

消化性溃疡出血患者内镜下治疗后再出血风险的列线图构建与验证

黄永曼, 涂金明

【关键词】 消化性溃疡; 出血; 列线图风险模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.034

【中图分类号】 R573.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0536-04

消化性溃疡(PU)是一种常见的消化系统疾病,是由胃肠道黏膜被胃酸或胃蛋白酶自身消化而引起的溃疡,病变可深达黏膜肌层或更深层次,临床表现为上腹痛、反酸^[1]。消化性溃疡出血(PUB)是PU最常见和最严重的并发症之一,可引起休克、心力衰竭、脑梗死等严重并发症,甚至危及患者生命安全^[2-3]。近年来,随着内镜技术的不断发展,内镜下止血成为治疗PUB的有效治疗手段,其具有止血快、创伤小、治疗时间短及痛苦少的优势^[4]。但部分患者在内镜止血治疗后再出血,严重影响患者预后^[5]。明确影响PUB患者内镜止血治疗后再出血的危险因素对及时给予合理干预具有积极意义。本研究纳入内镜止血治疗的PUB患者为研究对象,建立预测此类患者再出血风险列线图模型,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年1月龙游县人民医院收治的消化性溃疡出血患者116例为研究对象,均行内镜止血治疗。其中男71例,女45例;年龄35~70岁,平均(57.8±13.6)岁;糜烂面严重程度^[6]甲级41例,乙级33例,丙级42例。纳入标准:(1)符合PUB的诊断标准^[7],并经内镜检查确诊;(2)患者年龄18~79岁。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)消化道手术史;(3)全身感染性疾病的患者;(4)合并有影响凝血功能疾病者;(5)急性心肌梗死、脑血管病史;(6)存在精神或认知功能障碍。根据内镜止血后30d是否再次出血,分为再出血组和未再出血组。本研究获得龙游县人民医院伦理委员会批准,豁免签

署知情同意书。

1.2 方法 收集两组临床资料、实验室指标。临床资料包括性别、年龄、糜烂面严重程度、Forrest分级、饮酒、非甾体类抗炎药(NSAIDs)使用情况、服用阿司匹林、服用氯吡格雷、溃疡出血史、溃疡家族史、合并慢性萎缩性胃炎、溃疡部位、溃疡最长径及外周糜烂累计周径等。实验室指标包括肌酐(Scr)、白细胞计数(WBC)、 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4)、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)、清蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、休克、Rockall评分及内镜处理[机械止血(钛夹)、电凝止血、局部注射止血]等。所有患者在经内镜下止血治疗后观察30d,评估患者是否发生再出血。再出血的评估标准:(1)止血后再次出现黑便、呕血等症状;(2)胃内可抽吸出鲜红色血性胃内容物;(3)胃镜检查结果显示原出血部位再次发生活动性出血;(4)在排除其他出血原因情况下血红蛋白明显下降,24h内血红蛋白下降 $>20\text{ g/L}$ 。

1.3 统计方法 采用SPSS 26.0统计软件处理数据。计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;多因素回归分析采用Logistic回归分析;建立风险指数方程并进行校准度评价。采用R 4.1.0软件构建列线图风险模型,绘制校正曲线,采用Hosmer-Lemeshow检验评估拟合度。采用Bootstrap法对其进行内部验证,用一致性指数(C-index)评估区分度;用受试者工作(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评估效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 116例中34例患者发生

作者单位: 324400 浙江省龙游, 龙游县人民医院

通信作者: 黄永曼, Email: liaojinling919@163.com

再出血，再出血发生率为29.31% (34/116)。再出血组与未再出血组在性别、年龄、饮酒、服用NSAIDs药物、服用阿司匹林、服用氯吡格雷、溃疡出血史、溃疡家族史、合并慢性萎缩性胃炎、溃疡部位、Scr、WBC、IFN- γ 、IL-4、PLT、Hb、Rockall评分及内镜下处置方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。再出血组患者糜烂面严重程度(甲级)、Forrest分级(I a~I b)、溃疡最长径($> 2\text{ cm}$)、外周糜烂累计周径($> 1/2$ 周径)、休克占比及PT水平均高于未再出血组(均 $P < 0.05$)，Alb水平低于未再出血组($P < 0.05$)，见表1。

表1 两组一般资料比较				
指标	再出血组($n=34$)	未再出血组($n=82$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别(男/女,例)	23/11	48/34	0.84	> 0.05
年龄(岁)	58.4 $\pm$ 12.4	57.5 $\pm$ 13.2	(0.34)	> 0.05
糜烂面严重程度[例(%)]			21.96	< 0.05
甲级	23(67.65)	18(21.95)		
乙级~丙级	11(32.35)	64(78.05)		
Forrest 分级[例(%)]			9.76	< 0.05
I a ~ I b	20(58.82)	23(28.05)		
II a ~ II b	14(41.18)	59(71.95)		
饮酒[例(%)]	18(52.94)	38(46.34)	0.42	> 0.05
服用非甾体类抗炎药[例(%)]	9(26.47)	27(32.93)	0.47	> 0.05
服用阿司匹林[例(%)]	3(8.82)	8(9.76)	0.02	> 0.05
服用氯吡格雷[例(%)]	2(5.88)	6(7.32)	0.08	> 0.05
溃疡出血史[例(%)]	4(11.76)	8(9.76)	0.11	> 0.05
溃疡家族史[例(%)]	10(29.41)	21(25.61)	0.18	> 0.05
合并慢性萎缩性胃炎[例(%)]	13(38.24)	23(28.05)	1.17	> 0.05
溃疡部位[例(%)]			5.69	> 0.05
十二指肠	4(11.76)	13(15.85)		
胃窦	5(14.71)	12(14.63)		
胃角	7(20.59)	16(19.51)		
胃体	16(47.06)	31(37.80)		
胃底	0	3(3.66)		
贲门	2(5.88)	2(2.44)		
幽门管	0	3(3.66)		
溃疡最长径[例(%)]			16.87	< 0.05
$> 2\text{ cm}$	23(67.65)	22(26.83)		
$\leq 2\text{ cm}$	11(32.35)	60(73.17)		
外周糜烂累计周径[例(%)]			19.30	< 0.05
$> 1/2$ 周径	25(73.53)	24(29.27)		
$\leq 1/2$ 周径	9(26.47)	58(70.73)		
血肌酐(mmol/L)	84.25 $\pm$ 15.41	83.81 $\pm$ 15.53	(0.14)	> 0.05
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	18.15 $\pm$ 3.25	18.07 $\pm$ 3.17	(0.12)	> 0.05
γ -干扰素($\mu\text{g/L}$)	7.12 $\pm$ 1.36	7.02 $\pm$ 1.41	(0.35)	> 0.05
白细胞介素-4($\mu\text{g/L}$)	0.43 $\pm$ 0.09	0.41 $\pm$ 0.08	(1.18)	> 0.05
凝血酶原时间(s)	17.18 $\pm$ 1.13	12.15 $\pm$ 1.08	(22.53)	< 0.05
血小板计数($\times 10^9$ /L)	208.36 $\pm$ 25.41	213.45 $\pm$ 34.36	(0.78)	> 0.05
清蛋白(g/L)	28.35 $\pm$ 3.45	38.41 $\pm$ 3.56	(13.98)	< 0.05
血红蛋白(g/L)	109.51 $\pm$ 16.45	112.31 $\pm$ 18.53	(0.77)	> 0.05
休克[例(%)]	27(79.41)	37(45.12)	11.43	< 0.05
Rockall 评分[例(%)]			2.83	> 0.05
中高危	27(79.41)	52(63.41)		
低危	7(20.59)	30(36.59)		
内镜下处置[例(%)]			0.29	> 0.05
机械止血(钛夹)	17(50.00)	42(51.22)		
电凝止血	2(5.88)	3(3.66)		
局部注射止血	15(44.12)	37(45.12)		

2.2 多因素分析 将 PUB 患者内镜下治疗后再出血为因变量,糜烂面严重程度、Forrest 分级、溃疡最长径、外周糜烂累计周径、PT、Alb、休克作为自变量进行 Logistic 回归赋值。Logistic 回归分析结果显示糜烂面严重程度、Forrest 分级、溃疡最长径、外周糜烂累计周径、PT、Alb 及休克均是影响 PUB 患者内镜下治疗后再出血的独立影响因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 列线图风险模型的构建 根据 Logistic 回归分析结果,将糜烂面严重程度、Forrest 分级、溃疡最长径、外周糜烂累计周径、PT、Alb 及休克作为预测 PUB 患者内镜下治疗后再出血的因子,构建 PUB 患者内镜下治疗后再出血列线图模型,见封三图 1。

2.4 风险列线图模型的验证及预测价值评估 Calibration 曲线显示校正曲线贴近于理想曲线,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,列线图模型预测 PUB 患者内镜下治疗后再出血风险的一致性良好($\chi^2=2.04, P > 0.05$),见封三图 2。Bootstrap 法内部验证结果显示,列线图预测模型 C 指数为 0.85(95% CI: 0.80 ~ 0.89),表明该模型具有较好的区分度;ROC 曲线结果显示,列线图风险模型预测 PUB 患者内镜下治疗后再出血的 ROC 曲线下面积 (AUC)、

95%CI、敏感度、特异度分别为 0.87、0.64 ~ 0.99、93.50%、78.90%($P < 0.05$),表明该模型预测效能良好,见图 1。

3 讨论

PUB 是临床常见急症之一,在全球范围内均具有较高的发生率,我国是该病的高发地区,发生率高达 33%,病死率为 8.6%^[8]。积极的内镜止血是治疗 PUB 的主要手段之一,能快速止血,有效提升 PUB 患者的临床疗效,但内镜止血后早期再出血的发生率仍居高不下,成为困扰临床医务工作者的难题^[9-10]。本研究 116 例患者中 34 例发生再出血,再出血发生率为 29.31%(34/116),较程晶晶等^[11]报道的 13.14%高,原因可能在于本研究纳入的 PUB 患者年龄、Forrest 分级(I a ~ I b)、Rockall 评分(中高危)占比较高,重症患者较多。再出血可导致患者水电解质失衡,进而对患者预后产生不利影响^[12]。鉴于此,事先准确预测 PUB 患者内镜止血治疗后再出血风险显得尤为重要。

本研究结果显示再出血组患者糜烂面严重程度(甲级)、Forrest 分级(I a ~ I b)、溃疡最长径(> 2 cm)、外周糜烂累计周径(> 1/2 周径)、休克占比及 PT 水

表 2 PUB 患者内镜下治疗后再出血的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI		P 值
					下限	上限	
糜烂面严重程度(甲级)	1.41	0.39	12.87	4.08	1.43	6.73	< 0.05
Forrest 分级(I a ~ I b)	0.86	0.34	6.35	2.37	1.53	3.20	< 0.05
溃疡最长径(> 2 cm)	1.07	0.36	8.84	2.92	1.49	4.36	< 0.05
外周糜烂累计周径(> 1/2 周径)	1.23	0.37	11.01	3.43	1.37	5.48	< 0.05
凝血酶原时间(> 13 s)	1.52	0.41	14.04	4.58	2.09	7.06	< 0.05
清蛋白(> 30 g/L)	1.14	0.36	9.85	3.11	1.28	4.95	< 0.05
休克	0.94	0.33	8.07	2.57	1.32	3.82	< 0.05
常数项	8.14	0.65	69.57				

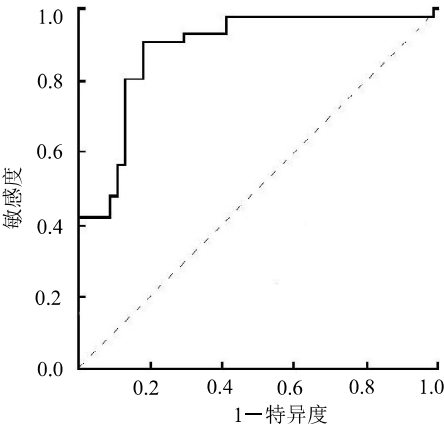


图 1 列线图风险模型预测 PUB 患者内镜下治疗后再出血的 ROC 曲线

平均高于未再出血组,Alb 水平低于未再出血组。这提示上述因素与 PUB 患者内镜止血治疗后再出血的发生关系密切。为排除混杂因素及偶然因素对 PUB 患者内镜止血治疗后再出血风险评估的影响,本研究将单因素分析中有统计学意义的因素进行 Logistic 回归分析,结果显示糜烂面严重程度、Forrest 分级、溃疡最长径、外周糜烂累计周径、PT、Alb 及休克均是影响 PUB 患者内镜下治疗后再出血的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。糜烂面严重程度越严重,

导致溃疡基底部血管受到侵犯的风险越高,黏膜难以愈合,延长愈合时间,溃疡病灶的稳定性较差,从而增加再出血风险^[13]。Forrest 分级是评估消化性溃疡出血患者再出血风险的一种有效方式,相关研究显示 I a ~ I b 级 PUB 患者在治疗后再出血发生风险明显高于 II a ~ II b 患者,其原因可能在于 I 级患者正处于活动性出血,溃疡病灶愈合较慢有关,而 II 级患者多处于出血过程的末期,发生再出血的风险较小。溃疡最长径与外周糜烂累计周径越大,表明患者糜烂范围较大,使得黏膜下血管弹性降低,引起病灶微循环异常,最终导致病灶黏膜愈合延缓,增加再出血发生风险^[14]。PT 是反映凝血功能的有效指标,其水平越高表明凝血时间越长,PUB 患者在内镜止血治疗后再出血的风险越高。Alb 是反映机体营养状态和炎症反应程度的生化指标,PUB 患者 Alb 急剧降低,可能是因为 PUB 急性期大量失血所致,Alb 水平越低,患者黏膜组织水肿越严重,不利于溃疡创面的预后,增加再出血风险^[15]。休克表明患者血流动力不稳定,失血量较大,病情较重,故休克的发生可能会增加再出血的风险。

本研究将 Logistic 回归分析中的独立危险因素作为预测变量,构建患者再出血风险列线图模型,Calibration 曲线显示校正曲线贴近于理想曲线,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,列线图模型预测 PUB 患者内镜下治疗后再出血风险的一致性良好。Bootstrap 法内部验证结果显示,列线图预测模型 C 指数为 0.85(95%CI: 0.80 ~ 0.89),表明该模型具有较好的区分度;ROC 曲线结果显示,列线图风险模型预测 PUB 患者内镜下治疗后再出血的 AUC、95%CI 分别为 0.87、0.64 ~ 0.99。这表明该模型预测效能良好,可为 PUB 患者内镜下治疗后再出血提供可靠的预测方式。

综上所述,糜烂面严重程度、Forrest 分级、溃疡最长径、外周糜烂累计周径、PT、Alb、休克均是 PUB 患者内镜下治疗后再出血的独立影响因素。基于上述影响因素构建的 PUB 患者内镜止血治疗后再出血风险列线图对其再出血具有较高的预测价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] CLARKE K, ADLER N, AGRAWAL D, et al. Indications for the use of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis and peptic ulcer bleeding in hospitalized patients[J]. *Am J Med*, 2022, 135(3):313-317.
- [2] YEN H H, WU P Y, WU T L, et al. Forrest classification for bleeding peptic ulcer: A new look at the old endoscopic classification[J]. *Diagnosics (Basel)*, 2022, 12(5):1066.
- [3] KET S N, SPARROW R L, MCQUILTEN Z K, et al. Critical peptic ulcer bleeding requiring massive blood transfusion: Outcomes of 270 cases[J]. *Intern Med J*, 2021, 51(12):2042-2050.
- [4] CHIANG H C, CHEN P J, YANG E H, et al. Precise application of topical tranexamic acid to enhance endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: A randomized controlled study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2023, 5107(23):2640-2648.
- [5] HE S, LIU L, OUYANG L, et al. Nomogram for predicting rebleeding after initial endoscopic epinephrine injection monotherapy hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: A retrospective cohort study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):368.
- [6] 中华医学会消化内镜学分会. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见[J]. *中华消化内镜杂志*, 2004, 21(2):77-78.
- [7] TARASCONI A, COCCOLINI F, BIFFL W L, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines[J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15:3.
- [8] YEN H H, WU P Y, CHEN M F, et al. Current status and future perspective of artificial intelligence in the management of peptic ulcer bleeding: A review of recent literature[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16):3527.
- [9] GRALNEK I M, STANLEY A J, MORRIS A J, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline- Update 2021[J]. *Endoscopy*, 2021, 53(3):300-332.
- [10] PITTAYANON R, SUEN B Y, KONGTUB N, et al. Scheduled second look endoscopy after endoscopic hemostasis to patients with high risk bleeding peptic ulcers: A randomized controlled trial[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(9):6497-6506.
- [11] 程晶晶, 张江春. 基于内镜征象的消化性溃疡出血后再出血预测模型的建立及临床价值[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2022, 25(6):605-609.
- [12] LAI Y, XU Y, ZHU Z, et al. Development and validation of a model to predict rebleeding within three days after endoscopic hemostasis for high-risk peptic ulcer bleeding[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):64.
- [13] 陈娟, 薛建波, 康晓, 等. 急性消化性溃疡患者反复上消化道出血的危险因素研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2023, 18(4):510-513, 521.
- [14] LIAO F, YANG Y, ZHONG J, et al. Incidence and risk factors for rebleeding after emergency endoscopic hemostasis for marginal ulcer bleeding[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(8):101953.
- [15] 张慎听, 雍和礼. 消化性溃疡并出血患者早期再出血的危险因素预测[J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(8):715-717.

收稿日期:2023-09-13

(本文编辑:吴迪汉)