

# 乙肝相关性肝癌微血管侵犯风险预测模型的系统评价

王鹏飞 陈宾\*

承德医学院附属医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i1.18543

**[摘要]** 目的: 检索和评价现有的乙肝相关性肝癌患者微血管侵犯风险预测模型,旨在为构建更高质量的风险预测模型提供参考。方法: 检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、Embase中有关乙肝相关性肝癌患者微血管侵犯风险预测模型构建的研究,检索时限为建库至2024年1月15日,由2名研究者独立筛选文献,根据CHARMS进行资料提取,采用PROBAST偏倚评估工具对纳入的风险预测模型进行评价。结果: 共纳入7项研究,甲胎蛋白、肿瘤直径为最常见独立预测因子;模型偏倚风险高多为回顾性研究等,AUC为0.684-0.930。结论: 现有模型尚处发展阶段,影响因素有争议,偏倚高且缺乏验证。

**[关键词]** 乙型肝炎; 肝癌; 微血管侵犯; 预测模型; 系统评价

**中图分类号:** R322.4+7 **文献标识码:** A

## Systematic review of risk prediction models for microvascular invasion of hepatitis B associated liver cancer

Pengfei Wang Bin Chen\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University

**[Abstract]** Objective To systematically search and evaluate the risk prediction model of microvascular invasion in patients with hepatitis B associated liver cancer, in order to provide reference for building a higher quality risk prediction model of microvascular invasion in hepatitis B associated liver cancer. Methods Studies on the construction of microvascular invasion risk prediction models in CNKI, Wanfang Database, Chinese Biomedical Literature Database, PubMed, Web of Science, Embase were searched. The retrieval period was from the establishment of the database to January 15, 2024. Two researchers independently screened literatures, extracted data according to CHARMS and evaluated the included risk prediction model by PROBAST. Results A total of 7 studies were included. Alpha-fetoprotein and tumor diameter were the most frequently reported independent predictors. The risk of bias of the models was high, mainly because most studies were retrospective, and the AUC ranged from 0.684 to 0.930. Conclusion The existing models are still in the developmental stage; the included predictors remain controversial, and the models have a high risk of bias and lack external validation.

**[Key words]** Hepatitis B; liver cancer; Microvascular invasion; Prediction model; Systematic review

微血管侵犯(MVI)是乙肝相关肝细胞癌(HCC)的重要不良病理特征,乙肝相关性肝癌患者发生MVI的风险更高<sup>[1]</sup>。MVI术前难通过影像或穿刺确诊,仅靠术后病理<sup>[2]</sup>。现有乙肝MVI风险预测模型可提升诊断效率、辅助个体化诊疗,但研究质量参差不齐且缺乏综合评价<sup>[3]</sup>。本研究系统评价此类模型的偏倚风险与适用性,为模型构建及临床应用提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 文献的纳入和排除标准

纳入标准: ①研究对象年龄≥18岁的HBV相关性HCC患者; ②研究内容为涉及乙肝相关性肝癌患者微血管侵犯风险预测模型

构建的研究; ③研究类型包括队列研究、横断面研究和病例对照研究; ④仅限中、英文文献。排除标准: ①非正式发表的文献; ②模型包含的预测变量<2个; ③无法获取全文的文献;

#### 1.2 文献筛选与资料提取

2名研究者严格按照文献的纳入和排除标准独立筛选文献。排除明显不相关文献后,阅读全文进行复筛,最终确定纳入7篇文献<sup>[2-3,6-10]</sup>。随后,基于CHARMS制订标准化表格,用于数据提取<sup>[4]</sup>。

#### 1.3 纳入文献的偏倚风险和适用性评估

由2名研究者采用预测模型偏倚风险评估工具(Prediction

Model Risk of Bias Assessment Tool, PROBAST)对纳入文献中的模型进行偏倚风险和适用性评估。PROBAST偏倚风险评估工具<sup>[5]</sup>共包含7个领域,23个信号问题,分别从研究对象、预测因子、结局和分析4个领域评估模型的偏倚风险,从涵盖研究对象、预测因子、结局3个领域评估模型的适用性。意见不一致时邀请前三名研究人员介入裁定。

2 结果

2.1文献检索结果

检索数据库共获得相关文献132篇,经逐层筛选后,最终纳入7篇文章<sup>[2-3,6-10]</sup>。

2.2纳入研究的基本特征

7篇文章中包含3篇英文文献<sup>[8-10]</sup>,4篇中文文献<sup>[2-3,6-7]</sup>。其中,5项为回顾性队列研究<sup>[2-3,6-7,9]</sup>,2项为横断面研究<sup>[8,10]</sup>,纳入文献的具体情况见表1。

表1 纳入文献的基本信息

纳入文献	发表年份	研究设计	研究对象	国家
廖诗琪等 <sup>[2]</sup>	2020	回顾性队列研究	HBV相关性HCC患者	中国
许聆雁等 <sup>[3]</sup>	2021	回顾性队列研究	HBV相关肝细胞癌	中国
何羽童等 <sup>[6]</sup>	2020	回顾性队列研究	HBV相关性HCC患者	中国
李昌旭等 <sup>[7]</sup>	2021	回顾性队列研究	HBV相关性HCC患者	中国
Lei等 <sup>[8]</sup>	2016	横断面研究	米兰标准下的HBV相关性HCC患者	中国
Peng J等 <sup>[9]</sup>	2018	回顾性队列研究	HBV相关性HCC患者	中国
Peng Y C等 <sup>[10]</sup>	2023	横断面研究	HBV相关性HCC患者	中国

2.3模型建立情况

纳入7个预测模型,均为单中心研究。3项仅构建模型<sup>[2-3,7]</sup>,4项含模型构建与验证<sup>[6,8-10]</sup>。模型构建依据包括临床实验室指标<sup>[6]</sup>、肠道微生物特征<sup>[10]</sup>、CT影像<sup>[2,9]</sup>及一般资料+实验室指标<sup>[3,6-8]</sup>;候选变量10-5747个,样本量80-1628例,结果事件数46-881例。变量处理:4项将连续变量转分类<sup>[2,7-9]</sup>;变量选择:1项单因素分析<sup>[10]</sup>,4项单因素+Logistic回归<sup>[2,6-8]</sup>,1项Lasso回归+Logistic回归<sup>[9]</sup>;建模:6项用Logistic回归<sup>[2-3,6-9]</sup>,1项用随机森林<sup>[10]</sup>。验证:内部3项随机拆分<sup>[6,9-10]</sup>、1项Bootstrap法<sup>[8]</sup>;外部仅1项时段验证<sup>[8]</sup>。模型呈现:1个未呈现<sup>[8]</sup>,3个有风险评估公式<sup>[3,6-7]</sup>,3个为列线图<sup>[2,8-9]</sup>。

表2 乙肝相关性肝癌患者MVI风险预测模型的建立情况(n=7)

纳入文献	候选变量(个)	连续变量处理方法	建模样本量(例)	结果事件数(件)	缺失数据处理	变量选择方法	建立模型方法	模型呈现形式	建模AUC
廖诗琪等 <sup>[2]</sup>	15	部分转化为分类变量	80	47	剔除	单因素分析+Logistic回归	Logistic回归	列线图	0.930
许聆雁等 <sup>[3]</sup>	20	原值带入	589	311	剔除	单因素分析+Logistic回归	逐步回归Logistic	评分系统	0.801
何羽童等 <sup>[6]</sup>	10	原值带入	1628	881	剔除	单因素分析+Logistic回归	逐步回归Logistic	评分系统	0.684
李昌旭等 <sup>[7]</sup>	13	部分转化为分类变量	219	114	剔除	单因素分析+Logistic回归	Logistic回归	评分系统	0.885
Lei等 <sup>[8]</sup>	25	部分转化为分类变量	708	211	剔除	单因素分析+Logistic回归	逐步回归Logistic	列线图	0.810
Peng J等 <sup>[9]</sup>	985	部分转化为分类变量	184	127	-	Lasso回归+Logistic回归	Logistic回归	列线图	0.846
Peng Y C等 <sup>[10]</sup>	5,747	原值带入	102	46	无缺失	单因素分析	随机森林模型	-	0.798

续表2 乙肝相关性肝癌患者MVI风险预测模型的建立情况(n=7)

纳入文献	一致性评分	内部验证方法及AUC	外部验证方法及AUC	预测因子	尚有争议的预测因子
廖诗琪等 <sup>[2]</sup>	-	-	-	甲胎蛋白、肿瘤最大径、肿瘤边缘、瘤内动脉	肿瘤边缘、肿瘤包膜
许聆雁等 <sup>[3]</sup>	-	-	-	乙型肝炎E抗原、甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体L3百分比、凝血酶原时间和血小板	-
何羽童等 <sup>[6]</sup>	-	随机拆分法 0.824	-	年龄、中性粒细胞/淋巴细胞比值、甲胎蛋白异质体L3百分比、异常凝血酶原时间、肿瘤最大直径	年龄界限
李昌旭等 <sup>[7]</sup>	-	-	-	乙肝病史及治疗情况、甲胎蛋白、肿瘤周围异常强化、中性粒细胞与淋巴细胞比值、肿瘤最大直径	肿瘤大小的分类标准及临界值
Lei等 <sup>[8]</sup>	-	自举法 0.810	时段验证 0.800	肿瘤直径大、结节多、包膜不完整、甲胎蛋白水平大于20 ng/mL、血小板计数小于100 × 10 <sup>9</sup> / μL、乙型肝炎病毒DNA载量大于10IU/mL、增强磁共振成像为典型的肿瘤动态模式	-
Peng J等 <sup>[9]</sup>	-	随机拆分法 0.844	-	影像学特征、非平滑肿瘤边缘、低衰减、内动脉和甲胎蛋白水平、肿瘤大小和肿瘤分级	-
Peng Y C等 <sup>[10]</sup>	0.7647	随机拆分法 0.798	-	OTU_56、OTU_57、OTU_58、OTU_596、OTU_983、OTU_1590、OTU_1690、OTU_2011、OTU_4668	-

注: aAPRI (Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index)评分是 天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)和血小板(Platelet count, PLT)比率指数=[(AST/AST正常值上限: 45 IU/L)/血小板计数(10<sup>9</sup>/L)]\*100, b分类操作单元(Operational Taxonomic Units, OTU)

2.4模型性能和预测因子

7项研究均报告了模型构建和(或)模型验证的区分度指标,受试者工作特征曲线下面积(Area Under The Curve, AUC)为0.684-0.930,整体呈中等至较好水平,但不同模型差异较大。4项研究<sup>[6,8-10]</sup>进行了内部验证,其AUC为0.798-0.844,1项研究<sup>[8]</sup>进行了外部验证AUC为0.800。最终模型包含4-9个变量。所有模型的性能及预测因子见表2。

2.5偏倚风险和适用性评价

表3 纳入模型的偏倚风险和适用性评价(n=7)

研究	偏倚风险				适用性			总体	
	研究对象	预测因素	结局	分析	研究对象	预测因素	结局	偏倚风险	适用性
廖诗琪等 <sup>[2]</sup>	高	低	低	高	低	低	低	高	低
许聆雁等 <sup>[3]</sup>	高	不清楚	低	高	低	低	低	高	低
何羽童等 <sup>[6]</sup>	高	不清楚	高	高	低	低	低	高	高
李昌旭等 <sup>[7]</sup>	高	不清楚	不清楚	高	低	低	低	高	低
Lei等 <sup>[8]</sup>	低	不清楚	高	高	低	低	低	高	高
Peng J等 <sup>[9]</sup>	高	低	不清楚	高	低	低	低	高	低
Peng Y C等 <sup>[10]</sup>	低	不清楚	高	高	低	低	低	高	高

偏倚风险评价: 总体偏倚风险高。①研究对象领域: 5项<sup>[2-3,6-7,9]</sup>高偏倚,因回顾性设计。②预测因素领域: 5项<sup>[3,6-8,10]</sup>偏倚

不清,仅2项<sup>[2,10]</sup>用盲法进行结局评估,其余缺乏关键信息。③研究结果领域:3项<sup>[6,8,10]</sup>高偏倚,2项<sup>[7,9]</sup>不清,因未说明结局测量方法、无标准结局定义等。④结果与分析领域:7项均高偏倚,涉及事件数标注、连续变量转分类、缺失数据处理、复杂问题未处理、部分未考虑过度拟合等问题。适用性评价:1项<sup>[6]</sup>未明结局定义,1项<sup>[8]</sup>无标准定义,其余模型适用性良好。详情见表3。

### 3 讨论

本研究纳入7项研究(7个模型),6个模型<sup>[2-3,7-10]</sup>性能较好(AUC>0.7),但所有模型均为高偏倚风险,核心问题涉及研究设计、变量评估等多方面。其中预测因子方面甲胎蛋白、肿瘤最大直径为高频因子,部分因子存在争议。Lei等<sup>[8]</sup>建立的评分模型结果显示肿瘤边缘与MVI无关,这与廖诗琪等<sup>[2]</sup>的研究结果不一致;肿瘤大小的分类标准尚未有统一的标准,这导致对预测因素不能清晰的进行可视化判断,针对以上问题未来需要多中心、大样本、实验设计严谨的研究来进行证明,这样的模型质量上更高,将其应用于临床,成本-效益也会更高。研究设计方面仅2项<sup>[8,10]</sup>为横断面研究,其余5项<sup>[2-3,6-7,9]</sup>为回顾性队列研究,建议后续应优先开展前瞻性、多中心队列研究,并进行外部验证及必要的模型更新,以降低偏倚风险并提升推广性。变量评估方面多为结局后测量预测因素的回顾性研究,仅2项<sup>[2,10]</sup>用盲法,其余未说明<sup>[3,6-9]</sup>,建议采用盲法。变量处理方面4项<sup>[2,7-9]</sup>将连续变量转化为分类变量,仅3项<sup>[7-9]</sup>补充内部验证但未调整回归系数,建议使用原值带入或标准化分类方法,并结合Lasso回归解决共线性问题。

### 4 小结

本研究共纳入7项风险预测模型的研究,通过对模型进行数据提取,偏倚风险评估及适用性评价结果显示,现有的风险预测模型大多数预测性能较好,但存在一定的偏倚风险。且纳入的研究中尚存在有争议的预测因子,鼓励未来开展多中心,大样本的研究对预测因子进行证实。模型中仅1个模型进行了外部验证。在未来的研究中应使用合适的方法进一步验证其在临床应用中的适用性和安全性。

### [参考文献]

[1]Wei X,Li N,Li S,et al.Hepatitis B virus infection and active replication promote the formation of vascular invasion in hepatocellular carcinoma[J].BMC Cancer,2017,17(1):304.

[2]廖诗琪,刘启榆,周莹,等.乙型肝炎病毒相关性肝细胞肝癌微血管浸润的术前临床与CT影像特征分析及Nomogram预测模型的建立[J].临床放射学杂志,2020,39(04):710-714.

[3]许羚雁.HBV相关肝细胞癌微血管侵犯术前预测模型的构建与应用[J].肝胆外科杂志,2021,29(03):228-232.

[4]Moons KG,De Groot JA,Bouwmeester W,et al.Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies:the CHARMS checklist[J].PLoS Med,2014,11(10):e1001744.

[5]Wolff RF,Moons KGM,Riley RD,et al.PROBAST: tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies[J].Ann Intern Med,2019,170(1):51-58.

[6]何羽童,黄晨军,王颖,等.基于临床实验室指标的HBV相关性原发性肝癌微血管侵犯预测模型的建立[J].临床检验杂志,2020,38(07):498-502.

[7]李昌旭.乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌微血管侵犯危险因素及风险预测[D].吉林大学,2021.

[8]Lei Z,Li J,Wu D,et al.Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the milan criteria[J].JAMA Surgery,2016,151(4):356-363.

[9]Peng J,Zhang J,Zhang Q,et al.A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J].Diagnostic and Interventional Radiology,2018,24(3):121-127.

[10]Peng Y C,Xu J X,You X M,et al.Specific gut microbiome signature predicts hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion[J].Annals of Medicine,2023,55(2):2283160.

### 作者简介:

王鹏飞(1998--),男,汉族,河南驻马店人,硕士在读,研究方向:外科学。

### \*通讯作者:

陈宾(1976--),男,汉族,辽宁沈阳人,博士,主任医师,研究方向:脊柱外科。