

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.019

# 基于腹水、IBIL、Ca、ALB 构建慢性乙型肝炎肝硬化 服用芪苓益肝颗粒的疗效预测模型\*

杨 萌<sup>1</sup>, 王 莹<sup>1</sup>, 刘 利<sup>1</sup>, 谢玺媛<sup>1</sup>, 周宇捷<sup>1</sup>, 蔺薛瑞<sup>2</sup>,  
秦 硕<sup>2</sup>, 李怀长<sup>3</sup>, 姜 楠<sup>3</sup>, 王晓玲<sup>1△</sup>1. 山西省中医药研究院/山西省中医院检验科, 山西太原 030000; 2. 山西医科大学医学科学院,  
山西太原 030000; 3. 山西省中医药研究院/山西省中医院肝病科, 山西太原 030000

**摘要:**目的 构建并验证基于腹水、间接胆红素、血钙、清蛋白的芪苓益肝颗粒治疗慢性乙型肝炎肝硬化疗效的预测模型, 为临床精准用药提供决策支持。方法 选取 2020 年 5 月至 2023 年 4 月山西省中医药研究院/山西省中医院收治的 135 例接受芪苓益肝颗粒治疗满 3 个月以上的慢性乙型肝炎肝硬化患者作为内部训练集, 另选取 2023 年 5 月至 2024 年 5 月 30 例患者作为外部验证集。通过单因素分析筛选潜在预测因子, 结合 Lasso 回归特征选择与赤池信息准则优化, 建立高斯朴素贝叶斯预测模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估区分度, Bootstrap 法校准曲线评价模型校准度, 并通过决策曲线分析验证临床实用性。结果 基于临床意义与单因素分析, 将内部训练集中的红细胞计数等 18 项因素纳入 Lasso 线性回归, 结果显示, 腹水( $\beta=0.842$ )、间接胆红素( $\beta=0.004$ )、血钙( $\beta=-0.237$ )和清蛋白( $\beta=-0.066$ )为关键预测因子。根据以上 4 项预测因子构建 9 种预测模型, 其中高斯朴素贝叶斯模型最优, 内部训练集和外部验证集的 AUC 分别为 0.866(95%CI: 0.699~1.033)、0.869(95%CI: 0.705~1.000), 校准曲线显示该模型预测的概率良好(Brier Score=0.144)。据此开发在线预测工具, 输入腹水程度等 4 项因子数值, 获得疗效预测结论: 若疾病概率 $\leq 39.2\%$ , 预估有效, 推荐使用芪苓益肝颗粒; 反之则无效。结论 基于腹水、间接胆红素、血钙和清蛋白 4 项指标构建疗效在线预测工具, 能较为可靠地预测服用芪苓益肝颗粒乙型肝炎肝硬化患者的疗效。

**关键词:**慢性乙型肝炎肝硬化; 芪苓益肝颗粒; 疗效; 预测模型; 高斯朴素贝叶斯模型; 腹水; 间接胆红素; 血钙; 清蛋白

中图法分类号: R575.1; R575.2; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)01-0112-08

## Based on ascites, IBIL, Ca and ALB, a predictive model for the efficacy of Qiling Yigan granules in hepatitis B cirrhosis was constructed\*

YANG Meng<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1</sup>, XIE Xiyan<sup>1</sup>, ZHOU Yujie<sup>1</sup>, LIN Xuerui<sup>2</sup>, QIN Shuo<sup>2</sup>,  
LI Huaichang<sup>3</sup>, JIANG Nan<sup>3</sup>, WANG Xiaoling<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine/Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 3. Department of Hepatology, Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine/Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030000, China

**Abstract: Objective** To construct and verify a predictive model for the efficacy of Qiling Yigan granule in the treatment of chronic hepatitis B cirrhosis based on ascites, indirect bilirubin, serum calcium and albumin, so as to provide decision support for clinical precision medication. **Methods** A total of 135 patients with chronic hepatitis B cirrhosis treated with Qiling Yigan granules for more than 3 months in Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine/Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2020 to April 2023 were selected as the internal training set, and 30 patients from May 2023 to May 2024 were selected as the external validation set. The potential predictors were screened by univariate analysis, and the Gaussian naive Bayes prediction model was established by combining the Lasso regression feature selection and Akaike

\* 基金项目: 山西省中医药管理局科研课题计划(2023ZYDA2001); 山西省中医药研究院院级课题(202301); 山西省中医药研究院项目(202404); 山西省基础研究计划项目(202303021222369)。

作者简介: 杨萌, 女, 在读硕士研究生, 主要从事肝纤维化分子机制方向的研究。△ 通信作者, E-mail: wangxiaoling24@163.com。

引用格式: 杨萌, 王莹, 刘利, 等. 基于腹水、IBIL、Ca、ALB 构建慢性乙型肝炎肝硬化服用芪苓益肝颗粒的疗效预测模型[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(1): 112-119.

information criterion optimization. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the discrimination, the Bootstrap method calibration curve was used to evaluate the calibration of the model, and the clinical practicability was verified by decision curve analysis. **Results** Based on the clinical significance and univariate analysis, 18 factors including red blood cell count in the internal training set were included in the Lasso linear regression, and the results showed that ascites ( $\beta=0.842$ ), indirect bilirubin ( $\beta=0.004$ ), serum calcium ( $\beta=-0.237$ ) and albumin ( $\beta=-0.066$ ) were the key predictors. According to the above four predictors, nine prediction models were constructed, among which the Gaussian naive Bayes model was the best, with an AUC of 0.866 (95%CI: 0.699–1.033) in the internal training set and 0.869 (95%CI: 0.705–1.000) in the external validation set. The calibration curve showed that the prediction probability of the model was good (Brier Score=0.144). Based on this, an online prediction tool was developed, and four factors including the degree of ascites were input to obtain the prediction conclusion; if the disease probability was  $\leq 39.2\%$ , the prediction was effective, and Qiling Yigan granules were recommended, and the converse is invalid. **Conclusion** The online prediction tool for efficacy based on ascites, indirect bilirubin, serum calcium and albumin can reliably predict the efficacy of Qiling Yigan granules in patients with hepatitis B cirrhosis.

**Key words:** chronic hepatitis B cirrhosis; Qiling Yigan granule; efficacy; prediction model; gaussian naive bayesian model; ascites; indirect bilirubin; blood calcium; albumin

芪苓益肝颗粒是一种以黄芪、茯苓为主要成分的中药复方制剂。有研究表明,芪苓益肝颗粒通过抑制炎症因子生成、保护肝细胞及改善肝功能等机制,在慢性乙型肝炎肝硬化的治疗中发挥重要作用<sup>[1-3]</sup>。临床观察显示,芪苓益肝颗粒对正虚血瘀型肝硬化患者具有明显疗效<sup>[4]</sup>,可有效改善患者肝功能指标及生存质量。然而,药物的疗效存在明显个体差异,部分患者对治疗反应不佳,需要进一步筛选潜在获益人群。中医理论体系(如阴阳五行、脏腑经络等)在指导肝硬化治疗中具有独特优势,但其辨证论治过程缺乏统一的诊断和治疗标准<sup>[5]</sup>。例如,脉诊、舌诊等传统诊断方法高度依赖医生的主观经验,可能导致诊断结果具有差异性<sup>[6]</sup>,这种主观性使中医疗效难以形成统一的量化标准,限制了其临床应用的重复性和推广性。因此,亟需结合现代医学的客观检验指标(如肝功能、凝血)及病史信息,构建探索芪苓益肝颗粒的个体化疗效与预测模型,为慢性乙型肝炎肝硬化患者提供更精准的临床决策支持<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨病史及常见临床检测指标与芪苓益肝颗粒治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者疗效的相关性,并构建在线疗效评估模型。回顾性分析近 4 年服用芪苓益肝颗粒的慢性乙型肝炎肝硬化患者的病历资料,依据 Child-Pugh 评分系统将患者治疗前后的评分差值分为有效组(Child-Pugh 评分下降 $\geq 1$ 分)和无效组(Child-Pugh 评分未发生改变或升高)。收集血常规、肝功能、肾功能及凝血功能等常见指标,将治疗前相关指标进行单因素分析,并通过 Lasso 线性分析筛选差异有统计学意义的自变量。基于筛选出的变量,构建 9 种疗效预测模型(逻辑回归、极端梯度提升分类器、光梯度提升机分类器、随机森林分类器、自适应增强分类器、决策树分类器、梯度提升分类器、高斯朴素贝叶斯和朴素贝叶斯),依据受试者工作特征(ROC)曲线下面积

(AUC)、灵敏度及特异度等指标优选最佳疗效预测模型,并开发在线疗效预测评估工具,以指导临床用药。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 5 月至 2024 年 5 月山西省中医药研究院/山西省中医院收治的 165 例服用芪苓益肝颗粒治疗的慢性乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象。纳入标准:(1)所有研究对象临床资料完整且符合 2022 年全国《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》<sup>[8]</sup>及《中成药临床应用专家共识(第一版)》<sup>[9]</sup>中慢性乙型肝炎肝硬化的诊断;(2)经临床医生诊断为乙型肝炎肝硬化(影像学及或内镜证实,可伴有门脉高压、脾大、腹水、肝功能异常等);(3)接受抗病毒治疗且乙型肝炎病毒(HBV)DNA 持续抑制( $< 20$  U/mL,至少 6 个月);(4)服用芪苓益肝颗粒 $\geq 3$ 个月;(5)年龄 $\geq 18$ 岁。排除标准:(1)非病毒性乙型肝炎肝硬化(如药物性、自身免疫性、酒精性乙型肝炎肝硬化等);(2)慢性肝衰竭或肝癌;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)依从性差;(5)合并严重心脑血管疾病及肾疾病或其他严重原发性疾病;(6)无法表达自我感受者。所有研究对象或监护人均知情同意并签署知情同意书。本研究经山西省中医药研究院/山西省中医院医学伦理委员会审核批准(2024KY-07047)。

## 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 从电子信息系统收集服药前所有患者的病历资料,包括年龄、性别等。结合患者临床症状、体征和影像学检查(如超声、CT、MRI 检查)等,对肝性脑病及腹水等临床表现进行评估。所有研究对象病历资料录入入选患者数据库,并进行双人反复核查。

**1.2.2 血液标本采集** 所有研究对象用药前 1 d 清晨空腹静脉血 20 mL。其中 5 mL 注入含乙二胺四乙酸抗凝剂的真空采血管中,采用全自动血液分析仪

(型号: Sysmex XN-3000) 检测血细胞五分类。5 mL 注入含枸橼酸钠抗凝剂的真空采血管用于凝血功能检测。另外 10 mL 注入无抗凝剂的真空采血管中, 采用全自动生化分析仪(型号: Beckman Coulter AU5800) 检测血清电解质[钾(K)、钠(Na)、氯(CL)、钙(Ca)]、肝肾功能及血脂水平; 采用化学发光分析仪(型号: CHENCLIN 1500、Maglumi X8) 检测乙肝 5 项[乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)、乙型肝炎病毒 e 抗原、乙型肝炎病毒表面抗体、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒核心抗体]及肝纤维化 4 项[IV 型胶原(CIV)、层黏连蛋白(LN)、人 III 型前胶原肽、透明质酸酶(HA)]。

**1.3 分组** 服药满 3 个月后根据 Child-Pugh 评分系统<sup>[10-11]</sup>, 计算每例患者治疗前后评分差值(治疗前评分-治疗后评分), 治疗有效定义为差值 $\geq 1$ 分, 无效定义为差值 $< 1$ 分。将其中 2020 年 5 月至 2023 年 4 月的 135 例临床患者作为训练集; 为确保时间独立性, 将训练集截止日期(2023 年 5 月至 2024 年 5 月)后新入组的 30 例患者作为外部验证集。对训练集变量进行方差齐性检验及组间差异分析, 筛选  $P < 0.05$  的变量; 对筛选后的变量进行 10 折交叉验证, 压缩不相关变量系数至零, 保留非零系数变量用于建模。采用 9 种机器学习算法, 包括逻辑回归、极端梯度提升分类器、光梯度提升机分类器、随机森林分类器、自适应增强分类器、决策树分类器、梯度提升分类器、高斯朴素贝叶斯和补集朴素贝叶斯。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表

示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 2 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 以曲线下面积(AUC)、准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及 F1 分数对建立的预测模型的效能进行评估。以外外部验证集 AUC 作为主要依据, 选择最优模型, 基于测试集数据采用 SHAP 蜂群图可视化特征重要性<sup>[12-13]</sup>。基于以上结果绘制校准曲线并计算 Brier Score 和 AUC, 对最优模型进行外部验证。

**2 结 果**

**2.1 内部训练集与外部验证集基线资料比较** 内部训练集 135 例, 有效组 73 例(54.07%); 外部验证集 30 例, 有效组 17 例(56.67%)。由于肝性脑病 3 期的有效组样本量过小, 无法计算, 因此显示为 Nan。内部训练集与外部验证集 Na、抗-HBe、HBsAg 及血浆凝血酶原时间(PT)比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 内部训练集与外部验证集性别、疗效、年龄、腹水情况、红细胞计数(RBC)、红细胞压积(Hct)、Ca、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间活动度(PTA)、清蛋白(ALB)、间接胆红素(IBIL)、前清蛋白(PA)、纤维结合蛋白(Fn)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、总蛋白(TP)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、CIV、LN、HA 比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 内部训练集与外部验证集基线资料比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	n	性别		疗效		肝性脑病		
		男	女	有效	无效	1 期	2 期	3 期
内部训练集	135	81(60.00)	54(40.00)	73(54.07)	62(45.93)	111(82.22)	23(17.04)	1(0.74)
外部验证集	30	18(60.00)	12(40.00)	17(56.67)	13(43.33)	26(86.67)	4(13.33)	0(0.00)
$\chi^2/t/Z$		$< 0.001$		0.001		Nan		
P		$> 0.999$		0.970		Nan		

组别	n	年龄(岁)	腹水			RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	Hct(L/L)	Ca(mmol/L)
			无	轻度	中重度			
内部训练集	135	57.36 $\pm$ 9.89	40(29.63)	45(33.33)	50(37.04)	3.75 $\pm$ 0.76	0.35(0.30,0.40)	2.17 $\pm$ 0.15
外部验证集	30	55.37 $\pm$ 12.09	10(33.33)	5(16.67)	15(50.00)	3.70 $\pm$ 0.81	0.33(0.28,0.40)	2.13 $\pm$ 0.14
$\chi^2/t/Z$		0.949	3.408			0.338	0.670	1.316
P		0.344	0.182			0.736	0.504	0.190

组别	n	Na(mmol/L)	抗-HBe(S/CO)	HBsAg(U/mL)	APTT(s)	TT(s)
内部训练集	135	138.60(136.40,140.30)	1.08(0.03,2.01)	982.90(189.58,3 553.88)	32.70(30.70,34.70)	16.90(15.94,18.70)
外部验证集	30	138.60(136.40,140.30)	1.45(1.10,2.00)	223.66(22.25,1 687.55)	33.70(31.40,36.90)	17.40(16.44,19.30)
$\chi^2/t/Z$		1.979	-2.324	2.666	-1.523	-1.417
P		0.048	0.020	0.008	0.128	0.157

续表 1 内部训练集与外部验证集基线资料比较 [ $n$  (%) 或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	$n$	PTA(S)	PT(S)	ALB(g/L)	CG(mg/L)	IBIL( $\mu$ mol/L)
内部训练集	135	65.70 $\pm$ 13.91	15.20(13.80,17.00)	33.05 $\pm$ 6.22	11.90(6.00,19.70)	15.20(11.10,22.40)
外部验证集	30	68.63 $\pm$ 16.00	14.00(12.80,15.50)	32.16 $\pm$ 5.09	7.60(4.60,14.60)	15.70(10.50,25.10)
$\chi^2/t/Z$		-1.010	2.364	0.723	1.504	-0.306
$P$		0.314	0.018	0.471	0.133	0.761

组别	$n$	PA( $\mu$ mol/L)	Fn(mg/L)	DBIL( $\mu$ mol/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	TP(g/L)
内部训练集	135	93.00(72.42,128.49)	200.00(175.00,219.66)	12.80(8.80,18.30)	29.26(20.60,40.90)	65.50 $\pm$ 8.63
外部验证集	30	84.00(75.04,122.83)	184.00(164.34,218.50)	9.60(6.70,15.40)	26.50(17.30,48.80)	64.91 $\pm$ 8.14
$\chi^2/t/Z$		0.456	1.322	1.206	0.710	0.337
$P$		0.650	0.187	0.229	0.479	0.736

组别	$n$	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	CIV(ng/mL)	LN(ng/mL)	HA(ng/mL)
内部训练集	135	3.22(3.02,3.88)	1.96(1.76,2.46)	1.04 $\pm$ 0.27	64.80(46.00,94.12)	56.60(30.85,92.40)	261.80(160.30,355.58)
外部验证集	30	3.21(2.71,3.73)	1.94(1.70,2.40)	0.97 $\pm$ 0.33	69.39(57.30,120.70)	45.10(27.00,88.60)	217.50(93.60,326.60)
$\chi^2/t/Z$		0.135	0.492	1.138	-1.643	0.644	1.284
$P$		0.894	0.624	0.257	0.101	0.521	0.200

注:Nan 表示无法计算。

2.2 内部训练集中有效、无效患者部分基线资料比较 内部训练集中有效、无效患者性别、年龄、Na、抗-HBe、IBIL 比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );有效患者 RBC、Hct、Ca、PTA、ALB、PA、Fn、TP、LDL-

C、HDL-C 水平均低于无效患者,有腹水占比及 HBsAg、APTT、TT、PT、CG、DBIL、TBIL、TC、CIV、LN、HA 水平均高于无效患者,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 内部训练集中有效、无效患者部分基线资料比较 [ $n$  (%) 或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

疗效	$n$	性别		肝性脑病			年龄(岁)	RBC( $\times 10^{12}/L$ )
		男	女	1 期	2 期	3 期		
有效	73	40(54.79)	33(45.21)	59(80.82)	14(19.18)	0(0.00)	57.44 $\pm$ 10.58	3.59 $\pm$ 0.72
无效	62	41(66.13)	21(33.87)	53(85.48)	8(12.90)	1(1.61)	56.58 $\pm$ 9.53	4.00 $\pm$ 0.74
$\chi^2/t/Z$		1.795		Nan			0.488	-3.172
$P$		0.180		Nan			0.627	0.002

疗效	$n$	腹水			Hct(L/L)	Ca(mmol/L)	Na(mmol/L)
		无	轻度	中重度			
有效	73	8(10.96)	25(34.25)	40(54.79)	0.35(0.28,0.39)	2.12 $\pm$ 0.15	138.17(135.60,140.10)
无效	62	35(56.45)	19(30.65)	8(12.90)	0.37(0.33,0.43)	2.23 $\pm$ 0.15	138.90(137.20,140.40)
$\chi^2/t/Z$		38.464			-2.779	-4.590	-1.801
$P$		<0.001			0.006	<0.001	0.072

疗效	$n$	抗-HBe(S/CO)	HBsAg(U/mL)	APTT(s)	TT(s)	PTA(s)
无效	62	1.33(0.05,2.42)	824.45(97.21,3 392.65)	31.80(30.20,34.10)	16.20(15.50,17.40)	71.15 $\pm$ 12.63
$\chi^2/t/Z$		1.192	2.084	2.872	3.327	-3.711
$P$		0.233	0.037	0.004	<0.001	<0.001

疗效	$n$	PT(s)	ALB(g/L)	CG(mg/L)	IBIL( $\mu$ mol/L)	PA( $\mu$ mol/L)
无效	62	14.30(13.40,15.80)	36.38 $\pm$ 6.32	7.90(3.80,18.80)	13.60(11.10,18.00)	120.00(84.00,159.00)
$\chi^2/t/U$		3.722	-5.728	2.459	1.433	-4.435
$P$		<0.001	<0.001	0.014	0.153	<0.001



续表 2 内部训练集中有效、无效患者部分基线资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

疗效	n	Fn(mg/L)	DBIL( $\mu$ mol/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	TP(g/L)	TC(mmol/L)
有效	73	193.50(167.40,215.00)	14.30(9.00,23.20)	30.58(21.30,57.00)	63.24 $\pm$ 7.49	3.10(2.61,3.50)
无效	62	213.50(179.91,228.00)	10.50(7.70,13.80)	25.20(18.20,32.49)	68.58 $\pm$ 8.78	3.39(3.08,4.21)
$\chi^2/t/Z$		-2.872	2.793	2.221	-3.785	-2.987
P		0.004	0.005	0.027	<0.001	0.002

疗效	n	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	CIV(ng/mL)	LN(ng/mL)	HA(ng/mL)
有效	73	2.01(1.53,2.14)	0.97 $\pm$ 0.25	69.1(55.60,97.30)	64.70(46.40,87.78)	300.07(220.40,388.58)
无效	62	2.11(1.94,2.78)	1.07 $\pm$ 0.30	52.5(31.50,74.50)	36.32(24.20,88.98)	187.50(123.60,324.30)
$\chi^2/t/Z$		-2.581	-2.076	3.493	2.936	3.568
P		0.010	0.040	<0.001	0.003	<0.001

注:Nan 表示无法计算。

**2.3 模型变量的建立** 为了构建一个更精简、稳健的预测模型,结合临床专业知识进行二次筛选,排除部分临床解释性强或与其他变量存在共线性的指标(HBsAg、DBIL、LDL-C、HDL-C),最终将 18 项差异有统计学意义的变量作为有效患者相关指标并进行 Lasso 回归交叉验证曲线和回归系数路径分析,用于变量数目缩减与参数的选择。由于多个变量存在高度共线性,Lasso 将其系数同步压缩,表现为重叠轨迹。见图 1。最终选择在  $\lambda_1 - SE = 0.072(\ln(\lambda) = -2.63)$  时进行变量选择,纳入变量为腹水( $\beta = 0.842$ )、IBIL( $\beta = 0.004$ )、Ca( $\beta = -0.237$ )及 ALB( $\beta = -0.066$ )。其中腹水与预测结果呈正相关且影响最大,IBIL 与预测结果虽呈正相关但影响最小。

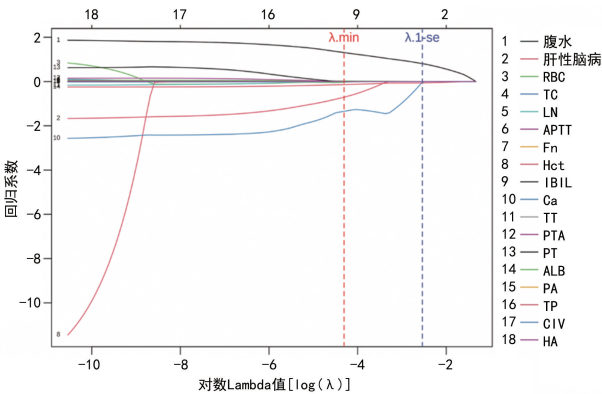


图 1 Lasso 回归系数路径图

**2.4 模型的选择** 将变量筛选后得出的 4 个影响因素采用 10 折交叉验证,纳入 9 种机器学习模型进行临床预测模型建立,机器学习模型包括逻辑回归、极端梯度提升分类器、光梯度提升机分类器、随机森林分类器、自适应增强分类器、决策树分类器、梯度提升分类器、高斯朴素贝叶斯和补集朴素贝叶斯。在训练集样本中进行 5 折交叉验证,得到 AUC,比较各模型 AUC 的差异,高斯朴素贝叶斯模型和逻辑回归模型 AUC 均较高,但前者 AUC 和灵敏度更高,预测准确率最大,因此高斯朴素贝叶斯模型为芪苓益肝颗粒序

效预测的最优模型。见图 2、图 3、表 3。

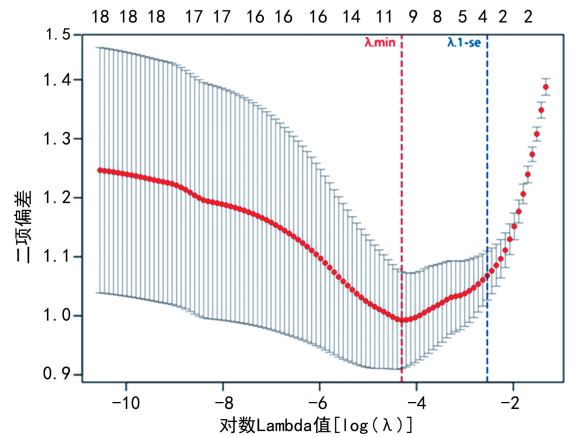


图 2 交叉验证曲线图

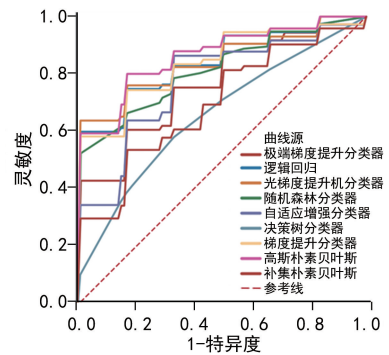


图 3 9 种机器模型验证集的 ROC 曲线

**2.5 最优模型表现** 研究基于训练集通过 5 折交叉验证确定最佳截断值并构建高斯朴素贝叶斯模型。模型内部验证集的 AUC 为 0.866,且核心指标灵敏度为 83.80%,特异度为 74.00%,均稳定在较高水平,适合于当前数据集的分类建模任务,具备临床转化潜力。模型特征权重从高到低依次为:腹水、ALB、Ca、IBIL(图 4)。腹水值越大,对模型的正向预测结局贡献越大。ALB 值越大,结局发生的可能性会降低,是负向影响。通过判别性能(AUC、灵敏度等)和模型特征权重(腹水>ALB>Ca>IBIL)多维度综合分析后,选择高斯朴素贝叶斯模型进行后续研究。

表 3 9 种机器学习模型验证集结果性能评价汇总

分类模型	最佳截断值	AUC(95%CI)	准确度(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
极端梯度提升分类器	0.699	0.768(0.676~0.860)	68.10	62.70	74.00	0.367
逻辑回归	0.541	0.844(0.775~0.913)	80.90	80.90	80.20	0.611
光梯度提升机分类器	0.494	0.844(0.775~0.913)	77.80	76.60	78.30	0.549
随机森林分类器	0.560	0.816(0.744~0.888)	75.00	67.30	83.30	0.506
自适应增强分类器	0.502	0.773(0.682~0.864)	71.60	70.90	72.10	0.430
决策树分类器	1.000	0.658(0.565~0.751)	45.90	0.00	100.00	0.000
梯度提升分类器	0.756	0.841(0.772~0.910)	73.40	69.60	76.90	0.465
高斯朴素贝叶斯	0.406	0.866(0.795~0.937)	79.40	83.80	74.00	0.578
朴素贝叶斯	0.112	0.698(0.605~0.791)	61.60	70.90	51.70	0.226

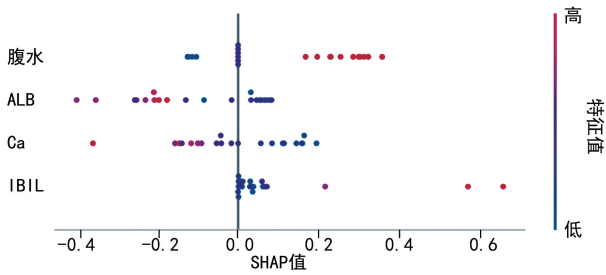


图 4 SHAP 值蜂群图

**2.6 高斯朴素贝叶斯模型的外部验证** 本研究构建的慢性乙型肝炎肝硬化患者服用芪苓益肝颗粒的疗效预测模型,在区分准确度与误差水平方面均达到明显效果。在针对 2023 年 5 月至 2024 年 5 月收集的外部验证集人群进行外部验证的过程中,该模型的 AUC 达到了 0.869,准确度为 83.00%,灵敏度为 80.40%,特异度为 86.30%(图 5);模型的外部验证分析结果彰显了模型的稳健性(图 6)。外部验证集中的 Brier Score 值为 0.144,说明模型的拟合程度较好,模型的预测概率校准良好。

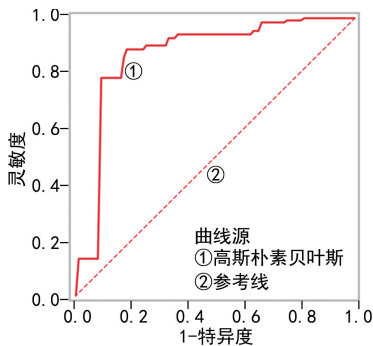


图 5 高斯朴素贝叶斯模型外部验证集的 ROC 曲线

**2.7 慢性乙型肝炎肝硬化患者服用芪苓益肝颗粒的疗效预测模型在线评估链接** 将高斯朴素贝叶斯模型命名为“慢性乙型肝炎肝硬化患者服用芪苓益肝颗粒的疗效预测模型”。本研究通过交叉验证在内部训练集中优化高斯朴素贝叶斯参数,以外部验证集约登指数最大化确定 39.2%的决策阈值,以网页链接形式

(<https://www.xsmartanalysis.com/model/list/predict/model/html?mid=17333&symbol=71Sbwlwr7255sr433220>)用于评估慢性乙型肝炎肝硬化患者服用芪苓益肝颗粒后的疗效预测,打开网址输入对应的腹水程度、Ca、ALB、IBIL 值,即可获得疗效预测结论:若疾病概率 $\leq 39.2\%$ ,预估有效,推荐使用芪苓益肝颗粒或联合抗肝纤维化治疗;反之则预估无效,不推荐使用芪苓益肝颗粒,可以考虑联合西医对症处理(如利尿剂、白蛋白输注等)。

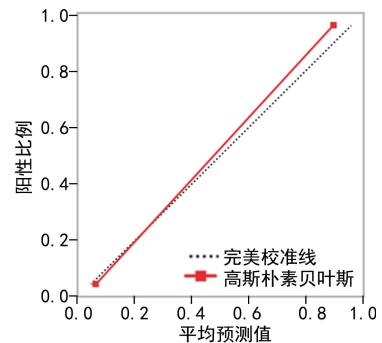


图 6 高斯朴素贝叶斯模型的校准曲线图

### 3 讨论

当前,芪苓益肝颗粒治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床实践缺乏客观、量化的疗效预测工具,导致无法精准识别潜在获益患者,制约了中成药在西医规范化诊疗体系中的推广<sup>[14]</sup>。由于患者肝纤维化程度、代谢特征及中医证型存在明显异质性,而 Child-Pugh 分级等传统评估手段适用于预测手术风险、调整及评估肝移植的必要性,难以实现针对芪苓益肝颗粒的个体化用药决策评价<sup>[15]</sup>。因此,建立基于多维度指标的疗效预测模型,对筛选适宜人群、优化治疗方案具有重要意义。本研究整合临床检测指标(血常规、凝血功能等),通过单因素分析联合 Lasso 回归筛选关键预测变量(ALB、腹水、IBIL 及 Ca),并采用机器学习算法构建疗效预测模型,通过 AUC、灵敏度、特异度等多维度验证,为芪苓益肝颗粒的精准应用提供循证

依据。

本研究依据 Child-Pugh 评分系统对患者进行分组,收集相关临床病例及常见检测指标,通过单因素分析,筛选出 ALB、腹水、IBIL 及血钙 Ca 这 4 项关键指标,构建了慢性乙型肝炎肝硬化患者服用芪苓益肝颗粒的疗效预测模型。模型在独立测试集中表现出较高的区分能力(AUC=0.929,灵敏度=85.70%,特异度=85.70%),且外部验证结果稳定(AUC=0.869),表明其可有效识别治疗响应患者,减少漏诊与过度治疗风险。与文献[16]比较,本模型纳入指标更少且易于获取,为临床推广提供了便利。

本研究通过 SHAP 值权重分析发现,腹水程度对芪苓益肝颗粒疗效预测的影响最为明显,其次为 ALB<sup>[17]</sup>。这一结果提示,腹水症状越严重的患者,可能对芪苓益肝颗粒的治疗响应更佳;而基线 ALB 水平较低者的疗效获益更为明显。腹水程度直接反映肝硬化门静脉高压及低蛋白血症的严重性<sup>[18-22]</sup>。本研究中腹水与疗效的正向关联提示,芪苓益肝颗粒可能通过多靶点作用(如黄芪甲苷<sup>[23]</sup>抑制肝细胞凋亡<sup>[24-25]</sup>)改善肝脏微循环及合成功能,从而在腹水较重患者中表现出更明显的利尿消肿效果。腹水属“鼓胀”范畴,其核心病机为脾虚湿盛、气血瘀滞<sup>[26]</sup>。芪苓益肝颗粒以健脾益气的黄芪、白术为君,利水渗湿的茯苓、泽泻为臣,尤其适用于“本虚标实”的腹水患者。SHAP 分析中腹水的正向权重印证了中医“急则治标”原则在本方中的应用价值:针对水湿壅盛之标证<sup>[27]</sup>,快速缓解症状并改善预后。

低蛋白血症患者肝脏储备功能较差,药物通过调控 JAK-STAT 信号通路抑制炎症反应,减轻肝细胞损伤,从而更明显提升 ALB 合成效率<sup>[28]</sup>。ALB 属“气血精微”范畴,低 ALB 反映“脾虚失运、精微不布”的病机。本方通过健脾益气之功用恢复脾运化,使水谷精微得以输布全身,间接纠正低蛋白血症。

权重特征基线 IBIL 水平较高者,对芪苓益肝颗粒的疗效获益明显。肝细胞损伤导致胆红素摄取障碍,IBIL 蓄积加重肝纤维化进程。有研究显示,芪苓益肝颗粒中茵陈、栀子可促进胆汁排泄,降低血清 IBIL 水平<sup>[29]</sup>。IBIL 水平升高反映“肝胆湿热”证候。方中茵陈清热利湿、栀子凉血解毒,共奏疏肝利胆之效,改善胆红素代谢<sup>[30]</sup>。

肝硬化患者常伴钙磷代谢紊乱,低钙血症可加重凝血功能障碍及肝性脑病风险<sup>[31-32]</sup>。本研究提示血钙水平较低(低钙血症),芪苓益肝颗粒疗效获益更明显。钙代谢失衡与“肾精不足”“气血亏虚”相关。方中熟地黄、山茱萸滋肾阴,辅助纠正钙稳态<sup>[33]</sup>。

本研究进一步开发了基于在线网页的疗效预测

工具(<https://www.xsmartanalysis.com/model/list/predict/model/html?mid=17333&symbol=71Sbwlwr7255sr433220>),临床医生输入患者治疗前的腹水程度、ALB、IBIL、Ca 4 项指标数值即可快速获取个体化疗效预判结果。该工具可辅助西医医生突破中成药“辨证施治”经验壁垒,实现精准用药,减少无效治疗导致的资源浪费。此外,模型纳入的指标均为常规检验项目,契合西医诊疗路径,有助于推动中西医结合标准化实践。

综上所述,本研究整合 ALB、腹水、IBIL 及 Ca 这 4 项关键指标,构建了慢性乙型肝炎肝硬化患者服用芪苓益肝颗粒疗效预测模型,模型在内部训练集及外部验证集中均表现出高区分能力。本研究开发的在线预测工具可辅助临床精准用药,推动中成药在西医诊疗体系中的标准化应用。尽管高斯朴素贝叶斯模型的 AUC 最大,灵敏度最高,特异度和准确度也较高,但 DeLong 检验显示各模型间 AUC 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可能是因为样本量较小导致的,未来将进一步扩大样本量开展研究加以验证。

## 参考文献

- [1] 梁瑞敏,张云瑞,郭静,等.芪苓益肝颗粒治疗正虚血瘀型肝硬化患者的效果观察[J].中国医药导报,2012,9(34):77-79.
- [2] 胡娜,王静.芪苓益肝颗粒在慢性肝病中 JAK-STAT 信号通路介导的分子作用机制研究[J].中西医结合肝病杂志,2018,28(5):300-303.
- [3] 梁瑞敏,郭晓霞,姜楠,等.芪苓益肝颗粒治疗正虚血瘀型慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J].山西中医,2011,27(4):11-13.
- [4] 中华中医药学会脾胃病分会.肝硬化腹水中医诊疗专家共识(2023)[J].临床肝胆病杂志,2023,39(12):2775-2781.
- [5] 杨小纤,杨丰瑞,严海艺,等.郭朋诊治慢性乙型肝炎肝硬化腹水的用药经验[J].辽宁中医杂志,2025,52(3):24-27.
- [6] 占宝鋈.疏肝健脾活血方在乙肝肝硬化患者中的应用[J].辽宁中医杂志,2025,52(4):110-113.
- [7] 黄宇文,丁惠国.肝硬化腹水相关实验室检查:从指南到临床实践[J].检验医学与临床,2024,21(14):1985-1990.
- [8] 谢艳迪,封波,饶慧瑛.《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》解读[J].临床肝胆病杂志,2023,39(7):1553-1559.
- [9] 曹俊岭,李学林,李春晓,等.中成药临床应用专家共识(第一版)[J].中国药理学杂志,2022,57



- (6):502-506.
- [10] XIE E R, YEO Y H, SCHEINER B, et al. Immune checkpoint inhibitors for Child-Pugh class B advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(10):1423-1431.
- [11] 中国医师协会中西医结合医师分会肝病专家委员会. 慢性乙型肝炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5):884-892.
- [12] ZAKARIAEE S S, NADERI N, EBRAHIMI M, et al. Comparing machine learning algorithms to predict COVID 19 mortality using a dataset including chest computed tomography severity score data[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):11343.
- [13] SETO W K, LO Y R, PAWLOTSKY J M, et al. Chronic hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2018, 392(10161):2313-2324.
- [14] 赵志敏, 刘成海. 中医药治疗肝硬化的临床研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15):4178-4189.
- [15] 韩凤霞, 黄柏勇, 李欢, 等. 基于凝血参数对高龄重症肺炎患者死亡的预测价值及预测模型构建[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(12):1622-1628.
- [16] 杨学平, 王雪梅, 于静, 等. 无创模型诊断乙肝肝硬化患者高危食管静脉曲张[J]. 中国超声医学杂志, 2025, 41(3):299-303.
- [17] 刘迪, 李宾. 乙型肝炎肝硬化无创诊断模型的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(18):2747-2751.
- [18] 戴二黑, 郭心如, 王继涛, 等. 肝硬化的病因及防治现状调查[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(12):913-919.
- [19] 刘艳, 李东风, 王娟. 经 NAs 长期治疗的慢性乙型肝炎患者 HBV RNA 的水平及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(17):2598-2601.
- [20] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(11):821-827.
- [21] 王菲, 郝晨源, 和梦静, 等. 细胞焦亡在肝纤维化中的作用及中医药调控研究进展[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(22):3407-3411.
- [22] 李解军, 冯煦, 常瑞霞. HBsAg、cccDNA 和 pgRNA 水平检测在慢性乙型肝炎诊治中的价值[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(4):95-98.
- [23] LI Y H, YANG X, LI X, et al. Astragaloside IV and cycloastragenol promote liver regeneration through regulation of hepatic oxidative homeostasis and glucose/lipid metabolism[J]. Phytomedicine, 2024, 135:156165.
- [24] 郑秋燕, 陈丽丹, 蔡佳佳, 等. 黄芩苷诱导肝癌细胞发生铁死亡的作用机制研究[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(15):2270-2273.
- [25] 刘丽, 周宇, 李双杰. 黄芪甲苷对急性肝衰竭小鼠抗氧化、抗凋亡机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(6):722-728.
- [26] TANG J L, LIU B Y, MA K W. Traditional Chinese medicine[J]. Lancet, 2008, 372(9654):1938-1940.
- [27] 董海航, 蔡雨洁, 张会芹, 等. 基于通补理论分期辨治肝硬化腹水经验[J]. 中医杂志, 2025, 66(5):532-536.
- [28] 李雅欣, 丁惠国. 人血白蛋白在肝硬化及其并发症中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3):409-414.
- [29] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES J G, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308):1359-1376.
- [30] SOCHATZIS E A, BOSCH J, BURROUGHS A K. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2014, 383(9930):1749-1761.
- [31] 万玉立, 张婧, 斗智, 等. 《中华流行病学杂志》2020-2023 年高被引论文分析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(6):870-878.
- [32] LAMOIA T E, HUBBARD B T, GUERRA M T, et al. Cytosolic Calcium regulates hepatic mitochondrial oxidation, intrahepatic lipolysis, and gluconeogenesis via CAMKII activation[J]. Cell Metab, 2024, 36(10):2329-2340.
- [33] 王宪波, 高方媛, 刘尧, 等. 肝硬化中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(3):461-472.

(收稿日期:2025-07-11 修回日期:2025-09-29)

(编辑:周晓凤)