

机器学习模型与传统模型预测原发性肝内胆管癌患者生存期的效果比较

中国医科大学附属盛京医院(110022) 李沐洲[△]

【摘要】目的 使用机器学习模型预测原发性肝内胆管癌患者生存期的研究还很有限。本文比较传统模型和机器学习模型在预测原发性肝内胆管癌患者生存期上的表现。**方法** 我们从 SEER 数据库检索了 2004—2015 年期间确诊原发性肝内胆管癌的患者。使用分层随机划分方法,在限制组间确诊年,年龄组和死亡比例平衡的条件下,将所有样本按 7:3 的比例随机划分为训练集和验证集。候选模型包括 Cox 比例风险模型, LASSO Cox 模型, Gradient Boosting 模型, Oblique Random Survival Forest 模型, DeepSurv 模型, DNNSurv 模型, Rpart 模型, Parametric 生存模型, Conditional Random Forest 模型和 Black Boost 模型。我们使用 Harrell's concordance index (C-index) 评价模型在预测患者生存期上的表现。我们使用 log-rank 检验比较 Kaplan-Meier 生存曲线的差异。**结果** 纳入研究的肝内胆管癌患者总计 5564 名,其中训练集 3895 名(死亡 2851 名, 73.2%),验证集 1669 名(死亡 1223 名, 73.3%)。生存月份中位数(四分位间距)分别为 8(3~19)和 8(3~18)。肝内胆管癌患者生存期预测表现最好的模型是 Cox 比例风险模型,其 C-index 为 0.74。机器学习模型在预测肝内胆管癌患者生存期的任务上表现并不优于传统 Cox 比例风险模型。这可能是由于 SEER 数据库本身缺少影响生存期的重要因素,例如切口残余肿瘤状况,患者身体状况等,而限制了机器学习模型的预测表现。Cox 比例风险模型显示,生存期的影响因素包括手术,性别,婚姻,分化等级,进展分级, AJCC 分级,肿瘤大小,化学治疗和放射治疗。**结论** 机器学习模型在预测肝内胆管癌患者生存期的表现并不优于传统模型。我们建立的 Cox 比例风险模型及诺莫图能够为准确的预测肝内胆管癌患者的生存期。

【关键词】 肝内胆管癌 生存期 肿瘤大小 多灶性 机器学习

【中图分类号】 R195.1

【文献标识码】 A

DOI 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.04.023

胆管癌是仅次于肝细胞癌的第二种最常见的肝脏恶性肿瘤,根据原发部位的不同,可分为肝内、肝周和远端三类^[1-2]。肝内胆管癌是胆管癌最不常见的解剖学亚型,约占所有胆管癌病例的 20%,它局限于肝脏和二级胆管以上,不侵犯肝外胆管^[1]。在 21 世纪的第一个十年,肝内胆管癌的年龄标准化死亡率在欧洲、美国和澳大利亚增加了 12%~36%^[3-5]。过去四十年来,全球肝内胆管癌的发病率也在不断增加^[4-6]。然而,有研究发现只有 35% 的肝内胆管癌患者处于早期阶段并可以接受治愈性手术切除治疗^[7]。

随着医疗技术的发展,越来越多的原发性肝内胆管癌患者接受手术治疗,甚至包括那些曾经被认为不具备手术条件的患者^[8-9]。之前,由于局部肿瘤浸润、腹膜或远端转移、无法胆道重建和残余肝脏过少等原因,超过三分之二的患者的肿瘤在诊断时被认为是无法切除的^[10]。已有研究将手术切除(包括射频消融术)扩展到晚期肝内胆管癌,甚至是转移性和多灶性肝内胆管癌^[9, 11-16]。因此,手术方式应作为肝内胆管癌患者的重要预后因素。

近年来,机器学习模型和深度学习模型在多种预测任务上都表现出很高的优越性。针对时间-结局类型的生存数据所建立的模型,如 DNNSurv 模型和 DeepSurv 模型等,也表现出更高的准确性。但是,由于肝内胆管癌的罕见性,还没有研究评价机器学习模

型预测肝内胆管癌患者生存期的任务上的表现。本研究利用一个真实世界的队列,探索肝内胆管癌患者生存期的影响因素,并进一步比较普通模型和机器学习模型在预测肝内胆管癌患者的生存期上的表现。

材料和方法

1. 样本选择

我们从 SEER (surveillance, epidemiology, and end results 18 registries) 数据库 (<https://seer.cancer.gov/>) 获得了 2004—2015 年间诊断的肝内胆管癌患者的病例。SEER 18 数据库收集的癌症患者信息约占美国所有癌症患者的 28%。我们根据国际肿瘤疾病分类第三版 (ICD-O-3) 组织学代码 8160/3 和主要肿瘤部位 ICD-10 疾病代码 C22.0 和 C22.1 来确定肝内胆管癌患者。我们只纳入已知生存时间大于等于 1 个月的患者。按以下标准排除病例:①肝内胆管癌不是患者的首发肿瘤;②未经阳性组织学证实。

2. 潜在影响因素与结局指标

本研究考察的潜在影响因素包括人口统计学因素(诊断年份、年龄、性别、婚姻状况和种族)、组织生物学因素(分化等级、美国癌症联合委员会(the American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期、肿瘤大小、组织学分期和多灶性)和治疗因素(手术方式,放疗和化疗),这些因素是生存的影响因素^[1, 2, 17-19]。组织学分期指癌症在体内的发展程度。多灶性指是单发还是多发肿瘤。

[△]通信作者:李沐洲, E-mail: 13478882058@163.com

本研究的主要结局指标是总生存期。癌症特异性的生存期与总生存期类似,因为只有少数病例(56例,占比不足1%)的死亡可能是由肝内胆管癌以外的原因导致的。

3. 候选模型

我们以Cox比例风险模型(coxph), LASSO Cox模型(glmnet), Gradient Boost模型(gbm), Oblique Random Survival Forest模型(aorsf), DeepSurv模型(deepsurv), DNNSurv模型(dnnsurv), Rpart模型(rpart), Parametric生存模型(Weibull分布的加速失效模型,parametric), Conditional Random Forest模型(cforest), Black Boost模型(blackboost)作为候选模型,因为它们是当前非常流行的生存分析相关的传统模型和机器(深度)学习模型。

4. 模型比较与评价

我们使用Harrell' concordance index(C-index)比较模型的表现,C-index值越大代表模型的预测性能越优。在验证集上,我们使用C-index评价模型的区分能力(discrimination ability),使用时间依赖的受试者特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUC)来评价模型在各时间点的预测准确性。

5. 统计分析

使用均值±标准差描述符合正态分布的变量,使用中位数(四分位间距)描述非正态分布的变量。我们使用卡方检验来比较组间分类变量的构成比差异,使用独立样本t检验比较正态分布连续变量的均值差异,使用Kruskal-Wallis检验比较非正态分布连续变量的分布差异。我们绘制了Kaplan-Meier生存曲线,并使用log-rank检验比较组间的生存差异。我们采用多变量Cox比例风险回归模型评估生存期的影响因素,得到风险比(hazard ratio, HR)和其95%置信区间(95% confidence interval(CI)),并以Cox模型为基础绘制了诺莫图(nomogram)。我们使用R 4.3.0软件及mlr3家族包进行统计分析。检验水平 $\alpha = 0.05$, $P <$

0.05表示差异有统计学意义。

结果

1. 基线特征

本研究共纳入5564名符合纳入标准的确诊于2004年至2015年期间的原发性肝内胆管癌患者。图1显示了样本的筛选过程。在保证组间确诊年份,年龄组和死亡比例平衡的条件下,可用样本被按7:3的比例随机划分为训练集(3895名)和验证集(1669名)。训练集和验证集分别有2851(73.2%)和1223(73.3%)名患者死亡。两个数据集的中位生存时间(四分位间距)分别为8(3~19)月和8(3~18)月。训练集和验证集分别有2220(57.0%)和941(56.4%)名患者接受化学治疗,分别有589(15.1%)和258(15.5%)名患者接受放射治疗。所有因素在两个集合间都是平衡的(P值均>0.05,见表1)。

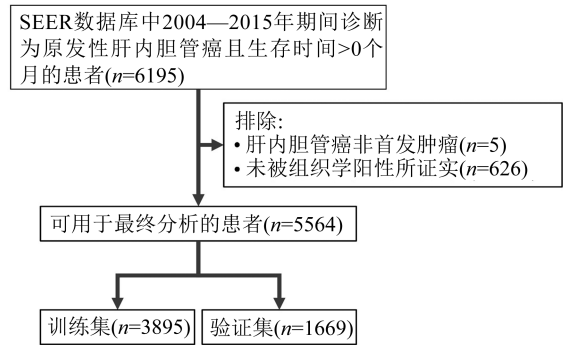


图1 样本选择流程图

2. 生存曲线分析

如图2所示,训练集与验证集的Kaplan-Meier生存曲线无统计学差异(log-rank检验P值=0.382)。肿瘤较大的患者具有越短的生存期。AJCC分级高的患者具有更短的生存期。而接受较广泛切除手术的患者具有较长的生存期。接受化学治疗和接受放射治疗的患者均比未接受相应治疗的患者的生存期更长(P值均<0.001)。

表1 原发性肝内胆管癌患者

因素	总计 n = 5664	训练集 n = 3895	验证集 n = 1669	统计量	P 值
生存时间中位数(四分位间距),月	8(3, 19)	8(3, 19)	8(3, 18)	0.099	0.789
死亡(%)				8.70×10 ⁻⁴	0.976
否	1490(26.8)	1044(26.8)	446(26.7)		
是	4074(73.2)	2851(73.2)	1223(73.3)		
手术(%)				4.27	0.748
未手术	4028(72.4)	4028(72.4)	2818(72.3)		
局部肿瘤破坏	121(2.17)	121(2.17)	85(2.18)		
楔形或节段性切除术	459(8.25)	459(8.25)	312(8.01)		
叶切除术	672(12.1)	672(12.1)	470(12.1)		
肝部分切除术	172(3.09)	172(3.09)	123(3.16)		
肝移植	49(0.88)	49(0.88)	38(0.98)		
手术方式不清	30(0.54)	30(0.54)	23(0.59)		
未知	33(0.59)	33(0.59)	26(0.67)		

续表 1

因素	总计 n = 5664	训练集 n = 3895	验证集 n = 1669	统计量	P 值
年份 (%)				5.94×10 ⁻⁶	0.998
2004—2009	1712(30.8)	1199(30.8)	513(30.7)		
2010—2015	3852(69.2)	2696(69.2)	1156(69.3)		
年龄 (%), 岁				0.02	0.999
29 及以下	38(0.68)	27(0.69)	11(0.66)		
30~49	643(11.6)	450(11.6)	193(11.6)		
50~69	3027(54.4)	2119(54.4)	908(54.4)		
70 及以上	1856(33.4)	1299(33.4)	557(33.4)		
性别 (%)				0.672	0.412
女	2852(51.3)	1982(50.9)	870(52.1)		
男	2712(48.7)	1913(49.1)	799(47.9)		
婚姻 (%)				6.37	0.095
已婚	3307(59.4)	2349(60.3)	958(57.4)		
离婚、丧偶或分居	1215(21.8)	817(21.0)	398(23.8)		
单身或未婚	820(14.7)	577(14.8)	243(14.6)		
未知	222(3.99)	152(3.90)	70(4.19)		
种族 (%)				4.59	0.101
白人	4347(78.1)	3014(77.4)	1333(79.9)		
黑人	454(8.16)	324(8.32)	130(7.79)		
其他	763(13.7)	557(14.3)	206(12.3)		
分化等级 (%)				1.311	0.727
良好	274(4.92)	188(4.83)	86(5.15)		
中等	1356(24.4)	938(24.1)	418(25.0)		
不良/未分化	1191(21.4)	846(21.7)	345(20.7)		
未知	2743(49.3)	1923(49.4)	820(49.1)		
AJCC 分级 (%)				0.651	0.885
I	894(16.1)	623(16.0)	271(16.2)		
II	330(5.93)	231(5.93)	99(5.93)		
III/IV	2983(53.6)	2101(53.9)	882(52.8)		
未分级	1357(24.4)	940(24.1)	417(25.0)		
肿瘤大小 (%), 厘米				1.593	0.661
<2	196(3.52)	139(3.57)	57(3.42)		
2~5	999(18.0)	715(18.4)	284(17.0)		
>5	2623(47.1)	1824(46.8)	799(47.9)		
未知	1746(31.4)	1217(31.2)	529(31.7)		
进展等级 (%)				1.016	0.797
局部	1468(26.4)	1028(26.4)	440(26.4)		
区域	1358(24.4)	941(24.2)	417(25.0)		
远处	1775(31.9)	1257(32.3)	518(31.0)		
未分级	963(17.3)	669(17.2)	294(17.6)		
多灶性 (%)				0.274	0.872
单发	1556(28.0)	1097(28.2)	459(27.5)		
多发	1570(28.2)	1098(28.2)	472(28.3)		
未知	2438(43.8)	1700(43.6)	738(44.2)		
化学治疗 (%)				0.156	0.693
无或未知	2403(43.2)	1675(43.0)	728(43.6)		
有	3161(56.8)	2220(57.0)	941(56.4)		
放射治疗 (%)				0.078	0.780
无或未知	4717(84.8)	3306(84.9)	1411(84.5)		
有	847(15.2)	589(15.1)	258(15.5)		

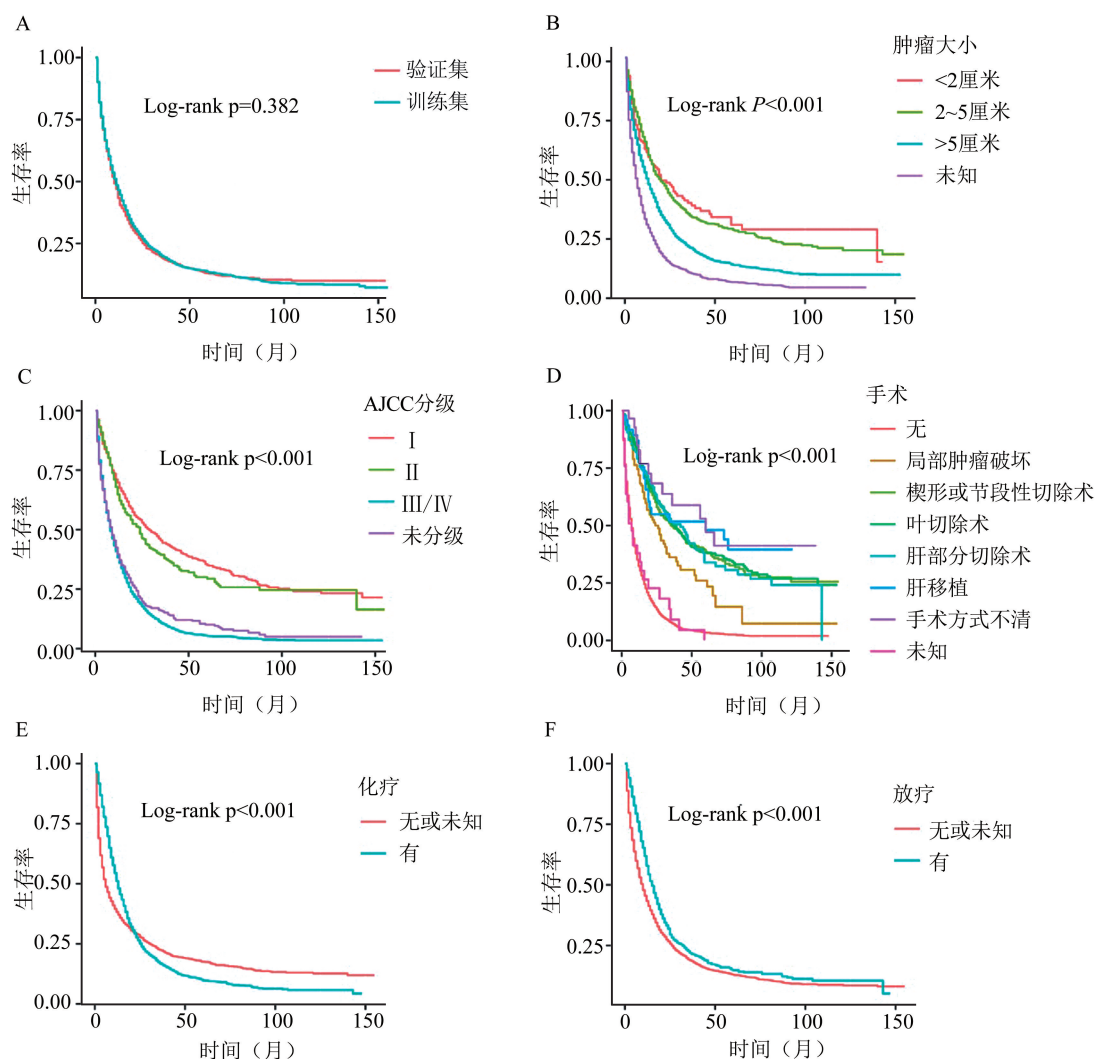


图2 按组别(A)、肿瘤大小(B)、AJCC 分级(C)、术式(D)、化疗(E)和放疗(F)分层的生存曲线

3. 模型比较

所有的候选模型都在训练集中进行训练并评估其在预测原发性肝内胆管癌患者生存期上的表现。在对各个模型的预测能力进行评价的过程中,我们使用了10折交叉验证,以获取更精确的模型表现。模型的表现使用 C-index 指标进行比较,C-index 越大表示模型的预测性能越好。图3显示 Cox 比例风险模型在预测原发性肝内胆管癌患者生存期时具有最优表现,其预测准确性超过其他机器学习模型和深度学习模型。

4. 与总生存相关的变量

因为 Cox 比例风险模型具有最优的预测性能,因此我们使用多变量 Cox 比例风险模型研究与总生存相关的变量。多变量 Cox 比例风险模型显示手术,性

别,婚姻,分化等级,进展分级,AJCC 分级,肿瘤大小,化学治疗和放射治疗都是肝内胆管癌患者生存时间的显著影响因素(P 值均 <0.05 ,表2)。

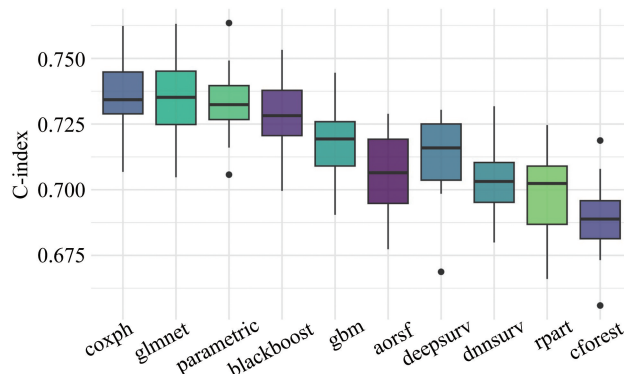


图3 候选模型预测原发性肝内胆管癌患者生存期的表现

表2 原发性肝内胆管癌患者总生存的多变量 Cox 比例风险回归模型

因素	回归系数	HR	HR 的 95%CI	统计量 Z	P 值
手术					
局部肿瘤破坏 VS 无	-0.87	0.42	0.33, 0.53	-7.24	<0.001
楔形或节段性切除术 VS 无	-1.19	0.30	0.26, 0.35	-15.88	<0.001
叶切除术 VS 无	-1.24	0.29	0.26, 0.33	-19.09	<0.001

续表 2

因素	回归系数	HR	HR 的 95%CI	统计量 Z	P 值
肝部分切除术 VS 无	-1.14	0.32	0.26, 0.40	-10.15	<0.001
肝移植 VS 无	-1.11	0.33	0.22, 0.50	-5.24	<0.001
手术方式不清 VS 无	-1.68	0.19	0.11, 0.32	-6.02	<0.001
未知 VS 无	-0.34	0.72	0.49, 1.04	-1.77	0.077
年份时间段					
2010—2015 VS 2004—2009	-0.02	0.98	0.91, 1.04	-0.71	0.476
确诊时年龄,岁					
30~49 VS 29 及以下	-0.08	0.93	0.62, 1.38	-0.38	0.708
50~69 VS 29 及以下	0.08	1.08	0.73, 1.60	0.39	0.699
70 及以上 VS 29 及以下	0.23	1.26	0.85, 1.87	1.14	0.253
性别					
男 VS 女	0.17	1.18	1.11, 1.26	5.16	<0.001
婚姻					
离婚, 丧偶或分居 VS 已婚	0.12	1.13	1.04, 1.22	3.00	0.003
单身或未婚 VS 已婚	0.08	1.08	0.98, 1.19	1.60	0.109
未知 VS 已婚	-0.11	0.90	0.77, 1.06	-1.28	0.202
种族					
黑人 VS 白人	0.03	1.03	0.92, 1.15	0.48	0.630
其他 VS 白人	-0.03	0.97	0.88, 1.06	-0.70	0.483
分化等级					
中等 VS 良好	0.19	1.21	1.03, 1.44	2.27	0.023
不良或未分化 VS 良好	0.48	1.61	1.36, 1.91	5.59	<0.001
未知 VS 良好	0.36	1.43	1.22, 1.68	4.39	<0.001
AJCC 分级					
II vs I	0.27	1.30	1.11, 1.54	3.14	0.002
III/IV vs I	0.30	1.35	1.16, 1.57	3.92	<0.001
未分级 vs I	0.51	1.66	1.42, 1.95	6.30	<0.001
肿瘤大小,厘米					
2~5 VS <2	0.25	1.29	1.05, 1.59	2.39	0.017
>5 VS <2	0.41	1.51	1.23, 1.84	4.02	<0.001
未知 VS <2	0.25	1.58	1.29, 1.93	4.41	<0.001
进展等级					
区域 VS 局部	0.25	1.29	1.15, 1.44	4.37	<0.001
远处 VS 局部	0.54	1.71	1.50, 1.94	8.19	<0.001
未分级 VS 局部	-0.24	0.78	0.67, 0.93	-2.88	0.004
多灶性					
多发 VS 单发	0.28	1.33	1.21, 1.46	-5.72	<0.001
未知 VS 单发	0.19	1.21	1.10, 1.33	3.86	<0.001
化学治疗					
有 VS 无或未知	-0.64	0.53	0.49, 0.57	-17.78	<0.001
放射治疗					
有 VS 无或未知	-0.23	0.80	0.73, 0.87	-5.02	<0.001

5. 诺莫图

我们以多变量 Cox 比例风险回归模型中具有统计学显著性的因素作为变量重新拟合精简的 Cox 比例风险回归模型,精简模型的 10 折交叉验证的平均 C-index 为 0.734, 接近完整 Cox 模型的 C-index

(0.735)。所以,我们以此精简的 Cox 回归模型的结果为基础绘制了诺莫图(图 4)。在诺莫图中画一条到分数轴的竖线,分数轴上对应的分数就是单个变量的取值的分数,将所有变量取值对应的分数汇总所得总分数所对应的概率就是患者相应年的生存概率。

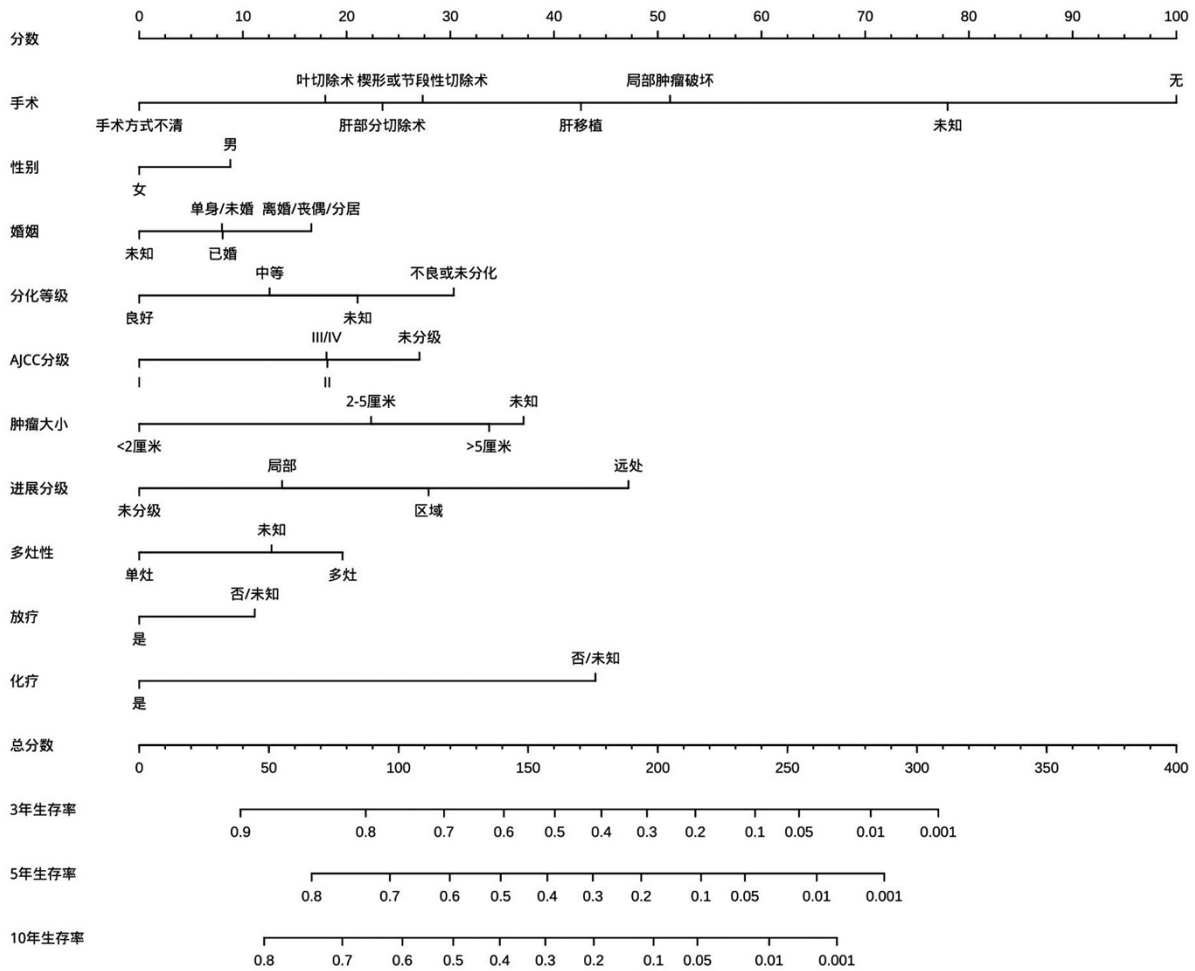


图4 精简 Cox 模型预测原发性肝内胆管癌患者生存期的诺莫图

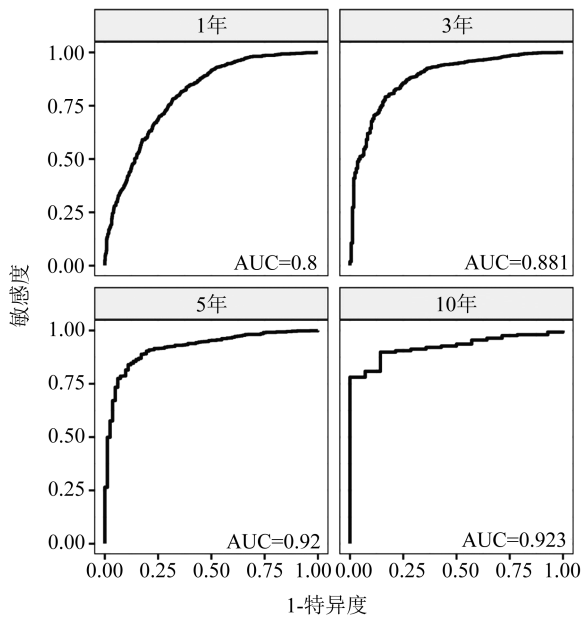


图5 精简 Cox 模型在验证集中预测原发性肝内胆管癌患者生存期的受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)

图5显示诺莫图在1年期(AUC=0.8),3年期(AUC=0.881),5年期(AUC=0.92)和10年期(AUC=0.923)的生存率预测上均具有较好的表现。

讨论

这项研究发现机器学习在预测原发性肝内胆管癌患者生存期上的表现并不优于传统方法。传统的Cox比例风险模型显示出最优的预测能力。根据简化的Cox模型建立的诺莫图可以帮助医护人员和肝内胆管癌的患者预测生存期,有利于医生对患者进行个性化的随访和制定个性化的治疗方案,也有利于患者和家属做好时间规划。

目前,缺少比较传统模型和机器学习模型在预测肝内胆管癌患者生存期任务上表现的研究。本研究首次综合地比较了当前新颖和流行的多种机器学习模型(包括神经网络模型)与传统统计模型在肝内胆管癌患者生存期上的预测表现。但是,这些机器学习模型并未表现出更优的预测能力。本研究使用美国全国性的大型回顾性人群队列数据,此队列包含有患有早期和晚期肿瘤,接受手术,放疗和化疗的患者。此队列所具有的广泛代表性使本研究的结果具有较高的泛化能力和临床意义。

目前,手术切除是被普遍接受的治疗早期肝内胆管癌的方法,而不可切除的晚期肝内胆管癌患者只能其他治疗。对于原发性肝内胆管癌,大于2厘米和多

灶性的肿瘤被认为是不可切除的^[1-2, 20]。然而,在 SEER 队列中,大于 2 厘米和多灶性的原发性肝内胆管癌肿瘤患者也接受了手术切除,并且这些患者获得了更长的生存期。手术切除应用到晚期肝内胆管癌的一个原因可能是影像诊断,新辅助化疗和手术技术的进步增加了手术可行性。本研究发现诊断年份(2004—2009 年和 2010—2015 年)不是肝内胆管癌患者生存期的显著影响因素,这可能表明手术技术的进步对肝内胆管癌的预后改善效果有限。

本研究同样发现较大的肿瘤是生存期较短的独立影响因素^[14, 18, 21-23]。有研究认为较大的肿瘤更有可能出现晚期的病理分化分期和复发^[24]。在调整了分化分期,进展分级和 AJCC 分级后,肿瘤大小仍然是生存期的独立不良预后因素。这可能因为较大的肿瘤更可能出现血管侵犯,具有阳性切除残余边缘以及更多散在微小病灶,因而复发和发生肿瘤转移风险增加。但是 SEER 数据库没有记录肿瘤是否侵犯血管和切口边缘状态,因此,本研究无法对这些因素加以控制。在临床实践中,对大于 2 厘米的肿瘤进行手术切除时,应注意是否存在血管侵犯或阳性切缘。

本研究也发现化疗和放疗能够改善肝内胆管癌患者的长期生存期^[25]。相反,有几项研究没有发现化疗和放疗与肝内胆管癌患者生存期的显著相关性^[26-28]。尽管化疗和放疗对肝内胆管癌患者的生存期的影响还存在争议,但它们可以有效地降低肿瘤的等级为手术切除或射频消融提供机会^[29]。也许,同时进行的化疗和放疗才能显著延长接受手术切除的肝内胆管癌患者的生存期^[30-32]。因为 SEER 没有记录化疗和放疗的时间或顺序信息,所以本研究无法控制化疗和放疗的实施顺序对生存期的影响。

这项研究有一些局限性。虽然研究中的患者是经过仔细筛选的,但 SEER 数据库中潜在的异质性可能会影响分析结果。此外,本研究无法调整肿瘤的切除边缘状态、患者的合并疾病、纤维化或肝硬化状态以及患者的身体状况等因素对生存期的影响,因为 SEER 数据库没有记录这些信息。此外,手术切除的目的是治疗性的还是姑息性的也未知。并且,患者接受治疗的医院类型、级别、住院量和患者的保险类型也可能会影响到肝内胆管癌的生存预后,但这些信息也无法获得。

参 考 文 献

- [1] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15(2): 95-111.
- [2] Banales JM, Cardinale V, Carpino OG, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 261-280.
- [3] Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, et al. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1667-1674.
- [4] Khan SA, Taylor-robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(6): 806-813.
- [5] Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, et al. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise [J]. *Oncologist*, 2016, 21(5): 594-599.
- [6] Taylor-robinson SD, Toledano MB, Arora S, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968-1998[J]. *Gut*, 2001, 48(6): 816-820.
- [7] Jarnagin WR, Fong Y, Dematteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(4): 507-517.
- [8] Xu C, Li L, Xu W, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgical resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: intermediate-term results. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 351-358.
- [9] Wu L, Tsilimigras DI, Farooq A, et al. Potential survival benefit of radiofrequency ablation for small solitary intrahepatic cholangiocarcinoma in nonsurgically managed patients: A population-based analysis [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 120(8): 1358-1364.
- [10] Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update [J]. *Gut*, 2012, 61(12): 1657-1669.
- [11] Choi SB, Kim KS, Chol JY, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(11): 3048-3056.
- [12] Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(1): 84-96.
- [13] Xu C, Li L, Xu W, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgical resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: intermediate-term results [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 351-358.
- [14] Zhang SJ, Hu P, Wang N, et al. Thermal Ablation Versus Repeated Hepatic Resection for Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(11): 3596-3602.
- [15] Giorgio A, Calisti G, De stefano G, et al. Radiofrequency Ablation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Retrospective Analysis of a Single Centre Experience [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(12): 4575-4580.
- [16] Yu MA, Liang, Yu XL, et al. Sonography-guided percutaneous microwave ablation of intrahepatic primary cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol*, 2011, 80(2): 548-552.
- [17] Zhang H, Yang T, Wu M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 198-205.
- [18] Vitale A, Spolverato G, Bagante F, et al. A multi-institutional analysis of elderly patients undergoing a liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(4): 420-426.
- [19] Ali SM, Clark CJ, Mounajjed T, et al. Model to predict survival af-

- ter surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: the Mayo Clinic experience [J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(3): 244-250.
- [20] Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-brandt L, et al. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment [J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1178-1188.
- [21] Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? [J]. *Cancer*, 2015, 121(22): 3998-4006.
- [22] Bartsch F, Baumgart J, Hoppe-lotichius M, et al. Visceral infiltration of intrahepatic cholangiocarcinoma is most prognostic after curative resection—Retrospective cohort study of 102 consecutive liver resections from a single center [J]. *Int J Surg*, 2018, 55: 193-200.
- [23] Si A, Li J, Xing X, et al. Effectiveness of repeat hepatic resection for patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: Factors associated with long-term outcomes [J]. *Surgery*, 2017, 161(4): 897-908.
- [24] Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Tumor Size Predicts Vascular Invasion and Histologic Grade Among Patients Undergoing Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(7): 1284-1291.
- [25] Schweitzer N, Weber T, Kirstein MM, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a matched pair analysis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(7): 1347-1355.
- [26] Tsukamoto M, Yamashita YI, Imai K, et al. Predictors of Cure of Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Hepatic Resection [J]. *Anti-cancer Res*, 2017, 37(12): 6971-6975.
- [27] Kizy S, Altman AM, Marmor S, et al. Surgical resection of lymph node positive intrahepatic cholangiocarcinoma may not improve survival [J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(2): 235-241.
- [28] Ma KW, Cheung TT, Leung B, et al. Adjuvant chemotherapy improves oncological outcomes of resectable intrahepatic cholangiocarcinoma A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(5): e14013.
- [29] Cho Y, Kim TH, Seong J. Improved oncologic outcome with chemoradiotherapy followed by surgery in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Strahlenther Onkol*, 2017, 193(8): 620-629.
- [30] Kim YI, Park JW, Kim BH, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for advanced-stage unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Radiation Oncology*, 2013, 8: 292.
- [31] Lin YK, Hsieh MC, Wang WW, et al. Outcomes of adjuvant treatments for resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: Chemotherapy alone, sequential chemoradiotherapy, or concurrent chemoradiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 128(3): 575-583.
- [32] Verma V, Kusi appiah A, Lautenschlaeger T, et al. Chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for unresected intrahepatic cholangiocarcinoma: practice patterns and outcomes from the national cancer data base [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(3): 527-535.

(责任编辑:邓妍)

(上接第 585 页)

- [18] Abdul Y, Abdelsaid M, Li W, et al. Inhibition of Toll-Like Receptor-4 (TLR-4) Improves Neurobehavioral Outcomes After Acute Ischemic Stroke in Diabetic Rats; Possible Role of Vascular Endothelial TLR-4 [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1607-1617.
- [19] 王陇德, 刘建民, 杨戈, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告_2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019(2): 105-119.
- [20] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病一级预防指南 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 684-709.
- [21] 王雨刚, 王议, 张宏考. 缺血性脑卒中患者脑动脉狭窄与高血压的关系 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(28): 36-37.
- [22] Grundy SM, Stone NJ, Bailey A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [23] Xu J, Zhang X, Jin A, et al. Trends and Risk Factors Associated With Stroke Recurrence in China, 2007-2018 [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(6): e2216341.
- [24] Byrne P, Demasi M, Jones M, et al. Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(5): 474-481.
- [25] Lee M, Cheng CY, Wu YL, et al. Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(4): 349-358.
- [26] Wu D, Yang Q, Su B, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol 4: The Notable Risk Factor of Coronary Artery Disease Development [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 619386.

(责任编辑:邓妍)