

原发性胆汁性胆管炎列线图 预后模型的构建及评价

杨爽, 高学松, 高丽丽, 段雪飞 (首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

摘要: 目的 构建原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)患者的列线图预后模型。方法 通过住院病历系统收集2008年1月1日至2023年12月31日于首都医科大学附属北京地坛医院住院的283例PBC患者的临床资料并进行随访, 根据是否发生终点事件分为发生终点事件组(62例)和未发生终点事件组(221例), 比较两组患者的一般资料。使用RStudio软件按7:3将患者随机分为建模组(199例)和验证组(84例)。采用单因素Cox回归和Lasso-Cox多因素回归分析建模组患者预后的影响因素, 构建列线图模型。使用一致性指数、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线评价模型的区分和预测能力, 采用临床决策曲线分析模型的临床实用性。结果 Lasso-Cox回归分析表明直接胆红素(direct Bilirubin, DBil)是PBC患者预后的独立危险因素($HR = 1.008$, $95\%CI: 1.000 \sim 1.016$, $P = 0.049$), 血小板(platelet, PLT)是保护因素($HR = 0.988$, $95\%CI: 0.983 \sim 0.993$, $P < 0.001$)。建模组的一致性指数为0.759, 验证组为0.795。列线图预测建模组1年、3年、5年生存率的ROC曲线下面积分别为0.749、0.786、0.802, 验证组分别为0.786、0.886、0.858。建模组和验证组的校准曲线显示, 实际观察结果与列线图预测结果高度一致, 说明模型校准度较好。临床决策曲线表明列线图模型具有一定临床实用性。生存曲线分析表明高风险和低风险患者无终点生存率差异有统计学意义($\text{Log-rank } \chi^2 = 13.7$, $P < 0.001$)。结论 以PLT和DBil为指标构建的列线图预后模型可有效预测PBC患者无终点生存期。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 预后模型; 列线图

Construction and evaluation of a nomogram prediction model for prognosis of primary biliary cholangitis

Yang Shuang, Gao Xuesong, Gao Lili, Duan Xuefei (Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To construct a nomogram prediction model for prognosis of primary biliary cholangitis (PBC). **Methods** Clinical data of 283 patients with PBC admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 1st, 2008 to December 31st, 2023 were collected through the inpatient medical record system and followed up. The patients were divided into endpoint event group (62 cases) and non-endpoint event group (221 cases) based on whether endpoint events occurred, and the general data of the two groups were compared. Patients were randomly divided into the modeling group (199 cases) and validation group (84 cases) at a 7:3 ratio by RStudio software. Univariate Cox regression and Lasso-Cox multivariate regression analyses were performed to identify prognostic factors for patients in the modeling group, and a nomogram model was constructed accordingly. The discriminative and predictive performance of the model was evaluated using the concordance index, receiver operating

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.04.006

基金项目: 北京市卫健委高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(学科骨干-02-26)

通信作者: 段雪飞 Email: duanxuefei@vip.sina.com

characteristic (ROC) curve and calibration curve. Meanwhile, the clinical utility of the model was assessed via clinical decision curve analysis. **Results** Lasso-Cox regression analysis indicated that direct bilirubin (DBil) was an independent risk factor for the prognosis of patients with PBC ($HR = 1.008$, $95\%CI: 1.000 \sim 1.016$, $P = 0.049$), while platelet (PLT) was a protective factor ($HR = 0.988$, $95\%CI: 0.983 \sim 0.993$, $P < 0.001$). The concordance index of the modeling group was 0.759, which was 0.795 in the validation group. The areas under the ROC curve of the nomogram for predicting 1-year, 3-year and 5-year survival rates in the modeling group were 0.749, 0.786, and 0.802, respectively; which were 0.786, 0.886, and 0.858 in the validation group, respectively. The calibration curves of the modeling group and validation group showed that the actual observed results were highly consistent with the nomogram-predicted results, indicating good calibration of the model. The clinical decision curve indicated that the nomogram model had certain clinical utility. Survival curve analysis revealed a statistically significant difference in endpoint-free survival rates between high-risk and low-risk patients (Log-rank $\chi^2 = 13.7$, $P < 0.001$). **Conclusion** The nomogram model constructed with PLT and DBil as indicators could effectively predict the endpoint-free survival of patients with PBC.

Keywords: Primary biliary cholangitis; Prediction Model; Nomogram

原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangiti, PBC) 是一种罕见的慢性自身免疫性肝内胆汁淤积性疾病^[1], 多见于中老年女性^[2]。PBC起病隐匿、缓慢, 早期多无明显临床症状, 其病理学特点是非化脓性破坏性小胆管炎, 可逐渐进展为失代偿期肝硬化、肝衰竭, 最终导致肝病相关死亡或肝移植^[3]。熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 是治疗PBC的一线用药^[4]。PBC患者预后差异大, 多数患者预后较好, 有症状者平均生存期为10~15年, 出现食管胃底静脉曲张者, 3年生存率仅为60%^[5], 准确识别影响PBC预后的独立因素对于个体化治疗具有重要的临床指导意义。目前指南推荐可采用预后模型 (如GLOBE评分, UK-PBC评分) 来评估PBC患者经UDCA治疗的效果, 但2种评分计算复杂, 推广较难, 因此, 迫切需要研发便于临床医师应用的预后模型。本研究对影响PBC患者预后的因素进行分析, 构建并验证列线图预后模型, 预测PBC患者无终点事件 (失代偿期肝硬化、死亡或肝移植) 生存率。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过住院病历系统收集2008年1月1日至2023年12月31日首都医科大学附属北京地坛医院住院的PBC患者的临床资料、实验室指标及影像学检查结果。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准, 批件号: 京地伦科字 (2017) 第 (055) -01号。

1.2 纳入标准 ①所有PBC患者的诊断均符合《原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南 (2021)》^[6], 即满足以下3条标准中的2条即可: a. 存在胆汁淤积的生物化学证据, 主要是碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶 (glutamyl transpeptidase, GGT) 升高, 且影像学检查排除了肝外或肝内大胆管梗阻; b. 血清抗线粒体抗体 (anti-mitochondrial antibodies, AMA) 或AMA-M2阳性, 或其他PBC特异性自身抗体 (抗gp210抗体、抗sp100抗体) 阳性; c. 组织学上有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的证据; ②首次住院资料完整, 包括一般资料、病史、首诊时相关检查结果等; ③随访时间 ≥ 6 个月。

1.3 排除标准 ①其他病因导致的肝脏病变 (病毒性肝炎、药物性肝损伤、酒精性肝病、代谢相关性肝病、原发性硬化性胆管炎、遗传代谢性肝病等); ②结石、肿瘤、狭窄等其他原因引起胆道梗阻者; ③合并严重心脑血管疾病、呼吸系统疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤等; ④首次住院时已发生肝硬化失代偿事件; ⑤随访病例非肝病相关死亡患者。

1.4 临床资料收集及分组 通过电话或住院及门诊资料对患者进行随访, 记录患者生存情况及生存时间, 以首次住院日期为起点, 以患者出现终点事件即肝病相关死亡或肝移植、肝硬化失代偿事件 (食管胃静脉曲张破裂出血、肝性脑病、大量腹水、癌变等) 或研究结束 (截止时间为2023年12月

31日)为终点,研究期间因患者联系方式变动而失访的以最后1次有记录的时间为截尾数据。①一般情况:年龄,性别。②主要临床表现:乏力、食欲减退、瘙痒、黄疸、腹胀。③实验室指标:丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、GGT、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE),总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct Bilirubin, DBil)、白蛋白(albumin, Alb)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM),凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、血小板(platelet, PLT)、AMA、AMA-M2、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗GP-210抗体、抗SP-100抗体。④肝纤维化相关评分:AST/PLT比值指数(AST/PLT ratio index, APRI) = (AST/AST的正常值上限) × 100 / [PLT (× 10⁹/L)],本研究中AST正常值上限为40 U/L, FIB-4评分 = (年龄 × AST) / (血小板 × √ALT)。⑤是否合并自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)。⑥影像学及病理检查:腹部超声、肝弹性、胃镜、肝组织病理学结果。⑦随访:记录患者随访时间(以月为单位)及是否发生终点事件。根据终点事件是否发生将283例患者分为发生组(62例)和未发生组(221例),比较两组患者上述指标的差异。使用RStudio软件按7:3将纳入的患者随机分为建模组(199例)和验证组(84例)。

1.5 统计学处理 使用SPSS 26.0、GraphPad Prism10.1.2及RStudio 4.4.1对数据资料进行统计分析。年龄、PLT、PT等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;ALT、AST、ALP等非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验。性别、乏力、腹胀等计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素Cox回归和Lasso-Cox多因素回归分析建模组患者预后的影响因素,构建列线图并进行内部验证。使用一致性指数和受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评价模型预测能力。根据200次迭代的自举重采样执行的校准曲线,以图形方式评估预测生存期和实际生存期间的一致性。采用临床决策曲线评价模型的临床实用性。根据预测模型计算患者线性预测值,按照最佳截断值进行分组,采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验对两组生存差异进行显著性评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究最终纳入283例PBC患者,中位随访时间为42.33个月,62例患者发生终点事件。与未发生终点事件组相比,发生终点事件组男性患者较多、年龄较大、重叠AIH患者较多,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。发生终点事件组患者CHE、Alb、PLT更低,PT更长,FIB-4数值更高,且多合并门静脉高压、脾大、食管胃底静脉曲张,肝硬度值较高(P 均 < 0.05)。未发生终点事件组患者合并轻度界面炎比例较高,发生终点事件组患者合并中度界面炎比例较高(P 均 < 0.05),其他临床症状、生物化学指标及病理分期等差异无统计学意义。见表1。

2.2 PBC预后影响因素的Cox回归分析 建模组单因素Cox回归分析表明,PLT、高龄、FIB-4、GGT、CHE、ALB、PT、合并食管胃底静脉曲张是PBC预后的影响因素,见表2。为防止模型过拟合,通过Lasso回归分析最终筛选出PLT、DBil、性别、APRI评分4个变量进一步引入多因素Cox回归分析,结果表明DBil是PBC患者预后的独立危险因素,PLT是保护因素,见表3。

2.3 列线图的构建与验证 基于PLT和DBil构建列线图预测PBC患者1年、3年、5年无终点事件生存率,见图1。线性预测值 = $PLT (\times 10^9/L) \times (-0.012332) + DBil (\mu mol/L) \times 0.008061$ 。建模组一致性指数为0.759,验证组为0.795。列线图预测建模组1年、3年、5年生存率的ROC曲线下面积分别为0.749、0.786、0.802,验证组分别为0.786、0.886、0.858,见图2。C指数和ROC曲线下面积均表明模型的预测准确性较好。建模组和验证组的校准曲线显示,实际观测结果与列线图预测结果高度一致,说明模型校准度较好,见图3。临床决策曲线显示,列线图预测建模组和验证组3年、5年生存率的阈值均高于“治疗所有患者”线和“不采取任何治疗”线,表明该模型具有较高的预测能力,具有一定临床实用性,见图4。应用ROC曲线得出线性预测值的最佳截断值,建模组按最佳截断值(-0.719)将患者分为低风险组(160例)和高风险组(39例),绘制生存曲线图,结果表明两组患者间生存率差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 43.8, P < 0.001$)。验证组按最佳截断值(-0.844)分为低风险组(62例)和高风险组(22例),绘制生存曲线图,结果表明两组患者间生存率差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 13.7, P < 0.001$),提示该模型仍能有效区分高风险和低风险PBC患者的预后,见图5。

表 1 发生终点事件组和未发生终点事件组 PBC 患者的基线资料

项目	发生终点事件组 (62例)	未发生终点事件组 (221例)	统计量值	P值
男性 [例 (%)]	12 (19.4)	21 (9.5)	$\chi^2 = 4.563$	0.033
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.74 \pm 11.95	54.39 \pm 11.95	$t = -3.698$	< 0.001
合并AIH [例 (%)]	13 (21.0)	24 (10.9)	$\chi^2 = 4.353$	0.037
乏力 [例 (%)]	27 (43.5)	77 (34.8)	$\chi^2 = 1.579$	0.209
食欲不振 [例 (%)]	12 (19.4)	31 (14.0)	$\chi^2 = 1.067$	0.302
瘙痒 [例 (%)]	5 (8.1)	30 (13.6)	$\chi^2 = 1.356$	0.244
黄疸 [例 (%)]	8 (12.9)	40 (18.1)	$\chi^2 = 0.928$	0.335
腹胀 [例 (%)]	7 (11.3)	16 (7.2)	$\chi^2 = 1.064$	0.302
ALT [$M (P_{25}, P_{75})$, U/L]	45.55 (27.75, 72.23)	56.90 (28.60, 104.10)	$Z = -1.452$	0.146
AST [$M (P_{25}, P_{75})$, U/L]	60.55 (36.70, 91.85)	61.10 (37.45, 118.05)	$Z = -1.028$	0.304
ALP [$M (P_{25}, P_{75})$, U/L]	256.25 \pm 190.27	274.90 \pm 247.61	$Z = 0.549$	0.584
GGT [$M (P_{25}, P_{75})$, U/L]	155.30 (64.20, 382.00)	197.05 (89.93, 380.08)	$Z = -0.986$	0.325
CHE ($\bar{x} \pm s$, U/L)	4605.60 \pm 2147.38	5935.70 \pm 2371.00	$t = 3.979$	< 0.001
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	34.34 \pm 5.44	37.36 \pm 5.84	$t = 3.650$	< 0.001
TBil [$M (P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	27.40 (14.85, 43.75)	19.70 (12.00, 47.75)	$Z = -1.251$	0.211
DBil [$M (P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	13.30 (6.30, 27.55)	8.40 (4.20, 34.05)	$Z = -1.896$	0.058
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	122.56 \pm 82.16	173.98 \pm 91.33	$t = 4.001$	< 0.001
PT ($\bar{x} \pm s$, s)	12.61 \pm 1.77	11.94 \pm 2.17	$t = -2.225$	0.027
APRI [$M (P_{25}, P_{75})$, 分]	1.39 (0.78, 2.26)	1.18 (0.56, 2.12)	$Z = -1.854$	0.064
FIB-4 [$M (P_{25}, P_{75})$, 分]	5.47 (2.99, 8.57)	3.04 (1.63, 6.70)	$Z = -3.500$	< 0.001
IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L)	18.14 \pm 6.51	16.57 \pm 5.97	$t = -1.697$	0.091
IgM ($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.58 \pm 2.93	3.86 \pm 2.76	$t = 0.665$	0.507
AMA阳性 ^a [例 (%)]	32/61 (52.5)	125/214 (58.4)	$\chi^2 = 0.968$	0.325
ANA阳性 ^a [例 (%)]	46/61 (75.4)	146/214 (68.2)	$\chi^2 = 1.163$	0.281
AMA-M2阳性 ^a [例 (%)]	45/61 (73.8)	140/214 (65.4)	$\chi^2 = 1.503$	0.220
GP210阳性 ^b [例 (%)]	6/17 (35.3)	35/101 (34.7)	$\chi^2 = 0.003$	0.959
SP100阳性 ^b [例 (%)]	3/17 (17.6)	10/101 (9.9)	$\chi^2 = 0.891$	0.345
肝硬度值 ($\bar{x} \pm s$, kPa)	31.82 \pm 21.12	15.19 \pm 11.22	$t = -2.90$	< 0.001
门静脉高压 ^c [例 (%)]	11 (17.7)	11 (5.0)	$\chi^2 = 9.295$	0.002
脾大 [例 (%)]	42 (67.7)	100 (45.2)	$\chi^2 = 9.799$	0.002
食管胃底静脉曲张 [例 (%)]	26 (41.9)	30 (13.6%)	$\chi^2 = 22.781$	< 0.001
病理分期 ^c [例 (%)]				
I ~ II期	8/14 (57.1)	73/92 (79.3)	$\chi^2 = 3.324$	0.068
III ~ IV期	4/14 (28.6)	18/92 (19.6)	$\chi^2 = 0.599$	0.439
界面性肝炎 ^c [例 (%)]				
轻度	0/14 (0)	34/92 (37)	$\chi^2 = 7.617$	0.006
中度	7/14 (50)	16/92 (17.4)	$\chi^2 = 7.605$	0.006
重度	0/14 (0)	4/92 (4.3)	$\chi^2 = 0.633$	0.426

注: ^a 共 275 例患者进行了相关检测, 其中发生终点事件组 61 例, 未发生终点事件组 214 例; ^b 共 118 例患者进行了相关检测, 其中发生终点事件组 17 例, 未发生终点事件组 101 例; ^c 共 106 例患者进行肝组织活检, 其中发生终点事件组 14 例, 未发生终点事件组 92 例; * 门脉血流超声提示门静脉高压。

表2 建模组 PBC 患者预后的单因素 Cox 回归分析

项目	参数估计	标准误	Wald χ^2	HR (95%CI)	P值
男性	0.120	0.415	0.084	1.127 (0.500~2.541)	0.772
年龄	0.049	0.014	12.228	1.050 (1.022~1.079)	< 0.001
APRI	0.024	0.042	0.330	1.024 (0.943~1.112)	0.566
FIB-4	0.029	0.012	5.704	1.029 (1.005~1.054)	0.017
PLT	-0.010	0.002	19.506	0.990 (0.986~0.995)	< 0.001
ALT	-0.003	0.002	2.787	0.997 (0.994~1.000)	0.095
AST	-0.003	0.002	2.381	0.997 (0.993~1.001)	0.123
TBIL	0.001	0.003	0.064	1.001 (0.995~1.006)	0.800
DBIL	0.002	0.004	0.310	1.002 (0.995~1.009)	0.577
ALP	-0.001	0.001	0.605	0.999 (0.998~1.001)	0.437
GGT	-0.002	0.001	3.945	0.998 (0.997~1.000)	0.047
CHE	0.000	0.000	21.845	1.000 (1.000~1.000)	< 0.001
ALB	-0.119	0.029	16.768	0.888 (0.838~0.940)	< 0.001
PT	0.153	0.053	8.340	1.165 (1.050~1.293)	0.004
IgG	0.029	0.026	1.258	1.029 (0.979~1.083)	0.262
IgM	-0.090	0.067	1.807	0.914 (0.801~1.042)	0.179
食管胃底静脉曲张	1.489	0.319	21.865	4.434 (2.375~8.278)	< 0.001

表3 建模组 PBC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

项目	参数估计	标准误	Wald χ^2	HR (95%CI)	P值
PLT	-0.012	0.003	21.436	0.988 (0.983~0.993)	< 0.001
DBil	0.008	0.004	3.885	1.008 (1.000~1.016)	0.049
性别	-0.143	0.421	0.116	0.866 (0.379~1.979)	0.734
APRI	-0.119	0.077	2.424	0.887 (0.764~1.031)	0.119

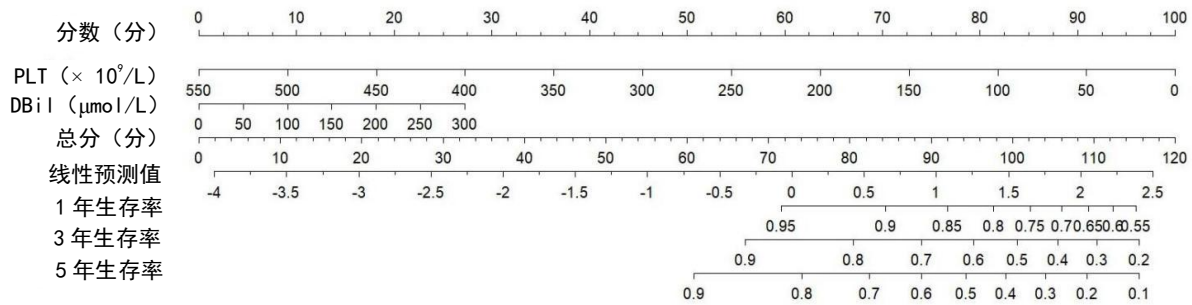


图1 PBC 患者 1 年、3 年、5 年无终点事件生存期的列线图预测模型

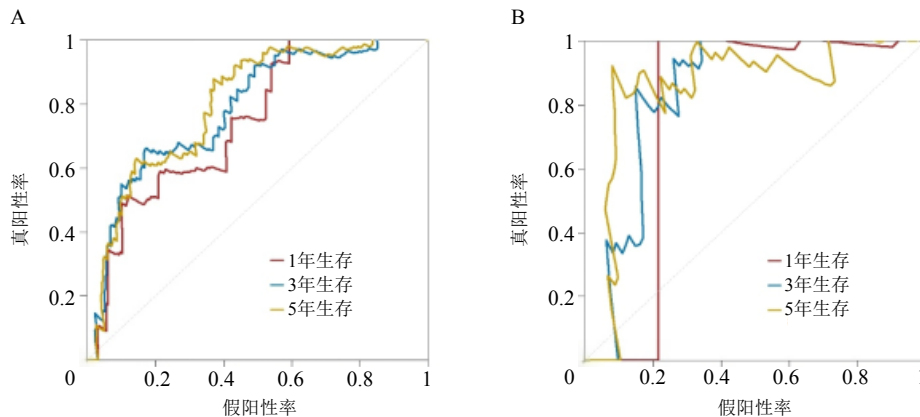


图2 列线图模型预测 PBC 患者建模组 (A) 和验证组 (B) 1 年、3 年、5 年生存率的 ROC 曲线图

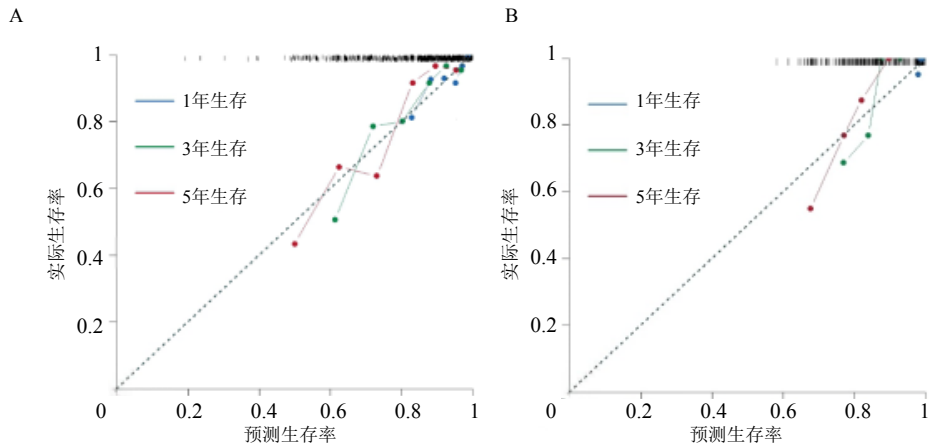


图3 列线图模型预测PBC患者建模组(A)和验证组(B)1年、3年、5年生存率的校准曲线

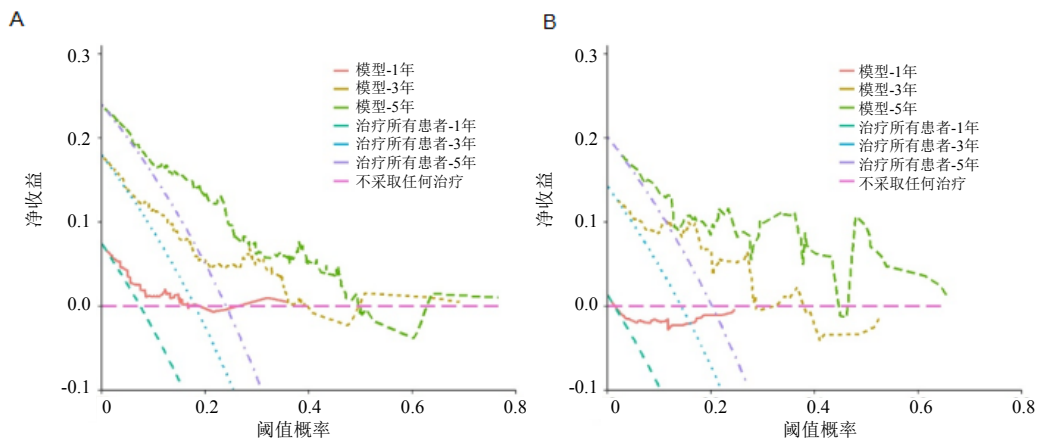


图4 建模组(A)和验证组(B)PBC患者1年、3年、5年无终点事件生存率列线图模型的临床决策曲线

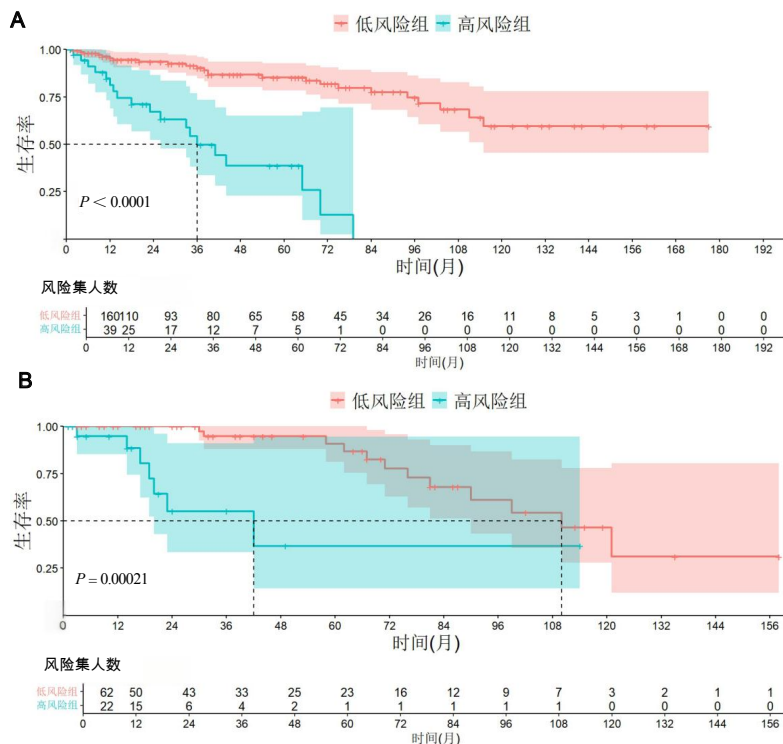


图5 建模组(A)和验证组(B)PBC患者的生存曲线

3 讨论

PBC是一种罕见的慢性自身免疫性肝内胆汁淤积性疾病,不同人群中总体患病率较难估计^[7],最近一项系统回顾和荟萃分析显示,中国PBC总体患病率为204.87/百万^[8],近年来发病率有所上升。目前经UDCA规范治疗,PBC患者的整体预后已有明显改善,我国一项纳入732例PBC患者的回顾性研究表明,经UDCA治疗后PBC患者5年、10年和15年无肝移植生存率分别为86.7%、71.1%和59.2%^[9]。但仍有部分患者治疗效果不佳,肝硬化及相关并发症发生率较高,针对该类患者的早期预警和预后评估是目前PBC领域一项研究热点。指南推荐可采用GLOBE评分、UK-PBC评分等评估PBC患者经UDCA治疗后的临床预后,但计算方法复杂,不利于临床应用,人群推广性较差,故本研究以PLT和DBil为指标构建了列线图预后模型以预测PBC患者无终点事件生存率。

本研究最终纳入283例PBC患者,其中62例发生终点事件,发生终点事件组男性患者较多、年龄较大、重叠AIH患者占比较高。PBC多见于中老年女性,相较于女性患者,男性患者确诊时通常处于疾病更晚期,肝细胞癌发生率更高,面临更高的失代偿期肝硬化及并发症发生风险^[10]。高龄PBC患者器官功能下降,更易出现终点事件。发生终点事件PBC患者的CHE、Alb、PLT水平更低,PT更长,FIB-4数值更高。血清中CHE和Alb均由肝脏合成,二者水平下降往往反映肝功能受损,失代偿期肝硬化患者CHE活力会明显下降^[11],ALB水平越低表明肝功能受损越严重,发生失代偿期肝硬化、肝移植或肝脏相关死亡的风险越大。Burghart等指出PLT ≥ 150 g/L的PBC患者,其5年无移植生存率及无死亡风险显著降低^[12],这表明PLT较高的患者预后较好,与本研究结果相符。FIB-4指数是目前国际公认的一种无创性评估慢性肝病肝纤维化程度的方法^[13],王素梅等^[14]研究表明FIB-4对于自身免疫性肝硬化伴食管胃底静脉曲张有一定诊断价值。

研究表明,PBC患者若出现门静脉高压特征,如食管胃底静脉曲张、脾大、门脉侧支循环等,会显著增加患者失代偿风险和死亡率^[15]。有研究表明肝硬度值越高,发生肝硬化失代偿、肝移植或肝脏相关死亡的风险越大^[16],与本研究结果一致。此外,Burghart等^[12]还发现肝硬度值和PLT组合可作为评估PBC患者长期预后的指标。界面性肝炎的存在表明肝脏炎症较为活跃,这可能会加速肝脏疾病(包括肝硬化和肝衰竭)的进展。PBC患者可合并

轻度界面炎,如出现中度界面性肝炎需警惕PBC-AIH重叠综合征,本研究未排除合并AIH患者,这些患者可能存在中度界面性肝炎,重叠AIH患者治疗复杂,往往会出现UDCA应答不佳,需要联合治疗,在治疗过程中面临较高的终点事件发生率^[17]。

列线图是一种可视化统计模型,可结合多个预测变量,直观简便,可为临床医生和患者提供个性化的生存预测。Lasso回归分析广泛应用于Cox回归模型中变量筛选和预后模型的构建^[18]。本研究采用Lasso回归分析所有变量,避免过度拟合,减少共线性影响,初步筛选影响因素,根据筛选变量应用Cox回归构建列线图。结果表明PLT和DBil是PBC发生终点事件的独立预测因素,与既往研究一致^[19]。值得注意的是,本研究Lasso回归筛选后仅有4个变量纳入多因素分析,这可能与一部分患者就诊时已长时间应用UDCA治疗,部分生物化学指标可能已有改善,与预后紧密性有所下降有关。

PLT是评估PBC患者预后的重要指标,也是预测PBC相关并发症(上消化道出血、出现腹水和肝性脑病)的因素之一^[20,21]。一项回顾性研究表明,PLT是PBC患者发展为肝细胞癌的独立预测因素^[22],本研究也证实PLT是PBC患者发生终点事件的重要影响因素。本研究发现,PLT水平降低会增加发生终点事件的风险评分,分析原因可能为PBC发展为肝硬化后肝功能严重损伤,导致血小板生成素合成减少,可继发脾功能亢进引起PLT破坏增多^[23],故PLT水平下降往往提示脾功能亢进和肝功能损伤,可有效预测患者预后。胆红素是肝脏相关结局的预测因子,高胆红素是PBC患者肝移植和死亡的危险因素^[24,25],并被纳入多种临床预测模型中(如梅奥评分、白蛋白-胆红素评分等)^[26],但以上研究纳入的指标多数为TBil。本研究表明DBil升高也会增加发生终点事件的风险评分值,分析原因可能是PBC为一种肝内胆汁淤积性疾病,主要导致DBil升高,胆红素作为肝脏代谢功能的代表产物,可提示肝功能水平,反映患者预后情况,与敖琴芳等^[27]研究一致。

Fu等^[28]基于随机森林模型对90例PBC患者的46个变量进行Cox回归分析,其选择CHE、胆汁酸、白细胞计数、TBil和Alb构建预测模型,最终模型一致性指数为0.7805,预测患者1年、3年、5年生存率的ROC曲线下面积分别为0.9595、0.8898、0.9088。本研究的一致性指数与其相似,ROC曲线下面积略低于其构建的模型,但本研究样本量较大,可信度高,列线图预测模型更为直观,模型变量统计更简便,临床决策曲线也证实了模型的临床

适用性。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为回顾性研究,可能存在一定偏倚和误差;其次,本研究缺乏其他可能影响PBC预后的影响因素,如UDCA应答结果,因数据的建立基于患者初次于本院住院的资料,多数患者就诊时已长时间应用UDCA,无法判断患者的应答效果,这可能影响模型的构建。

综上,本研究构建的列线图模型具有较好的区分度,是预测PBC患者预后的简便可靠的工具。同时,预后模型的风险分层可便捷地筛选出高风险患者,对PBC患者的个体化治疗具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理。

参考文献

- [1] TANAKA A, MA X, TAKAHASHI A, et al. Primary biliary cholangitis[J]. *Lancet*,2024,404(10457):1053-1066.
- [2] 马狄, 邵文琳. 巨噬细胞在原发性胆汁性胆管炎发病中的作用机制及影响[J]. *临床肝胆病杂志*,2024,40(1):157-160.
- [3] 李娟, 哈小琴, 卢利霞. 自身免疫性肝病发病机制的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*,2024,28(17):137-142.
- [4] 林琳, 陈颖. 原发性胆汁性胆管炎治疗药物临床研发进展[J]. *中国新药杂志*,2023,32(11):1108-1114.
- [5] 苏荣, 苗雨, 孟祥坤, 等. 171例原发性胆汁性胆管炎10年随访研究[J]. *中国实用内科杂志*,2024,44(10):854-860.
- [6] 尤红, 段维佳, 李淑香, 等. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(1):35-41.
- [7] 高丽丽, 张亦瑾, 高学松, 等. 熊去氧胆酸应答不佳原发性胆汁性胆管炎女性患者肝组织lncRNA、mRNA差异表达分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(2):47-53.
- [8] ZENG N, DUAN W, CHEN S, et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*,2019,13(6):788-799.
- [9] CHEN S, DUAN W, LI M, et al. Prognosis of 732 ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis: a single center follow-up study from China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2019,34(7):1236-1241.
- [10] 党富涛, 付海艳, 徐加敏, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者临床特征及预后的性别差异[J]. *肝脏*,2022,27(4):481-485.
- [11] KORABECNY J, SOUKUP O. Cholinesterase Research[J]. *Biomolecules*,2021,11(8):1121.
- [12] BURGHART L, HALILBASIC E, SCHWABL P, et al. Distinct prognostic value of different portal hypertension-associated features in patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Gastroenterol*, 2022,57(2):99-110.
- [13] 李兆明, 章颖, 邹美银. TBA、IgM、FIB-4评分对原发性胆汁性胆管炎患者肝纤维化的诊断价值[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2023,32(11):1254-1257.
- [14] 王素梅, 王楠, 于珍, 等. APRI、AAR和FIB-4等预测模型对自身免疫性肝硬化伴食管胃底静脉曲张的诊断价值[J]. *吉林大学学报(医学版)*,2024,50(2):523-528.
- [15] DING D, GUO G, CUI L, et al. Prognostic significance of liver stiffness in patients with primary biliary cholangitis: validation of Baveno VII criteria[J]. *Hepatol Int*,2024,18(1):206-215.
- [16] STOELINGA A E C, BIEWENGA M, DRENTH J P H, et al. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy[J]. *JHEP Rep*,2024,6(7):101088.
- [17] 张沥今, 魏夏琰, 陆嘉琦, 等. Lasso回归: 从解释到预测[J]. *心理学进展*,2020,28(10):1777-1791.
- [18] LAMMERS W J, HIRSCHFIELD G M, CORPECHOT C, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy[J]. *Gastroenterology*,2015,149(7):1804-1812.
- [19] 李瑶, 刘昱珣, 钱俊, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者临床显著性门静脉高压的危险因素分析和预测模型建立[J]. *胃肠病学*,2024,29(3):129-134.
- [20] 王海琦, 芦曦. 原发性胆汁性胆管炎患者预后相关因素分析[J]. *现代消化及介入诊疗*,2022,27(12):1514-1518.
- [21] 焦云, 周毅骏. 190例原发性胆汁性胆管炎患者临床指标及影响不良预后的危险因素分析[J]. *中国现代医生*,2023,61(2):21-24.
- [22] CHEUNG K S, SETO W K, FUNG J, et al. Prediction of hepatocellular carcinoma development by aminotransferase to platelet ratio index in primary biliary cholangitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(44):7863-7874.
- [23] 刘新新, 高春明, 刘传苗. 原发性胆汁性胆管炎临床特征及红细胞分布宽度与血小板计数比值对肝硬化的诊断价值分析[J]. *中华全科医学*,2021,19(3):454-458.
- [24] GOET J C, HARMS M H, CARBONE M, et al. Risk stratification and prognostic modelling in primary biliary cholangitis[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,2018,34-35:95-106.
- [25] CARBONE M, SHARP SJ, FLACK S, et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*,2016,63(3):930-950.
- [26] SCARAVAGLIO M, CARBONE M. Prognostic scoring systems in primary biliary cholangitis: an update[J]. *Clin Liver Dis*,2022,26(4):629-642.
- [27] 敖琴芳, 孙华宝, 章萍, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者血清学指标与病理分期的关系及原发性胆汁性胆管炎预后危险因素分析[J]. *中国当代医药*,2022,29(11):93-97.
- [28] FU X Y, SONG Y Q, LIN J Y, et al. Developing a prognostic model for primary biliary cholangitis based on a random survival forest model[J]. *Int J Med Sci*,2024,21(1):61-69.

收稿日期: 2025-02-18

杨爽, 高学松, 高丽丽, 等. 原发性胆汁性胆管炎列线图预后模型的构建及评价[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(4): 43-50.