

• 论著 •

重型病毒性肝炎患者预后模型的临床应用分析

单晶 徐瑞平 丁小君 王慧芬 林伟 马兵 董培玲 张斌 丁惠国

【摘要】目的 评价重型肝炎患者预后评分模型(MSLD)的临床应用价值。**方法** 应用我们已建立的MSLD,采用队列研究方法前瞻性分析 103 例重型肝炎患者的生存时间,其中慢性者 85 例,亚急性者 8 例,急性者 10 例,随访终点为 6 个月。根据受试者工作特征曲线(ROC)确定 MSLD 最佳危险值;应用 Kaplan-Meier 进行统计分析,预测患者 2 周、4 周、3 个月和 6 个月的生存率。**结果** MSLD 分数值=5 为最佳危险值;MSLD 总分 ≤ 4 分(A组)和 MSLD 总分 ≥ 5 分(B组)两组患者的生存曲线有明显差异(近期及远期危险性差异均有显著性(P 均 <0.000)。经内科治疗 2 周后,总分无变化或增加者的 2 周和 4 周生存率分别为 37.9%和 3.5%;总分降低 1 分者的 2 周、4 周和 3 个月生存率分别为 61.5%、15.4%和 5.8%;总分降低 2 分以上者的 2 周、4 周、3 个月和 6 个月的生存率分别为 95.0%、90.0%、63.9%和 52.4%(P 均 <0.001)。**结论** MSLD 对预测重型肝炎患者近期预后(6 个月内)具有重要意义,并可作为预测内科治疗重型肝炎疗效的指标之一。

【关键词】 病毒性肝炎,重型; 生存分析; 评分模型

Model for predicting survival of patients with severe virus hepatitis and its clinical application SHAN Jing*, XU Rui-ping, DING Xiao-jun, WANG Hui-fen, LIN Wei, MA Bin, DONG Pei-ling, ZHANG Bin, DING Hui-guo. * Department of Gastrointestino-Hepatology, Beijing Youan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100054, China

Corresponding author: DING Hui-guo (Email: dinghg3079_cn@sina.com)

【Abstract】Objective To study prospectively the short-time survival of patients with severe virus hepatitis using model of severe liver diseases (MSLD) established by our previous study. **Methods** One hundred and three patients with severe hepatitis were included by cohort study. Of them, there were 85 patients with severe chronic hepatitis patients, 10 acute and 8 subacute severe hepatitis patients, respectively. The follow-up endpoint was 6 months. The cutoff score of the MSLD was determined by receiver operating characteristic curve (ROC) statistic analysis, and the survival of severe hepatitis patients in 2 weeks, 4 weeks, 3 months and 6 months were estimated by Kaplan-Meier statistic analysis. **Results** The cutoff MSLD score for predicting survival was 5. The survival curves of group A (total MSLD score ≤ 4) was significantly better than group B (total MSLD score ≥ 5 , $P < 0.000$). After treatment for 2 weeks, the survival rate in 2 weeks and 4 weeks was 37.9% and 3.5%, respectively, if MSLD score had no change or increased. The survival rate in 2 weeks, 4 weeks and 3 months was respectively 61.5%, 15.4%, 5.8% if the MSLD score decreased 1. Then, the survival in 2 weeks, 4 weeks, 3 months and 6 months was respectively 95.0%, 90.0%, 63.9% and 52.4% if MSLD score decreased 2 or more. **Conclusion** It is suggested that MSLD may be valuable in predicting 6-month survival of severe virus hepatitis patients. It may be used to determine the efficacy of medical treatment and to guide clinical decision.

【Key words】 severe hepatitis; survival analysis; scoring model

影响重型肝炎患者预后的因素是多样而复杂的,国内外多数学者都是应用多因素回归分析方法,以寻求解决重型肝炎患者的病情分析和预后判断,研究结果也基本一致^[1,2]。我们曾应用 Logistic 回归分析法建立了预测重型肝炎患者预后的评分模型(model of severe liver diseases,MSLD)^[2]。本研究

拟应用 MSLD 前瞻性研究重型肝炎患者 6 个月内的生存率,以探讨 MSLD 的临床实际应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用队列研究(cohort study)设计方法,前瞻性分析 2001 年 10 月—2002 年 10 月首都医科大学附属北京佑安医院住院的重型肝炎患者。根据 2000 年全国传染病与寄生虫学术会议的诊断标准,经临床或病理确诊为重型病毒性肝炎,其资料完整、存活 24 h 以上者为研究对象。剔除标准为自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、药物及酒精性肝损害、遗传代谢性肝脏疾病。共 103 例患者入选,其中乙型肝炎 95 例,丙型肝炎 6 例,乙型+丙型

基金项目:北京市科委科研基金资助项目(H010210110129)

作者单位:100054 首都医科大学附属北京佑安医院肝脏和胃肠病科(单晶,林伟,马兵,董培玲,张斌,丁惠国);河南省安阳市第五人民医院(徐瑞平);四川省直属第二医院(丁小君);北京解放军第三〇二医院(王慧芬)

通讯作者:丁惠国(Email:dinghg3079_cn@sina.com)

作者简介:单晶(1963-),女(汉族),吉林省人,副主任医师。

肝炎 2 例;急性重型肝炎 10 例,亚急性重型肝炎 8 例,慢性重型肝炎 85 例;男 91 例,女 12 例;年龄 6~72 岁,平均 41.7 岁。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 评分模型:由 4 项独立危险因素建立的评分模型见表 1。肝脏生化指标、血清 Na⁺ 由北京佑安医院临床检验中心常规测定(Olympus 全自动生化分析仪),卫生部临床检验中心负责质量控制。入院时、治疗后 2 周应用 MSLD 对患者进行评分,入院时 MSLD 分值为 5 分者属高度危险值,按分值将患者分为 A 组(总分≤4 分)和 B 组(总分≥5 分)。

表 1 影响重型肝炎患者预后的 4 项独立危险因素评分模型

Table 1 Model of four independant dangerous factor affecting the prognosis of patients with severe hepatitis

指标	0 分	1 分	2 分	3 分
肝炎临床类型	-	慢性	亚急性	急性
肝性脑病程度	-	1~2 度	3 度	4~5 度
PTA	>0.80	0.60~0.80	0.40~0.60	<0.40
血清 Na ⁺ (mmol/L)	>135	125~135	120~125	<120

注:PTA 为凝血酶原活动度

1.2.2 随访时间:建立病例数据库,随访终点定为 6 个月。根据内科方案治疗后 2 周 MSLD 的变化分为 3 组:C 组为总分值无变化或增加者;D 组为总分值差=1 分者;E 组为总分值差≥2 分者。

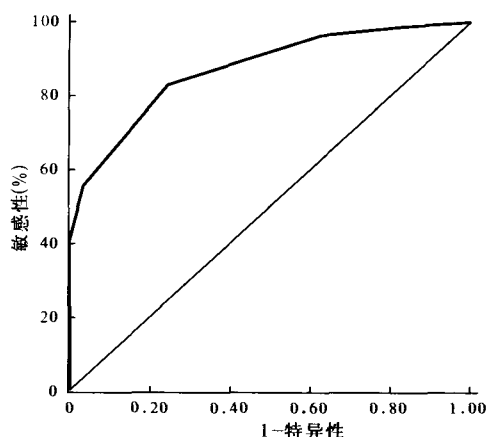
1.3 统计学方法:实验数据用 SPSS 10.0 统计软件处理。采用 Kaplan - Meier 生存法分析重型肝炎患者的生存曲线以及近期和远期生存率, P < 0.05 为差异有统计学意义。应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)确定最佳的危险值。

2 结果

2.1 ROC 结果分析(图 1,图 2):MSLD 分数值=5 为高度危险值(cutoff 值),其辨别力(discrimination power)为 0.87,95%的可信区间(CI)为 0.803~0.937,敏感性为 84.3%,特异性为 72.7%。按照 Kaplan - Meier 统计分析分为 A 组(总分≤4 分)和 B 组(总分≥5 分),两组患者生存曲线差异明显(近期、远期危险性差异均有显著性, P 均≤0.000,图 2)。A 组 3 个月和 6 个月的病死率分别为 17.14%(12/70 例)和 37.14%(26/70 例);B 组 3 个月和 6 个月的病死率分别为 75.76%(25/33 例)和 81.82%(27/33 例);两组比较 P 均<0.001。A 组总体病死率为 60.00%(42/70 例),B 组总体病死率为 90.91%(30/33 例), P < 0.001。

2.2 Kaplan - Meier 统计分析:分析各组患者生存

曲线和危险曲线(图 2~4)发现,C 组患者 2 周和 4 周生存率分别为 37.9%和 3.5%;D 组患者 2 周、4 周、12 周生存率分别为 61.5%、15.4%和 5.8%;E 组患者 2 周、4 周、3 个月和 6 个月生存率分别为 95.0%、90.0%、63.9%和 52.4%(P 均<0.001)。



注:曲线下面积为 0.87;95%CI 为 0.803~0.937

图 1 MSLD 分数值的 ROC 曲线

Figure 1 ROC for score of MSLD

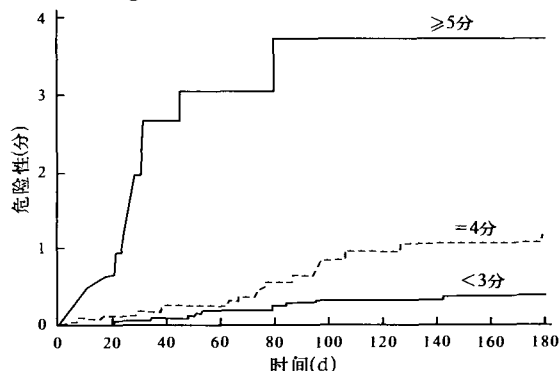


图 2 MSLD 分数值与重型肝炎患者不良预后的危险性

Figure 2 Correlation between MSLD scores and hazard function of patients with severe hepatitis

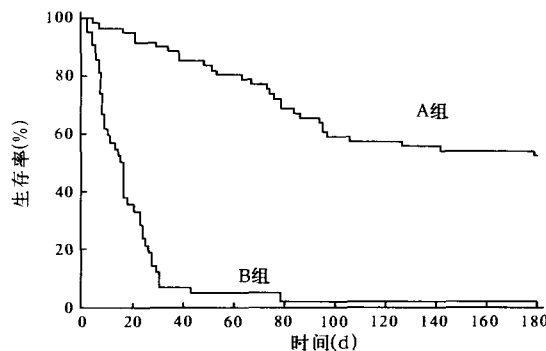


图 3 A 组和 B 组的 Kaplan - Meier 生存曲线

Figure 3 Kaplan - Meier lifing curves for MSLD score ≤4 of group A and ≥5 of group B

内科治疗后 2 周 MSLD 分数值降低 2 分以上的重型肝炎患者 6 个月生存率为 52.4%,明显高于

分数值无变化或增加的患者 ($P < 0.001$, Kaplan - Meier 生存曲线见图 4)。从图 3 和图 4 看出,MSLD 值对于预测重型肝炎患者 6 个月内的生存时间具有重要意义,对临床治疗决策、合理分配医疗资源具有指导价值。

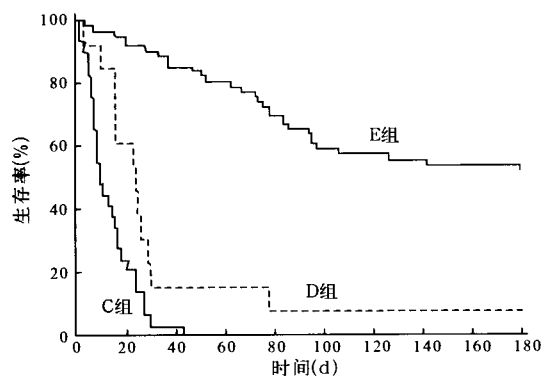


图 4 内科治疗后 2 周不同 MSLD 分数值

Kaplan - Meier 生存曲线

Figure 4 Kaplan - Meier lifing curves for each groups of score after 2 weeks of medicine intervention

3 讨论

重型病毒性肝炎时由于肝细胞的广泛变性、坏死、凋亡,导致肝功能衰竭,出现黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病等^[3],并引起一系列并发症^[4],其病情凶险,病程进展快,国内病死率高达 50~78%^[5]。我们既往研究发现,代谢性酸中毒、血清 Na^+ 、PTA、胆红素、临床分型、肝性脑病、消化道出血、血清尿素氮、自发性腹膜炎 9 个指标与重型肝炎的预后有关;而血清 Na^+ 、PTA、临床分型、肝性脑病 4 项指标是判断重型肝炎患者预后的独立危险因素,并以该 4 项指标建立了 MSLD,以 MSLD 总分值 ≥ 5 为判断患者死亡的危险值,其预测生存结果与实际结果的符合率为 80%^[2];而患者的性别、年龄以及病毒的类型和滴度等与重型肝炎患者预后无明显关系,结论也与文献^[6,7]报道相符。

本研究中采用了 MSLD 前瞻性分析 103 例重型病毒性肝炎患者 6 个月生存时间。结果发现:将 MSLD 总分 ≥ 5 分为判断患者死亡的最佳危险值,其 3 个月和 6 个月的病死率与文献^[8]报道的结果相似。本研究结果还发现,经内科治疗 2 周后,总分无变化或增加者的 2 周和 4 周的存活率分别为 37.9% 和 3.5%;总分降低 1 分者的 2 周、4 周和 3 个月生存率分别为 61.5%、15.4% 和 5.8%;总分降低 2 分以上者的 2 周、4 周、3 个月和 6 个月生存率分别为 95.0%、90.0%、63.9% 和 52.4%。因此可

以认为 MSLD 分值对于预测重型病毒性肝炎患者 6 个月内的生存时间具有重要意义。

Child - Pugh 评分系统是目前国内外学者对肝硬化患者肝脏贮备功能及其预后判断最常用的模型^[9]。尽管 Child - Pugh 的分类指标是严格的,但其没有量化患者存活的功能,并且使用了腹水这样的客观评估指标,易受到临床治疗的影响。国外学者 Malinchoc 和 Salerno 等^[8,9]利用晚期肝病模型 (MELD) 预测肝硬化患者短期存活率,并与 Child - Pugh 评分系统进行比较。结果发现,MELD 对肝硬化经颈静脉肝内门-体静脉分流 (TIPS) 的患者,近期存活率的判断明显优于 Child - Pugh 分数,但对于长期预测来说其准确率有所降低^[9]。目前国内外尚无简便、客观、有效地预测重型肝炎患者预后的模型。我们应用已经建立的 MSLD 方法,经 ROC 曲线统计分析发现,MSLD 总分值 = 5 分时确实为预测重型肝炎患者死亡的最佳高度危险值,其特异性和敏感性均较高(分别为 72.7% 和 84.3%);辨别力为 0.87 (95% CI 为 0.803~0.937)。并且发现,2 周内 MSLD 值的动态变化对于判断重型肝炎患者预后更具有价值。因此可以认为,该 MSLD 方法可作为临床判断重型肝炎患者预后较科学、客观的评分系统,并可作为短期临床治疗方案的考核指标之一,对临床治疗决策、合理分配医疗资源具有指导价值。

参考文献:

- 1 Fiordan S M, Williams R. Acute liver failure: targets artificial and hepatocyte - based support of liver regeneration and reversal of multiorgan failure[J]. J Hepatol, 2000, 32(suppl 1): 63 - 76.
- 2 丁惠国, 邵桂菊, 陈涛, 等. 影响重型肝炎患者预后的危险因素研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2002, 18: 297 - 299.
- 3 赵卫峰, 甘建和, 徐杰, 等. 连续性肾脏替代疗法治疗肝性脑病型重型肝炎的临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 109 - 112.
- 4 Nagaki M, Iwai H, Naiki T, et al. High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor - α are associated with fatality in fulminant hepatitis[J]. J Infect Dis, 2000, 182: 1103 - 1108.
- 5 李梦东. 实用传染病学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 126.
- 6 侯岳声. 重型肝炎预后因素分析[J]. 汕头大学医学院学报, 1999, 12: 19 - 21.
- 7 姚履枫, 张月英. 重型肝炎 402 例预后分析[J]. 福建医药杂志, 1997, 19: 16 - 17.
- 8 Malinchoc M, Kamsth P S, Girdin F D, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology, 2000, 31: 864 - 871.
- 9 Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child - Pugh score in predicting 3 - month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. Hepatol, 2002, 4: 494 - 500.

(收稿日期: 2005 - 01 - 07 修回日期: 2005 - 03 - 23)

(本文编辑: 李银平)