



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(7):772-779.

· 专题研究 ·

肝细胞癌微血管侵犯危险因素分析及术前预测列线图模型构建

邓家仲, 茆卫东

(安徽医科大学附属省立医院 肝脏外科, 安徽 合肥 230001)

摘要

背景与目的: 术前有效预测微血管侵犯 (MVI) 对肝细胞癌 (HCC) 患者的临床决策、术后辅助治疗和全面的预后评估具有重要的临床价值。因此, 本研究探讨 HCC 合 MVI 的危险因素并建立术前风险预测列线图模型, 以期为临床提供参考。

方法: 回顾分析 2017 年 1 月—2020 年 11 月安徽省立医院收治的 535 例 HCC 患者临床资料, 将患者按入院时间分为模型组 (433 例), 验证组 (102 例)。进行单因素和多因素分析, 以确定 MVI 的独立危险因素, 应用 R 软件建立预测术前 HCC 的 MVI 风险的列线图模型, 用 Bootstrap 法进行模型的内部验证, 用验证组进行模型的外部验证, 采用一致性指数、校正曲线及受试者工作特征 (ROC) 曲线来评估列线图的预测价值。

结果: 模型组多因素分析显示, NLR>2.282 ($OR=1.864$, 95% $CI=1.184\sim 2.933$)、GGT>60 IU/L ($OR=2.554$, 95% $CI=1.631\sim 4.001$)、lgAFP ($OR=1.455$, 95% $CI=1.21\sim 1.75$)、肿瘤大小 ($OR=1.177$, 95% $CI=1.084\sim 1.277$)、无完整假包膜 ($OR=2.019$, 95% $CI=1.286\sim 3.171$) 是术前预测 HCC 患者 MVI 的独立危险因素, 并以此建立的列线图模型一致性指数在模型组和验证组分别为 0.785 (95% $CI=0.742\sim 0.828$)、0.824 (95% $CI=0.737\sim 0.91$)。模型与校准预测曲线贴合良好, 通过 Youden 指数计算出列线图的最佳临界值为 103 分, 临界值下的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值在模型组分别为 86%、61%、67% 和 82%, 在验证组中分别为 82%、56%、53% 和 83%。

结论: NLR>2.282、GGT>60 IU/L、lgAFP、肿瘤大小、无完整假包膜是 HCC 发生 MVI 的独立影响因素, 以此建立的列线图模型术前预测 MVI 效能良好, 可直观的分析术前合并微血管侵犯的发生风险, 甄别出高风险人群。

关键词

癌, 肝细胞; 肿瘤浸润; 危险因素; 列线图

中图分类号: R735.7

Analysis of risk factors for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma and construction of preoperative predictive nomogram

DENG Jiazhong, JIA Weidong

(Department of Hepatic Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

基金项目: 2019 年中国科学院科技促进发展局 STS 计划重点基金资助项目 (KFJ-STZ-ZDTP-080); 安徽省重点研究与开发计划基金资助项目 (1704a0802150)。

收稿日期: 2021-02-07; **修订日期:** 2021-06-10。

作者简介: 邓家仲, 安徽医科大学附属省立医院硕士研究生, 主要从事肝脏外科临床研究。

通信作者: 茆卫东, Email: jwd1968@sina.com

Abstract

Background and Aims: For patients with hepatocellular carcinoma (HCC), the effective prediction of presence or absence of microvascular invasion (MVI) is of great importance in clinical decision making, postoperative adjuvant therapy and systematic prognostic evaluation. Therefore, this study was conducted to investigate the risk factors for MVI in HCC and to establish a preoperative predictive nomogram, so as to provide a clinical reference.

Methods: The clinical data of 535 patients with HCC treated in Anhui Provincial Hospital from January 2017 to November 2020 were retrospectively analyzed. According to admission time, they were divided into model group (433 cases) and validation group (102 cases). Univariate and multivariate analyses were carried out to determine the independent risk factors for MVI. R software was used to establish a nomogram model to predict the preoperative MVI risk of hepatocellular carcinoma. Bootstrap analysis was used for internal validation of the model, and validation group was used for external validation of the model. C-index, calibration and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive value of the nomogram.

Results: In the model group, multivariate analysis showed that $NLR > 2.282$ ($OR = 1.864$, 95% $CI = 1.184-2.933$), $GGT > 60$ IU/L ($OR = 2.554$, 95% $CI = 1.631-4.001$), $IgAFP$ ($OR = 1.455$, 95% $CI = 1.21-1.75$), tumor size ($OR = 1.177$, 95% $CI = 1.084-1.277$) and absence of complete capsule ($OR = 2.019$, 95% $CI = 1.286-3.171$) were independent risk factors for preoperative prediction of MVI in patients with HCC. The C-index of the nomogram model established based on above factors were 0.785 (95% $CI = 0.742-0.828$) and 0.824 (95% $CI = 0.737-0.91$) in model group and validation group, respectively. The model fitted well with the calibration prediction curve. Based on the Youden index, the optimal critical value of the nomogram was 103. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value under the critical value were 86%, 61%, 67% and 82% in the model group, and 82%, 56%, 53% and 83% in the validation group, respectively.

Conclusion: $NLR > 2.282$, $GGT > 60$ IU/L, $IgAFP$, tumor size and absence of complete capsule were the independent risk factors for MVI in HCC. The established nomogram has a good preoperative performance in predicting MVI, which can directly analyze the preoperative risk of MVI and identify the high-risk population.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Neoplasm Invasiveness; Risk Factors; Nomograms

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 是第三大癌症致死的病因^[1]。由于 HCC 早期临床症状并不明显, 很多患者被确诊时已为中晚期, 错过了最佳的治疗时间, 行根治性手术切除术后 5 年复发率高达 70%, 即使行肝移植术仍有 25% 复发率^[2-3]。微血管侵犯 (microvascular invasion, MVI) 是在显微镜下于内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团^[4]。大多数早期复发的患者最终病理提示 MVI 阳性, 因此 MVI 常作为 HCC 切除和移植术后复发的关键预测因素^[5]。目前 MVI 发生分子机制尚不明确, 且只能通过病理学检查证实^[6]。近年来, 相关研究表明血清肿瘤标志物、炎症指标、血清蛋白

标志物、微小 RNA 等实验室检查可作为 MVI 的预测因子, 另外 CT、磁共振、放射组学等影像学方法对术前 MVI 的预测也有较好的效果^[7-8]。然而, 目前仍缺少能够有效预测 HCC 患者 MVI 并在临床上广泛普及的方法。

术前有效预测 MVI 对 HCC 患者的临床决策、术后辅助治疗和全面的预后评估具有重要的临床价值。本研究希望通过回顾分析安徽省立医院 2017 年 1 月—2020 年 11 月入院行根治术的 535 例 HCC 患者术前的相关临床指标和影像学资料, 研究旨在探讨 MVI 的危险因素, 并根据术前危险因素建立术前预测 HCC 患者合并 MVI 的列线图模型, 以期指导临床实践。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾分析安徽省立医院2017年1月—2020年11月入院行肝癌根治术的535例HCC患者的临床资料，男447例（83.6%），女88例（16.4%）。按入院时间将2017年1月—2019年12月433例HCC患者归为模型组，2020年1月—2020年11月102例HCC患者归为验证组。纳入标准：(1)行肝切除手术且术后病理诊断为HCC；(2)术前未行肝癌相关治疗如：肝脏手术、介入治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗等；(3)术前Child-Pugh分级为A或B级；(4)临床病理资料完整。排除标准：(1)合并有其他非HCC恶性肿瘤；(2)近期存在感染性疾病；(3)有明显出血史患者；(4)有血液系统疾病的患者；(5)合并门脉癌栓。本研究已通过安徽省立医院伦理委员会审批。

1.2 观察指标

(1)一般资料：性别、年龄、肝硬化、乙肝或丙肝感染等。(2)术前实验室检验：中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血小板计数、纤维蛋白原、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、谷氨酰转氨酶（GGT）、甲胎蛋白（AFP）、IgAFP（将AFP进行以10为底的对数转换）、白蛋白（ALB）、乙肝病毒脱氧核糖核酸（HBV-DNA）等。(3)炎症比值指标：纤维蛋白原/白蛋白比值（FAR）、中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）、血小板/淋巴细胞比值（PLR）。(4)术前影像学检查：肿瘤大小取CT或磁共振最大肿瘤直径；肿瘤数目；完整假包膜为在增强CT或MRI上表现为门静脉期或延迟期HCC边缘完整环形强化影，无完整假包膜包括除外完整假包膜的所有病例。

1.3 统计学处理

数据用IBM SPSS 24.0和R4.1.0软件处理。连续变量表示为平均值±标准差，分类变量表示为频率。利用受试者工作特征（receiver operating characteristic curve, ROC）曲线，通过计算Youden指数的最大值确定各指标对MVI预测的最佳临界值。单因素的分析计量资料采用*t*检验，计数资料应用 χ^2 检验进行分析得出结果差异预测因素，多因素Logistic回归模型方法采用逐步向前法，分析HCC患者发生MVI的独立危险因素，使用比值比

（OR）和95%可信区间（CI）评价其相关性。并使用R4.1.0软件根据多因素分析结果建立列线图模型，使用一致性指数（C-index）为了量化列线图的辨别力，并使用带有1000个自举样品的校准曲线和外部验证来测量列线图的准确性。通过Youden指数确定模型预测MVI的最佳临界值及对灵敏度、特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型组预测HCC患者MVI各项指标的最佳临界值

利用ROC曲线确定预测MVI的最佳临界值，中性粒细胞绝对值 $>2.895 \times 10^9/L$ 、淋巴细胞绝对值 $>1.215 \times 10^9/L$ 、纤维蛋白原 $>3.355 \text{ g/L}$ 、NLR >2.282 、PLR >138.47 、FAR >0.0751 。本研究中GGT $>60 \text{ IU/L}$ 、ALT $>50 \text{ IU/L}$ 、AST $>45 \text{ IU/L}$ ，指标界值采用安徽省立医院实验室检查正常范围上限。

2.2 模型组HCC患者MVI的危险因素分析

本研究模型组共纳入433例HCC患者，男363例，女70例；年龄26~86岁；HCC单发370例，多发63例；肿瘤直径（ 5.87 ± 3.27 ）cm。术后病理提示223例（51.5%）患者MVI阳性，210例（48.5%）患者MVI阴性。单因素分析（表1）：年龄 ≤ 60 岁、中性粒细胞绝对值 $>2.895 \times 10^9/L$ ，纤维蛋白原 $>3.355 \text{ g/L}$ 、GGT $>60 \text{ IU/L}$ 、ALT $>50 \text{ IU/L}$ 、AST $>45 \text{ IU/L}$ 、NLR >2.282 、PLR >138.47 、FAR >0.0751 、IgAFP、肿瘤大小、无完整假包膜与MVI相关。采用逐步向前法对上述指标进行多因素Logistic回归分析结果显示（表2）：NLR >2.282 （OR=1.864，95% CI=1.184~2.933）、GGT $>60 \text{ IU/L}$ （OR=2.554，95% CI=1.631~4.001）、IgAFP（OR=1.455，95% CI=1.21~1.75）、肿瘤大小（OR=1.177，95% CI=1.084~1.277）、无完整假包膜（OR=2.019，95% CI=1.286~3.171）是MVI发生的独立危险因素。

2.3 建立列线图模型并验证

根据模型组多因素Logistic回归分析的结果，将NLR >2.282 、GGT $>60 \text{ IU/L}$ 、IgAFP、肿瘤大小、无完整假包膜这5个预测因子纳入术前预测HCC患者合并MVI的列线图模型。构建好列线图后将数据纳入模型，每个指标的数值对应相应得分，每个指标分数相加得到总分，后将总分根据列线图转化为MVI的预测概率（图1）。

表1 HCC患者术前预测MVI的单因素分析
Table 1 Univariable analysis of MVI presence based on preoperative data

| 因素 | MVI阴性(n=210) | MVI阳性(n=223) | χ^2/t | P |
|---|--------------|--------------|------------|--------|
| 男性[n(%)] | 176(83.8) | 187(83.9) | 0.000 176 | 0.989 |
| 年龄<60岁[n(%)] | 106(50.5) | 134(60.1) | 4.046 | 0.044 |
| 乙肝病史[n(%)] | 159(75.7) | 180(80.7) | 1.593 | 0.207 |
| 丙肝病史[n(%)] | 1(0.5) | 3(1.2) | 0.196 | 0.658 |
| 肝硬化[n(%)] | 135(64.3) | 154(69.1) | 1.11 | 0.292 |
| 中性粒细胞绝对值>2.895×10 ⁹ /L[n(%)] | 100(47.6) | 138(61.9) | 8.89 | 0.003 |
| 淋巴细胞绝对值>1.215×10 ⁹ /L[n(%)] | 67(31.9) | 89(39.9) | 3.007 | 0.083 |
| 血小板计数<100×10 ⁹ /L[n(%)] | 48(22.9) | 50(22.4) | 0.012 | 0.914 |
| 纤维蛋白原>3.355 g/L[n(%)] | 28(13.3) | 64(28.7) | 4.281 | <0.001 |
| GGT>60 IU/L [n(%)] | 87(37.1) | 149(66.8) | 38.181 | <0.001 |
| ALT>50 IU/L [n(%)] | 37(17.6) | 64(28.7) | 7.425 | 0.006 |
| AST>45 IU/L [n(%)] | 43(20.5) | 100(44.8) | 29.032 | <0.001 |
| NLR>2.282 [n(%)] | 66(31.4) | 115(51.6) | 18.034 | <0.001 |
| PLR>138.47 [n(%)] | 34(16.2) | 62(27.8) | 8.452 | 0.004 |
| FAR>0.0751 [n(%)] | 43(20.5) | 82(36.8) | 13.985 | <0.001 |
| lgAFP(ng/mL, $\bar{x} \pm s$) | 1.62±1.14 | 2.39±1.35 | -6.42 | <0.001 |
| 肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$) | 4.64±2.67 | 7.02±3.07 | -8.1 | <0.001 |
| 肿瘤数目>1 [n(%)] | 26(12.4) | 37(16.6) | 1.543 | 0.214 |
| 无完整假包膜[n(%)] | 114(54.3) | 161(72.2) | 14.972 | <0.001 |

表2 术前预测MVI的多因素分析
Table 2 Multivariate analysis of MVI presence based on preoperative data

| 因素 | β | OR(95% CI) | P |
|--------------|---------|--------------------|-------|
| NLR>2.282 | 0.622 | 1.864(1.184~2.933) | <0.05 |
| GGT>60 IU/L | 0.938 | 2.554(1.631~4.001) | <0.05 |
| lgAFP(ng/mL) | 0.375 | 1.455(1.21~1.75) | <0.05 |
| 肿瘤大小(cm) | 0.163 | 1.177(1.084~1.277) | <0.05 |
| 无完整假包膜 | 0.703 | 2.019(1.286~3.171) | <0.05 |
| 常量 | -2.785 | 0.062 | <0.05 |

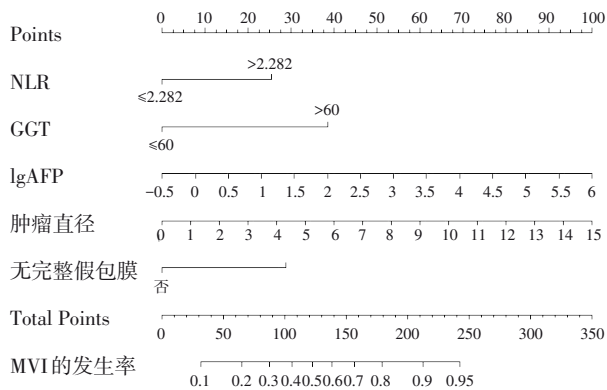


图1 预测HCC患者MVI风险的列线图

Figure 1 Nomogram for preoperative prediction of the risk of MVI in HCC

2.4 模型组与验证组的校准曲线

自动抽样法随机抽样1 000次进行内部验证,

利用验证组数据进行外部验证,模型组与验证组校准曲线中标准曲线与校准预测曲线基本贴近(图2),表示根据该模型得出的MVI的预测值与实际情况一致性良好。

2.5 ROC曲线分析列线图的预测价值

计算得出模型组的一致性指数为0.785(95% CI=0.742~0.828)(图3A),验证组的一致性指数为0.824(95% CI=0.737~0.91)(图3B)。通过Youden指数计算出列线图最佳的总分截断值103,总分在这之上的划分为MVI高风险人群,在这之下的划分为MVI低风险人群。临界值下的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值在模型组分别为86%、61%、67%和82%,在验证组中分别为82%、56%、53%和83%(表3)。

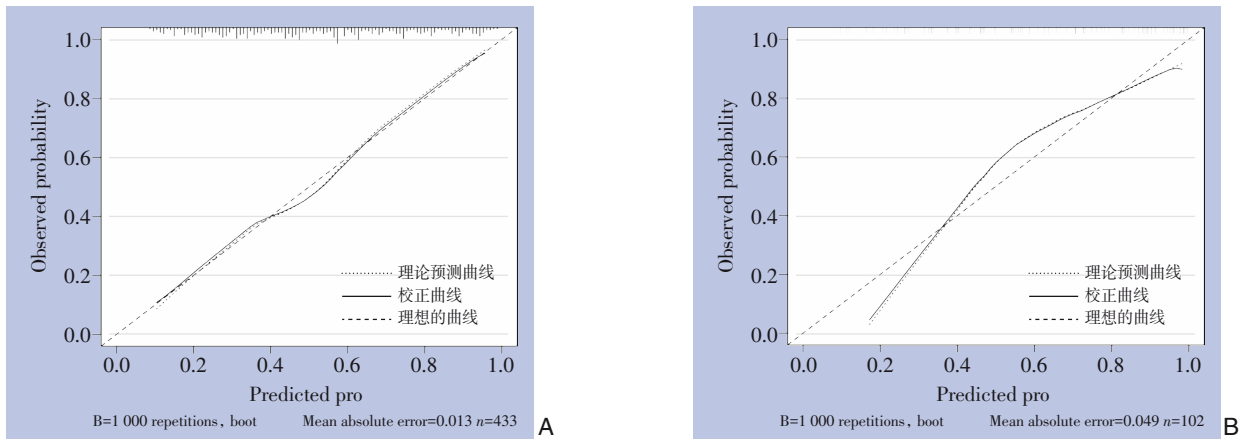


图2 校准曲线

A: 模型组; B: 验证组

Figure 2 Calibration curves

A: Model group; B: Validation group

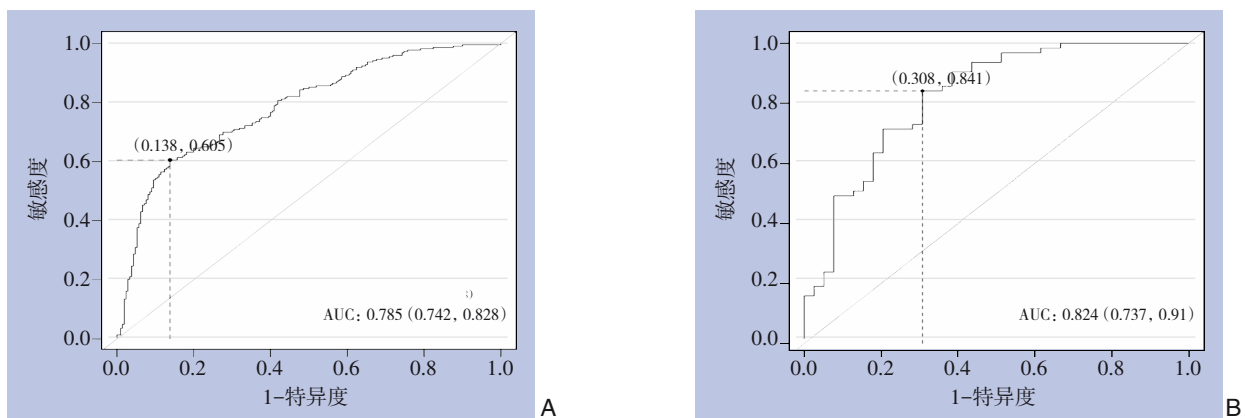


图3 ROC曲线

A: 模型组; B: 验证组

Figure 3 ROC curves

A: Model group; B: Validation group

表3 列线图预测HCC患者合并MVI的准确性

Table 3 Accuracy of the nomogram in predicting HCC patients with MVI

| 指标 | 模型组(95% CI) | 验证组(95% CI) |
|----------|--------------------|-------------------|
| 一致性指数 | 0.785(0.742~0.828) | 0.824(0.737~0.91) |
| 最佳临界值 | 103 | 103 |
| 敏感度(%) | 86(81~91) | 82(66~92) |
| 特异度(%) | 61(54~67) | 56(42~68) |
| 阳性预测值(%) | 67(61~73) | 53(40~66) |
| 阴性预测值(%) | 82(76~88) | 83(69~93) |
| 阳性似然比 | 2.18(1.84~2.59) | 1.85(1.35~2.52) |
| 阴性似然比 | 0.23(0.16~0.33) | 0.32(0.16~0.65) |

3 讨论

微血管侵犯已是公认的HCC患者不利的预测因子。随着认识的不断加深,其临床意义越来越被重视^[9],是肝癌治疗方案选择、评估复发风险、

推测患者预后的重要参考依据^[8,10]。在指导是否进行肝移植术,解剖性肝切除术,扩大手术切缘及新辅助化疗中有着重要的临床价值^[11-14]。然而,国内外对MVI的术前预测仍没有统一的方案或标准。

Zeng等^[15]通过Meta分析得出术前较高的NLR水平与肝细胞癌微血管浸润的风险呈正相关。本研究中通过对HCC患者术前的相关炎症指标进行分析,发现 $NLR > 2.282$ ($OR = 1.976$, $95\% CI = 1.264 \sim 3.090$)是HCC患者发生MVI的独立危险因素,这与任家书等^[16]的研究结果一致。肿瘤相关中性粒细胞和肿瘤浸润性淋巴等组分是肝癌免疫微环境的组成部分,在肝癌进程和免疫逃逸等过程中发挥着重要作用^[17]。炎症不仅可以影响肿瘤的微环境,同时还可以促进血管侵犯^[18]。炎性细胞在其中发挥着重要作用,其可以增加肿瘤周围的生长和生存因子,促进血管和淋巴管生成使肿瘤进展^[19]。

GGT是临床中常见的反映肝细胞损伤的指标,但因其特异度比较低很容易被忽略。本研究中,血清GGT>60 IU/L ($OR=2.554$, $95\% CI=1.631\sim4.001$)与MVI密切相关,这可能与肿瘤栓子的细胞将GGT直接分泌到血液中有关^[20]。GGT是否与MVI有关仍存在一定争议。Zhao等^[21]证实,血清GGT水平与HCC患者的长期生存和血管侵袭有关,并将GGT>130 IU/L ($OR=19.779$, $95\% CI=5.888\sim66.440$)作为MVI的术前预测因子。然而在梁志银等^[22]的研究中,GGT>30 IU/L虽然在单因素分析中有统计意义($OR=1.672$, $95\% CI=1.102\sim2.537$),在多因素研究中对MVI的预测并不能发挥作用,这可能与截断值和其他预测因子不同有关。

此外,本研究中还发现IgAFP ($OR=1.455$, $95\% CI=1.21\sim1.75$)是MVI的独立危险因素。血清AFP作为预测早期MVI的重要血清学指标已得到广泛认可,但不同研究者AFP截断值存在差异,以AFP为20 $\mu\text{g/L}$ ^[23]、100 $\mu\text{g/L}$ ^[11]、或400 $\mu\text{g/L}$ ^[21]为截断值,对MVI均有较好的预测效能,在本研究中通过对AFP进行对数转换后能有较好的检验效能。

多项目研究^[11, 24]证实肿瘤直径和MVI的发生是密切相关的,本研究单因素及多因素分析显示肿瘤大小是MVI的独立危险因素,随着肿瘤直径增大MVI发生的风险也会随之增加。这可能是由于肿瘤血管为肿瘤生长提供营养,改变免疫微环境,加速肿瘤的恶性进程^[25]。肝癌肿瘤直径越大,MVI的发生几率及发生转移的可能性越来越高,其预后也越差^[26]。

假包膜是肝脏肿瘤膨胀性生长压迫到正常肝脏组织时,正常肝脏边缘发生纤维结缔组织增生。在本研究中发现无完整假包膜 ($OR=2.019$, $95\% CI=1.286\sim3.171$)是MVI发生的独立危险因素。Zhu等^[27]通过一项纳入了2 038例患者的Meta分析指出完整的假包膜可能是HCC患者发生MVI的保护因素,不完整的假包膜是危险因素。Wang等^[28]的一项纳入469例HCC患者的回顾性研究发现假包膜不完整或无假包膜是预测MVI的独立危险因素,并且与患者预后相关,本研究进一步验证了上述观点。

单个因素预测MVI往往存在敏感度和特异度相对较低等问题,通过临床模型的建立可很好的综合各个因素的优势,为临床提供更有价值的预

测方案。Cucchetti等^[29]通过术前AFP水平、肿瘤数目、大小和体积这4个指标建立的人工神经网络可有效预测MVI的发生,因其需要特定的软件实现,存在临床使用不便的缺点。Zhao等^[21]以AFP>400 $\mu\text{g/L}$ 、GGT>130 U/L、肿瘤总直径>8 cm、肿瘤数目>3个为预测因子建立预测MVI的评分系统,虽特异度较高,但该研究纳入的样本量较小。Lei等^[30]发现肿瘤直径、数量、包膜、AFP、血小板、HBV-DNA载量和典型影像学动态变化图像这7个因素跟肝癌MVI的发生相关,以此建立了预测MVI的列线图模型,其敏感度、特异度分别为73.5%、76.6%,但仅对乙肝相关患者适用。黄晨军等^[31]通过年龄、血小板、白蛋白、IgAFP、AFP-L3、Ig(异常凝血酶原)6个指标构建诊断模型敏感度、特异度分别为72.70%、62.00%,然而Logistic回归方程运算复杂,不方便临床应用,且其预测的特异度相对较低。本研究中,分析得出NLR>2.282、GGT>60 IU/L、IgAFP、肿瘤大小、无完整假包膜是HCC患者合并MVI的术前预测因素。结合多因素分析结果建立了预测MVI的列线图模型,敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值在模型组分别为86%、61%、67%和82%,对术前预测HCC患者是否合并MVI有一定的甄别能力,与其他模型相比,该模型有较高的敏感度,但特异性相对较低,仍需进一步改进。本研究中各项指标在临床中较易获得,使用方便,具有一定的临床实用价值。同时,本研究仍存在不足之处,本研究为单中心回顾性研究,病例选择上存在偏倚,研究中纳入的术前临床资料相对有限,缺乏其他中心资料进行外部验证来进一步判断预测模型的临床实用价值,所建立的模型特异度上较低,急需开发准确度更高的特异性检测指标。

综上所述,本研究通过临床常用指标分析,基于NLR>2.282、GGT>60 IU/L、IgAFP、肿瘤大小、无完整假包膜建立预测MVI的列线图模型有一定的预测效能,可直观的预测MVI的发生风险,甄别出高风险人群,对指导临床方案有一定的实际意义。

参考文献

- [1] 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. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] Akoad ME, Pomfret EA. Surgical resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(2):381-399. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.007.
- [3] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 844-855. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306627.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(6):833-839. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.06.004.
- Specialized Committee of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association, Group of Liver Cancer, Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Specialized Committee of Pathology, Chinese Anti-Cancer Association, et al. Evidence-based practice guidelines for the standardized pathological diagnosis of primary liver cancer in China (2015 update) [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2015, 31(6): 833-839. doi: 10.3969/j. issn. 1001-5256.2015.06.004.
- [5] Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, et al. New Pathologic Stratification of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Prognosis After Living-donor Liver Transplantation[J]. *Transplantation*, 2015, 99(6): 1236-1242. doi: 10.1097/TP.0000000000000489.
- [6] 叶琨琦, 华湘平, 黄建利. 肝细胞癌微血管侵犯术前预测研究进展[J]. *中国肝脏病杂志: 电子版*, 2021, 13(1):27-31. doi:10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.005.
- Ye KQ, Hua XP, Huang JZ. Progress on preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Liver Diseases: Electronic Version*, 2021, 13(1):27-31. doi:10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.005.
- [7] 汤志鹏, 范瑞芳. 肝细胞癌术前预测微血管侵犯的研究进展[J]. *中华普通外科杂志*, 2020, 35(4): 346-349. doi: 10.3760/cma.j.cn113855-20191202-00705.
- Tang ZP, Fan RF. Research progress of preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2020, 35(4):346-349. doi:10.3760/cma.j.cn113855-20191202-00705.
- [8] 陈洁, 黎乐群. 术前预测肝细胞癌并微血管侵犯的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7): 921-925. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.017.
- Chen J, Li LQ. Research progress of preoperative predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(7): 921-925. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.017.
- [9] 张努, 荚卫东. 肝细胞癌合并微血管癌栓的早期诊断研究现状[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(5):528-531. doi: 10.7507/1007-9424.201904075.
- Zhang N, Jia WD. Current status of early detection of microvascular tumor thrombus in hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2019, 26(5):528-531. doi:10.7507/1007-9424.201904075.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2):121-138. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01.
- Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of primary hepatic carcinoma (2019 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(2):121-138. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01.
- [11] Nitta H, Allard MA, Sebah M, et al. Predictive model for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma among candidates for either hepatic resection or liver transplantation[J]. *Surgery*, 2019, 165(6):1168-1175. doi: 10.1016/j.surg.2019.01.012.
- [12] 张努, 荚卫东, 王润东, 等. 解剖性肝切除对肝细胞癌伴微血管侵犯患者预后的影响[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(5):555-559. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.05.15.
- Zhang N, Jia WD, Wang RD, et al. Effective of anatomic hepatectomy on prognosis of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(5): 555-559. doi: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2018.05.15.
- [13] 刘驰, 杨启, 秦长岭. 微血管侵犯对早期肝癌肝切除术切缘选择及患者预后的影响[J]. *肝胆外科杂志*, 2017, 25(5):353-357. doi: 10.3969/j.issn.1006-4761.2017.05.012.
- Liu C, Yang Q, Qin CL. The effect of microvascular invasion on the choice of resection margin of hepatectomy for early stage cancer and the prognosis of patients[J]. *Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2017, 25(5): 353-357. doi: 10.3969/j. issn. 1006-4761.2017.05.012.
- [14] Ye JZ, Chen JZ, Li ZH, et al. Efficacy of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(41): 7415-7424. doi: 10.3748/wjg.v23.i41.7415.
- [15] Zeng F, Chen B, Zeng J, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(3): 213-220. doi: 10.1177/1724600819874487.
- [16] 任家书, 马秀现, 李健, 等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对小肝癌患者并发微血管浸润的预测价值[J]. *中国普通外科杂志*,

- 2018, 27(7):840-846. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.007.
- Ren JS, Ma XX, Li J, et al. Value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio for prediction of microvascular invasion in patients with small hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7): 840-846. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.007.
- [17] 邹添添, 覃伟, 朱迎, 等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗: 研究进展与发展趋势[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(7):785-797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [18] Allavena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 66(1):1-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.07.004.
- [19] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917):860-867. doi: 10.1038/nature01322.
- [20] Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2001, 38(4):263-355. doi: 10.1080/20014091084227.
- [21] Zhao WC, Fan LF, Yang N, et al. Preoperative predictors of microvascular invasion in multinodular hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(8): 858-864. doi: 10.1016/j.ejso.2013.04.003.
- [22] 梁志银, 陈长志, 黄韬, 等. 肝细胞癌微血管侵犯术前预测列线图的建立与应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(5):344-348. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.05.007.
- Liang ZY, Chen CZ, Huang T, et al. The establishment and application of a preoperative predictive nomogram for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2019, 25(5): 344-348. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.05.007.
- [23] Zhang H, Zhou Y, Li Y, et al. Predictive value of gamma-glutamyl transpeptidase to lymphocyte count ratio in hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion[J]. BMC cancer, 2020, 20(1):132. doi: 10.1186/s12885-020-6628-7.
- [24] Ahn SY, Lee JM, Joo I, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MR and (18)F-FDG PET/CT[J]. Abdom Imaging, 2015, 40(4): 843-851. doi: 10.1007/s00261-014-0256-0.
- [25] Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1):325-339. doi: 10.1245/s10434-012-2513-1.
- [26] 张小峰, 汪宇, 王文超, 等. 微血管侵犯在肝癌外科治疗中的临床意义[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(1): 7-10. doi: 10.3969/j.issn.1006-4761.2017.01.003.
- Zhang XF, Wang Y, Wang WC, et al. Clinical significance of microvascular invasion in surgical treatment of liver cancer[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2017, 25(1):7-10. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2017.01.003.
- [27] Zhu F, Yang F, Li J, et al. Incomplete tumor capsule on preoperative imaging reveals microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(9): 3049-3057. doi: 10.1007/s00261-019-02126-9.
- [28] Wang H, Wu MC, Cong WM. Microvascular invasion predicts a poor prognosis of solitary hepatocellular carcinoma up to 2 cm based on propensity score matching analysis[J]. Hepatol Res, 2019, 49(3):344-354. doi: 10.1111/hepr.13241.
- [29] Cucchetti A, Piscaglia F, Grigioni AD, et al. Preoperative prediction of hepatocellular carcinoma tumour grade and micro-vascular invasion by means of artificial neural network: a pilot study[J]. J Hepatol, 2010, 52(6):880-888. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.037.
- [30] Lei Z, Li J, Wu D, et al. Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria[J]. JAMA Surg, 2016, 151(4):356-363. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4257.
- [31] 黄晨军, 孙小娟, 童林, 等. 基于肝癌三联检的原发性肝细胞癌微血管侵犯的术前预测研究[J]. 现代免疫学, 2020, 40(2):115-121.
- Huang CJ, Sun XJ, Tong L, et al. AFP, AFP-L3 and PIVAK triple biomarkers based-preoperative prediction for microvascular invasion of primary hepatocellular carcinoma[J]. Current Immunology, 2020, 40(2):115-121.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 邓家仲, 姜卫东. 肝细胞癌微血管侵犯危险因素分析及术前预测列线图模型构建[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(7): 772-779. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003

Cite this article as: Deng JZ, Jia WD. Analysis of risk factors for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma and construction of preoperative predictive nomogram[J]. Chin J Gen Surg, 2021, 30(7): 772-779. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003