

# 影响肝细胞癌腹腔镜肝切除患者预后的相关因素研究

王荣昌<sup>1</sup>, 邹浩<sup>1</sup>, 吕亚青<sup>2</sup>, 朱呈瞻<sup>1</sup>, 胡剑翀<sup>1</sup>, 孙传东<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院肝胆胰外科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院伤口造口护理门诊, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月17日

## 摘要

目的: 探讨与肝细胞癌腹腔镜肝切除患者预后相关的独立危险因素及其相关指标。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院2017年1月至2019年12月期间收治的行腹腔镜肝切除术的肝细胞癌患者的临床资料及病理资料。分析影响肝细胞癌腹腔镜肝切除患者预后的危险因素, 然后根据其有无危险因素进行分组, 比较两组的临床病理资料, 分析与危险因素发生相关的临床指标。结果: Cox回归分析结果显示微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是影响肝细胞癌腹腔镜肝切除患者无复发生存率(relapse-free survival, RFS)和总生存率(overall survival, OS)的独立危险因素。MVI阴性组受者术后1、3年OS和RFS分别为98.4%、96.6%和87.3%、64.8%, 明显高于MVI阳性组的96.5%、75.2%和63.2%、32.3% (均为 $P < 0.05$ )。130例患者中, MVI阴性组患者65例(50%), MVI阳性组患者65例(50%)。两组患者临床病理资料显示, 肿瘤直径越大、分化程度越低、肝被膜侵犯及伴卫星灶比例越高、术前甲胎蛋白(AFP)及总胆红素水平越高, 发生MVI的可能性越大(均为 $P < 0.05$ )。结论: MVI是影响肝细胞癌腹腔镜肝切除患者预后的独立危险因素, 肿瘤直径、分化程度等指标可能与其发生相关。

## 关键词

肝细胞癌, 腹腔镜肝切除术, 预后, 微血管侵犯

# Study on Prognostic Factors of Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Laparoscopic Hepatectomy

Xingchang Wang<sup>1</sup>, Hao Zou<sup>1</sup>, Yaqing Lv<sup>2</sup>, Chengzhan Zhu<sup>1</sup>, Jianchong Hu<sup>1</sup>, Chuandong Sun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Department of Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Wound Ostostomy Care Clinic of Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者 Email: [sunchuandong@hotmail.com](mailto:sunchuandong@hotmail.com)

文章引用: 王荣昌, 邹浩, 吕亚青, 朱呈瞻, 胡剑翀, 孙传东. 影响肝细胞癌腹腔镜肝切除患者预后的相关因素研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1893-1902. DOI: [10.12677/acm.2022.123273](https://doi.org/10.12677/acm.2022.123273)

## Abstract

**Objective:** To explore the independent risk factors and relevant indexes related to the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing laparoscopic hepatectomy. **Methods:** The clinical and pathological data of patients with hepatocellular carcinoma treated by laparoscopic hepatectomy in the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2017 to December 2019 were analyzed retrospectively. Analyze the independent risk factors affecting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing laparoscopic hepatectomy, and then group them according to whether they have independent risk factors. Compare the clinical and pathological materials of the two groups, and analyze the clinical indicators related to the occurrence of independent risk factors. **Results:** Cox regression analysis showed that MVI was an independent risk factor for RFS and OS in patients undergoing laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma. The 1-year and 3-year overall survival (OS) and recurrence free survival (RFS) in MVI negative group were 98.4%, 96.6% and 87.3%, 64.8% respectively, which were significantly higher than 96.5%, 75.2% and 63.2%, 32.3% in MVI positive group (all  $P < 0.05$ ). Among the 130 patients, there were 65 patients (50%) in the MVI negative group and 65 patients (50%) in the MVI positive group. The clinical pathological data of the two groups showed that the larger the tumor diameter, the lower the degree of differentiation, the higher the proportion of liver envelope invasion and satellite lesions, and the higher the preoperative level of alpha fetoprotein (AFP) and total bilirubin, the greater the possibility of MVI (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** MVI is an independent risk factor affecting the prognosis of patients undergoing laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Tumor diameter, degree of differentiation and other indicators may be related to its occurrence.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Laparoscopic Hepatectomy, Prognosis, Microvascular Invasion

Copyright © 2022 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. 前言

原发性肝细胞癌(简称肝癌)是影响人类生存健康的最常见的恶性肿瘤之一,据2018全球癌症报告显示,肝癌的发病率及死亡率位居所有癌症的前列,对人类的生命健康安全造成了极大的威胁[1]。影响肝癌预后的因素多种多样,虽然临床上肝癌的总体疗效有所提高,但肝癌肝切除术后的复发率仍然高达60% [2] [3]。目前,腹腔镜肝切除术与开放手术相比具有切口小、出血少、安全性高、恢复快、绝对卧床时间和住院时间短等优势,现已成为治疗肝癌的主要手术方式之一[4]。但是,与肝细胞癌腹腔镜肝切除患者预后相关的独立危险因素的研究以及与这些危险因素发生相关的指标的现存研究较少,因此,对其进行深入研究,有助于在术前针对有独立危险因素以及独立危险因素的高危因素的肝细胞癌患者进行干预以及制定个体化的治疗方案,对于减少患者术后复发以及延长生存时间、提高生存质量具有重要意义。

有研究表明,MVI与肝癌的复发和转移密切相关,是影响肝癌肝切除术后复发及患者术后生存时间的重要因素,它表明了肿瘤所具有的恶性生物学行为[5] [6]。然而,目前对于MVI与肝癌腹腔镜肝切除

患者预后关系的研究相对较少,存在样本数量、临床数据不足等问题,所以需要进行更多相关问题的研究。本研究通过回顾性地分析我院收治的行腹腔镜肝切除的肝癌患者的临床资料及病理资料,分析影响腹腔镜肝切除患者预后的危险因素,得出 MVI 是肝癌腹腔镜肝切除术的独立危险因素的结论,并进一步探究了临床上与 MVI 的发生相关的指标。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

回顾性分析青岛大学附属医院 2017 年 1 月至 2019 年 12 月期间收治的 130 例肝癌腹腔镜肝切除术患者的临床资料及病理资料。纳入标准:1) 患者一般情况可,可以耐受手术;2) 接受腹腔镜肝切除术前未进行其他治疗;3) 术后组织病理学证实为原发性肝细胞癌;4) 相关临床资料完整,包含一般状况、病理资料(分化程度、卫星灶等)、生化资料(甲胎蛋白、总胆红素水平等)、微血管侵犯、Child 分级等;5) 术后随访资料完整(复发时间、死亡时间等)。排除标准:1) 合并其他恶性肿瘤;2) 组织病理学为非原发性肝细胞癌;3) 临床或随访资料缺失;4) 意外死亡的病例。最终共 130 例腹腔镜肝切除术患者纳入研究。

### 2.2. 随访情况

收集腹腔镜肝切除术患者术后生存情况,包括生存时间、复发时间、死亡时间及死亡原因等信息。随访时间截止至 2020 年 9 月,中位随访时间为 27 个月。

### 2.3. 研究内容

分析比较 130 例患者的临床资料,探究影响其预后的独立危险因素。然后根据其有无独立危险因素进行分组,比较两组患者临床资料,包括性别、年龄、饮酒史、瘤径、分化程度、肝被膜、MVI、卫星灶、肝硬化、甲胎蛋白(AFP)、术后 1、3 年 RFS 及总生存率 OS 等,探究与其发生相关的临床指标。

### 2.4. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行相关统计学分析。连续性变量使用 K-S 检验,检验其是否服从正态分布,服从正态分布的数据用均数  $\pm$  标准差的形式表示,不服从正态分布的数据采用中位数(四分位间距)的形式表示,计数资料以率表示,组之间服从正态分布的计量数据采用 t 检验,不服从正态分布的计量资料采用秩和检验,计数资料采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,采用 Log-rank 检验来进行两组之间的生存分析的比较。采用 Cox 风险回归模型进行单因素分析及多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 肝癌腹腔镜肝切除患者预后的影响因素分析

本研究共纳入 130 例接受腹腔镜肝切除术治疗的肝癌患者,单因素分析结果显示,瘤径、分化程度、MVI、总胆红素、肝被膜与 RFS 有关( $P < 0.05$ );而瘤径、分化程度、MVI、总胆红素、AFP 与 OS 有关( $P < 0.05$ )。将上述单因素分析有统计学意义的因素纳入 Cox 多因素回归分析,结果显示,瘤径是影响 OS 的危险因素,MVI 是影响肝癌腹腔镜肝切除患者 RFS 和 OS 的独立危险因素。见表 1、表 2。

### 3.2. 预后比较

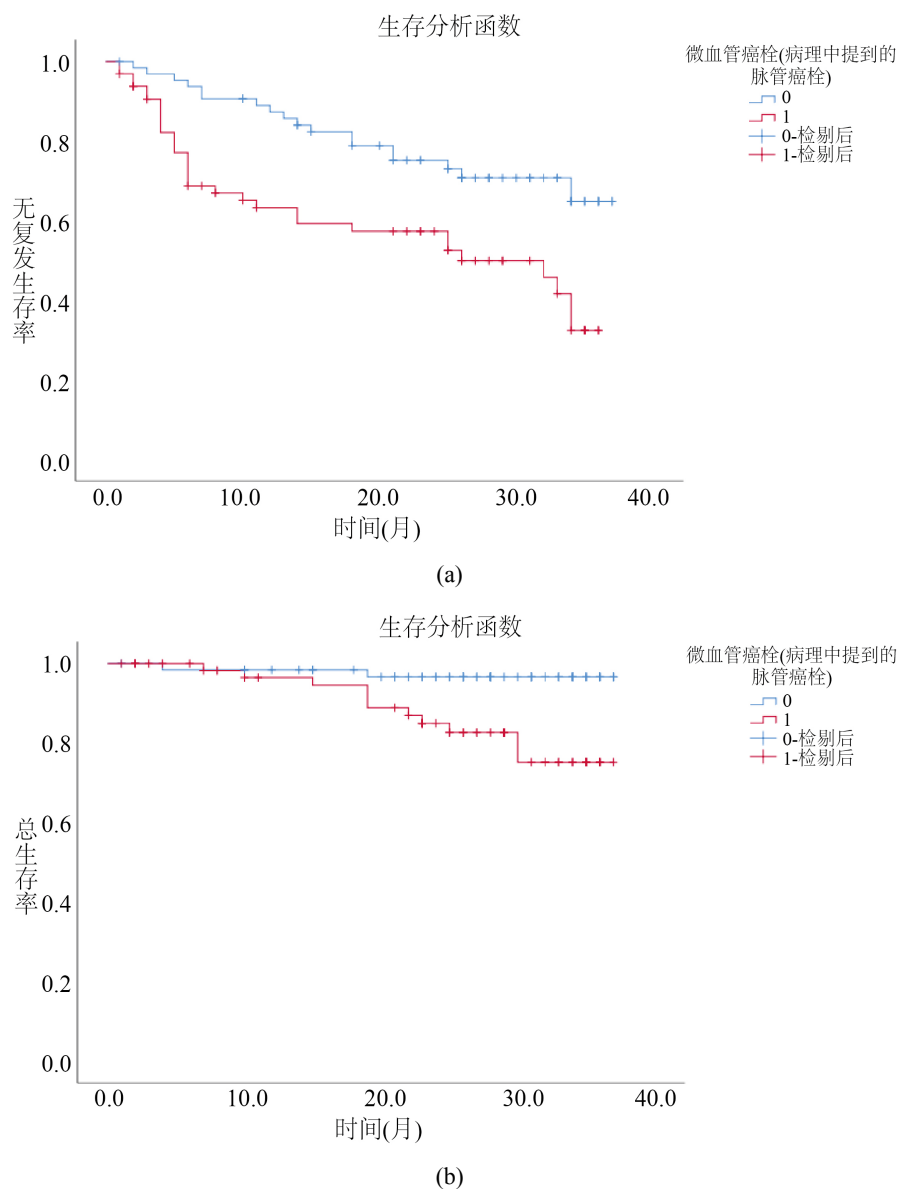
根据是否合并 MVI 进行分组,两组患者的生存曲线如图 1 所示。MVI 阴性组患者术后 1、3 年 RFS 和 OS 分别为 87.3%、64.8%和 98.4%、96.6%,明显高于 MVI 组的 63.2%、32.3%和 96.5%、75.2%(均为  $P < 0.05$ )。

**Table 1.** Univariate analysis of the RF and OS in patients with hepatocellular carcinoma undergoing laparoscopic hepatectomy**表 1.** 影响肝细胞癌腹腔镜肝切除患者 RF 和 OS 的单因素分析

变量	RFS		OS	
	HR (95% CI)	<i>P</i> 值	HR (95% CI)	<i>P</i> 值
性别	1.996 (0.896~4.445)	0.091	1.614 (0.357~7.298)	0.534
年龄	1.014 (0.985~1.044)	0.343	0.999 (0.944~1.057)	0.962
饮酒史	1.114 (0.580~2.140)	0.745	1.019 (0.279~3.716)	0.978
瘤径	1.164 (1.062~1.276)	0.001	1.289 (1.138~1.459)	0.000
分化程度	1.979 (1.234~3.173)	0.005	6.585 (1.894~22.894)	0.003
肝被膜	0.505 (0.288~0.886)	0.017	0.454 (0.148~1.388)	0.166
MVI	0.415 (0.233~0.741)	0.003	0.160 (0.035~0.720)	0.017
卫星灶	0.487 (0.218~1.086)	0.079	0.446 (0.098~2.041)	0.298
肝硬化	0.947 (0.535~1.677)	0.851	0.505 (0.139~1.838)	0.300
AFP	1.000 (1.000~1.001)	0.340	1.001 (1.000~1.001)	0.017
血小板	1.001 (0.996~1.005)	0.679	1.002 (0.993~1.010)	0.720
ALT	1.004 (0.999~1.008)	0.111	1.005 (1.000~1.010)	0.064
AST	1.004 (1.000~1.009)	0.077	1.004 (0.998~1.010)	0.240
白蛋白	0.996 (0.935~1.060)	0.891	1.052 (0.919~1.206)	0.461
总胆红素	1.015 (1.002~1.027)	0.024	1.030 (1.012~1.049)	0.001
Child 分级	0.774 (0.553~1.082)	0.134	0.612 (0.168~2.224)	0.455

**Table 2.** Multivariate analysis of RFS and OS in patients with hepatocellular carcinoma undergoing laparoscopic hepatectomy. (a): RFS; (b): OS**表 2.** 影响肝细胞癌腹腔镜肝切除患者 RFS 和 OS 的多因素分析。(a): RFS; (b): OS

(a)		
变量	OS	<i>P</i> 值
瘤径	1.156 (1.002~1.333)	0.047
分化程度	1.782 (0.515~6.163)	0.361
MVI	3.544 (1.334~9.411)	0.011
胆红素	1.006 (0.986~1.026)	0.573
AFP	1.000 (1.000~1.001)	0.501
(b)		
变量	RFS	<i>P</i> 值
瘤径	1.096 (0.972~1.235)	0.135
分化程度	0.963 (0.593~1.565)	0.880
肝被膜	1.016 (0.532~1.904)	0.961
MVI	2.904 (1.713~4.921)	0.000
胆红素	0.997 (0.981~1.012)	0.661



注：0：MVI 阴性组；1：MVI 阳性组。

**Figure 1.** Patients in the MVI-negative group and the MVI-positive group survived after laparoscopic hepatectomy curve. (a): RFS; (b): OS

**图 1.** MVI 阴性组与 MVI 阳性组患者腹腔镜肝切除术后生存曲线。(a): RFS; (b): OS

### 3.3. 独立危险因素的相关因素分析

130 例患者中 MVI 阳性患者 65 例，MVI 发生率为 50%。MVI 阳性组患者的中位年龄 56 岁，MVI 阴性组患者中位年龄 62 岁。两组患者性别、年龄、饮酒史、肝硬化、血小板、ALT、AST、白蛋白、Child 分级差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。MVI 组患者较非 MVI 组的瘤径、分化程度、肝被膜侵犯、卫星灶、AFP、总胆红素比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

可以看出，肿瘤直径越大、分化程度越低、肝被膜侵犯及卫星灶比例越高、AFP 及总胆红素水平越高，越容易发生微血管侵犯。

**Table 3.** Clinical data of MVI negative versus MVI positive patients  
**表 3.** MVI 阴性患者与 MVI 阳性患者临床数据对比

临床病理参数	MVI		P 值
	阴性	阳性	
性别			0.829
男	51 (78.5)	52 (80.0)	
女	14 (21.5)	13 (20.0)	
年龄(岁)			0.079
≥60 岁	28 (43.1)	38 (58.5)	
<60 岁	37 (56.9)	27 (41.5)	
饮酒史			0.690
无	49 (75.4)	47 (72.3)	
有	16 (24.6)	18 (27.7)	
瘤径(cm)	2.5 (0.5~9.0)	3.5 (1.2~16.0)	0.001
分化程度			0.000
高	11 (16.9)	2 (3.1)	
中	46 (70.8)	24 (36.9)	
低	8 (12.3)	39 (60.0)	
肝被膜侵犯			0.000
无	49 (75.4)	26 (40.0)	
有	16 (24.6)	39 (60.0)	
卫星灶			0.015
无	63 (97.0)	55 (84.6)	
有	2 (3.0)	10 (15.4)	
肝硬化			0.857
无	25 (38.5)	26 (40.0)	
有	40 (61.5)	39 (60.0)	
AFP (μg/L)	5.8 (1.2~1284.0)	182.3 (0.9~3409.0)	0.000
血小板( $\times 10^9/L$ )	160.2 $\pm$ 61.1	156.6 $\pm$ 65.2	0.748
ALT (μ/L)	35.0 (11.0~273.0)	29.0 (9.0~423.0)	0.106
AST (μ/L)	33.0 (15.0~170.0)	28.0 (14.0~423.0)	0.282
白蛋白	41.3 $\pm$ 4.4	40.7 $\pm$ 4.4	0.478
总胆红素(mmol/L)	16.2 (5.5~40.0)	20.1 (6.0~151.4)	0.034
Child 分级			0.456
A 级	57 (87.7)	54 (83.1)	
B 级	8 (12.3)	11 (16.9)	

## 4. 讨论

近年来,介入技术及靶向药物在肝癌治疗上的应用日益增多,肝移植也成为了治疗肝癌的重要措施之一,但是手术切除仍是临床上治疗肝癌的首选措施[7] [8] [9] [10]。通过手术治疗,病变组织能够尽可能得到清除,从而延长患者生存时间,提高患者生存质量[11]。肝切除术的原则是尽可能清除病变组织,同时最大程度上保留有功能的肝组织。开放的肝切除术虽然可以较为彻底清除病变组织,延长患者寿命,但开放手术对患者造成的创伤较大,患者术后恢复会受到较大影响[12]。腹腔镜是一种带有微型摄像头的手术器械,因其具有对患者创伤小,患者术后恢复较快的优点,已经在临床上得到了广泛的应用,其中,腹腔镜阑尾切除术及腹腔镜胆囊切除术已经成为了具有代表性的腹腔镜手术[13] [14]。美国妇科医生 Reich 等[15]在 1991 实施了世界上第一例腹腔镜肝切除术,从而拉开了腹腔镜肝脏外科的帷幕。腹腔镜最早是用来医治肝脏良性疾病,随着腹腔镜技术逐渐成熟,后来逐渐应用于肝脏恶性肿瘤的治疗[16],并逐步成为肝切除的常规术式[17]。但腹腔镜肝切除术术后复发、转移风险较高。因此,随着我国腹腔镜肝切除术日趋成熟,深入研究影响肝癌腹腔镜肝切除患者预后的危险因素及其发生的相关因素,对于进一步提高患者术后生存质量,延长生存时间及促进疾病的转归具有重要意义。

影响肝癌术后复发和转移因素较为复杂,例如切缘、肿瘤大小、卫星灶、组织学分级、MVI 等[18] [19]。然而,对于肝癌腹腔镜肝切除患者而言,其预后影响因素的研究相对较少。因此我们搜集了 130 例肝癌腹腔镜肝切除患者的临床病理资料,进一步讨论了肝癌腹腔镜肝切除患者预后的影响因素。本研究表明肿瘤径、MVI 是影响肝癌腹腔镜肝切除患者 RFS 的危险因素,MVI 是影响其 OS 的危险因素,其他影响肝癌预后的因素在此次研究中并未得到证实,这可能与采取的手术方式、病例数量、纳入标准等因素有关。

作为一个血供丰富的肿瘤,肝癌双重血供的特点使其发生 MVI 的可能性大大增加。相关研究显示,肝癌发生 MVI 的可能性约为 30%~60%,这与它的病理特点和临床分期密切相关,也是引起肝癌患者术后肿瘤复发及转移的最重要原因之一[20]。Goh 等[21]研究表明,对于肝切除术后的多发性肝癌患者而言,相较于肿瘤直径,MVI 对预后的影响更大。根据 Yang 等[22]研究,MVI 是导致肝癌患者术后预后不良的重要因素,在合并 MVI 的乙型肝炎病毒相关性肝癌患者中,较宽的切缘可获得较好的远期预后。有研究指出,对于合并 MVI 的肝癌患者而言,其肿瘤旁血管和淋巴管受到侵犯的可能性更大,肿瘤更容易在早期发生扩散及转移,MVI 的这种生物学表现对于肝癌预后的预测而言具有重要作用[23] [24] [25]。本研究表明,MVI 阴性组患者的 RFS 及 OS 均高于 MVI 阳性组患者,进一步验证了 MVI 是影响肝癌腹腔镜肝切除患者预后的重要因素。

然而,目前临床上要想确诊 MVI,只能依靠术后组织病理学检查,该诊断方法存在滞后性,且检出的准确率取决于送检标本质量及取材方法。采用这种病理诊断方式,术前难以预测 MVI 的发生,更不能针对性的为每个患者制定前瞻性的治疗方案。截止到目前,MVI 的术前诊断需要依靠肝脏穿刺活检,但操作难度较大且容易导致肿瘤扩散转移,导致临床上在 MVI 术前诊断方面对于该方法的应用并不是很多。因此,近年来与肝癌 MVI 相关的术前诊断比如影像学特征、生化指标等逐渐成为了研究热点。

有研究表明,多层螺旋 CT (multi-slice spiral CT, MSCT)显示肿瘤边缘不光滑及肝包膜侵犯是术前预测 MVI 的独立危险因素[26],有关增强 CT 的研究表明,肿瘤体积大、边缘不光滑均与 MVI 的发生显著相关[27]。TTPVI 指增强 CT 图像中 HCC 病灶具有瘤内动脉及低密度环,是 MVI 的特征性表现[28]。同样研究表明,放射基因组学静脉侵犯(Radiogenomic venous invasion, RVI)是一种非侵袭性放射基因组学标志物,可以较为准确地预测肝癌患者 MVI 的发生。RVI 在增强 CT 下的表现有以下 3 种特征:1) 在成像静脉期持续存在离散的动脉强化;2) 在门静脉期肿瘤被周围存在的部分或完全的低密度灶包绕;3) 在门静脉期肿瘤周围没有低密度灶包绕时肿瘤和邻近肝实质之间密度差别较大。肝癌患者增强 CT 的表现

如果出现以上特征之一,可以判断为 RVI 阳性,其发生 MVI 的可能性将极大增加。RVI 术前诊断 MVI 的敏感度为 76%,特异度为 94%,准确率为 89%,其诊断效能明显高于穿刺活检[29]。有研究发现,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 可以用于术前 MVI 的预测,动脉瘤周增强,非光滑肿瘤边缘和肝胆期肿瘤周围低信号可以作为预测 MVI 的术前影像生物标志物,其两种或两种以上组合,特异性 > 90%,其中门静脉期瘤周低信号对 MVI 的预测具有重要意义[30] [31]。Hyun 等[32]研究表明,术前 PET 显示肝癌细胞对 18F-氟脱氧葡萄糖亲和力增加也是 MVI 的可靠预测指标。

Koizumi 等研究表明,AFP 在 10 天内升高大于 5  $\mu\text{g/L}$  可以作为 MVI 的预测指标,其准确率为 60% [33]。Lei 等[34]研究发现 AFP 水平增高是 MVI 的独立危险因素,且肿瘤直径大、结节多、包膜不完整、甲胎蛋白水平  $\geq 20 \text{ ng/mL}$  与 MVI 的发生密切相关。但目前对于 AFP 对 MVI 的术前预测价值仍有争议。肝癌细胞产生的 AFP 异质体有 AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3 三种类型,有研究表明,多发性肿瘤和 AFP-L3 在所有异质体重占比 > 10%是归入 Milan 标准的肝癌中 MVI 的重要独立危险因素[35]。此外,研究发现,由于维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导产生的蛋白质(protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II)的异常增高也与 MVI 的发生密切相关,当 PIVKA-II 水平 > 90 mAU/ml 时,MVI 发生的可能性将极大增加。且高 PIVKA-II 组织表达与 MVI 的存在显著相关,且当将 PIVKA-II 免疫染色与 PIVKA-II 血清水平相结合时,MVI 诊断的灵敏度和特异性分别从 70%增加到 87%和 63%到 90%,其对 MVI 的预测能力明显提高,在诊断早期肝癌上可能比 AFP 更有效,可作为 MVI 的预测生物标志物[36]。有研究发现,HBV 在肝癌 MVI 的发生发展中发挥重要作用[37]。活动性 HBV 感染可能通过慢性炎症、刺激转移相关蛋白的表达和抑制局部免疫监测而导致 MVI 的发生[38] [39] [40]。还有研究指出,术前总胆红素水平的升高也是 MVI 的独立危险因素,随着患者病情进展可能会出现黄疸,从而使术前 MVI 的检出率极大增加,但这一结果需要纳入更多样本研究证实[41]。Timothy 研究表明,HCC 病灶越大,其病理组织分级越高,MVI 发生的可能性也越高[42]。本研究中,我们发现瘤径、分化程度、肝被膜、卫星灶、AFP、总胆红素与肝癌肝移植受者中的 MVI 密切相关。然而这些术前 MVI 诊断研究的有效性及准确性,仍有待进一步深入验证。

综上所述,MVI 是影响 RFS 和 OS 的独立危险因素,对腹腔镜肝切除患者的预后具有重要影响,与其它研究结果相同[43] [44]。受者的瘤径、分化程度、肝被膜侵犯、卫星灶、AFP 水平以及总胆红素水平与 MVI 的发生密切相关。然而,本研究是回顾性队列研究,存在样本量较小,临床资料不全等问题。今后研究时将扩大样本量,纳入更加详细的临床资料,深入验证此次研究结论的准确性,寻找更多的影响腹腔镜肝切除患者预后的危险因素及其相关因素,开阔临床视野,为患者制定个体化的治疗措施提供依据,更好地为临床服务。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 张浩洋,曹毅,徐玥,等.乙肝相关性肝癌患者根治性切除术预后影响因素 Cox 回归分析[J].中国公共卫生,2017,33(11):110-113.
- [3] 程书蕙,陈波,李晔雄.原发性肝癌术后辅助治疗的研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(3):233-237.
- [4] 梅俊.腹腔镜肝切除与开腹肝切除治疗原发性肝细胞癌临床研究[J].肝胆外科杂志,2018,26(1):23-26.
- [5] Erstad, D.J. and Tanabe, K.K. (2019) Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 812-820. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07227-9>
- [6] Zhang, X., Li, J., Shen, F., et al. (2017) Significance of Presence of Microvascular Invasion in Specimens Obtained after Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **33**, 347-354.



<https://doi.org/10.1111/jgh.13843>

- [7] Vogel, A. and Saborowski, A. (2020) Current Strategies for the Treatment of Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, **82**, Article ID: 101946. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101946>
- [8] Sayiner, M., Golabi, P. and Younossi, Z.M. (2019) Disease Burden of Hepatocellular Carcinoma: A Global Perspective. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 910-917. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05537-2>
- [9] Bertuccio, P., Turati, F., Carioli, G., et al. (2017) Global Trends and Predictions in Hepatocellular Carcinoma Mortality. *Journal of Hepatology*, **67**, 302-309. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.011>
- [10] Xu, X., Chen, J., Wei, Q., et al. (2019) Clinical Practice Guidelines on Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in China (2018 Edition). *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **18**, 307-312. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.06.010>
- [11] 邓天芝, 陈晓梅, 龙洪航. 腹腔镜肝癌切除术对原发性肝癌患者血清恶性生物学指标及术后康复的影响[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(1): 88-92.
- [12] 欧阳正晟, 唐朝晖, 吕丽娟, 等. 腹腔镜肝切除与开腹肝切除治疗原发性肝癌的临床比较[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(1): 126-130.
- [13] 周皓岚, 贾贵清, 付英, 等. 腹腔镜肝癌切除术对原发性肝癌患者血清生物学指标及术后康复的影响[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(10): 15-18.
- [14] 张成武. 腹腔镜肝切除术治疗原发性肝癌[J]. 浙江医学, 2019, 41(17): 1808-1811.
- [15] Reich, H., Mcglynn, F., Decaprio, J., et al. (1991) Laparoscopic Excision of Benign Liver Lesions. *Obstetrics and Gynecology*, **78**, 956-958.
- [16] 胡泽明, 陈彪, 钟佳宁, 等. 原发性肝癌治疗方法的应用进展[J]. 山东医药, 2019, 59(9): 106-110.
- [17] Tan, T.C., Han, H.S., She, W.H., et al. (2018) The Asia Pacific Consensus Statement on Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: A Report from the 7th Asia-Pacific Primary Hepatocellular Carcinoma Expert Meeting Held in Hong Kong. *Hepatocellular Carcinoma*, **7**, 28-39. <https://doi.org/10.1159/000481834>
- [18] 胡继科, 李雪梅, 张凡, 等. 肝癌术后复发危险因素影响研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(9): 644-648.
- [19] 宋书红, 郭俊, 邹灿, 等. 肝癌手术切除术后复发相关因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 79-82.
- [20] 蒋亚波, 郭卫星, 程树群. 肝细胞癌伴门静脉癌栓发生机制的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(2): 244-249.
- [21] Goh, P.K., et al. (2014) 336. Number of Nodules, Child-Pugh Status, Margin Positivity and Microvascular Invasion but Not Tumour Size Are Prognostic Factors of Survival after Liver Resection for Multifocal Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **18**, 1477-1485. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.08.326>
- [22] Yang, P., Si, A., Yang, J., et al. (2018) A Wide-Margin Liver Resection Improves Long-Term Outcomes for Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion. *Surgery*, **165**, 721-730. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.016>
- [23] Pommergaard, H.-C., et al. (2018) Vascular Invasion and Survival after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Study from the European Liver Transplant Registry. *HPB (Oxford)*, **20**, 768-775.
- [24] 胡月雷, 孙大伟, 骆飞翔, 等. 单发肝细胞癌发生微血管侵犯的影响因素及预后分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(9): 1911-1916.
- [25] Sumie, S., Kuromatsu, R., Okuda, K., et al. (2008) Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Its Predictable Clinicopathological Factors. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 1375-1382. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9846-9>
- [26] Zhang, W., Liu, L., Wang, P., et al. (2018) Preoperative Computed Tomography and Serum  $\alpha$ -Fetoprotein to Predict Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **97**, e11402. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011402>
- [27] Renzulli, M., Brocchi, S., CuCcheti, A., et al. (2015) Can Current Preoperative Imaging Be Used to Detect Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma? *Radiology*, **279**, Article ID: 150998. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150998>
- [28] Segal, E., Sirlin, C.B., Ooi, C., et al. (2007) Decoding Global Gene Expression Programs in Hepatocellular Carcinoma by Noninvasive Imaging. *Nature Biotechnology*, **25**, 675-680.
- [29] Banerjee, S., et al. (2015) A Computed Tomography Radiogenomic Biomarker Predicts Microvascular Invasion and Clinical Outcomes in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **62**, 792-800. <https://doi.org/10.1002/hep.27877>
- [30] Lee, S., Kim, S.H., Ji, E.L., et al. (2017) Preoperative Gadoteric Acid-Enhanced MRI for Predicting Microvascular Invasion in Patients with Single Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **67**, 526-534.

- <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.024>
- [31] 陈培培, 陆健, 张涛, 等. 钆塞酸二钠增强 MRI 对肝细胞癌微血管侵犯的预测价值[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(2): 103-108.
- [32] Hyun, S.H., Eo, J.S., Song, B.I., *et al.* (2017) Preoperative Prediction of Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma Using 18F-FDG PET/CT: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **45**, 720-726. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3880-4>
- [33] Koizumi, S., Yamashita, S., Matsumura, S., *et al.* (2020) Significance of a Preoperative Tumor Marker Gradient for Predicting Microvascular Invasion in Cases of Hepatocellular Carcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*, **12**, 290-294. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.1975>
- [34] Lei, Z., Li, J., Dong, W., *et al.* (2016) Nomogram for Preoperative Estimation of Microvascular Invasion Risk in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma within the Milan Criteria. *JAMA Surgery*, **151**, 356-363. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4257>
- [35] Imura, S., Teraoku, H., Yoshikawa, M., *et al.* (2017) Potential Predictive Factors for Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Classified within the Milan Criteria. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 1-6. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1189-8>
- [36] Poté, N., Cauchy, F., Albuquerque, M., *et al.* (2015) Performance of PIVKA-II for Early Hepatocellular Carcinoma Diagnosis and Prediction of Microvascular Invasion. *Journal of Hepatology*, **62**, 848-854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.005>
- [37] Chen, L., Zhang, Q., Chang, W., *et al.* (2012) Viral and Host Inflammation-Related Factors That Can Predict the Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Cancer*, **48**, 1977-1987. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.015>
- [38] Ryu, S.H., *et al.* (2010) Metastatic Tumor Antigen 1 Is Closely Associated with Frequent Postoperative Recurrence and Poor Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **47**, 929-936.
- [39] Bui-Nguyen, T.M., Pakala, S.B., Sirigiri, R.D., *et al.* (2010) NF- $\kappa$ B Signaling Mediates the Induction of MTA1 by Hepatitis B Virus Transactivator Protein HBx. *Oncogene*, **29**, 1179-1189. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.404>
- [40] Yang, P., Li, Q.-J., Feng, Y., *et al.* (2012) TGF- $\beta$ -miR-34a-CCL22 Signaling-Induced Treg Cell Recruitment Promotes Venous Metastases of HBV-Positive Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell*, **22**, 291-303. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.07.023>
- [41] 杜培源, 宋京海, 乔江春, 等. 肝细胞癌患者微血管侵犯影响因素分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(1): 26-29.
- [42] Pawlik, T., Delman, K., Vauthey, J., *et al.* (2010) Tumor Size Predicts Vascular Invasion and Histologic Grade: Implications for Selection of Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*, **11**, 1086-1092. <https://doi.org/10.1002/lt.20472>
- [43] 曹国良, 蔡庆, 李幼安, 等. 肝细胞癌微血管侵犯的危险因素分析及预后[J]. 中华消化外科杂志, 2017(16): 1048-1052.
- [44] Yin, C.Q., Yuan, C.H., Zhen, Q., *et al.* (2016) Liquid Biopsy of Hepatocellular Carcinoma: Circulating Tumor-Derived Biomarkers. *Disease Markers*, **2016**, Article ID: 1427849. <https://doi.org/10.1155/2016/1427849>