

· 肝纤维化及肝硬化 ·

DOI: 10.12449/JCH260511

血清肠型脂肪酸结合蛋白对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者内镜下止血后短期死亡的预测价值

韩才均¹, 何禹轩², 朴美花¹, 金星³, 黄媛⁴, 吴政燮¹

1 延边大学附属医院检验科, 吉林 延吉 133000

2 延边大学医学院, 吉林 延吉 133000

3 延边大学附属医院感染科, 吉林 延吉 133000

4 延边大学附属医院消化内科, 吉林 延吉 133000

通信作者: 吴政燮, 87599706@qq.com (ORCID: 0009-0008-8109-1253)

摘要: **目的** 探讨肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)对成功接受内镜下止血治疗的肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血(EVB)患者6周病死率的预测价值。**方法** 回顾性分析2020年9月—2025年6月在延边大学附属医院因EVB接受内镜治疗(包括套扎术和硬化剂注射术)的207例肝硬化患者的临床资料。研究终点为出血相关6周病死率。采用酶联免疫吸附法测定患者入院血清I-FABP水平,并按I-FABP检测值四分位数进行分层分析。计量资料两组间比较采用Mann-Whitney *U* 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。通过Kaplan-Meier生存分析、Cox回归及限制性立方样条曲线探究I-FABP与6周病死率的关联。通过机器学习模型进一步量化I-FABP对预后的影响。采用综合布里尔评分和综合累积/动态曲线下面积评估时间依赖性变量的重要性。采用受试者操作特征(ROC)曲线评估预测模型的性能。**结果** 研究期间,共有29例(14.0%)患者在内镜止血成功后6周内死亡,中位死亡时间为16(8~26)d。死亡组的血清I-FABP水平高于生存组,差异有统计学意义($Z=-3.731, P<0.001$)。Kaplan-Meier生存分析显示,不同I-FABP四分位数分组患者的6周病死率差异有统计学意义($\chi^2=12.78, P=0.005$)。多因素Cox回归分析显示,I-FABP升高是6周病死率的独立影响因素(风险比=1.87, $P=0.003$)。限制性立方样条曲线分析显示,I-FABP与6周病死率之间呈线性关联($P_{\text{非线性}}=0.280, P_{\text{总体}}=0.029$)。机器学习模型结果显示,I-FABP的重要性随时间推移呈动态变化特征,置换后布里尔评分损失和累积/动态曲线下面积损失均表明I-FABP是影响6周病死率的重要变量。**结论** I-FABP水平与肝硬化EVB患者内镜下止血后的6周死亡风险独立相关,可作为短期预后不良的潜在生物标志物。

关键词: 肝硬化; 食管和胃静脉曲张; 出血; 肠脂肪酸结合蛋白**基金项目:** 延边大学应用基础项目(YDKJ202327); 吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20261280KJ)

Value of serum intestinal fatty acid-binding protein in predicting short-term mortality after endoscopic hemostasis for esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

HAN Caijun¹, HE Yuxuan², PIAO Meihua¹, JIN Xing³, HUANG Yuan⁴, WU Zhengxie¹

1. Department of Medical Laboratory, The Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China; 2. Medical School of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China; 3. Department of Infectious Diseases, The Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China; 4. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China

Corresponding author: WU Zhengxie, 87599706@qq.com (ORCID: 0009-0008-8109-1253)

Abstract: Objective To investigate the value of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) in predicting 6-week mortality in patients with liver cirrhosis after successful endoscopic hemostasis for esophagogastric variceal bleeding (EVB). **Methods** A

retrospective analysis was performed for the clinical data of 207 patients with liver cirrhosis who underwent successful endoscopic treatment for EVB (including ligation and sclerotherapy) in The Affiliated Hospital of Yanbian University from September 2020 to June 2025, with the endpoint of 6-week bleeding-related mortality. ELISA was used to measure the serum level of I-FABP on admission, and a stratified analysis was performed based on the quartiles of I-FABP measurements. The Mann-Whitney U test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. The Kaplan-Meier survival analysis, Cox regression analysis, and restricted cubic spline (RCS) curve were used to investigate the association between I-FABP and mortality. Machine learning models were used to further quantify the impact of I-FABP on mortality. The integrated Brier score and an integrated cumulative/dynamic area under the curve were used to assess the importance of time-dependent variables, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the performance of the predictive model. **Results** During the study, 29 patients (14.0%) died within 6 weeks after successful endoscopic hemostasis, with a median time to death of 16 (8–26) days. The mortality group had a significantly higher serum level of I-FABP than the survival group ($Z=-3.731$, $P<0.001$). The Kaplan-Meier survival analysis showed that there was a significant difference in 6-week mortality between the groups of patients based on I-FABP quartiles ($\chi^2=12.78$, $P=0.005$). The multivariable Cox regression analysis showed that an increase in I-FABP (hazard ratio=1.87, $P=0.003$) was an independent influencing factor for 6-week mortality. The RCS analysis showed a linear relationship between I-FABP and 6-week mortality ($P_{\text{non-linear}}=0.280$, $P_{\text{overall}}=0.029$). Machine learning models showed that there was a dynamic change in the importance of I-FABP over time, and Brier score loss and the loss of cumulative/dynamic area under the curve after permutation showed that I-FABP was an important variable affecting 6-week mortality rate. **Conclusion** I-FABP level is independently associated with the risk of 6-week mortality endoscopic hemostasis for EVB in patients with liver cirrhosis, and therefore, it can be used as a potential biomarker for poor short-term prognosis.

Key words: Liver Cirrhosis; Esophageal and Gastric Varices; Hemorrhage; Intestinal Fatty Acid-Binding Protein

Research funding: Applied Foundation Research Project of Yanbian University (YDKJ202327); Science and Technology Research Project of Jilin Province Department of Education (JJKH20261280KJ)

食管胃静脉曲张是肝硬化门静脉高压患者的常见并发症,首次出血的年发生率约为12%^[1]。据报道,食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)病情凶险,住院病死率较高^[2]。目前,国内外相关指南均推荐将内镜下止血方案作为EVB患者的一线疗法,并将6周病死率作为主要治疗终点^[3-5]。因此,如何尽早识别经内镜治疗的EVB患者短期死亡风险是临床亟待解决的问题,对协助临床决策和资源配置具有重要意义^[6]。

EVB发病机制复杂,涉及肝功能、门静脉高压、炎症反应和凝血功能等重要因素^[7]。研究报道,肠屏障功能障碍与上述因素之间存在深层而复杂的联系^[8-9]。肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)是一种位于成熟肠绒毛上皮中的胞质蛋白,当细胞受损后可迅速释放入血,其浓度变化可作为反映肠道屏障功能的指标^[10-11]。本课题组前期研究发现,I-FABP对失代偿期肝硬化患者的不良预后具有较好预测效能^[12],提示肠道屏障受损与肝硬化病程进展相关。近年来,可解释机器学习在临床医学领域的应用日益广

泛,通过构建生存相关机器学习模型,可精准评估相关因素对预后的影响^[13-14]。本研究旨在探讨I-FABP水平与EVB患者内镜止血术后早期死亡风险之间的关联,并通过机器学习模型评估I-FABP对预后的影响程度。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入2020年9月—2025年6月于延边大学附属医院成功接受内镜治疗的肝硬化EVB患者。纳入标准:(1)年龄>18岁的住院患者;(2)肝硬化诊断符合2019年《肝硬化诊治指南》^[15],通过组织学或明确的临床和放射学特征证实;(3)因内镜确诊的EVB,入院诊断符合《肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2025版)》^[3];(4)采用内镜下套扎术和/或硬化剂注射术治疗的EVB患者。排除标准:(1)食管、胃以外器官静脉曲张出血;(2)曾接受经颈静脉肝内门体分流术、经球囊闭塞法逆行性静脉栓塞术、脾切除术及贲门血管离断术治疗;(3)内镜止血治疗后出血控制不佳或5 d内再次出血;(4)内镜止血后观察期不足6周;(5)主要研究数据不完整。

内镜止血方法由各内镜医师根据治疗指南^[3-5]自行选择并实施,包括静脉曲张结扎术、注射硬化疗法和使用组织黏合剂等。食管静脉曲张出血部位具体分为:Le-i,仅限于下段食管;Le-m,延伸至中段食管;Le-s,延伸至上段食管。胃静脉曲张出血部位则分为:Lg-c,累及贲门;Lg-f,累及胃底;Lg-cf,同时累及贲门和胃底。研究主要终点设定为肝硬化EVB患者经内镜治疗后的6周出血相关病死率。根据患者再入院资料、电话、微信和死亡报告等方式获得生存信息,进而将患者分为生存组和死亡组。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器与试剂 XN-1000血液分析仪及配套试剂购自日本Sysmex公司,STA分析仪及配套试剂购自法国Stago公司,Cobas8000生化分析仪及配套试剂购自瑞士Roche公司,酶联免疫吸附试验试剂盒购自美国R&D Systems公司,Eon酶标仪购自美国BioTek公司。

1.2.2 临床资料收集 通过查阅电子病历系统收集肝硬化EVB患者的基线临床资料,包括年龄、性别、出血部位、出血治疗和实验室检查等信息,记录入院时蔡尔德-皮尤分级(Child-Pugh分级)。

1.2.3 血清I-FABP测定 使用内含二氧化硅的促凝采血管采集患者入院时的血液2 mL,离心后取上清液储存于-80℃冰箱,用于集中检测分析。采用酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清I-FABP浓度,参照产品说明建立标准曲线。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件、GraphPad Prism 8.0.1软件和R语言进行数据分析和作图。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。根据I-FABP四分位数构建Kaplan-Meier生存曲线,组间差异采用Log-rank检验进行评估。采用Cox比例风险回归模型和限制性立方样条曲线(restricted cubic spline curve, RCS)分析I-FABP与生存结局的关系。通过Boruta算法识别预测6周病死率的关键变量。采用综合布里尔评分(integrated Brier score)和综合累积/动态曲线下面积(area under the curve, AUC)评估时间依赖性变量的重要性。采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估预测模型的性能,并采用Delong法进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 207例成功接受内镜治疗的肝硬化EVB

患者纳入最终分析,中位年龄58(46~66)岁;男143例,女64例。食管和胃静脉曲张出血分别占66.67%(138/207)和33.33%(69/207),根据静脉曲张出血部位细分,Le-s、Le-m、Le-i、Lg-c、Lg-cf和Lg-f分别有17、93、28、57、4和8例。在治疗方式方面,有172例接受静脉曲张结扎术,20例采用注射硬化疗法治疗,另有15例采用两者联合治疗。Child-Pugh分级中A级52例、B级93例、C级62例。常见的肝硬化病因包括乙型肝炎病毒感染(59.4%)、丙型肝炎病毒感染(21.7%)和酒精性肝病(14.5%)。

观察期间,累计29例EVB患者在内镜止血术后6周内死亡。死亡组肝细胞癌、腹水、肝性脑病和Child-Pugh C级患者占比,以及肌酐(creatinine, CREA)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、I-FABP和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分均高于生存组,差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05);而血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清钠、白蛋白(albumin, Alb)和血小板计数(platelet count, PLT)则低于生存组,差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)(表1)。

2.2 生存曲线分析 I-FABP变化对6周病死率的影响 入组患者的6周病死率为14.0%(29/207),中位死亡时间为16(8~26)d。根据I-FABP水平四分位数将患者分为4组,各组病死率分别为:Q1组($\leq 1.55 \mu\text{g/L}$)4.0%(2/50)、Q2组($1.56 \sim 2.15 \mu\text{g/L}$)9.4%(5/53)、Q3组($2.16 \sim 2.94 \mu\text{g/L}$)15.7%(8/51)、Q4组($\geq 2.95 \mu\text{g/L}$)26.4%(14/53)。采用Kaplan-Meier生存曲线进一步分析显示,不同I-FABP四分位数分组患者的6周累积病死率差异有统计学意义($\chi^2=12.78, P=0.005$)(图1)。

2.3 I-FABP水平与6周病死率的多因素分析 采用向前逐步法构建多因素Cox回归模型,在调整变量[年龄、性别、INR、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、CREA、TBil、PLT、血清钠、Alb、Hb、腹水、肝性脑病、肝癌]后,结果显示,I-FABP作为连续变量与6周病死风险独立相关[风险比(hazard ratio, HR)=1.87, 95%置信区间(confidence interval, CI): 1.23~2.84, $P=0.003$]。当将I-FABP作为分类变量(按四分位数分层)进行分析时,与Q1组相比,Q4组患者的6周病死风险显著增加($HR=6.45, 95\%CI: 1.43 \sim 29.13, P=0.017$)(表2)。

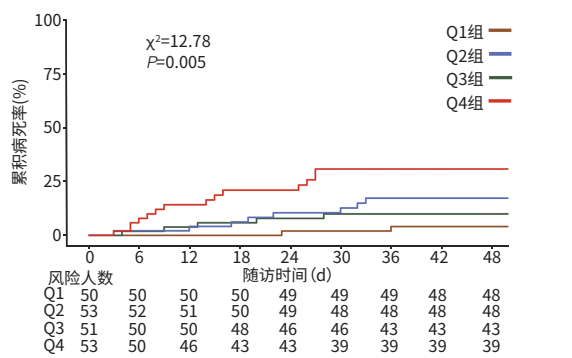
RCS分析显示,在对相关协变量(年龄、性别、INR、AST、ALT、CREA、TBil、PLT、血清钠、Alb、Hb、腹水、肝性

表1 不同预后分组患者基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients in different groups

指标	生存组(n=178)	死亡组(n=29)	统计值	P值
年龄(岁)	58(43~65)	58(53~66)	$Z=-1.053$	0.292
性别[例(%)]			$\chi^2=0.211$	0.646
男	122(68.54)	21(72.41)		
女	56(31.46)	8(27.59)		
腹水[例(%)]	87(48.88)	20(68.97)	$\chi^2=4.030$	0.045
门静脉血栓[例(%)]	35(19.66)	8(27.59)	$\chi^2=0.951$	0.329
肝性脑病[例(%)]	28(15.73)	11(37.93)	$\chi^2=8.038$	0.005
肝细胞癌[例(%)]	19(10.67)	10(34.48)	$\chi^2=9.841$	0.002
Child-Pugh分级[例(%)]			$\chi^2=33.213$	<0.001
A级	50(28.09)	2(6.90)		
B级	88(49.44)	5(17.24)		
C级	40(22.47)	22(75.86)		
静脉曲张出血部位[例(%)]			$\chi^2=3.438$	0.633
Le-s	14(7.87)	3(10.34)		
Le-m	77(43.26)	16(55.17)		
Le-i	25(14.04)	3(10.34)		
Lg-c	51(28.65)	6(20.69)		
Lg-cf	3(1.69)	1(3.45)		
Lg-f	8(4.49)	0(0.00)		
WBC($\times 10^9/L$)	5.12(3.67~6.98)	5.65(4.02~9.20)	$Z=-1.406$	0.160
Hb(g/L)	96.00(80.00~110.00)	83.00(70.00~90.00)	$Z=3.668$	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	77.00(61.00~96.00)	53.00(45.00~67.00)	$Z=4.489$	<0.001
血清钠(mmol/L)	136.00(134.00~140.00)	133.00(130.00~135.00)	$Z=3.801$	<0.001
ALT(U/L)	37.00(27.00~51.00)	52.00(24.00~67.00)	$Z=-0.308$	0.758
AST(U/L)	54.00(35.00~73.00)	55.00(38.00~105.00)	$Z=-1.668$	0.095
Alb(g/L)	33.00(30.00~35.00)	28.00(26.00~32.00)	$Z=3.728$	<0.001
CREA($\mu\text{mol/L}$)	78.00(63.00~96.00)	97.00(84.00~137.00)	$Z=-4.246$	<0.001
TBil($\mu\text{mol/L}$)	34.40(21.90~49.50)	61.20(33.50~85.10)	$Z=-3.397$	0.001
INR	1.39(1.24~1.68)	1.85(1.51~2.05)	$Z=-4.176$	<0.001
I-FABP($\mu\text{g/L}$)	1.96(1.52~2.83)	2.88(2.24~3.29)	$Z=-3.731$	<0.001
MELD评分(分)	11.00(7.00~17.00)	19.00(17.00~21.00)	$Z=-4.987$	<0.001

注:Child-Pugh分级,蔡尔德-皮尤分级;WBC,白细胞;Hb,血红蛋白;PLT,血小板计数;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;Alb,白蛋白;CREA,肌酐;TBil,总胆红素;INR,国际标准化比值;I-FABP,肠型脂肪酸结合蛋白;MELD,终末期肝病模型。



注:I-FABP,肠型脂肪酸结合蛋白;EVB,食管胃静脉曲张破裂出血。

图1 不同I-FABP四分位数分组的EVB患者6周病死率Kaplan-Meier曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curve of 6-week mortality rates for EVB patients stratified by I-FABP quartiles

脑病、肝癌)调整后,I-FABP与6周病死率之间存在显著的总体相关性($P_{\text{总体}}=0.029$),且该模式为线性关联($P_{\text{非线性}}=0.280$)(图2)。

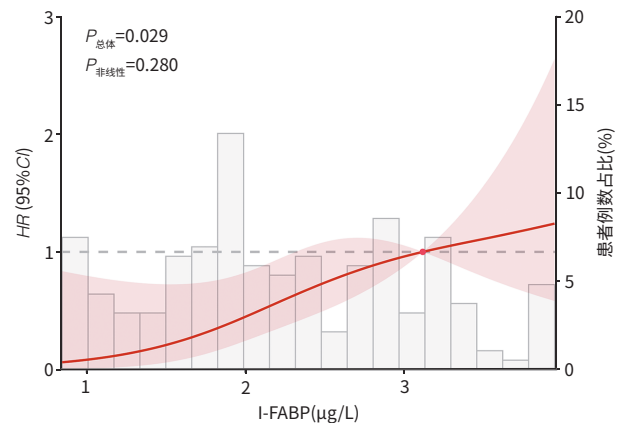
ROC曲线分析评估I-FABP对6周病死率的预测效能,其AUC为0.69(95%CI:0.62~0.75),最佳临界值为2.03 $\mu\text{g/L}$,此时敏感度为79.3%,特异度为55.1%,阳性预测值为22.3%,阴性预测值为94.2%。

2.4 与6周病死率相关的变量重要性分析 通过Boruta算法进行特征筛选后,共确定5个变量与6周病死率相关,分别为TBil、INR、Alb、CREA及I-FABP。Boruta算法将这些变量全部识别为“重要”,并在图3中以绿色高亮显示。

表2 I-FABP与6周病死率的Cox回归分析
Table 2 Cox regression analysis of I-FABP and 6-week mortality

变量	单因素分析			多因素分析		
	B 值	HR(95%CI)	P 值	B 值	HR(95%CI)	P 值
I-FABP 水平	0.664	1.94(1.32 ~ 2.86)	0.001	0.627	1.87(1.23 ~ 2.84)	0.003
I-FABP 四分位数分层						
Q1 组		1.00			1.00	
Q2 组	0.905	2.47(0.48 ~ 12.74)	0.259	0.889	2.43(0.47 ~ 12.74)	0.230
Q3 组	1.423	4.15(0.88 ~ 19.53)	0.064	1.025	2.79(0.58 ~ 13.46)	0.322
Q4 组	2.049	7.77(1.76 ~ 34.17)	0.005	1.864	6.45(1.43 ~ 29.13)	0.017

注:I-FABP,肠型脂肪酸结合蛋白;HR,风险比;95%CI,95%置信区间。



注:I-FABP,肠型脂肪酸结合蛋白;EVB,食管胃静脉曲张破裂出血;HR,风险比;95%CI,95%置信区间。

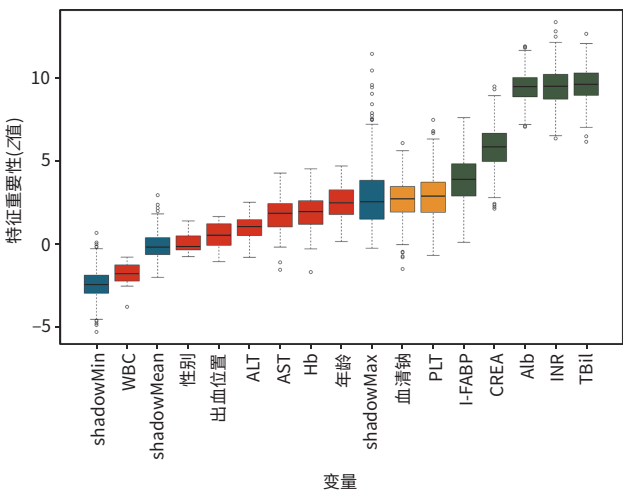
图2 I-FABP与EVB患者6周病死率相关性的RCS分析
Figure 2 RCS analysis of the correlation between I-FABP and 6-week mortality in EVB patients

将 Boruta 算法识别的影响 6 周病死率的关键变量 (TBil、INR、Alb、CREA 和 I-FABP) 纳入到 Cox 比例风险模型和随机生存森林模型中,采用累积/动态 AUC 和 Brier 评分评估两种模型的变量时间依赖重要性。

在累积/动态 AUC 分析中,置换后累积/动态 AUC 损失越大反映变量对模型预测贡献度越大。结果显示,Cox 比例风险模型中 I-FABP 和 CREA 的 AUC 置换损失较高;随机生存森林模型中 Alb 和 I-FABP 则相对突出(图 4)。

在 Brier 评分分析中,置换后 Brier 评分损失越大反映变量对降低预测误差的作用越强。结果显示,Cox 比例风险模型中 CREA、Alb 和 I-FABP 的 Brier 置换损失较高;随机生存森林模型中 I-FABP 和 CREA 则相对突出(图 5)。

2.5 预测模型的建立 基于 Boruta 算法标记为重要特征的 5 个关键变量(TBil、INR、Alb、CREA 及 I-FABP)构建 Cox 比例风险模型,四因子模型由 TBil、INR、Alb、



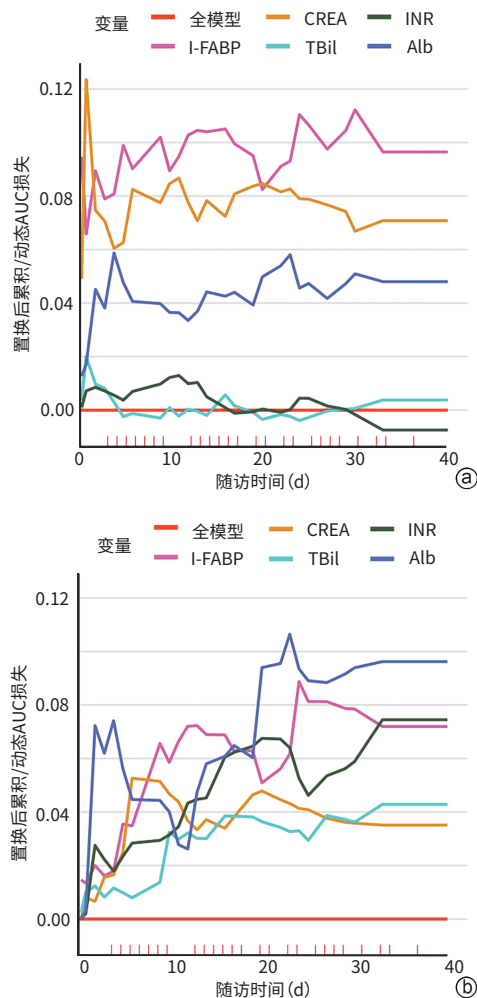
注:WBC,白细胞;Hb,血红蛋白;PLT,血小板计数;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;Alb,白蛋白;CREA,肌酐;TBil,总胆红素;INR,国际标准化比值;I-FABP,肠型脂肪酸结合蛋白。Shadow-Max,影子特征高值;ShadowMean,影子特征均值;ShadowMin,影子特征低值。绿色表示重要变量。

图3 Boruta算法识别影响6周病死率的关键变量
Figure 3 Boruta algorithm identifying key variables for predicting 6-week mortality

CREA 组成,不包括 I-FABP,五因子模型构建基于上述 5 个变量。ROC 曲线显示,五因子模型的 AUC 为 0.77 (95%CI:0.70 ~ 0.85),此时敏感度为 96.6%,阴性预测值为 99.0%,其预测效能显著高于四因子模型(AUC=0.72),差异有统计学意义($Z=2.313, P=0.021$)(图 6,表 3)。

3 讨论

肠-肝轴的双向信号交流在机体稳态中发挥重要作用^[16-17]。多项研究报道,肝硬化患者普遍存在肠道菌群组成失调,这种失调不仅加速肝硬化病程进展,且其失调程度与肝病严重程度密切相关^[18-20]。进一步研究表明,肠道菌群失调可能破坏肠道屏障的完整性^[21]。既往

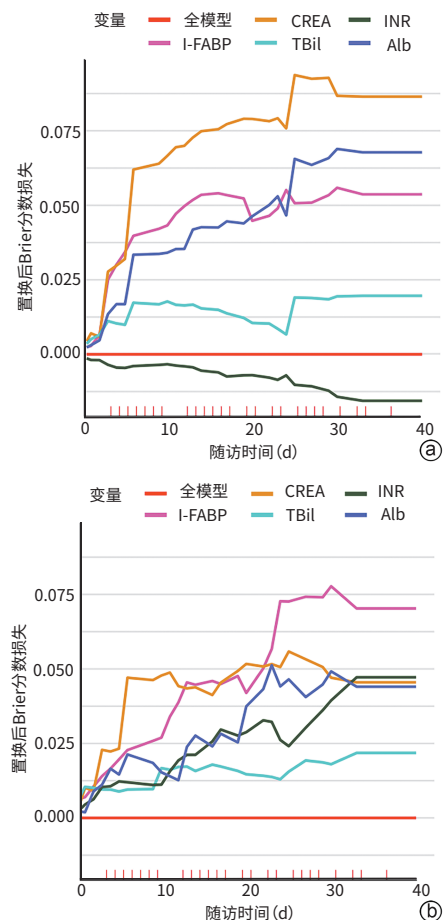


注:a,基于Cox比例风险模型;b,基于随机生存森林模型。纵轴表示置换后各协变量的损失,损失值越大表明对应的协变量对维持模型预测性能的重要性越高。Alb,白蛋白;CREA,肌酐;TBil,总胆红素;INR,国际标准化比值;I-FABP,肠型脂肪酸结合蛋白;AUC,曲线下面积。

图4 置换后累积/动态AUC损失评估变量的时间依赖重要性

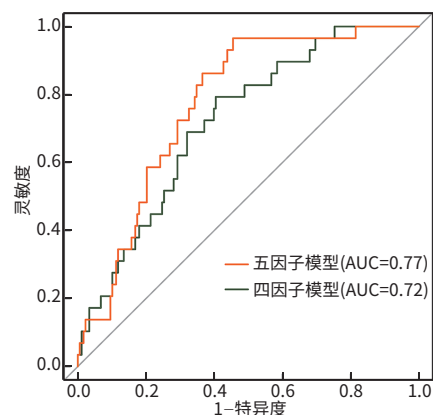
Figure 4 Time-dependent feature importance for the whole cohort, cumulative/dynamic AUC loss after permutation

研究通过评估肝硬化患者的循环I-FABP水平,证实肠壁屏障功能改变可能加剧病理性细菌易位和系统性炎症,从而诱发失代偿事件^[12, 22-23],推测肠道屏障受损是肠-肝轴改变的先决条件。临床前研究发现,肝硬化动物模型的门静脉高压会引起肠道应激和血液淤滞,而这种内稳态失衡与肠上皮细胞坏死增加、绒毛比例降低、紧密连接丧失以及肠刷状缘异常密切相关^[24]。另有临床报道,肠道通透性增加促使细菌及其产物病理性易位进入体循环,从而引发肝硬化患者内皮功能紊乱和免疫功能障碍^[25]。在此背景下,I-FABP高水平反映的门静脉高压性“肠-肝轴互动异常”,可能是EVB病程进



注:a,基于Cox比例风险模型;b,基于随机生存森林模型。纵轴表示置换后各协变量的损失,损失值越大表明对应的协变量对维持模型预测性能的重要性越高。Alb,白蛋白;CREA,肌酐;TBil,总胆红素;INR,国际标准化比值;I-FABP,肠型脂肪酸结合蛋白。

图5 置换后Brier评分损失评估变量的时间依赖重要性
Figure 5 Time-dependent feature importance for the whole cohort, Brier score loss after permutation



注:EVB,食管胃静脉曲张破裂出血;ROC,受试者操作特征;AUC,曲线下面积。

图6 Cox比例风险模型预测EVB患者6周死亡的ROC曲线
Figure 6 ROC curve of the Cox proportional hazards model for predicting 6-week mortality in EVB patients

表3 联合模型对 EVB 患者 6 周病死率的预测效能
Table 3 Predictive performance of the combined model on 6-week mortality in EVB patients

模型	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	P 值
四因子模型	0.72(0.63 ~ 0.81)	79.3	59.6	24.2	94.6	<0.001
五因子模型	0.77(0.70 ~ 0.85)	96.6	54.5	25.7	99.0	<0.001

注:EVB,食管胃静脉曲张破裂出血;AUC,曲线下面积;95%CI,95%置信区间。

展和不良预后的机制性驱动因素之一。本研究Cox回归及RCS模型分析显示,I-FABP升高是EVB内镜治疗患者6周内死亡的显著预测因素,且两者之间呈线性关联,表明 I-FABP 是一种可用于识别高危患者的潜在标志物。

机器学习算法易于捕捉变量间复杂联系,从而为多因素建模提供更灵活^[13-14]。本研究首先利用Boruta算法筛选出I-FABP、TBil、INR、Alb和CREA为影响预后的重要变量;再通过两种不同的损失函数(Brier评分和累积/动态AUC)在两个模型(Cox比例风险模型和随机生存森林模型)中评估变量重要性。结果显示,在不同模型中,I-FABP均为EVB患者6周死亡的重要预测变量。已有研究报道,TBil、INR、Alb和CREA参与构建的预测模型能有效评估肝硬化EVB患者经内镜下止血后的长期病死率和再出血风险^[26-27]。因此,本研究通过构建包括上述变量的五因子模型和不包括I-FABP的四因子模型,分析I-FABP对模型预测能力的影响程度。ROC曲线显示,五因子模型具有较高的敏感度和阴性预测值,其预测效能(AUC=0.77)显著高于四因子模型(AUC=0.72),差异有统计学意义($P=0.021$)。研究结果表明,将I-FABP纳入风险评估不仅有助于筛查高危患者,还提示针对肠屏障功能障碍的特定治疗干预可能使患者获益。

本研究仍存在一定局限性:(1)采用回顾性设计且样本量较小,其普适性存在局限,未来需开展更大规模的多中心验证研究;(2)虽然I-FABP作为预后标志物显示出良好的预测价值,但其在指导特定治疗干预方面的作用仍需通过前瞻性干预研究加以验证。

综上所述,I-FABP是预测内镜止血术后EVB患者6周病死率的潜在生物标志物,其作为关键预后变量参与构建的风险预测模型有助于临床医生早期识别高风险患者,从而为临床优化决策和患者管理提供依据。

伦理学声明: 本研究方案于2025年12月4日经由延边大学附属医院医学伦理委员会审核,批号:20250072。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 韩才均负责课题设计、资料分析和论文撰写;何禹轩和朴美花参与数据统计分析,撰写及修改论文;金星和黄媛参与数据收集,分析资料和修改论文;吴政燮拟定写作思路及修改论文。

参考文献:

[1] GARCIA-TSAO G, ABRALDES JG, BERZIGOTTI A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 310-335. DOI: 10.1002/hep.28906.

[2] LYU Y, HAN GH, FAN DM. Current status of treatment for acute variceal bleeding in liver cirrhosis[J]. Chin J Hepatol, 2024, 32(11): 1037-1041. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240306-00113. 吕勇, 韩国宏, 樊代明. 肝硬化急性静脉曲张出血的治疗现状[J]. 中华肝病杂志, 2024, 32(11): 1037-1041. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240306-00113.

[3] Chinese Society of Spleen and Portal Hypertension Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal rupture bleeding in cirrhotic portal hypertension (2025 edition) [J]. Chin J Dig Surg, 2025, 24(3): 271-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241228-00590. 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2025版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(3): 271-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241228-00590.

[4] GRALNEK IM, CAMUS DUBOC M, GARCIA-PAGAN JC, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. Endoscopy, 2022, 54(11): 1094-1120. DOI: 10.1055/a-1939-4887.

[5] de FRANCHIS R, BOSCH J, GARCIA-TSAO G, et al. Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.

[6] LI XH, QI XS, WANG J, et al. Construction and optimization of an endoscopic quality control system for esophageal and gastric varices in liver cirrhosis[J]. Clin J Med Offic, 2026, 54(1): 1-5, 10. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2026.01.01. 李鑫会, 祁兴顺, 王静, 等. 肝硬化食管胃静脉曲张内镜管理质量控制体系构建与优化[J]. 临床军医杂志, 2026, 54(1): 1-5, 10. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2026.01.01.

[7] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Society of Digestive Endoscopy; Chinese Medical Association. Guidelines on the management of esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(3): 527-538. 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 527-538.

[8] BAFFY G. Potential mechanisms linking gut microbiota and portal hypertension[J]. Liver Int, 2019, 39(4): 598-609. DOI: 10.1111/liv.13986.

- [9] LOMBARDI M, TROISI J, MOTTA BM, et al. Gut-liver axis dysregulation in portal hypertension: Emerging frontiers[J]. *Nutrients*, 2024, 16(7): 1025. DOI: 10.3390/nu16071025.
- [10] LI B, HAO JQ, ZENG J, et al. SnapShot: FABP functions[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 1066-1066. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.027.
- [11] SMATHERS RL, PETERSEN DR. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions[J]. *Hum Genomics*, 2011, 5(3): 170-191. DOI: 10.1186/1479-7364-5-3-170.
- [12] HAN CJ, WU ZX, HUANG Y, et al. Correlation between intestinal fatty acid-binding protein and bacterial infection as well as poor prognosis in patients with liver cirrhosis[J]. *Chin J Infect Control*, 2023, 22(3): 315-321. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233630. 韩才均, 吴政燮, 黄媛, 等. 肠脂肪酸结合蛋白与肝硬化患者细菌感染和不良预后的相关性研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(3): 315-321. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233630.
- [13] SHI T, YANG JP, ZHANG NL, et al. Comparison and use of explainable machine learning-based survival models for heart failure patients[J]. *Digit Health*, 2024, 10: 20552076241277027. DOI: 10.1177/20552076241277027.
- [14] LIANG ZX, YE LS, JIANG P, et al. Explainable machine learning for the assessment of donor grafts in liver transplantation[J]. *Hepatol Res*, 2025, 55(6): 908-921. DOI: 10.1111/hepr.14187.
- [15] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006. 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
- [16] FUKUI H. Leaky gut and gut-liver axis in liver cirrhosis: Clinical studies update[J]. *Gut Liver*, 2021, 15(5): 666-676. DOI: 10.5009/gnl20032.
- [17] TILG H, ADOLPH TE, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.09.017.
- [18] QIN N, YANG FL, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 59-64. DOI: 10.1038/nature13568.
- [19] BAJAJ JS, HEUMAN DM, HYLEMON PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 940-947. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
- [20] NARDELLI S, GIOIA S, RIDOLA L, et al. Proton pump inhibitors are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 640-649. DOI: 10.1002/hep.30304.
- [21] RIVA A, GRAY EH, AZARIAN S, et al. Faecal cytokine profiling as a marker of intestinal inflammation in acutely decompensated cirrhosis [J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(6): 100151. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100151.
- [22] HAN CJ, WU ZX, HUANG Y, et al. Predicting value of intestinal fatty acid-binding protein in esophageal varices in patients with hepatitis B cirrhosis[J]. *Chin J Lab Med*, 2025, 48(11): 1446-1451. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250206-00057. 韩才均, 吴政燮, 黄媛, 等. 肠型脂肪酸结合蛋白对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张的预测价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(11): 1446-1451. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250206-00057.
- [23] LIN XY, LI C, ZHANG T, et al. Changes of intestinal wall barrier function and its correlation with susceptibility to infection in patients with cirrhotic portal hypertension[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(1): 70-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220118-00031. 林晓宇, 李琛, 张婷, 等. 肝硬化门静脉高压症患者肠壁屏障功能的改变及其与易发感染的关系[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(1): 70-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220118-00031.
- [24] RAMACHANDRAN A, PRABHU R, THOMAS S, et al. Intestinal mucosal alterations in experimental cirrhosis in the rat: Role of oxygen free radicals[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 622-629. DOI: 10.1053/jhep.2002.31656.
- [25] ALBILLOS A, de GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
- [26] YOKOYAMA S, HONDA T, ISHIZU Y, et al. Utility of MELD 3.0 and MELD-Na in predicting long-term mortality and rebleeding after endoscopic hemostasis for acute variceal hemorrhaging in patients with cirrhosis[J]. *Intern Med*, 2026, 65(3): 368-378. DOI: 10.2169/internalmedicine.5556-25.
- [27] YOKOYAMA S, HONDA T, ISHIZU Y, et al. Predicting early rebleeding and mortality after endoscopic hemostasis of esophagogastric varices: Diagnostic performance of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and model for end-stage liver disease-Na score [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2024, 31(11): 830-839. DOI: 10.1002/jhbp.12057.

收稿日期: 2026-01-06; 录用日期: 2026-02-09

本文编辑: 刘晓红

引证本文: HAN CJ, HE YX, PIAO MH, et al. Value of serum intestinal fatty acid-binding protein in predicting short-term mortality after endoscopic hemostasis for esophagogastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1067-1074.

韩才均, 何禹轩, 朴美花, 等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者内镜下止血后短期死亡的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1067-1074.