



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.008
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):219-226.

· 专题研究 ·

基于血脂异常及相关因素的肝内胆管癌发生风险列线图预测模型构建

徐铮澳^{1,2}, 梁霄^{1,2}

(1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 普通外科, 浙江 杭州 310000; 2. 浙江省肝脏疾病多组学精准诊治重点实验室, 浙江 杭州 310000)

摘要

背景与目的: 肝内胆管癌 (ICC) 起病隐匿, 进展迅速, 患者诊断时往往错过最佳手术时机。ICC 的发生机制尚不明确, 可能与多种因素有关, 目前发现血脂异常可能是风险因素之一。因此, 本研究探讨血脂异常及其他危险因素与 ICC 发生风险的关联, 并构建列线图预测模型, 以期对 ICC 高危人群实现早期预防并最终降低发病率。

方法: 回顾性分析 2015 年 1 月—2023 年 1 月于浙江大学医学院附属邵逸夫医院普通外科就诊的 5 906 例肝脏手术患者, 其中 ICC 患者和非癌症患者分别设为病例组和对照组, 收集患者治疗前基本资料和生化指标, 将血脂指标和其余危险因素纳入单因素、多因素回归分析, 筛选 ICC 发生的独立危险因素, 构建列线图预测模型评估各因素影响程度, 采用受试者工作特征曲线 (ROC)、校准曲线和决策曲线评估列线图模型临床预测效能。

结果: 共纳入 351 例 ICC 患者和 2 145 例非癌症患者, 单因素分析显示, 两组患者的性别、年龄与糖尿病、高血压、肝硬化、乙肝、胆管结石病史、血吸虫病史比例, 以及血清甘油三酯、血清总胆固醇、血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平的差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示, 年龄、高血压、糖尿病、乙肝、肝硬化、低 HDL-C 血症 ($< 0.83 \text{ mmol/L}$) 是 ICC 发生的独立危险因素, 而肝内胆管结石病史为 ICC 发生的保护因素 (均 $P < 0.05$)。根据上述危险因素构建预测 ICC 发生的列线图预测模型, 绘制 ROC 曲线下面积为 0.771 (95% $CI = 0.744 \sim 0.797$, $P < 0.001$), 校准曲线中预测曲线与实际曲线基本拟合, 决策曲线提示该模型在风险阈值约 0.1~0.4 时具有良好临床收益且效能优于单一指标。

结论: 低 HDL-C 血症与 ICC 的发生密切相关, 基于低 HDL-C 血症与另外 6 个因素构建的列线图预测模型可为 ICC 的预防和临床诊疗提供一定的参考。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 血脂异常; 危险因素; 列线图

中图分类号: R735.8

基金项目: 国家自然科学基金基金资助项目 (82072625); 浙江省科技厅“领雁”计划基金资助项目 (2024C03049); 浙江省卫生健康重大科技计划重大基金资助项目 (WKJ-ZJ-2407); 浙江省杭州市科技局农业与社会发展领域重点基金资助项目 (20231203A09)。

收稿日期: 2024-01-09; **修订日期:** 2024-01-28。

作者简介: 徐铮澳, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 梁霄, Email: srrshlx@zju.edu.cn

Construction of a nomogram predictive model for the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma based on dyslipidemia and related factors

XU Zheng'ao^{1,2}, LIANG Xiao^{1,2}

(1. Department of General Surgery, Run Run Shaw Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Multi-omics Precision Diagnosis and Treatment of Liver Diseases, Hangzhou 310000, China)

Abstract

Background and Aims: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is insidious in onset and progresses rapidly, often causing patients to miss the optimal surgical window when diagnosed. The mechanism underlying ICC occurrence remains unclear, potentially involving multiple factors, and dyslipidemia currently is identified as one of the risk factors. Therefore, this study was conducted to investigate the association between dyslipidemia and other risk factors with the occurrence of ICC, and to construct a nomogram prediction model, so as to facilitate early prevention for high-risk individuals for ICC and ultimately reduce the incidence rate.

Methods: A retrospective analysis was conducted on 5 906 liver surgery patients admitted in the Department of General Surgery of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, from January 2015 to January 2023. Among them, ICC patients and non-cancer patients were designated as the case group and control group, respectively. Basic data and biochemical indicators were collected before treatment. Lipid indexes and other risk factors were included in univariate and multivariate regression analyses to identify independent risk factors for ICC occurrence. A nomogram prediction model was constructed to assess the impact of each factor. The clinical predictive performance of the nomogram model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and decision curve.

Results: A total of 351 ICC patients and 2 145 non-cancer patients were included. Univariate analysis showed that the sex, age, and the proportion of diabetes, hypertension, cirrhosis, hepatitis B, history of bile duct stones, and history of schistosomiasis, as well as the serum triglycerides, serum total cholesterol, and serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were significantly different between the two groups (all $P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis revealed that age, hypertension, diabetes, hepatitis B, cirrhosis, and low blood HDL-C (< 0.83 mmol/L) were independent risk factors for ICC occurrence, while a history of intrahepatic bile duct stones was a protective factor against ICC occurrence (all $P < 0.05$). A nomogram prediction model for ICC occurrence constructed based on these risk factors had an area under the ROC curve of 0.771 (95% $CI = 0.744 - 0.797$, $P < 0.001$). The calibration curve showed good fit between the predicted and actual curves, and the decision curve indicated that the model had good clinical benefits and efficacy at risk thresholds of approximately 0.1–0.4, and its performance surpassed that of a single indicator.

Conclusion: Low blood HDL-C is closely associated with ICC occurrence. The nomogram prediction model constructed based on low blood HDL-C and other six factors can provide references for the prevention and clinical treatment of ICC.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Dyslipidemias; Risk Factors; Nomograms

CLC number: R735.8

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 起源于肝内胆管上皮细胞, 是仅次于肝细胞癌的^[1]第二大原发性肝癌, 在我国男性发病率高于女性, 农村发病率高于城市, 65岁以上老人发病率呈显著上升趋势^[2]。ICC的发生与多种危险因素相关, 包括肝内胆管结石、原发性硬化性胆管炎、胆管结石、肝硬化、代谢综合征等^[3-4], 但同时仍有60%左右的ICC患者发病时不伴有以上明确的易感因素^[5]。目前, 手术是ICC唯一有效的治疗方法^[6-7]。然而, 与肝细胞癌或肝外胆管癌相比, ICC的临床症状和影像学特征常到晚期才明确, 患者往往因错过最佳手术时机导致不良预后^[3,8]。因此, 深入了解ICC的危险因素并进行风险评估对于实现对ICC高危人群的早期预防具有重要价值。

血脂异常指血清胆固醇或甘油三酯代谢异常, 可表现为高脂血症或低高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 血症等^[9]。血脂与ICC发生发展的关系是目前研究的热点^[10-11], 有研究^[12]表明, 利用甘油三酯、载脂蛋白A1等血脂指标构建列线图模型, 可以有效预测ICC预后。北京协和医院开展的一项前瞻性研究^[13]通过质谱分析细胞内脂代谢产物, 发现ICC癌细胞与癌旁细胞存在显著差异。然而, 血脂异常与ICC之间的关联仍未明确, 不同类型血脂异常对ICC发病的影响缺乏足够的^[14]数据支持。列线图模型是一种评估疾病预后的有效手段, 可量化不同危险因素对于结局的影响, 构建预测模型协助临床决策^[15]。因此, 本研究分析ICC潜在危险因素, 将血脂异常与其他常见危险因素共同纳入列线图模型, 评估对ICC发病预测价值, 旨在为临床早期筛查高危人群与诊断提供新的参考方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2023年1月期间就诊于浙江大学附属邵逸夫医院普外科的5 906例肝脏手术患者为研究对象, 其中术后病理和影像学证实为ICC患者设为病例组, 其余非癌症患者设为对照组。纳入标准: (1) 临床资料、数据完整; (2) 年龄>15岁; (3) 患者及家属已签署知情同意书。排除标准: (1) 既往有腹部手术史或接受过辅助治疗, 包括化疗、

靶向免疫、介入、消融、放疗等; (2) 既往罹患恶性肿瘤; (3) 心、肺、肝、肾功能严重受损者。本研究已通过浙江大学医学院附属邵逸夫医院伦理委员会审批 (伦理审批号: 2020/2802)。

1.2 观察指标

患者一般情况包括性别、年龄、体质量指数 (BMI)、糖尿病史、高血压史、肝硬化、乙肝病毒感染史、胆管结石病史、胆囊结石病史、血吸虫病史、原发性硬化性胆管炎病史、脂肪肝病史、溃疡性结肠炎病史; 实验室检查数据包括术前1个月内甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.3 统计学处理

应用SPSS 26.0软件和R语言软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位间距) [$M (IQR)$]表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验; 计数资料用例数 (百分比) [$n (%)$]表示, 组间比较采用 χ^2 检验。将组间比较有明显差异的指标纳入多因素Logistic回归筛选独立危险因素, 构建列线图预测模型评估各因素对发病率影响, 采用校准曲线、受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC)、曲线下面积 (area under curve, AUC)、拟合曲线和决策曲线评估预测模型临床效益^[16-18], $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

根据纳入、排除标准, 本研究共纳入ICC患者351例和非癌症对照患者2 145例, 其中共有男性1 055例, 女性1 441例; 年龄16~94岁; 糖尿病179例, 高血压445例, 肝硬化270例, 乙肝759例, 胆管结石838例, 胆囊结石720例, 脂肪肝613例, 血吸虫病66例, 原发性硬化性胆管炎和溃疡性结肠炎患者均不足5例, 两组临床资料比较如表1所示。单因素分析结果表明, 两组患者性别、年龄与糖尿病、高血压、肝硬化、乙肝、胆管结石病史、血吸虫病比例, 以及TG、TC、HDL-C水平差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups of patients

变量	病例组(n=351)	对照组(n=2 145)	χ^2/Z	P
男性[n(%)]	189(53.8)	866(40.3)	22.439	<0.001
年龄[岁,M(IQR)]	65(58~70)	56(47~65)	12.011	<0.001
BMI[kg/m ² ,M(IQR)]	22.31(20.81~24.65)	22.76(20.69~25.09)	0.944	0.345
糖尿病[n(%)]	50(14.2)	129(6.0)	30.697	<0.001
高血压[n(%)]	128(36.5)	317(14.8)	96.854	<0.001
肝硬化[n(%)]	63(17.9)	207(9.7)	21.531	<0.001
乙肝[n(%)]	133(37.9)	626(29.2)	10.807	0.001
胆管结石[n(%)]	79(22.5)	759(35.4)	22.429	<0.001
胆囊结石[n(%)]	86(24.5)	634(29.6)	3.756	0.053
血吸虫病[n(%)]	18(5.1)	48(2.2)	9.789	<0.001
脂肪肝[n(%)]	78(22.2)	535(24.9)	1.204	0.273
溃疡性结肠炎[n(%)]	0(0.0)	2(0.1)	<0.001	1.000
原发性硬化性胆管炎[n(%)]	0(0.0)	0(0.0)	—	—
TG[mmol/L,M(IQR)]	1.28(0.93~1.70)	1.14(0.84~1.64)	3.231	0.001
TC[mmol/L,M(IQR)]	4.53(3.72~5.36)	4.70(4.01~5.38)	2.578	0.010
LDL[mmol/L,M(IQR)]	2.70(2.09~3.29)	2.74(2.20~3.29)	1.071	0.284
HDL-C[mmol/L,M(IQR)]	1.05(0.79~1.31)	1.22(0.99~1.45)	7.742	<0.001

2.2 ICC发生的危险因素分析

根据本中心检验科参考值范围将血脂水平二分处理,对具有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 回归,发现高龄、高血压、糖尿病、肝硬

化、乙肝、低 HDL-C 血症(HDL-C<0.83 mmol/L)为 ICC 发生的独立危险因素,肝内胆管结石病史为 ICC 发生的保护因素(P<0.05)(表2)。

表2 ICC发生风险的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for occurrence of ICC

因素	B	SE	Wald	OR(95% CI)	P
男性	0.223	0.128	3.051	1.250(0.973~1.605)	0.081
年龄	0.053	0.006	85.59	1.055(1.043~1.066)	<0.001
糖尿病	0.576	0.194	8.844	1.778(1.217~2.599)	0.003
高血压	0.678	0.141	23.19	1.969(1.494~2.594)	<0.001
肝硬化	0.414	0.181	5.207	1.513(1.060~2.159)	0.022
乙肝	0.347	0.133	6.86	1.415(1.091~1.834)	0.009
胆管结石	-0.937	0.147	40.456	0.392(0.293~0.523)	<0.001
血吸虫病	0.041	0.323	0.016	1.042(0.553~1.963)	0.899
TG(≥ 1.69 mmol/L vs. <1.69 mmol/L)	-0.177	0.151	1.384	0.837(0.623~1.126)	0.239
TC(≥ 5.17 mmol/L vs. <5.17 mmol/L)	-0.131	0.145	0.816	0.877(0.660~1.165)	0.366
HDL-C(≤ 0.83 mmol/L vs. >0.83 mmol/L)	0.940	0.157	35.893	2.560(1.882~3.482)	<0.001

2.3 预测 ICC 发病风险的列线图模型构建

将年龄、高血压、糖尿病、肝硬化、乙肝、胆管结石、低 HDL-C 血症(HDL-C<0.83 mmol/L)作为影响因子构建列线图预测模型(图1)。

2.4 预测模型效能验证

根据多因素回归独立危险因素,绘制校准曲线显示,该列线图预测模型的实际曲线和理想曲

线吻合度较好,提示预测模型与临床实际具有较好的一致性(图2A)。绘制 ROC 曲线,预测患者 ICC 发病率的 AUC 为 0.771(95% CI=0.744~0.797, P<0.001)(图2B)。绘制决策曲线显示,在风险阈值约为 0.1~0.4 时,该列线图预测模型有较好的临床收益且明显高于单个风险因素预测价值(图2C)。

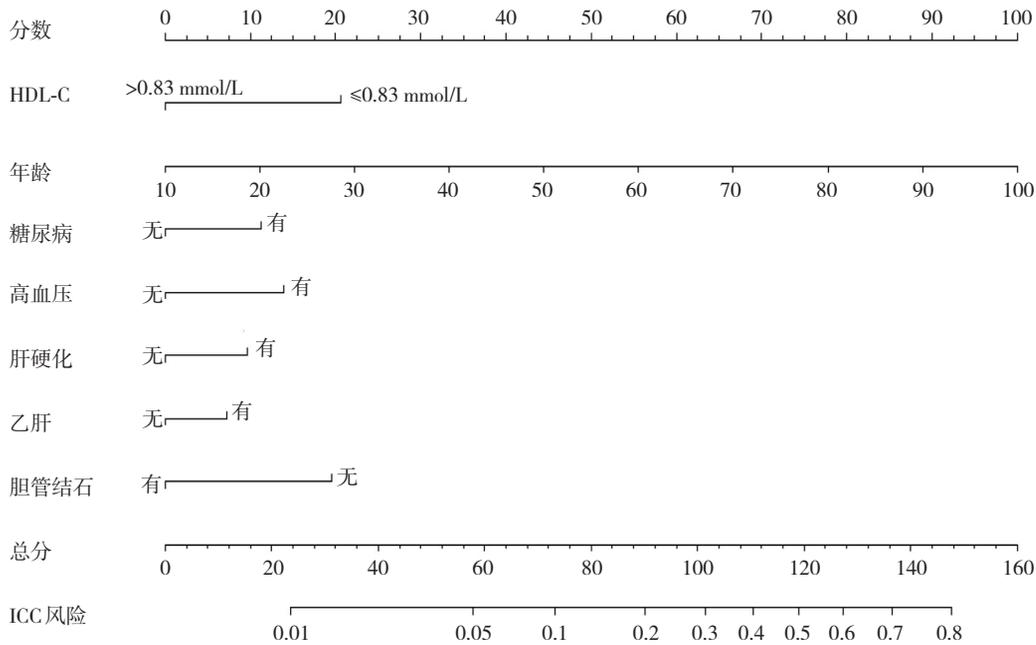


图1 预测ICC发生的列线图模型

Figure 1 Nomogram model for predicting the occurrence of ICC

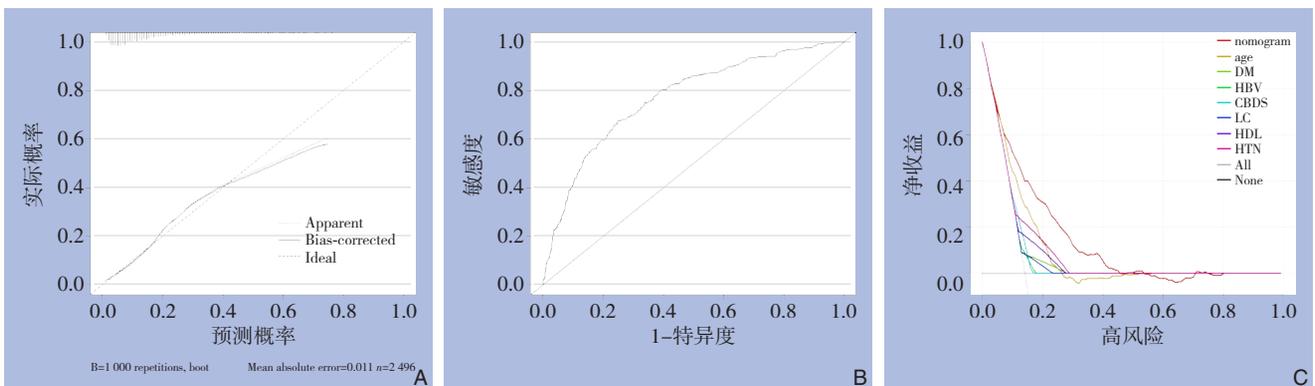


图2 预测模型效能验证 A: 校准曲线; B: ROC曲线; C: 决策曲线

Figure 2 Validation of predictive model performance A: Calibration curve; B: ROC curve; C: Decision curve

3 讨论

随着乙肝疫苗普及和人们生活水平提高,肝细胞癌患病例数逐渐减少,ICC愈发值得重视^[2,19-20]。国内外ICC诊疗专家共识均指出患者肝硬化、原发性硬化性胆管炎、肝内胆管结石为ICC发病的高危因素,建议定期复查,而对于血脂异常、糖尿病等风险因素仍缺乏细致的指导^[21-22]。脂质代谢与癌症的发生与转移关系密切^[23],本研究针对血脂异常的4种类型,基于本中心普通外科患者筛选ICC患者和非癌患者,将血清脂值水平与其他风险因素纳入回归分析,发现年龄、高血压、糖尿病史、乙肝、肝硬化、胆管结石、低HDL-C

血症为ICC发生独立风险因素,构建列线图预测模型量化评估各风险因素影响程度,并通过拟合曲线、ROC曲线和决策曲线验证预测模型可靠性。

3.1 血脂异常与ICC

HDL-C作为胆固醇从外周细胞转移至肝脏进行代谢分解的主要载体,对于降低血脂起重要作用^[24]。同时HDL-C颗粒内包含少量维生素、micro RNA及激素等物质,通过抗氧化、抗缺血再灌注损伤、内皮细胞募集、抗血栓、免疫调节等保护机制,在肝脏脂质代谢、心血管循环系统及免疫应答中起重要作用^[25-28]。HDL-C颗粒功能受机体内环境影响,有研究^[29]发现,在某些疾病情况下,仅提升血HDL-C浓度并不能发挥HDL-C相应的作用,此

时 HDL-C 浓度不再是代表 HDL-C 功能的有效指标。同时有研究^[30]指出不应仅关注低 HDL-C 这一血脂指标，需要探寻 HDL-C 与其他因素的关联，共同评估影响。本研究发现，低 HDL-C 血症是预测 ICC 发生的独立风险因素，通过列线图模型发现血清 HDL-C 水平低于 0.83 mmol/L 时评分 20 分，影响程度高于罹患高血压、糖尿病、肝硬化。一项 Meta 分析^[31]发现血清 HDL-C 水平偏低肝癌发生显著关联，与本研究结果一致，但是组间差异较大。有研究^[12]表明，较高的血脂水平反而利于 ICC 患者在接受 PD-1 治疗后的预后。相对混杂的结论提示血脂本身并非高敏感度检测指标，血脂异常与肝癌之间关联仍需更深入地探究。代谢组学是目前研究热点，为 ICC 的诊断和发病机制探索开拓了思路。有研究^[13]利用质谱分析检测血清脂质代谢物和氨基酸代谢物，构建预测模型鉴别 ICC、肝细胞癌和原发性硬化性胆管炎，诊断效能显著高于常用的肿瘤标志物如 AFP、CA19-9 等。脂质代谢重编程与多种癌症关系已得到证实，有研究^[32]利用 RNA-seq 分析 ICC circRNA 表达谱，发现 circMBOAT2 通过脂质代谢通路可对 ICC 细胞氧化应激造成影响，为 ICC 的诊疗提供新思路。

3.2 血脂异常与其他相关风险因素

本研究发现糖尿病、高血压、肝硬化、乙肝均为 ICC 的危险因素。糖脂代谢关系密切，有研究^[33]表明，白色脂肪细胞通过控制脂质和蛋白分泌，可造成慢性炎症损伤与胰岛素抵抗。一项针对非酒精性脂肪肝病的研究^[34]发现，巨噬细胞清道夫受体可以通过脂代谢途径介导对肝脏的炎症损伤，促进肝纤维化等非酒精性肝病进展。HBV 感染是 ICC 发生的主要风险因素之一，但是其发病机制还不明确，有研究^[35]通过类器官技术和病理切片染色发现，乙肝相关性 ICC 可能起源于肝细胞，且 HBV 阳性的患者预后差于 HBV 阴性患者。慢性乙肝和脂肪肝的管理仍是目前难点，有研究^[36]发现，肝细胞脂肪样变可以抑制乙肝病毒活性，且脂质代谢紊乱不利于乙肝病毒长期治疗的检测，目前临床指南建议在积极治疗脂肪肝的前提下加强对乙肝病毒的检测。胆管结石与 ICC 关系已明确，已有多项研究^[37-38]表明胆管结石造成的慢性炎症及细胞因子的异常表达促进 ICC 的发生，而本研究发现胆管结石是 ICC 发生的保护因素显然与

常规认知相悖。一方面本研究纳入的非癌症对照组因胆管结石行切除术的患者比例超过 30%，另一方面大部分 ICC 患者发病时不伴有明确风险因素，可以通过监测胆管结石来早期预防 ICC 发生的患者只占很少比例。该反常结果也提示建立综合性诊断模型评估 ICC 发生风险的必要性。

3.3 列线图预测模型优势与局限性

本研究基于相关风险变量成功构建了评估 ICC 发生的列线图预测模型，ICC 发生风险随年龄增大而增大，60 岁时风险评分可达 54 分；罹患高血压、糖尿病、乙肝、肝硬化风险评分均在 10 分左右，血 HDL-C 低于 0.83 mmol/L 评分可达 20 分。AUC 为 0.771 (95% CI=0.744~0.797, $P<0.001$)，提示较好的预测价值。校准曲线显示预测值和实际值具有较好的一致性。决策曲线显示该预测模型的净效益阈值约为 0.1~0.4，综合各风险因素预测 ICC 发生效果显著优于仅评估单个指标，可有效帮助临床决策。本研究构建的列线图模型存在以下优势：(1) 相较于代谢组学分析小分子代谢物构建的诊断模型，本研究纳入的数据均为临床常用的生化指标，可作为常规筛查工具在各级医疗中心大规模应用，对临床实践有实际指导作用；(2) 本研究首次将低 HDL-C 血症纳入分析，与其他风险因素如肝硬化、糖尿病等共同量化评估 ICC 发生的风险程度，相对直观的风险评分有助于提高患者长期健康管理的依从性，最终达到降低人群 ICC 发病率的目标。然而本研究存在一定局限性，本研究作为单中心回顾性分析，收集的血清生化指标均为患者明确罹患疾病就诊时的数据，若构建前瞻性多中心队列长期随访血脂异常患者 ICC 发病率得出的结论将更有指导意义。同时本研究缺乏外部队列，需要开展进一步多中心研究来验证此列线图预测模型可靠性。此外，ICC 发生潜在风险因素众多，本研究难以覆盖所有因素纳入分析。因此，将来需要进一步的大样本队列研究分析潜在的 ICC 风险因素，并结合基础研究明确发病机制，提出可靠的 ICC 风险预测模型协助临床诊疗。

综上所述，本研究基于年龄、高血压、糖尿病、肝硬化、乙肝、胆管结石、低 HDL-C 血症构建列线图模型，有效评估血脂异常对于 ICC 发生的风险程度，有助于临床实践中 ICC 的预防和早期识别。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:徐铮澳负责数据整理、统计分析、
论文撰写;梁霄负责研究指导,论文修改。

参考文献

- [1] Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(3):1073274817729245. doi:10.1177/1073274817729245.
- [2] An L, Zheng R, Zhang S, et al. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma incidence between 2006 and 2015 in China: estimates based on data from 188 population-based cancer registries[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(1):45-55. doi:10.21037/hbsn-21-75.
- [3] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(2):198-222. doi:10.3322/caac.21759.
- [4] 覃德龙,陈家璐,唐玥,等. 欧洲肝脏研究协会及国际肝癌协会2023版《肝内胆管癌治疗临床实践指南》更新解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8):1136-1145. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.002.
Qin DL, Chen JL, Tang Y, et al. Interpretation of the updates in 2023 EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8):1136-1145. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.08.002.
- [5] Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1):173-184. doi:10.1002/hep.24351.
- [6] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):364-377. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.020.
- [7] Sapisochin G, Ivanics T, Heimbach J. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: ready for prime time? [J]. *Hepatology*, 2022, 75(2):455-472. doi:10.1002/hep.32258.
- [8] Dhote A, Tzedakis S, Shapira OI, et al. Current status and perspectives in the surgical and oncological management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Visc Surg*, 2023, 160(5):346-355. doi:10.1016/j.jviscsurg.2023.07.007.
- [9] Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(4):611-653. doi:10.1210/edrv/bnab037.
- [10] de Gauna MR, Biancaniello F, González-Romero F, et al. Cholangiocarcinoma progression depends on the uptake and metabolism of extracellular lipids[J]. *Hepatology*, 2022, 76(6):1617-1633. doi:10.1002/hep.32344.
- [11] Paul B, Lewinska M, Andersen JB. Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(6):100479. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100479.
- [12] Yang ZY, Zhang DY, Sima XX, et al. Levels of pretreatment serum lipids predict responses to PD-1 inhibitor treatment in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115:109687. doi:10.1016/j.intimp.2023.109687.
- [13] Li J, Chen Q, Guo L, et al. In situ Detecting Lipids as Potential Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2022, 14:2903-2912. doi:10.2147/CMAR.S357000.
- [14] Ghidini M, Ramai D, Facciorusso A, et al. Metabolic disorders and the risk of cholangiocarcinoma[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(9):999-1007. doi:10.1080/17474124.2021.1946393.
- [15] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1364-1370. doi:10.1200/JCO.2007.12.9791.
- [16] Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2022, 75(1):25-36. doi:10.4097/kja.21209.
- [17] Sadatsafavi M, Saha-Chaudhuri P, Petkau J. Model-based ROC curve: examining the effect of case mix and model calibration on the ROC plot[J]. *Med Decis Making*, 2022, 42(4):487-499. doi:10.1177/0272989X211050909.
- [18] Vickers AJ, Holland F. Decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of prediction models[J]. *Spine J*, 2021, 21(10):1643-1648. doi:10.1016/j.spinee.2021.02.024.
- [19] Jeon Y, Kwon SM, Rhee H, et al. Molecular and radiopathologic spectrum between HCC and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1):92-108. doi:10.1002/hep.32397.
- [20] Shi JF, Cao MM, Wang YT, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050? [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(5):1051-1065. doi:10.1002/ijc.33313.
- [21] 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组. 原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10):1269-1301. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476.
Chinese Anti-Cancer Association Liver Cancer Professional Committee Biliary Tract Cancer Collaboration Group. Chinese expert consensus on management of intrahepatic cholangiocarcinoma (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2022, 21(10):1269-1301. doi:10.3760/cma.j.cn115610-20220829-00476.
- [22] Alvaro D, Gores GJ, Walicki J, et al. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic

- cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 181–208. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.010.
- [23] Martin-Perez M, Urdiroz-Urricelqui U, Bigas C, et al. The role of lipids in cancer progression and metastasis[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11):1675–1699. doi:10.1016/j.cmet.2022.09.023.
- [24] Ben-Aicha S, Badimon L, Vilahur G. Advances in HDL: much more than lipid transporters[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):732. doi: 10.3390/ijms21030732.
- [25] James RW, Frias MA. High density lipoproteins and ischemia reperfusion injury: the therapeutic potential of HDL to modulate cell survival pathways[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 824: 19–26. doi:10.1007/978-3-319-07320-0_3.
- [26] Rossi F, Bertone C, Michelon E, et al. High-density lipoprotein cholesterol affects early endothelial progenitor cell number and endothelial function in obese women[J]. *Obesity*, 2013, 21(11): 2356–2361. doi:10.1002/oby.20367.
- [27] Grao-Cruces E, Lopez-Enriquez S, Martin ME, et al. High-density lipoproteins and immune response: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 195: 117–123. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.009.
- [28] Cho KH, Nam HS, Kang DJ, et al. Enhancement of high-density lipoprotein (HDL) quantity and quality by regular and habitual exercise in middle-aged women with improvements in lipid and apolipoprotein profiles: larger particle size and higher antioxidant ability of HDL[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1151. doi: 10.3390/ijms24021151.
- [29] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(1): 48–60. doi:10.1038/nrcardio.2015.124.
- [30] Bonilha I, Luchiaro B, Nadruz W, et al. Very low HDL levels: clinical assessment and management[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2023, 67(1):3–18. doi:10.20945/2359-399700000585.
- [31] Zhao L, Deng C, Lin Z, et al. Dietary fats, serum cholesterol and liver cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Cancers*, 2021, 13(7): 1580. doi: 10.3390/cancers13071580.
- [32] Yu X, Tong H, Chen J, et al. CircRNA MBOAT2 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression and lipid metabolism reprogramming by stabilizing PTBP1 to facilitate FASN mRNA cytoplasmic export[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1):20. doi:10.1038/s41419-022-05540-y.
- [33] Morigny P, Boucher J, Arner P, et al. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(5):276–295. doi: 10.1038/s41574-021-00471-8.
- [34] Govaere O, Petersen SK, Martinez-Lopez N, et al. Macrophage scavenger receptor 1 mediates lipid-induced inflammation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5):1001–1012. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.012.
- [35] Song ZM, Lin SR, Wu XW, et al. Hepatitis B virus-related intrahepatic cholangiocarcinoma originates from hepatocytes[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(5): 1300–1317. doi: 10.1007/s12072-023-10556-3.
- [36] Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: challenges and perspectives[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 320–331. doi: 10.3350/cmh.2022.0422.
- [37] Suzuki Y, Mori T, Momose H, et al. Predictive factors for subsequent intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis: Japanese National Cohort Study for 18 years[J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(5): 387–395. doi: 10.1007/s00535-022-01868-6.
- [38] 谢伟选, 柏杨, 李福利, 等. TGF- β 1、survivin 和 caspase-3 在肝内胆管结石相关性肝内胆管癌中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(8): 967–976. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.009.
- Xie WX, Bai Y, Li FL, et al. Expressions of TGF- β 1, survivin and caspase-3 in hepatolithiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and their clinical significance[J]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(8): 967–976. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.009.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:徐铮澳, 梁霄. 基于血脂异常及相关因素的肝内胆管癌发生风险列线图预测模型构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2):219–226. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.008

Cite this article as: Xu ZA, Liang X. Construction of a nomogram predictive model for the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma based on dyslipidemia and related factors[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(2): 219–226. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.008