

# HBV相关原发性肝癌并发自发性腹膜炎预测模型的建立与评价

魏红艳<sup>1,2</sup>, 陈永臻<sup>2</sup>, 田仁海<sup>2</sup>, 常丽仙<sup>1</sup>, 张映媛<sup>1</sup>, 许丹青<sup>1</sup>, 刘春云<sup>1\*</sup>, 刘立<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>昆明市第三人民医院肝病免疫科/云南省传染病临床医学中心, 云南昆明 650041; <sup>2</sup>大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0441.2024.1114

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 魏红艳, 陈永臻, 田仁海, 等. HBV相关原发性肝癌并发自发性腹膜炎预测模型的建立与评价[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 949-957.

[收稿日期] 2024-04-07

[录用日期] 2024-04-25

[上线日期] 2024-11-14

**[摘要]** **目的** 建立HBV相关原发性肝癌并发自发性腹膜炎的列线图预测模型并对其进行评价。**方法** 选取2012年1月—2022年12月在昆明市第三人民医院住院治疗的1298例HBV相关原发性肝癌患者进行回顾性研究; 收集患者的一般资料和血清学指标, 按照是否合并自发性腹膜炎分为感染组( $n=262$ )与对照组( $n=1036$ )。采用单因素和LASSO回归分析筛选变量, 然后采用二元logistic回归分析HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的影响因素并据此建立列线图预测模型, 最后采用Hosmer-lemeshow(H-L)拟合优度检验、受试者操作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线分析(DCA)、临床影响曲线(CIC)对列线图预测模型的拟合度、准确性、校准性、临床实用性进行评价。**结果** 单因素分析结果显示, 两组在是否有门静脉癌栓(PVTT)、Child-Pugh分级、中国肝癌分期方案(CNLC)分期、饮酒史、吸烟史、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NE)、血红蛋白(Hb)、纤维蛋白原(FIB)、异常凝血酶原(PIVKA-II)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总蛋白(TP)、前白蛋白(PA)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、胆碱酯酶(CHE)、总胆汁酸(TBA)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、肌酐(Cr)、HBV DNA、CD3<sup>+</sup>T细胞计数、CD4<sup>+</sup>T细胞计数、CD8<sup>+</sup>T细胞计数、CD4<sup>+</sup>T细胞/CD8<sup>+</sup>T细胞比值、降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白A(SAA)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、甲胎蛋白(AFP)、IL-4等方面差异有统计学意义( $P<0.05$ )。LASSO回归分析筛选出Child-Pugh分级、PVTT、WBC、CHE、hs-CRP 5个变量; 二元logistic回归分析结果显示, Child-Pugh分级(B级:  $OR=5.780$ , 95%CI 3.271~10.213,  $P<0.001$ ; C级:  $OR=14.818$ , 95%CI 7.697~28.526,  $P<0.001$ )、PVTT( $OR=2.893$ , 95%CI 2.037~4.108,  $P<0.001$ )、WBC( $OR=1.088$ , 95%CI 1.031~1.148,  $P=0.002$ )、hs-CRP( $OR=1.005$ , 95%CI 1.001~1.010,  $P=0.026$ )为HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素。利用这4个变量构建列线图预测模型并对该模型进行评价, H-L拟合优度检验的 $P$ 值为0.760, ROC曲线下面积为0.866、敏感度为0.870、特异度为0.716, 校准曲线平均绝对误差为0.022, DCA和CIC分析显示该列线图预测模型具有一定的临床效用。**结论** 利用Child-Pugh分级、PVTT、WBC、hs-CRP共4个变量构建的HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的列线图预测模型具有较高的拟合度和准确度, 预测概率与实际发生概率一致性较高, 同时具有一定的临床实用性。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; 原发性肝癌; 自发性腹膜炎; 列线图

## Establishment and evaluation of a predictive model for spontaneous peritonitis in HBV-related primary liver cancer

Wei Hong-Yan<sup>1,2</sup>, Chen Yong-Zhen<sup>2</sup>, Tian Ren-Hai<sup>2</sup>, Chang Li-Xian<sup>1</sup>, Zhang Ying-Yuan<sup>1</sup>, Xu Dan-Qing<sup>1</sup>, Liu Chun-Yun<sup>1\*</sup>, Liu Li<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Hepatology and Immunology, Kunming Third People's Hospital/Yunnan Clinical Center for Infectious Diseases,

[基金项目] 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题(2023-03-08-001, 2022-03-08-008)

[作者简介] 魏红艳, 硕士研究生, 主要从事疾病预防与控制方面的研究

[通信作者] 刘春云, E-mail: 15887004598@163.com; 刘立, E-mail: liuli197210@163.com

Kunming, Yunnan 650041, China

<sup>2</sup>School of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

\*Corresponding author. Liu Chun-Yun, E-mail: 15887004598@163.com; Liu Li, E-mail: liuli197210@163.com

This work was supported by the Scientific Research Project of Kunming Municipal Health Commission (2023-03-08-001, 2022-03-08-008)

**[Abstract] Objective** To establish and evaluate a nomogram prediction model for spontaneous peritonitis in HBV-related primary liver cancer. **Methods** A retrospective study was conducted on 1298 patients with HBV-related primary liver cancer hospitalized in the Kunming Third People's Hospital from January 2012 to December 2022. General data and serological indicators were collected, and patients were divided into infection group ( $n=262$ ) and control group ( $n=1036$ ) based on the occurrence of spontaneous peritonitis. Univariate and LASSO regression analyses were used to screen variables, followed by binary logistic regression to analyze the influencing factors of spontaneous peritonitis in HBV-related primary liver cancer patients, leading to the establishment of a nomogram prediction model. Finally, the Hosmer-lemeshow (H-L) goodness of fit test, receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, decision curve analysis (DCA) and clinical impact curve (CIC) were utilized to evaluate the fit degree, accuracy, calibration, and clinical practicability of the nomogram prediction model. **Results** Single factor analysis revealed significant differences between infection group and control group in portal vein cancer thrombus (PVTT), Child-Pugh grade, China Liver Cancer Staging (CNLC) stage, alcohol consumption history, smoking history, white blood cell count (WBC), neutrophil count (NE), hemoglobin (Hb), fibrinogen (FIB), abnormal prothrombin (PIVKA- II), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total protein (TP), prealbumin (PA),  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), cholinesterase (CHE), total bile acid (TBA), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), creatinine (Cr), HBV DNA, CD3<sup>+</sup> T cells count, CD4<sup>+</sup> T cells count, CD8<sup>+</sup> T cells count, CD4<sup>+</sup> T cells/CD8<sup>+</sup> T cells ratio, procalcitonin (PCT), serum amyloid A (SAA), interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), alpha-fetoprotein (AFP), and IL-4 ( $P<0.05$ ). LASSO regression analysis identified 5 variables: Child-Pugh grade, PVTT, WBC, CHE and hs-CRP. Binary logistic regression analysis indicated that Child-Pugh grade (Grade B: OR=5.780, 95%CI 3.271-10.213,  $P<0.001$ ; Grade C: OR=14.818, 95%CI 7.697-28.526,  $P<0.001$ ), PVTT (OR=2.893, 95%CI 2.037-4.108,  $P<0.001$ ), WBC (OR=1.088, 95%CI 1.031-1.148,  $P=0.002$ ), and hs-CRP (OR=1.005, 95%CI 1.001-1.010,  $P=0.026$ ) were the independent risk factors of spontaneous peritonitis in HBV-related primary liver cancer patients. Using these 4 variables, a nomogram prediction model was constructed and evaluated. The  $P$ -value of the H-L goodness of fit test was 0.760. Moreover, the area under ROC curve (AUC) was 0.866, with a sensitivity of 0.870 and a specificity of 0.716. The average absolute error of the calibration curve is 0.022. DCA and CIC analyses demonstrated that the nomogram prediction model possessed some clinical utility. **Conclusion** The nomogram prediction model for spontaneous peritonitis in HBV-related primary liver cancer patients, constructed using Child-Pugh grade, PVTT, WBC and hs-CRP, exhibits a high fitting degree and accuracy, with the prediction probability highly consistent with the actual occurrence probability, and possesses certain clinical practicability.

**[Key words]** chronic hepatitis B; primary liver cancer; spontaneous peritonitis; nomogram

目前原发性肝癌是我国第4位常见的恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因<sup>[1]</sup>, 且是全球第7位常见恶性肿瘤及第3位肿瘤致死病因<sup>[2]</sup>, 严重威胁我国乃至全球民众的生命健康<sup>[3]</sup>。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染为肝癌的常见病因<sup>[4]</sup>, 我国约80%的肝癌病例与HBV感染有关<sup>[5]</sup>。HBV相关原发性肝癌患者发生感染以自发性腹膜炎较为多见。自发性腹膜炎是指在无明确腹腔内病变来源的情况下发生的腹膜炎, 常见于原发性肝癌等终末期肝病患者<sup>[6]</sup>。HBV相关原发性肝癌患者一旦发生自发性腹膜炎, 可明显增加死亡风险。腹水中性粒细胞计数(neutrophil count, NE)是诊断自发性腹膜炎的重要指标<sup>[7]</sup>, 但腹水标本收集所用的腹腔穿刺属于有创操作, 部分患者难以接受, 同时也可能导致一些并发症的发生。目前国内外对于肝硬化患者发生自发性

腹膜炎的影响因素研究较多<sup>[8]</sup>, 但对肝癌患者自发性腹膜炎影响因素的研究甚少, 因此, 对于HBV相关原发性肝癌患者自发性腹膜炎的预测尚缺乏生化等方面的标志物。本研究探讨HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的影响因素, 并建立列线图预测模型并对其进行评价, 以期有利于此类患者的早发现和早治疗。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择2012年1月—2022年12月在昆明市第三人民医院住院治疗的1298例HBV相关原发性肝癌患者进行回顾性研究。根据其是否并发自发性腹膜炎分为感染组(发生自发性腹膜炎,  $n=262$ )与对照组(未发生自发性腹膜炎,  $n=1036$ )。慢性HBV感染的诊断符合中华医学会发布的《慢性乙型肝炎

防治指南(2022年版)》<sup>[9]</sup>中的临床诊断标准(2022年之前的患者均按照2022年的标准重新筛选)。原发性肝癌的诊断和中国肝癌分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC)符合国家卫生健康委发布的《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》<sup>[1]</sup>中的标准(2022年之前的患者均按照2022年的标准重新筛选)。自发性腹膜炎的诊断符合中华医学会发布的《肝硬化腹水诊疗指南(2023年版)》<sup>[6]</sup>中的标准(所有患者均按照该标准重新筛选)。Child-Pugh分级符合中华医学会发布的《肝硬化诊疗指南》<sup>[10]</sup>中的相关标准(2019年之前的患者均按照2019年的标准重新筛选)。排除标准:(1)住院时间<24 h, 临床病历资料不完整;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并丙型肝炎、自身免疫性肝病或其他肝病;(4)近1个月内接受过手术治疗;(5)存在认知障碍, 影响沟通;(6)明确诊断为继发性或结核性腹膜炎。本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会审核批准(KSSL2023032024)。

自发性腹膜炎的诊断标准为有以下任一症状或体征以及任一实验室检查异常。症状或体征:(1)急性腹膜炎。腹痛、腹部压痛或反跳痛, 腹肌张力增大, 呕吐、腹泻或肠梗阻。(2)全身炎症反应综合征的表现。发热或体温不升、寒战、心动过速、呼吸急促。(3)无明显诱因的肝功能恶化。(4)肝性脑病。(5)休克。(6)顽固型腹水或对利尿剂突发无反应或肾衰竭。(7)急性胃肠道出血。实验室检查异常:(1)腹水多形核白细胞(polymorphonuclear leukocyte, PMN)计数 $\geq 0.25 \times 10^9/L$ ;(2)腹水细菌培养阳性;(3)降钙素原(procalcitonin, PCT) $> 0.5 \text{ ng/ml}$ , 排除其他部位感染。

**1.2 样本量计算** 根据横断面研究样本量计算公式进行计算, 公式如下:

$$n = p(1-p) \left( \frac{z_{\alpha/2} + z_{\beta}}{p - p_0} \right)^2$$

经查阅文献[11], HBV相关肝硬化患者中自发性腹膜炎的发生率约为21%。由于未找到HBV相关原发性肝癌患者自发性腹膜炎的发生率, 因此使用肝硬化患者的数据作为参考。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ , 检验效能 $1-\beta=0.8$ ,  $P=0.23$ ,  $P_0=0.196$ , 经计算, 样本量为1162, 失访率为10%, 因此至少需要1278例HBV相关原发性肝癌患者作为研究对象。

**1.3 资料收集** 通过临床电子病历收集HBV相关原发性肝癌患者的一般资料, 包括性别、年龄、饮酒史、吸烟史、吸毒史、Child-Pugh分级、CNLC分期、是否有门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)等; 血清学指标, 包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、NE、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小

板计数(platelet count, PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、异常凝血酶原(abnormal prothrombin, PIVKA-II)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总蛋白(total protein, TP)、前白蛋白(pre-albumin, PA)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、血糖(glucose, GLU)、HBV DNA, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> T细胞计数, CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)比值, 以及降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A protein, SAA)、白细胞介素(interleukin)-6、超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、IL-10、IL-4等。临床生化指标的检测使用日本奥林巴斯全自动生化仪; 外周血检测采用全自动血细胞分析仪; 超声检查采用彩色多普勒超声诊断仪; CT采用GE brightspeed型16排螺旋CT(2012年)、GE brightspeed VCT型64排螺旋CT(2015年)、联影(Unite imaging)uCT960<sup>+</sup>型320排螺旋CT(2020年)。

**1.4 观察指标** (1)采用单因素分析比较两组基线资料;(2)采用R 4.3.1软件进行LASSO回归筛选变量, 将筛选出的变量纳入二元logistic回归进行进一步筛选, 以分析HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的影响因素并建立列线图预测模型;(3)模型评价: 采用Hosmer-lemeshow(H-L)拟合优度检验评价模型的拟合度, 受试者操作特征(ROC)曲线评价模型的准确性, 校准曲线评价模型的一致性, 决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)和临床影响曲线(clinical impact curve, CIC)评价模型的临床实用性。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料若满足正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 $t$ 检验, 若不满足正态分布, 以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 两组间比较采用 $U$ 检验; 计数资料以例(%)表示, 两组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基线资料比较** 共纳入1298例HBV相关原发性肝癌患者, 其中发生自发性腹膜炎262例患者设为感染组, 未发生自发性腹膜炎1036例患者设为对照组。1298例患者中, 男1155例(89.0%), 女143

例(11.0%); 年龄 55(49, 63)岁; 饮酒者 614 例(47.3%), 吸烟者 714 例(55.0%), 吸毒者 35 例(2.7%)。其中感染组男 237 例, 女 25 例; 年龄 54(47, 62)岁; 有吸毒史者 11 例。对照组男 918 例, 女 118 例; 年龄 55(49, 63)岁; 有吸毒史者 24 例。两组在性别、年龄、吸毒史方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。单因素分析结果显示, 感染组与对照组在是否有 PVTT、

Child-Pugh 分级、CNLC 分期、饮酒史、吸烟史、WBC、NE、Hb、FIB、PIVKA-II、AST、ALT、TP、PA、GGT、ALP、CHE、TBA、TC、LDL、Cr、HBV DNA、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值、PCT、SAA、IL-6、hs-CRP、AFP、IL-4 等方面差异有统计学意义( $P<0.05$ ) (表 1)。

表 1 两组 HBV 相关原发性肝癌患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between two groups of HBV-related primary liver cancer patients

项目	感染组(n=262)	对照组(n=1036)	$\chi^2/Z$	P
性别[例(%)]			0.728	0.393
男	237(90.5)	918(88.6)		
女	25(9.5)	118(11.4)		
年龄[岁, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	54(47, 62)	55(49, 63)	-1.784	0.074
饮酒史[例(%)]			12.052	0.001
有	149(56.9)	465(44.9)		
无	113(43.1)	571(55.1)		
吸烟史[例(%)]			11.018	0.001
有	168(64.1)	546(52.7)		
无	94(35.9)	490(47.3)		
吸毒史[例(%)]			2.823	0.093
有	11(4.2)	24(2.3)		
无	251(95.8)	1012(97.7)		
Child-Pugh 分级[例(%)]			313.914	<0.001
A 级	20(7.6)	638(61.6)		
B 级	110(42.0)	290(28.0)		
C 级	132(50.4)	108(10.4)		
CNLC 分期[例(%)]			263.308	<0.001
1 期或 2 期	63(24.0)	739(71.3)		
3 期	65(24.8)	187(18.1)		
4 期	134(51.2)	110(10.6)		
PVTT[例(%)]			100.827	<0.001
有	114(43.5)	158(15.3)		
无	148(56.5)	878(84.7)		
WBC[ $\times 10^9/L$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	6.19(4.32, 8.64)	4.63(3.46, 6.14)	-8.078	<0.001
NE[ $\times 10^9/L$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	4.52(2.93, 6.88)	2.85(2.04, 4.08)	-9.928	<0.001
Hb[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	120.00(98.00, 139.00)	143.00(122.00, 158.00)	-10.285	<0.001
PLT[ $\times 10^9/L$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	108.50(73.50, 171.25)	109.00(75.00, 168.00)	-0.149	0.882
FIB[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.49(1.74, 3.28)	2.87(2.18, 3.75)	-5.492	<0.001
PIVKA-II [mAU/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	7026.74(327.00, 25892.29)	133.00(26.25, 5030.34)	-10.454	<0.001
AST[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	100.00(59.75, 207.50)	48.00(33.00, 84.00)	-11.345	<0.001
ALT[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	45.00(28.00, 83.00)	37.00(25.00, 61.00)	-3.942	<0.001
TP[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	61.70(56.80, 66.93)	67.40(62.23, 72.10)	-9.836	<0.001
PA[mg/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	71.15(52.35, 99.95)	132.60(87.73, 185.15)	-14.613	<0.001
GGT[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	173.00(89.75, 322.25)	89.00(45.00, 194.75)	-7.881	<0.001
ALP[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	214.00(145.75, 335.00)	139.00(106.00, 208.00)	-9.760	<0.001
CHE[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2263.50(1635.50, 3161.00)	4613.00(3060.00, 6517.75)	-15.279	<0.001
TBA[ $\mu\text{mol/L}$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	34.60(15.68, 80.13)	13.90(5.40, 35.38)	-9.616	<0.001

(续表)

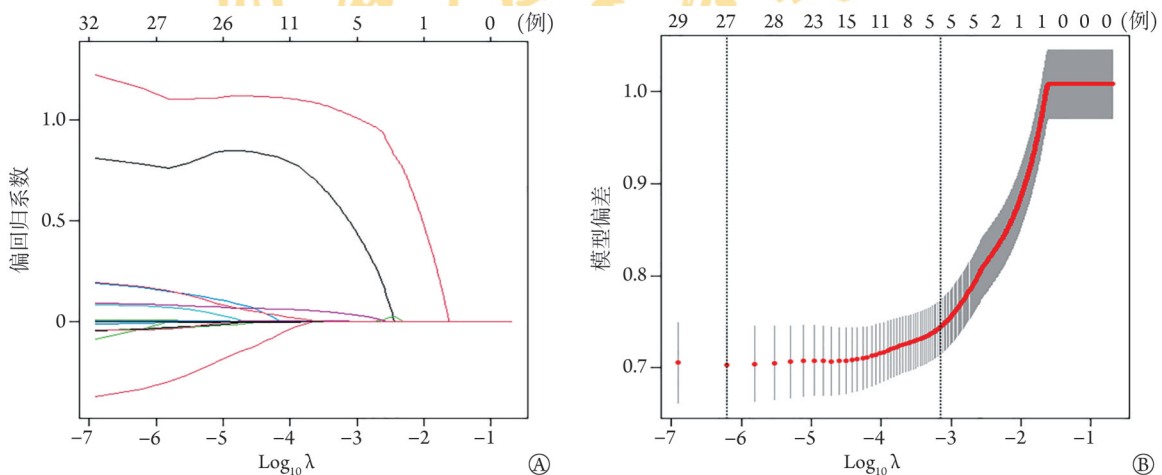
项目	感染组(n=262)	对照组(n=1036)	$\chi^2/Z$	P
TG[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.83(0.59, 1.21)	0.90(0.64, 1.22)	-1.443	0.149
TC[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	3.25(2.41, 4.28)	3.86(3.22, 4.58)	-6.588	<0.001
LDL-C[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.11(1.46, 2.83)	2.39(1.82, 3.04)	-4.178	<0.001
Cr[μmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	68.00(56.00, 88.00)	65.00(56.00, 77.00)	-2.663	0.008
UA[μmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	336.00(235.25, 439.50)	316.00(255.00, 382.00)	-1.871	0.061
GLU[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	5.55(4.69, 6.68)	5.44(4.97, 6.15)	-0.127	0.899
HBV DNA[lgIU/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.72(0, 4.43)	0(0, 3.51)	-5.487	<0.001
CD3 <sup>+</sup> [个/μl, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	743.22(574.24, 934.34)	793.60(610.75, 1028.75)	-3.105	0.002
CD4 <sup>+</sup> [个/μl, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	424.00(341.40, 528.24)	458.46(348.26, 565.22)	-2.705	0.007
CD8 <sup>+</sup> [个/μl, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	264.23(158.83, 364.29)	279.12(185.08, 411.60)	-2.249	0.024
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	1.56(0.80, 2.89)	1.90(1.12, 3.11)	-3.868	<0.001
CD19 <sup>+</sup> [个/μl, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	138.95(70.83, 218.53)	151.71(88.76, 223.33)	-1.451	0.147
PCT[ng/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.47(0.20, 1.77)	0.13(0, 1.08)	-8.381	<0.001
SAA[mg/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	34.17(5.10, 90.92)	18.97(0.72, 61.46)	-4.638	<0.001
IL-6[pg/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	53.93(19.81, 128.46)	23.38(2.13, 99.84)	-5.565	<0.001
hs-CRP[mg/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	30.89(13.96, 56.07)	6.81(1.18, 24.91)	-12.566	<0.001
AFP[IU/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	435.45(22.25, 14805.25)	16.56(4.13, 499.90)	-8.681	<0.001
CEA[ng/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	3.20(2.00, 4.89)	2.80(1.88, 4.32)	-1.852	0.064
IL-10[pg/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	5.26(0, 11.71)	4.09(0, 9.85)	-1.350	0.177
IL-4[pg/ml, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.63(1.14, 4.32)	1.27(0.05, 2.57)	-8.311	<0.001

CNLC. 中国肝癌分期方案; PVTT. 门静脉癌栓; WBC. 白细胞计数; NE. 中性粒细胞计数; Hb. 血红蛋白; PLT. 血小板计数; FIB. 纤维蛋白原; PIVKA-II. 异常凝血酶原; AST. 谷草转氨酶; ALT. 谷丙转氨酶; TP. 总蛋白; PA. 前白蛋白; GGT.  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶; ALP. 碱性磷酸酶; CHE. 胆碱酯酶; TBA. 总胆汁酸; TG. 三酰甘油; TC. 总胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; Cr. 肌酐; UA. 尿酸; GLU. 血糖; PCT. 降钙素原; SAA. 血清淀粉样蛋白A; IL-6. 白细胞介素-6; hs-CRP. 超敏C反应蛋白; AFP. 甲胎蛋白; CEA. 癌胚抗原

**2.2 LASSO 回归分析结果** 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入 LASSO 回归进行变量的筛选, 通过十折交叉验证(图 1), 筛选出的变量有 5 个, 分别是 Child-Pugh 分级、PVTT、WBC、CHE、hs-CRP。

**2.3 二元 logistic 回归分析结果和列线图预测模型的建立** 将 LASSO 回归筛选出的 5 个变量纳入二元

logistic 回归分析(表 2), 结果显示, 这 5 个变量均有统计学意义, 但由于 CHE 的偏回归系数近似于 0 且 OR 值近似于 1, 表明其与结局变量的相关性过小, 因此予以剔除。Child-Pugh 分级(B 级: OR=5.780, 95%CI 3.271~10.213, P<0.001; C 级: OR=14.818, 95%CI 7.697~28.526, P<0.001)、PVTT(OR=2.893, 95%CI 2.037~4.108, P<0.001)、WBC(OR=1.088, 95%CI



A.  $\lambda$  与偏回归系数图; B. 不同  $\lambda$  下的模型偏差图

图 1 HBV 相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的 LASSO 回归分析

Fig.1 LASSO regression model of spontaneous peritonitis in patients with HBV-related primary liver cancer

1.031~1.148,  $P=0.002$ )、hs-CRP( $OR=1.005$ , 95%CI 1.001~1.010,  $P=0.026$ )为HBV相关原发性肝癌患者自发性腹膜炎的独立危险因素。其中,变量PVTT以无PVTT为参照变量,有PVTT的患者发生自发性腹膜炎的风险高于无PVTT者;另外,Child-Pugh分级以A级作为参照变量,B级和C级患者发生自发性腹

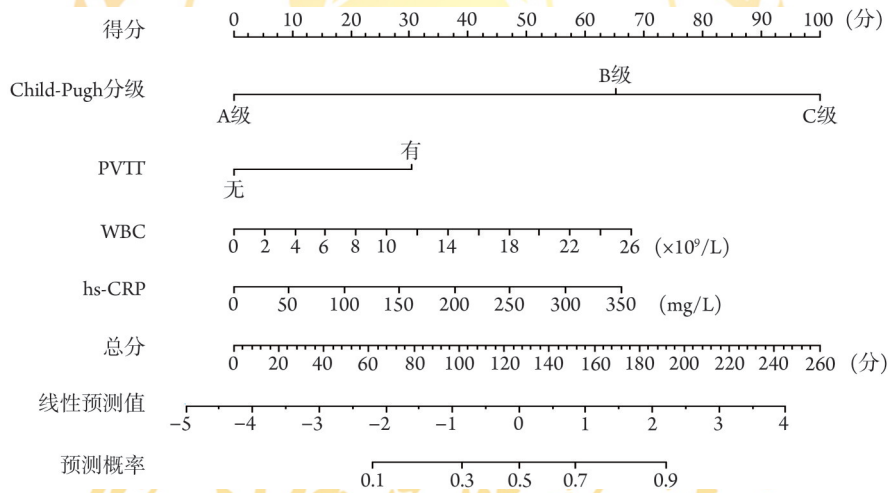
膜炎的风险均高于A级患者,其中B级患者发生自发性腹膜炎的风险是A级的5.780倍,且C级患者发生自发性腹膜炎的风险最高,为A级的14.818倍。利用Child-Pugh分级、PVTT、WBC、hs-CRP建立的列线图预测模型见图2;H-L拟合优度检验结果显示,该列线图预测模型的拟合度较高( $P=0.760$ )。

表2 HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的二元logistic回归分析

Tab.2 Binary logistic regression analysis of spontaneous peritonitis in patients with HBV-related primary liver cancer

变量	B	SE	OR	95%CI	Wald	P
Child-Pugh 分级					65.861	<0.001
A级			1.000			
B级	1.754	0.290	5.780	3.271~10.213	36.490	<0.001
C级	2.696	0.334	14.818	7.697~28.526	65.081	<0.001
PVTT	1.062	0.179	2.893	2.037~4.108	35.225	<0.001
WBC	0.084	0.027	1.088	1.031~1.148	9.573	0.002
CHE	0	0	1.000	1.000~1.000	9.663	0.002
hs-CRP	0.005	0.002	1.005	1.001~1.010	4.944	0.026

PVTT.门静脉癌栓;WBC.白细胞计数;CHE.胆碱酯酶;hs-CRP.超敏C反应蛋白



PVTT.门静脉癌栓;WBC.白细胞计数;hs-CRP.超敏C反应蛋白

图2 HBV相关原发性肝癌患者自发性腹膜炎的列线图预测模型

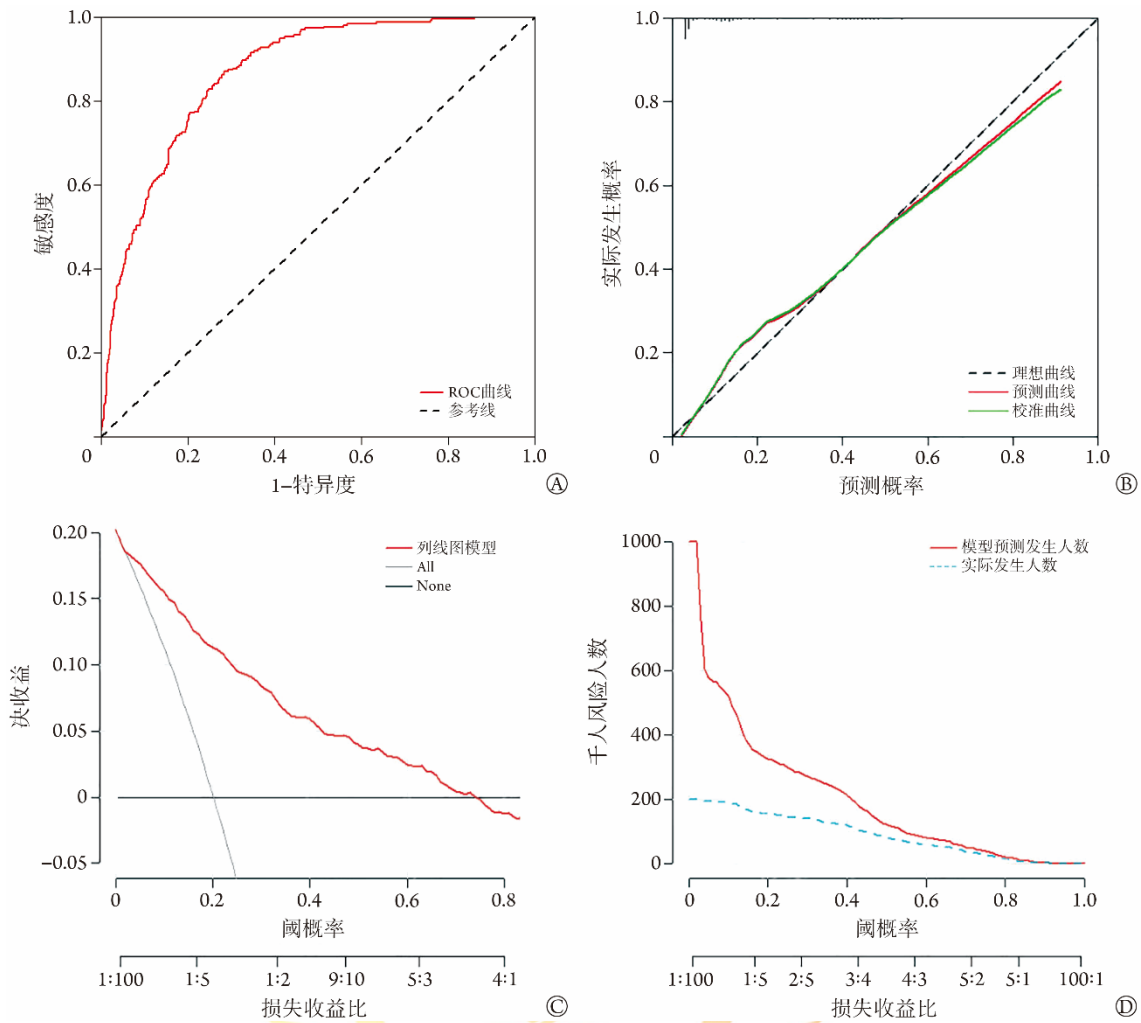
Fig.2 A nomogram model for predicting spontaneous peritonitis in patients with HBV-related primary liver cancer

2.4 列线图预测模型的评价 ROC曲线分析结果显示,列线图预测模型预测HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的曲线下面积为0.866,敏感度为0.870,特异度为0.716(图3A),提示该模型对于自发性腹膜炎的预测具有一定准确度;校准曲线图显示校准曲线和预测曲线基本接近理想曲线,平均绝对误差为0.022(图3B),预测概率与实际发生概率具有较高的一致性;DCA曲线图显示在0.01~0.75的横坐标范围内红色曲线位于两条无效线(All线和None线)上方(图3C),因此在此横坐标范围内,模型效果尚可,具有一定的临床实用性;CIC曲线图显示,在横坐标>0.4范围内红色曲线(模型预测发生例数)与蓝色虚线(实际发生例数)接近(图3D),因此在此范

围内,模型效果较好,具有一定的临床实用性。

### 3 讨论

3.1 研究价值及意义 原发性肝癌的恶性程度高,早期即可发生肝内转移、淋巴结转移和血行转移,严重威胁患者的生命健康<sup>[12]</sup>。HBV感染是全球性的公共卫生问题<sup>[13]</sup>,尽管乙肝疫苗已应用于临床,但乙型肝炎仍然是全球爆发性肝炎、肝硬化和肝癌的重要原因<sup>[14]</sup>。因此,对HBV相关原发性肝癌患者进行研究非常必要。自发性腹膜炎是原发性肝癌等终末期肝病常见的感染性并发症,也可见于HBV相关原发性肝癌患者。自发性腹膜炎一旦发生,可增加HBV相关原发性肝癌患者发生其他并发症的风



A. 受试者操作特征(ROC)曲线; B. 校准曲线; C. 决策曲线分析(DCA); D. 临床影响曲线(CIC)

图3 列线图预测模型的ROC曲线、校准曲线、DCA和CIC

Fig.3 ROC curve, calibration curve, DCA curve and CIC curve of the nomogram prediction model

险,如消化道出血、肝衰竭和肾衰竭等,加重其病情<sup>[15]</sup>;因此,早期识别、早期诊断和治疗自发性腹膜炎是延缓HBV相关原发性肝癌患者病情进展的关键,其中早期识别和早期诊断是治疗的前提<sup>[16]</sup>。目前,腹水培养是诊断自发性腹膜炎的金标准,但其存在一定局限性,不利于自发性腹膜炎的早期诊断,因此,寻找其他的诊断标志物对于HBV相关原发性肝癌患者自发性腹膜炎的早期发现有一定意义。

**3.2 纳入指标和研究结果** 本研究所纳入的临床指标如一般资料(性别、年龄、饮酒史、吸烟史、吸毒史、Child-Pugh分级、CNLC分期、是否有PVTT)、血清学指标(WBC、NE、Hb、PLT)、凝血功能指标(FIB、PIVKA-II)、肝功能指标(AST、ALT、TP、PA、GGT、ALP、CHE、TBA)、血脂指标(TG、TC、LDL-C)、GLU、肾功能指标(Cr、UA)、乙肝病毒载量(HBV DNA)、淋巴细胞计数(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>)、感染指标(PCT、SAA、

IL-6、hs-CRP)、肿瘤标志物(AFP、CEA)、细胞因子(IL-10、IL-4)等都是结合临床理论和经验而选择的,与自发性腹膜炎的发生均可能有一定的相关性,将其纳入研究可从多方面探究与自发性腹膜炎存在关联的因素。在模型的建立方面,本研究共纳入42个指标,最后参与模型构建的变量有4个,为避免过度拟合,至少需要纳入40个事件,因此,该数据集已达到要求。

截至目前,没有任何单一的生物学标志物可完全可靠地早期诊断自发性腹膜炎,因此有学者认为多个指标联合能够对其进行更准确的诊断<sup>[17]</sup>。基于以上背景,本研究通过单因素和LASSO回归筛选变量,继而通过二元logistic回归得到HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素为Child-Pugh分级、PVTT、WBC、hs-CRP,而后利用这4个变量绘制列线图预测模型,最后利用校准曲线、ROC曲线、DCA、CIC对模型进行评价,结果显示,

预测模型对结局变量预测的准确性、预测概率与实际发生概率的一致性均较高,同时该模型也具有一定的临床实用性。

Child-Pugh分级是根据患者肝性脑病、腹水、凝血酶原时间、总胆红素和白蛋白的不同状态进行评分得到的,是对肝硬化、肝癌等肝病患者肝储备功能进行量化评估的常用指标,分为A、B、C 3个等级,等级越高,提示患者病情越严重<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,Child-Pugh分级在感染组与对照组间有明显差异,且为HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素;多因素分析在以A级作为参照变量的情况下,B级和C级患者发生自发性腹膜炎的风险均高于A级患者,其中C级患者的发生风险最高,为A级患者的14.818倍,与沈思源<sup>[19]</sup>和陈金强等<sup>[20]</sup>的研究结果基本一致。这可能是由于HBV相关原发性肝癌患者存在肝功能障碍,而有研究表明,肝功能障碍导致的肠道菌群失调和细菌易位是自发性腹膜炎发生的主要原因<sup>[21]</sup>。因此,反映肝功能状况的Child-Pugh分级与自发性腹膜炎的发生具有一定相关性,当HBV相关原发性肝癌患者的Child-Pugh分级达到B级或C级时,应警惕自发性腹膜炎的发生。

PVTT是由癌细胞侵犯门静脉而形成的,是原发性肝癌患者常见的并发症,常预示疾病到达了晚期<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,感染组与对照组在PVTT发生方面具有明显差异,且为HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素;合并PVTT的患者发生自发性腹膜炎的风险是未合并PVTT患者的2.893倍,最终PVTT参与了预测模型的构建。这可能是由于HBV相关原发性肝癌患者中PVTT的形成会造成其门静脉血液回流受阻,从而导致门静脉高压;而门静脉高压可诱发肝腹水,同时,腹水是诱发自发性腹膜炎及细菌性腹水等多种腹腔感染的重要原因<sup>[23]</sup>。因此,PVTT与自发性腹膜炎的发生具有一定相关性,当HBV相关原发性肝癌患者发生PVTT时,应在清除PVTT的同时注意是否有自发性腹膜炎的发生。

本研究中,HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的另一个影响因素为WBC,同时,感染组的WBC明显高于对照组,即WBC升高为自发性腹膜炎的危险因素。已有研究证实,WBC作为临床判断感染的常规检测指标,可用作肝脏疾病中细菌感染的炎症标志物<sup>[24]</sup>,因此,WBC与自发性腹膜炎的发生具有一定关联。但当患者有其他部位的感染时,WBC也可能会增高<sup>[25]</sup>,因此,临床上对于HBV相关原发性肝癌患者自发性腹膜炎的诊断还需要联合其

他的指标来进行。

血清hs-CRP为机体的一种急性时相反应蛋白,当机体发生炎症感染时,在多种细胞因子如IL-6等的刺激下,其水平可能会升高<sup>[26]</sup>,提示hs-CRP与自发性腹膜炎的发生具有一定的相关性。同时,有研究表明,hs-CRP不仅可用于晚期肝病患者自发性腹膜炎的诊断,而且可作为预后评估的指标<sup>[27]</sup>,进一步证实了CRP对于自发性腹膜炎的预测价值。本研究结果显示,感染组的hs-CRP水平明显高于对照组,且hs-CRP为HBV相关原发性肝癌患者发生自发性腹膜炎的独立危险因素,与既往研究结果<sup>[28]</sup>基本一致。因此,当HBV相关原发性肝癌患者出现hs-CRP水平异常升高时,应考虑其是否有自发性腹膜炎的发生。

**3.3 本研究存在的局限性** 本研究存在一定的局限性。首先,由于目前对HBV相关原发性肝癌患者中自发性腹膜炎的预测模型研究较少,本研究参考了一部分肝硬化患者自发性腹膜炎预测的研究,这也使本研究存在一定的缺陷。因为虽然有一部分肝癌患者是从肝硬化发展而来,但肝癌作为终末期肝病中的一类特殊疾病,在生化、免疫等方面与肝硬化存在差别,同时由于肝癌的生物学特性和肝脏的解剖学特点,肝癌细胞易侵犯肝内的脉管系统尤其是门静脉系统,形成PVTT,从而增加肝内外转移、门静脉高压、黄疸、腹水等的发生风险<sup>[29]</sup>,这与自发性腹膜炎的发生有很大关系,本研究中PVTT为自发性腹膜炎独立危险因素的结论也证实了这一点。而肝硬化患者自发性腹膜炎的发病机制与疾病所导致的肠黏膜屏障受损和肠黏膜通透性改变而引起肠道细菌易位至腹腔、肝内外分流、库普弗细胞数量减少及功能受损、免疫功能紊乱、免疫应答成分受损等有关。因此,虽然肝癌和肝硬化患者自发性腹膜炎的发生风险基本相当(本研究中自发性腹膜炎的发生率为20.18%),但二者在发病机制、疾病严重程度等方面存在一定区别。其次,本研究属于回顾性研究,研究证据存在一定缺陷。最后,本研究属于单中心研究,代表性可能存在不足,因此本研究的结果仍需通过多中心、前瞻性研究进一步验证。

综上所述,Child-Pugh分级、PVTT、WBC、hs-CRP与HBV相关原发性肝癌并发自发性腹膜炎的发生有一定相关性,且对自发性腹膜炎的发生具有一定的预测价值。利用这4个因素建立列线图预测模型,用可视化的方式对研究对象发生自发性腹膜炎的风险进行预测,ROC曲线、校准曲线、DCA和CIC均显示列线图模型的预测效果较好,且具有一定的临床价值。

## 【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 庄颖洁, 刘文徽, 刘正一, 等. 代谢相关脂肪性肝病的流行病学现状及诊治研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(12): 1457-1466.
- [4] 李乐, 廖昊, 思兰兰, 等. 新型血清学标志物在不同类型乙型肝炎病毒感染中的检出特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(2): 163-167.
- [5] Wang P, Wang X, Liu X, *et al.* Primary non-response to antiviral therapy affects the prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 564.
- [6] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水诊疗指南(2023年版)[J]. 中华肝病杂志, 2023, 31(8): 813-826.
- [7] Singh V, de A, Mehtani R, *et al.* Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease[J]. *Hepato Int*, 2023, 17(4): 792-826.
- [8] 张哲, 黄涛, 夏春新, 等. 基于Toll样受体4/核转录因子 $\kappa$ B通路、临床特征分析肝硬化并发自发性腹膜炎危险因素及病原菌分布[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(10): 1032-1035, 1039.
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [10] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊疗指南[J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [11] 王菁, 毕宁, 方亮, 等. 乙型肝炎肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎患者CD64指数及血清sTREM-1和IL-6水平变化与肠黏膜屏障功能关系研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(1): 79-82.
- [12] 李富. 乙型肝炎原发性肝癌患者乙肝病毒DNA载量与免疫功能的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(14): 2474-2477.
- [13] 纪冬, 杨永平. 慢性乙型肝炎临床热点问题解析[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(2): 132-137.
- [14] Souleiman R, Cornberg M. Diagnosis and treatment of viral hepatitis B and D in 2024[J]. *Inn Med (Heidelb)*, 2024, 65(4): 296-307.
- [15] Tu B, Zhang YN, Bi JF, *et al.* Multivariate predictive model for asymptomatic spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(29): 4316-4326.
- [16] 王芷婧, 杨长青. 肝硬化合并细菌感染的治疗策略[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(1): 1-6.
- [17] 陈祥飞, 徐维田, 程翌, 等. SAA、LPS及PCT对肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的诊断特异性和敏感性分析[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(1): 91-94.
- [18] 李丹丹, 杜燕娥, 段亮, 等. 肝硬化相关血清学指标与Child-Pugh分级的关系[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(3): 336-339.
- [19] 沈思源. 肝硬化腹水并发自发性腹膜炎的危险因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [20] 陈金强, 李春达, 李富强, 等. 肝硬化失代偿期患者并发自发性腹膜炎的危险因素分析及治疗[J]. 中华全科医学, 2021, 19(7): 1131-1134.
- [21] McCabe P, Hirode G, Wong R. Functional status at liver transplant waitlisting correlates with greater odds of encephalopathy, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2020, 10(5): 413-420.
- [22] Reig M, Forner A, Rimola J, *et al.* BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2021, 76(3): 681-693.
- [23] 罗楠, 李荣宽. 肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎诊治现状[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(5): 616-619.
- [24] Yuan LY, Ke ZQ, Wang M, *et al.* Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B[J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(6): 449-454.
- [25] 高小梅, 冷雪芹. 自发性细菌性腹膜炎的血清学标志物研究进展[J]. 中国医学创新, 2022, 19(28): 173-176.
- [26] Huang CH, Pang LT, Xu LC, *et al.* Risk factors, clinical features, and short-term prognosis of spontaneous fungal peritonitis in cirrhosis: a matched case-control study[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(17): 2438-2449.
- [27] Yao Z, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(10): 815-823.
- [28] 项志雄, 宁国强, 邓辉球, 等. PCT、hs-CRP、IL-4诊断及评估肝硬化失代偿期自发性细菌性腹膜炎的效能[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(15): 2254-2258.
- [29] 中国医师协会肝癌专业委员会. 中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(4): 243-254.

(责任编辑: 纪方方)