

文章编号 1006-8147(2022)06-0654-05

论著

藏区慢性乙型肝炎患者使用 PAGE-B 模型对肝细胞癌的风险预测研究

赵耕¹, 张盈莹¹, 卓永², 陈晓鸥³

(1.天津医科大学朱宪彝纪念医院检验科, 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津医科大学朱宪彝纪念医院 & 天津市内分泌研究所, 天津 300134; 2.西藏自治区昌都市藏医院检验科, 昌都 854000; 3.天津中医药大学第一附属医院心身科, 天津 300193)

摘要 目的: 使用 PAGE-B 模型评估接受恩替卡韦(ETV)或富马酸替诺福韦酯(TDF)治疗的藏区慢性乙型肝炎患者(CHB)发生肝细胞癌(HCC)的风险。方法: 选择 2014 年 6 月—2017 年 3 月就诊于昌都市藏医院, 并接受 ETV 或 TDF 治疗的 CHB 患者, 收集临床相关数据, 分析 PAGE-B 模型的有效性, 并与传统的预测模型 CU-HCC 和 REACH-B 进行比较。结果: 共选择 896 例 CHB 患者(男性 586 例, 占 65.4%), 平均年龄(46±15)岁。在随访期间 32 例(3.6%)患者发生 HCC。年龄较大[危险比(HR)=1.073, 95%CI: 1.036~1.121]、男性(HR=3.681, 95%CI: 1.579~8.543)和血小板计数较低(HR=0.979, 95%CI: 0.971~0.992)是 HCC 发展的独立预测因素。PAGE-B 模型预测 3 年时和 5 年时 HCC 发展的曲线下面积(AUC)分别为 0.783 和 0.807, 而 CU-HCC 模型分别为 0.724、0.765, REACH-B 模型分别为 0.621、0.582。PAGE-B 和 CU-HCC 的 AUC 相近, 明显高于 REACH-B 模型。结论: PAGE-B 适用于接受 ETV 或 TDF 治疗的藏区 CHB 患者, 其预测性能与 CU-HCC 相似并优于 REACH-B, 因简便易行而适合在藏区应用。

关键词 乙肝患者肝癌风险预测模型 PAGE-B; 藏区慢性乙型肝炎; 肝细胞癌; 低风险组; 高风险组

中图分类号 R115

文献标志码 A

Risk prediction of hepatocellular carcinoma using the PAGE-B model in Tibetan patients with chronic hepatitis B

ZHAO Geng¹, ZHANG Ying-ying¹, ZHUO Yong², CHEN Xiao-ou³

(1. Department of Medical Laboratory, NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China; 2. Department of Medical Laboratory, Changdu Tibetan Hospital of Tibet Autonomous Region, Changdu 854000, China; 3. Department of Psychology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract Objective: To evaluate the risk of hepatocellular carcinoma(HCC) in Tibet patients with chronic hepatitis B(CHB) treated with entecavir(ETV) or tenofovir fumarate(TDF) using PAGE-B model. **Methods:** Patients with CHB infection who received ETV or TDF treatment in Tibetan Hospital of Changdu from June 2014 to March 2017 were selected. Clinical data were collected to analyze the validity of PAGE-B model, and to compare it with CU-HCC and REACH-B as the traditional prediction model. **Results:** A total of 896 patients (586 males, 65.4%) with chronic hepatitis B were enrolled. The average age was 46±15. HCC occurred in 32 patients (3.6%) during follow-up. Older age[hazard ratio(HR)=1.073, 95%CI: 1.036-1.121], male sex(HR=3.681, 95%CI: 1.579-8.543) and low platelet count (HR=0.979, 95%CI: 0.971-0.992) were independent predictors of HCC development. The area under ROC curve predicted by PAGE-B model of HCC development in 3 years and 5 years were 0.783 and 0.807, while the CU-HCC model was 0.724 and 0.765. And the REACH-B model were 0.621 and 0.582. The area under ROC curve of PAGE-B and CU-HCC were similar and significantly higher than the REACH-B model. **Conclusion:** The study shows that PAGE-B is suitable for CHB patients receiving ETV or TDF treatment in Tibetan areas. PAGE-B shows similar predictive performance to CU-HCC and better than REACH-B, and is suitable for use in Tibetan areas because of its simplicity and easiness.

Key words liver cancer risk prediction model for hepatitis B patients PAGE-B; chronic hepatitis B in Tibet; hepatocellular carcinoma; low-risk group; high risk group

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目;天津医科大学朱宪彝纪念医院科研基金项目(2019ZDKF02)

作者简介 赵耕(1976-),男,副主任技师,研究方向:临床检验学,免疫学;E-mail:13212156976@163.com。

肝细胞癌(HCC)是一种严重的原发性肝癌,乙型肝炎病毒(HBV)感染是HCC的主要病因^[1]。HBV的不断复制及其引发的慢性炎症,都可成为促进HCC发生和发展的独立机制^[2]。同时,我国是乙型肝炎(乙肝)流行大国,HBV携带者大约有1.2亿^[3],西藏自治区HBV感染率为13.23%,高于全国平均水平,属于乙肝高流行地区^[4]。该地区由HBV感染引发肝癌的比例高达74.89%^[5],80%的患者在首次诊断时已属晚期阶段,因此,在藏区建立HCC预测模型、识别高危人群、进行风险评估对HCC的早发现、早治疗和改善预后尤为重要,对慢性肝炎(CHB)患者发生HCC的风险分层具有重要意义。目前有REACH-B、CU-HCC、PAGE-B等几种乙肝患者肝癌风险预测模型。研究表明,PAGE-B模型(基于患者基线年龄、性别和血小板计数)对CHB患者发生HCC、肝功能衰竭、移植或死亡等各种临床事件的预测性能最高,受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)分别为0.86、0.91和0.83,而REACH-B[基于患者性别、年龄、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平、乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性状态和乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)]、CU-HCC(基于患者年龄、白蛋白、胆红素、HBV DNA水平和肝硬化状态)临床事件的AUC分别为0.70、0.73和0.71,可见PAGE-B模型的预测性能明显高于REACH-B和CU-HCC^[6]。本研究即采用PAGE-B模型,验证其在藏区对CHB患者HCC风险的预测价值,并将其准确性与传统风险预测模型CU-HCC、REACH-B进行比较。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2014年6月—2017年3月就诊于昌都市藏医院,并接受恩替卡韦(ETV)或富马酸替诺福韦酯(TDF)治疗的HBV染患者896例。诊断标准依照中华医学会儿科学分会和肝病学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[7],随机分为REACH-B组、CU-HCC组、PAGE-B组。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁。(2)乙型肝炎表面抗原(HbsAg)和(或)HBV DNA阳性6个月以上。(3)接受ETV或TDF治疗至少12个月,并能在昌都市藏医院进行至少3~5年定期随访。排除标准:(1)有HCC或肝功能失代偿史。(2)合并丙型肝炎或其他严重医学疾病。(3)合并酒精性/非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病等其他肝脏相关疾病。(4)处于妊娠期或哺乳期。

1.2 研究方法 在基线检查时,患者接受评估,包括完整的病史、体检、常规生化检查、HBsAg、HbeAg

和抗体、血清HBV DNA水平、超声检查和甲胎蛋白(AFP)。HBsAg和HBeAg使用罗氏601全自动免疫分析仪检测。建立资料Excel数据库,录入所有符合纳入标准的临床相关数据。每6个月随访1次,根据超声检查和实验室检查(包括AFP)评估所有患者数据。随访至2021年11月或确诊为HCC为止。

肝硬化通过组织学诊断或超声诊断,HCC的诊断依据《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[8]或经病理确诊。根据研究登记时患者的临床和实验室参数计算3种常规HCC风险预测模型CU-HCC^[9]、REACH-B^[10]和PAGE-B^[11]模型。CU-HCC、REACH-B和PAGE-B的截止值分别为5、8和10。

1.3 统计学处理 符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用Student *t*检验和 χ^2 检验检查连续变量和分类变量之间差异的统计显著性。在HCC发展时或最后1次随访时对患者进行审查。采用Kaplan-Meier方法分析累积HCC发病率,并与对数秩检验进行比较。为了估计HCC发展的独立预测因素,进行了单变量和随后的多变量Logistic比例风险回归分析。为评估每个HCC风险预测模型的预测性能,计算AUC,根据风险预测模型预定义的临界值,将研究人群分为低风险组和高风险组^[12],以预测3年和5年的HCC发展。使用DeLong等^[13]的方法对风险预测模型的AUC进行配对比较。统计分析均使用SPSS软件18.0版本。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征 患者的基线临床特征如表1所示。

2.2 HCC的累积发病率 32例(3.6%)患者在39.2个月发生HCC。3年和5年的HCC累积发病率分别为2.1%和4.0%。在332例肝硬化患者中,25例发展为HCC,3年时HCC的累积发病率为6.6%,5年时为11.9%。在564例无肝硬化的患者中,7例发生了HCC,3年和5年的HCC累积发病率为0.5%和0.8%。肝硬化患者的HCC累积发病率显著高于非肝硬化患者($\chi^2=21.67, P < 0.05$),见图1。

2.3 HCC患者与非HCC患者基线特征的比较 随访期间发生HCC的患者32例(3.6%),未发生HCC的患者864例(96.4%)。发生HCC患者的年龄、男性比例、肝硬化和总胆红素显著高于未发生HCC的患者(均 $P < 0.05$),而发生HCC患者的HBeAg阳性率、血清白蛋白和血小板计数显著低于未发生HCC的患者(均 $P < 0.05$),见表2。

2.4 HCC发展的独立预测因子 在表2的单变量分析中,年龄较大、男性和血小板计数较低显著预

测 HCC 的发生(均 $P < 0.05$)。随后通过 Logistic 回归分析进行多变量分析,结果显示,年龄较大、男性和血小板计数较低是 HCC 发展的独立预测因子(表 3)。

表 1 基线临床特征[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Tab 1 Baseline clinical features[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	数值
年龄(岁)	46±15
男性	586(65.4)
肝硬化	332(37.1)
实验室变量	
HBeAg 阳性	515(57.4%)
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	153.2±14.6
血清白蛋白(g/L)	38.2±3.1
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	141.0±15.6
血小板计数($10^9/\text{L}$)	123.0±13.7
HBV DNA(log IU/mL)	6.1±1.7
抗病毒疗法	
ETV/ TDF	608(67.9)/288(32.1)
风险预测模型	
CU-HCC	7.3(0~42.9)
REACH-B	11.0(1~18)
PAGE-B	13.0(0~26)

注:HBeAg:乙型肝炎 e 抗原;HBV DNA:乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸;ETV/TDF:恩替卡韦或富马酸替诺福韦酯;CU-HCC:基于患者年龄、白蛋白、胆红素、HBV DNA 水平和肝硬化状态的乙肝患者肝癌风险预测模型;REACH-B:基于患者性别、年龄、血丙氨酸氨基转移酶水平、HBeAg 阳性状态和 HBV DNA 的乙肝患者肝癌风险预测模型;PAGE-B:基于患者基线年龄、性别和血小板计数的乙肝患者肝癌风险预测模型

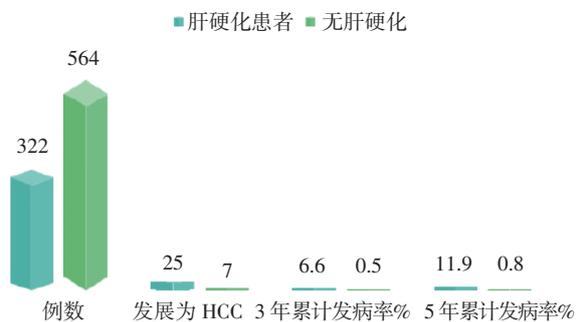


图 1 肝硬化及无肝硬化患者的 HCC 累积发病率对比分析
Fig 1 Comparison of the cumulative incidence of HCC in patients with cirrhosis and without cirrhosis

2.5 传统 HCC 风险预测模型的预测性能和 PAGE-B 的比较 PAGE-B 模型预测 3 年时和 5 年时 HCC 发展的 AUC 分别为 0.783 和 0.807,而 CU-HCC 模型分别为 0.724、0.765,REACH-B 模型分别为 0.621、0.582。PAGE-B 和 CU-HCC 的 AUC 在统计学上无差异($P > 0.05$)。而 REACH-B 的 AUC 明显低于其他两组风险预测模型($P < 0.05$),见图 2、3。当

使用 10 的最优截止值时,PAGE-B 在预测 HCC 发展方面显示出最高的灵敏度(3 年时为 93.7%,5 年时为 96.3%)和阴性预测值(NPV)(3 年和 5 年时分别为 97.8%和 98.6%),见表 4。

表 2 发生 HCC 患者与未发生 HCC 患者的基线特征比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Tab 2 Comparison of baseline characteristics between patients with HCC and those without HCC[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

基线变量	发生 HCC 患者(n=32)	未发生 HCC 患者(n=864)	t/χ^2	P
年龄(岁)	53±11	46±10	4.156 ^a	<0.001
男性	23(78.1)	563(60.2)	0.614 ^b	0.036
肝硬化	25(85.7)	307(35.3)	24.00 ^b	<0.001
实验室变量				
HBeAg 阳性	10(31.3)	505(57.1)	4.391 ^b	0.002
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	230.4±20.1	72.5±6.3	13.031 ^a	0.005
血清白蛋白(g/L)	30.2±2.9	44.3±4.2	7.012 ^a	0.043
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	188.0±20.5	145.0±13.4	0.367 ^a	0.227
血小板计数($10^9/\text{L}$)	76.0±8.1	161±15	7.768 ^a	<0.001
HBV DNA (log IU/mL)	5.1±1.8	5.9±1.7	0.335 ^a	0.073

注:HbeAg:乙型肝炎 e 抗原;HBV DNA:乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸;HCC:肝细胞癌;a:t 值;b: χ^2 值

表 3 影响 HCC 发展的多因素分析结果

Tab 3 Results of multivariate analysis of influencing the development of HCC

影响因素	B	SE	Wald	OR	95%CI	P
年龄	1.75	1.46	1.72	1.25	1.073(1.036~1.121)	0.034
男性	1.84	0.76	3.51	1.53	3.681(1.579~8.543)	0.022
血小板计数	1.05	1.32	2.25	1.37	0.979(0.971~0.992)	0.023

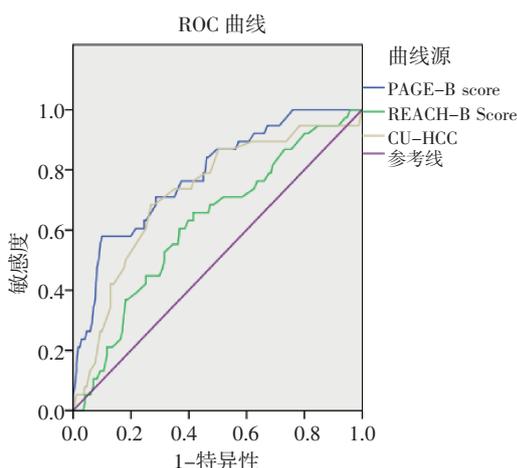
表 4 各风险预测模型的预测性能

Tab 4 Prediction performance of each risk prediction model

	CU-HCC	REACH-B Score	PAGE-B score
3 年			
AUC (95%CI)	0.724(0.649-0.845)	0.621(0.465-0.733)	0.783(0.679-0.868)
预定义截止值	5	8	10
灵敏度(95%CI)	86.9%(75.3-92.7)	84.1%(67.2-93.2)	93.7%(88.9-96.1)
特异性(95%CI)	48.5%(43.2-55.4)	12.1%(5.7-15.6)	55.0%(45.7-64.3)
PPV (95%CI)	3.8%(2.2-5.5)	2.3%(1.8-3.1)	2.9%(1.5-3.9)
NPV (95%CI)	95.4%(91.2-98.1)	93.7%(90.2-95.8)	97.8%(94.3-99.1)
P (vs. PAGE-B)	0.611	0.030	-
5 年			
AUC (95%CI)	0.765(0.669-0.825)	0.582(0.471-0.683)	0.807(0.728-0.871)
预定义截止值	5	8	10
灵敏度(95%CI)	91.3%(80.1-93.7)	82.1%(70.6-93.6)	96.3%(90.1-98.1)
特异性(95%CI)	47.6%(44.1-52.6)	11.8%(5.6-15.9)	43.1%(31.3-54.8)
PPV (95%CI)	5.5%(3.7-7.4)	3.1%(1.8-4.3)	4.1%(2.8-5.3)
NPV (95%CI)	96.4%(92.6-98.3)	95.1%(91.2-97.4)	98.6%(96.5-99.4)
P (vs. PAGE-B)	0.265	<0.001	-

注:PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值

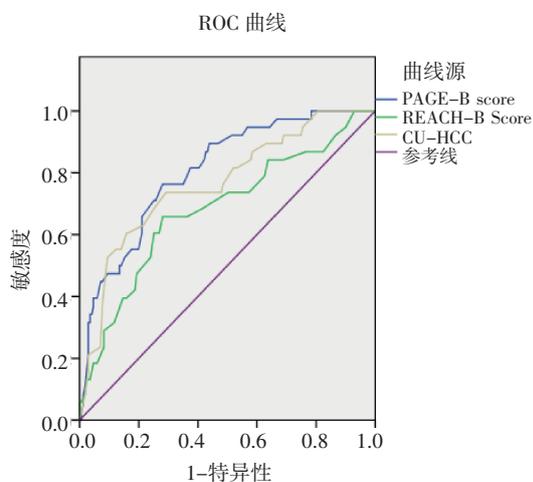
2.6 利用风险预测模型进行风险分层 表 5 显示了 3 年和 5 年的 HCC 累积发病率。使用 CU-HCC 的低危组和高危组的患者比例分别为 46.9%($n=420$)和 53.1%($n=476$),使用 REACH-B 的患者比例分别为 12.1%($n=108$)和 87.9%($n=788$),使用 PAGE-B 的患者比例分别为 22.6%($n=202$)和 77.4%($n=694$)。在 CU-HCC 和 PAGE-B 模型中发现 3 年和 5 年时高危组患者发生 HCC 的概率显著高于低危组患者 ($\chi^2=29.39$ 、 68.97 , 均 $P<0.05$; $\chi^2=20.94$ 、 57.07 , 均 $P<0.05$), 而 REACH-B 模型在 3 年时高危组和低危组之间没有差异(均 $P>0.05$)。



注:ROC 曲线:受试者工作特征曲线;HCC:肝细胞癌;AUC:曲线下面积

图 2 PAGE-B 与传统 HCC 风险预测模型在预测 3 年发展为 HCC 的 AUC

Fig 2 Page-B versus traditional HCC risk prediction models for AUC in predicting the progression of HCC at 3 years



注:ROC 曲线:受试者工作特征曲线;HCC:肝细胞癌

图 3 PAGE-B 与传统 HCC 风险预测模型在预测 5 年发展为 HCC 的 AUC

Fig 3 Page-B versus traditional HCC risk prediction models for AUC in predicting the progression of HCC at 5 years

表 5 根据使用风险预测模型进行风险分层的 HCC 累积发病率

Tab 5 Cumulative HCC incidence based on risk stratification using the risk prediction model

预测模型进行的风险分层	3 年	5 年
CU-HCC		
低风险(<5)($n=420$, 46.9%)	0.8	0.8
高风险(≥ 5)($n=476$, 53.1%)	4.8	8.7
REACH-B		
低风险(<8)($n=108$, 12.1%)	5.8	9.7
高风险(≥ 8)($n=788$, 87.9%)	6.2	10.2
PAGE-B		
低风险(<10)($n=202$, 22.6%)	0.6	0.6
高风险(≥ 10)($n=694$, 77.4%)	3.5	7.1

注:HCC:肝细胞癌

3 讨论

根据 GLOBOCAN 2018, 中国 HCC 患者约占全球的 46.71%, 粗发病率是全球粗发病率的 2.51 倍^[14]。中国国家癌症中心报道 2012—2015 年中国 HCC 5 年生存率为 12.1%。HCC 已成为我国癌症死亡顺位第 2 位^[15]。藏区是我国 HBV 感染的高发区, 感染率接近我国平均水平的 2 倍, 高达 13.23%^[16]。而 HBV 是引起肝脏疾病的主要病毒性病原体, 是导致慢性肝炎、肝硬化、HCC 的最主要原因^[17]。有统计表明, HCC 已位居西藏地区恶性肿瘤发病率第 1 位^[18]。因此, 在该地区早期识别 HBV 相关性 HCC 高风险患者尤其重要, 可使患者得到早期干预, 促进高风险人群积极治疗, 从而降低死亡率。由于西藏地区地广人稀, 经济条件落后, 医疗卫生条件差, 所以需要更为简便易行, 经济可靠的风险预测模型。

目前, 在亚洲慢性乙型肝炎自然历史队列人群中开发了几种 HCC 风险预测模型, 如 CU-HCC、GAG-HCC、LSM-HCC、REACH-B、PAGE-B 模型等。虽然风险预测因子的权重和选择略有不同, 但这些评分具有类似的独立预测因子^[19]。CU-HCC 和 REACH-B 风险预测模型是在 19 世纪末和 20 世纪初制定的, 由于在开发这些预测模型时没有合适的抗病毒治疗, HBV DNA 水平被用作 HCC 发展的重要预测因子, 其基础是 HBV DNA 水平与 HCC 发展的风险相关。而目前, 强效口服抗病毒药物恩 ETV 和 TDF 的出现对 CHB 的治疗产生了重大影响。ETV 和 TDF 可抑制绝大多数患者的 HBV 复制并改善纤维化^[20], 对 HBV DNA 抑制率为 61%~92%^[21], 并具有强大的抗病毒活性和高抗药性遗传屏障, 因此, 被国际指南推荐作为一线抗病毒药物。抗病毒治疗可修改变量 HBV DNA、HBeAg 状态和 ALT 等, 但变量年龄、性别不受抗病毒治疗的

影响。经过抗病毒治疗,虽然部分患者从高风险转变为低风险,但其 HCC 发病率仍然高于基线时风险评估低的患者,发展为 HCC 的风险却不能完全消除^[19,22]。而过去依赖 HBV DNA 水平的风险预测可能不再适用于接受治疗的患者,因此需要更加准确的预测模型来对抗病毒治疗的 CHB 患者进行危险分层。

PAGE-B 模型是在接受 ETV 或 TDF 治疗的白种人群 CHB 患者中衍生出来风险评估模型^[23],是第一个在使用 ETV 或 TDF 这两种推荐的一线抗病毒治疗方案治疗患者中衍生出来的模型。该模型非常简单,易于在常规临床实践中使用,因为它仅基于患者的年龄、性别和血小板计数。而这种简单有效的模型非常适合在西藏地区使用,所以本研究在西藏地区,对接受 ETV 或 TDF 治疗的慢性乙型肝炎患者进行验证 PAGE-B,并将其预测性能与其他常规 HCC 风险预测模型进行比较。

在本研究中,组成 PAGE-B 的 3 个因素:年龄、性别和血小板计数,被确定为 HCC 发生的独立预测因子。其中,男性和年长者已成为众所周知的 HCC 危险因素^[24]。此外,血小板计数也是肝病严重程度和 HCC 发展的重要预测指标^[11]。本研究显示,PAGE-B 的预测性能与 CU-HCC 相当($P>0.05$),显著高于 REACH-B($P<0.05$)。此外,PAGE-B 模型在预测 HCC 发展方面显示出最高的 NPV(3 年和 5 年时为 97.8%及 98.6%),可能表明 PAGE-B 模型可用于识别低风险组。

本研究在西藏地区,用较大样本量的患者验证了 PAGE-B 的预测性能,并将其性能与其他风险预测模型进行了比较。另外,PAGE-B 可以在西藏这种资源有限的地区中使用,因为它不需要 HBV DNA 滴度或纤维负荷的详细评估,如瞬时弹性成像等复杂的检测手段。在本研究中,存在几个问题尚未解决。首先,尽管样本量较大,但随访期相对较短,后续还应做较长随访期的研究,期望能更精确地估计风险预测模型的准确性。其次,未能与最近新开发的基于肝脏硬度的 HCC 风险预测模型进行比较^[24],后者在抗病毒治疗的 CHB 患者中也显示出比传统模型更高的 HCC 发展预测性能。

总之,本研究验证了 PAGE-B 在接受 ETV 或 TDF 治疗的西藏地区 CHB 患者中的适用性,并发现 PAGE-B 的表现与 CU-HCC 相当,高于 REACH-B,适合在医疗条件较差的西藏地区进行推广,并需要进一步的研究,对接受抗病毒治疗的 CHB 患者,应建立使用 PAGE-B 进行 HCC 监测的策略。

参考文献:

- [1] TERRAULT N A, LOK A S F, McMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560–1599.
- [2] CHEN C J, YANG H I, SU J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. *JAMA*, 2006, 295(1): 65–73.
- [3] 庄辉. 中国西北部人群乙型肝炎病毒感染和疫苗免疫率调查[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(9): 742.
- [4] 达娃桑姆, 达瓦, 姜倩, 等. 西藏自治区 2202 名藏族人群乙型肝炎病毒感染影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(4): 427–428.
- [5] 梅朝蓉, 雷娜, 徐静, 等. 231 例西藏地区藏族原发性肝癌的临床特征分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(4): 384–387.
- [6] KIRINO S, TAMAKI N, KANEKO S, et al. Validation of hepatocellular carcinoma risk scores in Japanese chronic hepatitis B cohort receiving nucleot(s)ide analog[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(9): 1595–1601.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(12): 711–736.
- [8] 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]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121–138.
- [9] WONG V W S, CHAN S L, MO F, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1660–1665.
- [10] YANG H I, YUEN M F, CHAN H L Y, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 568–574.
- [11] PAPTHERODORIS 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]. *J Hepatol*, 2016, 64(4): 800–806.
- [12] WONG G L H, CHAN H L Y, WONG C K Y, et al. Liver stiffness-based optimization of hepatocellular carcinoma risk score in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(2): 339–345.
- [13] DELONG E R, DELONG D M, CLARKE-PEARSON D L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. *Biometrics*, 1988, 44: 837–845.
- [14] 应倩, 汪媛. 肝癌流行现状和趋势分析[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(3): 185–191.
- [15] 赫捷, 陈万青. 2016 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 清华大学出版社, 2017.
- [16] 崔超英. 西藏地区的主要乙型肝炎病毒基因型 C/D 杂交型[J]. *西藏大学学报(汉文版)*, 2002, 17(3): 20–25.
- [17] 张勇扬, 王爱平, 潘金顺, 等. 乙型肝炎病毒基因型及基因变异与原发性肝癌的相关性[J]. *江苏医药*, 2011, 37(11): 1279–1281.
- [18] 臧宝彩, 陈超, 闵向阳, 等. 拉萨市 2000—2009 年恶性肿瘤构成

参考文献:

- [1] VÁZQUEZ G,ZAMORA A,RAMOS R,et al. Acute myocardial infarction population incidence and mortality rates, and 28-day case-fatality in older adults. the regicor study[J]. *Rev Esp Cardiol*,2018,71(9):718-725.
- [2] 李睿,栾波,段娜,等. 辽西不同地区急性心肌梗死相关危险因素比较分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*,2018,10(3):49-52.
- [3] BARRETO J,KARATHANASIS S K,REMALEY A,et al. Role of LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1) as a cardiovascular risk predictor:mechanistic insight and potential clinical use[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2021,41(1):153-166.
- [4] 董政,娄焕堃,梅佳慧,等. 载脂蛋白 E 基因多态性与炎症的相关性研究进展[J]. *中国临床实用医学*,2020,11(5):74-77.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*,2019,47(10):766-783.
- [6] WEIR C B,JAN A. BMI classification percentile and cut off points[J]. *Stat Pearls*,2021,5(9):3108-3114.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*,2019,24(1):24-56.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*,2018,38(4):292-344.
- [9] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*,2016,31(10):937-953.
- [10] ZHAN Q,MA X,HE Z. PEAR1 suppresses the proliferation of pulmonary microvascular endothelial cells via PI3K/AKT pathway in ALI model[J]. *Microvasc Res*,2020,5(128):1039-1041.
- [11] 王哲,胡琨,向倩,等. 血小板内皮聚集受体 1 基因多态性在中国心血管病患者和健康人中的分布差异[J]. *中国临床药理学杂志*,2019,35(8):14-16.
- [12] 马良鹏,梅明,刘剑敏,等. 武汉汉族人群阿司匹林抵抗易感基因血管内皮聚集受体-1rs12041331 位点多态性分析[J]. *中国临床药理学杂志*,2020,36(8):947-949.
- [13] YAO Y,TANG X F,HE C,et al. Effect of PEAR1 genetic variants on 1-year outcomes in chinese patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*,2018,25(5):454-459.
- [14] NIE X Y,LI J L,QIN S B,et al. Genetic mutations in PEAR1 associated with cardiovascular outcomes in Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. *Thromb Res*,2018,5(163):77-82.
- [15] 李新,闫伟,冯军鹏,等. 女性冠心病患者 ApoE 基因多态性的差异化分析[J]. *临床心血管病杂志*,2018,295(1):17-22.
- [16] BEA A M,LAMIQUIZ I,MARCO V,et al. Lipid-lowering response in subjects with the p.(Leu167del) mutation in the APOE gene[J]. *Atherosclerosis*,2019,5(282):143-147.
- [17] ZHAO Y,YANG Y,XING R,et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in Ldlr and Apoe deficient rats [J]. *Atherosclerosis*,2018,4(271):26-35.

(2022-02-25 收稿)

(上接第 658 页)

- 初步调查对比分析[J]. *现代医药卫生*,2010,26(21):3267-3268.
- [19] 杨士田. D2AS 模型预测早期肝癌价值验证并 HBV 相关性肝癌的早期诊断与预测模型[D]. 河北医科大学,2019.
- [20] YIM H J. Is the tenofovir based therapy almighty for previous treatment failure in chronic hepatitis B?[J]. *Clin Mol Hepatol*,2016,22(2):238-240.
- [21] KE W X,LIU L,ZHANG C,et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection:a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*,2014,9(6):e98865.
- [22] ARENDS P,SONNEVELD M J,ZOUTENDIJK R,et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B:limited role for risk scores in Caucasians [J]. *Gut*,2015,64(8):1289-1295.
- [23] PAPANICOLAOU G V,DALEKOS G N,YURDAYDIN C,et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir [J]. *J Hepatol*,2015,62(2):363-370.
- [24] JUNG K S,KIM S U,SONG K,et al. Validation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma prediction models in the era of antiviral therapy [J]. *Hepatology*,2015,62(6):1757-1766.

(2022-04-28 收稿)

(上接第 666 页)

- iol,2019,119(10):2237-2253.
- [17] 刘春,邓述恺. 克拉霉素对烟雾暴露哮喘小鼠肺组织中组蛋白去乙酰化酶 2 及糖皮质激素受体 α 表达的影响[J]. *中国抗生素杂志*,2017,42(2):154-159.
- [18] 王振霖,吕海丽,张名霞,等. MAPK 通路参与鼻息肉上皮细胞中糖皮质激素受体的体外调控研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2015,50(10):829-835.
- [19] 梁丽,马佳韵,申海霁,等. p38MAPK 抑制剂对激素抵抗型哮喘患者肺泡巨噬细胞炎症因子的作用[J]. *临床肺科杂志*,2019,24(1):22-26.
- [20] 瞿敏,茅顺洪,缴宝杰,等. 甲泼尼龙对大鼠呼吸机相关肺损伤时 p38MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国急救医学*,2017,37(2):177-180.

(2022-01-17 收稿)