

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01227

运用物元分析法建立临床肝硬化疾病肝损伤评分公式

刘伟¹, 郑军^{1*}, 郑卫红², 邓青², 邢荣春¹

1. 三峡大学第一临床医学院普通外科, 宜昌 443003

2. 三峡大学医学院, 宜昌 443003

[摘要] **目的** 运用物元分析法建立临床肝损伤评分公式(scoring formula of liver injury, SFLI), 为临床肝硬化疾病术前评估及治疗提供参考依据。**方法** 收集肝硬化疾病患者术前血清生化指标, 包括清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)、总胆红素(TBIL)、肌酐(SCr)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT) 12项检测指标, 采用物元分析法获得 SFLI, 并与 Child 肝功能系统评分进行比较, 得到 SFLI 分级。**结果** 成功构建 SFLI, 肝硬化程度变化以 R 值表示, 随着肝硬化疾病患者损害程度加重, 肝功能储备的 R 值减小。 $R=1$ 表示肝脏组织正常; $0.770 \leq R < 1$ 表示肝脏处于早期肝硬化状态, 属于肝硬化代偿期, 命名为 SFLI I 级; $0.712 \leq R < 0.770$ 表示肝脏处于肝硬化代偿期与肝硬化失代偿期的交织状态, 命名为 SFLI I⁺ 级; $0.629 \leq R < 0.712$ 表示肝脏处于肝硬化失代偿期, 合并腹水, 命名为 SFLI II 级; $0.401 \leq R < 0.629$ 表示肝脏处于肝硬化严重失代偿期, 合并腹水, 患者出现不同程度肝性脑病、肝昏迷等并发症, 命名为 SFLI III 级。**结论** SFLI 能较敏感而准确地反映肝硬化损害及肝功能储备情况, 有望为临床肝硬化疾病术前评估及治疗提供参考。

[关键词] 肝损伤; 肝硬化; 评分公式; Child-Pugh 分级; 物元分析

[中图分类号] R 575.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)11-1227-04

Establishing a scoring formula of liver injury using matter-element analysis for pre-operation evaluation of patients with liver cirrhosis disease

LIU Wei¹, ZHENG Jun^{1*}, ZHENG Wei-hong², DENG Qing², XING Rong-chun¹

1. Department of General Surgery, the First Clinical Medical College, Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei, China

2. School of Medicine, Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei, China

[Abstract] **Objective** To establish a scoring formula of liver injury (SFLI) using matter-element analysis, so as to provide evidence for preoperative assessment and treatment of patients with liver cirrhosis diseases. **Methods** The preoperative serum biochemical indicators of liver cirrhosis patients were collected, including albumin (ALB), prealbumin (PA), total bilirubin (TBIL), serum creatine (SCr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (ALP), prothrombin time (PT), prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), activated partial thromboplastin time (APTT), and thrombin time (TT). The matter-element analysis was used to establish SFLI, and the results were compared with those of Child liver function system to create SFLI scores. **Results** An SFLI was successfully established. The scores of cirrhosis extents were expressed as the R value, which gradually decreased with the aggravation of cirrhosis. $R=1$ represented the normal liver tissue; $0.770 \leq R < 1$ represented early liver cirrhosis (compensatory cirrhosis), named SFLI I; $0.712 \leq R < 0.770$ represented a state between compensatory cirrhosis and decompensated cirrhosis, named SFLI I⁺; $0.629 \leq R < 0.712$ represented decompensated cirrhosis combined with ascites, named SFLI II; and $0.401 \leq R < 0.629$ represented serious decompensated cirrhosis combined with ascites, different degrees of hepatic encephalopathy, and hepatic coma, named SFLI III. **Conclusion** SFLI is a sensitive and accurate formula to demonstrate liver damage and liver function reserve during cirrhosis. It may help the preoperative assessment and treatment of the cirrhosis diseases in clinic.

[Key words] liver injury; liver cirrhosis; scoring formula; Child-Pugh classification; matter-element analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(11):1227-1230]

[收稿日期] 2012-04-24

[接受日期] 2012-09-12

[作者简介] 刘伟, 硕士生, 主治医师. E-mail: liuwei886886@163.com

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

外科肝切除是肝脏外科疾患的重要治疗手段。由于肝脏外科疾患尤其是肝细胞癌多合并肝实质不同程度肝硬化损害,肝脏储备功能有不同程度的降低,肝切除术后肝脏功能不全成为患者围手术期死亡的重要原因。术前必须精确评估肝脏储备功能,选择合理的治疗方法,把握安全的肝切除范围,在追求彻底清除目标病灶的同时,确保剩余肝脏解剖结构完整和功能性体积最大化,并最大限度地控制手术出血和全身性创伤侵袭,从而降低患者术后肝脏功能衰竭的发生率^[1-3]。

肝功能分级(Child-Turcotte-Pugh, CTP)和终末期肝病模型(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和肝功能储备,其中 MELD 能有效评估终末期肝硬化患者的短期存活率^[4-5]。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^[6-8]。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。本研究通过收集临床肝损伤相关指标,同时运用物元分析法^[9]获得临床肝损伤评分公式(scoring formula of liver injury, SFLI),以便能够准确、有效地评估术前肝脏损害及肝功能储备情况,为临床肝硬化疾病术前评估及治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例选择 病例资料来源于华中科技大学同济医学院附属医院、十堰市太和医院和宜昌市中心人民医院肝脏外科 2006 年 1 月至 2011 年 7 月收治的 6 000 余例肝硬化或肝癌肝硬化患者。入选标准:行手术及介入肝硬化或者肝癌肝硬化治疗患者,且患者第一次入院清晨肘静脉血液生化检验结果齐全,包括清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)、总胆红素(TBIL)、肌酐(SCr)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(PT-INR)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)12项检测指标;所有患者均通过病史、体格检查、B超、CT、MRI、生化检查及术前和术后病理检查而确诊;排除 20 岁以下及 79 岁以上病例。共筛选出有效病例资料 1 076 份,其中

20~29 岁 48 例,30~39 岁 180 例,40~49 岁 338 例,50~59 岁 308 例,60~69 岁 159 例,70~79 岁 43 例;肝功能分级 Child A 级 456 例,Child B 级 528 例,Child C 级 92 例。

1.2 选择指标及判定标准 收集的各项病例指标正常值分别为:ALB(35~55 g/L), PA(100~400 mg/L), TBIL(2.04~20.4 μ mol/L), SCr(70~106 μ mol/L), ALT(0~40 U/L), AST(0~40 U/L), γ -GT(0~49 U/L), ALP(53~128 U/L), PT(9.0~12.0 s), PT-INR(0.8~1.2), APTT(28.0~41.0 s), TT(13.0~18.0 s)。鉴于肝硬化病情对生化指标影响的特殊性,会导致不同生化指标的降低或者升高,所以本研究判断异常值的范围为:ALB<35 g/L; PA<100 mg/L; TBIL>20.4 μ mol/L; SCr>106 μ mol/L; ALT>41 U/L; AST>40 U/L; γ -GT>49 U/L; ALP>128 U/L; PT>12.0 s; PT-INR>1.2; APTT>41.0 s; TT>18.0 s。

1.3 原始数据统计与分析 将有效病例的 ALB、PA、TBIL、SCr、ALT、AST、 γ -GT、ALP、PT、PT-INR、APTT、TT 检查结果建立数据库,并用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。按照患者的年龄按每 10 岁年龄段共分 6 组,每个年龄组各项指标用总体均数 t 检验法与参考值范围进行比较,大于上限或小于下限有统计学意义,检验水平(α)为 0.05;再将具有统计学差异的指标纳入物元分析元素,运用物元分析法建立 SFLI 数学评分公式。

1.4 评分公式的建立 公式为 $R = a \times ALB + b \times PA + c \times TBIL + d \times SCr + e \times PR-INR + f \times ALT + g \times AST + h \times \gamma-GT + i \times ALP + j \times PT + k \times APTT + l \times TT$,式中 $a \sim l$ 为权重值,运用物元分析法获得各检测指标在 SFLI 中所占权重。

(1)各年龄段用 T_m 表示,各检测指标用 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:

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

(2)确定隶属度(U),对于越小越优型的检查指标:

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

对于越大越优型的检查指标:

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

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。

(3) 将隶属度 (U) 变换为关联系数 (ξ):

$$\xi_{ji} = U_{ji} \quad (j=1, 2, \dots, m; i=1, 2, \dots, n)$$

(4) 建立模糊物元:

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

(5) 求得 SFLI 评分公式中各检查指标权重, 用 W_j 表示每项检查指标所占权重:

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

此时有:

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

(6) 对实验数据进行整理, 获得评分公式。

1.5 SFLI 分级方法 首先将 1 076 病例进行 CTP 肝功能评分, 分为 Child A、B、C 级, 再将 1 076 病例临床有效生化指标代入 SFLI 公式进行计算, 得出相应患者 R 值, 然后将 R 值和 Child 肝功能评分进行对比, 得出 SFLI 分级。

2 结 果

2.1 SFLI 公式的建立 以 R 值代表 SFLI 的最终得分, 获得的 SFLI 公式为:

$$\begin{aligned} R = & 0.0779 \times \frac{ALB-17.8}{35.8} + 0.0996 \times \frac{PA-1}{343.4} + 0.0979 \\ & \times \frac{708-TBIL}{705.2} + 0.0720 \times \frac{333-SCr}{325.6} + 0.0844 \\ & \times \frac{1.85-PT-INR}{1.16} + 0.0919 \times \frac{426-ALT}{422} + 0.0771 \\ & \times \frac{629-AST}{625} + 0.0601 \times \frac{659-\gamma-GT}{657} + 0.0935 \\ & \times \frac{875-ALP}{862} + 0.0926 \times \frac{22.4-PT}{13.9} + 0.0740 \\ & \times \frac{66.6-APTT}{45.2} + 0.0789 \times \frac{35.2-TT}{24.6} \end{aligned}$$

所收集的 1 076 例患者的 SFLI 得分为 0.401~1。

2.2 SFLI 分级 与肝功能分级进行比对可以发现, $0.770 \leq R < 1$ 与 Child A 级相对应; $0.712 \leq R < 0.770$ 时 Child A、B 级评分患者处于交织状态分布, $0.629 \leq R < 0.712$ 与 Child B 级对应, $0.401 \leq R < 0.629$ 与 Child C 级对应。因此 SFLI 分级如下:

$R=1$ 表示肝脏组织正常, 代表肝脏储备功能最佳状态; $0.770 \leq R < 1$ 表示肝脏处于早期肝硬化状态, 属于肝硬化代偿期, 命名为 SFLI I 级; $0.712 \leq R < 0.770$ 表示肝脏处于肝硬化代偿期与肝硬化失代偿期的交织状态, 命名为 SFLI I⁺ 级; $0.629 \leq R < 0.712$ 表示肝脏处于肝硬化失代偿期, 合并腹水, 命名为 SFLI II 级; $0.401 \leq R < 0.629$; 表示肝脏处于肝硬化严重失代偿期, 合并腹水, 患者出现不同程度肝性脑病、肝昏迷等并发症, 命名为 SFLI III 级。所收集的 1 076 例患者的 SFLI 分级 I 级、I⁺ 级、II 级、III 级的患者分别为 323、357、304、92 例。

3 讨 论

肝脏有多种多样的物质代谢功能, 且具有强大的贮备、代偿和再生能力, 肝脏损害到一定程度时, 血清中某些肝脏合成和分泌的物质含量或酶的活性会出现异常, 通过检测这些指标可以提示肝脏损害和病变。目前反映肝脏功能的指标很多, 但每一生化指标只能反映肝功能的一个方面, 临床上迫切需要简单的、普遍能接受的、能反映短期内肝脏储备功能的、仅用临床检查就能获得参数指标的客观分级方法。本研究检测的 12 项生化指标虽在临床应用已久, 但还未见其对肝功能综合评分的研究。ALB 是 Child 评分的指标之一, 只在肝脏合成, 其循环半衰期为 20 d, 是反映肝脏储备功能的重要指标^[10], 但其半衰期较长, 不能反映近期肝脏储备功能。PA 是由肝细胞合成的快速转运蛋白之一^[11], 半衰期为 1.9 d, 能敏感反映肝脏的合成能力, 对判断肝功能早期损害有特异价值, 也可作为肝功能恢复的一项灵敏指标^[12-13]。TBIL 反映了肝细胞通过肝脏网状内皮系统对胆红素进行摄取、结合和排泄的能力, 肝实质严重损害和胆汁淤滞均可导致血浆 TBIL 水平升高。SCr 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, 我们通过动物实验发现大鼠肝损伤后期 SCr 水平升高, 认为 SCr 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^[14]。ALT 和 AST 是肝细胞损伤的敏感指标, 其水平升高提示肝实质受到了不同程度的损害。 γ -GT 的升高常提示存在有肝内淤积, 也说明肝细胞和肝内毛细胆管上皮被破坏^[15]。ALP 水平升高常提示胆汁淤滞或肝实质损害。PT、PT-INR、APTT、TT 均是凝血和抗凝指标, 有助于判断患者

的病情严重程度及出血倾向。我们将上述 12 项检测指标纳入研究,采用物元分析法成功构建了 SFLI。

CTP 肝功能分级是肝功能评估的金标准,本研究将 SFLI 得分与 CTP 肝功能系统评分进行比较,得到 SFLI 分级。SFLI 公式 I 级与 Child A 级相对应, I⁺ 级与 Child A、B 级交织分布状态相对应, II 级与 Child B 级对应, III 级与 Child C 级对应。与 CTP 分级相比, SFLI 分级具有连续性,并且将 Child A 级中部分患者及 B 级 7 分患者进一步区分化。同时, CTP 分级只有 5 个评定指标,人为影响因素较大(如腹水和肝性脑病),而 SFLI 分级的计算是直接将该患者的 12 个指标代入 SFLI 公式,得出客观的评分,而且通过物元分析法科学求得各生化指标的权重值,分配到每个指标的权重相对较少,数据来源更可靠,评估将更准确。

本研究采用物元分析法获得了 SFLI,该公式与 CTP 分级有较好的符合度,有望为肝硬化患者的早期诊断、肝功能分级、判断病情发展和预后提供多方面的客观依据。但该研究采用的是回顾性临床资料,因此 SFLI 能否准确、有效地评估临床患者肝脏损害及肝功能储备情况,尚需进一步做前瞻研究来证实。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 董家鸿. 肝细胞癌治疗理念与策略的转变[J]. 中华消化外科杂志, 2009, 8: 85-87.

[2] 董家鸿, 黄志强. 精准肝切除——21 世纪肝脏外科新理念[J]. 中华外科杂志, 2009, 49: 1601-1605.

[3] 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 窦科峰, 樊嘉, 别平, 等. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10: 20-25.

[4] Rodrigue J R, Nelson D R, Reed A I, Hanto D W, Curry M P. Is model for end-stage liver disease score associated with quality of life after liver transplantation? [J]. *Prog Transplant*, 2011, 21: 207-214.

[5] Hoteit M A, Ghazale A H, Bain A J, Rosenberg E S, Easley K A, Anania F A, et al. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 1774-1780.

[6] Gallegos-Orozco J F, Vargas H E. Liver transplantation: from Child to MELD [J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93: 931-950.

[7] 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.

[8] 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: 1906-1999.

[9] 蔡文. 物元分析 [M]. 广州: 广东高等教育出版社, 1987: 3-56.

[10] 王智峰, 王晶桐, 王海燕. 内科学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 559.

[11] 高泽立, 许洁, 王功大, 武忠导, 邢国珍, 赵琳. 肝病患者血清前白蛋白测定的临床意义 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2006, 15: 69-70.

[12] El-Wahsh M, Seifalian A M, Fuller B J, Rolles K, Davidson B R. Induction of adhesion molecule expression in liver ischaemia-reperfusion injury is associated with impaired hepatic parenchymal microcirculation [J]. *Br J Surg*, 2004, 91: 1034-1039.

[13] Taniguchi M, Magata S, Suzuki T, Shimamura T, Jin M B, Iida J, et al. Dipyrindamole protects the liver against warm ischemia and reperfusion injury [J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 198: 758-769.

[14] 王正华, 郑军, 王群兴, 罗春华, 王雅琴. 肝硬化疾病评分模型实验研究 [J]. 第二军医大学学报, 2011, 32: 485-489. Wang Z H, Zheng J, Wang Q X, Luo C H, Wang Y Q. Experimental study of scoring model for liver cirrhosis diseases [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2011, 32: 485-489.

[15] 黄越前, 陈其奎. 肝硬化胆石症的发生率及其对肝功能的影响 [J]. *广州医药*, 1998, 29: 47.

[本文编辑] 孙岩