

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

老年乙肝相关肝硬化患者肝细胞癌风险预测模型的临床研究

Study on the efficacy of risk prediction models for hepatocellular carcinoma in elderly patients with hepatitis B – related cirrhosis

龙春梅¹, 周敏华², 郑中伟¹,
陈定贵¹, 付子毅³

(1. 常州市第三人民医院 消化肿瘤科, 江苏 常州 213000; 2. 常州市第三人民医院 超声科, 江苏 常州 213000; 3. 江苏省肿瘤医院 科技处, 江苏 南京 210008)

LONG Chun – mei¹,
ZHOU Min – hua²,
ZHENG Zhong – wei¹,
CHEN Ding – gui¹,
FU Zi – yi³

(1. Department of Digestive Oncology, Changzhou Third People's Hospital, Changzhou 213002, Jiangsu Province, China; 2. Department of Ultrasound, Changzhou Third People's Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China; 3. Department of Science and Technology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82173327)作者简介: 龙春梅(1978 –), 女, 副主任医师,
主要从事消化病相关的研究及工作

通信作者: 周敏华, 主治医师

MP: 13775125286

E – mail: 295764125@qq.com

摘要:目的 评估不同风险模型对接受恩替卡韦片(ETV), 富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF), 富马酸丙酚替诺福韦片(TAF)抗病毒治疗的慢性乙型肝炎(CHB)相关肝硬化患者肝细胞癌(HCC)的预测价值, 明确不同核苷(酸)类似物(NAs)制剂[恩替卡韦(ETV)、替诺福韦酯(TDF)、丙酚替诺福韦(TAF)]的药理差异对肝癌风险的影响, 为临床诊疗提供参考。方法 将本院接受 NAs 抗病毒治疗的无肝癌病史、未接受过抗病毒治疗的乙肝相关肝硬化患者, 根据患者接受的核苷(酸)类似物抗病毒治疗方案分为 ETV 组、TDF 组和 TAF 组。用 Cox 比例风险模型构建肝癌风险预测模型, 按亚太肝病联盟 (REAL – B) 评分分为低危组 (0 ~ 3) 分、中危组 (4 ~ 7) 分、高危组 (8 ~ 13) 分, 所有患者持续接受对应 NAs 治疗并随访至研究终点; 用时间依赖性受试者工作特征曲线下面积 (AUROC) 比较各风险评分的预测效能, 同时分析不同 NAs 组的肝癌发生率差异。主要观察指标包括肝癌发生率、国际标准化比 (INR)、甲胎蛋白 (AFP)、糖尿病患病情况、饮酒史、REAL – B 评分预测效能及不同 NAs 制剂的药理相关预后影响。结果 共筛选 252 例, 最终 ETV 组 108 例, TDF 组 96 例和 TAF 组 48 例。中位随访 56.96 个月, 19.00% (48 例 / 252 例) 患者确诊肝癌。ETV 组、TDF 组、TAF 组 1 年肝癌发生率分别为 4.63% (5 例 / 108 例)、5.21% (5 例 / 96 例)、4.17% (2 例 / 48 例), 3 年分别为 12.96% (14 例 / 108 例)、13.54% (13 例 / 96 例)、12.50% (6 例 / 48 例), 5 年分别为 17.59% (19 例 / 108 例)、18.75% (18 例 / 96 例)、16.67% (8 例 / 48 例), 3 组间比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。多因素逐步回归分析显示, INR (HR = 2.77, 95% CI: 1.46 ~ 5.25, $P < 0.01$)、AFP (HR = 1.00, 95% CI: 1.00 ~ 1.00, $P < 0.05$)、糖尿病 (HR = 3.06, 95% CI: 1.54 ~ 6.08, $P < 0.01$) 及饮酒史 (HR = 2.25, 95% CI: 1.04 ~ 4.86, $P < 0.05$) 为肝癌发生的独立危险因素。REAL – B 评分在 3 年 (AUROC = 0.74) 和 5 年 (AUROC = 0.70) 时的预测效能持续高于除 RWS – HCC 外的其他模型, 1 年时 AUROC 与其他模型相近。中危组与高危组 1、3 及 5 年肝癌发生率比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。结论 不同 NAs 制剂 (ETV、TDF、TAF) 在乙肝相关肝硬化患者肝癌风险控制中疗效相当, 其药理特性差异未显著影响肝癌发生风险; REAL – B 评分对接受 NAs 抗病毒治疗的患者具有稳定且优异的 HCC 风险预测能力, 可作为临床预后评估的优选工具。

关键词: 恩替卡韦片; 富马酸替诺福韦二吡呋酯片; 富马酸丙酚替诺福韦片; 乙肝相关肝硬化; 肝细胞癌; 风险预测模型

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.07.005

中图分类号: R512.62 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)07-0927-07

Abstract: Objective To evaluate the predictive value of different risk models for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with chronic

hepatitis B (CHB) – related cirrhosis receiving antiviral therapy with entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and tenofovir alafenamide fumarate (TAF), and to clarify the effects of pharmacological differences among various nucleos(t)ide analogs (NAs) on HCC risk, so as to provide a reference for clinical diagnosis and treatment.

Methods A total of 252 treatment – naive patients with CHB – related cirrhosis without a history of HCC who received NA antiviral therapy from May 2015 to May 2020 were retrospectively enrolled. They were divided into the ETV group ($n = 108$), TDF group ($n = 96$), and TAF group ($n = 48$) according to the NA used. Cox proportional hazards model was used to construct an HCC risk prediction model. Patients were classified into low – risk group (0 – 3 points), intermediate – risk group (4 – 7 points), and high – risk group (8 – 13 points) based on the Asia – Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) REALB score. All patients continued to receive corresponding NA therapy and were followed up until the study endpoint. The predictive performance of each risk score was compared using time – dependent area under the receiver operating characteristic curve (AUROC), and the differences in HCC incidence among different NA groups were analyzed. The main outcome measures included HCC incidence, international normalized ratio (INR), alpha – fetoprotein (AFP), diabetes mellitus, drinking history, predictive performance of the REALB score, and prognosis – related effects of different NAs. **Results** A total of 252 patients were screened, and finally 108 patients were assigned to the ETV group, 96 to the TDF group, and 48 to the TAF group. The median follow – up duration was 56.96 months, and hepatocellular carcinoma (HCC) was diagnosed in 19.00% (48 cases/252 cases) of patients. The 1 year incidence rates of HCC in the ETV, TDF, and TAF groups were 4.63% (5 cases/108 cases), 5.21% (5 cases/96 cases), and 4.17% (2 cases/48 cases), respectively; the 3 year rates were 12.96% (14 cases/108 cases), 13.54% (13 cases/96 cases), and 12.50% (6 cases/48 cases), respectively; and the 5 year rates were 17.59% (19 cases/108 cases), 18.75% (18 cases/96 cases), and 16.67% (8 cases/48 cases), respectively. No statistically significant differences were observed among the three groups (all $P > 0.05$). Multivariate stepwise regression analysis revealed that INR (HR = 2.77, 95% CI: 1.46 – 5.25, $P < 0.01$), AFP (HR = 1.00, 95% CI: 1.00 – 1.00, $P < 0.05$), diabetes mellitus (HR = 3.06, 95% CI: 1.54 – 6.08, $P < 0.01$), and history of alcohol consumption (HR = 2.25, 95% CI: 1.04 – 4.86, $P < 0.05$) were independent risk factors for HCC development. The predictive performance of the REALB score at 3 years (AUROC = 0.74) and 5 years (AUROC = 0.70) remained higher than that of other models except the RWSHCC model, while its 1 year AUROC was similar to those of other models. Statistically significant differences in the 1, 3, and 5 year HCC incidence rates were found between the intermediaterisk group and the highrisk group (all $P < 0.001$). **Conclusion** Different NAs (ETV, TDF, TAF) have comparable efficacy in controlling HCC risk in patients with CHB – related cirrhosis, and differences in their pharmacological properties do not significantly affect HCC risk. The REALB score shows stable and excellent predictive ability for HCC in patients receiving NA antiviral therapy and can be used as a preferred tool for clinical prognosis evaluation.

Key words: entecavir tablets; tenofovir disoproxil fumarate tablets; tenofovir alafenamide fumarate tablets; hepatocellular carcinoma; risk prediction model

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是我国肝癌的首要致病因素^[1],无肝硬化的慢性乙肝患者则达0.6%^[2]。抗病毒治疗可有效抑制病毒复制、减轻肝组织坏死性炎症与纤维化,显著延缓肝癌进展^[3]。但接受核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogs, NAs]维持治疗的乙肝相关肝硬化患者仍处于肝癌高风险状态^[4-5]。从临床药理学视角来看,不同 NAs 制剂的药理特性存在显著差异:恩替卡韦(entecavir, ETV)作为环戊烷鸟嘌呤类似物,具有高抗病毒活性和低耐药

屏障的药理优势^[3];替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)与丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)均属于核苷酸类逆转录酶抑制剂^[4]。肝硬化患者的肝脏代谢功能减退、血浆蛋白结合率改变,需通过治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)优化给药方案^[5]。虽有研究证实部分模型的预后价值^[6],但其在乙肝相关肝硬化患者中的有效性尚未充分验证。故本研究旨在评估现有风险评分模型在接受抗病毒治疗的乙肝相关肝硬化患者中的应用

价值,明确其对肝癌发生风险的预测效能。

材料、对象与方法

1 病例选择

2015年5月至2020年5月于本院接受核苷(酸)类似物(NAs)治疗的肝硬化患者入选为研究对象。本研究经常州市第三人民医院伦理委员会审核批准(伦理批号:IRB 20200309)。

纳入标准 ①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[7]关于乙型肝炎肝硬化的诊断标准者,具体诊断依据如下:肝活检证实(肝活检显示桥接纤维化或假小叶形成,Ishak评分 ≥ 5 或Metavir评分 $\geq F4$)、胃镜提示食管或胃底静脉曲张、存在失代偿表现(腹水、曲张静脉破裂出血或肝性脑病),或至少满足以下四项标准中的两项:a.影像学提示肝表面结节伴回声异常(含肝裂增宽、脾大等门静脉高压相关影像学表现);b.血小板(platelet,PLT) $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 且无其他明确病因;c.血清白蛋白(albumin,ALB) $< 35.0 g \cdot L^{-1}$ 或国际标准化比(international normalized ratio,INR) > 1.3 ;d.肝脏硬度值(liver stiffness measurement,LSM) $> 12.4 kPa$ (且丙氨酸氨基转移酶[alanine aminotransferase,ALT] $< 5 \times$ 正常上限)。②年龄18~75岁;③乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)血清学阳性 ≥ 6 个月(符合慢性(hepatitis B virus,HBV)感染定义);④未接受过抗病毒治疗。

排除标准 ①合并其他病因所致慢性肝病者(包括丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染、酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝豆状核变性等);②已确诊肝细胞癌或其他恶性肿瘤者;③存在严重基础疾病者;④有器官移植史者。

2 药品与仪器

恩替卡韦片(ETV):规格每片0.5mg,批号:2024100101,2025010102,2024061503,批准文号:国药准字H20052237,中美上海施贵宝制药有限公司生产;富马酸替诺福韦二吡呋酯片(TDF):规格每片300mg,批号:2024111401,2024032102,2025020503,批准文号:国药准字H20150089,葛兰素史克(天津)有限公司;富马酸丙酚替诺福韦片(TAF):规格每片25mg,批号:2025041501,2025041302,2024120803,批准文号:国药准字J20180060,美国吉利德科学公司生产。AFP-CLIA型甲胎蛋白(alpha-fetoprotein,AFP)检测试剂盒,罗氏诊断产品(上海)有限公司生产;HBV DNA-PCR型HBV脱氧核糖核酸(hepatitis B

virus deoxyribonucleic acid,HBV DNA)检测试剂盒,广东深圳华大基因股份有限公司生产;检测方法为聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR);ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、ALB、总胆红素(total bilirubin,TBIL)及INR检测试剂盒,均为贝克曼库尔特商贸(江苏苏州)有限公司生产。

ACUSON Sequoia腹部超声诊断仪,美国西门子医疗系统股份有限公司生产;天河640uCT960增强电子计算机断层扫描(computed tomography,CT)机及uMR870磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)仪,均为上海联影医疗科技股份有限公司生产;LABOSPECT 008AS全自动生化分析仪,日立仪器(江苏苏州)有限公司生产;Beckman Dxl 800化学发光免疫分析仪,贝克曼库尔特实验系统(江苏苏州)有限公司生产;ABI 7500型实时荧光定量聚合酶链式反应仪(polymerase chain reaction instrument,PCR),美国应用生物系统公司生产。

3 分组与治疗方法

根据患者接受的核苷(酸)类似物抗病毒治疗方案分为ETV组、TDF组和TAF组。所有患者均接受长期规范的抗病毒治疗,给药方案严格遵循《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[7]推荐剂量:ETV组给予恩替卡韦片0.5mg,每日1次,空腹口服;TDF组给予富马酸替诺福韦二吡呋酯片300mg,每日1次,随餐或空腹口服;TAF组给予富马酸丙酚替诺福韦片25mg,每日1次,随餐口服。治疗期间不随意更换抗病毒药物,如出现严重不良反应或病毒学突破,经研究者评估后调整治疗方案并记录。所有患者每6个月进行血清AFP检测与腹部超声检查以监测肝癌。若AFP异常升高或超声发现疑似肝癌结节,进一步行增强CT或MRI检查^[7];对影像学表现不典型者,通过肝活检明确诊断,诊断标准参照美国肝病研究协会指南。

基于临床数据可及性,本研究排除以下模型:因缺乏瞬时弹性成像(transient elastography,TE)数据,剔除肝脏硬度值相关肝癌风险评分(liver stiffness measurement-hepatocellular carcinoma,LSM-HCC)及改良的慢性乙肝患者肝癌风险评分(modified risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B,mREACH-B)^[8];因核心启动子突变数据缺失,未纳入性别、年龄、乙肝核心抗原启动子突变相关肝癌风险评分(gender,age,HBV core promoter mutation-hepatocellular carcinoma,GAG-HCC);因慢

性乙肝患者肝癌风险评分(risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B, REACH - B)仅适用于非肝硬化人群,予以排除^[9]。最终纳入美国肝病学会相关肝癌风险评分(American Association for the Study of Liver Diseases - hepatocellular carcinoma, AASL - H)、亚太肝病学会肝癌风险预测模型(Asia - Pacific model for prediction of hepatocellular carcinoma, AMAP)、肝硬化合并糖尿病相关肝癌风险评分(cirrhosis and diabetes mellitus - hepatocellular carcinoma, CAMD)、香港中文大学肝癌风险评分(Chinese University - Hong Kong hepatocellular carcinoma, CU - HCC)、改良的接受抗病毒治疗乙肝患者肝癌风险评分(modified page - B, mPAGE - B)、接受抗病毒治疗乙肝患者肝癌风险评分(page - B, PAGE - B)及肝癌风险指数(hepatocellular carcinoma risk index, THRI)共7种风险评分,均按已发表公式计算。

基线资料收集:入院24 h内记录人口学特征(年龄、性别、HCC家族史、糖尿病病史、饮酒史);治疗前及治疗期间每年检测血清学指标,包括ALB、TBIL、ALT、AST、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、血脂(高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL - C)、PLT、AFP、血肌酐(serum creatinine, Scr)、乙肝e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)及HBV DNA。慢性乙肝相关肝癌风险评分(risk score for HBV - related hepatocellular carcinoma, RWS - HCC)计算方法参考相关研究^[8-9],基于年龄、乙肝病毒载量、AFP、肝硬化程度及糖尿病

病史5项指标加权计算,总分范围0~20分,分数越高提示HCC风险越高。模型评估采用双重维度:①区分度:通过时间依赖性受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)曲线分析,AUROC值越高提示区分度越好;②校准度:采用Hosmer - Lemeshow检验(Hosmer - Lemeshow test, H - L检验)评估模型预测值与实际观测值的一致性($P>0.05$ 提示校准度良好),同时绘制校准曲线直观展示校准效果。

4 统计学方法

用SPSS 26.0、MedCalc 18.2及R 4.0.5进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验;非正态计量资料以M(P25, P75)表示,采用MannWhitney U检验。计数资料以率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。采用KaplanMeier法计算HCC累积发病率,Logrank检验比较组间差异,MedCalc绘制生存曲线;R软件绘制时间依赖性ROC曲线,计算AUROC评估模型预测效能并比较差异。

结 果

1 一般资料

本研究最终入组252例,其中ETV组108例、TDF组96例和TAF组48例。所有入组患者均规律完成治疗与随访,无病例脱落,全部252例患者均纳入最终统计分析。3组患者的年龄、性别、体重指数、肝细胞癌家族史、糖尿病病史、饮酒史、HBeAg、基线HBV DNA水平、ALT、AST、ALB、TBIL、INR、PLT、AFP水平等基线资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

表1 3组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the three groups

Item	ETV Group (n = 108)	TDF Group (n = 96)	TAF Group (n = 48)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	62.35 $\pm$ 10.18	61.98 $\pm$ 10.32	62.05 $\pm$ 10.27
Male, (n, %)	83 (76.85)	74 (77.08)	38 (79.17)
Body mass index (kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	23.12 $\pm$ 3.25	23.08 $\pm$ 3.21	23.10 $\pm$ 3.23
Family history of hepatocellular carcinoma, (n, %)	10 (9.26)	9 (9.38)	5 (10.42)
History of diabetes mellitus, (n, %)	23 (21.30)	20 (20.83)	10 (20.83)
History of alcohol consumption, (n, %)	24 (22.22)	21 (21.88)	11 (22.92)
Positive hepatitis B e antigen (HBeAg), (n, %)	38 (35.19)	34 (35.42)	17 (35.42)
Baseline HBV DNA (log ₁₀ IU $\cdot$ mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	5.24 $\pm$ 1.32	5.21 $\pm$ 1.29	5.23 $\pm$ 1.31
Alanine aminotransferase (ALT, U $\cdot$ L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	52.36 $\pm$ 21.45	51.87 $\pm$ 20.98	52.04 $\pm$ 21.12
Aspartate aminotransferase (AST, U $\cdot$ L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	58.42 $\pm$ 23.15	57.96 $\pm$ 22.87	58.13 $\pm$ 23.04
Albumin (ALB, g $\cdot$ L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	32.15 $\pm$ 4.26	32.08 $\pm$ 4.31	32.11 $\pm$ 4.28
Total bilirubin (TBIL, μ mol $\cdot$ L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	31.26 $\pm$ 12.54	30.98 $\pm$ 12.37	31.12 $\pm$ 12.45
International normalized ratio (INR, $\bar{x} \pm s$)	1.42 $\pm$ 0.21	1.41 $\pm$ 0.20	1.42 $\pm$ 0.22
Platelet count (PLT, $\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	78.65 $\pm$ 22.34	78.42 $\pm$ 22.18	78.53 $\pm$ 22.26
Alpha - fetoprotein (AFP, ng $\cdot$ mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	21.35 $\pm$ 15.62	21.18 $\pm$ 15.47	21.26 $\pm$ 15.53

2 不同 NAs 制剂组肝癌发生率对比及肝癌累积发病率

随访期间,ETV 组 16.67% (18 例/108 例)确诊肝癌,TDF 组 17.71% (17 例/96 例),TAF 组 27.08% (13 例/48 例),3 组总体肝癌发生率,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步分析各组不同时间点肝癌发生率:ETV 组 1 年、3 年及 5 年肝癌发生率

分别为 4.63%、12.96% 及 17.59%;TDF 组分别为 5.21%、13.54% 及 18.75%;TAF 组分别为 4.17%、12.50% 及 16.67%,组间各时间点发生率比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。中位随访 56.96 个月期间,48 例患者发展为肝癌,肝癌 1 年、3 年及 5 年累积发病率分别为 4.76%、13.10% 及 17.86%,见图 1。

表 2 不同核苷(酸)类似物制剂组各时间点肝癌发生率对比

Table 2 Comparison of hepatocellular carcinoma incidence rates at different time points among different nucleos(t)ide analogs regimens groups

Groups	1-year incidence (n, %)	3-year incidence (n, %)	5-year incidence (n, %)
ETV Group	4.63 (5/108)	12.96 (14/108)	17.59 (19/108)
TDF Group	5.21 (5/96)	13.54 (13/96)	18.75 (18/96)
TAF Group	4.17 (2/48)	12.50 (6/48)	16.67 (8/48)
Total	4.76 (12/252)	13.10 (33/252)	17.86 (45/252)

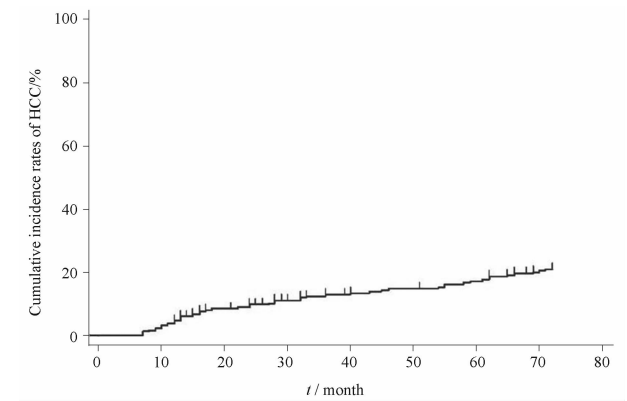


图 1 肝细胞癌累积发病率(Kaplan-Meier)曲线

Figure 1 Cumulative incidence rate of hepatocellular carcinoma (kaplan-meier) curve.

3 各模型预测效能比较

Cox 多因素逐步回归分析显示,INR(HR = 2.77, 95% CI:1.46-5.25, $P<0.01$)、AFP(HR = 1.00, 95% CI:1.00-1.00, $P<0.05$)、糖尿病(HR = 3.06, 95% CI:1.54-6.08, $P<0.01$)及饮酒史(HR = 2.25, 95% CI:1.04-4.86, $P<0.05$)是肝癌发生的独立危险因素。时间依赖性 AUROC 分析显示:REAL-B 评分在 3 年和 5 年时的预测效能与 RWS-HCC 相近,且显著优于 AASL-H、AMAP 等其他 7 种模型;1 年时 REAL-B 评分的 AUROC 与其他模型比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 REAL-B 评分风险分层分析

根据 REAL-B 评分标准将 252 例患者分为低危组(0~3 分)、中危组(4~7 分)、高危组(8~13 分)。

结果显示,本研究队列中未发现低危组患者;中危组,占 5.16% (13 例/252 例);高危组占 13.89% (35 例/252 例);其余患者占 80.95% (205 例/252 例)评分均 ≥ 4 分,归入中高危合并组。Kaplan-Meier 分析显示,高危组 1、3 及 5 年肝癌发生率(7.20%、21.10% 及 26.30%)显著高于中危组(2.40%、5.60% 及 9.00%)及中高危合并组(4.10%、11.80% 及 15.30%),组间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P<0.05$)。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示,REAL-B 评分的校准度良好($P>0.05$),校准曲线提示其预测的肝癌发生率与实际观测发生率高度吻合;RWS-HCC 评分的校准度同样良好($P>0.05$);其余模型的 Hosmer-Lemeshow 检验均 $P>0.05$,提示所有纳入模型的预测值与实际临床结局一致性较好。

5 各模型临床实用性的临床对比研究

为评估各模型的临床推广价值,本研究从所需指标类型、获取难度、计算复杂度及检测成本 4 个维度进行对比。结果显示,REAL-B 评分所需 8 项指标均为临床常规检测项目(无需特殊检测),获取难度低;计算过程为简单加权求和,耗时约每例 12 min;无额外检测成本。相比之下,RWS-HCC 需纳入乙肝病毒载量(部分基层医院不可及),LSM-HCC 依赖肝脏硬度测量(需专用设备),GAG-HCC 需检测病毒核心启动子突变(检测成本高),且这些模型计算逻辑复杂(每例 510 min),临床实用性显著低于 REAL-B 评分。

讨 论

慢性乙肝相关肝硬化是 HCC 发生的极高危人群,即便接受规范抗病毒治疗,5 年 HCC 累积发生率仍可达 15.00%~20.00%^[3-4],与本研究 17.86% 的整体发生率高度吻合,再次印证了该人群肝癌防控的严峻性。本研究核心目的之一是明确 3 种一线 NAs 制剂的药理差异是否会转化为 HCC 风险的不同,结果显示 ETV、TDF 和 TAF 3 组 1、3 和 5 年 HCC 发生率在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),这与既往研究分析结论完全一致^[5],该分析在肝硬化亚组中同样发现 3 种药物的 HCC 防控效果无显著差异($HR=0.94$, 95% CI 0.81~1.09)。既往部分研究提出 TDF 可降低 30%~40% HCC 风险,其结论多源于非肝硬化人群或存在基线选择偏倚的队列, TDF 更多被用于年轻、肾功能及骨骼状态较好的患者,而 ETV 则更多应用于合并基础疾病的老年患者,这种分配偏倚可能导致了结果的差异。本研究严格纳入无既往抗病毒治疗史的肝硬化患者,3 组基线年龄、肝功能、合并糖尿病及饮酒史比例等关键特征均衡,中位随访时间近 5 年,结果更具可靠性。从机制层面分析,肝硬化阶段 HCC 的发生已进入多因素驱动阶段,肝纤维化不可逆损伤、代谢紊乱、慢性低度炎症等因素占据主导地位,而 3 种一线 NAs 均可实现强效持久的病毒学抑制,从根源上阻断 HBV 复制介导的肝细胞损伤和恶性转化通路,药物间在药理特性、组织分布及 HBsAg 下降速率上的微小差异,不足以改变肝硬化人群的整体 HCC 发生轨迹^[6-7]。这一结果为临床用药提供了重要的循证依据,临床医生可完全根据患者的肝肾功能、骨骼健康状况、合并用药及经济条件个体化选择 NAs 制剂,无需过度顾虑不同药物的 HCC 防控效果差异^[8]。

本研究另一核心目的是评估不同风险模型在接受 NAs 治疗的肝硬化人群中的预测价值,结果证实 REAL-B 评分具有稳定且优异的长期预测效能,3 年和 5 年 AUROC 分别达 0.74 和 0.70,仅略低于 RWS-HCC 模型,且显著优于 PAGE-B、CU-HCC 等传统模型,与相关研究结果高度一致^[9]。REAL-B 评分的优势在于其开发队列即基于接受 NAs 治疗的乙肝患者,且纳入了本研究证实的 HCC 独立危险因素即糖尿病与饮酒史,精准贴合我国乙肝肝硬化人群

普遍合并代谢危险因素的临床特征^[10-11]。相比之下,传统模型多基于未接受抗病毒治疗的人群开发,且主要聚焦于病毒学与肝功能指标,对代谢相关风险的考量严重不足,导致其在当前抗病毒治疗时代的预测效能显著下降^[12-13]。值得注意的是,本研究队列中无 REAL-B 评分低危组(0~3 分)患者,这一发现具有重要的临床警示意义,提示所有乙肝肝硬化患者即便接受了规范的抗病毒治疗,也不存在真正意义上的 HCC 低风险状态,需终身坚持每 6 个月至少一次的肝癌筛查,这一结论修正了既往部分研究提出的“低危组可延长筛查间隔至 12 个月”的观点,填补了 REAL-B 评分在肝硬化人群中分层应用的研究空白^[14]。同时,本研究显示中危组与高危组的 1、3 和 5 年 HCC 发生率差异均具有高度统计学意义,表明 REAL-B 评分可有效区分不同风险层级的患者,为制定差异化筛查策略提供了可靠依据^[15-16]。

本研究通过单中心真实世界数据,同时解决了临床中两个关键问题:明确了 3 种一线 NAs 在肝硬化人群中的 HCC 防控效果相当,消除了临床用药的不必要顾虑;证实了 REAL-B 评分基于常规临床指标即可实现精准的 HCC 风险分层,无需特殊检测设备,计算简便,尤其适合在基层医疗机构推广应用。临床医生可根据 REAL-B 评分结果,对高危组患者将筛查间隔缩短至 3 个月,并联合增强 CT/MRI 进行更密切的监测,从而实现 HCC 的早筛早诊,显著改善患者预后^[17-18]。本研究也存在一定局限性,为单中心回顾性研究,样本量相对有限,且未纳入 HBV 基因型、HBsAg 定量动态变化、肝纤维化逆转程度等可能影响 HCC 发生的指标。未来可开展多中心、大样本的前瞻性队列研究,进一步验证 REAL-B 评分在不同地域、不同民族人群中的适用性;同时,可结合抗病毒治疗后的病毒学应答、肝纤维化动态变化及新型液体活检指标,对现有模型进行优化,进一步提升其长期预测效能。随着乙肝治愈性药物的研发进展,未来还需评估这些新型药物对 HCC 风险的影响,以及 REAL-B 评分在接受治愈性治疗患者中的应用价值。

参考文献:

- [1] YANG J, CHOI W M, SHIM J H, *et al.* Low level of hepatitis B viremia compared with undetectable viremia increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with untreated compensated cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(6): 1010—1018.

- [2] ZHAO H, YE W, YU X, *et al.* Hepatitis E virus superinfection impairs long-term outcome in hospitalized patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis [J]. *Ann Hepatol*, 2023, 28(2): 100878.
- [3] 李兰娟, 王宇明. 核苷(酸)类似物在慢性乙型肝炎治疗中的药理与临床应用 [J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40(3): 137—142.
- [4] CHEN C, YUAN Z, LI W, *et al.* Complement c3 facilitates stratification of stages of chronic hepatitis B and signifies development of acute-on-chronic liver failure in acute decompensated cirrhosis [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(3): 1171—1186.
- [5] WANG H W, CHEN C Y, LAI H C, *et al.* Prediction model of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related compensated cirrhosis receiving antiviral therapy [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(2): 526—537.
- [6] XU Y, LI Y, LI S, *et al.* Dual-energy ct quantification of extracellular liver volume predicts short-term disease progression in patients with hepatitis B liver cirrhosis—acute decompensation [J]. *Insights Imaging*, 2023, 14(1): 51.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. *中华传染病杂志*, 2015, 7(3): 1—18.
- [8] WANG Q X, XUE J, SHI M J, *et al.* Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B—a retrospective cohort study [J/OL]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 2311—2322. 2022-07-21 [2025-11-20]. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S376111>.
- [9] SHI K, LI P, ZHANG Q, *et al.* Development of a nomogram to predict the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-related cirrhosis on antivirals [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1128062. 2023-04-17 [2025-11-20]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1128062>.
- [10] LI M Y, LI T T, LI K J, *et al.* Type 2 diabetes mellitus characteristics affect hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B patients with cirrhosis [J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(5): 1009—1018.
- [11] HAN Z, LI R, ZHONG Z, *et al.* Clinical effect of nighttime snacking on patients with hepatitis B cirrhosis [J/OL]. *Front Nutr*, 2022, 9: 999462. 2022-09-05 [2025-11-20]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999462>.
- [12] CAO Y, ZHANG H, LI S, *et al.* Correlation analysis between myocardial work indices and liver function classification in patients with hepatitis B cirrhosis: A study with non-invasive left ventricular pressure-strain loop [J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1126590. 2023-04-03 [2025-11-20]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1126590>.
- [13] CHENG R, XU X. Validation of hepatocellular carcinoma risk prediction models in patients with hepatitis B-related cirrhosis [J/OL]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 987—997. 2022-07-01 [2025-11-20]. <https://doi.org/10.2147/JHC.S368004>.
- [14] WANG S, ZHOU Z, XU C, *et al.* Establishment and evaluation of an early prediction model of hepatorenal syndrome in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 1.
- [15] 陈敏, 李娜, 张远, 等. 乙肝相关肝硬化患者肝癌风险预测模型的临床验证研究 [J]. *中华传染病杂志*, 2024, 42(5): 312—318.
- [16] YUN B, AHN S H, YOON J H, *et al.* Statin use and risk of progression to liver cirrhosis in chronic hepatitis B independent of conventional risk factors: A nationwide study [J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(9): 2455—2464.
- [17] SHI K, ZHANG Q, ZHANG Y, *et al.* Association between probiotic therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-related cirrhosis [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1104399. 2022-10-10 [2025-11-20]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1104399>.
- [18] ZHANG Q, ZHONG C, CAI S, *et al.* Risk factors associated with quality of life in patients with hepatitis B virus related cirrhosis [J/OL]. *Front Psychol*, 2021, 12: 770415. 2021-12-01 [2025-11-20]. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.770415>.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2025-11-24)