

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00485

肝硬化疾病评分模型实验研究

王正华¹, 郑军^{1*}, 王群兴², 罗春华², 王雅琴³

1. 三峡大学第一临床医学院普通外科, 宜昌 443003
2. 三峡大学第一临床医学院检验科, 宜昌 443003
3. 三峡大学医学院病理研究室, 宜昌 443002

[摘要] **目的** 建立实验性大鼠肝硬化疾病评分模型(scoring model for liver cirrhosis disease, SLCD),为临床早期预防及治疗肝硬化疾病提供参考依据。**方法** 采用复合因素法建立实验性大鼠肝硬化诱导模型,对肝硬化诱导过程中不同时相点大鼠肝组织损害程度和血清学肝功能储备变化进行动态观察。运用物元分析法获得实验性大鼠 SLCD 评分公式。**结果** 实验性大鼠肝硬化模型复制成功。选取年龄、血清总胆红素(TBil)、血清白蛋白(Alb)、血清前白蛋白(PA)、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、血清肌酐(SCr)等6个检测指标,成功构建了实验性大鼠 SLCD 及 SLCD 评分公式。评估程度以 R 值表示,随着病变程度和纤维化程度加重, R 值逐渐降低。 $R=1$ 表示肝脏组织正常; $0.702 \leq R < 1$ 表示肝脏炎症反应和局灶性变性、坏死; $0.542 \leq R < 0.702$ 表示肝脏出现纤维组织增生现象; $0.352 \leq R < 0.542$ 有假小叶形成,为肝硬化期; $R < 0.352$ 表示肝硬化后期。**结论** SLCD 评分公式能较敏感而准确地反映实验性肝硬化大鼠肝脏损害及肝功能储备情况,若能在临床进一步证实其运用价值,则可为临床早期预防及治疗肝硬化疾病提供参考依据。

[关键词] 实验性肝硬化;评分模型;物元分析法

[中图分类号] R 657.31

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)05-0485-05

Experimental study of scoring model for liver cirrhosis diseases

WANG Zheng-hua¹, ZHENG Jun^{1*}, WANG Qun-xing², LUO Chun-hua², WANG Ya-qin³

1. Department of General Surgery, The First Clinical Medicine College, China Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei, China
2. Department of Clinical Laboratory, The First Clinical Medicine College, China Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei, China
3. Department of Pathology, College of Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China

[Abstract] **Objective** To establish a scoring model for liver cirrhosis disease(SLCD) in experimental rats, so as to provide evidence for early clinical prevention and treatment of liver cirrhosis diseases. **Methods** The liver cirrhosis model was induced in rats by composite factor method. The damages of hepatic tissues and the changes of serological liver function were observed in different phases of the rat liver cirrhosis model. The SLCD formula was obtained using the Matter-Element Analysis method. **Results** The experimental liver cirrhosis model was successfully established in rats. The experimental rat SLCD and SLCD formula were successfully constructed using the following 6 parameters, the age, total bilirubin, albumin, prealbumin, prothrombin time-international normalized ratio, and serum creatinine. The score was expressed as the R value, which gradually decreased with the aggravation of lesion and fibrosis. $R=1$: the liver tissue was normal; $0.702 \leq R < 1$: there were inflammatory reaction, focal degeneration and necrosis in the liver; $0.542 \leq R < 0.702$: there was fibroplasia in the liver; $0.352 \leq R < 0.542$: pseudolobules were formed, and it was in the liver cirrhosis stage; and $R < 0.352$: it was in the later stage of liver cirrhosis. **Conclusion** The SLCD model can sensitively and accurately display the liver impairment and liver function reserve during experimental liver cirrhosis in rats. It may help the early prevention, diagnosis and treatment of the cirrhosis diseases if relevant clinical evidence is obtained.

[Key words] experimental liver cirrhosis; evaluation model; Matter-Element Analysis method

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(5): 485-489]

[收稿日期] 2010-12-06 **[接受日期]** 2011-03-16

[基金项目] 三峡大学培优基金(2010PY061). Supported by Fund for Training of Excellent Students of China Three Gorges University (2010PY061).

[作者简介] 王正华, 硕士生. E-mail: arthurinyichang@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0717-6485275, E-mail: zhengjun1995@163.com

CTP (Child-Turcotte-Pugh)分级、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)是目前临床上常用的肝硬化患者肝脏功能评分系统,能较准确地反映各类肝硬化失代偿期及终末期肝脏的损害、肝功能储备,其中 MELD 能有效评估终末期肝硬化患者的短期存活率^[1-2]。然而,许多临床研究发现,现行的 CTP 及 MELD 评分系统在发现及评估肝硬化患者早期肝脏损害及肝功能储备变化等过程中存在缺陷,难以满足临床的预防及诊疗需求^[3-5]。因此,寻求一个新的评分系统以提高临床早期预防及评估肝硬化疾病的疗效则显得尤为重要。本研究通过复制实验性大鼠肝硬化模型,检测大鼠各相关指标的动态变化并观察大鼠肝脏病理形态学改变,同时运用物元分析法^[6]获得肝硬化疾病评分模型(scoring model for liver cirrhosis disease, SLCD)的评分公式,以期能够更加准确、有效地评估肝脏损害及肝功能储备情况,为临床早期预防及诊疗肝硬化疾病提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 药品与主要试剂 分析纯 CCl₄(天津市恒兴化学试剂制造有限公司,批号:20090323),橄榄油(西班牙亿芭利橄榄油公司,批号:20090522),胆固醇(天津市博迪化工股份有限公司);血清前白蛋白(PA)试剂盒(上海基恩科技有限公司),血清总胆红素(TBil)试剂盒(四川新成生物科技有限公司);日立 7600 全自动生化分析仪(Hitachi 公司)。

1.2 动物来源、模型制备及处理 选取 2 个月龄左右的雄性 Wistar 大鼠 60 只,体质量 250 g 左右,购自湖北省疾病预防控制中心[实验动物生产许可证号:SCXK(鄂)2008-0005,质量合格证号:No.00009347],运用复合因素法^[7]复制大鼠肝硬化模型。

动物常规适应性饲养 1 周后开始实验,随机分为正常组(10 只)和模型组(50 只)。正常组给予普通饲料喂养;模型组予以复合因素法^[7]喂养,饲料为 80% 玉米面、20% 动物油、0.5% 胆固醇,自由饮水。模型组大鼠首次以 3 ml/kg 剂量腹腔注射 40% CCl₄-橄榄油溶液,以后每隔 3 d 按 2 ml/kg 剂量腹腔注射,以假小叶形成作为判定大鼠肝硬化模型成功的唯一标准;正常组大鼠在各时相点腹腔注射等量生理盐水。

实验前正常组及模型组大鼠经颈静脉窦体外穿刺取血各 2 ml 用以检测相关指标,同时随机取 2 只正常组大鼠的肝脏,于 10% 甲醛溶液中固定 24 h 后制成病理石蜡切片,行 H-E 染色。在实验第 2、4、6、8、10 周时将模型组大鼠经颈静脉窦体外穿刺取血各 2 ml 检测相关指标,同时各时相点分别随机取 5 只大鼠肝脏,于 10% 甲醛溶液中固定 24 h 后制成病理

石蜡切片,行 H-E 染色,观察肝脏损害、肝功能储备及肝脏组织病理动态变化。

1.3 评分模型的检测指标 SLCD 选取了年龄、TBil、血清白蛋白(Alb)、PA、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、血清肌酐(SCr)等检测指标。常规肝功能检测均在三峡大学第一临床医学院检验科完成。

1.4 CTP 分级标准 CTP 分级标准主要采用 5 项指标:Alb、TBil、腹水、肝性脑病、PT,将每项变量评 1~3 分,5 项分值相加,总分越多则病情越重^[8]。

1.5 SLCD 评分公式建立 在构建 SLCD 过程中,首次将“物元分析法”^[6]成功引入医学肝硬化评分模型领域。物元分析法在本研究中主要解决各检测指标在 SLCD 中所占权重问题。具体使用方法为:(1)实验中的各时相点用 T_m 表示,检测指标用 C_n 表示,量值用 X_{ji} 表示($j=1,2,\dots,m; i=1,2,\dots,n$),成功构建如下物元 R_{nm} ,即:

$$R_{nm} = \begin{pmatrix} & T_1 & T_2 & \cdots & T_m \\ C_1 & X_{11} & X_{21} & \cdots & X_{m1} \\ C_2 & X_{12} & X_{22} & \cdots & X_{m2} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ C_n & X_{1n} & X_{2n} & \cdots & X_{mn} \end{pmatrix}$$

(2)隶属度(U)确定

为了获得各检测指标在 SLCD 中所占权重,应确定衡量标准,这个标准用隶属度来衡量。确定方法如下:对于越小越优型的检测指标

$$U_{ji} = \frac{\max X_{ji} - X_{ji}}{\max X_{ji} - \min X_{ji}}$$

对于越大越优型的检测指标

$$U_{ji} = \frac{X_{ji} - \max X_{ji}}{\max X_{ji} - \min X_{ji}}$$

其中 $\max X_{ji}$ 和 $\min X_{ji}$ 分别表示各项指标在各时相点中所对应量值 X_{ji} 中的最大值与最小值($j=1,2,\dots,m; i=1,2,\dots,n$)。

(3)隶属度到关联数变换

关联变换就是隶属度与关联系数的相互转换,由于关联系数(ξ)与隶属度函数等价,因此关联系数 ξ_{ji} 由隶属度系数 U_{ji} 确定,即: $\xi_{ji} = U_{ji}$ ($j=1,2,\dots,m; i=1,2,\dots,n$)。

(4)模糊物元建立

$$R_{\xi} = \begin{pmatrix} & T_1 & T_2 & \cdots & T_m \\ C_1 & \xi_{11} & \xi_{21} & \cdots & \xi_{m1} \\ C_2 & \xi_{12} & \xi_{22} & \cdots & \xi_{m2} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ C_n & \xi_{1n} & \xi_{2n} & \cdots & \xi_{mn} \end{pmatrix}$$

(5)求得 SLCD 中各检测指标权重

用 W_j 表示每项检测指标所占权重:

$$W_j = \frac{\sum_{i=1}^m \xi_{ji}}{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m \xi_{ji}}$$

此时有

$$R_w = \begin{vmatrix} C_1 & C_2 & \cdots & C_n \\ W_1 & W_2 & \cdots & W_n \end{vmatrix}$$

对实验数据进行整理获得评分公式。

1.6 统计学处理 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对 ALT、Tbil、Alb、PA、PT-INR 及 SCr 的各时相点检查结果分别与其相应正常值进行对比, 运用 Excel 函数进行配对 t 检验分析。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 大鼠的死亡率及腹水生成率 腹腔注射 40%

CCl_4 -橄榄油溶液后, 在第 1、2、4、6、8、10 周内分别有 2、2、0、4、7、0 只大鼠死亡, 模型组大鼠死亡率为 30%(15/50)。第 2、4、6 周时随机解剖的大鼠中未见腹水形成, 第 8 周时随机解剖的 5 只大鼠中有 1 只出现腹水(约 2 ml)。第 10 周时, 随机解剖的 5 只大鼠中有 2 只出现腹水(超过 2 ml), 腹水生成率为 40%(2/5)。

2.2 常规肝功能检测结果 给药后至第 2 周, 肝功能各检测指标均出现大幅度变动, 反映了大鼠肝脏的急性损伤程度, 为急性肝损伤期。给药后第 4 周至第 10 周, 部分检测指标出现较明显改变, 其变化幅度反映了慢性肝损伤程度, 为慢性肝损伤期; 正常组大鼠各检查指标无明显变化。具体结果见表 1。

表 1 不同时相点大鼠肝功能指标检测结果

Tab 1 Liver function indicators at different time points in rats

Group	N	Age t/week	$(\bar{x} \pm s)$					
			ALT $\mu\text{B}/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	TBil $\mu\text{B}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	Alb $\rho_{\text{B}}/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	PA $\rho_{\text{B}}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	PT-INR	SCr $\mu\text{B}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$
Normal	10	9	43.93±6.10	0.62±0.18	22.29±1.11	14.30±3.06	0.76±0.02	20.42±2.60
Model								
Before medication	50	9	43.98±6.43	0.62±0.19	22.28±1.13	14.56±3.69	0.76±0.02	20.50±2.82
2 nd week	46	11	610.50±189.32**	2.11±0.62**	21.35±1.02**	8.54±2.60**	0.79±0.02**	29.34±3.04**
4 th week	41	13	103.23±33.91**	1.84±0.42**	19.80±0.27**	9.87±3.42**	0.84±0.04**	25.13±1.56**
6 th week	32	15	240.54±41.13**	2.42±0.51**	18.39±0.45**	7.03±0.61**	0.88±0.03**	27.74±0.37**
8 th week	20	17	480.29±188.52**	3.15±0.92**	15.98±1.24**	4.76±1.42**	0.92±0.06**	32.11±4.83**
10 th week	15	19	959.38±139.91**	17.06±1.69**	10.33±0.99**	2.93±0.47**	0.92±0.04**	31.30±0.52**

ALT: Alanine aminotransferase; TBil: Total bilirubin; Alb: Albumin; PA: Prealbumin; PT-INR: Prothrombin time-international normalized ratio; SCr: Serum creatinine. ** $P < 0.01$ vs normal group or before medication

2.3 肝组织病理变化 正常组大鼠各时相点的病理切片无明显变化(图 1A)。给药后第 2 周, 大鼠肝脏病理切片显示大鼠实质细胞出现炎症反应和局灶性变性、坏死, 纤维细胞增殖少见, 为急性肝损伤期(图 1B)。第 4 周, 镜下出现纤维组织增生现象(图 1C)。第 6 周, 病理切片显示肝细胞变性、坏死和纤维组织增生现象明显, 同时可见部分假小叶形成(图 1D), 表明肝硬化模型形成。第 8 周, 病理切片显示肝细胞变性、坏死和纤维组织增生现象更加明显, 光镜下可见显著的纤维组织增生和典型假小叶形成(图 1E), 随机解剖的 5 只大鼠中发现有 1 只出现腹水, 表明标准肝硬化模型形成。第 10 周, 病理切片显示上述现象更加明显, 光镜下可见显著的纤维组织增生及典型假小叶形成(图 1F), 随机解剖的 5 只大鼠中有 2 只出现腹水。模型组剩余的 10 只大鼠继续饲养, 并进一步观察。

2.4 SLCD 评分公式 SLCD 公式为 $R = a \times W +$

$b \times T + c \times A + d \times P + e \times I + f \times C$, 运用物元分析法^[6]获得各检测指标在 SLCD 中所占权重(a, b, c, d, e, f), 对实验数据进行整理分析后可得:

$$R = 0.16 \times \frac{20 - W}{10} + 0.24 \times \frac{17.06 - T}{16.44} + 0.2 \times \frac{A - 10.33}{11.95} + 0.14 \times \frac{P - 2.93}{11.63} + 0.14 \times \frac{0.92 - I}{0.16} + 0.12 \times \frac{32.11 - C}{11.61}$$

上式中 W、T、A、P、I、C 分别代表评分模型中年龄和 TBil、Alb、PA、PT-INR、SCr 的大鼠血清检测值。

给药前 $R = 1$, 模型组及正常组大鼠肝脏功能正常。给药后至第 4 周, 模型组 46 只大鼠 CTP 分级均为 A 级, 各大鼠之间无明显差异; 用 SLCD 评分后, 给药后第 2 周 $0.702 \leq R < 1$, 各大鼠肝脏有不同程度的炎症反应及局灶性变性、坏死, 随着病变程度加重, R 值逐渐降低; 第 2 周到第 4 周 $0.542 \leq R <$

0.702,各大鼠肝脏不同程度纤维增生现象,随着增生程度加重, R 值逐渐降低。给药后第6周,模型组27只(第6周剩余32只大鼠,随机取5只大鼠进行肝脏病理观察之后剩余27只)大鼠中,CTP分级A级23只、B级4只,同级中各大鼠间无明显差异;用SL-

CD评分后, $0.352 \leq R < 0.542$,代偿期23只大鼠随着纤维化程度加重,数值逐渐降低。第8周至第10周,20只肝硬化失代偿期大鼠CTP分级均为C级,各大鼠间无明显差异;用SLCD评分后, $R < 0.352$,随着纤维化程度加重, R 值逐渐降低。

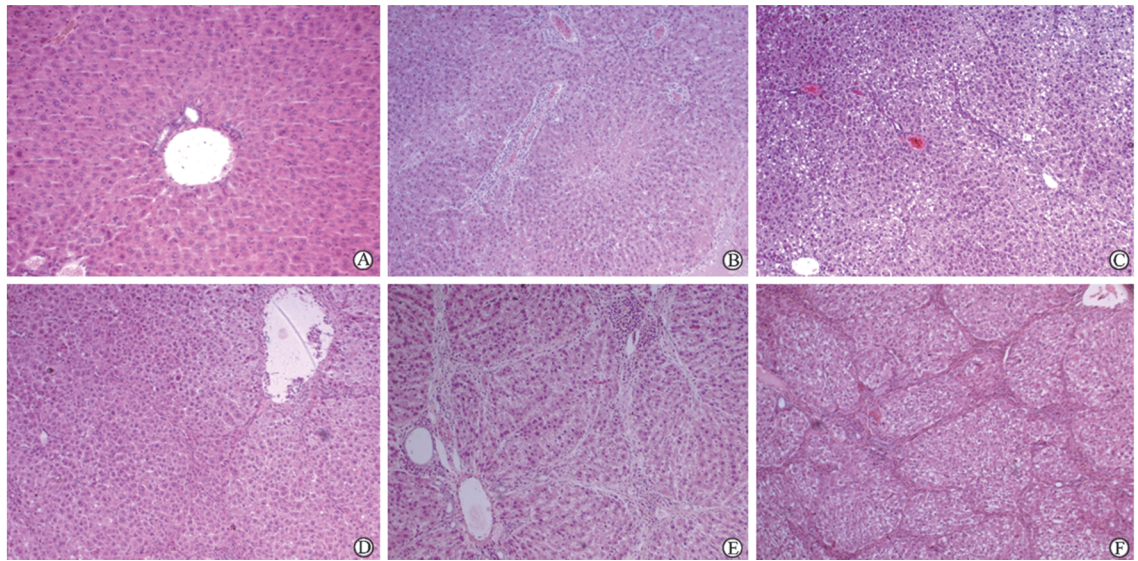


图1 大鼠肝脏组织病理切片

Fig 1 Liver histopathologic slides of rats (H-E staining)

A: Normal group (there were no abnormalities on the tissue structure and cell morphous); B: Experimental group at the end of the 2nd week (there were inflammatory reaction, focal degeneration and necrosis of different degrees in the parenchyma cells; little fibrocyte proliferation was seen); C: Experimental group at the end of the 4th week (there were fibroplasia of different levels); D: Experimental group at the end of the 6th week (there were degeneration and necrosis of different degrees in the liver cells; the fibroplasia issue was prominent, with some pseudolobules, indicating establishment of cirrhosis model); E: Experimental group at the end of the 8th week (there were a more severe liver cell degeneration, necrosis and fibroplasia, and more pseudolobules, indicating the establishment of standard cirrhosis model); F: Experimental group at the end of the 10th week (compared to those at the end of the 8th week, the pathological changes were much more significant, and there were notable fibroplasia and typical pseudolobules). Original magnification: $\times 10$ (B-F); $\times 20$ (A)

3 讨论

本研究建立的SLCD选取了年龄、TBil、Alb、PA、PT-INR、SCr等6个可重复检测指标。ALT为肝功能的传统检测指标之一,因此将其作为参考指标。考虑不同年龄段的肝功能基础水平存在差异,而以往肝功能储备评估过程中容易忽略年龄因素对肝功能基础水平的影响,所以在建立SLCD时我们加入了年龄因素,使评估结果更加准确、有效。TBil及Alb作为检测指标主要是其可以准确而有效地反映肝脏代谢及慢性肝功能损伤情况,是反映肝功能储备的有效指标。肝脏是血清PA合成的唯一场所,且半衰期短(1.9 d),其在肝脏受损、肝内合成降低后,可迅速在外周血中检测出来,故可作为肝脏合成功能变化的敏感指标^[9]。PT-INR与PT相比,可以避免由于检测方法和检测时间上的不同而造成的

检测结果差异,因此PT-INR可以更好地反映肝硬化时肝功能损害程度及出血情况,是肝硬化治疗和预后评估的重要指标^[10-11]。SCr是评价肾小球滤过功能的重要指标,这在以前的经典评分模型中未曾提到,本研究将SCr作为检测指标,可以有效地预测肝硬化时发生肾功能不全并发症的风险、预后,及在一定程度上还可以用于肝硬化围手术期的风险评估。在本研究中,给药后至第2周,肝功能各检测指标均大幅度变动,说明大鼠出现急性肝损伤。给药后第4周至第10周,部分检测指标浮动较明显,转入慢性肝损伤期。

SLCD建立后,用SLCD评分公式计算 R 值,评估大鼠肝硬化的肝脏损害及肝功能储备情况。 $R=1$ 为肝脏功能正常; $0.702 \leq R < 1$ 为肝脏炎症反应和局灶性变性、坏死,依据病变程度不同, R 值也不尽相同; $0.542 \leq R < 0.702$ 为肝脏出现纤维组织

增生现象,依据其增生程度不同, R 值逐渐降低; $0.352 \leq R < 0.542$ 为肝细胞变性坏死和纤维组织增生现象明显,有假小叶形成,为肝硬化期,依据纤维化程度不同,数值逐渐降低; $R < 0.352$ 为肝硬化后期,依据纤维化程度不同,数值逐渐降低。 R 值的变化和大鼠肝脏病理结果一致,说明本研究建立的SLCD可以对肝脏损害及肝功能储备情况进行动态观察。

CTP分级在临床上已广泛运用,但仍具有诸多局限^[3-4]:(1)Child-Pugh评分仅能将患者分为A级、B级、C级三群,取值范围也仅为5~15分,评分缺乏连续性且具有明显的穹顶效应;(2)难以对腹水与肝性脑病做出客观正确的分级;(3)较客观的指标如白蛋白、PT在实验室内部与实验室之间由于检测方法不同而不同,因此可比性较差。MELD能对终末期肝病患者的短期生存率等进行有效评估,但仍存在以下局限性^[4-5]:(1)预测终末期肝病患者中、长期生存无明显优势,同时对原位肝移植(OLT)患者术后的存活情况不能做出判断;(2)公式中没有门脉高压及并发症的相关指标,不能反映门脉高压及其并发症的预后;(3)如能考虑年龄、前白蛋白、血清胆固醇、血钠等相关指标或许能使模型完善。

本研究建立的SLCD相对于传统的CTP分级具有以下优势:(1)评估依据更加客观;(2)评估程度以数值表达,具有更好的准确性及连续性;(3)将年龄因素考虑到疾病评估中,使评估更科学;(4)加入肌酐因素,在有效评估肝功能储备同时准确把握可能引发的肾脏损害情况,整体评估围手术期相应风险系数及手术后预后情况。本研究建立的SLCD相对于MELD具有以下优势:(1)不仅能对终末期肝病患者的肝功能情况进行评估,对早期急、慢性肝损伤患者肝功能情况亦能进行有效评估;(2)将年龄因素考虑到疾病评估中去,使评估更科学;(3)引入前白蛋白指标检测,能灵敏地反映早期急性肝病时的肝损伤情况,使评估更为真实有效。

本研究建立的SLCD主要适用于急慢性肝损伤、肝硬化发病过程中肝脏损害及肝功能储备的有效评估,采用物元分析法以数学公式的形式全程、连续、动态地描述肝脏损害及肝功能储备情况是其最大优势。物元分析法是我国学者原广东工学院(现为广东工业大学)蔡文所创立的新学科,是研究解决不相容问题的规律和方法的新兴学科,是思维科学、

系统科学、数学三者的交叉边缘学科^[6]。在本研究中,物元分析法主要解决该肝硬化模型中各不相容的相关指标在模型中所占权重问题。

本研究证实,实验性大鼠SLCD及SLCD评分公式构建成功,SLCD评分公式能够准确、有效地描述实验性大鼠肝硬化造模过程中各时期肝脏损害及肝功能储备情况,为后续可能的临床价值研究奠定了理论基础及实验基础。但SLCD仍然存在不足:本研究尚属于动物实验阶段,而动物的自然状态与人有一定差别;患者肝硬化情况与复制实验性大鼠肝硬化模型存在一定差异,通过物元分析法获得“临床型SLCD评分公式”之后,该公式是否能够准确、有效地评估临床患者肝脏损害及肝功能储备情况,这些问题尚需进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Triantos C, Zisimopoulos K, Tsochatzis E, Vlachogiannakos J, Manolakopoulos S, Rigamonti C, et al. MELD vs CPS for prognosis in cirrhosis. Results from a multicentre study[J]. *J Hepatol*, 2010, 52: S89.
- [2] Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, Stablein D, Curry M, Nissen N, et al. MELD score is an important predictor of pre-transplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138: 159-164.
- [3] Gallegos-Orozco J F, Vargas H E. Liver transplantation: from Child to MELD[J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93: 931-950.
- [4] 李灵敏,肖天利,陈文生. MELD与CTP评分系统对TIPS术后患者预后的评价作用[J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31: 733-736.
- [5] Cuomo O, Perrella A, Arenga G. Model for end-stage liver disease (MELD) score system to evaluate patients with viral hepatitis on the waiting list: better than the Child-Turcotte-Pugh (CTP) system[J]? *Transplant Proc*, 2008, 40: 1906-1909.
- [6] 蔡文. 物元分析[M]. 广州: 广东高等教育出版社, 1987: 3-56.
- [7] 王英凯,迟宝荣,孙波,王智昊. 肝硬化大鼠模型的建立及其稳定性[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2005, 31: 893-895.
- [8] Pugh R N H, Murray-Lyon I M, Dawson J L, Pietroni M C, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. *Br J Surg*, 1973, 60: 646-649.
- [9] 强占荣,易彩霞,林中,赵永忠,刘鸿基,韦铮武,等. 急慢性肝病患者血清白蛋白、前白蛋白及胆碱酯酶的变化特点[J]. *广西医学*, 2010, 32: 513-515.
- [10] 周锡进,杨文龙,何金秋. 肝脏储备功能相关评价系统在终末期肝病中的应用进展[J]. *江西医药*, 2009, 44: 505-509.
- [11] 陈吐芬,龚作炯. MELD评分与CTP分级评价人工肝治疗重型肝炎预后的对比研究[J]. *肝脏*, 2008, 13: 7-10.

[本文编辑] 商素芳,孙岩