. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802-810
- 14 Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, Han S, Esrason K, Wu V, Hiatt J, Farmer DG, Ghobrial RM, Holt C, Yersiz H, Goldstein LI, Tong MJ, Busuttil RW. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2005; 11: 218-223
- 15 Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Klintmalm G. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652-1660

电编 张敏 编辑 王晓瑜