

# 肝胆影像学指标对乙肝后肝硬化门静脉高压症患者肝功能预测价值

胡竞雄<sup>1</sup> 周静<sup>2</sup> 黄茜<sup>1</sup> 马瑞颖<sup>3</sup> 彭文广<sup>1</sup> 钟跃思<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 探讨肝胆影像学指标对乙型肝炎（乙肝）后肝硬化门静脉高压症患者肝功能的预测价值。方法 回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 12 月在中山大学附属第三医院诊治的 429 例乙肝后肝硬化门静脉高压症患者临床资料。其中男 382 例,女 47 例;平均年龄 (52 ± 11) 岁。患者签署知情同意书,符合医学伦理学规定。采用 CT 或 MRI 检查测量胆囊壁厚度、胆囊截面积、脾脏截面积及肝右叶厚度。肝功能评估采用 Child-Pugh 评分和 ICGR15。采用多因素线性回归建立 Child-Pugh 评分预测模型,以 R<sup>2</sup> 和均方根误差 (RMSE) 评估预测模型。采用 Logistic 回归分析建立 ICGR15 预测模型,ROC 曲线评估预测模型。结果 胆囊壁厚度、胆囊截面积与右肝厚度的比值与 Child-Pugh 评分相关,预测模型方程为 Child-Pugh 评分 = 4.841 + 0.177X<sub>1</sub> + 0.175X<sub>2</sub>, 其中 X<sub>1</sub> 为胆囊壁厚度, X<sub>2</sub> 为胆囊截面积 / 右肝厚度的值; R<sup>2</sup> 值为 0.600 2, RMSE 为 0.539。右肝厚度、胆囊壁厚度和脾脏截面积与 ICGR15 相关,预测模型为  $P(Y=1|X) = \frac{\exp(3.032 - 0.672X_1 + 0.477X_2 + 0.017X_3)}{1 + \exp(3.032 - 0.672X_1 + 0.477X_2 + 0.017X_3)}$ , 其中 X<sub>1</sub> 为右肝厚度, X<sub>2</sub> 为胆囊壁厚度, X<sub>3</sub> 为脾脏截面积; 模型 ROC 曲线下面积为 0.814, 敏感度、特异度分别为 0.86、0.63。结论 肝胆影像学指标作为无创检查指标,能较准确地预测乙肝后肝硬化门静脉高压症患者肝功能。

**【关键词】** 高血压, 门静脉; 影像学指标; Child-Pugh 评分; ICGR15; 肝功能试验; 预测

**Predictive value of hepatobiliary imaging indexes for liver function in patients with portal hypertension due to post-hepatitis B cirrhosis** Hu Jingxiong<sup>1</sup>, Zhou Jing<sup>2</sup>, Huang Qian<sup>1</sup>, Ma Ruiying<sup>3</sup>, Peng Wenguang<sup>1</sup>, Zhong Yuesi<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; <sup>2</sup>School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China

Corresponding author: Zhong Yuesi, Email: zhyues@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate hepatobiliary imaging indexes in predicting liver function in patients with portal hypertension due to post-hepatitis B cirrhosis. **Methods** Clinical data of 429 patients with portal hypertension due to post-hepatitis B cirrhosis admitted to the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2012 to December 2018 were retrospectively analyzed. Among them, 382 patients were male and 47 female, aged (52±11) years on average. The informed consents of all patients were obtained and the local ethical committee approval was received. The thickness of gallbladder wall, the cross-sectional area of gallbladder, cross-sectional area of spleen and thickness of right liver lobe were quantitatively measured by CT scan or MRI. Liver function was evaluated by Child-Pugh score and ICGR15. Child-Pugh prediction model was established by multivariate linear regression analysis, and evaluated by R<sup>2</sup> and root-mean-square error (RMSE). ICGR15 prediction model was established by Logistic regression analysis and evaluated by the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2021.05.013

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81470680)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院肝胆外科<sup>1</sup>, 感染科<sup>3</sup>; 100872 北京, 中国人民大学统计学学院<sup>2</sup>

通信作者: 钟跃思, Email: zhyues@mail.sysu.edu.cn

ROC curve. **Results** The thickness of gallbladder wall and the ratio of cross-sectional area of gallbladder to thickness of right liver lobe were related to the Child-Pugh score. The equation of prediction model: Child-Pugh score=4.841+0.177X<sub>1</sub>+0.175X<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> is the thickness of gallbladder wall, X<sub>2</sub> is the ratio of cross-sectional area of gallbladder to thickness of right liver lobe. The R<sup>2</sup> value was 0.600 2 and RMSE was 0.539. The thickness of right liver lobe, thickness of gallbladder wall, and cross-sectional area of spleen were related to ICGR15. The prediction model:  $P(Y=1|X) = \frac{\exp(3.032-0.672X_1+0.477X_2+0.017X_3)}{1+\exp(3.032-0.672X_1+0.477X_2+0.017X_3)}$ , X<sub>1</sub> is thickness of right liver lobe, X<sub>2</sub> is thickness of gallbladder wall and X<sub>3</sub> is cross-sectional area of spleen. The area under the ROC curve (AUC) of the prediction model was 0.814, and the sensitivity was 0.86 and the specificity was 0.63. **Conclusions** As non-invasive indexes, hepatobiliary imaging indexes can relatively accurately predict the liver function of patients with portal hypertension due to post-hepatitis B cirrhosis.

**【Key words】** Hypertension, portal; Imaging indicators; Child-Pugh score; ICGR15; Liver function tests; Forecasting

门静脉高压症是肝硬化导致的门静脉压力升高引起的一组临床综合征,晚期会出现不同程度的肝损害以及消化道出血、肝性脑病等严重并发症<sup>[1-2]</sup>。乙型病毒性肝炎(乙肝)后肝硬化门静脉高压症的影像学表现常出现胆囊体积、胆囊壁厚度以及肝脏体积变化。乙肝后肝硬化患者常用的肝功能评估指标为 Child-Pugh 评分和 ICGR15。Child-Pugh 分级 A 级提示肝硬化代偿期,Child-Pugh 分级 B、C 级则提示肝硬化失代偿期<sup>[3]</sup>。ICGR15 是反映肝储备功能的理想指标<sup>[4-5]</sup>。ICGR15<0.10 提示肝储备功能良好,ICGR15 ≥ 0.10 提示肝储备功能受损<sup>[6-7]</sup>。本研究探讨乙肝后肝硬化门静脉高压症患者影像学指标与 Child-Pugh 评分和 ICGR15 之间的关系,旨在建立一种无创便捷的预测模型评估患者肝功能。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析 2012 年 1 月至 2018 年 12 月在中山大学附属第三医院肝胆外科诊治的 429 例乙肝后肝硬化门静脉高压症患者临床资料。其中男 382 例,女 47 例;平均年龄(52 ± 11)岁。所有患者均签署由医院伦理委员会批准的患者知情同意书,符合医学伦理学规定。

### 二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:(1)经我院临床医师诊断为肝硬化门静脉高压症,且 HBsAg(+);(2)在我院接受 CT 或 MRI 检查且影像资料完整;(3)在我院接受过与肝硬化相关的实验室指标检查或肝功能储备检查;(4)CT 或 MRI 检查时间与实验室指标检查

或肝储备功能检查时间间隔不超过 3 d。

2. 排除标准:(1)各种原因导致行肝切除及胆囊切除;(2)酒精性肝硬化、自身免疫性肝硬化、代谢性肝硬化等非乙肝后肝硬化;(3)急性或慢性胆囊炎、胆囊结石、胆囊腺肌症等胆囊自身性病。

### 三、研究方法

1. 研究分组:将入选患者以 8:2 的比例随机分为实验组和验证组。实验组的数据用于建立预测模型,验证组的数据用于验证预测模型的准确性。

2. CT 检查:采用日本 Toshiba 公司 Aquilion One 320 排 CT 扫描仪。患者取仰卧位,身体置于检查床中心,扫描层厚 5 mm,螺距 54,床速 15 mm/s,平均电流 270 mA,电压 120 kV。扫描范围从膈顶至双肾下缘。增强扫描所用造影剂为德国拜耳先灵医药股份有限公司生产的碘普罗胺(1.5 ml/kg),高压注射器注射,注射速率 4 ml/s。

3. MRI 检查:采用美国 GE healthcare 公司生产的 3.0T MRI 成像仪,体部 8 通道阵列线圈进行上腹部 MRI 平扫及增强扫描。扫描序列:T1WI、T2WI、LAVA 动态增强扫描。LAVA 动态增强扫描采用 Fast TOF SPQR 序列:TR/TE=3.7 ms/1.7 ms,层厚=3 mm,层间距=1.5 mm,矩阵=256 × 256;视野(field of view, FOV)=38 cm。增强扫描所用造影剂钆喷酸葡甲胺(0.2 mmol/kg),高压注射器肘静脉注射,注射速率 3 ml/s。

4. 影像学指标测量:CT 或 MRI 测量 4 个影像学指标,包括胆囊截面积、脾脏截面积、胆囊壁厚度和右肝厚度。影像指标的测量需要在横截面及冠状面上各测量一次,取其平均值作为测量结果。在测量胆囊截面积时,选取胆囊长径最大的截面,在

此截面上测量胆囊的长径与宽径,以长径和宽径的乘积作为胆囊的截面积。胆囊壁的厚度也在此截面上测量。在测量脾脏的截面积时,锁定一个脾脏长径最长的截面,然后从脾门做一条垂直于长径的线至脾脏边缘,以此作为宽径。以脾脏长径与宽径的乘积作为脾脏的截面积。对于右肝厚度的测量,选择右肝静脉刚刚汇入下腔静脉的截面,由下腔静脉中心开始,沿着右肝静脉,作一直线延伸至肝脏边缘,线段的长度作为右肝的厚度。所有图像均由两位有经验的医师双盲阅片,完成所有数据的测量,最后取两组数据的平均值。

5. 实验室指标检测:收集在影像学检查当天与肝硬化有关的实验室检测指标,包括 ALB、PT、TB 等,计算患者的 Child-Pugh 评分。123 例患者接受肝储备功能检查,数据用于建立 ICGR15 预测模型。

#### 四、统计学方法

采用 R 统计软件进行数据分析。影像学指标、实验室检测指标等正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 *t* 检验。采用多元线性回归建立预测模型,采用赤池信息准则 (Akaike information criteria, AIC) 筛选与 Child-Pugh 评分明显相关且预测能力最好的影像学指标。采用  $R^2$  评估模型拟合程度,采用均方根误差 (root-mean-square error, RMSE) 评估模型的预测能力, RMSE 可以反映真实值和预测值之间的差异。以 ICGR15 是否大于 0.10 将患者分为两组,采用 Logistic 回归分析建立预测模型,采用 AIC 筛选与 ICGR15 明显相关且对预测模型有较高贡献的变量,绘制 ROC 曲线,获取模型截断值并计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。验证组中绘制 ROC 曲线图,计算 AUC 值评估模型预测精度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、Child-Pugh 评分预测模型的建立及验证

1. 分组情况:共纳入 429 例患者,以 8:2 的比例被随机分入实验组 (343 例) 和验证组 (86 例)。其中实验组男 304 例,女 39 例,年龄 (52 ± 11) 岁;验证组男 78 例,女 8 例,年龄 (52 ± 11) 岁。

2. 预测模型变量选择:AIC 筛选结果显示,胆囊壁厚度、胆囊截面积 / 右肝厚度的比值与 Child-Pugh 评分相关 ( $P < 0.05$ , 表 1)。胆囊壁厚度、胆囊截面积 / 右肝厚度比值越大,Child-Pugh 评分越高。

表 1 AIC 筛选与 Child-Pugh 评分预测模型相关的肝胆影像学变量结果

变量	系数	P 值
截距	4.841	< 0.05
胆囊壁厚度	0.177	< 0.05
胆囊截面积 / 右肝厚度	0.175	< 0.05

注:AIC 为赤池信息准则

3. 预测模型方程建立:根据预测模型变量选择结果,将胆囊壁厚度,胆囊截面积 / 右肝厚度比值两项指标纳入方程。采用多元线性回归建立预测方程,加入变量系数,得到以下方程组:Child-Pugh 评分 = 4.841 + 0.177X<sub>1</sub> + 0.175X<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> 为胆囊壁厚度, X<sub>2</sub> 为胆囊截面积 / 右肝厚度,计算模型  $R^2$  值为 0.600 2,提示模型的拟合优度较好。

4. 预测模型验证:共有 86 例肝硬化患者被纳入验证组。选用 RMSE 来评估模型预测精度。通过计算,此模型 RMSE 为 0.539,即 Child-Pugh 评分的真实值和预测值之间的偏差为 0.539。

### 二、肝储备功能 ICGR15 预测模型建立及验证

1. 分组情况:123 例接受 ICGR15 肝储备功能检查,其中男 108 例,女 15 例;年龄 (54 ± 11) 岁。以 8:2 的比例被随机分入实验组 (98 例) 和验证组 (25 例)。其中实验组男 87 例,女 11 例,年龄 (54 ± 11) 岁;验证组男 21 例,女 4 例,年龄 (53 ± 11) 岁。

2. 预测模型变量选择:AIC 筛选结果显示,右肝厚度、胆囊壁厚度和脾脏截面积与 ICGR15 相关 ( $P < 0.05$ , 表 2)。胆囊壁厚度、脾脏截面积越大,右肝厚度越小,肝功能越差。

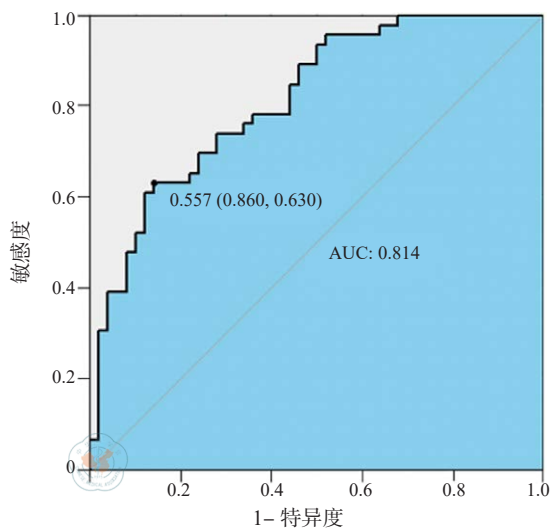
表 2 AIC 筛选与 ICGR15 预测模型相关的肝胆影像学变量结果

变量	系数	P 值
截距	3.032	< 0.05
右肝厚度	-0.672	< 0.05
胆囊壁厚度	0.477	< 0.05
脾脏截面积	0.017	< 0.05

注:AIC 为赤池信息准则

3. 预测模型方程建立:根据预测模型变量选择结果,将胆囊壁厚度,右肝厚度和脾脏截面积纳入方程。采用 Logistic 回归建立预测方程,加入变量系数,可得到以下方程组: $P(Y=1|X) = \frac{\exp(3.032 - 0.672X_1 + 0.477X_2 + 0.017X_3)}{1 + \exp(3.032 - 0.672X_1 + 0.477X_2 + 0.017X_3)}$ ,其中, X<sub>1</sub> 为右肝厚度, X<sub>2</sub> 为胆囊壁厚度, X<sub>3</sub> 为脾脏截面积。绘制方程的 ROC 曲线可得图 1,预测方程的 AUC 值为

0.814, 模型敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.86、0.63、0.72、0.81。



注:AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 ICGR15 预测模型的 ROC 曲线图

4. 预测模型验证:验证组共纳入 25 例肝硬化患者,绘制验证组 ROC 曲线图,得到 AUC 值为 0.69。

## 讨 论

乙肝后肝硬化主要的发病机制为乙肝病毒破坏肝细胞,引起肝脏广泛纤维增生,形成假小叶,导致肝脏纤维化,进一步引起肝硬化、肝功能障碍、肝脏体积缩小。肝硬化伴随门静脉高压则有可能引起静脉曲张及消化道出血,危及患者生命安全。目前乙肝后肝硬化无特效药,因此早期诊治有着极为重要的临床意义。

肝脏和胆囊在解剖位置上比较接近,肝硬化门静脉高压症患者通常有胆囊体积的增大和胆囊壁的增厚。多项研究表明,肝功能 Child-Pugh 评分与胆囊壁增厚呈正相关,胆囊壁越厚,Child-Pugh 评分越高,患者肝功能越差<sup>[8-10]</sup>。李迎峰和韩巧林<sup>[11]</sup>研究发现,与正常人相比,肝硬化患者胆囊明显增大,且胆囊大小与肝功能 Child-Pugh 分级呈正相关,肝硬化晚期患者肝脏出现大量纤维沉积,肝细胞数量减少,导致肝体积减小,右肝随之减小。因此,右肝厚度越小,患者 Child-Pugh 评分越高,肝功能越差。这些均与我们的统计结果一致。

ICGR15 是 ICG 清除试验中的一项重要指标,它对于肝硬化患者,不论是肝功能代偿期还是失代偿期,均有巨大的临床应用价值<sup>[12-14]</sup>。研究表明,

ICGR15 对肝衰竭患者的肝储备功能有很高的评估价值<sup>[15-18]</sup>。此外,ICGR15 对肝移植手术的预后也有预测作用<sup>[19-21]</sup>。因此,在今后的临床工作中,ICGR15 将扮演越来越重要的作用。

影像学检查(CT, MRI)是乙肝患者初诊筛查和定期复查的重要手段。本研究实现利用合并门静脉高压症乙肝后肝硬化患者的特征性影像学资料,对患者肝功能状态进行较为全面的评估。究其原因主要是影像学检查有特征性,容易识别,且无创、便捷;ICG 检测则需要专门的设备。

本研究 Child-Pugh 评分组中,由于 Child-Pugh 和各影像数据、生化指标均属于连续变量,因此选用多变量线性回归建立预测方程。而在 ICGR15 的预测模型中,根据 ICGR15 是否大于 0.10 分为两组,属于分类变量,因此采用 Logistic 回归建立预测模型。统计方法采用的 AIC 是衡量统计模型拟合优良性的一种标准,又称赤池信息量选择。它建立在熵的概念基础上,可以权衡所预测模型的复杂程度和此模型拟合数据的优良性。简言之,AIC 的作用是寻找可以最好地解释数据但包含最少自由参数的模型。它可避免自变量之间的相互影响,还可剔除有相关关系,但对预测模型贡献较小,甚至影响预测模型精准度的变量,最终获得的模型有着较高的拟合优度和预测精度,保证了此研究后续结果的可靠性。在 Child-Pugh 模型的验证过程中,回归模型的  $R^2$  为 0.600 2,提示模型拟合优度良好,可以接受。选用 RMSE 来对模型的预测精度进行评估,此研究 RMSE 值为 0.539,表示用模型预测的 Child-Pugh 评分和真实值的差值为 0.539,相对于 Child-Pugh 评分范围 5~15 分来说,这是一个较小的偏差,反映此预测模型有着较好的预测精度。对于 ICGR15 模型的评估则采用绘制 ROC 曲线,得到 AUC 值为 0.69,表明模型有一个较高的预测准确度。

总之,肝胆影像学指标作为无创检查指标,能较为准确地预测乙肝后肝硬化门静脉高压症患者肝功能。此研究对于临床医师初步评估患者病情有着重要的临床意义,为患者得到早期诊断、治疗提供更多参考。

## 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.
- [2] D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(3):563-576.
- [3] Butt AA, Ren Y, Lo Re V 3rd, et al. Comparing Child-Pugh, MELD, and FIB-4 to predict clinical outcomes in hepatitis C virus-infected persons: results from ERCHIVES [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(1):64-72.
- [4] 张明明, 张岭漪. 吲哚菁绿清除试验评估肝储备功能的应用价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8):1878-1881.
- [5] Suresh K, Owen D, Bazzi L, et al. Using indocyanine green extraction to predict liver function after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(1):131-137.
- [6] Vos JJ, Wietasch JK, Absalom AR, et al. Green light for liver function monitoring using indocyanine green? an overview of current clinical applications[J]. *Anaesthesia*, 2014, 69(12):1364-1376.
- [7] Raoul JL, Forner A, Bolondi L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019(72):28-36.
- [8] 刘倩, 符建. 超声诊断肝硬化患者门、脾静脉血流动力学与肝功能、胆囊壁增厚程度的相关性分析 [J]. *肝脏*, 2020, 25(6):633-635.
- [9] 王丹, 张国辉, 丁龙垚. 彩色多普勒超声对肝硬化与胆囊病变关系的探讨 [J]. *中国超声诊断杂志*, 2004, 5(5):388-389.
- [10] 刘影. 超声测量胆囊壁厚度与慢性肝病的关系 [J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(19): 244-245.
- [11] 李迎峰, 韩巧林. 肝硬化胆囊改变的 CT 分析 [J]. *长治医学院学报*, 2015(1):43-45.
- [12] Levesque E, Martin E, Dudau D, et al. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016, 35(1):49-57.
- [13] 康玮玮, 周莉, 刘旭华, 等. 肝硬化患者吲哚菁绿清除试验的临床评价 [J]. *中华消化外科杂志*, 2009, 8(4):300-301.
- [14] Møller S, la Cour Sibbesen E, Madsen JL, et al. Indocyanine green retention test in cirrhosis and portal hypertension: accuracy and relation to severity of disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(6):1093-1099.
- [15] 刘精华, 刘娜, 刘晨希. 吲哚菁绿 15 分钟滞留率对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者病情及预后的评估价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(11):2155-2158.
- [16] 秦华, 万红, 吴晓庆, 等. 吲哚菁绿清除试验对肝硬化及肝衰竭患者肝脏储备功能的评估及预后的判断 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(7):540-542.
- [17] Feng HL, Li Q, Wang L, et al. Indocyanine green clearance test combined with MELD score in predicting the short-term prognosis of patients with acute liver failure[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(3):271-275.
- [18] Kobayashi Y, Kiya Y, Nishioka Y, et al. Indocyanine green clearance of remnant liver (ICG-Krem) predicts postoperative subclinical hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastasis: theoretical validation for safe expansion of Makuuchi's criteria[J]. *HPB*, 2020, 22(2):258-264.
- [19] Tang Y, Han M, Chen M, et al. Donor indocyanine green clearance test predicts graft quality and early graft prognosis after liver transplantation[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(11):3212-3220.
- [20] Zarrinpar A, Lee C, Noguchi E, et al. A rapid, reproducible, noninvasive predictor of liver graft survival[J]. *J Surg Res*, 2015, 197(1):183-190.
- [21] Wang W, Zhao Q, Hu A, et al. Application of indocyanine green (ICG) detection in evaluating early prognosis in patients with fatty liver disease after liver transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2017(22): 208-214.

(收稿日期:2021-06-17)

(本文编辑:谢汝莹 杨扬)

胡竞雄, 周静, 黄茜, 等. 肝胆影像学指标对乙肝后肝硬化门静脉高压症患者肝功能预测价值 [J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2021, 10(5):493-497.