

内蒙古地区肝癌高危人群筛查模型效果评价

任 静¹, 李小东², 乔丽颖³, 曹毛毛⁴, 席云峰³

(1. 包头医学院公共卫生学院, 内蒙古 包头 014040; 2. 武警内蒙古自治区总队医院, 内蒙古 呼和浩特 010040; 3. 内蒙古自治区综合疾病预防控制中心, 内蒙古 呼和浩特 010031; 4. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘 要: [目的] 评价内蒙古地区肝癌高危人群的筛查效果, 为建立适宜内蒙古地区肝癌高危人群的筛查模型提供参考。[方法] 共 4 899 名参与者纳入 2016—2018 年内蒙古自治区城市癌症早诊早治项目的癌症筛查队列并参与基线调查和随访。整理癌症筛查队列人群的问卷评估、临床筛查和结局随访数据, 采用描述性研究分析研究人群的基线信息, 对肝癌发生相关的指标绘制 ROC 曲线, 运用 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度等参数评价各指标的预测价值。[结果] 体质指数, 接触石棉、橡胶、农药, 长期居住或工作的室内环境中经常有人吸烟, 乙型肝炎病毒表面抗原, 近十年生活环境存在严重空气污染, 婚姻状况对肝癌的发生风险均无预测性能 ($AUC < 0.5$), 其中近十年生活环境存在严重空气污染的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其余指标对肝癌的预测性能均较低 ($0.5 < AUC \leq 0.7$), 且差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中饮茶的 AUC 最大, 为 0.646 (95%CI: 0.498~0.794), 灵敏度和特异度分别为 61.20%、66.70%, 约登指数为 27.90%, 阳性似然比和阴性似然比分别为 1.838 和 0.582。[结论] 传统宏观危险因素对肝癌筛查、诊断的预测性能较低, 应结合生物学检测指标, 构建更适用于内蒙古地区肝癌高危人群的风险预测模型, 提高肝癌的检出率, 降低肝癌的发病和死亡。

关键词: 肝癌; 筛查; ROC 曲线; 内蒙古

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2022)08-0639-10

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.08.A004

Effectiveness Evaluation of Screening Model for High-risk Population of Liver Cancer in Inner Mongolia

REN Jing¹, LI Xiao-dong², QIAO Li-ying³, CAO Mao-mao⁴, XI Yun-feng³

(1. School of Public Health, Baotou Medical College, Baotou 014040, China; 2. Inner Mongolia Autonomous Region Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Hohhot 010040, China; 3. Inner Mongolia Autonomous Region Comprehensive Center for Disease Control and Prevention, Hohhot 010031, China; 4. National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the screening effect of high-risk population of liver cancer in Inner Mongolia, and to provide reference for establishing a screening model for high-risk population of liver cancer in Inner Mongolia. [Methods] A total of 4 899 participants in this study were included in the cancer screening cohort of the urban cancer early diagnosis and treatment project in Inner Mongolia from 2016 to 2018 and attended baseline survey and follow-up. The questionnaire evaluation data, clinical screening data and outcome follow-up data of the cancer screening cohort population were sorted, and descriptive study was used to analyze the baseline information of the study population, the ROC curve was drawn for the indexes related to the occurrence of liver cancer, the areas under the ROC curve (AUC), sensitivity, specificity and other parameters were used to evaluate the predictive value of each index. [Results] Body mass index, exposure to asbestos, rubber and pesticides, indoor environments where people live or work for a long time were often smoked, HBsAg, serious air pollution in the living environment in the past 10 years, and marital status had no predictive value on the risk of liver cancer ($AUC < 0.5$). "There has been serious air pollution in the living environment in the past 10 years" was statistically significant ($P < 0.05$). The predictive value of other indicators for liver cancer was low ($0.5 < AUC \leq 0.7$), and the change was not statistically significant ($P > 0.05$). Among them, the AUC of tea consumption was the largest which was 0.646 (95%CI: 0.498~0.794), the sensitivity and specificity were 61.20% and

收稿日期: 2022-05-16; 修回日期: 2022-06-23

基金项目: 国家自然科学基金(81974492); 中央引导地方科技发展资金项目(2020ZY0015);

内蒙古自治区自然科学基金(2021MS08039)

通信作者: 席云峰, E-mail: xiyunfeng210@163.com

66.70%, respectively. The Youden index was 27.90%. The positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 1.838 and 0.582, respectively. [Conclusion] In this study, traditional macroscopic risk factors have low predictive value for the screening and diagnosis of liver cancer. Established a risk prediction model which is more suitable for high-risk population of liver cancer in Inner Mongolia combined with biological detection indicators to improve the detection rate of liver cancer and decrease the incidence and mortality rates of liver cancer.

Key words: liver cancer; screening; ROC curve; Inner Mongolia

肝癌恶性程度高,死亡率接近发病率,是最常见的恶性肿瘤之一,严重危害人类健康,且肝癌发病在性别、地域均存在较大差异。据 GLOBOCAN 2020 估计^[1],2020 年全球估计新发癌症 19 292 789 例,新发肝癌 905 677 例,占总体癌症发病的 4.7%,居癌症发病第 6 位;约有 830 180 例死于肝癌,占总体癌症死亡的 8.3%,位于癌症死亡第 3 位。在全球范围内,肝癌的发病率呈逐年增长的趋势,大部分地区男性肝癌的发病率是女性的 2~3 倍。蒙古国是全球肝癌发病率最高的国家,高达 93.7/10 万^[2]。我国同样是肝癌的高发国家,因其起病隐匿,病程短,预后差,不仅严重影响公众健康,也对我国的社会经济发展造成了严重负担。据统计^[3],我国肝癌发病人数约占全球肝癌发病人数的 50%,肝癌粗发病率是全球粗发病率(11.0/10 万)的 2.51 倍。内蒙古肿瘤登记地区肝癌发病率为全国的 1.51 倍,死亡率为全国的 1.34 倍^[4]。约有 90% 的肝癌患者在临床上被诊断为肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC),在临床早期因其恶性程度高、早期无明显症状更增加了准确诊断的难度,而肝癌早期的筛查将直接影响之后的诊断、治疗以及预后^[5]。因此,对肝癌高危人群进行早期干预,发现早期肝癌是降低人群肝癌死亡率的重要措施,有效识别肝癌高危人群,从而指导内蒙古地区经济有效的肝癌筛查是亟需解决的科学问题。

1 资料与方法

1.1 数据来源

中国城市癌症早诊早治项目(CanSPUC)是一项国家癌症筛查计划,内蒙古自治区城市癌症早诊早治项目于 2016—2018 年通过两阶段抽样进行。第一阶段选择了蒙古族居民比例较高的两个城市——省

会城市呼和浩特市和通辽市(城市中的蒙古族居民比例已达到 31.55%)。第二阶段选择了每个市区管辖范围内具有良好工作基础并积极参加项目的社区卫生服务中心。最终确定呼和浩特市管辖的 5 个社区卫生服务中心(海办、东风东、昭乌达、大学西和乌兰东社区卫生服务中心)和通辽市科尔沁区管辖的 3 个社区卫生服务中心(红星、霍林和施介社区卫生服务中心)。

1.2 研究人群

由于肝癌的高发年龄在 50~70 岁之间,因此各社区卫生服务中心广泛宣传并动员年龄在 36~75 岁并在当地居住至少 3 年且没有重大疾病和癌症诊断史的个人携带居民身份证到指定地点参与防癌风险评估问卷调查。问卷内容包括基本信息、饮食习惯、生活环境、生活方式和习惯、心理和情绪、疾病既往史、癌症家族史、女性生理和生育史等。所有自愿参加的对象必须签署知情同意书,由经过培训的工作人员进行一对一问卷填写。问卷调查完成后,由专人统一录入本项目的在线数据库。所有参与者还需进行血液采集、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)检测,由项目组按照统一标准进行高危风险评估,符合条件者进入筛查环节。肝癌高危人群界定参考条件为:(1)男性 45~74 岁,女性 50~74 岁;(2)乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性;(3)明确丙型肝炎病毒(HCV)感染史;(4)有明确肝硬化病史;(5)一级或二级亲属有肝癌史。

1.3 随访方式和内容

对 2016—2018 年入组内蒙古城市癌症早诊早治项目的癌症筛查队列人群进行主动随访和被动随访。主动随访即对筛查后所有诊断怀疑为恶性肿瘤或癌前病变者开展主动随访。肝癌的随访人群包括筛查结果为疑似肝癌者,探及占位或提示肝占位性

病变(典型的肝囊肿和肝血管瘤除外),乙型肝炎病毒表面抗原阳性者($\text{AFP} \geq 50 \text{ ng/mL}$)。被动随访即通过匹配全死因监测和肿瘤登记数据库,收集参加者的癌症发病和全死因状况,记录被随访者的发病/死亡日期、死亡原因、肿瘤发病部位、病理类型和分期等信息。随访内容包括随访对象自首次筛查后前往专业医疗机构进一步诊断和治疗单位的所有信息;对其中已经死亡者,需获得其具体死亡信息(死亡时间、死因等)。

本研究采用 2016—2018 年入组内蒙古城市癌症早诊早治项目的癌症筛查队列人群,观察结局终点时间为 2021 年 12 月 31 日,共有 70 010 名参与者完成了基线调查,应用 Stata 软件通过居民唯一的身份证号码将队列人群的结局随访数据、临床筛查数据以及城市癌症早诊早治项目高危人群评估方案中防癌风险评估问卷(2019 版)的评估数据进行匹配等处理(匹配原则为身份证号、姓名、性别均一致),最终 4 899 人纳入研究。

1.4 变量和结局的定义

人群基线特征,包括年龄、性别(男、女)、民族(汉族、蒙族、其他)、文化程度(小学及以下、初中、高中、大学及以上)、婚姻状况(在婚、未婚)、职业(公职人员、农工商服务人员、家务人员、其他)和体质指数(BMI)。体重和身高的测量值由受过训练的人员在筛查时按照标准条件测量。BMI 通过体重除以身高的平方(kg/m^2)计算,并按照中国标准,将 BMI 分为 4 类($<18.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $24.0 \sim 27.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$)^[6]。吸烟定义为每天吸 1 支以上,连续吸烟 6 个月。本研究将参与者的吸烟状况分为三类:从不吸烟、曾经吸烟和目前吸烟。此外,根据吸烟频率将目前吸烟人群分为三类:轻度吸烟(≤ 10 支/天)、中度吸烟($11 \sim 20$ 支/天)和重度吸烟(≥ 21 支/天)(50 克烟叶 ≈ 50 支)^[7-8]。饮酒定义为平均每周至少饮酒 1 次,连续饮酒 6 个月及以上。同样将参与者分为三大类:非饮酒者、曾经饮酒者和目前饮酒者。饮茶定义为平均每周 3 次以上,连续饮茶 6 个月及以上并将参与者分为三大类:非饮茶者、曾经饮茶者和目前饮茶者。缺乏体育锻炼根据国际体育活动量表(IPAQ)改编^[9],定义为低于“平均每周 3 次以上,每次超过 30 min”水平。肝相关疾病中各种疾病均依据临床筛查结果分为两大类:患病(是)和未患病

(否);检测指标中乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)和甲胎蛋白(AFP)依据临床筛查结果分为两大类:阳性和阴性;职业接触有害物质和生活方式环境中各类指标均分为接触(是)和未接触(否)两类,其中取暖方式和近十年主要做饭燃料均分为清洁能源、烧煤和其他,近十年做饭房内油烟情况分为四大类:无烟、少许、较多和很多。

1.5 质量控制

问卷调查阶段:首先由国家城市癌症早防早治项目组的专家对 8 个社区卫生服务中心的现场工作人员进行统一培训,培训合格后方可参与工作,合格率必须达到 100%。问卷调查时由培训合格的工作人员对调查对象一对一地现场进行询问填写,问卷调查人群依从性须达 70%以上。填写完毕后由专人审核签字,调查问卷当天审核率达 100%,且每天随机抽取 2%问卷复查,各项目符合率不低于 90%。数据录入时数据由经培训的专人负责,要求两遍录入,错误率低于 5%。

1.6 统计学处理

描述性分析中,分类变量采用频数和百分比;对于正态分布的连续变量,采用均数(mean) $\pm$ 标准差(SD)进行描述,对于非正态分布的连续变量,采用中位数(median)(P25, P75)进行描述。

应用 SPSS 20.0 统计软件对匹配后的数据库进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,ROC 曲线的纵坐标代表灵敏度,横坐标代表 1-特异度。其中的灵敏度解释为待测指标的真阳性率,1-特异度则解释为待测指标的假阳性率,ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)的大小通常用于评估被测指标的准确性。通过 ROC 曲线下面积(AUC)和 95%可信区间(95%CI)以及灵敏度(sensitivity)、特异度(specificity)、约登指数(Youden index)、阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)这些特征参数判断乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性、有丙型肝炎病毒(HCV)感染史、有肝硬化病史等这些独立因素对肝癌发生的诊断价值,评价肝癌筛查模型的效果。通常根据 AUC 值,划分为无预测性能($\text{AUC} \leq 0.5$)、低预测性能($0.5 < \text{AUC} \leq 0.7$)、中度预测性能($0.7 < \text{AUC} \leq 0.9$)和高预测性能($0.9 < \text{AUC} \leq 1.0$)。连续性数据变量根据约登指数判断诊

断临界值,约登指数=灵敏度+特异度-1,约登指数取最大值时对应数值即为诊断临界值,对应诊断准确性最高^[10-11]。

2 结 果

2.1 研究人群的描述性研究

研究总共纳入 4 899 人,4 887 人为肝癌高风险人群,占比高达 99.8%,有 12 人为肝癌非高风险人群。研究人群包括男性 1 923 人,女性 2 976 人,男女性别比为 0.65:1;人群平均年龄为(56.04±8.14)岁;超重和肥胖(BMI≥24.0 kg/m²)人群占 56.60%;高中以上学历有 2 449 人,占 50%;96.2%的人群为在婚状态;人群职业以农工商服务人员为主,公职人员占比为 27.40%;人群目前吸烟率高达 66.80%,平均每日吸烟量和持续吸烟年数分别为 20 支(20,30)和 5 年(2,10);目前饮酒者有 3 328 人(67.90%),远多于不饮酒(28.40%)与曾经饮酒(3.70%)的人数;目前饮茶率为 57.00%;有 1 100 人缺乏体育锻炼,占比为 22.50%(Table 1)。

2.2 肝癌相关指标的 ROC 曲线分析

2.2.1 人群基本特征的 ROC 曲线分析结果及特征参数

人群基本特征包括年龄、性别、民族、文化程度、婚姻状况、职业、体质指数 7 个指标。婚姻状况和 BMI 对肝癌的发生无预测性能(AUC≤0.5)。年龄、性别、民族、文化程度、职业 5 个指标的预测性能较低(0.5<AUC≤0.7),其中文化程度的 AUC 最大,为 0.631,灵敏度和特异度分别为 50.10%和 75.00%,约登指数为 25.10%,阳性似然比和阴性似然比分别为 2.004 和 0.665。以上 7 个指标 P 均>0.05(Table 2,Figure 1)。

2.2.2 肝相关疾病及检测指标的 ROC 曲线分析结果及特征参数

肝相关疾病及检测指标的 ROC 曲线分析结果显示,HBsAg 对于肝癌的发生无预测性能(AUC≤0.5),肝胆系统疾病、乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、肝硬化、其他肝脏疾病、亲属肝癌史及 AFP 的预测性能均较低(0.5<AUC≤0.7),其中肝硬化的 AUC 值最大,为 0.627(95%CI:0.493~0.761),阴性似然比为 0.746,灵敏度和约登指数均为

Table 1 Basic characteristics of participants

Characteristic	N	%
Gender		
Male	1923	39.30
Female	2976	60.70
Age(years old)(mean±SD)	56.04±8.14	
Ethnic group		
Han	3891	79.40
Mongolians	833	17.00
Others	175	3.60
Body mass index (kg/m ²)*		
<18.5	70	1.40
18.5~23.9	2035	41.50
24.0~27.9	2249	45.90
≥28.0	526	10.70
Education		
College and higher	844	17.20
High school	1605	32.80
Junior school	1703	34.80
Primary school and lower	747	15.20
Marital status		
Married	4714	96.20
Unmarried	185	3.80
Occupation		
Public officer	1343	27.40
Agricultural and industrial service personnel	2621	53.50
House worker	616	12.60
Others	319	6.50
Smoking		
Non-smoker	1374	28.00
Current smoker	3274	66.80
Former smoker	251	5.10
Number of cigarettes smoked per day, median (P ₂₅ , P ₇₅)	20(20,30)	
Duration of smoking, median(P ₂₅ , P ₇₅) (year) ^Δ	5(2,10)	
Alcohol consumption		
Non-drinker	1389	28.40
Current drinker	3328	67.90
Former drinker	182	3.70
Tea consumption		
Non-drinker	1906	38.90
Current drinker	2790	57.00
Former drinker	203	4.10
Physically inactive		
Yes	1100	22.50
No	3799	77.50

Notes: *19(0.40%) were missing; ^Δ4653(95.00%) were missing

25.40%,AFP 的灵敏度和约登指数最低 (2.50%),阴性似然比最高,为 0.975。以上所有指标均 P>0.05,差异均无统计学意义(Table 3,Figure 2)。

Table 2 ROC curve analysis results and characteristic parameters of the basic characteristics of participants

Indicator	AUC	Standard error	P	95%CI	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index(%)	+LR	-LR
Gender	0.512	0.084	0.885	0.348~0.676	60.80	41.70	2.50	1.043	0.940
Age	0.552	0.081	0.530	0.394~0.711	69.90	50.00	19.90	1.398	0.602
Education	0.631	0.076	0.116	0.483~0.780	50.10	75.00	25.10	2.004	0.665
Marital status	0.477	0.087	0.784	0.307~0.647	100.00	0.00	0.00	1.000	–
Occupation	0.532	0.072	0.701	0.391~0.673	19.10	91.70	10.80	2.301	0.882
Body mass index	0.495	0.080	0.957	0.339~0.652	10.70	91.70	2.40	1.289	0.974
Ethnic group	0.603	0.066	0.216	0.473~0.733	20.60	100.00	20.60	–	0.794

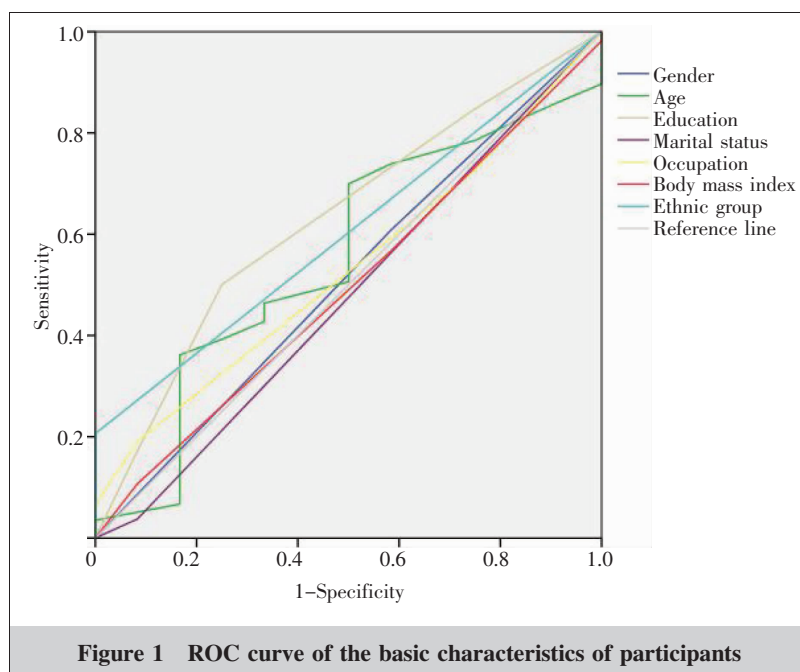


Figure 1 ROC curve of the basic characteristics of participants

2.2.3 职业接触有害物质的 ROC 曲线分析及特征参数

职业接触有害物质中共含 8 个指标,包括接触职业有害物质、接触石棉、接触橡胶、接触煤尘粉尘、接触农药、接触放射线、接触铍铀氢等、接触其他有害物质。ROC 曲线分析结果显示,以上 8 个指标 P 值均大于 0.05,差异无统计学意义。就指标的预测性

能来看,接触橡胶、石棉、农药的 $AUC < 0.5$,对于肝癌的筛查无预测价值,其余 5 个检验项目 $AUC > 0.5$,对肝癌筛查的预测性能较低,接触放射线的 AUC 值最大,为 0.526,灵敏度和约登指数均为 5.30%,接触铍铀氢等的灵敏度和约登指数均最小(均为 0.90%),阴性似然比最大 (0.991)(Table 4, Figure 3)。

2.2.4 生活方式、环境和习惯的 ROC 曲线分析及特征参数

将近十年生活环境存在严重空气污染、取暖方式、近十年做饭主要燃料、近十年做饭房内油烟情况、吸烟、长期居住或工作的室内环境中经常有人吸烟、饮酒、饮茶、缺乏体育锻炼 9 个指标列入生活方式、环境和习惯大类中。结果显示,长期居住或工作的室内环境中

经常有人吸烟以及近十年生活环境存在严重空气污染两个指标 AUC 值均小于 0.5,不能作为肝癌筛查诊断的依据,后者 $P < 0.05$,差异有统计学意义。其余 7 个检验项目差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但 AUC 值位于 0.5~0.7,预测性能较低,饮茶 AUC 值最大 (0.646),约登指数和阳性似然比最高,分别为 27.90%、1.838,吸烟灵敏度最高 (72%),缺乏体育锻

Table 3 ROC curve analysis results and characteristic parameters of the liver-related diseases and detection indicators

Indicator	AUC	Standard error	P	95%CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden Index(%)	+LR	-LR
Hepatobiliary system disease	0.500	0.091	1.000	0.321~0.679	100.00	0.00	0.00	1.000	–
Hepatitis B virus infection	0.567	0.079	0.465	0.412~0.722	13.40	100.00	13.40	–	0.866
Hepatitis C virus infection	0.531	0.086	0.738	0.362~0.699	6.10	100.00	6.10	–	0.939
Liver cirrhosis	0.627	0.068	0.165	0.493~0.761	25.40	100.00	25.40	–	0.746
Other liver diseases	0.609	0.072	0.233	0.469~0.749	21.80	100.00	21.80	–	0.782
With family history of liver cancer	0.531	0.086	0.736	0.363~0.699	6.20	100.00	6.20	–	0.938
HBsAg	0.454	0.098	0.617	0.262~0.647	100.00	0.00	0.00	1.000	–
AFP	0.512	0.089	0.891	0.338~0.687	2.50	100.00	2.50	–	0.975

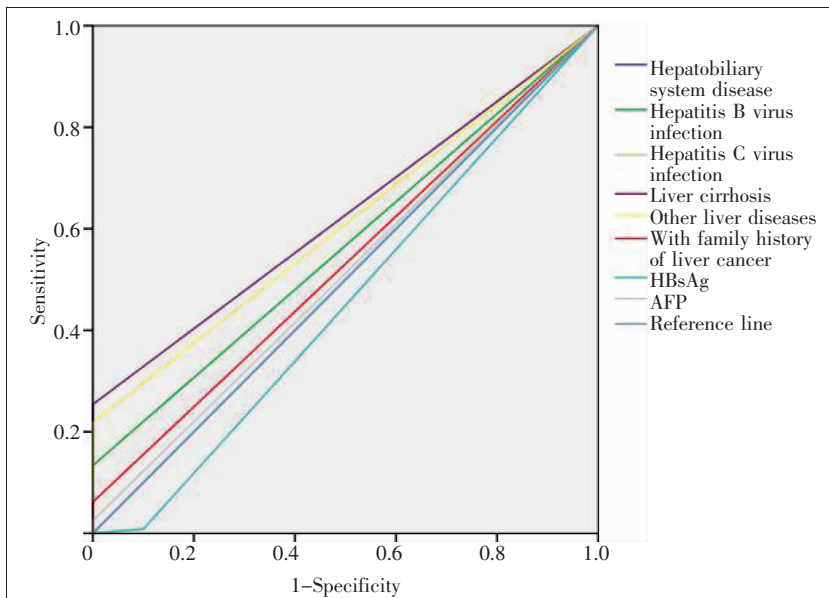


Figure 2 ROC curve of the liver-related diseases and detection indicators

炼约登指数最低(5.80%)且阴性似然比最大(0.930)(Table 5, Figure 4)。

3 讨论

肝癌是死亡率很高的恶性肿瘤之一,位于肺癌之后,预后很差。西方国家肝癌发病率呈现上升趋势,而在亚洲国家发病率却呈现下降趋势^[12],但肝癌的发病率水平在亚洲仍然很高,中国肝癌的死亡率(24.33/10万)是发达国家(4.1/10万)的6倍^[13]。内蒙古属于我国肝癌的高发区,尤其是经济欠发达农牧区形势更严峻,内蒙古自治区肝癌的疾病负担高于全国平均水平。2015年内蒙古肿瘤登记地区肝癌

的发病率和死亡率分别为33.49/10万、28.71/10万^[14],远高于全国平均水平,且我区农村地区肝癌发病率和死亡率分别为全国的2.09倍、1.65倍。2015年我国肝癌5年生存率为12.1%^[15]。我国目前开展的城市癌症早诊早治项目的数据显示早期肝癌占有所有肝癌的10%,临床实践中建议对肝癌风险增加的患者进行肝癌监测,发现肝癌监测与38%的总死亡率降低相关,部分原因是早期诊断治疗^[16]。因此,如果能提高肝癌的早期筛查效果并针对性的开展肝癌高危人群的诊断,进行有效地治疗将有助于提高肝癌患者的生存率。IPM风险指数模型是最早建立的肝癌预测模型,适

用于一般人群肝癌发病的预测。迄今为止,对于乙型肝炎相关性肝癌预测模型的研究较多,主要有GAG-HCC、CU-HCC、LSM-HCC和以REACH-B为代表的REAVEL-HBV队列相关风险模型等^[17-18],这些模型基于性别、年龄和肝细胞癌家族史等人口学特征,血清谷丙转氨酶(ALT)水平、血清乙肝e抗原(HBeAg)水平、血清HBV DNA载量等多项临床常规实验室检查指标和是否有病毒C区变异等多项参数建立,但是全部研究来自韩国等国家或白种人群,模型的适用条件有限且缺乏中国大陆地区大样本研究验证。对于我国肝癌高危人群的风险预测模型的研究更少,尚无针对内蒙古的肝癌风险预测模型,因此有必要建立适用于内蒙古地区的肝癌高危人群风

Table 4 ROC curve analysis results and characteristic parameters of the occupational exposure to hazardous substances

Indicator	AUC	Standard error	P	95%CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index(%)	+LR	-LR
Occupational exposure to hazardous substances	0.524	0.083	0.771	0.362~0.687	46.50	58.30	4.80	1.115	0.918
Exposure to asbestos	0.429	0.090	0.394	0.253~0.605	100.00	0.00	0.00	1.000	-
Contact rubber	0.489	0.085	0.895	0.323~0.655	100.00	0.00	0.00	1.000	-
Contact with coal dust	0.508	0.083	0.928	0.345~0.670	34.80	66.70	1.50	1.045	0.978
Exposure to pesticides	0.381	0.089	0.156	0.207~0.556	100.00	0.00	0.00	1.000	-
Exposure to radiation	0.526	0.079	0.752	0.371~0.681	5.30	100.00	5.30	-	0.947
Exposure to beryllium uranium radon etc	0.505	0.083	0.957	0.342~0.667	0.90	100.00	0.90	-	0.991
Exposure to other hazardous substances	0.509	0.082	0.913	0.349~0.670	1.80	100.00	1.80	-	0.982

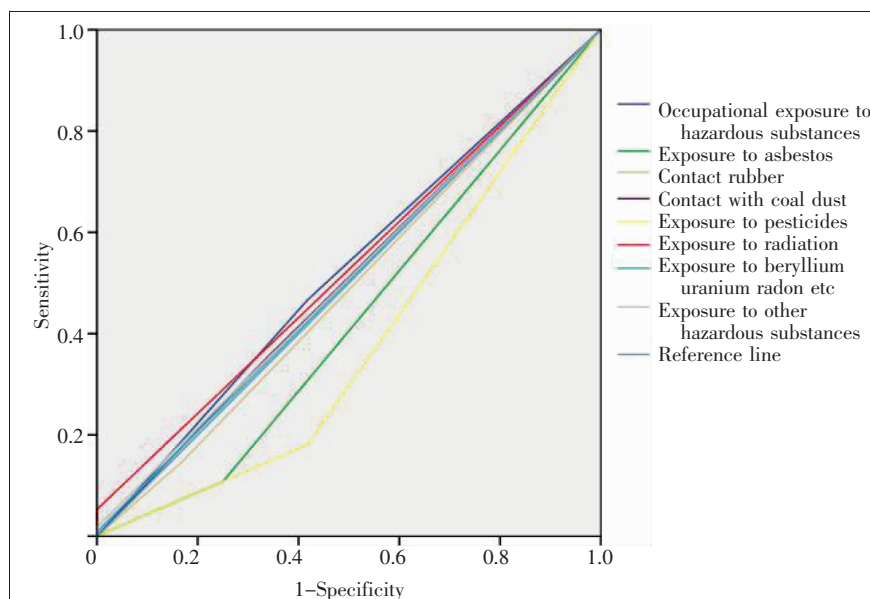


Figure 3 ROC curve of the occupational exposure to hazardous substances

险预测模型。

城市癌症早诊早治项目高危人群评估方案(2019版)中的防癌风险评估问卷(2019版)是对肺癌、乳腺癌、肝癌、上消化道癌和结直肠癌五种高发癌症的联合筛查,其中对肝癌高危人群的界定参考条件为男性45~74岁、女性50~74岁,HBsAg阳性,明确HCV感染史,有明确肝硬化病史,一级或二级亲属有肝癌史。防癌风险评估问卷的内容不是单一针对肝癌所设计,因此肝癌高危人群界定参考条件之外的因素有些对于肝癌发病的影响较小可忽略,

有些属无效问题。我国对肝癌高危人群的界定除上述评估方案中的参考条件外还有乙型肝炎病毒(HBV)、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎等^[19]。有研究表明^[20],联合检测乙肝表面抗原(HBsAg),抗丙型肝炎病毒(Anti-HCV)、甲胎蛋白(AFP)的灵敏度和特异度分别为80.58%、82.01%,与本研究中单独检测AFP相比高(灵敏度为2.5%)。HBsAg阳性患者可借助单独或联合检测HBsAg和HBV-DNA水平预测肝癌发生的风险^[21],且发病风险与两个指标的升高呈剂量反应关系。有HBV感染史、HCV感染史、肝硬化病史,经常吸烟、饮酒等对于肝癌的诊断也有一定的预测性能。大量研究与本文研究结论一致,认为吸烟是肝癌的危险因素之一,吸烟可作为预测肝癌发病的重要指标。孙铭繁^[22]研究证实吸烟者患肝癌的风险是不吸烟者的1.43倍,且吸烟对于男性发生肝癌的影响较大。胡葵茹等^[23]研究显示,女性肝癌患者归因于吸烟的相对危险度为1.20~7.20。我国癌症的病因有近5%源于饮酒,有研究发现饮酒者患肝癌的风险约为不饮酒者的2.07倍。乙肝、丙肝病毒感染者和糖尿病患者每日饮酒量>80g也会大

Table 5 ROC curve analysis results and characteristic parameters of the lifestyle,environment and habits

Indicator	AUC	Standard error	P	95%CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index(%)	+LR	-LR
There has been serious air pollution in the living environment in the past 10 years	0.316	0.079	0.028	0.162~0.471	100.00	0.00	0.00	1.000	-
Heating method	0.549	0.074	0.559	0.403~0.694	10.50	100.00	10.50	-	0.895
The main cooking fuel in the past 10 years	0.541	0.077	0.627	0.390~0.691	8.10	100.00	8.10	-	0.919
The situation of cooking fumes in the cooking room in the past 10 years	0.593	0.081	0.267	0.433~0.752	55.30	66.70	22.00	1.661	0.670
Smoking	0.623	0.081	0.141	0.465~0.781	72.00	50.00	22.00	1.440	0.560
Indoor environments where people live or work for a long time are often smoked	0.476	0.080	0.777	0.319~0.634	100.00	0.00	0.00	1.000	-
Alcohol consumption	0.618	0.082	0.158	0.457~0.779	71.70	50.00	21.70	1.434	0.566
Tea consumption	0.646	0.076	0.080	0.498~0.794	61.20	66.70	27.90	1.838	0.582
Physically inactive	0.529	0.080	0.728	0.372~0.686	22.50	83.30	5.80	1.347	0.930

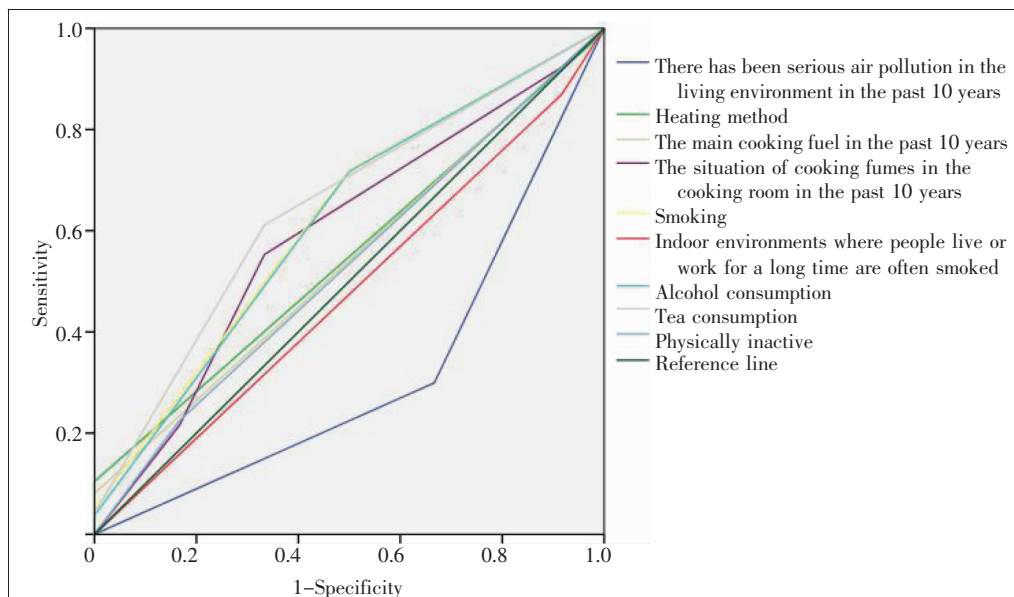


Figure 4 ROC curve of the lifestyle, environment and habits

大增加肝癌发生的风险,若戒酒则可以年均 6%~7% 的幅度降低肝癌的发病风险^[24],本研究结果显示饮酒对肝癌的发生同吸烟相近有中度预测价值(AUC=0.618)。

超声检查、计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)等也是肝癌筛查的重要检测手段。CT 和 MRI 的肝癌检出率较高,灵敏度分别为 63%~76%和 77%~90%^[25-26],与本研究中的肝癌的检测指标相比检测性能较高,但这两项检查因检查费用较高,误诊率(后者相对偏低)也较高,对人体的辐射很强等不适用于对人群开展长期筛查以及广泛覆盖各个地区。超声检查因省时、检查费用低被普遍应用于肝癌的筛查和诊断中。超声和 AFP 联合检查比只进行超声筛查灵敏度提高了 7.2%^[27-28],相比于本研究单独检测 AFP 的筛查效果更佳,也有研究显示^[29]超声在早期 HCC 的诊断中检出率很低,灵敏度低于 65%,与 AFP 联合检测灵敏度仍低于 70%。欧洲肝脏研究学会(EASL)不建议采用超声和 AFP 联合检测筛查早期肝癌患者^[30]。

肝癌中有很多血清生物学标志物表达异常,很多具有潜在诊断或早期检测肝癌的应用前景。张立丽等^[31]研究发现血清寡糖链检测(G-Test)的临界值为 5 时,诊断肝癌的灵敏度为 84%,远比本研究中 AFP 的诊断效能高。国外一项研究应用循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs) 诊断肝癌的灵敏度

和特异度分别为 82% 和 94%^[32]。与循环肿瘤 DNA 的甲基化预测模型^[33]诊断肝癌的效能相近(灵敏度为 83%, 特异度为 91%), 均优于采用 AFP 预测肝癌的效果。除上述血清生物学标志物之外,还有一些分子对肝癌的筛查诊断效果比本研究单独检测 AFP(灵敏度为 2.5%) 更好,如 CA199(糖类抗原 199) 灵敏度为 33%~84%^[34],颜晓芳^[35]发

现 AFP、CA199(糖类抗原 199)、CA125(糖类抗原 125)、CEA(癌胚抗原)联合检测的灵敏度为 60.00%, WBC(白细胞计数)与 NLR(中性粒细胞/淋巴细胞比值)联用的灵敏度为 44.44%。韩卫等^[36]检测 AFP、PIV-KA-II(维生素 K 缺乏 II 诱导蛋白)、AFP-L3(甲胎蛋白异质体)及 GP73(高尔基体蛋白 73)灵敏度分别为 70.0%、68.3%、68.3%和 80.0%,且以上 4 项联合检测对早期原发性肝癌的诊断效能更高,灵敏度达 91.7%(AUC=0.922),与熊晓波等^[37]、张梅儒等^[38]研究结果相似。

综上所述,本文研究传统宏观危险因素暴露者中,肝癌检出率较低,仅靠宏观危险因素对肝癌发病风险预测效力有限,需要其他指标补充。因此基于生物学检测指标,与传统流行病学危险因素有机整合,构建更加精准有效、简单经济、适用于内蒙古肝癌高危人群的风险预测模型,是内蒙古肝癌防控首要解决的问题。

志谢:感谢内蒙古自治区卫生健康委、国家癌症中心以及各级卫生部门对内蒙古城市癌症早诊早治工作的大力支持,感谢内蒙古城市癌症早诊早治项目工作人员在资料收集、整理、补漏、查重、建立数据库所付出的辛勤劳动!

参考文献:

[1] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据

- 解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(3):63-69.
- Cao MM,Chen WQ. Interpretation on the global cancer statistics of globocan 2020 [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version),2021,13(3):63-69.
- [2] Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [3] 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.
- Ying Q,Wang Y. Global prevalence and trend of liver cancer[J]. China Cancer,2020,29(3):185-191.
- [4] 席云峰,惠春霞,陈文捷. 2013 年内蒙古自治区肿瘤登记地区恶性肿瘤发病与死亡分析 [J]. 中国肿瘤,2018,27(10):749-756.
- Xi YF,Hui CX,Chen WJ. Cancer incidence and mortality in cancer registration areas of Inner Mongolia Autonomous Region,2013[J]. China Cancer,2018,27(10):749-756.
- [5] Soldera J,Balbinot SS,Balbinot RA,et al. Diagnostic and therapeutic approaches to hepatocellular carcinoma: understanding the barcelona liver cancer protocol[J]. Clin Med Insights Gastroenterol,2016,9:67-71.
- [6] 李红娟,杨柳,张楠. 身体质量指数作为肥胖筛查标准的判别准确性评价[J]. 中国预防医学杂志,2014,15(6):571-575.
- Li HJ,Yang L,Zhang N. Accuracy of body mass index as a screening standard for obesity[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine,2014,15(6):571-575.
- [7] Wang M,Li W,Zhou R,et al. The paradox association between smoking and blood pressure among half million Chinese people [J]. Int J Environ Res Public Health,2020,17(8):2824.
- [8] Monzani D,D'Addario M,Fattiroli F,et al. Clustering of lifestyle risk factors in acute coronary syndrome: prevalence and change after the first event[J]. Appl Psychol Health Well Being,2018,10(3):434-456.
- [9] Kim Y,Park I,Kang M. Convergent validity of the international physical activity questionnaire(ipaq): meta-analysis[J]. Public Health Nutr,2013,16(3):440-452.
- [10] 马春桃,熊巍,田茂再. 重复测量诊断试验的 ROC 曲线广义线性混合效应模型[J]. 中国卫生统计,2017,34(1):2-6.
- Ma CT,Xiong W,Tian MZ. ROC curve based on generalized linear mixed effects models in repeated diagnostic tests[J]. Chinese Journal of Health Statistics,2017,34(1):2-6.
- [11] 季卫增. 多项指标在肝癌早期诊断中的比较研究[D]. 杭州:浙江理工大学,2017.
- Ji WZ. The comparative study of multiple indexes in early diagnosis of liver cancer[D]. Hangzhou:Zhejiang Sci-Tech University,2017.
- [12] 安澜,冉显会,郑荣寿,等. 中国肝细胞癌和肝内胆管细胞癌临床诊疗情况比较研究 [J]. 中国癌症防治杂志,2021,13(2):126-132.
- An L,Ran XH,Zheng RS,et al. A comparative study on clinical diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in China[J]. Chinese Journal of Oncology Preventive and Treatment,2021,13(2):126-132.
- [13] Zha Z,Lyu Y,Liu L,et al. Association of cancer prevention awareness with liver cancer screening participation rates among a high-risk population: results from rural anhui province[J]. Chin Med J (Engl),2021,22;135(4):499-501.
- [14] 许多,乔丽颖,董玮琪,等. 2010—2015 年内蒙古肝癌发病与死亡现状及趋势分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(11):969-977.
- Xu D,Qiao LY,Dong WQ,et al. Trend in incidence and mortality of liver cancer in inner mongolia autonomous region,2010—2015[J]. Journal of Cancer Control and Treatment,2019,32(11):969-977.
- [15] Zeng H,Chen W,Zheng R,et al. Changing cancer survival in china during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health 2018,6(5):e555-e567.
- [16] Qu C,Wang Y,Wang P,et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic hbsag-seropositive individuals by liquid biopsy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2019,116(13):6308-6312.
- [17] 贾云飞,杨晋翔,王宪波,等. 中医药联合抗病毒治疗对乙型肝炎相关性肝硬变患者肝癌发生情况的影响[J]. 中医学报,2017,32(10):1814-1820.
- Jia YF,Yang JX,Wang XB,et al. Effect of tcm combined with antiviral therapy on occurrence of liver cancer of patients with hepatitis b-related cirrhosis [J]. Acta Chinese Medicine,2017,32(10):1814-1820.
- [18] 黄夕夏,顾而立,王虹. 乙型肝炎相关性肝癌风险预测模型[J]. 肝脏,2016,21(10):884-890.
- Huang XX,Gu EL,Wang H. Hepatitis b-related liver cancer risk prediction model[J]. Chinese Hepatology,2016,21(10):884-890.
- [19] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(2):16-53.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer.(2022 edition)[J]. Electronic Journal of Comprehensive Cancer Therapy,2022,8(2):16-53.
- [20] 孙浩,季明芳,张常华,等. 多指标联合检测在肝癌筛查中的可行性研究 [J]. 中华普通外科学文献 (电子版),

- 2016,10(4):294-297.
- Sun H, Ji MF, Zhang CH, et al. Multi-index joint detection feasibility study for hepatocarcinoma screening[J]. Chinese General Science Literature(Electronic Edition), 2016, 10(4):294-297.
- [21] 杨咪. 单独或联合 HBsAg 与 HBV-DNA 指标对原发性肝癌发病风险的预测作用[D]. 南昌:南昌大学, 2019.
- Yang M. The predictive effect of HBsAg and HBV-DNA levels alone or in combination on the risk of primary liver cancer[D]. Nanchang: Nanchang University, 2019.
- [22] 孙铭繁. 潮汕地区氮污染及饮食等综合因素与肝癌的相关性研究[D]. 汕头:汕头大学, 2021.
- Sun MF. The factors of nitrogen pollution, dietary behavior and other comprehensive factors related to liver cancer in Chaoshan area[D]. Shantou: Shantou University, 2021.
- [23] 胡葵茹, 王宇彤, 石钰霖, 等. 中国人群吸烟所致疾病风险的 Meta 分析[J]. 中国预防医学杂志, 2021, 22(4):250-256.
- Hu KR, Wang YT, Shi YL, et al. Meta analysis on the relative risk of tobacco-related diseases in China[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2021, 22(4):250-256.
- [24] 杨秉辉. 饮酒与肝癌——一组发人深省的数据 [J]. 科技视界, 2022(4):1-2.
- Yang BH. Alcohol consumption and liver cancer—a set of sobering data[J]. Science & Technology Vision, 2022(4):1-2.
- [25] Jiang HY, Chen J, Xia CC, et al. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: from diagnosis to prognosis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(22):2348-2362.
- [26] Ayoub WS, Steggerda J, Yang JD, et al. Current status of hepatocellular carcinoma detection: screening strategies and novel biomarkers [J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11:1758835919869120.
- [27] 严永锋, 王宇婷, 朱陈, 等. 肝癌筛查技术准确性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(15):418-427.
- Yan YF, Wang YT, Zhu C, et al. The accuracy of screening technologies for liver cancer: a meta-analysis [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(15):418-427.
- [28] Chang TS, Wu YC, Tung SY, et al. Alpha-fetoprotein measurement benefits hepatocellular carcinoma surveillance inpatients with cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(6):836-44; quiz 845.
- [29] Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma inpatients with cirrhosis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(1):37-47.
- [30] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182-236.
- [31] 张立丽, 金子铮, 刘宁, 等. 血清寡糖链检测对 HBV 相关肝细胞癌的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4):788-791.
- Zhang LL, Jin ZZ, Liu N, et al. Clinical value of serum glycan-test in the diagnosis of hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2020, 36(4):788-791.
- [32] Guo W, Sun YF, Shen MN, et al. Circulating tumor cells with stem-like phenotypes for diagnosis, prognosis, and therapeutic response evaluation in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9):2203-2213.
- [33] Xu RH, Wei W, Krawczyk M, et al. Circulating tumour dna methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Nat Mater, 2017, 16(11):1155-1161.
- [34] 陈小炎, 刘也夫. 血清肿瘤标志物在原发性肝癌诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(9):1625-1629.
- Chen XY, Liu YF. Advances of serum tumor markers in the diagnosis of primary liver cancer [J]. Modern Oncology, 2019, 27(9):1625-1629.
- [35] 颜晓芳. 血清肿瘤标志物联合血常规指标检测在原发性肝癌诊断中的应用观察[J]. 智慧健康, 2021, 7(33):1-3.
- Yan XF. Application observation of serum tumor markers combined with blood routine indexes in diagnosis of primary liver cancer[J]. Smart Healthcare, 2021, 7(33):1-3.
- [36] 韩卫, 国世星, 张晓彤, 等. 生物学标志物联合检测在早期原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(10):705-710.
- Han W, Guo SX, Zhang XT, et al. Application value of combined detection of biomarkers in diagnosis of early stage primary liver cancer [J]. Cancer Research and Clinic, 2020, 32(10):705-710.
- [37] 熊晓波, 杨柳, 李艳. 血清 CRP 与肿瘤标志物的联合检测对原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(9):1437-1440.
- Xiong XB, Yang L, Li Y, et al. Value of combined detection of serum crp and tumor markers in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma[J]. The Practical Journal of Cancer, 2020, 35(9):1437-1440.
- [38] 张梅儒, 赵琳, 王志霞, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. 中国医药指南, 2022, 20(10):101-103.
- Zhang MR, Zhao L, Wang ZX, et al. Application of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of primary liver cancer [J]. Guide of China Medicine, 2022, 20(10):101-103.