

基于临床指标构建自身免疫性肝病诊断模型的价值分析

金家丞^{1,2}, 于佳池^{1,2}, 李芮冰^{2*}, 李绵洋^{2*}¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心检验科, 北京 100853

[中图分类号] R446.6 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1163.2025.0422

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 金家丞, 于佳池, 李芮冰, 等. 基于临床指标构建自身免疫性肝病诊断模型的价值分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 976-983.

[收稿日期] 2024-07-31 [录用日期] 2025-03-09 [上线日期] 2025-04-22

[摘要] **目的** 基于临床指标构建自身免疫性肝病(AILD)诊断模型并评估其价值。**方法** 纳入2019年6月—2024年2月于解放军总医院第一医学中心消化内科或风湿免疫科确诊的181例AILD患者(AILD组)、133例乙型肝炎肝硬化(HBVC)患者(HBVC组)以及100名健康人(HC组)作为研究队列进行回顾性分析。比较各组临床资料、血常规及生化指标。采用倾向性评分匹配法平衡性别、年龄等因素的影响, 基于多因素logistic回归筛选AILD的特征性指标, 采用受试者操作特征(ROC)曲线评估单项及联合指标的诊断效能, 构建最优AILD诊断模型。采用Hosmer-Lemeshow检验进行模型的拟合优度检验, 评估模型的拟合效果。采用ROC曲线分析各诊断模型的预测价值。纳入同期就诊的91例AILD患者(AILD验证组)、82例HBVC患者(HBVC验证组)及40名健康人(HC验证组)作为验证队列, 对构建的诊断模型进行验证, 计算模型的假阳性率和假阴性率, 评估模型的诊断效能和临床实用性。**结果** AILD组、HBVC组年龄和男性占比均高于HC组, 且AILD组男性占比高于HBVC组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。匹配前, 与HC组比较, HBVC组和AILD组血红蛋白(HB)、红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、白蛋白(ALB)水平明显降低($P<0.05$), 谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)水平明显升高($P<0.05$); 与HBVC组比较, AILD组WBC、PLT、ALB、ALP、GGT水平明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.001$), TBIL、DBIL水平明显降低($P<0.001$)。匹配后, 与HC组比较, AILD组HB、RBC、WBC、PLT、ALB水平明显降低, ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL水平明显升高($P<0.05$); 与HBVC组比较, AILD组HB、RBC、WBC、PLT、ALB、ALT、ALP、GGT水平明显升高, DBIL水平明显降低($P<0.05$)。ROC曲线分析显示, AST、GGT、ALP、DBIL对AILD与HC的预测价值较高($AUC=0.843$ 、 0.804 、 0.802 、 0.773); PLT、WBC、GGT、ALP对AILD与HBVC的预测价值较高($AUC=0.780$ 、 0.739 、 0.729 、 0.702)。在AILD与HC之间, 模型e(AST、ALP、DBIL三项联合)预测AILD的AUC为0.887, 敏感度为82.2%, 特异度为94.7%; 在AILD与HBVC之间, 模型d(ALP、GGT、PLT三项联合)预测AILD的AUC为0.829, 敏感度为78.5%, 特异度为80.6%。**结论** AST、ALP、DBIL联合诊断模型能较好地地区分无肝脏疾病的健康人群与AILD患者, 而PLT、ALP、GGT联合诊断模型则可有效区分HBVC与AILD患者。

[关键词] 肝炎, 自身免疫性; 碱性磷酸酶; γ -谷氨酰转氨酶

Development and evaluation of a diagnostic model for autoimmune liver disease based on clinical indicators

Jin Jia-Cheng^{1,2}, Yu Jia-Chi^{1,2}, Li Rui-Bing^{2*}, Li Mian-Yang^{2*}¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China²Department of Laboratory Medicine, the First Medical Centre of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author. Li Mian-Yang, E-mail: limianyang@301hospital.com.cn; Li Rui-Bing, E-mail: liruibing@plagh.org

[Abstract] **Objective** To develop and evaluate a diagnostic model for autoimmune liver disease (AILD) using clinical indicators. **Methods** A total of 181 AILD patients (AILD group) diagnosed in the Department of Gastroenterology or Rheumatology and Immunology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, from June 2019 to February 2024, 133**[作者简介]** 金家丞, 硕士研究生, 主要从事自身免疫性肝病诊断方面的研究**[通信作者]** 李绵洋, E-mail: limianyang@301hospital.com.cn; 李芮冰, E-mail: liruibing@plagh.org

patients with hepatitis B virus cirrhosis (HBVC) (HBVC group), and 100 healthy individuals (HC group) were included in the study cohort for retrospective analysis. Clinical data, blood routine tests, and biochemical indicators were compared among the groups. Propensity score matching was used to balance the effects of factors such as gender and age. Multivariate logistic regression analysis was applied to identify characteristic indicators for AILD. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic efficacy of single and combined indicators, and the optimal diagnostic model for AILD was constructed. The Hosmer-Lemeshow test was performed to assess the model's goodness-of-fit, while ROC analysis was employed to evaluate the predictive validity. Additionally, an independent validation cohort, including 91 AILD patients (AILD validation group), 82 HBVC patients (HBVC validation group), and 40 healthy individuals (HC validation group) who visited during the same period, was used to validate the diagnostic model. False-positive and false-negative rates were calculated to assess the diagnostic efficacy and clinical utility of the model. **Results** The age and the proportion of male patients in AILD and HBVC groups were higher than those in HC group, and the proportion of male patients in AILD group was higher than in HBVC group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Prior to matching, compared with HC group, HBVC group and AILD group had significantly lower levels of hemoglobin (HB), red blood cell count (RBC), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), and albumin (ALB) ($P < 0.05$), but significantly higher levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total bilirubin (TBIL), and direct bilirubin (DBIL) ($P < 0.05$). Compared with HBVC group, AILD group had significantly higher levels of WBC, PLT, ALB, ALP, and GGT ($P < 0.05$ or $P < 0.001$) but significantly lower levels of TBIL and DBIL ($P < 0.001$). After matching, compared with HC group, AILD group still had significantly lower levels of HB, RBC, WBC, PLT, and ALB, but significantly higher levels of ALT, AST, ALP, GGT, TBIL, and DBIL ($P < 0.05$). Compared with HBVC group, AILD group had significantly higher levels of HB, RBC, WBC, PLT, ALB, ALT, ALP, and GGT, but significantly lower levels of DBIL ($P < 0.05$). ROC analysis results showed that AST, GGT, ALP, and DBIL had high predictive values for differentiating AILD from HC (AUC=0.843, 0.804, 0.802, 0.773), while PLT, WBC, GGT, and ALP had high predictive values for differentiating AILD from HBVC (AUC=0.780, 0.739, 0.729, 0.702). For distinguishing AILD from HC, the combined model of AST, ALP, and DBIL (Model e) had an AUC of 0.887, with a sensitivity of 82.2%, and a specificity of 94.7%. For distinguishing AILD from HBVC, the combined model of ALP, GGT, and PLT (Model D) had an AUC of 0.829, with a sensitivity of 78.5% and a specificity of 80.6%. **Conclusions** The combined diagnostic model based on AST, ALP, and DBIL can effectively differentiate healthy individuals without liver diseases from AILD patients, while the combined diagnostic model based on PLT, ALP, and GGT can effectively distinguish HBVC from AILD patients.

[Key words] hepatitis, autoimmune liver disease; alkaline phosphatase; gamma-glutamyl transferase

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)^[1],它们在免疫介导的肝损伤中呈现共同的分子机制,即肝内CD4⁺和CD8⁺T细胞异常募集^[2]。这些T细胞对肝细胞或胆道细胞具有细胞毒性,可触发一系列病理过程^[3],包括肝纤维化的形成、肝硬化的演进乃至最终的肝衰竭^[4]。AILD和乙型肝炎均可引发持续的肝损伤,导致肝纤维化^[5]。AILD的诊断需要综合考虑病因、病史、临床表现、并发症及一系列检验、影像学检查和组织学检查结果等^[6]。而自身抗体如抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)、抗线粒体抗体等是临床医师诊断AILD的重要依据^[7-8],但临床上可见自身抗体呈阴性的病因不明的肝硬化患者,增加了诊断难度。肝穿刺活检通常被认为是诊断肝纤维化和肝硬化的“金标准”,但该方法具有一定的风险性,可能引起不适和并发症,仅部分患者接受。近年来,无创诊断技术(如代谢组学技术可筛选特异性生物标志物、剪切波弹性成像具有动态量化肝组织硬度的优势)在AILD各亚型及

肝纤维化分期评估中展现出较高的诊断效能,为临床提供了互补的无创评估策略,然而这些技术也存在一定局限性,难以在基层医疗机构中广泛普及。为此,本研究评估血常规和生化指标在AILD诊断中的效能,并通过指标联合分析,为AILD的诊断(尤其是自身抗体阴性的患者)提供一种新的无创诊断思路,也为临床推测肝硬化病因提供了有力支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2019年6月—2024年2月于解放军总医院第一医学中心消化内科或风湿免疫科确诊的181例AILD患者(AILD组)、133例乙型肝炎肝硬化(HBVC)患者(HBVC组)及100名健康人(HC组)作为研究队列进行回顾性分析。同时纳入同期于该院就诊的91例AILD患者(AILD验证组)、82例HBVC患者(HBVC验证组)及40名健康人(HC验证组)作为验证队列。研究队列与验证队列患者均依据国际AILD/HBVC诊断标准,经症状、体征、影像学、实验室及病理检查确诊^[9-11]。排除标准:(1)其他继发性肝硬化疾病,如酒精性肝硬化、药物性肝硬化等;(2)进展至肝硬化癌变期;(3)合并糖尿病、代谢综合

征、血液系统疾病及其他严重疾病。Child-Pugh评分是评估肝功能储备和预测肝硬化预后的重要依据,综合考量胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹水和肝性脑病等5项指标,根据异常程度赋予不同的分值,总分越高表明肝功能损害越严重。依据Child-Pugh评分将患者分为代偿期(总分<7分)与失代偿期(总分≥7分)。本研究获解放军总医院第一医学中心伦理委员会批准(2024-435-01)。

1.2 临床资料收集 收集研究对象的一般情况和疾病相关信息,包括年龄、性别、就诊原因、并发症等。所有数据均经匿名处理。

1.3 血常规、生化指标检测 收集研究对象的血常规、生化指标等实验室检查结果。所有血液样本均在患者空腹状态下于清晨使用EDTA抗凝管和分离胶促凝管采集,采血量均为5 ml。(1)使用EDTA抗凝管采集的血液样本采用希森美康 Sysmex XN9100 血细胞分析仪分析血红蛋白(hemoglobin, HB)水平、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性分叶核粒细胞比值(neutrophil percentage, NEUT%)、血小板计数(platelet count, PLT)。(2)使用分离胶促凝管采集的血液样本以3000 r/min离心10 min,分离血清,采用罗氏 Cobas C 701 全自动生化分析仪检测血白蛋白(albumin, ALB)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)水平。

1.4 AILD诊断模型的建立及评估 采用倾向性评分匹配法平衡性别、年龄等因素的影响。根据多因素回归分析样本量原则,纳入的样本量至少为自变量数量的10倍,同时将匹配容差(caliper)设置为0.05。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各临床指标对AILD与HC、HBVC的预测价值。根据Youden指数(敏感度+特异度-1)选择最佳截断值,以确定各指标的最佳诊断阈值,使模型在敏感度和特异度之间达到最佳平衡。选择AUC值较高的至少3个指标,使用二元logistic回归方法建立联合诊断模型,采用Hosmer-Lemeshow检验进行模型的拟合优度检验,评估模型的拟合效果。采用ROC曲线分析各诊断模型的预测价值。为了全面评估各诊断模型的性能,选择独立的验证队列对构建的诊断模型进行验证,计算模型的假阳性率和假阴性率,评估模型的诊断效能和临床实用性。

1.5 统计学处理 采用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料采用Kolmogorov-Smirnov法进行正态性

检验,符合正态分布且方差齐者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Tamhane's T_2 检验;非正态分布或方差不齐者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,多组间比较则采用Kruskal-Wallis检验,进一步两两比较采用Nemenyi检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,当总样本量 $n<40$ 或理论频数 $t<1$ 时,采用Fisher精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 各组性别、年龄差异有统计学意义($\chi^2=97.54, 42.84, P<0.05$)。HBVC组男性占比高于HC组,AILD组男性占比高于HC组和HBVC组,差异均有统计学意义($P<0.05$);HBVC组、AILD组患者年龄均高于HC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AILD组代偿期者占77.3%,失代偿期者占22.7%;HBVC组代偿期者占74.4%,失代偿期者占25.6%;两组肝硬化分期比例差异无统计学意义($\chi^2=2.33, P=0.13$)。进一步分析发现,AILD组主要因肝功能异常就诊(44.2%),而HBVC组最常见的就诊原因为间断呕血、黑便(51.9%)。此外,AILD组患者中约34.8%合并其他自身免疫性疾病(表1)。

2.2 各组血常规及生化指标比较 各组HB、RBC、WBC、PLT、ALB、ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。与HC组比较,HBVC组和AILD组HB、RBC、WBC、PLT、ALB水平明显降低($P<0.05$),ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL水平明显升高($P<0.05$);与HBVC组比较,AILD组WBC、PLT、ALB、ALP、GGT水平明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.001$),TBIL、DBIL水平明显降低($P<0.001$)(表2)。

倾向性评分匹配后,与HC组比较,AILD组HB、RBC、WBC、PLT、ALB水平明显降低,ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL水平明显升高($P<0.05$);与HBVC组比较,AILD组HB、RBC、WBC、PLT、ALB、ALT、ALP、GGT水平明显升高,DBIL水平明显降低($P<0.05$)(表3)。

2.3 建立logistic回归模型预测AILD的价值

2.3.1 各临床指标对AILD与HC、HBVC的预测价值 ROC曲线分析显示,AST、GGT、ALP、DBIL对AILD与HC的预测价值较高,AUC依次为0.843、0.804、0.802、0.773;PLT、WBC、GGT、ALP对AILD与HBVC的预测价值较高,AUC依次为0.780、0.739、0.729、0.702(表4)。

2.3.2 AILD诊断模型的ROC曲线分析及验证结果 选择AUC值较高的至少3个临床指标建立联合诊断模型,ROC曲线分析显示,在AILD与HC的预测

表1 各组临床资料比较

Tab.1 Comparison of the clinical characteristics of each group

指标	HC组(n=100)	HBVC组(n=133)	AILD组(n=181)	χ^2/F	P
性别[男,例(%)]	47(47.0)	92(69.2) ⁽¹⁾	27(14.9) ⁽¹⁾⁽²⁾	97.54	<0.05
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	44±12	55±11 ⁽¹⁾	58±12 ⁽¹⁾	39.77	<0.05
肝硬化分期[例(%)]				0.58	0.446
代偿期	-	99(74.4)	140(77.3)		
失代偿期	-	34(25.6)	41(22.7)		
就诊原因[例(%)]				110.50	<0.05
发现肝硬化	-	47(35.3)	20(11.0)		
间断呕血、黑便	-	69(51.9)	29(16.0)		
肝功能异常	-	6(4.5)	80(44.2)		
其他自身免疫性疾病症状	-	0	25(13.8)		
并发症[例(%)]					
结缔组织病	-	0	27(14.9)	-	<0.05
干燥综合征	-	0	22(12.2)	-	<0.05
系统性红斑狼疮	-	0	7(3.9)	-	<0.05
类风湿性关节炎	-	0	7(3.9)	-	<0.05

“-”示无数据；HC.健康对照；HBVC.乙型肝炎肝硬化；AILD.自身免疫性肝病；与HC组比较，(1) $P<0.05$ ；与HBVC组比较，(2) $P<0.05$

表2 各组血常规及生化指标比较[M(Q₁, Q₃)]Tab.2 Comparison of blood routine and biochemical indexes between each groups [M(Q₁, Q₃)]

指标	HC组(n=100)	HBVC组(n=133)	AILD组(n=181)	P
HB(g/L)	138(129, 149)	113(89, 138) ⁽¹⁾	122(97, 134) ⁽¹⁾	<0.001
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.63(4.30, 5.07)	3.96(3.15, 4.56) ⁽¹⁾	4.02(3.45, 4.37) ⁽¹⁾	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	5.74(4.84, 6.97)	3.44(2.10, 5.19) ⁽¹⁾	5.12(3.26, 6.54) ⁽¹⁾⁽³⁾	<0.001
NEUT%	0.585(0.528, 0.646)	0.588(0.532, 0.672) ⁽¹⁾	0.584(0.499, 0.675)	0.719
PLT($\times 10^9/L$)	222.0(186.8, 269.8)	69.0(47.0, 122.5) ⁽¹⁾	161.0(81.5, 236.0) ⁽¹⁾⁽³⁾	<0.001
ALB(g/L)	47.7(45.9, 49.7)	38.1(32.9, 42.4) ⁽¹⁾	40.3(34.9, 45.1) ⁽¹⁾⁽²⁾	<0.001
ALT(U/L)	13.7(10.7, 20.5)	19.6(15.1, 27.8) ⁽¹⁾	23.3(13.9, 39.5) ⁽¹⁾	<0.001
AST(U/L)	16.3(14.2, 19.3)	26.6(20.9, 34.8) ⁽¹⁾	29.4(21.5, 53.2) ⁽¹⁾	<0.001
ALP(U/L)	66.5(54.6, 78.2)	78.4(65.7, 102.4) ⁽¹⁾	119.8(80.7, 178.5) ⁽¹⁾⁽³⁾	<0.001
GGT(U/L)	16.1(12.2, 21.1)	27.7(17.8, 46.1) ⁽¹⁾	48.8(24.9, 114.9) ⁽¹⁾⁽³⁾	<0.001
TBIL($\mu\text{mol}/L$)	9.2(6.5, 11.4)	18.5(11.6, 25.6) ⁽¹⁾	12.3(8.75, 18.4) ⁽¹⁾⁽³⁾	<0.001
DBIL($\mu\text{mol}/L$)	2.3(1.8, 2.8)	7.4(4.25, 10.4) ⁽¹⁾	4.3(2.4, 9.6) ⁽¹⁾⁽³⁾	<0.001

HC.健康对照；HBVC.乙型肝炎肝硬化；AILD.自身免疫性肝病；HB.血红蛋白；RBC.红细胞计数；WBC.白细胞计数；NEUT%.中性分叶核粒细胞比值；PLT.血小板计数；ALB.白蛋白；ALT.谷丙转氨酶；AST.谷草转氨酶；GGT. γ -谷氨酰转氨酶；TBIL.总胆红素；DBIL.直接胆红素；与HC组比较，(1) $P<0.001$ ；与HBVC组比较，(2) $P<0.05$ ，(3) $P<0.001$

中，模型e联合了AST、ALP、DBIL这3个指标，其AUC为0.887。而在AILD与HBVC的预测中，模型D联合了ALP、GGT、PLT这3个指标，其AUC为0.829。为了全面评估各模型的性能，选择验证队列AILD验证组、HBVC验证组、HC验证组进行验证。AILD验证组男8例(8.8%)，女83例(91.2%)，女性占比较高；HBVC验证组男70例(85.4%)，女12例(14.6%)，男性占比较高；HC验证组男20例(48.8%)，女21例(51.2%)，性别分布相对均衡。三组年龄分别为(62±9)岁、(53±11)岁、(47±9)岁。各组性别、年

龄差异有统计学意义($\chi^2=97.54$, $F=39.77$, $P<0.05$)。验证结果显示，在AILD与HC之间，模型e预测AILD的假阳性率控制在7.5%，假阴性率为13.2%；在AILD与HBVC之间，模型D预测AILD的假阳性率控制在19.8%，假阴性率为15.4%(表5)。在AUC相近时，优先选择假阳性率/假阴性率更均衡的模型，以提升临床实用性，综合考虑最终选择模型e、模型D作为最佳诊断模型。

2.3.3 Logistic回归模型对AILD与HC、HBVC的预测价值 在AILD与HC之间，模型e预测AILD的

表3 倾向性评分匹配后AILD组分别与HC组、HBVC组血常规及生化指标比较[M(Q₁, Q₃)]Tab.3 The blood routine and biochemical indexes of AILD group were compared with HC group and HBVC group after propensity score matching [M(Q₁, Q₃)]

指标	AILD组与HC组匹配				AILD组与HBVC组匹配			
	HC组(n=56)	AILD组(n=56)	Z	P	HBVC组(n=68)	AILD组(n=68)	Z	P
HB(g/L)	134.0(123.5, 140.8)	122.5(102.5, 134.8)	-0.326	0.002	101.5(84.8, 124.3)	124.0(107.0, 137.0)	-3.192	<0.001
RBC($\times 10^{12}$ /L)	4.48(4.21, 4.79)	4.14(3.73, 4.51)	-3.570	<0.001	3.64(2.98, 4.28)	4.05(3.53, 4.53)	-2.449	0.014
WBC($\times 10^9$ /L)	5.61(4.93, 7.00)	5.13(3.74, 6.69)	-2.372	0.018	2.84(1.88, 4.89)	5.37(3.84, 7.18)	-4.886	<0.001
NEUT%	0.595(0.537, 0.663)	0.598(0.530, 0.689)	-0.105	0.917	0.594(0.537, 0.676)	0.598(0.538, 0.684)	-0.029	0.977
PLT($\times 10^9$ /L)	253.0(192.3, 294.0)	167.0(91.3, 265.5)	-3.597	<0.001	67.5(47.0, 118.5)	169.0(84.0, 229.0)	-5.685	<0.001
ALB(g/L)	46.9(45.6, 48.4)	42.9(36.5, 47.3)	-4.548	<0.001	37.2(31.2, 41.2)	41.0(35.1, 45.3)	-2.633	0.008
ALT(U/L)	14.3(10.8, 21.2)	22.4(13.6, 33.9)	-6.268	<0.001	18.4(14.4, 26.9)	28.0(13.7, 45.9)	-2.205	0.027
AST(U/L)	17.0(14.4, 20.0)	27.0(19.2, 41.8)	-5.517	<0.001	26.5(20.2, 34.1)	29.8(20.3, 56.0)	-1.492	0.136
ALP(U/L)	67.9(54.7, 78.6)	106.2(73.3, 196.1)	-5.540	<0.001	77.2(61.5, 99.9)	110.9(73.4, 185.3)	-3.974	<0.001
GGT(U/L)	15.5(12.2, 21.7)	45.6(20.0, 114.2)	-4.389	<0.001	25.3(15.8, 37.6)	50.3(24.3, 139.2)	-4.684	<0.001
TBIL(μ mol/L)	8.4(6.0, 11.1)	12.5(9.0, 22.1)	-4.986	<0.001	17.3(10.0, 23.9)	13.5(9.7, 21.6)	-1.184	0.237
DBIL(μ mol/L)	2.2(1.7, 2.9)	3.6(2.6, 11.3)	-5.947	<0.001	6.3(3.4, 10.4)	3.6(2.2, 10.0)	-2.212	0.027

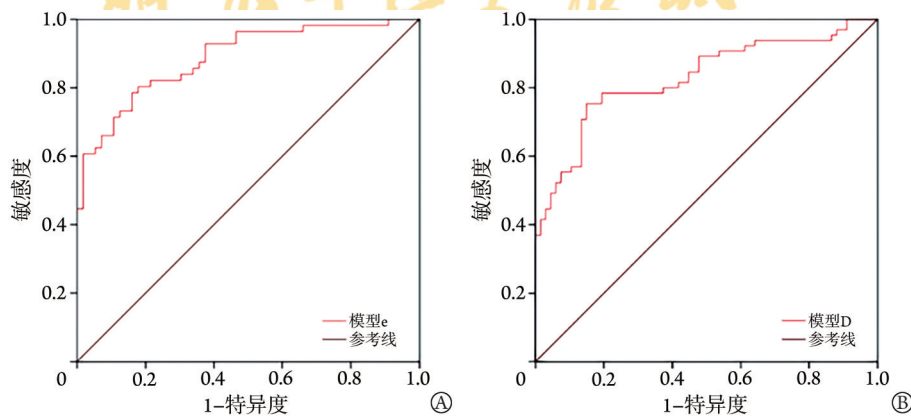
HC. 健康对照; HBVC. 乙型肝炎肝硬化; AILD. 自身免疫性肝病; HB. 血红蛋白; HBC. 红细胞计数; WBC. 白细胞计数; NEUT%. 中性分叶核粒细胞比值; PLT. 血小板计数; ALB. 白蛋白; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; ALP. 碱性磷酸酶; GGT. γ -谷氨酰转氨酶; TBIL. 总胆红素; DBIL. 直接胆红素

AUC为0.887, 敏感度为82.2%, 特异度为94.7% (图1A), logistic回归模型方程为: $\text{logit}(P)=6.156-0.127\text{AST}(\text{U/L})-0.028\text{ALP}(\text{U/L})-0.334\text{DBIL}(\mu\text{mol/L})$ 。Hosmer-Lemeshow检验显示 $P=0.582$, 拟合良好。在AILD与HBVC之间, 模型D预测AILD的AUC为0.829, 敏感度为78.5%, 特异度为80.6%(图1B), logistic回归模型方程为: $\text{logit}(P)=3.280-0.011\text{PLT}(\times 10^9/\text{L})-0.013\text{ALP}(\text{U/L})-0.012\text{GGT}(\text{U/L})$ 。Hosmer-Lemeshow检验显示 $P=0.285$, 拟合良好。

3 讨论

流行病学研究显示, 欧洲、北美和亚太地区

AILD的发病率呈上升趋势^[12]。AILD在女性中的发病率明显高于男性, 呈现出性别差异^[13], 原因可能与性激素水平、遗传和身体结构等因素相关^[14]。本研究发现, 44.2%的AILD患者因肝功能异常就诊。AILD早期多无明显症状, 但随着病情进展, 可能发展为失代偿性肝硬化, 出现腹水、肝性脑病或静脉曲张出血等严重并发症, 危及生命^[15]。此外, AILD患者常伴有干燥综合征、结缔组织病等其他自身免疫性疾病, 可能与细胞凋亡导致的免疫介导损伤有关^[16]。因此, 在临床诊断中, 对于原因不明的肝硬化患者, 若同时伴有其他自身免疫性疾病应高度怀疑AILD的可能。



HC. 健康对照; HBVC. 乙型肝炎肝硬化; AILD. 自身免疫性肝病; WBC. 白细胞计数; PLT. 血小板计数; AST. 谷草转氨酶; ALP. 碱性磷酸酶; GGT. γ -谷氨酰转氨酶; DBIL. 直接胆红素; 模型e. 采用AST、ALP、DBIL; 模型D. 采用ALP、GGT、PLT; A. AILD与HC之间的ROC曲线; B. AILD与HBVC之间的ROC曲线

图1 基于logistic回归模型诊断AILD的ROC曲线

Fig.1 ROC curve of AILD diagnosis based on logistic regression model diagnosis

表 4 各临床指标预测 AILD 与 HC、HBVC 的 ROC 曲线分析结果

Tab. 4 ROC curve analysis results of blood routine and biochemical indicators in predicting AILD from HC and HBVC

指标	AUC	敏感度	特异度	截断值	P
AILD 与 HC					
HB	0.673	0.643	0.724	128.2 g/L	0.002
RBC	0.696	0.518	0.821	4.16×10 ¹² /L	<0.001
WBC	0.630	0.464	0.768	4.91×10 ⁹ /L	0.018
NEUT%	0.506	0.125	0.982	0.439	0.917
PLT	0.697	0.464	0.982	142.8×10 ⁹ /L	<0.001
ALB	0.749	0.554	0.929	43.8 g/L	<0.001
ALT	0.694	0.500	0.839	22.6 U/L	<0.001
AST	0.843	0.679	0.875	21.75 U/L	<0.001
ALP	0.802	0.625	0.893	91.65 U/L	<0.001
GGT	0.804	0.643	0.929	35.65 U/L	<0.001
TBIL	0.740	0.714	0.643	10.05 μmol/L	<0.001
DBIL	0.773	0.750	0.732	2.65 μmol/L	<0.001
AILD 与 HBVC					
HB	0.656	0.698	0.669	114.50 g/L	0.002
RBC	0.618	0.714	0.515	3.655×10 ¹² /L	0.021
WBC	0.739	0.778	0.652	3.72×10 ⁹ /L	<0.001
NEUT%	0.520	0.206	0.909	0.597	0.701
PLT	0.780	0.841	0.576	77.5×10 ⁹ /L	<0.001
ALB	0.626	0.436	0.833	42.65 g/L	0.014
ALT	0.611	0.524	0.758	26.85 U/L	0.029
AST	0.586	0.397	0.864	37.50 U/L	0.092
ALP	0.702	0.571	0.818	103.45 U/L	<0.001
GGT	0.729	0.683	0.758	37.85 U/L	<0.001
TBIL	0.555	0.730	0.485	17.85 μmol/L	0.284
DBIL	0.609	0.381	0.879	2.94 μmol/L	0.033

HC. 健康对照; HBVC. 乙型肝炎肝硬化; AILD. 自身免疫性肝病; HB. 血红蛋白; RBC. 红细胞计数; WBC. 白细胞计数; NEUT%. 中性分叶核粒细胞比值; PLT. 血小板计数; ALB. 白蛋白; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; ALP. 碱性磷酸酶; GGT. γ-谷氨酰转氨酶; TBIL. 总胆红素; DBIL. 直接胆红素

目前, 临床生化指标在 AILD 的诊断中发挥关键作用, 其中 ALB、AST、ALT 被视为核心指标。对于肝硬化患者, ALB 合成不足与消耗过多的现象尤为显著, 其机制与全身炎症反应和氧化应激密切相关^[17]。在肝细胞损伤时 AST、ALT 水平明显升高, 是肝细胞损伤的敏感标志物^[18]。其中, ALT 因特异性高, 成为评估肝功能的重要参数^[19]。值得注意的是, AILD 患者常伴随 AST 和 ALT 水平异常。在诊断时, 除对上述酶类指标进行检测外, 还应综合考虑 ANA、抗平滑肌抗体 (anti-smooth muscle antibody, ASMA) 及球蛋白等其他因素, 以对 AILD 患者病情进行全面评估^[20]。此外, 胆红素作为重要的生化指标,

其水平升高可能提示存在胆汁淤积或肝脏疾病^[21]。血清胆红素可分为 DBIL 和 TBIL, 检测二者可更准确地诊断肝脏疾病或胆道梗阻。

ALP 也是肝损伤的重要生化指标, 胆管梗阻通常伴随 ALP 水平明显升高, 原因为 ALP 在小管中的合成增加, 并易位至窦状隙, 在胆管梗阻的情况下, 肝细胞会增加 ALP 的合成, 以应对胆汁流动障碍。同时, 由于胆汁反流进入血液, 可使血清中 ALP 水平进一步升高^[22]。值得注意的是, 即使在梗阻程度较轻、血清胆红素水平尚无明显变化的情况下, ALP 水平也可能出现升高。与 ALP 相比, 阻塞性肝病患者 GGT 水平升高更为明显, 其增幅往往是 ALP 的数倍, 提示 GGT 在检测肝阻塞性病变时具有更高的敏感度, 二者联合检测可更准确地判断肝脏疾病的具体类型和严重程度^[23]。当观察到肝源性 ALP 升高时应进一步评估是否存在原发性胆道炎或 PSC 等疾病。本研究发现, AILD 患者的显著特征为 ALP 和 (或)GGT 水平明显升高, 且与 HBVC 患者存在明显差异。然而, AILD 组与 HBVC 组 ALT、AST 水平差异无明显统计学意义。

任何单一生物标志物的检测都存在一定程度的局限性, 因此, 本研究采用联合检测多指标的策略, 以期为 AILD 的诊断提供参考。结果显示, 倾向性评分匹配后, AILD 与 HC 在 HB、RBC、WBC、PLT、ALB、ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL 水平方面存在明显差异; AILD 与 HBVC 在 HB、RBC、WBC、PLT、ALB、ALT、ALP、GGT、DBIL 水平方面存在明显差异。进一步 ROC 曲线分析显示, 基于 AST、ALP、DBIL (模型 e) 或 ALP、GGT、PLT (模型 D) 构建的 logistic 回归模型为提高临床诊断的准确性提供了有力支持。此外, 本研究选择验证队列对 logistic 回归模型进行性能评估, 结果显示, 在预测 AILD 与 HBVC 时, 模型假阳性率控制在 19.8%, 提示在 HBVC 患者中, 仅 19.8% 被错误地预测为 AILD, 从而确保了模型的高特异性; 同时, 模型假阴性率为 15.4%, 提示在真正的 AILD 患者中, 有 15.4% 可能被遗漏。在预测 AILD 与 HC 时, 模型假阳性率和假阴性率分别达到 7.5% 和 13.2%, 提示在 HC 中, 有 7.5% 被错误地预测为 AILD 患者, 有 13.2% 可能被遗漏或误诊。尽管这两个率较高, 但考虑到医学诊断的复杂性和多样性, 该模型仍提供了有价值的参考。本研究在模型构建阶段通过倾向性评分匹配消除了年龄、性别的混杂效应, 确保筛选出的指标 (如 AST、ALP) 与 AILD 的关联性独立于人口学因素。尽管验证队列未进行匹配以反映真实临床场景, 但模型仍展现出较高的鉴别效能 (AUC>0.8), 提示这些指标可能具有跨人群的稳定性。然而值得注意的是,

表5 各诊断模型预测AILD与HC、HBVC的ROC曲线分析结果及验证结果

Tab.5 ROC curve analysis results and validation results of each diagnostic model in predicting AILD, HC and HBVC

模型	指标	ROC曲线分析结果		验证结果	
		AUC(95%CI)		假阳性率(%)	假阴性率(%)
AILD与HC					
模型a	AST、GGT、ALP、DBIL	0.901(0.844-0.937)		12.5	15.4
模型b	AST、GGT、DBIL	0.905(0.850-0.959)		20.0	19.8
模型c	AST、GGT、ALP	0.858(0.788-0.928)		20.0	15.4
模型d	GGT、ALP、DBIL	0.870(0.802-0.937)		17.5	15.4
模型e	AST、ALP、DBIL	0.887(0.828-0.947)		7.5	13.2
AILD与HBVC					
模型A	WBC、ALP、GGT、PLT	0.830(0.759-0.901)		22.2	16.8
模型B	WBC、ALP、PLT	0.828(0.757-0.900)		18.5	19.8
模型C	WBC、GGT、PLT	0.819(0.746-0.892)		27.2	24.2
模型D	ALP、GGT、PLT	0.829(0.757-0.900)		19.8	15.4
模型E	WBC、ALP、GGT	0.805(0.731-0.880)		24.7	26.4

HC. 健康对照; HBVC. 乙型肝炎肝硬化; AILD. 自身免疫性肝病; WBC. 白细胞计数; PLT. 血小板计数; AST. 谷草转氨酶; ALP. 碱性磷酸酶; GGT. γ -谷氨酰转氨酶; DBIL. 直接胆红素

验证队列中AILD组女性占比高于HBVC组(91.2% vs. 14.6%), 后续研究需扩大样本量, 并在性别平衡的队列中进一步验证模型的效能, 以确保其在更广泛人群中的适用性。

综上所述, 本研究基于常规临床指标构建了简便、经济且高效的AILD预测模型, 为临床筛查AILD提供了新思路。然而, 受限于回顾性研究设计和样本量不足, 诊断结果的准确性可能受选择偏倚的影响, 且目前模型仅能实现AILD的初步预测, 对于复杂及隐匿型病例仍需探索更具特异性的生物标志物。目前已有研究表明, AST/血小板比值指数(AST to platelet ratio index, APRI)在评估 $\geq S_1$ 期肝纤维化中具有良好效能^[24]。此外, 代谢组学在鉴别AIH与PBC方面展现出潜力, 提示多维度指标整合可能提升诊断精准度。未来的研究应进一步优化模型, 扩大样本量, 减少偏倚, 并结合多种生物标志物, 以提高诊断的准确性和适用性, 为临床实践提供更有力的支持。

【参考文献】

- [1] Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis[J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27(1): 58-69.
- [2] Renand A, Cervera-Marzal I, Gil L, et al. Integrative molecular profiling of autoreactive CD4 T cells in autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2020, 73(6): 1379-1390.
- [3] 张利萍, 张纪元, 屈蒙蒙, 等. 黏膜相关恒定T细胞在肝脏疾病中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(4): 461-467.
- [4] Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(2): 158-176.
- [5] Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, et al. Liver fibrosis:

pathophysiology and clinical implications[J]. WIREs Mech Dis, 2020, 13(1): e1499.

- [6] 尹全乐, 张红霞, 陈旭, 等. 自身免疫性肝病患者腹部淋巴结肿大的临床及影像学特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(10): 1201-1207.
- [7] Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. BMJ, 2023, 380: e070201.
- [8] 李琼, 田爱平, 毛永武, 等. 抗核抗体谱对AIH-PBC OS及单纯AIH患者激素应答的影响[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(1): 64-69.
- [9] 马雄, 王绮夏, 肖潇, 等. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- [10] 尤红, 段维佳, 李淑香, 等. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 35-41.
- [11] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [12] Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases[J]. Gut, 2021, 70(10): 1989-2003.
- [13] Invernizzi F, Cilla M, Trapani S, et al. Gender and autoimmune liver diseases: relevant aspects in clinical practice[J]. J Pers Med, 2022, 12(6): 123-134.
- [14] Abu Rmilah A, Fencel R, Watt K, et al. Association of α_1 antitrypsin phenotype and development of advanced liver disease and pulmonary complications before and after liver transplantation[J]. Transplantation, 2021, 105(7): 1576-1584.
- [15] Baumgartner K, Cooper J, Smith A, et al. Liver disease: cirrhosis[J]. FP Essent, 2021, 511: 36-43.
- [16] Rojas M, Ramirez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, et al. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity[J]. J Autoimmun, 2022, 12(6): 102-110.
- [17] Paar M, Fengler VH, Rosenberg DJ, et al. Albumin in patients with liver disease shows an altered conformation[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 731-746.
- [18] Wang Y, Shi C, Guo J, et al. Distinct types of cell death and

- implications in liver diseases: an overview of mechanisms and application[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(6): 1413-1424.
- [19] Harrington C, Krishnan S, Mack CL, *et al.* Noninvasive biomarkers for the diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2022, 76(6): 1862-1879.
- [20] Smith A, Baumgartner K, Cooper J, *et al.* Liver disease: evaluation of patients with abnormal liver test results[J]. *FP Essent*, 2021, 511: 11-22.
- [21] Zhang E, Huang W. Guarding the gate against hyperbilirubinaemia [J]. *Gut*, 2023, 72(3): 413-414.
- [22] Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1344-1354.
- [23] Kalas MA, Chavez L, Leon M, *et al.* Abnormal liver enzymes: a review for clinicians[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(11): 1688-1698.
- [24] Sarkari M, Chaudhary S, Gautam BK. Assessment of the fibrosis score and the Child-Turcotte-Pugh (CTP) score in patients with chronic liver disease in India[J]. *Cureus*, 2024, 16(11): 747-758.

(责任编辑: 纪方方)



解放军医学杂志®