

# 定量 CT 肝脏脂肪含量联合临床指标预测肝硬化患者食管胃底静脉曲张破裂出血风险的初步研究

张成孟, 丁治民, 孙宵宇, 刘春雨, 罗慧, 陈鹏

**【摘要】 目的:**采用定量 CT(QCT)探讨肝硬化患者肝脏脂肪含量与食管胃底静脉曲张破裂出血(EGVB)的关系。**方法:**回顾性收集 2018 年 5 月—2022 年 11 月经临床病理诊断为肝硬化的患者 203 例,所有患者均接受了腹部 CT 平扫、血液生化及胃镜检查,根据胃镜检查结果将患者分为 EGVB 组(100 例)和无 EGVB 组(103 例)。采用 QCT Pro 软件测量每例患者的肝脏脂肪含量。比较两组患者之间的一般资料,将差异有统计学意义的变量纳入多因素二元逻辑回归分析筛选独立预测因子,并以此构建预测模型并绘制动态列线图,采用受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估模型的鉴别效能,采用布里尔分数(BS)评估模型的校准度。**结果:**单因素分析表明,肝脏脂肪含量、凝血酶原时间、血红蛋白及 Child-Pugh 分级对于预测肝硬化患者是否发生 EGVB 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素二元逻辑回归分析显示,肝脏脂肪含量( $OR = 1.105, P = 0.014$ )和血红蛋白( $OR = 0.953, P < 0.001$ )为预测肝硬化患者发生 EGVB 的独立预测因子,以此构建的列线图模型 AUC 为 0.798, Brier 得分为 0.183,模型表现出较高的预测能力和较好的校准度。**结论:**对于肝硬化患者,肝脏脂肪含量增加和血红蛋白的降低会增加 EGVB 发生的风险。

**【关键词】** 肝硬化;食管和胃静脉曲张;肝脏脂肪含量;定量 CT

**【中图分类号】** R814.42; R571.3; R575.2 **【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1000-0313(2024)07-0902-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.07.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Quantitative CT liver fat content combined with clinical indicators in the prediction of the risk of esophago-gastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis** ZHANG Cheng-meng, DING Zhi-min, SUN Xiao-yu, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Anhui 241001, China

**【Abstract】 Objective:** This preliminary study aimed to examine the relationship between liver fat content and esophago-gastric variceal bleeding (EGVB) in patients with cirrhosis using Quantitative Computed Tomography (QCT). **Methods:** A retrospective analysis of 203 clinically diagnosed cirrhotic patients between May 2018 and November 2022 was performed. All patients underwent abdominal CT plain examination, blood biochemical examination, and gastroscopy. Patients were divided into the EGVB group (100 cases) and the no EGVB group (103 cases) based on the gastroscopy results. The liver fat content of each subject was measured using QCT Pro software. Statistical analysis was conducted, and multivariate logistic regression analysis identified independent predictors. These independent predictors were utilized to construct a prediction model. The model's efficacy was assessed using the area under the curve (AUC), and the calibration was evaluated using the Brier score (BS). **Results:** The study demonstrated statistically significant differences in liver fat content, prothrombin time, hemoglobin, and Child-Pugh classification between cirrhotic patients with and without EGVB ( $P < 0.05$ ). Liver fat content ( $OR = 1.105, P = 0.014$ ) and hemoglobin ( $OR = 0.953, P < 0.001$ ) were confirmed as independent predictors of EGVB in patients with cirrhosis using multivariate regression analysis. The pre-

作者单位: 241001 安徽芜湖, 皖南医学院弋矶山医院放射科

作者简介: 张成孟(1998—), 男, 安徽滁州人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事放射诊断工作。

通讯作者: 丁治民, E-mail: dzmdoctor@139.com

基金项目: 中国红十字基金会医学赋能-领航菁英科研项目(XM\_HR\_YXFN\_2021\_05\_24); 安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2022b044); 安徽省教育厅 2022 年度新时代育人质量工程项目(研究生教育)(2022zyxwixalk165); 皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)引进人才专项科研基金项目(YR20220219); 安徽省高校自然科学研究重大项目(2023AH040253)

dictive model constructed using these predictors demonstrated high predictive ability and good calibration, with an AUC of 0.798 and a Brier score of 0.183. **Conclusion:** This study concluded that increased liver fat content and decreased hemoglobin increase the risk of EGVB in patients with cirrhosis.

**【Key words】** Cirrhosis; Esophageal and gastric varices; Liver fat content; Quantitative computed tomography

食管胃底静脉曲张破裂出血 (esophagogastric variceal bleeding, EGVB) 是肝硬化患者常见的临床并发症之一, 且对生命构成严重威胁<sup>[1]</sup>。研究表明, 大约 50% 肝硬化患者会发生食管胃底静脉曲张, 其中 10% ~ 15% 的患者会发生破裂出血<sup>[2,3]</sup>, 这也是导致肝硬化患者死亡的主要原因之一, 死亡率高达 30%<sup>[4]</sup>。目前诊断 EGVB 的金标准为胃镜检查<sup>[5]</sup>, 但其为有创操作, 存在一定的风险性, 且易引起患者的不适从而使检查不能顺利完成。因此寻求一种安全有效且非侵入性的方法寻找出肝硬化患者发生 EGVB 的危险因素、确定发生 EGVB 的高危人群具有重要的临床价值, 有助于对高危患者及时采取预防措施, 提高患者的预后。

肝硬化患者随着患病时间的增加, 正常的肝实质逐渐被纤维等组织取代, 导致其肝功能减退, 使得肝脏处理脂肪的能力降低, 从而导致肝内脂肪沉积。目前对肝脏脂肪含量的测定多使用磁共振, 但其价格昂贵检查时间长且部分患者还有相关的检查禁忌症<sup>[6,7]</sup>。定量 CT (quantitative computed tomography, QCT) 技术是基于已有的 CT 检查, 在不增加患者的 CT 检查频次的基础上完成, 不仅扫描速度快, 适用范围广, 且可以对疾病进行诊断的同时测量患者的肝脏脂肪含量。近年来, 多项研究表明 QCT 技术可以较准确地测量肝脏脂肪含量, 且可重复性较高<sup>[8,9]</sup>。部分研究表明, 肝脏脂肪含量同肝脏功能分级有相关性<sup>[10]</sup>, 而肝功能分级同肝硬化患者发生 EGVB 有关<sup>[11]</sup>。但目前尚未见相关研究对肝硬化患者肝脏脂肪含量同 EGVB 相关性的报道, 故本研究通过 QCT 技术测量肝硬化患者的肝脏脂肪含量, 探讨其是否与 EGVB 的发生相关。

## 材料与方法

### 1. 一般资料

回顾性收集 2018 年 5 月—2022 年 11 月 398 例经皖南医学院弋矶山医院临床确诊为肝硬化患者的临床、血液生化指标。排除其中接受过相关手术治疗的患者

153 例, 腹部 CT 平扫图像质量欠佳的患者 42 例, 最终入组病例 203 例, 根据内镜结果将肝硬化患者分为 EGVB 组 100 例和无 EGVB 组 103 例, 流程图见图 1。本回顾性研究遵守《赫尔辛基宣言》, 经皖南医学院弋矶山医院伦理委员会批准, 免除受试者知情同意。

### 2. 仪器与方法

采用 Philips 64 排 CT。扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流 200 ~ 300 mA, 螺距 1.0, 旋转速度 0.5 r/s, 准直器 128 × 0.625, 层厚 5 mm, 层间距 5 mm。重建层厚 0.5 mm, 层间距 0.5 mm, 算法为迭代算法。扫描范围自膈顶至髂前上嵴水平或耻骨联合下缘水平。将图像传送至 QCT Pro 工作站, 测量所有患者的肝脏脂肪含量。

### 3. 临床、血液生化指标选取及肝脏脂肪测量

研究中所有纳入的临床、血液生化指标均为患者入院后首次采集的数据, 包括年龄、凝血酶原时间 (PT)、白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、谷草/谷丙 (AST/ALT)、白细胞 (WBC)、血红蛋白 (HGB)、血小板 (PLT)。肝脏脂肪含量测量严格按照 QCT 肝脏脂肪含量测量方法进行: 选取门静脉右支出现的层面, 于肝左叶、肝右前叶及右后叶分别勾画 1 个面积约 250 mm<sup>2</sup> 的感兴

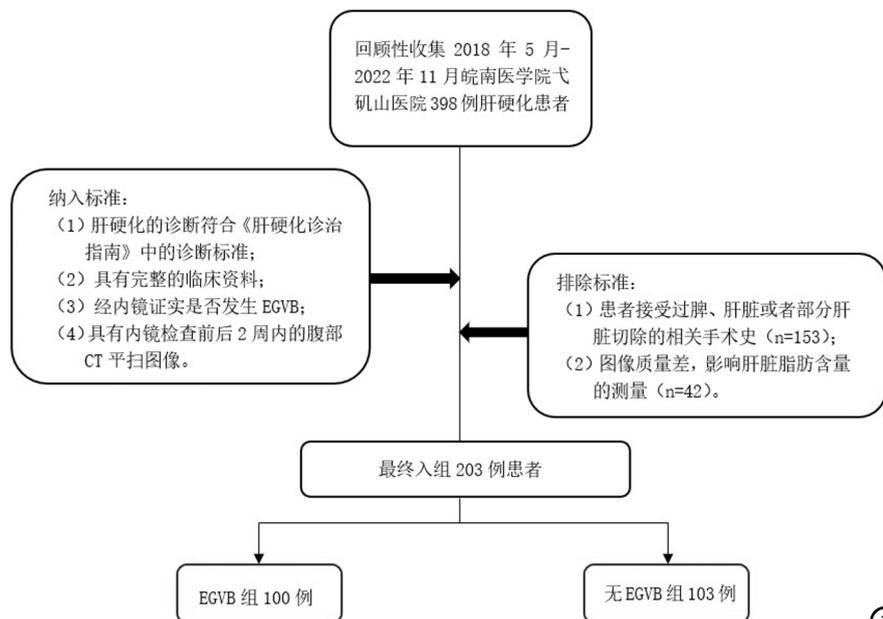


图 1 研究患者筛选流程图。

趣区,避开肝内血管和胆管(图 2),将 3 个 ROI 测量得到的脂肪含量的平均值作为肝脏脂肪含量的最终值。与之前文献报道中采用的方法一致<sup>[13,14]</sup>。

#### 4. 统计分析

采用 SPSS 25.0 软件和 R 软件(版本 4.2.2)进行统计学分析。分类数据采用例表示,两组间差异采用  $\chi^2$  检验进行分析。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,若具备方差齐性,则采用  $t$  检验,不符合正态分布的计量资料采用  $M(P25, P75)$  表示,两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。将单因素分析差异有统计学意义的影响因素纳入多因素二元逻辑回归分析筛选出独立预测因子,以此构建列线图模型,并计算列线图模型的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)评价模型的鉴别效能,采用布里尔分数(Brier score, BS)评价模型的校准度,Brier 得分越接近 0 表明模型的校准度越高。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 1. 肝硬化有无 EGVB 临床资料对比

肝硬化患者发生 EGVB 和未发生 EGVB 各参数的比较见表 1。结果表明肝硬化患者发生 EGVB 和未发生 EGVB 组间年龄、性别、白蛋白、总胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷草/谷丙比值、白细胞、血小板差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组间肝脏脂肪含量、凝血酶原时间、Child-Pugh 分级及血红蛋白差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2. 独立预测因子的筛选及列线图模型的构建

将单因素分析中差异有统计学意义的影响因素纳入多因素二元逻辑回归分析,结果表明 QCT 肝脏脂



图 2 肝脏脂肪含量测量方法示意图。

肪含量为独立危险因素( $OR = 1.105, P = 0.014$ ),血红蛋白为保护因素( $OR = 0.953, P < 0.001$ ),余差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。为了提高模型的临床便利性和可解释性,本研究构建了一个动态列线图(图 3),通过访问网址 <https://predictxx.shinyapps.io/EGVB/>,输入患者的肝脏脂肪含量和血红蛋白即可得到该患者发生 EGVB 的预测概率。结果显示列线图模型的 AUC 为 0.798(95%CI 0.736~0.859),准确率为 73.9%,敏感度为 75.0%,特异度为 72.8%,Brier 得分为 0.183 ( $< 0.25$  表明模型的校准度较高),校准曲线显示出较好的校准性能(图 4)。采用 10 折交叉验证并重复 1000 次的方法验证模型的泛化能力,交叉验证后列线图模型的 AUC 均值为 0.795,准确率为 72.5%,敏感度为 69.9%,特异度为 75.1%,结果表明模型的泛化能力较好。

## 讨论

EGVB 是肝硬化患者严重的并发症之一,其发病急、病死率高<sup>[15]</sup>。目前,临床上对肝硬化患者发生

表 1 肝硬化患者有无 EGVB 各参数比较

指标	EGVB 组(n=100)	无 EGVB 组(n=103)	统计量	P 值
年龄/岁	58.78±12.44	59.16±8.90	-0.247 <sup>b</sup>	0.806
性别/例			1.317 <sup>a</sup>	0.251
男	67	61		
女	33	42		
肝脏脂肪含量/%	13.04±4.14	11.11±4.35	3.228 <sup>b</sup>	0.001
凝血酶原时间/s	14.90(13.80, 16.23)	13.80(12.90, 15.90)	-2.147 <sup>c</sup>	0.032
白蛋白/g/L	30.00(27.30, 33.48)	30.90(27.00, 36.20)	-1.054 <sup>c</sup>	0.292
总胆红素/umol/L	27.59(18.40, 39.41)	23.77(14.48, 38.27)	-0.698 <sup>c</sup>	0.485
谷丙转氨酶/U/L	22.00(15.00, 44.25)	24.00(18.00, 43.00)	-0.241 <sup>c</sup>	0.809
谷草转氨酶/U/L	27.50(20.00, 48.00)	35.00(22.00, 50.00)	-1.285 <sup>c</sup>	0.199
谷草/谷丙比值	1.24(1.00, 1.46)	1.33(1.04, 1.67)	-1.531 <sup>c</sup>	0.126
白细胞/ $\times 10^9$ /L	4.00(3.00, 5.98)	4.40(2.90, 6.10)	-0.503 <sup>c</sup>	0.615
血小板/ $\times 10^9$ /L	58.00(40.00, 79.00)	65.00(41.00, 115.00)	-1.770 <sup>c</sup>	0.077
血红蛋白/g/L	76.00(65.00, 87.75)	98.00(83.00, 115.00)	-7.028 <sup>c</sup>	<0.001
Child-Pugh 分级/例			7.511 <sup>a</sup>	0.023
A	23	42		
B	65	50		
C	12	11		

注:<sup>a</sup>为  $\chi^2$  值,<sup>b</sup>为  $t$  值,<sup>c</sup>为  $Z$  值。

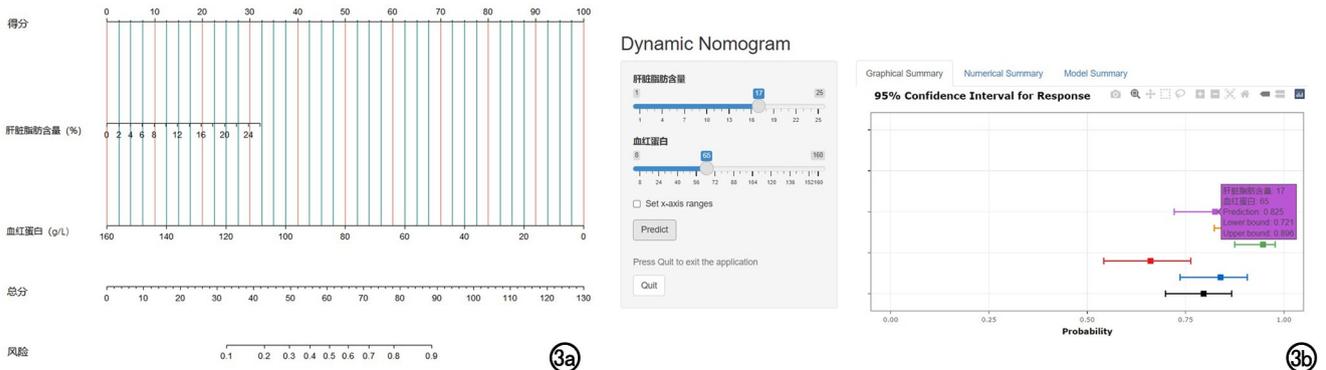


图 3 a) 基于血红蛋白 (g/L) 和肝脏脂肪含量 (%) 构建的静态列线图; b) 动态列线图, 输入指标血红蛋白 (g/L) 和肝脏脂肪含量 (%) 后点击 Predict 即可出现该患者发生食管胃底静脉曲张破裂出血的概率值和 95% CI, 当患者肝脏脂肪含量为 17%, 血红蛋白为 65g/L 时, 通过该模型自动计算出该患者发生食管胃底静脉曲张破裂出血的概率为 82.5%。

EGVB 诊断的金标准为内镜检查<sup>[5]</sup>, 但部分患者的耐受性差, 临床应用受到一定限制<sup>[16]</sup>。因此, 无创模型的构建可以减少不必要的内镜检查, 降低诱发破裂出血风险的不必要操作, 对指导治疗、提高患者的预后有着较为重要的临床价值。国内外关于预测发生 EGVB 的研究较多<sup>[17-19]</sup>, 本研究相比于其他相关研究创新性的纳入了肝脏脂肪含量, 并且发现肝脏脂肪含量是预测肝硬化患者发生 EGVB 的一个独立危险因素。

肝脏是人体脂类代谢的枢纽, 肝硬化患者肝细胞广泛变性坏死, 激素代谢紊乱, 更容易发生肝脏脂肪沉积。此外, 肝脏脂肪含量增高, 可能会进一步演变为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等不良后果<sup>[20]</sup>。肝硬化患者病情发展到一定程度后会导致门静脉高压, 从而增加食管胃底静脉曲张的发生率。当食管胃底静脉曲张发展到一定程度时, 容易发生破裂出血。肝硬化患者随着患病时间的延长, 正常的肝实质逐渐被纤维等组织取代, 导致其肝功能减退, 使得肝脏处理脂肪的能力降低, 从而导致肝内脂肪沉积。另一方面, 肝脏脂肪含量过高会导致脂肪肝, 进而加重肝脏的负担引起慢性肝病。脂肪肝也是导致肝硬化的病因之一。由此笔者推测, 对于肝硬化患者而言, 肝脏脂肪含量的增加会进一

步加重肝脏的损伤, 使其功能进一步下降, 从而对 EGVB 的发生产生促进作用, 本研究的结果也证实了我们的猜测, 多因素二元逻辑回归结果显示肝脏脂肪含量 ( $OR = 1.105, P = 0.014$ ) 为预测肝硬化患者发生食管胃底静脉曲张破裂出血的独立危险因素。之前相关文献的研究结果也间接支持了笔者的结论<sup>[10, 21]</sup>。李云成等<sup>[10]</sup>发现肝脏脂肪含量可能同肝硬化患者的 Child-Pugh 分级有关, 随着 Child-Pugh 分级的提高, 肝脏脂肪含量就会增高。江秋维等<sup>[21]</sup>研究表明 Child-Pugh 分级同乙型肝炎肝硬化患者发生 EGVB 有关。因此, 对于已经诊断出有食管胃底静脉曲张的肝硬化患者, 如果同时存在肝脏脂肪含量过高的情况, 就需要及时采取措施进行治疗和管理, 以减少破裂出血的风险。本研究单因素二元逻辑回归结果显示 Child-Pugh 分级在破裂组和未破裂组中差异有统计学意义, 同江秋维等<sup>[21]</sup>研究相符, 但可能因为共线性的原因未纳入最终的预测模型中。

本研究结果表明血红蛋白 ( $OR = 0.953, P < 0.001$ ) 为预测肝硬化患者发生 EGVB 的保护因素, 随着血红蛋白的降低肝硬化患者发生 EGVB 的风险就会增加, 同 Lui 等<sup>[22]</sup>研究结果相仿, 究其原因可能是

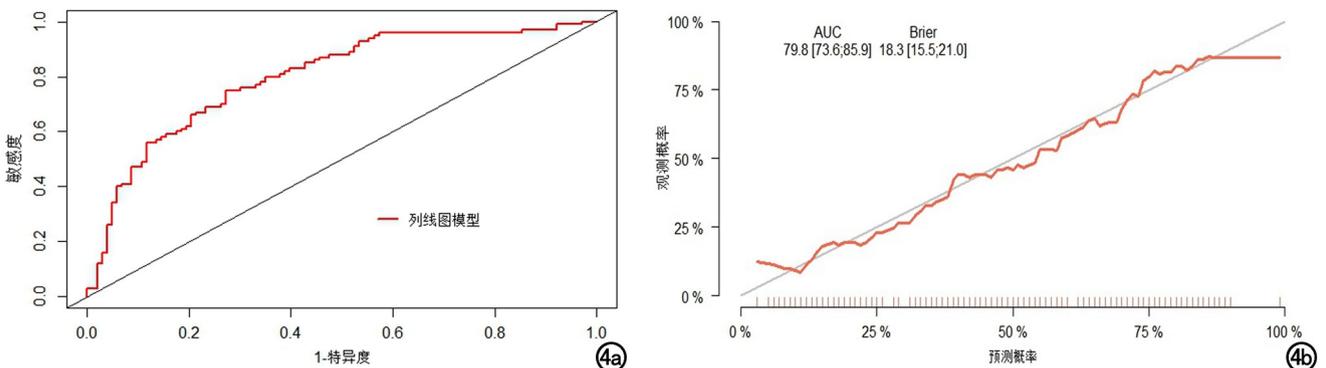


图 4 基于肝脏脂肪含量联合血红蛋白构建的列线图模型。a) ROC 曲线; b) 校准曲线。

肝硬化导致门静脉高压使脾脏增大,脾脏损伤可能会破坏血液系统的平衡<sup>[23]</sup>。孙梦园等<sup>[24]</sup>研究通过 ALBI 评分模型预测肝硬化患者发生 EGVB 的风险,其模型的 AUC 为 0.770,预测效能低于本研究的列线图模型。Li 等<sup>[25]</sup>通过研究脾脏体积扩张率和临床资料等四个独立预测因子构建的列线图对预测肝硬化患者发生 EGVB 的 AUC 为 0.781,预测效能稍低于本研究的列线图模型(AUC=0.798),同时本研究的列线图模型纳入的指标为 2 个相比于 Li 的列线图模型,本研究构建的列线图更为简单直接,可以通过较少的检查指标达到更佳的预测效果,同时本研究还提供了动态列线图只需将肝硬化患者的肝脏脂肪含量和血红蛋白输入到模型中,就可以自动的生成发生 EGVB 的风险,从而可以针对高破裂出血风险的患者进行相关的预防性治疗,降低其死亡率提高患者的预后,对临床具有重要的价值。

本研究的局限性:第一,QCT 肝脏脂肪含量参数由医师手动测量,难以避免受到测量者主观影响;第二,本研究为小样本、单中心研究,肝功能 Child-Pugh 分级为 B 级的样本较多,存在一定的偏倚,后续需要大样本、多中心研究进行验证。

综上所述,本研究发现肝硬化患者肝脏脂肪含量是预测发生 EGVB 的一个独立危险因素,联合肝脏脂肪含量和血红蛋白构建的模型对预测 EGVB 展示出较好的效能和较高的校准度。

#### 参考文献:

- [1] 郭雅雯,王晓楠,曹宇,等.乙型肝炎病毒所致慢性肝病病人肝脏铁沉积和脂肪变性的 MRI 定量研究[J].国际医学放射学杂志,2022,45(3):249-254.
- [2] Jakab SS, Garcia TG. Evaluation and management of esophageal and gastric varices in patients with cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2020,24(3):335-350.
- [3] Takehara T, Sakamori R. Remaining challenges for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis[J]. Esophagus, 2020,17(1):19-24.
- [4] Solanki S, Haq KF, Chakinala RC, et al. Inpatient burden of esophageal varices in the United States: analysis of trends in demographics, cost of care, and outcomes[J]. Ann Transl Med, 2019,7(18):480.
- [5] 季强,牛巍巍,霍晓霞.肝硬化并发食管胃静脉曲张的治疗进展[J].临床荟萃,2019,34(12):1123-1126.
- [6] 付丽坤,崔红梅,卢坤玲,等.血清 25(OH)维生素 D 与非酒精性脂肪肝病肝脏脂肪含量的相关性[J].南方医科大学学报,2019,39(9):1118-1121.
- [7] Ducluzeau PH, Boursier J, Bertrais S, et al. MRI measurement of liver fat content predicts the metabolic syndrome[J]. Diabetes Metab, 2013,39(4):314-321.
- [8] Guo Z, Blake GM, Li K, et al. Liver fat content measurement with quantitative CT validated against MRI proton density fat fraction;

- a prospective study of 400 healthy volunteers[J]. Radiology, 2020, 294(1):89-97.
- [9] 陈白如,郭鸣周,屈敏,等.应用定量 CT 测量肝脏脂肪含量的可重复性分析[J].中华健康管理学杂志,2020,14(4):318-321.
- [10] 李云成,翟建,吕磊,等.基于定量 CT 分析肝硬化患者肌少症、腰椎骨密度和肝脏脂肪含量的相关性[J].放射学实践,2022,37(8):1018-1022.
- [11] El Sheref SEM, Afify S, Berengy MS. Clinical characteristics and predictors of esophagogastric variceal bleeding among patients with HCV-induced liver cirrhosis: An observational comparative study[J]. PLoS One, 2022,17(10):e0275373.
- [12] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
- [13] 徐黎,端木羊羊,张勇,等.定量 CT 测量动物肝脏脂肪含量的实验研究[J].放射学实践,2017,32(5):466-470.
- [14] 徐黎, Glen MB, 过哲,等.定量 CT 与 MR mDixon-quant 测量肝脏脂肪含量的相关性研究[J].放射学实践,2017,32(5):456-461.
- [15] Ding RH, Hu YM, Li XG, et al. Current status of prevention and treatment of esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension patients in Ningxia region: A multicenter study[J]. Chin J Dig Surg, 2021,20(10):1078-1084.
- [16] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会.中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019)[J].中华内科杂志,2019,58(7):485-495.
- [17] Tan BG, Tang Z, Ou J, et al. A novel model based on liver/spleen volumes and portal vein diameter on MRI to predict variceal bleeding in HBV cirrhosis[J]. Eur Radiol, 2023, 33(2):1378-1387.
- [18] Luo R, Gao J, Gan W, et al. Clinical-radiomics nomogram for predicting esophagogastric variceal bleeding risk noninvasively in patients with cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(6):1076-1089.
- [19] Hou YX, Yu H, Zhang Q, et al. Machine learning-based model for predicting the esophagogastric variceal bleeding risk in liver cirrhosis patients[J]. Diagn Pathol, 2023,18(1):29.
- [20] Wieland AC, Mettler P, McDermott MT, et al. Low awareness of nonalcoholic fatty liver disease among patients at high metabolic risk[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(1):e6-e10.
- [21] 江秋维,黄理,姚朝光.乙型肝炎肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者临床特征及其危险因素分析[J].实用肝脏病杂志,2021,24(4):532-535.
- [22] Liu H, Sun J, Liu G, et al. Establishment of a non-invasive prediction model for the risk of esophageal variceal bleeding using radiomics based on CT[J]. Clin Radiol, 2022,77(5):368-376.
- [23] 吴多新,蔡笃雄,任少琳,等.替比夫定对 HBV 感染致肝硬化代偿期患者外周血小板计数和病毒血清标志物的影响[J].中华医院感染学杂志,2018,28(16):2423-2426.
- [24] 孙梦园,向晓星. ALBI 评分对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者预后的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2021,37(3):590-595.
- [25] Li JH, Li JJ, Ji Q, et al. Nomogram based on spleen volume expansion rate predicts esophagogastric varices bleeding risk in patients with hepatitis B liver cirrhosis[J]. Front Surg, 2022, 9:1019952.