

基于血清学指标原发性肝癌列线图模型的构建

葛晓璐 朱炳喜

摘要 **目的** 研究临床常用血清学指标在评估乙型肝炎肝硬化患者发生原发性肝癌的预测价值,并构建列线图预测模型。**方法** 选取2018年9月~2022年1月在徐州医科大学附属医院收治的228例乙型肝炎肝硬化患者,所有患者根据是否发生原发性肝癌分为合并肝癌组($n=114$)和单纯肝硬化组($n=114$),收集患者性别、年龄、白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、肌酐(serum creatinine, SCr)、胆碱酯酶(choline esterase, CHE)、血清Na、异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP),比较两组上述指标水平,通过多因素Logistic回归确定乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的预测指标,通过R软件构建列线图预测模型,绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,评估该预测模型的预测能力。**结果** 多因素Logistic回归分析结果显示,性别、年龄、GGT/ALT、PIVKA-Ⅱ、AFP为乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的预测指标,ROC曲线分析显示风险预测模型的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.958(95% CI: 0.933~0.983),敏感度为92.1%,特异性为91.2%。**结论** 本研究构建的列线图预测模型对乙型肝炎肝硬化患者发生原发性肝癌具有较好的预测价值,有助于临床医生在乙型肝炎肝硬化患者中甄别原发性肝癌高危人群。

关键词 乙型肝炎肝硬化 原发性肝癌 列线图 血清学指标

中图分类号 R575.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.031

Establishment of Nomogram Model of Primary Liver Cancer Based on Serological Indicators. GE Xiaolu, ZHU Bingxi, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract **Objective** To study the predictive value of serological indicators in the evaluation of primary liver cancer in hepatitis B patients with cirrhosis, and to construct a nomogram prediction model. **Methods** A total of 228 hepatitis B patients with cirrhosis admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2018 to January 2022 were enrolled. They were divided into combined primary liver cancer group ($n=114$) and simple liver cirrhosis group ($n=114$) according to whether primary liver cancer occurs. Gender, age, white blood cell (WBC), platelet count (PLT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), serum creatinine (SCr), choline esterase (CHE), serum Na, PIVKA-Ⅱ, alpha-fetal protein (AFP) were collected, the levels of the above indicators in the two groups were compared. The predictors of primary liver cancer in hepatitis B patients with cirrhosis was determined by multivariate Logistic regression analysis, and the predictive model of nomogram was constructed by R software, and receiver operator characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive ability of the nomogram model. **Results** The results of multivariate Logistic regression analysis showed that gender, age, GGT/ALT, PIVKA-Ⅱ and AFP were the predictors of primary liver cancer in hepatitis B patients with cirrhosis, and the ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the risk prediction model was 0.958 (95% CI: 0.933-0.983), the sensitivity was 92.1%, the specificity was 91.2%. **Conclusion** The nomogram prediction model constructed in this study has a good predictive value for primary liver cancer in hepatitis B patients with cirrhosis, and it is helpful for clinicians to identify high-risk population of primary liver cancer in hepatitis B patients with cirrhosis.

Key words Hepatitis B cirrhosis; Primary liver cancer; Nomogram; Serological indicators

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关

肝硬化是我国肝细胞癌的首要病因,其年发生率为3%~6%,尽管随着乙型肝炎疫苗预防免疫接种,我国肝癌发生率及病死率总体呈下降趋势,但考虑到人口规模,肝癌所造成的疾病负担仍继续加重^[1,2]。肝硬化是乙型肝炎患者发生肝癌的主要危险因素,肝癌

作者单位:221000 徐州医科大学(葛晓璐);221000 徐州医科大学附属医院消化内科(朱炳喜)

通信作者:朱炳喜,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:82200496@163.com

的预后主要取决于其分期和确诊时肝脏疾病的严重程度,晚期肝癌预后非常差,中位生存期不到 1 年,5 年生存率只有 7%^[3,4]。因此早期识别乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的高危人群对早期预防及时合理干预具有重要意义,本研究基于乙型肝炎肝硬化血清学检验,构建乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的列线图预测模型,以期甄别原发性肝癌高危人群,以达到对原发性肝癌高风险患者的早发现、早干预的目的,从而降低乙型肝炎肝硬化并发原发性肝癌的发生率及病死率。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 9 月~2022 年 1 月徐州医科大学附属医院收治入院的乙型肝炎肝硬化患者 228 例。纳入标准:(1)乙型肝炎肝硬化诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》、《肝硬化诊治指南(2019 年版)》^[5,6]。(2)原发性肝癌的诊断参照《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》中病理学诊断标准与临床诊断标准^[7]。(3)肝硬化肝癌组患者均具有明确 HBV 感染证据。排除标准:(1)转移性肝癌、伴有胆道、胃肠道及全身其他部位肿瘤。(2)同时合并其他类型病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎、各种遗传代谢性肝病等原因导致肝硬化。(3)已经经过介入、手术、化疗、放疗干预过的原发性肝癌患者。(4)严重脑、心脏、肺、肾脏功能不全患者。所有患者根据是否发生原发性肝癌分为单纯肝硬化组($n=114$)和合并肝癌组($n=114$)。

2. 研究方法:收集信息包括:患者一般资料:性别、年龄、白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、肌酐(serum creatinine, SCr)、胆碱酯酶(choline esterase, CHE)、血清 Na、异常凝血酶原(PIVKA-II)、甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)。记录并进行比较。

3. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 和 R4.1.2 对数据进行统计分析,符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两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中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U

检验,计数资料以例(百分数)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验,右偏态分布变量进行对数转换,将各临床变量采用单因素 Logistic 回归分析,有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,根据结果筛选影响乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的预测指标,应用 R 软件进行列线图模型的建立,采用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证,计算一致性指数(C-index)评估列线图模型的区分度。采用受试者工作曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评估预测模型的诊断价值,通过绘制预测结果与实际结果的校正曲线,进行一致性测试,使用 Hosmer-Lemeshow 检验判断模型的拟合优度,以 $P>0.05$ 表明模型的拟合优度较好。

结 果

1. 一般资料:两组患者在 WBC、PLT、TBil、ALB、SCr、CHE、血清 Na 方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),合并肝癌组患者在年龄、男性、AST、ALT、ALP、GGT、GGT/ALT、PIVKA-II、AFP 均高于单纯肝硬化组($P<0.05$ 或 <0.01),详见表 1。

2. 乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌预测指标的多因素分析:将右偏态分布变量进行对数处理,进行单因素 Logistic 回归,将单因素 Logistic 有统计学意义的预测指标,进一步采用向前逐步回归法进行多因素 Logistic 回归分析,纳入 $P>0.1$ 的预测指标,最终筛选出性别、年龄、GGT/ALT、PIVKA-II、AFP 为预测乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的预测指标,详见表 2。

3. 预测乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的列线图预测模型的建立:基于 R 软件,将上述多因素 Logistic 回归筛选出的预测指标代入列线图模型,结局指标选取原发性肝癌的发病风险,绘制乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的列线图预测模型,将每项预测指标对应的分值求和,通过总分找出对应的乙型肝炎肝硬化患者发生原发性肝癌的概率,详见图 1。

4. 列线图预测模型的评价:利用 ROC 曲线分析列线图预测模型预测乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的预测能力,结果显示,曲线下面积 0.958(95% CI:0.933~0.983),详见图 2,该风险预测模型能有效预测乙型肝炎肝硬化患者发生原发性肝癌。预测模型对乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的预测价值高于 PIVKA-II、AFP、GGT/ALT 单一指标,差异有统计学意义(z 分别为 3.904、4.110、7.089, $P<0.01$),详见表 3。使用 Bootstrap 法对该预测模型进行内部验证,自动抽样次数 1000 次, C 指数为 0.952,

表 1 原发性肝癌及单纯乙型肝炎肝硬化患者一般情况及血清学指标比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	合并肝癌组	单纯肝硬化组	$\chi^2/t/z$	P
年龄(岁)	58.18 ± 10.53	52.25 ± 10.53	-4.251	<0.01
性别				
男性	92(80.7)	72(63.2)	8.689	<0.01
女性	22(19.3)	42(36.8)		
WBC($10^9/L$)	4.05(3.00,5.63)	3.90(2.80,5.23)	-0.841	>0.05
PLT($10^9/L$)	95.50(63.00,142.75)	88.00(52.75,160.00)	-0.546	>0.05
AST(U/L)	43.00(27.00,69.25)	29.00(22.00,43.00)	-3.745	<0.01
ALT(U/L)	37.00(24.00,54.25)	24.00(16.00,41.50)	-3.759	<0.01
ALP(U/L)	101.00(77.75,134.75)	80.00(62.00,102.25)	-4.255	<0.01
GGT(U/L)	79.50(33.75,162.00)	28.00(17.00,46.25)	-7.092	<0.01
GGT/ALT	2.02(1.08,4.24)	1.08(0.67,1.52)	-5.923	<0.01
TBil($\mu\text{mol/L}$)	18.30(12.80,27.35)	16.85(12.00,30.70)	-0.007	>0.05
ALB(g/L)	39.75(35.25,43.03)	39.10(32.05,43.65)	-0.686	>0.05
SCr($\mu\text{mol/L}$)	61.50(53.00,70.00)	63.00(52.75,72.00)	-0.471	>0.05
CHE(IU/L)	5432.00(3904.50,6853.00)	5363.00(3203.25,7882.75)	-0.204	>0.05
血清 Na(mmol/L)	141.15(138.80,142.40)	141.00(139.00,142.9)	-0.711	>0.05
PIVKA-Ⅱ(mAu/ml)	755.50(79.00,2454.25)	22.00(17.00,30.00)	-9.903	<0.01
AFP(ng/ml)	40.60(7.63,370.96)	2.71(1.97,5.46)	-9.471	<0.01

表 2 合并肝癌组与单纯肝硬化组多因素 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	Wald	P	OR(95% CI)
性别	1.044	0.614	2.898	0.089	2.842(0.854 ~ 9.458)
年龄	0.100	0.028	13.064	<0.001	1.105(1.047 ~ 1.166)
GGT/ALT	2.839	0.764	13.817	<0.001	17.094(3.826 ~ 76.367)
PIVKA-Ⅱ	2.270	0.434	27.334	<0.001	9.682(4.134 ~ 22.677)
AFP	1.918	0.380	25.419	<0.001	6.804(3.229 ~ 14.339)
常量	-12.669	2.186	33.597	<0.001	<0.001

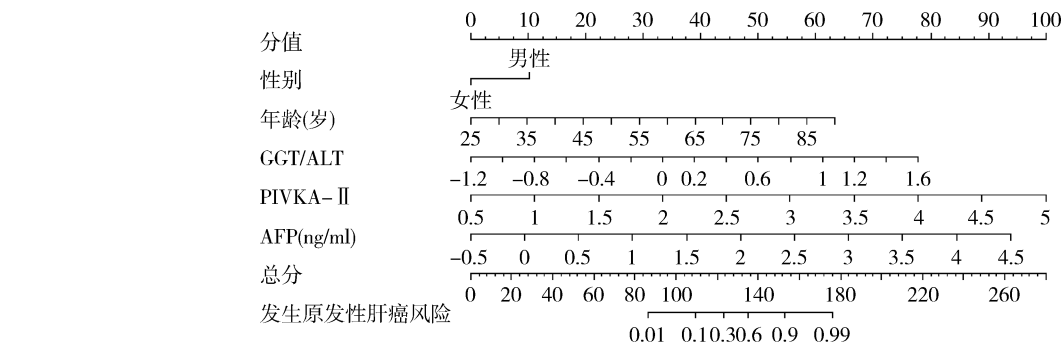


图 1 预测原发性肝癌发生风险的列线图模型

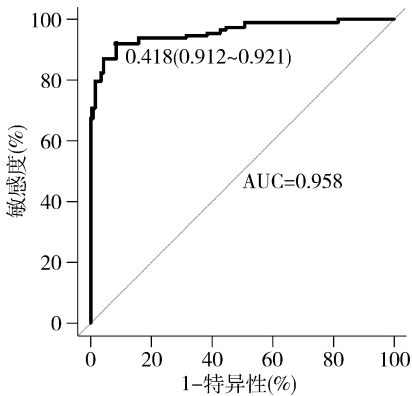


图 2 预测乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的受试者工作曲线

该预测模型具有较好的区分度,该预测模型的校准曲线显示,预测结果与实际结果之间具有较好的一致性,详见图 3。使用 Hosmer - Lemeshow 检验评估模型的拟合优度,结果显示 $P > 0.05$,表明该列线图预测模型拟合优度较好。

讨 论

慢性 HBV 感染是一个重大的全球公共卫生问题^[8]。据估计,全球有 2.4 亿人患有慢性乙型肝炎(CHB),这是世界范围内肝细胞癌的主要原因。携带 HBV 的患者患肝细胞癌的风险为 2% ~ 5%,即使在没有肝硬化的情况下也可能发展为肝细胞癌。然

表 3 血清 PIVKA - II、AFP 及预测模型对乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌预测价值的比较

变量	AUC	95% CI	P	敏感度 (%)	特异性 (%)
PIVKA - II	0.879	0.830 ~ 0.929	<0.01	80.7	93.0
AFP	0.863	0.816 ~ 0.910	<0.01	78.9	80.7
GGT/ALT	0.727	0.661 ~ 0.793	<0.01	49.1	90.4
预测模型	0.958	0.933 ~ 0.983	<0.01	92.1	91.2

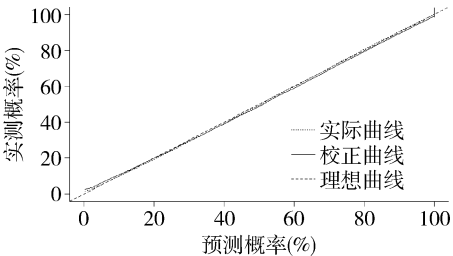


图 3 列线图预测模型的校准曲线

而,70%到90%的乙型肝炎患者在肝硬化基础上发展为肝细胞癌^[9]。现大部分患者在一经确诊时已处于晚期,已错过最佳治疗时机。因此对乙型肝炎肝硬化患者原发性肝癌的筛查至关重要,目前原发性肝癌的诊断主要依据影像学、组织活检及 AFP 为主,影像学及组织活检经济成本较高且存在辐射及造影剂等身体伤害,限制了部分患者常规使用进行肝癌监测,AFP 单独使用时敏感度不高^[10]。血清学指标是一种更经济、方便、客观及可重复性更高的筛查早期原发性肝癌的手段^[11]。本研究最终基于性别、年龄、GGT/ALT、PIVKA - II、AFP 这 5 项预测指标,应用 R 软件建立预测乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的列线图预测模型,更加直观、个体化的分析发生原发性肝癌的风险,甄别高风险人群,从而采取干预措施。

本研究分析发现,性别、年龄是乙型肝炎肝硬化患者发生原发性肝癌的危险因素。这与 Liu 等^[12]研究结果相一致。研究表明,60 岁以上人群中,肝癌发生率呈上升趋势,这可能与人口老龄化、肥胖及糖尿病患病增加等有关^[13,14]。并且年龄增长与肝癌死亡风险显著相关,其机制可能是年龄可能反映了 HBV 感染的时间长短,也可能是年龄与其他合并疾病的关系密切^[15]。性别差异在乙型肝炎相关性肝癌的发生和发展中起重要作用,这可能与雌激素的保护作用和雄激素的刺激作用相关。雌激素通过降低 HBV RNA 转录和炎性细胞因子水平而对慢性肝病的进展和乙型肝炎相关性肝细胞癌的发生具有保护作用,雄激素信号通路的过度激活而有更高的风险患上与 HBV 相关的肝细胞癌。此外,表观遗传和基因改变也可以影响性别差异对 HBV 相关肝细胞癌发生风险的影响^[16]。

PIVKA - II 是人体内维生素 K 缺乏或拮抗剂 - II 诱导的蛋白质,1984 年,Liebman 等检测了肝癌患者血清 PIVKA - II 水平,发现 91% 患者血清 PIVKA - II 显著升高^[17]。有研究显示,PIVKA - II 诊断原发性肝癌敏感度、特异性较高,被认为是很好的原发性肝癌诊断标志物^[18]。本研究结果显示,PIVKA - II 对乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌具有一定预测能力,其敏感度为 80.7%,特异性为 93.0%。AFP 是一种糖蛋白,是目前临床上诊断肝癌最常用的肿瘤标志物,但 AFP 可在其他肿瘤等疾病呈阳性,容易导致误诊和漏诊,也有部分肝癌患者 AFP 持续阴性^[19,20]。研究表明,PIVKA - II 对 AFP 阴性肝细胞癌仍有诊断价值,可作为 AFP 的补充^[21]。GGT、ALT 是临床上常用的肝脏损伤血清指标,有研究表明,GGT/ALT 对肝脏良恶性肿瘤的鉴别及早期原发性肝癌的诊断有一定价值^[22]。本研究结果表明,乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌患者血清 GGT/ALT 水平高于未并发肝癌患者,GGT/ALT 对原发性肝癌患者的早期筛查具有一定作用。PIVKA - II、AFP、GGT/ALT 3 项血清学指标联合可进一步提高对原发性肝癌的诊断能力。

本研究基于性别、年龄、GGT/ALT、PIVKA - II、AFP 这 5 项预测指标建立预测乙型肝炎肝硬化发生原发性肝癌的列线图预测模型,具有良好的区分度及准确度,可用于早期识别乙型肝炎肝硬化患者原发性肝癌的发生。由于本研究为回顾性、单中心研究,且样本量较小,期待多中心及更大样本量的前瞻性研究进一步验证及完善该列线图模型。

参考文献

- 1 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国研究型医院学会肝病专业委员会,中华医学会肝病学会分会,等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 286 - 295
- 2 曹梦迪,王红,石菊芳,等. 中国人群肝癌疾病负担:多数据来源证据更新整合分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(11): 1848 - 1858
- 3 Zhang XH, Guan L, Tian HY, et al. Risk factors and prevention of viral hepatitis - related hepatocellular carcinoma [J]. Fron Oncol, 2021, 11: 686962
- 4 Sayiner M, Golabi P, Younossi M. Disease burden of hepatocellular carcinoma: a global perspective [J]. Digest Dis Sci, 2019, 64(4): 910 - 917

(转第 19 页)

- rats by regulating Th17/Treg cell balance[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(1): 54–66
- 11 Keiko, Yasuda, Yusuke, *et al.* The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semi Immunopathol*, 2019, 41(3): 283–297
 - 12 Chen YF, Zheng JJ, Qu C, *et al.* Inonotus obliquus polysaccharide ameliorates dextran sulphate sodium induced colitis involving modulation of Th1/Th2 and Th17/Treg balance[J]. *Artif Cells Nanomed B*, 2019, 47(1): 757–766
 - 13 Chen W, Huang Y, Han J, *et al.* Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells – derived exosome [J]. *Immunologic Research*, 2016, 64(4): 831–840
 - 14 Xu FH, Yi JZ, Wang ZY, *et al.* IL – 27 regulates the adherence, proliferation, and migration of MSCs and enhances their regulatory effects on Th1 and Th2 subset generations [J]. *Immunologic Research*, 2017, 65(4): 903–912
 - 15 Dinarello CA. The IL – 1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(10): 612–632
 - 16 Deng W, Chen WW, Zhang ZY, *et al.* Mesenchymal stem cells promote CD206 expression and phagocytic activity of macrophages through IL – 6 in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Immunol*, 2015, 161(2): 209–216
 - 17 Shin TH, Kim HS, Kang TW, *et al.* Human umbilical cord blood – stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis[J]. *Cell Death & Disease*, 2016, 7(12): 2524–2535
 - 18 Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, *et al.* Anti – IL – 12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn’s disease[J]. *Cochrane DB Sys Rev*, 2019, 12(12): 1–48
 - 19 Luo XY, Meng XJ, Cao DC, *et al.* Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 16–27
 - 20 Deng SQ, Zhou XJ, Ge ZR, *et al.* Exosomes from adipose – derived mesenchymal stem cells ameliorate cardiac damage after myocardial infarction by activating S1P/SK1/S1PR1 signaling and promoting macrophage M2 polarization [J]. *Int J Biochem Cell D*, 2019, 114: 105564–105573
 - 21 Li J, Xue H, Li T, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE – / – mice via miR – let7 mediated infiltration and polarization of M2 macrophage [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 510(4): 565–572
 - 22 Li Y, Zhang D, Xu L, *et al.* Cell – cell contact with proinflammatory macrophages enhances the immunotherapeutic effect of mesenchymal stem cells in two abortion models[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(12): 908–920
 - 23 Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348: 1–68
 - 24 Lu Z, Chang W, Meng S, *et al.* Mesenchymal stem cells induce dendritic cell immune tolerance via paracrine hepatocyte growth factor to alleviate acute lung injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 372–388
 - 25 张丹丹, 韩汶润, 朱彦, 等. 中药调控免疫系统治疗动脉粥样硬化研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(12): 937–948
 - 26 Wei HX, Wang B, Li B. IL – 10 and IL – 22 in mucosal immunity: driving protection and pathology [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1315–1326
 - 27 韩睿, 李琳, 王润清, 等. 间充质干细胞来源分泌体对免疫功能调控的作用与应用前景[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(17): 2762–2769
 - 28 刘曦晴, 孙银花, 郭薇. 间充质干细胞在固有免疫中的作用研究进展[J]. *药物生物技术*, 2021, 28(6): 635–664

(收稿日期: 2022 – 05 – 19)

(修回日期: 2022 – 06 – 16)

(接第 157 页)

- 5 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 938–961
- 6 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11): 846–865
- 7 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1): 1–20
- 8 Busch K, Thimme R. Natural history of chronic hepatitis B virus infection [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2015, 204(1): 5–10
- 9 Shiani A, Narayanan S, Pena L, *et al.* The Role of diagnosis and treatment of underlying liver disease for the prognosis of primary liver cancer [J]. *Cancer Control*, 2017, 4(3): 1073274817729240
- 10 Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: new trends [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 250–261
- 11 Yang T, Xing H, Wang GQ, *et al.* A novel online calculator based on serum biomarkers to detect hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis B [J]. *Clin Chem*, 2019, 65(12): 1543–1553
- 12 Liu M, Tseng TC, Jun DW, *et al.* Transition rates to cirrhosis and liver cancer by age, gender, disease and treatment status in Asian chronic hepatitis B patients [J]. *Hepatol Inter*, 2021, 15(1): 71–81
- 13 Kim SS, Hwang JC, Lim SG, *et al.* Effect of virological response to entecavir on the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B viral cirrhotic patients: comparison between compensated and decompensated cirrhosis [J]. *Ame J Gastroenterol*, 2014, 109(8): 1223–1233
- 14 Liu ZQ, Suo C, Mao XH, *et al.* Global incidence trends in primary liver cancer by age at diagnosis, sex, region, and etiology, 1990 – 2017 [J]. *Cancer*, 2020, 126(10): 2267–2278
- 15 李敏, 苏健婷, 武珊珊, 等. 乙型肝炎肝硬化患者年龄和性别与肝病相关死亡风险的关系[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(5): 403–408
- 16 Liu WC, Liu QY. Molecular mechanisms of gender disparity in hepatitis B virus – associated hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6252–6261
- 17 Qi FM, Zhou AH, Yan L, *et al.* The diagnostic value of PIVKA – II, AFP, AFP – L3, CEA, and their combinations in primary and metastatic hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Laboratory Analysis*, 2020, 34(5): e23158
- 18 田华华, 周丽华, 高聪. 血清甲胎蛋白、碱性磷酸酶、维生素 K 缺乏诱导蛋白联合检查对原发性肝癌患者的临床意义及相关性分析[J]. *中国基层医药*, 2020, 27(23): 2846–2850
- 19 Gurakar A, Ma M, Garonzik – Wang J, *et al.* Clinicopathological distinction of low – AFP – secreting vs. high – AFP – secreting hepatocellular carcinomas [J]. *Annals Hepatol*, 2018, 17(6): 1052–1066
- 20 胡仁智, 赵世巧, 申波, 等. 血清甲胎蛋白及其异质体和异常凝血酶原对原发性肝癌的诊断价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(8): 634–637
- 21 Feng HL, Li BL, Li Z, *et al.* PIVKA – II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 401
- 22 Yang JG, He XF, Huang B, *et al.* Rule of changes in serum GGT levels and GGT/ALT and AST/ALT ratios in primary hepatic carcinoma patients with different AFP levels [J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 21(4): 743–746

(收稿日期: 2022 – 04 – 14)

(修回日期: 2022 – 04 – 19)