

基于中医证型及现代医学指标的 Wilson 病肝纤维化风险预测模型的建立与验证

周佳锋^{1,2}, 汪美霞^{1*}, 陶庄¹, 康帅^{1,2}, 王刚¹, 王蕊^{1,2}, 杨文明¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学研究生院, 合肥 230038)

[摘要] 目的: 分析肝豆状核变性(Wilson病, WD)患者发生肝纤维化的影响因素, 并建立与验证一个结合中医证型及现代医学指标的 WD 肝纤维化预测模型, 以期为早期识别高风险人群并进行医疗干预提供依据。方法: 回顾性收集 2010 年 1 月至 2024 年 12 月就诊于安徽中医药大学第一附属医院脑病科的 220 例 WD 患者的临床资料, 应用随机数字表法按照 7:3 的比例分为训练集(154 例)和验证集(66 例)。通过单因素 COX 回归、最小绝对收缩与选择算子(LASSO)回归分析及多因素 COX 回归分析筛选出 WD 患者发生肝纤维化的独立影响因素, 并对其建立临床预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、校准曲线和决策曲线(DCA)分别对预测模型进行验证以判断其区分度、校准度和临床实用性。结果: 共纳入 220 例患者, 痰瘀互结证甘油三酯(TG)、层黏连蛋白(LN)、男性性别是 WD 患者发生肝纤维化的独立危险因素, 而中药干预和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是保护因素。一致性指数(C-index)提示判别能力优秀(其中训练集在 3 年的 AUC 值为 0.908, 5 年为 0.869, 7 年为 0.829; 验证集在 3 年的 AUC 值为 0.898, 5 年为 0.780, 7 年为 0.743)。校准曲线一致性良好; 决策曲线分析显示了不同时间段的临床有益概率值。结论: 本研究所建立的预测模型具有较高的准确性, 可方便地用于 WD 患者发生肝纤维化的早期识别和风险预测。

[关键词] 肝豆状核变性(Wilson病); 肝纤维化; 中医证型; 中药干预; 预测模型

[中图分类号] R242; R742.4; R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)18-0197-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260794

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260212.1823.006>

[网络出版日期] 2026-02-13 12:56:41 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Predicting Hepatic Fibrosis Risk in Wilson's Disease: Development and Validation of Prognostic Model Integrating TCM Syndromes and Modern Biomarkers

ZHOU Jiafeng^{1,2}, WANG Meixia^{1*}, TAO Zhuang¹, KANG Shuai^{1,2}, WANG Gang¹,
WANG Rui^{1,2}, YANG Wenming¹

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

2. Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the influencing factors of hepatic fibrosis in patients with Wilson's disease (WD) and to develop and validate a predictive model for hepatic fibrosis in WD that integrates traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and modern biomarkers, thus providing a basis for early identification of high-risk populations and medical intervention. **Methods:** The clinical data of 220 WD patients diagnosed in the Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine between January 2010 and December 2024 were retrospectively collected. Through a random number table, patients were assigned into a training set (154 patients) and a validation set (66 patients) in a 7:3 ratio. Univariate COX regression, LASSO

[收稿日期] 2025-10-25

[基金项目] 青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函[2022]256号);安徽省青年领军后备人才支持项目[中发展(2022)4号];安徽省中医药高水平传承人才支持项目(皖中医药发展秘[2024]1号);安徽省中医药传承创新科研项目(2024CCCX108);国家自然科学基金青年基金项目(82505545);安徽省自然科学基金项目(2308085QH291);国家自然科学基金(区域创新发展联合基金)项目(U22A20366);2023年安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2023A30137)

[第一作者] 周佳锋, 在读硕士, 从事中西医结合治疗神经系统疾病研究, E-mail: 792829228@qq.com

[通信作者] * 汪美霞, 博士生导师, 主任医师, 从事中西医结合治疗神经系统疾病研究, E-mail: meixiawang96@sina.com

regression analysis, and multivariate COX regression analysis were performed to identify independent influencing factors for hepatic fibrosis in WD patients, and a clinical prediction model was established based on these factors. The discrimination, calibration, and clinical utility of the model were evaluated based on the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), calibration curves, and decision curve analysis (DCA), respectively. **Results:** A total of 220 patients were included. The syndrome of combined phlegm and stasis, triglycerides (TG), laminin (LN), and male gender were identified as independent risk factors for hepatic fibrosis in WD patients, while TCM intervention and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were protective factors. The C-index indicated excellent discriminative ability (training set: 3-year AUC=0.908, 5-year AUC=0.869, 7-year AUC=0.829; validation set: 3-year AUC=0.898, 5-year AUC=0.780, 7-year AUC=0.743). Calibration curves showed good consistency. DCA demonstrated the clinical net benefit probabilities across different risk thresholds at various time points. **Conclusion:** The predictive model established in this study has high accuracy and can be conveniently used for the early identification and risk prediction of hepatic fibrosis in patients with WD.

[Keywords] Wilson's disease; hepatic fibrosis; traditional Chinese medicine (TCM) syndrome; TCM intervention; predictive model

肝豆状核变性,即威尔逊病(WD),是由ATP7B基因突变引起的一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病,临床可表现为神经精神症状、肝脏损害及肾功能异常等多系统受累^[1]。肝脏作为铜代谢的核心器官,在疾病早期即可出现铜离子异常蓄积,通过激活细胞自噬、凋亡等通路诱发肝细胞损伤^[2-3]。其病理演变呈渐进性特征:早期以肝细胞脂滴沉积和脂肪变性为主,随病程进展可发展为肝炎性反应、肝纤维化,最终导致肝硬化^[4]。临床研究显示35%~45%的WD患者(包括无症状个体及不同临床表现亚型)在确诊时已存在肝硬化,而肝硬化相关并发症已成为该病主要致死因素^[3-5]。

肝纤维化作为慢性肝损伤后细胞外基质的病理性沉积过程,既是WD肝脏病变向肝硬化发展的必经阶段,也是目前公认具有可逆潜能的病理环节^[6-7]。因此,早期识别WD肝纤维化相关危险因素并进行有效干预,对阻止甚至逆转肝纤维化、预防肝硬化及其并发症具有重要意义。而中医辨证施治在缓解WD症状及延缓疾病进展方面作用显著^[8]。先前研究如张娟等^[9]、高雁楠等^[10]的工作,已对不同中医证型WD患者的临床表现进行了初步探索与分析,为中医辨证治疗提供了基础;而中药则以其多靶点、多途径的作用机制帮助重建排铜途径,达到持续和缓驱铜的目的,且不良反应较少^[11]。

基于机器学习技术构建的临床预测模型,通过整合患者多维临床数据,在疾病风险动态评估中展现出显著优势^[12]。在WD肝纤维化预测领域,赵晨玲等^[13]已建立了脂代谢异常患者的肝纤维化预测模型,为本研究提供了方法论参考。然而,现有模型在WD领域仍存在不足,特别是缺乏将中医证型及中药干预情况纳入考虑的量化预测工具。因此,本研究通过回顾性队列分析,系统整合WD患者的中医证型、是否进行中药干预、基线临床指标及病

史特征,旨在构建一套中西医结合的肝纤维化风险预测模型。该模型的建立将遵循《中医药个体预后与诊断预测模型研究报告规范》^[14],预期可为临床早期识别高危患者、制定个体化干预策略提供量化决策支持,从而改善患者的长期预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集2010年1月至2024年12月就诊于安徽中医药大学第一附属医院脑病科的WD患者。共检索到初步诊断病历385份,经纳排标准筛选后,最终纳入220例(纳入率57.1%),应用随机数字表法按照7:3的比例将入组的患者划分为建模人群和验证人群,肝纤维化的诊断标准参考《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》^[15]。

1.2 伦理 本研究已获得医院医学伦理委员会批准(批准号2024AH-49),可确保所有操作流程符合相关伦理学规定。研究流程见图1。

1.3 诊断标准 本研究基于医院电子病历系统回顾性提取数据,所有患者入院时均已由临床医生根据下述标准完成诊断,本研究仅筛选符合标准的病例。WD的西医诊断标准参照中华医学会肝病学分会遗传代谢性肝病协作组制定的《肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)》^[16];WD的中医证型诊断标准参照《肝豆状核变性中医临床路径》^[17];中药干预的量化界定标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[18]及随访时长进行制订,拟将累计用药时长≥随访周期30%者定义为采用了中药干预(可分阶段服用,但每次服药需≥2周)。

1.4 纳入标准 符合《肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)》^[16]中WD的临床诊断标准;年龄不限;临床资料完整;确诊后长期接受正规驱铜治疗。

1.5 排除标准 仅有1次住院记录;确诊后未长期接受正规驱铜治疗;其他原因导致的肝脏疾病;爆发性肝功能衰竭(伴或不伴溶血性贫血)及肝硬化

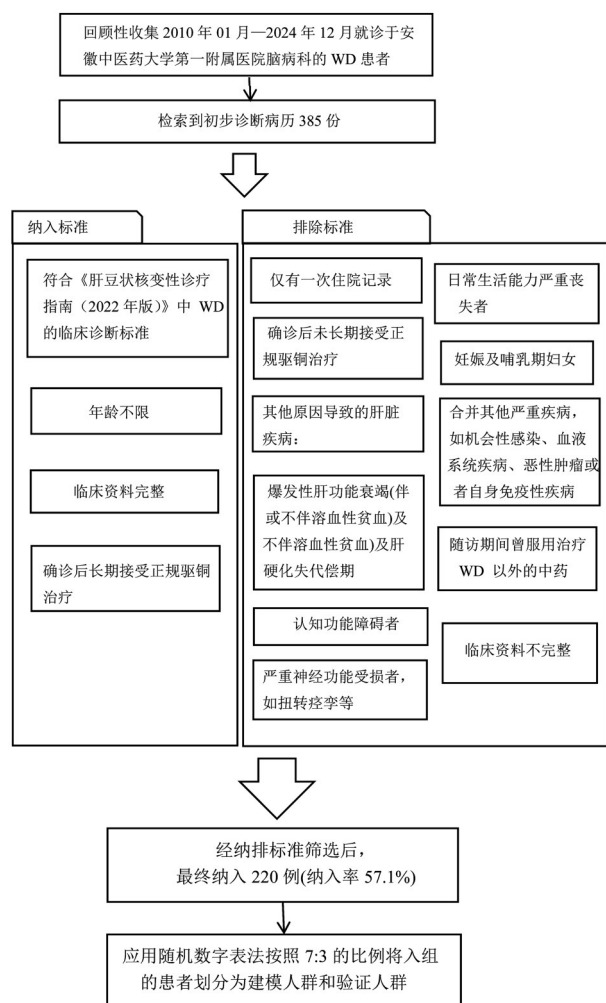


图1 研究流程

Fig. 1 Research process

失代偿期;认知功能障碍者;严重神经功能受损者,如扭转痉挛等;日常生活能力严重丧失者;妊娠及哺乳期妇女;合并其他严重疾病,如机会性感染、血液系统疾病恶性肿瘤或者自身免疫性疾病;随访期间曾服用治疗WD以外的中药;临床资料不完整。

1.6 临床资料收集及检验方法 一般资料收集包括性别、年龄、婚姻状态、过敏史、病程、疾病分型、是否行脾切除术、疗程;实验室检查资料收集包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)、脂蛋白a(Lpa)、IV型胶原(CIV)、透明质酸(HA)、层黏连蛋白(LN)、III型前胶原N端肽(PⅢNP)、24 h尿铜、24 h尿锌、24 h尿钙、24 h尿镁、血清铜、血清锌、

血清钙、血清镁、铜蓝蛋白(CER)、血清游离铜(NCBC);影像学检查资料收集包括肝脏硬度值(LSM);中医资料包括中医证型(鉴于WD的中医证型以痰瘀互结为主,且该证型与疾病的相关性已得到大量研究证实,故本研究将证型划分为痰瘀互结证与其他证型2类)及疾病治疗过程中是否使用中药干预(包括中药汤剂、中成药等)。

所有检测在患者入院时按安徽中医药大学第一附属医院既定标准化流程完成,以确保数据质量:血液检测于入院次日清晨采集患者空腹静脉血,使用真空枸橼酸钠抗凝管取样,并由检验中心采用全自动生化分析仪完成;24 h尿铜、尿锌、尿钙、尿镁及尿五蛋白的检测,均通过规范收集24 h总尿液,记录总尿量后取相应样本送检,其中尿五蛋白样本于 -40°C 保存待测;肝硬度检测采用配备剪切波弹性成像功能的HITACHI ARIETTA850型超声仪(日本日立公司),由符合资质的超声科医生在肝右叶S5段规范取样,确保获取5次有效测量值后取中位数作为最终结果;中医辨证则由2名具有长期临床经验的高级职称中医师独立执行,如遇分歧则由第3名主任中医师仲裁确定。

1.7 统计学处理 基于SPSS(v.26.0)软件和R(v.4.0.3)软件进行统计学分析。计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,分析采用Man-Whitney U 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。变量筛选采用多阶段策略:首先,将所有基于临床先验知识收集的变量纳入单因素COX回归分析。为在后续最小绝对收缩与选择算子(LASSO)回归中提供一个关联性更强的候选变量集,设定初步筛选阈值为 $P<0.05$ 。随后,将这些变量纳入LASSO回归分析,利用其L1正则化特性进一步压缩变量、解决共线性并降低过拟合风险,通过10折交叉验证确定最优惩罚系数(Lambda.min)。LASSO方法能根据变量对预测模型的贡献度进行筛选,而非单纯依赖 P 值;再将LASSO筛选后的变量纳入多因素COX回归,明确独立影响因素($P<0.05$);最后利用rms包绘制列线图,并通过受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)、校准曲线和决策曲线进行临床预测模型的内外验证,以判断其区分度、校准度和临床实用性。

2 结果

2.1 训练集与验证集临床特征比较 本研究共纳入220例WD长期维持治疗的患者,包括训练集154例和验证集66例,两组人群在临床资料(包括一

般资料、实验室检查资料、影像学检查资料及中医资料),差异无统计学意义,具有可比性。纳入患者的详细信息见增强出版附加材料。

2.2 单因素分析 对训练集中患者的临床特征进行单因素COX回归分析,筛选出影响WD患者发生肝纤维化的相关因素,包括TG、HDL-C、LN、GPR、

性别、中药干预、痰瘀互结证等。对这些相关因素进行COX回归分析,见表1。将单因素COX回归分析有意义的指标纳入LASSO回归,LASSO回归取Lambda.min值,为0.041 754 9,纳入因素为TG、HDL-C、LN、GPR、性别、中药干预、痰瘀互结证。LASSO回归结果见图2。

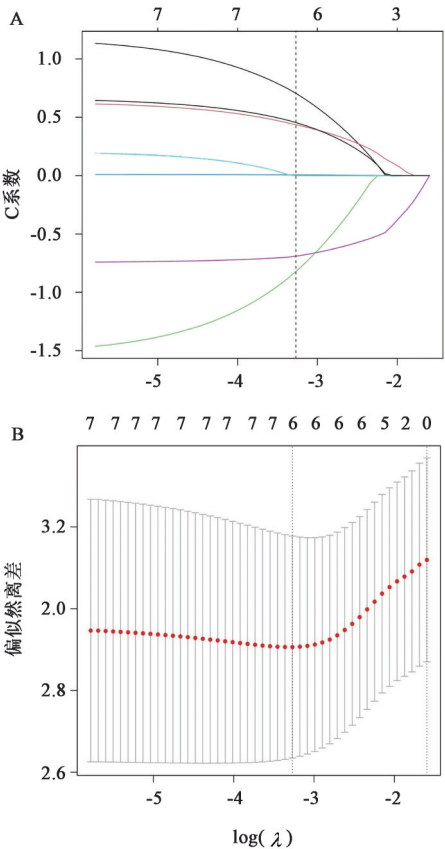
表1 单因素COX回归分析

Table 1 Univariate COX regression analysis

项目	类别	β	S.E	Z	P	风险比(HR)[95%置信区间(95%CI)]
年龄		0.000	0.013	0.010	0.992	1.000(0.975~1.026)
病程		-0.005	0.002	-1.859	0.063	0.995(0.991~1.000)
ALT		-0.007	0.004	-1.680	0.093	0.993(0.985~1.001)
AST		-0.014	0.009	-1.590	0.112	0.986(0.969~1.003)
GGT		0.007	0.004	1.626	0.104	1.007(0.998~1.016)
TBIL		0.010	0.019	0.545	0.586	1.010(0.974~1.048)
DBIL		0.003	0.052	0.067	0.947	1.003(0.906~1.111)
IBIL		0.018	0.026	0.712	0.477	1.019(0.968~1.072)
TC		0.110	0.141	0.777	0.437	1.116(0.846~1.472)
TG		0.574	0.158	3.620	<0.001	1.775(1.301~2.422)
HDL-C		-1.363	0.509	-2.676	0.007	0.256(0.094~0.694)
LDL-C		-0.269	0.194	-1.392	0.164	0.764(0.523~1.116)
ApoA1		0.920	0.609	1.511	0.131	2.509(0.761~8.277)
Lpa		-0.000	0.001	-0.042	0.967	1.000(0.997~1.003)
CIⅣ		0.003	0.002	1.858	0.063	1.003(1.000~1.007)
HA		0.001	0.000	1.950	0.051	1.001(1.000~1.002)
LN		0.006	0.002	3.193	0.001	1.006(1.002~1.010)
PⅢNP		0.014	0.009	1.435	0.151	1.014(0.995~1.032)
24 h尿铜		0.000	0.000	1.201	0.230	1.000(1.000~1.001)
24 h尿锌		-0.000	0.000	-1.897	0.058	1.000(1.000~1.000)
24 h尿钙		0.001	0.001	1.076	0.282	1.001(0.999~1.004)
24 h尿镁		0.004	0.005	0.883	0.377	1.004(0.995~1.014)
血清铜		-0.024	0.046	-0.513	0.608	0.976(0.891~1.070)
血清锌		-0.006	0.009	-0.604	0.546	0.994(0.977~1.013)
血清钙		-0.318	0.848	-0.375	0.708	0.728(0.138~3.835)
血清镁		-0.450	0.994	-0.453	0.651	0.637(0.091~4.473)
CER		-7.126	5.177	-1.377	0.169	0.001(0.000~20.496)
NCBC		0.567	0.459	1.235	0.217	1.762(0.717~4.331)
Sheth		-0.012	0.342	-0.034	0.973	0.988(0.506~1.933)
肝纤维化-4指数(FIB4)		0.061	0.059	1.024	0.306	1.062(0.946~1.193)
AST-血小板比值指数(APRI)		0.248	0.223	1.112	0.266	1.281(0.828~1.982)
γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR)		0.421	0.203	2.075	0.038	1.524(1.024~2.269)
24 h尿铜锌排泄比值		0.190	0.235	0.805	0.421	1.209(0.762~1.918)
血清铜锌比值		-0.418	1.077	-0.388	0.698	0.658(0.080~5.440)

续表 1

项目	类别	β	S.E	Z	P	风险比(HR)[95%置信区间(95%CI)]
性别	女					1.000(Reference)
	男	0.903	0.341	2.651	0.008	2.468(1.265~4.813)
疾病分型	肝型					1.000(Reference)
	神经型	0.048	0.319	0.150	0.880	1.049(0.561~1.962)
	混合型	0.436	0.393	1.111	0.267	1.547(0.716~3.340)
婚姻状态	未婚					1.000(Reference)
	已婚	0.087	0.284	0.308	0.758	1.091(0.626~1.903)
过敏史	否					1.000(Reference)
	是	-0.198	0.387	-0.512	0.608	0.820(0.384~1.750)
是否行脾切除术	否					1.000(Reference)
	是	-0.052	0.476	-0.109	0.913	0.949(0.374~2.412)
中药干预情况	否					1.000(Reference)
	是	-1.407	0.352	-3.999	<0.001	0.245(0.123~0.488)
痰瘀互结证	否					1.000(Reference)
	是	0.787	0.293	2.689	0.007	2.196(1.238~3.897)



注:单变量LASSO回归分析示意图;A.LASSO回归分析的对数 λ 与路径系数关系图;B.交叉验证LASSO示意图;TG、HDL-C、LN、GPR、性别、中药干预、痰瘀互结证是WD肝纤维化的相关影响因素

图2 LASSO回归危险因素筛选

Fig. 2 LASSO regression risk factor screening

2.3 多因素回归分析 将单因素回归分析中筛选

出的临床变量纳入多因素COX回归分析,结果显示痰瘀互结证、TG升高、LN升高、男性性别是WD患者发生肝纤维化的独立危险因素,而中药干预和HDL-C升高是保护因素。见表2。

表2 独立影响因素的多因素COX回归分析

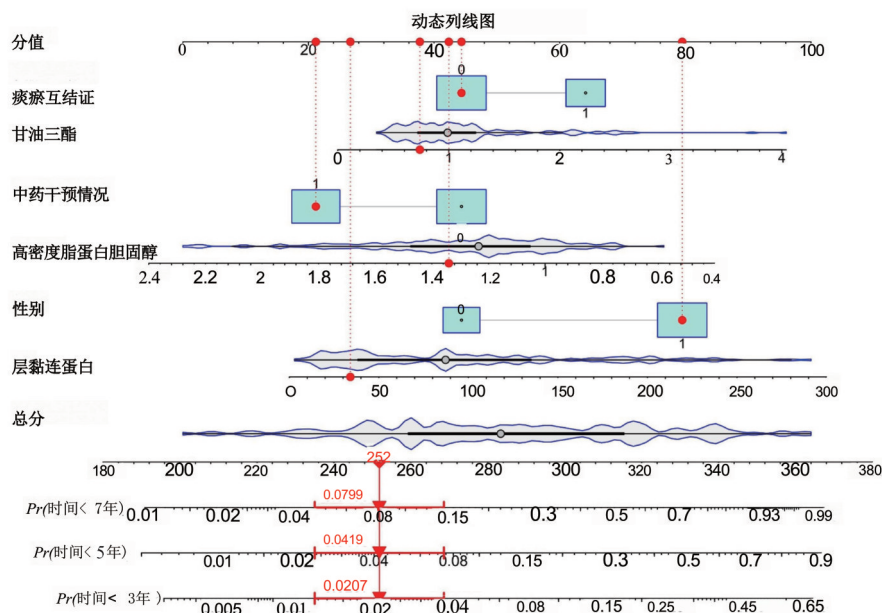
Table 2 Multivariate COX regression analysis of independent influencing factors

项目	类别	β	S.E	Z	P	HR(95%CI)
TG		0.607	0.187	3.247	0.001	1.836(1.272~2.649)
HDL-C		-1.565	0.595	-2.629	0.009	0.209(0.065~0.672)
LN		0.010	0.002	4.543	<0.001	1.010(1.006~1.014)
性别	女					1.000(Reference)
	男	1.210	0.403	3.005	0.003	3.354(1.523~7.387)
中药干预情况	否					1.000(Reference)
	是	-0.802	0.394	-2.038	0.042	0.448(0.207~0.970)
痰瘀互结证	否					1.000(Reference)
	是	0.677	0.307	2.207	0.027	1.969(1.079~3.593)

2.4 预测模型的建立及可视化 将上述6个独立影响因素纳入,并成功建立WD患者发生肝纤维化的预测模型。见图3。通过模型上方的标尺,可获得6个独立影响因素所对应的单项得分,将各单项得分相加即为总得分,与总得分相对应的预测概率即为WD患者发生肝纤维化的风险。

2.5 预测模型性能评价与验证

2.5.1 一致性指数(C-index) C-index指数通常用来评价模型的区分度,即模型的鉴别能力。C-index



注:列线图模型可视化示意图;变量显示于图示左侧,对应分值列于右侧。通过累加各变量对应分值可获得总评分,并借助线性预测轴线预测肝纤维化的发生概率

图3 WD患者发生肝纤维化的列线图预测模型

Fig. 3 A nomogram prediction model for liver fibrosis in WD patients

指数在0.5~0.7表明模型的区分度较低,C-index指数在0.71~0.90时,认为模型具有中等能力的区分度,而C-index指数在0.9以上则表明模型具有较高的区分度。在本研究中所构建的预测模型显示出了较为优秀的区分度(其中训练集在3年的AUC值为0.908,5年为0.869,7年为0.829;验证集在3年的AUC值为0.898,5年为0.780,7年为0.743)。见图4。

2.5.2 校准度 校准曲线用于评估模型的准确性。本研究中,训练集和验证集的校准曲线均在参考线附近,表明模型具有良好的校准度及一致性。见图5。

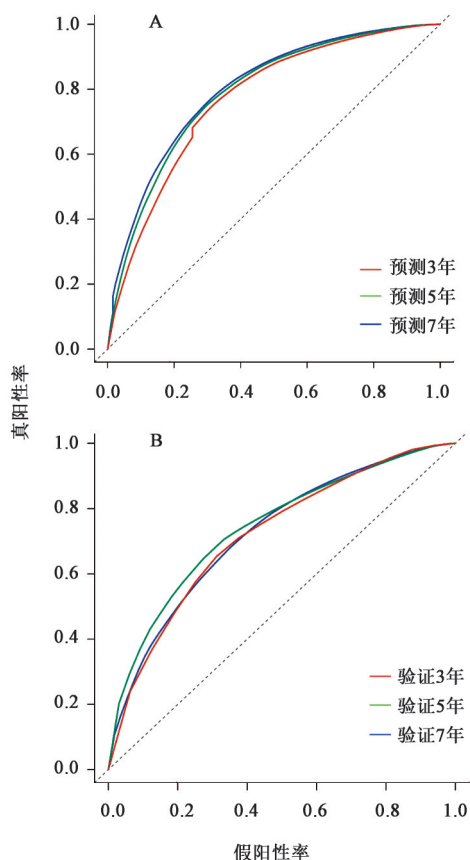
2.5.3 临床实用性 决策曲线(DCA)显示预测模型在多数风险阈值范围内具有净获益优势。训练集和验证集的DCA曲线中,虚线部分(即所构建的模型)在高风险阈值(0.0~1.0)的多数区间内,净获益(Net Benefit)均高于“*All*”(干预所有个体)和“*None*”(不干预任何个体)策略,表明在相应的风险阈值下,基于该模型进行决策能为患者带来更多临床获益,具有实际应用价值。见图6。

2.5.4 合理性分析 对列线图预测模型进行合理性分析,将训练集和验证集预测概率按照中位数分组,进行Kaplan-Meier曲线(KM曲线)绘制,比较两组参与者的生存概率。结果显示两组之间的生存概率存在显著差异,表现为高风险组与低风险组相比,出现疾病恶化的可能性更大。见图7。

3 讨论

在本研究中,痰瘀互结证、TG升高、LN升高、男性性别被确定为WD患者发生肝纤维化的独立危险因素,而中药干预和HDL-C升高是保护因素,并以此构建了一个用于评估WD长期维持治疗患者发生肝纤维化风险的预测模型。

HDL-C与TG被确定为预测模型中不可缺少的重要因子,两者通过“铜-脂共毒性”驱动胰岛素抵抗与炎症级联反应,构成纤维化进展的核心代谢轴。作为胰岛素作用的关键靶器官,肝脏在WD患者中因铜稳态失衡引发线粒体功能障碍及氧化应激,进而驱动全身糖脂代谢紊乱^[19]。具体来说,当肝脏胰岛素抵抗发生时,胰岛素对肝糖异生的抑制作用减弱,同时铜蓄积通过激活固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c)等通路异常促进脂质合成,导致肝细胞脂质沉积^[20-21]。这种铜-脂共毒性环境不仅直接损伤肝细胞,还可通过多重机制加速纤维化进程:①铜超载诱导线粒体活性氧(ROS)过量生成,激活核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,促使肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6等炎症因子释放,抑制乳糜微粒及LDL的TG水解清除,并下调ApoA1表达,阻碍胆固醇逆转运^[13,22];②铜依赖性氧化应激与脂毒性协同激活肝星状细胞(HSCs),促进转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)介导的细胞外基质(ECM)过度沉积^[23-24];③内质网应激与线粒体自噬



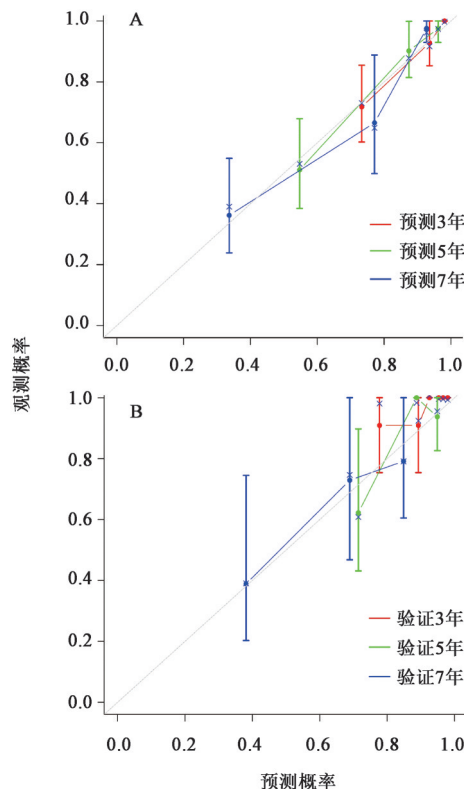
注:预测模型的多时间点ROC分析结果同时展示了训练集(A)与验证集(B)的性能。其中横坐标表示1-特异性,纵坐标表示灵敏度。蓝色、绿色与黄色曲线分别对应3、5、7年时间节点。AUC值显示模型具有稳健的区分能力:训练集中对应时间点的AUC值分别为0.908(3年)、0.869(5年)和0.829(7年),验证集中分别为0.898(3年)、0.780(5年)和0.743(7年)。C-index进一步证实该模型具有卓越的判别效能

图4 预测模型在训练集和验证集中的ROC

Fig. 4 ROC of prediction model in training set and validation set

受损进一步放大“代谢紊乱-炎症-纤维化”恶性循环^[25]。因此,动态监测HDL-C与TG水平变化不仅可提示WD患者早期肝纤维化风险,也为联合铜螯合剂(如D-青霉胺)调控脂代谢提供了潜在干预靶点。

另一重要预测因子——性别差异则通过性激素-炎症信号交互网络进一步修饰“铜-脂共毒性”这一病理进程。根据本研究结果推测,认为男性患者因缺乏雌激素保护,更易出现HDL-C/TG代谢紊乱及纤维化快速进展,而相关的研究也表明男性患者终末期肝纤维化、肝硬化及肝癌发生率显著高于女性^[26]。这一差异可能与性激素调控的纤维化抑制通路相关,即雌激素可通过激活雌激素受体 α (ER α)抑制IL-6自分泌,进而阻断IL-6/信号转导与转录激活因子3(STAT3)炎症信号轴^[27]。具体而



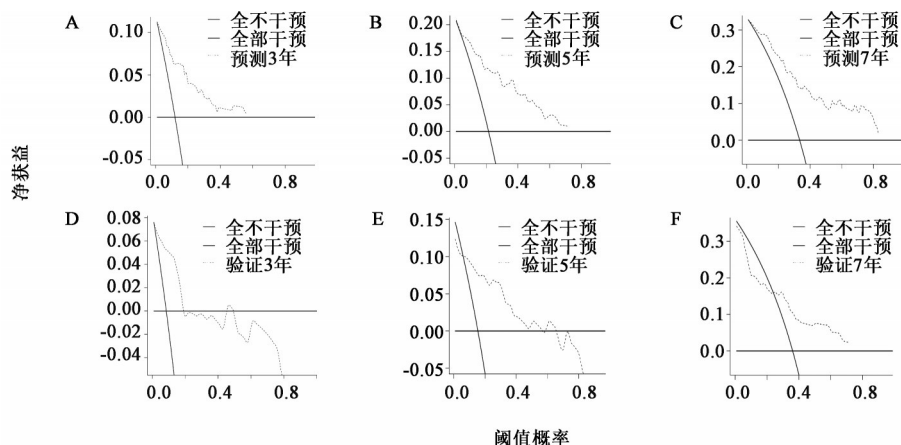
注:预测模型的多时间点校准曲线显示,横轴代表预测概率,纵轴表示肝纤维化的实际观测频率。虚线表示理想预测线,红色、绿色与蓝色曲线分别对应3、5、7年时间节点。各曲线与参考线越接近,表明模型性能越优。在训练集(A)与验证集(B)中,校准曲线均在理想预测线附近,证明所有时间点均具有较为优秀的一致性与校准精确度

图5 预测模型在训练集和验证集中的校准曲线

Fig. 5 Calibration curves of prediction model in training set and validation set

言,IL-6与IL-6受体(IL-6R)结合后,激活JAK激酶并诱导STAT3磷酸化,随后磷酸化STAT3形成二聚体入核,调控促纤维化基因(如TGF- β_1 、Collagen I)及急性期反应蛋白表达^[28-29]。在WD中,患者因铜蓄积,可增强IL-6/STAT3信号通路活性,而雌激素-ER α 复合物可竞争性抑制IL-6启动子活性,减少库普弗细胞中IL-6释放,从而下调STAT3信号通路的异常活化,形成“代谢-性激素”拮抗平衡^[30-31]。总而言之,女性凭借雌激素对IL-6/STAT3的抑制,缓解“铜-脂共毒性”驱动的炎症放大;男性则因保护性机制缺失,易加速从代谢紊乱向ECM沉积的病理转化。这一交互网络为性别特异性治疗(如STAT3抑制剂或雌激素受体调节剂)提供了理论依据。

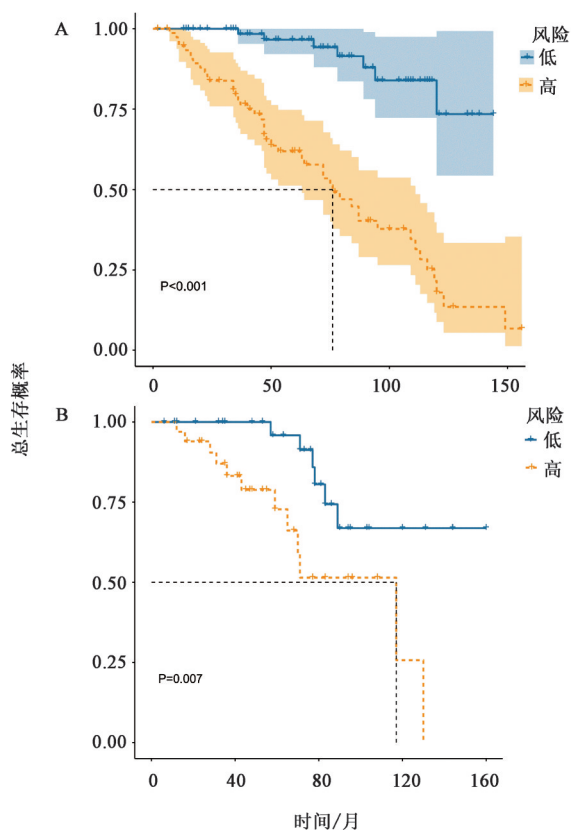
此外,LN也被确定为重要危险因素之一,其为细胞外基质中重要的非胶原性结构糖蛋白,在肝脏内主要由HSC、内皮细胞及胆管上皮细胞合成,是基底膜的核心成分之一,参与介导细胞黏附、迁移



注:模型在多个时间节点(训练集:3年[A]、5年[B]和7年[C];验证集:3年[D]、5年[E]和7年[F])的临床决策曲线分析结果证实其临床实用性;该曲线横轴代表阈值概率,纵轴表示净收益。灰色线条代表对全部患者实施干预的净收益,黑色线条表示对全部患者均不实施干预的净收益,虚线为模型推导的净收益

图6 预测模型在训练集和验证集中的DCA曲线

Fig. 6 DCA curve of prediction model in training set and validation set



注:A.训练集;B.验证集;对预测模型进行的合理性分析将参与者分为高风险组和低风险组,蓝色线条表示低风险组的疾病进展概率,黄色线条及阴影区域则对应高风险组的数值。分析结果显示,高风险组发生疾病进展的可能性显著高于低风险组

图7 预测模型训练集和验证集的KM曲线

Fig. 7 KM curves of training set and validation set of prediction model were predicted

及信号传导^[32-33]。生理状态下,肝组织LN表达水平较低^[32]。当肝细胞受损时,活化的HSC通过分泌

LN异常促进基底膜增厚及纤维间隔形成,这一过程可引发肝窦“毛细血管化”及门静脉高压,同时导致血清LN水平显著升高^[32,34]。从肝纤维化的病理机制来看,其本质是ECM的过度沉积与结构重塑,而血清LN等指标升高正是ECM代谢失衡的直接标志^[34-36]。本研究结果不仅进一步证实了血清LN水平升高与WD患者肝纤维化进展相关,也与肝纤维化“由点到面”的动态发展特征相契合,进一步凸显了LN作为无创性生物标志物在WD肝纤维化早期识别及病程监测中的潜在价值。

值得注意的是,本研究创新性地引入中药干预情况及中医证型构建预测模型,并通过严格分析证实,中药干预为WD肝纤维化的重要保护因素,而痰瘀互结证则为其关键危险因素。

在中医理论体系中,WD所致的肝纤维化被归为“癥积”“痞块”一类,其WD的中医辨证分型以“痰瘀互结证”最为常见^[37-39]。张荣信等^[40]、董薇等^[41]学者前期的研究已从临床与理论层面,明确了该证型与WD肝纤维化之间的密切联系。其中医核心病机可阐释为:患者先天禀赋不足,致使铜毒内蕴,久羁肝胆,郁而化热,炼津成痰;进而影响脏腑气机,阻碍气血运行,痰浊与瘀血相互搏结,凝滞肝络,日久渐积而成癥积^[42]。钱南南等^[43]学者在此基础上进一步深化研究,引入“伏毒”理论以揭示WD的关键致病机制。其在文中明确指出伏毒源于先天,禀受于父母,具有潜隐伏藏、暗耗正气的特点,多深伏于肝肾;又因其性属阳邪,具有发散、走窜之性,易于郁蒸化热生湿,进一步阻碍气机,从而推动“从痰至

瘀”的病机演进,构成WD肝纤维化发生发展的重要病理链条。

中药干预在本研究中展现出明确的保护作用,凸显了中医药在WD肝纤维化治疗中的独特优势。相较于西医治疗,中药复方具有不良反应小、整体调节性强、患者耐受性好等优点^[44]。多项研究证实,中医药能够通过多靶点、多通路机制干预肝纤维化进程,从而实现对纤维化的有效阻断甚至逆转^[4]。这一点在多项临床与机制研究中得到了印证:杨文明教授创制的“肝豆扶木颗粒”在临床应用中表现突出,不仅能显著改善WD患者的肝功能指标,还在一定程度上逆转了肝纤维化的病理进展,充分体现了中药复方在复杂疾病治疗中的整体调节优势^[45-46];青年岐黄学者汪美霞所拟定的“运脾化浊方”亦是佐证,研究显示该方剂能够通过抑制NF- κ B信号通路、降低炎症因子表达水平来发挥治疗作用,为中医药干预提供了确切的药理学依据^[47]。

本研究也存在一定的局限性。首先,验证集来源于同一机构的回顾性数据,属于内部验证,虽然通过随机分割和重抽样方法评估了性能,但尚未在独立的前瞻性队列或多中心外部数据中进行验证,这可能会限制模型的普适性。因此,下一步计划是通过多中心、前瞻性队列研究来进一步验证和优化该模型。其次,研究对象存在纳入不足的情况。最后虽然笔者尽可能全面地收集了患者的临床资料,但部分患者由于首次就诊的时间过早,从而导致了部分数据不完整,这可能会对整体结果产生一定影响。

综上所述,TG、HDL-C、LN、性别、中药干预情况、痰瘀互结证是WD患者发生肝纤维化的独立影响因素。其中,痰瘀互结证、TG升高、LN升高、男性性别是危险因素,而中药干预和HDL-C升高是保护因素。且基于此建立的预测模型通过C-index指数、校准曲线、决策曲线及合理性分析被证明具有出色的鉴别能力、较高的校准度、临床实用性及合理性,为临床医生评估WD肝纤维化风险提供了一个定量、直观的工具。

[利益冲突] 杨文明是本刊编委,本文遵循期刊标准流程处理,其同行评审工作独立于编委会成员及其研究团队之外。本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] MULLIGAN C, BRONSTEIN J M. Wilson disease an overview and approach to management [J]. Neurol Clin,

2020,38(2):417.

- [2] HIMOTO T, MASAKI T. Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases[J]. Nutrients, 2020,12(7):22.
- [3] ROBERTS E A. Update on the diagnosis and management of Wilson disease[J]. Curr Gastroenterol Rep,2018,20(12):56.
- [4] GEROSA C, FANNI D, CONGIU T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis [J]. J Inorg Biochem,2019,193:106-111.
- [5] ĀIGRAI M, VYSKOCIL M, TÓTHOVÁ A, et al. Late-onset Wilson's disease[J]. Front Med,2020,7:26.
- [6] TRAUTWEIN C, FRIEDMAN S L, SCHUPPAN D, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment[J]. J Hepatol,2015,62(1):S15-S24.
- [7] ZHANG C Y, YUAN W G, HE P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets[J]. World J Gastroenterol,2016,22(48):10512-10522.
- [8] 王飞,蒋真真,陈一民,等. 基于FibroTouch技术探讨肝豆扶木颗粒干预痰瘀互结型WD患者肝纤维化及铜死亡相关指标的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(4):174-181.
- WANG F, JIANG Z Z, CHEN Y M, et al. Clinical study based on fibrotouch technique to explore intervention of phlegm and blood stasis WD patients with liver fibrosis and cuproptosis related indicators by Gandou Fumu granules [J]. Chin J Exp Tradit Med Form,2025,31(4):174-181.
- [9] 张娟,王云宝,谢道俊,等. 肝豆状核变性中医证型与统一Wilson病评定量表相关性分析[J]. 安徽医药,2020,24(7):1309-1312.
- ZHANG J, WANG Y B, XIE D J, et al. Correlation analysis between the TCM syndromes of hepatolenticular degeneration and unified Wilson's disease rating scale [J]. Anhui Med Pharm J,2020,24(7):1309-1312.
- [10] 高雁楠,杨文明,张静,等. 脑型Wilson病不同中医证型的临床特征与预后研究[J]. 安徽中医药大学学报,2025,44(3):18-22.
- GAO Y N, YANG W M, ZHANG J, et al. Clinical features and prognosis of neurological Wilson's disease with different traditional Chinese medicine syndrome types [J]. J Anhui Univ Chin Med,2025,44(3):18-22.
- [11] 杨文明,韩辉,鲍远程,等. 中医对肝豆状核变性病因病机及辨证论治的探索[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2012,19(4):6-9.
- YANG W M, HAN H, BAO Y C, et al. TCM etiology, pathogenesis and syndrome differentiation and treatment of epatolenticular degeneration [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med; Clin Med,2012,19(4):6-9.
- [12] ABEDI V, AVULA V, CHAUDHARY D, et al. Prediction of long-term stroke recurrence using machine learning models [J]. J Clin Med,2021,10(6):16.
- [13] 赵晨玲,董婷,孙伦燕,等. Wilson病脂代谢异常患者发生肝

- 纤维化的列线图预测模型的建立与验证[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(11): 1720-1725.
- ZHAO C L, DONG T, SUN L Y, et al. Establishment and validation of a predictive nomogram for liver fibrosis in patients with Wilson disease and abnormal lipid metabolism [J]. J South Med Univ, 2022, 42(11): 1720-1725.
- [14] 孙屿昕, 侯文斌, 陈韵如, 等. 中医药个体预后与诊断预测模型研究报告规范——TRIPOD-TCM 清单[J]. 中医杂志, 2022, 63(10): 936-942.
- SUN Y X, HOU W B, CHEN Y R, et al. TRIPOD-TCM checklist: Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis in traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(10): 936-942.
- [15] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
- XU L M, LIU P, SHEN X Z, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice (2019)[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [16] 中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组. 肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(1): 9-20.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association Genetic Metabolic Liver Disease Collaborative Group. Clinical practice guideline for liver fibrosis with integrated traditional Chinese and western medicine (2019 edition)[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(1): 9-20.
- [17] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性中医临床路径[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11): 1127-1129.
- YANG W M, BAO Y C, ZHANG B, et al. TCM clinical pathway for Wilson disease[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2012, 24(11): 1127-1129.
- [18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- ZHENG X Y. Guidelines for Clinical Research of New Chinese Medicines[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [19] SANTOLERI D, TITCHENELL P M. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 7(2): 447-456.
- [20] LIGGI M, MURGIA D, CIVOLANI A, et al. The relationship between copper and steatosis in Wilson's disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2013, 37(1): 36-40.
- [21] LUCERO D, MIKSZTOWICZ V, MACRI V, et al. Overproduction of altered VLDL in an insulin-resistance rat model: Influence of SREBP-1c and PPAR- α [J]. Clin Investig Arterioscler, 2015, 27(4): 167-174.
- [22] 刘欣, 延威, 赵雨. ApoB/ApoA1、25-(OH)D 预测原发性胆汁性肝硬化病情的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(2): 66-71.
- LIU X, YAN W, ZHAO Y. Clinical significance of ApoB/ApoA1 and 25-(OH)D in predicting the severity of primary biliary cirrhosis[J]. China J Mod Med, 2023, 33(2): 66-71.
- [23] WU P, DONG J, CHENG N, et al. Inflammatory cytokines expression in Wilson's disease[J]. Neurol Sci, 2019, 40(5): 1059-1066.
- [24] CAROTTI S, AQUILANO K, VALENTINI F, et al. An overview of deregulated lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease with special focus on lysosomal acid lipase [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 319(4): G469-G480.
- [25] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 27-42.
- [26] HE Y, GUO X, LAN T, et al. Correction to: Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve the function of liver in rats with acute-on-chronic liver failure via downregulating Notch and Stat1/Stat3 signaling [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 65.
- [27] STÄRKEL P, SCHNABL B, LECLERCQ S, et al. Deficient IL-6/Stat3 signaling, high TLR7, and type I interferons in early human alcoholic liver disease: A triad for liver damage and fibrosis[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(7): 867-882.
- [28] LI H, LIU N N, LI J R, et al. Bicyclol ameliorates advanced liver diseases in murine models via inhibiting the IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 113083.
- [29] 韩红梅, 李三强, 卢华杰, 等. 对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤过程中 IL-6 跨信号途径对 PCNA 表达的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(9): 1005-1008.
- HAN H M, LI S Q, LU H J, et al. Effect of IL-6 trans-signaling on expression of PCNA during acute liver injury induced by acetaminophen in mice[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25(9): 1005-1008.
- [30] PALMISANO B T, ZHU L, STAFFORD J M. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1043: 227-256.
- [31] MEDA C, BARONE M, MITRO N, et al. Hepatic ER α accounts for sex differences in the ability to cope with an excess of dietary lipids[J]. Mol Metab, 2020, 32: 97-108.
- [32] CHEN Q L, MEI L, ZHONG R, et al. Serum liver fibrosis markers predict hepatic decompensation in compensated cirrhosis[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 11.
- [33] ALDINGER K A, MOSCA S J, TÉTREAU M, et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy [J]. Am J Hum Genet, 2014, 95(2): 227-234.
- [34] FU Y, ZHOU Y, MU Y, et al. Testicular orphan receptor 4 induced hepatic stellate cells activation via the regulation of TGF- β receptor I/Smad2/3 signaling pathway [J]. Ann Hepatol, 2023, 28(1): 100775.
- [35] 赵权, 刘婧. “肝纤四项”检测在肝癌严重程度鉴别诊断中的

- 价值[J]. 实用医药杂志, 2016, 33(9): 793-794.
- ZHAO Q, LIU J. The value of the "four serum markers of liver fibrosis" in the differential diagnosis of liver cancer severity[J]. *Prac J Med Pharm*, 2016, 33(9): 793-794.
- [36] 刘晓敏, 孙慧莹, 王永福, 等. HA、ColⅣ、LN和PⅢNP-P在结缔组织病合并间质性肺病病情评估中的意义[J]. 天津医药, 2021, 49(6): 617-621.
- LIU X M, SUN H Y, WANG Y F, et al. The significance of HA, ColⅣ, LN and PⅢNP-P in the evaluation of connective tissue disease with interstitial lung disease[J]. *Tianjin Med J*, 2021, 49(6): 617-621.
- [37] 饶志红, 杨文明, 杨悦, 等. 肝豆灵汤联合神经肌肉电刺激疗法治疗痰瘀互结型Wilson病吞咽障碍的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(15): 155-162.
- RAO Z H, YANG W M, YANG Y, et al. Clinical efficacy of Gandouling decoction combined with neuromuscular electrical stimulation on dysphagia in Wilson disease with combined phlegm and stasis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(15): 155-162.
- [38] 徐磊, 张恩召, 王慧, 等. 肝豆灵汤联合认知行为疗法治疗痰瘀互结型Wilson病冲动控制障碍的疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 147-154.
- XU L, ZHANG E Z, WANG H, et al. Effect of Gandouling decoction combined with cognitive behavioral therapy on impulse control disorders in Wilson's disease with syndrome of combined phlegm and stasis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(21): 147-154.
- [39] 黄晓峰, 谢道俊, 张娟. 肝豆灵片对痰瘀互结型Wilson病肝硬化预后的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(4): 296-300.
- HUANG X F, XIE D J, ZHANG J. The effect of Gandouling tablets on the prognosis of Wilson's disease with phlegm and blood stasis in liver cirrhosis [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2024, 34(4): 296-300.
- [40] 张荣信, 杨文明, 汪美霞. 肝豆状核变性患者肝纤维化的发病机制及中医治疗[J]. 中医临床杂志, 2012, 24(3): 262-264.
- ZHANG R X, YANG W M, WANG M X. Pathogenesis and traditional Chinese medicine treatment of liver fibrosis in patients with Wilson's disease [J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2012, 24(3): 262-264.
- [41] 董薇, 郝文杰, 杨文明, 等. 肝豆状核变性肝纤维化程度与中医证型相关性研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(4): 19-23.
- DONG W, HAO W J, YANG W M, et al. Correlation between liver fibrosis degree and traditional Chinese medicine syndrome type in Wilson's disease [J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2023, 42(4): 19-23.
- [42] 杨文明, 张春海, 李瑞娟, 等. 毒邪在肝豆状核变性致病中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 109-111.
- YANG W M, ZHANG C H, LI R J, et al. The role of the "toxin evil" as an etiological factor in Wilson's disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2009, 15(11): 109-111.
- [43] 钱南南, 杨文明, 魏涛华, 等. 肝豆状核变性伏毒阻络病因病机探要[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 133-140.
- QIAN N N, YANG W M, WEI T H, et al. Etiology and pathogenesis of hepatolenticular degeneration caused by latent toxin blocking collaterals [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(12): 133-140.
- [44] XU M B, RONG P Q, JIN T Y, et al. Chinese herbal medicine for Wilson's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 277.
- [45] 张艳云, 汪美霞, 杨文明, 等. 肝脏FibroTouch技术联合血清无创肝纤维化模型观察肝豆扶木汤对肝豆状核变性肝纤维化的临床疗效[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1868-1873.
- ZHANG Y Y, WANG M X, YANG W M, et al. Study on the clinical effect of Gandou Fumu decoction on hepatic fibrosis in Wilson's disease by liver FibroTouch technique combined with serum noninvasive liver fibrosis model [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2023, 38(4): 1868-1873.
- [46] 康帅, 汪美霞, 陶庄, 等. 基于网络药理学和临床研究探讨肝豆扶木颗粒调节肝豆状核变性肝纤维化的机制[J]. 中成药, 2024, 46(9): 3099-3103.
- KANG S, WANG M X, TAO Z, et al. Exploring the mechanism of Gandou Fumu granules in regulating liver fibrosis in Wilson's disease based on network pharmacology and clinical research [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2024, 46(9): 3099-3103.
- [47] 陶庄, 汪美霞, 康帅, 等. 运脾化浊方对Wilson病铜稳态影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 140-148.
- TAO Z, WANG M X, KANG S, et al. Clinical efficacy and potential mechanism of Yunpi Huazhuo prescription on copper homeostasis in Wilson's disease [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(16): 140-148.

[责任编辑 王鑫]