

病毒的 E7 灭活 Rb, 细胞周期又得以继续。这一实验结果支持我们的推测, 提示 HR - HPV 与 Topo II α 的表达有密切关系。HR - HPV 与 Topo II α 的这种联系可能暗示了 Topo II α 上调是 HR - HPV 触发细胞增殖进而导致细胞恶变的一个靶点。

3. Topo II α 表达在 CIN 中表达的临床意义: 目前, 液基细胞学 (TCT) 和医生取材 HC2 检测 HR - HPV 相组合, 被推荐为最佳宫颈癌筛查方案, 已在世界范围内广泛应用。但 TCT 敏感性和阴性预测值低, HC2 检测 HR - HPV 假阳性率高。组织学检查虽然是诊断的金标准, 但在实际应用时, 常会面临活检的组织过小、破碎或炎细胞浸润过多影响观察等情况, 使诊断难以标准化、精确化。而且诊断标准中存在一定的主观因素, 常常出现不同的病理医生会对同一病例给出不同级别的 CIN 诊断, 造成过诊断或诊断不足。本研究中, Topo II α 的上调是 HR - HPV 持续感染宿主细胞产生的异常基因产物, 比单纯的 HC2 的阳性更能反应 HR - HPV 的感染状态, 是 CIN 和 SCC 的更为客观和特异的检测指标。而且 Topo II α 在 CIN II 以上表达明显上调, 提示可能是宫颈癌变过程中的晚期事件。Topo II α 表达的明显上调, 可能预示细胞恶性转变的不可逆转, 可作为临床上提示我们及时进行干预的一个预警指标。

参考文献

- 1 Brustmann H, Naude S. Expression of topoisomerase II α , Ki - 67, proliferating cell nuclear antigen, p53, and argyrophilic nucleolar organizer regions in vulvar squamous lesions [J]. Gynecol Oncol, 2002, 86(2): 192 - 199
- 2 Lynch BJ, Guinee DG Jr, Holden JA. Human DNA topoisomerase II - α : a new marker of cell proliferation in invasive breast cancer [J]. Hum Pathol, 1997, 28 (10): 1180 - 1188
- 3 Stathopoulos GP, Kapranos N, Manolopoulos L, *et al.* Topoisomerase

- II α expression in squamous cell carcinomas of the head and neck [J]. Anticancer Res, 2000, 20(1A): 177 - 182
- 4 Villman K, Stahl E, Liljgren G, *et al.* Topoisomerase II - α expression in diferent celcycle phases in fresh human breast carcinomas [J]. Mod Pathol, 2002, 15(5): 486 - 491
- 5 Kimura F, Kawamura J, Kamoshida s, *et al.* Significance of cell proliferation markers (minichromosome maintenance protein 7, topoisomerase II α and Ki - 67) in cavital fluid cytology: can we differentiate reactive mesothelial cells from malignant cells? [J]. Diagn Cytopathol, 2010, 38(3): 161 - 167
- 6 Nakopoulou L, Stefanaki K, Panayotopoulou E, *et al.* Expression of the vascularendothelial growth factor receptor - 2/Flk - 1 in breast carcinomas: correlation with proliferation [J]. Hum Pathol, 2002, 33(9): 863 - 870
- 7 Mattila R, Alaneb K, Syrjanen S. Immunohistochemical study on topoisomerase II α , Ki - 67 and cytokeratin - 19 in oral lichen planus lesions [J]. Arch Dermatol Res, 2007, 298(8): 381 - 388
- 8 Hafian H, Venteo L, Sukhanova A, *et al.* Immunohistochemical study of DNA topoisomerase I, DNA topoisomerase II α , p53, and Ki - 67 in oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinomas [J]. Hum Patol, 2004, 35(6): 745 - 751
- 9 Brustman H, Naude S. Expression of topoisomerase II α , Ki - 67, proliferating cell nuclear antigen, p53, and argyrophilic nucleolar organizer regions in vulvar squamous lesions [J]. Gynecol Oncol, 2002, 86(2): 192 - 199
- 10 Saha B, Chaiwun B, Tsao - wei DD, *et al.* Telomerase and markers of cellular proliferation are associated with the progression of cervical intraepithelial neoplasia lesions [J]. Int J Gynecol Pathol, 2007, 26(3): 214 - 222
- 11 Smrkoli S, Erzen M, Raker S. Prognostic significance of topoisomerase II α and collagen IV immunoexpression in cervical cancer [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2010, 31(4): 380 - 385
- 12 邹倩, 石王伟, 黄利鸣, 等. 拓扑异构酶 II 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2003, 30(3): 196 - 197

(收稿: 2011 - 05 - 28)

(修回: 2011 - 06 - 13)

吡啶靛绿清除试验及终末期肝病模型对 肝衰竭患者早期预后的评估价值

谭 俊 叶俊茂 周 密 胡爱荣 阮 冰

摘 要 目的 探讨 ICG(吡啶靛绿)清除试验 (ICGR₁₅值) 与终末期肝病模型 (MELD 评分) 在肝衰竭患者预后评估中的相

基金项目: 吴阶平医学基金会肝病医学部肝功能评价方法研究基金资助项目 (LDWMF - PJ - 2011A003)

作者单位: 315016 宁波市第二医院/宁波市传染病医院

通讯作者: 胡爱荣, 电子信箱: har1224@126.com

关性及临床应用价值。**方法** 对 102 例肝衰竭患者计算 MELD 评分,同时检测血中 ICG₁₅min 滞留率(ICGR₁₅)。比较肝衰竭不同时期生存组与死亡组的 MELD 评分和 ICGR₁₅值,并评估两者的相关性及其预测价值。**结果** 35 例(34.3%)患者在 90 天内死亡,死亡组的 MELD 评分和 ICGR₁₅值均高于生存组($P < 0.01$)。相关性分析显示:MELD 评分与 ICGR₁₅值呈正相关($r = 0.274, P < 0.01$)。MELD 评分和 ICGR₁₅值在评估患者 90 天预后的 ROC 曲线下面积(AUC)无统计学意义($Z = 1.92, P > 0.05$)。生存分析表明 MELD 评分和 ICGR₁₅值均可有效预测肝衰竭患者 90 天的预后。**结论** MELD 评分及 ICGR₁₅值均可有效预测肝衰竭患者早期预后,两者之间存在相关性,在临床上联合使用有助于全面评估肝衰竭患者的早期预后。

关键词 肝衰竭 ICG(吲哚氰绿)清除试验 MELD 评分 预后

Evaluation of Indocyanine Green Clearance test (ICGR₁₅) and Model for End-stage Liver Disease (MELD) for Estimation of Short-term Prognosis in Patients with Liver Failure. Tan Jun, Ye Junmao, Zhou Mi, Hu Airon, Ruan Bing. Department of Liver Diseases, Ningbo No. 2 Hospital, Ningbo Infectious Diseases Hospital, Zhejiang 315016, China

Abstract Objective To investigate the correlations between indocyanine green clearance test (ICGR₁₅) and MELD scores, and evaluate the prognostic value of them in patients with liver failure. **Methods** Totally 102 patients with liver failure were screened. MELD scores were calculated, and ICGR₁₅ values were conducted by pulse dye densitograph analyzer (DDG). ICGR₁₅ values and MELD scores between survival group and died group were compared. Correlation between ICGR₁₅ values and MELD scores was evaluated by Spearman test. The diagnostic accuracy of ICGR₁₅ values and MELD scores for prediction of 90-day survival was assessed by receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** 34.3% of the patients died within 90 days. MELD scores and ICGR₁₅ values for deaths were higher than those for survivors significantly ($P < 0.01$). Positive correlation was observed between ICGR₁₅ values and MELD scores ($r = 0.274$). ROC analysis revealed MELD scores were equal to ICGR₁₅ values for short-term prognosis. Specificity of the former was superior to that of the latter, but sensitivity was inferior. **Conclusion** Both MELD scores and ICGR₁₅ values can accurately predict the short-term prognosis of patients with liver failure. ICGR₁₅ value has positive correlation with MELD scores. Combining MELD scores with ICGR₁₅ values might be helpful in predicting the short-time outcome in liver failure.

Key words Liver failure; ICGR₁₅ values; Model for end-stage liver disease scores; Prognosis

长期以来,肝衰竭一直是困扰国内外医学界的难题,其预后往往取决于病因、发病年龄、病程、治疗时间及治疗反映等多种因素。由于医疗资源的匮乏,尤其是肝源的紧张,使得肝衰竭的治疗举步为艰,如何及时、早期诊断肝衰竭,正确的评估其预后,不仅为选择适当的治疗手段,同时也为合理的分配医疗资源提供依据。目前有关预测肝衰竭早期预后的研究较多,在临床上应用的肝衰竭预后预测模型主要包括序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理和慢性健康评分(APACHE II)、英国皇家学院标准(KCH)评分、CTP 评分及 MELD 评分等^[1,2]。由于我国肝衰竭的病因和分型与国外差别较大,国际上通用的一些模型对我国肝衰竭患者的预后评价并不尽如人意。因此,针对我国肝衰竭患者预后的研究就显得尤为重要。

本文旨在通过回顾性分析研究,比较 ICG(吲哚氰绿)清除试验(ICGR₁₅值)与终末期肝病模型(MELD 评分)在肝衰竭患者预后评估中的相关性,并进一步探讨两者对肝衰竭患者早期预后评估的临床应用价值。

对象与方法

1. 研究对象:102 例肝衰竭患者为宁波市传染病医院肝病

科 2008 年 12 月~2009 年 12 月期间的住院准备行人工肝治疗的患者。其中男性 70 例,女性 32 例,年龄 21~74(48±12)岁。乙型病毒性肝炎 53 例,戊型病毒性肝炎 5 例,药物性肝损害 11 例,酒精性肝病 4 例,自身免疫性肝病 3 例,甲型病毒性肝炎 1 例,不明原因肝病 3 例,乙型病毒性肝炎合并酒精性肝病 7 例,乙型病毒性肝炎合并戊型病毒性肝炎 13 例,戊型病毒性肝炎合并酒精性肝病 2 例。肝硬化患者 28 例,非肝硬化患者 74 例。患者住院时间 7~118(43±25)天。所有患者符合 2006 年《肝衰竭诊疗指南》^[3]中肝衰竭的诊断标准。

2. 检测方法:通过 DDG-3300K 分析仪(日本光电工业株式会社生产),采用 PDD 法测定 ICGR₁₅值。肝功能、肾功能、电解质采用 AU640 生化分析仪检测。凝血酶原时间采用 BE COMPACT X 血凝分析仪检测。MELD 评分的计算公式: $9.6 \times \text{Ln}[\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 3.8 \times \text{Ln}[\text{胆红素}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 6.4$ (胆汁性和酒精性肝硬化为 0,其他肝硬化为 1)^[1]。

3. 统计学方法:应用 SPSS 11.5 统计软件包对数据进行分析。资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料比较采用 t 检验,多组计量资料比较采用方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验。MELD 评分与 ICGR₁₅值的相关性采用 Spearman 等级相关检验。用 ROC 曲线下面积(AUC)来衡量两种评分系统判别预后的能力,ROC 的 AUC 比较使用正态性 Z 检验。根据 ROC 曲线各点对应的灵敏度和误判率求得 Youden 指数(灵敏度+特异度-1)的最大值,确定终末期肝

病患者生存与否的最佳临界值(截断点),分别以 MELD 评分和 $ICGR_{15}$ 值的截断点预测患者 90 天的预后。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 死亡组与生存组 MELD 评分及 $ICGR_{15}$ 值比较

组别	n	性别(男性/女性)	年龄(岁)	$ICGR_{15}$ (%)	MELD 评分
死亡	35	23/12	52.9 ± 12.2 [#]	54.5 ± 6.5 ^Δ	32.9 ± 4.5 [*]
生存	67	47/20	44.6 ± 12.0 [#]	48.2 ± 11.3 ^Δ	26.9 ± 5.1 [*]

死亡组与生存组比较, $^{\Delta}t = -3.589, P < 0.01$; $^*t = -6.116, P < 0.01$; $^{\#}t = 3.295, P < 0.01$

2. MELD 评分与 $ICGR_{15}$ 值的相关性分析:采用非参数相关分析,计算相关系数。MELD 评分与 $ICGR_{15}$ 值呈直线正相关(相关系数 $r = 0.274, P < 0.01$,图 1)。

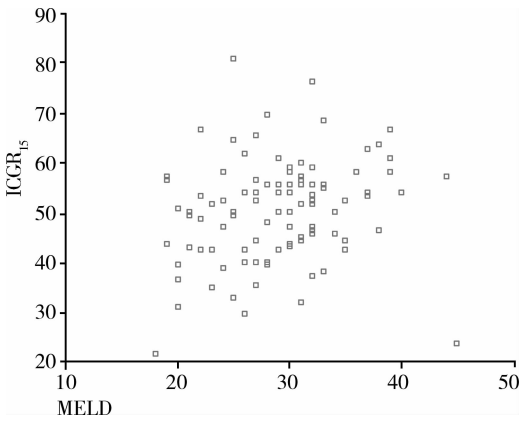


图 1 MELD 评分与 $ICGR_{15}$ 值的直线相关散点图

3. MELD 评分和 $ICGR_{15}$ 值预测终末期肝病患者预后的 ROC 曲线:MELD 和 $ICGR_{15}$ 在评估患者 90 天预后的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.833 (SE:0.043, 95% CI:0.750 ~ 0.917) 和 0.705 (SE:0.051, 95% CI:0.605 ~ 0.805),应用正态性 Z 检验,两者比较无明显差异 ($Z = 1.92, P > 0.05$) (图 2)。

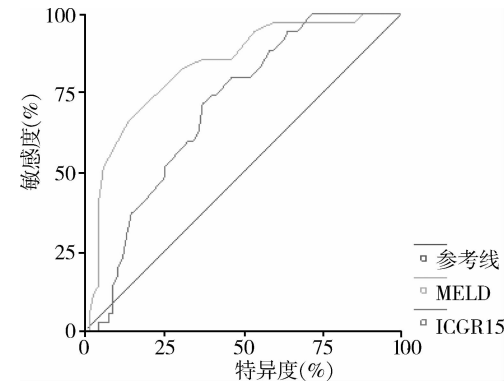


图 2 MELD 评分和 $ICGR_{15}$ 值评估患者 90 天预后的 ROC 曲线

结 果

1. 追踪观察 90 天死亡组与生存组 MELD 评分及 $ICGR_{15}$ 值比较:见表 1。

4. 利用 ROC 曲线截断值预测终末期肝病患者 90 天死亡的危险性:对随访 90 天的患者进行分析,当 MELD 截断值为 31.5,敏感性为 65.7%,特异性为 86.6%时,Youden 指数(灵敏度 + 特异度 - 1)最大,取整数 32 时分两组分析:18 < MELD < 32 组病死率为 17.1% (12/70),MELD ≥ 32 组病死率为 71.9% (23/32),两组患者病死率差异有非常显著性 ($\chi^2 = 29.19, P < 0.01$)。当 $ICGR_{15}$ 值截断值为 52.1%,敏感度为 71.4%,特异度为 62.7%时,Youden 指数最大,取 $ICGR_{15}$ 值为 52.1% 时分两组分析:21.7% < $ICGR_{15}$ < 52.1% 组病死率为 19.2% (10/52), $ICGR_{15}$ 值 ≥ 52.1% 组病死率为 50% (25/50),两组患者病死率差异有非常显著性 ($\chi^2 = 10.71, P < 0.01$) (表 2)。

表 2 MELD 评分和 $ICGR_{15}$ 的截断值预测终末期肝病患者 90 天病死率的比较

分组	n	死亡(n)	生存(n)	病死率(%)
MELD 评分(分)				
18 ~ 32	70	12	58	17.1 [*]
≥ 32	32	23	9	71.9 [*]
$ICGR_{15}$ 值				
21.7% ~ 52.1%	52	10	42	19.2 [#]
≥ 52.1%	50	25	25	50.0 [#]

两组间比较 $\chi^2 = 29.19, ^*P < 0.01; \chi^2 = 10.71, ^{\#}P < 0.01$

讨 论

肝衰竭是由多种因素引起的严重的肝脏损害,病因包括药物性肝损害、病毒性或免疫性肝炎、Wilson 病、缺血性肝病以及不明原因的肝病等。患者常伴随严重的出血、感染、急性肾衰竭等并发症而死亡,肝移植往往是其有效的治疗手段^[4],但目前尚无准确评估其预后的有效方法^[5]。

ICG 清除试验是指利用 ICG 注入血液后迅速与白蛋白及 α_1 脂蛋白结合,随血液经过肝脏时,进入肝脏并被肝细胞迅速摄取,通过 ATP - 依赖传输系统,

不代谢,不经肝脏内再循环,经胆汁排至肠道而排出体外的特性,测定肝实质细胞的储备功能,其清除率主要取决于肝血流量、正常肝细胞数量以及胆道排泄的通畅程度。临床上通常以 15min 血内 ICG 滞留率(ICGR₁₅)或 ICG 最大清除率来评价肝脏储备功能,已有研究显示 ICG 清除试验可用来评估肝切除术后、肝移植以及危重症患者是否发生肝功能失代偿^[6-9]。由常规实验室参数计算出的 MELD 评分最初于 2002 年由美国器官分配网发布,主要用来评估等待肝移植患者的病死率及决定供肝的分配^[10]。经大量的临床检验后,现已被广泛用于评估各种中晚期患者的严重程度^[11,12]。本研究采用 ICGR₁₅ 值及 MELD 评分对 102 例肝衰竭患者进行回顾性研究,结果发现随访 90 天的患者死亡组 MELD 评分值及 ICGR₁₅ 值均明显高于生存组($P < 0.01$),死亡组患者的年龄也明显大于生存组患者的年龄($P < 0.01$),与文献报道基本一致^[4,13]。相关性分析表明 MELD 评分与 ICGR₁₅ 值呈弱正相关,相关系数为 0.274($P < 0.01$)。而既往研究显示在肝硬化患者中 MELD 评分与 ICGR₁₅ 值呈强正相关,相关系数为 0.804^[14]。这可能与纳入研究的患者不同有关。但总体说明 MELD 评分、ICGR₁₅ 值和患者的年龄均与预后有关,MELD 评分值及 ICGR₁₅ 值越高,患者的年龄越大,其病死的危险性越大。

关于 MELD 评分和 ICGR₁₅ 值预测肝衰竭患者死亡发生的敏感度和特异度,国内外已有研究以确定 MELD 评分和 ICGR₁₅ 值与预后相关性的界值^[8]。本研究通过评价 ICGR₁₅ 值和 MELD 评分曲线下面积分别为 0.705 和 0.833,表明此两种评分系统对评估肝衰竭患者预后具有一定的准确性,且正态性 Z 检验发现,两者差异无统计学意义($Z = 1.92, P > 0.05$),但 MELD 评分预测患者短期预后的敏感性优于 ICGR₁₅ 值,特异性略低于 ICGR₁₅ 值,与文献报道一致^[12]。利用 ROC 曲线截断点对随访 90 天患者进行生存分析,结果表明 ICGR₁₅ 值和 MELD 评分临界值上下患者生存率差异均有非常显著性($P < 0.01$)。因此,通过确定两种评分系统 ROC 曲线截断点,可将肝衰竭患者分为为高、低危组群,对临床上评估肝衰竭患者的预后和选择适当的治疗方案均有一定的指导作用。综上所述,本研究认为 ICGR₁₅ 值和 MELD 评分均可以有效预测肝衰竭患者病情的严重程度和

预后,在临床应用中,应根据患者的实际情况和目的选择判别标准,两者配合使用。

参考文献

- 1 Kamath PS, Kim WR. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end - stage liver disease (MELD) [J]. *Hepatology*, 2007, 45:797 - 805
- 2 Polson J. Assessment of prognosis in acute liver failure [J]. *Semin Liver Dis*, 2008, 28(2):218 - 225
- 3 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. 肝衰竭诊疗指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14: 643 - 646
- 4 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, *et al.* Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(12):947 - 954
- 5 Merle U, Sieg O, Stremmel W, *et al.* Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure [J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 3(9):91
- 6 Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction [J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(3):801 - 802
- 7 Poon RT, Fan ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome [J]. *Liver Transpl*, 2004, 10:39 - 45
- 8 Medilla L, Perez - Pena JM, Ripoll C, *et al.* Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(10):1247 - 1253
- 9 Kortgen A, Lindemann W, Bauer M. Monitoring of plasma disappearance rate of indocyanine green in a patient with necrotizing fasciitis and septic shock [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004, 129(48):2590 - 2593
- 10 Everson GT. MELD: the answer or just more questions? [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(1):251 - 254
- 11 Botta F, Giannini E, Romagnoli P, *et al.* MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study [J]. *Gut*, 2003, 52:134 - 139
- 12 Stauber RE, Wagner D, Stadlbauer V, *et al.* Evaluation of indocyanine green clearance and model for end - stage liver disease for estimation of short - term prognosis in decompensated cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2009, 29(10):1516 - 1520
- 13 马慧,王豪,孙焱,等. 失代偿期肝硬化患者的终末期肝病模型预后分析 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13:407 - 409
- 14 Sheng QS, Lang R, He Q, *et al.* Indocyanine green clearance test and model for end - stage liver disease score of patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(1):46 - 49

(收稿:2011-05-19)

(修回:2011-05-31)