

原发性肝细胞癌相关风险评估模型的最新研究进展

张乔盟¹, 杨蕊菲¹, 冯飞雪^{1,2}, 张雨馨¹, 王战争², 周嘉迪², 马艳侠¹ (1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西咸阳 712000)

摘要: 肝细胞癌(HCC) 是世界上最常见的恶性肿瘤之一。目前, 超声结合生物标志物甲胎蛋白(AFP) 的传统早筛方式在灵敏度和特异度方面存在不足。近年来, 基于统计学方法的肝癌风险评估模型因具有效能良好、非侵入性和易于推广等诸多优点而被广泛的开发和验证。目前, 针对慢性肝病患者、乙型丙型肝炎患者、肝硬化患者以及普通人群都建立了适应其特点的肝癌风险评估模型。该综述的目的是通过分析目前肝癌风险评估模型的研究现状及发展, 为临床诊疗和科研提供帮助。

关键词: 原发性肝癌; 肝细胞癌; 风险评估模型

中图分类号: R735.7; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 01-203-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.039

Latest Research Progress on Risk Scoring Models for Primary Hepatocellular Carcinoma

ZHANG Qiaomeng¹, YANG Ruifei¹, FENG Feixue^{1,2}, ZHANG Yuxin¹, WANG Zhanzheng², ZHOU Jiadi², MA Yanxia¹ (1. College of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent malignant tumors worldwide. The traditional early screening modality of ultrasound, when combined with the biomarker alpha-fetoprotein (AFP), is deficient in sensitivity and specificity. In recent years, HCC risk assessment models based on statistical methods have been widely developed and validated due to advantages such as good efficacy, non-invasiveness, and ease of generalization. Currently, HCC risk assessment models adapted to the characteristics of patients with chronic liver disease, patients with hepatitis B and C, patients with cirrhosis, and the general population have been developed. The purpose of this review is to assist clinical diagnosis treatment, and scientific research by analyzing the current research status and development of liver cancer risk assessment models.

Keywords: Primary hepatocellular carcinoma; hepatocellular carcinoma; risk assessment models

肝癌主要分为肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和HCC-ICC混合型三种病理类型, HCC是最常见的肝癌形式。根据中国癌症中心统计报告, 2022年中国肝癌死亡数为31.6万例, 位列癌症死因第二位^[1]。但在肝癌早期, 患者接受治疗后, 其5年生存率可超过60%~80%。说明肝癌的早期诊断是提高预后的关键之一。然而由于甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)在某些HCC病例中并不升高, 且超声波对小病变不敏感等原因, 中国早期HCC诊断率不到30%^[2]。因此, 发掘新的肝癌早筛方法尤为重要。目前, 基于不同变量的HCC风险评估模型已多有报道。简单、适用的HCC风险评估模型在识别风险人群、早期诊断、病程监测、预后评估等方面有重要的指导意义, 针对HCC高危人群提前干预治疗或改变生活方式, 可以有效地降

低死亡率^[3]。本文将综述近年来国内外具有代表性的HCC风险评估模型的优缺点与最新研究进展, 为HCC的早期诊断和治疗提供参考。

1 HCC 风险评估模型概述

风险评估模型是一种通过纳入多个变量(如临床指标、生化指标、影像学等)预测疾病发生情况的统计学模型^[4]。HCC主要与乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染有关, 其他危险因素还包括黄曲霉毒素暴露、饮酒、吸烟、肥胖、糖尿病、慢性肝病等。抗病毒治疗是阻止慢性乙型肝炎患者(chronic hepatitis b patients, CHB)进展到HCC的重要措施, 而干预治疗的前提是准确识别出高危人群。中国《肝癌三项(AFP, AFP-L3%, DCP)与GALAD, 类GALAD模型临床应用专家共识(2023版)》^[5]推荐在超声和肝癌三项检查的基础上, 辅助使用GALAD, 类GALAD等肝癌风险评估模型,

基金项目: 咸阳市重点研发计划(No: L2022ZDYFSF002)。

作者简介: 张乔盟(1996-), 男, 在读硕士, 研究方向: 临床检验, E-mail: 17602906196@163.com。

通讯作者: 马艳侠(1975-), 女, 主任技师, 主要从事生化检验, E-mail: zhmazhch81763@163.com。

周嘉迪(1990-), 女, 在读博士, 研究方向: 免疫检验, E-mail: 1191861184@qq.com。

对人群进行危险分层和精准预警。

目前, HCC 风险评估模型的变量通常包括患者年龄、性别、病毒活性以及与肝硬化相关的各种因素。近年来的研究也发现了一些与 HCC 相关的新指标。表观遗传学标志物, 例如 miRNA 分析^[6]和特定基因的高甲基化、基因标志物, 例如 BUB1, BUB1B, CDC20 等都与 HCC 高度相关^[7]。最近的一项研究结果表明, 血清高尔基体糖蛋白 73 与巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 水平与 HCC 的 TNM 分期和患者预后均存在一定关系^[8]。这些新标志物也可作为构建 HCC 风险模型的参数, 帮助预测 HCC 的发生发展。此外, 通过纳入生活因素等更宽泛的指标, HCC 风险评估模型从专注于具有特定健康风险的人群逐步扩展到普通人群, 实现了更广泛的筛查和风险评估^[9]。

2 HCC 风险评估模型简介与评价

2.1 慢性肝病患者 HCC 风险模型 GALAD 评分: GALAD 评分由英国学者 JOHNSON 等开发, 包含性别、年龄、AFP, 甲胎蛋白异质体百分比 (alpha-fetoprotein L3%, AFP-L3%) 和血清脱- γ -羧基凝血酶原 (DCP) 5 种参数^[10]。GALAD 评分主要用于不同病因的慢性肝病的 HCC 风险评估, 如乙型肝炎、丙型肝炎和非病毒性肝病。GALAD 评分的 AUC 值为 0.95, 显著高于超声检测的 AUC 值 0.82^[11], 表明其对早期 HCC 有良好的识别率。当 GALAD 模型截断值为 1.71 时, 其诊断 HCC 的灵敏度和特异度分别为 88.07%, 81.12%^[12]。虽然 GALAD 评分被多次验证, 但是在部分 HCC 患者中, 早期 AFP 水平并不升高。同时, AFP-L3 水平易受急性或暴发性肝炎、妊娠等多因素影响。由于这两个关键参数的不稳定性, 利用 GALAD 评分诊断 HCC 仍然具有不小的挑战^[13]。

2.2 肝硬化背景下 HCC 风险模型 THRI 评分: 多伦多 HCC 风险指数 (Toronto HCC risk index, THRI) 模型由加拿大多伦多大学肝病中心 SURAJ 等开发, 纳入了 2 079 例肝硬化患者, 包含年龄、性别、病因和血小板水平四种参数, 共 366 分; 低危组 (< 120 分)、中危组 (120 ~ 240 分) 和高危组 (> 240 分)^[14]。该风险指数特点是为肝硬化患者进行风险分层提供了有价值的工具。THRI 评分表明, 即便肝硬化患者已经作为 HCC 的重点监测人群, 仍然有进一步分层的必要性。我国学者对 THRI 评分验证时发现: THRI 评分的灵敏度较高, 但特异度较低^[15]。由于病因在模型中的权重较大, 所以预测结果可能因人群差异而有所不同。当病因符合模型设计时, THRI 评分准确度高, 而超出设计范围则可能不够可靠。

2.3 未经治疗的 HBV 感染者 HCC 风险模型

2.3.1 REACH-B 评分: REACH-B 评分由中国台湾学者 YANG 等^[16]开发, 纳入了台湾 3 584 例无肝硬化的 HBV 感染者, 包含性别、年龄、谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、HBeAg 状态和血清 HBV-DNA 载量 5 个参数。REACH-B 评分总计 17 分: 低危组 (≤ 5 分)、中危组 (6 ~ 11 分) 和高危组 (12 ~ 17 分)。REACH-B 评分的特点是用于预测未接受抗病毒药物治疗的 CHB 患者发生 HCC 的风险。REACH-B 评分已在不同的队列研究中得到验证, 结果显示其在第三年、第五年、第十年等不同的时间点显示出良好的预测效能^[17]。起初 REACH-B 评分的参数中不包括肝硬化变量, 但后来的研究证实了 HBsAg 是 HCC 的另一个独立预测因子^[18]。于是研究人员对 REACH-B 评分进行了修订, 建立了 REACH-BII 评分。虽然 REACH-BII 评分的 AUC 有所改善, 但是却没有提供明确的临界值, 因此无法对患者进行有效分类^[19]。

2.3.2 乙肝患者肝癌远期风险预测 (AGED 评分): AGED 评分模型由上海交通大学仁济医院和启东人民医院合作开发, 共纳入 628 例 HBsAg 阳性和 760 例 HBsAg 阴性 HBV 感染者的数据, 包含年龄、性别、HBeAg 和 HBV-DNA 水平 4 个变量。AGED 模型总分 12 分: 低危组 (≤ 4 分)、中危组 (5 ~ 9 分) 和高危组 (10 ~ 12 分)。该模型在第 5 年、10 年、15 年和 20 年等不同时间点, AUC 值分别为 0.76, 0.76, 0.79 和 0.80^[20]。AGED 评分的特点是用于监测未接受抗病毒药物治疗的 CHB 患者中的非肝硬化人群患 HCC 的风险。AGED 评分与 REACH-B 评分的主要区别在于是否纳入 ALT, 因为 ALT 在血清中存在不稳定性, 不适合作为 HCC 的预测因素, 这也是 AGED 评分模型的一点优化。

2.4 接受治疗的 HBV 感染者 HCC 风险模型

2.4.1 mREACH-B 评分: 韩国延世大学的学者李惠媛等, 在 REACH-B 风险模型的基础上, 通过将其中的 HBV-DNA 值替换为弹性成像超声的肝硬度值 (liver stiffness, LS), 建立了 mREACH-B 评分^[21]。由于核苷酸类逆转录病毒药物 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) 和免疫调节剂的广泛使用, 大多数患者可以实现完全的病毒学应答 (complete virological response, CVR)^[22]。因此 REACH-B 评分中的 HBV-DNA 水平对 HCC 预测的意义显著降低, 而 LS 不受 CVR 的影响, 成为 mREACH-B 评分的一大优势。JUNG^[23]等人对 mREACH-B 评分进行了验证, 发现在抗病毒治疗的 CHB 患者中, mREACH-B 评分比 REACH-B 评分更加适合 CVR 的时代背景。

2.4.2 PAGE-B 评分: PAGE-B 模型是雅典学者

GEORGE 等为高加索人群开发的 HCC 预测模型, 包括年龄、性别和血小板计数 3 个参数。PAGE-B 评分总分 25 分: 低危组 (0 ~ 9 分)、中危组 (10 ~ 17 分) 和高危组 (18 ~ 25 分), PAGE-B 评分在 < 10, 11 ~ 17, > 17 时, 其五年累计 HCC 发病率在建模集和验证集数据中分别为 0%, 3%, 17% 和 0%, 4%, 16%。PAGE-B 模型的特点是针对长期口服抗病毒药物恩替卡韦 (Entecavir, ETV) 或替诺福韦 (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 治疗的白种人 CHB 患者进行 HCC 风险评估。由于肝硬化变量对模型的 C 指数增益很小, 所以 PAGE-B 评分没有纳入肝硬化变量^[24]。KIM 等^[25]在亚洲 CHB 患者中验证 PAGE-B 评分时, 发现该评分相对 REACH-B 评分更加适合亚洲人群 (3 年时 AUC 0.777 vs 0.602)。

2.4.3 mPAGE-B 评分: 韩国江原大学的学者 KIM 等为了增强 PAGE-B 评分在亚洲 CHB 患者中的预测效能, 在 PAGE-B 评分中加入了一个清蛋白水平的变量建立了 mPAGE-B 评分^[26]。mPAGE-B 评分纳入了 3 001 例接受 ETV 或 TDF 的亚洲 CHB 患者, 包含四个变量: 分别是年龄、性别、血小板计数和清蛋白水平。mPAGE-B 评分总分 21 分: 低危组 (≤ 8 分)、中危组 (9 ~ 12 分) 和高危组 (13 ~ 21 分)。一项回顾性研究显示, mPAGE-B 评分可以显著减少 CHB 患者在专科门诊的就诊次数, 采用 mPAGE-B 评分后, 年龄 ≤ 40 岁的 CHB 患者一年内仅需就诊一次, 这有助于降低医疗资源的消耗, 提高患者的生活质量^[27]。

2.4.4 sAGE-B 评分: sAGE-B 评分由韩国延世大学的学者全慧妍等开发, 经过对 PAGE-B 队列中的 1 427 例 CHB 患者进行了 5 年以上的随访后发现: 年龄超过 50 岁、患有肝硬化以及在治疗的第五年时 LS 达到 12kPa 以上, 这些因素与 HCC 风险的增加存在独立相关性^[28]。sAGE-B 评分包含 3 个参数分别是年龄、基线肝硬化状态和服用 ETV 或 TDF 治疗后第 5 年的 LS。总分 15 分: 低危组 (≤ 5 分)、中危组 (6 ~ 10 分) 和高危组 (11 ~ 15 分)。CHON 等人在亚洲人群中验证了 sAGE-B 评分, 其性能明显优于 PAGE-B 评分和 mPAGE-B 评分, 但与 mREACH-B 相当^[29]。

2.5 中国人群 HCC 风险模型 (aMAP 评分) aMAP 风险评分由中国南方医科大学的学者樊蓉等提出, aMAP 评分试图建立一个通用的评分系统来评估人群中的 HCC 患病风险。模型变量涉及年龄、性别、清蛋白水平、胆红素和血小板计数。总分 100 分: 低危组 (0 ~ 50 分)、中危组 (50 ~ 60 分) 和高危组 (60 ~ 100 分)^[30]。该模型的特点是既可以评估不同病因, 也可以评估不同种族肝炎患者的 HCC

风险。GUI 等^[31]对 aMAP 评分进行了外部验证, 发现在与 mPAGE-B 和 PAGE-B 等模型比较时, aMAP 评分的 C 指数最高, 为 0.724。aMAP 评分的预测性能可能会随着时间的推移而变化, 在接受抗病毒治疗的患者中, aMAP 评分的预测性能可能会随着时间的推移而变化, 但这些变化并不一定与 HCC 的发展相关^[31]。因此 aMAP 评分不太适用于精准分层的人群的 HCC 预测, 其特点非常适合社区人群 HCC 风险的初筛^[32]。

2.6 基于机器学习和人工智能的 HCC 风险模型

机器学习模型可以通过考虑所有潜在的相互作用来克服传统肝癌风险模型的局限性。最近, KIM 等^[33]报道了一种利用人工智能预测 HCC 的模型。纳入了 6 051 例 CHB 患者, 并使用梯度提升机方法构建了预测模型。此研究在韩国人和白种人人群进行了验证, 发现此模型的能力优于之前报道的 PAGE-B、REACH-B 等模型。另一项基于机器学习的 HCC 预测模型是针对接受 ETV 或 TDF 的 CHB 患者进行了优化, 该模型在预测 HCC 发展风险方面具有更好的性能, AUC 为 0.900^[34]。尽管人工智能模型的性能表现出了优越性, 但是不能武断地认为传统的参数模型已经被淘汰了。有一项纳入 927 例样本的比较研究表明, 没有证据证明机器学习对临床预测模型的性能超过了逻辑回归方法^[35], 人工智能的研究仍处于起步阶段, 需要更多的研究来完善。

2.7 基于中医证素的 HCC 风险模型 从中医的角度看, 中医多数医家认为肝癌的病机是: ①湿热中阻, 脾胃运化无权; ②湿热蕴结肝胆, 肝失疏泄, 日久湿、热、痰、瘀等病理产物互结内生癌毒, 积聚于肝致肝积的形成^[36]。邵洁莹等^[37]综述了原发性肝癌中医证型与影像学、分子标志物、凝血功能、蛋白组学、免疫学、代谢组学、肝功能和基因组学都有密切的联系。李妍等^[38]尝试将中医证型用于构建免疫检查点抑制剂疗效预测分析的评分模型, 王宗玉等^[39]把中医证型作为参数构建乳腺癌相关评分模型, 这些中医证素参与的模型均表现出了良好的模型效能, 表明用中医因素构建疾病风险模型是可行的。在肝病领域, 中医证型在 HCC 风险模型中的应用鲜有报道, 可以作为一个新的研究方向继续深入探讨。

3 HCC 风险模型的总结与展望

HCC 风险评估模型可用于预测 CHB、肝硬化、普通人等不同人群发生 HCC 的风险。是一种很好的降低 HCC 风险的流行病学和临床方法, 但是没有模型能够达到 100% 的准确度。这是因为 HCC 风险评估模型存在一些限制性, 例如在统计流行病学资料时, 模型训练集所纳入人群中地域和种族的

差异可能导致模型风险系数的差异,单一评估模型无法全面纳入所有的危险因素,传统的参数化模型往往会忽略不同危险因素间的相互作用,小样本的数据会出现模型过拟合的风险等等。

因此,在构建 HCC 风险评估模型时,首要明确其所针对的人群,之后才能确定纳入的参数和样本量,最后一定要进行模型验证,包括内部验证和多中心的外部验证。在当前飞速发展的时代背景下,建模时也可以积极探索人工智能的方法,中医药作为传承千年的文化瑰宝,在辨证论治方面有独到的见解和效用,在构建风险评分模型时,考虑使用一些中医药因素可能会收到意料之外的效果。

总之,对于 HCC 风险评估模型的发展和应用,需要加强数据收集和质量控制,建立大规模、多中心的数据平台,更全面地纳入危险因素和多中心验证。也需要探索个体化以及适合中国国情的 HCC 风险评估模型,推动 HCC 风险评估模型的精细化和精确化。

参考文献:

- [1] HAN Bingfeng, ZHENG Rongshou, ZENG Hongmei, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] 廖星美, 赵思如, 戴文聪, 等. 肝癌早诊代谢组学研究进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(8): 803-808. LIAO Xingmei, ZHAO Siru, DAI Wencong, et al. Research advances of metabolomics in early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(8): 803-808.
- [3] MA Xiao, YANG Yang, TU Hong, et al. Risk prediction models for hepatocellular carcinoma in different populations [J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2016, 28(2): 150-160.
- [4] 莫航沣, 陈亚萍, 韩慧, 等. 临床预测模型研究方法与步骤 [J]. *中国循证医学杂志*, 2024, 24(2): 228-236. MO Hangfeng, CHEN Yaping, HAN Hui, et al. methods and procedures of clinical predictive Model [J]. *Chinese Journal of Evidence-based Medicine*, 2024, 24(2): 228-236.
- [5] 中国康复医学会医学检验与康复专业委员会, 上海市医学会分子诊断专科分会, 上海市免疫学会肿瘤免疫分会, 等. 肝癌三项 (AFP、AFP-L3%、DCP) 与 GALAD、类 GALAD 模型临床应用专家共识 [J]. *检验医学*, 2023, 38(7): 607-623. Clinical Laboratory Society of Chinese Association for Rehabilitation Medicine, Molecular Diagnostics Society of Shanghai Medical Association, Tumor Immunology Branch of Shanghai Society for Immunology, et al. Expert consensus on the clinical application of AFP, AFP-L3% and DCP using GALAD and GALAD-like models in hepatocellular carcinoma [J]. *Laboratory Medicine*, 2023, 38(7): 607-623.
- [6] 刘国振, 陈秀余, 张修欢. 血清 miR-122-5p, miR-486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平联合检测对原发性肝癌的诊断价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 82-87. LIU Guozhen, CHEN Xiuyu, ZHANG Xiuhuan. Value of combined detection of serum miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 levels in the diagnosis of primary liver cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(1): 82-87.
- [7] 吴良银, 李文丽, 刘俊. 基于 GEO 数据的病毒相关性肝癌潜在生物标志物的筛选及生物信息学分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 106-110. WU Liangyin, LI Wenli, LIU Jun. Screening and bioinformatics analysis of potential biomarkers for viral-associated hepatocellular carcinoma based on GEO data [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 106-110.
- [8] 邢文静, 卢相琴, 齐敬聪, 等. 血清高尔基体糖蛋白 73 与 MIF 水平联合检测对原发性肝癌的诊断和预后价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 66-70, 75. XING Wenjing, LU Xiangqin, QI Jingcong, et al. Study on the diagnostic and prognostic value of serum Golgi- glycoprotein 73 combined with MIF level in primary liver cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 66-70, 75.
- [9] FENG Xiashuang, LI N, WANG G, et al. Development of a liver cancer risk prediction model for the general population in China: a potential tool for screening [J]. *Annals of Oncology*, 2019, 30(supplement.q): ix46-ix47.
- [10] JOHNSON P J, PIRRIE S J, COX T F, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2014, 23(1): 144-153.
- [11] YANG Judong, ADDISSIE B D, MARA K C, et al. GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2019, 28(3): 531-538.
- [12] 吴小娅, 李克诚, 李纯建, 等. GALAD 模型在中国肝癌人群中的诊断价值研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32 (15): 1871-1874. WU Xiaoya, LI Kecheng, LI Chunjian, et al. The diagnostic value of GALAD model in the Chinese population with hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2022, 32 (15): 1871-1874.
- [13] GUAN Mingcheng, ZHANG Shiyu, DING Qian, et al. The performance of GALAD score for diagnosing hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(3): 949.
- [14] SHARMA S A, KOWGIER M, HANSEN B E, et al. Toronto HCC risk index: a validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis [J]. *Journal of Hepatology*, 2018, 68(1): 92-99.
- [15] ZHANG Huixian, ZHU Jinzhou, XI Liting, et al. Validation of the Toronto hepatocellular carcinoma risk index for patients with cirrhosis in China: a retrospective cohort study [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2019, 17(1): 75.
- [16] YANG H I, YUEN M F, CHAN L Y, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score [J]. *the Lancet Oncology*, 2011, 12(6): 568-574.
- [17] COSTA A P D, DA SILVA M A C H, CASTRO R S, et al. PAGE-B and REACH-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in chronic

- hepatitis B patients from northeast, Brazil [J]. *Viruses-basel*, 2022, 14(4): 732.
- [18] KAUR S P, TALAT A, KARIMI-SARI H, et al. Hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-infected patients and the role of hepatitis B surface antigen (HBsAg) [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(4): 1126.
- [19] VOULGARIS T, PAPTAEODORIDI M, LAMPERTICO P, et al. Clinical utility of hepatocellular carcinoma risk scores in chronic hepatitis B [J]. *Liver International*, 2020, 40(3): 484-495.
- [20] FAN Chunsun, LI Mengge, GAN Yu, et al. A simple AGED score for risk classification of primary liver cancer: development and validation with long-term prospective HBsAg-positive cohorts in Qidong, China [J]. *Gut : Journal of the British Society of Gastroenterology*, 2019, 68(5): 948-949.
- [21] KIM H, YU Xian, KRAMER J, et al. Comparative performance of risk prediction models for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in the United States [J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 76(2): 294-301.
- [22] FUNG J, LAI C L, SETO W K, et al. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, 66(12): 2715-2725.
- [23] JUNG K S, KIM S U, SONG Kijun, et al. Validation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma prediction models in the era of antiviral therapy [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2015, 62(6): 1757-1766.
- [24] PAPTAEODORIDIS G, DALEKOS G, SYPSA V, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy [J]. *Journal of Hepatology*, 2016, 64(4): 800-806.
- [25] KIM M N, HWANG S G, RIM K S, et al. Validation of PAGE-B model in Asian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir [J]. *Liver International*, 2017, 37(12): 1788-1795.
- [26] CHON H Y, LEE H A, SUH S J, et al. Addition of liver stiffness enhances the predictive accuracy of the PAGE-B model for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 53(8): 919-927.
- [27] FRISON P R, DE FRAGA R S. Prediction of hepatocellular carcinoma through the modified page-b score (MPAGE-B) in patients with chronic hepatitis B: it should be used in clinical practice? [J]. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2023, 60(2): 172-177.
- [28] PAPTAEODORIDIS G V, SYPSA V, DALEKOS G N, et al. Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of Caucasian patients with chronic hepatitis B [J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(6): 1088-1096.
- [29] CHON H Y, LEE H A, SUH S J, et al. Addition of liver stiffness enhances the predictive accuracy of the PAGE-B model for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma [J]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 53(8): 919-927.
- [30] FAN Ronglian, PAPTAEODORIDIS G, SUN Jian, et al. AMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis [J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 73(6): 1368-1378.
- [31] GUI Honglian, HUANG Yan, ZHAO Gangde, et al. External validation of aMAP hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B-related cirrhosis receiving ETV or TDF therapy [J]. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 2021, 8: 677920.
- [32] 全国多中心前瞻性肝癌极早期预警筛查项目 (PreCar) 专家组, 中国肝癌早筛策略专家共识 [J]. *肝脏*, 2021, 26(8): 825-831.
- Prospective SuRveillance for Very Early Hepatocellular cARcinoma (PreCar) Expert Panel. Expert consensus on early screening strategies for liver cancer in China [J]. *Liver*, 2021, 26(8): 825-831.
- [33] KIM H Y, LAMPERTICO P, NAM J Y, et al. An artificial intelligence model to predict hepatocellular carcinoma risk in Korean and Caucasian patients with chronic hepatitis B [J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 76(2): 311-318.
- [34] LEE H W, KIM H, PARK T, et al. A machine learning model for predicting hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B [J]. *Liver International*, 2023, 43(8): 1813-1821.
- [35] CHRISTODOULOU E, MA Jie, COLLINS G S, et al. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models [J]. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2019, 110: 12-22.
- [36] 石玮, 黄春丽, 欧飞凤, 等. 原发性肝癌的中医研究进展及思考 [J]. *内蒙古中医药*, 2023, 42(10): 148-150.
- SHI Wei, HUANG Chunli, OU Feifeng, et al. Progress and reflection on traditional Chinese medicine research in primary liver cancer [J]. *Inner Mongolian Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 42(10): 148-150.
- [37] 邵洁莹, 黄慧晶, 江珮瑜, 等. 原发性肝癌中医证型与辅助检查指标相关性的研究进展 [J]. *基层中医药*, 2023, 2(6): 138-148.
- SHAO Jieying, HUANG Huijing, JIANG Peiyu, et al. Research progress on correlation between TCM syndrome type and auxiliary examination indexes of primary hepatocellular carcinoma [J]. *Basic Traditional Chinese Medicine*, 2023, 2(6): 138-148.
- [38] 李妍, 彭心怡, 孔燕妮, 等. 免疫检查点抑制剂疗效预测分析及结合中医证型的Nomogram图构建 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(8): 721-725.
- LI Yan, PENG Xinyi, KONG Yanni, et al. Predictors of immune checkpoint inhibitors on advanced cancer patients and nomogram construction with predictors plus traditional Chinese medicine characteristics [J]. *Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2021, 31(8): 721-725.
- [39] 王宗玉, 何晞辰, 陈一贞, 等. 乳腺癌术后内分泌治疗后更年期综合征中医证型列线图预测模型的建立和评估 [J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(4): 29-35.
- WANG Zongyu, HE Xichen, CHEN Yizhen, et al. Establishment and evaluation of a nomogram for predicting traditional Chinese medicine syndromes of menopause-like syndrome after endocrine therapy for postoperative breast cancer [J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 57(4): 29-35.

收稿日期: 2024-04-09

修回日期: 2024-05-26