

基于logistic回归分析构建肝功能不全临床分型预测模型

毛小敏

[摘要] 目的 探讨肝功能不全临床分型的影响因素并建立预测模型。方法 选取75例肝功能不全患者作为研究对象,采用国际医学科学组织委员会的分型标准将患者分为肝细胞损伤型与胆汁淤积型,比较两组一般资料与生化指标的差异。应用logistic回归方法建立合适的模型,并绘制相应的列线图。最后,绘制受试者工作特征曲线(ROC)与临床决策曲线进一步验证预测模型的准确性。结果 75例患者中肝细胞损伤型41例,胆汁淤积型34例。多因素回归筛选出谷草转氨酶与血红蛋白为临床分型的影响因素(OR 分别=0.98、0.92, P 均 <0.05)。基于这2个因素构建预测模型列线图。验证模型准确性的ROC曲线下面积为0.90,临床决策曲线分析表明,当阈值概率在0.1~0.9范围内时,该模型在临床上的净获益最高。结论 谷草转氨酶、与血红蛋白影响肝功能不全患者的临床分型,基于这2个因素构建预测模型列线图的预测模型准确性较高。

[关键词] logistic回归; 列线图; 肝功能不全; 临床分型预测

Establishment of the model predicting clinical classification of hepatic insufficiency based on logistic regression analysis MAO Xiaomin. Department of Infectious Diseases, Haining People's Hospital, Haining 314400, China.

[Abstract] **Objective** To explore the influencing factors of clinical classification of hepatic insufficiency and establish a predictive model. **Methods** Seventy-five patients with hepatic dysfunction were selected as the subjects. They were divided into hepatocellular injury group and cholestasis group according to the classification standard of the council for international organizations of medical sciences, and the differences in general data and biochemical indexes between the two groups were compared. Logistic regression analysis was used to establish a suitable model and construct the corresponding nomogram. Finally, the receiver operating characteristic (ROC) curve and clinical decision curve were drawn to further verify the accuracy of the prediction model. **Results** Among 75 patients, 41 cases were enrolled in the hepatocyte injury group, and 34 cases were enrolled in the cholestasis group. Multivariate logistic regression analysis showed that aspartate aminotransferase and hemoglobin were independent factors for clinical classification ($OR = 0.98, 0.92, P < 0.05$). The nomogram prediction model was constructed based on the two independent factors. The area under the curve of the model was 0.90, and the clinical decision curve analysis showed that when the threshold probability was in the range of 0.1 to 0.9, the model had the highest net benefit. **Conclusion** Aspartate aminotransferase and hemoglobin independently affect the clinical classification of patients with liver insufficiency, and the accuracy of the nomogram prediction model based on these two factors is relatively high.

[Key words] logistic regression; nomogram; hepatic insufficiency; clinical classification prediction

肝脏在代谢、体内平衡活动和宿主防御中起着关键作用^[1]。肝功能不全是指某些病因造成肝细胞严重损伤,导致肝脏形态结构破坏,并使其分泌、合

成、代谢、免疫等功能发生严重障碍的临床综合征或病理过程^[2]。肝功能不全往往是由多因素造成的,包括药物诱发的肝损伤、输血后铁超负荷、感染、败血症、长期肠外营养、潜在的肝脏疾病及癌症相关的肝脏并发症等^[3]。患者主要以黄疸、免疫力低下、凝血机制功能异常、转氨酶升高、低白蛋白血

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.009.006

作者单位: 314400 浙江海宁, 海宁市人民医院感染性疾病科

症、腹水为主要临床表现,部分患者可进展至肝功能衰竭甚至肝性脑病,生存质量受到严重威胁^[4,5]。国际医学科学组织委员会(council for international organizations of medical sciences, CIOMS)通过血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)计算R值来判断患者的临床分型,然而该标准并没有考虑其他相关指标因素^[6]。因此,本次研究利用单因素分析筛选与分型相关的指标,进行多因素logistic回归分析能独立预测临床分型的相关因素,并通过列线图建立更直观、准确的临床分型预测模型,以期正确判断肝功能不全患者临床分型,指导治疗,并改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年10月至2022年3月在海宁市人民医院接受治疗的肝功能不全患者75例作为研究对象,其中男性25例、女性50例;平均年龄(54.83±13.47)岁,体重指数(body mass index, BMI)为(23.18±2.74)kg/m²。纳入标准为:①年龄≥18岁;②首次确诊为肝功能不全;③临床分型为肝细胞损伤型和胆汁淤积型。本次研究经我院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署协议书。

1.2 方法

1.2.1 临床分型判定 根据CIOMS建立并修订的标准判定临床分型:①肝细胞损伤型:ALT≥3倍正常值上限,且R值≥5;②胆汁淤积型:ALP≥2倍正常值上限,且R值≤2;③混合型:ALT≥3倍正常值上限,ALP≥2倍正常值上限,且2<R值<5^[6]。

$R \text{ 值} = (\text{ALT 实测值} / \text{ALT 正常值上限}) / (\text{ALP 实测值} / \text{ALP 正常值上限})$ 。

1.2.2 资料收集 收集患者的性别、年龄、BMI、乙肝、基础疾病、饮酒史、吸烟史、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗线粒体抗体(antimitochondrial antibody, AMA)、血管炎、皮肤有无黄染、有无临床症状;白蛋白、球蛋白、胆碱酯酶、谷草转氨酶、ALT、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、C-反应蛋白、血尿素氮、钾、钠、氯、钙、磷、白细胞计数、中性粒细胞数、淋巴细胞数、巨噬细胞数、嗜碱性粒细胞、血红蛋白、血小板、凝血酶原时间、纤维蛋白原、D-二聚体。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0及R(4.1.0)进行统计学分析。定性资料以例(%)表示,组间差异采用 χ^2 检验,计量资料若符合正态分布,则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;若不符合正态分布则用中位数(四分位数)表示,采用Mann-Whitney U检验。采用多因素logistic回归分析(前进法)确定肝功能不全患者临床分型的影响因素,并构建列线图。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来评价列线图的敏感度及特异度。通过决策曲线分析计算不同阈值概率下的净收益评价列线图的临床有效性。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床分型的肝功能不全患者一般资料和生化指标比较 纳入的75例肝功能不全患者中,肝细胞损伤型41例,胆汁淤积型34例。两组一般资料和生化指标比较见表1。

表1 两组患者一般资料和生化指标比较

特征	肝细胞损伤型(<i>n</i> =41)	胆汁淤积型(<i>n</i> =34)
性别/例		
男	14	11
女	27	23
年龄/岁	53.32 ± 12.90	56.65 ± 13.90
BMI/kg/m ²	23.19 ± 2.52	23.18 ± 3.00
乙肝感染/例		
阴性	37	30
阳性	4	4
基础疾病/例		
无	20	9
有	21	25
饮酒史/例		
无	41	30
有	0	4
吸烟史/例		
无	41	32
有	0	2

续

表1 两组患者一般资料和生化指标比较

特征		肝细胞损伤型($n=41$)	胆汁淤积型($n=34$)
ANA/例	阴性	33	32
	阳性	8	2
AMA/例	阴性	36	32
	阳性	5	2
血管炎/例	阴性	36	33
	阳性	5	1
黄染/例	无	20	18
	有	21	16
临床症状/例	无	5	4
	有	36	30
白蛋白/g/L		37.31 ± 4.26	37.28 ± 5.24
球蛋白/g/L		26.07 ± 4.44	26.13 ± 5.92
白细胞计数/ $\times 10^9/L$		4.81 ± 2.00	5.33 ± 2.45
中性粒细胞数/ $\times 10^9/L$		2.61 ± 1.87	3.48 ± 2.18
淋巴细胞数/ $\times 10^9/L$		1.46 ± 0.45	1.27 ± 0.65
巨噬细胞数/ $\times 10^9/L$		0.57 ± 0.30	0.46 ± 0.18
嗜碱性粒细胞数/ $\times 10^9/L$		0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01
血红蛋白/g/L		126.73 ± 15.61	115.82 ± 16.14
凝血酶原时间/s		13.30 ± 3.27	13.41 ± 9.03
血尿素氮/mmol/L		4.06 ± 2.31	4.32 ± 2.32
钾/mmol/L		3.82 ± 0.49	3.61 ± 0.47
钠/mmol/L		141.88 ± 2.23	141.48 ± 2.98
氯/mmol/L		104.88 ± 2.76	103.88 ± 3.75
磷/mmol/L		1.05 ± 0.23	1.10 ± 0.16
钙/mmol/L		2.18 (2.09, 2.25)	2.21 (2.14, 2.28)
胆碱酯酶/U/L		5552.00 (4547.50, 7412.50)	6330.00 (4745.00, 7854.50)
谷草转氨酶/IU/L		319.00 (173.00, 559.50)	61.50 (30.75, 143.25)
ALT/IU/L		163.00 (84.50, 248.00)	170.50 (56.75, 587.00)
总胆红素/ $\mu\text{mol/L}$		43.80 (21.05, 99.70)	46.90 (14.23, 148.03)
直接胆红素/ $\mu\text{mol/L}$		33.90 (12.10, 87.20)	30.55 (8.00, 132.23)
间接胆红素/ $\mu\text{mol/L}$		10.10 (5.55, 15.40)	10.10 (4.23, 27.20)
总胆汁酸/ $\mu\text{mol/L}$		57.90 (16.55, 270.50)	90.70 (16.68, 161.25)
C-反应蛋白/mg/L		60.00 (51.50, 71.00)	56.50 (51.00, 64.75)
血小板/ $\times 10^9/L$		188.00 (131.50, 226.50)	202.00 (125.50, 295.75)
D-二聚体/ $\mu\text{g/L}$		384.00 (184.50, 632.75)	530.00 (250.00, 1410.00)
纤维蛋白原/g/L		1.92 (1.59, 2.76)	3.04 (2.15, 4.11)

由表1可见,两组性别、乙肝感染、饮酒史、吸烟史、ANA、AMA、血管炎、皮肤有无黄染、临床症状、年龄、BMI、白蛋白、球蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜碱性粒细胞数、凝血酶原

时间、血尿素氮、钾、钠、氯、磷、钙、胆碱酯酶、ALT、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、C-反应蛋白、血小板、D-二聚体比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.08、3.00、0.67、0.73、2.99、0.88、

0.35、0.13、0.03, t 分别=-1.06、0.02、0.03、-0.05、-1.03、-1.85、1.54、1.02、-0.07、-0.48、1.89、0.60、1.23、-1.03, U 分别=573.50、662.01、645.00、694.00、686.50、691.49、673.00、583.50、624.50、413.50, P 均>0.05)。肝细胞损伤型组与胆汁淤积型组的基础疾病巨噬细胞数、血红蛋白、谷草转氨酶与纤维蛋白原比较,差异均有统计学意义($\chi^2=3.90$, t 分别=2.01、2.97, U 分别=139.50、354.00, P 均<0.05)。

2.2 临床预测模型的建立与评估

2.2.1 多因素 logistic 回归分析 将单因素分析筛选出的指标作为自变量,以临床分型为肝细胞损伤型(0)和胆汁淤积型(1)作为因变量,进行多因素 logistic 回归分析,见表2。

表2 影响肝功能不全患者临床分型的多因素 logistic 回归分析

变量	β	OR	95% CI	P
基础疾病	1.17	3.23	0.60~17.37	>0.05
巨噬细胞数	-2.18	0.11	0.01~1.55	>0.05
血红蛋白	-0.09	0.92	0.86~0.98	<0.05
谷草转氨酶	-0.01	0.98	0.97~0.99	<0.05
纤维蛋白原	0.38	1.47	0.77~2.81	>0.05

由表2可见,谷草转氨酶和血红蛋白为临床分型的影响因素。

2.2.2 预测模型的构建及列线图 根据多因素 logistic 回归系数与常数系数构建模型,得出预测模型方程为: $Y=-0.09 \times \text{血红蛋白}-0.01 \times \text{谷草转氨酶}+11.33$ 。并纳入上述两个独立影响因素绘制列线图以帮助临床工作者简单快速的识别肝功能不全患者的临床分型见图1。

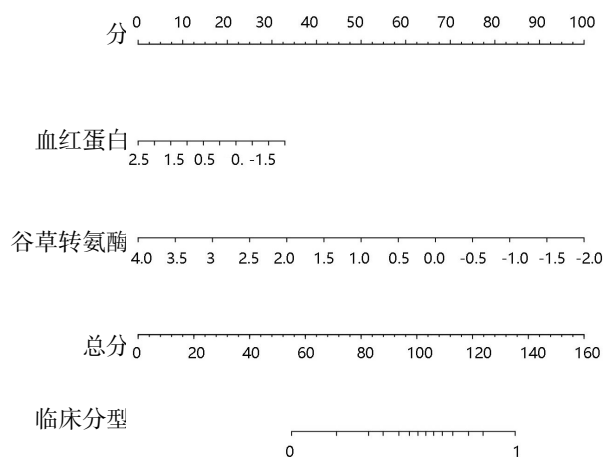
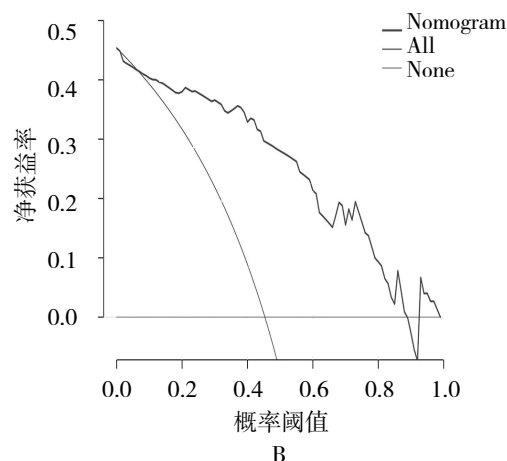
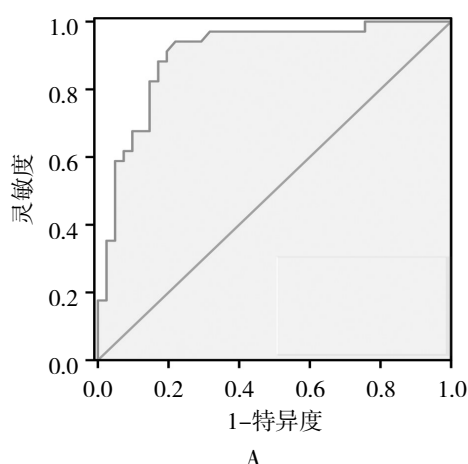


图1 肝功能不全患者不同临床分型的预测模型列线图

2.2.3 预测模型的评估见图2



注:A为受试者工作特征曲线图;B为临床决策曲线图,All:胆汁淤积型患者;None:肝损伤型患者。

图2 预测模型的评估

由图2A可见,ROC曲线下面积为0.90,验证了该模型的准确性。由图2B决策曲线分析表明,当阈值概率在0.1~0.9范围内时,该模型在临床上的净获益最高。

3 讨论

肝功能不全主要由各种肝病或手术创伤、应激反应所致的肝脏合成、解毒、排泄及生物转化功能失代偿,主要临床表现为出血倾向、出现黄疸、肝性脑病、肝肾综合征、严重感染等。如果损伤比较严重而且广泛,会引起明显的物质代谢障碍、肝功能降低、胆汁形成和排泄障碍及出血倾向等肝功能异常改变^[4,7]。

近年来,对继发性肝功能不全的研究数不胜数。肝切除术后肝功能不全是危及生命的并发症之一^[8]。部分患者在肝切除术后血清胆红素持续升高,有些患者则死于肝功能衰竭。轻微的肝功能不全,其特征是短暂的高胆红素血症,不会改变预期

的术后病程;致命的肝功能衰竭导致多器官功能衰竭,需要加强治疗^[9]。国际肝脏外科研究组将术后肝功能衰竭定义为凝血酶原时间和高胆红素血症的国际标准化比值的增加^[10]。胆红素水平可能是肝切除术后最不可能有偏倚的变量,也是最广泛接受的肝功能不全的生化指标^[9]。此外,肝功能不全是心脏手术患者术后预后不良的主要因素。心脏手术患者肝功能不全的病因可能与他们的心力衰竭状态直接相关,即心源性或充血性肝病和心源性肝硬化,或其他肝脏疾病,如脂肪性肝病、胺碘酮毒性或病毒性肝炎。不管术前肝病的病因,需要手术的肝功能不全患者比肝脏健康的患者发生术前和术后并发症的风险更大^[11]。Mammadov等^[12]指出肝功能不全有望成为川崎病冠状动脉异常患者的候选生物标志物。肝功能不全也是急性川崎病发作的常见并发症,以高血清肝酶、低白蛋白血症和高胆红素血症为特征。川崎病患者肝功能障碍的原因仍不清楚,可能与炎症介质、感染因子、治疗或上述综合有关。尽管肝功能障碍是影响川崎病患者预后的次要因素,但在一定程度上可反映全身炎症的严重程度^[13,14]。由于肝脏是促进炎症介质的产生和清除,清除细菌和细菌内毒素和合成急性期蛋白。因此,肝功能障碍是影响重症监护病房患者发病率和死亡率的重要因素^[15]。高胆红素血症、血清转氨酶、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转移酶升高以及血清白蛋白和凝血因子水平下降是诊断肝功能障碍的主要实验室参数。虽然这些参数缺乏敏感性和特异性,但它们通常反映肝细胞或胆道损伤,因此被广泛用于检测肝功能障碍^[16]。

国内外学者已对继发性肝功能不全进行了广泛的研究,然而较少研究临床分型。基于此,本次研究参考 CIOMS 的分型标准,将患者分为肝细胞损伤型与胆汁淤积型,并建立有助于预测分型的模型以正确判断肝功能不全患者临床分型,指导治疗,并改善患者预后。胆汁淤积症是一种持续的肝脏疾病,其定义为到达十二指肠的胆汁流量减少,其原因可能是胆汁输送过程中的机械性障碍(梗阻性胆汁淤积症),也可能是肝细胞生成胆汁能力的功能性改变(肝细胞性或功能性胆汁淤积症)^[17]。毒性胆汁成分在细胞内的滞留导致实质损伤,其机制主要由氧化应激介导^[18]。肝细胞和胆管细胞是胆汁淤积症的主要损伤靶点;根据疾病的严重程度,损伤可以根据涉及的原代细胞类型进行区分;肝细胞

损伤导致炎症、纤维化和肝功能障碍,但当肝细胞损伤时,疾病表现不同,导致高分化胆管病^[19,20]。研究发现肝细胞损伤型组与胆汁淤积型组间基础疾病、巨噬细胞数、血红蛋白、谷草转氨酶与纤维蛋白原指标的比较,差异有统计学意义,其余指标差异均无统计学意义。将以上5个指标纳入多因素 logistic 回归分析,得到谷草转氨酶与血红蛋白为临床分型的影响因素。谷草转氨酶存在于肝细胞的线粒体中,当肝细胞受损时,谷草转氨酶则进入血流,导致外周血中血清谷草转氨酶水平升高^[21]。谷草转氨酶在肝细胞癌组织中水平升高,且其与谷丙转氨酶的比值可提示肝癌患者手术切除后早期复发的风险增加^[21]。血红蛋白是红细胞中最常见的成分,通过血管网络将二氧化碳和氧气输送到身体细胞。此外,血红蛋白还进行其他细胞活动,包括氧感应、细胞内氧运输、铁代谢调节、一氧化氮和过氧化氢清除^[22]。Ding等^[23]发现高血红蛋白水平与年轻2型糖尿病患者出现非酒精性脂肪性肝病相关,尤其是在男性和超重/肥胖患者中。由此可见,谷草转氨酶与血红蛋白与肝功能密切相关。根据 ROC 曲线面积 0.90,可知本次研究所制的模型灵敏度和特异度较高,有较大的临床价值。

然而,本次研究样本量较少,未来还需更大的样本量来证实本次研究结果。其次,本次研究只纳入了肝细胞损伤型与胆汁淤积型两种分型,并采用入院后首次血清指标进行评判,难免会存在一定的局限,在未来研究中将纳入混合型患者,并采取多个时间点的血清指标做进一步的分析,同时探讨更准确的判断肝功能不全临床分型的模型。

综上所述,谷草转氨酶、血红蛋白是区分肝细胞损伤型与胆汁淤积型的独立影响因素。希望通过本次研究结果中的预测模型,帮助临床医生更准确地区分肝功能不全患者的临床分型。对不同分型的患者,采取不同的治疗措施,以合理治疗。

参考文献

- 1 Rossi AL, Le M, Chung CS, et al. A novel role for programmed cell death receptor ligand 2 in sepsis-induced hepatic dysfunction[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 316(1): G106-G114.
- 2 崔李平. 肝功能不全患者合理用药情况调查及案例分析[J]. 医药导报, 2020, 39(9): 1289-1292.
- 3 Bisbal M, Darmon M, Saillard C, et al. Hepatic dysfunction impairs prognosis in critically ill patients with he-

- matological malignancies: A post-hoc analysis of a prospective multicenter multinational dataset[J]. *J Crit Care*, 2021, 62: 88-93.
- 4 史秀梅,胡永领,梁艳丽,等.肝功能损害患者临床药学服务模式的探索及效果评价[J]. *中国药物警戒*, 2018, 15(5): 286-290.
- 5 权学民,张强,张耀,等.肝功能不全对老年股骨粗隆间骨折手术结果的影响[J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(22): 2017-2021.
- 6 Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272-276.
- 7 Fan X, Wang J, Xie L, et al. A new animal model for Polygonum multiflorum Thunb-induced liver injury in rats and its potential mechanisms[J]. *Toxicol Res*, 2015, 4: 1085-1097.
- 8 Nanashima A, Abo T, Arai J, et al. Functional liver reserve parameters predictive for posthepatectomy complications[J]. *J Surg Res*, 2013, 185(1): 127-135.
- 9 Fujii Y, Nanashima A, Hiyoshi M, et al. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients[J]. *Asian J Surg*, 2019, 42(1): 251-255.
- 10 Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS)[J]. *Surgery*, 2011, 149(5): 713-724.
- 11 Murata M, Kato TS, Kuwaki K, et al. Preoperative hepatic dysfunction could predict postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: Utilization of the MELD scoring system[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 682-689.
- 12 Mammadov G, Liu HH, Chen WX, et al. Hepatic dysfunction secondary to Kawasaki disease: Characteristics, etiology and predictive role in coronary artery abnormalities[J]. *Clin Exp Med*, 2020, 20(1): 21-30.
- 13 Samadli S, Liu FF, Mammadov G, et al. The time option of IVIG treatment is associated with therapeutic responsiveness and coronary artery abnormalities but not with clinical classification in the acute episode of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1): 53.
- 14 Su Y, Feng S, Luo L, et al. Association between IL-35 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(1): 87-92.
- 15 Nessler N, Launey Y, Aninat C, et al. Liver dysfunction is associated with long-term mortality in septic shock[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 335-337.
- 16 Mogahed EA, Ghita H, El-raziky MS, et al. Secondary hepatic dysfunction in pediatric intensive care unit: Risk factors and outcome[J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(8): 889-894.
- 17 Salas-silva S, Simoni-nieves A, Lopez-ramirez J, et al. Cholangiocyte death in ductopenic cholestatic cholangiopathies: Mechanistic basis and emerging therapeutic strategies[J]. *Life Sci*, 2019, 218: 324-339.
- 18 Salas-silva S, Simoni-nieves A, Razori MV, et al. HGF induces protective effects in alpha-naphthylisothiocyanate-induced intrahepatic cholestasis by counteracting oxidative stress[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 174: 113812.
- 19 Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, et al. Cholangiocyte pathobiology[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(5): 269-281.
- 20 Salas-silva S, Simoni-nieves A, Chavez-rodriguez L, et al. Mechanism of cholangiocellular damage and repair during cholestasis[J]. *Ann Hepatol*, 2021, 26: 100530.
- 21 Li J, Tao H, Zhang E, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase ratio combined with gamma-glutamyl transpeptidase to aspartate aminotransferase ratio and alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(14): 4844-4854.
- 22 Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia N, Brizuela-Alcántara D, et al. Association between serum hemoglobin levels and non alcoholic fatty liver disease in a mexican population[J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(4): 577-584.
- 23 Ding Q, Zhou Y, Zhang S, et al. Association between hemoglobin levels and non-alcoholic fatty liver disease in patients with young-onset type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2020, 67(11): 1139-1146.

(收稿日期 2022-04-19)

(本文编辑 葛芳君)