

• 综 述 •

慢性肝病衰弱风险预测模型的研究进展

李林隅, 曹冬梅, 林双双, 王 鑫, 杜宁莉
(绵阳市中心医院感染科, 四川 绵阳 621099)

[摘要] 慢性肝病患者常常面临着衰弱的风险, 目前证据表明, 衰弱是慢性肝病患者预后不良的因素。了解和评估慢性肝病患者的衰弱风险对于疾病管理和干预非常重要。该文旨在综述关于慢性肝病衰弱风险模型的研究进展, 分析现有研究的现状和存在的问题, 探讨未来研究的方向。

[关键词] 慢性肝病; 衰弱风险预测模型; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2025. 01. 049

中图法分类号: R575

文章编号: 1009-5519(2025)01-0227-04

文献标识码: A

Research progress of frailty risk prediction models for chronic liver disease

LI Linyu, CAO Dongmei, LIN Shuangshuang, WANG Xin, DU Ningli

(Department of Infectious Diseases, Mianyang Central Hospital,

Mianyang, Sichuan 621099, China)

[Abstract] Patients with chronic liver disease often face the risk of frailty. Current evidence shows that frailty is a poor prognostic factor in patients with chronic liver disease. Understanding and assessing the risk of frailty in patients with chronic liver disease is very important for disease management and intervention. The purpose of this paper was to review the research progress on the risk model of frailty in chronic liver disease, analyze the current situation and existing problems of existing research, and explore the direction of future research.

[Key words] Chronic liver disease; Frailty risk prediction model; Review

慢性肝病是一种严重的全球性健康问题, 全世界每年约有 200 万人死于肝病, 其中 100 万人死于肝硬化并发症, 100 万人死于病毒性肝炎和肝细胞癌, 导致大量的死亡和健康负担^[1]。而近一半晚期肝病患者中发现了衰弱, 衰弱最初是在老年人群中产生的, 其是一种与年龄相关的, 通常表现为因各种因素导致功能衰退和生理储备减少为特征的复杂综合征; 表现为功能衰退、肌肉减少和营养不良、身体条件下降、认知受损、平衡、心肺健康、步行速度和肌肉力量等; 常为多种慢性疾病、某次急性事件或严重疾病的后果^[2-6]。有研究发现, 衰弱是慢性肝病患者发病率和死亡率增加的不良预后因素^[7]。已有的研究表明, 通过建立有效的衰弱风险模型, 可以准确预测慢性肝病患者的衰弱风险, 提供个性化的干预措施, 降低并发症的发生率, 改善患者的预后结果。此外, 这些模型还能够帮助临床护士和医生识别衰弱风险较高的患者, 及早采取干预措施, 降低疾病的进展和恶化风险^[8-10]。然而, 近年来, 衰弱风险预测模型研究对象多为糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭等患者, 建模方法以逻辑

回归(LR)模型为主, 对慢性肝病患者的研究报道较少, 缺乏研究数据和干预方案, 现阶段需重视慢性肝病衰弱现象, 及时采取有效的干预措施, 预防或降低其发生率。

深入了解慢性肝病衰弱风险模型的研究进展, 可以为临床实践和疾病管理提供科学依据, 并为进一步的研究提供参考。因此, 慢性肝病衰弱风险模型的研究对于改善患者的生活质量、降低医疗成本和提高临床管理效果具有重要意义。本文主要综述了慢性肝病衰弱风险模型研究现状、慢性肝病衰弱风险模型研究的问题与挑战。

1 慢性肝病患者衰弱现象

慢性肝病患者在疾病的不同阶段会出现不同程度的衰弱现象。根据刘清华^[8]的研究, 衰弱在慢性肝病患者中是一个常见的临床症状。研究表明, 约有 50% 的慢性肝病患者在疾病进展期会经历衰弱的症状, 而在肝硬化晚期, 这一比例可达到 70% 以上。其他的研究统计有 17%~43% 的肝硬化患者和 25% 的肝移植等待患者存在衰弱, 衰弱对患者的生活质量和

预后产生了严重的负面影响,被证明是肝失代偿、住院、移植延迟和移植后并发症的独立预测因素^[4,6,11-12]。在一项 500 例慢性肝病患者的前瞻性研究中,衰弱患者患抑郁症的可能性随着衰弱程度的增加而增加,衰弱患者患抑郁症的概率是最非衰弱患者的 3.6 倍,研究结果得出衰弱能显著预测抑郁程度,推荐对于肝硬化患者均应进行衰弱评估,而发现衰弱的患者还应进行抑郁症筛查^[13]。因此,了解和评估慢性肝病患者的衰弱状况具有重要的临床意义和指导价值。

2 慢性肝病衰弱风险评估与诊断

目前最常用的肝脏疾病严重程度分层预测工具是 Child-Pugh 和 MELD,在临床实践中,主要用于肝移植筛选及预后评判。但在预测复杂的临床情况(例如重症监护室和手术患者的死亡率)时,它们存在争议^[14]。国际上尚未建立衰弱诊断的“金标准”,因此不同学者采用不同的诊断方法,尽管衰弱还没有标准的测量工具,但目前在肝病人群中评估衰弱包含评分是 Fried 衰弱指数(FFI)、缺陷积累学说、步态速度、短物理性能电池(SPPB)、肝脏衰弱指数(LFI)、临床虚弱量表(CFS)、医院衰弱风险评分(HFRS)等^[15]。

2.1 FFI FFI 是具有里程碑意义的衰弱表型测量方法,主要是通过 5 项评分:意外体重减轻,手部握力下降,步行速度减慢,疲乏和体力活动减少,3~5 分表示身体衰弱^[16]。通过评分可以发现在终末期肝病中 Fried 虚弱评分每增加 1 分,死亡风险增加 45%,肝功能衰竭的严重程度不足以解释这种相关性;因为该研究结果中 MELD 评分对死亡率风险比的影响最小,且 FFI 可以识别出介于健壮和衰弱之间的中间阶段的衰弱前患者(1~2 个 Fried 标准)^[17]。但与其他评分(LFI、CFS、SPPB)相比,FFI 在肝病患者中评判预后中的价值最低^[15]。

2.2 缺陷积累学说 2001 年,ROCKWOOD 和 MITNITSKI 发布了他们的缺陷累积学说。即衰弱是由于健康不利因素(如疾病、病残、失能)累积,机体储备功能明显降低的综合反应,该模型不仅考虑了衰弱的物理组成部分,还考虑了衰弱的社会心理方面。该指数的计算方法是诊断出的缺陷数量除以 70 个预先定义的缺陷总数。缺陷项目包括各种疾病、临床检查体征和日常生活活动的障碍。在 70 个项目的模型中,指数在 0.25 及以上可能表明衰弱。然而,在常规评估中,用 70 项甚至更少项(如 50 个或 20 个)进行指数计算已被证明过于繁琐,无法捕捉到衰弱。因此,这种方法尚未在临床实践中得到更广泛的应用^[18]。

2.3 SPPB SPPB 最初是在美国社区开发的,65 岁以上的患者完成一系列测试,包括站立平衡、行走速度和椅子站立,得分为小于 7 分代表衰弱^[19]。先前的研究评估中前瞻性地使用了 SPPB,并证明其可以预测死亡率^[20]。BEHIRY 等^[21]通过根据 SPPB、握力、MELD 和 Child-Pugh 对基于虚弱的死亡率进行受试者操作特征(ROC)曲线分析表明,只有 SPPB 具有显著的曲线下面积(AUC)。

2.4 LFI LFI 利用握力、椅架和平衡评估来评估衰弱,是通过在线计算器计算的,评分 ≥ 4.5 分将个体归类为衰弱。有 2 项前瞻性研究比较了在住院患者中和门诊患者中 LFI、SPPB、CFS 和 FFI^[22-23]。在住院患者研究中,LFI 在预测不同时间点的死亡率方面一致可靠,与其他方法(CFS=0.763、SPPB=0.747、FFS=0.711)相比,对 180 d 死亡率的预测值最高(AUROC 为 0.777,95%CI 0.705~0.839)。虽然在门诊患者中,评分对死亡率的预测能力差异无统计学意义,但 LFI 的最大 AUC 为 0.97。LFI 评分可用于客观量化肝硬化患者与衰弱(超过肝病严重程度)相关的死亡风险^[24]。而在接受肿瘤手术的患者中,改良的虚弱指数是最近开发并验证用于肝手术前的患者评估术后并发症、短期和长期死亡率,这项研究不仅限于肝功能障碍患者,还纳入了肝转移(51%)、原发性肝胆恶性肿瘤(29%)和良性疾病(20%)的患者,该公式可准确预测术后并发症、死亡率和住院时间,但无法准确预测死亡风险或住院时间延长^[25]。

2.5 CFS CFS 是一个 7 分制量表,最初是通过加拿大健康与老龄化研究在老年患者队列中创建的,旨在成为一个简单、快速使用的全球衰弱评估,将患者分为 1~9 个确定的类别,从 1 分非常健康到 9 分的终末期。在 TANDON 等^[26]之前,该方法尚未在肝硬化患者中得到验证,TANDON 等^[26]使用该工具对 330 例肝硬化门诊患者的死亡风险和非计划住院风险进行前瞻性评估,并与 FFI 和 SPPB 一起,证明 CFS 的剂量依赖性比其他指标更好地区分^[11]。BISHOP 等^[22]在对肝硬化住院患者死亡率风险的前瞻性研究中,CFS 对住院期间和出院后 30 d(AUC=0.864)、90 d(AUC=0.778)的死亡率具有较高的预后价值(与 LFI、SPPB 和 FFI 相比),尽管如前所述,LFI 总体上表现更好,临床使用更加广泛。与之前一样,ALBRECHT 等^[23]前瞻性地发现 CFS 可以预测门诊患者的死亡率,与 LFI 或其他参数差异无统计学意义。

2.6 步态速度 在衰弱和肌肉减少症的药理学试验中,步态速度被发现是最有效的功能表现估计。已证实 5 m 步速(5 m GS)是肝硬化并发症需要住院治疗

的独立预测指标,但其在死亡率预测中的作用尚未被探索^[27]。且最近的研究前瞻性地证明了 5 m GS 预测全因死亡率的能力。在 2 个队列中,在 MELD 评分中加入 5 m GS 可以提高 MELD 的区分能力,AUC 从 0.724 提高到 0.802^[7,28]。

2.7 HFRS HFRS 是一种用于识别有衰弱风险患者的指标,是一种有效的评估住院患者衰弱的工具。HFRS 是基于《国际疾病统计分类》相关健康问题,第 10 次修订(ICD-10)编码系统为基础的评分方式。通过给每个诊断代码一个权重来计算分数,评分为 15 分表示高危衰弱。HFRS 的设计是为了尽量减少其他脆弱性工具可能引起的操作人员之间的差异。SHAH 等^[29]对 16 561 例入院的急性慢性肝衰竭病例进行了首次回顾性评估。在该组中,尽管 HFRS 确实可以从住院时间开始预测患者生存的能力,但结果中,其与死亡率之间没有关联。分析 HFRS 与其他虚弱工具相比,可能将年轻患者错误地分类为衰弱,影响其对慢性肝病的区分能力。

其他的还包括卡罗琳衰弱指数(mCFI)、日常生活活动(ADL)、心肺运动测试(CPET)、握力、日常生活工具活动(IADL)和 Karnofsky 性能状态(KPS)、综合姑息预后评分(IPOS)已在慢性病中被证明有一定评估衰弱的作用,但尚需更多证据支持^[15]。

3 慢性肝病衰弱风险模型的应用和局限性

尽管有许多国内研究探索了慢性肝病衰弱风险模型的应用,但仍然存在一些局限性。目前较多的衰弱评分,尚无标准。且比较来自不同国家和临床环境研究的个体衰弱是很难达到可靠的结果。在 2 项比较研究中,与 SPPB、CFS 和 FFI 相比,LFI 的数值最高^[23-24]。研究表明,现阶段建模以 logistic 回归模型为主,但该模型适用于二分类变量,通过筛选出预测因子,并赋予每个预测因子权重,预测评估对象在未来一段时间内某特定结局的发生风险,但对分类数据精度不高,且很难处理数据不平衡的问题。在慢性肝病患者中,衰弱风险与年龄、性别、疾病分型、病程等因素密切相关。针对疾病相关因素,需要大样本的患者数据才能进行深入分析,同时风险预测模型应对发生衰弱患者进行动态评估。此外,针对不同阶段的慢性肝病影响衰弱发生的危险因素也不相同,预测因子存在一定差异性,还需要考虑患者的生活方式、肝功能指标、症状评估、并发症等方面的数据,以全面了解患者的状态和变化。有针对性地识别衰弱发生风险,在构建预测模型时应充分考虑各方面因素,进行动态调整,从而促进风险预测模型的准确性。慢性肝病的衰弱常由多因素组合,数据采集和处理是一个繁琐而

复杂的过程,而且在一些地区和医疗机构可能面临数据质量不高或不完整的情况,导致对衰弱的监测很难统一。期待将来的研究对模型进行改进,引入更多可靠的生物标志物和临床数据,以提高模型的预测能力和有效性。此外,加强国际合作,建立多中心的数据共享网络,也是解决数据获取和处理困难的重要途径之一。

4 结论与展望

衰弱是一种动态的、进行性的综合征,被认为是可逆的,经过有效的治疗方法,可能会改善许多临床结果。目前,慢性肝病衰弱风险评估在大型医院及临床部分科室有开展,尚未全面推广,许多护理工作对衰弱的评估与识别不够。GILL 等^[29]对 188 例虚弱的社区老年患者进行了为期 6 个月的锻炼计划,结果在统计上改善了虚弱评分,降低了残疾率。衰弱的主要治疗方式是体育锻炼、营养和康复。在普通人群中,运动、营养和认知干预都被证明可以改善衰弱,这 3 种方式的结合效果更大。良好的临床预测模型需进行严格的内部及外部验证,这就表示在验证时应选择具有代表性的数据集建立模型并进行验证。因此,可以尝试结合多种方法进行模型构建并验证其有效性,以找到更适合特定疾病的模型,指导慢性肝病衰弱的改善。或许还可以考虑引入新的变量,如社会经济地位、心理因素等,与慢性肝病衰弱风险相关的因素进行综合分析和建模,以更全面地评估患者的衰弱风险,制定有效的护理干预措施,改善患者生活质量及预后。

参考文献

- [1] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol, 2019, 70 (1): 151-171.
- [2] CHEN X J, MAO G X, LENG S X. Frailty syndrome: an overview[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 433-441.
- [3] 奚婧, 孟红燕, 施旻昊, 等. 中国老年人群认知衰弱风险预测模型系统评价[J]. 护理学杂志, 2024, 39(2): 23-27.
- [4] SINCLAIR M, POLTAVSKIY E, DODGE J L, et al. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(5): 899-905.
- [5] TANDON P, TANGRI N, THOMAS L, et al. A rapid bedside screen to predict unplanned hospitalization and death in outpatients with cirrhosis: a prospective evaluation of the clinical frailty scale[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(12): 1759-1767.
- [6] DUNN M A, JOSBENO D A, TEVAR A D, et al. Frailty

- as tested by gait speed is an Independent risk factor for cirrhosis complications that require hospitalization [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(12):1768-1775.
- [7] TAPPER E B, FINKELSTEIN D, MITTLEMAN M A, et al. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2015, 62(2):584-590.
- [8] 刘清华. 老年髋部骨折患者术后新发衰弱预测模型的构建[D]. 太原:山西医科大学, 2023.
- [9] 彭颖. 慢性肝病进展的危险因素及预测评估模型[D]. 重庆:陆军军医大学, 2023.
- [10] 宁麟. 芪术化积方治疗肝癌癌前病变的临床观察[D]. 济南:山东中医药大学, 2022.
- [11] LAUBE R, WANG H, PARK L, et al. Frailty in advanced liver disease[J]. *Liver Int*, 2018, 38(12):2117-2128.
- [12] TAPPER E B. Frailty and outcomes after liver transplantation[J]. *Curr Transplant Rep*, 2019, 6(1):1-6.
- [13] CRON D C, FRIEDMAN J F, WINDER G S, et al. Depression and frailty in patients with End-Stage liver disease referred for transplant evaluation[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(6):1805-1811.
- [14] PENG Y, QI X S, GUO X Z. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(8):e2877.
- [15] SINGH S, TANEJA S, TANDON P, et al. A comparison of different frailty scores and impact of frailty on outcome in patients with cirrhosis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(2):398-408.
- [16] FRIED L P, TANGEN C M, WALSTON J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3):M146-M156.
- [17] LAI J C, FENG S, TERRAULT N A, et al. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(8):1870-1879.
- [18] GOEDE V. Frailty and cancer: current perspectives on assessment and monitoring[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18:505-521.
- [19] GURALNIK J M, SIMONSICK E M, FERRUCCI L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function; association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission[J]. *J Gerontol*, 1994, 49(2):M85-M94.
- [20] BOWERS S P, BRENNAN P N, DILLON J F. Systematic review: the role of frailty in advanced chronic liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(3):280-289.
- [21] BEHIRY E M, MOGAWER S, YAMANY A, et al. Ability of the short physical performance battery frailty index to predict mortality and hospital readmission in patients with liver cirrhosis[J]. *Int J Hepatol*, 2019:8092865.
- [22] BISHOP N A, LU T, YANKNER B A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline[J]. *Nature*, 2010, 464(7288):529-535.
- [23] ALBRECHT J, JONES E A. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 1999, 170(2):138-146.
- [24] LAI J C, RAHIMI R S, VERNA E C, et al. Frailty associated with waitlist mortality independent of ascites and hepatic encephalopathy in a multicenter study[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):1675-1682.
- [25] ETHUN C G, BILEN M A, JANI A B, et al. Frailty and cancer: implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(5):362-377.
- [26] TANDON P, TANGRI N, THOMAS L, et al. A rapid bedside screen to predict unplanned hospitalization and death in outpatients with cirrhosis: A prospective evaluation of the clinical frailty scale[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(12):1759-1767.
- [27] Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(2):160-164.
- [28] 邓优. 评估 NLR 及步速对肝硬化患者不良预后的预测价值[D]. 天津:天津医科大学, 2020.
- [29] SHAH S, GOLDBERG D S, KAPLAN D E, et al. Patient frailty is independently associated with the risk of hospitalization for acute-on-chronic liver failure [J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(1):16-26.
- [30] GILL T M, BAKER D I, GOTTSCHALK M, et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(14):1068-1074.

(收稿日期:2024-05-03 修回日期:2024-10-11)