

基于中医因素的肝硬化合并轻微型肝性脑病风险预测模型的构建及验证

温井奎, 赵亚男, 王守云, 周晓丹, 焦秀娟, 曹立华, 赵培利, 刘加群, 齐丽楹, 刘坤, 赵志军, 赵晶 (秦皇岛市第三医院 中西医肝病科, 河北 秦皇岛 066000)

摘要: **目的** 构建基于中医因素的肝硬化合并轻微型肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) 风险预测模型。**方法** 选取秦皇岛市第三医院2019年1月至2022年1月收治的408例肝硬化患者为训练集, 并按照相同标准选取2022年2月至2023年1月收治的125例肝硬化患者为验证集。分析患者的临床资料 [包括病程、病因、终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、总胆红素 (total bilirubin, TBil) 等] 和中医证候特点, 采用Lasso回归和多因素Logistic回归分析肝硬化患者发生MHE的危险因素, 采用R (R3.6.3) 软件包和rms程序包构建列线图模型, 采用图形校准法和Hosmer-Lemeshow (H-L) 进行拟合优度检验。采用校正曲线、受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线及决策曲线评价列线图模型的预测效能。**结果** 训练集的408例肝硬化患者中44例发生MHE, 其发生率为10.78%。训练集MHE组和非MHE组患者中医证型分布、病程、肝性脑病病史、感染、碱中毒、肾功能不全、脾脏肿大、TBil水平异常和ALB水平异常的比例差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。Logistic回归分析表明肝肾阴虚 ($OR = 1.354$, 95% CI : 1.053~1.740, $P = 0.018$)、失代偿期肝硬化 ($OR = 2.776$, 95% CI : 1.323~5.824, $P = 0.007$)、肝性脑病病史 ($OR = 2.767$, 95% CI : 1.339~5.720, $P = 0.006$)、感染 ($OR = 2.596$, 95% CI : 1.237~5.450, $P = 0.012$)、碱中毒 ($OR = 3.023$, 95% CI : 1.447~6.317, $P = 0.003$)、脾脏肿大 ($OR = 2.786$, 95% CI : 1.345~5.770, $P = 0.006$)、TBil $> 24 \mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.593$, 95% CI : 1.261~5.333, $P = 0.010$)、ALB $\leq 35 \text{ g/L}$ ($OR = 0.426$, 95% CI : 0.204~0.890, $P = 0.023$) 是肝硬化患者并发MHE的独立危险因素。训练集和验证集的一致性指数分别为0.822和0.807, 校正曲线与理想曲线走势大致相符, H-L拟合优度检验表明训练集 ($\chi^2 = 13.542$, $P = 0.082$) 和验证集 ($\chi^2 = 10.747$, $P = 0.073$) 模型拟合效果较好, 训练集和验证集的模型ROC曲线下面积分别为0.803 (95% CI : 0.775~0.831) 和0.796 (95% CI : 0.768~0.824), 训练集阈值概率在3%~65%时净获益值较高, 验证集阈值概率在5%~70%时净获益值较高。**结论** 肝肾阴虚、失代偿期、肝性脑病病史、感染、碱中毒、脾脏肿大、TBil $> 24 \mu\text{mol/L}$ 、ALB $\leq 35 \text{ g/L}$ 是肝硬化患者并发MHE的独立危险因素。构建的列线图模型可准确评估和量化肝硬化患者发生MHE的风险。

关键词: 肝硬化; 轻微型肝性脑病; 中医因素; 危险因素; 预测; 列线图

Construction and validation of a risk prediction model for liver cirrhosis complicated with minimal hepatic encephalopathy based on the involvement of traditional Chinese medicine factors

Wen Jingkui, Zhao Yanan, Wang Shouyun, Zhou Xiaodan, Jiao Xiujuan, Cao Lihua, Zhao Peili, Liu Jiaqun, Qi Liyun, Liu Kun, Zhao Zhijun, Zhao Jing (*Department of Liver Diseases of Traditional Chinese and Western Medicine, the Third Hospital of Qinhuangdao, Hebei Qinhuangdao 066000, China*)

Abstract: Objective To construct a risk prediction model for liver cirrhosis complicated with minimal hepatic encephalopathy (MHE) based on the involvement of traditional Chinese medicine factors. **Methods** A total of 408 patients with liver cirrhosis admitted to the Third Hospital of Qinhuangdao from January 2019 to January 2022 were selected as the training set, and 125 patients with liver cirrhosis from February 2022 to January 2023 were selected as the validation set according to the same standard. The clinical data [including course of disease, cause of disease, model for end-stage liver disease (MELD) score, international normalized ratio (INR), total bilirubin (TBil), etc.] and traditional Chinese medicine syndrome characteristics of the patients were analyzed. Lasso regression and multivariate Logistic regression were used to analyze the risk factors for MHE in patients with liver cirrhosis. The nomogram model was constructed by R (R3.6.3) software package and rms program package, and the goodness of fit was tested by graphical calibration method and Hosmer Lemeshow (H-L) method. The predictive performance of the nomogram model was evaluated by calibration curve, receiver operating characteristic (ROC) curve and decision curve. **Results** Among the 408 patients with liver cirrhosis in the training set, 44 cases were confirmed with MHE, and the incidence rate was 10.78%. There were statistically significant differences in the distribution of traditional Chinese medicine syndrome types, disease duration, history of hepatic encephalopathy, infection, alkalosis, renal dysfunction, splenomegaly, abnormal TBil and ALB levels between patients in MHE group and non MHE group in the training set (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that liver and kidney yin deficiency ($OR = 1.354$, 95%CI: 1.053~1.740, $P = 0.018$), decompensated cirrhosis ($OR = 2.776$, 95%CI: 1.323~5.824, $P = 0.007$), history of hepatic encephalopathy ($OR = 2.767$, 95%CI: 1.339~5.720, $P = 0.006$), infection ($OR = 2.596$, 95%CI: 1.237~5.450, $P = 0.012$), alkalosis ($OR = 3.023$, 95%CI: 1.447~6.317, $P = 0.003$), splenomegaly ($OR = 2.786$, 95%CI: 1.345~5.770, $P = 0.006$), TBil $> 24 \mu\text{mol/L}$ ($OR = 2.593$, 95%CI: 1.261~5.333, $P = 0.010$) and ALB $\leq 35 \text{ g/L}$ ($OR = 0.426$, 95%CI: 0.204~0.890, $P = 0.023$) were independent risk factors for MHE in patients with liver cirrhosis. The C-index of the training set and the validation set were 0.822 and 0.807, respectively, and the calibration curve was roughly consistent with the ideal curve trend. The H-L goodness of fit test showed that the models of the training set ($\chi^2 = 13.542$, $P = 0.082$) and validation set ($\chi^2 = 10.747$, $P = 0.073$) had good fitting effects. The areas under the ROC curve of the models of the training set and validation set were 0.803 (95%CI: 0.775~0.831) and 0.796 (95%CI: 0.768~0.824), respectively. The net benefit value was higher when the threshold probability was 3%~65% in training set and 5%~70% in validation set. **Conclusions** Liver and kidney yin deficiency, decompensated cirrhosis, history of hepatic encephalopathy, infection, alkalosis, splenomegaly, TBil $> 24 \mu\text{mol/L}$ and ALB $\leq 35 \text{ g/L}$ were independent risk factors for complications of MHE in patients with liver cirrhosis. The constructed

nomogram model could accurately assess and quantify the risk of developing MHE in patients with liver cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis; Hepatic encephalopathy, minimal; Traditional Chinese medicine factors; Risk factors; Prediction; Nomogram

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由失代偿期肝硬化、肝功能衰竭或各种门静脉-体循环分流异常造成的以代谢功能紊乱为基础,中枢神经系统功能失调的临床综合征,轻者以注意力不集中、定向力障碍、执行功能减低为主要表现,重者可出现昏睡,甚至昏迷^[1,2]。其中轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是HE的早期阶段,临床无明显生物化学指标异常和症状表现,需通过特定、可计量的检测才能发现^[3]。据国外文献报道,30%~84%肝硬化患者并发MHE^[4,5],我国肝硬化住院患者MHE发生率约为39.9%,其中3年内可进展为显性HE的约占80%^[6]。MHE是肝硬化疾病快速进展、预后不良的标志之一,尽管MHE无明显临床症状,但患者应急反应能力减退,极易在从事高空作业、驾驶或机械操作等工作时发生意外,且容易被忽视,延误诊治,是造成肝硬化患者死亡的重要病因之一。中医学认为HE病位在肝、肾、脑,正气亏虚、肝肾不足为发病之本,湿热为主要致病之邪。中医理论自古便有“肝肾同源”“精血同源”之说,五脏六腑皆与脑髓的生成和发育有关,而肝肾功能正常与否与脑功能关系尤为密切^[7]。因此,依据HE肝肾不足、痰瘀阻络的基本病因病机,通过补益肝肾、豁痰通络治疗可改善肝脏功能,防止MHE进展,这既是未病先防又是既病防变的过程。然而,目前尚未有关于中医证型与MHE相关性的研究,影响中医药治疗MHE疗效的因素亦尚未明确。因此有必要基于中医证型探索肝硬化合并MHE的危险因素并构建风险预测模型,为优化中医药治疗MHE提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取秦皇岛市第三医院2019年1月至2022年1月收治的408例肝硬化患者为训练集,并按照相同标准选取2022年2月至2023年1月收治的125例肝硬化患者为验证集。训练集用于列线图的构建、评价和内部验证,验证集用于检验模型外部的重复性。纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中肝硬化的诊断标准^[8];②经影像学或实验室等检测确诊为肝硬化;

③年龄>18岁;④简易精神状态量表检查(mini mental state examination, MMSE)评分>25分;⑤临床资料完整;⑥签订知情同意书。排除标准:①近30 d内服用影响神经功能的药物;②近30 d内使用肠道益生菌、支链氨基酸和乳果糖;③接受过门体分流术;④既往或当前west-haven分级>1级;⑤智力低下或患有精神疾病者;⑥视力障碍、听力障碍、理解困难、依从性差等无法完成测试者;⑦不接受随访者;⑧合并其他脏器严重功能不全或其他恶性肿瘤疾病者。计算样本量公式^[9]:根据Kendall原则,样本量至少是变量数的10~20倍,本研究涉及一般资料调查问卷33个变量,考虑剔除10%无效应答,样本量计算公式为 $33 \times (10 \sim 20) \times (1 + 10\%)$,即363~726例,本研究实际纳入408例。纳入样本量符合要求。本研究已通过秦皇岛市第三医院伦理委员会批准,批件号:20180814009。

1.2 研究方法 所有患者均接受国际肝性脑病及氮代谢协会推荐的肝性脑病心理测试评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)筛查^[10],阴性者为无MHE组,阳性者为MHE组。中医证候由2名中医临床研究人员共同鉴定,参照《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[11]和《中医内科常见病诊疗指南》^[12],并结合临床症状和舌脉进行辨证分型。结合医院系统信息、随访信息等收集资料,包括:病程、病因、性别、肝功能Child-Pugh分级、年龄、HE病史、体重指数(body mass index, BMI)、高蛋白饮食、长期饮酒、长期吸烟、糖尿病、感染、高血压、消化道出血、碱中毒、电解质紊乱、便秘、中重度腹水、中重度贫血、脾脏肿大、食管胃底静脉曲张、肾功能不全、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血氨、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase,

ALT)、血肌酐(serum creatinine, sCr)。

1.3 标本采集和检测 抽取肘部静脉血5 ml置入抗凝负压管,离心处理后,取血浆,采用全自动生化分析仪(日立008AS型)、全自动血液分析仪(迈瑞5390型)和全自动凝血分析仪(赛科希德SF8100型)检测血常规等指标。将TBil、ALB、PA、PTA、血氨、AST、ALT、sCr界限值分别设为24 $\mu\text{mol/L}$ 、35 g/L、50 mg/L、60%、47 $\mu\text{mol/L}$ 、40 U/L、40 U/L、133 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 相关定义 ①PHES量表^[10]被国际肝性脑病及氮代谢协会推荐为诊断MHE的“金标准”,其诊断MHE的特异性和敏感性分别为100%和96%,该量表由系列打点试验、轨迹描绘试验、数字符号试验、数字连接试验-A、数字连接试验-B共5种测试组成,是一个标准化的纸笔测试组合;②长期吸烟^[13]:吸烟 ≥ 10 支/d,且持续时间 ≥ 2 年;③长期饮酒^[14]:摄入酒精量 > 45 g/d,且连续时间 ≥ 2 年;④碱中毒:pH值 > 7.5 、 CO_2 分压 < 35 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);⑤中重度贫血:血红蛋白 ≤ 60 g/L为重度,60 g/L $<$ 血红蛋白 ≤ 90 g/L为中度;⑥MELD评分 $= 3.8 \times \ln[\text{TBil}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{sCr}(\text{mg/dl})] + 6.4 \times \text{病因}$ (酒精性或胆汁性为0,其他为1)^[15]。

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,性别、年龄、BMI等为计数资料,以例数和(或)百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用Lasso回归和多因素Logistic回归分析肝硬化患者发生MHE的危险因素,采用R(R3.6.3)软件包和rms程序包构建列线图模型。采用Bootstrap自抽样法对列线图模型进行内部验证(抽样次数设定为1 000次);采用rms程序包计算一致性指数检验列线图的区分度,并绘制校正曲线、受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线、决策曲线评价列线图模型的预测效能,采用图形校准法和Hosmer-Lemeshow(H-L)进行拟合优度检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集两组患者中医证型分布 训练集中MHE患者44例,非MHE患者364例,MHE发生率为10.78%(44/408),两组肝硬化主要中医证型有肝气郁结证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证、湿热蕴结证、水湿内阻证,其中肝肾阴虚证比例最高,2组中医证型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 15.545$, $P = 0.008$),见表1。

2.2 训练集两组患者临床资料 MHE组和非MHE组患者病程、HE病史、感染、碱中毒、肾功能不全、脾脏肿大、TBil水平异常和ALB水平异常的比例差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),其余资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表2。

2.3 肝硬化患者并发MHE的预测因素筛选 通过交叉验证确定最优 λ 值,折叠次数为10次,见图1,随着 λ 值增大,模型压缩程度越大,进入模型的自变量个数减少,模型选择主要变量的功能变强,见图2。本研究最终选取的 λ 值为0.113,此时进入模型的变量有病程、HE病史、感染、碱中毒、肾功能不全、脾脏肿大、TBil水平、ALB水平、中医证型。

2.4 多因素Logistic回归分析 以肝硬化患者是否发生MHE为因变量,以单因素和Lasso分析筛选出的因素(中医证型、病程、HE病史、感染、碱中毒、脾脏肿大、肾功能不全、TBil水平、ALB水平)为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示肝肾阴虚、失代偿期肝硬化、HE病史、感染、碱中毒、脾脏肿大、TBil > 24 $\mu\text{mol/L}$ 、ALB ≤ 35 g/L是肝硬化患者并发MHE的独立危险因素(P 均 < 0.05),见表3、表4。

2.5 预测肝硬化患者并发MHE列线图模型的建立与拟合优度检验

2.5.1 列线图模型的建立 基于8项危险因素建立的列线图模型见图3,可见各条评分线评分依次为100、66、65、61、72、67、63、56分,总分550分。

2.5.2 列线图模型的评价和验证 采用Bootstrap法对模型进行内部验证,外部验证通过验证集验证,结果表明训练集和验证集的一致性指数分别为0.822(95%CI: 0.789~0.855)、0.807(95%CI: 0.775~0.839),接近于1,证实模型一致性较好。模型的校准度采用图形校准法和Hosmer-Lemeshow(H-L)拟合优度检验评估,见图4,两集的校正曲线趋近于理想曲线,证实预测值与实测值基本一致,预测准确性良好。H-L拟合优度检验表明训练集($\chi^2 = 13.542$, $P = 0.082$)和验证集($\chi^2 = 10.747$, $P = 0.073$)模型拟合效果较好,训练集和验证集的模型ROC曲线下面积分别为0.803(95%CI: 0.775~0.831)和0.796(95%CI: 0.768~0.824),证实模型区分度较优,见图5。训练集阈值概率在1%~89%时净获益值较高,验证集阈值概率在5%~70%时净获益值较高,提示模型具有良好的临床获益,见图6。

表1 训练集 MHE 组和非 MHE 组肝硬化患者中医证型分布 [例 (%)]

组别	例数	肝气郁结证	肝肾阴虚证	瘀血阻络证	脾肾阳虚证	湿热蕴结证	水湿内阻证
MHE组	44	4 (9.09)	14 (31.82)	10 (22.73)	3 (6.82)	8 (18.18)	5 (11.36)
非MHE组	364	64 (17.58)	135 (37.09)	77 (21.15)	50 (13.74)	20 (5.49)	18 (4.95)
χ^2 值					15.545		
P值					0.008		

表2 MHE 组和非 MHE 组肝硬化患者临床资料 (例)

变量	MHE组 (44例)	非MHE组 (364例)	χ^2 值	P值	变量	MHE组 (44例)	非MHE组 (364例)	χ^2 值	P值
男/女	28/26	214/150	0.382	0.537	碱中毒 (是/否)	26/18	128/236	9.563	0.002
年龄					食管胃底静脉曲张 (是/否)	29/15	259/105	0.520	0.471
> 60岁	30	163	3.233	0.072	PTA				
≤ 60岁	14	201			> 60%	18	198	2.866	0.090
病程					≤ 60%	26	166		
失代偿期肝硬化	28	138	10.764	0.001	INR				
代偿期肝硬化	16	226			> 1.5	28	204	0.923	0.337
BMI					≤ 1.5	16	160		
> 28 kg/m ²	17	132	0.095	0.758	肾功能不全 (是/否)	24/20	142/222	3.925	0.048
≤ 28 kg/m ²	27	232			脾脏肿大 (是/否)	27/17	124/240	12.547	0.000
Child-Pugh分级					TBil				
A级	6	105	4.668	0.097	> 24 μmol/L	27	131	10.652	0.001
B级	22	144			≤ 24 μmol/L	17	233		
C级	16	115			PA				
病因					> 50 mg/L	12	112	0.227	0.634
病毒性肝炎	23	174	0.318	0.853	≤ 50 mg/L	32	252		
酒精性肝硬化	14	128			血氨				
其他	7	62			> 47 μmol/L	33	274	0.002	0.968
糖尿病 (是/否)	16/28	124/240	0.092	0.762	≤ 47 μmol/L	11	90		
高血压 (是/否)	27/17	168/196	3.640	0.056	AST	38	292	0.958	0.328
长期吸烟 (是/否)	25/19	154/210	3.357	0.067	> 40 U/L	6	72		
长期饮酒 (是/否)	30/14	209/155	1.875	0.171	≤ 40 U/L			0.020	0.886
高蛋白饮食 (是/否)	24/20	168/196	1.110	0.292	ALT				
消化道出血 (是/否)	13/31	87/277	0.676	0.411	> 40 U/L	37	303	0.401	0.527
电解质紊乱 (是/否)	25/19	106/258	3.652	0.056	≤ 40 U/L	7	61		
便秘 (是/否)	26/18	159/205	3.761	0.052	sCr (μmol/L)				
中重度贫血 (是/否)	18/26	143/221	0.043	0.835	> 133 μmol/L	34	265	9.276	0.002
HE病史 (是/否)	25/19	115/249	11.082	0.001	≤ 133 μmol/L	10	99		
中重度腹水 (是/否)	29/15	102/114	2.731	0.124	ALB				
感染 (是/否)	30/14	153/211	10.851	0.001	> 35 g/L	15	212	0.020	0.886
MELD评分					≤ 35 g/L	29	152		
> 15分	26	162	3.361	0.067					
≤ 15分	18	202							

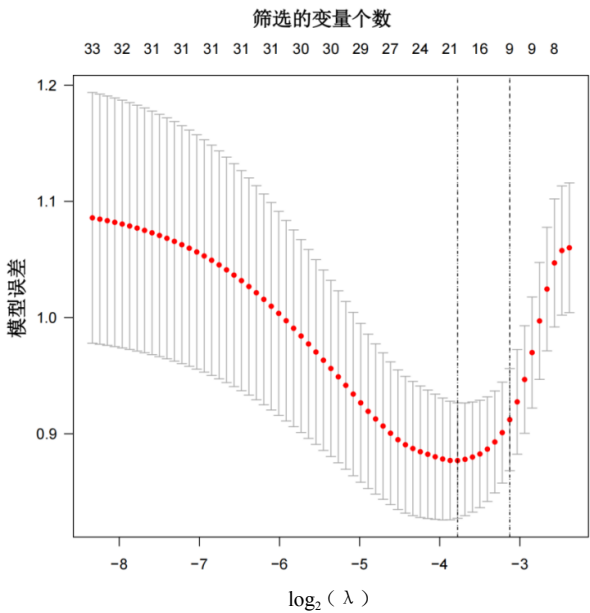


图1 λ 与模型误差

注：图1纵坐标代表目标参量，下横坐标代表 $\log_2(\lambda)$ ，上横坐标是此时模型中非零系数变量的个数，交叉验证中，对于每一个 λ 值，在红点所示目标参量的均值左右，可得到一个目标参量的置信区间。图中两条虚线代表两个特殊的 λ 值即 λ_{\min} 和 λ_{1se} ， λ_{\min} 是指在所有的 λ 值中得到最小目标参量均值的 λ 值，而 λ_{1se} 是指在 λ_{\min} 一个方差范围内得到最精简模型的 λ 值。

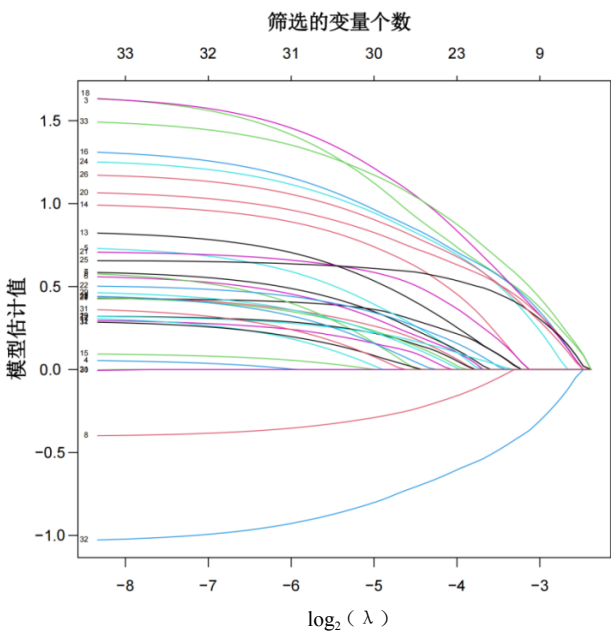


图2 λ 与变量的解路径

注：图2中的每条曲线代表了每个自变量系数的变化轨迹，纵坐标是系数的值，下横坐标是 $\log(\lambda)$ ，上横坐标是此时模型中非零系数的个数。随着 λ 值增大，模型压缩程度越大，进入模型的自变量个数减少，模型选择主要变量的功能变强。

表3 肝硬化患者发生 MHE 的多因素 Logistic 回归分析变量赋值表

项目	赋值说明
因变量	肝硬化患者发生MHE为“1”，肝硬化患者未发生MHE为“0”
自变量	
中医证型	肝气郁结证为“0”、肝肾阴虚证为“1”、瘀血阻络证为“2”、脾肾阳虚证为“3”、湿热蕴结证为“4”、水湿内阻证为“5”
病程	失代偿期为“1”，代偿期为“0”
HE病史	是为“1”，否为“0”
感染	是为“1”，否为“0”
碱中毒	是为“1”，否为“0”
脾脏肿大	是为“1”，否为“0”
肾功能不全	是为“1”，否为“0”
TBil	$> 24 \mu\text{mol/L}$ 为“1”， $\leq 24 \mu\text{mol/L}$ 为“0”
ALB	$> 35 \text{ g/L}$ 为“1”， $\leq 35 \text{ g/L}$ 为“0”

表4 影响肝硬化患者发生 MHE 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P值	OR值	95% CI
中医证型	0.303	0.128	5.589	0.018	1.354	1.053~1.740
失代偿期	1.021	0.378	7.296	0.007	2.776	1.323~5.824
HE病史	1.018	0.370	7.550	0.006	2.767	1.339~5.720
感染	0.954	0.378	6.356	0.012	2.596	1.237~5.45
碱中毒	1.106	0.376	8.656	0.003	3.023	1.447~6.317
脾脏肿大	1.025	0.372	7.604	0.006	2.786	1.345~5.770
TBil $> 24 \mu\text{mol/L}$	0.953	0.368	6.706	0.010	2.593	1.261~5.333
ALB $> 35 \text{ g/L}$	-0.852	0.375	5.153	0.023	0.426	0.204~0.890
常数	-5.224	0.641	66.365	< 0.001	0.005	-

注：“-”为无相关数据

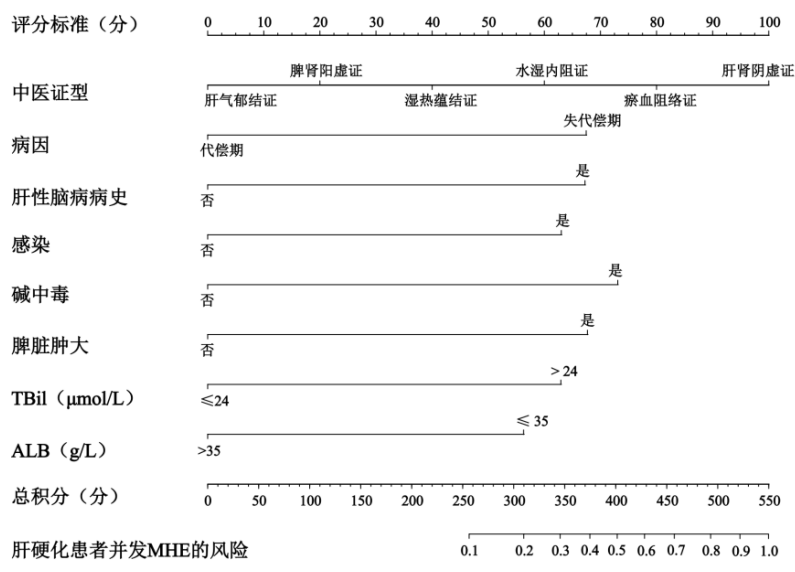


图3 预测肝硬化患者并发 MHE 的列线图模型

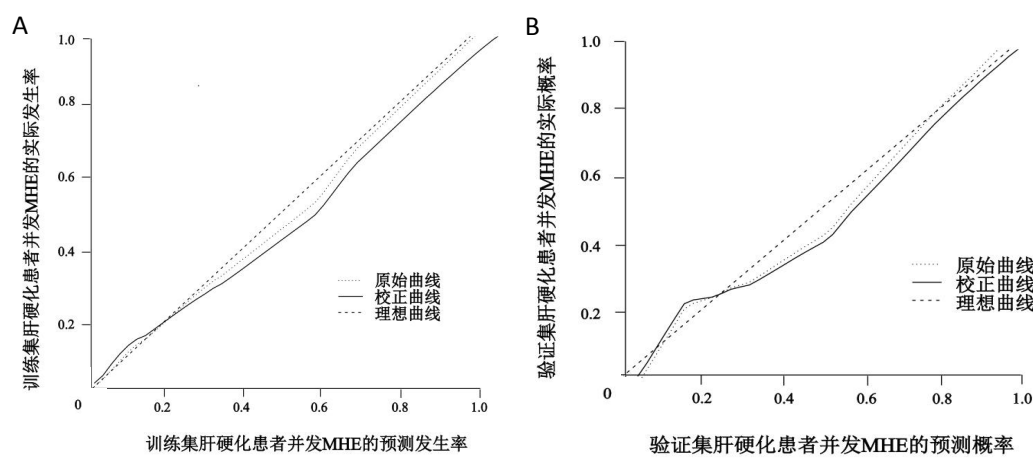


图4 列线图模型的校正曲线验证

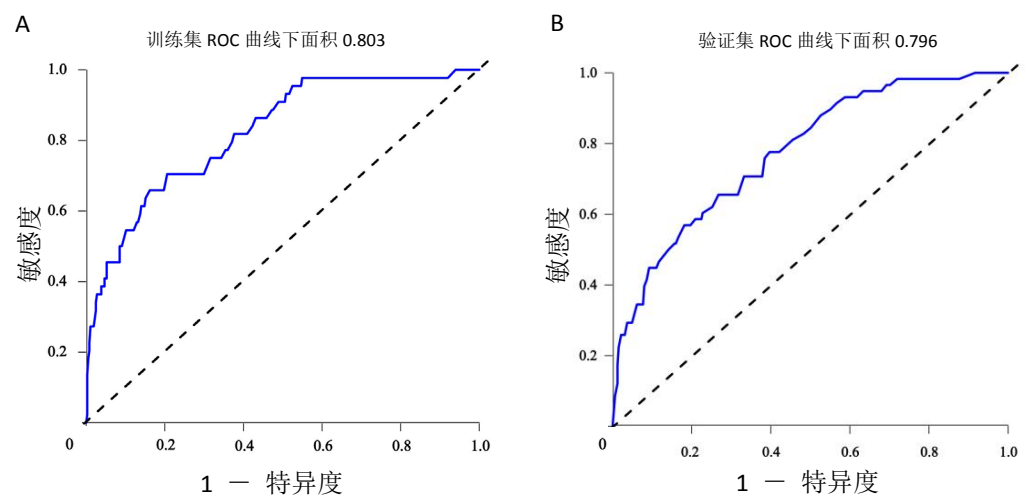


图5 列线图模型的 ROC 曲线验证

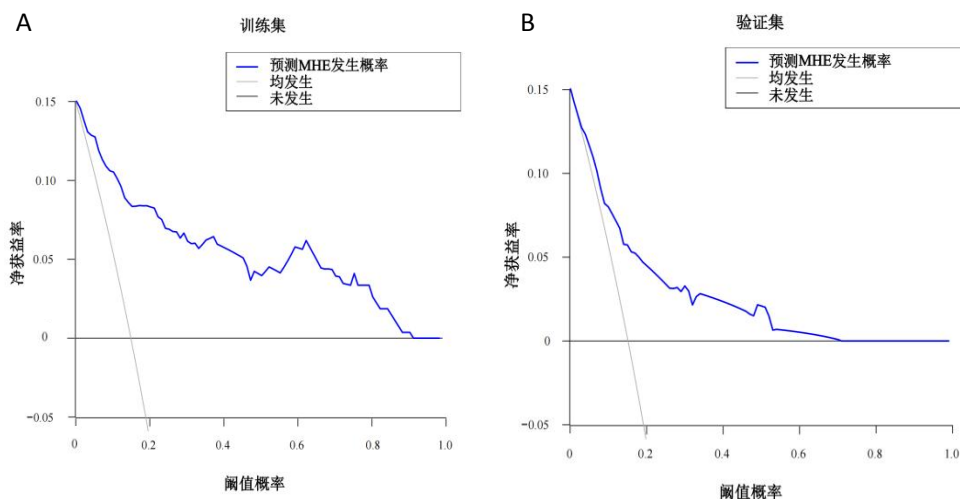


图6 列线图模型的决策曲线

3 讨论

中医体系里尚无“肝性脑病”这一病名，但根据其证候特点可归属于“神昏”“昏愦”“黄疸”等范畴。其病位在心、脑，可涉及肝肾。心藏神，主神明；脑为髓海，髓由精生，精源于五脏六腑之气血，故脑为元神之府，若心脑受邪，则闭阻清窍，心神失用，致神志不清；病机多为肝肾亏虚，湿热疫毒之邪侵入，所致热毒炽盛、热入心包、痰浊内盛而发病^[16]。通过中医证型分布分析发现，肝气郁结证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证、湿热蕴结证、水湿内阻证为肝硬化患者的主要证型，其中MHE患者和非MHE患者以肝肾阴虚证为主，这可能与肝硬化病机特点有关。现代医学认为MHE发病机制复杂，其中氨中毒学说和肠源性内毒素学说是MHE发生的主要机制，肠道微生态失衡也与MHE的发生密切相关。源自肠道的多种能够影响神经活性的毒性产物未被肝脏解毒和清除而进入体循环，通过血-脑屏障积蓄在脑组织内，造成多层面神经生物化学改变和神经递质系统功能紊乱，出现神志不清、反应迟钝等临床症状^[16]。钱珠萍等^[17]研究表明，300例肝硬化患者中146例发生MHE，发生率为48.67%。本研究纳入的408例肝硬化患者中44例合并MHE，发生率为10.78%，与上述文献存在差异，可能与样本量选取和病情不同有关，但证实了肝硬化患者是并发MHE的高危人群。既往关于HE风险的研究局限于神经生理、心理测试筛查和预后的探究，仅少数基于危险因素的模型预测研究，提示临床预防HE的发生与发展仍有较大探索空间。

本研究表明肝肾阴虚、失代偿期肝硬化、HE病

史、感染、碱中毒、脾脏肿大、TBil > 24 $\mu\text{mol/L}$ 、ALB \leq 35 g/L是肝硬化患者并发MHE的独立危险因素。唐艳芳等^[18]研究表明，肝硬化失代偿期与MHE的发生密切相关。失代偿期肝硬化患者免疫功能减弱，肺动脉、肺静脉和门静脉分流异常，可出现肠道菌群失调，且网状内皮细胞清除细菌的能力减退，再加上肝脏对抗菌药物的代谢能力下降，易导致各类感染，影响血脑屏障，降低或损伤脑细胞功能，诱发MHE。刘思琴等^[19]研究表明，有显性HE病史可提高MHE的发生风险，可能原因是HE好转后，患者认知功能损伤较明显，普遍存在预后不良，生活质量较差，证实HE在临床治愈后认知功能障碍仍持续存在，MHE复发风险较大。钱珠萍等^[17]研究表明，感染是肝硬化患者发生HE的重要诱因，也是肝硬化患者最常见的并发症，其原因大多来自于患者自身免疫功能低下、住院时间长、侵袭性诊疗操作（胆囊或脾切除手术、留置导尿管、多次腹腔穿刺等）和药物因素（抗生素、激素类药物）等造成的腹腔感染、肺部感染和血流感染。当前感染引起HE的发生机制尚未完全阐明，可能与促进炎性介质释放和氮代谢改变有关。因此需要密切关注肝硬化患者的排便、黄疸、体温等变化，在诊疗中确切落实各项消毒隔离措施，减少非必要侵入性操作。王娜等^[20]研究表明，碱中毒是诱发HE的高危因素，碱中毒可能通过产生氨毒性物质等途径而诱发HE，分析原因可能与肝衰竭、肝肺综合征和过度通气等有关，也可能与严重呕吐腹泻、长期限盐饮食和反复多次抽放腹水等引起电解质紊乱有关。因此，临床应合理应用利尿剂，密切监测患者血气、出入量、体质量及电解质变化，防

止电解质过度流失及避免负氮平衡;另外,碱中毒的发生也可能是受到多种因素综合影响,应积极治疗原发病,避免碱中毒。张春等^[21]研究表明脾脏肿大是诱发HE的高危因素。究其原因,脾脏肿大是门脉高压的重要临床症状,可进一步反映肝功能障碍。另外,脾脏肿大也会造成脾功能亢进,降低淋巴细胞和白细胞水平,对机体免疫功能产生影响,加重肝硬化病情,促发HE。TBil是MELD评分和肝功能Child-Pugh分级等评估工具的重要构成要素,Tapper等^[22]的HE风险分层评分和侯玉丽等^[23]的血氨联合白蛋白-胆红素指数预警HE模型中也包含TBil,证实TBil水平越高,越易发生HE。钱珠萍等^[24]研究也证实TBil > 24 $\mu\text{mol/L}$ 是肝硬化并发MHE的危险因素,本文也证实了这一点。杨娜等^[25]研究发现ALB是MHE发生的危险因素。受上消化道出血、腹水、食欲不振等症状影响,晚期肝硬化患者中营养不良发生率高达65%~90%,增加了HE的发生风险。

列线图模型无需传统数学模型的复杂运算,仅通过作辅助线和简单的求和计算即可快速得到肝硬化合并MHE的风险评分^[26]。本研究构建的预测肝硬化合并MHE的列线图模型共包括肝肾阴虚、失代偿期肝硬化、HE病史、感染、碱中毒、脾脏肿大、TBil > 24 $\mu\text{mol/L}$ 和ALB \leq 35 g/L 8项危险因素。医务人员可通过肝硬化患者各变量得分情况预测MHE的发生概率,及时识别高风险患者。为了防止模型过度拟合,保障预测准确性,本研究对模型进行了多方面验证,结果表明该模型的区分度、预测准确性及净获益值均较好。本研究不足之处在于样本来自单中心,数据可能会存在偏倚,另外,纳入变量不全面,也没有进行模型外部验证。

综上所述,本研究构建的列线图模型可准确评估和量化肝硬化患者发生MHE的风险,有助于医务工作中通过危险因素及时识别高风险患者并给予相应的干预措施,从而预防MHE的发生。

参考文献

- [1] 乐滢玉,张荣臻,肖伟松,等.肝性脑病发病机制的研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(5):468-472.
- [2] SEPEHRINEZHAD A, SHAHBAZI A, SAHAB NEGAH S, et al. Drug-induced-acute liver failure: a critical appraisal of the thioacetamide model for the study of hepatic encephalopathy[J]. Toxicol Rep, 2021, 8(1): 962-970.

- [3] PISAREK W. Minimal hepatic encephalopathy - diagnosis and treatment[J]. Prz Gastroenterol, 2021, 16(4): 311-317.
- [4] MORAN S, LÓPEZ-SÁNCHEZ M, MILKE-GARCÍA M D P, et al. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(22): 3050-3063.
- [5] KARANFILIAN BV, PARK T, SENATORE F, et al. Minimal hepatic encephalopathy[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(2): 209-218.
- [6] 李晶滢, 辛喜艳, 杨华升. 钱英辨治轻微型肝性脑病经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4022-4024.
- [7] 吕莹, 慕永平, 刘平. 刘平论治肝性脑病经验[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 353-355.
- [8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 5-27.
- [9] 王孟成. 潜变量建模与Mplus应用·进阶篇[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2018: 3.
- [10] 陈雷. 简化版肝性脑病心理测试评分量表对轻微型肝性脑病的诊断价值[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [11] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.
- [12] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·西医疾病部分[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 133-139.
- [13] 张孟哲, 黄荟玉, 高昕宇, 等. 长期吸烟者大脑半球水平动态功能连接密度改变的磁共振成像研究[J]. 中华精神科杂志, 2022, 55(2): 98-105.
- [14] 张建锋, 邢春花, 王迪, 等. 长期饮酒对肿瘤患者术后镇痛效果的影响: 大样本、回顾性分析[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(11): 1291-1293.
- [15] 余锐填, 关佩玲. 血清前白蛋白联合终末期肝病模型评分在失代偿期肝硬化患者临床预后评价中的意义[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(6): 498-501.
- [16] 黄云义, 张群, 时克, 等. 中医药治疗肝性脑病的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5): 638-640.
- [17] 钱珠萍, 杨艳. 肝硬化患者发生轻微型肝性脑病现状及影响因素研究[J]. 中华护理杂志, 2020, 55(6): 872-876.
- [18] 唐艳芳, 刘旭东, 王文鑫, 等. 肝硬化合并轻微型肝性脑病的临床特点以及相关影响因素分析[J]. 传染病信息, 2022, 35(4): 316-320.
- [19] 刘思琴, 王小梅, 李霞, 等. 肝硬化患者发生隐匿性肝性脑病的危险因素及预后分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 359-364.
- [20] 王娜, 李娟, 李霞, 等. 肝硬化患者肝性脑病风险预测模型的构建及应用研究[J]. 中华护理杂志, 2019, 54(6): 805-811.
- [21] 张春, 谢丹, 米忠友, 等. 慢性肝病患者发生肝性脑病的危险因素[J]. 武警医学, 2021, 32(10): 856-859.
- [22] TAPPER E B, PARIKH N D, SENGUPTA N, et al. A risk score to predict the development of hepatic encephalopathy in a population-based cohort of patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1498-1507.
- [23] 侯玉丽, 高梦丹, 郭鸿雁, 等. 白蛋白-胆红素指数与血氨联合检测对肝硬化并发肝性脑病的诊断价值评估[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 127-131.
- [24] 钱珠萍, 杨艳. 肝硬化并发轻微型肝性脑病的筛查模型建立与评价[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(9): 1228-1232.
- [25] 杨娜, 杨平, 刘燕. 肝硬化合并肝性脑病患者营养不良的干预研究进展[J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1697-1699.
- [26] 柯绪芬, 张晗. 脑梗死患者卒中后抑郁风险预测列线图模型的建立与验证[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(8): 34-40.

收稿日期: 2023-06-15

温井奎, 赵亚男, 王守云, 等. 基于中医因素的肝硬化合并轻微型肝性脑病风险预测模型的构建及验证[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(4): 48-56.