

基于弹性网络-Cox 回归的肝细胞癌术后生存预测模型构建

卢思丽¹, 王佳敏¹, 程洁¹, 黄安琪¹, 彭建新^{1,2}, 何军明^{1,2*}

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405

2. 广东省中医院 肝胆外科, 广东 广州 510120

【摘要】 目的 建立并验证基于弹性网络-Cox 回归的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肝切除术后个体化生存预测模型。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2022 年 12 月广东省中医院收治的 559 例接受肝切除术的 HCC 患者的临床资料。采用分层随机法按 7:3 比例将患者分为训练组($n=392$)和验证组($n=167$)。采用弹性网络回归筛选影响总生存(overall survival, OS)的预后因素,并通过多因素 Cox 回归构建列线图预测模型。采用一致性指数(concordance index, C-index)、受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)的曲线下面积(area under the curve, AUC)和校准曲线评估模型的区分度和校准度。基于列线图模型总评分和 X-tile 软件将训练组(低风险 234 例、中风险 103 例、高风险 55 例)和验证组(低风险 103 例、中风险 40 例、高风险 24 例)进行风险分层,并通过 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验验证模型的风险分层能力。**结果** 弹性网络-Cox 回归分析显示,肿瘤直径、肿瘤数目、血管癌栓、手术类型、术中输血、白蛋白(albumin, ALB)水平是 HCC 患者 OS 的独立影响因素(均 $P<0.05$)。列线图模型在训练组和验证组中的 C-index 分别为 0.747 和 0.732。列线图模型预测训练组 1、3、5 年 OS 率的 AUC 分别为 0.804、0.789、0.773,验证组对应为 0.799、0.780、0.770;校准曲线显示列线图模型的生存率预测值与实际观察值高度一致。风险分层分析表明,训练组和验证组中不同风险患者的生存差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。**结论** 基于弹性网络-Cox 回归构建的列线图模型能有效预测 HCC 肝切除术后患者的 OS 率,具有较好的临床应用价值。

【关键词】 肝细胞癌; 弹性网络回归; Cox 回归; 列线图; 总生存

Development of an elastic net-Cox regression-based model for predicting postoperative survival in hepatocellular carcinoma

Lu Sili¹, Wang Jiamin¹, Cheng Jie¹, Huang Anqi¹, Peng Jianxin^{1,2}, He Junming^{1,2*}

1. The Second Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China

*Corresponding author: He Junming, E-mail: hejunming0101@sina.com

【Abstract】 Objective To develop and validate an individualized survival prediction model based on elastic net-Cox regression for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. **Method** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 559 HCC patients who underwent hepatectomy at Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine between January 2013 and December 2022. Patients were stratified and randomly divided into a training cohort ($n=392$) and a validation cohort ($n=167$) at a ratio of 7:3. Prognostic factors affecting overall survival (OS) were screened using elastic net regression, and a nomogram prediction model was constructed via multivariate Cox regression. The model's discriminative

基金项目: 广东省自然科学基金 (2022A1515011632)

* 通信作者: 何军明, E-mail: hejunming0101@sina.com

ability and calibration were assessed using the concordance index (C-index), the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve, and calibration curves. Based on the total scores from the nomogram model and the X-tile software, risk stratification was performed in the training cohort (low-risk: $n=234$, intermediate-risk: $n=103$, high-risk: $n=55$) and the validation cohort (low-risk: $n=103$, intermediate-risk: $n=40$, high-risk: $n=24$). The risk stratification capability of the model was validated using Kaplan-Meier survival analysis and the Log-rank test. **Result** Elastic net-Cox regression analysis identified tumor diameter, tumor number, microvascular invasion, type of surgery, intraoperative blood transfusion, and albumin (ALB) level as independent influencing factors for OS of HCC patients (all $P < 0.05$). The C-indices of the nomogram model were 0.747 in the training cohort and 0.732 in the validation cohort. The AUCs for predicting 1-, 3-, and 5-year OS rates were 0.804, 0.789, and 0.773 in the training cohort, respectively, and 0.799, 0.780, and 0.770 in the validation cohort, respectively. Calibration curves showed high consistency between the nomogram-predicted survival probabilities and the actual observations. Risk stratification analysis demonstrated statistically significant differences in survival among patients in different risk groups in both the training and validation cohorts (all $P < 0.001$). **Conclusion** The nomogram prediction model based on elastic net-Cox regression effectively predicts OS rates in HCC patients after hepatectomy and demonstrates good potential for clinical application.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Elastic net regression; Cox regression; Nomogram;

肝癌是全球范围内重大的公共卫生问题,其发病和死亡例数均居高不下。2022年全球流行病学数据显示,新发肝癌病例达86.5万例,死亡病例75.8万例,是全球第六大常见恶性肿瘤^[1]。我国作为肝癌高发地区,疾病负担尤为突出,新发病例和死亡病例均占全球总数的50%^[2]。从病理类型来看,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最主要的原发性肝癌类型,约占所有肝癌病例的80%,其高度异质性导致患者预后差异显著,尽管手术切除是早中期HCC的标准治疗,但术后高复发率仍是临床面临的重大挑战^[3]。在当前临床实践中,主要应用的肝癌分期系统包括TNM分期、中国肝癌(China liver cancer, CNLC)分期以及巴塞罗那肝癌(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期。这些分期系统主要基于肿瘤负荷评估,但未能充分整合其他预后相关因素,因而在一定程度上限制了其预测准确性。

HCC患者的预后评估具有重要临床意义,但由于其影响因素复杂多样,建立精准的预测模型面临诸多挑战。传统基于单因素和多因素分析的变量筛选方法在应对变量间多重共线性问题时存在明显局限,可能导致风险估计偏差。为克服这一难题,本研究采用弹性网络回归结合多因素Cox回归分析的方法。弹性网络回归是一种融合L1(Lasso)和L2(Ridge)正则化的高级回归方法,通过2个关键参数调控模型: α 参数($0 \leq \alpha \leq 1$)控制L1/L2混合比例($\alpha=1$ 时为纯Lasso特征选择, $\alpha=0$

时为纯Ridge共线性处理), λ 参数调节整体正则化强度。这种双正则化设计使其能同时进行特征筛选并保持系数稳定性,既能有效处理多重共线性,又能防止模型过拟合,这一特性使其在医学数据挖掘领域展现出独特优势^[4-5]。本研究将弹性网络回归与Cox回归相结合,基于肿瘤特征和手术因素等临床指标构建列线图预测模型。该方法能够更准确地筛选变量并建立预测模型,有助于在术后实现对HCC患者的精准预后预测和 risk 分层。

1 资料与方法

1.1 资料采集

回顾性分析2013年1月至2022年12月在广东省中医院接受肝切除术的HCC患者的临床资料。①一般资料:年龄、性别、饮酒史、吸烟史、高血压、糖尿病、肝硬化病史以及体重指数(body mass index, BMI)。②实验室检查(均为术前检查):肝功能指标[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素等]、凝血指标(凝血酶原时间等)、病毒性肝炎指标(乙型肝炎病毒表面抗原、丙型肝炎病毒抗体)、肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)]。③影像学检查:肿瘤直径和数目、肿瘤位置、血管癌栓、腹水以及肝外转移等。④肿瘤分期(TNM分期、BCLC分期、CNLC分期),美国东部肿瘤协作组体力状况(Eastern Cooperative Oncology

Group performance status, ECOG PS) 评分以及 Child-Pugh 分级。⑤手术因素:手术类型(腹腔镜手术或开腹手术)、肝切除范围、手术时长、术中失血量、术中输血、术后并发症以及术后住院天数。其中, TNM 分期参照美国癌症联合委员会第 8 版分期标准, BCLC 分期参照 2022 版分期标准, CNLC 分期参照 2024 版分期标准^[6-8]。肝切除范围的定义标准如下:大范围肝切除指切除 ≥ 3 个肝段,小范围肝切除指切除 < 3 个肝段。本研究为回顾性队列研究,遵循《赫尔辛基宣言》原则,并获得广东省中医院伦理委员会批准(批件号:YE2024-377-01),所有患者均豁免知情同意。

1.2 研究方法

纳入标准:①术后病理学检查明确诊断为 HCC。②术后病理学检查明确为 R0 切除。③年龄 > 18 岁,性别不限。排除标准:①曾接受过抗肿瘤治疗,如介入治疗、射频消融治疗、靶向治疗、免疫治疗。②合并其他恶性肿瘤病史。③心脏、肺或肾脏严重功能障碍。④肿瘤破裂出血。⑤曾进行过肝切除术。⑥手术后 3 个月内死亡或随访时间少于 3 个月。⑦临床资料不完整。

随访:通过电子病历系统、门诊复查及电话访谈相结合的方式收集患者的生存资料,随访从手术后立即开始,所有患者随访至 2025 年 5 月 31 日。研究的主要终点事件为死亡,总生存(overall survival, OS) 期的计算从手术日期开始至患者死亡的时间间隔;对于随访结束时仍存活的患者,则以末次随访日期作为截尾数据进行处理。本研究最初纳入 838 例 HCC 患者,经过筛选后最终纳入 559 例患者,采用分层随机法按 7:3 比例将患者分为训练组 392 例与验证组 167 例。研究流程图见图 1。

1.3 构建与验证模型

训练组数据用于变量筛选、模型构建与验证,验证组数据用于评估模型的区分度和校准度。在训练组中,采用弹性网络回归筛选 OS 的影响因素,纳入变量为全部基线临床资料。部分实验室指标依据临床标准参考值由连续变量转换为分类变量:ALB 临界值 40 g/L、ALT 临界值 50 U/L、AST 临界值 40 U/L、AFP 临界值 7 $\mu\text{g/L}$ 。临床分期系统统一划分为 3 级:TNM 分期(I 期、II 期、III A~IV 期)、CNLC 分期(I a~I b 期、II a~II b 期、III a~IV 期)、BCLC 分期(0~A 期、B 期、C~D 期)。术后并发

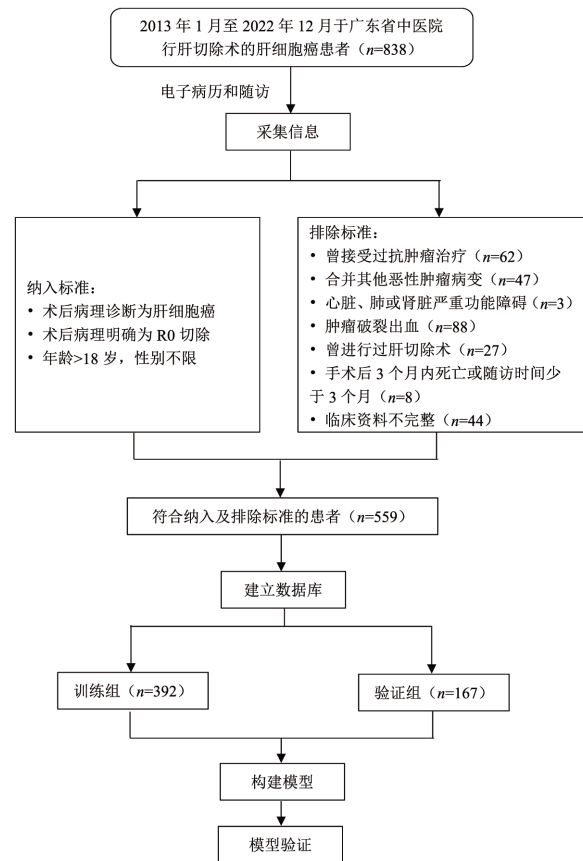


图 1 研究流程图

症按 Clavien-Dindo 分级分为轻微并发症 (I~II 级)与严重并发症 (III~IV 级)。

弹性网络回归的参数 α 设定为 0.5 以平衡 L1 和 L2 惩罚项,通过 10 折交叉验证优化参数 λ (调节正则化强度)。筛选出的变量纳入多因素 Cox 回归构建列线图预测模型。在模型构建过程中,依据赤池信息量准则 (Akaike information criterion, AIC) 优化模型的拟合优度。采用一致性指数 (concordance index, C-index) 评估模型判别能力,并绘制 1、3、5 年 OS 率的时间依赖性受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC);采用 Z 检验 (DeLong 法) 比较列线图模型与传统分期系统 (TNM/BCLC/CNLC 分期) 的 C-index 和 AUC 差异,其中差异方向定义为列线图模型值减传统分期系统值,所有分析均基于相同数据集以确保公平性。通过校准曲线评估列线图模型预测结果与实际 OS 率之间的一致性。基于列线图生成个体化风险评分后,使用 X-tile 软件 (版本 3.6.1) 在训练组中确定风险三分层的最佳截断点 (依据最大生存差异的卡方值),将训练组患者分

为低 (<57.8分, $n=234$)、中 (57.8~120.4分, $n=103$)、高 (>120.4分, $n=55$) 风险组。验证组直接应用训练组确定的截断点进行分组, 包括低 ($n=103$)、中 ($n=40$)、高 ($n=24$) 风险组。

1.4 倾向评分匹配分析

由于手术类型(腹腔镜手术或开腹手术)易受到临床决策偏倚的影响, 为控制观察性研究中的选择偏倚并验证关键变量对预后影响的独立效应, 本研究采用倾向评分匹配方法(1:1最近邻匹配, 卡钳值=0.2)对手术类型进行补充分析, 按手术类型将训练组患者分为腹腔镜手术组 ($n=265$) 和开腹手术组 ($n=127$), 并通过交互作用检验评估各协变量对主要效应的修饰作用。匹配变量的选择基于临床重要性及其与干预措施决策的相关性, 包括肿瘤大小、肿瘤数目、血管癌栓、术中输血和 ALB 水平。匹配后组间均衡性通过标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 评估, SMD 绝对值 < 0.1 表示均衡性良好, SMD 绝对值 < 0.2 表示均衡性在可接受范围内。

1.5 统计学方法

采用 R 软件(版本 4.4.1)进行统计分析。非正态分布或方差不齐的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,

组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数或率或构成比 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。应用弹性网络回归进行变量筛选, 多因素 Cox 回归分析预后的独立影响因素。采用 Kaplan-Meier 生存分析及 Log-rank 检验比较预后差异。所有检验均为双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料分析

本研究最终纳入 559 例患者, 全组中位年龄 57.0 (49.0, 65.0) 岁, 中位随访时间 48.2 (30.3, 76.6) 个月。训练组中位年龄 57.0 (49.0, 66.0) 岁, 验证组中位年龄 57.0 (49.0, 64.0) 岁, 两组的临床资料差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$, 表 1)。

2.2 变量筛选与模型构建

弹性网络回归通过 10 折交叉验证优化后, 最终选择 $\lambda=0.192$ (基于 1 个标准误规则) 模型, 拟合效果最好 (图 2)。此过程筛选出以下 8 个影响 OS 的变量: TNM 分期、CNLC 分期、肿瘤直径、肿瘤数目、血管癌栓、手术类型、术中输血、ALB 水平 (表 2)。

表 1 训练组与验证组的临床资料比较

临床指标	训练组 ($n=392$)	验证组 ($n=167$)	Z/χ^2 值	P 值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	57.0(49.0, 66.0)	57.0(49.0, 64.0)	-0.376	0.707
性别[例(%)]			0.541	0.462
女	59(15.1)	30(18.0)		
男	333(84.9)	137(82.0)		
BMI [kg/m^2 , $M(P_{25}, P_{75})$]	22.7(20.7, 24.8)	22.8(20.6, 25.2)	-0.278	0.781
饮酒史[例(%)]			0	0.989
无	300(76.5)	127(76.0)		
有	92(23.5)	40(24.0)		
吸烟史[例(%)]			1.001	0.317
无	332(84.7)	135(80.8)		
有	60(15.3)	32(19.2)		
高血压病史[例(%)]			0.693	0.405
无	288(73.5)	129(77.2)		
有	104(26.5)	38(22.8)		
糖尿病病史[例(%)]			1.001	0.317
无	332(84.7)	135(80.8)		
有	60(15.3)	32(19.2)		
肝硬化[例(%)]			0.016	0.900
无	62(15.8)	25(15.0)		
有	330(84.2)	142(85.0)		

续表 1

临床指标	训练组(n=392)	验证组(n=167)	Z/ χ^2 值	P 值
肿瘤直径[例(%)]			0.845	0.358
≤5 cm	200(51.0)	93(55.7)		
>5 cm	192(49.0)	74(44.3)		
肿瘤数目[例(%)]			0.103	0.748
单发	289(73.7)	126(75.4)		
多发	103(26.3)	41(24.6)		
血管癌栓[例(%)]			3.668	0.055
无	364(92.9)	146(87.4)		
有	28(7.1)	21(12.6)		
肿瘤位置[例(%)]			0.548	0.761
左半肝	76(19.4)	28(16.8)		
右半肝	253(64.5)	112(67.1)		
双叶	63(16.1)	27(16.2)		
肝外转移[例(%)]			—	0.757 ^a
无	384(98.0)	163(97.6)		
有	8(2.0)	4(2.4)		
腹水[例(%)]			0.263	0.608
无	357(91.1)	155(92.8)		
有	35(8.9)	12(7.2)		
手术类型[例(%)]			0.111	0.739
开腹手术	127(32.4)	51(30.5)		
腹腔镜手术	265(67.6)	116(69.5)		
术中出血量[ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	100.0(50.0, 300.0)	150.0(50.0, 300.0)	-1.162	0.245
术中输血[例(%)]			0.270	0.603
无	362(92.3)	157(94.0)		
有	30(7.7)	10(6.0)		
肝切除范围[例(%)]			0.848	0.357
小范围肝切除	241(61.5)	95(56.9)		
大范围肝切除	151(38.5)	72(43.1)		
手术时长[例(%)]			0.365	0.546
≤240 min	338(86.2)	140(83.8)		
>240 min	54(13.8)	27(16.2)		
Clavien-Dindo 分级[例(%)]			0.144	0.704
轻微并发症	342(87.2)	143(85.6)		
严重并发症	50(12.8)	24(14.4)		
术后住院天数[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.0(8.0, 12.0)	10.0(7.0, 12.0)	-0.159	0.874
ALB 水平[例(%)]			0.114	0.736
≤40 g/L	138(35.2)	62(37.1)		
>40 g/L	254(64.8)	105(62.9)		
ALT[例(%)]			0.663	0.415
≤50 U/L	334(85.2)	137(82.0)		
>50 U/L	58(14.8)	30(18.0)		
AST[例(%)]			2.724	0.099
≤40 U/L	287(73.2)	110(65.9)		
>40 U/L	105(26.8)	57(34.1)		

续表 1

临床指标	训练组(n=392)	验证组(n=167)	Z/ χ^2 值	P 值
TBIL[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	11.8(8.5, 15.7)	11.3(8.2, 15.7)	-0.559	0.550
PT[s, $M(P_{25}, P_{75})$]	13.6(13.1, 14.2)	13.5(13.1, 14.3)	-0.829	0.407
PLT[$\times 10^9/\text{L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	181.5(136.8, 235.0)	183.0(133.5, 231.0)	-0.348	0.728
AFP[例(%)]			3.851	0.051
$\leq 7 \mu\text{g/L}$	111(28.3)	62(37.1)		
$> 7 \mu\text{g/L}$	281(71.7)	105(62.9)		
HBsAg[例(%)]			0.401	0.527
阴性	59(15.1)	21(12.6)		
阳性	333(84.9)	146(87.4)		
HCV-Ab[例(%)]			0.004	0.949
阴性	380(96.9)	161(96.4)		
阳性	12(3.1)	6(3.6)		
Child-Pugh 分级[例(%)]			—	0.665 ^a
A 级	355(90.6)	149(89.2)		
B 级	35(8.9)	18(10.8)		
C 级	2(0.5)	0(0)		
ECOG PS 评分[例(%)]			—	0.950 ^a
0 分	370(94.4)	159(95.2)		
1 分	12(3.1)	5(3.0)		
2 分	10(2.6)	3(1.8)		
TNM 分期[例(%)]			0.796	0.672
I 期	257(65.6)	103(61.7)		
II 期	33(8.4)	15(9.0)		
III A~IV 期	102(26.0)	49(29.3)		
BCLC 分期[例(%)]			5.782	0.056
0~A 期	247(63.0)	104(62.3)		
B 期	72(18.4)	20(12.0)		
C~D 期	73(18.6)	43(25.8)		
CNLC 分期[例(%)]			5.242	0.073
I a~I b 期	276(70.4)	119(71.3)		
II a~II b 期	80(20.4)	24(14.4)		
III a~IV 期	36(9.2)	24(14.4)		

注：^a采用 Fisher 确切概率法。BMI, 体重指数; ALB, 白蛋白; ALT, 丙氨酸转氨酶; AST, 天冬氨酸转氨酶; TBIL, 总胆红素; PT, 凝血酶原时间; PLT, 血小板计数; AFP, 甲胎蛋白; HBsAg, 乙型肝炎病毒表面抗原; HCV-Ab, 丙型肝炎病毒抗体; ECOG PS 评分, 美国东部肿瘤协作组体力状况评分; BCLC 分期, 巴塞罗那肝癌分期; CNLC 分期, 中国肝癌分期。

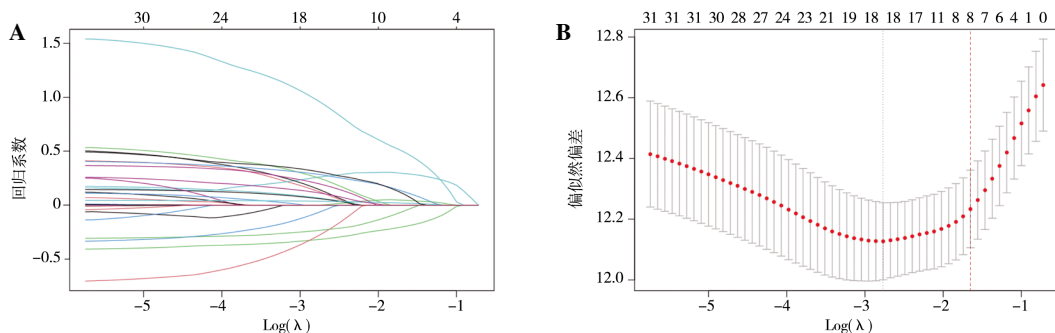


图 2 预测模型的变量筛选

注: A, 弹性网络回归系数路径图; B, 10 折交叉验证误差曲线。

表 2 弹性网络回归筛选结果

非零系数数量	分类水平	变量类型	弹性网络系数
TNM 分期	Ⅲ A~Ⅳ期	分类	0.158
CNLC 分期	Ⅲ a~Ⅳ期	分类	0.222
肿瘤直径	>5 cm	分类	0.077
肿瘤数目	多发	分类	0.104
血管癌栓	有	分类	0.574
手术类型	腹腔镜手术	分类	-0.211
术中输血	有	分类	0.190
ALB 水平	>40 g/L	分类	-0.024

注:ALB,白蛋白;CNLC 分期,中国肝癌分期。

表 3 Cox 回归分析的自变量定义与赋值

自变量	赋值
肿瘤数目	单发=0,多发=1
肿瘤直径	≤5 cm=0,>5 cm=1
血管癌栓	无=0,有=1
手术类型	开腹手术=0,腹腔镜手术=1
术中输血	无=0,有=1
ALB 水平	≤40 g/L=0,>40 g/L=1
TNM 分期	I 期=0, II 期=1, III A~Ⅳ期=2
CNLC 分期	I a~I b 期=0, II a~II b 期=1, III a~Ⅳ期=2

注:ALB,白蛋白;CNLC 分期,中国肝癌分期。

Cox 回归分析的赋值方案见表 3。首先构建了包含全部 8 个变量的初始多因素 Cox 回归模型(图 3A),结果显示 CNLC 分期和 TNM 分期均无统计学意义(均 $P>0.05$)。移除这 2 个变量后,最终模型保留的 6 个变量差异均有统计学意义(图 3B):多发肿瘤($HR=1.764, 95\%CI 1.263\sim 2.464, P=0.001$),肿瘤直径 $>5\text{ cm}$ ($HR=1.544, 95\%CI 1.078\sim 2.211, P=0.018$),血管癌栓($HR=4.016, 95\%CI 2.496\sim 6.460, P<0.001$),腹腔镜手术 ($HR=0.677, 95\%CI 0.471\sim 0.972, P=0.035$),术中输血 ($HR=2.337, 95\%CI 1.472\sim 3.710, P<0.001$),ALB 水平 $>40\text{ g/L}$ ($HR=0.691, 95\%CI 0.500\sim 0.955, P=0.025$)。模型简化基于 AIC 值降低(1644.1 降至 1637.6),表明拟合优度提升且更简约,同时预测效能保持稳定(C-index:

0.748 比 0.747)。基于这 6 个变量构建预测 HCC 患者 OS 率的列线图模型(图 4)。

2.3 腹腔镜手术效应的倾向评分匹配分析

匹配前,腹腔镜手术组和开腹手术组的肿瘤直径、肿瘤数目、血管癌栓、术中输血及 ALB 水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);匹配后,最大 SMD 为 0.153,表明组间达到可接受的均衡水平(均 $SMD<0.2, P>0.05$,表 4)。基于匹配后数据的 Cox 回归分析结果显示,腹腔镜手术组死亡风险降低 ($HR=0.581, 95\%CI 0.371\sim 0.909, P=0.018$);Kaplan-Meier 生存分析表明腹腔镜手术组的预后优于开腹手术组($P=0.016$,图 5)。交互作用检验结果表明手术类型与与肿瘤直径、肿瘤数目、血管癌栓、术中输血及 ALB 水平之间的交互作用均无统

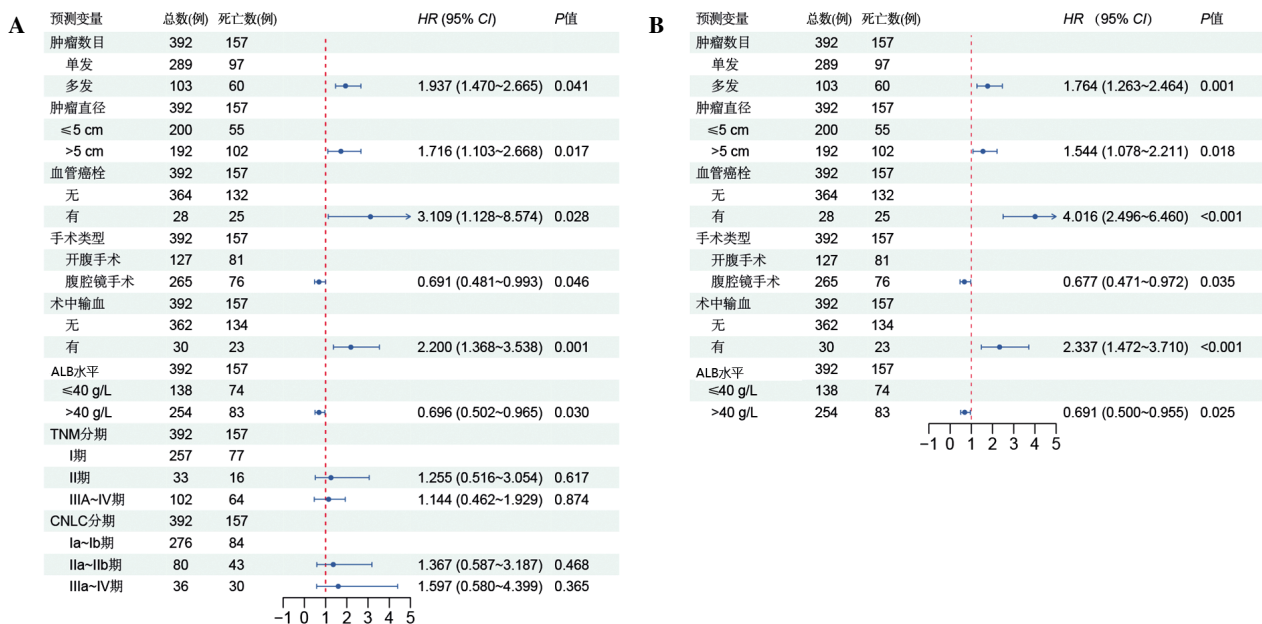


图 3 多因素 Cox 回归分析森林图

注:A,初始模型;B,最终模型。ALB,白蛋白;CNLC 分期,中国肝癌分期。

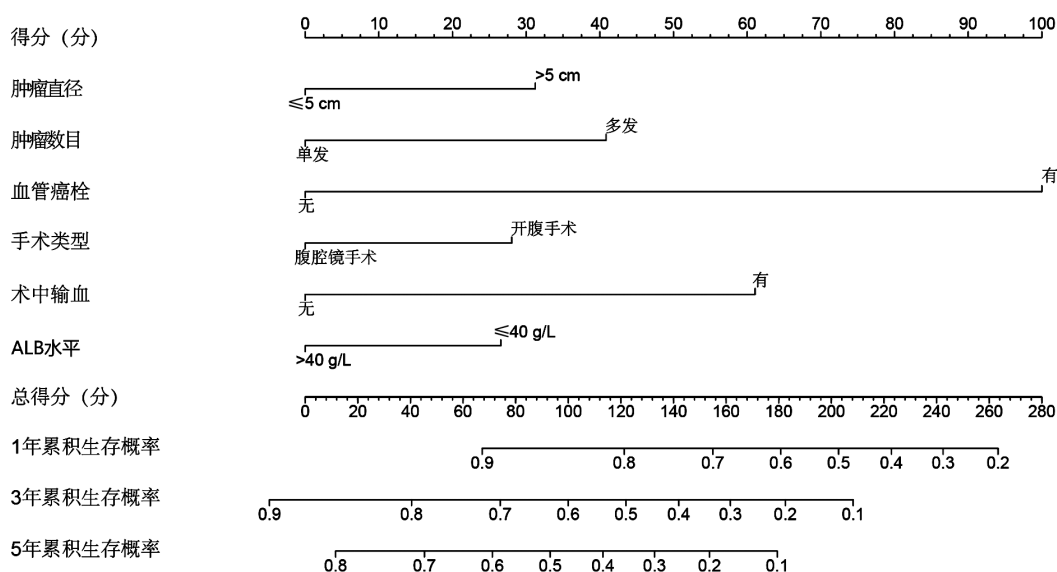


图 4 肝细胞癌患者术后生存预测列线图模型

注:ALB,白蛋白。

表 4 腹腔镜手术组与开腹手术组匹配前后的预后因素比较[例(%)]

预后因素	匹配前				匹配后			
	开腹手术 (n=127)	腹腔镜手术 (n=265)	SMD 值	P 值	开腹手术 (n=98)	腹腔镜手术 (n=98)	SMD 值	P 值
肿瘤直径			0.864	<0.001			0.045	0.874
≤5 cm	31(24.4)	169(63.8)			29(29.6)	27(27.6)		
>5 cm	96(75.6)	96(36.2)			69(70.4)	71(72.4)		
肿瘤数目			0.460	<0.001			0.153	0.359
单发	76(59.8)	213(80.4)			63(64.3)	70(71.4)		
多发	51(40.2)	52(19.6)			35(35.7)	28(28.6)		
血管癌栓			0.562	<0.001			0.049	1.000
无	104(81.9)	260(98.1)			94(95.9)	93(94.9)		
有	23(18.1)	5(1.9)			4(4.1)	5(5.1)		
术中输血			0.374	<0.001			0.079	0.782
无	108(85.0)	254(95.8)			90(91.8)	92(93.9)		
有	19(15.0)	11(4.2)			8(8.2)	6(6.1)		
ALB 水平			0.373	0.001			0.041	0.886
≤40 g/L	60(47.2)	78(29.4)			45(45.9)	47(48.0)		
>40 g/L	67(52.8)	187(70.6)			53(54.1)	51(52.0)		

注:ALB,白蛋白。

计学意义(均 $P>0.05$,表 5),提示腹腔镜手术对预后的保护作用独立于肿瘤特征及围手术期指标。

2.4 列线图模型的评价与验证

本研究构建的列线图模型在训练组中展现出优于传统分期系统的判别能力:其 C-index 达 0.747 (TNM 分期为 0.653,BCLC 分期为 0.648,CNLC 分期为 0.663,均 $P<0.05$)。在验证组中该模型保持稳定性能,优于 CNLC 分期(C-index 0.732

比 0.645, $P=0.034$,表 6)。ROC 曲线分析显示,列线图模型预测训练组 1、3、5 年 OS 率的 AUC 分别为 0.804、0.789、0.773,验证组对应为 0.799、0.780、0.770(图 6A 和 6B)。尽管列线图模型与传统分期系统的 AUC 差异未在所有时间点均有统计学意义,但其在所有比较中均呈现一致的正向效应量,提示列线图模型具有稳定的预测性能提升趋势(表 7)。时间依赖性 ROC 曲线显示列线图

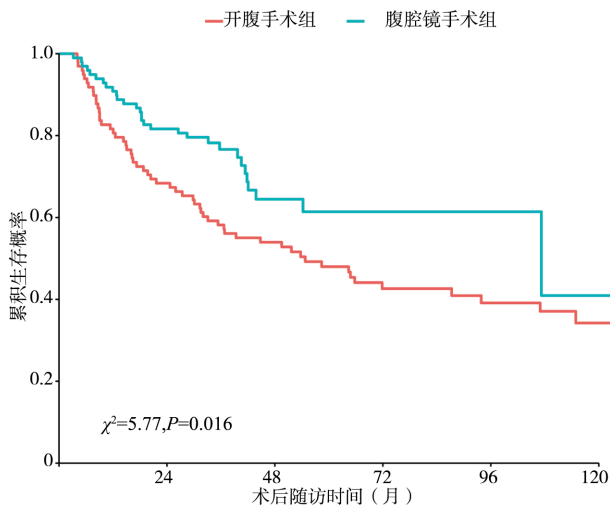


图5 不同手术类型的Kaplan-Meier生存曲线

表5 手术类型与肿瘤特征及围手术期指标的交互作用检验

交互项	HR(95%CI)	P值
手术类型×肿瘤直径	2.29(0.58~9.03)	0.235
手术类型×肿瘤数目	0.47(0.18~1.23)	0.122
手术类型×血管癌栓	0.77(0.17~3.43)	0.735
手术类型×术中输血	2.51(0.68~9.20)	0.166
手术类型×ALB水平	1.88(0.72~4.88)	0.194

注:ALB,白蛋白;CNLC分期,中国肝癌分期。

模型在5年随访期内持续保持较高的预测准确性,始终优于传统分期系统(图6C和6D)。校准曲线分析表明列线图模型预测的1、3、5年OS率与实际观察值高度吻合(图7)。

表6 列线图模型与传统分期系统的C-index比较

组别	列线图模型 C-index	传统分期系统 C-index	Z值	P值
训练组				
列线图模型比TNM分期	0.747	0.653	3.181	0.002
列线图模型比BCLC分期	0.747	0.648	3.662	<0.001
列线图模型比CNLC分期	0.747	0.663	3.228	0.001
验证组				
列线图模型比TNM分期	0.732	0.667	1.587	0.112
列线图模型比BCLC分期	0.732	0.660	1.831	0.067
列线图模型比CNLC分期	0.732	0.645	2.117	0.034

注:BCLC分期,巴塞罗那肝癌分期;CNLC分期,中国肝癌分期。

表7 列线图模型与传统分期系统的AUC比较

组别	时间点	列线图模型 AUC	传统分期系统 AUC	Z值	P值
训练组					
列线图模型比TNM分期	1年	0.804	0.737	1.19	0.233
列线图模型比BCLC分期	1年	0.804	0.736	1.25	0.212
列线图模型比CNLC分期	1年	0.804	0.762	0.75	0.455
列线图模型比TNM分期	3年	0.789	0.683	2.85	0.004
列线图模型比BCLC分期	3年	0.789	0.678	2.99	0.003
列线图模型比CNLC分期	3年	0.789	0.695	2.58	0.010
列线图模型比TNM分期	5年	0.773	0.659	3.10	0.002
列线图模型比BCLC分期	5年	0.773	0.649	3.37	<0.001
列线图模型比CNLC分期	5年	0.773	0.673	2.77	0.006
验证组					
列线图模型比TNM分期	1年	0.799	0.702	1.11	0.268
列线图模型比BCLC分期	1年	0.799	0.704	1.08	0.281
列线图模型比CNLC分期	1年	0.799	0.677	1.37	0.170
列线图模型比TNM分期	3年	0.780	0.691	1.48	0.139
列线图模型比BCLC分期	3年	0.780	0.705	1.24	0.216
列线图模型比CNLC分期	3年	0.780	0.669	1.85	0.064
列线图模型比TNM分期	5年	0.770	0.697	1.33	0.183
列线图模型比BCLC分期	5年	0.770	0.687	1.50	0.133
列线图模型比CNLC分期	5年	0.770	0.654	2.21	0.027

注:BCLC分期,巴塞罗那肝癌分期;CNLC分期,中国肝癌分期。

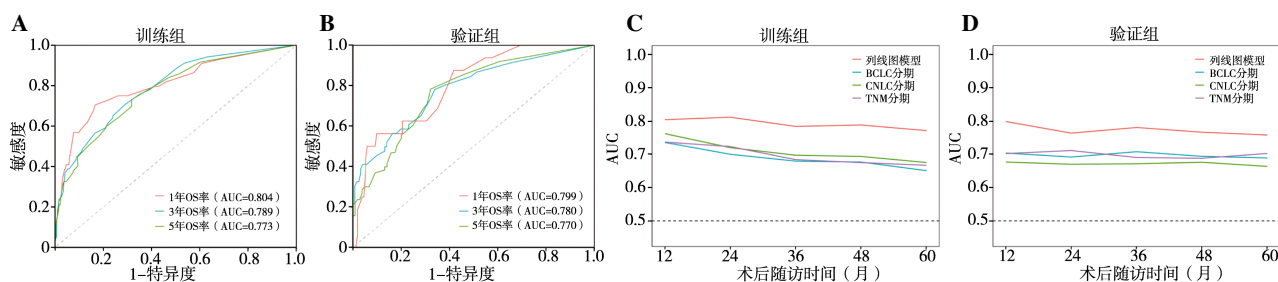


图6 预测模型的ROC曲线图

注:A,训练组中列线图模型预测1、3、5年总生存率的ROC曲线;B,验证组中列线图模型预测1、3、5年总生存率的ROC曲线;C,训练组的时间依赖性ROC曲线;D,验证组的时间依赖性ROC曲线。BCLC分期,巴塞罗那肝癌分期;CNLC分期,中国肝癌分期。

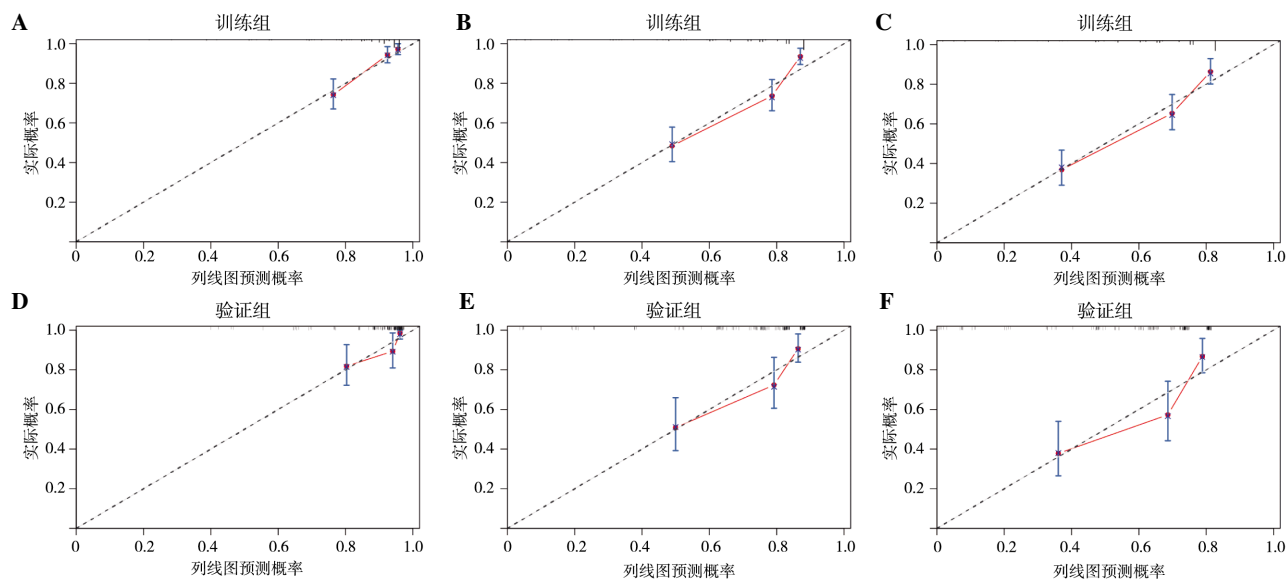


图7 列线图模型的校准曲线图

注:A~C,训练组1、3、5年总生存率预测值与实际观察值的校准曲线;D~F,验证组1、3、5年总生存率预测值与实际观察值的校准曲线。

2.5 基于列线图模型的风险分层

采用训练组数据建立的列线图模型进行风险分层,具体评分公式如下:列线图评分= $[31.237 \times \text{肿瘤直径}(\leq 5 \text{ cm}:0, >5 \text{ cm}:1)] + [40.840 \times \text{肿瘤数目}(\text{单发}:0, \text{多发}:1)] + [100.000 \times \text{血管癌栓}(\text{否}:0, \text{是}:1)] + [28.045 \times \text{手术类型}(\text{腹腔镜手术}:0, \text{开腹手术}:1)] + [61.090 \times \text{术中输血}(\text{否}:0, \text{是}:1)] + [26.560 \times \text{ALB水平}(>40 \text{ g/L}:0, \leq 40 \text{ g/L}:1)]$ 。

基于列线图模型总评分和 X-tile 软件确定风险三分层的最佳截断点为 57.8 分和 120.4 分(图 8)。在训练组中,高、中、低风险组患者的生存率如下:高风险组 1、3、5 年生存率分别为 54.5%、25.5%、16.2%;中风险组分别为 91.3%、65.9%、55.4%;低风险组分别为 95.7%、86.4%、78.2%。验证组的生存率如下:高风险组 1、3、5 年生存率分

别为 62.5%、20.8%、20.8%;中风险组分别为 95.0%、72.5%、52.3%;低风险组分别为 95.1%、84.3%、75.9%(表 8)。训练组和验证组中不同风险患者的生存差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$,图 9)。

3 讨论

我国是 HCC 的高发地区,患者数量庞大。由于 HCC 起病隐匿且缺乏特异性症状,多数患者确诊时已进展至中晚期^[2]。虽然 TNM、CNLC、BCLC 等分期系统可用于初步评估,但难以准确量化患者的个体化死亡风险。为此,本研究基于可获取的临床数据,包括一般资料、实验室指标、影像学特征及手术相关因素,建立了 HCC 患者的生存预后预测模型。该模型能够有效识别高风险患者,为临

床诊疗提供参考;对于高风险患者,建议术后加强随访监测,并尽早考虑靶向治疗、免疫治疗或经导管动脉化疗栓塞等个体化综合治疗方案,以改善患者预后。本研究共分析了35个临床特征对HCC预后的影响,通过弹性网络回归及Cox回归分析,

最终确定6个独立预后影响因素:肿瘤直径、肿瘤数目、血管癌栓、手术类型、术中输血、ALB水平。这些因素共同构成了HCC预后预测模型的核心指标。

临床实践证实,肿瘤直径、肿瘤数目及血管癌

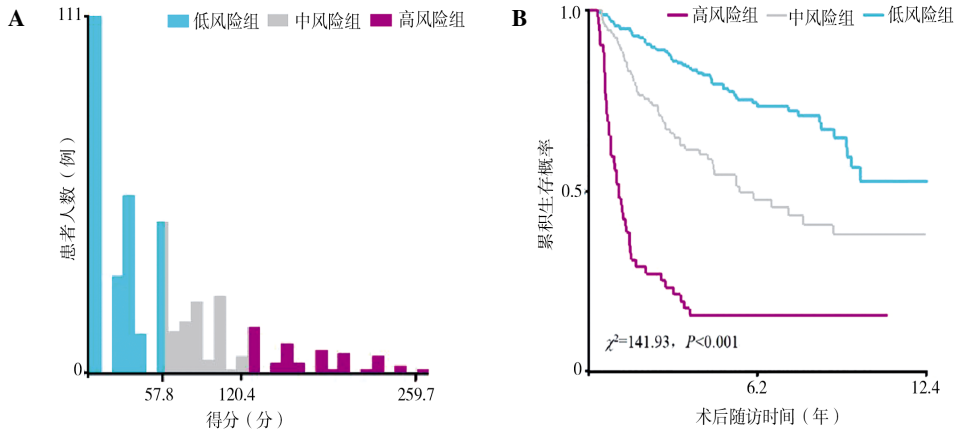


图8 分层分析确定列线图模型总评分的最佳截断点

注:A,X-tile分析直方图;B,X-tile分析Kaplan-Meier生存曲线。肝癌分期;CNLC分期,中国肝癌分期。

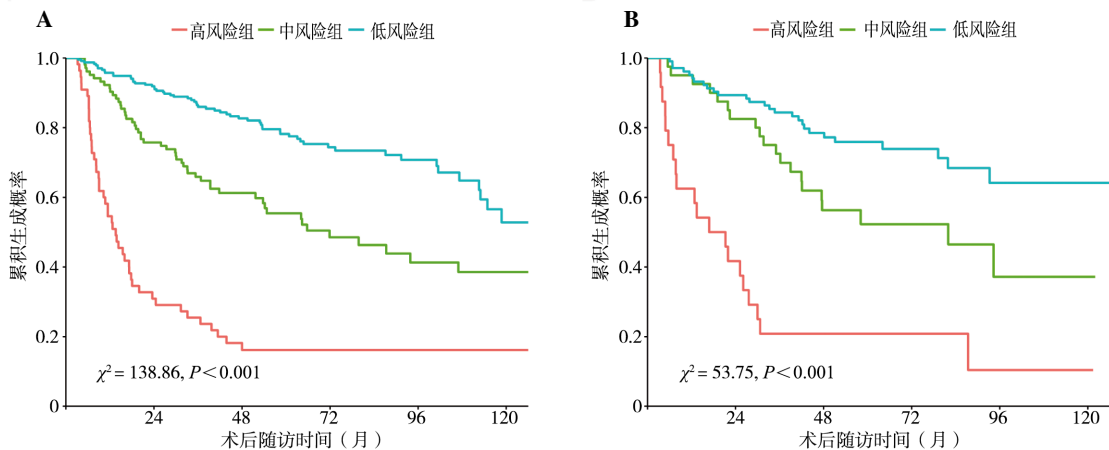


图9 不同风险组患者的生存分析

注:A,训练组低、中、高风险患者的Kaplan-Meier生存曲线;B,验证组低、中、高风险患者的Kaplan-Meier生存曲线。

表8 低、中、高风险患者的Kaplan-Meier生存分析结果

组别	总数 (例)	死亡数 (例)	中位总生存期 (月)	1年生存率 (95%CI)(%)	3年生存率 (95%CI)(%)	5年生存率 (95%CI)(%)
训练组						
高风险组	55	46	13.6	54.5(42.9~69.4)	25.5(16.2~40.0)	16.2(8.8~29.6)
中风险组	103	51	71.8	91.3(86.0~96.9)	65.9(57.3~75.7)	55.4(46.0~66.7)
低风险组	234	60	NA	95.7(93.2~98.4)	86.4(82.1~91.0)	78.2(72.6~84.2)
验证组						
高风险组	24	20	19.0	62.5(45.9~85.2)	20.8(9.6~45.4)	20.8(9.6~45.4)
中风险组	40	20	82.0	95.0(88.5~100.0)	72.5(59.9~87.7)	52.3(38.2~71.6)
低风险组	103	27	NA	95.1(91.1~99.4)	84.3(77.6~91.7)	75.9(67.7~85.1)

注:NA代表未达到中位总生存期。

栓对 HCC 治疗方案制定和根治机会评估具有决定性作用^[9-13]。本研究验证了其作为独立预后危险因素的核心价值。针对多发、大肿瘤患者,扩大手术范围虽可争取根治性切除机会,但会显著增加剩余肝体积评估难度,可能导致功能性肝实质不足而丧失根治机会。此外,术前微小转移灶漏诊易致术后肿瘤残留,成为复发转移的潜在根源^[14]。血管癌栓作为预后不良标志,尤其是门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT),不仅反映肿瘤侵袭性增强和肝内播散倾向,其引发的门静脉血流阻塞更可能导致门静脉高压症,进而诱发腹水、肝性脑病及胃底食管静脉曲张,同时加速肝功能储备恶化与治疗耐受性下降^[15-17]。此类患者自然病程中位 OS 期仅 2.7~4.0 个月^[18-19],但外科手术可显著改善预后,肝切除术后中位 OS 期提升至 8.9~20.0 个月(较自然病程延长 3~5 倍)^[20-22],提示在精确评估肝脏储备与肿瘤生物学特征后,积极手术能为特定 PVTT 患者创造生存转机。

目前,术中输血(包括红细胞悬液、血浆等)对 HCC 患者预后的影响仍存在争议。日本一项研究比较了围手术期接受异体输血(allogeneic blood transfusion, ABT)与未接受 ABT 的 HCC 患者预后,发现接受 ABT 患者的 1、3、5 年 OS 率(80.3%、63.4%、49.2%)低于未接受 ABT 的患者(96.1%、83.2%、68.7%,均 $P < 0.001$)^[23]。一项 Meta 分析也证实,接受 ABT 患者术后 3 年和 5 年的死亡风险显著增加^[24]。然而,我国一项纳入 1103 例 HCC 患者的研究却未发现 ABT 与 OS 的显著相关性^[25]。这种争议可能源于以下原因:肝硬化是 HCC 的重要合并症(本研究训练组发生率达 84.2%),由于肝硬化相关凝血功能障碍可增加术中出血风险,对于此类患者,术中输血成为保障手术安全的重要干预措施。此外,回顾性研究固有的选择偏倚(如输血组患者基线病情更重)可能影响结果可靠性。因此,输血对 HCC 患者具有双重影响:既能挽救急性失血,又可能对长期预后产生不利影响。

本研究的倾向评分匹配分析结果表明,腹腔镜肝切除术(laparoscopic liver resection, LLR)可降低 HCC 患者死亡风险。该结果对当前 LLR 与开腹肝切除术(open liver resection, OLR)长期疗效的探讨具有补充价值。尽管既往研究证实了 LLR 在围手术期指标的临床优势(如缩短住院时间、减少术中失血)^[26],但其长期生存获益存在争议,大型队

列研究($n=2335$)显示两组 5 年 OS 率差异无统计学意义^[27],而 Meta 分析($n=1795$)提示 LLR 组 1、3、5 年生存率更优^[28-29]。本研究通过控制肿瘤直径、肿瘤数目、血管癌栓、术中输血及 ALB 水平等因素,证实 LLR 的生存获益独立于这些预后变量(交互作用检验均 $P > 0.05$)。在 2 种术式均实现 R0 切除的前提下,LLR 的生存优势可能源于以下机制:①LLR 可减轻创伤应激,保留抗肿瘤免疫力^[30];②LLR 可降低循环肿瘤细胞脱落及血管生成因子释放而减少医源性播散^[31];③腹腔镜放大视野可清晰显示解剖结构,在保护肝静脉分支的同时避免肿瘤挤压。这些发现为 LLR 在符合适应证 HCC 患者中的肿瘤学安全性提供了一定的证据支持。

本研究还分析了常用于评估 HCC 预后的血清生物标志物。ALB 水平作为评估肝功能及肝脏疾病的重要指标,其临床价值在本研究中得到验证。本研究发现 ALB 水平 > 40 g/L 是 HCC 预后的独立保护因素,与既往研究一致^[32]。另有研究显示,低 ALB 水平可介导肿瘤微环境中的炎症反应与代谢调控,被证实与 HCC 进展显著相关^[33-34]。此外,ALB 水平作为 Child-Pugh 分级系统的核心参数,已广泛应用于 HCC 患者的术前综合评估^[35]。这些发现共同确立了 ALB 水平在 HCC 预后评估体系中的核心地位,它不仅是肝功能的基础指标,更是贯穿疾病诊断、治疗决策和预后预测全过程的关键生物标志物。

本研究采用回顾性队列研究设计,纳入接受根治性肝切除术的 HCC 患者,基于术前和术后临床参数,通过弹性网络回归及 Cox 回归分析筛选独立预后影响因素,最终构建并验证个体化生存预测列线图模型。本研究采用 C-index、AUC 和校准曲线综合评估模型性能,并与 BCLC 分期等常用肝癌分期系统进行对比。结果显示,训练组(C-index = 0.747)和验证组(C-index = 0.732)的判别效能优于传统分期系统;列线图模型预测的生存率与实际观察值高度一致。基于列线图模型评分划分的低、中、高风险组间生存差异有统计学意义($P < 0.001$),证实该模型具有较高的预测准确性,可用于临床实践中识别高风险患者并指导早期干预治疗。

本研究存在以下局限性:单中心设计及有限样本量可能限制结论外推性;倾向评分匹配虽控制部分混杂因素,但匹配对数不足且未覆盖所有

预后相关变量;本研究纳入数据跨越10年(2013—2022年),辅助治疗方案随临床实践发生显著变化,且早期记录缺乏标准化,导致该变量无法用于量化建模。尽管存在上述局限,本研究构建的列线图仍能有效识别高风险患者,为个体化治疗决策提供依据。未来工作需通过多中心大样本前瞻性研究,在固定辅助治疗框架下联合动态分子标志物监测以优化模型可靠性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 卢思丽,负责文章的总体构思和框架设计,并撰写了初稿;王佳敏、程洁,参与文章内容的初步审阅和修改;黄安琪,参与文献的整理及文章格式的调整;彭建新、何军明,负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作
人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图表进行处理

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- [2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53.
- [3] RUMGAY H, FERLAY J, DE MARTEL C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 161: 108–118.
- [4] 宗莹. 基于可变剪切事件的食管癌预后风险模型构建[D]. 重庆: 西南大学, 2024.
- [5] 杨虎, 杨玥含. 金融大数据统计方法与实证 [M]. 北京: 科学出版社, 2016.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2024(3): 17–68.
- [7] AMIN MB, GREENE FL, EDGE SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93–99.
- [8] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681–693.
- [9] ZHENG J, WANG N, YUAN J, et al. The appropriate method of hepatectomy for hepatocellular carcinoma within university of california san francisco (UCSF) criteria through neural network analysis [J]. *HPB (Oxford)*, 2023, 25(5): 497–506.
- [10] WANG X, LIU Q, XIANG C, et al. Multi-institutional validation of novel models for predicting the prognosis of patients with huge hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(1): 127–138.
- [11] YANG P, QIU J, LI J, et al. Nomograms for Pre- and Postoperative Prediction of Long-term Survival for Patients Who Underwent Hepatectomy for Multiple Hepatocellular Carcinomas [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(4): 778–786.
- [12] GU J, LIANG B, ZHANG E, et al. Prognostic nomograms based on the cirrhotic severity scoring for preoperative prediction of long-term outcomes in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma and child-pugh grade a liver function[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 7031674.
- [13] XIE G, LIANG L, YE T, et al. The pre- and postoperative nomograms to predict the textbook outcomes of patients who underwent hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1089716.
- [14] 谢同辉. 肝内胆管癌术后生存影响因素分析及列线图预测模型建立[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [15] OKUDA K. Hepatocellular carcinoma: clinicopathological aspects [J]. *J Gastroen Hepatol*, 1997, 12(9–10): S314–S318.
- [16] SHI J, LAI C, LI N, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8): 2073–2080.
- [17] PENG S, WANG X, HUANG C, et al. Better surgical treatment method for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(40): 4527–4535.
- [18] JOSEP ML, JAVIER B, ANTONI C, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials[J]. *Hepatology*, 1999, 29(1): 62–67.
- [19] VILLA E, MOLES A, FERRETTI I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors’ status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival[J]. *Hepatology*, 2000, 32(2): 233–238.
- [20] KOJIMA H, HATANO E, TAURA K, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major portal vein [J]. *Digest Surg*, 2015, 32(6): 413–420.
- [21] BAN D, SHIMADA K, YAMAMOTO Y, et al. Efficacy of

- a hepatectomy and a tumor thrombectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending to the main portal vein [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13 (11): 1921–1928.
- [22] PAWLIK TM, POON R, ABDALLA EK, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study[J]. *Surgery*, 2005, 137(4): 403–410.
- [23] WADA H, EGUCHI H, NAGANO H, et al. Perioperative allogenic blood transfusion is a poor prognostic factor after hepatocellular carcinoma surgery: a multi-center analysis[J]. *Surg Today*, 2018, 48(1): 73–79.
- [24] LIU L, WANG Z, JIANG S, et al. Perioperative allogenic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64261.
- [25] YANG T, LU J, LAU W, et al. Perioperative blood transfusion does not influence recurrence-free and overall survivals after curative resection for hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3): 583–593.
- [26] UNTEREINER X, CAGNET A, MEMEO R, et al. Short-term and middle-term evaluation of laparoscopic hepatectomies compared with open hepatectomies: a propensity score matching analysis [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8(9): 643–650.
- [27] YOON Y, KIM K, CHO H, et al. Long-term perioperative outcomes of pure laparoscopic liver resection versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(2): 796–805.
- [28] PAN Y, XIA S, CAI J, et al. Efficacy of laparoscopic hepatectomy versus open surgery for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: a meta-analysis of case-matched studies[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 652272.
- [29] WITOWSKI J, RUBINKIEWICZ M, MIZERA M, et al. Meta-analysis of short- and long-term outcomes after pure laparoscopic versus open liver surgery in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(5): 1491–1507.
- [30] 马东伟. 沿肝静脉主干入路的腹腔镜解剖性肝切除术治疗原发性肝癌患者的效果 [J]. *中外医学研究*, 2025, 23(14): 23–27.
- [31] LI W, ZHOU X, HUANG Z, et al. Laparoscopic surgery minimizes the release of circulating tumor cells compared to open surgery for hepatocellular carcinoma [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(11): 3146–3153.
- [32] TIAN Y, WANG Y, WEN N, et al. Development and validation of nomogram to predict overall survival and disease-free survival after surgical resection in elderly patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1395740.
- [33] BAĞIRSAKÇI E, ŞAHİN E, ATABEY N, et al. Role of albumin in growth inhibition in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2017, 93(2): 136–142.
- [34] FU X, YANG Y, ZHANG D. Molecular mechanism of albumin in suppressing invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2022, 42(3): 696–709.
- [35] SUN P, LI Y, CHANG L, et al. Prognostic and clinicopathological significance of gamma-glutamyltransferase in patients with hepatocellular carcinoma: a PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(19): e15603.

收稿日期:2025-08-11