

·综述·

肝癌切除术后预后预测的研究进展

王庆斌, 商昌珍, 陈亚进*

[摘要] 肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤类型之一,手术切除是治疗肝癌的重要方法。但是,肝癌的生物学特性决定了根治性切除术后仍存在较高的转移复发率,导致患者预后不佳。因此,探索并筛选肝癌切除术后预后预测的相关因素,将有助于为手术方案的制定和术后辅助治疗措施的选择提供更全面的参考依据。本综述将从肿瘤分期系统、免疫炎症相关指标、血清肿瘤标志物、非编码 RNA、肝功能、影像学特征和临床模型等方面,对肝癌切除术后预后预测的研究进展做一综述。

[关键词] 肝癌;肝切除术;预后;预测因素

doi:10.3969/j.issn.1009-976X.2021.04.021

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

Progress on the prognosis prediction of hepatocellular carcinoma after liver resection

WANG Qing-bin, SHANG Chang-zhen, CHEN Ya-jin

Department of Hepatobiliary Surgery, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510120, China

Corresponding author: CHEN Ya-jin, cyj0509@126.com

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant neoplasms in the digestive system and surgical resection is an important method to treat HCC. However, the biological characteristics of HCC determine that there is still a high rate of metastasis and recurrence after radical resection, which finally leads to poor prognosis. Therefore, exploring the prognostic predictive factors for HCC after liver resection will be helpful to provide a more comprehensive reference for the formulation of surgical plans and the selection of postoperative adjuvant treatment measures. This article will review the relevant progress of prognosis prediction of HCC after liver resection from the aspects of tumor staging system, immune-inflammation-related indicators, serum tumor markers, non-coding RNA, liver function, imaging features and clinical models.

[Key words] hepatocellular carcinoma; hepatectomy; prognosis; predictive factors

肝细胞癌(简称肝癌)是全球第六大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第四大原因,每年约有 84 万例新发病例和 78 万死亡病例^[1]。肝癌的外科治疗包括肝移植和部分肝切除,由于肝脏供体的缺乏,根治性肝癌切除术仍是肝癌患者最有效的治疗方法。然而,即使是在早期肝癌接受根治性切除术后,也有 60% 的患者在 5 年内发生复发,并最终影响长期生存率^[2]。对肝癌患者术后预后进行更加准确的预测,并制定个体化预防复发的治疗策略,将有助于改善肝癌患者的治疗预后。近年来,在肝癌预后预测指标的筛选及临床价值

评估领域,取得了一定的研究进展。本文结合相关研究文献,从肿瘤分期系统、血液学指标、影像学特征和临床模型等方面对肝癌预后预测的研究进展作一综述,旨在为预测肝癌预后相关因素的筛选及个体化治疗体系的建立提供更多参考依据。

1 肿瘤分期系统与肝癌预后

肿瘤分期系统的作用主要体现在两个方面,一是指导治疗,二是预测预后。目前已有多种肝癌分期系统被用于临床实践中,主要包括国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合会(AJCC)制定的 TNM 分期、巴塞罗那肝癌分期系统(BCLC)、日本的 Okuda 分期、日本 JIS 评分、中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)等。在指导治疗方法选择及预后预测方面,目前我国常采用的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81972263;82072714)

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科,广州 510120

*通信作者:陈亚进,Email:cyj0509@126.com

是 BCLC 分期和 CNLC 分期。相关研究表明^[3], 由于 BCLC 综合了肿瘤特征、肝功能状态和患者的总体健康状况等影响肝癌预后的关键预测指标, 所以 BCLC 分期系统对指导治疗方法选择及预后预测具有重要的参考价值。但是国际多中心观察性研究显示^[4], BCLC 分期手术指征仅局限于部分 BCLC 分期 A 期患者, 而在临床实践中部分经过选择的 BCLC 分期 B、C 期肝癌患者也可以获益于手术治疗。此外, 不同的分期系统是基于不同的人群队列而建立, BCLC 分期系统是在综合分析西方国家肝癌人群数据基础上而提出, 西方国家肝癌患者多数具有酒精性肝病背景, 而我国肝癌患者多数合并肝炎相关肝病。因此, 为制定更符合我国肝癌诊治特点的参考指南, 2017 年 6 月由我国卫生和计划生育委员会主持制定了《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[5], 该规范内容更适合当时我国肝癌诊疗的现状, 为规范肝癌诊疗与预后预测等临床实践提供了重要的参考依据。近三年来, 国际范围内在肝癌的诊断和综合治疗领域出现了更多新的循证医学证据, 因此我国国家于 2019 年修订并更新颁布了《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[6], 在此规范中提出的中国肝癌分期(CNLC 分期)充分结合了我国肝癌发病及诊治的具体特点, 更适合指导临床肝癌诊疗及预后预测的实践工作。总之, 各种肝癌分期系统对肝癌诊治和预后预测具有不同的优势和适用人群, 随着医学理念和技术的不断发展, 肝癌分期系统也在不断的更新和完善, 从而更高效地为临床实践提供更全面的科学依据。

2 炎症免疫相关指标与肝癌预后

肿瘤微环境由多种免疫炎症细胞、非免疫基质成分、细胞因子等组成。在肿瘤发生发展过程中, 肿瘤微环境具有重要的调控作用, 其中部分因素对于肝癌治疗预后具有一定的预测价值。

2.1 免疫炎症细胞和细胞因子与肝癌预后预测

肿瘤微环境中通常存在多种免疫炎症细胞, 主要包括中性粒细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、调节性 T 细胞(Tregs)、Th17 细胞、树突状细胞(DCs)和 NK 细胞等。Li 等^[7]发现肿瘤内浸润的中性粒细胞增多与无复发生存期(RFS)和总生存期(OS)的降低显著相关, 且转化生长因子- β (TGF- β)表达水平也会升高, 而瘤周中性粒细胞则与预后无关。TAMs 作为最主要的肿瘤浸润免疫细胞, 对促进肿

瘤的生长、发展和转移具有重要意义, 研究^[8]表明 CD11c 阳性 TAM 高密度、CD206 阳性 TAM 低密度均与较好的 OS 相关, 而 CD68 阳性 TAM 密度高低与否都无预后意义。此外, 这些巨噬细胞的存在对 RFS 无预后意义。T 细胞按功能的不同可分为辅助 T 细胞(Th)、细胞毒性 T 细胞(CTL)和 Tregs, Th 又可分为 Th1、Th2、Th9、Th17 等亚群。Huang 等^[9]研究表明瘤内 IL-17(+) T 细胞和 FoxP3(+) Tregs 高表达则预后不良。最近的一项研究^[10]表明, 肿瘤内浆细胞样树突状细胞(pDCs)单独存在或与 Tregs 和/或 IL-17 产生细胞联合存在是复发时间(TTR)和 OS 的独立预测因子, 这些细胞的组合可能是更好的预测因子。

细胞因子是一类通过结合相应受体调节细胞生长分化, 调控免疫应答的一类小分子可溶性蛋白质。淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞等均可产生细胞因子。既往研究表明, IL-8、IL-10、IL-17、IL-18 等都与肝癌预后密切相关。Noda 等^[11]通过研究 159 名非病毒性肝癌患者的血清 IL-34 水平和预后之间的关系, 发现 IL-34 是影响非病毒性肝癌患者生存的独立因素。Shi 等^[12]则表明 IL-22 促进了慢性乙肝患者向肝癌进展, 瘤内 IL-22+ 细胞高浸润和血清 IL-22 高水平也被认为是不利于肝癌预后的指标。趋化因子主要包括 CXC、CC、CX3C 和 XC 等亚族, 与趋化因子受体结合后发挥生物学作用。有众多趋化因子及其受体参与肝癌的发生和转移, 如有研究表明 CXCL10 高表达者的 OS 和无病生存期(DFS)均明显低于 CXCL10 低表达者, CXCL10 的表达水平是影响 HCC 患者 OS 的独立预后因素^[13]。癌组织和癌旁组织的免疫炎症相关指标的检测往往依赖于组织活检和术后标本, 前者会增加播散的风险而后者则无法在术前对患者预后进行预测。相比之下外周血中的免疫炎症相关指标检测简单方便且重复性高, 所以未来通过检测外周血免疫炎症指标预测肝癌患者预后具有潜在的临床应用前景。

2.2 免疫和炎症相关基因表达谱与肝癌预后预测

2006 年 Budhu 等^[14]通过检测肝癌及癌旁组织中免疫炎症相关的基因表达谱, 筛选出了 17 个相关基因, 主要包括编码 Th1/Th2 型细胞因子、肿瘤坏死因子(TNF)、巨噬细胞集落刺激因子-1(CSF-1)、膜联蛋白 A1、人白细胞抗原 II 型分子等基因。该研究表明 Th1/Th2 细胞因子失衡能够预测肝癌预后, 编码 Th2 型细胞因子的基因表达上

升与肝切除术后复发相关。最近国内学者 Wang 等^[15]通过差异表达基因(DEGs)分析和单变量 Cox 回归分析来确定与 OS 相关的 DEGs,在 329 个差异表达的免疫相关基因中发现了 64 个免疫相关基因与肝癌患者的 OS 显著相关,并构建了由 9 个免疫相关基因(ANGPT1、NDRG1、MAPT、SEMA3F、HSPA4、OSGIN1、RBP2、IL17D、DCK)组成的免疫预后模型。其预测价值在外部数据库中也得到了验证,并且这种预后模型也可以作为免疫细胞浸润增加的预测因子。同样的, Peng 等^[16]通过 TCGA 数据库挖掘也鉴定出 9 个与肝癌患者预后密切相关的免疫相关基因(PSMD14、S100A11、FABP6、RBP2、LCNL1、FCN2、NDRG1、CSPG5 和 NR6A1),且构建了基于 9 基因标签的预后风险评分系统,该系统有助于临床医生判断肝癌患者预后和制定个性化的治疗方案;这种方法比全基因组测序更经济,可行性更高,基因标签结合临床病理参数后也能更准确的分析患者预后,但这些基因的功能及作用机制有待进一步深入研究。

2.3 常见免疫炎症反应指标与肝癌预后预测

越来越多的研究支持使用各种组合来开发炎症相关的综合预后评分,这些评分包括中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、血小板与淋巴细胞比率(PLR)、系统免疫炎症指数(SII)、预后营养指数(PNI)、预后指数(PI)、格拉斯哥预后评分(GPS 评分)及改良后格拉斯哥预后评分(mGPS 评分)等。中性粒细胞和淋巴细胞是参与炎症免疫的主要细胞,大部分研究都认为高 NLR 与预后不良有关,不过临界值尚未有统一标准, Wu 等^[17]认为术后 $NLR \geq 2.29$ 预示预后不良,并且 $NLR \geq 2.41$ 意味着早期复发, $NLR \geq 2.15$ 则是晚期复发。确定一个统一的标准是我们未来应该努力的方向。一项研究^[18]对 NLR、PLR、PNI、PI、GPS 等炎症指标进行了比较,发现术前 NLR 是肝癌切除术后 RFS 的独立预测因子,且优于其他基于炎症的预后评分。SII 是中性粒细胞*血小板/淋巴细胞值, Wang 等^[19]对 163 例接受根治性切除的肝癌患者进行了前瞻性研究,发现 SII 的动态变化是早期复发的独立危险因素,而且在甲胎蛋白阴性和 HBe Ag 阴性-HBV-DNA < 2000 IU/mL 的亚组中仍有预测价值。最近一项研究^[20]表明,术前纤维蛋白原/白蛋白比值是肝癌根治性切除术后的有效预后因素,纤维蛋白原/白蛋白比值升高与肝癌患者生存率降低和复发风险增加相关,且与其他预后评分(NLR、PLR

和 ALBI 评分)的预后能力相当。炎症相关指标特别是 NLR、PLR 等检测方便且经济,在预后预测方面具有一定优势。

3 血清肿瘤标记物与肝癌预后预测

甲胎蛋白(AFP)是诊断肝癌的最常见血清肿瘤标记物,但敏感性和特异性不高,且 30%~40%左右的肝癌患者 AFP 为阴性。Sharma 等^[21]研究表明,相比单独检测甲胎蛋白,血清甲胎蛋白与总肿瘤体积的比值是更好的预后指标,其比值大于 20 能够预测肝癌复发。而另一项研究^[22]则通过术前及术后 1 周甲胎蛋白的变化来计算甲胎蛋白反应($AR = \lg AFP_7 / \lg AFP_0$),最佳截断值为 0.8135,是 RFS 和 OS 的独立预测因子。AFP 主要包括三种异质体,即 AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3。一项 meta 分析^[23]显示,治疗前血清 AFP-13%水平高提示肝癌患者预后不良,且 AFP-13%水平对低 AFP 水平肝癌患者的预后具有重要的预测价值。

脱- γ -羧基凝血酶原(DCP),又称维生素 K 缺乏或拮抗产生的凝血酶原 II (PIVKA II),与肝癌早期复发和预后不良密切相关。Meguro 等^[24]利用 DCP 和 AFP 对乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染肝细胞癌患者的预后进行了分析,在 HBV 和 HCV 组中,高水平的 AFP 和 DCP 是与肿瘤复发相关的独立危险因素。而 Okamura 等^[25]则研究了 DCP 半衰期和肝癌术后患者预后的关系,发现术后半衰期 ≥ 4 d 是影响 OS 和 RFS 的独立预后危险因素(风险比分别为 2.92% 和 4.19%, $P < 0.001$)。最近 Huang 等^[26]对 3440 例接受肝癌切除术的患者资料进行了回顾性分析,发现术前血清 CA125 升高与肝癌的许多恶性特征相关,如多发肿瘤、肝硬化、卫星结节等,可作为 OS 和 RFS 的独立预后因素。目前,多数预测生物标记物是在肿瘤组织中确定的,而血清生物标志物由于具有非侵入性、测量重复性高等优点,更适合用于治疗后的定期随访监测。而多种生物标记物的联合运用的预测价值,还需要在未来开展更多相关研究进行探索和验证。

4 非编码 RNA 与肝癌预后预测

微小 RNA(miRNA)是一种非编码小 RNA,长度在 20~25 nt 之间,通过与 mRNA 结合抑制基因表达。既往研究表明, hsa-mir-18a、hsa-mir-21、hsa-mir-101、hsa-mir-221、hsa-mir-224、hsa-mir-143、hsa-

mir-338 等 miRNA 与肝癌患者预后不良有关。有学者^[27]通过独立的数据集建立了一个 miRNA 表达数据库来验证先前发表的肝癌预后生物标志物,发现在 RNA-seq 数据集中有 55 个 miRNA 的表达水平与 OS 相关,而在基因芯片数据集中则有 84 个,其中 hsa-mir-149、hsa-mir-139、hsa-mir-3677、hsa-mir-146b-3p、hsa-mir-584、has-mir-31 与肝癌患者 OS 的相关性最强。

长非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度为 200~100 000 个核苷酸的 RNA 分子,在一系列细胞生物学过程中起着重要作用,并与包括肝癌在内的多种恶性肿瘤的发生、发展和迁移有关。我们先前的研究^[28]发现, lncRNA CTC-297N7.9 在肝癌细胞系和肝癌组织中表达均下调, CTC-297N7.9 的表达与 AFP、肿瘤分期、肿瘤分化程度相关, Cox 回归分析显示 CTC-297N7.9 表达水平是影响肝癌患者 OS 和 DFS 的独立预后因素。Zhao 等^[29]基于 TCGA 数据库中 370 例肝癌患者的 lncRNA 表达谱,筛选出与预后显著相关的 5 个 lncRNA (AC015908.3、AC091057.3、TMCC1-AS1、DCST1-AS1 和 FOXD2-AS1), 可以作为肝癌患者预后的生物标志物。

近年来,竞争性内源 RNA (ceRNA) 备受关注,它并非是一种新的 RNA,而是一种全新的基因表达调控模式。ceRNA 网络有助于阐明 lncRNA 作为 ceRNA 的调控机制并有助于解释肝癌的发病机制,此外还可以进一步评估参与 ceRNA 网络的候选 lncRNA、miRNA 和 mRNA 作为 HCC 的潜在治疗靶向和预后生物标记物的能力^[30]。Li 等^[31]从肿瘤基因组图谱 (TCGA) 中获得 247 例 R0 切除肝癌患者的 lncRNA、miRNA 和信使 RNA (mRNA) 的表达数据和临床资料,通过比较 1 年复发组 ($n=56$) 和非复发组 ($n=60$),检测到 34 个差异表达的 lncRNAs (DElncRNAs), 5 个 DEmiRNAs 和 216 个 DEmRNAs。其中 3 个 DElncRNAs、hsa-mir-150-5p 和 11 个 DEmRNAs 用于构建 CeRNA 网络。此外,基于 Cox 和 LASSO 回归分析进一步筛选的 lncRNAs 和 mRNAs 分别构建了两个列线图模型,它们能够准确预测 DFS (一致性指数分别为 0.725 和 0.639)。进一步的 DEmRNAs 功能富集分析还发现 CeRNA 网络和列线图模型中的 mRNAs 与免疫通路相关。

5 肝功能与肝癌预后预测

肝癌的预后和治疗通常受肿瘤特征、肝功能状态和患者总体健康状态的影响^[32],因此术前应

对患者肝功能进行充分的评估以指导治疗或预测预后。Child-Pugh (CP) 评分被广泛用于评估肝癌患者的肝功能和预测术后预后,且一些分期系统如 BCLC 分期也采用 CP 评分来评价肝功能的情况。但其缺点在于腹水和肝性脑病的判断存在主观因素且白蛋白水平和腹水也会相互影响。白蛋白-胆红素 (ALBI) 评分计算公式: $ALBI \text{ 评分} = (\log_{10} \text{胆红素} \times 0.66) + (-0.085 \times \text{白蛋白})$, 评分越高表示肝功能越差。与 CP 评分相比, ALBI 评分能更准确地预测肝癌术后患者的术后肝功能衰竭 (PHLF) 和 OS^[33]。另一项研究^[34]则将基于 CP 评分的 BCLC 分期和基于 ALBI 评分的 BCLC 分期进行了对比,结果显示两者预测肝癌患者的总体预后相似。而 ALBI 评分简单易得且客观,为我们提供了另一种选择,但基于 ALBI 评分的 BCLC 分期仍有待进一步研究。Ho 等^[35]则比较了 ALBI 评分、CP 评分、吲哚氰绿 15 分钟滞留率 (ICG-15)、FIB-4、天冬氨酸转氨酶和血小板比值 (APRI)、King's score 等 12 个肝功能储备模型的术后预后预测能力,结果显示 King's score 评分是更可行的预测肿瘤复发的指标,而 ALBI 是预测患者生存期最准确的模型。

此外,能够反映肝功能的其它指标,如术前国际标准化比值 (INR)、纤维蛋白原 (FIB)、载脂蛋白 A1、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰转肽酶 (GGT)、前白蛋白等都与术后预后密切相关^[36]。一项多中心研究^[37]对 1483 名肝癌患者的术前血清前白蛋白水平与预后进行了分析,发现血清前白蛋白比广泛使用的血清白蛋白水平更能反映营养状况和肝功能,是患者 OS 和 RFS 的独立预测因子。而前白蛋白是否可以取代白蛋白来改善 CP 评分和 ALBI 评分,从而更好地评估 HCC 肝癌切除术后肝功能和预测预后,则还需进一步的研究。

6 影像学特征与肝癌预后预测

医学影像学被广泛运用临床工作中,其对于肿瘤预后也有预测价值。An 等^[38]研究表明,边缘增强、肿瘤周围实质增强、较大的肿瘤和卫星结节的存在是单发肝癌切除术后早期复发的独立预测因素,基于这些预测指标开发的列线图可用于术前评估早期复发的风险。但这些传统的影像学特征的判定往往比较主观且数量较少,而随着科学技术的发展,影像学特征的定性判断也取得了飞速的进步。Lee 等^[39]利用 FDG PET 容积参数如肿

瘤/非肿瘤摄取率、肿瘤代谢体积(MTV)和病灶糖酵解总量(TLG)等预测肝细胞癌根治性手术切除后的早期RFS。该研究结果显示,只有MTV和TLG是肝外RFS的预后指标,血清APF、胆红素水平、MTV和TLG对早期肝内RFS有意义,但所有FDG PET容积参数均不能预测晚期肝内RFS。此外,基于CT的影像纹理特征对于预后也有预测价值。如Brenet Defour等^[40]分析了患者术前的增强CT结果,分别评估了动脉期和门静脉期的平均灰度值、标准差、峰度、偏斜度和熵等纹理参数,结果显示门静脉期CT的偏斜度与OS显著相关,但是没有任何纹理特征被确定为RFS的预测因子。有研究^[41]则表明扩散加权成像(DWI)是预测肝癌早期复发的一种很有前景的影像学检查,而其中表观扩散系数最小值(ADC_{min})则是单发肝癌术后早期复发的重要危险因素。Zhang等^[42]则研究了体素内不相干运动扩散加权成像(IVIM-DWI)的各种参数如纯扩散系数(D值)、假扩散系数(D*)等的预后价值,结果显示IVIM模型得出的D值是肝癌患者术前预测肝切除术后复发的潜在生物标志物,当D值联合年龄和AFP水平时则可以提高对肿瘤复发的预测能力。随着影像学的发展,其在临床诊疗和预后判断的应用价值不言而喻,但是相比影像医生而言,这些影像学相关的指标对于临床医生可读性较差,且相关检测会受限于设备,在一定程度上会限制其应用。不过随着学科的不断交叉融合,多学科诊疗模式的不断发展,影像学相关预后指标将会得到更多重视。

7 临床模型与肝癌预后预测

由于单因素预测预后价值有限,临床上常将多个与预后有关的因素结合起来构建临床预测模型。近年来对于列线图模型的研究越来越多。Pan等^[43]分析了432名行腹腔镜下肝切除术患者的临床资料,确定了乙肝表面抗原、肿瘤数目、癌栓、癌细胞分化和微血管肿瘤侵犯等危险因素并构建了列线图模型来预测1、2和3年的RFS,其预测能力强于TNM分期和BCLC分期系统,且这些临床参数易于获得。有研究^[31]仅利用lncRNA和mRNA数据分别建立了两个列线图,发现它们有着准确预测DFS的能力(C指数分别为0.725和0.639),但仅使用RNA数据而没有临床数据去建立列线图可能会降低模型的预测能力。近来一项研究^[44]则基于机器学习的放射组学确定了3个放

射学征象,结合已有预后参数分别建立了术前术后列线图预测模型,结果显示优于无放射组学模型和广泛应用的分期系统。列线图将复杂的回归方程可视化,为病人提供个体化的风险预测,在精准化治疗的今天具有重要意义。

8 结语和展望

近年来,随着全民健康意识的不断加强和医学诊疗水平的持续提高,肝癌的预防工作日益受到重视,同时诊治能力也得到了显著提高。但是,肝癌的肿瘤生物学特性决定了其预后仍不理想,即使在根治性切除术后,5年复发率仍可高达60%。探索明确影响肝癌预后的相关因素,有助于指导制定个体化的治疗和随访方案,从而进一步改善患者预后。目前关于肝癌预后预测指标的筛选及临床价值评估,已取得了一定的研究进展。未来仍需深入探索和筛选更高灵敏度和特异度的肝癌预后预测指标,并明确各种预后指标单独或联合应用的临床预测指导价值,为改善肝癌患者预后提供更多可供参考的科学依据。

参 考 文 献

- [1] 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: A Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection[J]. Ann Surg, 2015, 261(5):947-955.
- [3] Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, et al. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review[J]. Indian J Gastroenterol, 2018, 37(6):481-491.
- [4] Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group[J]. Ann Surg, 2013, 257(5):929-937.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J].中华消化外科杂志, 2017, 16(7):635-647.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中国实用外科杂志, 2020, 40(2):121-138.
- [7] Li Y, Qiu S, Fan J, et al. Intratumoral neutrophils: A poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma following resection[J]. J Hepatol, 2011, 54(3):497-505.
- [8] Shu QH, Ge YS, Ma HX, et al. Prognostic value of polarized macrophages in patients with hepatocellular carcinoma after cu-

- rative resection[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6):1024-1035.
- [9] Huang Y, Wang F, Wang Y, et al. Intrahepatic interleukin-17+ T cells and FoxP3+ regulatory T cells cooperate to promote development and affect the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4):851-859.
 - [10] Zhou Z, Xin H, Li J, et al. Intratumoral plasmacytoid dendritic cells as a poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma following curative resection[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(8):1223-1233.
 - [11] Noda Y, Kawaguchi T, Korenaga M, et al. High serum interleukin-34 level is a predictor of poor prognosis in patients with non-viral hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(9):1046-1053.
 - [12] Shi J, Wang Y, Wang F, et al. Interleukin 22 is related to development and poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(6):855-864.
 - [13] Li L, Zhu Y H, Li Y, et al. Identification of chemokine CX-CL10 in tumor microenvironment by antibody array as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2017, 64(05):778-786.
 - [14] Budhu A, Forgues M, Ye Q, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(2):99-111.
 - [15] Wang Z, Zhu J, Liu Y, et al. Development and validation of a novel immune-related prognostic model in hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):67.
 - [16] 彭颖, 龚光辉, 李景和, 等. 基于免疫相关基因标签的原发性肝癌预后评分系统的建立[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(2):179-189.
 - [17] 吴晓龙, 毕新宇, 李智宇, 等. 术后中性粒细胞和淋巴细胞比值与肝细胞癌切除术后复发及患者生存的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(5):365-371.
 - [18] Yamamura K, Sugimoto H, Kanda M, et al. Comparison of inflammation-based prognostic scores as predictors of tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(9):682-688.
 - [19] Wang B, Tian L, Gao X, et al. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(12):1963-1969.
 - [20] Xu Q, Yan Y, Gu S, et al. A Novel Inflammation-Based Prognostic Score: The Fibrinogen/Albumin Ratio Predicts Prognoses of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:4925498.
 - [21] Sharma Y, Weaver MJ, Ludwig DR, et al. Serum alpha-fetoprotein level per total tumor volume as a predictor of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection[J]. *Surgery*, 2018, 163(5):1002-1007.
 - [22] Li X, Zhu X, Cai H, et al. Postoperative α -fetoprotein response predicts tumor recurrence and survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis[J]. *Surgery*, 2019, 165(6):1161-1167.
 - [23] Cheng J, Wang W, Zhang Y, et al. Prognostic Role of Pre-Treatment Serum AFP-L3% in Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(1):e87011.
 - [24] Meguro M. Prognostic roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(16):4933.
 - [25] Okamura Y, Sugiura T, Ito T, et al. The Half-Life of Serum Des-Gamma-Carboxy Prothrombin Is a Prognostic Index of Survival and Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(Suppl 5):921-928.
 - [26] Huang Y, Zeng J, Liu T, et al. Prognostic Significance of Elevated Preoperative Serum CA125 Levels After Curative Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:4559-4567.
 - [27] Nagy Á, Lánckzy A, Menyhart O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9227.
 - [28] Zhu S, Huang X, Zhang K, et al. Low expression of long non-coding RNA CTC-297N7.9 predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18):7679-7692.
 - [29] Zhao Q, Zhang J, Xu L, et al. Identification of a five-long non-coding RNA signature to improve the prognosis prediction for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(30):3426-3439.
 - [30] Long J, Bai Y, Yang X, et al. Construction and comprehensive analysis of a ceRNA network to reveal potential prognostic biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:90.
 - [31] Li Y, Ma B, Yin Z, et al. Competing endogenous RNA network and prognostic nomograms for hepatocellular carcinoma patients who underwent R0 resection[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11):20342-20353.
 - [32] Liu P, Hsu C, Hsia C, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):601-608.
 - [33] Wang YY, Zhong JH, Su ZY, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(6):725-734.
 - [34] Chan AWH, Kumada T, Toyoda H, et al. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(7):1300-1306.
 - [35] Ho S, Liu P, Hsu C, et al. Comparison of twelve liver functional reserve models for outcome prediction in patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical resection[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4710-4773.