

丙型肝炎肝硬化患者进展为肝细胞肝癌预测模型建立及验证

武倩¹, 李英², 马燕粉¹, 仝晓宁¹, 张宁¹, 何晓璇¹, 王晓琴¹ (1. 西安交通大学第一附属医院检验科, 西安 710061; 2. 陕西省康复医院检验科, 西安 710065)

摘要: **目的** 利用实验室常用检测指标筛选丙型肝炎肝硬化患者进展为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的影响因素, 并利用这些指标建立预测模型并验证。 **方法** 收集 2020 年 6 月~2023 年 5 月在西安交通大学第一附属医院住院治疗的丙型肝炎肝硬化患者 231 例和丙型肝炎 HCC 患者 179 例作为训练集, 2023 年 6 月~2024 年 2 月住院治疗的丙型肝炎肝硬化患者 105 例和丙型肝炎 HCC 患者 86 例作为验证集。比较训练集两组研究对象的实验室常规检测指标, 应用 Logistic 回归分析筛选肝细胞癌发生的独立预测因素。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线构建模型及验证。 **结果** 训练集中 HCC 组年龄、男性比例、ALT, AST, AFP, WBC, NEU, MO, PLT, MPV, PDW, Fbg, NLR 及 PLR 水平均高于肝硬化组 ($H=-9.07\sim-2.19$), 而 INR 及 LMR 水平均低于肝硬化组 ($H=-4.49, -2.65$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$), TP, eGFR, LY 及 AST/ALT 值在两组患者间差异无统计学意义 ($H=-1.46\sim-0.15$, 均 $P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 (OR=1.048, 95% CI: 1.023~1.074)、男性 (OR=1.467, 95% CI: 1.413~1.765)、AST (OR=1.010, 95% CI: 1.002~1.019)、NEU (OR=1.186, 95% CI: 1.018~1.382)、Fbg (OR=2.245, 95% CI: 1.639~3.076) 是肝癌患者的独立危险因素 (均 $P<0.05$), 用此 5 个独立危险因素构建 HCC 列线图预测模型, 训练集 AUC (95%CI) 为 0.813 (0.771~0.854), 验证集 AUC (95%CI) 为 0.712 (0.639~0.784), Hosmer-Lemeshow 检测显示训练集 $P=0.650$, 验证集 $P=0.310$ 模型的拟合度较好。 **结论** 基于年龄、性别、AST, NEU, Fbg 建立的 HCC 预测模型具有良好的预测效能和临床应用价值。

关键词: 丙型肝炎; 肝硬化; 肝细胞癌; 预测模型

中图分类号: R735.7; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 05-006-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.002

Establishment and Validation of Prediction Model for Hepatocellular Carcinoma Progression in Patients with Hepatitis C Cirrhosis

WU Qian¹, LI Ying², MA Yanfen¹, TONG Xiaoning¹, ZHANG Ning¹, HE Xiaoxuan¹, WANG Xiaoqin¹

(1. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Shaanxi KangFu Hospital, Xi'an 710065, China)

Abstract: Objective To screen the influencing factors of hepatitis C cirrhosis patients progressing to hepatocellular carcinoma (HCC) using commonly used laboratory testing indicators, establish a prediction model using these indicators and validate them.

Methods A total of 231 patients with hepatitis C cirrhosis and 179 patients with hepatitis C HCC hospitalized at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University between June 2020 and May 2023 were enrolled as the training set, and 105 patients with hepatitis C cirrhosis and 86 patients with hepatitis C HCC hospitalized between June 2023 and February 2024 were enrolled as the validation set. The routine laboratory test indexes of the study subjects in the two groups within the training set were compared, and logistic regression analysis was applied to screen the independent predictors of hepatocellular carcinoma occurrence. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to construct the curve model and validate the model.

Results The age, male ratio, ALT, AST, AFP, WBC, NEU, MO, PLT, MPV, PDW, Fbg, NLR and PLR levels of the HCC group were higher than those of the cirrhosis group in the training set ($H=-9.07\sim-2.19$), while the levels of INR and LMR were lower than those of the cirrhosis group ($H=-4.49, -2.65$), and the differences were significant (all $P<0.05$). The differences in TP, eGFR, LY and AST/ALT values between the two groups of patients were not significant ($H=-1.46\sim-0.15$, all $P>0.05$). Multifactorial Logistic regression analysis showed that age (OR=1.048, 95% CI: 1.023~1.074), Male (OR=1.467, 95% CI: 1.413~1.765), AST (OR=1.010, 95% CI: 1.002~1.019), NEU (OR=1.186, 95% CI: 1.018~1.382) and Fbg (OR=2.245, 95% CI: 1.639~3.076) were

基金项目: 陕西省重点研发项目 (2022SF-243)。

作者简介: 武倩 (1987-), 女, 硕士, 主管技师, 主要从事临床血液检验, E-mail: 710641296@qq.com。

通讯作者: 王晓琴 (1971-), 女, 博士, 主任技师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤免疫与分子生物学。

independent risk factors for hepatocellular carcinoma patients (all $P<0.05$), and these five independent risk factors were used to construct the HCC column-line graph prediction model, with the AUC for the training set and the validation set AUC (95% CI) were 0.813 (0.771~0.854) and 0.712 (0.639~0.784), respectively, and the Hosmer-Lemeshow test showed a good fit of the model with $P=0.650$ for the training set and $P=0.310$ for the validation set. **Conclusion** The prediction model of HCC based on age, gender, AST, NEU and Fbg can have good predictive efficacy and clinical application value.

Keyword: hepatitis C; cirrhosis; hepatocellular carcinoma; prediction model

目前, 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是全球急、慢性肝病 (如肝硬化和肝细胞癌) 的主要原因之一^[1]。首次 HCV 感染者通常无明显症状, 大约有 30% (15%~45%) 的急性感染者在未来 6 个月内自行清除丙肝病毒, 然而, 其余 70% (55%~85%) 的患者会发展为慢性丙型肝炎, 继而引起肝脏纤维化、肝硬化, 最后进展为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[2-3]。据统计, 目前全球感染 HCV 的人数已达 5 850 万, 每年约有 175 万例新发感染者^[1,4-5]。我国作为世界上 HCV 感染率较高的国家之一, 在全球 HCV 感染者中所占比例约为 14%^[6]。虽然直接抗病毒药物 (direct-acting antivirals DAA) 使丙型肝炎的治愈率大幅提高, 但每年新感染 HCV 的人数远多于接受治疗的人数, 进而导致 HCV 感染者发生肝脏并发症 (包括 HCC) 的风险增加^[4]。目前现有生物标记物在诊断慢性 HCV 感染导致的肝硬化患者的 HCC 方面的效用有限^[7-8], 且由于我国慢性肝病患者基数庞大, 各地卫生医疗资源分布不均衡, 尤其是在基层医院, 目前尚未全面普及 HCC 筛查工作。因此, 确定可靠可及的丙型肝炎的早期筛查生物标志物至关重要。本研究旨在基于实验室常用检测指标建立筛选 HCV 肝硬化患者进展为 HCC 的影响因素及预测模型, 为基层医院的 HCC 筛查和预防提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究, 研究对象为 2020 年 6 月~2023 年 5 月在西安交通大学第一附属医院住院治疗的丙型肝炎肝硬化患者 231 例和丙型肝炎 HCC 患者 179 例作为训练集。2023 年 6 月~2024 年 2 月住院治疗的丙型肝炎肝硬化患者 105 例和丙型肝炎 HCC 患者 86 例作为验证集。遵循保密原则并保证样本信息不外泄。纳入标准: ①年龄 18~90 岁; ②临床上诊断为 HCV 肝硬化或由 HCV 肝硬化发展为 HCC 的患者。排除标准: ①检测数据缺失较多的患者; ②并发有其他病毒性肝炎者、酒精性肝病、自身免疫型肝炎、脂肪肝以及其他肝脏疾病导致的肝硬化患者; ③并发其他疾病的患者, 如心脏疾病、血液疾病的患者。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪 (日本 Hitachi 公司); 雅培 I2000 (美国 Abbott 公司); STA-R Evolution (法国 stago 公司); SYSMEX XN-9000 (日

本 SYSMEX 公司); Cobas E601 (瑞士 Roche 公司) 及其原装配套试剂。

1.3 方法 所有受试者空腹 12 h 以上, 于次日清晨采集肘静脉血 5 ml 室温静置 30 min, 4 ℃ 3 000 × g 离心 10min 分离血清, 同时采集 2ml 全血至 EDTA-K₂ 抗凝管。采用 Hitachi7600 检测天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT)、AST/ALT 比值、总蛋白 (total protein, TP)、肾小球滤过率 [eGFR (CKD-EPI)]; 雅培 I2000 检测丙型肝炎抗体 (hepatitis C antibody, 抗-HCV); STA-R Evolution 检测纤维蛋白原 (fibrinogen, Fbg); SYSMEX XN-9000 检测白细胞 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞 (neutrophil, NEU)、淋巴细胞 (lymphocyte, LY)、单核细胞 (monocyte, MO)、血小板 (platelet, PLT)、血小板平均体积 (mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW)、中性粒细胞-淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞-单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR); Cobas E601 检测甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)。所有指标检测严格按照仪器操作规程进行, 所有项目质量控制都在控。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 24.0 (美国 IBM 公司) 进行统计。连续变量以中位数 (IQR) 表示。分类变量用频率 (%) 表示。应用非参数检验进行统计, 定量比较采用 Mann-Whitney U test 检验, 定性比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归分析来筛选 HCC 发生的独立危险因素。使用 R 语言包 3.6.3 版本, 制作列线图, 应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线、Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验和校准曲线评价模型性能。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集两组患者临床特征及实验室指标比较 见表 1。训练集中 HCC 组年龄、男性比例, ALT, AST, AFP, WBC, NEU, MO, PLT, MPV, PDW, Fbg, NLR 及 PLR 水平均高于肝硬化组, 而 INR 和 LMR 水平均低于肝硬化组, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); TP, eGFR, LY 及

AST/ALT 值在两组患者间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表1 肝硬化患者与 HCC 患者临床特征及实验室指标比较 [n(%), M (Q1, Q3)]

项 目	肝硬化组 (n=231)	HCC 组 (n=179)	χ^2/H 值	P 值
年龄 (岁)	57 (51, 66)	63 (56, 69)	-4.30	0.000
性别	男	127 (54.98)	5.55	0.018
	女	104 (45.02)		
ALT (U/L)	23.00 (16.00, 39.00)	38.00 (22.00, 73.00)	-5.80	0.000
AST (U/L)	28.00 (20.00, 40.00)	43.00 (28.00, 75.00)	-6.75	0.000
TP (g/L)	63.50 (57.50, 68.50)	62.40 (57.90, 67.60)	-0.25	0.797
eGFR (mL/min/1.73m ²)	102.68 (88.94, 113.81)	101.82 (90.73, 113.55)	-0.15	0.878
AFP(ng/ml)	3.18 (2.00, 6.34)	17.50 (4.09, 582.00)	-9.07	0.000
WBC ($\times 10^9/L$)	3.41 (2.30, 4.73)	4.66 (3.27, 6.53)	-5.63	0.000
NEU ($\times 10^9/L$)	2.14 (1.46, 3.35)	3.71 (2.34, 5.80)	-7.57	0.000
LY ($\times 10^9/L$)	0.67 (0.43, 1.11)	0.76 (0.51, 1.14)	-1.46	0.143
MO ($\times 10^9/L$)	0.27 (0.18, 0.40)	0.35 (0.23, 0.54)	-4.11	0.000
PLT ($\times 10^9/L$)	72.00 (48.00, 109.00)	94.00 (58.00, 154.00)	-3.68	0.000
MPV (fl)	10.90 (10.10, 12.20)	11.30 (10.40, 12.30)	-2.19	0.028
PDW (fl)	16.30 (15.90, 16.70)	16.40 (16.10, 16.80)	-2.52	0.011
INR	1.27 (1.14, 1.42)	1.17 (1.08, 1.30)	-4.49	0.000
Fbg (g/L)	1.97 (1.58, 2.54)	2.66 (2.18, 3.58)	-7.82	0.000
NLR	3.17 (1.88, 5.19)	5.02 (3.04, 8.03)	-5.32	0.000
PLR	103.92 (70.46, 149.19)	121.64 (79.91, 185.61)	-2.35	0.018
LMR	2.70 (1.63, 3.86)	2.33 (1.33, 3.23)	-2.65	0.007
AST/ALT	1.17 (0.89, 1.56)	1.16 (0.83, 1.81)	-0.59	0.552

2.2 肝硬化进展为 HCC 的多因素 Logistic 分析 见表2。将差异具有统计学意义的指标进行多重共线性检验,结果显示所有指标间无共线性 ($VIF<5$)。将性别、年龄、ALT, AST, AFP, WBC, NEU, MO, PLT, MPV, PDW, INR, Fbg, NLR, PLR 和 LMR 纳入二元 Logistic 多因素回归模型,结果显示,年龄 (OR=1.048, 95% CI: 1.023~1.074), 男性 (OR=1.476, 95% CI: 1.413~1.765), AST (OR=1.010, 95% CI: 1.002~1.019), NEU (OR=1.186, 95% CI: 1.018~1.382), Fbg (OR=2.245, 95% CI: 1.639~3.076) 是肝癌患者的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。

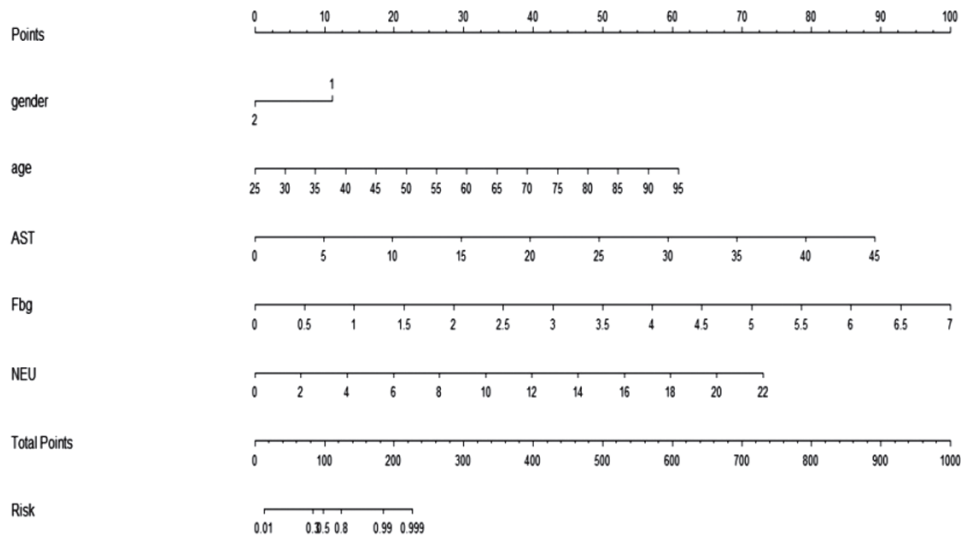
2.3 肝癌预测模型的建立及验证 将年龄、性别、AST, NEU, Fbg 纳入预测模型构建列线图并绘制 ROC 曲线,见图1。计算 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC)。训练集 AUC 为 0.813 (95% CI: 0.771~0.854) 见图2, 验证集 AUC 为 0.712 (95% CI: 0.639~0.784) 见图4, 表明该模型预测肝硬化患者发生 HCC 概率的区分度较好。Hosmer-Lemeshow 检测模型的拟合度显示,训练集 $P=0.650$, 验证集 $P=0.110$, 所建模型拟合度较好。最后通过校准曲

线评价模型一致性见图3、图5, 结果显示标准曲线 (斜率为1的直线) 与校准曲线 (实曲线) 贴合良好, 表示模型预测的 HCC 发病概率和实际发病情况较一致, 模型的一致性较好。

3 讨论

丙型肝炎病毒相关肝硬化患者在病毒学治愈后仍有罹患 HCC 的高风险, 应继续监测 HCC^[9-12]。在所有癌症中, HCC 的五年生存率最差^[13]。若早期发现并进行根治性的治疗, 患者五年生存率可超过 70%^[13]。因此, 对于预后改善, HCC 的早期检测是必不可少的, 目前指南建议高危患者每 6 个月进行一次 HCC 超声监测, 然而在临床实际工作中对早期 HCC 检测的敏感度较低^[14-15]。因此, 寻找更便捷、低成本、可重复的 HCC 筛查方法迫在眉睫。本研究基于实验室常规指标分析发现年龄、性别、AST, NEU 和 Fbg 是肝癌患者的独立危险因素, 且以上述独立影响因素构建的丙型肝炎肝硬化患者进展为肝癌风险预测模型具有较好的区分度、校准度和临床应用性能, 为临床早期诊断提供了更加可靠的依据。

表 2 肝硬化进展为 HCC 影响因素的 Logistic 多因素分析						
因素	相关系数	标准误差	瓦尔德	OR 值	95% 置信区间	P 值
性别	-0.647	0.261	6.127	0.524	0.314~0.874	0.013
年龄	0.047	0.013	13.996	1.048	1.023~1.074	0.001
ALT (U/L)	-0.002	0.003	0.394	0.998	0.992~1.004	0.530
AST (U/L)	0.010	0.004	6.000	1.010	1.002~1.019	0.014
AFP(ng/ml)	0.000	0.000	3.759	1.000	1.001~1.003	0.053
WBC (× 10 ⁹ /L)	0.015	0.011	1.719	1.015	0.993~1.037	0.190
NEU (× 10 ⁹ /L)	0.171	0.078	4.796	1.186	1.018~1.382	0.029
MO (× 10 ⁹ /L)	0.125	0.660	0.036	1.133	0.311~4.128	0.850
PLT (× 10 ⁹ /L)	-0.001	0.002	0.176	0.999	0.995~1.004	0.675
PDW (fl)	0.177	0.143	1.540	1.194	0.902~1.580	0.215
MPV (fl)	0.068	0.093	0.543	1.071	0.893~1.284	0.461
INR	-0.504	0.631	0.638	0.604	0.175~2.081	0.424
Fbg (g/L)	0.809	0.161	25.386	2.245	1.639~3.076	0.001
NLR	0.005	0.031	0.027	1.005	0.946~1.068	0.870
PLR	-0.001	0.002	0.158	0.999	0.996~1.003	0.691
LMR	0.010	0.051	0.036	1.010	0.914~1.115	0.850



注：由于其他变量取值范围较窄，而 AST 取值范围较宽，因此，列线图 AST 数据统一缩小 10 倍。

图 1 HCC 诊断预测模型列线图

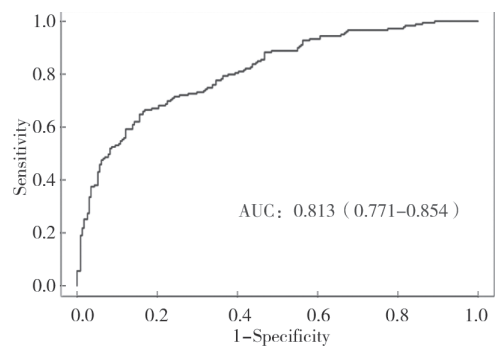


图 2 训练集肝细胞癌诊断预测模型 ROC 曲线

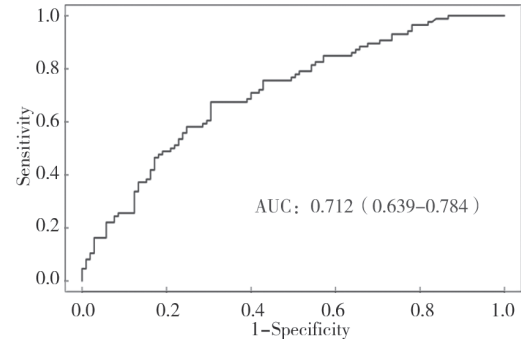


图 3 训练集肝癌诊断预测模型校准曲线

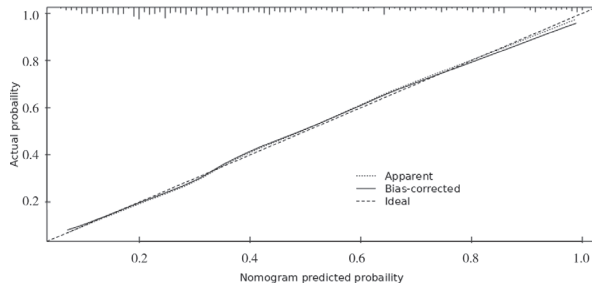


图4 验证集肝细胞癌诊断预测模型 ROC 曲线

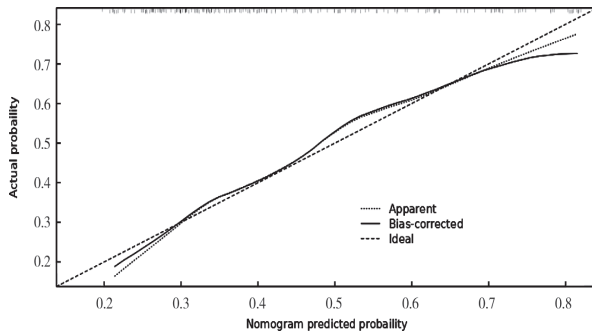


图5 验证集肝癌诊断预测模型校准曲线

部分肝脏疾病的发病率随着年龄的增长而增加,晚期肝病在老年患者中的发病率高于年轻患者。RUŽIĆ 等^[16]的研究显示,男性、年龄较大是新发 HCC 人群的特点。周莉等^[17]对 644 例慢性 HCV 感染患者研究发现,年龄较大的肝硬化患者更易发生 HCC,提示在感染病程不确定时,对初诊 HCV 感染时年龄较大的患者更应警惕 HCC 的发生风险。在我国指南中,肝纤维化和肝癌的风险评估模型中均有“年龄”这项指标^[18]。与之前研究相似,本研究结果提示年龄及男性与 HCC 发生相关。

氨基转移酶是临床上用来判断肝细胞膜是否有损伤的最直接的生化检查,肝脏损伤时,肝功能中 ALT,AST 首先会有不同程度的升高,但不平行。ALT,AST 是反映肝细胞损伤敏感程度的重要指标^[19]。如果肝细胞受到损伤,其中的 ALT,AST 就会被释放出来,流入血液,导致血清中 ALT,AST 含量升高^[20]。陈桦^[21]的研究显示乙肝相关性肝癌组血清 AST 水平含量均高于肝硬化组。本研究发现,丙型肝炎相关性肝癌组血清 AST 水平含量也高于肝硬化组,且是 HCC 的独立危险因素。

中性粒细胞可促进肿瘤进展,并可用于预测 HCC 患者的生存期,准确性较高。MARGETTS^[22]等对 1 168 例 HCC 患者进行研究,发现中性粒细胞与 HCC 的预后有独立关联。这些数据进一步证明中性粒细胞作为肿瘤进展和病情恶化促进因素^[22]。我们的研究结果提示中性粒细胞是肝细胞癌的独立危险因素。

Fbg 是一种血浆糖蛋白,由肝细胞合成并分泌,通过凝血酶可转化为纤维蛋白,是凝血与止血

过程中一种重要的凝血因子^[23]。在本研究中,纤维蛋白原是肝细胞癌的独立危险因素,其机制可能是纤维蛋白原可以促进肿瘤中新生血管形成,而沉积于肿瘤组织中的纤维蛋白原又作为肿瘤细胞黏附和迁移的细胞外基质,促进肿瘤转移^[24]。ZHANG 等^[25]对 308 例 HCC 患者的研究显示,血浆纤维蛋白原升高与晚期 HCC 分期及预后不良独立相关。LIU 等^[26]研究提示纤维蛋白原和 D-二聚体水平在癌症发生后升高,可作为预测 HCC 不良肿瘤特征和预后的简单而有效的指标。FU 等^[27]报道术前纤维蛋白是预测 HCC 患者预后的独立有效指标,纤维蛋白水平越高,预示着预后越差。

本研究存在一定的局限性:我们的研究为单中心回顾性研究,且由于样本量有限,不一定具有普适性,后期需更大样本量的前瞻性研究进一步验证。总之,本研究基于年龄、性别、AST,NEU 及 Fbg 建立了慢性丙型肝炎感染者肝硬化进展为 HCC 新型的、简单准确同时临床基层医院可用的预测模型,该模型具有良好的区分度和校准度,能够对肝硬化进展为 HCC 提供预测。

参考文献:

- [1] World Health Organization. 2022. Hepatitis C[EB/OL]. (2022-06-24) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- [2] ABDELHAKAM S A, OTHMAN M A. Chapter 2.2- Social, cultural, and political factors influencing HCV in developing countries[J]. Hepatitis C in Developing Countries, 2018: 33-38.
- [3] KOSHIOL J, ARGIRION I, LIU Zhiwei, et al. Immunologic markers and risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected individuals[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2021, 54(6): 833-842.
- [4] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study[J]. The Lancet-Gastroenterology & Hepatology, 2022, 7(5): 396-415.
- [5] World Health Organization. Global progress report on HIV, Viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021[EB/OL]. (2021-07-15) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.
- [6] Polaris Observatory-CDA Foundation. The authoritative resource for epidemiological data, modeling tools, training, and decision analytics to support global elimination of hepatitis B and C by 2030[EB/OL]. (2022-08-06) <https://cdafound.org/polaris/>.
- [7] LI Jian, QIYU Sun, WANG Tiezheng, et al. Improving the detection of hepatocellular carcinoma using serum AFP expression in combination with GPC3 and micro-RNA miR-122 expression[J]. Open Life Sciences, 2019, 14: 53-61.

- [8] MOSTAFA M A, KAISAR H H, GHAI R S, et al. Study for the significance of osteopontin vs alpha fetoprotein as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with HCV[J]. QJM An International Journal of Medicine, 2023, 116(Suppl 1): head069. 387.
- [9] EL-SERAG H B, KANWAL F, RICHARDSON P, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection[J]. Hepatology(Baltimore,Md), 2016, 64(1): 130-137.
- [10] INNES H, BARCLAY S T, HAYES P C, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen[J]. Journal of Hepatology, 2018, 68(4): 646-654.
- [11] VAN DER MEER A J, FELD J J, HOFER H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication[J]. Journal of Hepatology, 2017, 66(3): 485-493.
- [12] IOANNOU G N, BESTE L A, GREEN P K, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores[J]. Gastroenterology, 2019, 157(5): 1264-1278.e4.
- [13] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet(London,England), 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [14] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Hepatology, 2012, 56(4): 908-943.
- [15] HEIMBACH J K, KULIK L M, FINN R S, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology(Baltimore,Md), 2018, 67(1): 358-380.
- [16] RUŽIĆ M, PELLICANO R, FABRI M, et al. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma: a narrative review[J]. Panminerva Medica, 2018, 60(4): 185-191.
- [17] 周莉, 郭洁, 刘钰佩, 等. 慢性丙型肝炎病毒感染患者获得持续病毒学应答后肝细胞癌发生的危险因素[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(10): 607-612.
- ZHOU Li, GUO Jie, LIU Yupei, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2022, 40(10): 607-612.
- [18] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(1): 9-28.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2019 version)[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38(1): 9-28.
- [19] 余明杰, 王萍, 韩媛媛, 等. 肝功能指标及肝纤维化标志物在乙型肝炎患者中的测定意义研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13): 2912-2915.
- YU Mingjie, WANG Ping, HAN Yuanyuan, et al. Significance of determination of liver function indexes and liver fibrosis markers in differential diagnosis of patients with hepatitis B[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2017, 27(13): 2912-2915.
- [20] 陈芳洁, 王秀敏. 丙型肝炎患者治疗期间 HCV RNA 含量变化及其与血清 ALT, 前白蛋白、总胆红素的相关性研究[J]. 肝脏, 2017, 22(9): 827-830.
- CHEN Fangjie, WANG Xiumin. Study on the changes of HCV RNA level and its correlation with serum ALT, prealbumin, and total bilirubin during the treatment of hepatitis C patients[J]. Chinese Hepatology, 2017, 22(9): 827-830.
- [21] 陈桦. 三种常见血清肝酶在乙型肝炎相关性肝癌中表达的价值研究[J]. 中国基层医药, 2019, 26(9): 1097-1100.
- CHEN Hua. Expression of three common serum enzymes in patients with hepatitis B related hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2019, 26(9): 1097-1100.
- [22] MARGETTS J, OGLE L F, CHAN S L, et al. Neutrophils: driving progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma?[J]. British Journal of Cancer, 2018, 118(2): 248-257.
- [23] DAVALOS D, AKASSOGLU K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. Seminars in Immunopathology, 2012, 34(1): 43-62.
- [24] HUANG Guanqun, JIANG Hui, LIN Ye, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Cancer Management and Research, 2018, 10: 5027-5041.
- [25] ZHANG Xiang, LONG Qiang. Elevated serum plasma fibrinogen is associated with advanced tumor stage and poor survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. Medicine, 2017, 96(17): e6694.
- [26] LIU Zhikun, GUO Haijun, GAO Feng, et al. Fibrinogen and D-dimer levels elevate in advanced hepatocellular carcinoma: high pretreatment fibrinogen levels predict poor outcomes[J]. Hepatology Research, 2017, 47(11): 1108-1117.
- [27] FU Shunjun, JI Fei, HAN Ming, et al. Prognostic value of combined preoperative fibrinogen and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 4301-4312.

收稿日期: 2024-03-06

修回日期: 2024-04-02