

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.11.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220222.1825.023.html\(2022-02-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220222.1825.023.html(2022-02-23))

nomogram 模型在 HBV 相关 ACLF 预后危险因素中的应用及评估效能分析*

吴小娜¹, 王 剑²

(四川大学华西医院:1. 洗浆消毒供应中心;2. 麻醉复苏中心, 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨乙型肝炎病毒(HBV)相关慢加急性肝衰竭(ACLF)短期预后危险因素诺模图(nomogram)模型建立的方法和其生存分析的评估效能。**方法** 回顾性分析该院2016年1月至2020年12月收治的124例HBV相关ACLF患者临床资料,将124例患者分为建模组64例及验证组60例,再将建模组患者根据跟踪3个月的临床结果分为风险组(死亡或肝移植23例)和稳定组(41例),对比风险组及稳定组一般资料、实验室结果、并发症发生率、腹部面积比(LAAR)、终末期肝病评估模型(MELD)评分等因素,分析其独立危险因素,并将其代入nomogram模型变量,采用R软件形成回归系数,并形成nomogram模型。与MELD评分对比建模组和验证组nomogram模型生存分析评估效能差异。**结果** 单因素分析显示,风险组患者腹腔积液、肝性脑病、感染的发生率高于稳定组($P < 0.05$);总胆红素(TBIL)、国际正常化比值(INR)、血钠、肌酐值与稳定组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);影像学检查显示,风险组LAAR低于稳定组,而MELD评分高于稳定组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,感染($HR = 1.054, 95\%CI: 1.001 \sim 1.194$)、MELD评分($HR = 1.123, 95\%CI: 1.075 \sim 1.158$)、LAAR($HR = 1.003, 95\%CI: 0.906 \sim 1.103$)为独立危险因素,以此建立nomogram模型,建模组、验证组的曲线下面积(AUC)高于MELD模型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。约登指数计算nomogram模型评测最佳临界值为73.6,灵敏度为83.4%,特异度为77.1%。**结论** HBV相关ACLF短期预后危险因素主要为感染、LAAR及MELD评分,通过建立nomogram模型可准确地对HBV相关ACLF短期生存情况进行评估。

[关键词] 慢加急性肝衰竭;乙型病毒性肝炎;危险因素;诺模图**[中图分类号]** R575.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)11-1922-05

Application of nomogram model in prognosis risk factors in HBV related acute-on-chronic liver failure and its assessment efficiency analysis*

WU Xiaona¹, WANG Jian²

(1. Wash Slurry Disinfection Supply Center; 2. Anesthesia Resuscitation Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the nomogram model establishment method for the risk factors of hepatitis B virus (HBV) related acute-on-chronic liver failure (ACLF) and its assessment efficiency on the survival analysis. **Methods** The clinical data in 124 cases of HBV-related ACLF were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into the modeling group (64 cases) and verification group (60 cases). The patients of the modeling group were divided into the risk group (death or liver transplantation, 23 cases) and stable group (41 cases) according to the clinical results of 3-month follow-up. The general data, laboratory results, occurrence rate of complications, LAAR, MELD score, etc. were compared between the risk group and stable group. Their independent risk factors were analyzed, which were substituted into the Nomogram model variables. The R software was adopted to form the regression coefficients and the nomogram model. The differences in the survival analysis evaluation efficiency of nomogram model and MELD score were compared between the modeling group and verification group. **Results** The univariate analysis showed that the incidence rates of complications such as ascites, hepatic encephalopathy and infection in the risk group were higher than those in the stable group. The values of TBIL, INR, blood Na and Cr had statistical differences compared with those in the stable group ($P < 0.05$). The imaging examination showed that LAAR in the risk group was lower than that in the stable group, while the MELD score was higher than that in the stable

* 基金项目:四川省医学会感染性肝病专项研究课题立项(2018SZJA16)。 作者简介:吴小娜(1987-), 护师, 本科, 从事医院感染与消毒灭菌方面的研究。

group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that infection ($HR = 1.054, 95\%CI: 1.001 - 1.194$), MELD score ($HR = 1.123, 95\%CI: 1.075 - 1.158$) and LAAR ($HR = 1.003, 95\%CI: 0.906 - 1.103$) were the independent risk factors, on this account, the nomogram model was established. The areas under the ROC curve (AUC) of the modeling group and verification group were higher than that of the MELD model, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The evaluation optimal critical value of nomogram model calculated by Youden index was 73.6, the sensitivity was 83.4%, and the specificity was 77.1%. **Conclusion** The short-term prognostic risk factors of HBV-related ACLF are mainly the infection, LAAR and MELD scores. The nomogram model establishment could accurately assess the short-term survival situation of HBV-related ACLF.

[Key words] acute-on-chronic liver failure; hepatitis B; risk factors; nomogram

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是肝衰竭的常见类型,临床常见凝血功能紊乱、高黄疸等特征,短期的病死率极高^[1]。ACLF 最常见的基础病因是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染,其诱发的原因即包含感染相关因素(HBV 病毒的活跃、细菌等病原体感染),也包含肺感染相关因素(静脉出血、乙醇或肝毒性药物、外科手术等)^[2]。目前对 HBV 相关 ACLF 的临床治疗以肝移植为主,但对 ACLF 的短期病死率预测对肝移植和其他干预治疗的时机确定有着重要的临床价值^[3]。作者通过回顾性分析本院近年来 HBV 相关 ACLF 患者的临床资料,分析患者短期预后危险因素,并建立诺模图(nomogram)模型预测患者死亡风险,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院 2016 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 124 例 HBV 相关 ACLF 患者临床资料。患者均经过上腹部 CT 检查和实验室检查,符合相关疾病诊断标准^[4]。为方便建立模型和验证模型,根据是否发

生死亡或肝移植手术进行分层随机化分组,其中建模组 64 例,验证组 60 例。两组患者总胆红素(total bilirubin, TBIL)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、肝脏面积与腹部面积比(liver to abdominal area ratio, LAAR)及终末期肝病评估模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分等基线资料比较,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗和随访方法

所有患者入院后均给予抗 HBV 治疗(如恩替卡韦抗乙肝治疗)和支持性治疗(低蛋白血症纠正和电解质平衡维持),对相关并发症进行对应治疗,包括:肝性脑病给予蛋白质限制饮食、诱因祛除干预、酌情给予降氨药物治疗等;感染根据培养及药敏试验给予敏感抗生素治疗;消化道出血给予抑制胃酸及补液治疗,必要时给予内镜下止血治疗等。在患者病情合适时机给予人工肝治疗。所有患者住院期间每 3 天进行一次生化指标复查,出院后随访 3 个月以上。其中建模组内 3 个月内死亡或进行肝移植手术者,记为风险组,病情稳定或好转的存活患者为稳定组。

表 1 建模组与验证组基线资料比较

项目	n	性别[n(%)]		平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	并发症[n(%)]		
		男	女		感染	腹腔积液	肝性脑病
建模组	64	51(79.7)	13(20.3)	42.1 ± 5.8	25(39.1)	31(48.4)	5(7.8)
验证组	60	50(83.3)	10(16.7)	43.4 ± 5.5	23(35.9)	29(45.3)	4(6.3)
χ^2/t		9.532	6.152	7.851	1.354	2.586	3.485
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

项目	n	关键指标($\bar{x} \pm s$)					
		TBLI($\mu\text{mol/L}$)	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	血钠(mm mol/L)	INR	LAAR	MELD(分)
建模组	64	298.3 ± 21.3	60.9 ± 8.2	139.2 ± 11.5	2.0 ± 0.4	38.5 ± 5.2	21.4 ± 2.1
验证组	60	299.5 ± 25.7	61.1 ± 7.6	137.5 ± 13.4	1.9 ± 0.3	38.7 ± 4.7	21.3 ± 1.8
χ^2/t		6.362	11.015	9.215	5.854	6.352	4.329
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2.2 调查内容及方法

回顾性调查所有患者临床资料包括:一般资料、并发症、生化指标、影像学结果,并计算传统评估模型评分。并发症主要包括感染、肝性脑病、腹腔积液、出血等。其中感染诊断标准以血培养或体液分泌物培

养结果为准,肝性脑病符合相关诊断标准^[5],出血以胃内容物或大便隐血检查阳性、血常规检查血红蛋白下降为诊断标准。生化指标包括血清白蛋白(albumin, ALB)、肌酐、TBIL、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(as-

partate aminotransferase, AST)、血钠、INR、HBV DNA、HBV 表面抗原定量等。影像学检查计算患者 LAAR。传统评估模型评分选择 MELD 评分^[6] 进行对比。

1.2.3 nomogram 模型建立和校验方法

COX 法单因素分析和多因素回归分析,明确短期风险因素。将风险因素纳入 nomogram 模型变量,采用 R 软件形成回归系数,并形成 nomogram 模型。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC) > 0.700 为有显著效能。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 危险因素分析

对建模组患者中风险组与稳定组患者资料进行单因素分析,风险组患者在腹腔积液、肝性脑病、感染的并发症发生率高于稳定组($P < 0.05$);实验室检查显示,两组患者 TBIL、INR、血钠、肌酐值比较差异有统计学意义($P < 0.05$);影像学检查显示,风险组 LAAR 低于稳定组,而 MELD 评分高于稳定组,两组患者比较差异均有统计学差异($P < 0.05$),见表 2。对相关风险因素进行多因素回归分析,排除多重线性关系指标,最终得到独立风险因素包括:MELD 评分($HR = 1.123, 95\% CI: 1.075 \sim 1.158$)、LAAR($HR = 1.003, 95\% CI: 0.906 \sim 1.103$)、感染($HR = 1.054, 95\% CI: 1.001 \sim 1.194$)。

表 2 建模组中风险组与稳定组相关指标比较

项目	n	并发症[n(%)]			关键指标($\bar{x} \pm s$)	
		感染	腹腔积液	肝性脑病	TBLI(umol/L)	肌酐(umol/L)
稳定组	41	15(36.6)	17(41.5)	1(2.4)	274.7 ± 19.6	64.4 ± 6.3
风险组	23	10(43.5)	14(60.9)	4(17.4)	352.8 ± 21.8	57.2 ± 5.1
χ^2/t		93.854	62.756	72.915	59.351	70.551
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

项目	n	关键指标($\bar{x} \pm s$)			
		血钠(mmol/L)	INR	LAAR	MELD 评分(分)
稳定组	41	142.2 ± 8.3	1.6 ± 0.3	41.5 ± 3.2	18.5 ± 1.2
风险组	23	125.4 ± 9.6	2.5 ± 0.3	35.3 ± 3.7	25.2 ± 1.6
χ^2/t		65.925	58.713	85.250	80.004
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 nomogram 模型建立

将建模组独立风险因素指标纳入 nomogram 模型变量,采用 R 软件形成回归系数,并形成 nomogram 模型,见图 1。

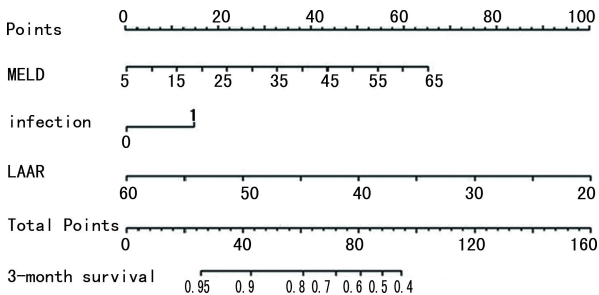


图 1 HBV 相关 ACLF nomogram 模型

2.3 nomogram 模型效能对比分析

应用 nomogram 模型对建模组和验证组患者进行生存分析,其与 MELD 评分预测效能比较见表 3。nomogram 模型评测建模组、验证组的 AUC 高于 MELD 模型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。建模组和验证组校准曲线显示,nomogram 模型预测结果和实际结果一致性良好,见图 2、3。约登指数计算 nomogram 模型评测最佳临界值为 73.6,灵敏度为

83.4%,特异度为 77.1%。

表 3 建模组与验证组 nomogram 模型与 MELD 评分生存分析评估效能比较

组别	n	nomogram 模型		MELD 评分	
		AUC	95%CI	AUC	95%CI
建模组	64	0.895	0.853~0.925	0.790 ^a	0.752~0.834
验证组	60	0.853	0.802~0.893	0.785 ^a	0.749~0.851

^a: $P < 0.05$, 与 nomogram 模型 AUC 比较。

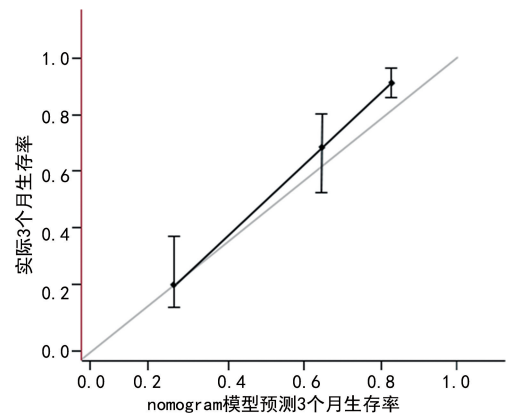


图 2 建模组校准曲线图

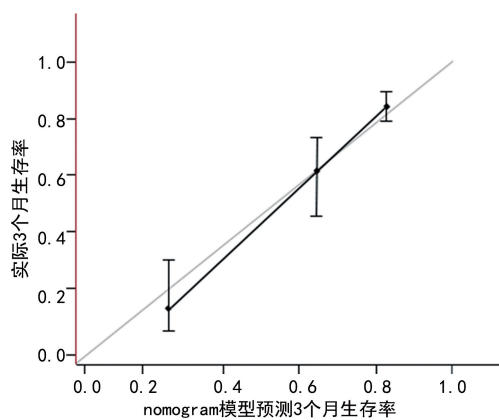


图3 验证组校准曲线图

3 讨论

尽管 ACLF 在临床存在多样性的潜在病因及临床表现,使其诊断的标准难以在全球范围达成共识,但近年来对于短期高病死率的共同认知,使 ACLF 与患者病死率之间的相关分析一直成为医学界关注的焦点^[7]。目前研究认为慢性肝病主要与 HBV 或乙醇或二者合并相关,而其中 HBV 是其主要诱发原因。ACLF 主要的临床表现为感染、全身炎症、脓毒症及免疫介导肝损伤。其中合并感染是 ACLF 最常见的并发症之一,也是其加重或急性发作的常见促发因素。有学者对 ACLF 患者的免疫学研究认为,患者可能在早期出现免疫功能缺陷或肠道菌群的移位,加之肠道内细菌的过度生长,给肠内渗透压带来了巨大的负担,直接或间接导致肠道黏膜和功能的破坏^[8]。当移位细菌侵犯门脉系统后,免疫细胞的大量释放将进一步地加重肝细胞的损伤^[9]。肝细胞的损伤导致肝内合成能力及解毒功能的进一步下降,从而破坏了中性粒细胞、白蛋白等功能,使感染的概率进一步增加,形成恶性循环^[10]。本研究结果显示,HBV 相关 ACLF 患者存在感染是患者短期生存独立风险因素 ($HR = 1.054, 95\% CI: 1.001 \sim 1.194$),这也印证了感染对患者病情加重程度的一种反馈。

在 ACLF 患者肝组织的病理学观察中常可见到肝脏组织出现大面积的坏死或网状结构的坍塌,从而导致了肝脏的体积变小,边缘出现不规则化。这种肝脏的形态学变化,是随着 ACLF 患者病情的进展而逐步发展的,在 ACLF 患者发病前期,细胞毒性 T 细胞开始对细胞表面的 HBV 抗原靶细胞进行供给,从而溶解肝脏细胞,其后随着炎性介质的大量释放,相关免疫机制开始导致肝细胞的进一步死亡^[11]。因此,肝脏的体积大小和肝功能的破坏程度呈明显的相关性。LAAR 是一种通过计算肝脏面积和腹部面积比值,是用来反映肝脏大小的简捷观测指标。本文结果显示,LAAR 是 ACLF 患者的独立风险因素 ($HR = 1.003, 95\% CI: 0.906 \sim 1.103$)。

对肝衰竭短期生存能力评估临床常用 MELD 评分进行评估,MELD 评分是通过常见病因及生化指标(TBIL、肌酐、INR)的综合评估,反映肝、肾及血液

系统的功能,从而判定多器官衰竭的程度^[7]。目前临床有较多研究标明其对肝衰竭的预后预测能力较好,评分越高,标明患者的短期病死率越高^[12]。本研究结果显示,MELD 评分属于 HBV 相关 ACLF 患者短期生存的独立风险因素 ($HR = 1.123, 95\% CI: 1.075 \sim 1.158$),且应用 MELD 评分评估患者短期生存的 $AUC > 0.700$ (建模组 $AUC = 0.790$,验证组 $AUC = 0.785$),由此可见 MELD 对患者短期生存评估也有较高的评估效能。但是近些年来对其综合判定能力的研究分析,单一 MELD 评分存在一定的片面性,如其对并发症(如肝性脑病等)的判断参考性较少,而肌酐的指标值与患者的性别、体重指数值等有很大的影响,INR 测定在不同测量方法下变化较大等^[13]。

nomogram 建模是目前临床较为先进和热门的建模方式,其能通过对多因素分析得出基础预测指标,并个性化地精准预测结果事件的发生概率。在临床肿瘤学的生存评估方面得到了广泛的应用和一致的好评。其科学地通过 COX 分析各风险比例权重,从而将各独立预后因素形成不同权重的变量,通过总评分得到预测值,不仅评测面积增加,而且更为科学合理。本研究通过建立 HBV 相关 ACLF 患者短期生存评估的 nomogram 模型,将患者的血生化指标、常见并发症(如感染)及影像学检查肝脏面积变化(如 LAAR)相综合,一方面使得评估更为全面,从而提升了患者的评估准确性,另一方面通过可视化的模型建设,能够便捷快速地对患者的生存率进行量化评估,有助于对相关治疗提供评估参考^[14]。本研究结果显示,通过建立 nomogram 模型,评估患者短期生存的 $AUC > 0.700$ (建模组 $AUC = 0.895$,验证组 $AUC = 0.853$),评估效能明显,与 MELD 评分评估比较,nomogram 模型明显优于 MELD 评分评估能力,约登指数计算 nomogram 模型评测最佳临界值为 73.6,敏感度为 83.4%,特异度为 77.1%,由此可见 nomogram 模型是一种更全面,更精准的评估模型。

综上所述,本文通过观察分析 HBV 相关 ACLF 短期预后危险因素,建立 nomogram 模型并评估其生存分析的效能可见,HBV 相关 ACLF 短期预后危险因素主要包括感染、LAAR 及 MELD 评分,通过建立 nomogram 模型能够准确地对 HBV 相关 ACLF 短期生存情况进行评估,从而对临床治疗及肝移植时机提供预测,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李海. CATCH-LIFE 中国多中心研究对慢加急性肝衰竭前期概念验证和新思路[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(4): 307-309.
- [2] 徐曼曼,孔明,曹影影,等. 慢加急性肝衰竭分型新视点:基于临床转归的动态分型新标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(4): 319-320.
- [3] 苗静,郭丽颖,王丽,等. MELD-Na、CLIF-C OFs、

- COSSH-ACLFs、NLR 评分体系在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中的应用价值研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(12): 1496-1501.
- [4] 樊亚楠, 纪童童, 梁荣月, 等. 肝硬化合并显性肝性脑病危险因素的回溯性分析: 一项单中心病例对照研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(2): 133-136.
- [5] 唐彤丹, 朱磊, 刘永华. 6例获得性肝脑变性临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2274-2275.
- [6] 田大治, 蒋文涛, 陈池义, 等. 中重度脂肪变性供肝应用于成人肝移植术的早期预后及其危险因素分析[J]. 器官移植, 2020, 11(6): 698-703.
- [7] CAO Z, LIU Y, WANG S, et al. The impact of HBV flare on the outcome of HBV-related decompensated cirrhosis patients with bacterial infection [J]. *Liver Int*, 2019, 39(10): 1943-1953.
- [8] ZENG Y, LI Y, XU Z, et al. Myeloid-derived suppressor cells expansion is closely associated with disease severity and progression in HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(8): 1510-1518.
- [9] 刘翠平, 尚佳, 康谊, 等. 终末期肝病模型联合高密度脂蛋白胆固醇评估乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭短期预后的价值[J]. 中华传染病杂志, 2021, 39(4): 214-218.
- [10] 赵洁, 李力, 李秀惠, 等. 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后模型的建立及预测价值研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 988-993.
- [11] JACQUELINE G O, JASMOHAN S B, TANDON P, et al. Outcomes after listing for liver transplant in patients with acute-on-chronic liver failure: the multicenter North American consortium for the study of end-stage liver disease experience [J]. *Liver Transplantation*, 2019, 25(4): 571-579.
- [12] WU D, ZHANG S, XIE Z, et al. Plasminogen as a prognostic biomarker for HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 2069-2080.
- [13] 程晨, 吴云桦, 徐正水, 等. II~III期结肠癌根治术后复发危险因素分析及其列线图预测模型的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(3): 331-338.
- [14] 庄奥博, 朱德祥, 许平平, 等. T1期结直肠癌淋巴结转移的危险因素分析及其列线图预测模型的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(3): 323-330.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2022-02-10)

(上接第 1921 页)

- [13] PERLMAN A, FOGERITE S G, GLASS O, et al. Efficacy and safety of massage for osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial [J]. *J Gen Intern Med*, 2019, 34(3): 379-386.
- [14] 白浩, 孙海飏, 韩晓强, 等. 胫骨高位截骨与单髁置换治疗膝关节内侧间室骨关节炎的 meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(30): 4905-4913.
- [15] 张广瑞, 姜金, 刘嘉鑫, 等. 胫骨高位截骨术治疗膝关节骨性关节炎随访 10 年的临床观察[J]. 中国骨伤, 2019, 32(8): 707-711.
- [16] 赵平, 程加峰, 耿家金, 等. 3 种手术方式治疗膝关节内侧间室骨性关节炎早期临床疗效比较[J]. 皖南医学院学报, 2019, 38(3): 254-257.
- [17] BIEHL M, DAMM P, TREPCZYNSKI A, et al. Towards planning of osteotomy around the knee with quantitative inclusion of the adduction moment: a biomechanical approach[J]. *J Exp Orthop*, 2021, 8(1): 39-39.
- [18] 弋卓君, 许瀚, 石波, 等. 胫骨高位截骨术后不同力线位置的临床疗效比较[J]. 骨科, 2021, 12(1): 40-44.
- [19] 张蒙, 刘培来, 卢群山, 等. 不同目标力线设定对开放性楔形胫骨高位截骨术治疗膝关节骨性关节炎疗效的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 1181-1184.
- [20] 吴刚, 张永锋. 参麦注射液关节腔注射治疗膝骨性关节炎疗效及对患者关节滑液基质金属蛋白酶、透明质酸、一氧化氮浓度的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(1): 35-37.
- [21] WAN L, ZHAO Q, NIU G, et al. Plasma miR-136 can be used to screen patients with knee osteoarthritis from healthy controls by targeting IL-17 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3419-3424.
- [22] 陈长凯, 叶宝飞, 张志伟, 等. 老年膝关节骨性关节炎患者血清脂联素和白细胞介素-17 及转化生长因子- β_1 水平变化及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(6): 581-583.

(收稿日期: 2021-07-20 修回日期: 2022-02-21)