

终末期肝病模型在肝病中的应用进展

薛冬云, 韩涛

■背景资料

中国是肝病的高发区, 为了对肝病患者肝功能储备及预后作出判断, 学者们对肝功能作出了分级或量化研究. 目前公认评判一个模型好的标准为指标较少、容易获得, 且客观、易于推广. 现使用较多的Child-Pugh分级主要针对肝硬化患者, 且因其主观性强而引起争议. 终末期肝病模型以血清胆红素、肌酐和INR等3个生化变量为依据, 具有简便可行、重复性好、客观性强等特点, 而逐渐引起大家的重视和应用.

薛冬云, 天津医科大学2004级消化系统在读研究生 天津市300170

韩涛, 天津市第三中心医院 天津市300170

通讯作者: 韩涛, 300170, 天津市, 天津市第三中心医院肝内科.
hantaomd@126.com

电话: 022-84112298

收稿日期: 2006-08-02 接受日期: 2006-09-01

摘要

终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)是近年来新创立的判断晚期肝病病情的方法, 最初他是用于评估行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)后患者的生存率, 目前已被广泛应用于肝移植、终末期肝病患者预后、评估肝癌患者术后(手术切除癌灶或局部治疗等)生存率等方面, 现认为MELD模型可以有效的预测终末期肝病患者的预后, 能准确的反映病情的危急程度.

关键词: MELD模型; 终末期肝病; 肝移植; 肝癌

薛冬云, 韩涛. 终末期肝病模型在肝病中的应用进展. 世界华人消化杂志 2006;14(31):3034-3037

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3034.asp>

0 引言

慢性肝病, 尤其是终末期肝病, 并发症较多, 进展较快, 迫使我们寻找一个较完善的评分指标来确定病情的严重程度, 帮助选择治疗方式, 并预测接受治疗后患者的生存率. 虽然目前评估肝功能的方法很多(如Child-Pugh等), 但因其大多存在由经验所得, 且分辨率低, 主观性较强等不足, 尚不能满足准确反映肝病严重程度的要求. 而MELD是2000年由美国Mayo Clinic的Malinchoc和Kamath *et al*提出, 最初是用来判断为预防出血和治疗腹水而行TIPS术的肝硬化患者的预后情况, 国外经过近年来的临床验证, 证明MELD在判断肝病预后、指导肝移植方面起到一定的作用, 由于其简单、易于计算而在肝病诊治中广泛应用. 本文就MELD的产生及应用进展作一综述.

■研发前沿

MELD模型不仅可以用于预测失代偿期肝硬化患者的生存率, 还可用于预测重型肝炎、肝癌、肝移植术后患者的生存率, 其应用面较广, 但是否可以替代Child-Pugh分级在肝病中的应用, 尚需进一步研究.

1 MELD产生

2000年, Malinchoc *et al*^[1]对1991-1995年共231名为治疗肝硬化腹水和预防门静脉高压出血而行TIPS术患者进行跟踪随访至少3 mo, 术前24 h内收集患者的统计学资料, 包括年龄、病因、生化指标、Child-Pugh分级等, 分别将统计资料进行Cox比例风险回归的统计学处理, 将 $P < 0.01$ 的变量保留, 并将所得变量取自然对数后乘以回归系数, 即得到MELD评分原型: $MELD = 0.378 \ln[BIL(mg/dL)] + 1.12 \ln(INR) + 0.957 \ln[Cr(mg/dL)] + 0.643$ (病因: 胆汁性或酒精性为0, 其他为1), 该模型最初用来判断TIPS术后肝硬化患者的预后情况. 为了应用方便, 2001年Kamath *et al*^[2]将公式变为: $MELD = 3.8 \ln[BIL(mg/dL)] + 11.2 \ln(INR) + 9.6 \ln[Cr(mg/dL)] + 6.4$ (病因: 胆汁性或乙醇性为0, 其他为1), 结果取四舍五入后的整数. MELD积分越高说明患者病情越重, 预后越差, 生存率越低.

2 临床应用

MELD模型有以下优点: (1)MELD分级是由前瞻性分析统计资料所得, 因而具有更好的预测作用; (2)MELD模型中无腹水、肝性脑病等主观性指标; (3)MELD分值是连续的, 无上限和下限, 能较好的区分出病情的轻重; (4)MELD模型中使用的3个指标在各实验室之间差别并不是很大, 而且容易获取、可以重复测定. 虽然MELD评分最初是用于评估行TIPS治疗的患者的预后, 但由于MELD评分系统对病情判断的准确性较高, 而逐渐被应用于其他领域, 进一步拓展了其应用范围.

2.1 MELD评分在肝移植方面的应用 (1)评估候肝患者生存率及调配肝移植顺序: 在MELD问世之前, 肝病患者一般是根据等候供肝的时间长短、是否伴有腹水、肝性脑病以及地区获得肝源的多少来决定肝移植的先后, 由于候肝时间的长短并不代表病情的轻重, 则易导致供肝的分配不合理, 并致使肝功能较好的患者因等待时间过长而失去移植机会, 从而增加候肝期

患者的死亡率. 由于MELD评分可评估病情的轻重, 2002年被美国器官共享联合网络(UNOS)将其确定为选择肝移植患者的新标准. Wiesner *et al*^[3]采用前瞻性研究方法对3437例有完整实验室资料的准备肝移植的晚期肝病患者进行MELD评分, 预测其3 mo生存期, 并对其正确性作了验证, 发现患者生存与否与MELD分值高低有直接关系, MELD分值<6的患者病死率是1.9%, 而>40的患者病死率为71.3%, 提示MELD评分可准确的评估患者病情的轻重, 并可以预测患者3 mo的死亡率. 根据患者病情的轻重来决定肝移植的顺序, 可减少候肝期患者的死亡率, 所以MELD评分可被应用于肝源的调配. 而对于MELD积分相同的患者可以动态监测其MELD分值变化(如每隔30 d监测一次), 分值升高的患者即可优先行移植手术, 分值不变或者降低的患者提示病情稳定或好转, 可暂不予移植. 自从MELD被UNOS正式作为肝移植的标准之后, 致使肝移植器官分配方案由先前的以“时间先后”为基础转向以“病情轻重”为基础, 从而最大限度的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, 提高了患者的生存率; (2)评估移植术后患者的生存率: MELD评分对肝移植疗效的预测能力也受到广泛的关注和评价, 肝移植能否增加患者的生存率以及MELD分值较低的终末期肝病患者行肝移植术后能否增加其生存时间开始为大家所重视. Onaca *et al*^[4]对669例肝硬化患者移植术后2 a的死亡率进行研究, 根据移植前的评分患者被分为<15, 15-24, >25 3个层面, 发现术后3, 6, 12, 18及24 mo生存率与MELD评分有明显的关系, 分值越高患者移植后生存率越低, 因此移植前行MELD评分对预测肝移植术后患者生存率有一定的意义. 这是否意味着将有限的肝源移植给病情最重的患者将是一种资源和经济上的浪费, 移植前死亡率减少所带来的收益有可能被移植后增高的死亡率所抵消? 由于肝移植时MELD积分高的患者是被优先考虑的, 致使移植对象向不良预后的人群倾斜, 那么对移植后的结果可能有负面影响. Ravaioli *et al*^[5]则对1987例肝移植术后患者进行MELD评分, 发现25分以下者5 a生存率为58.6%, 而25分以上者为27.8%, 提示术后行MELD评分可预测患者的生存率. Merion *et al*^[6]研究发现, MELD积分<15行肝移植的患者术后死亡率明显比分值相同未行肝移植的患者同期死亡率高, 他们认为, 移植前死亡风

险较小的患者(MELD<15)不宜盲目行移植手术, 以防缩短生存期. 所以在相对较轻或特别重的患者中, 其价值的高低有待进一步评估; (3)儿童肝移植: 由于MELD评分系统是基于成年患者的资料建立起来的, 而未成年患者有继续生长等因素, 于是在MELD基础上人们开始尝试建立适合未成年人的肝移植模式. 2001年Wiesner *et al*^[7]对884例患有慢性肝病的儿童进行跟踪随访, 随访终点为患者死亡、行肝移植术或转入重症监护室. 结果发现, 与患者病情密切相关的5个指标为: 年龄、血清白蛋白浓度(g/dL), 血清总胆红素浓度(mg/dL), INR以及生长延滞指数; 并在此5个指标的基础上建立了儿童终末期肝病模型(Pediatric end-stage liver disease, PELD), 作为儿童肝移植的标准, 认为PELD模型用于儿童肝移植具有特异性, 并且即使处于与成人MELD分值相同的情况下, 儿童应比成人优先得到肝移植; (4)MELD评分在肝癌肝移植中的应用: 随着肝移植应用于肝癌的治疗, MELD评分在肝癌肝移植中的研究也越来越多. 由于某些肝癌患者肝功能代偿良好, 虽然其MELD积分较低, 但肝癌进展较快, 他们可能等不到肝移植就失去机会, 因此在肝源不足的情况下, 需要一个较好的评价系统来指导其和终末期肝病之间的移植顺序. 在使用MELD之后, UNOS统计T₁期肝癌患者的死亡率约为15%, 与这个死亡率相对应的MELD分值为24分; T₂期肝癌患者的死亡率约为30%, 相对应的MELD分值为29分^[8], 早期肝癌既有了其相当的MELD分值, 那么就可以依据其分值的高低而等待肝移植. 经临床统计, MELD积分实施后, 接受肝移植的HCC患者占全部行肝移植患者的比值从7%增加到22%^[9-10], 而且肝癌患者的候肝时间从2.3 a缩短到0.6 a, 移植前5 mo内患者从候肝名单退出率降低, 使肝癌患者的移植率明显增加. 由于术后病理检查显示, 22%的被诊断为肝癌的患者并无患肝癌的证据, 考虑HCC患者在肝移植中有过度优先的可能, UNOS于2003年对肝癌患者的MELD分值作了调整: T₁期肝癌的MELD分值调为20分, T₂期的MELD分值调为24分, 以控制HCC患者的移植率, 调查表明此举虽增加了候肝期肝癌患者的概率, 但没有增加肝癌患者的退出率^[10]. Sharma *et al*^[9]研究发现, MELD系统的实施, 使I, II期HCC患者与肝病失代偿患者相比更有优先权, 移植前HCC患者死亡率从15%降至8%, 等待肝移植的人数增多, 等待肝移植时间明显缩短, 1 mo内接受肝

■相关报道

虽然MELD评分避免了Child-Pugh分级中的很多缺点, 但MELD模型本身也存在一些问题, 比如模型中所使用的血清肌酐除受肝病本身影响肾脏功能外, 还受患者的营养状况、血容量状态、利尿剂、非甾体类药物、是否存在原发性肾脏病变等的影响, Kamath *et al*指出, 为了避免肝外因素造成的血清肌酐波动影响MELD分级的准确性, 在利用MELD模型判断病情时, 应在患者血流动力学稳定和充分补液的基础上使用; 如使用血清肌酐清除率代替血清肌酐, 将使MELD模型更准确的反映肝功能变化.

■创新盘点

本文较系统地论述了MELD评分系统在肝病中的应用及其进展, 尤其对肝癌患者在肝移植中的优先顺序进行了论述, 并加进了△MELD的应用, 可使读者对患者的病情进行纵向观察, 更准确的预测预后. 文中提到血钠是反映病情的一个重要指标, 故可以尝试将血钠加入MELD模型中, 以明确能否提高MELD的预测能力.

■应用要点

MELD模型不仅可用于调控肝移植的优先顺序、预测终末期肝病患者的生存率,还可以用于评估人工肝治疗及其肝癌术后生存率的大小,可以协助我们选择合适的治疗对象,期望达到资源最优化。

■名词解释

1 Child-Pugh分级:最初用来评价肝硬化门体分流手术前的肝功能状况,目前也常用于一般肝硬化患者的临床评价,是最常用的肝功能分级指标之一。由白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、腹水和肝性脑病五项指标组成,可用于评估肝硬化患者病情的严重程度。

2 肝功能衰竭:是由多种因素引起的肝细胞的严重损害,导致其合成、解毒、生物转化等功能发生严重障碍,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病和腹水等为主要表现的一种临床综合征。

移植的T₁期HCC患者为27%, T₂期为45%, 3 mo内接受肝移植的患者超过87%,明显改善了HCC患者等待肝移植期间的5 mo生存率。

2.2 MELD评分在终末期肝病预后判断方面的应用 为明确MELD模型是否普遍应用于判断晚期慢性肝病病情, 2001年Kamath *et al*^[2]选取了4组独立患者的资料:肝硬化失代偿住院患者、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80年代非选择性肝硬化患者进行验证,结果是在失代偿肝硬化住院患者中, MELD分值小于9的患者3 mo的死亡风险是4%,而大于40时死亡风险为100%, MELD评分受试者运行曲线(receiver operating characteristic graph, ROC)下的面积(area under the curve, AUC)是0.87,而Child-Pugh分级是0.84;其他3组患者随MELD分值的增加,死亡风险也随之增加, AUC也均大于0.8,并发现MELD超过40分者3 mo死亡率为100%。这表明MELD在判断肝病病情尤其是终末期肝病病情方面,具有极好的价值。Botta *et al*^[11]对129名终末期肝病患者跟踪随访至少1 a,结果是随着MELD分值逐渐增高,患者的死亡风险也随之增高,提示, MELD在预测患者中短期死亡风险方面是一个很好的指标。后来Kamath *et al*^[2]研究发现, 30 d内MELD评分的变化(Δ MELD)有重要意义,最初MELD分值相同者,如 Δ MELD>0表明疾病在进展,而若 Δ MELD = 0或者<0表明疾病处于相对平稳期或者在好转,提示 Δ MELD更能反映病情的轻重。2004年, Said *et al*^[12]将MELD应用于非肝移植的慢性肝病患者中,在对1611例不同类型慢性肝病患者的研究中, MELD预测1 a生存率的c统计值达0.75以上, 3 mo和6 mo的更高,这就把MELD从应用终末期肝病扩展到慢性肝病的范围,使MELD的应用更广泛。我国肝病以病毒性肝病为主,在病毒感染的基础上易并发重型肝炎, MELD评分对重型肝炎是否也适用呢,我国学者开始对其进行不断的验证。赵燕芹 *et al*^[13]则对156例慢性重型肝炎患者进行MELD评分,结果显示, MELD分值与实际病死率呈正相关,即分值越高,实际死亡率越高,分值大于40分者预计死亡率为100%,提示MELD评分与终末期肝病患者病情严重程度及预后有关,可以准确的反映重型肝炎患者的病情;另外分别对生存组和死亡组治疗前后(不包括人工肝治疗)进行MELD评分,结果显示, MELD的动态变化更能反映病情程度,评分逐渐下降的患者的危险性

小,评分逐渐增长的患者的危险性大,治疗前后评分增长超过25分者其死亡危险性是MELD评分增长缓慢患者的3倍以上。因此根据不同病情或MELD评分定期进行MELD的再测定,更能反映病情的严重程度,更有利于判断预后。

2.3 评估HCC患者术后生存率 早期肝癌常合并慢性肝病或者肝硬化,在行手术切除癌灶或局部治疗后早期由于药物的损伤其肝功能常迅速恶化,自MELD系统实施后,研究发现他也可以用于评估肝癌患者术后生存率。Cucchetti *et al*^[14]对154例行手术切除癌灶的肝癌患者进行MELD评分,来预测其短期生存率及其并发症的发生率,并运用ROC分析来判断MELD评分系统的准确性,结果显示, MELD评分 ≥ 11 的患者术后并发肝衰竭而导致死亡或进行肝移植的机率较高, ROC分析显示其敏感度为82%,特异度为89%; MELD评分 ≥ 9 的患者术后至少并发1个并发症, ROC分析示其敏感度为87%,特异度为63%;而MELD评分<9的患者术后全部没有发生肝衰,且术后并发症的发生率也极低,仅为8.1%。说明MELD评分可以准确的预测HCC患者术后肝衰和并发症的发生率,我们可以根据他们评分的高低来选择行手术切除的最佳对象,以避免术后死亡率的增加。Huo *et al*^[15]观察192例行经动脉栓塞化疗(transarterial chemoembolization, TACE)或经皮肝内注射乙酸(percutaneous acetic acid injection therapy, PAI)治疗的原发性肝癌患者(无肝外转移,且因肝功能差而无手术切除的机会),分别统计其术前、术后2 wk、术后8 wk的MELD分值,发现在术后2, 8 wk MELD评分均较术前有升高趋势,但以术后2 wk升高明显,术前MELD分值>15者术后预后较差,经单因素分析发现MELD为评估预后的一个独立危险因素,说明MELD评分系统可用来监测患者的肝功能储备情况,并可以用来预测行局部治疗的肝癌患者的预后。

3 现状及展望

虽然MELD模型能较准确的反映患者病情,但该模型并没有包含所有对预后有影响的因素,而联合MELD和其他指标共同反映病情能提高其准确性。Giannini *et al*^[16]将99例乙型和丙型肝炎病毒相关性肝硬化患者的AST/ALT比值分别与MELD分值结合以预测患者1 a内的死亡风险,结果显示,两者结合后预测死亡风险的敏感性和特异性均较单独使用MELD增加,提示将AST/

ALT和MELD结合可提高预测患者短期死亡率的准确性。Sheth *et al*^[17]发现, 患者的MELD>11或有腹水, 血清胆红素>136.8 $\mu\text{mol/L}$ 时, 短期的死亡率也明显增加。Ruf *et al*^[18]对262例终末期肝病患者的随访发现3 mo内死亡的患者中有63%的合并低钠血症, 而生存组患者合并低钠血症者仅占13%, 两组相比 $P<0.001$, 差异显著。运用c-统计方法发现低钠血症和MELD均为影响死亡率的危险因素, 其c-统计值分别为0.753和0.894, 而低钠血症联合MELD预测死亡率的c-统计值为0.908, 表明低钠血症是反映病情的1个重要指标, 他们认为低钠血症可以作为难治性腹水的替代者, 联合MELD评分更能准确地判断患者预后。

虽然MELD评分对终末期肝病的严重程度进行了划分, 但是由于其大多数研究数据来自晚期肝硬化患者, 因此MELD用于中早期肝硬化预后评估的价值尚需进一步探讨。

4 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 Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 117-123
- 5 Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cescon M, Varotti G, Del Gaudio M, Vetrone G, Lauro A, Ballardini G, Pinna AD. Efficacy of MELD score in predicting survival after liver retransplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 2748-2749
- 6 Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 307-313
- 7 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
- 8 Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Merriman R, Davern TJ, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003; 9: 684-692
- 9 Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, Byrne T, Vargas HE, Mulligan D, Rakela J, Wiesner RH. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl* 2004; 10: 36-41
- 10 Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004; 127: S261-267
- 11 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
- 12 Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 897-903
- 13 赵燕芹, 胡肖兵, 李粤平, 周颖. 慢性重型肝炎MELD评分分析. 现代临床医学生物工程杂志 2004; 10: 396-397
- 14 Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, Zanella M, Grazi GL, Pinna AD. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006; 12: 966-971
- 15 Huo TI, Lee PC, Huang YH, Wu JC, Lin HC, Chiang JH, Lee SD. The sequential changes of the model for end-stage liver disease score correlate with the severity of liver cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 543-550
- 16 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
- 17 Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2
- 18 Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343

■同行评价

应用终末期肝病模型(MELD)于肝病诊治预防, 指导肝移植, 肝癌术后愈合, 在原有的肝功能评估及预后指标系统外, 增加一套评估的系统, 互相补充, 更能准确反映疾病实体, 引用材料较新, 评述恰当。

电编 张敏 编辑 王晓瑜