

· 论著 ·

经 ICI 治疗的肝癌肝移植术前 sPD-1 水平与预后相关分析

高毅 武迪 朱丽珍 吴广东 卢倩

【摘要】 目的 探讨经免疫检查点抑制剂 (ICI) 治疗的肝细胞癌 (HCC) 肝移植术前血浆可溶性程序性细胞死亡蛋白 1 (sPD-1) 水平与预后的关系。方法 研究纳入北京清华长庚医院在 2021 年 1 月至 2024 年 2 月期间接受 ICI 治疗的 38 例 HCC 肝移植受者。回顾受者 ICI 药物的使用情况, 比较经 ICI 治疗患者术后 HCC 复发组与未复发组的临床病理特征, Kaplan-Meier 法分析患者术后生存情况。收集经 ICI 治疗患者移植前血浆, 酶联免疫吸附试验测定血浆 sPD-1 水平并绘制受试者工作特征曲线, 探讨 sPD-1 表达与临床病理特征的关系并分析预后情况, 比较术前不同停用 ICI 药物时间对 sPD-1 表达的影响。结果 患者使用抗程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 单克隆抗体、抗程序性细胞死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 单克隆抗体和双特异性抗体分别为 28 例 (74%)、9 例 (24%) 和 1 例 (3%)。以术后 1 年是否复发 HCC 为界分组, 两组患者在术前甲胎蛋白水平、肿瘤数量、肿瘤最大直径、肝包膜侵犯、分化程度、Ki67 指数、符合米兰标准、符合加州大学旧金山分校 (UCSF) 标准及肿瘤、淋巴结、转移 (TNM) 分期方面差异均存在统计学意义 (均为 $P < 0.05$)。移植前血浆 sPD-1 中位水平为 902 (318, 4 406) pg/mL, 复发组血浆 sPD-1 水平高于未复发组 ($P < 0.05$)。以 2 073 pg/mL 为截断值将 sPD-1 分为高水平组和低水平组, 两组在肿瘤数量、术后住院时间和总住院时间方面差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier 分析显示, sPD-1 高水平组无病生存率低于 sPD-1 低水平组 ($P = 0.004$), 而两组总体生存率差异无统计学意义 ($P = 0.381$)。此外, 术前 ICI 停药时间 ≤ 5 个半衰期的患者 sPD-1 水平高于术前 ICI 停药时间 > 5 个半衰期的患者。结论 移植前血浆 sPD-1 水平与预后密切相关, 并可能反映了免疫微环境的动态变化。对于移植前血浆 sPD-1 水平较高的患者, 应仔细评估肝移植的适应证和加强术后管理与随访, 早期干预, 尽可能地改善患者的生活质量和延长生存期。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 可溶性程序性细胞死亡蛋白 1; 肝细胞癌; 肝移植; 预后; 甲胎蛋白; 米兰标准; 免疫微环境

【中图分类号】 R617, R657.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 06-0008-09

Analysis of the correlation between pre-liver transplantation sPD-1 levels and prognosis in hepatocellular carcinoma after ICI treatment

Gao Yi*, Wu Di, Zhu Lizhen, Wu Guangdong, Lu Qian. *Graduate School of Qinghai University, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China

Corresponding author: Lu Qian, Email: luqianbtch@163.com

【 Abstract 】 Objective To investigate the relationship between pre-liver transplantation plasma soluble programmed cell death protein 1 (sPD-1) levels and prognosis in hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated with

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025194

基金项目: 北京市研究型病房卓越临床研究计划项目 (BRWEP2024W032240100); 清华大学精准医学科研计划战略项目 (2022ZLA003)

作者单位: 810000 西宁, 青海大学研究生院 青海大学附属医院肝胆胰外科 (高毅、朱丽珍); 清华大学临床医学院 (武迪、吴广东、卢倩); 清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心 清华大学临床医学院数智肝胆病学教育部重点实验室 (高毅、武迪、朱丽珍、吴广东、卢倩)

作者简介: 高毅 (ORCID 0009-0007-2976-3553), 硕士, 住院医师, 研究方向为肝癌与肝移植, Email: gao_yi001@sina.com

通信作者: 卢倩 (ORCID 0000-0002-3597-9656), 博士, 主任医师, 研究方向为精准肝脏外科、肝脏移植以及自体肝移植, Email: luqianbtch@163.com

immune checkpoint inhibitors (ICI). **Methods** A total of 38 HCC liver transplant recipients who received ICI treatment at Beijing Tsinghua Changgung Hospital from January 2021 to February 2024 were included in the study. The use of ICI drugs was reviewed, and the clinical and pathological characteristics of patients with and without postoperative HCC recurrence were compared. Kaplan-Meier analysis was used to evaluate postoperative survival. Pre-transplant plasma samples were collected from patients treated with ICI, and the sPD-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Receiver operating characteristic curves were plotted to explore the relationship between sPD-1 expression and clinical pathological features and to analyze the prognosis. The effects of different preoperative ICI discontinuation times on sPD-1 expression were also compared. **Results** Among the patients, 28 (74%) received anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) monoclonal antibodies, 9 (24%) received anti-programmed cell death protein ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibodies, and 1 (3%) received bispecific antibodies. Patients were grouped based on whether they had HCC recurrence within 1 year after surgery. Significant differences were found between the two groups in preoperative alpha-fetoprotein levels, tumor number, maximum tumor diameter, capsular invasion, differentiation grade, Ki67 index, conform to Milan criteria, conform to University of California at San Francisco (UCSF) criteria and tumor, node, metastasis (TNM) staging (all $P < 0.05$). The median pre-transplant plasma sPD-1 level was 902 (318, 4 406) pg/mL, and the sPD-1 level was higher in the recurrence group than in the non-recurrence group ($P < 0.05$). Using 2 073 pg/mL as the cut-off value, patients were divided into high and low sPD-1 level groups. Significant differences were found between the two groups in tumor number, postoperative hospital stay and total hospital stay (all $P < 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that the disease-free survival rate was lower in the high sPD-1 level group than in the low sPD-1 level group ($P = 0.004$), while the overall survival rate did not differ significantly between the two groups ($P = 0.381$). In addition, patients who discontinued ICI treatment ≤ 5 half-lives before surgery had higher sPD-1 levels than those who discontinued ICI treatment for > 5 half-lives before surgery. **Conclusions** Pre-transplant plasma sPD-1 levels are closely related to prognosis and may reflect the dynamic changes in the immune microenvironment. For patients with high pre-transplant plasma sPD-1 levels, the indications for liver transplantation should be carefully evaluated, and postoperative management and follow-up should be strengthened. Early intervention should be provided to improve patients' quality of life and prolong their survival.

【 Key words 】 Immune checkpoint inhibitor; Soluble programmed cell death protein 1; Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Prognosis; Alpha-fetoprotein; Milan criteria; Immune microenvironment

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见的原发性肝癌类型, 占原发性肝癌的 75% 以上^[1]。肝移植作为 HCC 的根治性治疗手段可显著改善患者生存^[2]。目前由于供肝严重短缺导致大量移植登记患者需经历等待期, 在此期间桥接或降期治疗对控制肿瘤进展至关重要^[3]。而免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 因其显著的抗肿瘤活性, 已成为等待期重要的免疫治疗方案^[1]。尽管肝移植可为 HCC 患者带来长期生存获益, 但术后肿瘤复发仍是影响预后最关键的限制因素之一^[4]。当前临床依赖肿瘤分期 (如米兰标准)、病理特征 (如分化程度) 及血清标志物 [如甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)] 等进行预后评估, 但其预测效能仍有限。因此, 探索新型生物标志物以优化预后分层具有迫切临床需求。

近年来, 可溶性程序性细胞死亡蛋白 1 (soluble programmed cell death protein 1, sPD-1) 在多种实体瘤的疗效监测与预后预测中展现出价值。例如, Hwang 等^[5]研究表明, 未经任何治疗的活体肝移植受

者中, 术前 sPD-1 水平与术后复发风险显著相关。然而, 亦有研究未能验证其独立预后价值^[6], 所以导致 sPD-1 在 HCC 移植预后中的意义仍存在争议。值得注意的是, 随着 ICI 在移植等待期应用的增加, 其可能通过重塑肿瘤免疫微环境而影响 sPD-1 的生物学行为与预后的关联性^[7]。但目前尚无研究探讨经 ICI 治疗的 HCC 患者中, 移植前 sPD-1 水平与肝移植术后预后的相关性。基于此, 本研究聚焦于接受 ICI 治疗的 HCC 肝移植受者人群, 旨在评估移植前血浆 sPD-1 表达对肿瘤复发和受者生存的预后影响, 研究成果将为优化接受 ICI 治疗的移植候选者筛选和术后个体化随访方案提供关键分子依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为一项 HCC 肝移植受者术后预后的回顾性研究。研究纳入北京清华长庚医院在 2021 年 1 月至 2024 年 2 月期间接受 ICI 治疗的 38 例 HCC 肝移植受者。纳入标准包括: (1) 年龄 18~70 岁, 男女

不限; (2) 病理确诊为 HCC; (3) 术前行 ICI 治疗; (4) 行同种异体肝移植手术; (5) 随访资料完整 (≥ 1 年)。排除标准包括: (1) HCC 合并胆管癌或合并其他恶性肿瘤; (2) 合并其他重症感染性疾病、免疫缺陷性疾病、自身免疫性疾病; (3) 再次移植; (4) 临床资料不完整。所有受者在术后 1 年内每月定期随访, 此后每 3 个月随访 1 次, 直至 2025 年 2 月或受者死亡。本研究方案经北京清华长庚医院机构伦理审查委员会批准 (批号: 21299-4-03), 豁免患者知情同意。

1.2 血浆样品制备

在进行肝移植手术前 1 d 或当天收集患者的血液样本, 将静脉血收集在乙二胺四乙酸管中, 并保持在 4 °C 下, 3 000 × g 离心 10 min, 收集血浆置于 -80 °C 存储备用。

1.3 sPD-1 水平测定

根据制造商的方案, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA) 测定血浆中 sPD-1 的水平, 每份样品重复检测两次, ELISA 的检测范围为 15.6~1 000.0 pg/mL, 灵敏度为 3.27 pg/mL。

1.4 研究内容

回顾患者 ICI 药物的使用情况, 比较经 ICI 治疗患者术后 HCC 复发组与未复发组的临床病理特征, Kaplan-Meier 法分析患者术后生存情况。比较经 ICI 治疗患者移植前血浆 sPD-1 水平并绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 探讨 sPD-1 表达与临床病理特征的关系并分析预后情况, 比较术前不同停用 ICI 药物时间对 sPD-1 表达的影响。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 使用 2024 版 Origin 软件进行绘图。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。不符合正态分布的计量资料采用中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示; 计数资料以率表示, 组间比较采用 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, log-rank 检验比较两组生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者免疫抑制药的使用情况

患者使用抗程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 单克隆抗体 (信迪利珠单

抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、纳武利尤单抗、卡瑞利珠单抗)、抗程序性细胞死亡蛋白配体 1 (programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1) 单克隆抗体 (阿替利珠单抗) 和双特异性抗体 (卡度尼利单抗) 分别为 28 例 (74%)、9 例 (24%) 和 1 例 (3%)。ICI 药物中位半衰期为 26 (22, 27) d, 中位疗程为 5 (4, 10) d。术前停药中位时间为 83 (48, 148) d, 其中至移植前停药时间超过 5 个半衰期的患者有 18 例 (47%)。

2.2 经 ICI 治疗患者术后 HCC 复发组与未复发组的临床病理特征

研究纳入 38 例患者的临床病理特征如表 1 所示, 术后 1 年内未复发例数为 20 例 (53%), 术后 1 年内复发例数为 18 例 (47%)。两组患者在术前 AFP 水平、肿瘤数量、肿瘤最大直径、肝包膜侵犯、分化程度、Ki67 指数、符合米兰标准、符合加州大学旧金山分校 (University of California at San Francisco, UCSF) 标准及肿瘤、淋巴结、转移 (tumor, node, metastasis, TNM) 分期方面差异均存在统计学意义 (均为 $P < 0.05$), 其中, 米兰标准和 UCSF 标准均为患者在经过降期处理之后所进行的术前评估指标。

2.3 经 ICI 治疗患者术后生存情况分析

患者平均随访时间为 (22 ± 9) 个月。HCC 肝移植术后 1 年内共有 18 例出现复发, 其中 1 例死亡, 死因为肿瘤复发。术后 2 年内有 19 例复发, 其中 8 例死亡, 7 例死于肿瘤复发, 1 例死于败血症。总体生存率 (overall survival, OS) 定义为自肝移植手术日起至因任何原因死亡的时间, 无病生存率 (disease-free survival, DFS) 定义为自肝移植手术日起至首次肿瘤复发、转移或因任何原因死亡的时间。随访结果显示, 术后 6 个月时 OS 和 DFS 分别为 100% 和 65.8%, 术后 1 年时 OS 和 DFS 分别为 97.4% 和 52.7% (图 1)。

2.4 经 ICI 治疗患者移植前血浆 sPD-1 水平分析

移植前血浆 sPD-1 中位水平为 902 (318, 4 406) pg/mL, 复发组血浆 sPD-1 水平高于未复发组 ($P < 0.05$, 图 2A)。ROC 曲线分析显示, sPD-1 预测肿瘤复发的曲线下面积为 0.747 (图 2B), 通过寻找约登指数最大值, 确定最佳截断值为 2 073 pg/mL, 灵敏度为 0.556, 特异度为 0.900。

2.5 移植前血浆中 sPD-1 表达与临床病理特征的关系

以 2 073 pg/mL 为截断值将 sPD-1 分为高水平组和低水平组, 低水平组为 26 例 (68%), 高水平组

表 1 复发组与未复发组的临床病理特征比较

Table 1 Comparison of clinical and pathological characteristics between the relapse group and the non-relapse group

指标	总例数 (N = 38)	术后1年内HCC复发情况		P值
		未复发组 (n = 20)	复发组 (n = 18)	
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	52 ± 7	54 ± 7	51 ± 6	0.130
性别[n (%)]				1.000
女	2 (5)	1 (5)	1 (6)	
男	36 (95)	19 (95)	17 (94)	
基础疾病[n (%)]				0.792
HBV ^① 感染	33 (87)	18 (90)	15 (83)	
HCV ^② 感染	2 (5)	1 (5)	1 (6)	
其他	3 (8)	1 (5)	2 (11)	
MELD ^③ 评分[M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	9 (8, 13)	9 (8, 13)	8 (8, 11)	0.534
术前AFP水平[M (P ₂₅ , P ₇₅), ng/mL]	15 (4, 340)	5 (2, 15)	162 (20, 1 256)	<0.001
PIVKA II ^④ [M (P ₂₅ , P ₇₅), mAU/mL]	241 (63, 1 063)	229 (26, 541)	253 (129, 1 451)	0.331
术前白细胞计数[M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	4.3 (3.3, 5.4)	4.0 (3.3, 4.7)	4.8 (3.0, 5.6)	0.294
肿瘤数量[n (%)]				0.006
≤3个	24 (63)	17 (85)	7 (39)	
>3个	14 (37)	3 (15)	11 (61)	
肿瘤最大直径[M (P ₂₅ , P ₇₅), mm]	45 (26, 69)	38 (23, 55)	57 (45, 73)	0.031
大血管侵犯[n (%)]	12 (32)	5 (25)	7 (39)	0.489
微血管侵犯[n (%)]	13 (34)	5 (25)	8 (44)	0.307
肝包膜侵犯[n (%)]	14 (37)	4 (20)	10 (56)	0.042
分化程度[n (%)]				0.004
高分化	11 (29)	10 (50)	1 (6)	
中或低分化	27 (71)	10 (50)	17 (94)	
Ki67指数[M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.30 (0.10, 0.40)	0.18 (0.03, 0.31)	0.40 (0.30, 0.58)	0.002
符合米兰标准[n (%)]	11 (29)	9 (45)	2 (11)	0.033
符合UCSF标准[n (%)]	13 (34)	10 (50)	3 (17)	0.043
TNM分期[n (%)]				0.005
I	6 (16)	4 (20)	2 (11)	
II	7 (18)	7 (35)	0	
III	25 (66)	9 (45)	16 (89)	
Child-Pugh分级[n (%)]				0.247
A	14 (37)	5 (25)	9 (50)	
B	17 (45)	10 (50)	7 (39)	
C	7 (18)	5 (25)	2 (11)	
术后住院时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	19 (16, 25)	18 (16, 21)	23 (15, 27)	0.177
总住院时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	21 (17, 26)	19 (17, 24)	24 (19, 30)	0.107

注：①HBV为乙型肝炎病毒；②HCV为丙型肝炎病毒；③MELD为终末期肝病模型；④PIVKA II为维生素K缺乏或拮抗剂诱导的蛋白II。

为 12 例 (32%)，临床病理特征如表 2 所示。两组在肿瘤数量、术后住院时间和总住院时间方面差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$)。

2.6 移植前血浆 sPD-1 水平与预后的关系分析

以 sPD-1 水平分组并分别以 DFS 和 OS 作为生存结局，Kaplan-Meier 分析显示，sPD-1 高水平组 DFS 低于 sPD-1 低水平组 [$P = 0.004$ ，风险比 (95% 可信区间) 3.359 (1.338~8.433)] (图 3A)，提示 sPD-1 高水平组相较于 sPD-1 低水平组在 DFS 结局发生风险上高 3.359 倍。而两组 OS 差异无统计学意义 ($P = 0.381$ ，图 3B)。

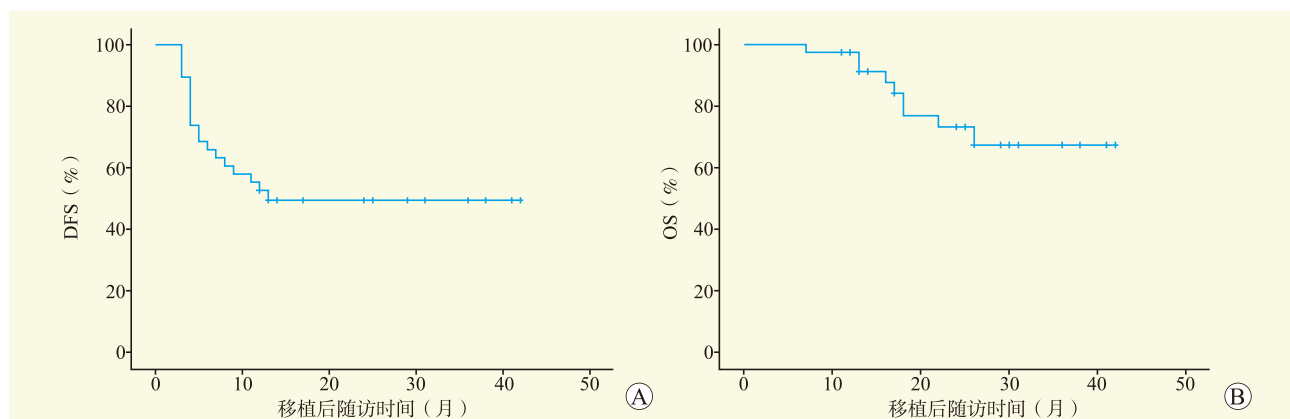
2.7 停用 ICI 间隔时间对 sPD-1 表达的影响

根据药物代谢动力学研究，药物经 5 个半衰期后可认为药物基本代谢完全，故选取至术前停用 ICI 药物达 5 个半衰期为临界值分为两组，其中停药时间 > 5 个半衰期为 18 例， ≤ 5 个半衰期为 20 例，术前

ICI 停药时间 ≤ 5 个半衰期的患者 sPD-1 水平高于术前 ICI 停药时间 > 5 个半衰期的患者 [1 816 (790, 11 329) pg/mL 比 460 (222, 1 225) pg/mL, $P < 0.05$]。

3 讨论

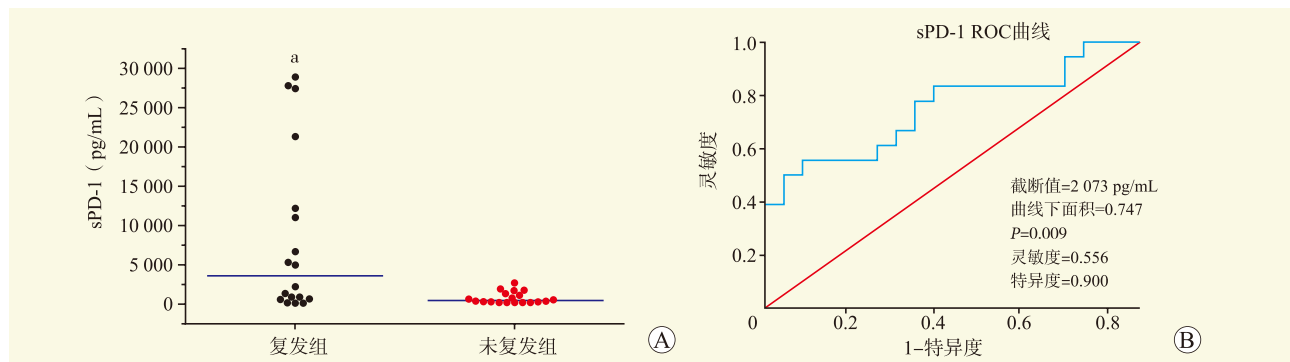
HCC 患者在肝移植术后的预后评估仍是临床实践中的重大挑战^[8]。由于移植前患者的肿瘤负荷会存在显著差异且肿瘤生物学特征呈高度异质性，以及术后长期免疫抑制治疗会干扰机体的免疫监视功能，因此 HCC 术后复发风险始终居高不下^[9]。为改善患者筛选策略，学者提出了多种筛选标准^[2]，通常依据肿瘤大小、数量、血管侵犯等病理特征制定，部分标准亦引入了生物标志物，如 AFP 和维生素 K 缺乏或拮抗剂诱导的蛋白 II^[10-11]，以期控制移植后 HCC 的复发风险。然而，这些标准在术后预后评估中的准确性仍存在一定局限性。本研究发现，复发组与未复发组



注：A 图为移植后 DFS 生存曲线；B 图为移植后 OS 生存曲线。

图 1 经 ICI 治疗患者术后总体生存率和无病生存率分析

Figure 1 Analysis of overall survival rate and disease-free survival rate in patients treated with ICI after surgery



注：A 图为移植前血浆 sPD-1 水平比较，与未复发组比较， $^*P < 0.05$ ；B 图为 ROC 曲线分析。

图 2 经 ICI 治疗复发组和未复发组患者移植前血浆 sPD-1 水平比较及 ROC 曲线分析

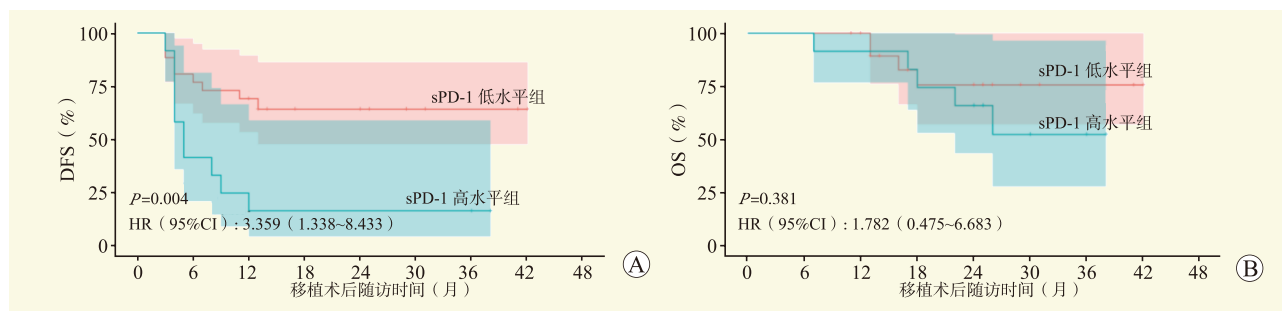
Figure 2 Comparison of plasma sPD-1 levels before transplantation between patients with and without relapse after ICI treatment and ROC curve analysis

表 2 移植前血浆 sPD-1 低水平组和高水平组患者临床病理特征的比较

Table 2 Comparison of clinical and pathological characteristics between patients with low and high levels of plasma sPD-1 before transplantation

指标	总例数 (N = 38)	sPD-1水平		P值
		低水平组 (n = 26)	高水平组 (n = 12)	
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	52 ± 7	53 ± 7	50 ± 5	0.141
性别[n (%)]				1.000
女	2 (5)	2 (8)	0	
男	36 (95)	24 (92)	12 (100)	
基础疾病[n (%)]				0.306
HBV ^① 感染	33 (87)	23 (89)	10 (83)	
HCV ^② 感染	2 (5)	2 (8)	0	
其他	3 (8)	1 (4)	2 (17)	
MELD ^③ 评分[M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	9 (8, 13)	9 (8, 13)	8 (7, 11)	0.155
术前AFP水平[M (P ₂₅ , P ₇₅), ng/mL]	15 (4, 340)	10 (3, 85)	150 (9, 2 979)	0.093
PIVKA II ^④ [M (P ₂₅ , P ₇₅), mAU/mL]	241 (63, 1 063)	252 (70, 561)	188 (58, 1 552)	0.963
术前白细胞计数[M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	4.3 (3.3, 5.4)	3.8 (2.9, 4.9)	5.1 (4.0, 6.3)	0.060
肿瘤数量[n (%)]				0.014
≤3个	24 (63)	20 (77)	4 (33)	
>3个	14 (37)	6 (23)	8 (67)	
肿瘤最大直径[M (P ₂₅ , P ₇₅), mm]	45 (26, 69)	45 (23, 76)	48 (42, 63)	0.626
大血管侵犯[n (%)]	12 (32)	9 (35)	3 (25)	0.714
微血管侵犯[n (%)]	13 (34)	8 (31)	5 (42)	0.714
肝包膜侵犯[n (%)]	14 (37)	8 (31)	6 (50)	0.296
分化程度[n (%)]				0.444
高分化	11 (29)	9 (35)	2 (17)	
中或低分化	27 (71)	17 (65)	10 (83)	
Ki67指数[M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.30 (0.10, 0.40)	0.30 (0.04, 0.40)	0.30 (0.20, 0.50)	0.368
符合米兰标准[n (%)]	11 (29)	9 (35)	2 (17)	0.444
符合UCSF标准[n (%)]	13 (34)	11 (42)	2 (17)	0.158
TNM分期[n (%)]				0.392
I	6 (16)	5 (19)	1 (8)	
II	7 (18)	6 (23)	1 (8)	
III	25 (66)	15 (58)	10 (83)	
Child-Pugh分级[n (%)]				0.060
A	14 (37)	6 (23)	8 (67)	
B	17 (45)	15 (58)	2 (17)	
C	7 (18)	5 (19)	2 (17)	
术后住院时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	19 (16, 25)	17 (15, 23)	25 (21, 31)	0.002
总住院时间[M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	21 (17, 26)	19 (16, 24)	27 (24, 38)	<0.001

注: ①HBV为乙型肝炎病毒; ②HCV为丙型肝炎病毒; ③MELD为终末期肝病模型; ④PIVKA II为维生素K缺乏或拮抗剂诱导的蛋白II。



注：A 图为两组 DFS 比较；B 图为两组 OS 比较。

图 3 两组生存情况比较

Figure 3 Comparison of survival conditions between two groups

患者在术前 AFP 水平、肿瘤数量、最大直径、肝包膜侵犯、分化程度、Ki67 指数、米兰标准、UCSF 标准及 TNM 分期等方面差异均存在统计学意义，结果与既往研究高度一致^[12-15]。由于目前已有患者选择标准在预后预测方面仍存在局限，并且缺乏对肿瘤免疫微环境及其动态生物学特征的有效评估。因此，寻找新的生物标志物进行预后评估至关重要。

近年来发现，sPD-1 主要通过特定的 PD-1 信使 RNA 剪接机制和金属蛋白酶水解膜 PD-1 产生，是免疫检查点通路的重要组成部分^[16-17]，已被认为在肿瘤免疫逃逸、免疫耐受以及预后评估中具有潜在的生物标志物价值^[18-20]。多项实体瘤研究表明，较高的 sPD-1 水平常与晚期肿瘤分期密切相关^[21-23]。此外，治疗前（包括初始治疗或术前）sPD-1 高水平通常提示预后不良^[24-26]。然而，在治疗过程中，sPD-1 水平的升高反而可能与较好的治疗响应及预后相关^[7,24,27]，但 sPD-1 在 HCC 肝移植受者术后预后中的作用尚未明确。有研究表明，术前 sPD-1 水平与未经治疗的 HCC 肝移植受者术后预后显著相关^[5]，且极高的 sPD-1 水平（>318.9 ng/mL）可能是强于米兰标准和不良反应用量表评分的独立危险因素^[28]。然而，也有研究未发现术前 sPD-1 水平与 HCC 肝移植受者术后预后存在显著关联，该研究有 67.2% 的 HCC 患者在肝移植前接受过抗肿瘤治疗，而 32.8% 的患者未接受任何治疗^[6]，推测肿瘤对治疗反应的异质性可能削弱了 sPD-1 作为预后标志物的判别效能。因此，本研究主要聚焦于经 ICI 治疗的 HCC 患者，探讨其术前 sPD-1 水平与肝移植术后复发之间的关系。本研究系统评估了 ICI 治疗后 HCC 患者术前 sPD-1 水平对术后预后的预测价值。

研究表明，当 sPD-1 以 2 073 pg/mL 为截断值时，sPD-1 预测 DFS 的 ROC 曲线显示曲线下面积

为 0.747，具有良好的判别能力。Kaplan-Meier 分析显示，sPD-1 高水平组的 DFS 低于低水平组，提示 sPD-1 的高水平可能是 HCC 肝移植受者术后肿瘤复发的重要危险因素。sPD-1 的预后判别能力可能源于其复杂的双重生物学机制，一方面，sPD-1 可竞争性结合 PD-L1，从而减弱免疫抑制并激活 T 细胞功能^[29]；另一方面，sPD-1 主要由肿瘤细胞产生^[30-31]，其表达水平可反映肿瘤负荷及免疫逃逸能力。此外，有研究发现，sPD-1 亦可由肿瘤相关巨噬细胞、T 细胞及 B 细胞等免疫细胞分泌^[32-35]，间接反映免疫微环境的动态变化。较高的 sPD-1 水平亦与淋巴结转移及肿瘤侵袭性增强相关^[36]，强化了其在免疫微环境重构及肿瘤进展中的关键角色。值得注意的是，尽管 sPD-1 水平与 DFS 显著相关，但其与 OS 无显著相关性，提示其更适用于预测术后早期复发，而非远期生存。此外，sPD-1 水平与多项临床病理特征呈显著相关性，包括肿瘤数量、术后住院时间及总住院时间等指标，提示术前 sPD-1 水平较高的患者可能存在更高的肿瘤活性、更晚的肿瘤分期及更长的术后恢复时间。因此，sPD-1 作为一种新兴的可溶性免疫检查点分子，在术前风险分层和个体化治疗决策中具有潜在的生物标志物价值。

研究还发现，术前停药时间 ≤5 个半衰期的患者，其术前中位 sPD-1 水平显著高于停药时间 >5 个半衰期的患者，在器官移植术前 ICI 应用场景下，本研究首次揭示了药物清除窗口与 sPD-1 之间的动态关联，这可能与药物-靶点持续互作驱动的代偿性上调与脱落增强相关。在术前停药时间 ≤5 个半衰期的患者体内仍存在相当浓度的 ICI 单克隆抗体药物，这些抗体与膜 PD-1 持续、高亲和力地结合，形成庞大的抗体-受体复合物。这种持续的外部结合可能触发两种效应：（1）负反馈调节失衡，持久的膜 PD-1 功能

阻断,可能刺激机体错误地“感知”到 PD-1 信号通路的不足,从而通过上调 PDCD1 基因转录作为一种代偿机制,导致膜 PD-1 和 sPD-1 的合成同步增加;

(2)膜稳定性干扰与切割加剧,ICI 抗体的结合可能改变了膜 PD-1 的构象或其在细胞膜上的微环境,使其更容易被蛋白酶接近并切割,并且可能加上膜 PD-1 表达的上调,从而导致 sPD-1 脱落增加。反之,在术前停药时间 > 5 个半衰期的患者中,循环中的 ICI 药物已基本被清除,对膜 PD-1 的直接作用减弱或消失,上述代偿和切割增强效应随之减弱或恢复至基线水平,因而其 sPD-1 水平较低。另外,ICI 的核心作用是解除 T 细胞抑制,促进其活化与增殖。在停药时间 ≤ 5 个半衰期的患者,ICI 诱导的 T 细胞活化效应仍较为显著,而活化的 T 细胞可分泌 sPD-1^[37-38],这也可能是导致 sPD-1 表达上升的因素之一。当 ICI 停药时间超过 5 个半衰期后,药物刺激减退,T 细胞活化水平回落,sPD-1 的产生也随之减少,表明 sPD-1 的表达水平可能反映了免疫系统在药物停用后的动态调整。

尽管本研究初步验证了 sPD-1 在术前评估中的预测潜力,但仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,可能存在选择偏倚。其次,研究对象仅限于接受 ICI 治疗的 HCC 患者,结果的广泛适用性尚待验证。此外,本研究未纳入长期生存结局(如 2 年或 5 年总生存率)的分析,限制了对远期预后的评估。未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,结合未经治疗、治疗中、术前及术后等多个时间点的外周血样本进行动态监测,并结合组织学与分子机制研究,进一步明确 sPD-1 在术后复发预测中的作用及其在 HCC 免疫治疗精准管理中的应用前景。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(7): 581-630. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240611-00290. Department of Medical Administration of National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for diagnosis and treatment of primary liver cancer(2024 version)[J]. Chin J Hepatol, 2024, 32(7): 581-630. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240611-00290.
- [2] 朱明强, 王小华. 无缺血肝移植技术的临床应用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2025, 46(4): 598-606. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0406. ZHU M Q, WANG X H. Clinical application of ischemia-free liver transplantation[J]. J Sun Yat Sen Univ(Med Sci), 2025, 46(4): 598-606. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0406.
- [3] LI P J, SHAH S, MEHTA N. Recent advances in liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Curr Treat Options Oncol, 2024, 25(9): 1153-1162. DOI: 10.1007/s11864-024-01247-8.
- [4] 吕国悦. 肝细胞癌合并门静脉癌栓肝移植治疗进展[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(2): 215-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231130-00223. LÜ G Y. Progress of therapeutic proceeding of liver transplantation in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(2): 215-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231130-00223.
- [5] HWANG S, LEE K J, MOON D B, et al. Prognostic impact of serum soluble PD-1 and ADV score for living donor liver transplantation in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Treat Res, 2022, 102(1): 46-54. DOI: 10.4174/ast.2022.102.1.46.
- [6] NA B G, KIM Y K, HWANG S, et al. Absence of association between pretransplant serum soluble programmed death protein-1 level and prognosis following living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(17): e25640. DOI: 10.1097/MD.00000000000025640.
- [7] HIMURO H, NAKAHARA Y, IGARASHI Y, et al. Clinical roles of soluble PD-1 and PD-L1 in plasma of NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(8): 2829-2840. DOI: 10.1007/s00262-023-03464-w.
- [8] NAN Y, XU X, DONG S, et al. Consensus on the tertiary prevention of primary liver cancer[J]. Hepatol Int, 2023, 17(5): 1057-1071. DOI: 10.1007/s12072-023-10549-2.
- [9] 中国肝移植注册中心. 2016 中国肝移植科学报告[M]. 杭州: 中国肝移植注册中心, 2017: 6.
- [10] ZHENG S S, XU X, WU J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences[J]. Transplantation, 2008, 85(12): 1726-1732. DOI: 10.1097/tp.0b013e31816b67e4.
- [11] TAKADA Y, ITO T, UEDA M, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria[J]. Dig Dis, 2007, 25(4): 299-302. DOI: 10.1159/000106908.
- [12] WEHRLE C J, RAJ R, MASPERO M, et al. Risk assessment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term follow-up of a two-centre experience[J]. Int J Surg, 2024, 110(5): 2818-2831. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001104.
- [13] 吴广东, 汤睿, 李昂, 等. 超 UCSF 标准且无大血管侵犯的肝细胞癌肝移植的预后危险因素分析[J]. 中华普通外科杂志, 2024, 39(5): 339-343. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20240121-00055. WU GD, TANG R, LI A, et al. Prognostic factors of liver transplantation for hepatocellular carcinoma recipients beyond UCSF criteria but without macrovascular invasion[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 39(5): 339-343. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20240121-00055.
- [14] GRZYIAK M, STEC R, WOŹNIAK K, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation or resection - single-center experience[J]. Heliyon, 2024, 10(22): e40228. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e40228.
- [15] PÉREZ-PICAZO S E, MARTÍNEZ-MORALES P, CONDE-RODRÍGUEZ I, et al. High serum levels of soluble PD-1 and PD-L1 are associated with advanced clinical stages in patients with cervical cancer[J]. Biomed Rep, 2025, 22(4): 70. DOI: 10.3892/br.2025.1948.
- [16] NIELSEN C, OHM-LAURSEN L, BARINGTON T, et

- al. Alternative splice variants of the human PD-1 gene [J]. *Cell Immunol*, 2005, 235(2): 109-116. DOI: 10.1016/j.cellimm.2005.07.007.
- [17] ALBU D I, WOLF B J, QIN Y, et al. A bispecific anti-PD-1 and PD-L1 antibody induces PD-1 cleavage and provides enhanced anti-tumor activity[J]. *Oncoimmunology*, 2024, 13(1): 2316945. DOI: 10.1080/2162402X.2024.2316945.
- [18] LUO Y H, YANG Y P, CHIEN C S, et al. Circular RNA hsa_circ_0000190 facilitates the tumorigenesis and immune evasion by upregulating the expression of soluble PD-L1 in non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 64. DOI: 10.3390/ijms23010064.
- [19] HOU P, HU L, ZHANG J, et al. Characterization of alternative sPD-1 isoforms reveals that ECD sPD-1 signature predicts an efficient antitumor response[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 406. DOI: 10.1038/s42003-025-07800-x.
- [20] NIU M, LIU Y, YI M, et al. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 827921. DOI: 10.3389/fimmu.2022.827921.
- [21] ZVIRBLE M, SURVILA Z, BOSAS P, et al. Prognostic significance of soluble PD-L1 in prostate cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1401097. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1401097.
- [22] LIMA C A C, DA SILVA L M, DOS SANTOS R L, et al. Unbalanced expression of sICOS and sPD-1 correlates with tumor progression in gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 126(1): 144-149. DOI: 10.1002/jso.26865.
- [23] LI Y, CUI X, YANG Y J, et al. Serum sPD-1 and sPD-L1 as biomarkers for evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(5): 326-332. e1. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.03.008.
- [24] TIAKO MEYO M, JOUINOT A, GIROUX-LEPRIEUR E, et al. Predictive value of soluble PD-1, PD-L1, VEGFA, CD40 ligand and CD44 for nivolumab therapy in advanced non-small cell lung cancer: a case-control study[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 473. DOI: 10.3390/cancers12020473.
- [25] LV Y, GAI K, DING X, et al. Soluble forms of PD-1 and sPD-L1/2 in serum and urine of patients with head and neck cancer and their clinical significance[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2024, 40(3): 2234-2245. DOI: 10.1080/02648725.2023.2199237.
- [26] KAWAKAMI H, SUNAKAWA Y, INOUE E, et al. Soluble programmed cell death ligand 1 predicts prognosis for gastric cancer patients treated with nivolumab: blood-based biomarker analysis for the DELIVER trial[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 184: 10-20. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.003.
- [27] SORENSEN S F, DEMUTH C, WEBER B, et al. Increase in soluble PD-1 is associated with prolonged survival in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with erlotinib[J]. *Lung Cancer*, 2016, 100: 77-84. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.08.001.
- [28] PARK C S, KIM Y K, TAK E, et al. Very high serum soluble PD-1 is closely associated with hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation[J]. *Ann Liver Transplant*, 2022, 2(1): 21-27. DOI: 10.52604/alt.22.0008.
- [29] SONG M Y, PARK S H, NAM H J, et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8⁺ T-cell responses by soluble PD-1[J]. *J Immunother*, 2011, 34(3): 297-306. DOI: 10.1097/CJI.0b013e318210ed0e.
- [30] VAJAVAARA H, MORTENSEN J B, LEIVONEN S K, et al. Soluble PD-1 but not PD-L1 levels predict poor outcome in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 398. DOI: 10.3390/cancers13030398.
- [31] LIU S, ZHU Y, ZHANG C, et al. Soluble programmed death-1 (sPD-1) and programmed death ligand 1 (sPD-L1) as potential biomarkers for the diagnosis and prognosis of glioma patients[J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(4): 444-451. DOI: 10.5937/jomb0-24692.
- [32] ANÇIN B, ÖZERCAN M M, YILMAZ Y M, et al. The correlation of serum sPD-1 and sPD-L1 levels with clinical, pathological characteristics and lymph node metastasis in nonsmall cell lung cancer patients[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(4): 1050-1057. DOI: 10.55730/1300-0144.5407.
- [33] DA SILVA L M, MARTINS M R, DOS SANTOS R L, et al. Evaluation of soluble co-inhibitors and costimulators levels of the immune response in gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2024, 130(4): 757-768. DOI: 10.1002/jso.27747.
- [34] 谭宁, 刘建湘, 亢倩, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈者的血清 sPD-1 和 sPD-L1 水平及临床特点[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(1): 50-55. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.008.
- TAN N, LIU J X, KANG Q, et al. Serum levels of soluble programmed death-1 and soluble programmed death-ligand 1 in chronic hepatitis B patients with clinical cure and their clinical features[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(1): 50-55. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.008.
- [35] ZHANG Y, MI X, ZHANG Y, et al. Immune checkpoint activity exacerbate renal interstitial fibrosis progression by enhancing PD-L1 expression in renal tubular epithelial cells[J]. *Transl Res*, 2024, 271: 52-67. DOI: 10.1016/j.trsl.2024.05.004.
- [36] SHAO Y, GUI X, WANG Y, et al. Serum soluble immune checkpoint levels predict cervical lymph node metastasis of differentiated thyroid carcinoma patients[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(17): 17648-17659. DOI: 10.1002/cam4.6382.
- [37] MARIOTTI F R, INGEGNERE T, LANDOLINA N, et al. Analysis of the mechanisms regulating soluble PD-1 production and function in human NK cells[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1229341. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1229341.
- [38] WU Q, CHEN Y, LI Q, et al. Time rules the efficacy of immune checkpoint inhibitors in photodynamic therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(21): e2200999. DOI: 10.1002/advs.202200999.

(收稿日期: 2025-06-30)

(本文编辑: 谢诗韵 吴秋玲)