·肝脏肿瘤·

DOI: 10.12449/JCH250820

甲胎蛋白阴性肝细胞癌患者肝切除术后预后的危险因素分析及列线图模型的构建

李慧明[1], 武烨晔[2a], 郭永庆[1], 饶春美[2b], 刘 军[1], 汪 玲[1]

1 南昌大学第一附属医院 检验科, 南昌 330006

2 海军军医大学东方肝胆外科医院 a.肝胆外科二科, b.检验科, 上海 200438

通信作者: 汪玲, wangling7832@163.com (ORCID: 0000-0002-1613-6805)

摘要: 目的 本研究基于多模态临床数据构建AFP阴性肝细胞癌(ANHC)患者术后复发及生存风险的动态列线图模型,通过机器学习整合肿瘤生物学特征与治疗响应参数,揭示ANHC特异性预后标志物组合,为突破传统血清学标志物局限提供个性化风险评估工具。**方法** 回顾性纳入2012年4月28日—2018年12月31日于东方肝胆外科医院接受肝切除术的421例ANHC患者,随机分为训练组(210例)和验证组(211例)。通过单因素及多因素Cox比例风险回归筛选独立预后因素,构建列线图模型,并采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)验证性能。检测指标包括前白蛋白(PA)、白细胞(WBC)、肿瘤大小、微血管侵犯等。计数资料两组间比较使用χ^2检验或Fisher精确检验,计量资料两组间比较使用成组t检验或Mann-Whitney U检验。**结果** 通过多因素分析确定的无病生存期(DFS)的独立危险因素包括多发肿瘤(*HR*=3.30, *P*<0.001)、WBC(*HR*=1.05, *P*=0.005)、血糖(*HR*=1.15, *P*=0.026)、糖类抗原19-9(CA19-9)(*HR*=1.01, *P*=0.005)和肿瘤大小(*HR*=1.17, *P*<0.001),PA为保护因素(*HR*=0.99, *P*=0.022)。总生存期(OS)的独立危险因素包括肿瘤包膜不完整(*HR*=0.60, *P*=0.009)、年龄(*HR*=1.02, *P*=0.035)、凝血酶原时间(PT)(*HR*=1.27, *P*=0.023)、CA19-9(*HR*=1.01, *P*<0.001)和肿瘤大小(*HR*=1.15, *P*<0.001)。DFS列线图在训练组和验证组ROC曲线下面积(AUC)分别为0.74(95%*CI*: 0.64~0.84)和0.67(95%*CI*: 0.57~0.77),OS列线图的AUC分别为0.76(95%*CI*: 0.64~0.88)和0.73(95%*CI*: 0.60~0.87)。校准曲线和DCA表明模型具有良好的预测性能和临床实用性。**结论** 肿瘤数目、PA、WBC、肿瘤大小等术前指标可有效预测ANHC患者术后复发,而肿瘤包膜完整性、年龄、PT等与OS显著相关。构建的列线图模型验证性能良好,可为个体化预后评估提供依据。

关键词: 甲胎蛋白类; 癌, 肝细胞; 列线图; 预后

基金项目: 江西省教育厅重点项目(GJJ210135); 江西省卫生健康委员会(202310277)

Risk factors for postoperative prognosis of patients with AFP-negative hepatocellular carcinoma and establishment of a nomogram model

LI Huiming[1], *WU Yeye*[2a], *GUO Yongqing*[1], *RAO Chunmei*[2b], *LIU Jun*[1], *WANG Ling*[1]

1. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. a. Second Department of Hepatic Surgery, b. Department of Clinical Laboratory, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: WANG Ling, wangling7832@163.com (ORCID: 0000-0002-1613-6805)

Abstract: Objective To establish dynamic nomogram models for postoperative recurrence and survival risk of patients with AFP-negative hepatocellular carcinoma (ANHC) based on multimodal clinical data, to identify ANHC-specific prognostic biomarker combinations by integrating tumor biological characteristics and treatment response parameters through machine learning, and to provide an individualized risk assessment tool for overcoming the limitations of traditional serum biomarkers. **Methods** A retrospective analysis was performed for 421 ANHC patients who underwent hepatectomy in Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital

from April 2012 to December 2018, and they were randomly divided into training group with 210 patients and validation group with 211 patients. The univariate and multivariate Cox proportional-hazards regression models were used to identify independent prognostic factors and establish a nomogram model, and the receiver operating characteristic (ROC) curve, the calibration curve, and the decision curve analysis were used to assess the performance of the model. Related indicators were measured, including prealbumin (PA), white blood cell count (WBC), tumor size, and microvascular invasion. The chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical variables between two groups, and the independent-samples *t* test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous variables between two groups. **Results** The multivariate analysis showed that multiple tumors (hazard ratio [*HR*]=3.30, *P*<0.001), WBC (*HR*=1.05, *P*=0.005), blood glucose (*HR*=1.15, *P*=0.026), CA19-9 (*HR*=1.17, *P*=0.005), and tumor size (*HR*=1.17, *P*<0.001) were independent risk factors for disease-free survival (DFS), while PA (*HR*=0.99, *P*=0.022) was a protective factor. Incomplete tumor capsule (*HR*=0.60, *P*=0.009), age (*HR*=1.02, *P*=0.035), prothrombin time (PT) (*HR*=1.27, *P*=0.023), CA19-9 (*HR*=1.01, *P*<0.001), and tumor size (*HR*=1.15, *P*<0.001) were independent risk factors for overall survival (OS). The DFS nomogram achieved an AUC of 0.74 (95% confidence interval [*CI*]: 0.64 — 0.84) in the training group and 0.67 (95%*CI*: 0.57 — 0.77) in the validation group, while the OS nomogram had an AUC of 0.76 (95%*CI*: 0.64 — 0.88) and 0.73 (95%*CI*: 0.60 — 0.87), respectively. The calibration curve and the decision curve analysis showed that the models had good predictive accuracy and clinical practicability. **Conclusion** Preoperative indicators, including tumor number, PA, WBC, and tumor size, can effectively predict postoperative recurrence in ANHC patients, while tumor capsule integrity, age, and PT are significantly associated with OS. The nomogram models established have good performance and can provide a basis for individualized prognostic assessment.

Key words: alpha-Fetoproteins; Carcinoma, Hepatocellular; Nomogram; Prognosis

Research funding: Key Projects of Jiangxi Provincial Department of Education (GJJ210135); Health Committee of Jiangxi Province (202310277)

根据2022年全球癌症统计数据，肝细胞癌（HCC）是全球第六大常见恶性肿瘤，也是癌症相关死亡的第三大原因[1]。患者5年生存率约为18%[2]，中位总生存期仅20～30个月[3]。甲胎蛋白（AFP）作为HCC的关键生物标志物，在诊断、预后及术后监测中广泛应用[4-6]。但30%～40%的HCC患者在诊断时为AFP阴性[7-8]。其术后复发和死亡风险评估缺乏有效工具[9]，成为临床管理的重要挑战。

尽管手术切除是早期HCC患者的主要治疗手段，但术后复发仍然是影响长期生存的主要障碍。近年来研究发现，AFP阴性肝细胞癌（AFP negative hepatocellular carcinoma，ANHC）患者的预后可能受肿瘤特征[肿瘤大小（>5 cm）[10]、肿瘤低分化程度[11]]、病理指标（血管侵犯[12]、包膜不完整或无包膜[12-13]）及新型标志物（p53自身抗体[14-15]、IL-41水平[16]）。但现有模型仅关注总生存期（overall survival，OS），忽视无病生存期（disease-free survival，DFS）的动态预测需求。

列线图通过整合多因素预后指标实现个体化风险评估[17-18]。在肿瘤预后预测中展现优越性能，当前ANHC特异性列线图研究稀缺，现有模型多移植AFP阳性队列，可能遗漏ANHC特有的生物学行为特征。本研究拟通过回顾性分析421例ANHC患者临床数据，构建同步预测DFS和OS的双维度列线图模型。通过筛选独立危险因素并验证模型效能，旨在为ANHC患者提供精准化的术后风险评估工具，指导个体化随访及治疗决策，最终改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2012年4月28日—2018年12月31日在东方肝胆外科医院肝胆外科接受肝切除术的421例HCC患者。纳入标准：（1）接受根治性肝切除术；（2）术前血清AFP浓度<10 ng/mL；（3）经组织病理学确诊为HCC。排除标准：（1）术前接受过放化疗、靶向或免疫治疗等抗肿瘤治疗；（2）临床资料不完整；（3）合并其他恶性肿瘤；（4）失访人员。

1.2 资料收集 （1）一般资料，包括年龄、性别、饮酒史、吸烟史、糖尿病史、肝硬化病史、抗病毒治疗情况以及肝癌家族史等。（2）患者入院时血常规：红细胞（RBC）、白细胞（WBC）、血小板（PLT）、血小板分布宽度（platelet distribution width，PDW）、总胆红素（TBil）、直接胆红素（DBil）、白蛋白（Alb）、前白蛋白（PA）、ALT、肌酐（Cr）、血糖（GLU）、凝血酶原时间（PT）、甲胎蛋白（AFP）、癌胚抗原

(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)。(3)影像学资料,包括肿瘤大小和数目。(4)病理学资料,包括肿瘤包膜和微血管侵犯(MVI)。

1.3 随访 所有患者均接受为期5年的随访,术后半年内每月进行一次CT或MRI检查。之后每6个月进行一次CT或MRI检查。当血清AFP水平逐渐升高并通过动态CT扫描或MRI诊断时,怀疑肿瘤复发。

1.4 列线图的构建 列线图基于现有的临床检验、病理、影像等数据构建。使用受试者操作特征曲线(ROC曲线)下面积(AUC)、预测误差曲线和校准图评估列线图的预测性能。列线图、ROC及决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)绘制均使用R 4.3.1版(http://www.r-project.org/)进行。

1.5 统计学方法 使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计数资料组间比较使用χ^2检验或Fisher精确检验。计量资料以$\bar{x}\pm s$或$M(P_{25}\sim P_{75})$表示,组间比较使用成组t检验或Mann-Whitney U检验。通过单因素和多因素Cox比例风险回归分析确定HCC复发的独立预后因素。训练组和验证组采用R语言自带sample包通过简单随机抽样将421例样本按1∶1分配,训练组中每个变量均进入多因素Cox比例风险回归分析,考虑临床变量可能相关(单因素分析中P<0.1),并通过逐步向后选择法确定复发的最终独立危险因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征 本研究共纳入421例ANHC患者,随机分为训练组(n=210)和验证组(n=211)。除WBC、肿瘤包膜是否完整外,两组患者的临床病理特征差异均无统计学意义。训练组和验证组的平均年龄分别为(53.57±10.60)岁和(53.81±11.94)岁。中位AFP水平分别为3.25 ng/mL和3.40 ng/mL。大多数患者为男性(85.27%),61.76%的患者有肝硬化。训练组和验证组的平均肿瘤大小分别为(5.39±3.72)cm和(5.14±3.07)cm(表1)。

2.2 训练组DFS的单因素和多因素Cox回归分析 所有变量均纳入单因素Cox比例风险回归分析,肿瘤数目(多个)、PA、WBC、CEA、CA19-9和肿瘤大小等7个变量是DFS的影响因素(P值均<0.05)。将P<0.1的变量进一步纳入多因素Cox比例风险回归分析,确定肿瘤数目(多个)、PA、WBC、GLU、CA19-9和肿瘤大小为DFS的独立影响因素(P值均<0.05)。多发肿瘤的风险比(HR)为3.30(95%CI:1.71~6.39,P<0.001);PA为保护因素,每增加一个单位,风险降低1%(P=0.022),而WBC(P=0.005)、GLU(P=0.026)、CA19-9(P=0.005)和肿瘤大小(P<0.001)的增加与DFS风险增加相关(表2)。

2.3 预测复发率的列线图构建与验证 基于训练组的多因素Cox分析结果构建预测复发率的列线图(图1)。将6个项目的得分相加,可以获得总分,用于预测1、3和5年的复发率。模型评估显示,训练组和验证组的AUC分别为0.74和0.67,校准曲线和DCA分析在两组中均表现良好(图2)。

2.4 训练组OS的单因素和多因素Cox回归分析 所有变量均纳入单因素Cox比例风险回归分析,HBsAg、肿瘤包膜(不完整)、PA、CEA、CA19-9和肿瘤大小等6个变量是OS的影响因素(P值均<0.05)。将P<0.1的变量进一步纳入多因素Cox比例风险回归分析,肿瘤包膜不完整、年龄、PT、CA19-9和肿瘤大小为OS的独立影响因素。肿瘤包膜不完整的HR为0.60(95%CI:0.40~0.88,P=0.009),为保护因素,而年龄(P=0.035)、PT(P=0.023)、CA19-9(P<0.001)和肿瘤大小(P<0.001)的增加与OS风险增加相关(表3)。

2.5 预测病死率的列线图构建与验证 基于训练组的多因素Cox分析结果构建了预测总生存期的列线图(图3)。将4个项目的得分相加,可以获得总分,用于预测1、3和5年的总生存率。模型评估显示,训练组和验证组的AUC分别为0.76和0.73,校准曲线和DCA分析在两组中均表现良好(图4)。

3 讨论

本研究基于临床和病理数据开发了预测术后复发和死亡风险的列线图模型。这些结果不仅为ANHC患者的个体化管理提供了新的工具,还为未来的研究提供了重要参考。

通过单因素和多因素Cox比例风险回归分析,确定了肿瘤数目(多个)、PA、WBC、GLU、CA19-9和肿瘤大小是影响DFS的独立影响因素。其中,多发肿瘤和肿瘤大小已被多项研究证实为HCC预后的重要指标[19-20]。多发肿瘤的存在增加了肿瘤复发的风险,这与Wang等[21]和Zhu等[22]研究结果一致,发现肿瘤数目是影响HCC术后复发的关键因素。此外,本研究表明,PA是一个保护因素,而WBC、GLU、CA19-9和肿瘤大小的增加与复发风险增加相关。系统整合了术前可及的全身性代谢-炎症指标(PA、WBC、GLU)与肿瘤生物学特征(CA19-9、肿瘤大小),构建了动态列线图模型。Li等[23]虽建立了基

表1 训练组和验证组患者基线资料比较

Table 1 The comparison of baseline data between the training group and the validation group

指标	训练组(n=210)	验证组(n=211)	统计值	P值
年龄(岁)	53.57±10.60	53.81±11.94	t=0.21	0.831
男/女[例(%)]	178(84.76)/32(15.24)	181(85.78)/30(14.22)	χ^2=0.09	0.768
糖尿病[例(%)]			χ^2=0.40	0.528
是/否	26(12.38)/184(87.62)	22(10.43)/189(89.57)		
抗病毒治疗[例(%)]			χ^2=2.49	0.115
是/否	18(8.57)/192(91.43)	10(4.74)/201(95.26)		
吸烟[例(%)]			χ^2=0.00	0.970
是/否	78(37.14)/132(62.86)	78(36.97)/133(63.03)		
饮酒[例(%)]			χ^2=0.52	0.470
是/否	57(27.14)/153(72.86)	64(30.33)/147(69.67)		
肝癌家族史[例(%)]			χ^2=0.00	0.999
是/否	3(1.43)/207(98.57)	4(1.90)/207(98.10)		
肝硬化[例(%)]			χ^2=1.60	0.206
是/否	136(64.76)/74(35.24)	124(58.77)/87(41.23)		
WBC ($\times10^9$/L)	5.26(4.02 ~ 6.98)	5.64(4.72 ~ 7.01)	Z=−2.71	0.007
RBC($\times10^{12}$/L)	4.51(4.13 ~ 4.80)	4.56(4.30 ~ 4.86)	Z=−1.93	0.054
PLT($\times10^9$/L)	154.50(105.75 ~ 203.50)	155.00(119.00 ~ 194.00)	Z=−0.43	0.671
PDW[例(%)]			χ^2=1.50	0.220
≥17/<17	95(45.24)/115(54.76)	83(39.34)/128(60.66)		
TBil(μmol/L)	12.70(9.33 ~ 16.70)	12.80(9.65 ~ 16.90)	Z=−0.29	0.769
DBil(μmol/L)	4.70(3.32 ~ 6.40)	4.80(3.55 ~ 6.10)	Z=−0.01	0.996
Alb(g/L)	41.40(38.73 ~ 43.98)	42.40(39.80 ~ 44.40)	Z=−1.81	0.070
PA(mg/L)	230.00(189.00 ~ 271.75)	237.00(194.00 ~ 278.50)	Z=−1.54	0.124
ALT(U/L)	34.30(24.10 ~ 57.00)	37.00(23.45 ~ 58.90)	Z=−0.45	0.651
Cr(μmol/L)	69.00(61.25 ~ 77.00)	70.00(60.50 ~ 78.50)	Z=−0.83	0.407
GLU(mmol/L)	5.00(4.60 ~ 5.68)	5.00(4.50 ~ 5.50)	Z=−0.54	0.588
PT(s)	11.95(11.40 ~ 12.60)	11.80(11.30 ~ 12.40)	Z=−1.53	0.127
AFP(ng/mL)	3.25(2.20 ~ 5.20)	3.40(2.35 ~ 5.20)	Z=−0.80	0.423
CEA(μg/L)	2.30(1.52 ~ 3.40)	2.20(1.50 ~ 3.50)	Z=−0.72	0.474
CA19-9(U/L)	16.85(9.60 ~ 30.40)	20.00(11.30 ~ 36.05)	Z=−1.49	0.137
HBsAg[例(%)]			χ^2=0.10	0.751
阳性/阴性	162(77.14)/48(22.86)	160(75.83)/51(24.17)		
抗-HBs[例(%)]			χ^2=0.37	0.544
阳性/阴性	36(17.14)/174(82.86)	41(19.43)/170(80.57)		
HBeAg[例(%)]			χ^2=0.14	0.712
阳性/阴性	52(24.76)/158(75.24)	49(23.22)/162(76.78)		
抗-HBe[例(%)]			χ^2=0.61	0.433
阳性/阴性	141(67.14)/69(32.86)	134(63.51)/77(36.49)		
抗-HBc[例(%)]			χ^2=0.67	0.412
阳性/阴性	186(88.57)/24(11.43)	192(91.00)/19(9.00)		
肿瘤大小(cm)	5.39±3.72	5.14±3.07	t=0.76	0.449
肿瘤数量[例(%)]			χ^2=0.19	0.665
单个/多个	13(6.19)/197(93.81)	11(5.21)/200(94.79)		
肿瘤包膜完整[例(%)]			χ^2=5.70	0.017
是/否	156(74.29)/54(25.71)	134(63.51)/77(36.49)		
MVI存在[例(%)]			χ^2=0.86	0.355
是/否	101(48.10)/109(51.90)	92(43.60)/119(56.40)		

表2 训练组DFS的单变量和多变量Cox回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of DFS in the training group

指标	*HR*(95%*CI*)	*P*值	*HR*(95%*CI*)	*P*值
年龄	1.00(0.98～1.01)	0.566		
性别(男)	1.20(0.69～2.10)	0.519		
糖尿病(是)	1.31(0.76～2.25)	0.332		
抗病毒治疗(是)	1.89(0.88～4.07)	0.102		
吸烟(是)	0.93(0.64～1.35)	0.694		
饮酒(是)	0.91(0.62～1.36)	0.657		
肝癌家族史(是)	1.74(0.55～5.49)	0.343		
肝硬化(是)	1.18(0.81～1.71)	0.395		
WBC	1.05(1.02～1.08)	<0.001	1.05(1.01～1.09)	0.005
RBC	0.86(0.60～1.22)	0.386		
PLT	1.00(0.98～1.02)	0.709		
PDW(≥17)	1.20(0.83～1.73)	0.330		
TBil	1.01(0.99～1.03)	0.229		
DBil	1.03(0.98～1.08)	0.265		
Alb	1.01(0.98～1.04)	0.407		
PA	0.99(0.98～1.00)	<0.001	0.99(0.98～1.00)	0.022
ALT	1.00(0.98～1.01)	0.414		
Cr	1.00(0.99～1.01)	0.954		
GLU	1.09(0.96～1.23)	0.069	1.15(1.02～1.30)	0.026
PT	1.11(0.91～1.36)	0.288		
CEA	1.01(0.98～1.02)	<0.001		
CA19-9	1.01(1.00～1.02)	0.002	1.01(1.00～1.02)	0.005
HBsAg(阳性)	0.95(0.62～1.46)	0.807		
抗-HBs(阳性)	0.87(0.54～1.41)	0.568		
HBeAg(阳性)	1.25(0.83～1.88)	0.277		
抗-HBe(阳性)	0.83(0.57～1.20)	0.314		
抗-HBc(阳性)	0.93(0.48～1.77)	0.815		
肿瘤大小	1.17(1.10～1.24)	<0.001	1.17(1.10～1.24)	<0.001
肿瘤数目(多个)	3.13(1.67～5.85)	<0.001	3.30(1.71～6.39)	<0.001
肿瘤包膜(不完整)	0.76(0.52～1.11)	0.158		
MVI(存在)	1.20(0.83～1.73)	0.326		

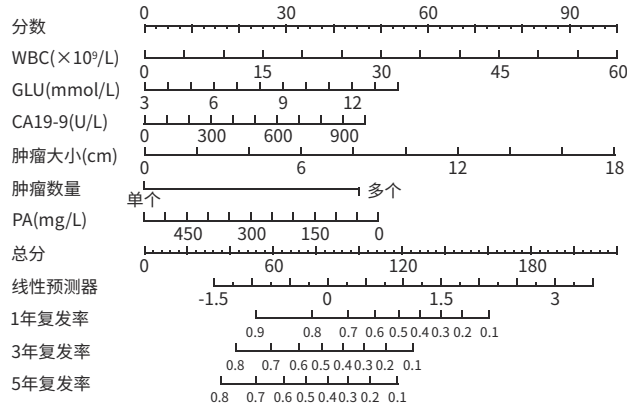
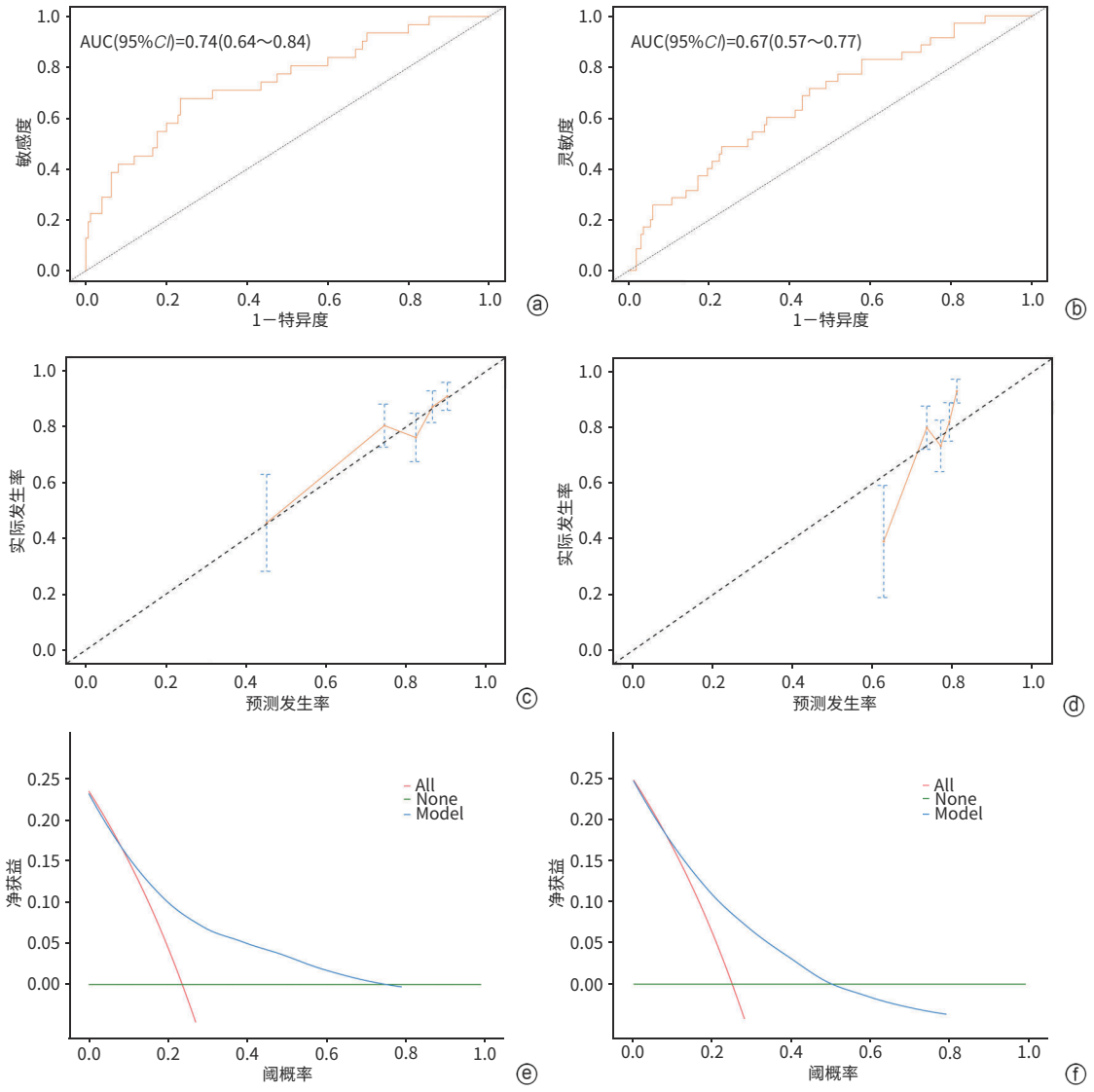


图1 预测接受肝切除术患者复发率的列线图

Figure 1 nomogram for prediction of recurrence in patients undergoing hepatectomy

于血小板-白蛋白-胆红素的预测模型，但未纳入代谢相关参数；而Huang等[12]列线图主要依赖术后病理特征，限制了术前风险评估的可行性。本研究通过机器学习算法优化变量组合，使模型在保留病理预测能力的同时，显著提升了术前评估的临床可及性。研究也证实了CA19-9在ANHC预后分层中的独特价值。尽管CA19-9在胃肠道肿瘤中的预测作用已被广泛认可[24]，但其在HCC领域长期被忽视。本研究通过多因素分析发现，CA19-9每升高1 U/L可使复发风险增加17%(*HR*=1.17)，该结果与Lu等[25]关于术前CA19-9对ANHC预后的观察结果一致，且通过列线图量化其贡献度为临床转化提供了依据。值得注意的是，CA19-9的肿瘤预测潜力可能与其生物学特性相关，其糖蛋白抗原特性可反



注：a，训练组的ROC曲线；b，验证组的ROC曲线；c，训练组的校准曲线；d，验证组的校准曲线；e，训练组的DCA；f，验证组的DCA。

图2　预测复发率的列线图性能评估

Figure 2　nomogram performance assessment for prediction of recurrence

映肿瘤微环境中的糖基化异常。PA的保护作用可能与其在肝功能评估中的重要性有关；PA水平低通常反映肝功能较差，从而增加了术后并发症和复发的风险[26-27]。研究还发现，肿瘤包膜不完整、年龄、PT、CA19-9和肿瘤大小是OS的独立预后因素。肿瘤包膜不完整是影响OS的主要因素，这与Zhang等[28]研究结果一致，他们也强调了包膜状态作为HCC预后的关键指标。同样，年龄增长和PT延长与OS风险增加显著相关，这与既往认知一致，即老年患者及凝血功能异常患者通常预后较差[29-30]。

ANHC的独特生物学行为可能重塑传统HCC预后体系：高分化病理特征、全身性代谢-炎症异常及MVI检测局限，共同导致其预后更依赖于术前可及的全身性指标（如PA、WBC、CA19-9）。这一发现与近年ANHC研究趋势一致，提示需针对该亚型开发独立的预后评估工具[10,12,31]。

基于上述独立危险因素，同时开发了预测术后复发率和病死率的列线图模型。在模型验证中，训练组和验证组的AUC分别为0.74和0.67（复发率的预测），以及0.76和0.73（病死率的预测），表明模型具有良好的预测性能和稳定性。此外，校准曲线和DCA也显示出良好的校准和临床实用性。

虽然本研究具有部分临床意义，但存在一些局限性。首先，作为一项回顾性单中心研究，可能存在选择偏倚；其次，使用了独立的验证队列，但相对较小的样本

表3　训练组OS的单变量和多变量Cox回归分析

Table 3　Univariate and multivariate Cox regression analysis of OS in the training group

指标	*HR*(95%*CI*)	*P*值	*HR*(95%*CI*)	*P*值
年龄	1.01(1.00～1.03)	0.090	1.02(1.01～1.04)	0.035
性别(男)	0.99(0.57～1.70)	0.968		
糖尿病(是)	0.65(0.33～1.29)	0.221		
抗病毒治疗(是)	1.10(0.45～2.71)	0.830		
吸烟(是)	0.89(0.61～1.31)	0.561		
饮酒(是)	0.79(0.52～1.20)	0.270		
肝癌家族史(存在)	0.90(0.22～3.67)	0.888		
肝硬化(是)	0.86(0.59～1.25)	0.427		
WBC	1.01(0.98～1.05)	0.480		
RBC	0.80(0.56～1.14)	0.219		
PLT	1.00(0.99～1.01)	0.319		
PDW(≥17)	0.97(0.66～1.42)	0.859		
TBil	1.01(0.99～1.03)	0.416		
DBil	1.01(0.95～1.07)	0.726		
Alb	0.99(0.97～1.02)	0.687		
PA	0.99(0.98～1.00)	<0.001		
ALT	1.00(0.99～1.01)	0.894		
Cr	0.99(0.97～1.00)	0.051		
GLU	1.01(0.88～1.16)	0.870		
PT	1.19(0.97～1.46)	0.094	1.27(1.03～1.55)	0.023
CEA	1.01(1.00～1.02)	<0.001		
CA19-9	1.01(1.00～1.02)	<0.001	1.01(1.00～1.02)	<0.001
HBsAg(阳性)	0.65(0.43～0.98)	0.039		
抗-HBs(阳性)	1.24(0.79～1.94)	0.354		
HBeAg(阳性)	0.89(0.56～1.39)	0.596		
抗-HBe(阳性)	0.83(0.57～1.21)	0.334		
抗-HBc(阳性)	0.78(0.43～1.43)	0.427		
肿瘤大小	1.18(1.11～1.25)	<0.001	1.15(1.08～1.22)	<0.001
肿瘤数目(多个)	1.29(0.60～2.78)	0.513		
肿瘤包膜(不完整)	0.53(0.37～0.77)	<0.001	0.60(0.40～0.88)	0.009
MVI(存在)	1.11(0.77～1.62)	0.574		

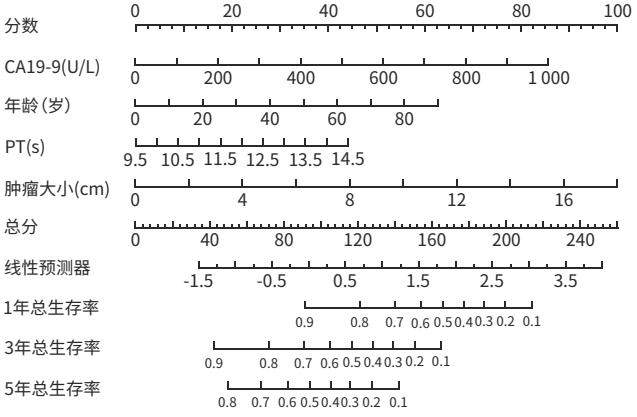
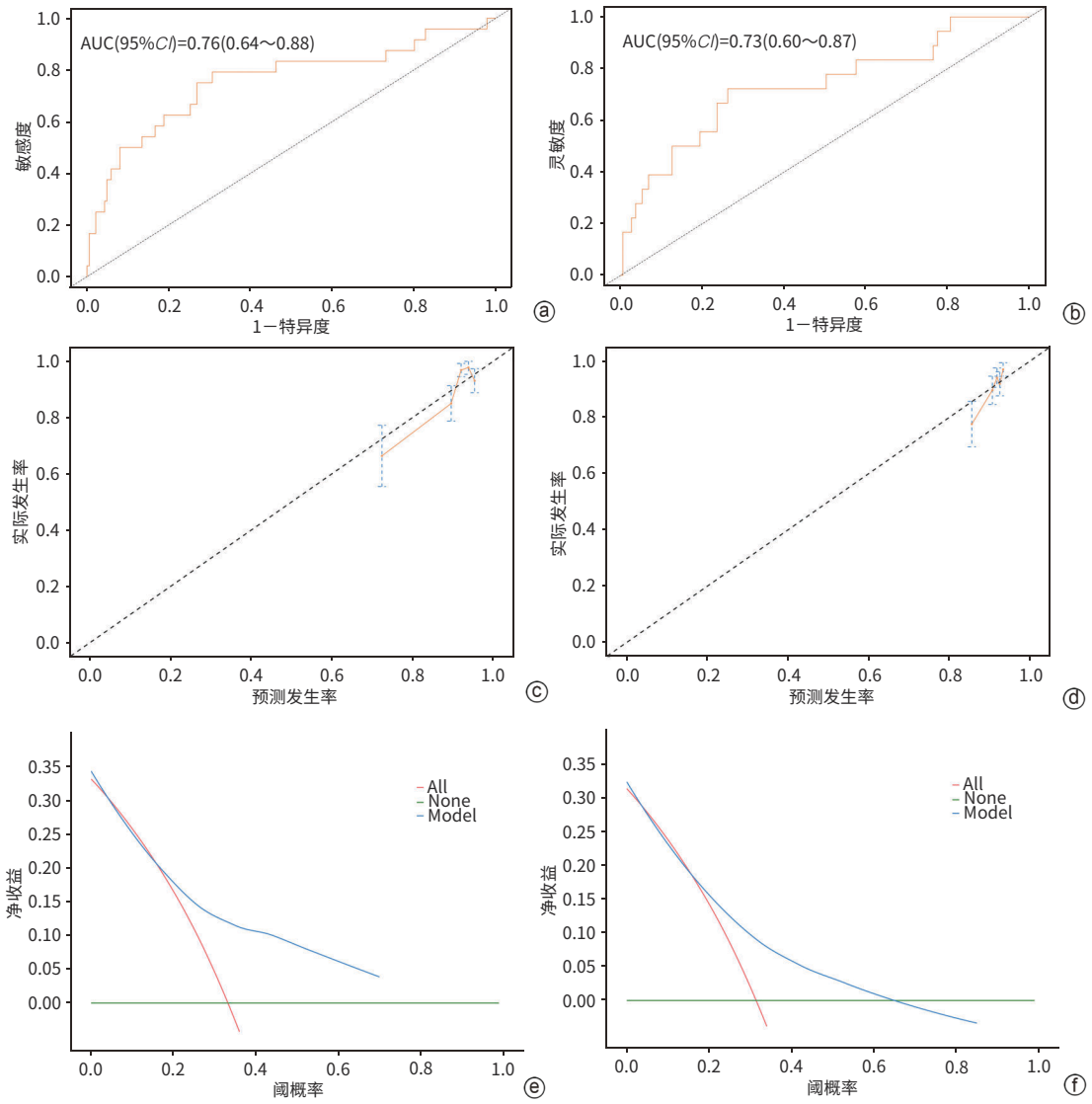


图3　预测接受肝切除术患者病死率的列线图

Figure 3　Nomogram for Prediction of Mortality in Patients Undergoing Hepatectomy

量需要进一步的外部验证和更广泛的应用；再次，未来模型预测研究需整合术后治疗信息和病理信息，以更全面评估预后影响因素；最后，研究仅考虑了术前临床和少量病理数据。未来的研究可以纳入更多术中、术后治疗及病理和分子生物学数据，以进一步提高预测模型的准确性。

本研究系统分析了ANHC患者术后复发和死亡的危险因素，同时开发了相对应的列线图模型，在预测术后复发率和病死率方面表现出色，为ANHC患者的个体化管理提供了新的工具。未来的研究应进一步验证和优化这一预测模型，并探索可能影响预后的其他因素，以全面提高ANHC患者的治疗效果和生活质量。



注：a，训练组的ROC曲线；b，验证组的ROC曲线；c，训练组的校准曲线；d，验证组的校准曲线；e，训练组的DCA；f，验证组的DCA。

图4　预测病死率的列线图性能评估

Figure 4　nomogram performance assessment for prediction of mortality

伦理学声明：本研究方案由东方肝胆外科医院伦理委员会审批，批号：EHBHKY2024-K-053。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：武烨晔、饶春美负责数据收集；刘军、郭永庆负责统计学分析和绘制图表；李慧明负责论文修改；汪玲负责论文框架，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA A Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.

[2] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15): 1450-1462. DOI: 10.1056/nejmra1713263.

[3] YANG JD, HAINAUT P, GORES GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y.

[4] YANG SL, LIU LP, YANG S, et al. Preoperative serum α-fetoprotein and prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Br J Surg, 2016, 103(6): 716-724. DOI: 10.1002/bjs.10093.

[5] SUN LY, CEN WJ, ZENG XX, et al. The prognostic value of alpha-fetoprotein ratio in patients with resectable alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. Am Surg, 2024, 90(6): 1240-1249. DOI: 10.1177/00031348241227202.

[6] LIN KY, CHEN QJ, GUO LB, et al. The evaluation of alpha-fetoprotein response on efficacy and prognosis in targeted therapy combined with immunotherapy for intermediate-to-advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter clinical study[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(2): 248-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231128-00219.
林孔英, 陈清静, 郭洛彬, 等. 甲胎蛋白反应评估中晚期肝癌靶免联合治疗效果和预后的多中心临床研究[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 248-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231128-00219.

[7] HAN LL, LV Y, GUO H, et al. Implications of biomarkers in human he-

patocellular carcinoma pathogenesis and therapy[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10249-10261. DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10249.
[8] CHEN SS, CHEN H, GAO SS, et al. Differential expression of plasma microRNA-125b in hepatitis B virus-related liver diseases and diagnostic potential for hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma [J]. Hepatol Res, 2017, 47(4): 312-320. DOI: 10.1111/hepr.12739.
[9] JING W, PENG RY, ZHU M, et al. Differential expression and diagnostic significance of pre-albumin, fibrinogen combined with D-dimer in AFP-negative hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(3): 1669-1676. DOI: 10.1007/s12253-019-00752-8.
[10] YANG CK, WU XY, LIU JY, et al. Nomogram based on platelet-albumin-bilirubin for predicting tumor recurrence after surgery in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma patients[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 43-55. DOI: 10.2147/JHC.S396433.
[11] LIN KY, HUANG QZ, ZENG JX, et al. Clinical significance of alpha-fetoprotein in alpha-fetoprotein negative hepatocellular carcinoma underwent curative resection[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(12): 4545-4556. DOI: 10.1007/s10620-020-06797-z.
[12] HUANG J, LIU FC, LI L, et al. Nomograms to predict the long-time prognosis in patients with alpha-fetoprotein negative hepatocellular carcinoma following radical resection[J]. Cancer Med, 2020, 9(8): 2791-2802. DOI: 10.1002/cam4.2944.
[13] WANG LY, FENG B, LIANG M, et al. Prognostic performance of MRI LI-RADS version 2018 features and clinical-pathological factors in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. Abdom Radiol (NY), 2024, 49(6): 1918-1928. DOI: 10.1007/s00261-024-04278-9.
[14] ZHANG ZG, ZHANG YY, WANG YY, et al. Alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 may serve as candidate biomarkers for diagnosing alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2015, 9: 123-129. DOI: 10.2147/OTT.S90732.
[15] WANG T, LIU M, ZHENG SJ, et al. Tumor-associated autoantibodies are useful biomarkers in immunodiagnosis of α-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(19): 3496-3504. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3496.
[16] LI YZ, WANG HY, REN DF, et al. Interleukin-41: A novel serum marker for the diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1408584. DOI: 10.3389/fonc.2024.1408584.
[17] LIU Y, LI T, ZHANG HL, et al. Establishment and validation of a gene mutation-based risk model for predicting prognosis and therapy response in acute myeloid leukemia[J]. Heliyon, 2024, 10(10): e31249. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31249.
[18] YANG YY, TANG P, YU ZT, et al. Value of number of negative lymph nodes in predicting the prognosis of patients with esophageal cancer after neoadjuvant therapy and the construction of nomogram prodiction model[J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(3): 371-382. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230216-00066.
杨月阳, 唐鹏, 于振涛, 等. 阴性淋巴结数目对新辅助治疗食管癌患者预后的预测价值及列线图预测模型构建[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(3): 371-382. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230216-00066.
[19] ZHANG HH, SHENG SG, QIAO WY, et al. Nomogram built based on machine learning to predict recurrence in early-stage hepatocellular carcinoma patients treated with ablation[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1395329. DOI: 10.3389/fonc.2024.1395329.
[20] TANG XM, WANG Q, JIN RH, et al. A novel nomogram to predict prognosis in elderly early-stage hepatocellular carcinoma patients after ablation therapy[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11: 901-911. DOI: 10.2147/JHC.S459250.
[21] WANG Q, QIAO WY, ZHANG HH, et al. Nomogram established on account of Lasso-Cox regression for predicting recurrence in patients with early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1019638. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1019638.
[22] ZHU Y, GU LL, CHEN T, et al. Factors influencing early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. J Int Med Res, 2020, 48(8): 300060520945552. DOI: 10.1177/0300060520945552.
[23] LI J, TAO HS, ZHANG EL, et al. Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase to alkaline phosphatase ratio combined with gamma-glutamyl transpeptidase to aspartate aminotransferase ratio and alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2021, 10(14): 4844-4854. DOI: 10.1002/cam4.4057.
[24] HU J, XU Y, SHEN ZZ, et al. High expressions of vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor predict poor prognosis in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma patients after curative resection[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(10): 1359-1367. DOI: 10.1007/s00432-009-0577-5.
[25] LU LH, ZHANG YF, WEI W, et al. Preoperative carbohydrate antigen 19-9: Its neglected role in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma patients[J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(12): 2025-2032. DOI: 10.1007/s11605-017-3528-5.
[26] FAN Y, SUN YM, MAN CF, et al. Preoperative serum prealbumin level and adverse prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: A meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 775425. DOI: 10.3389/fonc.2021.775425.
[27] JIA RR, ZHONG JH, HUO RR, et al. Correlation between serum prealbumin and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. J Surg Oncol, 2019, 119(6): 794-800. DOI: 10.1002/jso.25378.
[28] ZHANG J, QIN SD, LI Y, et al. Prognostic significance of combined α-fetoprotein and CA19-9 for hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 346. DOI: 10.1186/s12957-022-02806-9.
[29] YU Z, CHEN DM, ZHENG YS, et al. Development and validation of a diagnostic model for AFP-negative hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(13): 11295-11308. DOI: 10.1007/s00432-023-04997-4.
[30] SHEN J, ZHOU Y, YU B, et al. Construction and validation of a nomogram for patients with multiple hepatocellular carcinoma: A SEER-based study[J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(10): 106966. DOI: 10.1016/j.ejso.2023.06.018.
[31] ZHANG BL, LIU J, DIAO GH, et al. Construction and validation of a novel nomogram predicting recurrence in alpha-fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma post-surgery using an innovative liver function-nutrition-inflammation-immune (LFNII) score: A bicentric investigation [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024, 11: 489-508. DOI: 10.2147/JHC.S451357.

收稿日期：2025-02-10；**录用日期：**2025-03-04
本文编辑：王莹

引证本文：LI HM, WU YY, GUO YQ, et al. Risk factors for postoperative prognosis of patients with AFP-negative hepatocellular carcinoma and establishment of a nomogram model[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1606-1614.
李慧明, 武烨晔, 郭永庆, 等. 甲胎蛋白阴性肝细胞癌患者肝切除术后预后的危险因素分析及列线图模型的构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1606-1614.