

# 肝功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则

二〇一二年五月

# 肝功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则

——研究设计、数据分析、给药剂量调整和说明

书撰写

## 一、简介

本指导原则为药物研发者和申请者评估肝损害对药物药代动力学 (PK) 的影响提供推荐方案。在适当的情况下, 本方案也可用于评估肝功能损害对药物 (包括治疗用生物制品) 药效动力学 (PD) 的影响。

本指导原则讨论了:

- 什么情况下应该进行或不应该进行该类研究;
- 为确定肝功能损害对药物药代动力学的影响而推荐的研究设计和实施;
- 参与研究的患者人群选择标准;
- 研究结果的分析、解释、报告, 在药品说明书中对研究结果的描述。

本指导原则未考虑肝病治疗药物安全性和疗效的评估方法, 也未考虑如何评估药物是否具有肝毒性。

包括本指导原则在内, 由国家食品药品监督管理局 (以下简称 SFDA) 发布的各项指导原则不具有法律方面的强制性要求, 而只是代表了其对本问题的最新看法, 是一种建议性文件, 除非在已经发布的药政法规或法律要求中进行了专门的说明。指导原则中的“应当”意味着建议或者推荐使用, 而非强制要求。

## 二、背景

通过多种氧化和结合代谢途径, 以及药物原型或代谢产物通过胆汁排泄, 肝脏参与许多药物的清除。肝功能损害引起的药物排泄和代谢活

动的改变，可能导致药物蓄积，或在少数情况下无法形成活性代谢物。

许多生物医学文献中的报道已经证实，肝脏疾病可以改变药物吸收和处置 (PK)，也可以改变其有效性和安全性 (PD)。这些报告是基于在常见肝脏疾病患者中进行的一些研究的结果，诸如酒精性肝病、乙肝病毒和丙肝病毒所致的慢性感染，以及较少见的疾病如急性丁型肝炎或急性戊型肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、以及 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏症等肝病。肝病还可以改变肾功能，即使肝脏不是主要的排泄途径时，也可造成药物及其代谢产物在体内的蓄积。肝病也可以改变药效动力学作用（例如在肝功能衰竭患者，某些药物可使脑病的发生率增加）。疾病对肝功能的特定影响通常都描述不详且极其多变，尤其是对药物 PK 和 PD 的影响。

对于主要通过肾脏清除的药物，肌酐或肌酐清除率等已成功用于调整给药方案。已经对肝功能的类似测定进行了探索，包括受肝脏影响的内源性物质如胆红素和白蛋白，或功能性指标如凝血酶原时间，或肝脏对标记底物 [如安替比林 (Figg et al.,1995)、吲哚菁绿 (ICG) (Figg et al.,1995)、单乙基甘氨酸二甲代苯胺 (MEGX) (Testa et al.,1997) 和半乳糖] 的清除能力。对有关临床指标也进行了探索，包括腹水或者脑病、营养状况、外周性水肿、以及纤维化的组织学证据，或复合变量，如酒精性肝硬化和门静脉高压的 Child-Pugh 分级 (Zakim and Boyer 1996; Pugh et al.,1973)、原发胆汁性肝硬化和原发硬化性胆管炎的 Mayo 风险评分 (Dickson et al.,1989; Wiesner et al.,1989)，以及急性酒精性肝炎的 Maddrey-Carithers 判别函数 (Maddrey et al.,1978; Carithers et al.,1989) (见附录) 等。尽管付出了巨大的努力，

但是，并没有任何一种单一的测定或者组合测定能被普遍地应用于临床以评估肝脏损害对药物的药代和/或者药效的影响。

总的来说，临床上尚没有有效地预测药物 PK 和 PD 的肝功能指标。但是，在药物开发期间，在肝功能受损患者中进行的临床研究可提供一些信息，有助于确定这些患者的起始剂量。在认识到密切观察和逐渐加量对任一特定患者达到最佳剂量而言都是至关重要的情况下，这些资料是能够被合理使用的。

### 三、确定是否在肝功能损害患者中进行研究

#### (一) 当研究可能非常重要时

如果肝脏代谢和/或排泄的量占原型药物或活性代谢产物清除量的相当大部分（大于所吸收药物的 20%），本指导原则推荐在肝功能损害患者中进行 PK 研究。如果药品说明书或文献资料提示该药为一种治疗范围窄的药物时，即便该药物和/或活性代谢产物经肝脏消除的量较少（< 20%），本指导原则也建议进行肝功能损害患者的 PK 研究。如果药物的代谢情况不明，并且其他资料也不足以说明肝脏清除途径是次要途径时，则考虑该药在体内被广泛代谢。

#### (二) 当研究可能不重要时

对于一些药物，肝功能损害不大可能会使其 PK 的变化达到足以需要调整剂量的程度。在这种情况下，通过研究来证实这种推测通常并不重要。如下药物特征可以支持这一结论：

- 药物完全通过肾脏清除途径排泄，不涉及到肝脏。
- 小部分药物（< 20%）在肝脏代谢，并且药物治疗范围宽，因此，肝脏清除能力的轻度损害不会直接或通过增加与其他药物的相互

作用而产生药物毒性。

·药物为气态或挥发性的，并且药物及其活性代谢产物主要通过肺部清除。

对于仅单剂量使用的药物，一般不需要进行肝脏损害患者的药代动力学研究。

#### 四、研究考虑要点

本指导原则的如下部分主要集中于基本全面研究设计（A 部分），简化研究设计（B 部分），和群体药代动力学方法（C 部分）。

##### （一）基本全面研究设计

要对各种程度的肝功能损害制定具体的给药建议，就应当在3个 Child-Pugh 分级（轻度、中度和重度）的患者和对照组中进行研究。为使研究设计能够提供可评价的数据，每个组中至少应有6例可评价的受试者，并要考虑到B项中所有其他需要考虑的问题。

##### （二）简化研究设计

#### 1.研究对象

与血清肌酐或肌酐清除率用于不同程度肾脏损害的分类一样，本指导原则推荐采用 Child-Pugh 分类方法对患者的肝损害程度进行分类。在为此目的而评价的患者中，肝功能受损（而不是其他一些基础疾病）是使 Child-Pugh 分级指标（胆红素、白蛋白、凝血酶原、脑病及腹水）发生变化的原因，这一点非常重要。例如在转移癌患者中，低白蛋白血症、脑病以及腹水可能与癌症恶液质或癌转移至脑或腹膜相关，而不是与肝功能受损相关。评估不同程度肝功能损害的其他方法也许适用，但是，每位患者都必须包括 Child-Pugh 分类。

同样，基于上述数据，一般来说，包括对照受试者和 Child-Pugh 分类为中度患者的研究设计比较适宜。在这种情况下，分级为中度患者的研究结果也适用于 Child-Pugh 分级为轻度的患者，但是在重度患者中，按照该结果制定的给药方案则是禁忌的（详情请见产品说明书部分）。

本指导原则的主要目的是帮助申办者和申请者，根据某个药物在肝功能正常患者中的药代特性，明确在肝功能受损患者中，药物及其活性代谢产物 PK 和/或 PD 的变化是否会达到需要调整该药剂量的程度。因此，肝功能正常对照组的受试者应来自于目标治疗患者，而不是年轻、健康志愿者。在可能的情况下，在年龄，体重和性别方面，对照组人群需要与患者相似。依据药物的不同，还应考虑其他可能显著影响所研究药物 PK 的因素（如：饮食、吸烟、喝酒、伴随给药、种族）。如果患者在研究期间有合并用药的情况，在数据分析时，就要仔细评价合并用药对 PK 或 PD 的影响。对于由遗传多态性酶（比如 CYP2D6 或 CYP2C19）介导代谢的药物，在分析研究结果时，申办者需要考虑入选受试者的代谢状况。在入选前，除标准临床实验室检查外，还强烈要求申办者和申请者采用合适的指标对肝脏血流量和/或内在清除率进行评估。

要入选足够数量的受试者进入研究，对照组和中度肝损害组至少各有 8 名受试者，以提供可评价的数据。

## **2. 给药方案**

依据具体情况，研究肝脏损害对药物处置影响的临床试验可以设计为单剂量或者多剂量研究，对原型药物和任何活性代谢产物的 PK 进行评估。在多剂量研究中，对 PK 的评估适宜在稳态时进行。当已有证据显示通过单剂量数据可准确预测原型药物及活性代谢物的多剂量 PK 时，

进行单剂量研究可满足要求。预计患者体内的药物及其活性代谢物的浓度呈现线性和非时间依赖性的 PK 特征时，就可以进行单剂量研究。当已知药物或者一种活性代谢物表现为非线性或者时间依赖性 PK 特征时，需要进行多剂量研究。尽管一般将计划的临床给药剂量推荐为研究应用的适宜给药剂量，但是，如果存在血药浓度增加会出现药物毒性的顾虑，则应降低肝脏损害患者的给药剂量。如果一种药物存在多种给药途径，就肝脏损害对候选药物的消除影响而言，应该选择提供信息最多的那个给药途径。

### **3.样本采集和分析**

血样采集的持续时间需要足够长，以便确定药物及其活性代谢物的终末半衰期，与对照人群相比，在肝脏损害病人的采血时间可能要延长。对于那些可以被肝脏大量摄取（摄取率 > 0.7）和高血浆蛋白结合率（未结合部分 < 10%）的药物，建议至少在血浆浓度的谷值和峰值处测定游离药物比率。清除率和分布容积参数应以血浆/血清/血液中的游离药物浓度和药物总浓度两种方式进行表述。所采用的分析方法需要有足够的灵敏度和特异性，以便对原型药物及其活性代谢物进行分析。对于具有立体化学性质的药物，应该考虑到药物代谢的立体选择性和对映异构体的蛋白结合情况（FDA 1992）。

#### **（三）群体药代动力学研究方法**

如果（1）在 2 期和 3 期临床试验中没有排除肝功能改变的患者，并且（2）在患者中采集到了足够的 PK 信息，可以确定其 PK 特征，那么在 2 期和 3 期试验中的群体 PK 筛选可用于评估肝功能改变（作为协变量）对 PK 的影响。如果采用群体 PK 方法，应对 2 期和 3 期研究中

患者的脑病、腹水、血清胆红素、血清白蛋白和凝血酶原时间 (Child-Pugh 分级组成部分) 或者相似的一组肝功能指标进行评估。

群体 PK 研究应包括以下特征 (features):

- 预先计划的对肝脏损害影响的分析;
- 对肝脏疾病严重性的适当评价;
- 足够数量的患者和对肝脏功能范围的充分代表性, 以使研究可以检测到足够大的 PK 差异, 因而可以调整给药剂量;
- 在适当的情况下测定未结合药物浓度;
- 测定原型药物及其活性代谢物。

如果研发者试图采用上述结果支持肝功能损害患者不需要调整剂量的结论, 这些特征是非常重要的。申办者和申请者可参考群体药代动力学研究的有关指导原则, 以获得有关群体 PK 研究设计和实施的更多详细资料。

#### (四) 药效学评估

在评估肝功能改变对药物影响的研究中, 特别是在没有获得浓度-效应数据或者需要考虑肝功能改变可能会改变 PD 效应时, 药效学评估是有用的。在选择 PD 终点时, 建议与合适的 SFDA 审评人员进行讨论, 并且该终点需要以药物及其活性代谢物的药理学特征为依据。

#### 五、数据分析

数据分析的主要目的是评估肝脏损害对药物及其活性代谢物 PK 的影响, 可能的话, 将有关的 PK 测定结果或者参数, 如血浆药物浓度曲线下面积 (AUC) 与特定的肝功能指标或者肝功能分组 (如 Child-Pugh) 进行关联分析。从这些信息中可以获得肝功能损害患者的

推荐给药剂剂量。

### (一) 参数评估

需要对血浆药物浓度数据 (和尿药物浓度数据, 如果已收集) 进行分析, 以评估测定结果或药物及其代谢产物 PK 的药代参数 (如: AUC、峰浓度 ( $C_{max}$ )、表观清除率 ( $CL/F$ )、肾脏和非肾脏清除率 ( $CL_R$  和  $CL_{NR}$ )、表观分布容积 ( $V_dz$  或者  $V_{dss}$ )、终末半衰期 ( $t_{1/2}$ )。如果有关联的话, 测定结果和参数可以用游离药物浓度表示 [如, 与游离药物浓度 ( $Cl_u/F = Dose/AUC_u$ , 其中下标 “u” 为游离药物) 相关的表观清除率]。可采用非房室和/或房室模型方法对参数进行估计。

### (二) 肝功能测定和 PK 的关系

与肾脏损害和药物处置间关系的测定方法相反, 经验显示, 建立一种或一组肝功能指标以预测药物的 PK 改变是非常困难的。尽管如此, 仍应采用线性与非线性模型探索肝脏功能异常指标 (如肝血流量、血清白蛋白浓度、凝血酶原时间或 Child-Pugh 的总体损伤分级) 与所选择的药代动力学参数 (如总体清除率、口服清除率、表观分布容积、游离药物清除率或游离药物浓度-时间曲线下剂量标准化面积) 之间的相互关系。如果某些相关性依赖于分类变量 (如 Child-Pugh), 则采用连续变量回归方法描述肝损害与 PK 参数是合适的。典型的模建结果包括选定模型的参数估算值及其精密度量值 (标准差或置信区间)。此外, 还需要预测误差估算值, 用以评价模型的合理性。

### (三) 推荐给药剂剂量的制定

肝损害研究的首要目的是建立推荐给药剂剂量, 以使患者和临床从业

人员在出现肝脏疾病时可以适当调整给药剂量和给药间隔。需要强调的是,在这些易感群体中,谨慎调整剂量和密切观察至关重要。在适当时,在推荐给药剂量中指出肝损害**不**改变药物 PK 也是非常重要的。为了得出这一结论,首选置信区间方法,而不是显著性检验方法。

基于如下考虑,在制定推荐给药剂量时使用通用方法是合适的:

1.如果肝损害对药物 PK 的影响非常明显(如,AUC 增加两倍或更多),应在产品说明书中推荐进行剂量调整。值得注意的是,在肝损害患者中,对于前药(即药物主要通过肝脏代谢后发挥活性),可能应该增加给药剂量,或者缩短给药间隔。

2.当如下情况之一被确定后,可以得出肝损害对药物 PK 无影响(指无临床意义的影响)的结论:(1)在研究开始之前,基于在试验药研究(如,剂量-和/或者浓度-效应试验)中所获得的信息,确定了无影响范围;或者(2)AUC 和  $C_{max}$ 90%置信区间落入标准的 80% - 125%范围,未发现不等效的其他信息。在通常只有少数受试者参加的肝损害研究中,证明 PK 参数维持在 80% - 125%的无影响范围是非常困难的。如果临床上可以找到支持更宽范围的证据,就有可能得出不需要进行剂量调整的结论。

## 六、产品说明书

如果已知,产品说明书中应反映肝损害对药物 PK 和 PD 影响的数据。由于药物内在特征的许多变化和肝损害对药效的影响,难以在说明书中对药物特征进行简单论述,一般而言,在清除率显著损害的相关群体(Child-Pugh)中应降低给药剂量。依据药物的使用和治疗浓度范围,以及对清除率影响的大小,在严重肝损害(Child-Pugh 分级)的群体

中，这些药物可能需要禁用或慎用。相反地，如果研究结果显示在中度肝脏损害患者中药物清除率没有明显受损，则该药可在轻度和中度肝损害患者中使用，并且不需要进行剂量调整。如果药物有明显的肝脏清除，且没有资料支持可以减少说明书中的限制内容，一般应在产品说明书上标明严重肝脏损害者慎用的警示。

如果是由于在Ⅲ.B 部分中罗列出的原因而没有进行研究，产品说明书中应当指出尚未就肝脏损害对药物的影响进行研究，但对建议的药物而言，因肝脏损害的影响而要求剂量调整是不太可能的。有关说明书的更多详细建议见下文：

### （一）临床药理学

#### 1.药代动力学部分

产品说明书的该部分内容应当包括：

- 肝脏清除的机制（如酶途径、醛酸化作用、胆汁排泄）；
- 通过这些机制清除药物的百分比（如代谢、胆汁排泄）；
- 肝功能损害患者对活性代谢物的处置（如果可以提供）；
- 肝损害对原型药物及其代谢物蛋白结合率的影响（如果可以提供）；
- 如果有证据显示外消旋药物中立体异构体的活性或者毒性有差别，则需描述肝功能损害对外消旋药物制剂中对映异构体的立体特异性处置的影响（如果可以提供）。

#### 2.特殊人群部分

基于按照本指导原则建议或可接受的替代方法所进行的研究的结果，说明书中该项的信息应包括：

- 对在肝功能损害患者中所发现的药代动力学改变的简要描述；

- 对有关肝损害患者 PD 改变和要求剂量调整的任何问题的讨论；
- 参见**警告/注意事项、禁忌和用法用量项**。

以下文本中提供了说明书中关于该部分内容如何恰当表述的例子。

**a. 如果研究结果显示肝脏功能改变对药物没有任何影响：**

最简单的情况是已经进行了药物在肝功能损害患者的药代动力学研究，并且极少或者没有观测到对 PK 或 PD 有影响。

在一项研究中，将[X]名中度肝损害（依据 Child-Pugh 方法）患者与[X]名对照人群进行比较，在肝损害患者组中，单/多剂量给药时，对  的 PK/PD 处置没有变化。在轻度和中度肝损害患者中不必进行剂量调整。

**b.如果研究显示肝脏功能改变对药物有一定影响**

对于肝损害对其 PK 或 PD 有影响的药物，可对以下陈述进行适当的修改，并与药物的已知特征（如，消旋体中立体异构体成分存在活性差异，存在活性或毒性代谢物），以及按照本指导原则所进行的研究结果相一致。

在肝损害患者和肝脏功能正常个体中对  的处置情况进行了比较。在中度肝损害（根据 Child-Pugh 方法）患者，  /代谢物的总体清除率[游离药物，如果可以提供]降低  %。在中度肝损害患者，  /代谢物的半衰期延长  。  /代谢物的蛋白结合率[受/未受]肝功能损害的影响。肝功能损害患者长期给药后，药物/代谢物的蓄积达到  。轻度和中度肝损害患者接受  时应减少给药剂量。在严重肝损害患者，  应当[禁用或用药时应特别慎重]（见**注意事项/警告，禁忌证，以及剂量和用法**）。

### **c.如果没有进行肝功能改变患者的研究**

在没有对肝损害患者人群进行研究的情况下，作为产品说明书内容的主要部分，建议采用如下产品说明书措辞：

#### **选择 1：对于不经过肝脏清除的化合物**

肝损害对\_\_\_\_的药代动力学的影响并没有进行评估。由于超过90%的药物以原型药物的形式通过尿液排泄，可以认为肝损害对清除没有显著性影响。

#### **选择 2：对于少量（< 20%）通过肝脏清除的化合物治疗浓度范围较宽的化合物**

肝损害对\_\_\_\_的药代动力学的影响并没有进行评估。由于超过80%的药物以原型药物的形式通过尿液进行排泄，可以认为肝损害不会导致\_\_\_\_的系统暴露达到不安全的水平。

#### **治疗浓度范围窄的化合物**

肝损害对\_\_\_\_药代动力学的影响并没有进行评估。由于通常给药剂量与可以引起不良反应的药物给药剂量相近，并且有体外和体内证据显示肝脏对\_\_\_\_的清除有所贡献，因此，肝损害有可能导致药物暴露增加并可能增加不良反应。肝功能损害患者可能需要减少的给药剂量或延长给药间隔。如果使用\_\_\_\_，对肝功能损害患者进行密切监测是非常重要的（见警告/注意事项，禁忌证，以及剂量和用法）。

#### **选择 3：对于大量（> 20%）通过肝脏清除的化合物治疗浓度范围较宽的化合物**

肝损害对\_\_\_\_的药代动力学的影响并没有进行评估。由于有体外和

体内证据显示肝脏对\_\_\_\_的清除有很大贡献，因此，可以认为肝损害对的药代动力学有显著影响。在肝损害患者应用\_\_\_\_时应提高警惕。肝功能损害患者可能需要减少\_\_\_\_\_的给药剂量或者延长给药间隔(见**警告/注意事项，禁忌证，以及剂量和用法**)。

### **治疗浓度范围窄的化合物**

尚未进行肝损害对\_\_\_\_的药代动力学的影响进行评价。由于体外和体内证据显示肝脏对\_\_\_\_\_的清除有很较大贡献，可以认为肝损害对的药代动力学有明显影响。肝损害患者应避免应用\_\_\_\_或在这些人群用药时应特别慎重。(见**警告/注意事项，禁忌，以及剂量和用法**)。

### **选择 4：对于不确定是否由肝脏清除的化合物**

在这种情况下，可以认为化合物通过多种途径代谢，并且可以使用上述方式。

#### **(二) 注意事项/警告**

在肝功能损害患者中应用:如果肝损害的影响导致药物的 PK 或 PD 发生有临床意义的重大变化，这些信息必须包含在产品说明书的**注意事项**部分，并且作为**剂量和用法**的参考。如果没有任何有关肝功能损害患者的 PK 信息，但是已知药物的治疗浓度范围较窄，在产品说明书的**注意事项，警告或者禁忌**部分应当包含一个恰当的声明。

#### **(三) 剂量和用法：**

推荐采用如下声明：

肝功能损害对\_\_\_\_的药代动力学或者药效动力学（如果已知）的影响足够小，不需要进行给药剂量调整。

对于由于肝功能损害而需要进行剂量调整的例子，需要包含恰当的

信息。

复方药物制剂需要给予特别考虑。如果有足够的证据显示肝功能损害可能影响个别成分的药代动力学，建议依据肝损害程度调整给药剂量。在不适用的情况下，则应采用如下声明：

由于该固定复方药物的剂量不能进行个别成分调整，并且肝功能损害导致对化合物 A 的清除率降低程度明显大于化合物 B，应避免在肝功能损害的患者中使用该复方药物（见**警告或注意事项**部分）。

在有些情况下，如有不同比例的复方药物制剂可供使用，可指导医生使用含有较少量需要经过肝脏清除组分的复方制剂。

## 七、参考文献

1. Carithers RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon H, Maddrey WC, Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis, *Ann Intern Med* 1989; 110:685-90.
2. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A, Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making, *Hepatology* 1989; 10:1-7.
3. FDA, *Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs*, May 1992.
4. FDA, *Population Pharmacokinetics*, February 1999.
5. Figg WD, Dukes GE, Lesesne HR, Carson SW, Songer SS, Pritchard JF, Hermann DJ, Powell JR, and Hak LJ, Comparison of quantitative methods to assess hepatic function: Pugh's classification, indocyanine green, antipyrine, and dextromethorphan, *Pharmacother* 15:693-700, 1995.
6. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FLJr, Mezey E, White RI, Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis, *Gastroenterology* 1978; 75:193-9.
7. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R, Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices, *Brit J Surg* 1973; 60:646-9.
8. Tang H-S, Hu OY-P, Assessment of liver function using a novel galactose single point method, *Digestion* 1992; 52:222-31.
9. Testa R, Cagliaris S, Risso D, et al., Monoethylglycinexylidide formation measurement as a hepatic function test to assess severity of chronic liver disease, *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2268-73.
10. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, et al.,

Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis,  
*Hepatology* 1989; 10:430-6.

11. Zakim D and Boyer TD, *Hepatology, A Textbook of Liver Disease*, W. B. Saunders  
Company, Philadelphia, 1996.

## 八、附件：肝功能的评估

### 1. Child-Pugh 系统

#### 观测结果得分点

	1	2	3
脑病等级*	无	1 或 2	3 或 4
腹水	不存在	轻微	中度
血清胆红素 (mg/dL)	<2	2 到 3	>3
血清白蛋白 (g/dL)	>3.5	2.8 到 3.5	<2.8
凝血酶原时间延长的秒数	<4	4 到 6	>6

\*0 级: 意识、人格、神经系统检查、脑电图均正常。

1 级: 躁动, 睡眠障碍, 易怒/激动, 震颤, 笔迹潦草, 脑电图 5 cps 波形。

2 级: 昏睡, 时间感知障碍, 行为异常, 扑翼样震颤, 共济失调, 脑电图缓慢的三相波。

3 级: 欲睡, 昏睡, 定向障碍, 反射亢进, 强直, 脑电图慢波。

4 级: 昏迷无法唤醒, 没有人格/行动, 无大脑反射, 脑电图缓慢的 2 - 3 cps  $\delta$ 波活动。

如果得分为 5 或者 6, 则评估为手术风险较小 (A 或者轻度); 如果得分为 7 到 9, 则手术风险为中度 (B 或者中度); 如果得分为 10 到 15 则为手术风险较大 (C 或者重度)。(可以扩展为酒精性肝硬化的手术评估过程)。

### 2. Maddrey 判别函数 (df)

$$df = 4.6 \times (\text{凝血酶原时间, 以秒计}) + \text{血清总胆红素, mg/dL}$$

对急性酒精性肝炎患者的 df 值可以解释如下：df < 54，则疾病并不严重；介于 55 到 92，则为严重；达到或者超过 93，则可能为致命的且无法救治。

Carithers 等人 (1989) 在随后进行的研究中对 df 值进行了调整：采用凝血酶原时间超过正常对照值的延长值，并且将血清胆红素除以 17.1 的数值以 mmol/L 表示。修正值为 32 或者超过 32 的患者接受甲泼尼龙治疗研究，该修正值相当于 Maddrey 判别函数值大约为 106 的情况。

### 3. 原发性胆汁性肝硬化的 Mayo 生存模型

该模型主要基于可以预测死亡因素的 Cox 相对危险回归分析法而建立，在一个复杂的方程式中采用五种最具影响力的变量，以死亡风险 R 的形式计算评估的存活时间 S (t)：

$$S(t), \text{ 在 } t \text{ 年内的存活概率} = \{ S_0(t) \}^{\exp(R-5.07)}, \text{ 其中}$$

$$R = 0.871 \ln(B) + 2.53 \ln(A) + 0.039(Y) + 0.859(E) + 2.38 \ln(PT)$$

[B = 胆红素, mg/dL; A = 白蛋白, g/dL; Y = 年龄, 按年计算; E = 水肿; PT = 凝血酶原时间, 秒]

$S_0(t)$  从 R = 5.07 时观测到的存活率表格中获得，在 418 名患者中发现的风险性得分平均值如下：

t, 年	1	2	3	4	5	6	7
$S_0(t)$	0.970	0.941	0.883	0.833	0.774	0.721	0.651

在同一年的早些时候，在同一个研究机构，Wiesner 及其同事通过对 174 名原发性硬化性胆管炎 (PSC) 患者进行研究而建立了另外一个模型，但是回归分析认为，除年龄和血清胆红素（如果观测值较高，则所采用的最高值为 10mg/dL)外,血红蛋白(Hb, g/dL, 低于 12g/dL)、肠炎 (IBD: 存在为 1, 不存在为 0) 以及肝纤维化的组织学阶段 (S, 0 到 4) 都是重要的影响因素：

$$R = 0.85 \ln (B) + 0.06 (Y) - 4.39 \ln (Hb) + 1.59 (IBD) + 0.51 S$$

#### **4.安替比林**

与依赖于流量的吲哚菁绿 (ICG) 相比，安替比林的肝脏摄取率比较低 (2%) (Figg et al., 1995)。安替比林可以被多种肝酶几乎完全氧化 (2-羟基化作用和1-N-脱甲基作用)，并且受内在酶活性的代谢能力限制，而并不受肝血流量或肝摄取限制。安替比林曾经被广泛用作细胞色素P-450氧化代谢途径功能的标志物，并且可以受多种肝脏疾病的影响 (如，慢性肝脏疾病、肝炎和肝硬化)。安替比林在鉴别中度和严重肝脏损害方面非常有效，但是在轻度肝疾病中其清除率不会改变。研究发现安替比林清除率与Child-Pugh分级显著相关 ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.0003$ )。

#### **5.吲哚菁绿 (ICG)**

ICG被广泛应用于肝脏血流量和肝脏摄取 (Figg et al., 1995) 的标志物。ICG能够被肝脏高度摄取 (70 - 90%)，并且不能在尿液中回收，其中95%结合于循环白蛋白上，并且通过肝脏摄取、结合以及排泄入胆汁而清除。通过ICG清除率评估得到的肝血流量与通过电磁流量计直接测量得到的数据高度相关。在标准给药剂量时，其清除率遵循一级

动力学过程。在所有类型的肝脏疾病中，ICG清除率均降低。在酒精性和胆汁性肝硬化中，清除率受到的损伤最大。与健康对照组相比，肝硬化患者的清除率降低35 - 94%。研究发现ICG清除率与Child-Pugh分级显著相关 ( $r = 0.86$ ,  $p = 0.0001$ ) 。

### **6.单乙基甘氨酸二甲代苯胺 (MEGX)**

该化合物是利多卡因的主要代谢物，通过肝脏 CYP 3A 酶系统氧化 N-脱乙基作用产生。在两分钟内静脉注射给予 1mg/kg 利多卡因后，分别在 15、30 或者 60 分钟进行测量，其与 Child-Pugh 分级密切相关 (Testa et al., 1997) 。

### **7.半乳糖单点 (GSP) 方法**

对在 1963 年由 Tygstrup 开发的繁琐的半乳糖消除常数 (GEC) 方法进行了简化 (Tang 和 Hu 1992) ，在 Child-Pugh 和 GEC 分级的慢性肝炎和肝硬化患者中已经证实该简化方法是有效的。通过在静脉输注 0.5g/kg 的半乳糖，并在 60 分钟后酶法检测血清半乳糖水平。如果血液半乳糖浓度升高则与肝功能紊乱明显相关。有部分证据显示，GSP 检测可用于确定高代谢药物以及通过肝脏排泄而不代谢的药物清除情况。