

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2026.01.003

# 乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌术后早期复发的危险因素分析及预测模型构建

张理想

(南阳市中心医院 普外微创外科病区, 河南南阳 473000)

**【摘要】目的** 探究乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌 (HBV-associated hepatocellular carcinoma, HBV-HCC) 术后早期复发的危险因素, 并构建预测模型。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于南阳市中心医院收治的行手术治疗的 HBV-HCC 患者 100 例, 根据患者术后 2 年内肿瘤复发情况将其分为复发组 ( $n=30$  例) 和非复发组 ( $n=70$  例)。比较两组患者年龄、性别、糖尿病、肝硬化、饮酒、血小板计数 (platelet count, PLT)  $<100 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)  $>2.5$ 、输血、手术切缘  $<1$  cm、肿瘤大小、手术方式、术中出血量、微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI)、程序性死亡蛋白配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 阳性、术后并发症、规律运动情况。**结果** 复发组手术切缘  $<1$  cm、MVI 阳性的患者占比以及术中出血量增多均显著高于非复发组 (均  $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示, 手术切缘  $<1$  cm、术中出血量增多、MVI 阳性是 HBV-HCC 术后早期复发的独立危险因素 [比值比 (odds ratio, OR) 分别为 2.752、2.258、1.863, 均  $P<0.05$ ]。受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析显示, 该模型预测值的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.914 (95%CI: 0.846~0.953), 灵敏度为 81.11%, 特异度为 92.32%。**结论** 手术切缘  $<1$  cm、术中出血量增多及 MVI 阳性均是 HBV-HCC 术后早期复发的独立危险因素。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒; 肝细胞癌; 早期复发; 危险因素; 预测模型

**【中图分类号】** R735.7

**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242 (2026) 01-0013-05

## Analysis of risk factors for early recurrence after surgery for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma and construction of a predictive model

ZHANG Lixiang

(Department of Minimally Invasive Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan, China)

**【Abstract】Objective** To explore the risk factors of early recurrence of HBV-associated hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) after operation and to build a prediction model. **Methods** A total of 100 patients with HBV-HCC who underwent surgical treatment at Nanyang Central Hospital from June 2021 to June 2024 were selected. Based on the postoperative recurrence status, the cohort was stratified into a recurrent cohort ( $n=30$ ) and a non-recurrent cohort ( $n=70$ ). The age, sex, diabetes, liver cirrhosis, drinking, platelet count (PLT)  $<100 \times 10^9/L$ , neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)  $>2.5$ , blood transfusion, margin  $<1$  cm, tumor size, operation mode, intraoperative blood loss, microvascular invasion (MVI), positive programmed death ligand 1 (PD-L1), postoperative complications and regular exercise were compared between the two groups. **Results** The rate of surgical margin  $<1$  cm and positive microvascular invasion, as well as the intraoperative blood loss in the recurrent group were significantly higher than those in the non-recurrent group (all  $P<0.05$ ). The results showed that the surgical margin  $<1$  cm, intraoperative blood loss and microvascular invasion were the independent risk factors for the early postoperative recurrence of HBV-associated HCC [odds ratio (OR) was 2.752, 2.258 and 1.863, all  $P<0.05$ ]. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) predicted by the model was 0.914 (95%CI: 0.846~0.953), the sensitivity was 81.11%, and the specificity was 92.32%. **Conclusion** Surgical margin  $<1$  cm, increased intraoperative blood loss and positive MVI are all the independent risk factors for early postoperative recurrence of HBV-HCC.

**【Key words】** Hepatitis B virus; Hepatocellular carcinoma; Early recurrence; Risk factors; Prediction model

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死

亡率长期居高不下。据世界卫生组织统计, 全球每年新发肝癌病例约 90 万例, 其中近 80% 发生于亚洲

收稿日期: 2025-07-28。

作者简介: 张理想, 本科, 研究方向: 乙肝相关性肝癌。E-mail: zhang451365258@163.com。

地区, 而乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是导致肝癌发生的最主要病因之一<sup>[1]</sup>。研究表明, 慢性 HBV 感染可通过诱导肝细胞持续炎症、纤维化及基因突变等机制, 显著增加肝癌发生风险, 50%~80% 的 HCC 病例与 HBV 感染相关<sup>[2]</sup>。尽管外科手术切除仍是目前早期 HCC 患者获得潜在治愈机会的首选治疗方式, 但术后高复发率仍是制约患者长期生存的关键问题。数据显示, HCC 患者术后 5 年复发率高达 50%~70%, 其中早期复发占 60% 以上, 且早期复发患者的中位生存期不足 1 年<sup>[3-4]</sup>。识别乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌 (HBV-associated hepatocellular carcinoma, HBV-HCC) 术后早期复发的危险因素并构建精准预测模型, 对优化术后管理策略、改善患者预后具有重要临床意义。近年来, 针对 HCC 术后复发的危险因素已有较多研究, 包括肿瘤生物学特征、术前血清学指标以及 HBV 相关参数等<sup>[5-6]</sup>。HBV-HCC 的复发机制复杂, 病毒活性、抗病毒治疗依从性及宿主免疫状态等动态因素对复发的影响尚未完全阐明<sup>[7-8]</sup>。本研究拟系统分析 HBV-HCC 患者术后早期复发的独立危险因素, 以期为个体化术后监测、辅助治疗决策及高危人群的早期干预提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于南阳市中心医院 HBV-HCC 术后患者 100 例, 其中男 66 例, 女 34 例, 平均年龄 (57.32±11.73) 岁。根据患者术后 2 年内肿瘤复发情况分为复发组 ( $n=30$ ) 和非复发组 ( $n=70$ )。本研究多因素分析纳入 3 个自变量, 依据多因素回归分析的样本量要求 (阳性样本量需为研究影响因素的 5~10 倍), 确定复发组样本量为 15~30 例。纳入标准: ①患者需通过术后病理检查确诊为 HCC, 并接受根治性肝切除术; ②术前确诊为 HBV-HCC, 且符合中国肝癌分期标准 (如 AJCC 分期); ③术前体能状态良好, 可配合完成手术及术后随访。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤; ②严重并发症或姑息性手术; ③围手术期死亡或术后生存时间短。本研究已通过南阳市中心医院伦理委员会审核批准, 并通过患者及其家属知情同意。

### 1.2 HBV-HCC 术后早期复发标准

早期复发: HCC 根治性切除术后 2 年内出现的

肿瘤复发。其生物学本质多与术前已存在的微转移灶或手术未能彻底清除的侵袭性病灶相关, 反映原发肿瘤的恶性潜能及手术局限性。

晚期复发: 术后 2 年后出现的复发, 多与肝硬化背景下的新生肿瘤或持续 HBV 感染诱导的肝细胞癌变相关, 体现宿主微环境与病毒因素的长期作用。

影像学或病理学确诊: 术后新出现的肝内或肝外病灶需通过增强 CT/MRI 或组织活检证实为 HCC, 并排除转移性 HCC 或其他恶性肿瘤可能。

复发模式: ①肝内复发: 包括原位复发 (原手术切缘附近) 或异位复发 (非原发肿瘤肝段的新发病灶); ②肝外转移: 如肺、骨、淋巴结等远处转移, 需结合临床分期及术前转移风险评估进行归类。

### 1.3 影响因素确定和资料收集

通过 PubMed/Embase 检索近 5 年 HBV-HCC 术后复发的相关研究 (关键词: HBV, HCC recurrence, risk factors), 提取高频报道的危险因素作为候选变量。

病理生理机制关联: ①肝硬化: 通过激活肝星状细胞促进纤维化微环境, 增加残余肝组织癌变风险。②血小板计数 (platelet count, PLT) < 100 × 10<sup>9</sup>/L: 反映门静脉高压及脾功能亢进, 提示肝储备功能不足和潜在微转移倾向。③中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) > 2.5: NLR 升高提示全身炎症反应, 与免疫逃逸和肿瘤进展相关。

多学科共识: 结合肝胆外科、肝病科专家意见, 纳入手术相关变量, 因术中出血量 > 800 ml 可能增加输血需求并诱发机体免疫抑制, 而手术切缘 < 1 cm 的安全边界不足, 会直接增加肿瘤残余病灶的风险。

人口学与代谢因素。①年龄 > 60 岁: 衰老伴随免疫功能下降 (T 细胞耗竭) 及 DNA 修复能力减弱, 促进微转移灶进展。②糖尿病: 高胰岛素血症激活胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 通路, 促进肿瘤细胞增殖; 糖基化终产物破坏细胞外基质稳态。③饮酒: 乙醇代谢产物乙醛直接损伤肝细胞 DNA, 并与 HBV 协同促进氧化应激。

微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI): 肿瘤细胞侵入血管形成癌栓, 是肝内播散的核心机制。

程序性死亡蛋白配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 阳性; 肿瘤细胞表达 PD-L1 抑制 T 细胞活性, 削弱术后免疫清除能力。

#### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件分析数据, 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间数据经正态性检验符合正态分布, 采用独立样本  $t$  检验评估。通过二元 Logistic 回归确定 HBV-HCC 术后早期复发的危险因素, 并建立预测模型。通过 R4.2.2 软件绘制 Nomogram 图, 通过受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线评估模型区分度, 校准曲线评价校准度, 输出 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI)。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组一般资料比较

复发组手术切缘  $< 1$  cm、MVI 阳性的患者占比以及术中出血量增多均显著高于非复发组 (均  $P < 0.05$ ) (表 1)。

表 1 2 组一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例 (%) ]

指标	复发组 (n=30)	非复发组 (n=70)	$t/\chi^2$	P
年龄	57.42 ± 12.64	57.98 ± 11.73	0.214	0.831
性别				
男	20 (66.67)	46 (65.71)		
女	10 (33.33)	24 (34.29)	0.008	0.927
糖尿病	10 (33.33)	15 (21.43)	1.587	0.208
肝硬化	11 (36.67)	21 (30.00)	0.429	0.513
饮酒	5 (16.67)	11 (15.71)	0.014	0.905
PLT $< 100 \times 10^9/L$	18 (60.00)	25 (35.71)	2.473	0.116
NLR $> 2.5$	15 (50.00)	35 (50.00)	0.000	1.000
输血	14 (46.66)	30 (42.86)	0.391	0.532
手术切缘 $< 1$ cm	11 (33.33)	12 (17.14)	4.520	0.034
肿瘤大小 (cm)	5.81 ± 2.13	5.65 ± 1.52	0.426	0.671
手术方式				
开腹	17 (56.67)	38 (54.29)		
腹腔镜	13 (43.33)	32 (45.71)	0.048	0.826
术中出血量 (ml)	380.76 ± 160.72	280.82 ± 120.32	3.429	0.001
MVI 阳性	17 (56.67)	23 (32.86)	4.960	0.026
PD-L1 阳性	13 (43.33)	18 (20.00)	3.048	0.081
术后并发症	11 (36.67)	23 (32.86)	0.640	0.424
规律运动	5 (16.67)	11 (15.71)	0.014	0.905

注: PLT 为血小板计数; NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值; MVI 为微血管侵犯; PD-L1 为程序性死亡蛋白配体-1。

### 2.2 HBV-HCC 患者术后早期复发危险因素分析

将上述资料中有统计学意义的变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 手术切缘  $< 1$  cm、术

中出血量增多、MVI 阳性均是 HBV-HCC 术后早期独立复发的危险因素[比值比 (odds ratio, OR) 分别为 2.752、2.258、1.863, 均  $P < 0.05$ ] (表 2)。

表 2 HBV-HCC 术后早期复发的 Logistic 回归分析

指标	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95% CI
手术切缘 $< 1$ cm	1.012	0.371	7.445	0.006	2.752	1.329~5.694
术中出血量增多	0.814	0.324	6.319	0.012	2.258	1.196~4.261
MVI	0.622	0.219	8.071	0.004	1.863	1.212~2.862
常量	3.567	0.522	0.634	0.521	1.784	—

注: HBV-HCC 为乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌; MVI 为微血管侵犯; OR 比值比; 95% CI 为 95% 置信区间。

### 2.3 HBV-HCC 患者术后早期复发风险可视化模型建立和校准

根据 Logistic 回归分析的结果, 建立 HBV-HCC 患者术后早期复发风险预测模型, 绘制列线图 (图 1)。

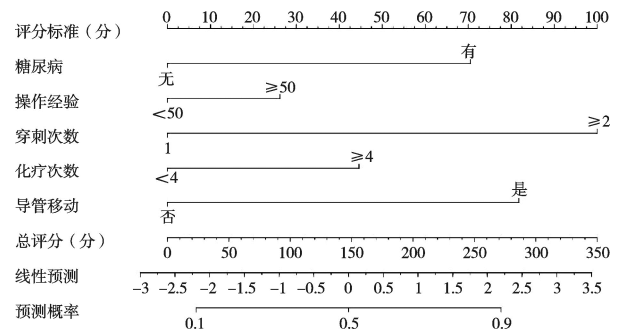


图 1 HBV-HCC 患者术后早期复发风险预测列线图

注: HBV-HCC 为乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌。

### 2.4 HBV-HCC 术后早期复发风险的 ROC 曲线

分析 ROC 曲线分析显示, 该模型预测值的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.914 (95% CI: 0.846~0.953), 灵敏度为 81.11%, 特异度为 92.32% (图 2)。

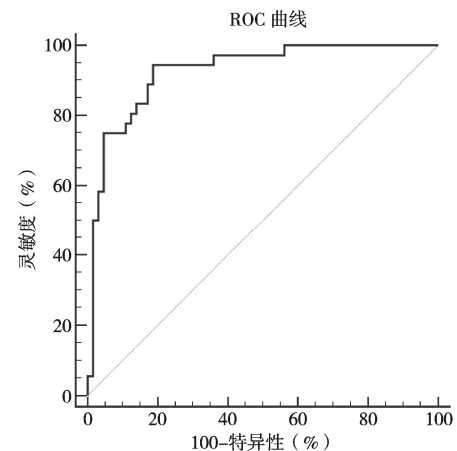


图 2 HBV-HCC 患者术后早期复发风险的 ROC 曲线

注: HBV-HCC 为乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌; ROC 为受试者操作特征。

### 3 讨论

本研究针对 HBV-HCC 术后早期复发, 系统分析 100 例患者的临床病理特征、病毒学及免疫相关因素, 并基于多因素 Logistic 回归分析结果构建复发风险预测模型。研究结果显示, 手术切缘 < 1 cm、术中出血量增多及 MVI 阳性是术后早期复发的独立危险因素。

本研究中手术切缘不足的患者早期复发风险显著升高, 与既往研究一致<sup>[9-11]</sup>。HBV-HCC 常伴随肝内微转移灶, 尤其是肿瘤包膜不完整或存在卫星结节时, 手术切缘过窄易导致残留病灶。值得注意的是, 本研究中的 HBV-HCC 患者多合并肝硬化, 盲目扩大手术切缘可能增加术后肝衰竭的发生风险, 因此临床需兼顾肿瘤根治性与患者残余肝储备功能<sup>[12-14]</sup>。建议术前通过三维影像评估肿瘤浸润范围, 结合吲哚菁绿清除率个体化制定手术方案。本研究中复发组术中出血量显著高于非复发组, 术中失血量增多会显著增加术后早期复发风险, 因大量失血可引发肝细胞缺血-再灌注损伤, 促进炎症因子释放, 进而激活残余肿瘤细胞的增殖与侵袭。输血需求增加导致免疫抑制, 削弱机体抗肿瘤免疫应答<sup>[15-16]</sup>。表明术中精细解剖及控制性低中心静脉压技术对改善预后的重要性。MVI 阳性患者复发风险升高 1.863 倍, 与 HCC 侵袭转移的核心病理过程相符。MVI 表明肿瘤细胞已侵入门静脉或肝静脉分支, 通过循环肿瘤细胞播散至远处肝段<sup>[17]</sup>。针对 MVI 阳性患者, 术后辅助治疗可能改善预后, 但需进一步临床试验加以验证。

本研究未发现肝硬化、糖尿病等因素与 HBV-HCC 术后早期复发存在显著相关性, 与该结果与部分文献结论存在差异<sup>[18-19]</sup>。纳入患者均接受规范抗病毒治疗, 有效抑制 HBV 复制, 降低肝硬化背景下的新生癌变风险。糖尿病对肝癌术后复发的影响可能通过胰岛素抵抗通路介导, 而本研究未纳入糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 等动态代谢指标, 可能导致两者的关联性被低估<sup>[20-22]</sup>, 后续需扩大样本量, 并结合肿瘤浸润淋巴细胞检测结果进一步深入研究。本研究构建的列线图模型整合了手术

切缘、术中出血量、MVI 这三项手术及病理核心指标, 具有较高的区分度与校准度, 其预测效能优于传统 TNM 分期系统。术前可通过影像学检查结合肝穿刺活检评估 MVI 发生风险, 为个体化手术方案的制定提供依据; 术后可根据患者术中出血量及手术切缘状态进行复发风险分层管理, 对高危患者适当缩短影像学随访间隔或及时启动术后辅助治疗。本研究存在一定局限性: 单中心回顾性设计可能导致选择偏倚, 未纳入 HBV DNA 载量、抗病毒治疗应答等动态病毒学指标, 可能遗漏关键预测因子, 且样本量较小。

本研究通过多因素分析揭示手术切缘 < 1cm、术中出血量增多及 MVI 阳性均是 HBV-HCC 术后早期复发的独立危险因素, 并成功构建基于列线图的复发风险预测模型。该模型具有良好的临床应用价值, 可辅助个体化术后管理决策, 但因本研究未纳入 HBV DNA 载量、抗病毒治疗应答等病毒学指标, 后续需通过多中心、大样本研究优化模型参数, 并深入探索病毒学及免疫因素对 HBV-HCC 术后复发的调控机制, 以实现对患者更精准的复发风险分层及个体化干预。

#### 参考文献

- [1] 朱晓青, 丁冠融. 预测肝癌患者微血管侵犯、术后转归和复发的 CT 放射组学模型[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2024, 22(6): 107-110.
- [2] 方宁波, 陈伟力. 老年肝癌患者 TACE 术后早期复发的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (21): 5215-5218.
- [3] LINYE H, ZIJING X, XIAOYUN Z, *et al.* Tenofovir versus entecavir on the prognosis of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma after surgical resection: a randomised controlled trial[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(10):3032-3041.
- [4] XU X F, DIAO Y K, ZENG Y Y, *et al.* Association of severity in the grading of microvascular invasion with long-term oncological prognosis after liver resection for early-stage hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study from a hepatitis B virus-endemic area[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(4):841-849.
- [5] 胡相友, 易明超, 卢攀. 肝癌切除术和 TACE 治疗后肿瘤复发的预测模型构建与评估[J]. 现代医学, 2022, 50 (1): 41-46.
- [6] 鲍建亨, 尚海涛, 郝成飞, 等. 肝癌组织中 IL-26 水平对乙肝相关肝癌术后患者的预后判断价值[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29 (10): 511-516.
- [7] HAO X, XU L, LAN X, *et al.* Impact of hepatic inflammation and fibrosis on the recurrence and long-term survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):475.
- [8] 刘鹏, 裴金宇, 曹广华, 等. 开腹肝癌根治性切除术后血糖水平

- 对早期复发的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(12): 1533-1537.
- [9] 蒋芬琴, 杨朝凤, 廖重红, 等. LR-M 与 LR-4/5 肝癌的 MRI 影像特征对比及术后早期复发评估[J]. 临床放射学杂志, 2025, 44(2): 320-326.
- [10] HUYNH C N, TSAI Y C, TSAI M J, *et al.* Impact of concurrent MASLD on early-stage HCC following curative resection in chronic hepatitis B[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(9):4567-4579.
- [11] 韦洋, 赵远权, 王小波, 等. BCLC0/A 期肝细胞癌患者术后辅助治疗后早期复发风险分析及预测模型建立[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2025, 19(2): 157-161.
- [12] LI C L, HSU C L, LIN Y Y, *et al.* HBV DNA Integration into Telomerase or MLL4 Genes and TERT Promoter Point Mutation as Three Independent Signatures in Subgrouping HBV-Related HCC with Distinct Features[J]. *Liver Cancer*, 2023, 13(1):41-55.
- [13] 李鑫, 李乐, 陈金明, 等. 基于 Meta 分析构建肝癌微血管侵犯的术前预测模型[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2025, 14(1): 74-80.
- [14] 邓宏哲, 陈昆, 张鹏, 等. GRP-78、RRBP1 在原发性肝癌组织中的表达及其与术后早期复发的关联[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(12): 1127-1131.
- [15] HUO R R, PAN L X, WU P S, *et al.* Prognostic value of aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio in hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. *BJS Open*, 2024, 8(1):zrad155.
- [16] 隋永博, 周立芳, 陈金玲, 等. 术前 MPV/PLT 预测肝癌消融术后早期复发的效能[J]. 青岛大学学报(医学版), 2024, 60(6): 907-911.
- [17] 梅蓉, 蒋成, 解维婷. 原发性肝癌切除术后复发患者肠道和舌苔菌群变化特征及相关性分析[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(10): 1685-1688.
- [18] 汪啸弘, 鲍浩宇, 高之心, 等. 肿瘤标志物与血清指标水平对肝癌根治术后生存复发的预测价值研究[J]. 肝胆外科杂志, 2024, 32(5): 358-364.
- [19] 杨吴翰, 王淑彬, 陈耀文, 等. 铜死亡相关基因 LIPT1 对中国肝癌分期 I a 期肝细胞癌术后复发的预测价值[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(10): 1181-1187.
- [20] 陈恕, 吉九威, 刘晓宇, 等. 术前白细胞衍生性指标对肝癌介入术后早期复发的预测价值研究[J]. 河北医学, 2024, 30(9): 1555-1559.
- [21] 裴文晓. 旋转 DSA、DSA 在原发性肝癌早期诊断和 TACE 介入治疗中的应用价值[J]. 河北医药, 2024, 46(18): 2825-2827, 2831.
- [22] 慕喜喜, 李静, 张玄, 等. 血清长链非编码 RNA 肺癌相关转录本 1、微 RNA-514b-3p、甲胎蛋白检测对早期肝癌根治术后复发的预测价值分析[J]. 安徽医药, 2024, 28(9): 1856-1861.