

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH260516

肝部分切除术后低白蛋白血症发生风险机器学习预测模型构建及评价

蔡东青, 唐善华, 萧元灿, 雷曦如, 李穗成, 周杰

南方医科大学南方医院肝胆外科, 广州 510445

通信作者: 周杰, jacky@smu.edu.cn (ORCID: 0009-0009-2722-4489)

摘要: **目的** 探讨基于术前临床指标构建的机器学习模型在预测肝部分切除术后低白蛋白血症发生风险中的应用价值。**方法** 采用回顾性研究方法,收集2018年1月—2023年1月于南方医科大学南方医院行肝部分切除术的857例患者的临床资料,包括人口统计学资料、基础疾病史、肿瘤特征、术前实验室指标和围手术期指标。按7:3比例将研究数据划分为训练集与测试集。正态分布的计量资料2组间比较采用成组 t 检验;偏态分布计量资料2组间比较采用两独立样本的Wilcoxon秩和检验;计数资料2组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。应用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归筛选特征变量,采用逻辑回归、决策树、人工神经网络、K近邻(KNN)、支持向量机、极度梯度提升和轻量级梯度提升机共7种机器学习算法构建预测模型。采用受试者操作特征曲线下面积(AUC)评估模型区分度,采用DeLong检验比较模型的AUC。采用校准曲线与决策曲线分析评估模型的校准度和临床实用性,并与白蛋白-胆红素(ALBI)评分、终末期肝病模型(MELD)评分进行比较,并利用沙普利加性解释法(SHAP)解释最佳模型的关键影响因素。**结果** 最终纳入700例患者,术后发生低白蛋白血症患者283例(40.42%)。LASSO回归筛选出年龄、乙型肝炎、脂肪肝、阻断时间、术前白蛋白(Alb)、手术时长、术中出血量和术前天冬氨酸氨基转移酶(AST)共8个预测因子。在7种机器学习模型中,KNN模型的综合预测效能最优,测试集的AUC为0.835(95%CI: 0.781~0.889),敏感度为84.0%,特异度为65.5%。ALBI评分和MELD评分的AUC分别为0.652和0.524,KNN模型的预测效能显著优于上述两项评分(Z 值分别为5.309、8.945, P 值均 <0.001)。校准曲线显示,KNN模型的预测概率与实际发生率一致性良好;决策曲线分析表明,KNN模型在较大阈值范围内具有临床净收益。SHAP分析显示,术前Alb、乙型肝炎、手术时长、年龄为更显著的影响因素,且乙型肝炎与年龄及手术时长存在协同效应。**结论** 基于术前临床指标构建的KNN机器学习模型可有效预测肝部分切除术后低白蛋白血症的发生风险,性能优于传统模型,可为临床早期识别高风险患者提供参考依据。

关键词: 肝部分切除术; 低白蛋白血症; 机器学习**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(82270661, 82570721); 广东省自然科学基金(2024A1515013204)

Establishment of a predictive model for the risk of hypoalbuminemia after partial hepatectomy based on machine learning methods

CAI Dongqing, TANG Shanhua, XIAO Yuancan, LEI Xiru, LI Suicheng, ZHOU Jie

Department of Hepatobiliary Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510445, China

Corresponding author: ZHOU Jie, jacky@smu.cn (ORCID: 0009-0009-2722-4489)

Abstract: Objective To investigate the application value of a machine learning model based on preoperative clinical indicators in predicting the risk of hypoalbuminemia after partial hepatectomy. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 700 patients who underwent partial hepatectomy in Nanfang Hospital, Southern Medical University, from January 2018 to January 2023, including demographic data, history of underlying diseases, tumor characteristics, preoperative laboratory markers, and perioperative indicators. The research data were divided into a training set and a test set at a ratio of 7:3. The two-

independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups; the two-independent-samples Wilcoxon rank-sum test was used for comparison of continuous data with skewed distribution between two groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between two groups. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis was used to identify characteristic variables, and 7 machine learning algorithms were used to construct predictive models, i.e., logistic regression, decision tree, artificial neural network, K-nearest neighbors (KNN), support vector machine, eXtreme gradient boosting, and light gradient boosting machine. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the ROC curve (AUC) were used to assess the discriminatory ability of models, and the DeLong test was used for comparison of AUC. The calibration curve and decision curve analysis were used to assess the calibration and clinical practicability of models, and the models were compared with albumin-bilirubin (ALBI) score and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score. SHapley Additive exPlanations (SHAP) were used to interpret the key influencing factors for the optimal model. **Results** A total of 700 patients were finally enrolled, 283 (40.42%) developed hypoalbuminemia after surgery. The LASSO regression analysis identified 8 predictive factors of age, hepatitis B, fatty liver, blockade time, preoperative albumin (Alb), time of operation, intraoperative blood loss, and preoperative aspartate aminotransferase (AST). Among the 7 machine learning models, the KNN model showed the best overall predictive performance, with an AUC of 0.835 (95% confidence interval: 0.781—0.889), a sensitivity of 84.0%, and a specificity of 65.5% in the test set. ALBI and MELD scores had an AUC of 0.652 and 0.524, respectively, and the KNN model had a better predictive performance than these two scores ($Z=5.309$ and 8.945 , both $P<0.001$). The calibration curve showed good consistency between predicted probabilities and actual incidence rates, and the decision curve analysis showed that the KNN model had net clinical benefit across a wide threshold range. The SHAP analysis showed that preoperative Alb, hepatitis B, time of operation, and age were the most significant influencing factors, and a synergistic effect was observed between hepatitis B and age/time of operation. **Conclusion** The KNN machine learning model constructed based on preoperative clinical indicators can effectively predict the risk of hypoalbuminemia after partial hepatectomy and has a better performance than traditional scoring models, which provides a reference for the early identification of high-risk patients in clinical practice.

Key words: Partial Hepatectomy; Hypoalbuminemia; Machine Learning

Research funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (82270661, 82570721); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2024A1515013204)

肝部分切除术是治疗肝脏肿瘤及肝胆管结石等疾病的重要手段^[1]。低白蛋白血症是肝切除术后最常见的并发症之一,文献报道其发生率可高达30%~60%^[2]。白蛋白(albumin, Alb)对肝切除术后并发症具有重要影响^[3]。Alb由肝细胞合成,是维持机体血浆胶体渗透压、参与物质运输、兼具抗氧化和抗炎功能的关键蛋白^[4-5]。手术本身引发全身性炎症反应综合征和分解代谢亢进,显著增加机体蛋白质的分解与消耗^[6]。同时,肝实质的切除导致肝细胞数量减少,削弱了Alb的合成能力,进一步加剧低白蛋白血症的发生^[7-8],进而显著增加术后腹水、胸腔积液、切口愈合不良和肺部感染等风险^[9-10],并延长总住院时间、增加医疗费用及再入院率^[11]。然而,对于特定、可干预的短期并发症,目前仍缺乏能够指导临床即时干预的预测模型,且现有模型的预测变量主要依赖于术前静态指标。此外,相关研究多采用传统的多元回归分析方法,在处理变量间的非线性关系方面存在

固有局限。相较之下,机器学习模型能够通过自适应学习捕捉数据中的复杂模式,为实现精准、个体化的风险预测提供可能^[12-13]。因此,构建术后低白蛋白血症的早期、精准个体化预测模型,并据此改善患者围手术期质量,具有至关重要的意义与应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用回顾性队列研究方法,收集2018年1月—2023年1月于南方医科大学南方医院行肝部分切除术的857例患者的临床资料。纳入标准包括:(1)年龄18~80岁;(2)接受择期肝部分切除术;(3)临床资料完整。排除标准包括:(1)同期联合其他器官重大手术;(2)术前合并严重心肺肾功能障碍;(3)术前蔡尔德-皮尤分级(Child-Pugh分级)为C级;(4)术后72 h内死亡。

1.2 收集资料 (1)人口统计学资料:性别、年龄和体重指数;(2)基础疾病史:乙型肝炎、丙型肝炎、肝硬化、脂

肪肝、高血压和糖尿病;(3)肿瘤特征:门静脉高压、门静脉癌栓、腹水、肝性脑病、有无转移、微血管侵犯分级、甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和肿瘤大小;(4)术前实验室指标:凝血酶原时间、国际标准化比值、白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总蛋白、Alb、总胆红素、直接胆红素、肌酐、钾以及钠;(5)围手术期指标:手术时长、术中出血量、阻断时间、术中是否输血以及术后是否发生低白蛋白血症。术后低白蛋白血症的诊断标准为:术后第1~7天血清 Alb<35 g/L^[14]。

1.3 统计学方法 采用 R 4.3.3 软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用成组 *t* 检验;偏态分布计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,2组间比较采用两独立样本的 Wilcoxon 秩和检验;计数资料2组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

为保证实验结果的可重复性,设置随机种子,将数据按 7:3 随机分为训练集($n=491$)和测试集($n=209$)。在训练集中采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归进行特征筛选,将上述观察指标纳入 LASSO 回归,通过 10 折交叉验证选择最优惩罚系数 λ ,筛选出非零系数对应的预测因子。使用 LASSO 回归筛选后的特征变量,分别构建逻辑回归、决策树、人工神经网络、K 近邻(K-nearest neighbors, KNN)、支持向量机、极度梯度提升(eXtreme gradient boosting, XGBoost)和轻量级梯度提升机(light gradient boosting machine, LightGBM)7种预测模型。对所有模型均在训练集中采用 10 折交叉验证进行超参数调优,以最大化曲线下面积(area under curve, AUC)为目标。在测试集中评估各模型性能,主要评价指标为 AUC,并对不同模型的 AUC 采用 DeLong 检验进行两两比较;次要指标包括准确率、敏感度、特异度和 F1 分数。绘制受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)比较各模型的区分度;绘制校准曲线评估预测概率与实际概率的一致性;采用决策曲线分析评估模型的临床净收益。对性能最优的模型,与目前临床广泛应用于评估肝功能的评分系统(白蛋白-胆红素评分和终末期肝病模型评分)进行比较,并采用沙普利加性解释法(SHapley Additive exPlanations, SHAP)对模型进行可视化解释。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总人群基本特征 根据纳入及排除标准,排除不符合纳入要求的 147 例,并排除同期联合其他器官重大手术 3 例,术前合并严重心肺肾功能障碍 3 例,术前 Child-Pugh 肝功能评级为 C 级 3 例,术后 72 h 内死亡 1 例,最终纳入分析 700 例患者。其中,术后发生低白蛋白血症患者 283 例(低白蛋白组),发生率为 40.42%,未发生者 417 例(正常组)。基线资料见表 1。

2.2 基于 LASSO 回归筛选特征变量 采用 LASSO 回归进行特征变量筛选,通过在损失函数中加入 L1 正则化项,基于 10 折交叉验证完成特征筛选(图 1)。采用 1 个标准误差则($\lambda_{1se}=0.038 2$,标准误差=0.020 1),最终筛选出预测术后低白蛋白血症的 8 个关键变量,分别为年龄、乙型肝炎、脂肪肝、阻断时间、术前 Alb、手术时长、术中出血量和术前 AST。

2.3 训练集和测试集的基线特征比较 训练集和测试集的年龄、乙型肝炎及脂肪肝占比、阻断时间、术前 Alb、手术时长、术中出血量以及术前 AST 水平差异均无统计学意义(P 值均>0.05),这表明训练集与测试集患者在人口学资料 and 关键临床指标上具有良好的均衡性(表 2)。

2.4 机器学习模型性能比较 为评估不同机器学习算法对肝部分切除术后低白蛋白血症的预测效能,在训练集与测试集上分别比较了 7 种模型的性能。在测试集, KNN 模型展现出最优的综合预测能力,其 AUC 达 0.835 [95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI):0.781 ~ 0.889](图 2,表 3)。在训练集, KNN 模型的 AUC 显著高于 LightGBM、XGBoost、神经网络及决策树模型(P 值均<0.05),且在所有模型中多项性能指标的点估计值最高(图 3,表 4),故被确定为本研究的最佳预测模型。为评估最佳模型的预测效能与临床价值,将其与白蛋白-胆红素评分和终末期肝病模型评分进行比较,白蛋白-胆红素评分和终末期肝病模型评分的 AUC 分别为 0.652 和 0.524, KNN 模型的预测效能优于上述两项评分(Z 值分别为 5.309、8.945, P 值均<0.001),表明该模型具有良好的预测效能和临床价值。

2.5 模型校准度与临床实用性评估 KNN 模型的校准曲线显示模型整体校准度良好(图 4);决策曲线显示, KNN 模型在整个具有临床意义的阈值范围内均表现出稳定且良好的临床应用价值(图 5)。

2.6 基于 SHAP 的 KNN 模型可解释性分析

2.6.1 特征重要性排序 SHAP 分析结果显示(图 6),在

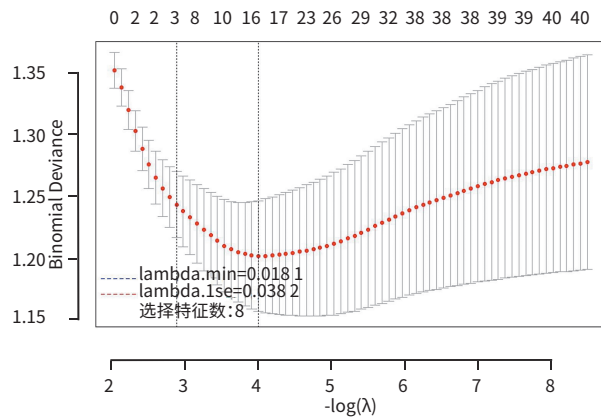
表1 肝部分切除术后患者的基线资料

Table 1 Baseline characteristics of patients after partial hepatectomy

项目	总计(n=700)	低蛋白组(n=283)	正常组(n=417)	统计值	P值
性别[例(%)]				$\chi^2=0.011$	0.984
女	184(26.29)	75(26.50)	109(26.14)		
男	516(73.71)	208(73.50)	308(73.86)		
年龄(岁)	50.9±12.1	48.7±12.3	52.4±11.6	$t=4.114$	<0.001
体重指数(kg/m ²)	23.1±3.2	23.4±3.2	22.9±3.2	$t=-1.809$	0.071
住院天数(d)	14.3±7.5	13.3±6.1	15.0±8.2	$t=2.911$	0.002
乙型肝炎[例(%)]	433(61.86)	150(53.00)	283(67.87)	$\chi^2=15.783$	<0.001
丙型肝炎[例(%)]	20(2.86)	6(2.12)	14(3.36)	$\chi^2=0.831$	0.464
肝硬化[例(%)]	305(43.57)	103(36.40)	202(48.44)	$\chi^2=9.949$	0.002
脂肪肝[例(%)]	91(13.00)	48(16.97)	43(10.31)	$\chi^2=6.591$	0.014
高血压[例(%)]	100(14.29)	41(14.49)	59(14.15)	$\chi^2=0.016$	0.987
糖尿病[例(%)]	65(9.29)	19(6.71)	46(11.03)	$\chi^2=3.731$	0.072
门静脉高压[例(%)]	143(20.43)	51(18.02)	92(22.06)	$\chi^2=1.694$	0.228
门静脉癌栓[例(%)]	15(2.14)	4(1.41)	11(2.64)	$\chi^2=1.205$	0.405
腹水[例(%)]	28(4.00)	8(2.83)	20(4.80)	$\chi^2=1.703$	0.268
肝性脑病[例(%)]	1(0.14)	0(0.00)	1(0.24)	$\chi^2=0.680$	>0.999
术中输血[例(%)]	117(16.71)	33(11.67)	84(20.14)	$\chi^2=8.715$	0.004
转移[例(%)]	10(1.43)	4(1.41)	6(1.44)	$\chi^2=0.001$	>0.999
微血管侵犯分级[例(%)]				$\chi^2=21.769$	<0.001
0级	450(64.29)	209(73.85)	241(57.80)		
1级	142(20.29)	36(12.72)	106(25.42)		
2级	100(14.29)	36(12.72)	64(15.35)		
3级	8(1.14)	2(0.71)	6(1.44)		
甲胎蛋白(ng/mL)	5.49(2.20~68.20)	3.70(2.00~33.00)	7.30(2.44~114.00)	$Z=-3.377$	0.050
癌胚抗原(ng/mL)	1.57(0.86~2.45)	1.50(0.82~2.46)	1.58(0.91~2.44)	$Z=-1.218$	0.132
CA19-9(U/mL)	12.63(6.64~20.59)	11.90(6.65~20.61)	13.09(6.63~20.57)	$Z=-0.323$	0.618
肿瘤大小(cm)	5.0±0.3	4.7±0.4	5.2±0.2	$t=2.544$	0.008
术前凝血酶原时间(s)	11.3±1.1	11.1±1.1	11.4±1.1	$t=3.566$	<0.001
术前国际标准化比值	1.0±0.4	1.0±0.6	1.0±0.1	$t=-0.387$	0.747
术前白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.0±0.3	6.2±0.5	5.9±0.2	$t=-1.228$	0.294
术前淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.77(1.36~2.19)	1.83(1.51~2.22)	1.64(1.24~2.13)	$Z=-1.548$	0.231
术前中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	3.21(2.48~4.25)	3.16(2.48~4.19)	3.25(2.48~4.27)	$Z=-0.650$	0.287
术前红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	4.6±0.7	4.6±0.6	4.6±0.7	$t=-0.490$	0.612
术前血红蛋白(g/L)	134.3±20.2	136.2±20.6	133.0±19.9	$t=-2.034$	0.044
术前血小板计数($\times 10^9/L$)	203.2±86.5	210.8±94.9	198.0±79.9	$t=-1.923$	0.063
术前丙氨酸氨基转移酶(U/L)	23(15~35)	20(13~30)	25(18~38)	$Z=-4.216$	0.004
术前AST(U/L)	23(17~33)	20(16~27)	25(18~38)	$Z=-5.784$	<0.001
术前总蛋白(g/L)	67.3±5.7	67.5±5.6	67.1±5.8	$t=-0.854$	0.391
术前Alb(g/L)	39.8±4.2	41.1±4.4	38.9±3.9	$t=-6.910$	<0.001
术前总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	13.3±1.6	13.2±1.5	13.3±1.3	$t=0.132$	0.895
术前直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	5.2±0.5	4.9±0.6	5.5±0.4	$t=2.245$	0.016
术前肌酐($\mu\text{mol/L}$)	75.3±19.8	75.5±16.5	75.1±21.7	$t=-0.221$	0.816
术前钾(mmol/L)	3.96(3.74~4.16)	3.96(3.72~4.16)	3.96(3.75~4.17)	$Z=-0.283$	0.321
术前钠(mmol/L)	140.3±8.6	139.9±11.8	140.6±5.4	$t=1.113$	0.327
手术时长(min)	196.0±28.0	166.3±24.7	216.2±31.5	$t=7.136$	<0.001
术中出血量(mL)	100.00(50.00~200.00)	55.87(30.00~150.00)	100.00(50.00~300.00)	$Z=-5.988$	<0.001
阻断时间(min)	9(0~35)	0(0~18)	14(0~42)	$Z=-4.633$	0.005

注:CA19-9,糖类抗原19-9;AST,天冬氨酸氨基转移酶;Alb,白蛋白。

纳入模型的8个特征变量中,术前 Alb 的平均 SHAP 值最高(0.060),表明其对模型预测术后低白蛋白血症的总体贡献最大,是决定性预测因子;乙型肝炎的重要性位列



注: LASSO, 最小绝对收缩和选择算子。

图1 LASSO 回归变量筛选的10折交叉验证曲线

Figure 1 10-fold cross-validation curve for variable selection by LASSO regression

表2 训练集与测试集基线特征对比

Table 2 Baseline characteristics of training and test sets

变量	训练集 (n=491)	测试集 (n=209)	统计值	P值
年龄(岁)	51.00 ± 11.80	50.80 ± 12.60	t=0.174	0.862
乙型肝炎[例(%)]			$\chi^2=2.245$	0.135
否	178(36.25)	89(42.58)		
是	313(63.74)	120(57.42)		
脂肪肝[例(%)]			$\chi^2=0.107$	0.744
否	429(87.37)	180(86.12)		
是	62(12.63)	29(13.88)		
阻断时间(min)	9(0 ~ 82)	9(0 ~ 71)	Z=0.510	0.609
术前 Alb(g/L)	39.70 ± 3.97	39.90 ± 3.79	t=0.778	0.438
手术时长(min)	191.37 ± 20.42	187.33 ± 18.56	t=0.593	0.554
术中出血量(mL)	100(5 ~ 850)	100(5 ~ 800)	Z=1.138	0.255
术前 AST(U/L)	23(19 ~ 93)	21(15 ~ 88)	Z=0.919	0.358

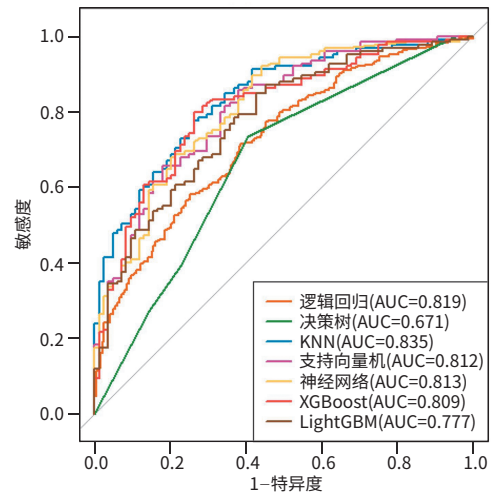
注: Alb, 白蛋白; AST, 天冬氨酸氨基转移酶。

表3 测试集中不同机器学习模型的性能比较

Table 3 Performance comparison of different machine learning models in the test set

模型	AUC(95%CI)	准确率	特异度	敏感度	阳性预测值	阴性预测值	F1 分数
逻辑回归	0.819(0.754 ~ 0.872)	0.742	0.631	0.816	0.767	0.697	0.791
KNN	0.835(0.781 ~ 0.889)	0.766	0.655	0.840	0.784	0.733	0.811
决策树	0.671(0.598 ~ 0.743)	0.679	0.595	0.736	0.736	0.602	0.736
神经网络	0.813(0.754 ~ 0.872)	0.766	0.559	0.904	0.753	0.797	0.821
支持向量机	0.812(0.754 ~ 0.870)	0.756	0.595	0.864	0.761	0.746	0.809
XGBoost	0.809(0.749 ~ 0.868)	0.737	0.571	0.848	0.747	0.716	0.749
LightGBM	0.777(0.714 ~ 0.841)	0.713	0.631	0.768	0.756	0.646	0.762

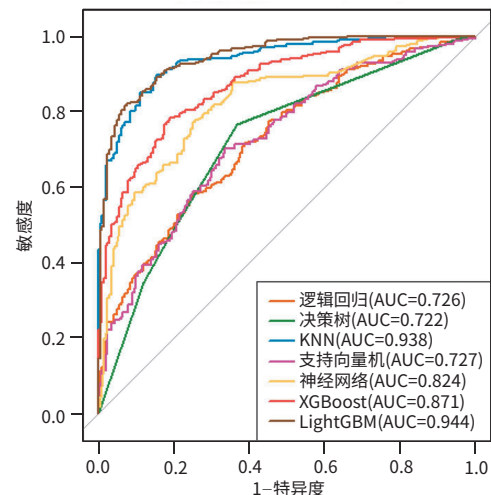
注: KNN, K 近邻; XGBoost, 极度梯度提升; LightGBM, 轻量级梯度提升机; AUC, 曲线下面积; 95%CI, 95% 置信区间。



注: ROC 曲线, 受试者操作特征曲线; KNN, K 近邻; XGBoost, 极度梯度提升; LightGBM, 轻量级梯度提升机; AUC, 曲线下面积。

图2 测试集中不同机器学习模型的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of different machine learning models in the test set



注: ROC 曲线, 受试者操作特征曲线; KNN, K 近邻; XGBoost, 极度梯度提升; LightGBM, 轻量级梯度提升机; AUC, 曲线下面积。

图3 训练集中不同机器学习模型的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of different machine learning models in the training set

表4 训练集中不同机器学习模型的性能比较

Table 4 Performance comparison of different machine learning models in the training set

模型	AUC(95%CI)	准确率	特异度	敏感度	阳性预测值	阴性预测值	F1 分数
逻辑回归	0.726(0.682 ~ 0.771)	0.682	0.513	0.798	0.706	0.633	0.749
KNN	0.938(0.918 ~ 0.958)	0.872	0.789	0.928	0.866	0.882	0.896
决策树	0.722(0.678 ~ 0.766)	0.713	0.633	0.767	0.754	0.649	0.760
神经网络	0.824(0.786 ~ 0.861)	0.782	0.877	0.643	0.783	0.780	0.706
支持向量机	0.727(0.682 ~ 0.772)	0.678	0.462	0.825	0.693	0.643	0.753
XGBoost	0.871(0.841 ~ 0.902)	0.786	0.643	0.884	0.784	0.790	0.831
LightGBM	0.944(0.925 ~ 0.963)	0.860	0.764	0.925	0.852	0.874	0.887

注:KNN,K近邻;XGBoost,极度梯度提升;LightGBM,轻量级梯度提升机;AUC,曲线下面积;95%CI,95%置信区间。

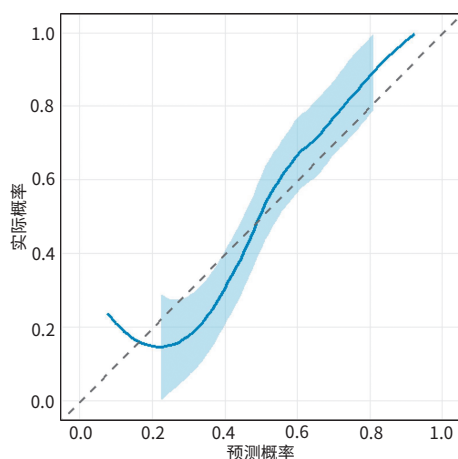
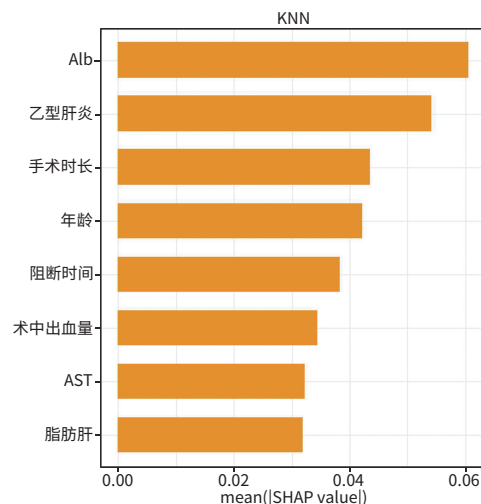


图4 K近邻模型的校准曲线

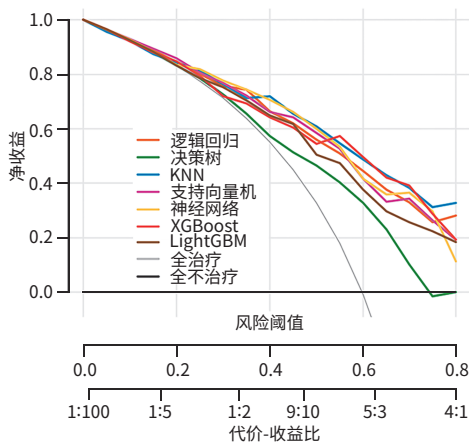
Figure 4 Calibration curves of the KNN models



注:Alb,白蛋白;AST,天冬氨酸氨基转移酶;KNN,K近邻。

图6 特征重要性条状图

Figure 6 Feature importance bar chart



注:KNN,K近邻;XGBoost,极度梯度提升;LightGBM,轻量级梯度提升机。

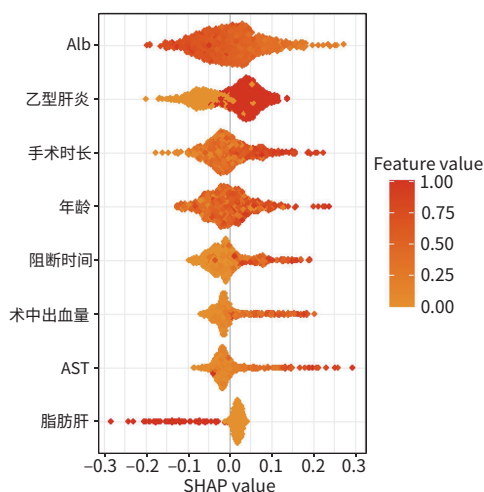
图5 各机器学习模型的决策曲线

Figure 5 Decision curves of the machine learning models

第二(平均SHAP值为0.052),其次是手术时长和年龄(平均SHAP值分别为0.043和0.042);而阻断时间、术中出血量、术前AST和脂肪肝的特征重要性相对较低。这表明反映患者基础肝功能状态(术前Alb、乙型肝炎)的特征在预测模型中可能发挥更为关键的作用。

2.6.2 特征影响方向与模式分析 SHAP值蜂巢图进一步揭示了各特征对预测结果的影响方向(图7)。术前较低的Alb水平对应较高的正SHAP值,显著增加术后低白蛋白血症的风险;而较高的Alb水平则对应负SHAP值,起到保护作用。有乙型肝炎病史(取值为1)与正SHAP值显著相关,表明有乙型肝炎病史是明确的危险因素。手术时长和年龄均与SHAP值呈正相关趋势,即手术时间越长、年龄越大,预测风险越高。

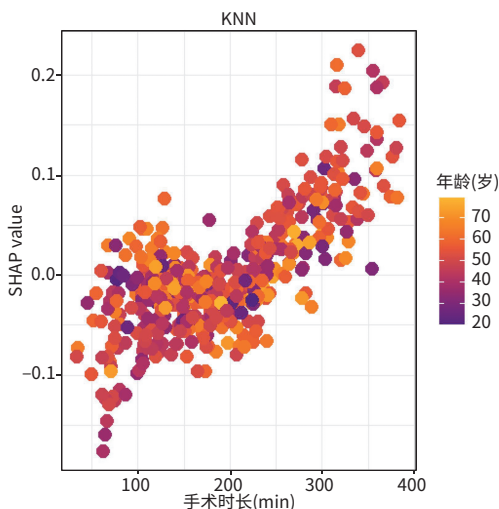
2.6.3 特征间交互作用分析 进一步分析显示,部分特征间存在显著的交互效应。手术时长对预测风险的正向影响(SHAP值增加)在不同年龄段的患者中均存在,在相同手术时长下(例如手术时长在100~200 min),高年龄层更趋向于分布在SHAP值更高的区域,可能提示年长患者对手术持续时间更为敏感(图8)。图9揭示了乙型肝炎病史与SHAP值的关系模式受到手术时长的影响。颜色梯度显示,在乙型肝炎病史患者中,手术时长更长(橙色至红色点,时长>200 min)的数据点倾向于集中在SHAP值更高的区域,表明对于合并乙型肝炎的患



注: Alb, 白蛋白; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; SHAP, 沙普利加性解释法。

图7 K近邻模型预测术后低白蛋白血症的SHAP蜂巢图

Figure 7 Beeswarm plot of SHAP values for the KNN model predicting postoperative hypoalbuminemia



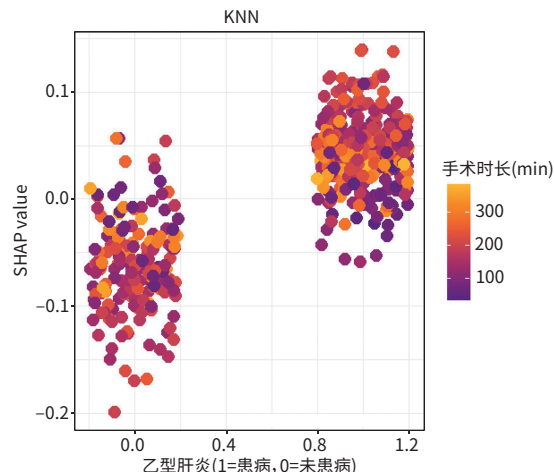
注: KNN, K近邻。

图8 年龄和手术时长的偏相关依赖图

Figure 8 Partial dependence plot for age and operation duration

者,延长手术时间可能会带来额外的风险叠加效应。

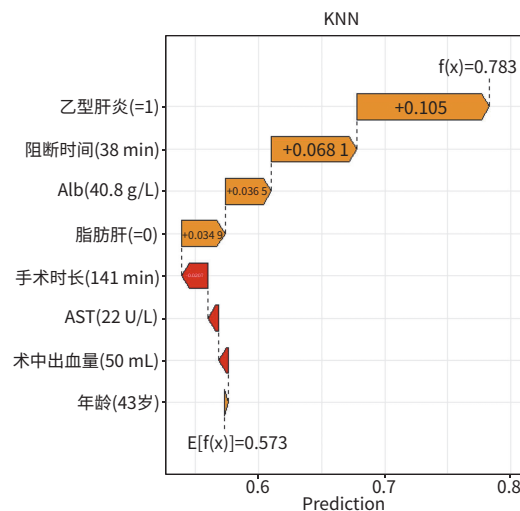
2.6.4 个体预测决策过程解释 以1例患者为例,该患者的基础预测值 $E[f(x)]$ 为0.573。各特征依据其取值对该基础值产生推力:乙型肝炎是最大的风险驱动因素(+0.105),其次为阻断时间(38 min)(+0.0681)和术前Alb(40.8 g/L)(+0.0365)。尽管该患者的术前Alb绝对值尚可,但在模型评估体系中仍被视为轻微风险因素。此外,无脂肪肝(+0.0349)也贡献了少量风险。各特征贡献值累积后,最终得到该患者发生术后低白蛋白血症的预测概率 $f(x)=0.783$ 。这一分析直观展示了KNN模型如何整合各特征信息,实现个体化风险评估(图10)。



注: KNN, K近邻。

图9 手术时长和乙型肝炎的偏相关依赖图

Figure 9 Partial dependence plot for operation duration and hepatitis B



注: Alb, 白蛋白; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; KNN, K近邻。

图10 单样本瀑布图

Figure 10 Single-sample waterfall plot

3 讨论

本研究基于700例肝部分切除术患者的临床数据,系统构建并评估了多种机器学习模型对术后低白蛋白血症的预测效能。通过LASSO回归筛选出年龄、乙型肝炎、脂肪肝、阻断时间、术前Alb、手术时长、术中出血量和术前AST共8个关键预测因子。在7种机器学习算法的比较中,KNN模型展现出最佳的综合预测效能。决策曲线分析进一步证实了该模型的临床实用性,在广泛的阈值概率范围内均能提供显著的临床净获益。通过SHAP分析,本研究深入揭示了各预测因子对模型决策的贡献度。结果显示,术前Alb是最重要的预测因子,其

次为乙型肝炎、手术时长和年龄。值得注意的是,分析还发现手术时长与年龄之间存在相互作用,提示年长患者对手术时间的延长更为敏感。

术前Alb作为最重要的预测因子,其作用机制可从以下3个方面理解:(1)从蛋白质代谢角度而言,Alb水平直接反映了肝脏的合成功能储备^[15]。当术前Alb水平较低时,提示肝脏合成功能已处于代偿边缘状态,手术应激发易导致失代偿^[16]。(2)从营养学角度看,低白蛋白血症常与营养不良相关,这会影响组织修复和免疫功能^[17]。(3)KNN模型的SHAP蜂巢图显示术前Alb水平与风险呈连续非线性关系,这意味着即使Alb在传统“正常范围”内(35~40 g/L),其微小变化也可能具有预测价值,这一发现较传统的二分法可能更具临床指导意义。

乙型肝炎作为第二重要的预测因子,其作用机制包括:(1)乙型肝炎病毒持续感染可导致不同程度的肝纤维化,影响肝脏储备功能^[18];(2)慢性炎症状态可增加手术应激反应,加剧蛋白质分解代谢^[19];(3)乙型肝炎患者常伴有微循环障碍,影响术后肝脏再生^[20]。这些因素共同构成了乙型肝炎患者术后低蛋白血症的风险因素。这一发现提示,对于乙型肝炎表面抗原阳性患者,即使术前常规肝功能指标正常,其术后恢复潜力可能已受到潜在损害。

手术时长和术中出血量的影响机制复杂。长时间手术导致的生理应激反应可通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,增加糖皮质激素分泌,促进蛋白质分解^[21]。同时,手术创伤可诱发全身炎症反应综合征,促进Alb向组织间隙转移^[22]。值得注意的是,SHAP分析揭示的手术时长与年龄的交互效应提示,老年患者对手术创伤的耐受性更差,这可能与年龄相关的生理储备下降和炎症反应失调有关^[23]。

与传统的逻辑回归模型相比^[24-25],本研究通过机器学习模型和SHAP分析发现了更具特征的风险关系。例如,传统研究常将手术时间作为独立风险因素,而本研究发现其与年龄存在显著的交互效应,这有助于制定更具个体化的手术策略。基于SHAP分析结果,可建立更具针对性的风险分层体系。例如,对于术前Alb水平偏低(<35 g/L)的乙型肝炎患者,即使手术时间预计较短,也需加强围手术期营养支持;对于高龄患者(>65岁),则需更加严格地控制手术时间或采取更保险的手术方式等;此外,若发现术前Alb水平处于“临界状态”,可考虑进行短期的营养干预,这可能比单纯追求缩短手术时间

更能让患者获益^[26]。

需要指出的是,本研究发现的预测因子重要性排序可能受到以下因素影响:(1)单中心数据的特定人群特征;(2)未纳入某些潜在重要因素,如具体的手术方式(解剖性切除和非解剖性切除)、肝功能评估指标(如吲哚菁绿清除率)等。

综上所述,基于术前常规指标构建的KNN机器学习模型能够高精度地预测肝部分切除术后低白蛋白血症的发生风险,具有良好的校准度和临床实用性。该模型有助于外科医生在术前识别高风险患者,从而提前加强围手术期营养支持与管理,有望改善患者术后结局。

伦理学声明:本研究于2025年9月26日经由南方医科大学南方医院医学伦理委员会审批,批号:NFEC-2023-245。所有患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:周杰和蔡东青负责课题设计,资料分析,撰写论文;蔡东青、唐善华、萧元灿、李穗成和雷曦如参与收集数据,修改论文;蔡东青负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] LIU R, HU SY. Clinical practice guidelines for laparoscopic hepatopancreatobiliary surgery[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(7): 1450-1458. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.008.
刘荣, 胡三元. 腹腔镜肝胆胰手术操作指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1450-1458. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.008.
- [2] GATTA A, VERARDO A, BOLOGNESI M. Hypoalbuminemia[J]. Intern Emerg Med, 2012, 7(3): 193-199. DOI: 10.1007/s11739-012-0802-0.
- [3] LI MX, QIN L, QIU ZC, et al. Influence of platelet-albumin-bilirubin score on textbook outcome of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 927-933. DOI: 10.12449/JCH250519.
李梅霞, 覃莉, 邱占成, 等. 血小板-白蛋白-胆红素评分对肝细胞癌患者肝切除术后教科书式结局的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 927-933. DOI: 10.12449/JCH250519.
- [4] ROTHCHILD MA, ORATZ M, SCHREIBER SS. Serum albumin[J]. Hepatology, 1988, 8(2): 385-401. DOI: 10.1002/hep.1840080234.
- [5] FANALI G, di MASI A, TREZZA V, et al. Human serum albumin: From bench to bedside[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(3): 209-290. DOI: 10.1016/j.mam.2011.12.002.
- [6] WEIMANN A, BRAGA M, CARLI F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery[J]. Clin Nutr, 2021, 40(7): 4745-4761. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031.
- [7] SOETERS PB, WOLFE RR, SHENKIN A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(2): 181-193. DOI: 10.1002/jpen.1451.
- [8] GARCIA-MARTINEZ R, CARACENI P, BERNARDI M, et al. Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications[J]. Hepatology, 2013, 58(5): 1836-1846. DOI: 10.1002/hep.26338.
- [9] WIEDERMANN CJ. Hypoalbuminemia as surrogate and culprit of infec-

- tions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4496. DOI: 10.3390/ijms22094496.
- [10] BOHL DD, SHEN MR, KAYUPOV E, et al. Hypoalbuminemia independently predicts surgical site infection, pneumonia, length of stay, and readmission after total joint arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(1): 15-21. DOI: 10.1016/j.arth.2015.08.028.
- [11] BOHL DD, SHEN MR, HANNON CP, et al. Serum albumin predicts survival and postoperative course following surgery for geriatric hip fracture[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(24): 2110-2118. DOI: 10.2106/JBJS.16.01620.
- [12] SHMATKO A, JUNG AW, GAURAV K, et al. Learning the natural history of human disease with generative transformers[J]. *Nature*, 2025, 647(8088): 248-256. DOI: 10.1038/s41586-025-09529-3.
- [13] CHEN M, DECARY M. Artificial intelligence in healthcare: An essential guide for health leaders[J]. *Healthc Manage Forum*, 2020, 33(1): 10-18. DOI: 10.1177/0840470419873123.
- [14] PLAUTH M, BERNAL W, DASARATHY S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 485-521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
- [15] CHEN GH, JIA WD, YANG Y, et al. Chinese expert consensus on enhanced recovery after hepatectomy (2017) [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(10): 1876-1882. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.006. 陈规划, 茆卫东, 杨扬, 等. 肝切除术后加速康复中国专家共识(2017版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(10): 1876-1882. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.006.
- [16] AHN J, SUNDARAM V, AYUOB WS, et al. Hypoalbuminemia is associated with significantly higher liver transplant waitlist mortality and lower probability of receiving liver transplant[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(10): 913-917. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000984.
- [17] FANG XY, WANG SJ, XU HW, et al. Research progress on the correlation between perioperative hypoalbuminemia and adverse events after spinal surgery[J]. *Chin J Spine Spinal Cord*, 2025, 35(1): 91-95. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2025.01.13. 房心月, 王善金, 徐浩伟, 等. 围手术期低白蛋白血症与脊柱术后不良事件的相关性研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2025, 35(1): 91-95. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2025.01.13.
- [18] SU ZR, JIA WD, XU GL, et al. Liver functional reserve estimation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A preliminary study of three methods[J]. *Chin J Gen Surg*, 2012, 21(7): 783-786. 苏昭然, 茆卫东, 许戈良, 等. 乙肝相关性肝癌肝脏储备功能评估方案的初步探讨[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(7): 783-786.
- [19] YU BR, CHEN YW. Basic research on chronic hepatitis B virus infection and metabolic dysfunction: Advances and controversies[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3): 446-452. DOI: 10.12449/JCH240302. 余博容, 陈源文. 慢性HBV感染与代谢功能障碍基础研究: 当前进展与争议[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3): 446-452. DOI: 10.12449/JCH240302.
- [20] WONG GL, CHAN HL, WONG CK, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(2): 339-345. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.029.
- [21] ALLAN K, GRIMBLE G, WHELAN K, et al. Metabolic response, energy expenditure and nutritional status of patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2025, 68: 869. DOI: 10.1016/j.clnesp.2025.03.155.
- [22] TØNNESSEN E, BACH V, ENGQVIST A, et al. Perioperative electrolyte and fluid management. A survey about knowledge, teaching, routines and placing of responsibility among Danish anaesthetists and surgeons: A-836[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2004, 21(Supplement 32): 206. DOI: 10.1097/00003643-200406002-00746.
- [23] HAJIBANDEH S. Comments on "sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology: A meta-analysis" [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): e24. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003011.
- [24] QIU JJ, MO XS, TENG YJ, et al. Establishment and evaluation of a nomogram risk prediction model for severe complications in patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(1): 24-31. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.004. 邱洁净, 莫新少, 滕艳娟, 等. 肝细胞癌患者肝切除术后严重并发症列线图风险预测模型的建立与评价[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(1): 24-31. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.004.
- [25] ZHANG SC, ZHOU DC, HOU H, et al. ICG-R15-based clinical prediction model of liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(9): 1593-1598. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.09.026. 张思成, 周大臣, 侯辉, 等. 基于ICG-R15的肝细胞型肝癌肝切除术后肝衰竭的列线图临床预测模型[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(9): 1593-1598. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.09.026.
- [26] JOLIAT GR, KOBAYASHI K, HASEGAWA K, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations 2022[J]. *World J Surg*, 2023, 47(1): 11-34. DOI: 10.1007/s00268-022-06732-5.

收稿日期: 2025-11-30; 录用日期: 2026-02-09

本文编辑: 刘晓红

引证本文: CAI DQ, TANG SH, XIAO YC, et al. Establishment of a predictive model for the risk of hypoalbuminemia after partial hepatectomy based on machine learning methods[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1109-1117.
蔡东青, 唐善华, 萧元灿, 等. 肝部分切除术后低白蛋白血症发生风险机器学习预测模型构建及评价[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1109-1117.