

· 肝纤维化及肝硬化 ·

DOI: 10.12449/JCH251216

## 丙型肝炎失代偿期肝硬化患者死亡风险预测模型的建立及评价

李娜<sup>a</sup>, 刘幸<sup>a</sup>, 罗季<sup>a</sup>, 李苑莹<sup>b</sup>, 朱翔<sup>a</sup>, 彭江丽<sup>a</sup>, 马国伟<sup>a</sup>, 李生浩<sup>c</sup>

昆明市第三人民医院 a. 药剂科, b. 艾滋病防治管理办公室, c. 肝病科, 昆明 650041

通信作者: 李生浩, doctorlee3h@163.com (ORCID: 0000-0003-1207-3226)

**摘要:** 目的 基于机器学习算法构建丙型肝炎失代偿期肝硬化患者24个月死亡风险预测模型,并与传统的Child-Pugh评分和终末期肝病模型(MELD)评分进行比较。方法 纳入2022年1月—2024年4月于昆明市第三人民医院住院的490例丙型肝炎失代偿期肝硬化患者,随访至2024年12月。根据随访期间患者的生存状态,分为死亡组( $n=81$ )和生存组( $n=409$ )。收集患者的人口学资料、合并症及临床生化指标。计量资料2组间比较采用成组 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。通过逻辑回归模型、随机森林模型、XGBoost 3种模型对数据集进行训练,并采用10折交叉验证,绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线),计算灵敏度、特异度、ROC曲线下面积(AUC)及召回率,以评估模型的预测能力。结果 490例患者中男339例(69.2%)、女151例(30.8%),生存组与死亡组间合并肝脏恶性肿瘤、慢性肝衰竭、肝性脑病、艾滋病及低钙-低蛋白血症情况,以及腹水量及未接受药物治疗情况比较差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。在3种机器学习模型的预测能力评估中,随机森林模型的AUC最高(0.811),显著优于逻辑回归模型(0.676)和XGBoost模型(0.798);综合AUC和特异度,选择随机森林模型作为最佳预测模型。变量重要性分析显示,排名前10的变量(直接胆红素、胆碱酯酶、甲胎蛋白、凝血酶原时间、总胆红素、高密度脂蛋白胆固醇、碱性磷酸酶、免疫球蛋白E、糖类抗原19-9及糖类抗原125)对死亡风险预测贡献较高。通过ROC曲线及AUC对比随机森林模型、MELD评分和Child-Pugh评分对丙型肝炎失代偿期患者死亡风险的预测效能,结果显示随机森林模型的AUC区间跨度最小,稳定性显著优于传统评分。结论 直接胆红素、胆碱酯酶、甲胎蛋白、凝血酶原时间、总胆红素、高密度脂蛋白胆固醇、碱性磷酸酶、免疫球蛋白E、糖类抗原19-9及糖类抗原125为丙型肝炎失代偿期肝硬化患者24个月死亡风险的特征变量。随机森林模型可显著提升该类患者死亡风险的预测效能,优于传统的Child-Pugh评分和MELD评分。

**关键词:** 丙型肝炎; 肝硬化; 预后; 机器学习**基金项目:** 国家自然科学基金(82260408)

### Establishment and evaluation of a predictive model for the risk of death in patients with decompensated hepatitis C cirrhosis

LI Na<sup>a</sup>, LIU Xing<sup>a</sup>, LUO Ji<sup>a</sup>, LI Yuanying<sup>b</sup>, ZHU Xiang<sup>a</sup>, PENG Jiangli<sup>a</sup>, MA Guowei<sup>a</sup>, LI Shenghao<sup>c</sup>

a. Department of Pharmacy, b. AIDS Prevention Office, c. Department of Hepatology, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China

Corresponding author: LI Shenghao, doctorlee3h@163.com (ORCID: 0000-0003-1207-3226)

**Abstract: Objective** To construct a predictive model for the risk of 24-month mortality in patients with hepatitis C-related decompensated liver cirrhosis based on machine learning algorithms, and to compare this model with traditional Child-Pugh score and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score. **Methods** A total of 490 patients with hepatitis C-related decompensated liver cirrhosis who were hospitalized in The Third People's Hospital of Kunming from January 2022 to April 2024 were enrolled and followed up to December 2024. According to the survival status of the patients during follow-up, they were divided into death group with 81 patients and survival group with 409 patients. Demographic data, comorbidities, and biochemical parameters were collected from all patients. The independent-samples  $t$  test or the Mann-Whitney  $U$  test was used for comparison of continuous data

between two groups, and the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between groups. The Logistic regression model, the random forest model, and the XGBoost model were used for dataset training, and 10-fold cross validation was performed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and sensitivity, specificity, area under the ROC curve (AUC), and recall rate were calculated to assess the predictive value of the model. **Results** Among the 490 patients, there were 339 male patients (69.2%) and 151 female patients (30.8%). There were significant differences between the survival group and the death group in the proportion of patients comorbid with malignant liver tumor, chronic liver failure, hepatic encephalopathy, AIDS or hypocalcemia/hypoproteinemia, as well as the amount of ascites and the proportion of patients without medication (all  $P < 0.05$ ). The assessment of the predictive ability of the three machine learning models showed that the random forest model had the largest AUC of 0.811, which was significantly better than that of the Logistic regression model (0.676) and the XGBoost model (0.798), and based on both AUC and specificity, the random forest model was selected as the optimal predictive model. The variable importance analysis showed that the top 10 variables (i.e., direct bilirubin, cholinesterase, alpha-fetoprotein, prothrombin time, total bilirubin, high-density lipoprotein cholesterol, alkaline phosphatase, immunoglobulin E, carbohydrate antigen 19-9, and carbohydrate antigen 125) had relatively high contributions to predicting the risk of death. The ROC curve and AUC were used to compare the random forest model with MELD score and Child-Pugh score in terms of their ability to predict the risk of death in patients with hepatitis C-related decompensated liver cirrhosis, and the results showed that the random forest model had had the smallest AUC interval span, suggesting that this model had a significantly better stability than traditional scores. **Conclusion** Direct bilirubin, cholinesterase, alpha-fetoprotein, prothrombin time, total bilirubin, high-density lipoprotein cholesterol, alkaline phosphatase, immunoglobulin E, carbohydrate antigen 19-9, and carbohydrate antigen 125 are characteristic variables for the risk of 24-month death in patients with hepatitis C-related decompensated liver cirrhosis. The random forest model can significantly improve the predictive efficacy of the risk of death in such patients, with a better performance than traditional Child-Pugh score and MELD score.

**Key words:** Hepatitis C; Liver Cirrhosis; Prognosis; Machine Learning

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82260408)

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是导致肝硬化和肝细胞癌的主要病因之一。据世界卫生组织统计,全球现有HCV感染者约5 800万例,每年新增感染150万例,年死亡病例约35万例,其中15万例直接归因于HCV相关肝细胞癌<sup>[1-2]</sup>。2019年,全球疾病负担研究显示,45%全球女性与22%男性肝癌死亡是由HCV感染造成的,HCV感染已成为女性肝癌死亡的首要危险因素及男性肝癌死亡的第2位危险因素<sup>[3]</sup>。在我国,2016年流行病学调查显示,HCV血清阳性率达1.82%,对应感染者约2 500万例<sup>[4]</sup>,其中20%~30%的感染者会进展为肝硬化,而失代偿期肝硬化患者的5年生存率不足50%<sup>[5]</sup>,构成重大公共卫生挑战。失代偿期肝硬化作为终末期肝病的重要阶段,其特征性并发症包括腹水、肝性脑病、食管胃底静脉曲张出血及自发性细菌性腹膜炎<sup>[6-8]</sup>。虽然肝移植可显著改善此类患者的预后,但受限于供体短缺(全球仅约3%的终末期患者可获得移植机会)、高昂的治疗费用及移植后的免疫排斥风险<sup>[9]</sup>,多数患者仍需依赖内科综合治疗。此类患者不仅面临生存期短的问题(系统综述显示其平均存活时间约24个月<sup>[10]</sup>),还承受着沉重的经济负担。我国研究显示,失代

偿期肝硬化患者年均直接医疗费用达家庭可支配收入的213%<sup>[11]</sup>。目前,临床预后评估主要依赖Child-Pugh评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分等传统系统,但现有预测模型多基于欧美人群构建。有证据表明,由于遗传背景、病毒基因型及医疗资源分布存在差异,直接套用西方模型可能导致对亚洲人群的风险误判。例如,日本HALT-C队列研究显示,天冬氨酸转氨酶/血小板比率指数(AST to Platelet ratio index, APRI)对亚洲人群肝纤维化的诊断效能较白种人降低17%<sup>[12]</sup>。我国《消除丙型肝炎公共卫生危害行动方案(2021—2030年)》特别强调建立本土化预后评估体系的迫切性<sup>[13]</sup>。本研究拟通过真实世界回顾性队列研究,结合机器学习算法构建适用于我国人群的失代偿期肝硬化患者24个月死亡风险预测模型,研究成果预期可整合至电子病历系统,为个体化治疗决策及资源分配提供循证依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2022年1月—2024年4月于昆明市第三人民医院住院治疗的丙型肝炎失代偿期肝硬化患者

作为研究对象。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)临床资料完整可靠;(3)丙型肝炎及失代偿期肝硬化的诊断标准参照《丙型肝炎防治指南(2022年版)》<sup>[4]</sup>;(4)具备随访相关记录。排除标准:(1)入院不足24h死亡者;(2)妊娠期妇女;(3)非丙型肝炎因素引起的失代偿期肝硬化患者。

**1.2 资料收集** 收集丙型肝炎失代偿期肝硬化患者的年龄、性别、体重、HCV基因型、入院时合并症(包括胃底静脉曲张、肝恶性肿瘤、肝衰竭、肝性脑病、艾滋病、慢性胃炎、糖尿病、高血压、腹水、高尿酸血症、甲状腺结节、颈动脉斑块、胆总管结石、低钙血症及低蛋白血症)等信息;同时,收集患者入院时的实验室检查结果,涵盖血常规、凝血功能、肝功能、肾功能、血脂代谢、甲状腺功能、炎症及免疫指标、肿瘤标志物、其他生化指标(如电解质、血糖等)及随访预后等临床指标,用于全面评估患者的生理状态及疾病进展。患者入院后的随访时间截至2024年12月,旨在明确患者随访期间的生存情况。随访方式包括门诊随访、电话随访、急诊随访和社区随访。随访间隔时间根据“病情越重,间隔越短;病情稳定,间隔可延长”灵活调整,病情稳定期,无并发症,电话随访每月1次,门诊随访每3个月1次;若失代偿期肝硬化患者出现相关并发症或出现药物副作用,立即电话随访,必要时缩短门诊随访间隔至1~2周;合并并发症后门诊随访调整为每2个月1次或每月1次,复查相关指标。根据随访结果,分为生存组和死亡组。

**1.3 统计学方法** 采用R语言(版本4.4.0)进行统计分析。对于定量数据,先采用Shapiro-Wilk检验判断分布类型,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;组间差异检验采用成组 $t$ 检验或非参数Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验;当期望频数<5或总样本量<40时,采用Fisher精确概率法检验。采用逻辑回归模型、随机森林模型和XGBoos 3种模型对数据集进行训练,并通过10折交叉验证进行模型评估,绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线),采用DeLong检验比较ROC曲线下面积(area under curve, AUC)是否存在显著差异,同时计算灵敏度、特异度和召回率,以评估模型的预测能力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 本研究共纳入490例丙型肝炎失代偿期肝硬化患者,其中男339例(69.2%)、女151例(30.8%),随

访期间死亡81例(16.5%)。经分析,生存组(409例)与死亡组(81例)的基线特征存在显著差异。在人口学与合并症方面:死亡组男性比例显著高于生存组(81.5% vs 66.7%,  $P=0.009$ );死亡组合并肝脏恶性肿瘤(48.1% vs 21.5%,  $P < 0.001$ )、慢性肝衰竭(37.0% vs 25.9%,  $P=0.041$ )、肝性脑病(19.8% vs 6.4%,  $P < 0.001$ )、艾滋病(18.5% vs 8.8%,  $P=0.009$ )及低钙-低蛋白血症(54.3% vs 41.3%,  $P=0.031$ )的比例更高;腹水量及未接受药物治疗情况2组间比较差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。在肝功能评分方面,死亡组MELD评分及Child-Pugh评分均高于生存组( $P$ 值均 $<0.001$ )(表1)。

在实验室指标方面:与生存组相比,死亡组中性粒细胞绝对值(neutrophil absolute count, NEUT)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, NEUT%)、血小板压积(plateletcrit, PCT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)显著升高,而红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, Alb)、前白蛋白(prealbumin, PA)、总胆固醇(total cholesterol, CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三碘甲状腺素(triiodothyronine,  $T_3$ )、游离三碘甲状腺素(free triiodothyronine,  $FT_3$ )显著下降,差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )(表2)。

**2.2 死亡风险预测模型的构建及验证** 采用10折交叉验证评估逻辑回归、随机森林和XGBoost 3种模型的性能,结果如下。在模型性能指标方面,随机森林模型的AUC最高(0.811),显著优于逻辑回归(0.676)和XGBoost(0.798);其特异度为0.984,对负例样本(存活)的识别能力最强,但灵敏度仅为0.141,存在正例样本(死亡)漏检问题。逻辑回归模型的灵敏度为0.518,特

表1 HCV失代偿期肝硬化患者潜在死亡的基线资料统计表  
Table 1 Baseline statistical table of potential mortality in patients with HCV decompensated cirrhosis

项目	生存组(n=409)	死亡组(n=81)	统计值	P值
性别[例(%)]			$\chi^2=6.884$	0.009
男	273(66.7)	66(81.5)		
女	136(33.3)	15(18.5)		
住院时年龄(岁)	53(48~58)	52(48~58)	$Z=0.296$	0.767
体重(kg)	63(55~70)	63(55~70)	$Z=-0.094$	0.853
HCV基因分型[例(%)]				0.250
1b型	14(7.4)	2(5.9)		
2a型	5(2.7)	0(0.0)		
3a型	35(18.6)	11(32.4)		
3b型	121(64.4)	21(61.8)		
6型	13(6.9)	0(0.0)		
肝硬化伴胃底静脉曲张[例(%)]	205(50.1)	35(43.2)	$\chi^2=1.293$	0.256
肝脏恶性肿瘤[例(%)]	88(21.5)	39(48.1)	$\chi^2=24.975$	<0.001
慢性肝衰竭[例(%)]	106(25.9)	30(37.0)	$\chi^2=4.170$	0.041
肝性脑病[例(%)]	26(6.4)	16(19.8)	$\chi^2=15.482$	<0.001
艾滋病[例(%)]	36(8.8)	15(18.5)	$\chi^2=6.845$	0.009
慢性胃炎[例(%)]	34(8.3)	5(6.2)	$\chi^2=0.423$	0.516
高血压[例(%)]	104(25.4)	18(22.2)	$\chi^2=0.372$	0.542
2型糖尿病[例(%)]	106(25.9)	22(27.2)	$\chi^2=0.054$	0.816
高尿酸血症[例(%)]	61(14.9)	6(7.4)	$\chi^2=3.228$	0.072
甲状腺结节[例(%)]	31(7.6)	3(3.7)	$\chi^2=1.573$	0.210
颈动脉斑块[例(%)]	12(2.9)	1(1.2)		0.704
胆总管结石[例(%)]	4(1.0)	1(1.2)		>0.999
低钙-低蛋白血症[例(%)]	169(41.3)	44(54.3)	$\chi^2=4.650$	0.031
肝硬度值[例(%)]				0.408
<7.3 kPa	31(18.2)	3(16.7)		
≥7.3~9.3 kPa	11(6.5)	1(5.6)		
≥9.3~14.6 kPa	22(12.9)	0(0.0)		
≥14.6 kPa	106(62.4)	14(77.8)		
腹水量[例(%)]			$\chi^2=6.555$	0.038
小	94(61.0)	21(42.0)		
中	43(27.9)	18(36.0)		
大	17(11.0)	11(22.0)		
未接受药物治疗[例(%)]	148(36.2)	40(49.4)	$\chi^2=4.979$	0.026
MELD评分(分)	7.68(4.45~11.37)	10.73(7.48~14.42)	$Z=-3.981$	<0.001
Child-Pugh评分(分)	8.00(7.00~9.00)	9.00(8.00~10.00)	$Z=-7.356$	<0.001

注:HCV,丙型肝炎病毒;MELD,终末期肝病模型。

异度为0.817,整体表现中等;XGBoost模型的特异度为0.966,接近随机森林模型,但灵敏度为0.257,仍偏低。随机森林模型的阳性预测值为0.733,显著高于逻辑回归模型的0.341(图1、表3)。综合AUC和特异度,选择随机森林模型作为最佳预测模型。变量重要性分析显示(图2),排名前10的变量分别为DBil、ChE、AFP、PT、

TBil、HDL、ALP、IgE、CA19-9、CA125,对死亡风险预测贡献最大,其重要性评分由模型计算得出(图2)。

2.3 模型比较 通过ROC曲线及AUC值对比随机森林模型、MELD评分和Child-Pugh评分在预测丙型肝炎失代偿期肝硬化患者死亡风险方面的效能。结果显示,随机森林模型的AUC为0.926(95%CI:0.885~0.959),其

表2 HCV失代偿期肝硬化患者潜在死亡的生化基线资料

Table 2 Biochemical baseline data of potential mortality in patients with HCV decompensated cirrhosis

项目	生存组(n=409)	死亡组(n=81)	统计值	P值
入院时HCV RNA阳性[例(%)]	139(34)	31(38)	$\chi^2=0.548$	0.459
WBC( $\times 10^9/L$ )	3.92(3.00~5.69)	4.68(3.21~5.92)	$Z=-1.697$	0.141
NEUT( $\times 10^9/L$ )	2.39(1.72~3.65)	3.13(1.89~4.52)	$Z=-2.654$	0.016
NEUT%(%)	62.34 $\pm$ 11.83	67.76 $\pm$ 12.82	$t=-3.474$	<0.001
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	3.83 $\pm$ 0.97	3.29 $\pm$ 1.00	$t=4.375$	<0.001
Hb(g/L)	118.09 $\pm$ 34.29	106.59 $\pm$ 33.45	$t=2.778$	0.006
PLT( $\times 10^9/L$ )	83.00(58.50~121.00)	82.00(48.00~136.00)	$Z=0.037$	0.962
PCT(L/L)	0.08(0.04~0.13)	0.10(0.06~0.14)	$Z=-2.428$	0.028
TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	21.00(13.50~33.70)	33.80(18.40~68.50)	$Z=-4.273$	<0.001
DBil( $\mu\text{mol/L}$ )	8.50(5.30~14.90)	16.70(8.70~38.80)	$Z=-5.403$	<0.001
IBil( $\mu\text{mol/L}$ )	11.55(7.90~17.70)	14.60(8.20~25.70)	$Z=-2.703$	0.007
ALT(U/L)	27.00(18.00~43.00)	31.00(23.00~55.00)	$Z=-2.120$	0.032
AST(U/L)	40.00(28.00~66.00)	69.00(43.00~104.00)	$Z=-5.117$	<0.001
TP(g/L)	64.90(57.90~72.00)	62.00(54.80~67.10)	$Z=3.181$	0.002
Alb(g/L)	31.95(26.90~37.60)	25.70(22.10~29.70)	$Z=6.748$	<0.001
PA(mg/L)	116.60(84.30~163.00)	75.40(55.80~111.90)	$Z=5.508$	<0.001
GGT(U/L)	61.00(30.30~129.20)	103.00(39.90~196.00)	$Z=-2.672$	0.003
ALP(U/L)	122.00(87.00~165.00)	148.00(99.00~221.00)	$Z=-3.305$	<0.001
K <sup>+</sup> (mmol/L)	3.84(3.58~4.06)	3.77(3.50~3.98)	$Z=1.275$	0.198
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	139.70(137.70~141.20)	138.40(135.40~140.70)	$Z=2.955$	0.003
CREA( $\mu\text{mol/L}$ )	61.00(48.00~79.00)	62.00(46.00~75.50)	$Z=0.037$	0.961
UREA(mmol/L)	4.63(3.58~6.37)	4.92(3.47~7.61)	$Z=-0.774$	0.431
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	360.00(277.00~449.00)	358.50(288.00~439.50)	$Z=0.118$	0.910
C1q(mg/L)	188.50(155.00~234.00)	168.50(140.00~210.00)	$Z=2.860$	0.004
PT(s)	15.80(14.90~17.10)	17.50(15.60~19.90)	$Z=-4.854$	<0.001
INR	1.34(1.22~1.53)	1.51(1.33~1.72)	$Z=-3.945$	<0.001
TG(mmol/L)	0.87(0.65~1.29)	0.77(0.56~1.23)	$Z=1.852$	0.052
CHOL(mmol/L)	3.31(2.58~4.20)	2.87(2.02~3.58)	$Z=3.427$	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.93(0.64~1.22)	0.58(0.35~0.85)	$Z=6.112$	<0.001
LDL-C(mmol/L)	1.84(1.38~2.35)	1.62(1.02~2.35)	$Z=1.756$	0.073
Lpa(mg/L)	23.20(10.80~53.10)	17.10(6.55~54.45)	$Z=1.567$	0.117
IgE(U/mL)	44.00(28.00~95.00)	66.00(33.00~337.00)	$Z=-4.284$	0.003
IgA(g/L)	2.45(1.81~3.64)	3.24(2.53~4.58)	$Z=-4.330$	0.002
T <sub>3</sub> (nmol/L)	1.65 $\pm$ 0.51	1.46 $\pm$ 0.45	$t=2.206$	0.032
T <sub>4</sub> (nmol/L)	93.91(75.33~114.18)	97.74(69.51~122.87)	$Z=0.748$	0.788
FT <sub>3</sub> (pmol/L)	4.23 $\pm$ 1.11	3.69 $\pm$ 0.88	$t=2.993$	0.004
FT <sub>4</sub> (pmol/L)	14.52(12.64~16.43)	16.36(13.58~17.39)	$Z=-2.641$	0.042
TSH( $\mu\text{IU/mL}$ )	2.51(1.49~3.83)	2.45(1.60~3.45)	$Z=-1.110$	0.853
CA125(U/mL)	29.16(13.69~128.44)	179.65(40.66~412.20)	$Z=-6.211$	<0.001
CA15-3(U/mL)	13.32(9.18~19.82)	16.76(12.96~23.50)	$Z=-3.847$	0.002
CA19-9(U/mL)	28.58(17.21~53.58)	49.76(21.29~77.67)	$Z=-4.217$	0.001
AFP(ng/mL)	5.50(3.10~15.15)	9.45(3.49~611.55)	$Z=-3.340$	0.003
LDH(U/L)	212.00(170.00~261.00)	266.00(209.00~348.00)	$Z=-5.113$	<0.001
CEA	3.43(2.42~5.01)	4.70(3.05~7.21)	$Z=-4.191$	<0.001

注:WBC,白细胞计数;NEUT,中性粒细胞绝对值;NEUT%,中性粒细胞百分比;RBC,红细胞计数;Hb,血红蛋白;HCT,红细胞压积;PLT,血小板计数;PCT,血小板压积;TBil,总胆红素;DBil,直接胆红素;IBil,间接胆红素;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;TP,总蛋白;Alb,白蛋白;PA,前白蛋白;GGT, $\gamma$ -谷氨酰转移酶;ALP,碱性磷酸酶;UREA,尿素;CREA,肌酐;UA,尿酸;C1q,补体1q;PT,凝血酶原时间;INR,国际标准化比值;TG,甘油三酯;CHOL,总胆固醇;HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;Lpa,脂蛋白a;Ig,免疫球蛋白;T<sub>4</sub>,甲状腺素;T<sub>3</sub>,三碘甲状腺素;FT<sub>4</sub>,游离甲状腺素;FT<sub>3</sub>,游离三碘甲状腺素;TSH,促甲状腺激素;CEA,癌胚抗原;LDH,乳酸脱氢酶;AFP,甲胎蛋白;CA125,糖类抗原125;CA15-3,糖类抗原15-3;CA19-9,糖类抗原19-9。

表3 3种机器学习模型的预测能力评估

Table 3 Evaluation of the predictive power of three machine learning models

模型	AUC	灵敏度	特异度	阳性预测值	召回率
逻辑回归模型	0.676	0.518	0.817	0.341	0.518
随机森林模型	0.811	0.141	0.984	0.733	0.141
XGBoost模型	0.798	0.257	0.966		0.257

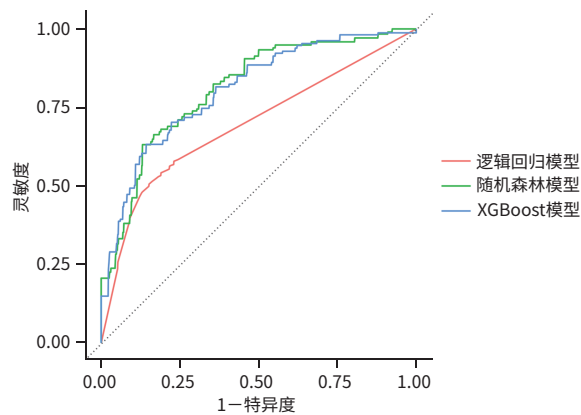
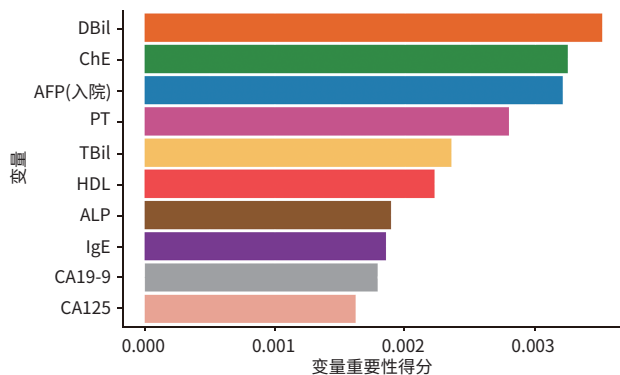


图1 不同模型预测能力ROC曲线

Figure 1 Comparison of ROC curves for prediction capabilities of different models



注:DBil,直接胆红素;ChE,胆碱酯酶;AFP,甲胎蛋白;PT,凝血酶原时间;TBil,总胆红素;HDL,高密度脂蛋白胆固醇;ALP,碱性磷酸酶;IgE,免疫球蛋白E;CA19-9,糖类抗原19-9;CA125,糖类抗原125。

图2 随机森林模型变量重要性前10位条形图

Figure 2 Bar chart of the top 10 variable importances in the random forest model

ROC曲线显著靠近坐标系左上角,表明整体分类准确性最佳,能有效区分死亡与存活患者,且在低假阳性率下即可实现高真阳性率。例如,当假阳性率控制在10%时,灵敏度可达85%以上,体现出对高风险人群的精准识别能力及极少误判存活患者的优势。Child-Pugh评分的AUC为0.758(95%CI:0.700~0.816),其ROC曲线位于随机森林模型的右下方,预测能力中等,需接受较高假阳性率(如20%~30%)才能达到60%~70%的灵敏度,对复杂临床场景的适应性有限。MELD评分的AUC

最低,为0.639(95%CI:0.573~0.709),其ROC曲线接近对角线,预测效能不足,即使假阳性率高达40%,灵敏度仍低于60%,难以有效分层死亡风险(图3)。结果显示,随机森林模型的AUC区间跨度最小,稳定性显著优于传统评分模型。

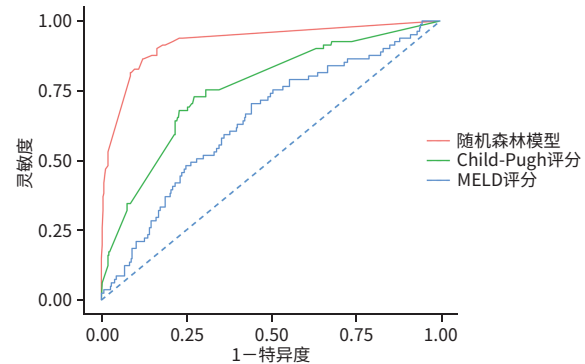


图3 3种预测模型检验效果比较

Figure 3 Comparison of the test effects of three prediction models

### 3 讨论

HCV相关失代偿期肝硬化患者因肝功能严重受损,常合并门静脉高压、凝血功能障碍及多系统并发症,其5年生存率约为50%,10年生存率进一步降至25%<sup>[14-15]</sup>。约7%的患者可能进展为肝细胞癌,确诊后1年病死率高达33%<sup>[16-17]</sup>。因此,亟需通过精准的死亡风险预测模型识别此类高危患者,以实施早期干预并改善预后。本研究基于490例丙型肝炎失代偿期肝硬化患者的临床资料,比较了传统肝功能评分(Child-Pugh评分和MELD评分)与机器学习算法(逻辑回归模型、随机森林模型、XGBoost模型)在预测患者死亡风险方面的效能,并探讨了影响预后的关键因素。

本研究结果显示,丙型肝炎失代偿期肝硬化患者的全因死亡率为16.5%,生存组与死亡组在性别和合并症方面差异均具有统计学意义。与生存组相比,死亡组合并肝脏恶性肿瘤(48.1% vs 21.5%)、肝性脑病(19.8% vs 6.4%)、慢性肝衰竭(37.0% vs 25.9%)及艾滋病合并感染(18.5% vs 8.8%)的比例显著升高,提示多系统受累可加重预后不良,与既往研究结果一致<sup>[18-19]</sup>,也反映了该类患者具有明显的异质性,需个体化风险评估工具。死亡组的MELD评分和Child-Pugh评分均高于生存组;实验室指标方面,死亡组的胆红素(TBil、DBil)、凝血功能指标(PT、INR)、炎症标志物(PCT、NEUT%)及肿瘤标志物(AFP、CA125等)水平显著升高,而反映肝脏合成功能的

Alb、PA 及 HDL-C 水平明显降低,符合失代偿期肝病的病理生理特征。此外,死亡组未接受抗病毒药物治疗的比例高于生存组(49.4% vs 36.2%),可能与疾病晚期患者耐受性差或医疗资源可及性有关,治疗依从性及药物选择的影响有待进一步分析。

本研究中,机器学习模型的预测效能优于传统评分,其中随机森林模型(AUC=0.926)显著高于 Child-Pugh 评分(AUC=0.758)和 MELD 评分(AUC=0.639),尤其在低假阳性率下仍能保持较高灵敏度(如假阳性率为 10%时,灵敏度>85%),更适用于高风险患者的精准识别。变量重要性分析提示关键预测因子包括:DBil、ChE、AFP 和 PT,可反映肝损伤进展及肿瘤发展;HDL-C、IgE 以及 CA125/CA19-9 升高则提示代谢紊乱和炎症/肿瘤微环境激活,这些指标可能弥补传统评分对非肝特异性因素关注不足的局限。

本研究进一步验证了传统评分的局限性。Child-Pugh 评分虽优于 MELD 评分,但其依赖主观指标(如腹水、肝性脑病分级),评估标准不一,且对终末期患者区分度有限(多数集中于 B/C 级),亦不适用于胆汁淤积性肝病等特殊人群。MELD 评分表现最差(AUC 接近随机猜测水平),可能与其未纳入肝性脑病、腹水、肿瘤标志物等关键预后因素有关,同时肌酐在肝硬化患者中的解读受限,INR 和胆红素检测存在实验室间差异,可能导致评分波动<sup>[20]</sup>。传统评分可作为初筛工具,但对高风险患者(如合并肝癌、感染或代谢异常者)需结合更全面的指标(如肿瘤标志物、炎症因子等)进行评估。

机器学习模型的优势在于能够整合多维数据(包括实验室指标、并发症、治疗史等)。未来可通过动态更新模型参数提升预测时效性,借助医疗数据标准建立实时数据管道,将电子病历中的结构化数据(如检验结果、用药记录、并发症编码)自动输入模型,并在医生工作站内嵌入预测界面(如侧边栏弹窗),实时显示风险评分,辅以色标或图标进行提示,同时允许临床医生对预测结果进行反馈(如标记“有用/无用”),以持续优化模型。

然而,本研究仍存在以下局限:(1)为回顾性设计,可能存在数据缺失或选择偏倚(如未纳入社会经济因素、治疗细节);(2)样本量有限,死亡事件数(81 例)可能影响模型稳定性,需外部队列验证;(3)动态数据缺失,可能遗漏潜在预测因子;(4)中位随访时间较短,长期预后(如 5 年生存率)需进一步验证。未来研究方向包括:开展多中心验证,联合不同地域、种族队列以评估模型普适性;进行动态模型优化,整合时序数据(如指标变化

轨迹)以提升预测精度;开展机制探索,深入研究 IgE、CA125 等非传统指标在肝硬化进展中的生物学意义。

本研究证实,基于多维指标的机器学习模型(如随机森林)可显著提升丙型肝炎失代偿期肝硬化患者死亡风险的预测效能,优于传统 Child-Pugh 评分和 MELD 评分。未来需整合临床指标与新型生物标志物,构建动态、个体化的预后评估工具,以指导精准治疗并优化医疗资源分配。

**伦理学声明:** 本研究方案于 2024 年 12 月 16 日经由昆明市第三人民医院伦理委员会审批,批号:KSL202412160-0018。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 李娜、刘幸、罗季负责课题设计,资料分析,撰写论文;李苑莹、朱翔、马国伟参与收集数据,修改论文;彭江丽、李生浩负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

#### 参考文献:

- [1] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: A modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 396-415. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
- [2] World Health Organization. Global hepatitis report 2024: Action for access in low- and middle-income countries[R/OL]. Geneva: World Health Organization, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090562>.
- [3] TAN DJH, SETIAWAN VW, NG CH, et al. Global burden of liver cancer in males and females: Changing etiological basis and the growing contribution of NASH[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1150-1163. DOI: 10.1002/hep.32758.
- [4] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2022 edition)[J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.  
中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230217-00045.
- [5] YANG J, RAO HY. Epidemiological trends and treatment benefits of hepatitis C virus infection in China[J]. *Clin Med J*, 2021, 19(12): 6-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.002.  
杨甲, 饶慧瑛. 中国丙型肝炎流行趋势及治疗获益[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(12): 6-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.002.
- [6] ASRANI SK, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
- [7] MURPHY SL, XU JQ, KOCHANNEK KD, et al. Deaths: Final data for 2018[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2021, 69(13): 1-83.
- [8] WANG SB, CHEN JH, JIE R, et al. Natural history of liver cirrhosis in South China based on a large cohort study in one center: A follow-up study for up to 5 years in 920 patients[J]. *Chin Med J*, 2012, 125(12): 2157-2162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.12.014.
- [9] CÁRDENAS A, GINÈS P. Management of patients with cirrhosis awaiting

- liver transplantation[J]. Gut, 2011, 60(3): 412-421. DOI: 10.1136/gut.2009.179937.
- [10] D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies[J]. J Hepatol, 2006, 44(1): 217-231. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
- [11] LU JJ, XU AQ, WANG J, et al. Direct economic burden of hepatitis B virus related diseases: Evidence from Shandong, China[J]. BMC Health Serv Res, 2013, 13: 37. DOI: 10.1186/1472-6963-13-37.
- [12] ALONSO LÓPEZ S, MANZANO ML, GEA F, et al. A model based on noninvasive markers predicts very low hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus-advanced fibrosis[J]. Hepatology, 2020, 72(6): 1924-1934. DOI: 10.1002/hep.31588.
- [13] National Health Commission. Work plan for eliminating the public health hazards of hepatitis C (2021—2030) [EB/OL]. (2021-08-31) [2025-02-10]. <http://www.nhc.gov.cn/kj/s3586/202109/c462ec94e6d14d8291c5309406603153.shtml?RONMKk6uozOC=1654310439640>.  
国家卫生健康委员会. 消除丙型肝炎公共卫生危害行动方案(2021—2030年) [EB/OL]. (2021-08-31) [2025-02-10]. <http://www.nhc.gov.cn/kj/s3586/202109/c462ec94e6d14d8291c5309406603153.shtml?RONMKk6uozOC=1654310439640>.
- [14] BRUDEN DJT, MCMAHON BJ, TOWNSHEND-BULSON L, et al. Risk of end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related death by fibrosis stage in the hepatitis C Alaska Cohort[J]. Hepatology, 2017, 66(1): 37-45. DOI: 10.1002/hep.29115.
- [15] JIN YH, CHEN WC, YAN S. The ratio of liver size to abdominal area evaluates the prognosis of 85 patients with decompensated cirrhosis [J]. Chin J Dig, 2017, 37(8): 547-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.08.008.  
金月红, 陈卫昌, 严苏. 肝脏面积与腹部面积比评估肝硬化失代偿期患者85例的预后[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(8): 547-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.08.008.
- [16] MCDONALD SA, INNES HA, ASPINALL E, et al. Prognosis of 1169 hepatitis C chronically infected patients with decompensated cirrhosis in the predirect-acting antiviral era[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(4): 295-303. DOI: 10.1111/jvh.12646.
- [17] WEI L, XIE HZ, WENG JB, et al. Risk factors and pathogenic characteristics of nosocomial infections in patients with decompensated cirrhosis [J]. Chin J Nosocomiology, 2017, 27(21): 4842-4845. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170695.  
韦玲, 谢会忠, 翁敬飏, 等. 失代偿期肝硬化患者医院感染危险因素及病原学特点探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(21): 4842-4845. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170695.
- [18] SHEN LJ, WU LB, XIONG XQ, et al. Analysis of the influence factors for the prognosis of the patients with HCV-related decompensated cirrhosis [J/CD]. Chin J Clin (Electron Ed), 2013, 7(20): 9121-9125. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.20.027.  
申力军, 吴立兵, 熊小青, 等. 失代偿期丙型肝炎肝硬化患者预后影响因素分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(20): 9121-9125. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.20.027.
- [19] NIU Q. Evaluation value of end-stage liver disease model score combined with NLR on short-term prognosis of decompensated liver cirrhosis[D]. Yanji: Yanbian University, 2021.  
牛琦. 终末期肝病模型评分联合NLR对失代偿期肝硬化短期预后的评估价值[D]. 延吉: 延边大学, 2021.
- [20] XIGU RG, SU Y, TONG J, et al. Application of model for end-stage liver disease score in end-stage liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(3): 556-560. DOI: 10.12449/JCH250325.  
希古日干, 苏雅, 佟静, 等. 终末期肝病模型(MELD)评分在终末期肝病中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 556-560. DOI: 10.12449/JCH250325.

收稿日期: 2025-03-11; 录用日期: 2025-07-18

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: LI N, LIU X, LUO J, et al. Establishment and evaluation of a predictive model for the risk of death in patients with decompensated hepatitis C cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(12): 2545-2552.

李娜, 刘幸, 罗季, 等. 丙型肝炎失代偿期肝硬化患者死亡风险预测模型的建立及评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(12): 2545-2552.

· 消息 ·

## 《临床肝胆病杂志》2026年1~6期重点号选题及各期执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时惠赐稿件,《临床肝胆病杂志》编委会确定了2026年1~6期“重点号”选题及各期执行主编:

- |    |                            |         |
|----|----------------------------|---------|
| 1期 | 消除乙型肝炎危害:基础研究领域的挑战与突破..... | 李文辉     |
| 2期 | 消除丁型肝炎的进展与挑战.....          | 贾继东,牛俊奇 |
| 3期 | 肝豆状核变性诊治进展.....            | 郑素军     |
| 4期 | 肝血管病研究进展与挑战.....           | 唐承薇     |
| 5期 | 中医药治疗慢性肝病临床疗效评价体系新探索.....  | 李秀惠     |
| 6期 | 肝硬化临床管理新进展:从再代偿到多系统干预..... | 徐小元     |

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年12月25日