

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH250112

原发性肝癌干预前并发肝性胸腔积液的危险因素及列线图预测模型构建

王远珍^{1,2}, 田仁海^{1,2}, 张映媛¹, 许丹青¹, 常丽仙¹, 刘春云¹, 刘立¹

1 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

2 大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000

通信作者: 刘春云, 751440760@qq.com (ORCID: 0000-0001-5343-5305); 刘立, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931)

摘要: **目的** 分析原发性肝癌(PHC)干预前并发肝性胸腔积液(HH)的影响因素,构建列线图风险预测模型并进行评价。**方法** 回顾性收集2012年10月—2021年10月首次就诊于昆明市第三人民医院并诊断为PHC的353例住院患者的临床资料,根据是否并发HH分为胸腔积液组($n=153$)和非胸腔积液组($n=200$)。收集PHC患者的一般资料和入院首次临床检测资料。符合正态分布的计量资料2组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。单因素分析有统计学意义的变量经多重共线性检验后,进行多因素Logistic回归分析确定独立影响因素。使用“rms”程序包建立列线图风险预测模型,使用Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合度,绘制受试者工作特征曲线。使用“Calibration Curves”程序包绘制校准曲线,使用“rmda”程序包绘制临床决策曲线及临床影响曲线对风险预测模型进行评价。**结果** 353例PHC患者中存在胸腔积液有153例,患病率为43.34%。Child-Pugh分级B级($OR=2.652, 95\%CI: 1.050 \sim 6.698, P=0.039$)、Child-Pugh分级C级($OR=7.963, 95\%CI: 1.046 \sim 60.632, P=0.045$)、总蛋白($OR=0.947, 95\%CI: 0.914 \sim 0.981, P=0.003$)、超敏C反应蛋白($OR=1.007, 95\%CI: 1.001 \sim 1.014, P=0.025$)、白细胞介素2($OR=0.801, 95\%CI: 0.653 \sim 0.981, P=0.032$)是PHC干预前并发HH的独立影响因素,据此建立列线图风险预测模型。Hosmer-Lemeshow检验显示该模型具有较好的拟合度($\chi^2=5.006, P=0.757$),该模型的受试者工作特征曲线下面积为0.752($95\%CI: 0.701 \sim 0.803$),灵敏度为78.40%,特异度为63.50%。校准曲线显示该模型预测PHC干预前并发HH具有较好的一致性。临床决策曲线和临床影响曲线显示在一定阈值范围内该模型具有较好的临床实用性。**结论** Child-Pugh分级、总蛋白、白细胞介素2、超敏C反应蛋白是PHC干预前发生HH的独立影响因素,据此建立的列线图模型可有效预测发生HH的风险。

关键词: 肝肿瘤; 胸腔积液; 列线图**基金项目:** 昆明市卫生健康委基金项目(2022-03-08-008)

Risk factors for concurrent hepatic hydrothorax before intervention in primary liver cancer and construction of a nomogram prediction model

WANG Yuanzhen^{1,2}, TIAN Renhai^{1,2}, ZHANG Yingyuan¹, XU Danqing¹, CHANG Lixian¹, LIU Chunyun¹, LIU Li¹

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

Corresponding authors: LIU Chunyun, 751440760@qq.com (ORCID: 0000-0001-5343-5305); LIU Li, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors for hepatic hydrothorax (HH) before intervention for primary hepatic carcinoma (PHC), and to construct and assess the nomogram risk prediction model. **Methods** A retrospective analysis was

performed for the clinical data of 353 hospitalized patients who attended the Third People's Hospital of Kunming for the first time from October 2012 to October 2021 and there diagnosed with PHC, and according to the presence or absence of HH, they were divided into HH group with 153 patients and non-HH group with 200 patients. General data and the data of initial clinical testing after admission were collected from all PHC patients. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between groups. After the multicollinearity test was performed for the variables with statistical significance determined by the univariate analysis, the multivariate Logistic regression analysis was used to identify independent influencing factors. The "rms" software package was used to construct a nomogram risk prediction model, and the Hosmer-Lemeshow test and the receiver operating characteristic (ROC) curve were used to assess the risk prediction model; the "Calibration Curves" software package was used to plot the calibration curve, and the "rmda" software package was used to plot the clinical decision curve and the clinical impact curve. **Results** Among the 353 patients with PHC, there were 153 patients with HH, with a prevalence rate of 43.34%. Child-Pugh class B (odds ratio [OR]=2.652, 95% confidence interval [CI]: 1.050—6.698, *P*=0.039), Child-Pugh class C (OR=7.963, 95%CI: 1.046—60.632, *P*=0.045), total protein (OR=0.947, 95%CI: 0.914—0.981, *P*=0.003), high-sensitivity C-reactive protein (OR=1.007, 95%CI: 1.001—1.014, *P*=0.025), and interleukin-2 (OR=0.801, 95%CI: 0.653—0.981, *P*=0.032) were independent influencing factors for HH before PHC intervention, and a nomogram risk prediction model was established based on these factors. The Hosmer-Lemeshow test showed that the model had a good degree of fitting ($\chi^2=5.006$, *P*=0.757), with an area under the ROC curve of 0.752 (95%CI: 0.701—0.803), a sensitivity of 78.40%, and a specificity of 63.50%. The calibration curve showed that the model had good consistency in predicting HH before PHC intervention, and the clinical decision curve and the clinical impact curve showed that the model had good clinical practicability within a certain threshold range. **Conclusion** Child-Pugh class, total protein, interleukin-2, and high-sensitivity C-reactive protein are independent influencing factors for developing HH before PHC intervention, and the nomogram model established based on these factors can effectively predict the risk of developing HH.

Key words: Liver Neoplasms; Pleural Effusion; Nomograms

Research funding: Kunming Municipal Health Commission Fund Project (2022-03-08-008)

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)是全球第六大常见癌症^[1]、第三大癌症死亡原因^[2],是我国第四大常见癌症、第二大癌症死亡原因^[3-4]。由于癌症和其他慢性病患者的期望寿命延长,胸腔积液是造成全球医疗负担的主要因素^[5-6]。肝性胸腔积液(hepatic hydrothorax, HH)是指潜在肝硬化和门静脉高压患者排除心脏、胸膜或肺部等疾病出现的胸腔积液,可以表现为缺氧、呼吸困难和感染,并提示预后不良^[7],发病率为5%~11%^[8],中位生存期为8~12个月^[9],具有较重的症状和较高的死亡风险^[10],并且HH的前期诊断^[11]与后期治疗都存在困难^[12]。在大多数情况下,HH与严重的腹水有关,但患者的腹水证据不明显或者患者耐受大量腹水、胸腔积液量较少等,HH的诊断很容易被忽视^[13]。PHC患者一旦并发HH会影响对PHC的及时干预,导致病情加重、病程延长、严重影响患者健康,甚至威胁生命。目前关于PHC经肝切除术^[14-15]、微波消融治疗^[16]、肝移植手术^[17]后并发HH的影响因素分析研究较多,而对于干预前并发HH的研究甚少,且缺乏预测模型的建

立。因此,本研究对PHC在干预前发生HH的影响因素进行分析并建立风险预测模型,以便在早期对PHC发生HH的风险进行评估并实施干预。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2012年10月—2021年10月首次就诊于昆明市第三人民医院并诊断为PHC的353例住院患者的临床资料。根据是否并发HH分为胸腔积液组和非胸腔积液组。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)PHC依据《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[18]的诊断标准,根据PHC的血液分子标志物、影像学检查(超声显像、CT和磁共振动态增强、数字减影血管造影等)或者肝穿刺活检明确诊断(所有PHC重新按照2022版标准进行诊断);(2)HH依据《2020年肝胸腔积液的多学科治疗:基于证据的回顾和指导》^[7]和《胸腔积液诊断的中国专家共识》^[19]诊断标准综合评估:①出现肝硬化或门静脉高压;②出现肺部症状,包括呼吸困难、咳嗽、胸痛和低氧

血症;③影像学检查,包括胸部X线检查(胸壁内缘可见均匀致密影、肋隔角变平、变钝甚至消失,肺野均匀致密、纵隔向健侧移位,肋间隙增宽等)、胸腔多普勒超声(可见长条带形无回声区、三角形液性暗区,形态、宽度随呼吸、体位变动,坐位时呈上窄下宽分布,全肺向肺门纵隔方向萎缩,体积变小,膈肌下移,膈回声光带扁平等)、胸部CT(可见中等密度弧形带状影、新月形低密度影、胸腔白色中等密度影,边缘光滑整齐、肺组织受压缩,体积缩小且贴近肺门、纵隔向健侧移位等)和胸部磁共振(T_1 加权像为低信号密度、 T_2 加权像为高信号密度等);④行胸腔穿刺,胸腔积液常规检测、细胞学及微生物学等检查为漏出液。排除标准:(1)年龄<18周岁的患者;(2)继发性肝癌,合并其他肿瘤的患者;(3)进行过手术治疗、放射治疗、化学治疗、介入治疗、分子靶向药物治疗等的患者;(4)结核性胸腔积液患者;(5)胸膜疾病、风湿免疫性疾病引起的胸腔积液患者;(6)严重心、肺、肾脏疾病患者;(7)孕期恶性疾病的危险患者;(8)使用激素或免疫抑制剂患者;(9)有严重精神疾病患者;(10)病例资料保存不完整的患者。

1.3 资料收集 (1)一般资料,包括性别、年龄、身体质量指数(BMI)、饮酒、吸烟、高血压、糖尿病、肝硬化、Child-Pugh 分级、巴塞罗那分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)等。

(2)患者入院时首次临床检测资料,包括血液常规指标:白细胞(white blood cell, WBC)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、异常凝血酶原(protein induced by vitamin K absence or antagonist- II, PIVKA- II)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB);血液生化指标:总蛋白(total protein, TP)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、 γ 谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、超敏C反应蛋白(hypersensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、葡萄糖(glucose, GLU);免疫学指标:CD3⁺T淋巴细胞计数(CD3⁺)、CD4⁺/CD8⁺、白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-1 β 、IL-12P70、干扰素(interferon, IFN)- α 。

1.4 检测仪器 影像学检查使用iu Elite型彩色多普勒超声诊断仪,uCT960⁺320排螺旋CT,联影uMR780磁共振;外周血检测使用Sysmex-XT 4000i全自动血细胞分析

仪;临床生化检测使用日本奥林巴斯AU400全自动生化仪;T淋巴细胞亚群检测使用迈瑞流式细胞仪;细胞因子检测使用Bircyte E6流式细胞仪。

1.5 统计学方法 使用SPSS 25.0和R 4.2.1统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2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,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。单因素分析有统计学意义的变量经多重共线性检验后,进行多因素Logistic回归分析确定独立影响因素。使用“rms”程序包建立列线图风险预测模型,使用Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合度,绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)并计算曲线下面积(AUC)。使用“Calibration Curves”程序包绘制校准曲线,使用“rmda”程序包绘制临床决策曲线及临床影响曲线对风险预测模型进行评价。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 353例PHC患者中,男300例,女53例,平均年龄(55.64 ± 10.51)岁。胸腔积液组153例,患病率为43.34%;非胸腔积液组200例。两组间性别、Child-Pugh 分级、BCLC分期比例差异均有统计学意义(P 值均<0.05)(表1)。

2.2 临床资料 两组间WBC、LYM、PIVKA- II、TP、AST、ChE、ALP、AFP、hs-CRP、TC、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、IL-6、IL-8水平比较差异均有统计学意义(P 值均<0.05)(表2)。

2.3 多因素Logistic回归分析 将临床特征分析中有统计学意义的变量进行多重共线性检验,各个变量间不存在多重共线性。以PHC患者是否并发HH(是=1,否=0)为因变量,以性别(男=1,女=2)、Child-Pugh 分级(A级=1, B级=2, C级=3)、BCLC分期(0期=0, A期=1, B期=2, C期=3, D期=4)、WBC、LYM、PIVKA- II、TP、AST、ChE、ALP、AFP、hs-CRP、TC、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、IL-6、IL-8为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示:Child-Pugh B级($OR=2.652, 95\%CI: 1.050\sim 6.698, P=0.039$)、Child-Pugh C级($OR=7.963, 95\%CI: 1.046\sim 60.632, P=0.045$)、较低TP($OR=0.947, 95\%CI: 0.914\sim 0.981, P=0.003$)、较低IL-2($OR=0.801, 95\%CI: 0.653\sim 0.981, P=0.032$)、较高hs-CRP($OR=1.007, 95\%CI: 1.001\sim 1.014, P=0.025$)水平是PHC干预前并发HH的独立危险因素(表3)。

2.4 列线图预测模型的构建 根据多因素Logistic回

表1 353例PHC患者的一般资料

Table 1 General data analysis of 353 patients with primary liver cancer

指标	胸腔积液组(<i>n</i> =153)	非胸腔积液组(<i>n</i> =200)	统计值	<i>P</i> 值
男/女[例(%)]	122(79.7)/31(20.3)	178(89.0)/22(11.0)	$\chi^2=5.872$	0.016
年龄(岁)	55.56±10.48	55.70±10.56	<i>t</i> =-0.128	0.898
BMI(kg/m ²)	21.88(20.57~23.88)	22.51(21.07~23.67)	<i>Z</i> =-1.792	0.073
饮酒[是/否,例(%)]	75(49.0)/78(51.0)	93(46.5)/107(53.5)	$\chi^2=0.697$	0.404
吸烟[是/否,例(%)]	67(43.8)/86(56.2)	85(42.5)/115(57.5)	$\chi^2=0.059$	0.808
高血压[是/否,例(%)]	23(15.0)/130(85.0)	45(22.5)/155(77.5)	$\chi^2=3.108$	0.078
糖尿病[是/否,例(%)]	21(13.7)/132(86.3)	29(14.5)/171(85.5)	$\chi^2=0.043$	0.836
肝硬化[是/否,例(%)]	142(92.8)/11(7.2)	181(90.5)/19(9.5)	$\chi^2=0.595$	0.440
Child-Pugh 分级(A/B/C,例)	11/63/79	71/73/56	$\chi^2=43.062$	<0.001
BCLC 分期(0/A/B/C/D,例)	32/10/37/4/70	63/13/70/2/52		0.001

表2 353例PHC患者的临床检测资料分析

Table 2 Analysis of clinical data of 353 patients with primary liver cancer

指标	胸腔积液组(<i>n</i> =153)	非胸腔积液组(<i>n</i> =200)	统计值	<i>P</i> 值
WBC($\times 10^9$ /L)	5.85(3.90~7.77)	5.06(3.46~6.76)	<i>Z</i> =-2.321	0.020
LYM($\times 10^9$ /L)	0.86(0.58~1.28)	0.96(0.71~1.42)	<i>Z</i> =-2.132	0.033
PIVKA-II($\times 10^3$ mAU/L)	1 692.00(189.5~10 500.00)	344.80(30.50~6 797.75)	<i>Z</i> =-3.256	0.001
FIB(g/L)	2.42(1.66~3.39)	2.62(2.03~3.83)	<i>Z</i> =-1.804	0.071
TP(g/L)	60.13±8.12	65.51±8.02	<i>t</i> =-6.125	<0.001
AST(U/L)	79.00(48.50~132.50)	56.00(33.00~110.00)	<i>Z</i> =-3.789	<0.001
ALT(U/L)	40.00(25.00~68.50)	38.50(23.25~64.75)	<i>Z</i> =-0.377	0.706
GGT(U/L)	137.00(64.00~284.50)	106.00(50.25~246.75)	<i>Z</i> =-1.407	0.159
ChE(U/L)	2 303.00(1 552.00~3 537.00)	3 904.50(2 416.25~5 788.75)	<i>Z</i> =-7.398	<0.001
ALP(U/L)	178.00(125.00~297.00)	162.00(116.50~255.75)	<i>Z</i> =-2.101	0.036
TBA(μ mol/L)	24.20(9.65~60.35)	18.70(6.95~60.30)	<i>Z</i> =-0.995	0.320
AFP(μ g/L)	74.15(10.76~3 104.50)	28.85(4.42~1 039.85)	<i>Z</i> =-2.236	0.025
hs-CRP(mg/L)	21.43(8.79~57.23)	9.23(1.57~34.33)	<i>Z</i> =-5.428	<0.001
TC(mmol/L)	3.45(2.55~4.23)	3.64(3.12~4.58)	<i>Z</i> =-2.703	0.007
LDL(mmol/L)	2.15(1.62~2.99)	2.25(1.81~3.02)	<i>Z</i> =-1.189	0.235
Cr(μ mol/L)	64.00(56.00~81.00)	66.00(55.00~79.00)	<i>Z</i> =-0.178	0.859
UA(μ mol/L)	325.00(256.00~422.00)	313.50(261.40~424.00)	<i>Z</i> =-0.390	0.697
GLU(mmol/L)	5.62(4.89~6.68)	5.56(4.94~6.36)	<i>Z</i> =-0.227	0.820
CD3 ⁺ (10^6 个/L)	665.84(561.72~820.86)	745.78(558.19~1 016.13)	<i>Z</i> =-2.789	0.005
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2.05(1.55~2.54)	1.80(1.27~2.33)	<i>Z</i> =-2.349	0.019
IL-2(ng/L)	1.66(1.32~2.00)	1.90(1.32~2.50)	<i>Z</i> =-2.119	0.034
IL-6(ng/L)	35.94(23.16~70.04)	14.35(6.29~45.97)	<i>Z</i> =-6.514	<0.001
IL-8(ng/L)	40.93(29.68~172.60)	33.21(22.60~119.40)	<i>Z</i> =-4.533	<0.001
IL-10(ng/L)	4.01(3.25~4.98)	4.11(3.34~5.16)	<i>Z</i> =-0.166	0.868
IL-17(ng/L)	8.79(5.36~15.24)	8.79(5.56~13.84)	<i>Z</i> =-0.024	0.981
IL-1 β (ng/L)	3.28(2.81~4.27)	3.40(2.57~4.50)	<i>Z</i> =-0.501	0.616
IL-12P70(ng/L)	2.13(1.77~2.57)	2.17(1.70~2.78)	<i>Z</i> =-0.530	0.596
IFN- α (ng/L)	2.26(1.78~10.58)	2.69(1.72~4.95)	<i>Z</i> =-0.059	0.953

归模型筛选出的变量Child-Pugh 分级、TP、IL-2、hs-CRP, 绘制列线图, 结局变量为PHC 干预前发生HH 的风险(图1)。根据4 个独立影响因素所对应的列线图上方分数, 计算总得分, 即可得到对应的PHC 发生HH 风险。

2.5 PHC 患者并发HH 的风险预测模型的验证与评价 Hosmer-Lemeshow 检验显示模型具有较好的拟合度($\chi^2=5.006, P=0.757$)。以Child-Pugh 分级、TP、IL-2、hs-CRP 及四项联合预测因子作为检验变量, 以是否并发HH

表 3 PHC 干预前并发 HH 的 Logistic 回归分析
Table 3 Logistic analysis of concurrent hepatic pleural effusion before intervention in primary liver cancer

指标	β 值	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>P</i> 值
性别	-0.693	0.355	3.807	0.500	0.250 ~ 1.003	0.051
Child-Pugh 分级						
B 级	0.975	0.473	4.257	2.652	1.050 ~ 6.698	0.039
C 级	2.075	1.036	4.013	7.963	1.046 ~ 60.632	0.045
BCLC 分期						
A 期	-0.611	0.700	0.761	0.543	0.138 ~ 2.141	0.383
B 期	-0.280	0.362	0.595	0.756	0.372 ~ 1.539	0.440
C 期	1.175	1.126	1.089	3.237	0.356 ~ 29.403	0.297
D 期	-1.280	0.958	1.786	0.278	0.042 ~ 1.818	0.181
WBC($\times 10^9/L$)	-0.025	0.051	0.238	0.975	0.883 ~ 1.078	0.626
LYM($\times 10^9/L$)	0.408	0.374	1.194	1.504	0.723 ~ 3.130	0.275
PIVKA- II ($\times 10^3$ mAU/L)	0.000	0.000	1.976	1.000	1.000 ~ 1.000	0.160
TP(g/L)	-0.054	0.018	9.127	0.947	0.914 ~ 0.981	0.003
AST(U/L)	-0.001	0.001	0.483	0.999	0.997 ~ 1.001	0.487
ChE(U/L)	0.000	0.000	0.871	1.000	1.000 ~ 1.001	0.351
ALP(U/L)	0.000	0.000	0.667	1.000	0.999 ~ 1.000	0.414
AFP(μ g/L)	0.000	0.000	0.421	1.000	1.000 ~ 1.000	0.516
hs-CRP(mg/L)	0.007	0.003	5.033	1.007	1.001 ~ 1.014	0.025
TC(mmol/L)	-0.066	0.104	0.407	0.936	0.764 ~ 1.147	0.523
CD3 ⁺ ($\times 10^6$ 个/L)	0.000	0.001	0.454	1.000	0.999 ~ 1.001	0.500
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.178	0.138	1.663	1.195	0.912 ~ 1.566	0.197
IL-2(ng/L)	-0.222	0.104	4.589	0.801	0.653 ~ 0.981	0.032
IL-6(ng/L)	0.000	0.000	0.594	1.000	0.999 ~ 1.000	0.441
IL-8(ng/L)	0.001	0.001	1.692	1.001	0.999 ~ 1.004	0.193
常量	3.391	1.408	5.799	29.074		0.016

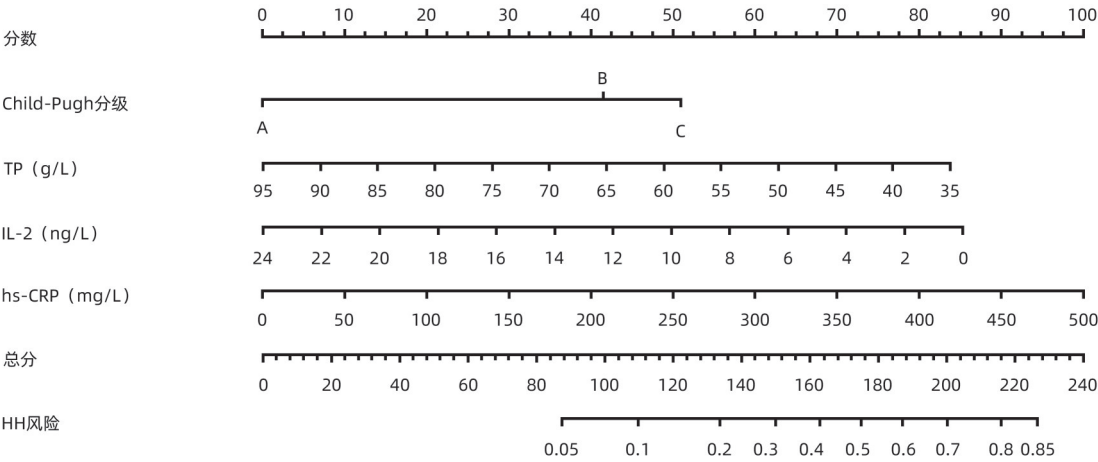


图 1 PHC 干预前并发 HH 的列线图模型

Figure 1 Nomogram of concurrent hepatic pleural effusion before intervention in primary liver cancer

作为状态变量,绘制 ROC 曲线(图 2),联合预测因子的 AUC 为 0.752(95%CI: 0.701 ~ 0.803),灵敏度为 0.784,特异度为 0.635,提示列线图模型具有较好的区分能力。TP、IL-2、hs-CRP 的截断值分别为 66.67 g/L、1.98 ng/L、4.50 mg/L(表 4)。

通过自抽样法进行 1 000 次内部随机抽样绘制校准曲线,结果显示,该模型预测 HH 发生的实际值与预测值的一致性较高(图 3)。临床决策曲线显示,列线图在一定阈值范围内预测 PHC 干预前并发 HH 具有较高的净获益,表明该模型临床实用性良好(图 4)。临床影响曲

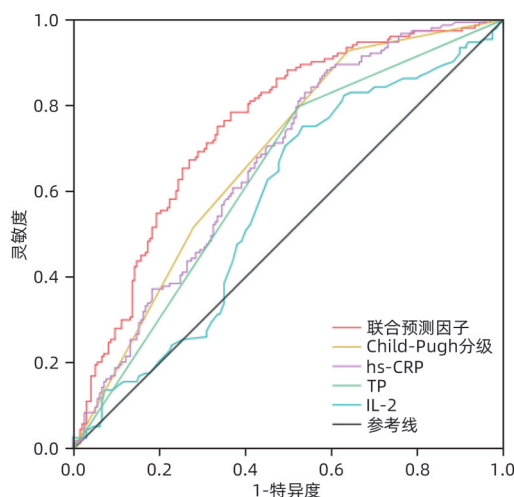


图2 单项指标与联合指标预测PHC干预前并发HH的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of single and combined indicators predicting concurrent pleural effusion before intervention in primary liver cancer

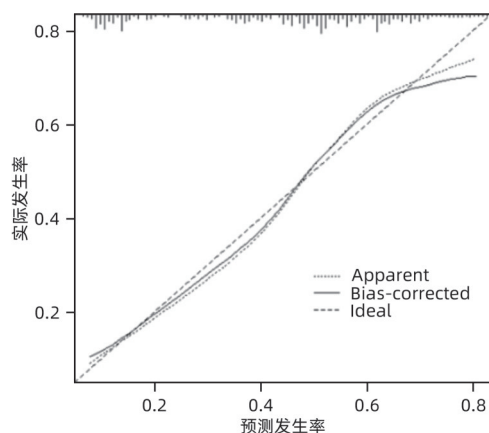


图3 列线图模型预测PHC干预前并发HH的校准曲线

Figure 3 Calibration curve of the nomogram for predicting HH before intervention in primary liver cancer

表4 PHC干预前并发HH影响因素的ROC曲线分析

Table 4 ROC analysis of the influencing factors of concurrent hepatic pleural effusion before intervention in primary liver cancer

指标	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	截断值
Child-Pugh 分级	0.680	0.624 ~ 0.735	0.928	0.360	
TP(g/L)	0.637	0.579 ~ 0.695	0.797	0.477	66.67
hs-CRP(mg/L)	0.669	0.614 ~ 0.725	0.882	0.411	4.50
IL-2(ng/L)	0.574	0.514 ~ 0.634	0.752	0.467	1.98
联合预测因子	0.752	0.701 ~ 0.803	0.784	0.635	

线显示,阳性人群(HH高风险)与真阳性人群(HH)在一定风险阈值范围内高度重合,表明该部分预测阳性人群与真阳性人群有较高的一致性(图5)。

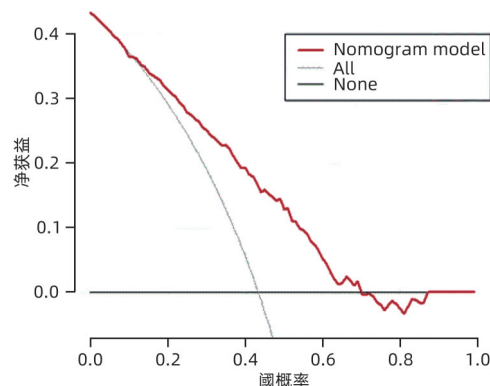


图4 列线图模型预测PHC干预前并发HH的临床决策曲线

Figure 4 Clinical decision curve of predicting hepatic pleural effusion before intervention in primary liver cancer using the nomogram

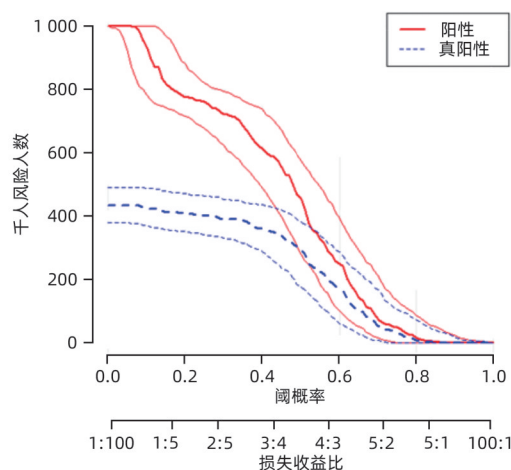


图5 列线图模型预测PHC干预前并发HH的临床影响曲线

Figure 5 Clinical impact curve of the nomogram in predicting concurrent hepatic pleural effusion before intervention in primary liver cancer

3 讨论

PHC患者肝功能受损严重多合并肝硬化,容易并发HH,一些患者往往早期没有症状,一旦液体发生迅速聚积就会出现血流动力学紊乱,当1~2L的液体量渗漏入胸膜腔时,患者将出现胸闷、憋气、呼吸困难或缺氧,严重程度取决于胸腔积液的量、积聚的速度和是否合并心肺疾病等^[20]。目前,对于HH的一线治疗包括低钠饮食、应用利尿剂与治疗性胸腔穿刺术等,有20%~30%的患者使用利尿剂和低钠饮食后,HH持续存在或者复发^[7];穿刺引流可以暂时缓解呼吸困难的症状,但长期、反复的胸膜腔引流会增加气胸、出血和胸膜感染等并发症的风险^[21]。国外有研究显示,HH患者30天内再入院率为35%,进行胸腔穿刺术后可以降低30天内再入院

率,并且进行胸腔穿刺术与住院期间总费用和住院时间呈正相关^[22]。肝病晚期出现腹水经腹腔穿刺后可以成功救治,但胸腔积液仍可能持续发生^[23],对于持续性HH患者在严格评估之后考虑经颈静脉肝内门体分流术,可以使60%~90%的患者HH减少或完全消失,但术后可能发生肝性脑病、心力衰竭、菌血症和肝功能恶化^[13]。肝移植是难治性HH的最终治疗方法,8年存活率达到70%^[11],但费用很高,且匹配到合适的肝源非常困难。次要治疗方式有化学性胸膜固定术,其成功率不高,术后可以出现发热、肾衰竭、气胸等并发症,不良事件的发生率非常高^[24]。另外,对于肝功能和肾功能受损的患者,膈肌修复手术病死率较高^[25]。HH的治疗存在巨大的挑战,早期进行有效的预防和及时干预非常重要。本研究经过单因素和多因素Logistic回归分析筛选出4个PHC干预前发生HH的危险因素,包括较高Child-Pugh分级、较低TP和IL-2、较高hs-CRP水平,建立了有效的列线图风险预测模型。通过早期有效的生物标志物识别及评估发生HH的概率,可以及时干预,帮助患者改善预后。

有研究显示,腹水、白蛋白<30 g、门静脉血栓形成是失代偿期肝硬化患者发生HH的独立危险因素^[26];另有研究显示,术前凝血酶原时间延长是PHC微波消融术后HH发生的独立危险因素^[27],HH在Child-Pugh B级或C级失代偿性肝病患者中的患病率高达90%^[28]。本研究也显示,Child-Pugh分级较高是PHC干预前并发HH的危险因素,分析原因为PHC易合并肝硬化和腹水,而HH常见于此类患者,可能是由于膈肌纤维较多,胶原纤维退化容易出现膈肌缺损,进而导致腹水由腹腔单向流至胸膜腔^[7],当胸膜腔内的腹水积聚超过胸膜的吸收能力时就会出现HH;其次,门静脉宽度增加致血流速度减慢出现涡流,容易形成门静脉血栓,这可能会进一步导致奇静脉高压,促进淋巴液和其他体液渗漏入胸膜腔^[29];另外,PHC患者因肝功能受损而蛋白合成下降且处于肝病终末期,机体消耗增多容易导致低蛋白血症,并发渗出性胸腔积液。Child-Pugh分级是结合腹水、白蛋白、凝血酶原时间延长等临床指标综合评估患者肝功能的情况,因此在临床上预测PHC患者HH的发生风险,可以借助Child-Pugh分级情况。

有研究显示,白蛋白≤39.687 g/L是预测肝内胆管细胞癌根治术后出现HH的最佳截断值^[30],术前血清白蛋白降低是肝癌切除术后发生HH的危险因素^[31]。本研究显示,TP水平降低是PHC干预前发生HH的危险因

素,原因可能为白蛋白和球蛋白共同发挥作用,白蛋白可以维持75%~80%的血浆胶体渗透压,具有抗氧化、改善肺部功能作用^[32],而PHC患者易发生低白蛋白血症,将会引起胶体渗透压降低导致液体渗漏入胸膜腔;其次,毛细血管静水压升高引起血管通透性增加,使腹膜液体经膈膜通过淋巴管迁移到胸膜腔^[25];另外,淋巴回流受阻也可导致液体渗出在胸膜腔聚集。同时,球蛋白降低引起PHC患者免疫功能的下降,导致患者病情严重,这也会容易并发HH。所以临床医生需要关注PHC患者干预前出现TP水平降低的情况,警惕进一步发生HH。

一项关于不同细胞因子对结核性胸腔积液的诊断价值研究显示,IL-2预测结核性胸腔积液的AUC为0.57^[33]。另有研究显示,发生肿瘤性胸腔积液患者胸腔积液中的IL-2水平显著低于结核性胸腔积液患者,血清中的IL-2水平在两组间差异无统计学意义^[34]。然而本研究显示胸腔积液组血清中的IL-2水平低于非胸腔积液组,血清IL-2降低是PHC干预前发生HH的危险因素,考虑原因为PHC早期Th1细胞处于优势状态,可以分泌IL-2激活并介导免疫反应、促进T淋巴细胞增殖、诱导细胞毒性T淋巴细胞的产生和增殖^[35],对肿瘤产生主动免疫性,但是随着疾病进程的不断进展,Th1细胞将向Th2细胞漂移,机体的抗肿瘤反应将受到抑制,表现为IL-2等细胞因子的分泌减少^[36],且患者出现的肿瘤性胸腔积液主要激活Th2型淋巴细胞的反应^[37],而IL-2主要由Th1型淋巴细胞分泌,所以PHC患者IL-2下降时需注意发生HH的可能。

有研究显示,hs-CRP是区分结核性胸腔积液和恶性肿瘤性胸腔积液的重要参考指标^[38]。另有研究显示,社区获得性肺炎患者的hs-CRP水平与产生胸腔积液量呈正相关,且具有一定的辅助诊断价值^[39]。本研究提示,高水平的hs-CRP是PHC干预前发生HH的危险因素,分析原因为PHC患者肝组织发生损伤或者急性炎症反应期间,由单核-巨噬细胞系统释放的多肽促进hs-CRP的合成和释放^[40];其次,hs-CRP作为一种急性期反应指标,比CRP更敏感,已知其在慢性肝病和自发性细菌性腹膜炎中升高^[41],考虑PHC患者免疫力下降,易受到细菌、病毒等感染而产生急慢性炎症引起hs-CRP升高;另外,PHC患者肿瘤侵袭血管或者淋巴组织,加重全身炎症反应,可以表现为hs-CRP水平升高。以上情况都可能进一步引起PHC患者并发HH。

本研究结果显示,Child-Pugh分级、TP、IL-2、hs-CRP是PHC干预前并发HH的独立影响因素,使用以上4个

指标建立列线图风险预测模型, AUC为0.752, 灵敏度为78.40%, 特异度为63.50%, 提示模型预测效能较好, 校准曲线显示该模型具有较好的准确度, 临床决策曲线和临床影响曲线显示该模型具有一定的临床实用价值。因此, 临床中应对以上指标足够重视、及时动态监测、早期评估病情并进行防治, 为PHC和HH下一步治疗争取时间及条件。

本研究为回顾性研究, 资料来自于单中心, 可能存在偏倚, 今后有必要开展更多的前瞻性、多中心研究, 为PHC干预前并发HH的病情评估及治疗提供更多依据。

伦理学声明: 本研究方案于2023年3月21日经由昆明市第三人民医院伦理委员会审批, 批号: KSL2023032025。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王远珍、刘春云、刘立负责论文框架; 王远珍负责数据收集, 统计学分析, 绘制图表, 起草论文; 刘立负责论文修改; 田仁海、张映媛、许丹青、常丽仙、刘春云、刘立负责拟定写作思路, 指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] ZHOU MG, WANG HD, ZENG XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [4] LI JJ, YANG HH, HUO G. Analysis of clinical features, cell morphology and prognostic factors in patients with primary liver cancer[J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(6): 566-570. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.06.002.
李姣姣, 杨会会, 霍刚. 原发性肝癌患者临床特征、细胞形态学分析及其预后的影响因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(6): 566-570. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.06.002.
- [5] BØDTGER U, HALLIFAX R. Epidemiology: why is pleural disease becoming more common? [M]//Pleural Disease. European Respiratory Society, 2020: 1-12.
- [6] WILKINS H, BRITT E, BHATNAGAR M, et al. Hepatic hydrothorax[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(2): 1662-1673. DOI: 10.21037/jtd-23-1649.
- [7] BANINI BA, ALWATARI Y, STOVALL M, et al. Multidisciplinary management of hepatic hydrothorax in 2020: An evidence-based review and guidance[J]. Hepatology, 2020, 72(5): 1851-1863. DOI: 10.1002/hep.31434.
- [8] CHAABAN T, KANJ N, BOU AKL I. Hepatic hydrothorax: An updated review on a challenging disease[J]. Lung, 2019, 197(4): 399-405. DOI: 10.1007/s00408-019-00231-6.
- [9] WILKINS H, BRITT E, BHATNAGAR M, et al. Hepatic hydrothorax[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(2): 1662-1673. DOI: 10.21037/jtd-23-1649.
- [10] VIDYANI A, SIBARANI CI, WIDODO B, et al. Diagnosis and management of hepatic hydrothorax[J]. Korean J Gastroenterol, 2024, 83(2): 45-53. DOI: 10.4166/kjg.2023.107.
- [11] CADRANEL JF D, OLLIVIER-HOURMAND I, CADRANEL J, et al. International survey among hepatologists and pulmonologists on the hepatic hydrothorax: Plea for recommendations[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 305. DOI: 10.1186/s12876-023-02931-z.
- [12] GILBERT CR, SHOJAEI S, MALDONADO F, et al. Pleural interventions in the management of hepatic hydrothorax[J]. Chest, 2022, 161(1): 276-283. DOI: 10.1016/j.chest.2021.08.043.
- [13] PIPPARD B, BHATNAGAR M, MCNEILL L, et al. Hepatic hydrothorax: A narrative review[J]. Pulm Ther, 2022, 8(3): 241-254. DOI: 10.1007/s41030-022-00195-8.
- [14] XIE YX, QIU JJ, TANG WZ, et al. Establishment of risk prediction model for intractable pleural effusion in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Chin Nurs Res, 2024, 38(1): 130-134. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2024.01.021.
谢远喜, 邱洁净, 唐雯桢, 等. 肝癌病人肝切除术后难治性胸腔积液风险预测模型的构建[J]. 护理研究, 2024, 38(1): 130-134. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2024.01.021.
- [15] ZHAO JY, LIN HY, GONG CF, et al. Establishment and validation of a predictive nomogram for severe pleural effusion in liver cancer patients after hepatectomy[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(10): e36556. DOI: 10.1097/MD.0000000000036556.
- [16] ZHU LM, HUANG JX, JIN CH, et al. Retrospective cohort study on the correlation analysis among peri-procedural factors, complications, and local tumor progression of lung tumors treated with CT-guided microwave ablation[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(12): 6915-6927. DOI: 10.21037/jtd-23-1799.
- [17] PATEL BH, MELAMED KH, WILHALME H, et al. Implications of pleural fluid composition in persistent pleural effusion following orthotopic liver transplant[J]. Med Sci (Basel), 2023, 11(1): 24. DOI: 10.3390/medsci11010024.
- [18] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2022 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
- [19] Pleural and Mediastinal Diseases Working Group of Chinese Thoracic Society. Chinese expert consensus on diagnosis of pleural effusion [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2022, 45(11): 1080-1096. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220511-00403.
中华医学会呼吸病学分会胸膜与纵隔疾病学组. 胸腔积液诊断的中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(11): 1080-1096. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20220511-00403.
- [20] MA B, SHANG TL, HUANG JJ, et al. Advances and challenges in clinical research on hepatic hydrothorax[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 452-456. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.040.
马博, 尚天玲, 黄剑洁, 等. 肝性胸水临床研究进展与挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 452-456. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.040.
- [21] AITHAL GP, PALANIYAPPAN N, CHINA L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. Gut, 2021, 70(1): 9-29. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321790.
- [22] SOBOTKA LA, SPITZER C, HINTON A, et al. Management of hepatic hydrothorax and effect on length of stay, mortality, cost, and 30-day hospital readmission[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(4): 641-647. DOI: 10.1111/jgh.14842.
- [23] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.

- [24] CARTIN-CEBA R, KROWKA MJ. Pulmonary complications of portal hypertension[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(4): 683-711. DOI: 10.1016/j.cld.2019.06.003.
- [25] LV Y, HAN GH, FAN DM. Hepatic hydrothorax[J]. Ann Hepatol, 2018, 17(1): 33-46. DOI: 10.5604/01.3001.0010.7533.
- [26] ZHANG LN, MA ZG, MA WF, et al. Clinical features and risk factors of decompensated liver cirrhosis with hepatic hydrothorax[J]. Chin J Pract Intern Med, 2023, 43(7): 578-582. DOI: 10.19538/j.nk2023070110. 张丽娜, 马治国, 马伟芳, 等. 失代偿期肝硬化合并肝性胸水临床特点及危险因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(7): 578-582. DOI: 10.19538/j.nk2023070110.
- [27] LIU Y. Analysis of related factors of pleural effusion after microwave ablation of primary liver cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2023. 刘洋. 原发性肝癌微波消融术后胸腔积液相关因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [28] BADILLO R, ROCKEY DC. Hepatic hydrothorax: Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(3): 135-142. DOI: 10.1097/MD.0000000000000025.
- [29] BAI X, LIU XY, SHI YH, et al. Risk factors for hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis: A clinical retrospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1165604. DOI: 10.3389/fmed.2023.1165604.
- [30] GE HL, YANG Y, YU WX, et al. Risk factors of pleural effusion after radical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Clin Exp Med, 2023, 22(9): 945-948. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.09.013. 葛海龙, 杨岳, 虞卫新, 等. 肝内胆管细胞癌根治术后胸腔积液的危险因素研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(9): 945-948. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.09.013.
- [31] LUO L, CHEN H, CHENG YL, et al. Meta-analysis of risk factors for pleural effusion after hepatectomy for liver cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(7): 761-771. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.002. 罗林, 陈浩, 程永浪, 等. 肝癌切除术后胸腔积液危险因素的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(7): 761-771. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.002.
- [32] JEONG HW, KIM JW, SHIN WJ, et al. Early postoperative hypoalbuminaemia is associated with pleural effusion after donor hepatectomy: A propensity score analysis of 2316 donors[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2790. DOI: 10.1038/s41598-019-39126-0.
- [33] NGUYEN MH, DAO QM, BUI TTH, et al. Diagnostic values of different cytokines in identifying tuberculous pleural effusion[J]. Trop Biomed, 2020, 37(2): 372-378.
- [34] WU JH, SHU JK, ZHANG JQ, et al. TNF- α , IFN- γ , IL-2 and IL-4 in tuberculous and malignant pleural effusion[J]. J Kunming Med Univ, 2019, 40(12): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2019.12.021. 武江海, 舒敬奎, 张剑青, 等. 结核与肿瘤患者胸腔积液中TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4的水平及临床意义[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(12): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2019.12.021.
- [35] DU FJ, DU BP, JIA HY, et al. Study on the value of screening cytokines in pleural effusion by liquid array technology in the diagnosis of tuberculous pleurisy[J]. Tianjin Med J, 2024, 52(3): 319-323. DOI: 10.11958/20230793. 杜凤娇, 杜博平, 贾红彦, 等. 液态芯片技术筛选胸腔积液细胞因子对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 天津医药, 2024, 52(3): 319-323. DOI: 10.11958/20230793.
- [36] CHEN XY, ZHU F, WANG B, et al. Clinical effect of iodine-125 seed implantation in patients with primary liver cancer and its effect on Th1/Th2 cells in peripheral blood[J]. J Oncol, 2021, 2021: 6199732. DOI: 10.1155/2021/6199732.
- [37] LIU L, SHU JK, WU JH, et al. Study on relationship between Th1/Th2 cells/cell cytokines and tuberculosis pleural effusion adhesion[J]. J Pract Med, 2018, 34(2): 239-242, 246. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.02.020. 刘凌, 舒敬奎, 武江海, 等. Th1/Th2细胞及细胞因子和结核性胸膜炎粘连的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 239-242, 246. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.02.020.
- [38] WANG J, FENG ZX, REN T, et al. Novel clinical biomarkers in blood and pleural effusion for diagnosing patients with tuberculosis distinguishing from malignant tumor[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(41): e31027. DOI: 10.1097/MD.00000000000031027.
- [39] ZENG RH, WANG XL, ZENG Y, et al. Roles of CA125, NLR, PLR and hs-CRP combined determination for community-acquired pneumonia with pleural effusion based on datum mining model[J]. Lab Med, 2020, 35(11): 1103-1107. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.11.005. 曾瑞瑞, 王小林, 曾叶, 等. 基于数据挖掘模型分析CA125、NLR、PLR、hs-CRP联合检测对社区获得性肺炎伴胸腔积液的临床意义[J]. 检验医学, 2020, 35(11): 1103-1107. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2020.11.005.
- [40] LIU F, JI L, CHEN NN, et al. The value of AFP-L3, Hs-CRP and HBV-DNA in the diagnosis of hepatitis B cirrhosis and liver cancer[J]. Heilongjiang Med J, 2021, 45(9): 984-986. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2021.09.035. 刘芳, 季良, 陈男男, 等. 血清甲胎蛋白异质体L3、超敏C反应蛋白及乙型肝炎病毒载量在诊断乙型肝炎肝硬化与肝癌中的价值[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(9): 984-986. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2021.09.035.
- [41] GUO YY, PENG XL, ZHAN N, et al. Development and validation a simple model for identify malignant ascites[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(9): 1966-1974. DOI: 10.7150/ijms.53743.

收稿日期: 2024-06-20; 录用日期: 2024-08-20

本文编辑: 林姣

引证本文: WANG YZ, TIAN RH, ZHANG YY, et al. Risk factors for concurrent hepatic hydrothorax before intervention in primary liver cancer and construction of a nomogram prediction model[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(1): 75-83. 王远珍, 田仁海, 张映媛, 等. 原发性肝癌干预前并发肝性胸腔积液的危险因素及列线图预测模型构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 75-83.