

原发性肝癌肝切除术后复发危险因素分析

马天兴¹, 郑楠¹, 杨慧斌¹, 王胜亮¹, 蔡金贞², 郭源^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月27日

摘要

目的: 综合分析影响原发性肝癌肝切除术后复发的危险因素, 并构建临床预测模型, 为早期识别高危患者及制定个体化治疗策略提供依据。方法: 回顾性收集2019年1月至2023年12月期间接受肝切除术的326例原发性肝癌患者的临床病理资料。采用Kaplan-Meier法计算累积复发率, Log-rank检验进行单因素分析。采用Cox比例风险回归模型进行多因素分析并筛选独立危险因素。基于独立危险因素构建列线图预测模型, 通过一致性指数(C-index)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)评估模型性能。结果: 中位随访38个月期间, 326例患者中共149例出现复发, 总体复发率为45.7%。多因素Cox回归分析显示, 肿瘤直径 > 5 cm (HR = 2.14, 95% CI: 1.48~3.09)、肿瘤数目 ≥ 2个 (HR = 1.92, 95% CI: 1.32~2.79)、微血管侵犯(MVI) (HR = 2.56, 95% CI: 1.78~3.68)、存在卫星灶 (HR = 1.98, 95% CI: 1.35~2.91)、术前AFP > 400 μg/L (HR = 1.67, 95% CI: 1.18~2.36)及非解剖性肝切除 (HR = 1.58, 95% CI: 1.12~2.23)是术后复发的独立危险因素(均p < 0.05)。亚组分析显示, 早期复发主要与肿瘤侵袭性因素相关, 晚期复发则与基础肝病背景更相关。构建的列线图模型C-index为0.812, 校准度和决策曲线均显示出良好的临床预测效能与净收益。结论: 原发性肝癌肝切除术后复发率较高。MVI、肿瘤负荷指标、AFP水平及非解剖性肝切除是复发的独立危险因素。基于这些因素构建的列线图模型有助于个体化预测复发风险。

关键词

原发性肝癌, 肝切除术, 术后复发, 危险因素, 预测模型

Analysis of Risk Factors for Recurrence of Primary Liver Cancer after Hepatectomy

Tianxing Ma¹, Nan Zheng¹, Huibin Yang¹, Shengliang Wang¹, Jinzhen Cai², Yuan Guo^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Organ Transplantation Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 27, 2026

*通讯作者。

文章引用: 马天兴, 郑楠, 杨慧斌, 王胜亮, 蔡金贞, 郭源. 原发性肝癌肝切除术后复发危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2768-2773. DOI: 10.12677/acm.2026.1652088

Abstract

Objective: This paper aims to comprehensively analyze the risk factors affecting the recurrence of primary liver cancer after hepatectomy, and to construct a clinical prediction model to provide a basis for early identification of high-risk patients and formulation of individualized treatment strategies. **Methods:** The clinicopathological data of 326 patients with primary liver cancer who underwent hepatectomy from January 2019 to December 2023 were retrospectively collected. The cumulative recurrence rate was calculated using the Kaplan-Meier method, and univariate analysis was performed using the Log-rank test. The Cox proportional hazards regression model was used for multivariate analysis to screen for independent risk factors. A nomogram prediction model was constructed based on the independent risk factors, and its performance was evaluated by the concordance index (C-index), calibration curve, and decision curve analysis (DCA). **Results:** During a median follow-up of 38 months, 149 of 326 patients experienced recurrence, with an overall recurrence rate of 45.7%. Multivariate Cox regression analysis showed that tumor diameter > 5 cm (HR = 2.14, 95% CI: 1.48~3.09), tumor number ≥ 2 (HR = 1.92, 95% CI: 1.32~2.79), microvascular invasion (MVI) (HR = 2.56, 95% CI: 1.78~3.68), satellite nodules (HR = 1.98, 95% CI: 1.35~2.91), pre-operative AFP > 400 $\mu\text{g/L}$ (HR = 1.67, 95% CI: 1.18~2.36), and non-anatomical hepatectomy (HR = 1.58, 95% CI: 1.12~2.23) were independent risk factors for postoperative recurrence (all $p < 0.05$). Subgroup analysis revealed that early recurrence was mainly associated with tumor invasiveness factors, whereas late recurrence correlated more with the underlying liver disease background. The C-index of the constructed nomogram model was 0.812. Both the calibration and decision curves indicated good clinical predictive efficacy and net benefit. **Conclusion:** The recurrence rate of primary liver cancer after hepatectomy is relatively high. MVI, tumor burden indicators, AFP levels, and non-anatomical hepatectomy are independent risk factors for recurrence. The nomogram model constructed based on these factors facilitates individualized prediction of recurrence risk.

Keywords

Primary Liver Cancer, Hepatectomy, Postoperative Recurrence, Risk Factors, Prediction Model

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，在我国发病率与死亡率均居高不下。肝切除术是目前早期及部分中晚期肝癌最常用且有效的根治性治疗手段。随着精准医学理念与外科技术的进步，肝癌切除术的围手术期安全性已显著提升，但术后5年复发率仍高达50%至70%，成为制约患者长期生存的主要瓶颈[1] [2]。肝癌术后复发在临床上分为早期复发(通常指术后2年内)和晚期复发(术后2年以上)，这两种复发类型具有不同的生物学基础和发生机制。早期复发多源于术前已存在的微转移灶，而晚期复发更多表现为在肝硬化或肝炎等“土壤”病变基础上的新生肿瘤[3] [4]。

尽管已有研究探讨了如微血管侵犯(MVI)、甲胎蛋白(AFP)水平等因素在复发中的作用，但基于中国大样本人群(以HBV感染为主要特征)真实世界数据的多维度综合风险预警模型仍需进一步完善。本研究旨在综合评估临床病理、手术方式及新型血清学评分系统等因素对原发性肝癌切除术后复发的影响，探

究早期与晚期复发机制的差异，并构建实用的列线图预测模型，以期为肝癌术后的分层管理与个体化随访提供科学依据。

2. 方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2019 年 1 月至 2023 年 12 月期间在我院肝胆外科接受肝切除术治疗的原发性肝癌患者的临床资料。纳入标准：① 术后病理确诊为原发性肝癌；② 接受 R0 或 R1 切除；③ 临床病理资料完整；④ 年龄 18 至 80 岁；⑤ 术后随访时间 ≥ 6 个月。排除标准：① 合并其他原发性恶性肿瘤；② 术前接受过经动脉化疗栓塞(TACE)、消融等抗肿瘤治疗；③ 围手术期死亡(术后 30 天内)；④ 术后失访；⑤ 肝功能 Child-Pugh C 级等。

2.2. 资料收集

收集患者的术前、术中及术后病理资料。术前资料包括年龄、性别、身体质量指数(BMI)、肝病背景(乙肝、肝硬化等)、实验室检查(AFP、肝功能、炎症评分如 NLR 等)以及 ALBI (白蛋白 - 胆红素)分级。术中资料包括手术入路(腹腔镜或开腹)、手术方式(解剖性或非解剖性肝切除)及术中出血量等。术后病理资料包括肿瘤大小、数目、分化程度、包膜完整性、是否存在 MVI 和卫星灶及切缘状态。早期复发定义为术后 2 年内(≤ 24 个月)发生的复发，晚期复发定义为术后 2 年以上发生的复发。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 及 R 4.1.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差表示，非正态分布资料以中位数(四分位距)表示。采用 Kaplan-Meier 法计算无复发生存率(RFS)，组间比较采用 Log-rank 检验。将单因素分析中 $p < 0.10$ 的变量纳入 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析，并计算风险比(HR)及 95%可信区间(CI)。基于独立危险因素应用 R 软件(rms 包)构建列线图模型，通过一致性指数(C-index)、校准曲线及决策曲线分析(DCA)评估模型区分度与临床净收益。以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者临床病理特征

研究最终纳入 326 例患者，其中男性 258 例(79.1%)，女性 68 例(20.9%)；年龄 < 60 岁者 178 例(54.6%)。HBV 表面抗原阳性患者占 80.4% (262/326)，合并肝硬化者占 65.6% (214/326)。病理评估显示，肿瘤直径 > 5 cm 者 128 例(39.3%)，MVI 阳性 124 例(38.0%)。具体基线临床病理特征详见表 1。

Table 1. Baseline clinicopathological characteristics of patients

表 1. 患者基线临床病理特征

变量	分类	例数(n)	百分比(%)
基础肝病与肝功能			
HBsAg	阳性/阴性	262/64	80.4/19.6
肝硬化	有/无	214/112	65.6/34.4
Child-Pugh 分级	A 级/B 级	298/28	91.4/8.6
ALBI 分级	1 级/2 或 3 级	212/114	65.0/35.0
AFP 水平	≤ 400 $\mu\text{g/L}$ / >400 $\mu\text{g/L}$	212/114	65.0/35.0

续表

肿瘤特征			
肿瘤大小	≤5 cm/>5 cm	198/128	60.7/39.3
肿瘤数目	单个/多个	256/70	78.5/21.5
微血管侵犯(MVI)	无/有	202/124	62.0/38.0
卫星灶	无/有	258/68	79.1/20.9
手术相关			
手术入路	腹腔镜/开腹	176/150	54.0/46.0
手术方式	解剖性切除/非解剖性切除	188/138	57.7/42.3
切缘状态	R0/R1	298/28	91.4/8.6

3.2. 术后复发情况及生存分析

中位随访 38 个月(6 至 72 个月)期间, 共 149 例患者出现复发, 总体复发率为 45.7%。其中早期复发 98 例(占复发总数的 65.8%), 晚期复发 51 例(占 34.2%)。全组患者术后 1 年、2 年、3 年无复发生存率分别为 78.5%、61.3%和 52.8% (见图 1)。

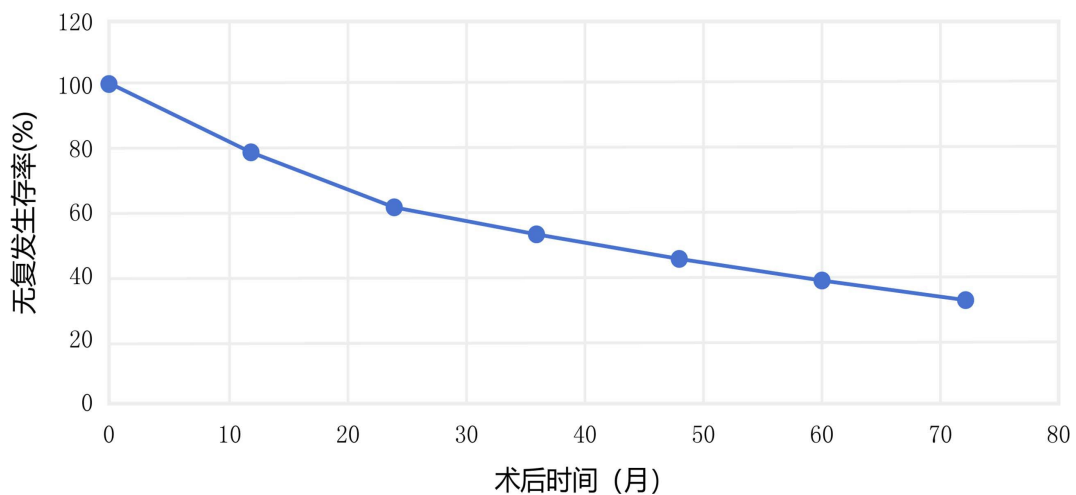


Figure 1. Overall patient recurrence-free survival curve

图 1. 总体患者无复发生存曲线

3.3. 复发危险因素分析

单因素分析显示, Child-Pugh B 级、ALBI 2/3 级、肿瘤直径 > 5 cm、多发肿瘤、存在 MVI、存在卫星灶、低分化、包膜不完整、AFP > 400 μg/L、非解剖性肝切除、R1 切除及 NLR ≥ 2.6 与复发显著相关($p < 0.05$)。将上述因素及临床重要因素纳入多因素 Cox 回归分析, 结果确认: 肿瘤直径 > 5 cm、肿瘤数目 ≥ 2 个、MVI、卫星灶、AFP > 400 μg/L、非解剖性肝切除是影响术后复发的独立危险因素(表 2)。

在针对复发类型的亚组分析中, 早期复发主要与上述肿瘤侵袭性指标及非解剖性切除显著相关(均 $p < 0.05$); 而晚期复发则与肝硬化(HR = 2.18, $p = 0.022$)及 ALBI 分级 2/3 级(HR = 2.46, $p = 0.002$)显著相关, 而与 MVI 等肿瘤学指标相关性降低。

Table 2. Cox regression analysis of risk factors for recurrence after primary liver cancer surgery
表 2. 原发性肝癌术后复发危险因素的 Cox 回归分析

变量	单因素分析 HR (95% CI)	P	多因素分析 HR (95% CI)	P
Child-Pugh 分级(B 级)	1.68 (1.02~2.77)	0.042	-	-
ALBI 分级(2/3 级)	1.73 (1.25~2.40)	0.003	1.47 (0.99~2.18)	0.055
肿瘤直径(>5 cm)	2.24 (1.62~3.09)	<0.001	2.14 (1.48~3.09)	<0.001
肿瘤数目(多个)	2.15 (1.51~3.05)	<0.001	1.92 (1.32~2.79)	<0.001
MVI(有)	2.68 (1.94~3.70)	<0.001	2.56 (1.78~3.68)	<0.001
卫星灶(有)	2.36 (1.66~3.35)	<0.001	1.98 (1.35~2.91)	<0.001
AFP 水平(>400 μg/L)	2.02 (1.46~2.79)	<0.001	1.67 (1.18~2.36)	0.004
手术方式(非解剖性)	1.81 (1.31~2.50)	0.002	1.58 (1.12~2.23)	0.009

3.4. 预测模型构建与评价

基于多因素分析筛选出的 6 项独立危险因素, 构建预测原发性肝癌术后复发的列线图模型。验证结果表明, 该模型具有良好的区分度, 其预测 1 年、2 年、3 年无复发生存的 C-index 达到 0.812。校准曲线结果提示预测复发概率与实际随访概率高度吻合。DCA 曲线显示, 该列线图在 10%至 60%的阈值概率区间内均具备正向的临床净收益。根据模型总分, 本研究将患者划分为三个风险等级: 低危组(总分 < 150 分)、中危组(150~200 分)和高危组(>200 分)。三组患者的实际复发率分别为 28.0%、48.5%和 68.4%, 生存曲线差异具有显著统计学意义($p < 0.001$), 证实该模型具备优异的风险分层能力。

4. 讨论

肝切除术后复发是制约原发性肝癌长远疗效的核心难题。本研究通过回顾性队列分析揭示, 尽管外科技术与围术期管理已大幅优化, 患者术后总体复发率仍达 45.7%, 尤其集中于术后 2 年内的早期复发。

在本组数据中, 肿瘤生物学行为指标(特别是 MVI, HR = 2.56)展现出最核心的预测价值。MVI 作为肿瘤细胞侵犯肝内微血管的直接病理学证据, 常提示潜在的肝内微转移。这与既往相关研究的结论高度吻合[5][6]。此外, 肿瘤体积、多中心发生(肿瘤数目与卫星灶)以及高水平的 AFP 同样反映了肿瘤的高度侵袭特征。在治疗相关因素方面, 本研究证实非解剖性肝切除是复发的独立危险因素, 且亚组分析显示其主要显著增加“早期复发”的风险。在机制层面, 这反映了手术对微小转移灶清除的彻底性差异。原发性肝癌常沿门静脉分支在同一肝段(Couinaud 肝段)内发生微转移播散。非解剖性切除通常仅局部切除肉眼可见的肿瘤及周边少许组织, 难以完全清除同流域内潜伏的微小残留病灶。这些残留的微转移灶在手术创伤应激下快速增殖, 从而在短时期内表现为早期复发。相反, 解剖性肝切除通过完整移除受累门静脉流域及其相应肝组织, 有效阻断了这一解剖学播散途径[7]。这进一步提示, 在技术可行且剩余肝功能安全的前提下, 解剖性肝切除应作为首选术式, 尤其是对于术前评估提示具有高侵袭性(如大肝癌、多发结节或 AFP 显著升高)的患者。

通过亚组分析, 本研究进一步验证了早期与晚期复发机制差异的假说。早期复发的高危因素紧密围绕肿瘤本身特征, 这提示复发源于原发灶遗留的微转移; 而晚期复发则显著受限于宿主肝脏微环境(如肝硬化背景与较差的 ALBI 分级)。肝硬化及其伴随的慢性炎症与再生结节, 为“新生肿瘤”的发生提供了恶性“土壤”[8][9]。基于本研究构建的列线图模型及风险分层标准(低危 < 150 分、中危 150~200 分、高危 > 200 分), 我们提出以下明确的个体化术后临床路径: 1) 针对高危组患者, 术后 2 年内应实施高频

影像学及生化监测(建议每 2~3 个月复查 AFP 及肝脏超声, 每 3~6 个月行增强 CT/MRI), 并强烈建议尽早开展预防性经动脉化疗栓塞(TACE)、靶向或免疫等术后辅助治疗; 2) 针对中危组患者, 建议遵循常规随访标准(术后 2 年内每 3~6 个月复查), 并结合患者肝功能储备及经济意愿酌情考虑辅助干预; 3) 针对低危组患者, 可适当放宽随访问隔, 避免过度医疗。此外, 对于合并晚期复发高危因素(如肝硬化、ALBI 2/3 级)的患者, 即使度过 2 年早期复发高危期, 仍需终身随访并强化病因学干预(如规范化抗病毒、保肝治疗), 以改善肝脏微环境, 预防新生肿瘤。

本研究构建的复发预测列线图整合了临床可及的常规病理与生化指标, 内部验证 C-index 达到 0.812, 具备较强的临床可操作性。但本研究亦存在一定的局限性: 作为单中心回顾性队列, 其结果的普适性需未来前瞻性、多中心的大样本研究予以验证。此外, 未能纳入新兴的影像组学特征与液体活检指标, 是未来提升模型维度的重要方向。

5. 结论

原发性肝癌肝切除术后具有较高的复发风险。MVI、肿瘤直径 > 5 cm、多发肿瘤、卫星灶、高水平 AFP 以及非解剖性肝切除是术后复发的独立危险因素。早期复发与晚期复发的发生机制存在显著差异, 临床应实施分层监测。基于上述指标构建的列线图预测模型具有优良的区分度与临床应用价值, 有助于指导肝癌患者的个体化术后管理。

声明

本研究方案经医院伦理委员会审核批准, 并豁免知情同意书的签署要求。

基金项目

本研究得到了山东省自然科学基金(ZR2024MH326)的支持。

参考文献

- [1] 徐华. 肝细胞癌根治性切除术后复发的影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [2] 鲁叶, 韩少山, 刘青光. 肝细胞癌术后早期复发的高危因素及预测方法[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 2098-2103.
- [3] 刘胜, 唐豪佑, 杨洋, 等. BCLC0/A 期肝细胞癌根治性切除术后复发评分预警系统的建立及其预测价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2113-2119.
- [4] 王子帅. 肝细胞癌肝切除术后早期复发高危因素分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [5] 凌帅波, 李路豪, 刘兆臣, 等. 白蛋白-胆红素评分对肝细胞癌切除术后早期复发预测价值研究[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(12): 1407-1412.
- [6] 周俭, 黄晓勇. 肝细胞癌治疗新进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1481-1486.
- [7] 李先彬. 不同难度腹腔镜肝切除术对原发性肝癌术后预后及早期复发的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [8] 褚晓彤, 付宇, 郑爽, 等. 人工智能在原发性肝癌影像学的机遇和挑战[J]. 放射学实践, 2024, 39(9): 1244-1249.
- [9] 李飞燕, 王明刚, 毛德文, 等. 脂代谢重编程与原发性肝癌发生发展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1688-1692.