

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH251217

原发性肝癌患者发生门静脉癌栓的影响因素分析及列线图构建

陈永臻^{1,2}, 常丽仙¹, 何愿强¹, 木 唤¹, 许丹青¹, 张映媛¹, 魏红艳^{1,2}, 王远珍^{1,2}, 刘春云¹, 刘 立¹

1 昆明市第三人民医院肝病免疫科, 云南省传染病临床医学中心, 昆明 640041

2 大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000

通信作者: 刘春云, 751440760@qq.com (ORCID: 0000-0001-5343-5305)

摘要: 目的 探讨原发性肝癌(PHC)患者发生门静脉癌栓(PVTT)的影响因素,构建预测模型列线图,并对模型性能进行评估。方法 回顾性纳入2018年1月—2022年12月昆明市第三人民医院收治的664例初诊PHC患者,依据是否发生PVTT分为病例组($n=368$)和对照组($n=296$)。收集研究对象的一般资料、血生化指标、T淋巴细胞亚群、血常规指标、细胞因子、甲状腺功能指标以及Child-Pugh分级、中国肝癌临床分期(CNLC分期)。符合正态分布的定量资料2组间比较采用成组 t 检验;非正态分布定量资料2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。定性资料2组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。将单因素分析中有统计学意义的变量进行Lasso回归,筛选后的变量采用二元Logistic回归分析,确定PHC患者发生PVTT的影响因素。使用“rms”程序包构建列线图;使用“pROC”程序包绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线)并计算曲线下面积(AUC);使用“Calibration Curves”程序包绘制校准曲线,使用“rmda”程序包绘制临床决策曲线及临床影响曲线对预测模型进行评价。结果 PHC患者中发生PVTT 368例(55.42%)。PHC的病因为乙型肝炎的患者有575例(86.60%),其他原因有89例(13.40%),病因以乙型肝炎为主。对照组年龄、前白蛋白(PA)、胆碱酯酶(ChE)、CD3⁺及CD8⁺T细胞、癌胚抗原(CEA)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平均高于病例组(P 值均 <0.05);而病例组Child-Pugh B和C级患者占比、WBC、PLT、AST、ALT、GGT、ALP、异常凝血酶原(PIVKA-II)、总胆汁酸(TBA)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、游离甲状腺素(FT_4)、甲状腺素(T_4)、AFP、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均高于对照组(P 值均 <0.05)。Logistic回归分析结果显示,PIVKA-II ($OR=1.968, 95\%CI: 1.633 \sim 2.370, P<0.001$)、PA ($OR=0.994, 95\%CI: 0.991 \sim 0.998, P=0.002$)、 FT_4 ($OR=1.092, 95\%CI: 1.030 \sim 1.159, P=0.003$)、TNF- α ($OR=1.085, 95\%CI: 1.053 \sim 1.119, P<0.001$)为PHC患者发生PVTT的独立影响因素,据此建立列线图模型。列线图预测模型的AUC为0.816($95\%CI: 0.783 \sim 0.849$),灵敏度为0.834,特异度为0.652。校准曲线显示,此模型预测PHC患者发生PVTT具有较好的一致性,而临床决策曲线、临床影响曲线表示在一定的阈值内此模型具有较好的临床实用性。结论 PIVKA-II、PA、 FT_4 、TNF- α 是PHC患者发生PVTT的独立影响因素,联合检测能够较好地预测PHC患者发生PVTT的风险。

关键词: 肝肿瘤; 门静脉癌栓; 危险因素; 列线图**基金项目:** 昆明市科技计划项目(2024-1-NS-0035); 昆明市卫生健康委员会科研基金资助项目(2023-03-08-001)

Influencing factors for portal vein tumor thrombus in patients with primary hepatic carcinoma and establishment of a nomogram model

CHEN Yongzhen^{1,2}, CHANG Lixian¹, HE Yuanqiang¹, MU Huan¹, XU Danqing¹, ZHANG Yingyuan¹, WEI Hongyan^{1,2}, WANG Yuanzhen^{1,2}, LIU Chunyun¹, LIU Li¹

1. Department of Hepatology and Immunology, Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious Diseases, Kunming Third People's Hospital, Kunming 640041, China; 2. School of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

Corresponding author: LIU Chunyun, 751440760@qq.com (ORCID: 0000-0001-5343-5305)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors for portal vein tumor thrombus (PVTT) in patients with primary liver cancer (PHC), to establish a nomogram predictive model, and to assess the performance of this model. **Methods** A retrospective analysis was performed for 664 patients with the initial diagnosis of PHC who were admitted to The Third People's Hospital of Kunming

from January 2018 to December 2022, and according to the presence or absence of PVTT, they were divided into case group with 368 patients and control group with 296 patients. Related data were collected from all subjects, including general information, blood biochemical parameters, T lymphocyte subsets, routine blood test results, cytokines, thyroid function parameters, Child-Pugh score, and China Liver Cancer Staging (CNLC) stage. The *t*-test was used for comparison of normally distributed quantitative data between two groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed quantitative data between two groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of qualitative data between two groups. The Lasso regression analysis was performed for the variables with statistical significance in the univariate analysis, and the binary logistic regression analysis was performed for the screened variables to determine the influencing factors for PVTT in patients with PHC. The "rms" package was used to establish a nomogram model; the "pROC" package was used to plot the receiver operating characteristic (ROC) curve and calculate the area under the ROC curve (AUC); the "Calibration Curves" package was used to plot calibration curves, and the "rmda" package was used to plot clinical decision curves and clinical impact curves for the assessment of the predictive model. **Results** Among the 664 patients with PHC, 368 (55.42%) developed PVTT. As for the etiology of PHC, there were 575 patients with hepatitis B (86.60%) and 89 with other causes (13.40%), with hepatitis B as the main cause of PHC. Compared with the case group, the control group had significantly higher age, prealbumin (PA), cholinesterase, CD3⁺T cells, CD8⁺T cells, carcinoembryonic antigen, triiodothyronine, and free triiodothyronine (all $P < 0.05$); compared with the control group, the case group had a significantly higher proportion of patients with Child-Pugh class B/C PHC and significantly higher levels of white blood cell count, platelet count, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, abnormal prothrombin (PIVKA-II), total bile acid, high-sensitivity C-reactive protein, free thyroxine (FT₄), thyroxine, alpha-fetoprotein, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) (all $P < 0.05$). The logistic regression analysis showed that PIVKA-II (odds ratio [OR]=1.968, 95% confidence interval [CI]: 1.633—2.370, $P < 0.001$), PA (OR=0.994, 95% CI: 0.991—0.998, $P = 0.002$), FT₄ (OR=1.092, 95% CI: 1.030—1.159, $P = 0.003$), and TNF- α (OR=1.085, 95% CI: 1.053—1.119, $P < 0.001$) were independent influencing factors for PVTT in patients with PHC, and a nomogram model was established based on these factors. The nomogram model had an AUC of 0.816 (95% CI: 0.783—0.849), a sensitivity of 0.834, and a specificity of 0.652. The calibration curve showed that this model had good consistency in predicting the onset of PVTT in patients with PHC, while the clinical decision curve and the clinical impact curve showed that this model had good clinical practicability within a certain threshold. **Conclusion** PIVKA-II, PA, FT₄, and TNF- α are independent influencing factors for the onset of PVTT in patients with PHC, and combined measurement of these four indicators can effectively predict the risk of PVTT in patients with PHC.

Key words: Liver Neoplasms; Portal Vein Tumor Thrombus; Risk Factors; Nomograms

Research funding: Kunming Science and Technology Plan Project (2024-1-NS-0035); Research Fund Supported by Kunming Municipal Health Commission (2023-03-08-001)

在我国,肝癌的发病率在各类恶性肿瘤中排名第四,其病死率位居第二^[1]。依据病理分型,原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)主要分为肝细胞癌(HCC)、肝内胆管癌以及混合型肝细胞癌-胆管癌3种亚型^[2],其中HCC是最主要的病理类型,约占所有肝癌病例的75%~85%,而肝内胆管癌所占比例相对较小,为10%~15%^[3]。我国PHC发病人数以及死亡人数占全球PHC发病和死亡人数的一半以上^[4],且大多数患者在初次确诊时已达疾病中期或晚期^[2,5],此时,常伴门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)的发生。在PHC患者中,10%~40%的患者在初次就诊时已合并PVTT,其发生率为10%~60%,且HCC合并PVTT的治疗方法非常有限^[2,6]。PVTT的形成是肝癌进展过程中的一个重

要标志,不仅影响肝癌治疗方式的选择,还显著降低患者的生存率。在未接受任何治疗的前提下,PHC合并PVTT患者的中位生存期仅为2.7~4.0个月,显著低于未发生PVTT的PHC患者^[2,7-8]。近年来,伴PVTT的PHC患者呈现增长趋势,PVTT具有极强的肿瘤生物学活性,易发生肝外扩散,进而可能引起门静脉压力增加,诱发消化道出血或肝衰竭,导致预后不良,严重时甚至可能发生死亡^[9]。因此,寻找简单、创伤性小、诊断效能高的标志物,对于PHC发生PVTT患者的早期诊断极为重要。因此,本研究对PHC患者发生PVTT的影响因素进行分析,以便在早期对PHC患者发生PVTT的风险进行评估并实施干预措施,延长患者生存时间。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入2018年1月—2022年12月昆明市第三人民医院收治的初诊PHC患者,根据PVTT发生情况分为2组:合并PVTT者纳入病例组,无PVTT者为对照组。

1.2 诊断标准 PHC患者按照《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[10](诊断标准进行重新筛选);按照中国肝癌临床分期(China liver cancer clinical staging, CNLC)分为Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IV期^[10]。PVTT诊断依据《中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021年版)》^[11], PVTT是肝癌进展过程中的常见表现,其诊断需基于肝癌的确诊。当患者符合肝癌诊断标准,同时影像学检查(CT/MRI)显示门静脉内存在实性占位(动脉期部分强化,门静脉期充盈缺损),即可确诊为肝癌合并PVTT。Child-Pugh分级参考2019年《肝硬化诊治指南》^[12]。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)年龄为18~75周岁;(2)未接受过任何治疗措施(包括手术、放射、化学、介入、分子靶向药物等)。

1.3.2 排除标准 (1)非PHC患者,或存在其他恶性肿瘤者;(2)心、脑、肺、肾等主要器官存在严重病变且功能受损者;(3)处于妊娠期或哺乳期的女性;(4)患有严重精神障碍者;(5)腹部超声或CT、MRI检查显示门静脉血栓形成者;(6)病例资料及辅助检查结果缺失或不完整者;(6)入院后24 h内死亡。

1.4 资料收集

1.4.1 一般资料 收集性别、年龄、体重指数(BMI)、病因、乙型肝炎家族史、饮酒史、吸烟史、吸毒史、Child-Pugh分级、CNLC分期等病例资料。

1.4.2 实验室指标 患者入院后第二天晨起进食前抽取静脉血,检测以下指标:(1)血常规包括外周血中的WBC、Hb、PLT;(2)血生化指标包括AST、ALT、GGT、ALP、前白蛋白(PA)、总蛋白(TP)、胆碱酯酶(ChE)、总胆汁酸(TBA)、TG、TC、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、血糖(BG)、甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(PIVKA-II)、纤维蛋白原(FIB)、癌胚抗原(CEA)、低密度脂蛋白(LDL)、超敏C反应蛋白(hs-CRP);(3)T淋巴细胞亚群包括CD4⁺、CD3⁺、CD8⁺; (4)细胞因子包括IL-6、IL-10、TNF- α ; (5)甲状腺指标包括促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、甲状腺素(thyroxine, T₄)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)。

1.5 检测仪器 临床生化检测使用日本奥林巴斯全自动生化仪;外周血检测采用全自动血细胞分析仪;腹部超声使用彩色多普勒超声诊断仪;CT检查使用ucl960+型320排螺旋CT。

1.6 质量控制 所有受试者的空腹静脉血样本均在入院24 h内完成采集,并在2 h内送检、离心处理,分离血清或血浆。研究对象的筛选及临床数据收集严格遵循既定的入组和排除标准,确保研究数据的准确性和可信度。

1.7 统计学方法 使用R Studio 4.4.1进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用成组 t 检验;非正态分布资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。定性资料2组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。在单因素分析有统计学意义($P<0.05$)的变量基础上,采用R软件“glmnet”包进行Lasso回归筛选变量,再通过二元Logistic回归分析独立影响因素并建立预测模型;最后使用“rms”包构建列线图,使用“pROC”程序包绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线)并计算曲线下面积(AUC)。使用“Calibration Curves”程序包绘制校准曲线,使用“rmda”程序包绘制临床决策曲线及临床影响曲线对风险预测模型进行评价。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及实验室检查资料比较 共纳入664例PHC患者,其中病例组368例,对照组296例。664例患者中,男338例(50.90%),女326例(49.10%);病因为乙型肝炎者575例(86.60%),其他病因(丙型肝炎、酒精性肝病等)有89例(13.40%),PHC病因以乙型肝炎为主。

对照组年龄、PA、ChE、CD3⁺、CD8⁺、CEA、T₃、FT₃水平平均高于病例组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);而病例组Child-Pugh B和C级患者占比、WBC、PLT、PIVKA-II、AST、ALT、GGT、ALP、TBA、hs-CRP、AFP、T₄、FT₄、IL-6、IL-10、TNF- α 水平平均高于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1、2)。

2.2 Lasso回归筛选变量结果 将上述有统计学差异的指标纳入Lasso回归进行变量的筛选,通过十折交叉验证,筛选出PIVKA-II、PA、AFP、FT₄、TNF- α 共5个变量[距离最小偏差一个标准误所对应的 $\lambda(0.040)$ 的对数值](图1、2)。

2.3 二元Logistic回归分析 将Lasso回归筛选出的5个变量纳入二元Logistic回归分析,结果显示PIVKA-II($OR=1.968, P<0.001$)、PA($OR=0.994, P=0.002$)、FT₄($OR=1.092, P=0.003$)、TNF- α ($OR=1.085, P<0.001$)为PHC患者发生PVTT的独立影响因素(表3)。

表1 两组患者临床基线特征比较

Table 1 Comparison of clinical baseline characteristics between the two groups of patients

指标	对照组($n=296$)	病例组($n=368$)	统计值	P 值
年龄(岁)	55.00(50.00 ~ 63.00)	53.00(48.00 ~ 60.00)	$Z=-2.361$	0.018
BMI(kg/m^2)	22.42(20.07 ~ 25.10)	21.81(19.93 ~ 24.25)	$Z=-1.792$	0.073
Child-Pugh分级[例(%)]			$\chi^2=22.804$	<0.001
A级	133(44.93)	101(27.44)		
B级	105(35.47)	160(43.48)		
C级	58(19.59)	107(29.08)		
CNLC分期[例(%)]			$\chi^2=0.349$	0.608
I期/II期	150(50.68)	178(48.37)		
III期/IV期	146(49.32)	190(51.63)		
性别[例(%)]			$\chi^2=0.132$	0.776
男	153(51.69)	185(50.27)		
女	143(48.31)	183(49.73)		
乙型肝炎家族史[例(%)]			$\chi^2=1.777$	0.249
无	285(96.28)	346(94.02)		
有	11(3.72)	22(5.98)		
饮酒史[例(%)]			$\chi^2=0.251$	0.616
无	157(53.04)	188(51.09)		
有	139(46.96)	180(48.91)		
吸烟史[例(%)]			$\chi^2=0.634$	0.473
无	138(46.62)	183(49.73)		
有	158(53.38)	185(50.27)		
吸毒史[例(%)]			$\chi^2=3.594$	0.079
无	277(93.58)	329(89.40)		
有	19(6.42)	39(10.60)		
病因[例(%)]			$\chi^2=0.709$	0.400
乙型肝炎	260(87.84)	315(85.60)		
其他	36(12.16)	53(14.40)		

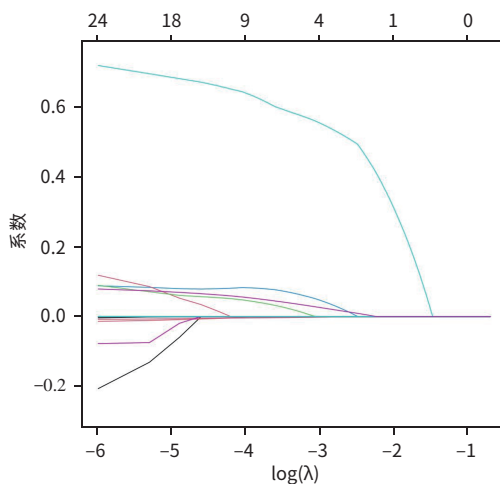


图1 LASSO回归系数路径

Figure 1 LASSO regression coefficient path

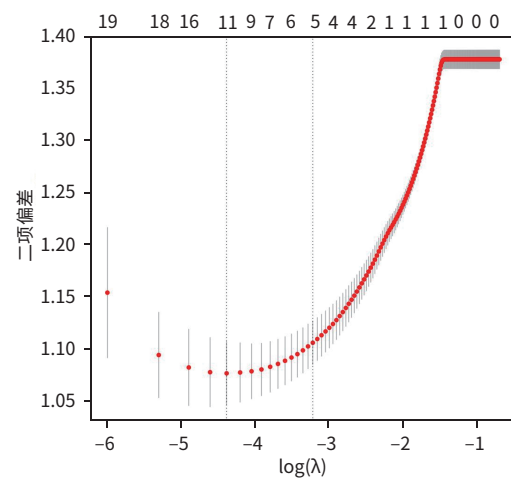


图2 LASSO回归交叉验证结果

Figure 2 LASSO regression cross-validation results

表2 两组患者实验室检查指标比较

Table 2 Comparison of laboratory test indicators between two groups of patients

指标	对照组(<i>n</i> =296)	病例组(<i>n</i> =368)	统计值	<i>P</i> 值
血常规及凝血功能指标				
WBC($\times 10^9/L$)	5.06(3.66 ~ 6.62)	5.70(4.04 ~ 7.96)	$Z=-3.364$	<0.001
Hb(g/L)	133.50(111.75 ~ 152.00)	129.00(108.75 ~ 149.00)	$Z=-1.812$	0.070
PLT($\times 10^9/L$)	101.00(68.00 ~ 164.25)	122.50(83.75 ~ 194.50)	$Z=-3.544$	<0.001
FIB(g/L)	2.75(1.99 ~ 3.85)	2.95(2.15 ~ 4.07)	$Z=-1.841$	0.066
血生化指标				
PIVKA-II (lg mAU/mL)	2.14(1.48 ~ 3.57)	3.94(3.03 ~ 4.52)	$Z=-1.618$	<0.001
AST(U/L)	51.00(33.00 ~ 90.00)	94.00(57.00 ~ 171.25)	$Z=-8.832$	<0.001
ALT(U/L)	37.00(22.75 ~ 59.25)	45.00(30.00 ~ 81.00)	$Z=-3.994$	<0.001
TP(g/L)	65.56 \pm 8.11	64.86 \pm 8.58	$t=-1.432$	0.278
PA(mg/L)	113.65(77.65 ~ 177.52)	92.85(66.47 ~ 120.75)	$Z=-5.973$	<0.001
GGT(U/L)	87.00(49.00 ~ 188.25)	216.00(117.75 ~ 371.00)	$Z=-9.549$	<0.001
ALP(U/L)	156.50(115.75 ~ 232.25)	213.50(143.00 ~ 331.00)	$Z=-5.976$	<0.001
ChE(U/L)	3 934.50(2 461.50 ~ 6 154.00)	3 167.00(2 125.00 ~ 4 457.75)	$Z=-5.080$	<0.001
TBA(μ mol/L)	17.95(7.52 ~ 48.47)	25.40(10.20 ~ 61.68)	$Z=-2.857$	0.004
TG(mmol/L)	0.92(0.62 ~ 1.28)	0.89(0.65 ~ 1.26)	$Z=-0.556$	0.579
TC(mmol/L)	3.82(3.13 ~ 4.91)	3.78(3.00 ~ 4.75)	$Z=-0.646$	0.518
LDL(mmol/L)	2.38(1.77 ~ 3.13)	2.48(1.82 ~ 3.33)	$Z=-1.206$	0.228
Cr(μ mol/L)	65.00(55.75 ~ 79.25)	66.00(57.00 ~ 81.00)	$Z=-0.829$	0.407
UA(μ mol/L)	317.50(256.75 ~ 409.25)	331.00(250.00 ~ 414.00)	$Z=-0.103$	0.918
BG(mmol/L)	5.46(4.92 ~ 6.33)	5.40(4.77 ~ 6.20)	$Z=-1.375$	0.169
hs-CRP(mg/L)	9.56(1.92 ~ 26.92)	24.54(9.18 ~ 49.92)	$Z=-7.205$	<0.001
AFP(lg μ g/L)	1.22(0.61 ~ 2.67)	2.90(1.33 ~ 4.55)	$Z=-8.805$	<0.001
CEA(μ g/L)	3.30(2.30 ~ 5.07)	3.06(1.89 ~ 4.70)	$Z=-2.091$	0.037
甲状腺功能指标				
TSH(mIU/mL)	2.34(1.59 ~ 3.65)	2.34(1.59 ~ 3.32)	$Z=-0.947$	0.344
T ₃ (nmol/L)	1.59(1.23 ~ 1.90)	1.39(1.10 ~ 1.76)	$Z=-3.879$	<0.001
T ₄ (nmol/L)	99.38(85.06 ~ 116.53)	106.90(88.40 ~ 128.85)	$Z=-3.169$	0.002
FT ₃ (pmol/L)	3.91(3.11 ~ 4.57)	3.44(2.78 ~ 4.11)	$Z=-4.842$	<0.001
FT ₄ (pmol/L)	16.09(14.43 ~ 18.08)	16.91(15.13 ~ 18.91)	$Z=-3.394$	<0.001
T淋巴细胞计数				
CD3 ⁺ (个/ μ L)	780.21(593.03 ~ 1 041.05)	729.42(573.33 ~ 924.39)	$Z=-2.229$	0.026
CD4 ⁺ (个/ μ L)	440.92(316.78 ~ 569.59)	416.21(307.06 ~ 547.04)	$Z=-1.325$	0.185
CD8 ⁺ (个/ μ L)	276.00(184.81 ~ 431.90)	260.40(168.04 ~ 360.96)	$Z=-2.309$	0.021
细胞因子				
IL-6(pg/mL)	26.99(10.85 ~ 53.88)	41.89(23.09 ~ 81.07)	$Z=-5.902$	<0.001
IL-10(pg/mL)	4.57(3.34 ~ 7.18)	5.44(3.95 ~ 8.82)	$Z=-4.002$	<0.001
TNF- α (pg/mL)	1.97(1.46 ~ 3.45)	4.35(2.29 ~ 9.05)	$Z=-10.174$	<0.001

表3 PHC患者发生PVTT的二元Logistic回归分析结果

Table 3 Results of binary Logistic regression analysis of PVTT in PHC patients

指标	β 值	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
PIVKA-II (lg mAU/mL)	0.677	0.095	50.746	1.968	1.633 ~ 2.370	<0.001
PA(mg/L)	-0.006	0.002	10.076	0.994	0.991 ~ 0.998	0.002
FT ₄ (pmol/L)	0.088	0.030	8.540	1.092	1.030 ~ 1.159	0.003
TNF- α (pg/mL)	0.082	0.016	27.448	1.085	1.053 ~ 1.119	<0.001
常量	-3.483	0.624	31.175	0.031		<0.001

2.4 列线图构建及评价

2.4.1 列线图构建 根据多因素 Logistic 回归模型筛选出的变量 PIVKA- II、PA、FT₄、TNF- α 绘制列线图, 结局变量为 PHC 患者发生 PVTT 的风险。根据 4 个独立影响因素所对应的列线图上方分数, 计算总得分, 即可得到对应的 PHC 患者发生 PVTT 的风险(图 3)。

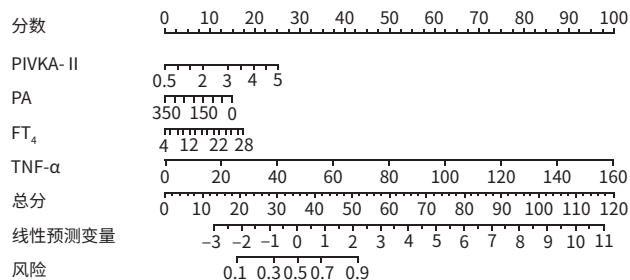


图3 PHC患者发生PVTT的列线图

Figure 3 Nomogram of PVTT in patients with PHC

2.4.2 列线图预测模型的评价 利用二元 Logistic 回归分析所筛选的变量分别绘制 ROC 曲线, PIVKA- II、PA、FT₄、TNF- α 的 AUC 分别为 0.762、0.365、0.577、0.729, 基于以上 4 个变量联合的预测模型 AUC 为 0.816(表 4、图 4)。校准曲线结果显示, 该模型预测 PVTT 发生的实际值与预测值的一致性较高(图 5)。临床决策曲线显示, 列线图在一定阈值范围内预测 PHC 患者发生 PVTT 具有较高的净获益, 表明该模型具有一定的临床适用性(图 6)。临床影响曲线显示, 在一定风险阈值范围内, PVTT 高危人群与高危人群中发生结局事件(PVTT)人数有较好的一致性(图 7)。

3 讨论

PHC 是全球范围内常见的恶性肿瘤之一, 其预后较差, 尤其在发生 PVTT 时^[13-14]。PVTT 不仅影响肝癌患者的肝功能, 还与门静脉高压、肿瘤转移、复发密切相关, 显著降低肝癌患者生存期^[13]。PVTT 在肝癌患者中发生率较高, 是肝癌患者预后不良的关键因素之一, 对肝癌的临床分期具有重要影响。目前国际上对于肝癌患者合并 PVTT 的治疗尚存在较大争议, 而我国在国内外循

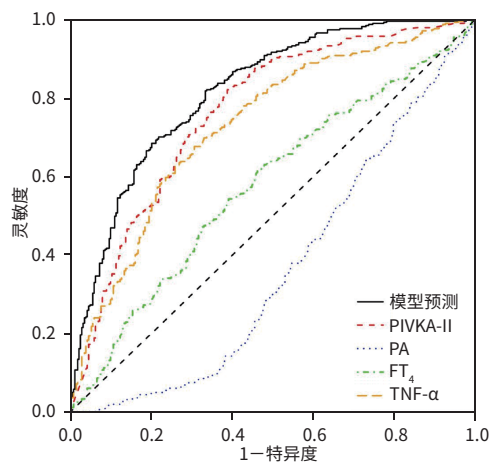


图4 预测PHC患者发生PVTT的ROC曲线

Figure 4 The ROC curve for predicting PVTT in patients with PHC

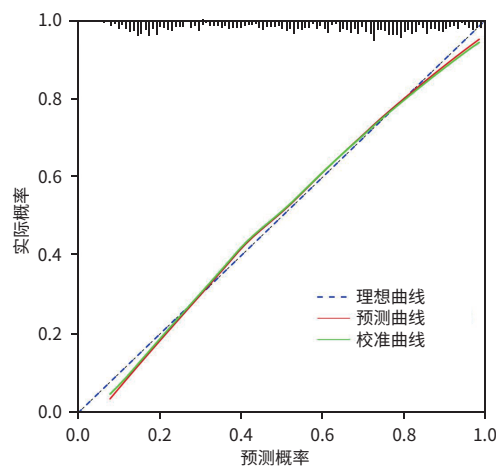


图5 列线图模型预测PHC患者发生PVTT校准曲线

Figure 5 The nomogram model predicts the calibration curve of PVTT in patients with PHC

证医学证据基础上对肝癌患者合并 PVTT 的治疗方案进行优化, 为患者的后续治疗提供了重要参考^[11]。

PIVKA- II 是因凝血酶原前体羧化不足而在肝癌细胞中产生的蛋白质, 其在 HCC 的增殖、血管浸润和转移过程中扮演重要角色^[13]。研究发现, PIVKA- II 水平在伴有 PVTT 的 HCC 患者中显著高于无 PVTT 的患者, 且 PIVKA- II ≥ 426.5 mAU/mL 被认为是预测 PVTT 的最佳截

表4 各变量及预测模型评估PHC发生PVTT的ROC曲线分析

Table 4 ROC analysis of each variable and predictive model in assessing PVTT in patients with PHC

指标	AUC	95%CI	Cut-off值	灵敏度	特异度	P值
PIVKA- II (lg mAU/mL)	0.762	0.725 ~ 0.799	2.633	0.829	0.605	<0.001
PA(mg/L)	0.365	0.322 ~ 0.409	147.100	0.101	0.632	<0.001
FT ₄ (pmol/L)	0.577	0.533 ~ 0.620	16.301	0.620	0.537	<0.001
TNF- α (pg/mL)	0.729	0.691 ~ 0.768	2.830	0.677	0.693	<0.001
预测模型	0.816	0.783 ~ 0.849		0.834	0.652	<0.001

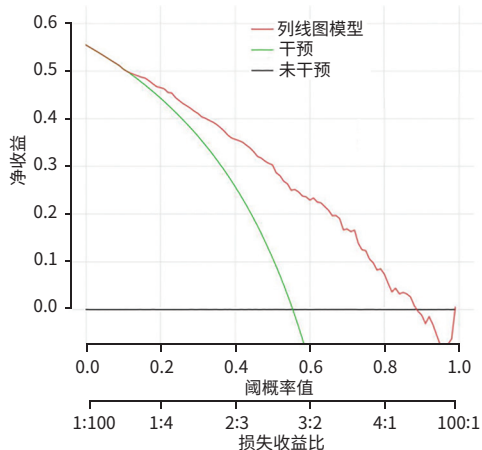


图6 列线图模型预测PHC患者发生PVTT的临床决策曲线
Figure 6 The clinical decision curve of the nomogram model for predicting PVTT in patients with PHC

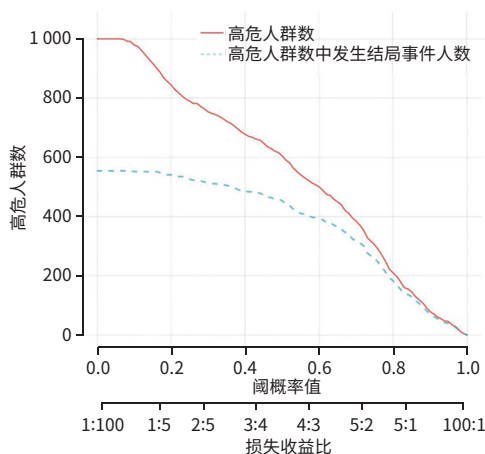


图7 列线图模型预测PHC患者发生PVTT的临床影响曲线
Figure 7 The clinical impact curve of the nomogram model for predicting PVTT in patients with PHC

断值, 敏感度为78.8%; 此外, PIVKA-Ⅱ水平与PVTT的程氏分型等级呈线性相关, 表明PIVKA-Ⅱ可能在PVTT的发展中起促进作用^[13]。PIVKA-Ⅱ作为新一代肿瘤标志物, 临床上将PIVKA-Ⅱ ≥ 40 mAU/mL作为诊断HCC的标准^[13], 但尚无诊断或预测PVTT的标准。本研究发现, PIVKA-Ⅱ是PHC患者发生PVTT的独立危险因素, 最佳截断值为429.540 mAU/mL, 并且用该指标单独预测PVTT发生的灵敏度为0.829。目前, PVTT的诊断主要依赖于CT、MRI等影像学检查, 但这些方法仅能检出肝叶门静脉分支及以上较大血管的癌栓, 而对于肝段及更细小门静脉分支的PVTT, 则需通过病理学检查在显微镜下才能明确诊断, 具有一定的局限性^[13]。PIVKA-Ⅱ可作为辅助诊断和预测PVTT的潜在生物标志物, 具有较高的临床价值。因此, 在未来的临床研究中需要进一步

探索PIVKA-Ⅱ在PVTT发生机制中的具体作用, 以及如何将其更好地应用于临床诊断, 减少相关并发症, 改善患者预后。

TNF- α 因子作为促炎因子, 主要存在于肿瘤细胞内部以及其周围的毛细血管中, 随着恶性肿瘤的生长而逐渐在外周血中扩散^[15]。研究发现, 约20%的肝癌患者在发病过程中伴随炎症反应, 持续慢性炎症反应是导致肿瘤细胞进一步恶性转化的主要原因^[16-17]。肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭过程会损伤周围组织和细胞, 诱发炎症因子产生和释放, 进一步促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 从而导致机体损伤加重^[16, 18]。在癌症患者发病早期, TNF- α 水平相对较高, 不仅是对癌症进行判定的特异性标志物, 同时也是对患者病情进行早期评估的主要依据^[15]。TNF- α 可能通过促进肿瘤细胞的侵袭和转移, 增加PVTT的风险^[19]。TNF- α 能够激活核因子 κ B和活性氧, 引起上皮细胞-间充质转化, 这种转化可能增强肿瘤细胞的侵袭能力, 进而引起肿瘤的复发和转移^[20]。本研究结果显示, 病例组TNF- α 高于对照组($P < 0.05$), 提示PHC发生PVTT患者体内炎症反应明显, 炎症状态可能是肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭的主要原因之一, 与叶赛^[16]的研究结果基本一致。综上, TNF- α 在PHC的发生、发展以及预后中起着重要作用, 特别是在PVTT的形成和肝癌的全身状态评估中。未来的研究需要进一步探讨TNF- α 的具体作用机制, 以及如何通过调节TNF- α 的活性来优化肝癌患者的治疗和改善预后。

FT₄是甲状腺激素的一种活性形式, 由甲状腺分泌, 对全身组织器官的新陈代谢有着重要影响。而肝脏在甲状腺激素的激活、失活、转运和代谢等方面有一定的作用。甲状腺功能是否正常也会影响肝脏的新陈代谢^[21], 如脂代谢、胆红素代谢等。乙型肝炎肝硬化患者多存在甲状腺激素水平的异常改变, 而这些改变对于判断乙型肝炎肝硬化患者病情的严重程度、预后以及诊疗有一定的临床价值^[22]。本研究发现FT₄水平与PHC患者发生PVTT呈正向关联, 但目前关于甲状腺功能与PHC患者发生PVTT风险的研究证据仍较为有限, 现有文献多集中于探讨甲状腺功能与肝损伤的关系。这一潜在关联在临床实践中易被忽视, 因此需要开展更深入的机制研究和临床验证, 以阐明甲状腺功能异常在PHC患者发生PVTT中的作用及其临床意义。

PA是一种急性时相反应蛋白, 相对分子质量为 5.4×10^4 kPa, 属于小分子量蛋白质; 半衰期较短, 约1.9 d^[23-25]。PA是由肝脏合成的转运蛋白, 主要负责转运甲状腺激

素和视黄醇;其水平的变化可以反映肝脏的合成功能以及机体的营养状态^[26]。PA不仅参与机体的免疫调节,维持体内酸碱平衡,而且与机体多种病理状态有着密切联系,能够一定程度地反映肝功能状态,PA目前已广泛应用于肝硬化以及肝脏相关疾病的诊断^[27-28]。PA水平的降低会损害免疫系统并抑制细胞介导的免疫功能,导致肝癌转移的风险增加^[29-30]。由于PA半衰期较短这一特性,其变化更为敏感,肝损伤程度较轻时,随着病情好转,PA水平可迅速恢复正常^[25,31]。而像PHC这种肝损伤程度较高的疾病,PA水平始终处于低值。本研究显示,PA是PHC患者发生PVTT的独立影响因素,在文献查阅过程中发现大多数研究集中于探讨PA与其他生物标志物联合预测PHC的发生,而研究PA与PHC患者发生PVTT之间直接关系的较少。因此,未来需对PA进行更多研究,以进一步阐述PA与PHC患者发生PVTT的关系。

ROC曲线分析显示,PIVKA-II、PA、FT₄、TNF-α 4项指标联合预测PHC患者发生PVTT的AUC为0.816,灵敏度为0.834,特异度为0.652,准确性较高。因此,当监测到PIVKA-II高于429.540 mAU/mL、PA低于147.100 mg/L、FT₄高于16.301 pmol/L、TNF-α高于2.830 pg/mL时,需警惕PHC患者发生PVTT的风险。

本研究结果表明,PIVKA-II、PA、FT₄和TNF-α的联合检测对预测PHC患者发生PVTT具有较高的临床价值,有助于早期识别PHC患者发生PVTT的风险,从而为临床诊疗决策提供一定的依据。但本研究具有一定的局限性,研究为回顾性研究且为单中心样本,纳入样本量较少,同时研究证据存在一定的不足,比如肿瘤生长位置、癌细胞转移速度及门静脉的解剖生理特点等,均需以后深入研究。因此,本研究结论还需多中心、扩大样本量进一步探讨与验证。

伦理学声明:本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会审查批准,批号:KSL202401300018,所有入组患者及其法定监护人均已签署书面知情同意文件。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:陈永臻、常丽仙负责资料收集、分析,撰写论文;何愿强、木唤、许丹青、张映媛、魏红艳、王远珍负责资料收集;刘春云、刘立负责写作思路的指导并最后定稿。

参考文献:

[1] LI Z, ZHU JY. Interpretation of guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024,

40(7): 1324-1327. DOI: 10.12449/JCH240707.

李照,朱继业.《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》解读[J].临床肝胆病杂志,2024,40(7):1324-1327. DOI: 10.12449/JCH240707.

[2] YUAN C. Predictive nomogram model for hepatocellular carcinoma complicated with portal vein tumor thrombus [D]. Nanchang: Nanchang University, 2023.

袁诚.肝细胞癌合并门静脉癌栓的预测列线图模型[D].南昌:南昌大学,2023.

[3] 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.

[4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[5] PARK JW, CHEN MS, COLOMBO M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study [J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.

[6] XIAO TT, DENG T. Progress in the treatment of hepatocellular carcinoma complicated with portal vein tumor thrombosis [J]. Anhui Med Pharm J, 2025, 29(3): 460-466. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2025.03.008.

肖婷婷,邓坦.原发性肝癌合并门静脉癌栓治疗进展[J].安徽医药,2025,29(3):460-466. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2025.03.008.

[7] HUANG JJ. Analysis of clinical characteristics of primary liver cancer complicated with portal vein tumor thrombus [D]. Chagnchun: Jilin University, 2023.

黄剑洁.原发性肝癌合并门静脉癌栓的临床特征分析[D].长春:吉林大学,2023.

[8] WANG JC, XIA AL, XU Y, et al. Comprehensive treatments for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1062-1070. DOI: 10.1002/jcp.27324.

[9] WANG W. Analysis of risk factors for primary liver cancer complicated with portal vein tumor thrombus in high-altitude areas [D]. Xining: Qinghai University, 2023.

王雯.高海拔地区原发性肝癌合并门静脉癌栓的危险因素分析[D].西宁:青海大学,2023.

[10] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508. 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].临床肝胆病杂志,2024,40(5):893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.

[11] Liver Cancer Professional Committee of the Chinese Medical Doctor Association. Diagnosis and treatment guidelines for hepatocellular carcinoma complicated with portal vein tumor thrombus in China (2021 edition) [J]. Chin Med J, 2022, 102(4): 243-254. DOI: 10.3760/cma.j.cn11-2137-20211117-02567.

中国医师协会肝癌专业委员会.中国肝细胞癌合并门静脉癌栓诊疗指南(2021年版) [J].中华医学杂志,2022,102(4):243-254. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211117-02567.

[12] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006. 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南 [J].临床肝胆病杂志,2019,35(11):2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.

[13] TONG JS, MA ZP, MAO SQ, et al. Prediction value of PIVKA-II for hepatocellular carcinoma complicated with portal vein tumor thrombosis [J]. J Hepatopancreatobiliary Surg, 2022, 34(1): 23-29. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.01.006.

童敬澍,马浙平,毛书奇,等.异常凝血酶原对肝癌合并门静脉癌栓的预测价值 [J].肝胆胰外科杂志,2022,34(1):23-29. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.01.006.

[14] DU CX, LI DR, ZHANG SB, et al. Progress and strategies of surgical

- treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(2): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn115-610-20230209-00054.
- 杜成旭, 李冬瑞, 张树彬, 等. 肝癌合并门静脉癌栓外科治疗进展及策略 [J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(2): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn11-15610-20230209-00054.
- [15] ZHANG DX, ZHANG YH, GUI RH, et al. Diagnostic value of α -fetoprotein, α -fetoprotein heterogenes and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of primary liver cancer [J]. *China Mod Med*, 2021, 28(26): 223-225, 229. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.26.061.
- 张丹霞, 张永虎, 桂若虎, 等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体与肿瘤坏死因子 α 检测在原发性肝癌诊断中的应用价值 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28(26): 223-225, 229. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.26.061.
- [16] YE S. The value of TNF- α and hs-CRP levels in peripheral blood in prognosis evaluation of patients with liver cancer [J]. *Chin J Public Health Eng*, 2019, 18(5): 740-742. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2019.05.037.
- 叶赛. 外周血 TNF- α 和 hs-CRP 水平在肝癌患者预后评估中的价值 [J]. *中国卫生工程学*, 2019, 18(5): 740-742. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2019.05.037.
- [17] REN XJ. The effect and efficacy of ulinastatin on TNF- α and hs-CRP level of hepatocellular carcinoma patients with septic shock after surgery [J]. *Pract J Cancer*, 2017, 32(12): 1937-1939. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.12.007.
- 任宪军. 乌司他丁对肝癌术后感染性休克患者 TNF- α 、hs-CRP 水平的影 响及疗效评估 [J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(12): 1937-1939. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.12.007.
- [18] ZHANG P, MENG XY. Expression of GRP-78 and COX-2 in hepatocellular carcinoma and their correlation with clinicopathological features [J]. *Chin J Public Health Eng*, 2019, 18(1): 76-78. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2019.01.028.
- 张萍, 孟宪宇. 肝癌组织中 GRP-78 和 COX-2 表达及与临床病理特征的相关性 [J]. *中国卫生工程学*, 2019, 18(1): 76-78. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2019.01.028.
- [19] LI YY, LIU HC, SONG YS, et al. Application and clinical significance of detection of alpha-fetoprotein, alpha-fetoprotein heterogeneity and TNF- α in diagnosis of primary liver cancer [J]. *Heilongjiang J Tradit Chin Med*, 2021, 50(1): 24-25.
- 李莹莹, 刘红春, 宋银森, 等. 原发性肝癌诊断中甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体、TNF- α 检测的应用及临床意义分析 [J]. *黑龙江中医药*, 2021, 50(1): 24-25.
- [20] YUAN L, SHEN SQ, LU X. An evaluation of prediction value of immune inflammatory factor on prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Youjiang Med J*, 2016, 44(1): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2016.01.004.
- 袁林, 沈世强, 卢欣. 外周血免疫炎症因子对肝细胞肝癌预后预测作用的评价 [J]. *右江医学*, 2016, 44(1): 14-18. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2016.01.004.
- [21] LI SQ, ZHANG HQ. Research progress in liver damage related to thyroid dysfunction [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2022, 42(2): 164-167. DOI: 10.19538/j.nk2022020116.
- 李舒祺, 张海清. 甲状腺功能异常相关性肝损害研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(2): 164-167. DOI: 10.19538/j.nk2022020116.
- [22] GUO ZP, WANG CF, LU JX, et al. Correlations between thyroid hormone levels and severity of condition in patients with hepatitis B cirrhosis [J]. *Henan Med Res*, 2020, 29(21): 3855-3858. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.21.005.
- 郭志鹏, 王春峰, 陆佳欣, 等. 乙型肝炎肝硬化患者甲状腺激素水平与病情严重程度的相关性 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29(21): 3855-3858. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.21.005.
- [23] SONG SJ, SU GH. Application of serum total bile acid, cholinesterase and prealbumin detection in the diagnosis of liver disease [J]. *J Med Inf*, 2021, 34(23): 9-11.
- 宋少娟, 苏国华. 血清总胆汁酸、胆碱酯酶和前白蛋白检测在肝病诊断中应用探析 [J]. *医学信息*, 2021, 34(23): 9-11.
- [24] LI X, ZHANG PA. Study on application of serum total bile acid and enzymatic indices in differential diagnosis of patients with liver diseases [J]. *J Clin Exp Med*, 2015, 14(8): 658-660. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.08.018.
- 李欣, 张平安. 血清总胆汁酸及酶学指标在鉴别诊断肝病患者中的应用分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(8): 658-660. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.08.018.
- [25] LIAO GP, MO MR, ZHANG L, et al. Diagnostic value of total bile acids and total cholesterol in serum for diagnosis of liver diseases [J]. *Mod Diagn Treat*, 2016, 27(16): 2965-2967.
- 廖国平, 莫敏如, 张蕾, 等. 总胆汁酸与血清总胆固醇检测对肝病诊断的价值分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(16): 2965-2967.
- [26] WENG LY. Correlation between serum PA, GGT and CHE expression levels and liver function in patients with liver cirrhosis [J]. *Mod Diagn Treat*, 2021, 32(2): 262-263.
- 翁丽燕. 肝硬化患者血清 PA、GGT、CHE 表达水平与肝功能的相关性 [J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(2): 262-263.
- [27] LI HL, ZHANG DJ, SUN ZJ. Changes and clinical significance of serum prealbumin, apolipoprotein-A1, cholinesterase, γ -glutamyltranspeptidase, prothrombin time and total bile acid in patients with liver disease [J]. *Chin J Infect Dis*, 2016, 34(3): 182-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2016.03.011.
- 李宏良, 张东军, 孙志坚. 肝病患者血清前白蛋白、载脂蛋白-A1、胆碱酯酶、 γ -谷氨酰转肽酶、凝血酶原时间、总胆汁酸的变化及临床意义 [J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(3): 182-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2016.03.011.
- [28] ZHANG YH, HU T, WANG Z, et al. Value of serum prealbumin, total bilirubin, and prothrombin activity in predicting liver injury caused by targeted drugs combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of primary liver cancer [J]. *Clin J Med Offic*, 2024, 52(7): 706-708. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.07.12.
- 张昉昊, 胡涛, 王钊, 等. 血清前白蛋白、总胆红素、凝血酶原活动度对原发性肝癌靶向药物联合经动脉插管化疗栓塞术治疗所致肝损伤预测价值分析 [J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(7): 706-708. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.07.12.
- [29] LYU ML, ZHONG X, HU R, et al. Relationship between serum prealbumin and peripheral blood lymphocyte levels in patients with primary liver cancer [J]. *Mod Med J China*, 2023, 25(2): 9-14.
- 吕敏玲, 钟欣, 胡锐, 等. 原发性肝癌患者血清前白蛋白与外周血淋巴细胞水平的关系 [J]. *中国现代医药杂志*, 2023, 25(2): 9-14.
- [30] ZU HL, WANG HL, LI CF, et al. Preoperative prealbumin levels on admission as an independent predictive factor in patients with gastric cancer [J]. *Medicine*, 2020, 99(11): e19196. DOI: 10.1097/md.00000000000019196.
- [31] LIU ZC, JIA WP, LYU HJ. Application of combined detection of serum albumin, tumor-specific growth factor and serum alpha-fetoprotein in primary liver cancer [J]. *Chronic Pathematology J*, 2023, 24(4): 611-613.
- 刘志超, 贾伟萍, 吕豪杰. 血清白蛋白和肿瘤特异性生长因子及血清甲胎蛋白联合检测在原发性肝癌中的应用 [J]. *慢性病学杂志*, 2023, 24(4): 611-613.

收稿日期: 2025-04-24; 录用日期: 2025-07-23

本文编辑: 刘晓红

引证本文: CHEN YZ, CHANG LX, HE YQ, et al. Influencing factors for portal vein tumor thrombus in patients with primary hepatic carcinoma and establishment of a nomogram model [J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2553-2561.

陈永臻, 常丽仙, 何愿强, 等. 原发性肝癌患者发生门静脉癌栓的影响因素分析及列线图构建 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2553-2561.