·肝纤维化及肝硬化·

DOI: 10.12449/JCH260112

基于临床特征构建肝硬化食管胃底静脉曲张再出血的新型预测模型

郭　雯[1], 杨徐钰琳[2,3], 高　润[2,3], 陈雅鑫[2], 殷　坤[2], 李　茜[2], 崔曼莉[2], 张明鑫[2]

1 西安医学院第一附属医院老年医学科,西安 710077

2 西安医学院第一附属医院消化内科,西安 710077

3 西安医学院研究生院,西安 710021

通信作者: 张明鑫,zmx3115@163.com (ORCID: 0000-0002-3945-3387)

摘要: 目的　通过筛选肝硬化食管胃底静脉曲张(EGVB)出血患者内镜治疗后再出血的独立预测因素,构建一种无创、简单且易行的新型临床预测模型,以期为个体化风险评估和临床干预策略制订提供依据。**方法**　选取2018年9月—2023年10月在西安医学院第一附属医院诊治的肝硬化EGVB患者为研究对象,根据患者在内镜治疗后1年内是否再出血分为再出血组(n=93)和未再出血组(n=84),并收集患者相关临床资料。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组t检验;非正态分布的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。通过单因素、多因素分析结果构建Logistic模型,采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)评价模型的准确性,利用R软件绘制列线图使模型可视化,应用Bootstrap法对模型进行内部验证。**结果**　多因素分析结果显示,红细胞(RBC)、胆碱酯酶(ChE)、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(Alb)、凝血酶时间(TT)、门静脉主干内径、序贯治疗和一级预防是再出血的独立预测因素。根据多因素分析结果构建Logistic模型为:logit(P)=−0.805-1.978(RBC)+0.001(ChE)−0.020(ALP)−0.314(Alb)+0.567(TT)+0.428(门静脉主干内径)−2.303[序贯治疗(是=1,否=0)]−2.368[一级预防(是=1,否=0)]。Logistic模型[曲线下面积(AUC)=0.928,P<0.001,95%置信区间(CI):0.893～0.964]在预测再出血方面优于终末期肝病模型评分(AUC=0.603,P=0.003,95%CI:0.520～0.687)、蔡尔德-皮尤分级(Child-Pugh分级)(AUC=0.650,P=0.001,95%CI:0.578～0.722)和肝纤维化4因子指数(AUC=0.587,P=0.045,95%CI:0.503～0.671)。其最佳截断值为0.607,敏感度为0.817,特异度为0.817。在内部验证中,模型仍具有很好的预测能力及准确性。**结论**　实施序贯治疗、实施一级预防、RBC水平升高、Alb水平升高是再出血的保护因素,TT延长和门静脉主干内径增宽是危险因素,基于上述独立预测因素构建的Logistic模型可以对再出血进行预测,值得进一步应用于临床。

关键词: 肝硬化; 食管和胃静脉曲张; 胃肠出血; Logistic模型

基金项目: 陕西省卫生健康高层次人才项目(XYFYPT-RC-2024-02);西安市科技计划项目(2025JH-YXYJYB-0398,2024JH-YLYB-0359);陕西省教育厅专项项目(24JC079)

Establishment of a new predictive model for esophagogastric variceal rebleeding in liver cirrhosis based on clinical features

GUO Wen[1], *YANG Xuyulin*[2,3], *GAO Run*[2,3], *CHEN Yaxin*[2], *YIN Kun*[2], *LI Qian*[2], *CUI Manli*[2], *ZHANG Mingxin*[2]

1. Department of Geriatric Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077; 2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China; 3. Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Corresponding author: ZHANG Mingxin, zmx3115@163.com (ORCID: 0000-0002-3945-3387)

Abstract: Objective　To establish a new noninvasive, simple, and convenient clinical predictive model by identifying independent predictive factors for rebleeding after endoscopic therapy in cirrhotic patients with esophagogastric variceal bleeding (EGVB), and to

provide a basis for individualized risk assessment and development of clinical intervention strategies. **Methods** Cirrhotic patients with EGVB who were diagnosed and treated in The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University from September 2018 to October 2023 were enrolled as subjects, and according to whether the patient experienced rebleeding within 1 year after endoscopic therapy, they were divided into rebleeding group with 93 patients and non-rebleeding group with 84 patients. Clinical data were collected and analyzed. The independent samples *t*-test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and 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. A Logistic model was established based on the results of the univariate and multivariate analyses, and the receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the ROC curve (AUC) were used to assess the accuracy of the model. R software was used to visualize the model by plotting a nomogram, and the Bootstrap method was used for internal validation of the model. **Results** The multivariate analysis showed that red blood cell count (RBC), cholinesterase (ChE), alkaline phosphatase (ALP), albumin (Alb), thrombin time (TT), portal vein trunk diameter, sequential therapy, and primary prevention were independent predictive factors for rebleeding. Based on the results of the multivariate analysis, a logistic model was established as logit(P)=−0.805−1.978×(RBC)+0.001×(ChE)−0.020×(ALP)−0.314×(Alb)+0.567×(TT)+0.428×(portal vein trunk diameter)−2.303×[sequential therapy (yes=1, no=0)]−2.368×[primary prevention (yes=1, no=0)]. The logistic model (AUC=0.928, 95% confidence interval [*CI*]: 0.893—0.964, *P*<0.001) had a better performance in predicting rebleeding than MELD score (AUC=0.603, 95%*CI*: 0.520—0.687, *P*=0.003), Child-Pugh class (AUC=0.650, 95%*CI*: 0.578—0.722, *P*=0.001), and FIB-4 index (AUC=0.587, 95%*CI*: 0.503—0.671, *P*=0.045). The model had an optimal cut-off value of 0.607, a sensitivity of 0.817, and a specificity of 0.817. Internal validation confirmed that the model had good predictive performance and accuracy. **Conclusion** Sequential therapy, implementation of primary prevention, an increase in RBC, and an increase in Alb are protective factors against rebleeding, while prolonged TT and widened main portal vein diameter are risk factors. The logistic model based on these independent predictive factors can predict rebleeding and thus holds promise for clinical application.

Key words: Liver Cirrhosis; Esophageal and Gastric Varices; Gastrointestinal Hemorrhage; Logistic Models

Research funding: Shaanxi Provincial High-level Health Talent Program (XYFYPT-RC-2024-02); Xi'an Municipal Science and Technology Plan Project (2025JH-YXYJYB-0398, 2024JH-YLYB-0359); Special Project of the Shaanxi Provincial Department of Education (24JC079)

食管胃底静脉曲张出血(esophagogastric variceal bleeding,EGVB)是消化道出血的常见病因,也是肝硬化的常见严重并发症,具有较高的病死率。在肝硬化患者中,静脉曲张的检出率可达2/3,年发病率为8%~10%,且每年有10%~12%的患者发展为大静脉曲张[1]。40%的代偿性肝硬化患者和85%的失代偿性肝硬化患者可出现EGVB[2]。研究表明,EGVB的复发被视为肝硬化患者常见的且具有侵袭性及致命性的严重并发症[3]。在有静脉曲张出血史的肝硬化患者中,1~2年内再出血风险高达60%,6周内病死率达20%[4]。目前,胃镜检查被认为是消化道静脉曲张及其出血诊断的金标准,测量肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient,HVPG)可以定量估计门静脉压力值,且Baveno Ⅵ指南[5]认为HVPG是诊断代偿性晚期慢性肝病的金标准。但上述方法存在有创、费用高、患者耐受性差和易诱发出血等问题,限制了其广泛应用。目前临床上尚缺乏预测患者再出血的方法。因此,本研究旨在探索一种EGVB患者再出血的无创、简单且易行的新型临床预测模型,以实现EGVB患者再出血的早期预测,降低再出血发生率及病死率,为改善患者的临床转归提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年9月—2023年10月在西安医学院第一附属医院接受诊治的EGVB患者为研究对象,诊断标准符合《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南(2016版)》[6],所有入组病例均按照《消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年)》[7]进行分型并经内镜下治疗。根据患者在内镜治疗后1年内是否再出血分为再出血组和未再出血组。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)年龄18~75周岁,男女不限;(2)各种病因所致肝硬化;(3)均明确诊断为EGVB,并于本院行内镜下治疗;(4)临床病史相关资料完

整；(5)签署知情同意书。排除标准：(1)晚期肝癌，且合并门静脉癌栓形成者；(2)肝性脑病(hepatic encephalopathy，HE)或昏迷状态等无法接受或配合内镜治疗者；(3)存在巨大胃肾、脾肾分流道造成异位栓塞可能者；(4)伴有严重的心血管疾病者，包括急性心肌梗死、严重的传导阻滞及心功能衰竭等；(5)严重肾功能不全者；(6)患有其他终末期疾病者；(7)妊娠或哺乳期妇女；(8)行外科手术止血治疗；(9)行门体分流、断流术治疗，如经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt，TIPS)；(10)随访过程中失访者。

1.3 观察指标

1.3.1 基本资料 患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史和肝硬化病因。

1.3.2 并发症 患者是否伴有HE、腹水、门静脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy，PHG)以及门静脉血栓形成(portal vein thrombosis，PVT)。

1.3.3 实验室检查 血常规、肝功能、血凝常规、血氨、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease，MELD)[8]、蔡尔德-皮尤分级(Child-Pugh分级)[9]和肝纤维化4因子指数(FIB-4)[10]。

1.3.4 影像学检查及胃镜检查 门静脉主干内径、食管胃静脉曲张位置-直径-危险因素分型(location-diameter-risk factor classification of gastroesophageal varices，LDRf)分型(L：曲张静脉位置、D：曲张静脉最大直径、Rf：危险因素)、是否具有红色征、是否具有马赛克样改变、是否具有胃黏膜花斑样改变、组织胶用量、聚桂醇用量、治疗方式、是否序贯治疗(首次治疗后2～4周行胃镜检查，评估首次治疗的效果)以及是否一级预防(内镜下治疗预防首次出血)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析处理，R语言(4.5.1)软件进行模型建立及相关图形绘制。对于符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用成组t检验；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；计数资料两组间比较采用χ^2检验。EGVB患者再出血的危险因素分析采用Logistic回归模型(将未再出血组=0，再出血组=1进行分类)，$P<0.05$为差异有统计学意义。采用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic，ROC曲线)评价模型的准确性，并通过DeLong检验比较模型之间的曲线下面积(area under curve，AUC)，利用R语言(4.5.1)软件绘制列线图使模型可视化，Bootstrap法对模型进行内部验证。

2 结果

2.1 一般资料 共收集283例EGVB患者，根据纳入排除标准最终纳入177例，分为再出血组(n=93)和未再出血组(n=84)。两组患者在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肝硬化病因方面比较，差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表1)。

表1 未再出血组与再出血组基线特征比较

Table 1 Comparison of basic data between the non-rebleeding group and the rebleeding group

指标	未再出血组(n=84)	再出血组(n=93)	统计值	P值
年龄(岁)	55.73±12.90	57.99±13.02	t=−1.160	0.248
男[例(%)]	49(58.3)	58(62.4)	χ^2=0.300	0.584
吸烟[例(%)]	16(19.0)	23(24.7)	χ^2=0.830	0.362
饮酒[例(%)]	16(19.0)	18(19.4)	χ^2=0.003	0.959
病因[例(%)]			χ^2=0.096	0.992
乙型肝炎	58(69.0)	66(71.0)		
丙型肝炎	13(15.5)	14(15.1)		
酒精性肝炎	5(6.0)	5(5.4)		
其他	8(9.5)	8(9.5)		

2.2 未再出血组与再出血组的并发症比较 两组患者的HE、腹水、PHG和PVT情况比较，差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表2)。

表2 未再出血组与再出血组并发症情况比较

Table 2 Comparison of complications between the non-rebleeding group and the rebleeding group

指标	未再出血组(n=84)	再出血组(n=93)	χ^2值	P值
HE[例(%)]			2.949	0.248
无	84(100)	89(95.7)		
1～2级	0(0.0)	2(2.2)		
3～4级	0(0.0)	2(2.2)		
腹水[例(%)]			5.137	0.120
无	54(64.3)	47(50.5)		
少量	28(33.3)	38(40.9)		
中量	2(2.4)	7(7.5)		
大量	0(0.0)	1(1.1)		
PHG[例(%)]			2.013	0.156
无	38(45.2)	52(55.9)		
有	46(54.8)	41(44.1)		
PVT[例(%)]			5.923	0.052
无	74(88.1)	69(74.2)		
主干栓子	9(10.7)	20(21.5)		
分支栓子	1(1.2)	4(4.3)		

注：HE，肝性脑病；PHG，门静脉高压性胃病；PVT，门静脉血栓形成。

2.3 未再出血组与再出血组的实验室指标对比 两组患者的白细胞(white blood cell,WBC)、中性粒细胞、红细胞(red blood cell,RBC)、血红蛋白(hemoglobin,HGB)、总胆红素(total bilirubin,TBil)、胆碱酯酶(cholinesterase,ChE)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、白蛋白(albumin,Alb)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、国际标准化比值(international normalized ratio,INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、血氨、MELD评分、Child-Pugh分级和FIB-4指数比较,差异均有统计学意义(P值均<0.05),淋巴细胞、单核细胞、血小板(platelet,PLT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase,AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase,ALT)、AST/ALT、γ-谷氨酰转移酶(gamma glutamyltransferase,GGT)、肌酐(creatinine,Cr)、尿酸和D-二聚体(D-dimer,D-D)比较,差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表3)。

2.4 未再出血组与再出血组的影像学及胃镜指标比较 两组患者的门静脉主干内径、曲张静脉最大直径、危险因素、红色征、组织胶用量、序贯治疗和一级预防的差异均有统计学意义(P值均<0.05),曲张静脉位置、马赛克样改变、胃黏膜花斑样改变、聚桂醇用量和治疗方式的差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表4)。

表3 未再出血组与再出血组实验室指标比较

Table 3 Comparison of laboratory indicators between the non-rebleeding group and the rebleeding group

指标	未再出血组(n=84)	再出血组(n=93)	统计值	P值
WBC($\times10^9$/L)	3.175(2.185~4.618)	4.140(2.845~6.675)	Z=−3.834	<0.001
中性粒细胞($\times10^9$/L)	1.745(1.213~2.600)	2.900(1.815~4.585)	Z=−5.229	<0.001
淋巴细胞($\times10^9$/L)	0.755(0.543~1.225)	0.800(0.485~1.125)	Z=−0.505	0.613
单核细胞($\times10^9$/L)	0.285(0.203~0.463)	0.340(0.235~0.585)	Z=−1.593	0.111
RBC($\times10^{12}$/L)	3.690(3.265~4.132)	2.790(2.460~3.160)	Z=−6.307	<0.001
HGB(g/L)	102.50(84.00~122.75)	80.00(70.50~95.00)	Z=−5.034	<0.001
PLT($\times10^9$/L)	70.5(54.0~97.0)	66.0(49.0~84.0)	Z=−1.416	0.157
TBil(μmol/L)	21.19(15.25~29.30)	25.90(15.64~41.80)	Z=−2.020	0.043
ChE(U/L)	4 216.81±1 392.30	3 560.54±1 542.97	t=−2.959	0.004
AST(U/L)	31.00(25.25~41.75)	31.00(22.00~42.00)	Z=−0.579	0.563
ALT(U/L)	21.50(15.25~36.00)	21.00(14.00~38.50)	Z=−0.651	0.516
AST/ALT	1.435(1.183~1.705)	1.470(1.205~1.900)	Z=−1.075	0.282
ALP(U/L)	100.50(74.25~134.50)	78.00(62.00~107.00)	Z=−3.454	0.001
GGT(U/L)	33.00(20.00~58.50)	28.00(20.00~47.00)	Z=−0.692	0.489
Alb(g/L)	34.300(31.325~37.775)	29.700(25.600~34.050)	Z=−5.365	<0.001
Cr(μmol/L)	57.450(48.025~71.350)	60.200(49.000~73.450)	Z=−0.805	0.421
尿酸(μmol/L)	309.00(248.25~383.75)	284.00(237.00~350.00)	Z=−1.165	0.244
PT(s)	18.888±2.998	20.582±3.574	t=−3.396	0.001
INR	1.424±0.258	1.570±0.330	t=−3.271	0.001
APTT(s)	35.170±4.393	32.643±5.709	t=3.275	0.001
TT(s)	17.261±1.842	18.605±2.334	t=−4.223	<0.001
D-D(mg/L)	0.680(0.315~1.955)	1.080(0.395~2.565)	Z=−1.506	0.132
血氨(μmol/L)	50.210(37.085~64.423)	54.840(41.090~77.360)	Z=−2.277	0.023
MELD评分(分)	6.62±4.84	8.95±5.51	t=−2.971	0.003
Child-Pugh分级[例(%)]			χ^2=15.107	0.001
A级	44(52.4)	25(36.9)		
B级	37(44.0)	54(58.1)		
C级	3(3.6)	14(15.1)		
FIB-4指数	5.177(3.852~7.325)	6.099(4.072~9.314)	Z=−2.006	0.045

注:WBC,白细胞;RBC,红细胞;HGB,血红蛋白;PLT,血小板;TBil,总胆红素;ChE,胆碱酯酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;ALT,丙氨酸氨基转移酶;ALP,碱性磷酸酶;GGT,γ-谷氨酰转移酶;Alb,白蛋白;Cr,肌酐;PT,凝血酶原时间;INR,国际标准化比值;APTT,活化部分凝血活酶时间;TT,凝血酶时间;D-D,D-二聚体;MELD,终末期肝病模型;Child-Pugh分级,蔡尔德-皮尤分级;FIB-4,肝纤维化4因子指数。

表4 未再出血组与再出血组影像学及胃镜指标比较

Table 4 Comparison of imaging and gastroscopic indexes between the non-rebleeding group and the rebleeding group

指标	未再出血组（n=84）	再出血组（n=93）	统计值	P值
门静脉主干内径（mm）	15.00（12.00～17.00）	17.00（15.00～19.00）	Z=−4.191	<0.001
L[例（%）]			χ^2=10.417	0.183
Le_i	2（2.4）	0（0.0）		
Le_i，g_f	2（2.4）	2（2.2）		
Le_i，g_f Lg_f	0（0.0）	1（1.1）		
Le_{mi}	4（4.8）	0（0.0）		
Le_{mi}，g_f	57（67.9）	67（72.0）		
Le_{mi}，g_f Lg_f	11（13.1）	7（7.5）		
Le_{mi}，Lg_f	3（3.6）	5（5.4）		
Le_{smi}，g_f	1（1.2）	2（2.2）		
Lg_f	4（4.8）	9（9.7）		
D[例（%）]			χ^2=15.373	0.004
$D_{0.5}$	0（0.0）	1（1.1）		
$D_{1.0}$	43（51.2）	25（25.9）		
$D_{1.5}$	15（17.9）	17（18.3）		
$D_{2.0}$	23（27.4）	46（49.5）		
$D_{2.5}$	2（2.4）	1（1.1）		
$D_{3.0}$	0（0.0）	2（2.2）		
$D_{4.0}$	1（1.2）	1（1.1）		
Rf[例（%）]			χ^2=12.404	0.001
Rf_0	28（33.3）	16（17.2）		
Rf_1	56（66.7）	69（74.2）		
Rf_2	0（0.0）	8（8.6）		
红色征[例（%）]			χ^2=4.396	0.036
阴性	30（35.7）	20（21.5）		
阳性	54（64.3）	73（78.5）		
马赛克样改变[例（%）]			χ^2=1.980	0.159
阴性	83（98.8）	87（93.5）		
阳性	1（1.2）	6（6.5）		
胃黏膜花斑样改变[例（%）]			χ^2=0.303	0.582
阴性	21（25.0）	20（21.5）		
阳性	63（75.0）	73（78.5）		
组织胶用量（mL）	1.5（0.5~2.0）	2.5（1.5~3.0）	Z=−4.880	<0.001
聚桂醇用量（mL）	26（19~36）	26（20~40）	Z=−1.348	0.178
治疗方式[例（%）]			χ^2=0.808	0.668
组织胶硬化治疗术	60（71.4）	64（68.8）		
套扎治疗术	2（2.4）	1（1.1）		
组织胶硬化治疗术+套扎	22（26.2）	28（30.1）		
序贯治疗[例（%）]			χ^2=17.950	<0.001
是	50（59.5）	26（28.0）		
否	34（40.5）	67（72.0）		
一级预防[例（%）]			χ^2=25.439	<0.001
是	47（56.0）	18（19.4）		
否	37（44.0）	75（80.6）		

注：L，曲张静脉位置；Le_i，食管下段静脉曲张；Le_i，g_f，食管下段静脉曲张延伸至胃底；Le_i，g_f Lg_f，食管下段静脉曲张延伸至胃底，伴孤立性胃底静脉曲张；Le_{mi}，食管中下段静脉曲张；Le_{mi}，g_f，食管中下段静脉曲张延伸至胃底；Le_{mi}，g_f Lg_f，食管中下段静脉曲张延伸至胃底，伴孤立性胃底静脉曲张；Le_{mi}，Lg_f，食管中下段静脉曲张，伴孤立性胃底静脉曲张；Les_{mi}，g_f，食管上中下段静脉曲张延伸至胃底；Lg_f，孤立性胃底静脉曲张；D，曲张静脉最大直径；D0.5，直径0.5 cm；D1.0，直径1.0 cm；D1.5，直径1.5 cm；D2.0，直径2.0 cm；D2.5，直径2.5 cm；D3.0，直径3.0 cm；D4.0直径4.0 cm；Rf：危险因素；Rf_0，无近期出血指征；Rf_1，有近期出血的征象，需要择期进行内镜下治疗；Rf_2，可见糜烂、血栓头、活动性出血，需要及时进行内镜下治疗。

2.5　多因素Logistic回归分析　以EGVB患者是否再出血作为因变量，将上述单因素分析具有统计学意义的指标作为自变量进行二元Logistic多因素分析，发现8个再出血的独立危险因素，分别为RBC、ChE、ALP、Alb、TT、门静脉主干内径、序贯治疗和一级预防。根据上述结果构建Logistic模型：logit(P)=−0.805−1.978(RBC)+0.001(ChE)−0.020(ALP)−0.314(Alb)+0.567(TT)+0.428(门静脉主干内径)−2.303[序贯治疗(是=1，否=0)]−2.368[一级预防(是=1，否=0)](表5)。

2.6　模型准确性评价及列线图构建　Logistic模型的Hosmer-Lemeshow检验显示：χ^2=12.468，P=0.132(P>0.05)，证明模型与实际数据吻合良好。ROC曲线分析显示，Logistic模型在预测EGVB患者再出血方面优于MELD评分、Child-Pugh分级和FIB-4指数。计算Logistic模型最佳截断值为0.607，敏感度为0.817，特异度为0.893。通过R语言(4.5.1)软件绘制列线图使模型可视化(表6，图1、2)。

2.7　模型内部验证　通过R语言(4.5.1)软件采用Bootstrap法对模型进行内部验证，重抽样次数为1 000次。绘制重抽样后的ROC曲线，重抽样后的ROC曲线平均AUC=0.924(95%*CI*：0.888～0.961)，与原模型AUC相近。内部验证的Bias-corrected线贴近Ideal线(理想曲线)，说明经Bootstrap校正后，模型仍保持高校准度，验证后的平均绝对误差为0.04，认为该模型在内部验证中表现出优秀的校准性能(图3、4)。

表6　ROC曲线分析结果

Table 6　The analysis of Roc curve

指标	AUC	*P*值	95%*CI*
Logistic模型	0.928	<0.001	0.893～0.964
MELD评分	0.603	0.003	0.520～0.687
Child-Pugh分级	0.650	0.001	0.578～0.722
FIB-4指数	0.587	0.045	0.503～0.671

注：MELD，终末期肝病模型；Child-Pugh分级，蔡尔德-皮尤分级；FIB-4，肝纤维化4因子指数；AUC，曲线下面积；*CI*，置信区间。

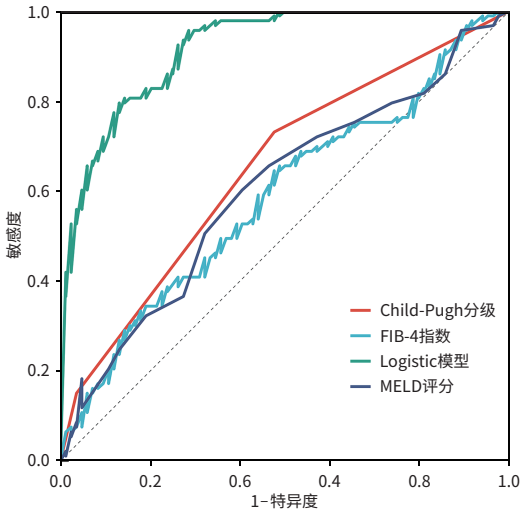


图1　Logistic模型预测EGVB患者再出血的ROC曲线

Figure 1　The ROC curve to examine the predictive value of the Logistic model for rebleeding in patients with EGVB

3　讨论

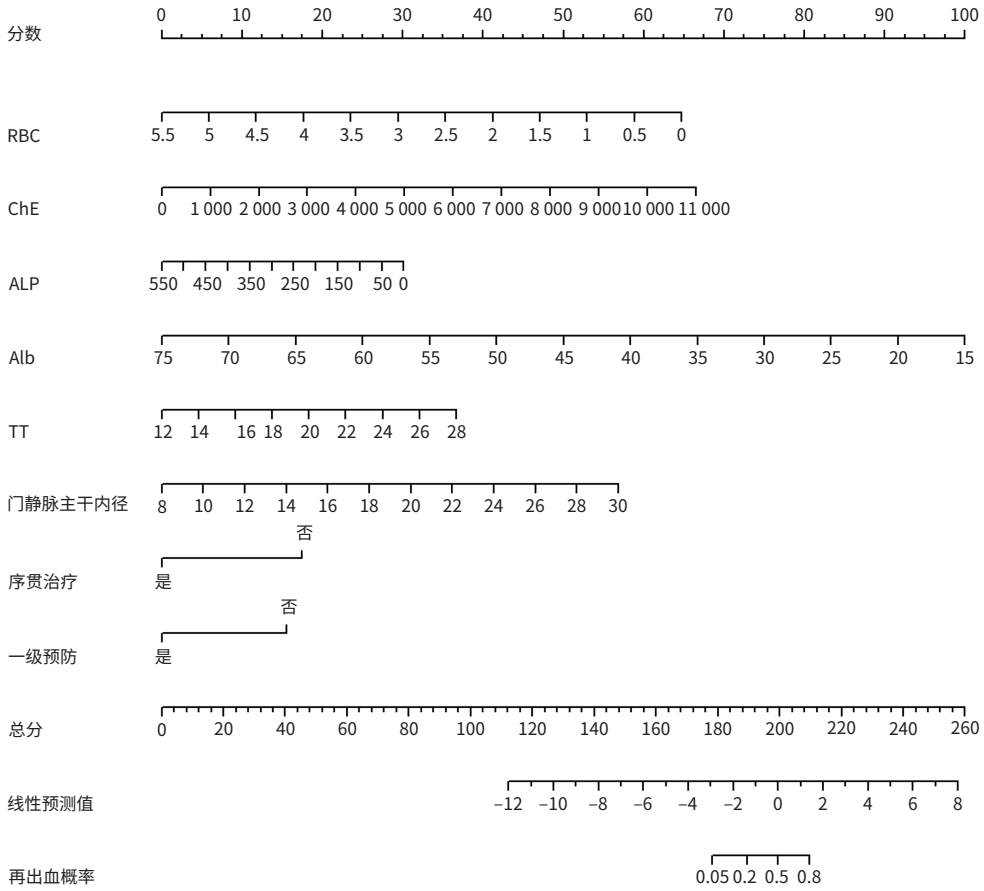
我国是一个乙型肝炎病毒高感染率的国家，多数慢性乙型肝炎患者若未及时得到救治，会逐步发展为肝硬化[11]。门静脉高压是肝硬化的主要诱因之一，在肝硬化门静脉高压症中，EGVB是其最严重的并发症，严重影响患者预后[12]。目前国内外已有部分研究认为，实验室检查指标和影像学检查指标在一定程度上可以预测EGVB的发生。例如，Hou等[13]研究发现，静脉曲张的位置和大小、GGT水平等是预测EGVB的独立危险因素；朱思奇等[12]认为，胃镜下出现红色征、HGB等是EGVB的危险因素。当前国内外存在多种评估肝硬化患者预后的评分，如MELD评分[8]、CTP评分[9]和FIB-4指数[10]等[8-10,14]，但上述评分多聚焦于对EGVB的研究，在预测再出血方面的价值尚未可知，需要进一步研究验证。此

表5　影响EGVB患者再出血的二元Logistic回归多因素分析

Table 5　Multivariate analysis of binary Logistic regression influencing rebleeding in patients with EGVB

变量	*β*值	*SE*	*Wald* χ^2	*OR*	*P*值	95%*CI*
RBC	−1.978	0.901	4.819	0.138	0.028	0.024～0.809
ChE	0.001	0.000 3	7.373	1.001	0.007	1.000～1.002
ALP	−0.020	0.008	6.735	0.981	0.009	0.966～0.995
Alb	−0.314	0.128	6.011	0.730	0.014	0.568～0.939
TT	0.567	0.222	6.499	1.763	0.011	1.140～2.725
门静脉主干内径	0.428	0.117	13.416	1.534	<0.001	1.220～1.929
序贯治疗	−2.303	0.713	10.418	0.100	0.001	0.025～0.405
一级预防	−2.368	0.737	10.313	0.094	0.001	0.022～0.397

注：RBC，红细胞；ChE，胆碱酯酶；ALP，碱性磷酸酶；Alb，白蛋白；TT，凝血酶时间；*OR*，比值比；*CI*，置信区间。



注:RBC,红细胞;ChE,胆碱酯酶;ALP,碱性磷酸酶;Alb,白蛋白;TT,凝血酶时间。

图2 Logistic模型的列线图

Figure 2 Nomogram of Logistic model

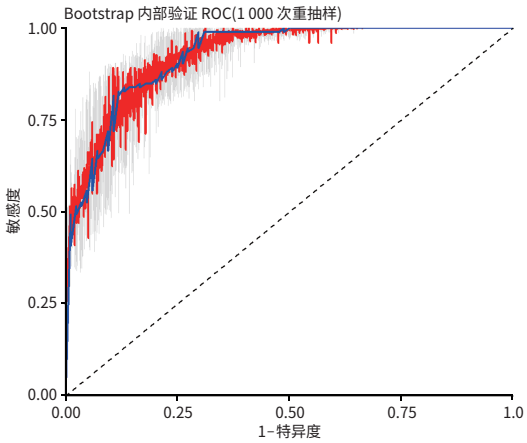


图3 Bootstrap法重抽样后的ROC曲线

Figure 3 ROC curve after Bootstrap resampling

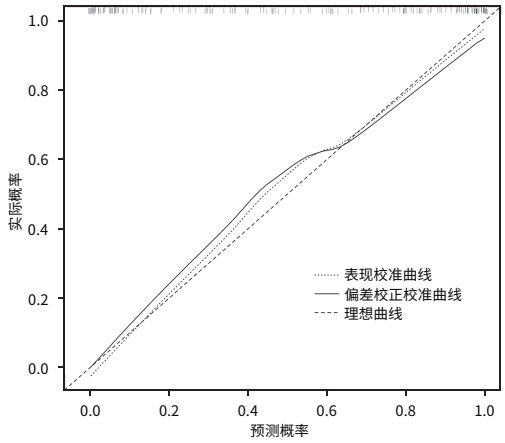


图4 校准曲线

Figure 4 Calibration curve

外,目前临床上尚缺乏EGVB患者内镜治疗后再出血统一的预测评分系统,因此本研究通过回顾性分析建立了Logistic模型,为临床早期识别高危患者提供了实用工具。

序贯治疗是指首次治疗后2~4周行胃镜检查,以评估首次治疗的效果。若食管胃静脉曲张尚未实现根除或仍有再出血风险,且食管黏膜溃疡完全愈合,则可再次行多个周期序贯治疗,直到患者食管胃静脉曲张消失

或无再出血风险[15-16]。现有指南认为序贯治疗是预防再出血的有效方法[4],这与本研究的结论基本一致。一级预防的主要目的是治疗原发病、提高患者生存率并防止并发症的发生。已有研究证实,内镜下的一级预防与EGVB患者内镜治疗后再出血风险降低相关[17],与本研究结论一致。RBC水平下降常提示血液携氧及凝血因子运输能力下降,组织缺氧会进一步加重门静脉高压。RBC减少常伴随低血小板、低凝血因子,导致机体止血能力减弱。因此,RBC水平越低,肝硬化食管胃底静脉曲张再出血风险越高;反之,维持或提高RBC水平则具有保护效应。本研究中,未再出血组的RBC水平显著高于再出血组,与多因素分析中的保护作用一致。且已有研究发现,有效的RBC输注可以减少再出血的发生[18-19]。Alb是肝脏合成的重要蛋白质,其水平降低通常提示肝功能储备不足和营养不良状态,与肝硬化的严重程度密切相关[20]。Alb可通过促进质子泵抑制剂和抗菌药物等重要药物的转运,控制出血风险[21]。因此,在EGVB患者一级预防和二级预防时,应注意患者的Alb水平并及时补充,有利于减少再出血发生[4]。凝血功能异常是肝硬化患者的典型特征[22],TT反映纤维蛋白原转化为纤维蛋白的过程,TT延长可能提示纤溶亢进,进一步加剧出血倾向[23]。本研究发现TT延长,再出血风险增加。门静脉高压是肝硬化患者发生EGVB的主要病理生理基础,有研究指出,门静脉主干内径增宽可增加患者再出血的概率[24]。食管下段和胃底静脉血流通过胃静脉回流入门静脉主干,可导致门静脉内径增宽及压力增大,加重静脉曲张程度,造成术后再次出血[25],与本研究结果相符。

ALP是诊断骨骼疾病、肝胆疾病的重要指标,本研究中ALP升高与再出血风险降低相关,可能与传统认知相悖[26]。考虑ALP统计学效应量过小且95%*CI*边界接近无效值,临床意义有限。此外,ALP主要存在于肝脏、骨骼、肠道和胎盘等组织,在肝胆疾病中其升高通常提示胆汁淤积。胆管细胞受损或胆管阻塞时,可促使ALP合成和释放增加;而在骨骼疾病或儿童/青少年生长期,骨源性ALP水平也会升高。本研究未对患者骨骼健康及详细营养指标进行统计学分析,可能忽略了一部分影响ALP水平变化的因素。ChE是反映肝脏合成功能的重要指标[27],ChE水平降低通常提示肝细胞合成能力下降。本研究结果中,ChE虽具有统计学意义,但其效应量微弱,与再出血风险存在微弱正关联,其单一指标预测再出血风险价值可能有限。

Child-Pugh评分是评价肝硬化患者肝脏储备功能的最常用手段之一,评分较高是肝硬化患者并发EGVB的危险因素,Child-Pugh评分越高,EGVB的发生风险越高[28]。在本研究中,两组患者的Child-Pugh分级单因素分析有统计学差异,组间比较显示A级与B级、A级与C级之间存在显著差异,可能是因为C级样本量小,B级与C级差异幅度小所导致。针对Child-Pugh分级多因素分析差异无统计学意义,考虑原因有以下几点:(1)既往研究中Child-Pugh评分多用于预测未经治疗患者的出血风险[12,29],本研究入组患者均接受了内镜治疗,可能削弱了肝功能本身对再出血风险的影响,门静脉主干内径可能比肝功能综合评估更为重要;(2)Child-Pugh评分是包含HE、腹水、胆红素、Alb、INR和PT延长的综合性评分,其中HE分期及腹水量的评估存在一定的主观性,不同临床医生对其评估可能存在偏颇。此外,本研究预测模型中纳入的Alb和TT可能存在共线性与替代效应,导致Child-Pugh评分不再具有独立预测价值。目前关于Child-Pugh评分评估EGVB再出血的价值尚存在一定争议,部分研究认为Child-Pugh评分中的某些评价指标主观性强,不利于区分病情严重程度,在预测EGVB方面不如其他评分系统[12,29-30]。

本研究通过整合常规检查与胃镜指标,构建Logistic模型,绘制列线图使模型可视化,便于床旁快速风险评估。Logistic模型的AUC显著优于MELD、Child-Pugh等传统评分,基于Bootstrap内部验证证实模型的稳定性,校准曲线拟合良好,纳入指标方便获取,患者接受度高,能有效识别出再出血高危人群,对再出血预测的准确性较高。

本研究的局限性包括:(1)研究为单中心回顾性研究,在数据收集过程中可能产生选择偏倚和信息偏倚。未来需要多中心、前瞻性研究进一步验证模型普适性。(2)研究未纳入门静脉压力、肝硬度和脾硬度等重要数据,存在一部分数据缺失,无法与当前具有一定预测价值的复杂评分/模型进行比较。未来若能纳入上述数据并结合人工智能算法,可能会进一步提高模型预测价值,实现动态风险预警。

综上所述,本研究构建的Logistic模型在预测EGVB患者再出血方面具有良好的预测价值,未来在临床工作中针对存在危险因素的患者,如门静脉主干内径增宽、TT明显延长或模型评分>0.607者,需强化随访或及早干预治疗。同时,序贯治疗和一级预防作为保护因素,提示临床医生应重视内镜下序贯治疗及一级预防,以预防患者再出血的发生。

伦理学声明:本研究方案于2024年2月18日经由西安医学院第一附属医院伦理委员会审批,批号:XYYFY2024 LSKY-028。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:郭雯负责论文选题和设计、论文撰写;杨徐钰琳、高润负责数据收集与分析;陈雅鑫、殷坤负责统计分析与图表制作;李茜、崔曼莉负责论文修改;张明鑫负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] ALQAHTANI SA, JANG S. Pathophysiology and management of variceal bleeding[J]. Drugs, 2021, 81(6): 647-667. DOI: 10.1007/s40265-021-01493-2.

[2] BAIGES A, HERNÁNDEZ-GEA V. Management of liver decompensation in advanced chronic liver disease: Ascites, hyponatremia, and gastroesophageal variceal bleeding[J]. Clin Drug Investig, 2022, 42(Suppl 1): 25-31. DOI: 10.1007/s40261-022-01147-5.

[3] LESMANA CRA, RAHARJO M, GANI RA. Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices[J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(4): 444-460. DOI: 10.3350/cmh.2020.0022.

[4] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, and Chinese Society of Digestive Endoscopology of Chinese Medical Association. Guidelines on the management of esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(3): 527-538. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256. 2023.03.008.
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. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256. 2023.03.008.

[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] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, and Chinese Society of Digestive Endoscopology of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(2): 203-219. 10.3969/j. issn.1001-5256.2016.02.002.
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, 2016, 32(2): 203-219. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2016.02.002.

[7] Esophageal and Gastric Varices Group of the Digestive Endoscopy Society of the Chinese Medical Association. Tentative guidelines for endoscopic diagnosis and treatment of varicosity and variceal bleeding in digestive tract (2009)[J]. China Contin Med Educ, 2010, 2(6): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2010.06.003.
中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年)[J]. 中国继续医学教育, 2010, 2(6): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2010.06.003.

[8] KIM WR, MANNALITHARA A, HEIMBACH JK, et al. MELD 3.0: The model for end-stage liver disease updated for the modern era[J]. Gastroenterology, 2021, 161(6): 1887-1895.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050.

[9] XIE X, LU LG. Advances in antiviral treatments of HBV-induced liver cirrhosis[J]. J Pract Hepatol, 2018, 21(1): 140-144. DOI: 10.3969/j. issn.1672-5069.2018.01.041.
谢晓, 陆伦根. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 140-144. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5069.2018. 01.041.

[10] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.

[11] WU XQ, TANG DJ, YANG PY, et al. Analysis of risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B liver cirrhosis after antiviral treatment[J]. J Mod Oncol, 2020, 28(24): 4295-4299. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.24.018.
吴晓庆, 唐德军, 杨璞叶, 等. 乙肝肝硬化患者抗病毒治疗后肝癌发生的危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(24): 4295-4299. DOI: 10. 3969/j.issn.1672-4992.2020.24.018.

[12] ZHU SQ, ZHAO XA, WANG S. Influencing factors of liver cirrhosis complicated with esophageal and gastric variceal bleeding and values of three models in predicting rebleeding[J]. J Clin Med Pract, 2021, 25(16): 49-53. DOI: 10.7619/jcmp.20211353.
朱思奇, 赵祥安, 王甦. 肝硬化伴食管胃底静脉曲张出血的影响因素及3种模型对再出血的预测价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16): 49-53. DOI: 10.7619/jcmp.20211353.

[13] HOU YX, YU H, ZHANG Q, et al. Machine learning-based model for predicting the esophagogastric variceal bleeding risk in liver cirrhosis patients[J]. Diagn Pathol, 2023, 18(1): 29. DOI: 10.1186/s13000-023-01293-0.

[14] WANG SM, WANG N, YU Z, et al. Diagnostic values of APRI, AAR, and FIB-4 predictive models in autoimmune cirrhosis combined with esophagogastric fundal varices[J]. J Jilin Univ(Med Ed), 2024, 50(2): 523-528. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240227.
王素梅, 王楠, 于珍, 等. APRI、AAR和FIB-4等预测模型对自身免疫性肝硬化伴食管胃底静脉曲张的诊断价值[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(2): 523-528. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240227.

[15] ZHENG JF, ZHANG YN, LI P, et al. The endoscopic ultrasound probe findings in prediction of esophageal variceal recurrence after endoscopic variceal eradication therapies in cirrhotic patients: A cohort prospective study[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 32. DOI: 10.1186/s12876-019-0943-y.

[16] ALVI H, ZUBERI BF, RASHEED T, et al. Evaluation of endoscopic variceal band ligation sessions in obliteration of esophageal varices [J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(2): 37-41. DOI: 10.12669/pjms.36.2.1144.

[17] GAO YY, YUAN HX, HAN T, et al. Associations between endoscopic primary prophylaxis and rebleeding in liver cirrhosis patients with esophagogastric variceal bleeding[J]. Front Surg, 2022, 9: 925915. DOI: 10.3389/fsurg.2022.925915.

[18] VILLANUEVA C, COLOMO A, BOSCH A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. N Engl J Med, 2013, 368(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1211801.

[19] CHEN YC, HSIAO CT, LIN LC, et al. The association between red blood cell transfusion and outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(3): 138. DOI: 10.1038/s41424-018-0004-9.

[20] TIAN T. Application value of total bilirubin, Albumin, total bile acid and cholinesterase in the diagnosis of esophageal varices with cirrhosis[J]. Syst Med, 2024, 9(10): 34-37. DOI: 10.19368/j. cnki. 2096-1782.2024.10.034.
田甜. 总胆红素、白蛋白、总胆汁酸、胆碱酯酶检测在诊断肝硬化合并食管胃底静脉曲张中的应用价值[J]. 系统医学, 2024, 9(10): 34-37. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2024.10.034.

[21] WANG Z, XIE YW, LU Q, et al. The impact of Albumin infusion on the

risk of rebleeding and in-hospital mortality in cirrhotic patients admitted for acute gastrointestinal bleeding: A retrospective study of a single institute[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 198. DOI: 10.1186/s12876-020-01337-5.

[22] VILLA E, BIANCHINI M, BLASI A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1151-1184. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.

[23] NORTHUP PG, CALDWELL SH. Coagulation in liver disease: A guide for the clinician[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(9): 1064-1074. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.026.

[24] BABA Y, KAWANO S, KONO Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for rebleeding in patients with obscure gastrointestinal bleeding[J]. Intern Med, 2020, 59(11): 1345-1350. DOI: 10.2169/internalmedicine.3628-19.

[25] WU C, ZHANG XL, XING YM, et al. Risk factors of re-bleeding after endoscopic esophageal *Varix* ligation in patients with hepatitis B liver cirrhosis and esophagogastric varices bleeding[J]. J Pract Hepatol, 2023, 26(4): 540-543. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5069.2023.04.022.
吴冲, 张小丽, 邢益门, 等. 内镜下套扎治疗乙型肝炎肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂出血患者1年内再出血调查及危险因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(4): 540-543. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5069.2023.04.022.

[26] GIANNINI EG. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians[J]. Can Med Assoc J, 2005, 172(3): 367-379. DOI: 10.1503/cmaj.1040752.

[27] LI N. Application of AST and CHE expression levels for diagnosis of patients with liver cirrhosis during biochemical testing[J]. Smart Healthc, 2024, 10(30): 32-34. DOI: 10.19335/j. cnki. 2096-1219.2024.30.009.
李楠. 生化检验中AST、CHE水平表达在肝硬化患者诊断中的应用[J]. 智慧健康, 2024, 10(30): 32-34. DOI: 10.19335/j. cnki. 2096-1219.2024.30.009.

[28] BAI X, LIU XY, DU WJ, et al. Risk factors for bleeding events in patients with cirrhosis-associate esophageal and gastric varices[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(1): 149-153. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.024.
白雪, 刘晓艳, 杜文军, 等. 肝硬化合并食管胃底静脉曲张患者发生破裂出血的危险因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(1): 149-153. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.024.

[29] KOTHARI HG, GUPTA SJ, GAIKWAD NR, et al. Role of non-invasive markers in prediction of esophageal varices and variceal bleeding in patients of alcoholic liver cirrhosis from central India[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(12): 1036-1043. DOI: 10.5152/tjg.2019.18334.

[30] GU D, TONG C, ZHAO XA, et al. Evaluation of PC/SD, FIB-4 index, CTP score, MELD score and MELD-Na score in the prediction of rebleeding after ligation of esophageal varices with cirrhosis in 1 year[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2023, 32(3): 289-294. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.03.010.
顾达, 童聪, 赵祥安, 等. PC/SD、FIB-4指数、CTP评分、MELD评分、MELD-Na评分在预测肝硬化食管静脉曲张出血套扎术后1年内再出血的价值评估[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(3): 289-294. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.03.010.

收稿日期：2025-08-07；**录用日期：**2025-10-11

本文编辑：朱晶

引证本文：GUO W, YANG XYL, GAO R, et al. Establishment of a new predictive model for esophagogastric variceal rebleeding in liver cirrhosis based on clinical features[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(1): 101-110.
郭雯, 杨徐钰琳, 高润, 等. 基于临床特征构建肝硬化食管胃底静脉曲张再出血的新型预测模型[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(1): 101-110.

·消息·

《临床肝胆病杂志》在消化病学类核心期刊中连续7年排名第一

近日，中国科学技术信息研究所《2025年版中国科技期刊引证报告（核心版）》数据发布：《临床肝胆病杂志》核心总被引频次4402，核心影响因子1.715，核心他引率0.91，基金论文比0.73，平均引文数34.7，核心开放因子46。

上述单项指标按权重系数加权集成综合评价结果，《临床肝胆病杂志》综合评价总分为82.9。在2202种中国科技核心期刊中排名第42位，位居前1.91%；在788种医学核心期刊中排名第17位，位居前2.16%；在19种消化病学类核心期刊中连续7年排名第一。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2026年1月25日