

# 乙型肝炎相关原发性肝癌患者的生存分析

姚珊珊 刘慧敏 刘艳民 谷莉莉 王宪波

**【摘要】 目的** 探讨影响乙型肝炎相关原发性肝癌患者 1 年预后的独立指标并建立危险指数模型,评价该模型对于判断此类患者 1 年内死亡风险的价值。**方法** 收集首都医科大学附属北京地坛医院 2008 年 9 月~2012 年 7 月所收治的 434 例乙型肝炎相关原发性肝癌患者的临床资料,随机选出 257 例(60%)组成建模组,其余 177 例(40%)组成验证组。观察影响患者 1 年预后的危险因素,运用 Cox 风险比例回归模型进行单因素和多因素生存分析。根据多因素分析的结果建立危险指数模型,并评价其判断此类患者 1 年内死亡风险的价值。**结果** Cox 回归模型分析结果显示,影响患者 1 年预后的独立指标共有 6 个,分别为中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、终末期肝病模型(MELD)评分、中性粒细胞计数(NC)、红细胞(RBC)计数、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和载脂蛋白 A1(Apo A1)。根据以上指标建立的危险指数模型: $PI = 3 + 0.062 \times NLR + 0.137 \times MELD + 0.114 \times NC - 0.365 \times RBC + 0.639 \times (LDL-C) - 1.377 \times (Apo A1)$ ,界值为 3.58。建模组受试者工作特征(ROC)曲线下面积高达 0.857,准确性为 78.6%。验证 ROC 曲线下面积为 0.858,准确性为 78.5%。**结论** 本研究建立的危险指数模型判断乙型肝炎相关原发性肝癌 1 年内死亡风险的准确性高,对于临床医生判断患者转归情况,选用更合理的治疗方法具有一定的参考价值。

**【关键词】** 原发性肝癌;肝炎,乙型;生存分析;Cox 模型

**Survival analysis on patients with hepatitis B related primary liver cancer** YAO Shan-shan, LIU Hui-min, LIU Yan-min, GU Li-li, WANG Xian-bo. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: WANG Xian-bo, Email: wanxianbo638@163.com

**【Abstract】 Objective** To establish a risk index model by statistical analysis on independent prognostic factors which affect the prognosis of patients with hepatitis B related primary liver cancer in one year, and its value would be evaluated on predicting the mortality risk of these patients. **Methods** Total of 434 patients with hepatitis B related primary liver cancer in our hospital during September 2008 to July 2012 were enrolled. They were randomly divided into training group (257 cases, 60%) and validation group (177 cases, 40%). First, some prognostic risk factors were obtained through clinical observation. Then, the univariate and multivariate survival analysis were performed using Cox regression model. Based on the multivariate analysis results, a risk index model was established and its effects on predicting the one-year mortality risk of those patients were evaluated. **Results** Cox regression analysis showed that there were six independent factors affecting the prognosis of patients with hepatitis B related primary liver cancer in one year, which were neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), MELD score, neutrophil count (NC), red blood cell (RBC) count, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and apolipoprotein A1 (Apo A1), respectively. The risk index model established according to the above factors was expressed as  $PI = 3 + 0.062 \times NLR + 0.137 \times MELD + 0.114 \times NC - 0.365 \times RBC + 0.639 \times (LDL-C) - 1.377 \times (Apo A1)$ , and the cut-off value was 3.58. In the training group, the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) and the accuracy were 0.857 and 78.6%, respectively. While in the validation group, the AUROC and the accuracy were 0.858 and 78.5%, respectively. **Conclusions** The risk index model was established in this study to predict the mortality risk of hepatitis B related primary liver

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.015

基金项目:北京市科技计划课题(No. Z111107056811044);北京市中医药科技发展基金科技提升专项(No. KJTS2011-05);首都医学发展基金(No. SF-2007-III-03)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院(姚珊珊、刘艳民、谷莉莉、王宪波);北京中医药大学(刘慧敏、谷莉莉)

通讯作者:王宪波,Email: wanxianbo638@163.com

cancer, with a high accuracy. It could help doctors to evaluate the patients' conditions and choose reasonable treatment methods.

**[Key words]** Primary liver cancer; Hepatitis B; Survival analysis; Cox model

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,每年新增病例高达 56 万例<sup>[1]</sup>,其生存期短、疗效差、病死率高。我国是乙型肝炎的高发区且慢性 HBV 感染是原发性肝癌最主要的病因,因此,乙型肝炎相关原发性肝癌在我国肝癌患者中占相当大的比例。目前,肝癌的治疗方式主要有手术切除、介入治疗、放射治疗、肝移植和中西医结合治疗等多种方法。选用合理的治疗方式对原发性肝癌的预后至关重要。因此临床医生需要准确评估患者的肝脏储备功能,以便选择个体化的治疗方案。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分可用于评价终末期肝病的肝脏储备功能,对预测终末期肝病的近期预后有良好的价值。但 MELD 评分是建立在美国肝病数据基础上,能否预测我国乙型肝炎相关原发性肝癌患者的近期死亡风险,需要进一步验证。因此,探索合适的预测肝癌生存率的模型以便临床医生评估患者的肝脏储备功能,选用合理的治疗方案仍然是临床上有待解决的问题。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院 2008 年 9 月~2012 年 7 月收治的慢性乙型肝炎、肝硬化合并原发性肝癌患者的临床资料共 434 例,原发性肝癌诊断标准参照中国抗癌协会肝癌专业委员会 2001 年 9 月在广州召开的第八届全国肝癌学术会议上通过的原发性肝癌的临床诊断标准<sup>[2]</sup>,乙型肝炎诊断符合中华医学会肝病学分会和感染病学分会于 2005 年制订的《慢性乙型肝炎防治指南》中诊断标准<sup>[3]</sup>。排除标准为合并有其他病毒性肝炎、药物性肝炎及酒精性肝硬化、自身免疫性疾病、遗传代谢性肝脏疾病或合并严重的心、脑、肺等脏器的器质性病变。

本研究已得到医学伦理学相关部门的批准。

### 二、方法

观察时间以首次在本医院治疗为起点,以 1 年为观察截止点,转归包括生存和死亡。应用调查表记录患者的年龄、性别、基础疾病以及生物化学及免疫学检查(肝功能、肾功能、血常规、凝血功能、血脂、甲胎蛋白、乙型肝炎病毒标志物和 HBV DNA 载量等),计算入院确诊时的 MELD 评分,具体变量赋值

见表 1。

**表 1** 乙型肝炎相关原发性肝癌患者近期预后的影响因素及其赋值

变量号	变量名	数量化
X <sub>1</sub>	性别	女 = 0, 男 = 1
X <sub>2</sub>	年龄(岁)	实际值
X <sub>3</sub>	NLR	实际值
X <sub>4</sub>	MELD 评分	实际值
X <sub>5</sub>	ALT(U/L)	实际值
X <sub>6</sub>	AST(U/L)	实际值
X <sub>7</sub>	TBil(μmol/L)	实际值
X <sub>8</sub>	PTA(%)	实际值
X <sub>9</sub>	AFP(ng/ml)	< 300 = 1, ≥ 300 = 2
X <sub>10</sub>	WBC(10 <sup>9</sup> /L)	实际值
X <sub>11</sub>	NC(10 <sup>9</sup> /L)	实际值
X <sub>12</sub>	LY(10 <sup>9</sup> /L)	实际值
X <sub>13</sub>	RBC(10 <sup>12</sup> /L)	实际值
X <sub>14</sub>	Hb(g/L)	实际值
X <sub>15</sub>	PLT(10 <sup>9</sup> /L)	实际值
X <sub>16</sub>	K <sup>+</sup> (mmol/L)	实际值
X <sub>17</sub>	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	实际值
X <sub>18</sub>	Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	实际值
X <sub>19</sub>	Cr(μmol/L)	实际值
X <sub>20</sub>	BUN(mmol/L)	实际值
X <sub>21</sub>	ALB(g/L)	实际值
X <sub>22</sub>	GGT(U/L)	实际值
X <sub>23</sub>	TC(mmol/L)	实际值
X <sub>24</sub>	TG(mmol/L)	实际值
X <sub>25</sub>	HDL-C(mmol/L)	实际值
X <sub>26</sub>	LDL-C(mmol/L)	实际值
X <sub>27</sub>	Apo A1(g/L)	实际值
X <sub>28</sub>	Apo B(g/L)	实际值
t	生存时间(d)	实际值
Y	患者结局	死亡 = 1, 截尾 = 0

### 三、统计学处理

运用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。首先,从 434 例患者中随机选出 257 例(60%)组成建模组,其余 177 例(40%)组成验证组。并将建模组和验证组的基线特征进行统计描述,检验两组之间是否有统计学差异,是否有可比性。对建模组中所有变量进行单因素分析,然后将单因素分析有显著意义的变量引入 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,采用前进法,筛选水准为  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

根据多因素分析所得的回归模型建立危险指数(PI)模型,并分别计算出建模组和验证组的 PI 值,

绘制 ROC 曲线。取 youden 指数(敏感度 + 特异度 - 1)最大时所对应的最佳分界点为界值(Cut-off 值),结合阳性预测值、阴性预测值和准确度等评价危险指数对乙型肝炎相关原发性肝癌患者 1 年内死亡风险的预测价值。

## 结 果

### 一、研究对象的一般资料

434 例患者中男性 350 例(80.6%),女性 84 例(19.4%),年龄 29~90 岁,平均年龄( $55 \pm 10$ )岁。其中建模组和验证组之间年龄、性别、主要生物化学及免疫学指标差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性,见表 2。

### 二、建模组单因素 Cox 回归分析

以上 28 个协变量中有 16 个因素对乙型肝炎相关原发性肝癌患者生存时间及预后有影响( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 三、建模组多因素 Cox 回归分析

将单因素分析有显著意义的变量引入 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,结果表明对乙型肝炎相关原发性肝癌患者 1 年生存情况有显著影响的预后因素有 6 个,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、MELD(终末期肝病模型)评分、中性粒细胞计数(neutrophil count, NC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是增加患者近期内死亡风险的危险因素,其相对危险度[ $\text{Exp}(\beta)$ ]分别为 1.064、1.147、1.121 和 1.895;红细胞(red blood cell, RBC)计数[ $\text{Exp}(\beta)$ 为 0.694]、载脂蛋白 A1[ $\text{Exp}(\beta)$ 为 0.252]是降低患者病死率的保护因素( $P < 0.05$ ),

见表 4。

根据多因素分析结果建立危险指数(PI)模型: $\text{PI} = 3 + 0.062 \times \text{NLR} + 0.137 \times \text{MELD} + 0.114 \times \text{NC} - 0.365 \times \text{RBC} + 0.639 \times (\text{LDL-C}) - 1.377 \times (\text{Apo A1})$ 。PI 值为 0~10 之间的数字,PI 值越大,1 年内死亡的风险越高。图 1 显示了建模组 PI 及构成该模型的各项指标预测乙型肝炎相关原发性肝癌 1 年生存情况的 ROC 曲线。表 5 显示了建模组 PI 及构成该模型的各项指标预测乙型肝炎相关原发性肝癌 1 年生存情况的受试者工作特征曲线下面积(the area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)。建模组 PI 的 AUROC 为 0.851,显著高于方程中各单项指标的 AUROC。取 youden 指数(敏感度 + 特异度 - 1)最大时所对应的最佳分界点为界值(Cut-off 值),界值为 3.58。以  $\text{PI} > 3.58$  作为判断患者 1 年内死亡的标志, $\text{PI} \leq 3.58$  作为判断患者 1 年内存活的标志。建模组阳性预测值为 61.2%,特异性为 78.9%。即 98 例  $\text{PI} > 3.58$  的患者中有 60 例(61.2%)1 年内死亡,可根据 PI 值正确判断出来,在 180 例 1 年内存活的患者中有 142 例(78.9%)患者  $\text{PI} \leq 3.58$ ,仅 38 例患者因  $\text{PI} > 3.58$  被误判为死亡,准确率为 78.6%(见表 6)。验证组阳性预测值为 63.4%,特异性为 78.3%。即 71 例  $\text{PI} > 3.58$  的患者中有 45 例(63.4%)1 年内死亡,可根据 PI 值正确判断出来,在 120 例 1 年内存活的患者中有 94 例(78.3%) $\text{PI} \leq 3.58$ ,仅 26 例因  $\text{PI} > 3.58$  被误判为死亡,准确率为 78.5%(见表 7)。

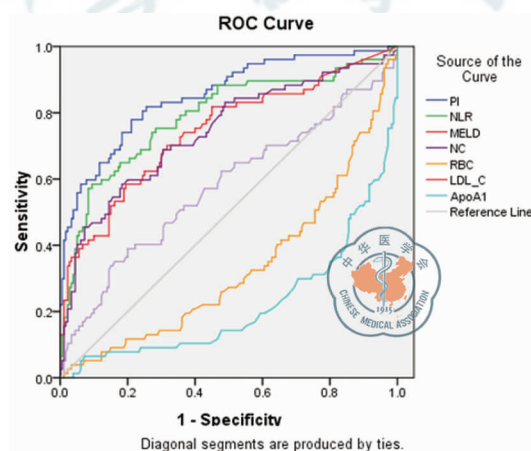


图 1 模型组 PI 及构成指标预测乙肝相关原发性肝癌 1 年生存情况的 ROC 曲线

表 2 乙型肝炎相关原发性肝癌患者建模组和验证组的基线特征 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男性[例(%)]	年龄(岁)	NLR	MELD 评分	PTA(%)	WBC( $10^9/L$ )
建模组	257	208(80.9)	55.56 $\pm$ 9.02	3.46 $\pm$ 3.24	10.22 $\pm$ 4.58	75.86 $\pm$ 20.83	4.73 $\pm$ 2.94
验证组	177	140(79.1)	55.27 $\pm$ 10.52	3.83 $\pm$ 4.15	10.18 $\pm$ 4.32	75.50 $\pm$ 18.79	4.99 $\pm$ 2.76
合计	434	350(80.6)	55.44 $\pm$ 9.65	3.61 $\pm$ 3.64	10.20 $\pm$ 4.47	75.72 $\pm$ 20.00	4.84 $\pm$ 2.87
P		0.498	0.761	0.287	0.928	0.855	0.344
组别	例数	NC( $10^9/L$ )	RBC( $10^{12}/L$ )	Hb(g/L)	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)	BUN(mmol/L)
建模组	257	3.13 $\pm$ 2.61	3.86 $\pm$ 0.79	124.00 $\pm$ 25.10	139.01 $\pm$ 4.71	70.32 $\pm$ 24.47	6.08 $\pm$ 2.85
验证组	177	3.27 $\pm$ 2.44	3.94 $\pm$ 0.81	125.87 $\pm$ 24.45	138.58 $\pm$ 4.43	71.47 $\pm$ 31.66	6.09 $\pm$ 3.31
合计	434	3.19 $\pm$ 2.54	3.89 $\pm$ 0.80	124.76 $\pm$ 24.83	138.84 $\pm$ 4.60	70.79 $\pm$ 27.60	6.09 $\pm$ 3.04
P		0.57	0.343	0.441	0.337	0.671	0.983
组别	例数	ALB(g/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Apo A1(g/L)	Apo B(g/L)
建模组	257	34.97 $\pm$ 6.97	0.96 $\pm$ 0.58	1.07 $\pm$ 0.46	2.11 $\pm$ 0.84	0.99 $\pm$ 0.38	0.61 $\pm$ 0.28
验证组	177	35.00 $\pm$ 6.60	1.04 $\pm$ 0.64	1.02 $\pm$ 0.43	2.23 $\pm$ 1.08	0.96 $\pm$ 0.33	0.66 $\pm$ 0.30
合计	434	34.98 $\pm$ 6.81	0.99 $\pm$ 0.61	1.05 $\pm$ 0.45	2.16 $\pm$ 0.95	0.98 $\pm$ 0.36	0.63 $\pm$ 0.29
P		0.972	0.182	0.285	0.214	0.404	0.123

表 3 建模组 257 例乙型肝炎相关原发性肝癌患者的 Cox 单因素分析

选入变量	回归系数( $\beta$ )	标准误(S.E.)	Wald 统计量(Z)	P(Sig)	相对危险度 Exp( $\beta$ )	95% 可信区间 (95% CI)
粒淋比(NLR)	0.133	0.015	74.521	0.000	1.420	1.108 ~ 1.177
MELD 评分	0.193	0.020	97.176	0.000	1.213	1.1671 ~ 1.260
凝血酶原活动度(PTA)	-0.030	0.006	22.284	0.000	0.971	0.959 ~ 0.983
白细胞(WBC)	0.193	0.026	56.205	0.000	1.213	1.153 ~ 1.275
中性粒细胞计数(NC)	0.217	0.026	71.116	0.000	1.242	1.181 ~ 1.306
白细胞(RBC)	-0.643	0.140	21.072	0.000	0.526	0.399 ~ 0.692
血红蛋白(Hb)	-0.018	-0.004	19.213	0.000	0.982	0.974 ~ 0.990
钠(Na)	-0.159	0.021	57.240	0.000	0.853	0.819 ~ 0.889
肌酐(Cr)	0.021	0.004	21.178	0.000	1.021	1.012 ~ 1.030
白蛋白(ALB)	-0.061	0.016	13.792	0.000	0.941	0.911 ~ 0.972
血尿素氮(BUN)	0.182	0.037	24.679	0.000	1.200	1.117 ~ 1.289
甘油三酯(TG)	0.427	0.145	8.7320	0.003	1.533	1.155 ~ 2.036
高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)	-2.102	0.297	50.265	0.000	0.122	0.068 ~ 0.218
低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)	0.207	0.120	2.991	0.040	1.230	0.973 ~ 1.555
载脂蛋白 A1(Apo A1)	-3.057	0.370	68.078	0.000	0.047	0.023 ~ 0.097
载脂蛋白 B(Apo B)	1.189	0.318	13.998	0.000	3.282	1.761 ~ 6.118

表 4 建模组 257 例乙型肝炎相关原发性肝癌患者 Cox 多因素分析

选入变量	回归系数( $\beta$ )	标准误(S.E.)	Wald 统计量(Z)	P(Sig)	相对危险度 Exp( $\beta$ )	95% CI
NLR	0.062	0.028	5.064	0.024	1.064	1.008 ~ 1.123
MELD	0.137	0.033	17.268	0.000	1.147	1.075 ~ 1.224
NC	0.114	0.040	7.974	0.005	1.121	1.036 ~ 1.213
RBC	-0.365	0.175	4.322	0.038	0.694	0.492 ~ 0.979
LDL	0.639	0.124	26.765	0.000	1.895	1.488 ~ 2.415
Apo A1	-1.377	0.502	7.523	0.006	0.252	0.094 ~ 0.675



表6 建模组危险指数(PI)预测价值的验证

界值 Cut off	总数 (例)	存活 (例)	死亡 (例)	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确性 (%)	受试者工作特征 曲线下面积
> 3.58	98	38	60	-	-	-	-	-	(0.798 ~ 0.905)
≤ 3.58	159	142	17	-	-	-	-	-	
	257	180	77	77.9	78.9	61.2	89.3	78.6	0.851

注: - :敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性等是通过界值 > 3.58 和 < 3.58 各自的准确例数根据相应公式计算得出,故仅有一个总的值

表7 验证组危险指数(PI)预测价值的验证

界值 Cut off	总数 (例)	存活 (例)	死亡 (例)	敏感性 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确性 (%)	受试者工作特征 曲线下面积
> 3.58	71	26	45	-	-	-	-	-	(0.799 ~ 0.917)
≤ 3.58	106	94	12	-	-	-	-	-	
	177	120	57	78.9	78.3	63.4	88.7	78.5	0.858

注: - :敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性等是通过界值 > 3.58 和 < 3.58 各自的准确例数根据相应公式计算得出,故仅有一个总的值

表5 建模组 PI 及构成该模型各单项指标的 AUROC

预测因子	受试者工作特征曲线下 面积(AUROC)
PI	0.851 (0.798 ~ 0.905)
NLR	0.789 (0.722 ~ 0.855)
MELD	0.743 (0.673 ~ 0.813)
NC	0.742 (0.671 ~ 0.812)
RBC	0.331 (0.258 ~ 0.405)
LDL-C	0.576 (0.494 ~ 0.657)
Apo A1	0.218 (0.151 ~ 0.284)

## 讨 论

终末期肝病模型 MELD 自创立以来被广泛用于评价终末期肝病的肝脏储备功能,对预测终末期肝病的近期预后有很好的价值。文洁等<sup>[4]</sup>报道 MELD 评分是影响肝癌患者预后的重要危险因素。张俊勇等<sup>[5]</sup>研究发现 MELD 评分的 ROC 曲线在判断原发性肝癌患者生存 3 个月和 1 年时间的 ROC 曲线 AUC 分别是 0.85 和 0.78,提示 MELD 评分是判断原发性肝癌患者近期预后的一个较好的指标。

中性粒细胞增加和 NLR 升高也是影响肝癌患者预后的危险因素。NLR 升高反映了中性粒细胞增加和淋巴细胞的相对减少,反映了机体对肿瘤的免疫应答与机体免疫状态失衡。肿瘤细胞分泌的细胞因子介导中性粒细胞和淋巴细胞与对肿瘤细胞的免疫应答。升高的中性粒细胞造成了全身趋化因子和白细胞介素的释放,造成持续的促炎反应,促进了肿瘤增殖和血管生成,导致预后不良。淋巴细胞的减

少造成 T 淋巴细胞介导的肿瘤杀伤作用减弱,是预后不良的标志<sup>[6]</sup>。

红细胞的主要功能是为组织运输氧气和组织代谢产生的二氧化碳。1981 年 Siegel 等<sup>[7]</sup>提出了红细胞免疫系统的新概念,使红细胞的免疫功能研究受到了广泛的关注。红细胞的免疫功能与肿瘤密切相关。红细胞可以通过促吞噬作用、清除循环免疫复合物以及效应细胞样作用等达到抑制肿瘤的生长和转移的作用<sup>[8]</sup>。1988 年 Shau 等<sup>[9]</sup>发现正常的红细胞一方面能提高淋巴因子激活杀伤 (lymphokine activated killer, LAK) 细胞的活性,促进后者对肿瘤细胞的杀伤作用,另一方面能通过释放自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞激活因子增强 NK 细胞活性,从而增强 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。乙型肝炎相关原发性肝癌患者多合并肝硬化,会伴有门脉高压、脾功能亢进等。患者由于门脉高压易造成上消化道出血,造成失血性贫血;脾功能亢进会造成红细胞被单核-巨噬细胞系统破坏增多<sup>[10]</sup>。另外,原发性肝癌患者由于肝功能障碍会导致红细胞生成素前体物质及造血因子生成减少,由于长期食欲减退会导致造血原料缺乏。以上因素均会导致红细胞降低。因此,红细胞计数保持在正常范围内对于原发性肝癌患者是一个保护因素。

肝脏是载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, Apo A1) 的主要合成场所,后者是高密度脂蛋白胆固醇的主要结构蛋白,可直接反映高密度脂蛋白胆固醇的水平。肝癌患者肝细胞受损,合成载脂蛋白 A1 能力下降,促使载脂蛋白 A1 前体转化为载脂蛋白 A1 的转移酶合成减少及活性下降,这些都会造成载脂蛋白

A1 降低。因此,血浆载脂蛋白 A1 水平反映了肝细胞的合成功能<sup>[11]</sup>。Jiang 等<sup>[12]</sup>报道,血浆载脂蛋白 A1 水平是评价肝切除术后围手术期肝脏蛋白合成能力的一个很好的指标,可视为评价肝癌导致的肝损程度的指标。由于肝癌患者肝功能下降,多种血脂和脂蛋白都有所下降,高密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇浓度进行性降低是肝癌进展、病情加重的标志<sup>[13-14]</sup>。Doi 等和 Zhao 等<sup>[15-16]</sup>研究报道,低密度脂蛋白胆固醇浓度与肝癌预后呈负相关。但是,周媛<sup>[17]</sup>研究显示肝癌患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇水平明显增高,后者可能是通过与纤维蛋白酶原竞争结合位点来抑制纤维蛋白溶解,促进血小板黏附以及血栓形成,并且低密度脂蛋白胆固醇升高可能有助于促进肿瘤细胞增殖。对于低密度脂蛋白胆固醇能否作为肝癌的预后指标,尚待于进一步研究。

根据以上几种指标建立的危险指数模型显示,PI > 3.58 表明患者病情重,1 年内死亡风险高。建模组受试者工作特征曲线下面积高达 0.851,准确性达 78.6%。验证组受试者工作特征曲线下面积高达 0.858,准确性达到 78.5%。提示该模型的准确性高、重复性好,对于预测乙型肝炎相关原发性肝癌患者的生存时间有一定参考价值,有助于临床医生更好的判断患者情况,采取更合理的治疗方法以改善患者的预后。

#### 参 考 文 献

- 1 Bosch FX, Ribes J, Cléries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis, 2005, 9(2):191-211.
- 2 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 中国抗癌协会肝癌专业委员会第八届全国肝癌学术会议. 广州, 2001, 9.
- 3 中华医学会肝病学会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 中国肝脏病杂志: 电子版, 2011, 3(1):40-56.
- 4 文洁, 朱德增. 中晚期原发性肝癌患者的危险因素分析. 中国现代医学杂志, 2011, 21(7):841-845.
- 5 张俊勇, 刘吉勇, 张福奎, 等. 终末期肝病模型对原发性肝癌患者预后的判断价值. 中华消化杂志, 2006, 26(4):271-272.
- 6 Pinato DJ, Sharma R. An inflammation-based prognostic index predicts survival advantage after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Transl Res, 2012, 160(2):146-152.
- 7 Siegel I, Liu TL, Gleicher N. The red-cell immune system. Lancet, 1981, 2(8246):556-559.
- 8 Emlen W, Burdick G, Carl V, et al. Binding of model immune complexes to erythrocyte CR1 facilitates immune complex uptake by U937 cells. J Immunol, 1989, 142(12):4366-4371.
- 9 Shau H, Gupta RK, Golub SH. Identification of a natural killer enhancing factor (NKEF) from human erythroid cell. Cell Immunol, 1993, 147(1):1-11.
- 10 彭慎安, 张建军. 150 例肝病患者红细胞 6 项指标检测结果分析. 中西医结合肝病杂志, 2000, 10(5):52-53.
- 11 Tietge UJ, Boker KH, Bahr MJ. Lipid parameters predicting liver fuction in patients with cirrhosis and after liver transplantation. Hepatogastroenterology, 1998, 45(24):2255-2260.
- 12 Jiang J, Nilsson-Ehle P, Xu N. Influence of liver cancer on lipid and lipoprotein metabolism. Lipids Health Dis, 2006, 5:4.
- 13 张莹兰, 张骏, 周祖发, 等. 急慢性肝炎、肝硬化及肝癌患者血脂检测的临床意义. 临床消化病杂志, 2008, 20(6):369-370.
- 14 刘珍龙. 慢性肝病 110 例血清胆固醇变化的临床意义. 南通医学院学报, 2001, 21(2):172-173.
- 15 Ooi K, Shiraki K, Sakurai Y, et al. Nobori T: Clinical significance of abnormal lipoprotein patterns in liver diseases. Int J Mol Med, 2005, 15(4):655-660.
- 16 Zhao J, Zhao Y, Wang H, et al. Association between metabolic abnormalities and HBV related hepatocellular carcinoma in Chinese: across-sectional study. Nutr J, 2011, 10:49.
- 17 周媛. 消化系统肿瘤患者血低密度脂蛋白胆固醇水平的观察与分析. 医学检验与临床, 2012, 23(1):48-49.

(收稿日期:2012-10-21)

(本文编辑:孙荣华)

姚珊珊, 刘慧敏, 刘艳民, 等. 乙型肝炎相关原发性肝癌患者的生存分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(1):69-74.