

## 肝功能衰竭预后评估的研究进展

陈竹 曾义岚 王丽 唐玉珍 吴蓓

**【摘要】**肝功能衰竭是由于多种因素引起的肝脏严重损害,其并发症多、病情进展快,预后极差。如何准确评估预后、指导临床制定合理的治疗方案是治疗的关键问题。目前应用较多的评估系统主要有:Child-Turcotte-Pugh评分、终末期肝病模型、英国皇家医学院医院标准,急性生理、年龄和慢性健康评分和序贯器官衰竭评估等。近年来,一些反映肝功能衰竭预后的新兴生物标志物不断出现,显示了潜在的评估价值。本文对肝功能衰竭预后评估的研究进展作一综述。

**【关键词】**肝功能衰竭; 预后; 评估

**Research progress on prognosis evaluation of liver failure** Chen Zhu, Zeng Yilan, Wang Li, Tang Yuzhen, Wu Bei. Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China  
Corresponding author: Zeng Yilan, Email: 277796360@qq.com

**【Abstract】** Liver failure is serious liver damages characterized by many complications, rapid progression and poor prognosis. How to accurately predict the prognosis and guide treatment is the key problem. The assessment systems widely used include Child-Turcotte-Pugh (CTP) score, model for end-stage liver disease (MELD), King's College Hospital (KCH) criteria, acute physiology, age and chronic health evaluation (APACHE) and sequential organ failure assessment (SOFA). Recently, a variety of emerging biomarkers showed potential values for prognosis assessment. This paper reviews on current progresses of prognosis assessment in liver failure.

**【Key words】** Liver failure; Prognosis; Assessment

肝功能衰竭是由于多种因素导致肝脏的合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍,出现黄疸、肝性脑病、腹水和凝血机制障碍等临床表现的症候群<sup>[1]</sup>。肝功能衰竭患者病情危重,其病死率高达50%~90%<sup>[2]</sup>,肝脏移植是目前国际公认的最有效的治疗手段。在我国,由于肝源短缺及价格昂贵等问题,使肝移植在现阶段还不可能成为治疗肝功能衰竭的常规方法;因此,对肝功能衰竭患者进行准确的早期预后评估非常重要。对于预后不良的患者,应尽早行肝脏移植,降低病死率;对于可能存活的患者,应积极给予内科药物及人工肝治疗,避免不必要肝脏移植,既减轻了患者的高额医疗费用,又提高了移植肝脏的利用率,从而优化了医疗资源配置。近年来,国内外学者在肝功能衰竭的预后评估方面做了大量工作,主要分为单因素预后指标和多因素预后指标回归模型,综述如下。

### 一、单因素预后指标

研究发现许多指标和肝功能衰竭的预后具有相关性,最常见的是反映肝脏合成与代谢功能的指标,如

白蛋白<sup>[3]</sup>、甲胎蛋白、C-反应蛋白、血清天门冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基酶的比值<sup>[4]</sup>、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、谷胱甘肽-S-转移酶、总胆固醇<sup>[5]</sup>、血清总胆红素、凝血酶原活动度及国际正常化比值<sup>[6]</sup>、凝血因子VII等。其次是反映肝细胞坏死的指标,如肿瘤坏死因子、动脉血氨<sup>[7]</sup>、动脉血酮体比、血清游离脂肪酸<sup>[8]</sup>、血清钠、磷酸盐<sup>[9]</sup>、乳酸盐<sup>[10]</sup>、促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、纤维连接蛋白<sup>[11]</sup>以及维生素D结合蛋白等。近年研究的一些新兴指标也显示了潜在的评估价值,如空腹血糖、皮质醇浓度、CK18 Asp396(caspase-cleaved cytokeratin 18)或M30抗原<sup>[12]</sup>、胸腺素β<sup>[13]</sup>、血清差异蛋白质组、衰老标记蛋白30(senescence marker-protein 30, SMP30)、生物标志物microRNAs(miRNAs)、HBV DNA水平以及免疫CD163<sup>[14]</sup>等。

### 二、多因素预后指标回归模型

由于肝功能衰竭的诱因、病史、临床表现、并发症及干预措施具有个体化差异,而且各个因素之间还存在相互影响,单因素指标还不能够全面地反映肝脏功能及判断预后,相关专家致力于研究多因素预后指标。目前应用较广的多因素预后评分系统均为国外学者所建立,主要有Child-Turcotte-Pugh评分、终末期肝病模型、英国皇家医学院医院标准、急性生理、年龄

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.004

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(No.2012ZX10005-005);四川省中医药管理局科研课题(No.2012-A-092)

作者单位:610066成都市,成都市公共卫生临床医疗中心二病区  
通讯作者:曾义岚,Email:277796360@163.com

和慢性健康评分、序贯器官衰竭评估等。

(一) Child-Turcotte-Push评分 (CTP评分)

1964年, Child与Turcotte提出了采用白蛋白(albumin, ALB)、腹水、肝性脑病、总胆红素(total bilirubin, TBil)和营养状况这5个指标来评价患者的肝功能储备。1973年, Push将其完善, 建立Child-Turcotte-Push评分, 简称CTP评分<sup>[15]</sup>。CTP评分将肝性脑病分期(0、I/II、III/IV)、腹水程度(无、少/中量、大量)、总胆红素(< 34.2 μmol/L, 34.2~51.3 μmol/L, > 51.3 μmol/L)、凝血酶原时间(PT)(< 4, 4~6, > 6 s)和白蛋白(> 35, 28~35, < 28 g/L)这5个因素分级, 并赋予相应分值(即1、2、3分), 总分为5~15分, 患者得分越高, 表示病情越严重。由于CTP评分的相关指标为常规检查, 数据易获得、计算方便, 且考虑了门脉高压的并发症对病情的影响, 在评估肝硬化患者的肝功能储备、预后及手术风险等方面得到了广泛应用。

但是CTP评分存在一定缺陷: ①主要适用于肝硬化患者, 且肝性脑病分期和腹水程度这两个指标易受主观因素影响而产生一定偏差; ②客观指标如白蛋白、凝血酶原时间等, 由于检测方法的不同, 在不同实验室可能出现误差, 影响了可比性。③未纳入重要的预后指标, 如血清肌酐, 影响了判断预后的准确度。④分值范围较窄, 不能区分“异常”和“显著异常”的实验室指标的意义, 称之为高限效应, 如总胆红素为1 mg/dl和33 mg/dl的患者胆红素评分相同。换言之, 分数相同的肝功能衰竭患者, 其预后结局可能完全不同, 影响了预后判断的准确性。由于CTP评分存在上述不足, 现已较少应用于肝功能衰竭的预后评估。

(二) 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)

2000年, Malinchoc通过对实行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic

portosystemic shunt, TIPS)患者的分析, 发现了与预后明显相关的4个指标, 即血清肌酐(creatinine, Cr)、总胆红素(TBil)、凝血酶原时间的国际标准化率(international normalized ratio, INR)和肝硬化的病因, 并组成了生存风险预测公式, 即 $R = 0.957 \ln [Cr (mg/dl)] + 0.378 \ln [TBil (mg/dl)] + 1.12 \ln (INR) + 0.643$ 病因(酒精性或胆汁淤积性为0, 其他为1)<sup>[16]</sup>。2001年, Kamath将其修改为 $R = 9.6 \ln [Cr (mg/dl)] + 3.8 \ln [TBil (mg/dl)] + 11.2 \ln (INR) + 6.4 \ln$ (病因), 结果取整数。Kamath称之为“终末期肝病模型”, 用以判断晚期肝硬化患者的预后, 能预测患者的3个月病死率<sup>[17]</sup>。R分值越高者, 病情越严重, 短期内死亡的可能性越大。

由于MELD具有以下优点: ①MELD是由真实的病例资料经统计学处理而得的前瞻性数学模型, 在临床应用中体现了较好的预测作用。②MELD采用的是客观指标, 这些指标易获取、可重复, 减少了主观指标对预后判断的影响。③MELD是一个连续的评分系统, 可根据病情程度而作出具体划分, 减少了高限效应。因此, 美国和欧洲相继将MELD评分作为肝脏移植的标准来决定肝脏移植的顺序。

但MELD评分仍有一定不足: ①对年龄、性别、肝脏大小、白蛋白水平、静脉曲张、腹水、肝性脑病、基础疾病等终末期肝病预后影响因素纳入过少, 从而在一定程度上影响了预测的准确性。②各个指标在不同实验室仍存在可比性的问题, 且血清肌酐易受血流动力学和利尿剂等非肝脏因素影响。由于MELD的不足, 不断有学者在其基础上进行改良。如Biggins将血钠(natrium)结合到MELD公式中, 即 $MELD-Na = MELD + 1.59 \times (135 - Na)$ <sup>[18]</sup>, 认为MELD-Na模型的预测能力较MELD模型更高。

表1 序贯器官衰竭评估(SOFA)评分表

评分系统	1分	2分	3分	4分
呼吸系统 [PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)]	≤ 400	≤ 300	≤ 200 需呼吸机支持	≤ 100 需呼吸机支持
血液系统 [plt (10 <sup>9</sup> )]	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
心血管系统 (低血压)	平均动脉压 > 70 mmHg	多巴胺 ≤ 5 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 或多巴酚丁胺(任意剂量)	多巴胺 > 5 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 或(去甲)肾上腺素 ≤ 0.1 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	多巴胺 > 15 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 或(去甲)肾上腺素 > 0.1 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>
中枢神经系统 (Glasgow 昏迷指数)	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	< 6
肝脏 [胆红素 (μmol/L)]	20 ~ 32	32 ~ 101	101 ~ 204	> 204
肾脏 [肌酐 (μmol/L) 或 24 h 尿量 (ml)]	肌酐: 110 > 170	肌酐: 171 ~ 299	肌酐: 300 ~ 440, 或 24 h 尿量 < 500	肌酐 > 440, 或 24 h 尿量 < 200

表2 乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭预后评分系统

得分	肝性脑病(期)	TBil(ULN)	腹水最大液平(mm)	PTA (%)	右肝(mm)		肌酐	并发感染 WBC (× 10 <sup>9</sup> ) 或 N (%)
					斜径	上下径		
1分	I	10~20	0~40	30~40	110~120	100~110	1.0~1.1	WBC 10~15或N 0.7~0.8
2分	II	20~30	40~80	20~30	100~110	90~100	1.1~1.2	WBC 15~20或N 0.8~0.9
3分	III	30~40	> 80	10~20	90~100	80~90	1.2~1.3	WBC > 20或N > 0.9
4分	IV	> 40	加单/双侧胸水	< 10	< 90	< 80	> 1.3 ULN	肺部有炎症反应的影像学改变

(三) 英国皇家医学院医院标准 (King's college hospital criteria, KCH)

1989年, 欧美专家提出了英国皇家医学院医院标准 (KCH), 将急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 分为乙酰氨基酚相关和非乙酰氨基酚相关 (包括病毒性肝炎、自身免疫性肝病、Wilson病、非嗜肝病毒感染等所致的ALF) 两类。对于乙酰氨基酚所致的ALF, 若容量复苏后动脉血pH < 7.3, 或同时合并下列表现: III级以上的肝性脑病、血清Cr > 300 μmol/L、PT > 50 s (或INR > 6.5), 提示预后不良, 需行肝脏移植。对于非乙酰氨基酚所致的ALF, 若PT > 100 s (或INR > 6.5), 或满足以下任意3项: 急性或亚急性起病, 年龄 < 10岁或 > 40岁, PT > 50 s (或INR > 3.5), 血清TBil > 300 μmol/L, 系非甲非乙型肝炎、氟烷、特异性药物反应及Wilson病等病因, 则提示预后不良<sup>[19]</sup>。KCH考虑了病因对预后的影响因素, 是目前使用最多的判断ALF预后的参考标准。不足之处是: ①据荟萃分析, KCH的特异度较高, 而灵敏度较低, 这就可能会导致部分肝功能衰竭患者错过最佳的肝脏移植时机。②KCH中的肝性脑病为主观指标, 对预后的准确性可能有一定影响。因此, 临床医师可将MELD的高阴性预测值可与KCH的低灵敏度联合应用, 使可能内科治愈的患者避免不必要的肝脏移植<sup>[20]</sup>。

(四) 急性生理、年龄和慢性健康评分 (acute physiology, age and chronic healthy evaluation, APACHE)

1981年, Knaus将患者患病前的慢性健康状况与34个急性病理、生理性指标相结合, 推出了急性生理功能和慢性健康状况评分系统, 即APACHE I系统。1985年, Knaus进一步将急性生理学评分 (acute physiology score, APS)、年龄及慢性健康状态评分 (chronic health points, CPS) 组合, 推出了APACHE II。其中, APS中的34个指标精简为12项 (即体温、血压、心率、呼吸频率、血氧分压、动脉血PH、血钠、血钾、肌酐、血球压积和白细胞计数等), 每个指标的分值为0~4分, 年龄分值0~6分, CPS为2~5分, 三者之和即为最后得分, 总分为0~71分。1991年, Knaus又提出了APACHE III评分, 增加了尿素氮、尿量、白蛋白、胆红素和葡萄糖这5个新变量。目前, APACHE II/III评分是欧美国家重症监护病房应用最广泛的危重患者预后判断的评估系统。国内研究证实, 若APACHE II评分 > 12分, 或APACHE III评分 > 44分, 提示肝功能衰竭患者的预后差<sup>[21]</sup>。但国内使用APACHE进行肝功能衰竭预后判断的报道甚少, 还需要进一步验证其预测的准确性。

(五) 序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA)

1994年, 欧洲重症监护医学协会制订了SOFA评分系统, 涉及呼吸、血液、心血管、中枢神经系统、

肝和肾等六大系统 (详见表1<sup>[22]</sup>), 具有良好的评估器官衰竭严重程度及判断预后的功能。若SOFA评分 ≥ 12分则提示预后不良<sup>[23]</sup>。但是, 由于SOFA评分较少提及肝脏疾病因素, 还缺乏循证医学证据来证明是否适用于肝功能衰竭患者。

(六) 其他预后评估模型

由于上述评估系统存在一些不足, 相关学者不断地尝试建立更好的预后评估模型。2009年, Yamagishi利用计算机断层成像得来的肝脏体积 (computed tomography-derived liver volume, CTLV) 和标准化肝脏体积 (standardized liver volume, SLV), 提出预测公式:  $Z = -2.3813 - [0.15234 \times \text{TBil (mg/dl)}] + [4.5734 \times \text{CTLV/SLV}]$  (AUC = 0.8778)<sup>[24]</sup>。2012年, Kumar提出了ALFED模型, 包含动脉血氨、胆红素、INR和肝性脑病等4个变量。当评分从0~6逐渐增高时, 病死率相应升高<sup>[25]</sup>。同年, Naiki根据6个具有最大ROC曲线下面积的变量: 发病到肝性脑病明显进展的间隔时间、凝血酶原时间、总胆红素、直接胆红素和总胆红素比率、外周血小板计数、肝萎缩 (通过CT等影像学检查), 提出了急性肝功能衰竭患者的预后预测模型。当患者评分 ≥ 5分时, 则患者死亡的可能性大<sup>[26]</sup>。该评分系统有助于判断ALF患者的预后, 并决定是否行肝脏移植治疗, 但还需要进一步的临床验证。Rutherford将肝昏迷程度、TBil、INR、血磷及M30抗原纳入考虑, 提出了急性肝功能衰竭研究小组 (the acute liver failure study group, ALFSG) 指数, 该指数在预测病死率和评估肝移植的准确率等方面优于KCH和MELD, 三者的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积分别是: ALFSG指数为0.839、KCH为0.684、MELD为0.717<sup>[27]</sup>。

在我国, 引起肝功能衰竭的主要病因与国外不同, 以乙型肝炎病毒感染所致的肝功能衰竭最为多见<sup>[1]</sup>, 应用国外的预后评估系统可能会对结果存在影响。因此, 根据我国的疾病谱特征和患病人群特征, 建立起适合我国临床实践的肝功能衰竭评估模型以指导临床决策, 是今后研究的重点。我国学者也在这方面进行了尝试, 如刘添皇等<sup>[28]</sup>纳入肝性脑病、总胆红素、腹水程度、凝血酶原活动度、肝脏大小、血清肌酐和并发感染等7个指标而组成乙型慢加急性肝功能衰竭的预后评分系统 (见表2), 该系统与MELD评分的ROC曲线下面积分别为0.960 (95%可信区间为0.944~0.977) 和0.886 (95%可信区间为0.852~0.920)。Zheng等<sup>[29]</sup>将乙型肝炎相关因素指标 (e抗原的状态) 纳入而建立了ANN评分系统, 也在乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭患者的短期预后判断中显示了较好的效果, 其对乙型肝炎相关慢加急性肝功能衰竭预后的判断能力甚至优于MELD及其衍生的评分系统。但是上述评估系统的灵敏性和准确性还

需进一步的临床验证。

总之,良好的预测模型既要纳入指标客观实用、容易获得,又需具备较高的特异性和敏感性,才能达到帮助临床医师综合评估病情和指导临床决策的作用。目前使用最多的是KCH标准和MELD评分,在其基础上融合其他新兴的预后因素可能是今后肝功能衰竭预后评估的方向。

### 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- 2 程家喜,孙丽华,张跃新. 肝衰竭预后评估的研究进展[J]. 中华临床感染病杂志,2014,7(2):188-192.
- 3 聂青和. 肝衰竭实验室检测的临床价值及新指标评价[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(9):666-669.
- 4 Lee WM. Acute liver failure[J]. Semin Respir Crit Care Med,2012,33(1):36-45.
- 5 Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American association for the study of liver diseases position paper on acute liver failure 2011[J]. Hepatology,2012,55(3):965-967.
- 6 Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality[J]. Liver International,2013,33(1):40-52.
- 7 Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure[J]. Hepatology,2007,46(6):1844-1852.
- 8 陈刚,徐爱芳,李宏波,等. 慢性重型乙型肝炎患者血清游离脂肪酸水平的变化及意义[J]. 检验医学,2009,24(5):364-366.
- 9 Selcuk H, Uruc I, Temel MA, et al. Factors prognostic of survival in patients awaiting liver transplantation for end-stage liver disease[J]. Dig Dis Sci,2007,52(11):3217-3223.
- 10 Bernal W. Lactate is important in determining prognosis in acute liver failure[J]. J Hepatol,2010,53(1):209-210.
- 11 Craig DG, Lee A, Hayes PC, et al. Review article: the current management of acute liver failure[J]. Aliment Pharmacol Ther,2010,31(3):345-358.
- 12 Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure[J]. Gastroenterology,2012,143(5):1237-1243.
- 13 Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure in chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol,2012,27(4):662-669.
- 14 Zheng YB, Huang ZL, Wu ZB, et al. Dynamic changes of clinical features that predict the prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure: a retrospective cohort study[J]. Int J Med Sci,2013,10(12):1658-1664.
- 15 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. Br J Surg,1973,60(8):646-649.
- 16 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology,2000,31(4):864-871.
- 17 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology,2001,33(2):464-470.
- 18 Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD[J]. Gastroenterology,2006,130(6):1652-1660.
- 19 O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure[J]. Gastroenterology,1989,97(2):439-445.
- 20 Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation[J]. Transplant Proc,2006,38(7):2097-2098.
- 21 蒋忠胜,江建宁,张鹭,等. APACHE II/III评分和SAPS II评分预测肝衰竭预后的比较[J]. 中国急救医学,2008,28(1):9-11.
- 22 Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine [J]. Intensive Care Med,1996,22(7):707-710.
- 23 Cholongitas EB, Betrossian A, Leandro G, et al. King's criteria, APACHE II, and SOFA scores in acute liver failure[J]. Hepatology,2006,43(4):881.
- 24 Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, et al. A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis [J]. J Gastroenterol,2009,44(6):615-623.
- 25 Kumar R, Shalimar, Sharma, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure[J]. Gut,2012,61(7):1068-1075.
- 26 Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation[J]. Hepatol Res,2012,42(1):68-75.
- 27 Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure[J]. Gastroenterology,2012,143(5):1237-1243.
- 28 刘添皇,朱建芸,张绍全,等. 乙型慢加急性肝功能衰竭严重程度评估的预后评分系统的建立[J]. 中华传染病杂志,2010,28(5):293-296.
- 29 Zheng MH, Shi KQ, Lin XF, et al. A model to predict 3-month mortality risk of acute-on-chronic hepatitis B liver failure using artificial neural network[J]. J Viral Hepat,2013,20(4):248-255.

(收稿日期: 2014-10-24)

(本文编辑: 孙荣华)

陈竹, 曾义岚, 王丽, 等. 肝功能衰竭预后评估的研究进展 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9 (5): 612-615.