



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.009
China Journal of General Surgery, 2023, 32(8):1208-1217.

· 临床研究 ·

恶性胆道梗阻 ERCP 术后早期胆道感染预测模型的建立与评价

马勇新^{1,2}, 张旭升², 柳科军¹, 刘伊敏², 周红才², 魏鹏², 陈本栋¹

(1. 宁夏医科大学总医院 肝胆外科, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏医科大学 临床医学院, 宁夏 银川 750004)

摘要

背景与目的: 早期胆道感染 (EBI) 作为恶性胆道梗阻 (MBO) 患者行内镜逆行胰胆管造影 (ERCP) 联合胆道支架植入术后的常见并发症, 其对患者的生存时间和生活质量产生重要影响, 目前的研究主要关注在胆道感染的危险因素方面, 而有关 EBI 发生风险预测模型的研究少见。因此, 本研究基于术前临床资料构建 MBO 患者行 ERCP 联合胆道支架植入术后 EBI 的风险预测模型, 以期通过术前临床资料早期精准干预, 降低患者 EBI 的发生率。

方法: 回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 9 月在宁夏医科大学总医院肝胆外科行 ERCP 联合胆道支架植入术的 285 例患者临床资料 (纳入的所有患者经影像资料或病理证据诊断为 MBO)。研究终点为 ERCP 术后 30 d 内发生胆道感染。按照 7:3 随机分为建模组及验证组。建模组资料经过单变量分析及多变量 Logistic 回归分析构建预测模型, 人工神经网络 (ANN) 评价预测变量重要性。对模型进行内外部验证, 绘制受试者工作曲线 (ROC) 及校正曲线评估检验模型。

结果: 共纳入 285 例患者临床资料, 随机分组后建模组 200 例, 验证组 85 例。单变量及多变量分析结果显示, 梗阻位置 ($OR=5.942$, $95\% CI=2.507\sim14.081$, $P<0.001$), 胆结石 ($OR=4.821$, $95\% CI=2.087\sim11.138$, $P<0.001$), 糖尿病 ($OR=5.407$, $95\% CI=2.067\sim14.148$, $P=0.001$), 梗阻长度 ($OR=1.058$, $95\% CI=1.028\sim1.089$, $P<0.001$) 为 MBO 患者 ERCP 术后 EBI 的独立危险因素, 通过独立危险因素构建 Logistic 回归模型并以列线图形式将模型可视化。利用 ANN 评估预测变量所占权重由高到低依次为: 梗阻长度 (46.8%)、梗阻位置 (18.6%)、糖尿病 (18.1%)、胆结石 (16.5%)。Logistic 模型经内外部验证, 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.807 和 0.831, C 指数分别为 0.807 和 0.831, Hosmer-Lemeshow 拟合优度评估模型预测值与实值之间无明显偏差 (建模组: $P=0.845$, 验证组: $P=0.197$)。

结论: 所构建的 Logistic 模型可以较好地预测 ERCP 术后 EBI 的发生风险, 经 ANN 评估梗阻长度是最重要的预测变量, 此模型可为临床预防 EBI 的发生提供一定的价值。对于术后可能发生 EBI 的高危患者, 术前应尽可能行相关干预措施, 尽量避免相关危险因素的影响, 减少 EBI 的发生。

关键词

胆汁淤积; 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 胆道感染; 危险因素; 列线图; 神经网络, 计算机

中图分类号: R657.4

收稿日期: 2023-04-03; 修订日期: 2023-07-26。

作者简介: 马勇新, 宁夏医科大学总医院住院医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 陈本栋, Email: bendong8511@hotmail.com

Establishment and evaluation of early biliary infection prediction model after ERCP in malignant biliary obstruction

MA Yongxin^{1,2}, ZHANG Xusheng², LIU Kejun¹, LIU Yimin², ZHOU Hongcai², WEI Peng², CHEN Bendong¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract

Background and Aims: Early biliary infection (EBI), as a common complication after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) combined with biliary stenting in patients with malignant biliary obstruction (MBO), has a significant impact on the survival time and quality of life of patients, and the current research mainly focuses on the risk factors for biliary tract infections, whereas studies on the risk prediction model for the occurrence of EBI are rare. Therefore, based on preoperative clinical data, this study was conducted to construct a risk prediction model of EBI after ERCP combined with biliary stent placement in MBO patients to reduce the incidence of EBI in patients through early and precise preoperative intervention.

Methods: The clinical data of 285 patients who underwent ERCP combined with biliary stent placement in the Department of Hepatobiliary Surgery of the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2018 to September 2021 were retrospectively analyzed (all patients included were diagnosed with MBO by imaging data or pathological evidence). The study endpoint was biliary infection within 30 d after ERCP. The patients were randomized into modeling and validation groups in a 7:3 ratio. The data of the modeling group were analyzed by univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis to construct a predictive model, and artificial neural network (ANN) was used to evaluate the importance of predictor variables. The model was internally and externally validated, and receiver operating characteristic (ROC) and calibration curves were generated to evaluate and test the model's performance.

Results: The clinical data of 285 patients were included in this study, with 200 cases assigned to the modeling group and 85 cases to the validation group after randomization. Results from univariate and multivariate analyses indicated that location of obstruction ($OR=5.942$, 95% $CI=2.507-14.081$, $P<0.001$), gallstones ($OR=4.821$, 95% $CI=2.087-11.138$, $P<0.001$), diabetes mellitus ($OR=5.407$, 95% $CI=2.067-14.148$, $P=0.001$), and infarct length ($OR=1.058$, 95% $CI=1.028-1.089$, $P<0.001$) were independent risk factors for EBI in MBO patients after ERCP. Logistic regression models were constructed from the independent risk factors and the models were visualized in the form of a nomogram. The assessment of predictive variable weights using ANN ranked them as follows: obstruction length (46.8%), obstruction location (18.6%), diabetes (18.1%), and gallstones (16.5%). The Logistic model underwent internal and external validation, yielding area under the curve (AUC) values of 0.807 and 0.831 and C-index values of 0.807 and 0.831, respectively. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test indicated no significant deviations between predicted and actual values (modeling group: $P=0.845$, validation group: $P=0.197$).

Conclusion: According to the ANN evaluation, the constructed Logistic model effectively predicts the risk of post-ERCP EBI occurrence, with obstruction length being identified as the most crucial predictive variable. This model holds potential value for clinical efforts to prevent EBI occurrences. For high-risk patients who might experience postoperative EBI, relevant preemptive measures should be taken before surgery to mitigate the impact of associated risk factors and minimize the incidence of EBI.

Key words

Cholestasis; Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde; Biliary Infection; Risk Factors; Nomograms; Neural Networks, Computer

CLC number: R657.4

恶性胆道梗阻 (malignant biliary obstruction, MBO) 是指由恶性肿瘤引起的以胆道狭窄、胆汁排出障碍为特征的一类疾病, 包括胆管癌、胆囊癌、胰腺癌、壶腹癌及转移瘤等, 发病隐匿, 超过 80% 的患者就诊时已失去根治性外科手术机会^[1-2]。内镜逆行胰胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 联合胆道支架植入术因其创伤小、手术成功率高、患者耐受性好, 已成为失去根治手术机会 MBO 患者的首选治疗方法^[3]。然而, 随着 ERCP 的广泛应用, 术后并发症的发生率也逐渐上升, 其中术后早期胆道感染 (early biliary infection, EBI) 是影响 MBO 患者生存率、支架通畅率、生存期生活质量的重要因素, 在 ERCP 术后的 MBO 患者中发生率已增加至 29.2%^[4], 2018 年《东京指南: 急性胆管炎的诊断标准和严重程度分级》^[5]及既往相关研究^[6]显示, EBI 可增加 MBO 患者 30 d 内的死亡风险。EBI 已成为严重影响 ERCP 手术效果及患者生存质量的棘手难题。目前, 有关 ERCP 术后胆道感染的研究主要集中在发生感染的相关危险因素和感染后细菌分布及耐药性分析方面^[7-8], 但这些研究在术前早期预防 EBI 的发生方面作用有限, 更无法在术前对可能发生 EBI 的高风险患者进行筛选, 而关于利用术前临床资料预测 ERCP 术后 EBI 发生的研究鲜见。人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是一种机器学习, 广泛用于各种肿瘤的预后评估, 具有很大的应用前景^[9-10]。ANN 可对观察指标进行重要性分析, 是实施精准预防的有效策略。因此, 本研究利用 MBO 患者术前临床资料构建模型预测 ERCP 术后 EBI 的发生风险, 同时利用 ANN 筛选出最具特征的变量作为预测并发症的重要观察指标, 旨在为临床预防 EBI 的发生提供帮助。

1 资料与方法

1.1 患者资料

回顾性收集 2018 年 1 月—2021 年 9 月在宁夏医科大学总医院肝胆外科经影像学或病理学确诊为 MBO 且行 ERCP 姑息性治疗的 285 例患者临床资料, 患者术前均签署手术知情同意书。其中, 男性 155 例, 女性 130 例; 年龄 35~90 岁; 胆囊癌 12 例、胆管癌 95 例、胰腺癌 58 例、累及第一肝门的肝癌 28 例 (以下简称肝癌)、壶腹癌 39 例、转移癌 53 例。纳入标准: (1) 年龄不小于 18 周岁; (2) 有充足的临

床影像资料或病理证据可诊断为 MBO; (3) 患者无法进行根治性外科手术治疗。排除标准: (1) 术前有胆道感染或其他系统感染病史; (2) 术前存在器官衰竭; (3) 术前 1 个月内有外科手术史; (4) 临床资料不齐全; (5) 术后 30 d 内失访。

1.2 数据收集

ERCP 术前的相关资料: (1) 人口学资料: 年龄、性别、体质指数 (BMI); (2) 一般情况: 肝功能 Child-Pugh 分级、美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分、既往 ERCP 史、糖尿病史、腹部手术史 (胃、十二指肠、肝脏、胆囊、胰腺等手术) 及胆结石病史; (3) 实验室指标: 包括白细胞计数、血红蛋白、总胆红素、直接胆红素、白蛋白、血糖及中性粒细胞和淋巴细胞计数比值 (NLR); (4) 其他指标: 梗阻长度、梗阻位置、支架类型 (塑料支架、金属支架、鼻胆管、金属支架联合鼻胆管), 行鼻胆管支架的患者均于术后 2 周内 ERCP 下由内镜下鼻胆管引流术变为内镜下胆管塑料支架植入术, 手术时间根据既往研究^[11-12]可分为 <30 min 和 ≥30 min。本研究中因病例数量限制, 按梗阻位置分类, 胆囊管与胆总管汇合部位以上为高位胆道梗阻, 以下为低位胆道梗阻^[13-14]。ERCP 术中造影获得梗阻长度。

1.3 ERCP 操作方法

ERCP 手术由宁夏医科大学总医院经验丰富的肝胆外科主任医师完成。术前完善相关检验检查, 排除手术禁忌, 根据 CT 及 MRI 评估肿瘤位置、侵犯程度及胆道狭窄类型, 签署手术同意书。术前常规禁饮食。采用不插管全麻, 麻醉后十二指肠镜经食管、胃, 置入十二指肠降部, 于十二指肠乳头开口处将导管逆行插入, 插管困难者行 Oddi 括约肌切开, 抽吸胆汁后将造影剂通过导管注入, 观察狭窄的位置、程度及胆管内径选择支架, 然后在导丝引导下置入支架并固定后撤出导丝, 部分高位 MBO 患者在 Spyglass (经口胆胰子镜直视系统) 直视下完成病理取材及支架植入。成功放置支架后在内镜下见胆汁自胆管引流至十二指肠, 术毕摄腹部平片评估支架位置及通畅情况。术后给予患者一级护理、抑酸抑酶、预防性抗感染等对症支持治疗。

1.4 研究的终点及相关定义

研究终点事件为 MBO 患者行 ERCP 联合胆道支架植入术后 30 d 内发生胆道感染。根据 2018 版东京指南^[5, 15]和已报道文献^[16], ERCP 术后 EBI 定义为

ERCP 后 30 d 内的胆道感染,包括白细胞计数升高 ($>10.0 \times 10^9/L$)、黄疸或上腹部疼痛加剧、发热 ($>38\text{ }^\circ\text{C}$)、与胆汁淤积有关的胆道酶系及胆红素等生化指标异常升高、同时需排除其他系统的感染,在满足以上条件的前提下,胆汁培养阳性和胆道感染的影像学证据为非必要条件。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件和 R 4.1.3 软件进行统计分析。计量资料描述为中位数 (四分位间距) $[M (IQR)]$ 表示,计数资料描述为数量及百分比。计量资料 Mann-Whitney U 检验,计数资料 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验。单变量分析后有意义的变量行多变量 Logistic 回归分析 ($P < 0.05$ 认为有统计学意义),列线图将模型可视化。建模组、验证组对模型进行检验,绘制受试者工作曲线 (receiver operating curve, ROC) 及校正曲线、计算 C 指数 (concordance index, C-index)、曲线下面积 (area under curve, AUC) 及 H-L 拟合优度检验值,评估模型的预测能力。采用 SPSS 26.0 软件建立 ANN 模

型预测变量的重要性,在 ANN 模型中设置训练类型为批次训练,优化算法选择共轭梯度,初始 sigma 设置为 0.000 05,区间偏移量为 ± 0.5 ;最长训练时间设置为 15 min,训练误差的最小相对变化量 0.000 1,训练误差率的最小相对变化量 0.001,输出层采用 softmax 函数。

2 结果

2.1 建模组与验证组基础资料比较

将纳入的 285 例患者通过随机抽样的方式分为建模组 (200 例) 和验证组 (85 例)。285 例患者术后 EBI 发生率 27.7% (79/285),其中,建模组 51 例,验证组 28 例。依据影像学表现和胆汁培养结果胆道感染分为:胆囊炎 10 例、胆管炎 36 例、肝脓肿 6 例、胆囊炎伴肝脓肿 3 例、无影像学和胆汁培养结果但临床表现胆道感染且实验室指标支持是高度可疑胆道感染 24 例。建模组和验证组所有特征均差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 患者基线特征

Table 1 The baseline characteristics of the patients

特征	建模组(n=200)	验证组(n=85)	χ^2/Z	P	特征	建模组(n=200)	验证组(n=85)	χ^2/Z	P
性别[n(%)]					肿瘤类型[n(%)]				
男	108(54.0)	47(55.3)	0.04	0.841	胆囊癌	8(4.0)	4(4.7)		
女	92(46.0)	38(44.7)			胆管癌	67(33.5)	28(32.9)		
年龄[岁, M(IQR)]	72.0(64.0~78.0)	73.0(67.5~79.0)	-0.946	0.344	胰腺癌	41(20.5)	17(20.0)	0.547	0.990
BMI [kg/m ² , M(IQR)]	22.0(20.3~24.6)	22.2(21.5~23.3)	-0.446	0.655	肝癌	21(10.5)	7(8.2)		
EBI [n(%)]					壶腹癌	27(13.5)	12(14.1)		
是	51(25.5)	28(32.9)	1.648	0.199	转移癌	36(18.0)	17(20.0)		
否	149(74.5)	57(67.1)			梗阻位置[n(%)]				
糖尿病[n(%)]					高位	78(39.0)	38(44.7)	0.805	0.370
是	44(22.0)	11(12.9)	3.143	0.076	低位	122(61.0)	47(55.3)		
否	156(78.0)	74(87.1)			梗阻长度[mm, M(IQR)]	21.0(11.2~31.8)	20.0(13.0~31.0)	-0.385	0.700
胆结石[n(%)]					支架类型[n(%)]				
是	82(41.0)	41(48.2)	1.273	0.259	塑料支架	32(16.0)	13(15.3)		
否	118(59.0)	44(51.8)			金属支架	36(18.0)	17(20.0)	1.587	0.662
ERCP 史[n(%)]					金属+鼻胆管	48(24.0)	15(17.6)		
是	61(30.5)	27(31.8)	0.045	0.833	鼻胆管	84(42.0)	40(47.1)		
否	139(69.5)	58(68.2)			手术时间[min, n(%)]				
腹部手术史[n(%)]					<30	81(40.5)	34(40.0)	0.006	0.937
是	49(24.5)	14(16.5)	2.233	0.135	≥30	119(59.5)	51(60.0)		
否	151(75.5)	71(83.5)			白细胞计数[$\times 10^9/L$, M(IQR)]	6.4(5.0~7.7)	6.5(5.5~8.1)	-1.379	0.168
ECOG 评分[n(%)]					血红蛋白[g/L, M(IQR)]	125.0(111.0~135.0)	124.0(108.5~134.5)	-0.526	0.599
0	7(3.5)	4(4.7)			总胆红素[$\mu\text{mol/L}$, M(IQR)]	198.3(93.2~296.3)	189.0(67.5~307.0)	-0.595	0.552
1	45(22.5)	18(21.2)	-0.132	0.895	直接胆红素[$\mu\text{mol/L}$, M(IQR)]	102.5(27.8~181.6)	103.0(14.0~187.5)	-0.137	0.891
2	104(52.0)	43(50.6)			白蛋白[g/L, M(IQR)]	33.4(30.0~37.1)	32.6(29.3~36.9)	-0.888	0.374
3	44(22.0)	20(23.5)			血糖[mmol/L, M(IQR)]	5.6(4.8~7.1)	5.5(4.9~6.4)	-0.690	0.490
肝功能 Child-Pugh 分级[n(%)]					NLR [M(IQR)]	3.9(2.6~5.8)	4.4(2.4~6.1)	-0.790	0.429
A	15(7.5)	13(15.3)							
B	172(86.0)	65(76.5)	-1.166	0.224					
C	13(6.5)	7(8.2)							

2.2 MBO患者ERCP术后相关危险因素的单变量分析

单变量分析结果显示,性别、年龄、BMI、腹部手术史、ECOG评分、肝功能Child-Pugh分级、肿瘤类型、支架类型、手术时间、白细胞计数、

NLR、血红蛋白、总胆红素、直接胆红素及白蛋白与MBO患者ERCP术后发生EBI无明显关系(均 $P>0.05$);糖尿病、胆结石、ERCP史、梗阻位置、梗阻长度、血糖与MBO患者ERCP术后发生EBI明显有关(均 $P<0.05$)(表2)。

表2 EBI相关因素的单变量分析
Table 2 Univariate analysis of EBI related variables

因素	感染组(n=51)	非感染组(n=149)	χ^2/Z	P	因素	感染组(n=51)	非感染组(n=149)	χ^2/Z	P
性别[n(%)]					肿瘤类型[n(%)]				
男	27(52.9)	81(54.4)	0.031	0.860	胆囊癌	3(5.9)	5(3.4)		
女	24(47.1)	68(45.6)			胆管癌	17(33.3)	50(33.6)		
年龄[岁, M(IQR)]	72.0(64.0~78.0)	72.0(65.0~78.0)	-0.338	0.735	胰腺癌	10(19.6)	31(20.8)	0.624	0.987
BMI [kg/m ² , M(IQR)]	21.9(19.6~23.9)	22.3(20.3~24.8)	-0.999	0.318	肝癌	5(9.8)	16(10.7)		
糖尿病[n(%)]					壶腹癌	7(13.7)	20(13.4)		
是	18(35.3)	26(17.4)	7.050	0.008	转移癌	9(17.6)	27(18.1)		
否	33(64.7)	123(82.6)			梗阻位置[n(%)]				
胆结石[n(%)]					高位	27(52.9)	51(34.2)	5.593	0.018
是	27(52.9)	55(36.9)	4.035	0.045	低位	24(47.1)	98(65.8)		
否	24(47.1)	94(63.1)			梗阻长度[mm, M(IQR)]	31.0(21.0~40.0)	19.0(10.0~28.5)	-4.673	<0.001
ERCP史[n(%)]					支架类型[n(%)]				
是	22(43.1)	39(26.2)	5.157	0.023	塑料支架	11(21.6)	21(14.1)		
否	29(56.9)	110(73.8)			金属支架	7(13.7)	29(19.5)	2.728	0.435
腹部手术史[n(%)]					金属+鼻胆管	10(19.6)	38(25.5)		
是	10(19.6)	39(26.2)	0.886	0.347	鼻胆管	23(45.1)	61(40.9)		
否	41(80.4)	110(73.8)			手术时间[min, n(%)]				
ECOG评分[n(%)] ¹⁾					≥30	31(60.8)	88(59.1)	0.047	0.829
0~1	32(62.7)	109(73.2)	1.979	0.159	<30	20(39.2)	61(40.9)		
2~3	19(37.3)	40(26.8)			白细胞计数[×10 ⁹ /L, M(IQR)]	6.6(5.6~7.7)	6.2(5.0~7.6)	-0.681	0.496
肝功能Child-Pugh分级[n(%)]					NLR [M(IQR)]	4.3(3.0~6.1)	3.7(2.4~5.7)	-1.397	0.162
A	3(5.9)	12(8.1)			血红蛋白[g/L, M(IQR)]	121.0(103.0~134.0)	126.0(114.3~136.0)	-1.892	0.058
B	47(92.2)	125(83.9)	3.296	0.192	总胆红素[μmol/L, M(IQR)]	181.5(84.4~238.0)	202.0(97.5~305.7)	-1.273	0.203
C	1(2.0)	12(8.1)			直接胆红素[μmol/L, M(IQR)]	97.5(28.0~140.0)	108.5(27.4~187.1)	-1.041	0.298
					白蛋白[g/L, M(IQR)]	34.0(30.0~36.8)	33.1(29.9~37.5)	-0.315	0.752
					血糖[mmol/L, M(IQR)]	6.3(5.2~8.3)	5.5(4.7~6.7)	-2.499	0.012

注:1)危险因素分析不可在数据量太少($n<5$)的情况下进行,因此,按ECOG评分0~1与2~3分层

Note: 1) Given the limited data size ($n<5$), risk factor analysis was not feasible. As an alternative, stratification was carried out based on ECOG scores of 0-1 and 2-3

2.3 MBO患者ERCP术后相关危险因素的多变量分析

多变量分析结果显示,梗阻长度、糖尿病、

胆结石、梗阻位置是MBO患者ERCP术后发生EBI的独立危险因素(均 $P<0.05$)(表3)。

表3 EBI危险因素的多变量回归分析
Table 3 Multivariate regression analysis of risk factors for EBI

因素	β	SE	Wald	P	Exp(β)	95% CI
糖尿病	1.688	0.491	11.828	0.001	5.407	2.067~14.148
胆结石	1.573	0.427	13.560	<0.001	4.821	2.087~11.138
ERCP史	0.691	0.395	3.061	0.080	1.997	0.920~4.332
梗阻位置	1.782	0.440	16.386	<0.001	5.942	2.507~14.081
梗阻长度	0.057	0.015	14.683	<0.001	1.058	1.028~1.089
血糖	0.109	0.081	1.794	0.180	1.115	0.951~1.308
常量	-5.386	0.908	35.158	<0.001	0.005	—

2.4 模型构建

利用梗阻长度、糖尿病、胆结石、梗阻位置4个独立危险因素建立 ERCP 术后 30 d 内发生胆道感染

的二元 Logistic 预测模型: $Y = \text{Logit } P = -5.386 + 0.057 \times \text{梗阻长度} + 1.688 \times \text{糖尿病} + 1.573 \times \text{胆结石} + 1.782 \times \text{梗阻位置}$ 。模型列线图如下(图1)。

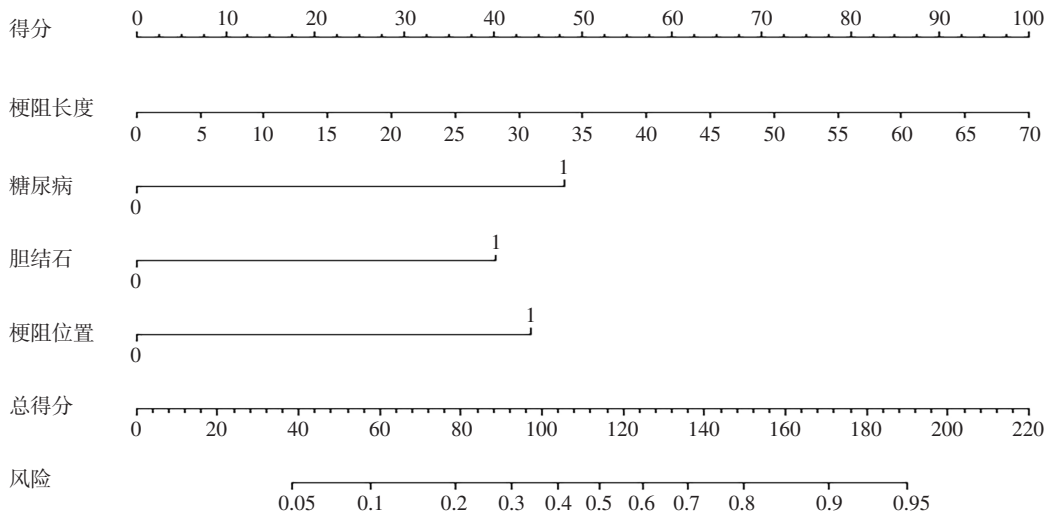


图1 EBI风险预测列线图(变量糖尿病、胆结石中1表示存在,0表示不存在;变量梗阻位置中1表示高位梗阻,0表示低位梗阻;梗阻长度以mm为计量单位;顶部为各变量得分值,4个变量得分值合计得到总得分值,对应的底部为EBI发生风险值)

Figure 1 Nomogram for EBI risk prediction (In the variables of diabetes and gallstones, 1 indicates the presence and 0 indicates the absence; in the variable obstruction position, 1 indicates high obstruction and 0 indicates low obstruction; the length of obstruction is measured in mm; the top is the score value of each variable, the total score is obtained by summing the score values of the four variables, and the corresponding bottom is the risk value of EBI)

2.5 模型的验证

通过 Bootstrap 方法重复抽样 1 000 次内部验证 C 指数为 0.807 (图 2A)、外部验证 C 指数为 0.831 (图 2B), 显示模型有良好的鉴别能力, 校准图显示预测值与真实值之间差异无统计学意义, 模型的预测能力良好(图 3)。Hosmer-Lemeshow 检验: 建模组 $P=0.845$, 验证组 $P=0.197$ 。

2.6 ANN 模型对独立危险因素评价

ANN 模型为多层感知器网络。输入层是多变量分析后的独立危险因素; 第二层为隐含层, 使用双曲正切函数; 第三层为输出层, 为二分类结局, 使用 softmax 函数。ANN 对模型中预测变量的重要性结果展示(表 4), 梗阻长度是最重要的预测变量(图 4)。

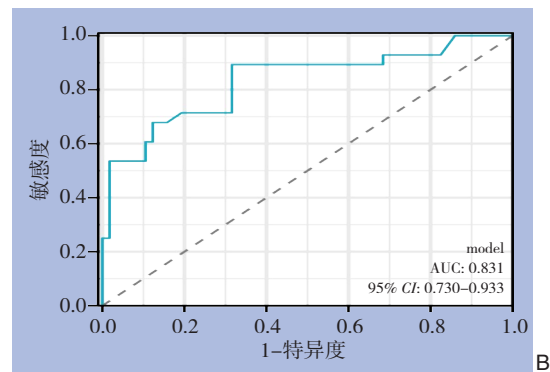
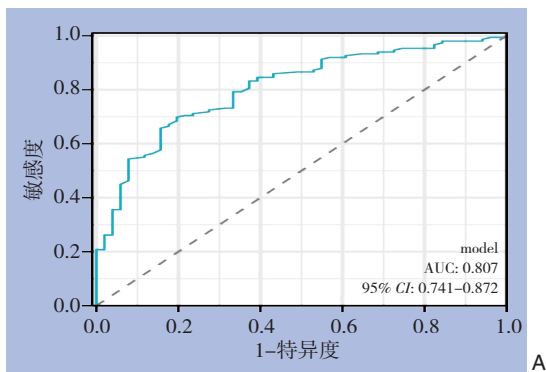


图2 ROC曲线及AUC A: 建模组; B: 验证组
Figure 2 ROC curve and AUC A: Modeling group; B: Validation group

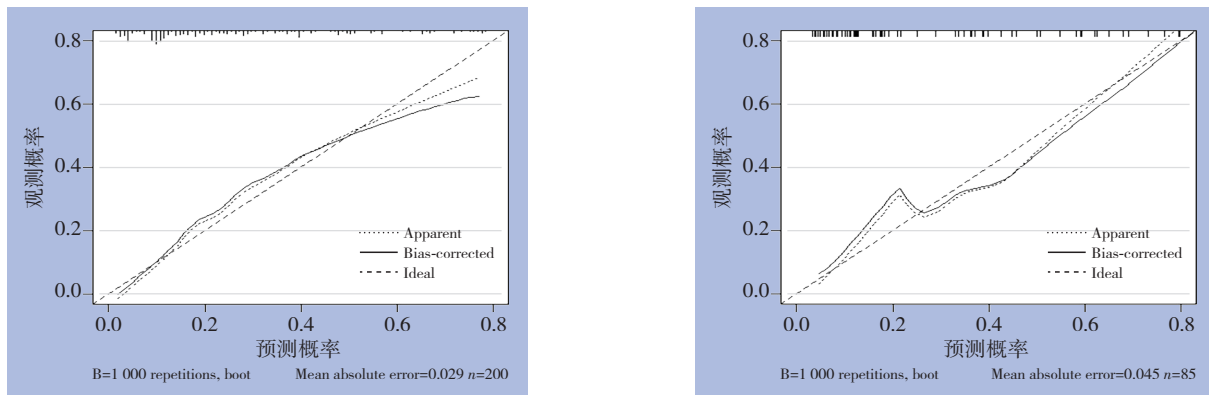


图3 校准图 (横坐标表示预测值, 纵坐标表示真实值)

Figure 3 Calibration chart (the horizontal axis represents predicted values, and the vertical axis represents actual values)

表4 自变量重要性

Table 4 Importance of independent variables

	重要性	正态化重要性(%)
糖尿病	0.181	38.7
胆结石	0.165	35.3
梗阻位置	0.186	39.8
梗阻长度	0.468	100.0

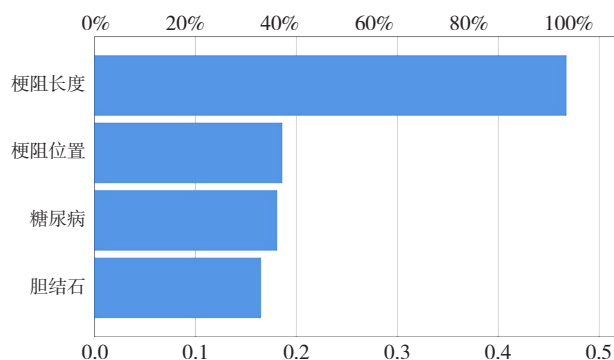


图4 预测变量重要性 (底部横坐标表示重要性, 范围0~0.5; 顶部横坐标表示标准化重要性, 范围0~100%)

Figure 4 Importance of predictor variables (bottom horizontal axis represents importance, ranging from 0 to 0.5; top horizontal axis represents standardized importance, ranging from 0 to 100%)

2.7 模型对EBI发生的预测性能

用R语言软件求得最大敏感度和特异度对应的最大Youden指数 (敏感度+特异度-1), 最大Youden指数对应的截断值即为最佳截断值0.225, 最佳截断值对应的列线图上的总得分为84分。根据患者的预测风险值, ≤ 0.225 者为低风险, > 0.225 者为高风险。按照风险截断值为0.225, 得到建模组、验证组中的敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值 (表5)。

表5 模型预测EBI发生的性能

Table 5 Performance of the model in predicting the occurrence of EBI

项目	建模组 (n=200)	验证组 (n=85)
截断值	0.225	
敏感度 (%)	80.4	89.3
特异度 (%)	69.8	68.4
阳性预测值 (%)	47.7	58.1
阴性预测值 (%)	91.2	92.9

3 讨论

胆道感染作为MBO患者ERCP术后最常见并发症之一, 已严重影响患者术后生存时间和生活质量。目前关于术后发生EBI预警模型构建的研究少见。本研究基于MBO患者术前临床资料的分析构建预警模型, 提前预测术后EBI高危因素的人群, 对高危人群术前进行个体化干预, 降低EBI的发生, 减少患者痛苦, 提高生活质量、延长生命周期。

本研究中ERCP术后发生EBI的单变量分析结果提示: 糖尿病、胆结石、ERCP史、梗阻位置、梗阻长度、血糖是潜在危险因素; 多变量分析结果提示: 梗阻长度、糖尿病、胆结石、梗阻位置是MBO患者ERCP术后发生EBI的独立危险因素。关于梗阻长度、糖尿病、胆结石、梗阻位置是MBO患者ERCP术后发生EBI的独立危险因素, 考虑与这些原因有关: (1) 糖尿病导致患者的免疫防御机制缺陷, 中性粒细胞及T淋巴细胞的功能受到高血糖的不利影响, 包括迁移受损、吞噬作用、细胞内杀伤和趋化性^[17-19]; 引起微血管病变使胆道局部循环受损, 供血减少加重代谢紊乱, 导致对

感染的反应延迟使感染扩散^[20-21];造成植物神经紊乱引起Oddi括约肌及胆囊收缩、舒张功能障碍,导致空腹状态下的高静息张力,促进胆汁在胆道系统淤积增加胆道感染风险^[17, 22];高血糖为病原菌生长、繁殖提供了良好的环境,更容易发生术后感染^[22]。(2)胆结石反复发作后残留在胆囊腔内的细菌会让胆囊内环境及胆汁理化性质等发生变化,使细菌在胆道内容易繁殖^[23-24];宋吉波等^[25]研究报告胆结石患者ERCP术中十二指肠括约肌切开后,一方面因胆囊的收缩力增强,胆囊中微小结石易掉入胆总管引起胆管炎;另一方面因胆道压力降低,肝合成的胆汁部分不经胆囊浓缩直接经胆总管进入肠道,造成空腹胆囊体积减小,进食后收缩率下降,导致胆囊胆汁淤滞,而胆汁是细菌生长的良好培养基。胆囊腔内结石的理化性质如大小、数目、质量等对ERCP术后EBI的发生发展起到了影响^[26]。(3)高位胆道梗阻也是MBO患者ERCP术后EBI发生的独立危险因素。Everett等^[27-28]研究发现,高位胆道梗阻容易出现肿瘤累及肝门或侵犯肝内胆管分支,使肝内胆管相互分离,各分支之间交通性差,现有的ERCP置入支架治疗无法让所有梗阻的胆管通畅引流,甚至在支架植入后会造成本部分狭窄分支开口阻塞加重。高位梗阻手术难度大、时间长,器械使用频率高,带入细菌的可能性大^[29-30]。细菌或造影剂进入高位梗阻胆管后排出困难等都是造成ERCP后EBI发生的原因^[4, 31]。(4)梗阻长度增加EBI的风险与肿瘤对胆管侵犯有关^[20]。胡琦嵘等^[32]发现梗阻段胆道过长可能引起支架对梗阻段胆道支撑不全及支架壁局部受压过大,支架壁局部受压越大越容易出现术后梗阻段胆道的开放受限,而且梗阻长度越长肿瘤对胆道黏膜的防御系统破坏越严重,感染风险也随之增加。Zhang等^[33]研究称梗阻段胆道越长,手术相关的细菌移位风险也越大。

本研究根据四个独立危险因素构建模型、绘制列线图。通过内、外部数据对模型进行检验,计算AUC值均>0.8(建模组AUC=0.807,验证组AUC=0.831),说明模型具有良好的预测能力;Hosmer-Lemeshow拟合优度评估模型预测值与实值之间无明显偏差(建模组: $P=0.845$,验证组: $P=0.197$),说明模型预测MBO患者ERCP术后发生EBI风险与实际发生一致。

ANN隐含层能根据输出层反馈的误差的错误

程度对输入层数据的权值进行调配使模型的预测准确性最好,即预测变量所占权重越大,则预测的相关性越高^[34-35]。梗阻长度(重要性为0.468,标准化重要性为100.0%)所占权重最大,对预测ERCP术后EBI的发生起着最重要的作用,考虑与胆道恶性肿瘤本身的一些特性及对胆道黏膜防御系统的破坏有关,因为胆道黏膜防御系统的破坏为细菌入侵创造了条件。

本研究不足之处:本研究是回顾性研究、数据样本量有限,病例全部来源于单中心,不一定能够准确代表整个MBO群体,可能存在一些选择偏倚;无法排除因医师个人操作引起的差异对EBI发生的影响;ERCP手术本身为有创操作,对此过程中可能与EBI发生的危险因素并未行考究。因此,为使模型的适用性更强,预测效能更加优化,大样本、多中心、前瞻性的研究还需进行。

综上所述,通过影响MBO患者ERCP术后EBI发生的独立危险因素:糖尿病、胆结石、梗阻位置及梗阻长度构建的预测模型具有良好的预测性能,梗阻长度对EBI的影响最大。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明:马勇新研究设计、数据收集、分析及论文的撰写与修改;张旭升研究设计和数据分析;柳科军统计学指导和数据分析;刘伊敏数据收集和分析;周红才论文修改;魏鹏论文修改;陈本栋研究设计、论文指导及修改。所有作者阅读并同意最终定稿。

参考文献

- [1] Termsinsuk P, Charatcharoenwithaya P, Pausawasdi N. Development and validation of a 90-day mortality prediction model following endobiliary drainage in patients with unresectable malignant biliary obstruction[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 922386. doi: 10.3389/fonc.2022.922386.
- [2] Pu LZ, Singh R, Loong CK, et al. Malignant biliary obstruction: evidence for best practice[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 3296801. doi: 10.1155/2016/3296801.
- [3] Drapek LC, Kerlan RK Jr, Acquisto S. Guidelines for biliary stents and drains[J]. *Chin Clin Oncol*, 2020, 9(1): 9. doi: 10.21037/cco.2020.02.01.
- [4] Lee JM, Lee SH, Jang DK, et al. Air cholangiography in endoscopic bilateral stent-in-stent placement of metallic stents for

- malignant hilar biliary obstruction[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(2):189-198. doi: 10.1177/1756283X15618132.
- [5] Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 17-30. doi: 10.1002/jhbp.512.
- [6] Royo-Cebrecos C, Gudiol C, García J, et al. Characteristics, aetiology, antimicrobial resistance and outcomes of bacteraemic cholangitis in patients with solid tumours: a prospective cohort study[J]. *J Infect*, 2017, 74(2): 172-178. doi: 10.1016/j.jinf.2016.10.008.
- [7] 张耿, 王军华, 苏树英, 等. 经ERCP途径获取胆汁培养病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(3):376-385. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.011.
- Zhang G, Wang JH, Su SY, et al. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in culture of bile collected by ERCP[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(3): 376-385. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.011.
- [8] Yılmaz H, Koçyiğit B. Predictors of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography associated cholangitis: a retrospective cohort study[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(1): 105-112. doi: 10.3906/sag-2109-84.
- [9] Saillard C, Schmauch B, Laifa O, et al. Predicting survival after hepatocellular carcinoma resection using deep learning on histological slides[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2000-2013. doi: 10.1002/hep.31207.
- [10] Goyal H, Sherazi SAA, Gupta S, et al. Application of artificial intelligence in diagnosis of pancreatic malignancies by endoscopic ultrasound: a systemic review[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15:17562848221093873. doi: 10.1177/17562848221093873.
- [11] 王书海, 吴颖, 贾国法, 等. 老年恶性胆道梗阻患者ERCP术后发生胆管炎的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(14):3120-3123. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.14.056.
- Wang SH, Wu LY, Jia GF, et al. Influencing factors of cholangitis after ERCP in elderly patients with malignant biliary obstruction[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(14): 3120-3123. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.14.056.
- [12] 杨淮丽, 袁苑, 张宗敏. ERCP术后发生胆道感染的危险因素分析[J]. *肝胆外科杂志*, 2019, 27(4): 302-304. doi: 10.3969/j.issn.1006-4761.2019.04.019.
- Yang HL, Yuan Y, Zhang ZM. Analysis of risk factors for post-ERCP biliary infection[J]. *J Hepatobiliary Surg*, 2019, 27(4):302-304. doi: 10.3969/j.issn.1006-4761.2019.04.019.
- [13] Fu ZF, Song JT, Pi YL, et al. A risk prediction model for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis after stent insertion for malignant biliary obstruction: development and validation[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(4): 1574-1584. doi: 10.1007/s10620-022-07649-8.
- [14] 张佩, 余明红, 何丽波, 等. 内镜逆行胰胆管造影术后胆道感染病原学及危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(22):3438-3442. doi:10.11816/cn.ni.2022-220929.
- Zhang P, Yu MH, He LB, et al. Etiological characteristics and risk factors for postoperative biliary tract infection in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2022, 32(22):3438-3442. doi: 10.11816/cn.ni.2022-220929.
- [15] Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 41-54. doi: 10.1002/jhbp.515.
- [16] Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149. doi: 10.1055/a-1075-4080.
- [17] Liu YM, Zhang CZ, Song MY, et al. Predicting early biliary infection after stenting of malignant biliary obstruction: model development and internal validation[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2023, 48(7):2456-2465. doi: 10.1007/s00261-023-03936-8.
- [18] Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, et al. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 172:108637. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108637.
- [19] Dowe R, Iqbal A, Heller SR, et al. A bittersweet response to infection in diabetes; targeting neutrophils to modify inflammation and improve host immunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:678771. doi: 10.3389/fimmu.2021.678771.
- [20] 谭芬, 柳凤玲, 何利贤. 恶性胆管梗阻患者经皮肝穿刺胆道支架置入术后发生早期胆系感染的危险因素分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(4): 231-234. doi: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.04.070.
- Tan F, Liu FL, He LX. Risk factors for early biliary infection after implantation of percutaneous transhepatic biliary stent in patients with malignant biliary obstruction[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2020, 17(4): 231-234. doi: 10.3969/j.issn.1672-6170.2020.04.070.
- [21] Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, et al. The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1582. doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.
- [22] Cozma MA, Dobrică EC, Shah P, et al. Implications of type 2 diabetes mellitus in patients with acute cholangitis: a systematic review of current literature[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(11): 2196. doi: 10.3390/healthcare10112196.
- [23] Chen M, Wang L, Wang Y, et al. Risk factor analysis of post-ERCP

- cholangitis: a single-center experience[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(1):55-58. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002.
- [24] 许显明. 梗阻性黄疸行内镜下逆行胰胆管造影支架植入术后并发急性胆囊炎的影响因素[J]. *广西医学*, 2018, 40(5):527-530. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2018.05.13.
- Xu XM. Influencing factors of acute cholecystitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography stent implantation for obstructive jaundice[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2018, 40(5):527-530. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2018.05.13.
- [25] 宋吉波, 董林森, 刘新枝. 三维超声评估经内镜十二指肠乳头切开术与球囊扩张术对胆囊功能的影响[J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(5):430-432. doi: 10.14172/j.issn1671-4008.2020.05.014.
- Song JB, Dong LS, Liu XZ. Three-dimensional ultrasound evaluation of the effect of endoscopic duodenal papillotomy and balloon dilatation on gallbladder function[J]. *Practical Journal of Medicine & Pharmacy*, 2020, 37(5): 430-432. doi: 10.14172/j.issn1671-4008.2020.05.014.
- [26] 刘金沙, 周洁, 刘展. 胆道梗阻患者ERCP术后发生胆道感染的影响因素分析[J]. *中国医师杂志*, 2023, 25(3):421-424. doi:10.3760/cma.j.cn431274-20220410-00300.
- Liu JS, Zhou J, Liu Z. Analysis of factors influencing the occurrence of biliary tract infection after ERCP in patients with biliary tract obstruction[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2023, 25(3):421-424. doi:10.3760/cma.j.cn431274-20220410-00300.
- [27] Everett BT, Naud S, Zubarik RS. Risk factors for the development of stent-associated cholangitis following endoscopic biliary stent placement[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(8):2300-2307. doi: 10.1007/s10620-019-05533-6.
- [28] 韩哲琦, 裴碧莹, 鲁葆春, 等. 经ERCP胆道支架置入治疗恶性胆道梗阻效果的影响因素分析[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(11): 689-692.
- Han ZQ, Qiu BY, Lu BC, et al. Factors influencing the efficacy of ERCP biliary stent treatment for malignant tumor biliary obstruction[J]. *Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery*, 2022, 34(11):689-692.
- [29] 尹红, 罗保平, 李春亭. ERCP术后胆道感染分析[J]. *西南国防医药*, 2016, 26(5): 539-541. doi: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.05.027.
- Yin H, Luo BP, Li CT. Analysis of biliary tract infection after ERCP surgery[J]. *Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China*, 2016, 26(5): 539-541. doi: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.05.027.
- [30] 段玉灵, 范国鑫, 李凯, 等. 影响ERCP胆道支架置入术治疗恶性梗阻性黄疸疗效的危险因素[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(2): 208-216. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.009.
- Duan YL, Fan GX, Li K, et al. Risk factors for bilirubin lowering effect of ERCP-guided biliary stent placement in treatment of malignant obstructive jaundice[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(2): 208-216. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.02.009.
- [31] Zhang WH, Ding PP, Liu L, et al. CO₂ or air cholangiography reduces the risk of post-ERCP cholangitis in patients with Bismuth type IV hilar biliary obstruction[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):189. doi: 10.1186/s12876-020-01341-9.
- [32] 胡琦嵘, 王林俊, 丁孟德, 等. 梗阻性黄疸患者引流术后胆道感染的临床相关因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(10): 2296-2298. doi: 10.11816/cn.ni.2016-160270.
- Hu QR, Wang LJ, Ding MD, et al. Related clinical factors for postoperative biliary tract infections in obstructive jaundice patients undergoing drainage[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2016, 26(10): 2296-2298. doi: 10.11816/cn.ni.2016-160270.
- [33] Zhang GQ, Li Y, Ren YP, et al. Outcomes of preoperative endoscopic nasobiliary drainage and endoscopic retrograde biliary drainage for malignant distal biliary obstruction prior to pancreaticoduodenectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29): 5386-5394. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5386.
- [34] Liu XL, Wang XH, Yu LH, et al. A novel prognostic score based on artificial intelligence in hepatocellular carcinoma: a long-term follow-up analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:817853. doi: 10.3389/fonc.2022.817853.
- [35] Mai RY, Zeng J, Meng WD, et al. Artificial neural network model to predict post-hepatectomy early recurrence of hepatocellular carcinoma without macroscopic vascular invasion[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):283. doi: 10.1186/s12885-021-07969-4.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:马勇新,张旭升,柳科军,等.恶性胆道梗阻ERCP术后早期胆道感染预测模型的建立与评价[J].*中国普通外科杂志*, 2023, 32(8):1208-1217. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.009

Cite this article as: Ma YX, Zhang XS, Liu KJ, et al. Establishment and evaluation of early biliary infection prediction model after ERCP in malignant biliary obstruction[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(8): 1208-1217. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.009