

· 肝纤维化及肝硬化 ·

DOI: 10.12449/JCH250817

失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并门静脉血栓的列线图模型建立与验证

田仁海^{1,2}, 王远珍^{1,2}, 魏红艳^{1,2}, 常丽仙², 刘春云², 刘立²

1 大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671000

2 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, 昆明 650041

通信作者: 刘立, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931)

摘要: 目的 分析失代偿期乙型/丙型肝炎相关肝硬化患者合并门静脉血栓(PVT)的独立影响因素,建立列线图风险预测模型并进行验证。方法 回顾性收集2022年1月—2023年12月首次在昆明市第三人民医院就诊的1116例失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者的临床资料,并按是否合并PVT分为PVT组和对照组。计量资料两组间比较采用成组 t 检验或Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。用单因素分析、最小绝对收缩和选择算子(Lasso)回归筛选变量,多因素二元Logistics回归分析筛选独立影响因素并建立预测模型,列线图可视化模型;并使用受试者操作特征曲线(ROC曲线)下面积(AUC)、Hosmer-Lemeshow检验、Bootstrap法自抽样1000次、校准曲线、临床决策曲线、临床影响曲线验证模型。结果 PVT组178例,对照组938例,合并PVT患病率15.9%(178/1116)。男性占68.5%(764/1116)、饮酒者占51.0%(569/1116)、Child-Pugh B级者78.8%(879/1116)、有腹水者67.1%(749/1116)。PVT组与对照组比较,年龄($Z=-2.362$)、凝血酶原时间($Z=-2.403$)、国际标准化比值($Z=-2.470$)、游离甲状腺素($Z=-5.910$)、D-二聚体($Z=-5.764$)、IL-6($Z=-6.581$)、IL-10($Z=-3.915$)、IL-8($Z=-3.705$)、门静脉内径($Z=-9.690$)、脾厚径($Z=-7.183$)升高,而白细胞($Z=-2.115$)、血小板($Z=-3.026$)、纤维蛋白原($Z=-2.169$)、谷氨酰胺氨基转移酶($Z=-3.151$)、前白蛋白($Z=-3.509$)、胆碱酯酶($Z=-3.415$)、甲胎蛋白($Z=-3.513$)、甘油三酯($Z=-2.679$)、CD3⁺($Z=-6.059$)、CD4⁺($Z=-7.257$)、CD8⁺($Z=-2.340$)、CD4⁺/CD8⁺($Z=-4.479$)、三碘甲状腺原氨酸($Z=-3.338$)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)($Z=-9.560$)、门静脉血液流速($Z=-4.568$)降低,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。经Lasso回归筛选出有意义的变量再进行多因素Logistics回归分析,显示年龄($OR=1.046$, 95% $CI: 1.026 \sim 1.066$)、CD4⁺/CD8⁺($OR=0.568$, 95% $CI: 0.410 \sim 0.787$)、FT3($OR=0.956$, 95% $CI: 0.944 \sim 0.968$)、IL-10($OR=1.021$, 95% $CI: 1.001 \sim 1.042$)、门静脉内径($OR=1.446$, 95% $CI: 1.329 \sim 1.574$)、脾厚径($OR=1.035$, 95% $CI: 1.014 \sim 1.055$)为合并PVT的独立影响因素,建立模型 $\text{Logit}(P)=-8.784+0.045 \times \text{年龄}-0.566 \times \text{CD4}^+/\text{CD8}^+-0.046 \times \text{FT3}+0.021 \times \text{IL-10}+0.369 \times \text{门静脉内径}+0.034 \times \text{脾厚径}$,建立并验证列线图模型, $AUC=0.859$ (95% $CI: 0.833 \sim 0.887$)。Hosmer-Lemeshow检验显示,模型拟合较好($\chi^2=11.349$, $P=0.183$)。Bootstrap内部验证,平均绝对误差=0.006, C指数=0.855。决策曲线显示,在较宽范围内,临床净获益高。结论 年龄, CD4⁺/CD8⁺、FT3、IL-10、门静脉内径、脾厚径可能是失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的独立影响因素。以此6个变量建立并验证的预测模型,可能有助于临床上早期预测失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的风险。

关键词: 肝硬化; 血栓形成; 列线图; 影响因素分析**基金项目:** 云南省科技厅基础研究项目(2017FH001-088); 昆明市科技计划项目(2024-1-NS-0035)

Establishment and validation of a nomogram model for patients with decompensated HBV/HCV cirrhosis comorbid with portal vein thrombosis

TIAN Renhai^{1,2}, WANG Yuanzhen^{1,2}, WEI Hongyan^{1,2}, CHANG Lixian², LIU Chunyun², LIU Li²

1. School of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Hepatology and Immunology, The Third People's Hospital of Kunming, Yunnan Clinical Center for Infectious Diseases, Kunming 650041, China

Corresponding author: LIU Li, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931)

Abstract: Objective To investigate the independent risk factors for portal vein thrombosis (PVT) in patients with viral hepatitis-related decompensated cirrhosis, and to establish and validate a nomogram risk prediction model. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 1 116 patients with decompensated HBV/HCV cirrhosis who attended The Third People's Hospital of Kunming for the first time from January 2022 to December 2023, and according to the presence or absence of PVT, they were divided into PVT group and control group. The independent samples *t*-test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous data between groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. Univariate analysis and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis were used to identify variables, and a binary logistic regression analysis was used to obtain independent influencing factors and establish a predictive model, which was visualized using a nomogram. The model was validated based on the receiver operating characteristic (ROC) curve, the area under the ROC curve (AUC), the Hosmer-Lemeshow test, Bootstrap sampling (1 000 iterations), the calibration curve, the decision curve analysis (DCA), and the clinical impact curve (CIC). **Results** There were 178 patients in the PVT group and 938 patients in the control group, and the prevalence rate of PVT was 15.9% (178/1 116). Male patients accounted for 68.5% (764/1 116), and the patients with drinking, Child-Pugh class B liver function, and ascites accounted for 51.0% (569/1 116), 78.8% (879/1 116), and 67.1% (749/1 116), respectively. Compared with the control group, the PVT group had significantly higher age ($Z=-2.362, P<0.05$), prothrombin time ($Z=-2.403, P<0.05$), international normalized ratio ($Z=-2.470, P<0.05$), free thyroxine ($Z=-5.910, P<0.05$), D-dimer ($Z=-5.764, P<0.05$), interleukin-6 ($Z=-6.581, P<0.05$), interleukin-10 (IL-10) ($Z=-3.915, P<0.05$), interleukin-8 ($Z=-3.705, P<0.05$), diameter of the portal vein ($Z=-9.690, P<0.05$), and spleen thickness ($Z=-7.183, P<0.05$), as well as significantly lower levels of white blood cell count ($Z=-2.115, P<0.05$), platelet count ($Z=-3.026, P<0.05$), fibrinogen ($Z=-2.169, P<0.05$), alanine aminotransferase ($Z=-3.151, P<0.05$), prealbumin ($Z=-3.509, P<0.05$), cholinesterase ($Z=-3.415, P<0.05$), alpha-fetoprotein ($Z=-3.513, P<0.05$), triglycerides ($Z=-2.679, P<0.05$), CD3 cell count ($Z=-6.059, P<0.05$), CD4 cell count ($Z=-7.257, P<0.05$), CD8 cell count ($Z=-2.340, P<0.05$), CD4⁺/CD8⁺ cell ratio ($Z=-4.479, P<0.05$), triiodothyronine ($Z=-3.338, P<0.05$), free triiodothyronine (FT3) ($Z=-9.560, P<0.05$), and portal blood flow velocity ($Z=-4.568, P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis was performed for the variables with statistical significance identified by the LASSO regression analysis, and the results showed that age (odds ratio [OR]=1.046, 95% confidence interval [CI]: 1.026—1.066), CD4⁺/CD8⁺ cell ratio (OR=0.568, 95%CI: 0.410—0.787), FT3 (OR=0.956, 95%CI: 0.944—0.968), IL-10 (OR=1.021, 95%CI: 1.001—1.042), diameter of the portal vein (OR=1.446, 95%CI: 1.329—1.574), and spleen thickness (OR=1.035, 95%CI: 1.014—1.055) were independent influencing factors. A model was established as $\text{Logit}(P)=-8.784+0.045\times\text{age}-0.566\times\text{CD4}^+/\text{CD8}^+-0.046\times\text{FT3}+0.021\times\text{IL-10}+0.369\times\text{diameter of the portal vein}+0.034\times\text{spleen thickness}$, and a nomogram model was established and validated based on this model, with an AUC of 0.859 (95%CI: 0.833—0.887). The Hosmer-Lemeshow test showed that the model had a high goodness of fit ($\chi^2=11.349, P=0.183$). Bootstrap internal validation showed a mean absolute error of 0.006 and a C-index of 0.855. The decision curve analysis showed that the model had a high net clinical benefit within a wide range of thresholds. **Conclusion** Age, CD4⁺/CD8⁺ ratio, FT3, IL-10, diameter of the portal vein, and spleen thickness may be independent influencing factors for PVT in patients with decompensated HBV/HCV cirrhosis. The predictive model established based on these six variables can help to predict the risk of PVT in patients with hepatitis-related decompensated cirrhosis in the early stage in clinical practice.

Key words: Liver Cirrhosis; Thrombosis; Nomograms; Root Cause Analysis

Research funding: Basic Research Program of Yunnan Provincial Department of Science and Technology (2017FH001-088); Project of Kunming Science and Technology Plan (2024-1-NS-0035)

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指门静脉主干及其左右分支出现血栓,可能伴随或不伴随肠系膜静脉和脾静脉的血栓形成,是肝硬化患者常见的一种并发症^[1]。研究发现,PVT的发生与肝硬化的严重程度

有关,失代偿期患者的患病率显著高于代偿期患者,且起病隐匿,常在随访中偶然被发现,PVT形成后严重影响患者预后,增加肝移植手术难度,增加病死率^[2]。研究发现,血流缓慢在PVT的发生中起重要作用,门静脉

血流速度 <15 cm/s时,肝硬化患者PVT发生的风险显著升高;肝硬化患者持续的门静脉高压或炎症,会损伤血管,使得部分内皮细胞脱落或胶原暴露,导致血小板黏附,促进血栓形成;在血液处于高凝状态时,血栓形成风险增加,蛋白S(抗凝)缺乏是失代偿期肝硬化患者发生PVT的独立危险因素^[3-5]。肝硬化患者合并PVT的机制较复杂,且肝硬化病程进展可进一步加重PVT形成,目前,缺乏大规模前瞻性研究和临床随机试验,国内外对其危险因素仍存争议,且缺乏精确的预测模型^[6]。本研究分析失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的独立影响因素,建立列线图风险预测模型并进行验证,以帮助临床早期识别、诊治此类患者,以改善患者预后,减少病死率。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2022年1月—2023年12月首次在昆明市第三人民医院就诊的失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者1 116例。纳入标准:(1)所有患者均经过详细的病史询问、实验室检查(包括血常规、凝血功能、生化指标检查等)、影像学检查(如彩色多普勒超声、腹部CT、腹部MRI等至少一项或多项)、瞬时弹性成像、内窥镜检查及肝脏病理检查等,根据《肝硬化诊治指南(2019版)》^[7]确诊失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者;(2)根据《肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海)》^[1]确诊肝硬化患者中“部分性(血栓阻塞超过门静脉管腔的50%)”或“阻塞性(血栓完全或接近完全占据门静脉管腔)”PVT的患者;(3)年龄18~85岁;(4)临床资料完整。排除标准:(1)非乙型/丙型肝炎肝硬化继发PVT的患者;(2)合并门静脉瘤栓、肝癌或其他恶性肿瘤;(3)并发严重心、肺、肾脏疾病、血液系统疾病、并发严重感染;(4)肝移植术后;(5)孕妇以及哺乳期妇女;(6)脾栓塞和/或脾切除患者;(7)有血管介入治疗病史;(8)肝脏先天血管畸形或患有布加综合征;(9)长期使用非选择性 β 受体阻滞剂、抗血小板药物和/或抗凝药物。

1.2 样本量计算 本研究设计为横断面回顾性研究,计算公式如下:

$$n = P(1 - P) \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{P - P_0} \right)^2$$

文献资料显示,失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者发生PVT的患病率 P 值约为18.5%,设双侧检验水准 $\alpha=0.05$,效力 $1-\beta=0.8$, $P=0.17$, $P_0=0.15$,经计算此次研究样本

量 $n=967$ 例,此外,需考虑失访率10%,经过计算本研究至少需收集1 063例失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者的临床资料。

1.3 实验室检测 入院患者第二日清晨空腹(禁食10 h),采肘部静脉血3 mL,通过3 000 r/min(离心半径22 cm)离心10 min,留取血清。使用Sysmex-XT 4 000i全自动血细胞分析仪检测血常规指标。使用日本奥林巴斯AU400全自动生化仪检测血液生化指标。使用迈瑞流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群。使用Bircyte E6流式细胞仪检测细胞因子。

1.4 影像学检查 入院患者空腹进行腹部检查。采用FibroScan、彩色多普勒超声诊断仪、UCT960+型320排螺旋CT和/或联影uMR588等设备检查。

1.5 统计学方法 采用SPSS 27.0和R-studio 4.4.1软件进行数据分析。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。选取单因素分析有统计学意义的变量,通过最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator regression, Lasso)回归分析,并使用十折交叉验证法筛选变量子集。根据Lasso回归筛选结果,以是否并发PVT作为因变量,进行二元Logistics回归,以分析失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者发生PVT的独立影响因素并构建列线图预测模型。使用受试者操作特征曲线(ROC曲线)下面积(AUC)评价列线图预测价值,利用Hosmer-Lemeshow检验模型拟合优度,Bootstrap法重复抽样1 000次进行内部验证,校准曲线评价模型一致性,临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)和影响曲线(clinical impact curve, CIC)评价临床实用性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 乙型肝炎肝硬化患者占比52.15%(582/1 116),失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者PVT患病率15.9%(178/1 116),中位年龄52(46~58)岁,男764例(68.5%)、女352例(31.5%)、饮酒者569例(51.0%)、肝功能Child-Pugh分级B级879例(78.8%)。按是否合并PVT分为PVT组(178例)和对照组(938例),PVT组年龄高于对照组,差异有统计学意义($Z=-2.362$, $P<0.05$) (表1)。PVT组和对照组的乙型肝炎肝硬化患者分别占53.37%和50.95%,差异无统计学意义($\chi^2=0.126$, $P=0.722$)。

表1 对照组与PVT一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between control group and PVT group

指标	对照组(n=938)	PVT组(n=178)	统计值	P值
年龄(岁)	52(45~58)	53(47~60)	$Z=-2.362$	0.018
性别[例(%)]			$\chi^2=0.400$	0.841
男	641(68)	123(69)		
女	297(32)	55(31)		
饮酒[例(%)]			$\chi^2=0.605$	0.437
否	455(49)	92(52)		
是	483(51)	86(48)		
吸烟[例(%)]			$\chi^2=1.972$	0.160
否	405(43)	87(49)		
是	533(57)	91(51)		
吸毒[例(%)]			$\chi^2=0.018$	0.894
否	707(75)	135(76)		
是	231(25)	43(24)		
Child-Pugh分级[例(%)]			$\chi^2=2.068$	0.101
B级	747(80)	132(74)		
C级	191(20)	46(26)		

2.2 对照组与PVT组实验室指标比较 PVT组凝血酶原时间、国际标准化比值、游离甲状腺素、D-二聚体水平高于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。PVT组白细胞、血小板、纤维蛋白原、谷氨酸氨基转移酶、前白蛋白、胆碱酯酶、甲胎蛋白、甘油三酯、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、三碘甲状腺原氨酸、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平低于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表2)。

2.3 对照组与PVT组细胞因子比较 PVT组IL-6、IL-10、IL-8水平高于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表3)。

2.4 对照组与PVT组影像学指标比较 有腹水者749例(67.1%),PVT组与对照组相比,腹水占比差异有统计学意义($\chi^2=24.034, P<0.05$)。PVT组门静脉内径($Z=-9.690$)、脾厚径($Z=-7.183$)较对照组升高,而门静脉血液流速($Z=-4.568$)较对照组降低,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表4)。

2.5 Lasso回归筛选变量 将上述比较中有显著统计学差异的26个变量进行Lasso回归,通过调整惩罚系数 λ ,逐步缩小变量系数,使得部分变量系数趋于零,可避免模型过度拟合(图1a),十折交叉验证法中在 λ 最小值($\lambda=0.004$)和最小值+1SE($\lambda=0.019$)处分别绘制垂直线,最终选择误差最小值+1SE作为最优值(图1b),共筛选出8个变量:年龄、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、FT3、IL-10、门静脉内

径、门静脉血液流速、脾厚径。

2.6 Logistics回归分析与列线图模型构建 是否合并PVT(赋值:是=1,否=0)为因变量,用Lasso回归筛选出的8个变量为自变量,进行多因素Logistics回归分析。结果显示:年龄($OR=1.046, 95\%CI: 1.026 \sim 1.066$)、 $CD4^+/CD8^+$ ($OR=0.568, 95\%CI: 0.410 \sim 0.787$)、FT3($OR=0.956, 95\%CI: 0.944 \sim 0.968$)、IL-10($OR=1.021, 95\%CI: 1.001 \sim 1.042$)、门静脉内径($OR=1.446, 95\%CI: 1.329 \sim 1.574$)、脾厚径($OR=1.035, 95\%CI: 1.014 \sim 1.055$)是失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的独立影响因素(P 值均 <0.05)(表5)。用多因素Logistics回归结果构建回归方程 $\text{Logit}(P) = -8.784 + 0.045 \times \text{年龄} - 0.566 \times \text{CD4}^+/\text{CD8}^+ - 0.046 \times \text{FT3} + 0.021 \times \text{IL-10} + 0.369 \times \text{门静脉内径} + 0.034 \times \text{脾厚径}$ 。由此建立列线图预测模型,通过将各变量的分数相加得到总分。总分越高,风险预测概率越大(图2)。

2.7 列线图预测模型评价 利用ROC曲线评价模型中各变量及模型的预测能力,结果显示:年龄、 $CD4^+/CD8^+$ 、FT3、IL-10、门静脉内径、脾厚径的AUC(95%CI)分别为0.56(0.51~0.60)、0.61(0.56~0.65)、0.73(0.69~0.76)、0.59(0.54~0.64)、0.73(0.68~0.77)、0.67(0.63~0.71)(图3a,b);模型的预测曲线AUC=0.859(95%CI:0.833~0.887),特异度=0.799(95%CI:0.771~0.824),灵敏度=0.764(95%CI:0.695~0.824),说明该模型的预测能力较高(图3c)。通过Hosmer-Lemeshow检验,结果显示该列线图预测模型拟合

表2 对照组与PVT组实验室指标比较
Table 2 Comparison of laboratory testing between control group and PVT group

指标	对照组(n=938)	PVT组(n=178)	Z值	P值
白细胞($\times 10^9/L$)	3.79(2.89 ~ 5.16)	3.34(2.40 ~ 5.35)	-2.115	0.034
血小板($\times 10^9/L$)	76.00(53.25 ~ 109.00)	69.00(49.00 ~ 89.75)	-3.026	0.002
血氨($\mu\text{mol/L}$)	34.90(23.00 ~ 51.48)	38.15(27.45 ~ 52.09)	-1.760	0.078
凝血酶原时间(s)	16.20(14.90 ~ 17.88)	16.70(15.30 ~ 18.17)	-2.403	0.016
国际标准化比值	1.35(1.21 ~ 1.53)	1.41(1.26 ~ 1.55)	-2.470	0.014
纤维蛋白原(g/L)	2.06(1.63 ~ 2.55)	1.96(1.53 ~ 2.36)	-2.169	0.030
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	23.25(15.10 ~ 41.10)	23.45(17.22 ~ 40.27)	-0.650	0.516
谷氨酸氨基转移酶(U/L)	31.10(23.00 ~ 50.00)	28.00(20.00 ~ 40.00)	-3.151	0.002
门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	33.00(21.00 ~ 52.00)	31.00(22.00 ~ 42.00)	-1.523	0.128
总蛋白(g/L)	64.10(57.32 ~ 70.30)	62.50(55.10 ~ 68.68)	-1.842	0.065
白蛋白(g/L)	32.40(27.50 ~ 37.60)	31.55(27.52 ~ 35.70)	-1.880	0.060
前白蛋白(mg/L)	108.05(74.50 ~ 155.12)	93.25(65.30 ~ 130.10)	-3.509	<0.001
γ -谷氨酰转移酶(U/L)	44.00(24.00 ~ 90.00)	39.00(22.33 ~ 81.97)	-1.407	0.159
碱性磷脂酶(U/L)	111.50(84.25 ~ 154.00)	110.50(83.25 ~ 151.75)	-0.354	0.724
胆碱酯酶(U/L)	3 597.50(2 560.75 ~ 5 277.50)	3 261.00(2 227.75 ~ 4 309.50)	-3.415	<0.001
总胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	20.70(7.82 ~ 47.90)	21.00(9.55 ~ 44.13)	-0.047	0.963
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	61.00(50.00 ~ 78.00)	64.50(54.00 ~ 78.75)	-1.353	0.176
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	327.00(259.00 ~ 413.50)	321.50(263.50 ~ 391.75)	-0.307	0.759
血糖(mmL)	5.62(5.01 ~ 7.00)	5.94(5.07 ~ 7.24)	-1.433	0.152
甲胎蛋白(IU/mL)	4.04(2.54 ~ 7.23)	3.20(2.06 ~ 5.36)	-3.513	<0.001
癌胚抗原(ng/mL)	3.02(1.98 ~ 4.40)	2.84(2.02 ~ 4.09)	-0.872	0.384
甘油三酯(mmL)	0.81(0.60 ~ 1.17)	0.72(0.56 ~ 1.04)	-2.679	0.007
总胆固醇(mmL)	3.21(2.51 ~ 3.87)	3.09(2.39 ~ 3.82)	-1.212	0.226
D-二聚体(nmol/L)	1.68(0.89 ~ 3.43)	2.96(1.51 ~ 5.29)	-5.764	<0.001
三碘甲状腺原氨酸(nmol/L)	1.67(1.30 ~ 2.18)	1.45(1.22 ~ 1.87)	-3.338	<0.001
FT3(pmol/L)	17.17(3.97 ~ 72.37)	3.87(3.43 ~ 4.94)	-9.560	<0.001
游离甲状腺素(pmol/L)	11.55(5.48 ~ 14.59)	13.73(11.06 ~ 15.26)	-5.910	<0.001
甲状腺球蛋白抗体(IU/mL)	15.12(12.94 ~ 19.83)	15.41(13.10 ~ 27.15)	-0.900	0.368
CD3 ⁺ (个/ μL)	682.49(533.05 ~ 857.19)	561.98(450.48 ~ 717.15)	-6.059	<0.001
CD4 ⁺ (个/ μL)	397.01(307.67 ~ 516.45)	302.21(238.11 ~ 401.43)	-7.275	<0.001
CD8 ⁺ (个/ μL)	233.17(170.90 ~ 325.12)	214.75(165.37 ~ 283.57)	-2.340	0.019
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.79(1.44 ~ 2.19)	1.59(1.26 ~ 1.97)	-4.479	<0.001
CD19 ⁺ (个/ μL)	178.91(130.20 ~ 238.47)	170.90(133.15 ~ 238.91)	-0.453	0.651

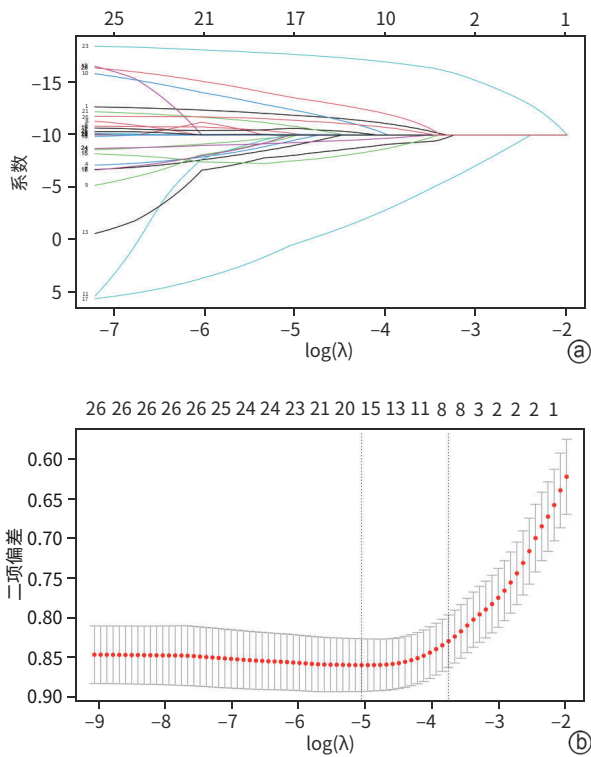
表3 对照组与PVT组细胞因子比较
Table 3 Comparison of cytokines between control group and PVT group

指标	对照组(n=938)	PVT组(n=178)	Z值	P值
IL-5(pg/mL)	2.16(1.35 ~ 3.60)	2.43(1.36 ~ 3.54)	-0.620	0.535
干扰素 α (pg/mL)	2.26(1.64 ~ 3.81)	2.16(1.59 ~ 3.57)	-0.699	0.503
IL-2(pg/mL)	2.06(1.38 ~ 3.60)	1.99(1.37 ~ 3.06)	-0.522	0.581
IL-6(pg/mL)	8.63(4.28 ~ 19.81)	16.13(9.16 ~ 32.01)	-6.581	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	4.73(2.04 ~ 10.48)	5.43(2.19 ~ 10.15)	-0.177	0.859
IL-10(pg/mL)	4.19(2.79 ~ 6.26)	5.42(3.44 ~ 7.90)	-3.915	<0.001
IL- γ (pg/mL)	3.70(2.05 ~ 6.96)	4.05(1.95 ~ 8.26)	-0.518	0.605
IL-8(pg/mL)	19.26(7.03 ~ 39.57)	28.01(13.00 ~ 51.45)	-3.705	<0.001
IL-17(pg/mL)	8.53(4.15 ~ 14.76)	9.90(4.26 ~ 19.64)	-1.946	0.052
IL-4(pg/mL)	1.58(1.15 ~ 2.24)	1.58(1.16 ~ 2.09)	-0.435	0.664
IL-12p70(pg/mL)	2.02(1.57 ~ 3.10)	2.03(1.48 ~ 2.92)	-0.530	0.596
抗肿瘤坏死因子 α (pg/mL)	2.77(1.67 ~ 5.60)	2.83(1.44 ~ 5.27)	-0.644	0.519

表4 对照组与PVT组影像学指标比较

Table 4 Comparison of imaging examination between control group and PVT group

指标	对照组(n=938)	PVT组(n=178)	统计值	P值
腹水[例(%)]			$\chi^2=24.034$	<0.001
无(0 cm)	335(36)	32(18)		
少量(<3 cm)	395(42)	86(48)		
中量(3~10 cm)	146(16)	41(23)		
大量(>10 cm)	62(7)	19(11)		
门静脉内径(mm)	11.80(10.00~13.00)	14.00(12.00~16.00)	Z=-9.690	<0.001
门静脉血流速(m/s)	14.90(12.80~17.10)	13.80(12.14~15.67)	Z=-4.568	<0.001
脾厚径(mm)	47.00(41.85~53.55)	53.00(47.00~59.00)	Z=-7.183	<0.001
肝硬度值(kPa)	20.40(15.31~27.75)	19.74(17.30~29.25)	Z=-1.138	0.255



注:a,26个变量系数筛选图;b,经Lasso回归、十折交叉验证筛选最佳变量集。

图1 Lasso回归筛选模型预测变量

Figure 1 Predictive variables selected by lasso regression model

效果较好($\chi^2=11.349, P=0.183$)。使用Bootstrap自抽样法重复抽样1000次对模型进行内部验证,结果显示模型的预测结果与真实值相差不大(平均绝对误差=0.006),模型预测表现良好(均方误差= 5×10^{-5})。通过校准曲线可视化结果显示,模型预测PVT形成的实际值和预测值的一致性良好,模型区分度较好(C-index=0.855)(图4)。通过DCA曲线评估列线图在临床应用中的净获

表5 合并PVT的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of patients with portal vein thrombosis

指标	B值	SE	Wald	P值	OR	95%CI
年龄	0.045	0.010	4.540	<0.001	1.046	1.026~1.066
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.566	0.166	-3.400	<0.001	0.568	0.410~0.787
FT3	-0.046	0.007	-7.050	<0.001	0.956	0.944~0.968
IL-10	0.021	0.010	2.080	0.037	1.021	1.001~1.042
门静脉内径	0.369	0.043	8.550	<0.001	1.446	1.329~1.574
脾厚径	0.034	0.010	3.350	<0.001	1.035	1.014~1.055

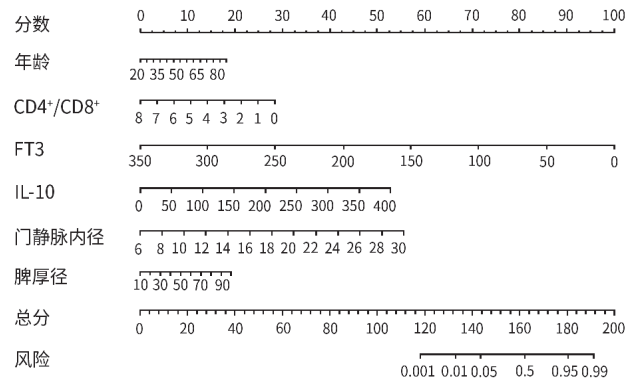
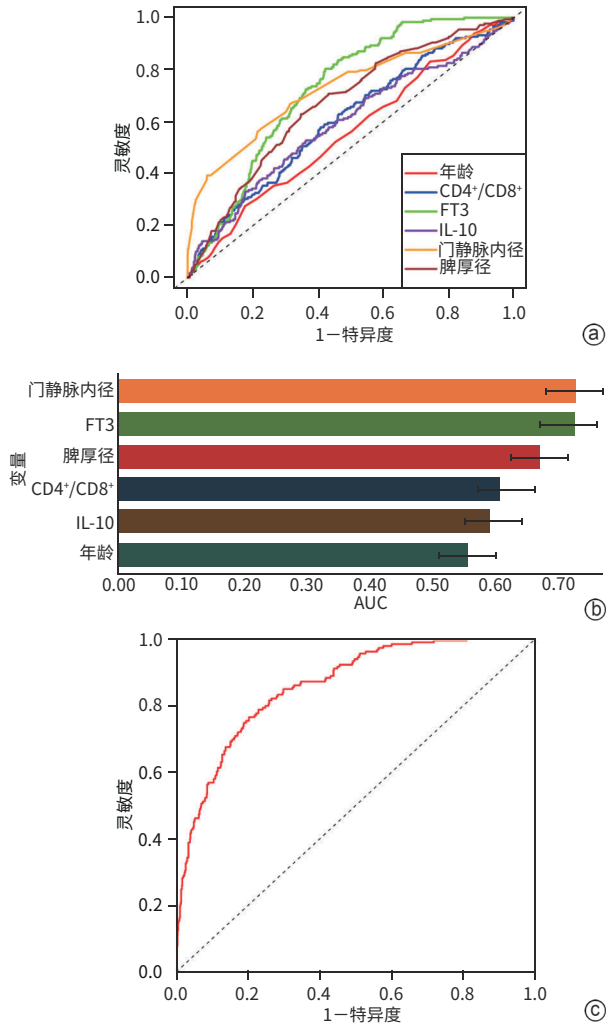


图2 失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT风险的列线图

Figure 2 Nomogram for predicting the risk of PVT in patients with decompensated HBV/HCV cirrhosis

益,结果表明,在较宽的阈值范围内,该模型能够带来显著的临床净获益。具体而言,在该阈值范围内,与对所有患者进行干预或不干预相比,基于列线图预测风险并实施适当的干预措施能够显著提高患者的临床获益(图5)。基于DCA曲线进一步绘制CIC曲线,对比模型预测的阳性(高风险)人数曲线和真阳性人数曲线,显示该模型具有较好临床实用性(图6)。



注:a,年龄、CD4⁺/CD8⁺、FT3、IL-10、门静脉内径、脾厚径等预测PVT风险的ROC曲线;b,各变量AUC的柱状图;c,列线图预测模型预测PVT风险的ROC曲线。

图3 预测模型的ROC曲线

Figure 3 ROC curve of the prediction model

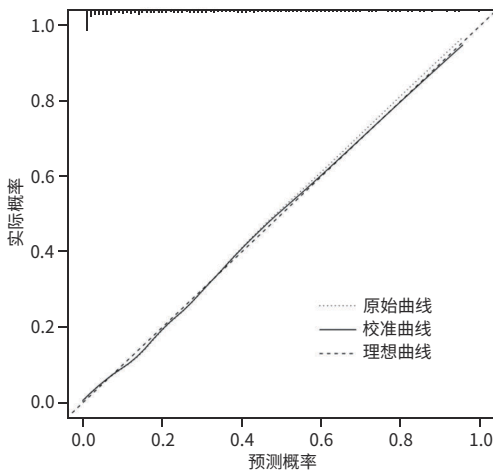


图4 列线图预测模型的校准曲线

Figure 4 Calibration curve of the nomogram prediction model

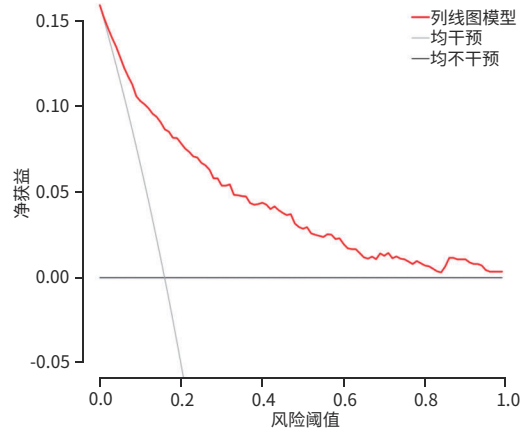


图5 列线图预测模型的DCA曲线

Figure 5 DCA curve of the nomogram prediction model

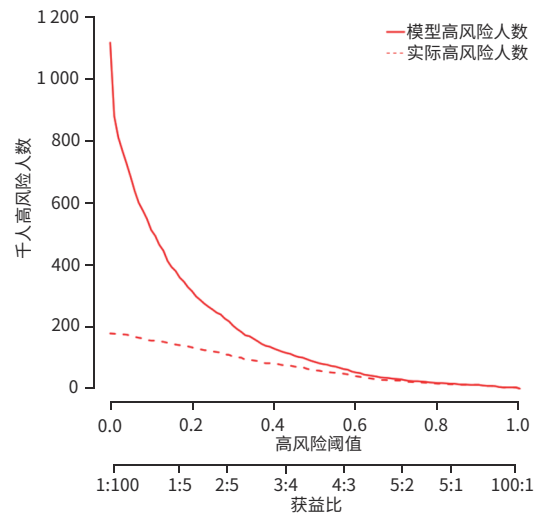


图6 列线图预测模型的CIC曲线

Figure 6 CIC curve of the nomogram prediction model

3 讨论

PVT是肝硬化患者常见且严重的并发症之一。研究表明,肝硬化患者发生PVT的相对风险是普通人群的7倍,PVT的年发病率在肝硬化患者中为3%~17%,且在代偿期肝硬化患者中发病率通常低于1%,然而,在失代偿期肝硬化患者中,PVT的发生率显著升高,范围为7.4%~16%,此外,乙型或丙型肝炎导致的肝硬化患者中,PVT的发生率可高达28%^[8-9]。目前Virchow三要素:血流淤滞、局部血管损伤和高凝状态^[10],是血栓形成的最主要原因,但肝硬化患者PVT的具体影响因素更为复杂^[11];国内外研究发现,肝硬化患者合并PVT的危险因素包括白蛋白、脾切除史、门静脉血液流速、非选择性β受体阻滞剂的使用、血管内皮细胞损伤、Child-Pugh分级、IL-6、D-二聚体、炎症及遗传性易栓性等,但仍未达成

共识,有待进一步探究^[12-16]。

本研究显示,较高年龄是失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的独立影响因素,这与既往研究一致^[17]。可能是因为随着年龄的增长,血液的理化性质发生了变化,进而影响血流动力学^[18]。研究发现,PVT在53岁左右的中年患者人群中发病率较高,可能原因是,由于肝硬化在中年人群较为高发^[19]。较大的患者基数增加了PVT的患病人数,且部分中年人群习惯性酗酒、熬夜和外卖饮食^[20],可能加快肝脏病变进程,影响血液理化性质,进而促进PVT的形成。

CD4⁺/CD8⁺可反应机体的炎症状态,当病毒感染后,CD4细胞诱导肝表面细胞下产生CD8细胞,CD8细胞与特异性靶抗原结合后,释放穿孔素和颗粒酶,直接破坏或间接诱导肝细胞凋亡,从而清除病毒,然而在此过程中也伴随着肝细胞炎症损伤^[21]。研究表明,炎症在血栓的形成中发挥重要作用,炎症可以从抗凝物质下调、抑制纤维蛋白溶解、激活凝血系统和增加内皮细胞的损伤等四个方面,增加PVT形成的风险^[22-23]。所以本研究中,CD4⁺/CD8⁺越小,机体的炎症越严重,进而导致PVT的发生,但目前并无研究直接指出CD4⁺/CD8⁺与PVT的相关关系,具体机制还需进一步研究验证。

国内外研究显示,慢性肝病患者常见甲状腺异常,FT3在肝硬化失代偿患者中水平较低,FT3可作为肝硬化的预后因子^[24-27]。FT3影响PVT形成,一方面可能与炎症有关,炎症在PVT发生机制中起重要作用^[22-23],较低的FT3与较高的C反应蛋白之间存在很强的线性相关,表明低水平的FT3反应了全身炎症程度的增高,对PVT形成有重要作用^[24];另一方面可能与凝血系统有关,三碘甲状腺原氨酸对凝血有直接或间接的调控作用^[28],进而影响PVT的形成。还有研究发现,TSH(促甲状腺激素)是静脉血栓(血液血栓)形成的危险因素之一^[29-30],而当FT3水平较低时,机体将分泌更多的TSH,所以,FT3可以通过TSH影响PVT的形成。但也有研究显示,FT3与血栓形成无明显相关^[29]。本研究中FT3是失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的独立影响因素,但FT3对PVT的影响机制尚不明确,需进一步研究验证。

本研究指出,IL-10水平升高是失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者PVT形成的独立影响因素。IL-10是一种具有抗炎特性的细胞因子,在抗炎过程中起着核心作用,所有T淋巴细胞亚群都可产生IL-10^[31-32]。当机体受到病原体感染时,免疫系统反应后产生大量炎症因子以

抵抗感染,但过度的免疫反应会对机体造成损伤,为了在消除感染的同时,最大限度地减少对宿主的损害,IL-10通过限制对病原体的免疫反应,抑制促炎反应并限制炎症引起的不必要的组织破坏,从而防止对宿主的损害^[32-33]。IL-10的表达受到严格调节,以避免与其过量或缺乏相关的疾病^[34],所以IL-10的产生与机体炎症状态密切相关,而炎症可促进PVT的形成。

本研究显示,门静脉主干宽度增宽是失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者PVT形成的独立影响因素,这与既往研究一致^[34]。门静脉增宽会导致血流减缓和涡流形成,伴随血管内压升高、内皮损伤和炎症,而内皮细胞损伤脱落或胶原暴露,导致血小板黏附,加之肝硬化患者肠道屏障作用减弱,菌群移位,共同促进PVT形成^[5,35]。许丹青等^[36]研究发现门静脉主干增宽是肝硬化患者PVT形成的影响因素($OR=5.184$),但未纳入该因素并建立预测模型。与之相比,本研究样本量更大,且建立列线图预测模型并验证,结果更具稳定性,可视化的结果便于临床使用。

本研究中脾厚径越大,失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者PVT形成的风险越高。可能的原因是脾脏大的肝硬化患者,肝功能差,门静脉压力高,血流量大,使血流速度变缓,内皮细胞被破坏,血液易处于高凝状态,促使PVT的形成^[37]。也有研究发现,脾脏越大,脾功能亢进后,使得血小板减少,改善血液高凝状态,这似乎是血小板形成的保护因素^[38]。而脾切除术后血小板反跳性增高是PVT形成的重要影响因素,所以更多的研究在于探究脾切除对PVT形成的影响。脾厚径对PVT的影响机制尚不明确,需进一步研究验证。

本研究尽可能广泛地纳入变量数据,通过两组患者临床资料对比、Lasso回归、多因素二元Logistic回归,筛选出失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的独立影响因素,包括年龄、CD4⁺/CD8⁺、FT3、IL-10、门静脉内径、脾厚径等6个变量,再以此建立列线图模型,并对其验证。本研究通过Lasso回归法筛选独立影响因素,通过回归惩罚压缩输入变量的系数,使得一些不重要的自变量系数逐渐降至零,避免了各变量间可能存在的共线性问题,这一方法有效地筛选出与研究目标密切相关的预测变量,进而增强了模型的稳定性和可靠性。使用列线图对模型结果进行可视化,方便了复杂风险预测回归模型的临床应用。模型验证结果显示,该列线图模型有良好的预测能力($AUC=0.859$)较好的校准度和区分度,临床净收益可观,临床实用性较强,可以对失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT的风险实现预

测。与朱海艳^[39]构建的预测模型相比,其AUC为0.724,两者均纳入了门静脉内径进行建模,但本研究样本量更大,预测效能更强。相比Xing等^[40]基于全身炎症标志物构建的预测模型(AUC=0.891),本研究纳入的变量涉及范围更广、更为全面,且样本量更大。

本研究存在局限性,首先,本研究未纳入脾切除患者,这可能导致信息偏倚或选择偏倚,从而使得研究结果与真实情况之间存在偏差。其次,本研究设计有一定不足,是单中心的回顾性横断面研究,证据存在一定缺陷,未使用外部数据对模型进一步验证,结果需进一步的多中心、前瞻性、大样本研究以验证。

综上,本研究发现年龄、CD4⁺/CD8⁺、FT3、IL-10、门静脉内径、脾厚径可能是失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并PVT形成的独立影响因素,以此建立并验证的预测模型可能具有较好的预测能力和临床实用性。可能在帮助临床医生简便、及早诊断,以改善患者预后,减少病死率方面有良好表现。

伦理学声明:本研究方案于2024年1月30日经昆明市第三人民医院伦理委员会批准,批号:KSL202401300021。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:田仁海、刘春云负责设计论文框架,数据收集,起草论文;田仁海、王远珍、魏红艳、常丽仙负责统计学分析、绘制图表;刘春云负责论文修改;刘立负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai) [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(12): 2667-2674. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.007. 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(12): 2667-2674. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.007.
- [2] WU YR, ZHANG YQ, ZHENG Y, et al. Advances in mechanisms of portal vein thrombosis in liver cirrhosis [J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2025, 16(2): 439-447. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0924. 武雅荣, 张永强, 郑英, 等. 肝硬化门静脉血栓形成机制研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2025, 16(2): 439-447. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0924.
- [3] FACCIA M, AINORA ME, PONZIANI FR, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(31): 4437-4451. DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4437.
- [4] HUNG HC, LEE JC, CHENG CH, et al. Protein S for portal vein thrombosis in cirrhotic patients waiting for liver transplantation [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1181. DOI: 10.3390/jcm9041181.
- [5] SHALABY S, SIMIONI P, CAMPELLO E, et al. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(8): 1173-1181. DOI: 10.1055/s-0040-1713169.
- [6] FENG WJ, ZHOU N, WANG YL, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Risk factors and protection strategies [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(1): 169-174. DOI: 10.12449/JCH240128. 冯文娟, 周宁, 汪雨露, 等. 肝硬化并发门静脉血栓的危险因素与防护策略 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1): 169-174. DOI: 10.12449/JCH240128.
- [7] 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.
- [8] HARDING DJ, PERERA MT, CHEN F, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(22): 6769-6784. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6769.
- [9] MARUYAMA H, OKUGAWA H, TAKAHASHI M, et al. *De novo* portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: Predictive factors and long-term outcomes [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 568-574. DOI: 10.1038/ajg.2012.452.
- [10] LYU SC, HE Q. Research progress in perioperative management of portal vein thrombosis in liver transplantation [J]. *Organ Transplantation*, 2024, 15(1): 26-32. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023185. 吕少诚, 贺强. 肝移植围手术期门静脉血栓管理的研究进展 [J]. *器官移植*, 2024, 15(1): 26-32. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023185.
- [11] ZHOU N, FENG WJ, WANG YL, et al. Predictive factors and prognosis analysis of liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis [C/OL]//The 12th National Conference on Difficult and Severe Liver Diseases. Dalian, 2023: 123-124. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2023.022609. 周宁, 冯文娟, 汪雨露, 等. 肝硬化并发门静脉血栓的预测因素及预后分析 [C/OL]//第12届全国疑难及重症肝病大会. 大连, 2023: 123-124. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2023.022609.
- [12] RUAN FM, LI BM. Risk factors for the formation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(1): 182-185. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.043. 阮芳鸣, 李弼民. 肝硬化门静脉血栓形成的危险因素 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(1): 182-185. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.043.
- [13] CHEN S, YANG CQ. Pathogenesis and risk factors of portal vein thrombosis [J]. *J Pract Hepatol*, 2019, 22(6): 761-764. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.001. 陈帅, 杨长青. 门静脉血栓病因及危险因素研究进展 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6): 761-764. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.001.
- [14] NERY F, CARNEIRO P, CORREIA S, et al. Systemic inflammation as a risk factor for portal vein thrombosis in cirrhosis: A prospective longitudinal study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1S Suppl 1): e108-e113. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001982.
- [15] STINE JG, PRAKASH S, NORTHUP PG. Portal vein thrombosis after hepatitis C eradication with direct acting antiviral therapy [J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 185-186. DOI: 10.1111/liv.13537.
- [16] BASILI S, CARNEVALE R, NOCELLA C, et al. Serum albumin is inversely associated with portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *Hepatology Commun*, 2019, 3(4): 504-512. DOI: 10.1002/hep4.1317.
- [17] WANG LH, WANG RX, ZHAO ZY, et al. Clinical significance of portal vein thrombosis in patients with HBV related decompensated liver cirrhosis [J]. *Chin Hepatol*, 2022, 27(8): 874-876. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.08.007. 王利慧, 王荣希, 赵泽源, 等. 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者门静脉血栓形成的临床意义 [J]. *肝脏*, 2022, 27(8): 874-876. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.08.007.
- [18] FAN J, GAO XF, WANG ZL, et al. Risk factors and awareness of deep vein thrombosis among outpatients in Shanghai community hospitals: a multi-center study [J]. *Chin J Geriatr Hear Brain Vessel Dis*, 2023, 25(12): 1289-1292. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.12.014. 樊剑, 高雪峰, 王振雷, 等. 上海市多中心社区医院门诊患者深静脉血栓风险因素分析及认知水平评估 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25

- (12): 1289-1292. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.12.014.
- [19] LIU SS, YU XH, QIN JW. Changing trend of the disease burden of liver cirrhosis in China from 1990 to 2019[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 726-733. DOI: 10.12449/JCH240414.
刘珊山, 于晓辉, 秦建伟. 1990—2019年中国肝硬化疾病负担变化趋势分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 726-733. DOI: 10.12449/JCH240414.
- [20] YOU H, WANG F, LI T, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(6): 1425-1442. DOI: 10.14218/jct.2023.00320.
- [21] WENG FW, GUO LY, LI QW, et al. Change in the expression of peripheral blood lymphocyte subsets during disease progression in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(1): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.015.
翁奉武, 郭丽颖, 李秋伟, 等. 外周血淋巴细胞亚群在慢性HBV感染过程中表达的变化分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(1): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.01.015.
- [22] HAN JB, SHU QH, ZHANG YF, et al. Predictive value of inflammation biomarkers in patients with portal vein thrombosis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(3): 384-391. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00159.
- [23] HUANG XQ, FAN XW, ZHANG R, et al. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(3): 401-405. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001526.
- [24] PIANATANIDA E, IPPOLITO S, GALLO D, et al. The interplay between thyroid and liver: Implications for clinical practice[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(7): 885-899. DOI: 10.1007/s40618-020-01208-6.
- [25] ZHANG JY, TANG YM. Novel advances in the relationship between chronic liver disease and thyroid disorder[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(33): 4281-4286.
张静怡, 唐映梅. 慢性肝病与甲状腺功能障碍关系研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4281-4286.
- [26] HARTL L, SIMBRUNNER B, JACHS M, et al. Lower free triiodothyronine (fT3) levels in cirrhosis are linked to systemic inflammation, higher risk of acute-on-chronic liver failure, and mortality[J]. JHEP Rep, 2023, 6(1): 100954. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100954.
- [27] SINGH B, GUPTA, HOODA N, et al. Chronic liver disease secondary to chronic budd chiari causing osteomalacia leading to pathological fractures[J]. J Assoc Physicians India, 2023, 71(1): 1.
- [28] SALLOUM-ASFAR S, BOELEN A, REITSMA PH, et al. The immediate and late effects of thyroid hormone (triiodothyronine) on murine coagulation gene transcription[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127469. DOI: 10.1371/journal.pone.0127469.
- [29] VISWANATHAN G, BALASUBRAMANIAM K, HARDY R, et al. Blood thrombogenicity is independently associated with serum TSH levels in post-non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): E1050-E1054. DOI: 10.1210/jc.2013-3062.
- [30] KOVÁŘOVÁ M, KOLLER T, ŠTVRTINOVÁ V, et al. Thyroid-stimulating hormone concentration as an independent risk factor of venous thromboembolism regardless of thyroid function[J]. Endokrynol Pol, 2015, 66(6): 474-479. DOI: 10.5603/EP.2015.0058.
- [31] SARAIVA M, O'GARRA A. The regulation of IL-10 production by immune cells[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(3): 170-181. DOI: 10.1038/nri2711.
- [32] RUTZ S, OUYANG WJ. Regulation of interleukin-10 and interleukin-22 expression in T helper cells[J]. Curr Opin Immunol, 2011, 23(5): 605-612. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.018.
- [33] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med, 2020, 217(1): e20190418. DOI: 10.1084/jem.20190418.
- [34] HUANG L, YU QS, WANG JJ. Association between changes in splanchnic hemodynamics and risk factors of portal venous system thrombosis after splenectomy with periesophagogastric devascularization[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 4355-4362. DOI: 10.12659/msm.909403.
- [35] CHEN YJ, WAN XY, LI Y, et al. Risk factors for portal vein thrombosis in cirrhotic patients and the influences of anticoagulation on esophagogastric variceal bleeding[J]. J Chin Physician, 2019, 21(12): 1808-1812, 1816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.12.013.
陈艳洁, 万欣宇, 李媛, 等. 肝硬化者并门静脉血栓形成的危险因素及抗凝治疗对其上消化道出血的影响[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(12): 1808-1812, 1816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.12.013.
- [36] XU DQ, YANG JH. Correlational study on portal vein thrombosis of liver cirrhosis[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(7): 573-579. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190404-00107.
许丹青, 杨晋辉. 肝硬化门静脉血栓形成的相关研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(7): 573-579. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190404-00107.
- [37] ZHANG M. Portal vein thrombosis in cirrhotic patients: The states of the art[J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.01.004.
张明. 肝硬化门静脉血栓形成诊治新进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.01.004.
- [38] LIU F, ZHONG H, WEI W, et al. Analysis on clinical features and risk factors of liver cirrhosis portal vein thrombosis associated with metabolism-associated fatty liver disease[J]. Chongqing Med J, 2024, 53(7): 1045-1049. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.016.
刘菲, 钟黄, 魏尉, 等. MAFLD相关肝硬化门静脉血栓形成的临床特征及危险因素分析[J]. 重庆医学, 2024, 53(7): 1045-1049. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.016.
- [39] ZHU HY. Nomogram predictive model analysis and validation of hepatic cirrhosis complicated with portal venous thrombosis[D]. Wulumuqi: Xinjiang Medical University, 2023.
朱海艳. 肝硬化门静脉血栓形成的列线图预测模型分析及验证[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [40] XING YY, TIAN ZB, JIANG YP, et al. A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 302-309. DOI: 10.1080/07853890.2022.2028893.

收稿日期: 2024-11-21; 录用日期: 2024-12-20

本文编辑: 王亚南

引证本文: TIAN RH, WANG YZ, WEI HY, et al. Establishment and validation of a nomogram model for patients with decompensated HBV/HCV cirrhosis comorbid with portal vein thrombosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1579-1588.

田仁海, 王远珍, 魏红艳, 等. 失代偿期乙型/丙型肝炎肝硬化患者合并门静脉血栓的列线图模型建立与验证[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1579-1588.