

## · 论著 ·

## 评估术前血清VEGF与系统性免疫炎症指数对原发性肝癌术后预后的预测价值\*

王爽<sup>1,\*</sup> 张彬<sup>1</sup> 黄利<sup>2</sup>

1.南阳市第一人民医院(河南 南阳 473000)

2.南阳市康复医院(河南 南阳 473599)

**【摘要】目的** 探讨血管内皮生长因子(VEGF)与全身炎症指数(SII)在原发性肝癌(PHC)术后的预后价值。**方法** 回顾性分析2018年1月至2020年1月在本院进行手术治疗的164例PHC患者的临床资料。使用Logistic回归模型分析PHC患者术后复发的影响因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析危险因素在预测患者复发的价值。**结果** Logistic回归分析显示,年龄、Child-pugh B级、VEGF、SII和AFP是PHC患者术后独立的复发危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,VEGF(AUC=0.791)和SII(AUC=0.687)可以预测PHC患者的术后复发,并且VEGF的AUC与联合曲线比较无差异( $P>0.05$ )。**结论** 年龄、Child-pugh B级、VEGF、SII和甲胎蛋白是影响患者独立预后的因素,VEGF的表达可作为PHC患者术后的复发的潜在预测指标。

**【关键词】** 原发性肝癌; 血管内皮生长因子; 全身炎症指数; 术后复发

**【中图分类号】** R735.7

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191981)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.4.028

## Assessment of the Predictive Value of Preoperative Serum VEGF and Systemic Immunoinflammatory Index for Postoperative Prognosis of Primary Hepatocellular Carcinoma\*

WANG Shuang<sup>1,\*</sup>, ZHANG Bin<sup>1</sup>, HUANG Li<sup>2</sup>.

1.Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

2.Nanyang Rehabilitation Hospital, Nanyang 473599, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To investigate the prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGF) and systemic immune-inflammation index (SII) in the postoperative period of (PHC) primary hepatic carcinoma prognostic value after surgery. **Methods** The clinical data of 164 PHC patients who underwent surgical treatment in our hospital from January 2018 to January 2020 were retrospectively analyzed. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in PHC patients. The value of risk factors in predicting patient recurrence was analyzed using Receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Logistic regression analysis showed that age, Child-pugh class B, VEGF, SII and AFP were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with PHC ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that VEGF (AUC=0.791) and SII (AUC=0.687) predicted the postoperative recurrence in patients with PHC, and There was no difference between the AUC of VEGF and the combined curve ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Age, Child-pugh class B, VEGF, SII and alpha-fetoprotein were the independent prognostic factors, and the expression of VEGF could be a potential predictor of postoperative recurrence in PHC patients.

**Keywords:** Primary Hepatocellular Carcinoma; Vascular Endothelial Growth Factor; Systemic Inflammatory Index; Postoperative Recurrence

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)作为临床上发病率与死亡率较高的消化道肿瘤。有研究显示<sup>[1]</sup>, 中国2015年新增肝癌患者46.61万例, 死亡患者更是超过40万例。已有研究表明<sup>[2-3]</sup>, 肝癌患者通过早期手术治疗后生存情况得到明显的改善, 有效的预后生物标志物有助于临床疗效的判断, 但是目前关于PHC术后预后指标较少, 因此寻找有效的生物标志物就显得尤为重要。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)也参与血管内皮细胞生成、移动过程, 在促进、诱导形成新生血管的同时还会降解细胞外基质, 提高肿瘤供血动脉血管通透性, 促进肿瘤细胞的远处转移, 不利于预后<sup>[4-5]</sup>。全身免疫炎症指数(SII)是一种新的综合炎症指数, 它综合考虑三种不同的炎症细胞, 通过中性粒细胞计数乘以血小板计数再除以淋

巴细胞计数来计算<sup>[6]</sup>。早期研究发现<sup>[7]</sup>SII与肺癌等肿瘤的预后密切相关。然而VEGF与SII在肝癌中复发的预测价值仍不明确。本研究旨在探究VEGF与SII在PHC术后的预后价值以及生存预测价值为临床医生提供参考, 为临床医生的治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2018年1月至2020年1月在本院进行手术治疗的164例PHC患者作为研究对象。

纳入标准: 患者符合2017年修订的《原发性肝癌诊疗规范》<sup>[8]</sup>, 均为肝细胞癌; 均通过影像学与病理学检测确诊; 患者临床资料完整配合随访与治疗。患者排除标准: 患者合并其他肿瘤; 患者在半年内使用过铁剂药物; 患者存在自身免疫性肝病,

【第一作者】王爽, 女, 初级技师, 主要研究方向: 肿瘤标志物、甲功、激素贫血三项, 高血压。E-mail: lilyq0803@163.com

【通讯作者】王爽

以及酒精、药物引起的肝损伤；患者存在铁代谢障碍以及慢性失血导致的贫血患者；患者在本次治疗前进行过相应的抗癌治疗。

**1.2 方法**

**1.2.1 样本收集** 收集所有受试者临床资料包括：年龄，性别，Child-pugh分级，肿瘤最大径，肿瘤数量，TNM分期，肝硬化，肝炎类型，手术时间，术中出血量和切口长度。实验室资料包括：手术前VEGF，SII，甲胎蛋白(AFP),总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)等资料。

**1.2.2 患者随访** PHC组患者出院后，采取电话与门诊复查等方式对患者进行随访，随访时间分别为第1年每3个月进行一次随访，2~3年每半年进行一次随访。

**1.2.3 患者分组** 根据2019年版《原发性肝癌诊疗规范》<sup>[9]</sup>的建议，患者在手术后的1到2个月内需要接受至少两种检查，包括超声、磁共振成像或CT检查，以便发现肝脏或其他部位的病变。如果患者的血清AFP水平持续上升(连续1个月≥400μg/L或连续2个月≥200μg/L)，则可判断为术后肝癌复发。在随后的12个月的随访期间，如果发现肝癌复发，这通常被视为预后不良的标志。根据预后结局将患者分为不良组(n=73)与良好组(n=91)。

**1.3 统计学方法** 本次研究使用SPSS 26.0软件对收集到的数据进行分析，计数资料使用率(%)表示，采用卡方检验，以 $\chi^2$ 表示；计量资料采用K-S检验分析数据分布情况，数据正态分布采用 $(\bar{x} \pm s)$ 布采用t检验，数据不符合正态分布数据采用则以中位数(四分位数范围[IQR])进行表述，并进行Mann-Whitney U检验。

采用Logistic回归模型分析PHC复发的危险因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)绘制VEGF和SII在PHC中的复发价值。当 $P < 0.05$ 时表差异有显著性。

**2 结果**

**2.1 患者临床资料比较** 本次研究比较了两组患者基线资料，通过比较发现不良组患者年龄≥55岁，Child-pugh为B级的患者人数占比要高于良好组患者，存在统计学差异( $P < 0.05$ )，但是两组患者其他临床资料不存在统计学差异( $P > 0.05$ )，见表1。

**2.2 患者实验室资料比较** 本次研究比较了两组患者实验室资料，通过比较发现不良组患者VEGF，AFP显著高于良好组患者，而SII低于良好组患者，存在统计学差异( $P < 0.05$ )，但是两组患者其他指标不存在统计学差异( $P > 0.05$ )，见表2。

**2.3 影响患者复发的多因素分析** 根据上述变量差异情况我们收集了有意义的指标进行赋值，见表3。随后通过多因素Logistic回归分析发现，年龄，Childpugh分级，VEGF，SII和AFP是患者复发的独立危险因素，见表4。

**2.4 VEGF和SII对患者复发的预测价值** 为了确定VEGF和SII在患者复发中的预测价值。我们绘制了ROC曲线，结果显示VEGF，SII和AFP的AUC(曲线下面积)分别为0.791，0.687和0.638，进一步将VEGF和SII进行联合检测发现，联合指标的AUC为0.823，但是我们通过DeLong检验发现两者之间的AUC不存在统计学差异( $P > 0.05$ )，见图1，表5。

**表1 患者基线资料比较**

变量		不良组(n=73)	良好组(n=91)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别	男	30	46	1.299	0.254
	女	43	46		
年龄	≥55岁	42	32	8.185	0.004
	<55岁	31	59		
Child-pugh分级	A级	40	68	7.156	0.007
	B级	33	23		
TNM分期	I期	47	64	0.654	0.418
	II期	26	27		
肿瘤最大径	≥2cm	29	46	1.733	0.188
	<2com	44	46		
肿瘤数量	单发	64	73	1.635	0.201
	多发	9	18		
肝硬化	存在	40	53	0.196	0.658
	不存在	33	38		
肝炎类型	乙肝	64	75	0.865	0.352
	其他	9	16		
手术时间(min)		100.14±11.72	97.85±9.95	1.330	0.186
术中出血量(mL)		59.52±6.29	60.60±5.07	-1.191	0.236
切口长度(cm)		1.32±0.21	1.25±0.27	1.938	0.054

**表2 实验室资料比较**

变量	不良组(n=73)	良好组(n=91)	t值	P值
VEGF(pg/mL)	316.33±36.93	274.41±37.68	7.159	<0.001
SII	587.93±249.66	768.79±265.77	-4.48	<0.001
AFP(μg/L)	435.05±36.17	416.44±30.08	3.524	<0.001
TBIL(μmol/L)	20.55±2.77	19.87±3.99	1.287	0.200
AST(U/L)	42.46±5.25	43.06±5.30	-0.727	0.468
ALT(U/L)	45.14±6.64	45.48±5.69	-0.350	0.727

**表3 赋值表**

因素	赋值
年龄	≥55岁=1, <55岁=0
Child-pugh分级	A级=0, B级=1
VEGF(pg/mL)	≥269.22=1, <269.22=0
SII	≥648.74=1, <648.74=0
AFP(μg/L)	≥418.61=1, <418.61=0
复发情况	良好=0, 不良=1

表4 Logistic回归分析

变量	β	标准误差	瓦尔德	P值	Exp(B)	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.919	0.374	6.037	0.014	2.506	1.204	5.213
Childpugh分级	-1.163	0.396	8.636	0.003	0.313	0.144	0.679
VEGF	1.496	0.459	10.623	0.001	4.465	1.816	10.979
SII	-1.375	0.378	13.223	<0.001	0.253	0.121	0.531
AFP	0.987	0.382	6.669	0.010	2.683	1.269	5.674

表5 ROC曲线参数

变量	AUC	95%CI	特异度	灵敏度	约登指数	Cut_off
VEGF	0.791	0.721-0.791	71.43%	79.45%	50.88%	296.22
SII	0.687	0.606-0.687	71.43%	60.27%	31.70%	648.74
AFP	0.638	0.553-0.638	50.55%	71.23%	21.78%	418.61
联合	0.823	0.759-0.823	67.03%	84.93%	51.96%	-0.547

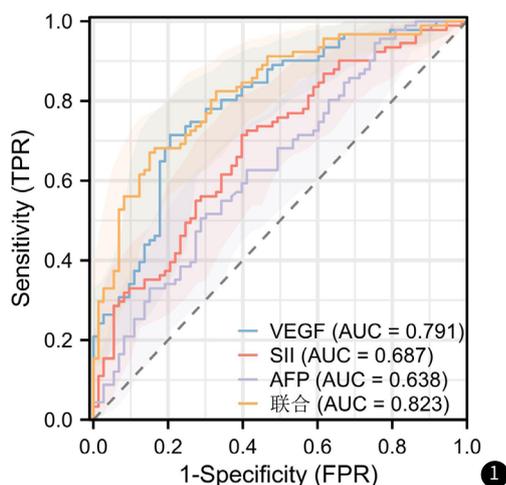


图1 VEGF和SII对患者复发的预测价值。

### 3 讨论

PHC主要由肝细胞癌组成，是全球第五大常见癌症，是男性癌症死亡率的第二大常见原因，女性为第6位<sup>[10]</sup>。肝细胞癌的主要危险因素，占我国PHC病例总数的80%以上<sup>[11]</sup>。目前关于PHC最佳治疗方案是通过手术对病灶区进行切除，研究显示<sup>[12]</sup>PHC通过手术治疗后生存情况得到了显著的改善，一个好的预后指标可反映患者术后预后情况，但是目前临床上关于PHC术后的预后指标较少，因此寻找一个PHC术后的预后指标就显得尤为重要。

VEGF在肝癌的发展中扮演了关键角色，主要是通过促进血管生成来支持肿瘤的生长和转移<sup>[13]</sup>。肝癌细胞产生大量VEGF，以增加血管供应，从而获取更多的氧气和营养，促进癌细胞的增长和扩散<sup>[14]</sup>。例如Yang等<sup>[15]</sup>人的研究发现VEGF对癌症转移和全身性疾病存在密切联系。SII是通过中性粒细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数三个数值计算而来的指标，多项相关研究<sup>[16-18]</sup>表明SII能够应用于预测非小细胞肺癌、胰腺癌、胃癌等肿瘤的预后，可作为炎症指标反映肿瘤及慢性炎症患者的机体炎症状态。本次研究我们发现术前VEGF和SII在不良预后患者中表达明显上升。这说明这一发现表明VEGF和SII可能是预测肝癌预后的关键生物标志物，反映了肿瘤的血管生成活性和机体的炎症状态。这些结果强调了肿瘤微环境的复杂

性，其中包括血管生成、炎症反应和免疫调节的作用，这些因素可能共同影响肿瘤的发展和患者的预后。

AFP是胎儿肝细胞与卵黄囊细胞结合产生的一类血清蛋白，在人体中处于低表达状态，当患者肝细胞受到损伤时会明显升高<sup>[19]</sup>。研究表明<sup>[20]</sup>临床上最为常见的肿瘤标志物，在肝癌的诊断中有着较高的临床诊断价值。研究的最后我们通过Logistic回归分析发现VEGF，SII和AFP可作为患者复发的独立预测实验室指标。为了验证他们的价值，我们通过ROC曲线分析发现VEGF和SII的AUC要显著大于AFP，并且通过DeLong检验分析发现VEGF的AUC与联合检测的AUC无差异。这些结果表明，在肝癌患者的复发预测中，VEGF可能是一个比AFP更敏感和具有预测价值的生物标志物，而SII也显示出重要的预测能力。

然而，本次研究还是存在一定局限包括：样本量较小、研究为回顾性设计以及样本来源单一。本次研究仅纳入164例PHC患者，样本量较小，结果的统计学力度和外推性都较差；作为回顾性研究，存在一定的偏倚可能；所有样本来自同一医院，结果的普适性有限。展望未来，需要采用前瞻性、大样本、多中心的研究设计，扩大样本量并纳入不同地区人群，提高结果的稳定性和外推性。

综上所述，年龄，Childpugh分级，VEGF，SII和AFP是影响患者的独立预后因素，VEGF的表达可作为PHC患者术后的复发的潜在预测指标。

### 参考文献

- [1]Chen W,Zheng R,Baade P D,et al.Cancer statistics in China, 2015[J].CA: A Cancer Journal for Clinicians,2016,66(2):115-132.
- [2]金长海,王芳,李艳红,等. 双能CT扫描联合血清HMG A2和STAT3检测对早期原发性肝癌患者的诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志,2023,21(10):125-127.
- [3]朱倩,乔国梁,晏建军,等. 乙型肝炎肝硬化相关早期肝癌切除术预后[J]. 中华肝胆外科杂志,2014,20(4):258-264.
- [4]丁斌,邱亮,李聪,等. 术前血清VEGF和IL-12水平对原发性肝癌腹腔镜肝切除术预后的影响[J]. 肝胆胰外科杂志,2023,35(8):459-463.
- [5]龚江. HE4、VEGF、MMP9在子宫内腺癌中的表达及其与超声造影定量参数的相关性[J]. 检验医学与临床,2023,20(22):3340-3343.
- [6]栾鑫,李国歌,丁耀威,等. 全身免疫炎症指数和凋亡相关斑点样蛋白对脑卒中诊断的价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(23):2817-2821.
- [7]刘剑,李敏菁. 全身免疫炎症指数对非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂疗效的预测价值[J]. 实用医学杂志,2022,38(7):904-908.
- [8]范松松,杨立鹏,赵荣楠,等. 中国原发性肝癌2022年版诊疗指南与2019年版诊疗规范的分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(22):1575-1578.
- [9]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]. 肝癌电子杂志,2020,7(1):5-23.
- [10]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 Journal for Clinicians,2018,68.
- [11]杨林,唐慎康,胡泽玉,等. 原发性肝癌化学药物治疗的研究现状与进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2023,32(7):833-836.
- [12]王琦,翟琪琪,徐珂. CT和MRI对原发性肝癌TACE术后残留及新发病灶的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志,2023,21(6):107-109.
- [13]谷晓宁,尚利晓,谢琦莲. 地塞米松玻璃体内植入剂联合抗VEGF药物治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效研究[J]. 罕少疾病杂志,2023,30(11):37-38.
- [14]陈梦丽. 凝血4项指标及肿瘤标志物诊断乙型肝炎相关肝癌的价值及与病理分期的相关性[J]. 罕少疾病杂志,2023,30(7):61-62,65.
- [15]Yang Y,Cao Y.The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease[J]. Semin Cancer Biol,2022,86(Pt 3):251-261.
- [16]徐蔚,高甜甜,李明樾,等. 系统性免疫炎症指数联合白蛋白对肺癌术后肺部感染的预测价值[J]. 江苏大学学报(医学版),2023,33(6):470-474,485.
- [17]周发权,陈师,孙红玉,等. 系统免疫炎症指数与胰腺癌预后的相关性[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(11):2669-2672.
- [18]陈胜利,邢世江,李新,等. TIM-3、CCN1及SII与胃癌患者预后的关系[J]. 中国肿瘤外科杂志,2023,15(4):373-377.
- [19]金映川. 老年原发性肝癌患者血清AFP-L3%、PIVKA-II、GDF-15、CTCs水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2023,43(22):5415-5419.
- [20]章希文,高琳,李飞,等. NLR、PIVKA-II和AFP联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 中国现代医生,2023,61(32):63-66,70.

(收稿日期: 2023-12-13)

(校对编辑: 姚丽娜)