# 应用终末期肝病模型预测人工肝治疗重型肝炎的预后

张志成　何金秋　杨文龙

（南昌大学附属感染病医院　江西南昌 330002）

**摘要**：目的：通过观察终末期肝病模型(MELD)在重型乙型肝炎患者人工肝治疗后 3 个月时的预后分析，探讨终末期肝病模型评分系统对重型病毒性肝炎患者短期预后的预测能力及临床应用价值。方法：99 例重型肝炎患者分成对照组和人工肝组，应用 MELD 模型公式对每个患者进行评分，观察两组在治疗前与治疗后 2 周 MELD 的评分变化及 3 个月时的死亡率。结果：治疗后 2 周，两组患者 MELD 评分较治疗前均有所下降，但 20≤MELD≤29 和 30≤MELD≤39 者 MELD 评分下降与治疗前比较有显著性差异($P$<0.05)，且人工肝组与对照组比较 MELD 评分下降也有显著性差异($P$<0.05)；MELD≤19 和 MELD≥40 者治疗前后组内及组间比较无显著性差异。人工肝治疗后分值 20≤MELD≤29 和 30≤MELD≤39 者 3 个月时的死亡率与对照组比较差异有显著性($P$<0.05)，而 MELD≤19 和 MELD≥40 者人工肝治疗后的死亡率与对照组比较差异无显著性($P$>0.05)。应用该模型判断患者 3 个月内死亡与否的最佳 MELD 临界值，人工肝组为 30，敏感性 80.0%，特异性 52.0%，c 统计值为 0.777；而对照组的临界值为 25，敏感性为 82.6%，特异性为 86.7%，c 统计值为 0.869。结论：20≤MELD≤29 和 30≤MELD≤39 患者应积极进行人工肝治疗，MELD≤19 者临床可以积极内科保守治疗而不必进行人工肝治疗，MELD≥40 者应尽早行肝移植手术以挽救患者生命。

**关键词**：终末期肝病模型；重型肝炎；人工肝

**中图分类号**：R 575.1　　**文献标识码**：B　　**文献编号**：1671-4040(2009)05-0019-03

重型肝炎在我国发病率高，以慢性乙型肝炎常见，其病情进展迅速，预后差，病死率 50%以上，临床治疗常考虑肝移植。终末期肝病模型（model for end-stage liver disease，MELD）是近年来创立的判断晚期肝病病情的方法，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，可有效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。自 2002 年起美国器官分配网络(UNOS)就利用 MELD 评分作为终末期肝病患者肝移植先后顺序的标准。本文采用 MELD 评分系统对血浆置换(plasma exchange，PE) 治疗重型乙型肝炎患者的疗效进行了分析。现将结果报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　*病例选择*　收集 2007 年 12 月 ~2008 年 12 月在我院住院的重型肝炎患者 99 例，重型肝炎诊断标准符合 2005 年中国慢性乙肝防治指南诊断标准。所有患者根据是否行人工肝治疗分成人工肝组(53 例)和对照组(46 例)，人工肝组年龄 21~58 岁，平均 42.3 岁；男 30 例，女 23 例；病程 1 个月 ~16 年，平均 5.3 年；MELD 评分平均（29.1± 7.3）分。对照组年龄 33~53 岁，平均 45.6 岁；男 30 例，女 16 例；病程 22d~l8 年，平均 7.7 年；MELD 评分平均（29.1± 8.9）分。两组患者年龄、性别、病程、MELD 评分均无显著性差异($P$>0.05)，具有可比性。

1.2　*治疗方法*　对照组 46 例患者给予基础护肝治疗：绝对卧床休息，补充能量和维生素，静脉滴注促肝细胞生长素、腺苷蛋氨酸、前列地尔、白蛋白、血浆、凝血酶原复合物等，维持水、电解质酸碱平衡，防治并发症等。人工肝组患者在常规治疗的基础上进行 PE 治疗。患者均在治疗前签署知情同意协议书。在人工肝治疗室内，常规行股静脉穿刺插管建立体外循环通路。应用日产可乐丽 KM8900 型血浆置换仪，应用 EC-4A 或 PS-06 型血浆分离器进行血浆置换，治疗前均采用单针双腔导管建立股静脉通道，每次 PE 量 2 600mL，血液泵流速 (BP) 60~100mL/min，分浆泵流速(FP) 15~30mL/min，FP/BP 为 25%~30%。监测凝血酶原时间(PT)，根据 PT 值调整肝素用量，全程心电血压监护，密切观察跨膜压、动静脉压及病情变化，酌情加用地塞米松、葡萄糖酸钙。术前肝素负荷量为 5~10mg，总用量为 5~25 mg，未曾使用鱼精蛋白。一般患者每周 2 次，危重患者每日 1 次或隔日 1 次，治疗至肝功能稳定。

1.3　*观察指标*

1.3.1　*MELD 评分*　将患者的血清肌酐、总胆红素(TBIL)及 PT 的国际标准化比值(INR)输入 MELD 计算公式，算出患者的 MELD 分值。MELD=3.8× ln (TBIL，μmol/L)+11.2 × ln (INR)+9.6 × 1n (肌酐，μmol/L)+6.4× (病因学：胆汁淤积或酒精为 0，其他为 1)。

1.3.2　*临床生化指标*　PE 治疗前和 PE 结束后 24h 检测患者的肝脏、肾脏功能、PT 的 INR 及血常规，并比较治疗前后临床生化指标和 MELD 分值的变化。

1.3.3　*患者病死率分析*　观察患者入院后 3 个月内的病情转归(如康复出院、进行肝移植或死亡)，因病情恶化或经济等原因自动出院者均按死亡统计。

1.4　*统计学方法*　应用 SPSS12.0 软件包处理，计量资料用均数± 标准差表示，患者 PE 治疗前后临床生化指标与 MELD 评分的比较使用 t 检验，病死率的分析采用 $\chi^2$ 检验。应用 c 统计值评估 MELD 模型的预测准确性，该值等同于受试者工作特征

(receiver operating characteristic, ROC) 曲线的曲线下面积，同时可利用 ROC 曲线确定判断重型肝炎患者生存与否的最佳的 MELD 临界值。c 统计值在 0.8~0.9 之间的模型被认为有非常好的预测 / 判断准确性，大于 0.7 的模型即有临床应用价值，超过 0.9 的模型较为罕见。

## 2 结果

人工肝组 53 例患者共接受 89 次人工肝治疗，平均 1.7 次(1~2 次)，治疗中耐受性良好，无 1 例发生严重不良反应。治疗后症状均有不同程度改善，精神好转，食欲增加，腹胀减轻，19 例肝性脑病患者意识恢复或好转。所有患者肝肾功能均获得改善。

2.1 *治疗前与治疗后 2 周 MELD 评分变化* 治疗后 2 周两组患者 MELD 评分较治疗前均有所下降，但 20≤MELD≤29 组和 30≤MELD≤39 组 MELD 评分下降与治疗前比较有显著性差异 ($P$<0.05)，且人工肝组与对照组比较也有显著性差异 ($P$<0.05)。MELD≤19 和 MELD≥40 者治疗前后组内及组间比较无显著性差异($P$>0.05)。见表 1。

表 1 治疗前与治疗后 2 周 MELD 评分变化 ($\overline{X}\pm S$) 分

| 组别 | $n$ | | MELD≤19 | 20≤MELD≤29 | 30≤MELD≤39 | MELD≥40 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 46 | 治疗前 | 15.2± 6.4 | 25.3± 10.1 | 34.7± 14.8 | 42.9± 15.4 |
| | 46 | 治疗后 | 14.9± 4.7 | 20.8± 7.7★ | 30.5± 16.2★ | 40.8± 14.6 |
| 人工肝组 | 53 | 治疗前 | 15.4± 5.3 | 25.9± 9.7 | 35.6± 13.4 | 42.2± 17.6 |
| | 53 | 治疗后 | 14.2± 3.8★ | 18.6± 8.9★△ | 29.1± 14.4★△ | 41.9± 16.7 |

注：治疗前后组内比较，★$P$<0.05；治疗后组间比较，△$P$<0.05。

2.2 *两组患者 3 个月时死亡率分析* 人工肝组分值 20≤MELD≤29 和 30≤MELD≤39 者治疗后 3 个月时的死亡率与对照组比较有显著性差异 ($P$<0.05)，而 MELD≤19 和 MELD≥40 者人工肝治疗后的死亡率与对照组比较并无显著差异 ($P$>0.05)。见表 2。

表 2 两组患者 3 个月时病死率分析 例(%)

| MELD 评分 | 对照组 | | 人工肝组 | |
|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 死亡数 | 例数 | 死亡数(%) |
| MELD≤19 | 7 | 1(14.3) | 9 | 1(11.1) |
| 20≤MELD≤29 | 18 | 9(50.0) | 20 | 8(40.0)★ |
| 30≤MELD≤39 | 15 | 12(80.0) | 19 | 14(73.7)★ |
| MELD≥40 | 6 | 6(100) | 5 | 5(100) |

注：与对照组比较，★$P$<0.05。

2.3 *ROC 曲线* 分别以不同的 MELD 分值作为判断患者 3 个月内死亡与否的临界值，利用诊断实验的四格表分析法可求得每一个 MELD 临界值所对应的真阳性值、假阳性值、真阴性值、假阴性值，继而求得相应的敏感性和特异性，以敏感性为纵坐标、(1- 特异性)为横坐标，应用 MELD 模型判断对照组患者 3 个月预后的 ROC 曲线。其曲线下面积为 0.869，标准误差为 0.055，$P$<0.01，95%可信区间 0.760~0.978，最佳临界值为 25，相应的敏感性为 82.6%，特异性为 86.7%。用该模型判断 46 例重型肝炎患者经常规内科治疗 3 个月内的预后时，MELD 分值达到或超过 25 的患者预后差，76.7%(23/30)的患者死亡，而低于 25 的患者 68.8%(11/16)生存，预测准确性达 73.9%(34/46)。人工肝组患者 3 个月预后 ROC 曲线下面积为 0.777，标准误差为 0.059，$P$<0.01，95%可信区间 0.661~0.892，最佳临界值为 30，相应的敏感性为 80.0%，特异性为 52.0%。用该模型判断 53 例重型肝炎患者经若干次血浆置换治疗 3 个月内的预后时，MELD 分值达到或超过 30 的患者预后差，79.2%(19/24)的患者死亡，而低于 30 的患者 69.0%(20/29) 生存，预测准确性达 73.6%(39/53)。

## 3 讨论

随着肝移植的广泛开展，依靠 Child-Pugh 分级不能保证供肝公平、合理的分配。MELD 评分系统最初由 Mayo Clinic 研究组制定，用于预测门脉高压患者行经颈静脉肝内门脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunts，TIPS) 的预后。MELD 评分系统采用了血清肌酐、总胆红素和凝血酶原时间的国际标准率以及肝病原发病因作为参数，通过数学公式计算得出数据，得分高者危险性高，短期内死亡的可能性大。该评分系统不但参数客观，而且把肾功能作为肝病患者预后的一个独立影响因素，这是其他许多模型没有做到的。国内学者比较了 MELD、CTP、KCH 系统对慢性重型肝炎短期(3 个月内)预后的预测能力，结果发现 MELD 系统的预测能力优于 CTP 和 KCH 系统。

近年来，国内外学者对重型肝炎预后的研究绝大多数限于单因素分析，对于 PE 治疗重型肝炎的效果，由于缺乏客观的评价指标，各个研究机构对临床生化指标、存活率的报道相差很大。我们采用 MELD 评分系统这一客观指标，评估 PE 治疗对重型肝炎患者预后的影响。MELD 分值在 30~39 之间的患者，常规内科治疗 3 个月病死率为 80.0%，经 PE 治疗后患者病死率下降到 73.7%，$P$<0.05，可见 PE 治疗确实可提高这部分重型肝炎患者的短期生存率，因此对这部分患者要在综合治疗的基础上尽早行 PE 或其他人工肝治疗。而 MELD 分值≥40 的患者，常规内科治疗 3 个月病死率为 100%，PE 治疗的病死率为 100%，说明即使应用 PE 治疗也不能提高他们的短期生存率，肝移植可能是挽救他们生命的惟一方法。

本研究发现 MELD 分值在 20~30、30~40、≥40 三个范围内的患者，对照组病死率分别为 50.0%、80.0%、100%，c 统计值为 0.869；人工肝组病死率分

# 水飞蓟宾联合扶正化瘀胶囊治疗酒精性肝硬化疗效初探

谌晓东[1] 彭永红[1] 晏雪花[2] 邹莹[2] 蔡卫华[2] 蔡小东[2]

（1 江西省万载县人民医院 万载 336100；2 江西省上高县中医院 上高 336400）

**摘要**：目的：探讨水飞蓟宾联合扶正化瘀胶囊治疗酒精性肝硬化的临床疗效。方法：将 34 例酒精性肝硬化患者随机分为两组，其中对照组 16 例，给予常规保肝对症治疗；治疗组 18 例，在常规保肝对症治疗基础上加用水飞蓟宾和扶正化瘀胶囊治疗。观察治疗前及治疗 12 周、24 周时两组患者肝脾彩色多普勒超声影像学、肝功能、血清肝纤维化指标及症状和体征变化。结果：治疗 24 周后，与治疗前相比，治疗组症状和体征、门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度、肝功能及肝纤维化指标明显改善（$P<0.05$）；与对照组相比，治疗组各项观察项目改善更为明显（$P<0.05$）。结论：水飞蓟宾联合扶正化瘀胶囊治疗酒精性肝硬化有明显疗效。

**关键词**：水飞蓟宾；扶正化瘀胶囊；酒精性肝硬化

**中图分类号**：R 575.5 **文献标识码**：B **文献编号**：1671-4040(2009)05-0021-02

酒精性肝硬化是由于长期饮酒引起的肝脏不可逆性损害性肝细胞结节性再生和小叶结构改建，是酒精性脂肪肝和酒精性肝炎进一步发展的严重不良后果，易引起原发性肝癌、门脉高压和肝功能衰竭[1]。研究表明，水飞蓟宾对乙醇衍生的自由基有清除作用，扶正化瘀胶囊具有显著抗纤维化作用[2]。为了评价两者联合应用治疗酒精性肝硬化的效果，我们对 2005 年 1 月 ~2008 年 12 月在我院就诊的酒精性肝硬化患者应用水飞蓟宾联合扶正化瘀胶囊治疗，并对其疗效进行了初步探讨。现报告如下：

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 1 月 ~2008 年 12 月门诊或住院收治的酒精性肝硬化患者 34 例，均为男性，年龄 35~76 岁，平均年龄 58 岁，均有 10 年以上的饮酒史，病毒标记物均为阴性，经彩色多普勒超声明确提示肝硬化。随机分为两组，其中治疗组 18 例，平均年龄 59.6 岁，有腹水 13 例；对照组 16 例，平均年龄 56.7 岁，有腹水 11 例。两组平均年龄、症状和体征、生化指标、血清肝纤维化指标及影像比较无明显差异，有可比性。

1.2 治疗方法 两组均戒酒，给予保肝及对症治疗，药用维生素 C、维生素 B、复方甘草酸苷、护肝片，白蛋白低的患者补充白蛋白，有腹水的患者给予口服利尿剂。治疗组在上述基础上加用水飞蓟宾（国药准字 H20040299）口服，140mg/ 次，3 次 /d；同时口服扶正化瘀胶囊（国药准字 Z20020073），1.5g/ 次，3 次 /d。两组均观察 24 周。

1.3 观察项目 观察患者治疗前后临床症状、体征变化，检测患者肝脾超声、肝功能、血清肝纤维化指标（试剂盒由上海海军医学所提供），以及药物不良反应。上述检测分别于用药前及用药后 12 周、24 周时进行。

1.4 统计学处理 应用 SPSS10.0 统计软件包进行统计分析，计数资料以 ($\overline{X}\pm S$) 表示，计量资料采用 $t$ 检验，两样本率的比较采用 $\chi^2$ 检验，以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

2.1 症状、体征改变 治疗 12 周、24 周时，治疗组患者乏力、纳差、腹胀及尿黄等症状有明显好转，对照组仅部分患者有好转。见表 1。

表 1 治疗前后症状及体征变化 例

| 项目 | 组别 | $n$ | 12 周 显效 | 12 周 有效 | 12 周 总有效率(%) | 24 周 显效 | 24 周 有效 | 24 周 总有效率(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 纳差 | 治疗组 | 18 | 8 | 10 | 100** | 18 | 0 | 100* |
| | 对照组 | 16 | 0 | 5 | 31.2 | 3 | 8 | 68.8 |
| 乏力 | 治疗组 | 18 | 12 | 6 | 100** | 17 | 1 | 100** |
| | 对照组 | 16 | 1 | 6 | 43.8 | 2 | 8 | 62.5 |
| 腹胀 | 治疗组 | 13 | 8 | 5 | 100** | 13 | 0 | 100** |
| | 对照组 | 11 | 2 | 5 | 63.6 | 3 | 6 | 81.8 |
| 尿黄 | 治疗组 | 9 | 2 | 7 | 100** | 8 | 1 | 100** |
| | 对照组 | 7 | 0 | 4 | 57.1 | 1 | 4 | 71.4 |

注：与对照组比，*$P<0.05$，**$P<0.01$。

2.2 两组治疗前后超声影像学指标变化 治疗组患者门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度较治疗前缩小，在治疗至 24 周时差异显著（$P<0.05$），而对照组无明显变化（$P>0.05$）。见表 2。

表 2 两组治疗前后超声影像学指标比较 ($\overline{X}\pm S$) cm

| 项目 | 治疗组(n=18) 治疗前 | 治疗组(n=18) 治疗 12 周 | 治疗组(n=18) 治疗 24 周 | 对照组(n=16) 治疗前 | 对照组(n=16) 治疗 12 周 | 对照组(n=16) 治疗 24 周 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 门静脉内径 | 1.33± 0.13 | 1.29± 0.12 | 1.20± 0.08* | 1.32± 0.14 | 1.31± 0.51 | 1.30± 0.18 |
| 脾静脉内径 | 0.92± 0.19 | 0.90± 0.20 | 0.79± 0.10* | 0.92± 0.17 | 0.91± 0.20 | 0.90± 0.19 |
| 脾脏厚度 | 4.55± 0.52 | 4.42± 0.32 | 3.91± 0.34* | 4.53± 0.53 | 4.52± 0.52 | 4.52± 0.48 |

（收稿日期：2009-05-07）