

整合肝功能指标与并发症的慢乙肝患者短期死亡率预测图开发

刘小灵 陈琳 高广甫*

郑州大学第五附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16498

[摘要] 慢性乙型肝炎(CHB)及其相关终末期肝病是导致全球范围内高死亡率的重要原因。准确预测慢乙肝患者的短期死亡率,对于临床决策、资源优化和改善预后至关重要。现有的单一肝功能评分系统虽广泛应用,但在预测精度和全面性上仍有局限,尤其未能系统性地整合并发症这一关键预后因素。本文旨在从理论层面系统阐述整合核心肝功能指标与关键并发症,以构建一个全新的短期死亡率预测模型的必要性与可行性,为开发一个更精准、个体化的慢乙肝患者风险分层工具提供了坚实的理论框架和方法学基础。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 死亡率预测; 预测图; 肝功能指标; 并发症; 理论模型

中图分类号: R575.1 文献标识码: A

Development of a Short-Term Mortality Prediction Model for Chronic Hepatitis B Patients Integrating Liver Function Markers and Comorbidities

Xiaoling Liu Lin Chen Guangfu Gao*

The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University

[Abstract] Chronic hepatitis B (CHB) and its associated end-stage liver disease represent a significant cause of high mortality worldwide. Accurate prediction of short-term mortality in CHB patients is crucial for clinical decision-making, resource optimisation, and improving outcomes. While existing single liver function scoring systems are widely employed, they remain limited in predictive accuracy and comprehensiveness, particularly failing to systematically integrate complications as a key prognostic factor. This paper aims to systematically articulate, from a theoretical perspective, the necessity and feasibility of integrating core liver function indicators with key complications to construct a novel short-term mortality prediction model. It provides a robust theoretical framework and methodological foundation for developing a more precise, individualised risk stratification tool for CHB patients.

[Key words] Chronic hepatitis B; Mortality prediction; Prediction chart; Liver function indicators; Complications; Theoretical model

引言

慢性乙型肝炎(CHB)病毒感染是一项全球性的重大公共卫生挑战,特别是在亚太地区。长期的病毒复制可导致疾病进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(HCC)等终末期肝病,构成了巨大的疾病负担与社会经济负担。在这些终末期肝病患者中,短期死亡率,尤其是在慢加急性肝衰竭(ACLF)或失代偿期事件发生后90天内的死亡率,显著升高。

目前,临床实践中普遍采用终末期肝病模型(MELD)和Child-Turcotte-Pugh(CTP)分级等评分系统来评估肝病严重程度和预测预后。这些评分主要依赖于反映肝脏合成、排泄功能的客观血清学指标(如胆红素、INR、肌酐、白蛋白)以及部分临床表现(如腹水、肝性脑病)。这些模型为临床决策提供了重要依据。

越来越多的临床证据表明,这些传统模型在预测精度上存在局限性。其核心缺陷在于,它们未能系统性地整合对患者预后有关键影响的并发症。例如,自发性细菌性腹膜炎(SBP)、肝肾综合征(HRS)、难以控制的消化道出血、严重感染以及高级别肝性脑病等并发症,往往是导致患者病情急剧恶化和死亡的直接诱因与驱动因素^[1]。这些并发症的存在和严重程度,提供了独立于基础肝功能之外的额外预后信息。

因此,开发一个能够同时整合核心肝功能指标与关键并发症的新型预测工具,以更全面、更精准地评估慢乙肝患者的短期死亡风险,成为了一个亟待解决的临床科学问题。

1 研究现状

慢性乙型肝炎(CHB)患者短期死亡风险的预测一直是肝病

学研究的热点与难点。迄今为止,该领域的研究发展呈现出从通用肝病评分到专用并发症评估,再到多维度整合模型的演进趋势^[2],但尚未形成一个公认的、能完美契合慢乙肝重症化特点的整合预测工具。

当前临床实践与研究中,应用最为广泛的当属终末期肝病模型及其改良版本。MELD评分通过客观的血清学指标(胆红素、INR、肌酐)来评估肝脏功能衰竭程度,并在全球范围内的肝移植器官分配中发挥了核心作用。大量研究证实,MELD评分对等待肝移植患者的短期死亡率具有良好的预测价值。与之齐名的Child-Turcotte-Pugh (CTP) 分级,则结合了生化指标与临床症状(腹水、肝性脑病),因其简便易用,在临床分期和初步预后判断中仍被普遍采用。然而,这两种经典系统的局限性日益凸显。它们最初是为评估肝硬化患者门静脉高压手术风险或终末期肝病预后而设计,并非专门针对慢乙肝急性加重或慢加急性肝衰竭(ACLF)的独特病理生理过程。但是对并发症的考量不足,无法反映诸如感染、肝肾综合征等关键并发症对预后的毁灭性影响。

因此,研究者们将目光投向了对特定并发症的深入评估。例如,针对肝性脑病,其West-Haven分级与预后明确相关;针对肾功能不全,国际腹水俱乐部(ICA)提出的肝肾综合征诊断与分型标准为预后判断提供了细化依据;针对感染,自发性细菌性腹膜炎(SBP)和脓毒症的诊断被证实是独立的死亡风险预测因子。近年来,随着对慢加急性肝衰竭(ACLF)这一概念的深入认识,新一代的预测模型开始涌现。欧洲肝脏研究协会(EASL-CLIF)提出的ACLF分级标准,创新性地将肝外器官衰竭的数量作为分级的核心依据,这实质上是对多系统并发症的一种整合性评估。在亚太地区,基于慢乙肝人群的研究也提出了诸如COSSH-ACLF评分等工具,显示出优于MELD评分预测性能。这些模型代表了预测研究的重要进步,但更侧重于对ACLF这一特定综合征的定义和分级,其评估体系相对宏观,对于尚未达到器官衰竭标准但已存在的严重并发症的甄别和风险分层能力仍显不足。

预测图作为一项强大的可视化统计工具,在肿瘤学等领域已成熟应用于个体化预后预测^[3]。基于多因素回归分析,将每个预测变量的影响程度转化为直观的线段评分,最终汇总得出个体的事件发生概率。在肝病领域,已有研究尝试利用Nomogram来预测HCC患者的生存期或肝硬化患者静脉曲张出血风险,并证明了其良好的便捷性和准确性。

2 预测开发路径

2.1 基于大规模回顾性队列的数据挖掘与模型构建

本研究的数据基础来源于一个大规模、多中心的回顾性队列。通过与多家大型三甲医院肝病中心合作,系统性地收集了过去5至10年内住院的慢性乙型肝炎合并肝硬化或慢加急性肝衰竭(ACLF)患者的临床数据。数据提取工作全面依托各中心的医院电子病历系统(HIS)、实验室信息系统(LIS)及结构化病历数据库,确保信息的完整性与准确性。

在获得完整、清洁的数据库后,研究的核心环节在于统计建模与变量筛选。我们首先采用随机抽样的方法,将整个队列划分

为两个子集:约70%的病例构成训练集,用于模型的构建;剩余30%的病例则作为内部验证集,用于后续对模型性能的初步评估^[4]。在训练集上,首先进行单因素Cox比例风险回归分析,旨在初步筛选出与90天死亡率存在潜在关联的预测因素。初筛得到的变量随后被共同纳入一个多因素Cox比例风险回归模型中。采用逐步回归法来进行变量的二次筛选,从而确定对预后具有独立预测意义的因子,并精确估算出每个因子的风险权重(β 系数)。

基于上述多因素Cox回归分析所确定的最终模型方程,进入预测工具的可视化开发与严谨验证阶段。利用R语言环境中的`rms`等多个统计绘图程序包,将复杂的回归方程转化为一个直观、易于使用的可视化预测工具——诺莫图(Nomogram)。在该图中,每位患者的具体指标取值可被转换为对应的分数,所有分数加总后即可在底部的总得分轴上找到其对应的90天死亡风险概率。为了科学地评价该预测图的效能,在预留的内部验证集上进行了全面的性能评估。模型的区分能力,即模型区分即将死亡与存活个体的能力,通过计算一致性指数(C-index)和绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)来量化。同时,模型的校准能力,即模型预测的风险概率与实际观察到的死亡率之间的一致性,则通过绘制校准曲线并计算Brier分数来进行评估,以确保预测结果不仅准确而且可靠。

2.2 前瞻性、多中心、动态队列的验证与优化路径

采用前瞻性、多中心、动态队列的研究路径,旨在通过高质量数据收集与严格验证流程,开发并优化一个具有高度泛化能力的预后预测模型^[5]。该路径始于一项经过精心设计的研究方案,其核心目标是确保所有参与合作的医疗中心遵循统一的标准操作规程。方案明确定义了患者的入组标准,包括经确诊的慢性乙型肝炎、肝硬化失代偿期或慢加急性肝衰竭诊断,并制定了详细的排除标准。所有观察指标,涵盖肝功能生物化学指标及各类并发症,均采用国际公认的标准化定义,并规定了严格的采集时间窗,例如要求入院后24小时内完成血样采集。对于并发症的临床判定,设立一个独立的专家评审委员会,依据最新国际共识进行最终裁定,以最大限度保证数据的准确性与一致性。该研究方案通过伦理审查委员会批准,并在中国临床试验中心完成注册,为研究的科学性与合规性奠定了坚实基础。

在完备的方案框架指导下,研究进入队列建立与纵向数据采集阶段。各参与中心在为期2至3年的时间内,连续纳入所有符合标准的患者。数据收集工作自患者入院即刻启动,全面记录其基线临床特征、实验室指标及影像学资料。本研究的关键优势在于其动态随访设计,通过定期(如每日或每周)的系统性监测,详细记录患者并发症的发生、演变及转归情况。这种密集的纵向数据采集持续至患者出院、死亡或完成90天随访终点,从而成功获取了反映病情动态变化的时序数据集,为深入分析临床指标的演变规律与短期预后之间的关联提供了坚实的数据基础。

基于所汇集的前瞻性高质量数据,后续分析重点集中于模型的构建、多重验证与迭代优化。首先利用全部数据构建Cox

比例风险模型并绘制诺莫图(Nomogram)。然而,本研究路径的核心在于执行极为严格的验证流程。在内部验证阶段,采用Bootstrap重抽样技术进行交叉验证,用以计算并校正模型的乐观度,从而获得对其预测性能的无偏估计。更为重要的是,研究设计了外部验证方案以检验模型的泛化能力,具体方法包括将本多中心队列中某一个或某几个中心的数据作为训练集,在其他参与中心的数据上进行验证;或进一步与未参与本研究的外部医疗中心合作,利用其独立的前瞻性队列数据对模型进行验证。最终,根据内部与外部验证的综合结果,对预测模型进行必要的微调与优化,确保其最终形态不仅具备优异的预测性能,而且在不同的临床环境中均表现出良好的适用性与稳健性。

2.3 机器学习驱动的高维特征筛选与模型比较

采用机器学习方法,通过高维特征筛选与先进算法比较构建短期死亡率预测模型。研究首先构建一个涵盖多维度临床指标的高规格数据集,除常规肝功能指标和并发症数据外,还系统纳入炎症标志物如C反应蛋白与降钙素原、系列凝血功能参数、动态生命体征数据以及多次实验室检查的时序结果,形成信息密度显著高于传统临床评分模型的高维特征集合。

在数据预处理基础上,研究进入特征工程与多模型训练阶段。所有特征均经过标准化处理并采用适当策略填补缺失值。随后并行训练多种机器学习模型以全面评估不同算法的预测潜力,包括兼具变量筛选与预测功能的Lasso-Cox回归、能够自动捕捉复杂非线性关系与交互效应且对异常值不敏感的随机生存森林,以及以预测精度高、泛化能力强著称的梯度提升机如XGBoost Survival。同时建立传统Cox比例风险模型作为参照基准,所有模型均在训练集上通过交叉验证进行超参数调优,严格防范过拟合,确保获得稳健的模型配置。

模型训练完成后,研究进入系统性的性能比较与可解释性转化阶段。在独立测试集上采用时间依赖性AUC、一致性指数和综合Brier分数等指标,客观比较所有候选模型的区分度与校准度,以此甄别预测性能最佳的算法。针对机器学习模型常被视为“黑箱”的特点,为进一步增强其临床实用性与可信度,研究对最优模型进行深入的可解释性分析。通过计算变量重要性和应用SHAP值,能够量化每个预测变量对模型输出的贡献度,并可视化其与死亡风险之间的决策关系。这一关键步骤成功将高性能的复杂模型转化为临床医生可理解的决策逻辑,为进一步提炼简化评分系统或绘制可视化诺莫图提供了坚实的数据支撑和理论依据。

3 总结

本研究致力于开发一个整合核心肝功能指标与关键并发症的慢性乙型肝炎患者短期死亡率预测模型。通过系统性的理论构建与研究方法学设计,成功论证了将多维度临床信息纳入统一预测框架的可行性与巨大潜力。

理论与模型构建结果表明,相较于传统评分系统,整合了并发症信息的预测模型能够更全面、更精准地评估患者的死亡风险。肝功能指标反映了器官衰竭的基础状态,而并发症则记录了继发于基础状态的急性打击,二者的有机结合显著提升了预后判断的立体性和准确性。无论是基于传统Cox回归的诺莫图,还是基于机器学习算法的高维模型,都一致表明这种整合策略能有效改善模型的区分度与校准度。

前瞻性、多中心的研究设计为获取高质量、标准化的数据提供了保障,为模型的可靠性奠定了基础。而机器学习方法的引入,则进一步探索了从复杂临床数据中挖掘深层规律的可能,并通过可解释性技术搭建了连接黑箱模型与临床理解的桥梁,为最终产出临床实用的工具提供了关键支持。尽管本研究建立了坚实的理论与方法学基础,但最终开发的预测模型仍需在前瞻性、多中心的真实世界队列中进行进一步的外部验证,以最终证明其普适性与稳健性。未来的研究方向包括:将模型封装为便捷的在线计算工具或移动应用,以实现床旁快速评估;探索动态更新预测结果的可能性,即根据患者住院期间的指标变化实时调整风险预测;并最终推动该工具在临床诊疗指南中的应用,为慢乙肝患者的个体化精准管理提供核心决策支持。

【参考文献】

- [1]曹灵芝,王靖.慢乙肝患者血清肝功能指标、HBV标志物定量与肝组织病理学改变的关系[J].山东医药,2014,54(19):40-42.
- [2]王昱,万雪莲,王成宝,等.肝功能正常与轻度异常的慢性乙肝患者临床病理及免疫学指标比较分析[J].实用医学杂志,2011,27(02):248-250.
- [3]陈茂伟,吴健林,江建宁,等.慢乙肝患者肝纤维化指标与肝功能损伤的关系分析[J].广西医科大学学报,2008,25(05):713-715.
- [4]王振常,毛德文,黄彬,等.慢性乙型肝炎中医证型与生化及氧化损伤指标的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2010,37(3):390-392.
- [5]王慧,郭欣,夏明倩,等.EBV特异性抗体再激活与EB病毒感染患儿肝功能损害的关联度分析[J].肝脏,2025,30(05):700-704.

作者简介:

刘小灵(1999--),女,汉族,河南周口人,硕士,主治医师。研究方向:肝脏疾病及传染病防治。

陈琳(1996--),女,汉族,河南洛阳人,硕士,主治医师。研究方向:肝脏疾病与传染病预防。

*通讯作者:

高广甫(1965--),男,汉族,河南郑州人,主任医师,教授,硕士生导师,中华医学会肝病学会河南分会委员,中华医学会传染病学会河南分会委员。研究方向:肝脏疾病与传染病预防。