

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.21.016

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231009.1103.008\(2023-10-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231009.1103.008(2023-10-10))

基于 LASSO 回归的胶质瘤早期鉴别诊断模型的构建和验证

马贵斌,贺真伟,王子德,文 洋,李 祥[△]

(徐州医科大学附属医院神经外科,江苏徐州 221000)

[摘要] **目的** 利用术前部分血液检查指标、年龄和性别构建预测低级别胶质瘤(LGG)和高级别胶质瘤(HGG)的列线图模型。**方法** 回顾性分析 2015 年 12 月至 2022 年 9 月在徐州医科大学附属医院接受手术治疗的 685 例胶质瘤患者的临床数据和检测结果,其中,LGG 260 例,HGG 425 例。先通过组间比较寻找 LGG 和 HGG 组之间的差异因素,然后将 $P<0.05$ 的 16 个因素通过 LASSO 回归算法筛选出系数不为 0 的因素进行多因素 logistic 分析建立预测模型构建列线图,并通过受试者工作特征(ROC)曲线、校正曲线和决策曲线分析评估模型。**结果** 通过 LASSO 回归筛选出系数不为 0 的 5 个因素,分别为中性粒细胞、白细胞计数、白蛋白计数、性别和年龄。同时这 5 个因素构建的列线图结果显示该模型 ROC 曲线下面积为 0.749 7(95%CI: 0.711 2~0.788 3),灵敏度为 0.760 0,特异度为 0.680 8,同时该列线图模型的一致性和有效性通过 Calibration 曲线和 Decision 曲线进行证实。**结论** 该列线图模型可以作为临床鉴别诊断 HGG 和 LGG 的量化工具,具有较高的诊断效果。

[关键词] 低级别胶质瘤;高级别胶质瘤;检验指标;LASSO 回归**[中图法分类号]** S857.14+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)21-3287-07

Construction and validation of early differential diagnosis model for glioma based on LASSO regression

MA Guibin, HE Zhenwei, WANG Zide, WEN Yang, LI Xiang[△]

(Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

[Abstract] **Objective** To construct the nomogram model for predicting low-grade glioma (LGG) and high-grade glioma (HGG) by using some preoperative blood test indicators, age and gender. **Methods** The clinical data and detection results of 685 patients with glioma receiving surgery in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 2015 to September 2022 were retrospectively analyzed. Among them, 260 cases were LGG and 425 cases were HGG. First, the difference factors between the LGG and HGG groups were found through inter-group comparison, and then the factors whose coefficients were not 0 were screened out from the 16 factors with $P<0.05$ by the LASSO regression algorithm, and the multi-factor Logistic analysis was performed to establish a prediction model to construct a nomogram. The model was evaluated through the receiver operating characteristic(ROC) curve, correction curve and decision curve analysis. **Results** Through LASSO regression, 5 factors with coefficients not 0 were screened out, namely neutrophil ratio, white blood cell count, albumin count, gender and age. At the same time, the results of the nomogram constructed by these 5 factors showed that the area under the ROC curve of the model was 0.749 7 (95%CI: 0.711 2—0.788 3), the sensitivity was 0.760 0, and the specificity was 0.680 8. At the same time, the consistency and effectiveness of the nomogram model were confirmed by Calibration curve and Decision curve. **Conclusion** The nomogram model could be used as a quantitative tool for clinical differential diagnosis of HGG and LGG, and has a high diagnostic effect.

[Key words] low grade glioma; high grade glioma; detection index; LASSO regression

胶质瘤是一种常见的原发性中枢神经系统肿瘤, 来源于神经胶质细胞。在所有恶性原发性脑肿瘤中

占 82.3%，在成年人大脑和中枢神经系统肿瘤中占 27.7%^[1]，死亡率在所有癌症死亡中居第二位^[2]。根据胶质瘤最新的 WHO 分级^[3]将其分为 I、II 级的低级别胶质瘤（LGG）和 III、IV 级的高级别胶质瘤（HGG），虽然近年来对胶质瘤的治疗取得了重大进展^[4]，但其预后却没有取得明显改善，2 年生存率 26%~33%，5 年和 10 年生存率分别仅为 4%~5% 和 0.71%^[5-6]。

目前，临床上主要通过病理检查来对 LGG 和 HGG 进行确诊，但这需要耗费较长时间才能获得结果。因此目前一些研究试图探索利用循环生物标志物在术前来判断胶质瘤的分级，如丝蛋白 C^[7]、miR-16^[8]、纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂-1^[9]等，但是大多数标志物都不是现在临床常用的。因此基于临床常见的血常规、血生化和患者的基本临床信息来对高低级别的胶质瘤进行早期预测有一定的价值。有研究表明年龄、性别、术前全身炎症反应相关指标等是诊断、分期和预后评估胶质瘤、乳腺癌、前列腺癌、肝癌和骨肉瘤等恶性肿瘤的可靠预测因子^[10-13]。然而，目前大多数研究未对多个预测因子进行联合评估，因此本研究探讨术前全身炎症反应相关指标、年龄和性别在 LGG 与 HGG 诊断中的价值，并首次使用多因素 logistic 回归建立的预测模型构建列线图，同时验证其有效性，从而帮助临床早期识别 LGG 与 HGG，为及时采取有效治疗提供理论依据和科学手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集徐州医科大学附属医院 2015 年 12 月至 2022 年 9 月手术后的 685 例胶质瘤患者的临床资料，其中男 383 例（55.91%），女 302 例（44.09%）；年龄 18~82 岁，平均（48.42±16.04）岁；LGG 260 例（37.96%），病理分级均为 II 级；HGG 425 例（62.04%），病理分级为 III 级 110 例，IV 级 315 例。排除标准：（1）缺乏完整数据的患者；（2）使用与炎症相关药物，且可能对血液炎症标志物或生存期产生显著影响的患者；（3）患有免疫性疾病、糖尿病、肝功能障碍、肾功能障碍、心脏病、其他癌症、炎症性疾病、代谢综合征；（4）3 个月内感染史的患者都已经被排除。本研究已获得本院医学伦理委员会的审查通过，且所有患者均签署了知情同意书。

1.2 血液学数据和定义

本研究在患者入院的第 1 天采集了晨起空腹的外周静脉血样本，并测定了中性粒细胞、血红蛋白、淋巴细胞、总蛋白、单核细胞、白细胞、血小板、白蛋白、血清纤维蛋白原等指标，并计算了中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）、血小板/淋巴细胞比值（PLR）、单核细胞/淋巴细胞比值（MLR）、嗜酸性粒细胞/淋巴细胞

比值（ELR）、全身免疫炎症指数（SII）等指标。SII=血小板计数×嗜中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 R 软件（版本 4.1.3）进行统计分析。计量资料先行 K-S 检验，正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，非正态分布的计量值则用中位数（四分位间距）表示，采用 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较；计数资料以例数或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。使用 ROC 曲线评估单一指标及多指标联合检测对 LGG 和 HGG 的鉴别诊断能力。再根据单因素分析结果，将有统计学意义的变量通过 LASSO 方法进行筛选，选择系数不为 0 的特征变量，然后，通过多因素 logistic 回归分析将筛选出的变量纳入模型，并绘制列线图来预测患者的预后。最后，通过评估受试者工作特征（ROC）曲线下的面积，Calibration 曲线的校准度和 Decision 曲线的净收益来评价列线图预测模型的预测能力和校准性。以 *P*＜0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LGG 与 HGG 患者临床资料比较

HGG 患者在年龄、白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血清纤维蛋白原、ELR、NLR、MLR 及 SII 均明显高于 LGG 患者，而淋巴细胞、总蛋白、血小板、白蛋白和 A/G 明显低于 LGG 组，差异均有统计学意义（*P*＜0.05），同时 LGG 和 HGG 之间性别差异有统计学意义（*P*=0.002）；两组患者单核细胞、球蛋白、红细胞、PLR 比较，差异均无统计学意义（*P*＞0.05），见表 1。

表 1 LGG 与 HGG 患者临床资料比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

项目	LGG(<i>n</i> =260)	HGG(<i>n</i> =425)	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	41.36±16.35	52.74±14.24	<0.001
性别[<i>n</i> (%)]			0.002
男	126(48.46)	257(60.47)	
女	134(51.54)	168(39.53)	
白细胞($\times 10^9/L$)	6.79±2.64	7.32±2.48	<0.001
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.46±2.45	5.17±2.31	<0.001
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.82±0.76	1.65±0.69	0.003
单核细胞($\times 10^9/L$)	0.38±0.19	0.39±0.18	0.628
血小板($\times 10^9/L$)	234.02±66.49	216.55±62.68	<0.001
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.51±0.49	4.54±0.46	0.408
血红蛋白(g/L)	134.93±17.71	137.89±15.48	0.022
中性粒细胞(%)	63.60±11.62	69.05±10.26	<0.001
总蛋白(g/L)	72.25±6.42	70.57±6.75	0.001
白蛋白(g/L)	44.58±4.34	42.97±4.55	<0.001
球蛋白(g/L)	27.67±4.06	27.61±4.30	0.844
血清纤维蛋白原(g/L)	2.63±0.83	2.92±1.17	<0.001

续表 1

LGG 与 HGG 患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	LGG($n=260$)	HGG($n=425$)	P
ELR	2.87±1.19	7.04±77.84	0.002
NLR	2.99±2.94	3.88±3.55	<0.001
PLR	145.90±67.48	150.86±76.13	0.388
MLR	0.23±0.12	0.27±0.16	0.002
A/G	1.64±0.28	1.59±0.28	0.018
SII($\times 10^9/L$)	689.64±713.39	830.69±791.81	<0.001

A/G: 血浆白蛋白和球蛋白的比值。

2.2 单一指标和联合检测对 LGG 和 HGG 的鉴别诊断效能

年龄、白细胞、血红蛋白、淋巴细胞、血小板、中性粒细胞、中性粒细胞、总蛋白、白蛋白、血清纤维蛋白原、ELR、NLR、MLR、A/G 和 SII 在 LGG 和 HGG 的鉴别诊断中单独使用的 AUC 分别为 0.717 1、0.577 6、0.613 1、0.434 8、0.581 2、0.547 7、0.637 7、

0.565 0、0.601 8、0.585 2、0.572 0、0.634 5、0.571 2、0.549 2 和 0.581 6; 上述 15 项指标联合用于 LGG 与 HGG 鉴别诊断的 AUC 为 0.763 3, 优于单一指标检测的鉴别诊断效能, 见表 2 和图 1。

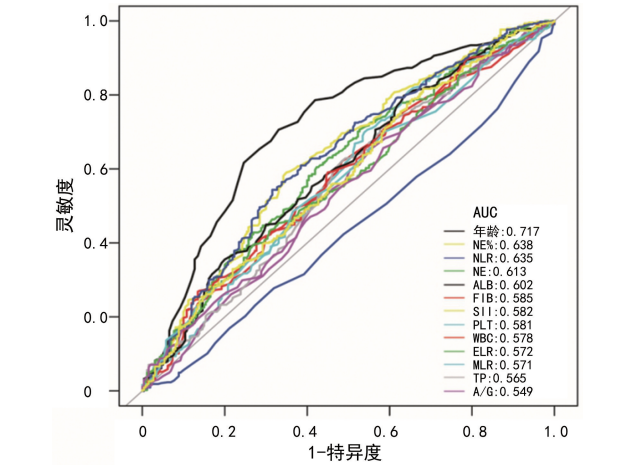


图 1 单一指标检测鉴别诊断 LGG 和 HGG 的 ROC 曲线

表 2 单一和联合指标检测对 LGG 和 HGG 的鉴别诊断效能				
项目	截断值	AUC(95%CI)	特异度	灵敏度
年龄(岁)	48.50	0.717 1(0.676 9~0.757 4)	0.669 2	0.705 9
白细胞($\times 10^9/L$)	6.25	0.577 6(0.533 5~0.621 7)	0.515 4	0.621 2
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	4.14	0.613 1(0.569 6~0.656 6)	0.576 9	0.604 7
淋巴细胞($\times 10^9/L$)	4.85	0.434 8(0.391 1~0.478 4)	0.996 2	0.007 1
血小板($\times 10^9/L$)	259.50	0.581 2(0.536 4~0.62 60)	0.353 8	0.809 4
血红蛋白(g/L)	132.50	0.547 7(0.502 7~0.592 7)	0.442 3	0.656 5
中性粒细胞(%)	67.05	0.637 7(0.594 7~0.680 8)	0.650 0	0.590 6
总蛋白(g/L)	72.45	0.565 0(0.520 4~0.609 5)	0.515 4	0.621 2
白蛋白(g/L)	46.25	0.601 8(0.558 1~0.645 6)	0.365 4	0.797 6
血清纤维蛋白原(g/L)	2.535	0.585 2(0.541 5~0.628 8)	0.550 0	0.590 6
ELR	3.255	0.572 0(0.528 3~0.615 8)	0.730 8	0.395 3
NLR	2.82	0.634 5(0.591 5~0.677 6)	0.684 6	0.543 5
MLR	0.235	0.571 2(0.527 5~0.615 0)	0.634 6	0.484 7
A/G	1.725	0.549 2(0.504 9~0.593 4)	0.350 0	0.727 1
SII($\times 10^9/L$)	368.625	0.581 6(0.537 5~0.625 7)	0.319 2	0.816 5
15 项联合		0.763 3(0.725 9~0.625 7)	0.703 8	0.731 8

2.3 LASSO 回归分析

将 LGG 和 HGG 之间差异有统计学意义的 15 项指标进行 LASSO 回归, 共筛选出了 5 个最可能的非 0 系数特征变量, 分别是中性粒细胞、白细胞、白蛋白、性别和年龄, 见图 2。

2.4 构建并评估列线图模型

将上述 5 个特征变量(中性粒细胞、白蛋白、白细胞、性别和年龄)纳入多因素 logistic 回归分析, 并构建列线图模型, 见图 3。再对该模型采用 Bootstrap 法

进行内部验证, 重复抽样次数为 2 000 次, 同时绘制出 Calibration 曲线, 见图 4。校正曲线和理想曲线贴合良好, 说明该模型具备较好的预测能力。利用 ROC 曲线分析该模型预测患 HGG 风险的效率, AUC 为 0.749 7(95%CI: 0.711 2~0.788 3), 灵敏度为 0.760 0, 特异度为 0.680 8, 见图 5。依据 Decision 曲线分析, 当阈概率在 82% 以下时, 该模型预测患 HGG, 净收益率大于 0, 模型进行风险评估有临床意义, 见图 6。

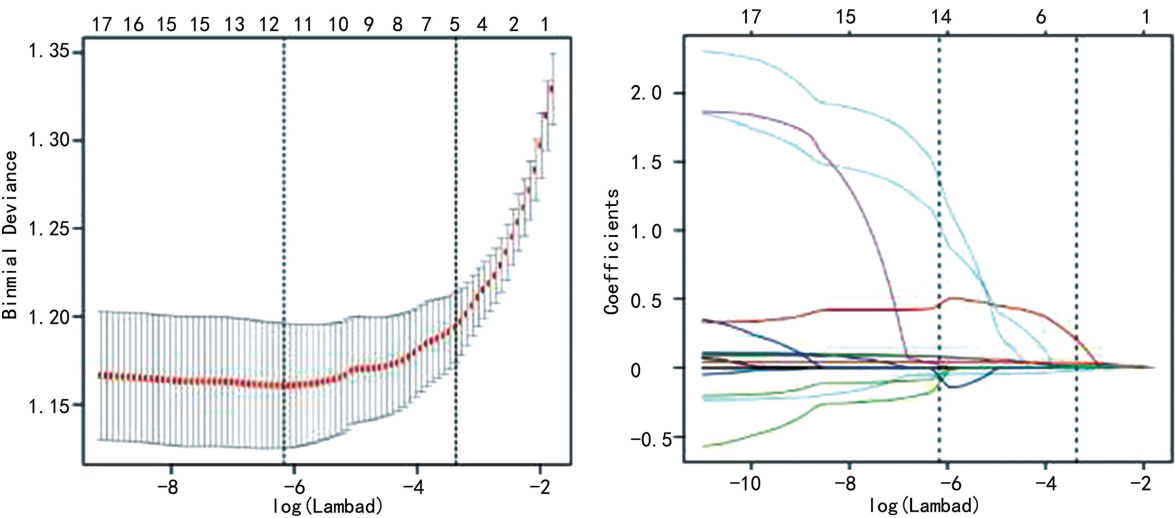


图 2 LASSO 回归进行特征筛选

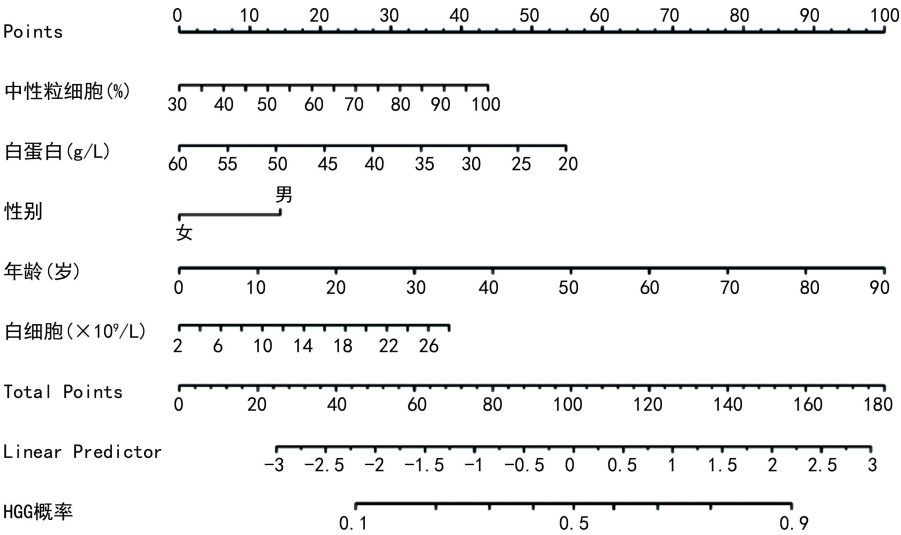


图 3 诊断模型的列线图

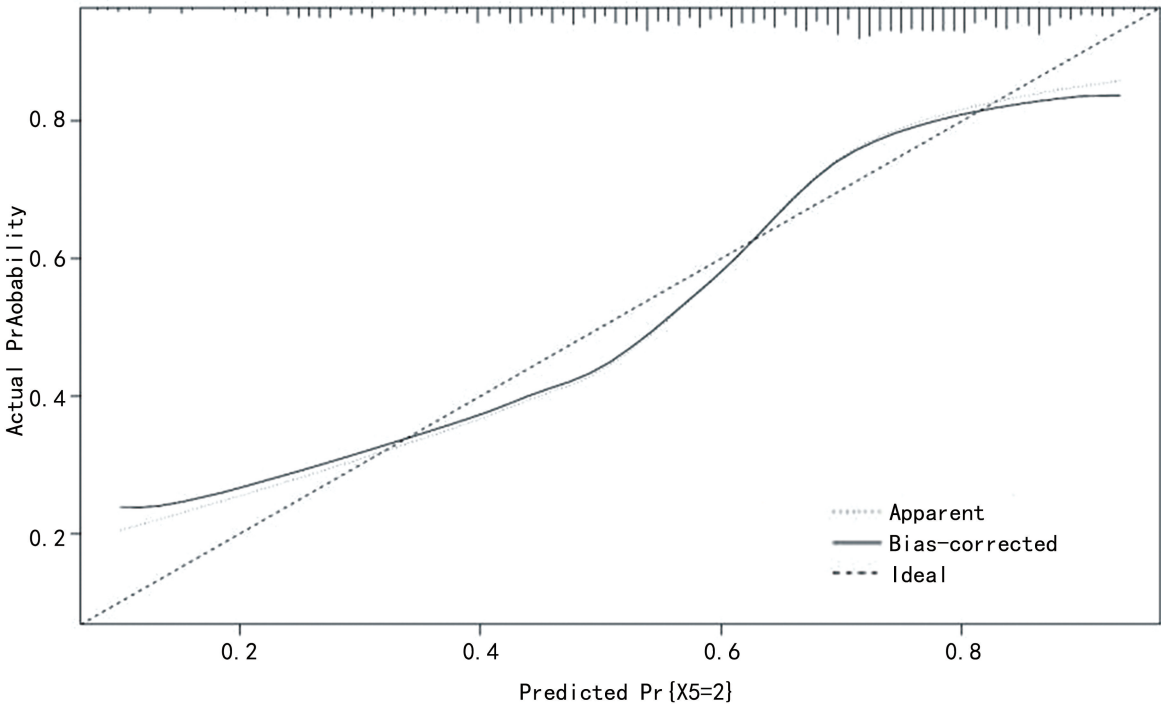


图 4 列线图模型的校正曲线

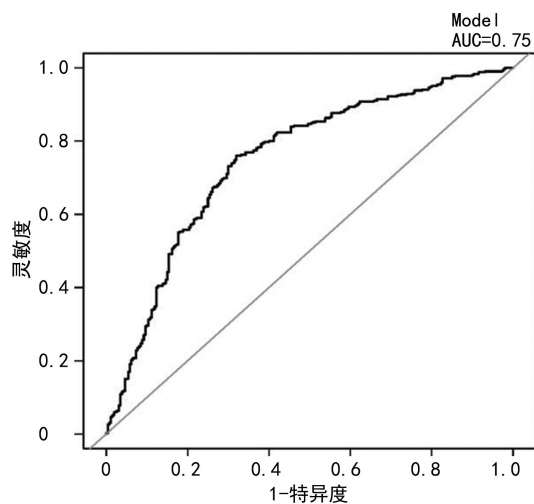


图 5 列线图模型的 ROC 曲线

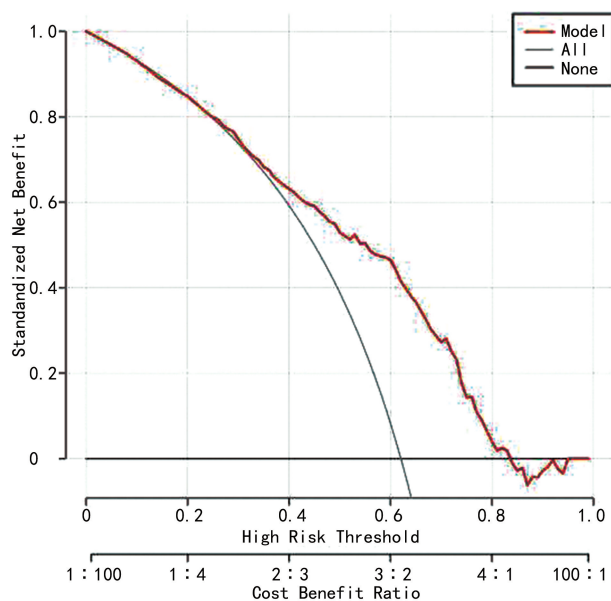


图 6 列线图模型的决策曲线分析

3 讨 论

胶质瘤是神经系统最常见的恶性肿瘤,其确诊主要依靠病理检查和免疫组化和分子分型,但是病理检查具有滞后性,不能指导疾病的早期诊断和治疗^[18]。VIROHOW 最初在十九世纪就将癌症与炎症关联起来,随着研究的进展发现越来越多表明炎症标志物在肿瘤发展过程中发挥着重要作用的证据^[19-20],而且胶质瘤的发生发展同样与炎症反应关系密切^[21-22]。近年来,随着肿瘤微环境概念的提出,发现炎症细胞不仅参与肿瘤微环境的构建还是其重要组成部分,而且通过其产生的各类炎症因子的持续存在会导致 DNA 氧化损伤、修复异常和肿瘤免疫异常等,从而使细胞的代谢紊乱,最终能够在不同程度上起到促进或抑制正常细胞向癌细胞转化的作用^[23-25]。

本研究纳入了大量血液和炎症相关指标、年龄和性别,最后分析发现年龄、性别、白细胞、血红蛋白、淋

巴细胞、白蛋白、中性粒细胞、中性粒细胞、总蛋白、血小板、血清纤维蛋白原、ELR、NLR、MLR、A/G 在 LGG 和 HGG 的鉴别诊断中具有统计学意义($P < 0.05$)。然后笔者将上述有统计学意义的因素进行 LASSO 回归分析,最终获得了 5 个潜在预测因素,分别是中性粒细胞、白蛋白、白细胞、性别和年龄,将上述相关因素通过多因素 logistic 回归可构建发生 HGG 风险的列线图模型,并从多个角度去验证。此外,需要警惕的是,未被纳入模型的因素并不意味着与 LGG 和 HGG 之间的差异没有关联。

从列线图结果可以发现,中性粒细胞越高会提高患者患 HGG 的风险,这与之前的研究基本一致^[26]。有研究^[27]指出可能是因为升高的中性粒细胞可增强炎症介质的产生,甚至引起机体遗传状态的不稳定和突变,从而导致了 DNA 修复功能的下降,调节了肿瘤的进展。本研究还发现白细胞计数的升高也会增加患者为 HGG 的概率,这可能与白细胞主要包括的 5 种细胞(中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及嗜酸性粒细胞)在 HGG 中均较 LGG 高有关^[28]。白蛋白计数反应患者的营养状态,根据列线图可以发现患者白蛋白计数越高,患 HGG 的概率越大,这与 WU 等^[16]的结果一致。最后本研究还发现,老年男性患者发生 HGG 的概率大,可能免疫的性别差异有关,这与 MASSEY 等^[29]的研究一致,同时年龄越大发生 HGG 的概率越大,这与之前的研究结果一致^[30]。

综上所述,本次构建的列线图模型可以较好地预测胶质瘤患者的高低级别,将有助于患者的个体化治疗,帮助医师早期诊疗方案的制定。然而,本次研究同样存在一些缺陷。首先,作为单中心回顾性研究,本次研究不可避免地受到选择偏差的影响。其次,列线图的准确性还需要进行更进一步的外部验证。

参考文献

- [1] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, LIAO P, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007—2011[J]. *Neuro-Oncology*, 2014, 16(suppl. 4): 1-63.
- [2] YI G Q, GU B, CHEN L K. The safety and efficacy of magnetic nano-iron hyperthermia therapy on rat brain glioma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 2445-2449.
- [3] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization

- Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016,131(6):803-820.
- [4] SERVER A, KULLE B, GADMAR Ø B, et al. Measurements of diagnostic examination performance using quantitative apparent diffusion coefficient and proton MR spectroscopic imaging in the preoperative evaluation of tumor grade in cerebral gliomas [J]. *Eur J Radiol*, 2011,80(2):462-470.
 - [5] BAO Y, YANG M, JIN C, et al. Preoperative hematologic inflammatory markers as prognostic factors in patients with glioma [J]. *World Neurosurg*, 2018,119:e710-716.
 - [6] BATASH R, ASNA N, SCHAFFER P, et al. Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review [J]. *Current Med Chem*, 2017,24(27):3002-3009.
 - [7] ADACHI-HAYAMA M, ADACHI A, SHINOZAKI N, et al. Circulating anti-filamin C autoantibody as a potential serum biomarker for low-grade gliomas [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 452.
 - [8] IVO D'URSO P, FERNANDO D'URSO O, DAMIANO GIANFREDA C, et al. miR-15b and miR-21 as circulating biomarkers for diagnosis of glioma [J]. *Curr Genomics*, 2015, 16(5):304-311.
 - [9] IWADATE Y, HAYAMA M, ADACHI A, et al. High serum level of plasminogen activator inhibitor-1 predicts histological grade of intracerebral gliomas [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(1b):415-418.
 - [10] SIFÓN M D R, MARCOLINI N, BARBER M J, et al. Lack of prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in early breast cancer [J]. *Breast Care (Basel)*, 2022, 17(6):546-553.
 - [11] ZAPAŁA P, GARBAS K, LEWANDOWSKI Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts nodal involvement in unfavourable, clinically non-metastatic prostate cancer patients and overall survival in pN1 patients [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):392.
 - [12] MINICI R, SICILIANO M A, AMMENDOLA M, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-c reactive protein ratio (LCR) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing chemoembolizations (TACE) of the liver: the unexplored corner linking tumor microenvironment, biomarkers and interventional radiology [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15(1):257.
 - [13] HUANG X, LIU Y, LIANG W, et al. A new model of preoperative systemic inflammatory markers predicting overall survival of osteosarcoma: a multicenter retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):1370.
 - [14] LEI Y Y, LI Y T, HU Q L, et al. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in gliomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):152.
 - [15] WANG D P, KANG K, LIN Q, et al. Prognostic significance of preoperative systemic cellular inflammatory markers in gliomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Trans Sci*, 2020, 13(1):179-188.
 - [16] WU Y, SONG Z, SUN K, et al. A Novel scoring system based on peripheral blood test in predicting grade and prognosis of patients with glioma [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11413-11423.
 - [17] ALI H, HARTING R, DE VRIES R, et al. Blood-based biomarkers for glioma in the context of gliomagenesis: a systematic review [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:665235.
 - [18] DIENER H C, GRAU A, BALDUS S. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale (a bridged and translated version) [J]. *Neurol Res Practice*, 2019, 1:1.
 - [19] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.
 - [20] ROXBURGH C S, MCMILLAN D C. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(6):1409-1412.
 - [21] ZENG W J, ZHANG L, CAO H, et al. A novel inflammation-related lncRNAs prognostic signature identifies LINC00346 in promoting proliferation, migration, and immune infiltration of

- glioma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 810572.
- [22] TOPKAN E, KUCUK A, SELEK U. Pretreatment pan-immune-inflammation value efficiently predicts survival outcomes in glioblastoma multiforme patients receiving radiotherapy and temozolomide [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 1346094.
- [23] MOREIN D, ERLICHMAN N, BEN-BARUCH A. Beyond cell motility: the expanding roles of chemokines and their receptors in malignancy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 952.
- [24] LI Y L, HUNG W C. Reprogramming of sentinel lymph node microenvironment during tumor metastasis [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29 (1): 84.
- [25] LI L, YU R, CAI T, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106939.
- [26] WANG G, WANG J, NIU C, et al. Neutrophils: new critical regulators of glioma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 927233.
- [27] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [28] GE X, XU M, CHENG T, et al. TP53I13 promotes metastasis in glioma via macrophages, neutrophils, and fibroblasts and is a potential prognostic biomarker [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 974346.
- [29] MASSEY S C, WHITMIRE P, DOYLE T E, et al. Sex differences in health and disease: a review of biological sex differences relevant to cancer with a spotlight on glioma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 498: 178-187.
- [30] LIAO P, OSTROM Q T, STETSON L, et al. Models of epigenetic age capture patterns of DNA methylation in glioma associated with molecular subtype, survival, and recurrence [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(7): 942-953.
- (收稿日期: 2023-03-02 修回日期: 2023-08-29)
(编辑: 石 芸)
-
- (上接第 3286 页)
- 37(27): 33-36.
- [19] 胡尚英, 冯瑞梅, 赵方辉, 等. 主动、被动吸烟与人乳头瘤病毒感染和宫颈高度癌前病变的关系: 一项多中心以人群为基础的横断面研究 [C]//中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤流行病学专业委员会, 中华医学会中华预防医学杂志编委会. 全国肿瘤流行病学和肿瘤病因学学术会议论文集. 天津: 中国抗癌协会, 2015.
- [20] SIOKOS A G, SIOKOU-SIOVA O, TZAFETAS I. Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners [J]. *Hell J Nucl Med*, 2019, 22(Suppl. 2): 184-190.
- [21] DANIELS V, PRABHU V S, PALMER C, et al. Public health impact and cost effectiveness of catch-up 9-valent HPV vaccination of individuals through age 45 years in the United States [J]. *Hum Vacc Immunother*, 2021, 17(7): 1943-1951.
- [22] 冯兰凤. 宫颈病变患者高危型人乳头瘤病毒感染状况及其危险因素 [J]. *慢性病学杂志*, 2021, 22(7): 1032-1034.
- [23] 范洁琳. HPV 感染与宫颈病变关系及相关危险因素研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [24] 彭雪, 胡丽娜. HPV 感染及危险因素的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(3): 168-170.
- [25] 宫迎迎, 周烨, 韩辉, 等. 济宁地区自然就诊妇女宫颈 HPV 感染型别调查及 HR-HPV 持续性感染危险因素分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(21): 1698-1702.
- [26] DE SANJOSÉ S, BROTONS M, PAVÓN M A. The natural history of human papillomavirus infection [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 47: 2-13.
- (收稿日期: 2023-04-18 修回日期: 2023-07-11)
(编辑: 冯 甜)