

·论著·

肝硬化门静脉血栓形成风险预测列线图模型的建立与验证

刘小娇¹ 王政强¹ 马超² 郑世华³ 陈时⁴ 黄萍⁵ 刘苑斌¹ 肖勇¹ 陈明锴¹

¹武汉大学人民医院消化内科, 武汉 430060; ²阜阳市第二人民医院消化内科, 阜阳 236012; ³三峡大学人民医院消化内科, 宜昌 443000; ⁴武汉市普仁医院消化内科, 武汉 430081; ⁵宜昌市中心人民医院消化内科, 宜昌 443008

通信作者: 陈明锴, Email: kaimingchen@163.com

【摘要】目的 探讨肝硬化门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)的独立危险因素, 依据独立危险因素尝试建立肝硬化患者并发PVT风险的预测模型并评估其预测能力。**方法** 2019年12月—2021年10月, 在武汉大学人民医院住院治疗的295例肝硬化病例, 采用随机数字表法分成建模集($n=207$)和内部验证集($n=88$); 另收集同期宜昌市中心人民医院、武汉市普仁医院、阜阳市第二人民医院、三峡大学人民医院住院治疗的肝硬化病例作为外部验证集($n=92$)。建模集按有无PVT分成PVT组($n=56$)和非PVT组($n=151$), 首先采用单因素分析初步筛选PVT的相关指标, 再进行多因素Logistic回归分析(向前逐步回归法)筛选出PVT的独立危险因素, 最后根据获得的独立危险因素构建列线图预测模型。内部验证集和外部验证集用于模型预测能力验证, 使用区分度(ROC曲线分析)评价模型区分肝硬化患者有无PVT的能力, 使用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价模型预测风险与实际风险的一致性。**结果** 单因素分析发现, 吸烟史、脾切除史、经颈静脉肝内门体分流术(trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗史、消化道出血史、静脉曲张内镜治疗史、血红蛋白含量、丙氨酸转氨酶水平、天冬氨酸转氨酶水平、D-二聚体水平在PVT组与非PVT组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析发现, 吸烟史($P=0.020$, $OR=31.21$, $95\%CI: 1.71\sim 569.40$)、D-二聚体水平($P=0.003$, $OR=1.12$, $95\%CI: 1.04\sim 1.20$)、血红蛋白含量($P=0.039$, $OR=0.99$, $95\%CI: 0.97\sim 1.00$)、TIPS治疗史($P=0.011$, $OR=18.04$, $95\%CI: 1.92\sim 169.90$)、静脉曲张内镜治疗史($P=0.001$, $OR=3.21$, $95\%CI: 1.59\sim 6.50$)均是肝硬化患者并发PVT的独立危险因素。ROC曲线分析发现, 内部验证集的ROC曲线下面积(AUC)为0.802($95\%CI: 0.709\sim 0.895$)($P<0.001$), 外部验证集的AUC为0.811($95\%CI: 0.722\sim 0.900$)($P<0.001$), 两者AUC均大于0.75。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验发现, 内部验证集($\chi^2=3.602$, $P=0.891$)和外部验证集($\chi^2=11.025$, $P=0.200$)的 P 值均大于0.05。**结论** 吸烟史、TIPS治疗史、静脉曲张内镜治疗史、D-二聚体水平、血红蛋白含量是肝硬化患者并发PVT的独立危险因素, 基于以上因素建立的PVT风险预测列线图模型具有较强的预测能力。

【关键词】 肝硬化; 门静脉血栓形成; 危险因素; 列线图; 预测模型

基金项目: 湖北省重点研发计划项目(2020BCB007)

Establishment and validation of a risk prediction model for portal vein thrombosis in liver cirrhosis by nomogram

Liu Xiaojiao¹, Wang Zhengqiang¹, Ma Chao², Zheng Shihua³, Chen Shi⁴, Huang Ping⁵, Liu Yuanbin¹, Xiao Yong¹, Chen Mingkai¹

¹Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ²Department

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220402-00169

收稿日期 2022-04-02 本文编辑 顾文景

引用本文: 刘小娇, 王政强, 马超, 等. 肝硬化门静脉血栓形成风险预测列线图模型的建立与验证[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(1): 47-52. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220402-00169.



of Gastroenterology, No. 2 People's Hospital of Fuyang City, Fuyang 236012, China; ³ Department of Gastroenterology, People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443000, China; ⁴ Department of Gastroenterology, Wuhan Puren Hospital, Wuhan 430081, China; ⁵ Department of Gastroenterology, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443008, China

Corresponding author: Chen Mingkai, Email: kaimingchen@163.com

【Abstract】 Objective To explore the independent risk factors of portal vein thrombosis (PVT) in liver cirrhosis, and to establish and evaluate a risk prediction model for PVT in patients with cirrhosis. **Methods** A total of 295 cases of cirrhosis hospitalized in Renmin Hospital of Wuhan University from December 2019 to October 2021 were divided into a modeling set ($n=207$) and an internal validation set ($n=88$) by the random number table. In addition, patients with cirrhosis hospitalized in Yichang Central People's Hospital, Wuhan Puren Hospital, No.2 People's Hospital of Fuyang City and People's Hospital of China Three Gorges University during the same period were collected as an external validation set ($n=92$). The modeling set was divided into PVT group ($n=56$) and non-PVT group ($n=151$). Univariate analysis was used to preliminarily screen the related indicators of PVT, and then multivariate logistic regression analysis with forward stepwise regression was used to determine independent risk factors for PVT. A nomogram prediction model was constructed based on the independent risk factors obtained. The internal and external validation set were used to verify the predictive ability of the model. Distinction degree was used to evaluate the ability of the model to distinguish patients with or without PVT. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was used to evaluate the consistency between predicted risk and the actual risk of the model. **Results** Univariate analysis showed that smoking, history of splenectomy, trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), gastrointestinal bleeding and endoscopic variceal treatment, and levels of hemoglobin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and D-dimer were significantly different between the PVT group and the non-PVT group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis found that smoking ($P=0.020$, $OR=31.21$, $95\%CI: 1.71-569.40$), levels of D-dimer ($P=0.003$, $OR=1.12$, $95\%CI: 1.04-1.20$) and hemoglobin ($P=0.039$, $OR=0.99$, $95\%CI: 0.97-1.00$), history of TIPS ($P=0.011$, $OR=18.04$, $95\%CI: 1.92-169.90$) and endoscopic variceal treatment ($P=0.001$, $OR=3.21$, $95\%CI: 1.59-6.50$) were independent risk factors for PVT in patients with liver cirrhosis. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) for the internal validation set was 0.802 ($95\%CI: 0.709-0.895$) ($P<0.001$), and the AUC for the external validation set was 0.811 ($95\%CI: 0.722-0.900$) ($P<0.001$). Both AUC were larger than 0.75. The calibration curve of Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the P values of both internal validation set ($\chi^2=3.602$, $P=0.891$) and the external validation set ($\chi^2=11.025$, $P=0.200$) were larger than 0.05. **Conclusion** Smoking, history of TIPS or endoscopic variceal treatment, levels of D-dimer and hemoglobin are independent risk factors for PVT in patients with liver cirrhosis. The prediction nomogram model based on the above factors has strong predictive ability.

【Key words】 Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; Risk factors; Nomogram; Predictive model

Fund program: Key Research and Development Project of Hubei (2020BCB007)

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)指门静脉主干和(或)门静脉左右支、肠系膜静脉和(或)脾静脉发生血栓,是肝硬化的常见并发症之一,患病率在5%~20%^[1]。PVT会减少肝脏血供,加重肝功能损伤,增加门静脉压力,并进一步加重门静脉高压相关并发症发生风险,如腹水、食管胃底静脉曲张出血等,继而影响患者的预后和生活质量,并造成严重的经济负担^[2-4]。目前,肝硬化合并PVT的危险因素尚不清楚,多认为与PVT的Virchow三要素,即门静脉血流变缓、血液高凝状态和局部血管内皮损伤有关^[5]。既往虽有较多研究探索了PVT的危险因素,但少有采用定量方法来预测肝硬化患者并发PVT风险的报道。为此,本研究通过识别PVT的独立危险因素构建了PVT风险预测列线图模型,并对

模型的预测能力进行了评估,旨在为临床上PVT高危患者的早期识别和干预提供依据。

资料与方法

一、研究对象

本研究已获得武汉大学人民医院医学伦理委员会的批准(编号:2021HIT343),参与人员均对研究对象的相关信息保密。以2019年12月—2021年10月,在武汉大学人民医院住院治疗的肝硬化病例作为回顾性观察对象。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)肝硬化诊断符合相关指南的诊断标准^[6-7]。排除标准:(1)合并肝癌或其他全身恶性肿瘤者;(2)布加综合征者;(3)其他非肝脏疾病导致

的 PVT 者; (4) 近期服用抗凝药物者; (5) 肝移植者; (6) 临床资料不完整者。按纳入标准初步收集到 324 例病例, 经排除标准排除其中 29 例, 采用随机数字表法将最终纳入的 295 例随机分成建模集 ($n=207$) 和内部验证集 ($n=88$)。

另外, 收集同期宜昌市中心人民医院、武汉市普仁医院、阜阳市第二人民医院、三峡大学人民医院住院治疗的肝硬化病例作为外部验证集 ($n=92$)。

二、观察指标

结合 PVT 危险因素相关文献以及武汉大学人民医院常规采集的临床数据, 纳入以下观察指标:

(1) 一般情况信息及既往史: 年龄、性别、肝硬化病因、吸烟史、高血压病史、经颈静脉肝内门体分流术 (trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 治疗史、脾切除史、静脉曲张内镜治疗史、非选择性 β 受体阻滞剂 (non-selective β -blockers, NSBB) 服用史、消化道出血史; (2) 肝硬化门静脉高压相关信息: 腹水、Child-Pugh 分级、静脉曲张严重程度; (3) 实验室检查: 白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、凝血酶原时间、凝血酶原时间活动度、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间国际标准化比值、纤维蛋白原、D-二聚体。

三、变量筛选

建模集 ($n=207$) 纳入病例对照研究, 按有无 PVT 分成 PVT 组 ($n=56$) 和非 PVT 组 ($n=151$), 采用单因素分析初步筛选 PVT 的相关指标。再通过向前逐步回归法 (LR 法) 进行多因素 Logistic 回归分析, 最终筛选出 PVT 的独立危险因素。

四、列线图预测模型构建及验证

采用 R 软件进行分析, 应用 ROCR、Hmisc、rms、tidyverse 等 R 程序包, 将最终筛选出的独立危险因素同时纳入, 构建列线图预测模型。分别绘制内部验证集和外部验证集的受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算各集的曲线下面积 (AUC), 用于评价模型区分肝硬化患者有无 PVT 的能力。采用 R 软件程序包绘制预测模型的校准曲线, 对内部验证集和外部验证集进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, 用于评价模型预测 PVT 发生风险与实际发生风险的一致性。

五、其他统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较行独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组

间比较行非参数秩和检验。计数资料用频数表示, 组间比较行卡方检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各集 PVT 发生率

建模集中, PVT 患者 56 例, PVT 发生率为 27.1% (56/207); 内部验证集中, PVT 患者 21 例, PVT 发生率为 23.9% (21/88); 外部验证集中, PVT 患者 28 例, PVT 发生率为 30.4% (28/92)。建模集合并内部验证集的总体 PVT 发生率为 26.1% (77/295)。

二、变量筛选结果

单因素分析结果显示: 吸烟史、脾切除史、TIPS 治疗史、消化道出血史、静脉曲张内镜治疗史、血红蛋白、ALT、AST、D-二聚体水平在 PVT 组与非 PVT 组间差异均有统计学意义 (表 1)。Logistic 回归分析显示: 吸烟史、D-二聚体、血红蛋白水平、TIPS 治疗史、静脉曲张内镜治疗史均是 PVT 的独立危险因素 (表 2)。

三、预测模型的构建

采用 R 软件进行分析, 将上述独立危险因素同时纳入, 构建列线图预测模型 (图 1), 通过计算各项指标的分值之和得到相对应的 PVT 预估风险。

四、预测模型的验证及评价

1. 区分度: 绘制内部和外部验证集的 ROC 曲线 (图 2), 结果显示, 内部验证集的 AUC 为 0.802 (95%CI: 0.709~0.895) ($P < 0.001$), 外部验证集的 AUC 为 0.811 (95%CI: 0.722~0.900) ($P < 0.001$)。预测模型经内部及外部验证后的 AUC 均大于 0.75, 提示模型具有良好的区分度, 区分肝硬化有无 PVT 的能力强。

2. 校准度: 绘制预测模型的校准曲线 Calibration 图 (图 3), Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, 内部验证集的 $\chi^2=3.602$ ($P=0.891$), 外部验证集的 $\chi^2=11.025$ ($P=0.200$)。Hosmer-Lemeshow 检验 P 值均大于 0.05, 表明预测模型在内部验证集和外部验证集中均具有良好的校准度, 预测肝硬化患者并发 PVT 的发生风险与实际发生风险具有较好的一致性。

讨 论

PVT 是肝硬化常见并发症之一, 既可减少门静脉血流和肝脏营养供应, 进一步损伤肝功能, 又可

表 1 肝硬化并发门静脉血栓形成(PVT)的单因素分析结果

观察指标	PVT 组(n=56)	非 PVT 组(n=151)	统计量	P 值
性别(男/女)	42/14	107/44	$\chi^2=0.35$	0.556
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	58.4 $\pm$ 11.8	58.2 $\pm$ 12.4	$t=0.13$	0.897
肝硬化病因(例)				0.159 ^a
乙型肝炎病毒	33	77		
丙型肝炎病毒	0	14		
酒精性	7	21		
血吸虫性	4	11		
自身免疫性	4	14		
隐源性	8	14		
高血压病史(有/无)	9/47	21/130	$\chi^2=0.09$	0.760
吸烟史(有/无)	1/55	18/133	$\chi^2=5.03$	0.025
脾切除史(有/无)	17/39	23/128	$\chi^2=6.00$	0.014
TIPS 治疗史(有/无)	7/49	2/149	$\chi^2=12.27$	0.002
NSBB 服用史(有/无)	6/50	24/127	$\chi^2=0.88$	0.347
消化道出血史(有/无)	44/12	76/75	$\chi^2=13.37$	<0.001
静脉曲张内镜治疗史(有/无)	34/22	47/104	$\chi^2=15.02$	<0.001
腹水(有/无)	36/20	78/73	$\chi^2=2.63$	0.105
Child-Pugh 分级(例)			$\chi^2=3.44$	0.180
A 级	20	68		
B 级	33	68		
C 级	3	15		
静脉曲张严重程度(例)				0.213 ^a
无	4	21		
轻度	3	15		
中度	3	15		
重度	46	100		
白细胞计数[$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	4.66(2.93, 6.87)	4.00(2.94, 6.01)	$Z=-0.16$	0.872
红细胞计数[$\times 10^{12}/L, \bar{x}\pm s$]	3.03 $\pm$ 0.81	3.23 $\pm$ 0.81	$t=-1.62$	0.107
血红蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	83.5(64.5, 109.8)	92.0(74.0, 119.0)	$Z=-2.12$	0.034
血小板计数[$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	99.5(56.8, 234.9)	78.0(52.0, 179.4)	$Z=-1.81$	0.070
丙氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	20.0(14.0, 24.8)	25.0(19.0, 38.0)	$Z=-4.04$	0.000
天冬氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	29.5(23.0, 50.6)	37.0(24.0, 81.8)	$Z=-2.51$	0.012
总胆红素[$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	19.3(14.7, 31.4)	20.4(14.2, 30.6)	$Z=-0.55$	0.582
直接胆红素[$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	7.5(5.5, 12.9)	8.7(5.7, 14.0)	$Z=-0.74$	0.461
总蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	58.8(53.0, 66.1)	60.4(53.2, 66.9)	$Z=-0.95$	0.342
白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$)	31.70 $\pm$ 5.78	33.42 $\pm$ 6.20	$t=-1.81$	0.071
凝血酶原时间[s, $M(Q_1, Q_3)$]	13.8(12.7, 15.2)	13.7(12.4, 15.0)	$Z=-0.72$	0.471
凝血酶原时间活动度(% , $\bar{x}\pm s$)	64.73 $\pm$ 15.01	66.47 $\pm$ 16.28	$t=-0.70$	0.486
凝血酶原时间国际标准化比值[$M(Q_1, Q_3)$]	1.21(1.10, 1.33)	1.20(1.07, 1.31)	$Z=-0.72$	0.472
活化部分凝血活酶时间[s, $M(Q_1, Q_3)$]	28.2(25.6, 30.5)	28.3(25.5, 31.3)	$Z=-0.71$	0.479
纤维蛋白原[g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.70(1.29, 2.20)	1.75(1.34, 2.23)	$Z=-0.42$	0.677
D-二聚体[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	3.40(1.56, 7.04)	1.38(0.35, 3.58)	$Z=-4.65$	0.000
门静脉主干直径[cm, $M(Q_1, Q_3)$]	1.50(1.40, 1.78)	1.56(1.40, 1.70)	$Z=-0.10$	0.925

注: TIPS 指经颈静脉肝内门体分流术; NSBB 指非选择性 β 受体阻滞剂; ^a 处使用 Fisher 精确概率法

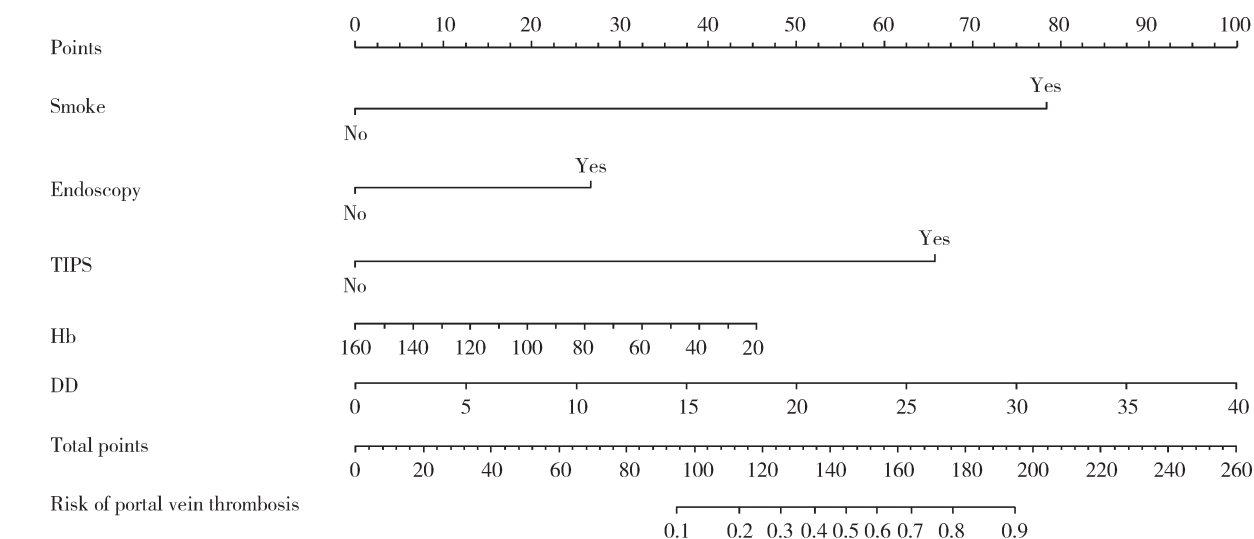
表 2 肝硬化并发门静脉血栓形成的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	OR 值的 95%CI
常数项	-4.093	1.575	6.75	0.009	0.02	
吸烟史	3.441	1.482	5.39	0.020	31.21	1.71~569.40
D-二聚体水平	0.110	0.038	8.60	0.003	1.12	1.04~1.20
血红蛋白含量	-0.014	0.007	4.25	0.039	0.99	0.97~1.00
TIPS 治疗史	2.893	1.144	6.39	0.011	18.04	1.92~169.90
静脉曲张内镜治疗史	1.167	0.360	10.53	0.001	3.21	1.59~6.50

注: TIPS 指经颈静脉肝内门体分流术

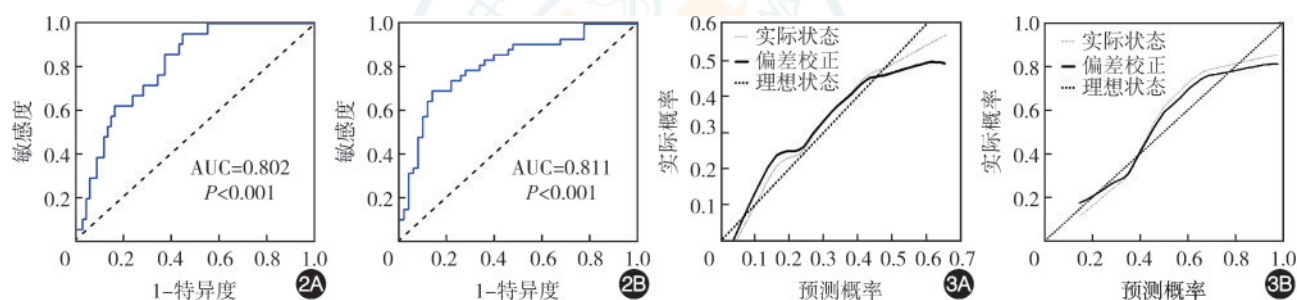
增加门静脉压力,进而导致顽固食管胃底静脉曲张出血、腹水、感染等严重并发症,同时还会增加肝移植手术难度,严重者可威胁患者生命。尽管已有研究探索了 PVT 的危险因素,但定量评估肝硬化患者在 PVT 发生风险的相关研究仍较少,因此积极寻找 PVT 危险因素,建立并验证简单、有效的风险预测模型,有助于早期识别 PVT 高危患者并利于其随访及干预策略的制定,以改善其临床转归。

本研究结果显示,吸烟是 PVT 发生的独立危险因



注:Points 指分值;Smoke 指吸烟史;Endoscopy 指静脉曲张内镜治疗史;TIPS 指经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗史;Hb 指血红蛋白;DD 指D-二聚体;Total points 指总分(各项指标的分值之和);Risk of portal vein thrombosis 指肝硬化并发PVT的发生概率

图1 肝硬化并发门静脉血栓形成(PVT)的列线图预测模型(根据有无吸烟史、静脉曲张内镜治疗史、TIPS治疗史及Hb、DD的检测结果,对照Points行获得每项指标的分值,然后计算各项指标得分之和并记录为总分,最后对照Risk of portal vein thrombosis行获得肝硬化并发PVT的发生概率)



注:AUC指受试者工作特征曲线下面积

图2 模型预测肝硬化患者有无并发门静脉血栓形成的受试者工作特征(ROC)曲线分析 2A:内部验证集;2B:外部验证集 图3 模型预测肝硬化患者并发门静脉血栓形成概率的校准曲线(Calibration图) 3A:内部验证集;3B:外部验证集

素。这可能与吸烟时烟草中的尼古丁、活性氧化物质等损伤血管内皮,活化血小板,促进血小板聚集,同时烟草中有害物质降低红细胞携氧能力,致代偿性红细胞增多,增加血液黏稠度相关^[8-9]。因此,临床应加强对有吸烟史的肝硬化患者进行健康宣教,嘱其戒烟。

内镜下套扎术是食管胃底静脉曲张出血的一线治疗方案,适用于一级预防、急诊止血及二级预防。有研究发现,食管胃底静脉曲张出血行内镜下套扎术后可出现肠系膜上静脉血栓形成,予以抗凝等治疗后病情缓解^[10]。近期一项Meta分析显示,内镜下硬化治疗组PVT发生率是未接受内镜下静脉曲张治疗组的2.23倍^[11]。亦有研究发现,食管胃底静脉曲张内镜下硬化治疗和(或)组织黏合剂栓塞治疗术增加PVT发生风险($P=0.003$)^[12]。本研究中也发现静脉曲张内镜治疗史是PVT形成的独立危险因素,与上述研究相符。导致上述结果的原因可能是:由于硬化剂和(或)组织黏合剂通过食管胃

底静脉与门静脉之间的血管网,直接进入门静脉引起栓塞,或造成门静脉及其属支内皮损伤形成局部炎症,继而诱发PVT形成;内镜下套扎术阻断了部分门体分流,增加门静脉压力,导致门静脉系统血流动力学紊乱,如形成湍流等,最终形成血栓。目前关于静脉曲张内镜治疗与PVT关系的研究较少,仍需大样本、高质量研究来证实。

有研究报道TIPS术后可能增加PVT发生风险^[13],本研究结果也显示TIPS治疗史是PVT发生的独立危险因素,这可能是由于TIPS术后支架血流速度过快形成湍流,继而诱发PVT形成,但具体机制尚不清楚,还有待高质量研究来证实。本研究中,血红蛋白含量降低与PVT形成相关,与相关研究相符,其原因可能与肝硬化并发PVT患者脾功能亢进,机体代偿性红细胞生成不足以应对红细胞破坏增加以及反复消化道出血相关,但具体机制尚不清楚。

D-二聚体是纤维蛋白经纤溶酶降解产生的一

种物质,其水平的升高常提示机体处于高凝状态,易于形成血栓。目前临床上,D-二聚体常作为许多血栓疾病的排除诊断,尤其是肺动脉栓塞及下肢深静脉血栓形成的诊断。国外一项大样本的 Meta 分析提示,PVT 组的 D-二聚体水平高于非 PVT 组,且 D-二聚体水平可能作为 PVT 患者的一项诊断标志物^[14]。本研究结果显示 D-二聚体升高与 PVT 形成相关,与上述研究结果相符。

通过对纳入的肝硬化患者相关指标进行 Logistic 回归分析,采用向前逐步回归法(LR 法),最终纳入 5 个预测因子,即吸烟史、TIPS 治疗史、静脉曲张内镜治疗史、血红蛋白含量、D-二聚体水平,以此建立列线图预测模型来预测 PVT 发生风险,该模型将每个独立危险因素赋予一定的分值,根据总得分计算出 PVT 的发生风险。该模型的优势在于将复杂的回归方程转换为可视化的图形,更加直观且可操作性强,易于在临床应用。相比既往研究,本研究不仅对预测模型进行了内部验证,还在此基础上开展了多中心外部验证;同时,采用 ROC 曲线分析评估模型区分肝硬化患者有无 PVT 的能力,结果显示预测模型经内部及外部验证后的 AUC 均大于 0.75,提示模型具有良好的区分度,区分肝硬化有无 PVT 的能力强;此外,对预测模型在内、外部验证集中进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,结果显示在内部和外部验证集中 Hosmer-Lemeshow 检验的 *P* 值均大于 0.05,表明预测模型在内部验证集和外部验证集中均具有良好的校准度,预测肝硬化患者并发 PVT 的发生风险与实际发生风险具有较好的一致性。

本模型使用方便,在入院初期即可评估肝硬化患者 PVT 发生风险,有利于临床医师及早甄别高风险 PVT 的肝硬化患者,并作出恰当的临床决策。对高风险患者,应及时采取适当干预措施,并尽可能去除相关危险因素,同时,对患者进行密切随访及监测,以期降低 PVT 发生率。

本研究不足之处在于:(1)本研究是一项回顾性研究,会存在一定的选择偏倚;(2)未能对外部验证组资料进行基线资料的对比,还需后续研究加以补充;(3)本研究未能收集门静脉血流速度、脾静脉内径、脾脏厚度、血栓弹力图等相关指标,后续可将上述指标纳入研究,进一步提升预测模型的准确性。

综上所述,吸烟史、TIPS 治疗史、静脉曲张内镜治疗史、血红蛋白含量及 D-二聚体水平是肝硬化患者并发 PVT 的独立危险因素,据此建立的列

线图模型预测肝硬化患者并发 PVT 的能力较强,使用简单,易于临床推广。在肝硬化患者的全程管理过程中,应定期进行相关指标的评估及检查,以期尽早识别高风险 PVT 患者,并作出恰当的临床决策以改善其预后。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘小娇:研究方案设计,数据采集和分析,撰写论文;王政强:研究方案设计,数据分析;马超、郑世华、陈时、黄萍、刘苑斌:数据采集;肖勇:研究方案设计,对文章内容作进行批评性审阅;陈明锴:研究方案设计,对文章内容作进行批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持及指导

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020 年,上海)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2667-2674. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.007.
- [2] Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4(4): 320-331. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.003.
- [3] Simons-Linares CR, Romero-Marrero C, Jang S, et al. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with cirrhosis[J]. Pancreatology, 2020, 20(1): 44-50. DOI: 10.1016/j.pan.2019.11.002.
- [4] Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation[J]. Gut, 2005, 54(5): 691-697. DOI: 10.1136/gut.2004.042796.
- [5] Olaf M, Cooney R. Deep venous thrombosis[J]. Emerg Med Clin North Am, 2017, 35(4): 743-770. DOI: 10.1016/j.emc.2017.06.003.
- [6] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 5-27. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.04.002.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 188-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.007.
- [8] Sharma J, Young DM, Marentette JO, et al. Lung endothelial cell platelet-activating factor production and inflammatory cell adherence are increased in response to cigarette smoke component exposure[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(1): L47-55. DOI: 10.1152/ajplung.00179.2011.
- [9] 李阳, 曾慧兰. 吸烟对血小板功能的影响研究进展[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(15): 2483-2485. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2012.15.002.
- [10] Tachibana I, Yoshikawa I, Sano Y, et al. A case of mesenteric venous thrombosis after endoscopic variceal band ligation[J]. J Gastroenterol, 1995, 30(2): 254-257. DOI: 10.1007/BF02348674.
- [11] Wang L, Guo X, Xu X, et al. Association of portal venous system thrombosis with endoscopic variceal treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 32(2): 125-131. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001774.
- [12] 杨鹏. 肝硬化门静脉血栓形成的危险因素及抗凝治疗疗效分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [13] 黎丽旋, 易颂平, 梁芬芬, 等. TIPS 术后门静脉血栓形成的影响因素分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(6): 772-776. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.06.004.
- [14] Dai J, Qi X, Li H, et al. Role of D-dimer in the development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(3): 165-174. DOI: 10.4103/1319-3767.157567.