

MELD与血清钠比值对肝硬化患者预后的评估

吕晓辉, 陈玉帅, 刘红波, 王炳元, 孙明军, 宋敏

■背景资料

终末期肝病模型(MELD)是2000年由美国Mayo Clinic的Malinchoc和Kamath提出的一个新的评分模型。最初是用来判断肝硬化患者经颈静脉肝内门腔吻合术(TIPS)的短期预后,但其局限性日益显露。有研究表明血清钠与肝硬化患者的死亡率有关。因此最近有学者提出MESO评分,他结合了MELD与血清钠对于肝硬化预后评估的优点,但其对肝硬化患者预后评估报道较少。

吕晓辉, 陈玉帅, 王炳元, 孙明军, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001
刘红波, 中国医科大学附属统计学教研室 辽宁省沈阳市 110001
宋敏, 中国医科大学病理教研室 辽宁省沈阳市 110001
吕晓辉, 2007年中国医科大学博士, 副教授, 主要从事重型肝炎肝衰竭发病机制及病理的研究。
国家“十五科技攻关”基金资助项目, No. 20003BA753C
作者贡献分布: 主要资料收集、数据分析和文章起草由吕晓辉完成; 病例选择及部分数据分析由陈玉帅与刘红波完成; 文章修改和审阅由王炳元、孙明军及宋敏完成。
通讯作者: 吕晓辉, 副教授, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院消化内科。lvxiaohui1122@163.com
电话: 024-83282563
收稿日期: 2010-07-01 修回日期: 2010-09-08
接受日期: 2010-09-13 在线出版日期: 2010-10-18

Validation of model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor in patients with cirrhosis

Xiao-Hui Lv, Yu-Shuai Chen, Hong-Bo Liu, Bing-Yuan Wang, Ming-Jun Sun, Min Song

Xiao-Hui Lv, Yu-Shuai Chen, Bing-Yuan Wang, Ming-Jun Sun, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Hong-Bo Liu, Department of Statistics, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Min Song, Department of Pathology, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the National Key Technology R&D Program during the 10th Five-Year Plan Period, No. 2003BA753C

Correspondence to: Associate Professor Xiao-Hui Lv, Department of Gastroenterology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. lvxiaohui1122@163.com

Received: 2010-07-01 Revised: 2010-09-08

Accepted: 2010-09-13 Published online: 2010-10-18

Abstract

AIM: To compare the accuracy of model for end-stage liver disease (MELD) to serum sodium (SNa) ratio (MESO) with MELD score and modified Child-Turcotte-Pugh (CTP) score for predicting the short-term survival of cirrhotic patients.

METHODS: The data for 256 patients with cirrhosis were analyzed using a cohort method.

The patients were graded based on MELD score into two groups (MELD \leq 17 and MELD $>$ 17). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was used to compare the predictive accuracy of MESO index, MELD score and modified CTP score.

RESULTS: Overall, MESO index and MELD score were significantly better than CTP score in predicting the risk of mortality at 1 mo (0.866 and 0.819 vs 0.722, both $P < 0.01$) and 3 mo (0.875 and 0.820 vs 0.721, both $P < 0.01$). In the low-MELD group, the AUC of MESO index and CTP was significantly higher than that of MELD score at 1 mo and 3 mo (0.758, 0.759; 0.754, 0.732 vs 0.608, 0.611, all $P < 0.01$). However, in the high-MELD group, the AUC of MESO index and MELD score was higher than that of CTP score at 1 mo and 3 mo though there were no significant differences (0.762, 0.779; 0.737, 0.773 vs 0.710, 0.752, all $P > 0.05$).

CONCLUSION: MESO index is superior to MELD score and modified CTP score in the prediction of the short-term survival of patients with cirrhosis.

Key Words: Cirrhosis; Child-Turcotte-Pugh; Model for end-stage liver disease; Model for end-stage liver disease to serum sodium ratio

Lv XH, Chen YS, Liu HB, Wang BY, Sun MJ, Song M. Validation of model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor in patients with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3084-3088

摘要

目的: 比较终末期肝病模型(MELD)、MELD与血清钠比值(MESO)及Child-Pugh分级(CTP)对失代偿期肝硬化患者短期生存率的预测能力。

方法: 256例失代偿期肝硬化患者,按MELD模型、MESO及Child-Pugh分级评分;应用ROC曲线评价每一预测模型对于失代偿期肝硬化患者短期生存率的预测结果。

■同行评议者

郑素军, 副主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

结果: 预测患者1 mo及3 mo内的病死率, MESO及MELD明显优于CTP评分(1 mo: 0.866, 0.819 vs 0.722; 3 mo: 0.875, 0.820 vs 0.721, 均 $P<0.01$); 在低MELD组, MESO及CTP明显优于MELD评分, 差异显著(0.758, 0.759; 0.754, 0.732 vs 0.608, 0.611; $P<0.01$). 然而在高MELD组, MESO及MELD优于CTP评分, 但无显著性差异(0.762, 0.779; 0.737, 0.773 vs 0.710, 0.752, $P>0.05$).

结论: MESO评分系统, 由于同时考虑了MELD及血清钠(sNa), 其对失代偿期肝硬化患者预后评估能力优于MELD及CTP评分系统.

关键词: 肝硬化; Child-Pugh分级; 终末期肝病模型; 终末期肝病模型与血清钠比值

吕晓辉, 陈玉帅, 刘红波, 王炳元, 孙明军, 宋敏. MELD与血清钠比值对肝硬化患者预后的评估. 世界华人消化杂志 2010; 18(29): 3084-3088

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3084.asp>

0 引言

失代偿期肝硬化患者预后不佳, 已成为非肿瘤性疾病致死的重要原因之一. 如何评估失代偿期肝硬化患者的病情严重程度及预后, 众多学者提出了评价方法, 但不同方法对疾病预后的预测能力尚有争议^[1,2]. 目前大多数学者采用Child和Turcotte于1964年提出的Child-Turcotte分级及1972年Pugh对其修改而形成的Child-Pugh分级, 以评价肝硬化患者肝功能储备、手术风险以及预后. Child-Pugh分级(Child-Turcotte-Pugh, CTP)以胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹水及肝性脑病作为评价指标, 但存在很多局限性. 如其评价指标肝性脑病及腹水评价的主观性强, 而且失代偿期肝硬化患者的一个重要并发症是肝肾综合征, CTP却未考虑肾功能^[3]. Malinchoc等研究也认为CTP结合肾功能检查可更准确预测肝硬化患者的短期生存率. 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)是在2000年Malinchoc和Kamath提出的一个新的评分模型, 最初是用来判断肝硬化患者经颈静脉肝内门腔吻合术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)的短期预后, 2002年被美国全国器官分配联合网络正式规定为筛选肝移植的标准. MELD评分系统采用血清胆红素、血肌酐、凝血酶原时间的国际化比值和病因作为参数进行量化得出分值, 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, 有其优于CTP之处^[4,5]. 但MELD有其不足之处, 统计学分析显示肝硬化门脉高压的并发症如腹水、胃肠道出血、肝性脑病等对MELD的判断功能无明显影响, 但以上并发症都会对患者的生命造成直接威胁, 有可能使统计学分析与患者的实际预后不一致. 腹水是肝硬化的主要表现, 腹水患者常伴有低钠血症, 研究表明低钠血症与死亡率密切相关, 并作为肝硬化患者预后的独立危险因子^[6]. 同时血清钠(serum sodium, sNa)水平具有客观性强, 重复性好等优点. 最近有学者提出MESO评分(MELD与sNa比值), 用于评估肝硬化患者的预后^[6,7], 但目前研究甚少. 我们旨在比较MESO、MELD及CTP对失代偿期肝硬化患者短期预后的评估能力.

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国医科大学附属第一医院2003-2005住院的具有完整资料的失代偿期肝硬化患者256例, 男201例, 女55例, 年龄31-72岁. 诊断标准符合肝硬化的临床表现、生化及影像学特点^[8,9]. 除外合并肝癌、慢性肾功能不全、TIPS术后及抗肿瘤治疗的患者. 患者随访至3 mo.

1.2 方法

1.2.1 指标观察: 收集患者住院后的首次检验检查指标, 包括白蛋白、总胆红素、肌酐、凝血酶原时间、凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)及sNa等.

1.2.2 MELD评分、MESO评分及CTP: MELD评分 = $3.78 \times \log_e(\text{胆红素}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.57 \times \log_e(\text{肌酐}) + 6.43$ ^[10]; MESO指数 = $(\text{MELD评分} / \text{sNa}) \times 10$ ^[7]; CTP以胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹水及肝性脑病作为评价指标, 将患者分为A、B、C 3级.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行统计学分析. 应用ROC曲线评价CTP、MELD及MESO 3种评分方法的预测能力. 根据ROC曲线的敏感性和特异性决定3种模型对失代偿期肝硬化患者1及3 mo生存率预测的最佳临界值. 应用Pearson's相关分析对数据进行分析. $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者临床特征 256例患者中, 男201例(78.5%), 女55例(21.5%), 平均年龄54.3岁. 肝硬化的病因中, 157(61.3%)为HBV感染, 39(15.2%)

■ 研发前沿

如何正确评价终末期肝病患者的预后已成为目前国际上广泛关注的热点问题. MESO及MELD是否能取代Child-Pugh分级在肝病中的作用尚需要进一步研究.

■ 相关报道

Botta等认为MELD评分是评价欧洲肝硬化患者短期和中期存活率较好的方法,但也有一部分研究则认为MELD的这种优势并不明显。

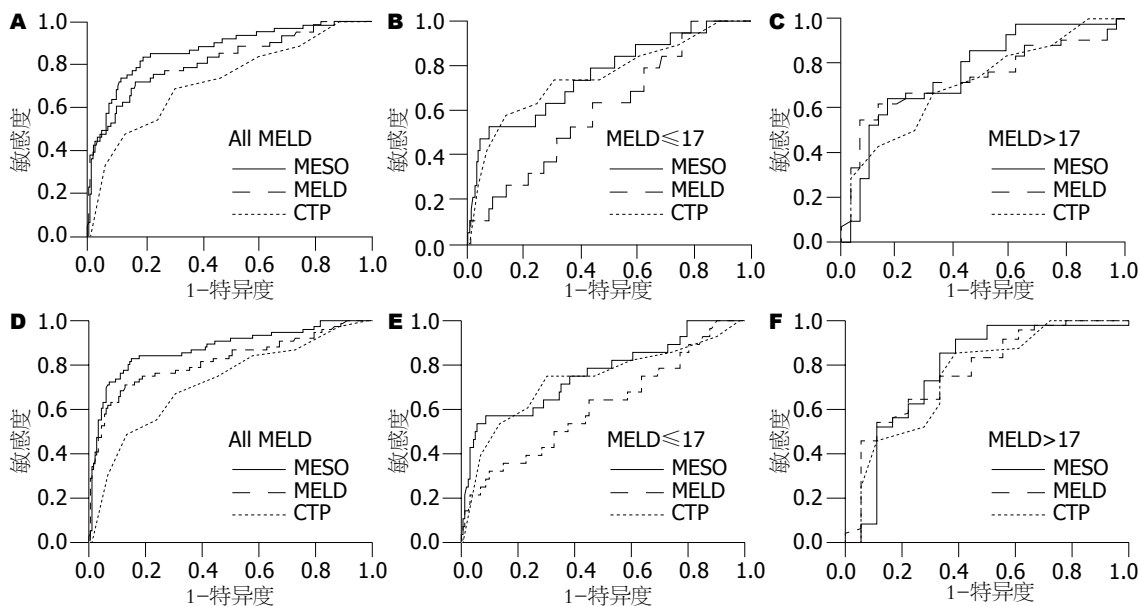


图1 MELD、MESO及CTP评价患者生存1及3 mo的ROC分析。A: 所有患者(1 mo); B: MELD \leq 17(1 mo); C: MELD $>$ 17(1 mo); D: 所有患者(3 mo); E: MELD \leq 17(3 mo); F: MELD $>$ 17(3 mo)。

为HCV感染,腹水发生率为43%,低钠血症(≤ 130 mEq/L)^[11]发生率为32%。CTP A级患者有59(23.1%),CTP B级有91(35.5%),CTP C级106(41.4%)。MELD及MESO分别为 15.1 ± 6.3 及 1.1 ± 0.5 。死亡组患者sNa值低于生存组(126.9 ± 7.2 vs 136.6 ± 7.7 , $P < 0.001$,表1)。

2.2 比较MELD, MESO及CTP对肝硬化患者1及3 mo死亡率的预测能力 应用ROC曲线分析MELD、MESO及CTP系统预测失代偿期肝硬化患者1及3 mo内的病死率(图1,表2)。可见MESO及MELD明显优于CTP分级(1 mo AUC: 0.866, 0.819 vs 0.722; 3 mo AUC: 0.875, 0.820 vs 0.721);在低MELD组, MESO及CTP明显优于MELD评分(AUC: 0.758, 0.759; 0.754, 0.732 vs 0.608, 0.611, $P < 0.001$);然而在高MELD组, MESO及MELD优于CTP分级(AUC: 0.762, 0.779; 0.737, 0.773 vs 0.710, 0.752, $P > 0.05$)。

2.3 比较高低MELD组患者的临床特征 死亡组患者MESO指数, MELD评分, CTP评分高于生存组($P < 0.01$);死亡组患者sNa低于生存组($P < 0.01$);死亡组中,低MELD患者sNa低于高MELD组(124.3 ± 5.4 vs 128.6 ± 7.2 , $P < 0.01$,表3)。

3 讨论

人们对失代偿期肝硬化患者预后评价方法的评价结果一直存在争议。尽管CTP及MELD评分系统应用于肝硬化患者预后的评估,但其局限性日益显露。有研究表明sNa与肝硬化患者的

表1 患者临床特征 ($n = 256$)

临床特征	数值
年龄(岁)	$54.3 \pm 11.5(31-72)$
男/女(n)	201/55
病因(n)	
HBV/HCV/酒精/其他	157/39/24/36
腹水(n (%))	
有/无	110/146(43/57)
CTP分级(n)	
Class A/B/C	59/91/106
INR	$1.6 \pm 0.6(1.0-5.2)$
MELD(分)	$15.1 \pm 6.3(5.8-36.6)$
MESO(分)	$1.1 \pm 0.5(0.4-3.2)$
sNa(mEq/L)	$134.3 \pm 7.8(120-149)$
死亡组	$126.9 \pm 7.2(120-145)^b$
存活组	$136.6 \pm 7.7(126-149)$

^b $P < 0.01$ vs 存活组。

死亡率有关,是独立于MELD的独立危险因素。MESO评分结合了MELD与sNa对于肝硬化预后评估的优点,但其对肝硬化患者预后评估报道较少。

本研究回顾性分析了256例失代偿期肝硬化患者1及3 mo的短期预后,应用ROC曲线比较MESO, MELD及CTP 3种评分系统对疾病预后的评估能力。结果表明, MELD明显优于CTP分级,而MESO评分进一步提高了MELD对于预后评估的AUC值。因此, MESO及MELD(尤其MESO)明显优于CTP分级。

表 2 MELD、MESO及CTP评价患者生存1及3 mo的ROC分析

预测系统	1 mo					3 mo				
	敏感性(%)	特异性(%)	最佳临界值	AUC	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	最佳临界值	AUC	95%CI
MESO	83.6	80.5	1.21	0.866	0.812-0.921	83.9	85.0	1.23	0.875	0.823-0.927
MELD	72.1	83.1	17.0	0.819	0.753-0.885	71.1	87.2	17.5	0.820	0.756-0.884
CTP	68.9	69.2	9.5	0.722	0.692-0.752	67.1	69.4	9.5	0.721	0.689-0.753

表 3 MELD≤17及>17组患者临床特征

临床特征	MELD≤17			MELD>17		
	死亡	生存	P值	死亡	生存	P值
人数(n)	24	159		52	21	
年龄(岁)	52.7±12.2	53.4±11.6	0.716	56.8±10.7	54.4±10.3	0.357
男/女(n)	20/4	123/36	0.359	41/11	17/4	0.558
腹水 n(%)	19(79.2)	39(24.5)	<0.001	46(88.5)	6(28.6)	<0.001
CTP A/B/C(%)	16.7/12.5/70.8	26.4/44/29.6	<0.01	11.5/23.1/65.4	33.3/28.6/38.1	0.015
MELD(分)	12.4±2.7	11.6±2.6	0.026	24.5±5.1	20.6±3.3	0.002
MESO(分)	1.1±0.3	0.9±0.2	<0.001	2.0±0.5	1.5±0.4	0.001
sNa(mEq/L)	124.3±5.4 ^b	137.2±7.3 ^c	<0.001	128.6±7.2	137.3±11.6	<0.001

^bP = 0.002, ^cP = 0.028 vs MELD>17组.

为了更准确地评估各系统, 我们把患者进一步分为低MELD(MELD≤17)及高MELD(MELD>17)。有趣的是, 我们发现在低MELD组, MESO及CTP的AUC高于MELD评分, 即这组患者MESO及CTP优于MELD。Huo等^[12]研究也表明肝硬化的并发症包括腹水, 肝性脑病及上消化道出血等, 而由于MELD并不能反映上述指标, 因此在某些患者, 应用MELD评分可能会低估患者死亡的风险。我们的研究亦表明, 尽管MELD对于失代偿期肝硬化患者预后评估的有效性, 但MELD结合sNa(MESO)明显提高对于低MELD组患者预后评估的AUC值。Biggins等^[13]认为sNa与腹水患者的死亡率密切相关, 而MELD可能会低估这些患者死亡率。Heuman等^[14]研究表明低钠血症及腹水是决定肝硬化患者预后的独立危险因素, 尤其当患者的MELD值<21。但是sNa对肝硬化患者预后评估的研究较少^[15]。

我们在研究中发现低MELD组死亡患者的sNa明显低于高MELD组, 这或许可以解释为什么对低MELD组肝硬化患者预后评估时, 应用MESO评分优于MELD评分。我们的研究表明, 应用MESO评分对肝硬化患者预后评估, 其敏感性达到83.6%, 特异性达到80.5%。

总之, 本研究表明, MESO评分系统, 由于同时考虑了MELD及sNa, 其对失代偿期肝硬化患

者预后评估能力优于MELD及CTP评分系统。

4 参考文献

- Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Different model for end-stage liver disease score block distributions may have a variable ability for outcome prediction. *Transplantation* 2005; 80: 1414-1418
- Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, Rosenberg ES, Easley KA, Anania FA, Rutherford RE. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1774-1780
- Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S100-S107
- Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg* 2005; 140: 650-654; discussion 655
- Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005; 242: 244-251
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359: 1018-1026
- Huo TI, Wang YW, Yang YY, Lin HC, Lee PC, Hou MC, Lee FY, Lee SD. Model for end-stage liver dis-

■创新盘点

本文回顾性分析了256例失代偿期肝硬化患者的临床资料, 应用ROC曲线比较了MESO、MELD评分及Child-Pugh分级评估失代偿期肝硬化患者短期预后的能力, 并充分评析了MESO优于MELD及Child-Pugh分级的原因, 具有重要的临床指导意义。

■同行评价

本文新颖性较好, 对于指导治疗、评估预后失代偿期肝硬化有重要的意义。

- ease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007; 27: 498-506
- 8 Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005; 42: 826-832
 - 9 Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2006; 12: 65-71
 - 10 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
 - 11 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
 - 12 Huo TI, Lin HC, Wu JC, Hou MC, Lee FY, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Limitation of the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis-related complications. *Clin Transplant* 2006; 20: 188-194
 - 13 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
 - 14 Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihas 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
 - 15 Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002; 162: 323-328

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)