

网络出版时间:2025-10-28 11:44:22 网络出版地址:<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20251027.1508.020>

HBeAg 阴性乙肝肝硬化患者发生肝细胞癌的危险因素分析

刘晓艳,甘心怡,李 程,杜文军

(山东大学附属山东省公共卫生临床中心肝病诊疗中心,济南 250000)

摘要 目的 探讨乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴性相关肝硬化者发生肝细胞癌(HCC)的危险因素,并利用这些指标建立预测模型并验证。方法 收集住院治疗的 HBeAg 阴性乙肝肝硬化患者以及 HBeAg 阴性原发性 HCC 患者共 649 例,患者按照 7:3 比例随机分为训练集(298 例)和验证集(351 例)。应用 Logistic 回归分析筛选 HCC 发生的独立预测因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线构建模型及验证,通过临床决策曲线评估预测模型的临床净获益。结果 单因素分析显示,训练集和验证集两组患者血液标本中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、三酰甘油(TG)、γ-谷氨酰基转移酶(GGT)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、国际标准化比(INR)、甲胎球蛋白(AFP)、血清钙(Ca²⁺)、血清胆碱酯酶(CHE)、HBV DNA 中存在明显统计学差异,多因素 Logistic 回归分析 AST、GGT、Hb、PLT、Ca²⁺、CHE、HBV DNA [OR(95% CI) 分别为 1.002 (1.000 ~ 1.005)、1.006 (1.003 ~ 1.008)、0.994 (0.988 ~ 0.999)、0.984 (0.981 ~ 0.988)、9.624 (3.821 ~ 24.245)、0.999 (0.987 ~ 0.999)、7.530 (4.143 ~ 13.687),且均为 HCC 发生的独立影响因素($P < 0.05$)。基于此 7 项指标建立列线图风险预测模型,模型组 ROC 下曲线面积为 0.936,验证组 ROC 下曲线面积为 0.941,校准曲线显示列线图具有较高的预测准确性。结论 AST、GGT、Hb、PLT、Ca²⁺、CHE、HBV DNA 是 HBeAg 阴性乙型肝炎相关肝硬化者发生 HCC 的独立影响因素,基于此建立的无创预测模型具有较好的区分度和应用效能,为 HBeAg 阴性乙肝肝硬化进展为 HCC 的早期发现及预防筛查提供实验依据。

关键词 HBeAg;肝硬化;肝细胞癌;危险因素;预测模型

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)11-2137-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.11.020

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是引起慢性肝病的主要原因,其中 10% ~ 30% 的慢性乙型肝炎患者将进展为肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。HCC 是目前我国常见恶性肿瘤及肿瘤致死病因,严重威胁我国人民的生命健康^[1-2]。既往研究^[3]表明, HBeAg 联合高血清 HBV DNA 与肝硬化和 HCC 的风险增加相关。然而,也有研究^[4]表明,尽管 HBeAg 持续阴性,但患者 HBV-DNA 复制和肝脏炎症仍持续存在,因此,需警惕 HBeAg 阴性的肝硬化患者发展为 HCC 的风险。目前,现有生物标志物在诊断 HBeAg 阴性肝硬化患者进展为 HCC 方面的效用有限。该文旨在研究 HBeAg 阴性肝硬化患者进展为 HCC 的影响因素,并进一步建立预测模型以检验其效能,以期为早期 HCC 进行预防及干预获得良好的治疗效果。

2025-09-21 接收

基金项目:山东省自然科学基金(编号:ZR2023MH143)

作者简介:刘晓艳,女,硕士研究生;

杜文军,男,教授,主任医师,硕士生导师,通信作者,E-mail:crbdwj@126.com

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性研究 2013 年 1 月—2021 年 12 月在山东省公共卫生临床中心住院治疗的 HBeAg 阴性乙肝肝硬化患者以及 HBeAg 阴性原发性 HCC 患者共 649 例,其中,男性 512 例,女性 137 例,年龄 48 ~ 65 (58.63 ± 10.35) 岁。本研究获山东省公共卫生临床中心伦理委员会批准(编号:201903 01-YN-09),在研究过程中,仅采集住院患者病例信息,且已申请免除知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①患者临床病例资料完整,有完善的化验结果;②临床或影像学诊断为肝硬化且 HBsAg 阳性 > 6 个月、HBeAg 阴性;③符合 HBeAg 阴性、肝硬化且影像学检查或病理结果、肝动脉造影符合 HCC 诊断;④年龄 18 ~ 75 岁。HCC 诊断标准参考《原发性肝癌诊疗规范》(2024 年版)。排除标准:①患者临床病历资料数据不全;②自身免疫性肝病、酒精性肝病以及脂肪肝等其他因素导致肝硬化、肝癌。

1.3 研究方法 收集患者的基本临床资料包括性别、年龄、家族史、饮酒史、实验室检测结果等。实验

室检测包括生化检查[天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、三酰甘油(triglyceride, TG)、肌酐(creatinine, Cr)]，凝血指标[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)]，血常规指标[白细胞计数(white blood cell, WBC)、红细胞计数(red blood cell, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、中性粒细胞/淋巴细胞比(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血型]，肿瘤指标[血清甲胎球蛋白(AFP)、异常凝血酶原(PIVAK-II)]，乙型肝炎病毒学指标[HBV DNA载量(HBV DNA)]等。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 24.0 和 R Studio 4.1.0 进行统计分析，计量资料经正态性检验呈正态分布的以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，呈偏态分布

的以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。将单因素中具有统计学差异的变量纳入多因素分析，并对模型组数据进行多重共线性检验，筛选方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)≤2 的指标及 VIF>4 中受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)最佳的指标纳入多因素 Logistic 回归，采用向后逐步回归进行独立影响因素分析并构建列线图。通过 ROC 曲线和校准曲线进行模型性能验证，通过临床决策曲线评估预测模型的临床净获益，并基于临床决策曲线建立临床影响曲线，进一步评价模型临床应用性能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集和验证集患者基本特征 共纳入 649 例患者，按照 7:3 比例随机分为训练集($n=298$)和验证集($n=351$)两组。两组患者在年龄、性别、TBIL、DBIL、ALB、ALP、Cr、WBC、血型、PTA、D-D 之间差异无统计学意义。相比较训练集组，验证集组患者年龄更小。两组患者在 ALT、AST、CHE、TG、GGT、RBC、Hb、PLT、INR、 Ca^{2+} 、AFP、HBV DNA 的比较差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

2.2 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 的多因素

表 1 训练集和验证集患者的基本特征 [$n(%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 1 The basic characteristics of patients in the training set and the validation set [$n(%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Factors	Training set ($n=298$)	Validation set ($n=351$)	Z/ χ^2 value	P value
Gender				
Female/Male	226/72	286/65	2.752	0.097
Age (years)	50 (47, 66)	48 (45, 64)	-1.812	0.472
ALT (U/L)	35.0 (21.0, 67.0)	45.0 (27.0, 85.65)	-14.450	<0.001
AST (U/L)	46.80 (28.80, 85.05)	98.20 (68.40, 158.4)	-18.967	<0.001
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	36.55 (20.92, 66.47)	30.60 (20.05, 65.30)	-7.439	0.237
DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	15.75 (8.93, 35.00)	13.20 (7.30, 39.15)	-9.482	0.166
ALB (g/L)	29.50 (25.33, 33.80)	29.00 (24.50, 35.30)	-12.536	0.706
TG (mmol/L)	0.80 (0.64, 1.02)	0.85 (0.68, 1.14)	-4.635	0.012
ALP (U/L)	100.00 (76.25, 150.75)	98.0 (50.0, 176.5)	-5.614	0.106
GGT (U/L)	47.5 (26.0, 111.5)	106.00 (47.50, 275.0)	-13.401	<0.001
CHE (U/L)	2 607.00 (1 921.50, 3 476.60)	1 633.50 (1 293.75, 2 065.50)	-8.154	<0.001
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	61.95 (53.30, 73.80)	64.1 (56.0, 73.95)	-4.848	0.109
Ca^{2+} (mmol/L)	2.11 (2.04, 2.56)	2.35 (2.26, 2.77)	-13.128	<0.001
AFP (ng/mL)	51.05 (7.68, 976.29)	19.5 (7.18, 173.25)	-7.342	<0.001
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	4.76 (3.72, 6.66)	5.01 (3.53, 7.06)	5.146	0.727
RBC ($\times 10^{12}/\text{L}$)	5.10 (4.44, 5.49)	3.99 (3.35, 4.47)	-8.549	<0.001
Hb (g/L)	120 (98.0, 136.0)	109.0 (86.0, 126.0)	-6.368	<0.001
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	89.0 (60.0, 192.0)	57.0 (37.0, 98.0)	-9.134	<0.001
PTA (%)	70.47 \pm 17.79	71.99 \pm 19.63	-1.034	0.302

表 1(续)
Tab. 1 (Continued)

Factors	Training set (n = 298)	Validation set (n = 351)	Z/χ ² value	P value
INR	1.40 (1.27, 1.63)	1.67 (1.53, 1.85)	-2.410	<0.001
D-D (mg/L)	1.73 (0.62, 3.32)	1.56 (0.96, 3.05)	4.827	0.091
Blood type			0.514	0.916
O	88 (30)	103 (29)		
A	101 (34)	112 (32)		
B	31 (10)	36 (10)		
AB	78 (26)	100 (28)		
HBV DNA (copies/mL)			-9.125	<0.001
≤10 ⁴	265 (89)	171 (49)		
10 ⁵ ~10 ⁸	30 (10)	176 (50)		
>10 ⁸	3 (1)	4 (1)		

Logistic 分析 多重共线性结果显示, ALT、AST、GGT、TG、CHE、RBC、Hb、PLT、INR、AFP、Ca²⁺、HBV DNA 之间无共线性(VIF < 4)。将上述指标纳入多因素 Logistic 回归分析结果显示, AST (OR = 1.002, 95% CI: 1.000~1.005)、GGT (OR = 1.006, 95% CI: 1.003~1.008)、CHE (OR = 0.999, 95% CI: 0.987~0.999)、PLT (OR = 0.984, 95% CI: 0.981~0.988)、Hb (OR = 0.994, 95% CI: 0.988~0.999)、Ca²⁺ (OR = 9.624, 95% CI: 3.821~24.245)、HBV DNA (< 10⁴ 拷贝/mL) (OR = 7.530, 95% CI: 4.143~13.687) 是 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 的独立影响因素($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 的预测模型及验证 根据 AST、GGT、CHE、PLT、Hb、Ca²⁺ 和 HBV DNA 7 项指标建立列线图(图 1)和预测模型。

列线图模型组 AUC 为 0.936 (95% CI: 0.908~0.969), 见图 2; 验证集 AUC 为 0.941 (95% CI: 0.920~0.976), 见图 3。提示该模型预测 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 的区分度较理想。校准曲线

表 2 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 的多因素 Logistic 分析

Tab. 2 Multifactorial logistic analysis of the progression from HBeAg-negative cirrhosis to HCC

Factors	Regression coefficient	OR	95% CI	P value
AST	0.002	1.002	1.000~1.005	0.030
GGT	0.006	1.006	1.003~1.008	<0.001
CHE	-0.001	0.999	0.987~0.999	<0.001
Ca ²⁺	2.264	9.624	3.821~24.245	<0.001
Hb	-0.006	0.994	0.988~0.999	0.021
PLT	-0.016	0.984	0.981~0.988	<0.001
HBV DNA ≤10 ⁴ copies/mL	2.019	7.530	4.143~13.687	<0.001

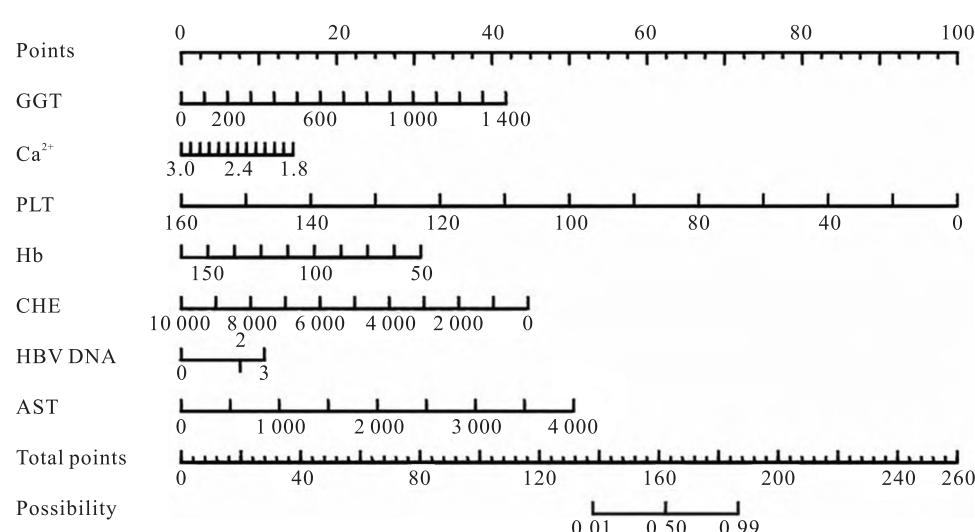


图 1 HCC 发生风险列线图
Fig. 1 Nomogram for predicting hepatocellular carcinoma risk

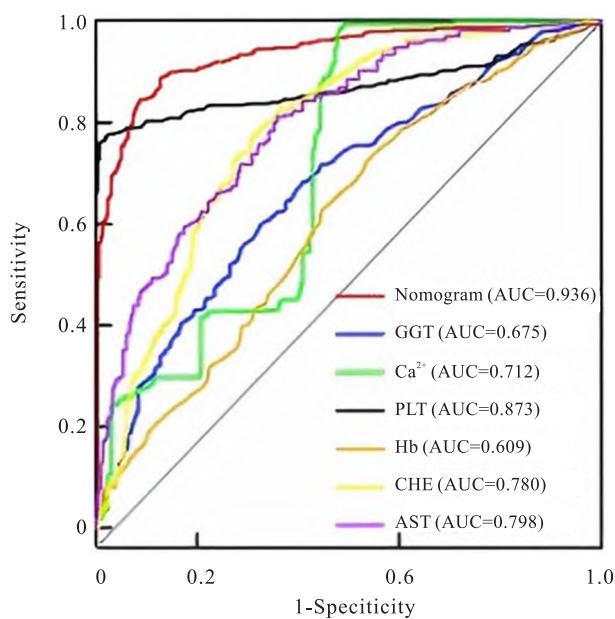


图2 训练集 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of the training set

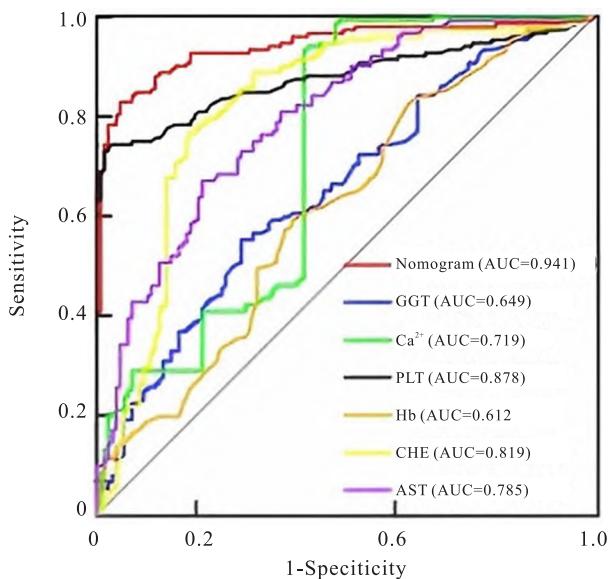


图3 验证集 ROC 曲线

Fig.3 ROC curves of the validation set

评价模型评判训练集和验证集的校准曲线和标准曲线贴合良好,表明该模型一致性较好,见图4、5。

2.4 临床决策性分析 临床决策分析结果显示,在一定的阈值概率下,预测模型的决策曲线高于参考线(黑色直线、灰色曲线),见图6、7。结果说明该模型的临床实用性总体较优。临床影响变化风险曲线表明,列线图中高风险人群与实际群体中高风险人群(红色曲线、蓝色曲线)匹配性良好,提示存在较高的临床有效率,见图8、9。

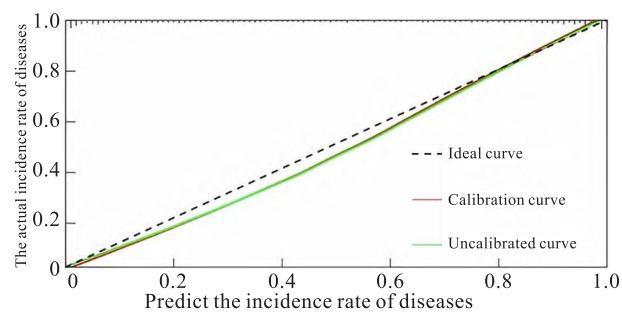


图4 训练集校准曲线

Fig.4 Calibration curve of the training set

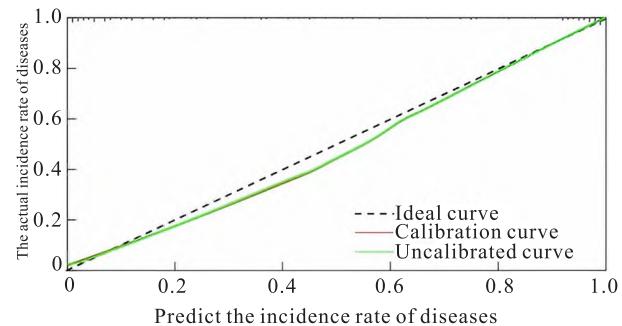


图5 验证集校准曲线

Fig.5 Calibration curves of the validation set

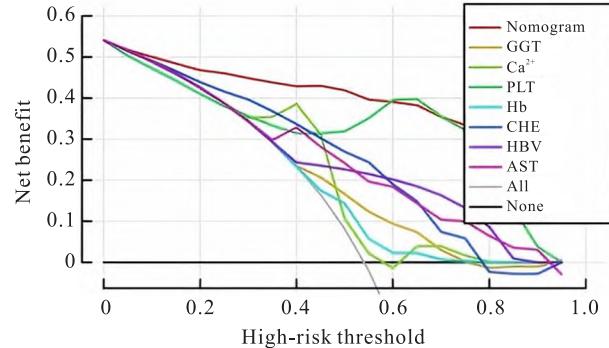


图6 训练集临床决策曲线

Fig.6 Clinical decision curve of the training set

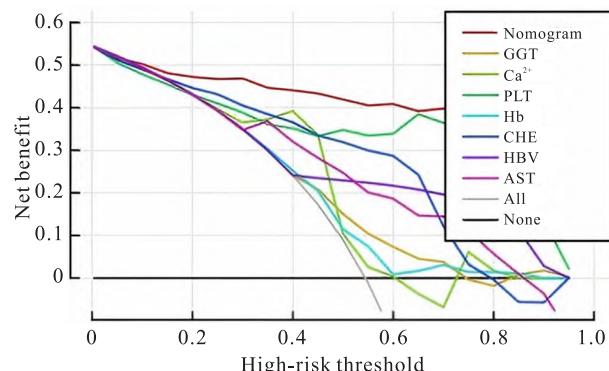


图7 验证集临床决策曲线

Fig.7 Clinical decision curve of the validation set

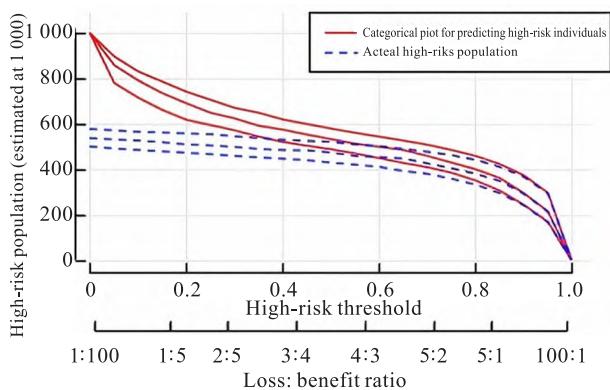


图 8 训练集临床影响变化风险曲线

Fig. 8 Clinical impact change risk curve of the training set

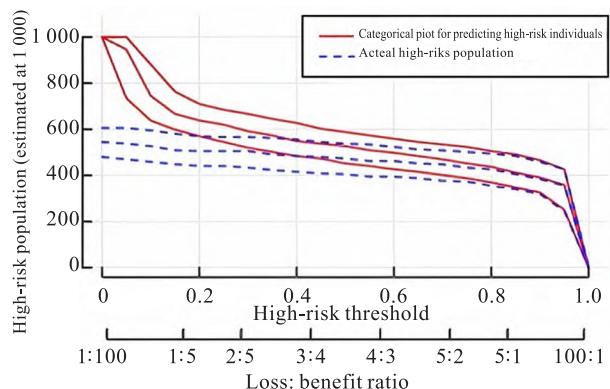


图 9 验证集临床影响变化风险曲线

Fig. 9 Clinical impact change risk curve of the validation set

3 讨论

HCC 位居各种癌症新发病人数第 4 位,发病率位列第 5 位,因其高致死率和发病率给医疗和经济带来负担,早期筛查和诊断对 HCC 的诊断和治疗非常重要。研究^[5]表明,约 71% HCC 患者 HBeAg 阴性。该研究通过分析目标人群基本特征、实验室化验检查等相关信息,研究 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 的影响因素,尽早识别出高危患者,及时给予临床干预。本研究结果表明,AST、GGT、CHE、PLT、Hb、Ca²⁺ 和 HBV DNA 与 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 密切相关,并据此构建列线图预测模型。该模型的训练集 ROC 下曲线面积为 0.936,验证集 ROC 下曲线面积为 0.941,表明其对预测 HBeAg 阴性肝硬化患者肝癌的发生有较高的准确性。通过校准曲线证实了此列线图的预测概率与实际概率具有较好的一致性,决策曲线证实其具有良好的临床实用性。

在既往慢性乙型肝炎患者 HCC 发生风险的预

测模型构建研究中^[6-7],虽然各模型在纳入的危险因素方面存在异质性,但肝功能常为肝癌发病的危险因素。本研究表明 AST、GGT、CHE 为 HCC 发生的危险因素。AST 作为临床反映肝功能的重要指标之一,正常情况下,AST 的值在 0~45 U/L。研究^[8]表明,随着肝病的进展,患者肝细胞中的线粒体损伤较重,大量 AST 释放进入血液,症性坏死也有密切关系,其数值越高,表明肝坏死越严重。GGT 作为谷胱甘肽合成所必需的酶,其主要来源于肝脏,GGT 活性升高可能导致细胞内氧化应激增加,促进 DNA 损伤和癌变,但 GGT 作为筛查 HCC 的特异度仅约为 30%,川北医学院附属医院的一项研究^[9]表明,GGT/AST 可提高在 HCC 中的早期诊断价值。血清 CHE 活性通常反映肝脏的合成功能,肝癌细胞侵袭正常肝组织,导致肝脏合成功能下降,CHE 每下降 1 000 U/L,肝癌进展风险增加 15% (95% CI: 1.08~1.22)^[10],因此,肝癌患者可伴有血清 CHE 活性降低。总之,AST、GGT 和 CHE 作为肝损害-再生-癌变连续进程的关键血清学标志物,通过反映线粒体功能障碍、氧化应激以及合成储备功能衰竭,共同构成 HCC 发生的多维预警体系。

研究^[11]表明,PLT 计数下降可增加 HBeAg 阴性肝硬化进展为 HCC 的风险。同时也有多项研究^[12]表明 PLT 计数升高与肝癌肿瘤负荷增加、肝外复发转移及不良预后独立相关。本研究发现,PLT 为 HBeAg 阴性乙肝肝硬化发展为 HCC 的危险因素。这一结果进一步证实 PLT 与 HCC 发生相关,提示 PLT 为 HCC 发生的重要临床线索。

Hb 是高等生物体内负责运输氧的一种蛋白,在肝硬化患者中,血红蛋白的下降常与脾功能亢进有关,且贫血程度与肝脏严重程度(Child-Pugh 分级)正相关。Kim et al^[13]研究发现 Hb 水平与肿瘤超进展(HPD)呈负相关,提示 Hb 下降可能反映疾病进展。与之相一致,本研究表明 Hb 下降为 HBeAg 阴性肝硬化发展为 HCC 的危险因素,肝癌患者 Hb 水平较肝硬化患者更低。

Ca²⁺ 在维持机体细胞稳态、调控肌肉收缩、参与神经元信号传递等诸多细胞功能中发挥重要作用,低钙血症是肝功能衰竭以及肿瘤消耗的终末表现,主导预后预测价值。本研究评估了血清 Ca²⁺ 在临床风险预测模型中的应用价值,并证实 Ca²⁺ 为 HBeAg 阴性肝硬化发生 HCC 的危险因素。同时 Cai et al^[14]研究发现,细胞内钙稳态失衡可参与 HCC 在内的多种肿瘤的发生、转移和进展,血清钙

<2.1 mmol/L 的肝硬化患者,5年内肝癌发生率升高2.3倍($HR = 2.31, 95\% CI: 1.67 \sim 3.19$)。综上,血清 Ca^{2+} 水平的下降可增加 HCC 发生风险,提示其在肝癌进展中发挥重要作用,该指标的列线图预测模型为 HBeAg 阴性肝硬化发展为 HCC 高危人群早期识别和精准提示提供一定线索,具有一定临床转化价值。

既往有较多的研究^[15]提示,血清 HBV DNA 水平是肝癌发病的独立危险因素,并将其纳入预测 HCC 模型中,本研究也显示类似结果。Zeng et al^[4]研究表明,HBV DNA 和 HBsAg 水平的升高与 HCC 风险的增加有关,高 HBV DNA 病毒载量和 HBsAg 滴度与 HCC 风险增加有关。数据^[16]显示,接近 50% HBeAg 阴性患者存在低 HBV DNA 载量或 HBsAg (< 1 000 IU/mL),表明 HBeAg 阴性患者,低 HBV DNA 病毒载量仍存在发生 HCC 的风险。

综上所述,AST、GGT、CHE、PLT、Hb、 Ca^{2+} 和 HBV DNA 为 HBeAg 阴性肝硬化发生 HCC 的影响因素,且本研究建立的预测模型具有较好的区分度、校准度及临床获益性。该研究为单中心研究,样本量不足,易出现验证曲线过拟合情况,有待进一步开展大样本、前瞻性、多中心临床数据对该模型予以验证和改进。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2016, 66(2): 115 – 32. doi:10.3322/caac.21338.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990 – 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145 – 58. doi:10.1016/S0140 – 6736(19)30427 – 1.
- [3] 张思成,周大臣,侯 辉,等. 基于 ICG-R15 的肝细胞型肝癌肝切除术后肝衰竭的列线图临床预测模型[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58 (9): 1593 – 8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 – 1492.2023.09.026.
- [3] Zhang S C, Zhou D C, Hou H, et al. ICG-R15-based clinical prediction model of liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(9): 1593 – 8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000 – 1492.2023.09.026.
- [4] Zeng D W, Dong J, Zhang J M, et al. HBeAg-negative chronic hepatitis patients should be monitored more strictly: a cross-sectional retrospective study on antiviral treatment-naïve patients[J]. *J Med Virol*, 2015, 87 (10): 1682 – 8. doi:10.1002/jmv.24217.
- [5] Bekku D, Arai M, Imazeki F, et al. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(1): 122 – 8. doi:10.1111/j.1440 – 1746.2010.06322.x.
- [6] 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 – 37.
- [7] Flemming J A, Yang J D, Vittinghoff E, et al. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADDRESS-HCC risk model[J]. *Cancer*, 2014, 120(22): 3485 – 93. doi:10.1002/cncr.28832.
- [8] Shen J, Dai J, Zhang Y, et al. Baseline HBV-DNA load plus AST/ALT ratio predicts prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a multicentre study[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(11): 1587 – 96. doi:10.1111/jvh.13606.
- [9] Wang Q, Chen Q, Zhang X, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyltransferase/aspartate aminotransferase ratio, protein induced by vitamin K absence or antagonist II, and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (36): 5515 – 29. doi:10.3748/wjg.v25.i36.5515.
- [10] Okano H, Shiraki K, Inoue H, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma and the exacerbation of liver function[J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(6): 1279 – 82. doi:10.3892/ijo.19.6.1279.
- [11] Li S P, Cao D, He J H, et al. High platelet count predicts poor prognosis in HCC patients undergoing TACE: a propensity score-matched analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 16(2): 193 – 9. doi:10.1080/17474124.2022.2031977.
- [12] Pavlovic N, Rani B, Gerwinski P, et al. Platelets as key factors in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2019, 11 (7): 1022. doi:10.3390/cancers11071022.
- [13] Kim J, Kim T, Jang T W, et al. Clinical outcomes of hyperprogression based on volumetry in non-small cell lung cancer after immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(15): 2170 – 9. doi:10.1111/1759 – 7714.14539.
- [14] Cai X, Yu X, Yang J, et al. TRPM2 regulates cell cycle through the Ca^{2+} -CaM-CaMKII signaling pathway to promote HCC[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7 (5): e0101. doi:10.1097/HC9.000000000000101.
- [15] Yang H I, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (14): 2437 – 44. doi:10.1200/JCO.2009.27.4456.
- [16] Wang J, Zhu L, Zhang S, et al. Clinical outcomes of treatment-naïve HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B virus infection with low serum HBsAg and undetectable HBV DNA[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2339944. doi:10.1080/22221751.2024.2339944.

Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBeAg-negative hepatitis B cirrhosis

Liu Xiaoyan, Gan Xinyi, Li Cheng, Du Wenjun

(Dept of Liver Diseases, Shandong Public Health Clinical Center Affiliated to Shandong University, Jinan 250000)

Abstract **Objective** To investigate hepatocellular carcinoma (HCC) risk factors in hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative cirrhotics, and to develop and validate a predictive model using these indicators. **Methods** A total of 649 hospitalized patients with HBeAg-negative hepatitis B cirrhosis and HBeAg-negative primary HCC were enrolled. Patients were randomly divided into a modeling group ($n=298$) and a validation group ($n=351$) at a 7:3 ratio. Logistic regression analysis was used to screen for independent predictors of HCC occurrence. A predictive model was constructed and validated using receiver operating characteristic (ROC) curves. The clinical net benefit of the prediction model was assessed via decision curve analysis. **Results** Univariate analysis showed significant statistical differences between the modeling and validation groups in serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglycerides (TG), gamma-glutamyl transferase (GGT), red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), international normalized ratio (INR), alpha-fetoprotein (AFP), serum calcium (Ca^{2+}), serum cholinesterase (CHE), and HBV DNA levels. Multivariate logistic regression analysis identified AST, GGT, Hb, PLT, Ca^{2+} , CHE, and HBV DNA as independent influencing factors for HCC occurrence ($P < 0.05$), with OR (95% CI) of 1.002 (1.000–1.005), 1.006 (1.003–1.008), 0.994 (0.988–0.999), 0.984 (0.981–0.988), 9.624 (3.821–24.245), 0.999 (0.987–0.999), and 7.530 (4.143–13.687), respectively. A nomogram prediction model was established based on these seven indicators. The area under the ROC curve was 0.936 in the modeling group and 0.941 in the validation group. Calibration curves demonstrated high predictive accuracy of the nomogram. **Conclusion** AST, GGT, Hb, PLT, Ca^{2+} , CHE, and HBV DNA are independent risk factors for HCC development in patients with HBeAg-negative hepatitis B-related cirrhosis. The established non-invasive prediction model exhibits good discriminative ability and clinical utility, providing an experimental basis for early detection and preventive screening of HCC in this patient population.

Key words HBeAg; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma; risk factors; prediction model

Fund program Shandong Provincial Natural Science Foundation (No. ZR2023MH143)

Corresponding author Du Wenjun, E-mail:crbdwj@126.com