

· 专题 · 胆道闭锁 ·

Nomogram 模型用于胆道闭锁早期诊断的效能验证



全文二维码

刘坤慧 龚一鸣 蔡威

上海交通大学医学院附属新华医院儿普外科, 上海 200092

通信作者: 蔡威, Email: caiw1978@163.com

【摘要】 目的 对当前热门的胆道闭锁(biliary atresia, BA) Nomogram 预测模型进行单中心数据验证, 并评估其诊断效能。 **方法** 回顾性分析上海交通大学医学院附属新华医院 2009—2020 年因婴儿梗阻性黄疸行手术探查的 631 例患儿临床资料, 根据术中胆道探查及造影结果分为胆道闭锁组(500 例)和非胆道闭锁组(131 例)。在 Nomogram 模型中输入同一患儿的性别、体重、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, GGT)和直接胆红素(direct bilirubin, DB)数值, 得到该患儿预测为 BA 的风险概率。分别按手术年份和手术时日龄对患儿进行分组。将患儿 BA 预测概率值与其他肝功能数值在同一坐标系内绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 得到诊断 BA 的曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度, 评估该 Nomogram 预测模型对 BA 患儿早期诊断的准确性。 **结果** 按手术年份分组, 性别、术前体重、手术时日龄和 GGT 在每个年份亚组内 BA 患儿和非 BA 患儿中的差异均有统计学意义($P < 0.05$), ALP 和 DB 的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在前期组(2009—2014 年)和后期组(2015—2020 年)的对比中, 前期组 Nomogram 模型和 GGT 单独诊断的 AUC 值、灵敏度均明显优于后期组; 前期组 Nomogram 模型的 AUC = 0.865、灵敏度为 84.1%, GGT 的 AUC = 0.851、灵敏度为 85.8%; 后期组 Nomogram 模型的 AUC = 0.787、灵敏度为 68.2%, GGT 的 AUC = 0.813、灵敏度为 65.2%。按手术时日龄分层, 日龄 ≤ 50 d 和 81 ~ 90 d 的患儿中, Nomogram 模型的 AUC 分别为 0.806 和 0.866, 均低于 GGT 的 0.807 和 0.896; 而日龄 51 ~ 60 d、61 ~ 70 d、71 ~ 80 d 和 > 90 d 的患儿中 Nomogram 模型的 AUC 值均高于 GGT。 **结论** Nomogram 预测模型诊断 BA 较单一指标诊断有较高的 AUC 值和灵敏度, 但在手术时日龄 ≤ 50 d 或 > 80 d 的患儿中诊断 BA 的 AUC 值较 GGT 单独诊断要低, 因此采用该模型对所有日龄的患儿进行 BA 预测可能不够准确。

【关键词】 胆道闭锁; 列线图; γ -谷氨酰转肽酶; 碱性磷酸酶; 早期诊断**基金项目:** 上海市卫健委上海市临床重点专科建设项目-出生缺陷(shslczdk05702)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202207050-003

Efficacy verification of Nomogram tool for an early diagnosis of biliary atresia

Liu Kunhui, Gong Yiming, Cai Wei

Department of Pediatric General Surgery, Affiliated Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Cai Wei, Email: caiw1978@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of currently popular Nomogram prediction model for biliary atresia (BA) through a single-center data model. **Methods** Retrospective review was preformed for 631 children undergoing surgical explorations for infantile obstructive jaundice from 2009 to 2020. According to the findings of intraoperative cholangiography, they were assigned into two groups of BA ($n = 500$) and non-BA ($n = 131$). Gender, body weight, ALP (alkaline phosphatase), GGT (γ -glutamyltransferase) and DB (direct bilirubin) were input into the model for estimating the predicted risk probability of BA in the same child. They were grouped according to operative year and day age at surgery. The predicted probability of BA and other liver function parameters were plotted as receiver operating characteristic curve (ROC) curve in the same coordinate system. And area under the curve (AUC), sensitivity and specificity for diagnosing BA were obtained. Also the accuracy of model for an early diagnosis of BA was evaluated. **Results** Nomogram predictive model

had higher AUC value and sensitivity for diagnosing BA than single parameter diagnosis. However, AUC value for diagnosing BA in children aged ≤ 50 day or > 80 day was lower than that for GGT alone. Thus the prediction of pediatric BA using this model might not be accurate enough. **Conclusion** Nomogram predictive model has higher AUC value and sensitivity for diagnosing BA than single parameter diagnosis. However, AUC value for diagnosing BA in children aged ≤ 50 day or > 80 day is lower than that for GGT alone.

【Key words】 Biliary Atresia; Nomograms; Gamma-Glutamyltransferase; Alkaline Phosphatase; Early Diagnosis

Fund program: Shanghai Municipal Health Commission's Construction Project of Key Clinical Specialties; Birth Defects (shslczdk05702)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202207050-003

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是新生儿外科常见疾病,是导致新生儿梗阻性黄疸的重要原因之一。流行病学调查显示,2015—2016年上海市新生儿BA发病率约为10.82/100 000^[1]。BA发病原因尚不清楚,主要特征为肝内外胆管进行性纤维化致胆道梗阻,早期出现肝功能异常,逐渐发展成为胆汁性肝硬化、门静脉高压及肝衰竭。研究表明,BA患儿尽早接受Kasai手术可显著改善预后情况,提高自体肝存活率,降低肝移植比例,因此BA的早期诊断和治疗极为重要^[2-3]。BA的临床表现与其他原因所致梗阻性黄疸相比并无显著特异度,至目前为止,除术中胆道造影外,尚无理想的早期鉴别诊断方法。而胆道造影因检查风险和成本较高,不适合黄疸患儿的早期诊断。

有学者利用Nomogram模型对黄疸患儿进行发生BA的可能性预测,在Logistic回归分析的基础上,发现患儿性别、体重、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)五项指标在BA组和非BA组之间的差异有统计学意义,将其绘制成Nomogram列线图,建立了预测BA患病风险的Nomogram模型。该模型有五个变量,每个变量的值对应列线图中的点数,五个变量点数相加得到总点数,根据总点数预测BA的患病概率,以百分比的形式显示该患儿判定为BA的风险。该团队建模后通过单中心数据验证得到列线图的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC)值为0.898,大于GGT单独诊断的AUC值(0.848)、ALP的AUC值(0.572)和DB的AUC值(0.567);列线图ROC诊断BA的灵敏度为85.7%,特异度为80.3%,均优于单项指标^[4]。该团队将此研究中的Nomogram模型开发成微信小程序,在应用界面输入某一患儿的性别、体重、GGT、ALP和DB

数值,可得到该患儿诊断BA的预测概率值。为了验证该Nomogram模型对BA早期诊断的准确性,本研究回顾性分析了上海交通大学医学院附属新华医院2009—2020年间收治的BA患儿临床资料,报道如下。

资料与方法

一、临床资料与研究方法

回顾性分析上海交通大学医学院附属新华医院2009年1月至2020年12月收治并予手术探查、胆道造影的婴儿梗阻性黄疸病例的临床资料。纳入标准:临床资料完整,于本院行肝功能检查。排除标准:存在其他可能严重影响肝功能的疾病(如新生儿溶血、母亲肝炎病毒感染);术前即可明确诊断患有代谢性疾病(如希特林蛋白缺乏);术前即可诊断肝内胆管发育不良疾病(如阿拉吉综合征);临床资料不完整或无肝功能检查报告。本研究经上海交通大学医学院附属新华医院中心伦理委员会审核同意(编号XHEC-D-2022-157),患儿家属均签署知情同意书。

将纳入该研究的631例婴儿梗阻性黄疸患者按手术年份分组,以2015年为界,分为前期组(2009—2014年)和后期组(2015—2020年),其中前期组308例,包括BA患儿233例,非BA患儿75例,基本信息见表1;后期组323例,其中BA患儿267例,非BA患儿56例,基本信息见表2;此分组用于检验指标诊断BA的单因素分析。进一步将入选的631例患儿按手术时日龄分层,分为6组,包括 ≤ 50 d组115例、51~60 d组125例、61~70 d组145例、71~80 d组89例、81~90 d组48例和 > 90 d组109例,此分组用于评估指标早期诊断BA的准确性。

收集所有患儿基本信息和肝功能检测报告,基本信息包括性别、术前体重、手术时日龄。肝功能

检测统一采集空腹 6 h 后静脉血,由我院检验科统一检测,采用罗氏诊断产品(上海)有限公司生产的罗氏 Cobas c 311 全自动生化分析仪进行检测。

所有入选患儿的性别、体重、GGT、ALP 和 DB 数值被输入复旦大学附属儿科医院开发的微信小程序“Nomogram 胆道闭锁概率预测器”中,得到每例患儿的 BA 预测概率值,根据不同分组方式(前期组和后期组、不同手术时日龄组)分别在同一坐标系内作该预测值与患儿单一指标的 ROC 曲线,得到相应结果。

二、统计学处理

采用 SPSS 20.0 进行统计分析图表绘制。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,组间比较采用两独立样本 Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料采用卡方检验。诊断效能采用绘制 ROC 曲线的 AUC 表示, $AUC > 0.5$ 提示诊断效能有统计学意义;AUC 越大,表示该指标诊断 BA 的准确性越高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

根据 ROC 曲线得到各指标诊断 BA 的灵敏度、特异度、约登指数(约登指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1),根据约登指数的最高临界点确定该指标诊断 BA 的最佳截断值。

结 果

一、单因素分析

前期组和后期组中,性别、术前体重、手术时日

龄和 GGT 在 BA 患儿和非 BA 患儿中差异均有统计学意义($P < 0.05$),ALP 和 DB 在 BA 患儿和非 BA 患儿中差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1,表 2)。

二、Nomogram 模型与单一指标诊断 BA 的准确性分析

对前期组和后期组病例经 Nomogram 诊断模型得到的 BA 预测概率和 GGT、ALP 和 DB 分别在同一坐标系内绘制 ROC 曲线(图 1)。前期组 Nomogram 模型的 AUC 值为 0.865,GGT 的 AUC 值为 0.851;后期组 Nomogram 模型的 AUC 值为 0.787,GGT 的 AUC 值为 0.813,均略低于前期组。前期组和后期组中 ALP 和 DB 的 AUC 值均在 0.5 左右(前期组 DB 的 AUC 值为 0.557,ALP 的 AUC 值为 0.504;后期组 DB 的 AUC 值为 0.526,ALP 的 AUC 值为 0.472),对 BA 的诊断无明显价值,属于混杂因素,在计算灵敏度和特异度时予以剔除。

三、Nomogram 模型与 GGT 单独诊断 BA 的组间分析

Nomogram 模型在前期组的 AUC 值为 0.865,在后期组的 AUC 值为 0.787;GGT 在前期组的 AUC 值为 0.851,在后期组的 AUC 值为 0.813。另外,Nomogram 模型和 GGT 诊断 BA 的灵敏度在前期组(分别为 84.1% 和 85.8%)均明显高于后期组(分别为 68.2% 和 65.2%),相应的,前期组 Nomogram 模型和 GGT 的特异度(分别为 76.0% 和 72.0%)均低于后期组(分别为 82.1% 和 83.9%),但特异度的组间差距较灵敏度的组间差距小;以上数值差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2009—2014 年(前期组)不同分组梗阻性黄疸患儿基本情况比较

Table 1 Basic profiles of infantile obstructive jaundice children in front group

分组	例数	性别(例)		手术日龄 [$M(Q_1, Q_3)$, d]	术前体重 [$M(Q_1, Q_3)$, kg]	ALP [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	GGT [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	DBIL [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]
		男	女					
BA 组	233	142	91	72(60,91)	5.0(4.6,6.0)	540.0(430.5,691.5)	603.0(313.5,979.5)	114.1(93.1,140.6)
非 BA 组	75	58	17	65(54,82)	4.4(3.5,5.0)	553.0(411.0,684.0)	146.0(86.0,263.0)	102.2(76.5,153.2)
统计量	/	$\chi^2 = 6.693$		$Z = -2.564$	$Z = -5.609$	$Z = -0.110$	$Z = -9.138$	$Z = -1.485$
P 值	/	0.012		0.010	<0.001	0.912	<0.001	0.138

注 BA:胆道闭锁;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;DBIL:直接胆红素;/:无统计量

表 2 2015—2022 年(后期组)不同分组梗阻性黄疸患儿基本情况比较

Table 2 Basic profiles of infantile obstructive jaundice children in rear group

分组	例数	性别(例)		手术日龄 [$M(Q_1, Q_3)$, d]	术前体重 [$M(Q_1, Q_3)$, kg]	ALP [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	GGT [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	DBIL [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]
		男	女					
BA 组	267	127	140	61(49,72)	4.8(4.1,5.4)	503.0(381.0,639.0)	450.0(259.0,778.0)	104.9(81.6,128.5)
非 BA 组	56	40	16	66.5(56.3,93.3)	4.6(3.6,5.2)	531.5(384.3,636.3)	162.0(85.3,311.3)	103.1(78.7,130.2)
统计量	/	$\chi^2 = 10.556$		$Z = -2.786$	$Z = -1.499$	$Z = -0.658$	$Z = -7.354$	$Z = -0.615$
P 值	/	0.001		0.005	0.134	0.511	<0.001	0.538

注 BA:胆道闭锁;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;DBIL:直接胆红素;/:无统计量

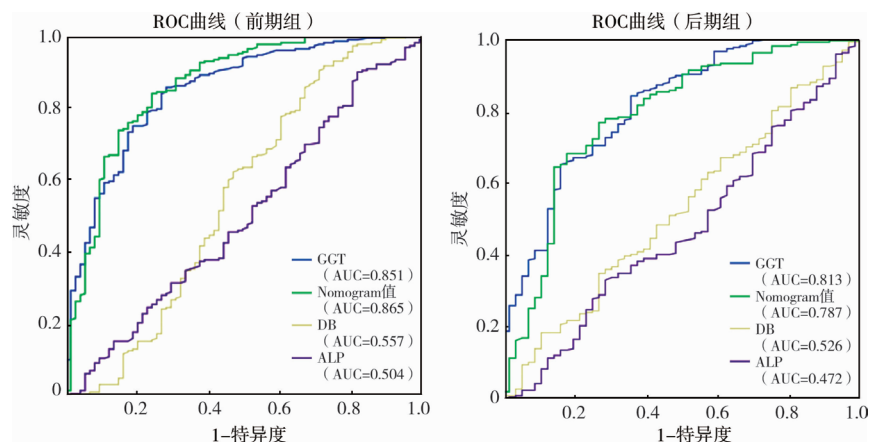
四、不同手术时日龄分层下 Nomogram 模型与 GGT 诊断的准确性分析

绘制每个手术时日龄层内 Nomogram 模型与 GGT 的 ROC 曲线(图 2),各手术日龄分层患儿基本情况见表 4。在手术时日龄 ≤ 50 d 时 Nomogram 模型的 AUC 值为 0.806、GGT 的 AUC 值为 0.807;手术时日龄 61~70 d 时 GGT 诊断 BA 的特异度为 83.3%,Nomogram 模型的特异度为 86.7%;手术时日龄 81~90 d 时 Nomogram 模型的 AUC 值为 0.866、

GGT 的 AUC 值为 0.896,此时 GGT 和 Nomogram 模型诊断 BA 的灵敏度均为各手术时日龄分层最高数值,分别为 94.4% 和 97.2% (表 5)。

讨论

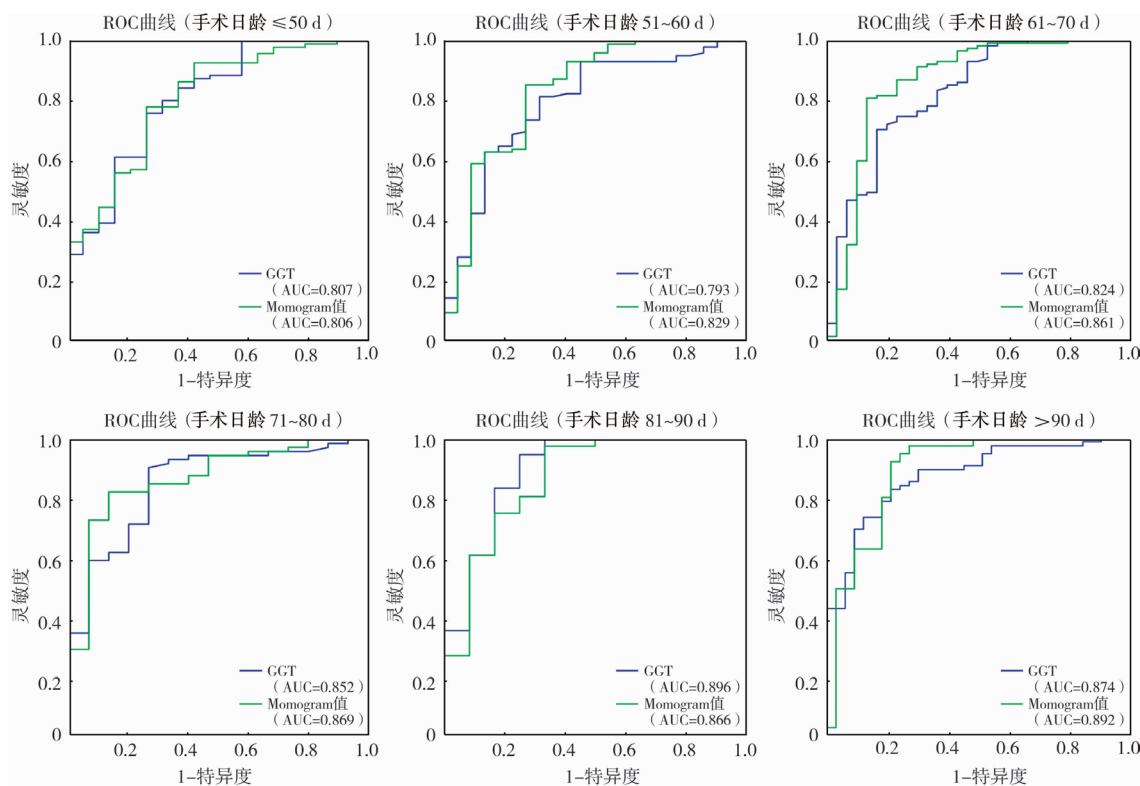
BA 作为新生儿梗阻性黄疸的病因之一,若不及时诊治,肝功能会出现进行性恶化,最终出现肝硬化、肝衰竭,导致死亡。从新生儿梗阻性黄疸病



注 BA:胆道闭锁; ROC:受试者操作特征; GGT:γ-谷氨酰转肽酶; DB:直接胆红素; ALP:碱性磷酸酶; AUC:曲线下面积

图 1 Nomogram 列线图预测 BA 的概率和单一指标诊断 BA 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC of Nomogram value and single index in diagnosing BA



注 GGT:γ-谷氨酰转肽酶; ROC:受试者操作特征; AUC:曲线下面积; BA:胆道闭锁

图 2 不同手术日龄分层下 Nomogram 值与 GGT 诊断 BA 的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC of Nomogram value and GGT in different days

表 3 不同时期分组胆道闭锁患儿的诊断准确性参数

Table 3 Diagnostic accuracy parameters for different subgroups

分组	变量	AUC	标准误	P 值	最佳截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
前期组	GGT	0.851	0.026	<0.001	216.50	0.578	85.8	72.0
	Nomogram 值	0.865	0.026	<0.001	0.778	0.601	84.1	76.0
	DBIL	0.557	0.044	0.138	/	/	/	/
	ALP	0.504	0.039	0.912	/	/	/	/
后期组	GGT	0.813	0.032	<0.001	333.00	0.491	65.2	83.9
	Nomogram 值	0.787	0.036	<0.001	0.842	0.503	68.2	82.1
	DBIL	0.526	0.042	0.538	/	/	/	/
	ALP	0.472	0.043	0.511	/	/	/	/

注 ALP:碱性磷酸酶; GGT:γ-谷氨酰转肽酶; DBIL:直接胆红素; AUC:曲线下面积; /:无统计量

表 4 按手术时日龄分层的梗阻性黄疸患儿基本情况比较[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]Table 4 Basic profiles of cases stratified by day age[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]

分组	日龄≤50 d (n=115)	日龄 51~60 d (n=125)	日龄 61~70 d (n=145)	日龄 71~80 d (n=89)	日龄 81~90 d (n=48)	日龄>90 d (n=109)
BA 组	371.5 (223.5, 682.5)	465.0 (254.0, 758.0)	512.0 (292.0, 834.0)	592.0 (296.3, 1004.3)	553.5 (374.8, 1114.5)	682.5 (347.5, 1081.0)
GGT 非 BA 组	159.0 (64.0, 297.0)	133.5 (101.5, 294.8)	149.0 (84.3, 315.5)	160.0 (98.0, 314.0)	163.0 (92.0, 298.5)	157.0 (80.5, 259.0)
统计量	Z = -4.217	Z = -4.302	Z = -5.450	Z = -4.285	Z = -4.072	Z = -6.193
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
BA 组	0.79 (0.65, 0.88) ^a	0.89 (0.78, 0.94) ^a	0.92 (0.85, 0.95) ^a	0.94 (0.87, 0.96) ^a	0.95 (0.90, 0.96) ^a	0.97 (0.92, 0.98) ^a
Nomo-gram 非 BA 组	0.46 (0.31, 0.76) ^a	0.51 (0.25, 0.84) ^a	0.60 (0.51, 0.78) ^a	0.64 (0.48, 0.83) ^a	0.61 (0.30, 0.90) ^a	0.65 (0.46, 0.83) ^a
统计量	Z = -4.210	Z = -4.830	Z = -6.087	Z = -4.494	Z = -3.762	Z = -6.477
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注 GGT:γ-谷氨酰转肽酶; ^a表示数值不包含 U/L 单位

表 5 不同日龄分层的胆道闭锁患儿诊断准确性参数

Table 5 Diagnostic accuracy parameters for different age strata

日龄分层	变量	AUC	P 值	最佳截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
≤50 d	GGT	0.807	<0.001	222.50	0.497	76.0	73.7
	Nomogram 值	0.806	<0.001	0.63	0.518	78.1	73.7
51~60 d	GGT	0.793	<0.001	204.50	0.497	81.6	68.2
	Nomogram 值	0.829	<0.001	0.70	0.582	85.4	72.7
61~70 d	GGT	0.824	<0.001	330.50	0.538	70.4	83.3
	Nomogram 值	0.861	<0.001	0.83	0.675	80.9	86.7
71~80 d	GGT	0.852	<0.001	189.50	0.639	90.5	73.3
	Nomogram 值	0.869	<0.001	0.85	0.691	82.4	86.7
81~90 d	GGT	0.896	<0.001	206.00	0.694	94.4	75.0
	Nomogram 值	0.866	<0.001	0.71	0.639	97.2	66.7
>90 d	GGT	0.874	<0.001	279.50	0.617	82.9	78.8
	Nomogram 值	0.892	<0.001	0.85	0.709	92.1	78.8

注 GGT:γ-谷氨酰转肽酶; AUC:曲线下面积

例中尽早鉴别 BA, 可以使患儿在肝功能发生不可逆损害之前完成 Kasai 手术, 保证胆汁引流的通畅, 改善患儿预后。肝功能是诊断 BA 最常用的实验室检查方法, 其中 GGT 可有效反映胆管损伤, DB 可反映胆汁淤积程度, 然而胆汁淤积症和 BA 症状相似, 异常检验指标也相仿, 无法通过单一检验或检查指标很好地区分二者^[5-7]。更有学者对黄疸患儿进行血液质谱检测, 通过分析胆汁酸含量变化来诊断 BA 患儿, 但因成本高昂难以推广, 且往往因反复检查或诊断性治疗等延误了 BA 的早期诊断^[8-9]。诸多学者也在不断追求如何从临床常见易得的指标入手, 建立不同的诊断模型, 弥补单一指标诊断 BA 的不足, 得到尽可能准确的 BA 早期诊断方式。

本研究是在复旦大学附属儿科医院建立的早期诊断 BA 的 Nomogram 预测模型基础上, 代入我院单中心数据进行验证的。文献报道该模型诊断 BA 的灵敏度为 85.7%, 特异度为 80.3%, 优于单项指标的诊断价值。本研究发现, 在列线图模型中代入我院儿外科近 12 年的资料后, 前期组中 BA 诊断的 AUC 值高于后期组, 前期组 BA 诊断的灵敏度也高于后期组。GGT 单一指标诊断 BA 得到的结果也是如此。另外, Nomogram 模型与 GGT 单独诊断 BA 的对比中, Nomogram 模型的 AUC 值相较于 GGT 无显著优势, 甚至在后期组中 Nomogram 模型的 AUC 值明显低于 GGT 的 AUC 值。这两项指标诊断 BA 的灵敏度和特异度在同一组内数值区别不大, 且数值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这说明 Nomogram 在诊断 BA 方面较 GGT 单独诊断无显著优势, 但相较于其余单一指标 (如 ALP、DB 等), 该模型的诊断优势较为明显。

仔细对比本部分研究病例的基本信息与文献内容, 发现我院前期组病例手术时日龄为 70 (59, 89) d, 后期组病例手术时日龄为 62 (50, 74) d, 而文献中为 71 (57, 85) d。我院近 6 年来通过接诊更多的 BA 患儿积累了更多的诊治经验, 将 BA 患儿的诊断日龄中位数提前了 8 d, 较文献报道提前了 9 d。笔者考虑这可能是导致前期组和后期组诊断效能差异的原因之一。

进一步对前期组和后期组的相关参数进行检验, 发现除 Nomogram 模型和 GGT 外, ALP、DB、手术时日龄和术前体重在两组之间的差异均有统计学意义。考虑到术前体重与手术时日龄的相关性, 推测导致两组之间 Nomogram 差异的最主要原因可能是手术时日龄不同。文献中强调 Nomogram 列线图

模型对 BA 患儿的早期诊断效果较好, 这与本研究结论存在出入。

为验证上述推测, 我们又将入组患儿按手术时日龄进行分层, 分别评估不同日龄下 Nomogram 模型和 GGT 的诊断效能。结果显示, Nomogram 模型诊断 BA 的 ROC 曲线中 AUC 值总体优于 GGT 单独诊断, 但仅在 51 ~ 60 d 和 61 ~ 70 d 的亚组内 Nomogram 模型的 AUC 明显高于 GGT 单独诊断, 而在患儿手术时日龄 ≤ 50 d 及在 81 ~ 90 d 时却出现了 Nomogram 模型的 AUC 低于 GGT 的现象。据此推测在某些日龄组的黄疸患儿中, 采用 Nomogram 模型对 BA 患儿进行预测并无显著优势, 甚至可能不利于早期诊断。当然, 由于早期诊断的病例数较少, ROC 曲线存在过拟合引起误差增大可能, 这需要进行进一步增大样本、细分手术时日龄加以验证。

BA 的早期诊断方式一直是研究的热点, 目前较为热门的 Nomogram 列线图概率预测模型有较为理想的灵敏度和特异度, 且高于单一指标的诊断效能。该工具可以综合单一指标的优势, 进行科学拟合后达到较为理想的诊断效果, 但是在临床应用中较为繁琐, 需临床医师将检验、检查指标综合计算, 得到可能的疾病风险概率。在症状较为典型的黄疸患儿中, 使用该工具增加了临床医师的工作量, 其效果与单一指标相比并无优势, 这也是此类工具的不完美之处。单一指标对 BA 的诊断较为简单方便, 医生可直接得到结果进行判断, 但由于 BA 的特殊性, 或许仍需结合多项指标综合判断以排除假阳性报告结果。诊断模型的建立和单一指标的诊断应是相辅相成的, 可结合实际情况两者取其优。

本研究表明, 在早期诊断方面, 该 Nomogram 列线图模型尚有不足之处, 对 80 d 以上日龄患儿的诊断有一定优势, 对小于 50 d 日龄的患儿诊断结果不甚理想。该团队于 2021 年更新了 Nomogram 列线图的纳入指标, 加入了超声检查中的胆囊和胆管情况^[10]。这或许是一个更为有效的诊断模型, 但也只基于单中心的临床经验, 需进一步验证。除了常规临床指标外, 非常规的血液检查如微小 RNA、胆汁酸谱、基质金属蛋白酶 7 等对 BA 的诊断也有一定价值, 目前仍在不断探索中^[11-14]。20 世纪 90 年代日本首先使用并推广婴儿粪便比色卡筛选 BA, 并建立 BA 的三级诊断模式, 取得较为理想的效果, 已被较多国家和地区采用, 我国大陆地区也有相关临床研究, 但整体推广度不够^[15]。另有文献报道 BA 诊断的三级风险算法, 以肝脏弹性超声、肝门三角征、

胆囊异常、GGT 和陶土色粪便将患儿分为 BA 高、中、低风险,其中高风险或低风险对 BA 诊断的敏感度为 98.7%,特异度为 91.4%^[16]。肝脏超声和肝脏弹性显像等检查对操作医生的能力要求较高,不同医疗机构间可能因超声医生经验或检查探头品质等原因导致检查结果的误差,从而影响 BA 早期诊断模型的效能。另外,家长对患儿异常症状(如陶土色大便、皮肤黄染)的警觉程度也不尽相同,也是影响 BA 早期诊断的因素之一。在上述因素影响下,寻找早期诊断 BA 的更好方式仍然任重道远。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘坤慧,龚一鸣负责研究的设计、实施和起草文章;刘坤慧,龚一鸣进行病例数据收集及分析;龚一鸣,蔡威负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] 沈桢,董瑞,汪吉梅,等. 上海地区胆道闭锁筛查报告[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(11): 989-993. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421158-20190507-00336.
- [2] Shen Z, Dong R, Wang JM, et al. Preliminary report for screening biliary atresia in Shanghai Area[J]. Chin J Pediatr Surg, 2020, 41(11): 989-993. DOI: 10. 3760/cma. j. cn421158-20190507-00336.
- [3] Lien TH, Chang MH, Wu JF, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 202-208. DOI: 10. 1002/hep. 24023.
- [4] 吕成超,肖静,向义,等. 小儿胆道闭锁手术日龄的危险因素分析及策略[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(3): 190-193. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4761. 2020. 03. 008.
- [5] Lyu CC, Xiao J, Xiang Y, et al. Analysis and strategy of risk factors for operative day age of biliary atresia[J]. J Hepatobiliary Surg, 2020, 28(3): 190-193. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-4761. 2020. 03. 008.
- [6] Dong R, Jiang JY, Zhang SH, et al. Development and validation of novel diagnostic models for biliary atresia in a large cohort of Chinese patients[J]. E Bio Medicine, 2018, 34: 223-230. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2018. 07. 025.
- [7] Chen XL, Dong R, Shen Z, et al. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for diagnosis of biliary atresia by correlation with age[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(3): 370-373. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000001168.
- [8] Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MA, Castañeda-Muciño G, et al. Improvement in accuracy of gamma-glutamyl transferase for differential diagnosis of biliary atresia by correlation with age[J]. Turk J Pediatr, 2008, 50(3): 253-259.
- [9] 姜璟璿,具洵汝,孙颖华,等. 剪切波弹性成像诊断胆道闭锁价值的 Meta 分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(2): 126-132. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 02. 005.
- [10] Jiang JY, Ju ZR, Sun YH, et al. Application of shear wave elastography for diagnosing biliary atresia: a Meta-analysis[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(2): 126-132. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 02. 005.
- [11] Zhou KJ, Wang J, Xie GX, et al. Distinct plasma bile acid profiles of biliary atresia and neonatal hepatitis syndrome[J]. J Proteome Res, 2015, 14(11): 4844-4850. DOI: 10. 1021/acs. jproteome. 5b00676.
- [12] Zhou KJ, Xie GX, Wang J, et al. Metabonomics reveals metabolite changes in biliary atresia infants[J]. J Proteome Res, 2015, 14(6): 2569-2574. DOI: 10. 1021/acs. jproteome. 5b00125.
- [13] Dai SY, Sun YQ, Wu Y, et al. Development and assessment of screening nomogram for biliary atresia based on hepatobiliary ultrasonographic features[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 625451. DOI: 10. 3389/fped. 2021. 625451.
- [14] Huang CC, Chuang JH, Chou MH, et al. Matrilysin (MMP-7) is a major matrix metalloproteinase upregulated in biliary atresia-associated liver fibrosis[J]. Mod Pathol, 2005, 18(7): 941-950. DOI: 10. 1038/modpathol. 3800374.
- [15] Kerola A, Lampela H, Lohi J, et al. Increased MMP-7 expression in biliary epithelium and serum underpins native liver fibrosis after successful portoenterostomy in biliary atresia[J]. J Pathol Clin Res, 2016, 2(3): 187-198. DOI: 10. 1002/cjp2. 50.
- [16] 罗腾飞,胡文胜. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定 15 种胆汁酸的方法分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(16): 2412-2415. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 016.
- [17] Luo TF, Hu WS. Analysis of simultaneous detection of 15 bile acids in human sera by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Lab Med Clin, 2018, 15(16): 2412-2415. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 016.
- [18] Xiao YT, Liu RP, Li XJO, et al. Long noncoding RNA H19 contributes to cholangiocyte proliferation and cholestatic liver fibrosis in biliary atresia[J]. Hepatology, 2019, 70(5): 1658-1673. DOI: 10. 1002/hep. 30698.
- [19] Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan[J]. J Pediatr, 2015, 166(4): 897-902. e1. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2014. 12. 063.
- [20] Chen Y, Zhao DY, Gu SL, et al. Three-color risk stratification for improving the diagnostic accuracy for biliary atresia[J]. Eur Radiol, 2020, 30(7): 3852-3861. DOI: 10. 1007/s00330-020-06751-7.

(收稿日期: 2022-07-26)

本文引用格式: 刘坤慧, 龚一鸣, 蔡威. Nomogram 模型用于胆道闭锁早期诊断的效能验证[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(3): 211-217. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202207050-003.

Citing this article as: Liu KH, Gong YM, Cai W. Efficacy verification of Nomogram tool for an early diagnosis of biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(3): 211-217. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202207050-003.