

肝硬化患者发生急性肾脏病预测模型的建立与验证

欧阳晶^{1,2,3}, 常虹^{1,2,3}, 杨梦娇^{1,2,3}, 张梦^{1,2,3}, 田梦^{1,2,3},
郑亚^{2,3}, 王玉平^{2,3}, 陈兆峰^{2,3}

¹ 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

² 兰州大学第一医院消化科, 兰州 730000

³ 甘肃省消化系疾病临床研究中心, 兰州 730000

通信作者: 陈兆峰, E-mail: zhfchen@lzu.edu.cn

【摘要】目的 建立可预测肝硬化患者发生急性肾脏病 (acute kidney disease, AKD) 的模型, 并对其性能进行评价。**方法** 回顾性连续纳入 2017 年 1 月—2022 年 1 月于兰州大学第一医院消化科住院的肝硬化患者。根据住院期间是否发生 AKD, 将其分为 AKD 组和非 AKD 组, 并按 7:3 比例随机分为训练集和验证集。收集两组患者临床资料, 采用 LASSO 回归和多因素 Logistic 回归法筛选肝硬化患者发生 AKD 的影响因素并建立预测模型, 采用受试者工作特征曲线、校准曲线和临床决策曲线对模型进行评价。**结果** 共入选符合纳入与排除标准的肝硬化患者 796 例。其中 AKD 组 103 例, 非 AKD 组 693 例; 训练集 561 例, 验证集 235 例。LASSO 回归和多因素 Logistic 回归结果显示, 糖尿病史 ($OR=2.922$, 95% CI: 1.290~6.564, $P=0.009$)、肝性脑病 ($OR=6.210$, 95% CI: 2.278~17.479, $P<0.001$)、消化道出血 ($OR=2.501$, 95% CI: 1.236~5.073, $P=0.011$)、腹水 ($OR=3.219$, 95% CI: 1.664~6.539, $P<0.001$)、男性 ($OR=0.477$, 95% CI: 0.254~0.879, $P=0.019$)、血红蛋白 ($OR=0.987$, 95% CI: 0.975~0.999, $P=0.044$)、白蛋白 ($OR=0.952$, 95% CI: 0.911~0.991, $P=0.023$)、凝血酶时间 ($OR=0.865$, 95% CI: 0.779~0.920, $P<0.001$) 是肝硬化患者发生 AKD 的独立影响因素, 并以此构建列线图预测模型。模型在训练集、验证集中预测肝硬化患者发生 AKD 的曲线下面积分别为 0.895 (95% CI: 0.865~0.925)、0.869 (95% CI: 0.807~0.930); 校准曲线显示, 模型的拟合度、一致性均良好; 临床决策曲线显示, 整体而言使用模型预测 AKD 发生风险可使肝硬化患者获益。**结论** 基于性别、糖尿病史、肝性脑病等 8 个影响因素建立了肝硬化患者发生 AKD 的预测模型, 经验证该模型具有良好的区分度、校准度和临床实用性, 有望辅助临床进行肝硬化相关 AKD 的早期筛查与识别。

【关键词】 肝硬化; 急性肾脏病; 列线图; 预测模型

【中图分类号】 R575.2; R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)01-0089-10

DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0394

Establishment and Validation of A Prediction Model for the Occurrence of Acute Kidney Disease in Patients with Liver Cirrhosis

OUYANG Jing^{1,2,3}, CHANG Hong^{1,2,3}, YANG Mengjiao^{1,2,3}, ZHANG Meng^{1,2,3}, TIAN Meng^{1,2,3},
ZHENG Ya^{2,3}, WANG Yuping^{2,3}, CHEN Zhaofeng^{2,3}

¹The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

²Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

³Gansu Clinical Research Center for Digestive Diseases, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: CHEN Zhaofeng, E-mail: zhfchen@lzu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金 (82260122)

引用本文: 欧阳晶, 常虹, 杨梦娇, 等. 肝硬化患者发生急性肾脏病预测模型的建立与验证 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (1): 89-98.

doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0394.

【Abstract】 Objective To establish a model that can predict the occurrence of acute kidney disease (AKD) in liver cirrhotic patients and evaluate its performance. **Methods** Liver cirrhotic patients who hospitalized in the department of gastroenterology of the First Hospital of Lanzhou University from January 2017 to January 2022 were retrospectively included. They were divided into AKD and non-AKD groups according to whether they were combined with AKD during hospitalization, and were randomized into training and validation sets in a 7 : 3 ratio. The clinical data of patients in the two groups were collected, and LASSO regression and multifactorial Logistic regression were used to screen the influencing factors for the occurrence of AKD in patients with liver cirrhosis and to establish a prediction model. The model was then evaluated by using the receiver operating characteristic curve, the calibration curve and the clinical decision curve. **Results** A total of 796 cases of liver cirrhotic patients who met the inclusion and exclusion criteria were enrolled. Among them, 103 cases were in the AKD group and 693 cases were in the non-AKD group; 561 cases were in the training set and 235 cases were in the validation set. The results of LASSO regression and multifactorial Logistic regression showed that a history of diabetes ($OR=2.922$, 95% CI: 1.290–6.564, $P=0.009$), hepatic encephalopathy ($OR=6.210$, 95% CI: 2.278–17.479, $P<0.001$), gastrointestinal bleeding ($OR=2.501$, 95% CI: 1.236–5.073, $P=0.011$), ascites ($OR=3.219$, 95% CI: 1.664–6.539, $P<0.001$), male ($OR=0.477$, 95% CI: 0.254–0.879, $P=0.019$), hemoglobin ($OR=0.987$, 95% CI: 0.975–0.999, $P=0.044$), albumin ($OR=0.952$, 95% CI: 0.911–0.991, $P=0.023$), and prothrombin time ($OR=0.865$, 95% CI: 0.779–0.920, $P<0.001$) were the independent influences on the occurrence of AKD in liver cirrhotic patients, and were used to construct a prediction model. The area under the curve of the model in the training set and validation set for predicting the occurrence of AKD in liver cirrhotic patients was 0.895 (95% CI: 0.865–0.925) and 0.869 (95% CI: 0.807–0.930), respectively. The calibration curves showed that the model had good fit and consistency and the clinical decision curves showed that the use of the model for predicting the risk of AKD could benefit liver cirrhotic patients overall. **Conclusions** A prediction model for the occurrence of AKD in liver cirrhotic patients was established based on eight influencing factors, including gender, history of diabetes, and hepatic encephalopathy. It was validated to have good discrimination, calibration, and clinical utility, and is expected to assist in the clinical early screening and identification of liver cirrhosis-associated AKD.

【Key words】 liver cirrhosis; acute kidney disease; nomogram; predictive model

Funding: National Natural Science Foundation of China (82260122)

Med J PUMCH, 2024,15(1):89–98

肝硬化是以肝功能进行性降低及肝组织弥漫性纤维化为主要特征的晚期慢性肝病，随着病情进展可引起全身多脏器损伤并增加不良预后的风险^[1]。由于有效循环血容量不足及肾内血流重分布等带来的影响^[2]，肝硬化患者常出现肾功能损伤^[3]，早期表现为功能性肾损伤，经积极治疗病情具有可逆性；若肾损害持续进展，可引起急性肾功能衰竭并危及患者生命^[4]。因此，加强肝硬化患者肾功能监测、早期识别肾功能损伤具有重要意义^[5]。

2017年改善全球肾脏病预后组织首次提出了急性肾脏病 (acute kidney disease, AKD) 的诊断标准^[6]，与现行定义不同，其早期定义为急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 启动事件后 ≥ 7 d，出现AKI 1期或更严重的肾功能异常，且持续时间超过

90 d的AKD被认为是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)^[7]。Tonon等^[8]在研究中强调了AKD对于肝硬化人群的重要性。该研究共纳入324例肝硬化患者，随访期间共113例 (34.88%) 发生AKD；组间比较显示，发生AKD患者的5年死亡率明显高于未发生AKD者 ($P<0.001$)；多因素分析显示，AKD进展是5年死亡率的独立预测因子 ($HR=3.27$, $P<0.001$)。Kellum等^[9]研究表明，包括肝硬化在内的晚期肝病患者的AKD的极高危人群，临床应予以密切关注并制定科学的治疗、随访方案。列线图预测模型是一种可视化的风险评价方法，可直观反映个体发生某种疾病的概率，为临床医生制订临床决策提供了重要依据^[10]。本研究旨在探索导致肝硬化患者发生AKD的独立危险因素，

并建立列线图预测模型, 以期为临床决策的制订提供有益指导。

1 资料与资料

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究, 连续纳入 2017 年 1 月—2022 年 1 月于兰州大学第一医院消化科住院的肝硬化患者。纳入标准: (1) 结合临床表现、血液学指标、影像学检查及肝穿刺结果, 确诊为肝硬化; (2) 年龄 ≥ 16 岁。排除标准: (1) 诊断肝硬化前即有慢性肾脏病史; (2) 妊娠及哺乳期女性; (3) 合并恶性肿瘤; (4) AKI 诊断相关指标存在缺失者。

根据住院期间是否发生 AKD, 将入组的肝硬化患者分为 AKD 组与非 AKD 组, 并按 7: 3 比例随机分为训练集和验证集。其中 AKD 被定义为存在 AKI^[11], 或血肌酐 (serum creatinine, SCr) 增加 $> 50\%$, 或估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 或 eGFR 较基线降低 $\geq 35\%$, 持续时间 < 3 个月, 具体诊断标准符合 2021 年改善全球肾脏病预后组织发布的共识^[12]。AKI 诊断标准: 7 d 内 SCr 较基线升高 $> 50\%$, 或 2 d 内 SCr 升高 $> 26.5 \mu\text{mol/L}$, 或尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 持续 6 h。

本研究已通过兰州大学第一医院伦理审查委员会审批 (审批号: LDYYLL2023-407), 并豁免患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过电子病历系统收集患者的临床资料 (多次住院患者每次住院时的临床资料均被纳入), 包括性别、年龄、住院时间、体质量指数、吸烟、饮酒、家族史 (家族中是否有肝炎、肝硬化、肝癌病史)、基础疾病、肝硬化病因、用药史、既往内镜下治疗史、并发症、终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 评分、血液学指标等。其中并发症包括: 腹水、肝性脑病、消化道出血、感染、肝肾综合征等、门静脉血栓/门静脉海绵样变等^[13]。血液学指标 (AKD 组为入院确诊后首次检测结果, 非 AKD 组为入院后首次检测结果) 包括: (1) 血常规: 红细胞 (red blood cell, RBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、红细胞压积 (hematocrit, Hct)、红细胞分布宽度标准差 (standard deviation of red blood cell distribution width, RDW-SD)、红细胞分布宽度变异

系数 (coefficient variation of red blood cell distribution width, RDW-CV)、白细胞 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比 (neutrophil percent, Neut%)、中性粒细胞绝对值 (neutrophil, Neut)、淋巴细胞绝对值 (lymphocyte, Lymph)、单核细胞绝对值 (monocyte, Mono)、血小板 (platelet, PLT); (2) 肝肾功能: 谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶/谷丙转氨酶、白蛋白 (albumin, ALB)、总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶 (Gamma-glutamyl transferase, GGT)、二氧化碳、血尿素、SCr; (3) 电解质及生化: 血钠 (natrium, Na)、血钾 (kalium, K)、血氯 (chlorine, Cl)、血钙 (calcium, Ca); (4) 凝血指标: 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)。

1.2.2 检验效能估算

由于预测模型的准确性受所采用的模型构建方法、数据处理、变量选取等多方面因素的影响, 难以进行准确的样本量估算。参照既往文献^[6,9,14-15], 根据 EVP10 标准, 多因素回归分析筛选的自变量为 10 个时, AKD 组和非 AKD 样本均需达到 100 例为宜, 本研究拟纳入肝硬化患者 796 例, 其中 AKD 组 103 例, 非 AKD 组 693 例, 符合该标准。

1.3 统计学处理

采用 R 4.2.3 软件进行统计学分析。年龄、体质量指数、MELD 评分等不符合正态分布计量资料以中位数 (四分位数) 表示, 组间比较采用 Man-Whitney U 检验; 性别、肝硬化病因、并发症等计数资料以频数 (百分率) 表示, 组间比较采用卡方检验。在数据分析过程中, 若缺失数据小于该变量总数据的 3%, 则使用中位数插补法进行填补; 若某变量/病例缺失数据较多且对整体数据影响不大时, 直接剔除该变量/病例。采用 LASSO 回归法对肝硬化患者发生 AKD 的影响因素进行初筛, 并采用多因素 Logistic 回归法进一步筛选 AKD 的独立影响因素。采用 “rms” 程序包绘制列线图, 以便对个体发生 AKD 的风险进行展示。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线、校准曲线和临床决策曲线分别从区分度、校准度和临床实用性 3 方面对模型的性能进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

共入选符合纳入与排除标准的肝硬化患者 796 例。其中 AKD 组 103 例，非 AKD 组 693 例；训练集

561 例，验证集 235 例。
AKD 组与非 AKD 组在年龄、肝硬化病因、并发症、MELD 评分方面以及多种血液学指标水平差异均具有统计学意义 (P 均 <0.05)，见表 1、表 2。训练集与验证集在患者年龄、肝硬化病因、并发症、MELD 评分以及多种血液学指标方面差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

表 1 AKD 组与非 AKD 组临床资料比较
Tab. 1 Clinical datas between AKD and non-AKD groups

指标	AKD 组 ($n=103$)	非 AKD 组 ($n=693$)	P 值
男性 [n (%)]	40 (38.8)	383 (55.3)	0.003
年龄 [M (P_{25} , P_{75}), 岁]	64.00 (57.00, 74.50)	56.00 (49.00, 66.00)	<0.001
住院时间 [M (P_{25} , P_{75}), d]	9.00 (7.00, 12.50)	7.00 (6.00, 10.00)	<0.001
体质量指数 [M (P_{25} , P_{75}), kg/m^2]	21.81 (19.53, 24.15)	21.81 (20.02, 24.09)	0.438
吸烟 [n (%)]	18 (17.5)	99 (14.3)	0.481
饮酒 [n (%)]	13 (12.6)	95 (13.7)	0.884
糖尿病史 [n (%)]	20 (19.4)	87 (12.6)	0.08
高血压史 [n (%)]	18 (17.5)	96 (13.9)	0.407
心脏病史 [n (%)]	11 (10.7)	35 (5.1)	0.04
家族史 [n (%)]	8 (7.8)	76 (11.0)	0.415
肝硬化病程 [M (P_{25} , P_{75}), 年]	2.00 (0.29, 5.50)	1.00 (0.08, 4.00)	0.006
肝硬化病因 [n (%)]			
乙型病毒性肝炎	27 (26.2) *	307 (44.3)	0.001
丙型病毒性肝炎	10 (9.7)	56 (8.1)	0.713
酒精性肝病	3 (2.9)	7 (1.0) #	0.253
自身免疫性肝病	30 (29.1)	137 (19.8) †	0.041
原因未明性肝病	34 (33.0)	187 (27.0)	0.248
保肝治疗 [n (%)]	75 (72.8)	468 (67.5)	0.337
抗病毒治疗 [n (%)]	27 (26.2)	278 (40.1)	0.009
利尿剂 [n (%)]	73 (70.9)	279 (40.3)	<0.001
非选择性 β 受体阻滞剂 [n (%)]	8 (7.8)	31 (4.5)	0.23
质子泵抑制剂 [n (%)]	92 (89.3)	563 (81.2)	0.062
内镜下治疗史 [n (%)]	42 (40.8)	328 (47.3)	0.255
并发症 [n (%)]	101 (98.1)	642 (92.6)	0.065
浆膜腔积液 [n (%)]	79 (76.7)	406 (58.6)	0.001
肝性脑病 [n (%)]	22 (21.4)	35 (5.1)	<0.001
消化道出血 [n (%)]	35 (34.0)	173 (25.0)	0.068
电解质紊乱 [n (%)]	92 (89.3)	505 (72.9)	0.001
肝肾综合征 [n (%)]	8 (7.8)	1 (0.1)	<0.001
门静脉血栓/门静脉海绵样变 [n (%)]	25 (24.3)	144 (20.8)	0.497
胆结石 [n (%)]	32 (31.1)	122 (17.6)	0.002
胆道感染 [n (%)]	29 (28.2)	129 (18.6)	0.033
自发性细菌性腹膜炎 [n (%)]	2 (1.9)	1 (0.1)	0.055
腹水 [n (%)]	76 (73.8)	362 (52.2)	<0.001
MELD 评分 [M (P_{25} , P_{75}), 分]	13.78 (10.33, 17.54)	10.46 (8.93, 12.82)	<0.001
MELD 评分 [n (%)]			<0.001
低危	52 (50.5)	572 (82.5)	
中危	28 (27.2)	83 (12.0)	
高危	23 (22.3)	38 (5.5)	
MELD-Na 评分 [M (P_{25} , P_{75}), 分]	16.40 (11.69, 25.07)	11.40 (9.32, 15.36)	<0.001

AKD (acute kidney disease): 急性肾脏病; MELD (model for end-stage liver disease): 终末期肝病模型; * 包含乙型病毒性肝炎合并自身免疫性肝病 1 例; # 包含酒精性肝病合并自身免疫性肝病 1 例; † 进一步组间比较有统计学差异 ($P<0.05$)

表 2 AKD 组与非 AKD 组血液学指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 2 Hematologic indices between AKD and non-AKD groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	AKD 组 ($n=103$)	非 AKD 组 ($n=693$)	P 值
红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	3.02 (2.66, 3.67)	3.72 (3.08, 4.33)	<0.001
血红蛋白 (g/L)	88.00 (76.00, 113.00)	109.00 (85.00, 130.00)	<0.001
红细胞压积 (%)	27.40 (23.80, 34.25)	33.60 (27.50, 38.90)	<0.001
红细胞分布宽度标准差 (fL)	53.20 (49.45, 61.45)	52.50 (48.60, 57.50)	0.012
红细胞分布宽度变异系数 (%)	17.10 (15.20, 18.25)	16.30 (14.80, 18.10)	0.043
白细胞 ($\times 10^9/L$)	4.51 (2.91, 7.01)	3.55 (2.44, 5.00)	<0.001
中性粒细胞百分比 (%)	72.00 (63.20, 79.55)	64.10 (55.80, 72.43)	<0.001
中性粒细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	2.96 (1.71, 5.24)	2.07 (1.42, 3.11)	<0.001
淋巴细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	0.65 (0.45, 1.07)	0.79 (0.53, 1.30)	0.036
单核细胞绝对值 ($\times 10^9/L$)	0.37 (0.20, 0.70)	0.28 (0.18, 0.42)	0.001
血小板 ($\times 10^9/L$)	78.00 (46.00, 122.00)	68.00 (46.00, 106.00)	0.219
谷草转氨酶 (U/L)	32.00 (23.50, 50.00)	37.00 (27.30, 55.00)	0.021
谷丙转氨酶 (U/L)	19.00 (15.00, 27.50)	26.00 (17.00, 39.00)	<0.001
谷草转氨酶/谷丙转氨酶	1.77 (1.36, 2.11)	1.43 (1.17, 1.85)	<0.001
白蛋白 (g/L)	30.90 (27.80, 35.70)	36.70 (31.80, 40.60)	<0.001
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	26.50 (18.70, 47.70)	24.80 (17.10, 35.80)	0.025
直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	8.60 (5.45, 18.95)	6.90 (4.60, 11.40)	0.019
碱性磷酸酶 (U/L)	111.00 (82.85, 167.00)	106.00 (80.60, 151.00)	0.259
γ -谷氨酰基转移酶 (U/L)	31.30 (18.90, 49.10)	36.40 (23.70, 74.30)	0.005
二氧化碳 (mmol/L)	22.60 (20.75, 25.55)	24.20 (21.80, 26.20)	0.027
血尿素 (mmol/L)	10.12 (6.64, 15.57)	5.64 (4.47, 7.67)	<0.001
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	108.40 (92.00, 134.95)	65.30 (57.00, 74.00)	<0.001
K (mmol/L)	4.17 (3.83, 4.68)	3.92 (3.64, 4.22)	<0.001
Na (mmol/L)	136.00 (131.95, 138.00)	138.00 (135.00, 139.80)	<0.001
Cl (mmol/L)	105.00 (101.00, 109.00)	107.00 (104.00, 109.00)	0.018
Ca (mmol/L)	2.00 (1.88, 2.14)	2.09 (1.99, 2.22)	<0.001
凝血酶原时间 (s)	13.60 (12.80, 15.10)	13.60 (10.40, 13.60)	<0.001
国际标准化比值	1.22 (1.16, 1.37)	1.23 (1.14, 1.38)	0.975
纤维蛋白原 (g/L)	1.77 (1.56, 2.50)	1.56 (1.21, 2.19)	0.001
活化部分凝血活酶时间 (s)	31.00 (27.40, 36.15)	19.30 (2.20, 34.70)	<0.001
凝血酶时间 (s)	18.00 (15.80, 19.30)	20.00 (17.30, 70.00)	<0.001

AKD：同表 1

2.2 肝硬化患者发生 AKD 影响因素筛选及预测模型构建

在训练集中，首先通过 LASSO 回归分析进行变量初筛，采用十倍交叉验证法选取 Lambda.1se 为最佳 λ 值，初步选取了可能影响肝硬化患者发生 AKD 风险的 10 个因素，分别为性别、糖尿病史、肝硬化病程、肝性脑病、消化道出血、胆道感染、腹水、Hb、ALB、TT（图 1），然后采用多因素 Logistic 回归法进一步对上述影响因素进行筛选，结果显示男性、糖尿病史、肝性脑病、消化道出血、腹水、Hb、ALB、TT 为肝硬化患者发生 AKD 的独立影响因素

（表 3）。根据 LASSO 回归和 Logistic 回归分析结果，建立肝硬化患者发生 AKD 的预测模型。

2.3 预测模型可视化

基于 LASSO 回归和多因素 Logistic 回归分析筛选的影响因素，采用“rms”程序包绘制肝硬化患者发生 AKD 列线图（图 2），其可对个体化患者发生 AKD 的风险进行预测。临床使用时，根据患者临床资料首先可通过标尺获得各独立影响因素所对应的单项分值，然后将其相加获得总分值，最后在总分值数轴上，向下投射所对应的预测概率即为该肝硬化患者发生 AKD 的风险。

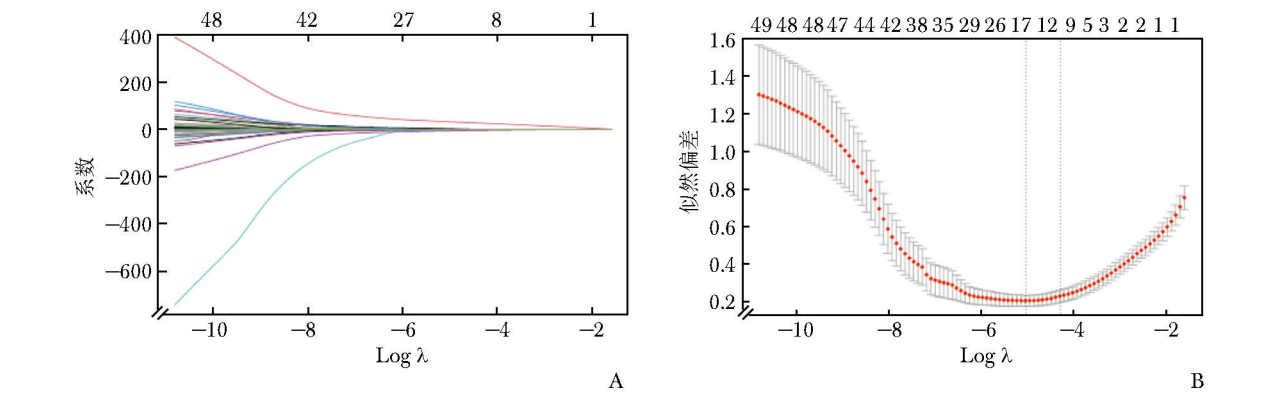


图 1 基于 LASSO 回归的特征变量筛选
A. 十倍交叉验证图; B. 收缩系数图

Fig. 1 Screening of feature variables based on LASSO regression
A. tenfold cross-validation plot; B. contraction factor plot

表 3 肝硬化患者发生 AKD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β 值	SE	Wald	OR (95% CI)	P 值
常量	2. 895	1. 323	4. 792	—	0. 029
男性	-0. 740	0. 315	5. 511	0. 477 (0. 254~0. 879)	0. 019
糖尿病史	1. 072	0. 412	6. 759	2. 922 (1. 290~6. 564)	0. 009
肝硬化病程	0. 050	0. 034	2. 207	1. 051 (0. 983~1. 122)	0. 137
肝性脑病	1. 826	0. 516	12. 527	6. 210 (2. 278~17. 479)	<0. 001
消化道出血	0. 917	0. 359	6. 527	2. 501 (1. 236~5. 073)	0. 011
胆道感染	0. 381	0. 356	1. 147	1. 464 (0. 719~2. 923)	0. 284
腹水	1. 169	0. 347	11. 345	3. 219 (1. 664~6. 539)	<0. 001
血红蛋白	-0. 013	0. 006	4. 067	0. 987 (0. 975~0. 999)	0. 044
白蛋白	-0. 049	0. 022	5. 162	0. 952 (0. 911~0. 991)	0. 023
凝血酶时间	-0. 145	0. 042	12. 108	0. 865 (0. 779~0. 920)	<0. 001

AKD: 同表 1

2.4 预测模型评价

2.4.1 区分度

训练集中，模型预测肝硬化患者发生 AKD 的 ROC 曲线 AUC 为 0. 895 (95% CI: 0. 865~0. 925)，最佳截断值为 0. 17，灵敏度为 88. 6%，特异度为 80. 7%。验证集中，模型预测肝硬化患者发生 AKD 的 ROC 曲线 AUC 为 0. 869 (95% CI: 0. 807~0. 930)，最佳截断值为 0. 23，灵敏度为 78. 8%，特异度为 87. 6%。在训练集和验证集中 AUC 均>0. 85，提示模型对 AKD 具有良好的区分度 (图 3)。

2.4.2 校准度

不管在训练集或是验证集，H-L 检验示均显示模型的拟合度良好，P 值分别为 0. 727、0. 357。AKD 预测值分布曲线与校准曲线贴合良好，即模型预测的 AKD 发生概率与实际情况较一致，提示预测模型具

有较高的拟合度和一致性 (图 4)。

2.4.3 临床实用性

临床决策曲线显示，在两组数据集中，当阈值概率处于 0. 2%~62% 范围内时，选择该模型预测 AKD 发生风险可使肝硬化患者临床获益，提示预测模型具有较好的临床实用性 (图 5)。

3 讨论

本研究基于 796 例肝硬化患者的临床资料，采用于 LASSO 回归和多因素 Logistic 回归法建立了肝硬化患者发生 AKD 的预测模型，并对模型的性能进行了评价，结果显示性别、糖尿病史、肝性脑病、消化道出血、腹水、Hb、ALB、TT 为肝硬化患者发生 AKD 的独立影响因素，基于此影响因素建立的模型在训练

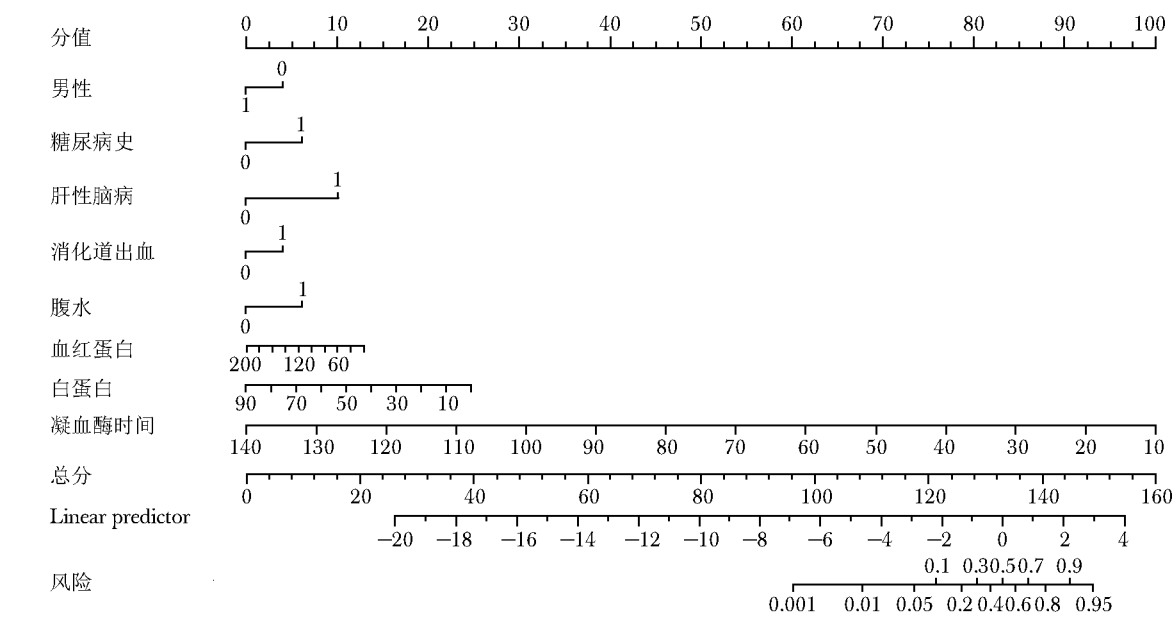


图 2 肝硬化患者发生 AKD 的列线图预测模型
Fig. 2 Nomogram prediction model for the occurrence of AKD in patients with liver cirrhosis
AKD: 同表 1

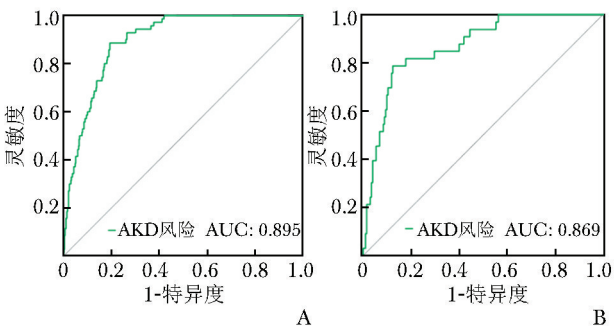


图 3 模型预测肝硬化患者发生 AKD 的受试者工作特征曲线
A. 训练集; B. 验证集
Fig. 3 Receiver operating characteristic curve predicted the development of AKD in patients with liver cirrhosis
A. training set; B. validation set
AKD: 同表 1

集、验证集中预测肝硬化相关 AKD 的 AUC 分别为 0.895、0.869，且具有较好的校准度及临床实用性，提示该模型在肝硬化患者发生 AKD 的风险预测方面性能较高，具有良好的应用前景。

肝硬化患者在病情进展过程中易出现肾功能损伤。文献报道^[16-19]，肾功能受损是肝硬化患者的严重并发症之一，发病率可高达 20%~80%，而 AKD 是肾功能损伤的一种类型，为非急性 AKI 中不符合 CKD 的肾功能损伤状态，其可由 AKI 进展而来也可独立发生，并对患者临床预后造成不利影响。数据显

示，相较于非 AKD 患者，AKD 患者合并 CKD 与终末期肾病的风险约增高 5 倍，死亡风险增高 3.5 倍^[20]，故加强 AKD 的预防与识别具有重要意义。既往文献显示，肝硬化患者合并 AKD 的比例分布于 14%~32%^[9,21-22]。本研究结果显示，796 例肝硬化患者中发生 AKD 者 103 例（13%），其发病率略低于文献报道，可能与入组人群或地域差异相关。

分析 AKD 发生的影响因素，并建立适宜的预测模型是提升临床对肝硬化相关 AKD 高危人群筛查与管理水平的重要辅助手段。本研究结果显示，糖尿病史、肝性脑病、消化道出血、腹水是肝硬化患者发生 AKD 的独立危险因素。糖尿病患者体内血糖升高可导致血管病变，而肾脏为其主要靶器官之一^[23]。此外，糖基化蛋白亦可对肾脏产生不利影响，表现为肾小球滤过率降低，肾小球基底膜损伤，严重时可并发糖尿病肾病，增加 AKD 发生风险^[24-25]。肝性脑病是肝硬化患者常见并发症之一，其与肾功能损伤呈现相互影响、互相促进的关系。一方面，肝性脑病可损伤中枢神经细胞，影响大脑调节功能^[26]，并诱发神经功能异常，引起酸碱失衡、水和电解质紊乱，直接影响肾小球滤过功能，导致肾功能损伤；另一方面，肾功能损伤可引起尿液中氨类物质排泄减少并通过血脑屏障进入脑脊液，加重肝性脑病^[27-28]。上消化道出血时由于液体丢失过量可导致机体有效循环血容量快速减少，而合并腹水者由于液体重新分布亦可导致有

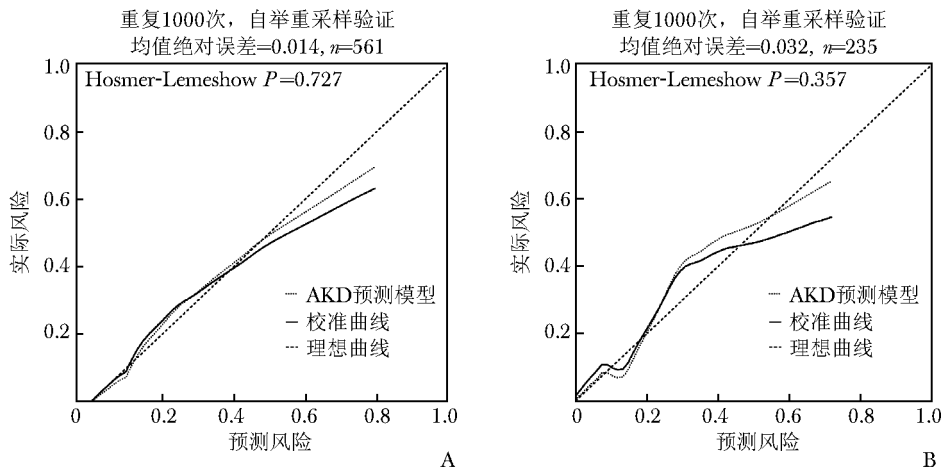


图 4 预测模型在训练和验证人群中的校准曲线
A. 训练集; B. 验证集

Fig. 4 Calibration curves of the prediction model in the training and validation set
A. training set; B. validation set
AKD: 同表 1

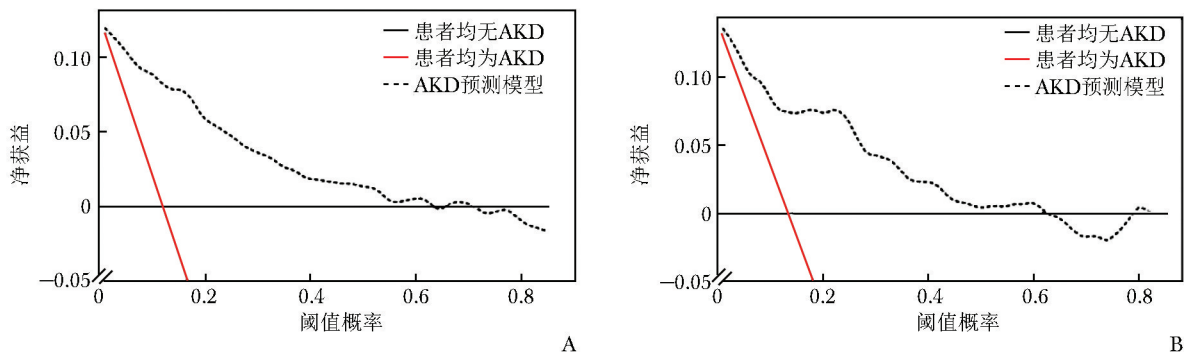


图 5 预测模型的临床决策曲线
A. 训练集; B. 验证集

Fig. 5 Clinical decision curves for predictive model
A. training set; B. validation set
AKD: 同表 1

效循环血容量减少，故消化道出血、腹水均可引起血容量降低，进而活化肾素-血管紧张素-醛固酮系统，引起血流重分配和肾脏缺血；此外，二者均可增加感染的风险，诱发炎症反应，导致肾损伤^[12]。

本研究结果显示，男性、Hb、ALB、TT 为肝硬化相关 AKD 的保护因素。受体表面积的影响，多数女性的肾小球数量少于男性，故当发生肾血管收缩、肾缺血灌注性损伤时，女性患者早期肾小球滤过率下降更为明显，AKD 发生风险随之升高，但部分研究认为男性是 AKD 的重要促进因素^[29]。低 Hb 浓度诱发 AKD 的详细原因尚不清楚，可能是多种机制共同作用的结果^[30-31]：（1）Hb 不足可降低血液携氧能

力，以致肾髓质缺氧，在肾损伤的发生中起重要促进作用；（2）贫血患者可能存在亚临床肾脏疾病，提升了肾小管耗氧量并加剧其氧化应激反应，从而增加肾损伤的易感性。ALB 是评估机体营养状况的重要参数，肝硬化患者由于肠黏膜损伤导致营养摄入不足，而营养不良将增加感染风险，过量的内毒素和炎症因子进入体循环可使肾小管周围毛细血管壁纤维蛋白沉着^[32]，继而引起肾脏损伤。此外，随着肝脏功能衰竭持续性进展，ALB 逐渐减少可引起循环系统胶体渗透压降低，大量液体进入细胞间隙，有效循环血容量减少，亦可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经，引起肾血管收缩、肾缺血灌注性损伤。

TT 变化与 AKD 相关性的机制尚未明确, TT 缩短多发生于高纤维蛋白血症或血标本 pH 呈酸性时, 此时血液呈高凝状态或机体酸中毒, 肾小球灌注及代谢异常, 可能诱发 AKD。

目前肝硬化患者发生 AKD 预测模型的相关研究较为匮乏。基于筛选的影响因素, 本研究建立了肝硬化患者发生 AKD 的预测模型, 并从区分度、校准度和临床实用性方面对模型的性能进行了评价。结果显示, 模型在验证集中预测肝硬化 AKD 的 AUC 为 0.895, 灵敏度为 88.6%, 特异度为 80.7%; 而在验证集中 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.869、78.8%、87.6%, 提示模型对于 AKD 具有良好的区分度。校准曲线显示模型的拟合度、一致性均良好; 而临床决策曲线显示, 当阈值概率处于 0.2%~62% 范围时, 通过模型预测 AKD 可使肝硬化患者获益, 提示预测模型具有良好的临床实用性, 故整体而言, 本研究建立的模型对于肝硬化 AKD 的预测具有较高的性能和准确性, 有利于肝硬化相关 AKD 的早期识别和诊断。

本研究局限性: (1) 为单中心回顾性研究, 可能存在一定程度的信息偏倚; (2) 受回顾性研究固有属性的影响, 纳入的观察指标受限, 可能存在其他影响 AKD 发生风险的因素未纳入分析。

综上, 作为肝硬化病情进展的常见并发症, AKD 可对患者预后产生不利影响, 加强 AKD 的预防与早期识别具有重要意义。本文采用 LASSO 回归和 Logistic 回归方法筛选的 8 个影响因素成功建立了肝硬化 AKD 的预测模型, 经验证性能良好, 有望应用于肝硬化 AKD 的早期筛查, 以期做到早发现、早诊断、早治疗。

作者贡献: 欧阳晶负责研究构思、资料收集及论文撰写; 常虹、杨梦娇、张梦负责文献检索、研究设计; 田梦负责资料整理; 郑亚、王玉平负责数据分析; 陈兆峰负责论文写作指导及修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lei L, Li L P, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 7962.
- [2] 孙海青, 娄金丽. 2015 年至 2016 年首都医科大学附属北京佑安医院肝硬化和肝癌病人肾小球滤过率传染病学调查 [J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38 (4): 541-545.
- [3] 臧红, 刘婉姝, 刘鸿凌, 等. 急性肝衰竭并发急性肾损伤的危险因素及对近期预后的影响 [J]. *中国肝脏病杂志 (电子版)*, 2016, 8 (4): 66-70.
- [4] Zang H, Liu W S, Liu H L, et al. Risk factors and short-term outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure [J]. *Chin J Liver Dis (Electr Version)*, 2016, 8 (4): 66-70.
- [5] 杨滢伟, 黄玉霞, 陈小红, 等. 胱抑素 C 及其 eGFR 方程在诊断肝硬化患者肾损害中的应用 [J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31 (4): 24-29.
- [6] Yang Y W, Huang Y X, Chen X H, et al. Clinical application of cystatin C and its eGFR equation for diagnosing kidney injury in patients with liver cirrhosis [J]. *J Mod Lab Med*, 2016, 31 (4): 24-29.
- [7] Piano S, Romano A, Di Pascoli M, et al. Why and how to measure renal function in patients with liver disease [J]. *Liver Int*, 2017, 37 (Suppl 1): 116-122.
- [8] Chawla L S, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (4): 241-257.
- [9] Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim M K, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document [J]. *J Hepatol*, 2019, 71 (4): 811-822.
- [10] Tonon M, Rosi S, Gambino C G, et al. Natural history of acute kidney disease in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2021, 74 (3): 578-583.
- [11] Kellum J A, Nadim M K. Acute kidney disease and cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2021, 74 (3): 500-501.
- [12] 赵晨玲, 董婷, 孙伦燕, 等. Wilson 病脂代谢异常患者发生肝纤维化的列线图预测模型的建立与验证 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42 (11): 1720-1725.
- [13] Zhao C L, Dong T, Sun L Y, et al. Establishment and validation of a predictive nomogram for liver fibrosis in patients with Wilson disease and abnormal lipid metabolism [J]. *J South Med Univ*, 2022, 42 (11): 1720-1725.
- [14] Langham R G, Bellomo R, D'Intini V, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19 (5): 261-265.
- [15] Lameire N H, Levin A, Kellum J A, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classifica-

- tion; report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference [J]. *Kidney Int*, 2021, 100 (3): 516-526.
- [13] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南 [J]. *传染病信息*, 2017, 30 (5): I-XVII. Hepatology Branch of the Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guidelines for ascites and related complications in liver cirrhosis [J]. *Infect Dis Info*, 2017, 30 (5): I-XVII.
- [14] 郑华, 张萌, 赵泽, 等. 应用机器学习建立北京协和医院急性肾损伤预测模型: 单中心研究计划 [J]. *协和医学杂志*, 2021, 12 (6): 913-921. Zheng H, Zhang M, Zhao Z, et al. Establishing AKI warning system in Peking Union Medical College Hospital from a machine learning approach: a single-center research protocol [J]. *Med J PUMCH*, 2021, 12 (6): 913-921.
- [15] Nadim M K, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (8): 733-745.
- [16] 龙泓伶. 乙肝肝硬化失代偿期患者发生急性肾损伤的危险因素分析 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020. Long H L. Analysis of risk factors of acute renal injury in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- [17] Adebayo D, Morabito V, Davenport A, et al. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2015, 87 (3): 509-515.
- [18] Appenrodt B, Lammert F. Renal failure in patients with liver cirrhosis: novel classifications, biomarkers, treatment [J]. *Visc Med*, 2018, 34 (4): 246-252.
- [19] Inker L A, Levey A S, Pandya K, et al. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64 (1): 74-85.
- [20] Chu R, Li C, Wang S X, et al. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9 (7): 1175-1182.
- [21] Wong F, Garcia-Tsao G, Reddy K R, et al. Prognosis of hospitalized patients with cirrhosis and acute kidney disease [J]. *Liver Int*, 2022, 42 (4): 896-904.
- [22] Patidar K R, Naved M A, Grama A, et al. Acute kidney disease is common and associated with poor outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury [J]. *J Hepatol*, 2022, 77 (1): 108-115.
- [23] 周乐, 郭兆安, 李伟. 糖尿病肾病足细胞损伤的表观遗传调控 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2020, 29 (1): 60-65. Zhou L, Guo Z A, Li W. Epigenetic regulation of podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Chin J Nephrol, Dial Transpl*, 2020, 29 (1): 60-65.
- [24] 陈丹丹, 龙志达, 黄顺东, 等. 慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者发生感染和急性肾损伤危险因素分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24 (5): 717-720. Chen D D, Long Z D, Huang S D, et al. Risk factors of infection and acute kidney injury in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *J Pract Hepatol*, 2021, 24 (5): 717-720.
- [25] Papadopoulou-Marketou N, Chrousos G P, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33 (2): 2841.
- [26] Hadjihambi A, De Chiara F, Hosford P S, et al. Ammonia mediates cortical hemichannel dysfunction in rodent models of chronic liver disease [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (4): 1306-1318.
- [27] 贺勇, 李贵星, 夏勇. 肝肾综合征与血氨水平的关系 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18 (1): 45-48. He Y, Li G X, Xia Y. Analysis of the relationship between hepatorenal syndrome and plasma ammonia [J]. *Chin J Hepatol*, 2010, 18 (1): 45-48.
- [28] 李琼, 毛小荣, 田爱平, 等. 乙肝肝硬化后慢加急性肝衰竭病人发生急性肾脏疾病的影响因素 [J]. *西南医科大学学报*, 2023, 46 (1): 41-45. Li Q, Mao X R, Tian A P, et al. Influencing factors of AKD in patients with ACLF on the basis of hepatitis B cirrhosis [J]. *J South Med Univ*, 2023, 46 (1): 41-45.
- [29] Andonovic M, Traynor J P, Shaw M, et al. Short- and long-term outcomes of intensive care patients with acute kidney disease [J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 44: 101291.
- [30] Heyman S N, Khamaisi M, Zorbavel D, et al. Role of hypoxia in renal failure caused by nephrotoxins and hypertonic solutions [J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39 (6): 530-542.
- [31] Karkouti K, Grocott H P, Hall R, et al. Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study [J]. *Can J Anaesth*, 2015, 62 (4): 377-384.
- [32] James M T, Levey A S, Tonelli M, et al. Incidence and prognosis of acute kidney diseases and disorders using an integrated approach to laboratory measurements in a universal health care system [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (4): e191795.

(收稿: 2023-08-23 录用: 2023-10-09)

(本文编辑: 董 哲)