

本文引文格式:黄庆华,欧超,黄卫彤,等.术前血清铁蛋白与转铁蛋白比值在肝细胞癌术后预后中的价值探讨[J].右江民族医学院学报,2026,48(2):215-221.

【论著与临床报道】

术前血清铁蛋白与转铁蛋白比值在肝细胞癌术后预后中的价值探讨

黄庆华¹,欧超²,黄卫彤¹,曾志美¹,王宗杰¹,阙宇晨¹

(1. 广西南宁市妇幼保健院,广西南宁 530000;

2. 广西医科大学附属肿瘤医院,广西南宁 530000)

摘要:目的 探讨术前血清铁蛋白与转铁蛋白比值(ferritin to transferrin ratio,FTR)对肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)切除术后预后价值。方法 采用回顾性队列研究,纳入2017年1月至2020年11月在广西医科大学附属肿瘤医院接受根治性肝切除术的680例HCC患者。收集术前临床病理资料及FTR。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定FTR预测患者生存状态的最佳截断值,并据此将患者分为FTR高值组(≥ 183.86)和FTR低值组(< 183.86)。绘制生存曲线比较组间总生存期(overall survival,OS)差异。采用COX比例风险回归模型分析FTR及其他变量与OS的关联,确定独立危险因素。通过ROC曲线评估基于FTR构建的COX模型对1年、2年和3年OS的预测效能。结果 FTR低值组患者OS显著高于FTR高值组($P < 0.001$)。多因素COX回归分析确定以下因素为影响HCC患者术后OS的独立危险因素:女性,前白蛋白(PA) ≥ 200 g/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST) ≥ 40 U/L,BCLC分期为B/C期,微血管侵犯存在以及FTR ≥ 183.86 。时间依赖性ROC曲线显示,该模型预测1年、2年和3年OS的曲线下面积(AUC)分别为0.693(95% CI :0.627~0.753)、0.699(95% CI :0.649~0.751)和0.668(95% CI :0.620~0.714),各时间点AUC均显著高于随机水平(P 均 < 0.05)。结论 术前高FTR水平是HCC患者根治性肝切除术后OS不良的独立危险因素。结合性别、FTR、PA和AST水平进行评估有助于预测患者术后生存结局,为预后评估提供新思路。

关键词:癌,肝细胞;肝细胞癌切除术;血清铁蛋白与转铁蛋白比值;生物标志物;预后

中图分类号:R730.261

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)02-0215-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.02.010

Exploration of the prognostic value of preoperative serum ferritin-to-transferrin ratio in patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection

HUANG Qinghua¹, OU Chao², HUANG Weitong¹, ZENG Zhimei¹,
WANG Zongjie¹, QUE Yuchen¹

(1. Nanning Maternal and Child Health Care Hospital, Nanning 530000, Guangxi, China;

2. Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of the preoperative serum ferritin-to-transferrin ratio (FTR) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) following surgical resection. **Methods** A retrospective cohort study was conducted, including 680 HCC patients who underwent curative hepatectomy at the Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University between January 2017 and November 2020. Preoperative clinicopathological data and FTR were collected. The receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to determine the optimal cutoff value of FTR for predicting patient survival status. Based on this value (183.86), patients were stratified into a high-FTR group (≥ 183.86) and a low-FTR group (< 183.86). Survival curves were plotted to compare overall survival (OS) between the groups. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were used to analyze the associations of FTR and other variables

第一作者:黄庆华,硕士,主管技师,研究方向:临床检验诊断,E-mail:531866869@qq.com

通讯作者:黄卫彤,主任医师,研究方向:遗传分子诊断,E-mail:15177160978@163.com

with OS, so as to identify independent risk factors. Time-dependent ROC curves were applied to evaluate the predictive performance of the Cox model incorporating FTR for 1-, 2-, and 3-year OS. **Results** Patients in the low-FTR group exhibited significantly higher OS compared to those in the high-FTR group ($P < 0.001$). Multivariate Cox regression analysis identified the following factors as independent risk factors affecting post-operative OS in HCC patients: female, prealbumin (PA) ≥ 200 g/L, aspartate aminotransferase (AST) ≥ 40 U/L, BCLC stage B/C, presence of microvascular invasion, and FTR ≥ 183.86 . Time-dependent ROC curves demonstrated that the areas under the curve (AUCs) for predicting 1-year, 2-year, and 3-year OS by this model were 0.693 (95% CI : 0.627 - 0.753), 0.699 (95% CI : 0.649 - 0.751), and 0.668 (95% CI : 0.620 - 0.714), respectively, all significantly higher than the random level at each time point (all $P < 0.05$). **Conclusion** A high preoperative FTR level is an independent risk factor for poor OS in HCC patients following radical hepatic resection. Incorporating gender, FTR, PA, and AST levels into the assessment aids in predicting post-operative survival outcomes and provides a novel approach for prognostic evaluation.

Key words: carcinoma, hepatocellular; hepatic resection for hepatocellular carcinoma; serum ferritin-to-transferrin ratio; biomarker; prognosis

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球范围内高致死性的恶性肿瘤。在我国,其发病率和死亡率分别位居所有恶性肿瘤的第 4 位和第 2 位^[1],也是肝癌相关死亡的主要原因^[2]。近年来,非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、酒精性肝硬化和慢性肝炎的患病率上升,通过诱导肝脏慢性炎症及异型增生,为 HCC 发生创造了易感环境,导致其发病率持续攀升^[3]。目前早期 HCC 患者,根治性肝切除术仍是首选且可能实现治愈的治疗方式^[4]。然而,HCC 恶性程度高、早期症状隐匿且进展迅速,多数患者确诊时已属中晚期,丧失了根治性手术机会。此外,即使接受根治性切除,患者术后预后仍不理想,5 年复发率高达 40%~70%,是术后死亡的首要原因^[5]。因此,深入探究影响 HCC 预后的危险因素,并据此进行早期评估与干预,对于优化治疗策略、改善患者生存结局具有至关重要的意义。血清铁蛋白 (serum ferritin, SF) 作为反映机体铁储存状态和炎症水平的急性期反应蛋白,在多种恶性肿瘤中表达升高,并与不良预后显著相关。转铁蛋白 (transferrin, TRF) 是肝脏合成的主要铁转运蛋白,其血清水平受炎症状态调控,也可作为癌症分期和预后评估的生物标志物^[6]。在晚期肝病、代谢综合征等慢性炎症性疾病以及遗传性血色病中,SF 水平常显著升高^[7-9]。相反,在感染、糖尿病、终末期肾病等状态下,血清 TRF 水平则呈下降趋势^[10-12]。鉴于 SF 与 TRF 均属急性期反应蛋白,其血清浓度动态变化与机体炎症程度紧密关联,而慢性炎症微环境在肿瘤发生、进展及转移中扮演关键角色^[13-15]。因此,SF 与 TRF 浓度的变化很可能参与 HCC 的疾病进程,并影响患者肝切除术后的生存预后。然而,单独应用 SF 或 TRF 评估 HCC 预后存在一定局限性,其预测效能可能不足。为克服单一指标的局限,提升预后评估的准确性和综合性,本研究提出血清铁蛋白与转铁蛋白比值 (ferritin to transferrin ratio, FTR) 作为新型预后标

志物。该指标整合了反映 SF 和 TRF 的信息,有望更全面地反映 HCC 相关的铁代谢紊乱及炎症状态。为此,本研究通过一项回顾性队列研究,纳入 680 例接受根治性肝切除术的 HCC 患者,旨在深入探讨术前血清 FTR 水平对患者术后总生存期 (overall survival, OS) 的预测价值。相关结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 通过医院的电子病历管理系统和医院的随访系统,收集 2017 年 1 月至 2020 年 11 月于广西医科大学附属肿瘤医院接受 HCC 根治性切除术的 HCC 患者的病例资料。依据既定的纳入与排除标准,最终确定 680 例 HCC 患者作为研究对象,其中包括男性 605 例,女性 75 例,年龄 23~81 岁。

1.2 病例纳入与排除标准 纳入标准:① HCC 患者的肝切除术均在广西医科大学附属肿瘤医院肝胆外科进行,且术后病理报告已证实为 HCC,临床分期明确;② 所有纳入本次研究的患者必须具备完整的病历信息;③ 患者在入院前未接受过放疗、化疗或其他肿瘤相关的治疗。排除标准:① 合并患有其他严重疾病,导致重度营养不良的患者,将不纳入研究范围;② HCC 切除术前已患有其他恶性肿瘤,如肺癌、乳腺癌、甲状腺癌等;③ HCC 根治性切除术后复发的 HCC 患者。

1.3 方法 记录并收集患者的一般资料,包括患者年龄、性别、血清总胆红素 (TBIL)、前白蛋白 (PA)、淋巴细胞 (LYM)、中性粒细胞 (NEU)、单核细胞 (MONO)、血小板 (PLT)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、甲胎蛋白 (AFP)、乙肝表面抗原 (HBsAg)、血清铁蛋白 (SF, 采用化学发光免疫分析法检测)、转铁蛋白 (TRF, 采用免疫比浊法检测)、肿瘤大小、肿瘤个数、微血管侵犯,并参照广西医科大学附属肿瘤医院检验科的参考值范围进行二分组处理。经计算分析,得出铁蛋白与转铁蛋白比值 (FTR, 计算公式为:血清铁蛋白浓度/转铁蛋白浓

度)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR,计算公式为:中性粒细胞计数/淋巴细胞计数)以及血小板与淋巴细胞比值(PLR,计算公式为:血小板计数/淋巴细胞计数)3项指标截断值,并以截断值为准进行二分组处理。随访截止时间为2023年11月7日,若随访结束时患者仍生存,则视为删失数据。OS是指从手术日期到最后一次随访日期或死亡日期之间的时间间隔(以月为单位)。本研究经广西医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批通过(审批号:KY2023833),严格遵循《赫尔辛基宣言》的相关原则,确保所有数据均以匿名形式收集,充分保护患者的隐私。

1.4 统计学方法 采用R语言(4.1.2版本)进行统计分析,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频数(百分比)描述。根据HCC患者术后生存状态(截至随访终点),绘制ROC曲线评估FTR、NLR及PLR对生存结局的预测效能,并通过最大约登指数确定最佳截断值进行分组。采用Kaplan-Meier法分析铁代谢指标与OS的关系,组间差异比较采用Log-rank检验(检验水准 $\alpha=0.05$)。通过单因素及多因素COX比例风险回归模型筛选影响OS的独立危险因素,计算风险比(HR)及其95%置信区间(95%CI)。采用Schoenfeld残差法检验COX模型的比例风险(PH)假设,对违反PH假设的变量(Schoenfeld检验 $P<0.05$)进行分层COX模型校正,分层因素包括;巴塞罗那临床肝癌分期(Baselona Clinic Liver Cancer, BCLC)(B/C期 vs A期)、微血管侵犯(阳性 vs 阴性)及肿瘤大小(≥ 5 cm vs < 5 cm),分层后验证显示其余变量均满足PH假设。通过森林图可视化分层COX模型中影响OS独立危险因素,并构建时间依赖

性ROC曲线(tROC)评估预测模型在术后1年、2年及3年时间点的区分效能。

2 结果

2.1 FTR、NLR、PLR最佳截断值 FTR、PLR、NLR的最佳截断值、AUC,见表1、图1。

表1 FTR和术前炎症评分PLR、NLR的最佳截断值

指标	AUC	95% CI	最佳截断值
FTR	0.68	0.6415~0.7264	183.86
PLR	0.58	0.5315~0.6282	149.66
NLR	0.60	0.5545~0.6525	2.61

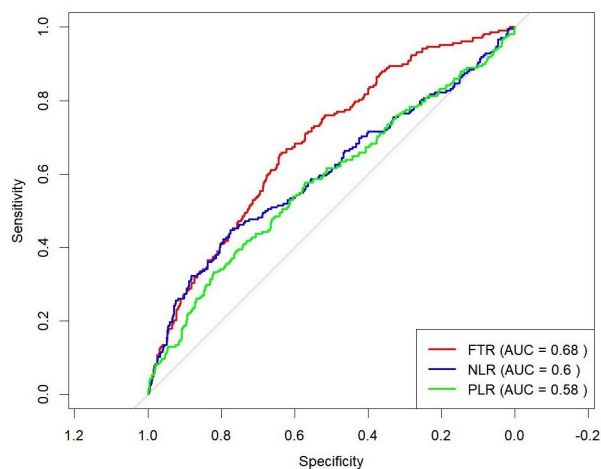


图1 FTR和术前炎症评分PLR、NLR的最佳截断值

2.2 FTR高值组(≥ 183.86)和FTR低值组(< 183.86)患者的基线特征 根据纳入及排除标准最终入选680例患者资料,其中FTR高值组(≥ 183.86)和FTR低值组(< 183.86)各340例。见表2。

表2 FTR高值组(≥ 183.86)和FTR低值组(< 183.86)患者的临床基线特征比较

变量	总数	FTR低值组 (< 183.86)	FTR高值组 (≥ 183.86)	P	SMD
年龄/岁				0.725	0.034
<60	507 (74.56)	251 (73.82)	256 (75.29)		
≥ 60	173 (25.44)	89 (26.18)	84 (24.71)		
性别				< 0.001	0.493
男性	605 (88.97)	277 (81.47)	328 (96.47)		
女性	75 (11.03)	63 (18.53)	12 (3.53)		
BCLC分期				< 0.001	0.488
B/C	254 (37.35)	88 (25.88)	166 (48.82)		
A	426 (62.65)	252 (74.12)	174 (51.18)		
微血管侵犯				0.084	0.139
阳性(+)	265 (39.97)	121 (35.59)	144 (42.35)		
阴性(-)	415 (60.03)	219 (64.41)	196 (57.65)		
HBsAg				0.481	0.062
阳性(+)	560 (82.35)	276 (81.18)	284 (83.53)		
阴性(-)	120 (17.65)	64 (18.82)	56 (16.47)		
TBIL/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$				0.059	0.153
≥ 21	124 (18.24)	52 (15.29)	72 (21.18)		
< 21	556 (81.76)	288 (84.71)	268 (78.82)		

表 2(续) FTR 高值组(≥ 183.86)和 FTR 低值组(< 183.86)患者的临床基线特征比较

变量	总数	FTR 低值组 (< 183.86)	FTR 高值组 (≥ 183.86)	P	SMD
PA/(g · L ⁻¹)				0.396	0.071
≥ 200	300 (44.12)	156 (45.88)	144 (42.35)		
< 200	380 (55.88)	184 (54.12)	196 (57.65)		
ALT/(U · L ⁻¹)				0.002	0.241
≥ 40	282 (41.47)	121 (35.59)	161 (47.35)		
< 40	398 (58.53)	219 (64.41)	179 (52.65)		
AST/(U · L ⁻¹)				< 0.001	0.285
≥ 40	334 (49.12)	143 (42.06)	191 (56.18)		
< 40	346 (50.88)	197 (57.94)	149 (43.82)		
AFP/(ng · mL ⁻¹)				0.937	0.012
≥ 400	266 (39.12)	132 (38.82)	134 (39.41)		
< 400	414 (60.88)	208 (61.18)	206 (60.59)		
NLR				< 0.001	0.321
≥ 2.61	199 (29.26)	75 (22.06)	124 (36.47)		
< 2.61	481 (70.74)	265 (77.94)	216 (63.53)		
PLR				0.008	0.212
≥ 149.66	154 (22.65)	62 (18.24)	92 (27.06)		
< 149.66	526 (77.35)	278 (81.76)	248 (72.94)		
肿瘤大小/cm				< 0.001	0.276
≥ 5	392 (57.65)	173 (50.88)	219 (64.41)		
< 5	288 (42.35)	167 (49.12)	121 (35.59)		
肿瘤个数/个				0.002	0.243
≥ 2	117 (17.21)	43 (12.65)	74 (21.76)		
< 2	563 (82.79)	297 (87.35)	266 (78.24)		

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示;组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;SMD(标准化均数差)用于评估组间基线特征的平衡性,SMD < 0.1 表示组间差异很小。

2.3 生存分析 FTR 低值组(< 183.86)患者较 FTR 高值组(≥ 183.86)患者在 HCC 根治切除术后有更长的 OS($P < 0.001$)。见表 3,图 2。

表 3 FTR 值对 HCC 患者 OS 的影响

因素	n	总生存率/%		中位生存 时间/月	χ^2	P
		1 年	3 年			
总数	680				43.050	< 0.001
FTR ≥ 183.86	340	78.3	58.8	未达到		
FTR < 183.86	340	93	84.6	未达到		

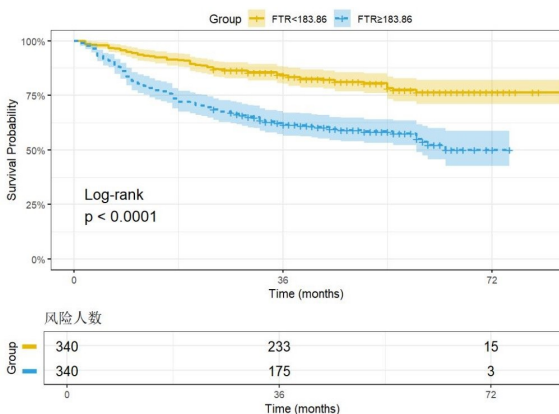


图 2 FTR 对 HCC 患者 OS 的影响

2.4 单因素及多因素 COX 回归分析 采用 COX 比例风险模型分析预后因素。所有变量均以二分类形式纳入 COX 比例风险模型。各变量的具体赋值与参照组设定如下:年龄:比较组为年龄 ≥ 60 岁,参照组为年龄 < 60 岁;性别:比较组为女性,参照组为男性;乙肝表面抗原:比较组为阳性,参照组为阴性;TBIL:比较组为 TBIL $\geq 21 \mu\text{mol/L}$,参照组为 TBIL $< 21 \mu\text{mol/L}$;PA:比较组为 PA $\geq 200 \text{ g/L}$,参照组为 PA $< 200 \text{ g/L}$;ALT:比较组为 ALT $\geq 40 \text{ U/L}$,参照组为 ALT $< 40 \text{ U/L}$;AST:比较组为 AST $\geq 40 \text{ U/L}$,参照组为 AST $< 40 \text{ U/L}$;AFP:比较组为 AFP $\geq 400 \text{ ng/mL}$,参照组为 AFP $< 400 \text{ ng/mL}$;NLR:比较组为 NLR ≥ 2.61 ,参照组为 NLR < 2.61 ;PLR:比较组为 PLR ≥ 149.66 ,参照组为 PLR < 149.66 ;肿瘤大小:比较组为肿瘤大小 $\geq 5 \text{ cm}$,参照组为肿瘤大小 $< 5 \text{ cm}$;肿瘤个数:比较组为肿瘤个数 > 1 个,参照组为肿瘤个数为 1 个;BCLC 分期:比较组为 B/C 期,参照组为 A 期;微血管侵犯:比较组为存在,参照组为不存在;FTR:比较组为 FTR ≥ 183.86 ,参照组为 FTR < 183.86 。HR 表示“比较组”相对于“参照组”的风险比(HR > 1 表示风险增加)首先进行单因素分析,筛选 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素分析。未经分层校正的多因素分析结果显示:性别、PA、AST、BCLC 分期、微血管侵犯及 FTR

为影响 HCC 患者 OS 的独立危险因素。见表 4、表 5。

表 4 单因素 COX 回归分析

变量	风险因素	单因素分析		
		HR	95% CI	P
年龄	年龄≥60 岁	0.775	0.558~1.075	0.127
性别	女性	0.473	0.270~0.829	0.009
HBsAg	HBsAg(+)	1.560	1.040~2.339	0.031
TBIL	TBIL≥21 μmol/L	1.488	1.080~2.050	0.015
PA	PA≥200 g/L	0.397	0.291~0.541	<0.001
ALT	ALT≥40 U/L	1.456	1.109~1.911	0.007
AST	AST≥40 U/L	2.884	2.142~3.882	<0.001
AFP	AFP≥400 ng/mL	2.123	1.616~2.789	<0.001
NLR	NLR≥2.61	2.345	1.784~3.083	<0.001
PLR	PLR≥149.66	2.001	1.499~2.671	<0.001
肿瘤大小	肿瘤大小≥5 cm	2.609	1.909~3.566	<0.001
肿瘤个数	肿瘤个数>1 个	2.015	1.478~2.749	<0.001
BCLC 分期	B/C 期	3.51	2.65~4.64	<0.001
微血管侵犯	微血管侵犯存在	2.635	2.001~3.470	<0.001
FTR	FTR≥183.86	2.570	1.918~3.443	<0.001

表 5 未经分层校正的多因素 COX 回归分析

变量	风险因素	多因素分析		
		HR	95% CI	P
性别	女性(VS 男性)	0.501	0.278~0.897	0.020
HBsAg	HBsAg(+)	0.995	0.653~1.514	0.980
TBIL	TBIL≥21 μmol/L	1.057	0.754~1.481	0.749
PA	PA≥200 g/L	0.542	0.389~0.756	<0.001
ALT	ALT≥40 U/L	0.929	0.679~1.273	0.647
AST	AST≥40 U/L	1.565	1.076~2.278	0.019
AFP	AFP≥400 ng/mL	1.311	0.975~1.761	0.073
NLR	NLR≥2.61	1.323	0.929~1.886	0.121
PLR	PLR≥149.66	1.094	0.769~1.557	0.618
肿瘤大小	肿瘤大小≥5 cm	1.213	0.841~1.749	0.301
肿瘤个数	肿瘤个数>1 个	1.051	0.750~1.472	0.773
BCLC 分期	B/C 期	1.779	1.276~2.480	0.001
微血管侵犯	微血管侵犯存在	1.730	1.282~2.335	<0.001
FTR	FTR≥183.86	1.950	1.443~2.636	<0.001

2.5 比例风险假设验证与处理 采用 Schoenfeld 残差检验评估 COX 模型的比例风险假设,发现 BCLC 分期($\chi^2=4.416, P=0.036$)、微血管侵犯($\chi^2=4.824, P=0.028$)和肿瘤大小分组($\chi^2=5.324, P=0.021$)违反 PH 假设(全局检验 $P=0.318$)。对 BCLC 分期、微血管侵犯和肿瘤大小 3 个违反比例风险假设的变量(Schoenfeld 检验 $P<0.05$)采用分层 COX 模型处理,分层后重新验证显示所有剩余变量均满足 PH 假设(全局检验 $P=0.884$)。见表 6、表 7。

2.6 分层 COX 回归模型(stratified_model)分析影响因素 森林图显示:性别($P=0.02$)、PA($P<0.001$)、AST($P=0.03$)、FTR($P<0.001$)为影响 HCC 患者总生存期的独立危险因素。见图 3。

2.7 时间依赖的 ROC 曲线 预测模型在不同时间点的区分效能如下:1 年生存率预测的 AUC 为 0.693,2

年生存率预测的 AUC 为 0.699,3 年生存率预测的 AUC 为 0.668。见表 8、图 4。

表 6 原始多因素 COX 模型 PH 假设检验结果

变量	χ^2	P	处理方式
性别	1.233	0.269	
PA	1.062	0.303	
BCLC 分期	4.416	0.036	分层处理
微血管侵犯	4.824	0.028	分层处理
HBsAg	1.042	0.307	
AFP	1.982	0.159	
NLR	2.968	0.085	
TBIL	0.002	0.966	
ALT	0.220	0.639	
PLR	2.836	0.092	
肿瘤大小	5.324	0.021	分层处理
肿瘤个数	1.344	0.246	
AST	0.021	0.885	
FTR	0.859	0.354	
全局检验	15.924	0.318	

表 7 分层后多因素 COX 模型 PH 假设验证结果

变量	χ^2	P
性别	0.892	0.354
PA	0.069	0.806
HBsAg	1.803	0.182
AFP	0.139	0.713
NLR	0.867	0.354
TBIL	0.064	0.809
ALT	0.819	0.376
PLR	0.742	0.392
肿瘤个数	0.018	0.896
AST	1.420	0.234
FTR	0.477	0.496
全局检验	5.958	0.884

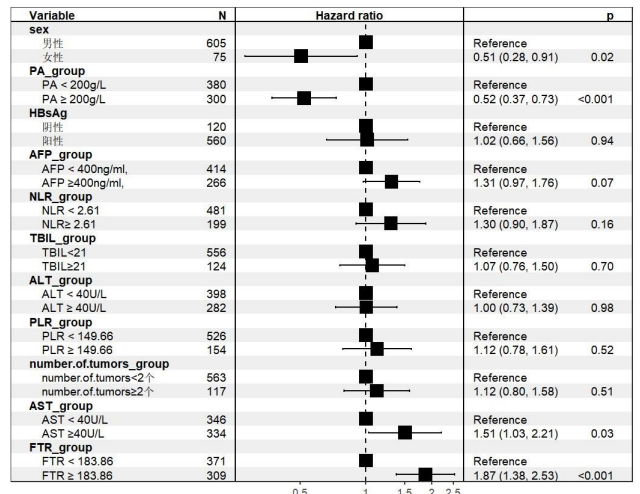


图 3 HCC 患者 OS 风险因素的 COX 回归森林图分析 (分层变量: BCLC、微血管侵犯、肿瘤大小)

表 8 不同时间点预测模型的 ROC 曲线下面积

时间点	AUC 值	95% CI	P
1 年	0.693	0.627~0.753	<0.001
2 年	0.699	0.649~0.751	<0.001
3 年	0.668	0.620~0.714	<0.001

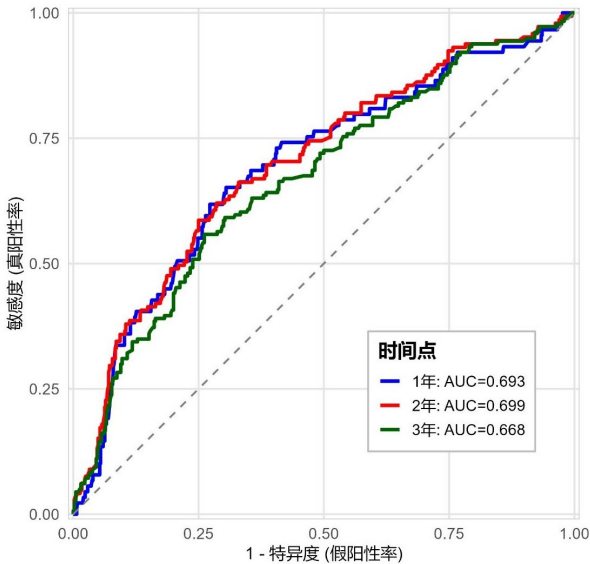


图 4 基于 FTR 预测患者 1 年、2 年、3 年生存率的时间依赖 ROC 曲线 (COX 模型)

3 讨论

除病毒性肝炎、酒精、吸烟等公认致癌因素外,铁过载亦可能成为 HCC 发生发展中不容忽视的诱因。鉴于铁代谢相关指标的变化可能与疾病严重程度相关,并影响 HCC 患者术后预后,本研究通过回顾性临床分析,旨在评估术前 FTR 对 HCC 患者肝切除术后预后的预测价值。研究共纳入 680 例行根治性肝切除术的 HCC 患者,随访至 2023 年 11 月 7 日。

基于 ROC 曲线确定的 FTR 最佳截断值,患者被分为低 FTR 组与高 FTR 组。两组在性别、BCLC 分期、ALT、AST、NLR、PLR、肿瘤数目及肿瘤大小等基线特征上存在显著差异。有研究表明^[16],TRF 表达程度与肝癌的 Child-pugh 分级、BCLC 肝癌分期及转移呈正相关,提示 BCLC 分期与铁代谢状态存在潜在关联。此外,多项研究揭示了铁代谢指标与肝功能及炎症的关联。在一项针对 3 404 名青少年的横断面研究中,研究者发现血清铁蛋白水平及铁含量与 ALT 及 AST 的升高存在正相关关系。这一结果提示,血清铁状态可能与肝脏功能存在一定的关联性^[17]。非小细胞肺癌患者中,血清铁蛋白水平与肿瘤直径、癌胚抗原、糖类抗原 125 及血管内皮生长因子呈正相关^[18]。上述证据共同提示,肝癌 BCLC 分期、AST、ALT 等炎症指标以及肿瘤负荷(大小、数目)均可能与 FTR 水平存在关联,进而影响疾病进程。其潜在机制可归结为:性别、BCLC 分期、ALT、AST、NLR、PLR、肿瘤数目及

肿瘤大小等因素共同激活炎症通路,促进肿瘤进展,并导致肝脏储备功能进一步受损,从而对 FTR 数值产生显著影响。

在多种恶性肿瘤中,SF 水平常异常升高,且其显著升高常与不良预后相关。其机制可能涉及:肿瘤细胞快速增殖损伤正常肝细胞,导致细胞内铁储备释放入血,SF 升高;同时,肝功能减退削弱了铁蛋白清除能力,致使 SF 持续累积。TRF 作为肝脏合成的重要蛋白质,其水平降低常提示肝功能异常。HCC 患者中 TRF 降低的机制主要包括:炎症状态下,网状内皮系统在吞噬过程中消耗具有调理作用的 TRF^[19];肝细胞破坏加剧导致肝脏合成 TRF 能力下降^[20]。这进一步凸显了肝功能状态对慢性肝病预后的关键影响。鉴于 SF 与 TRF 不仅与多种恶性肿瘤及肝病进展转归密切相关,但单独应用评估 HCC 预后存在局限性,本研究提出整合 SF 与 TRF 的比值—FTR。该指标计算简便(外周血清 SF 浓度/TRF 浓度),综合考虑了检测成本、可操作性及经济效益,旨在提升 HCC 术后预后评估效能。HCC 进展过程中,FTR 水平呈现动态变化。本研究生存分析(Kaplan-Meier 法)显示,低 FTR 组患者的 OS 显著优于高 FTR 组。其潜在机制可能为:随着 HCC 进展,肿瘤增殖转移导致正常细胞死亡,细胞内铁释放入血,SF 升高;肝损伤加剧导致 TRF 合成减少;同时,SF 与 TRF 均属急性期反应蛋白,其血清浓度随肿瘤进展而变化。FTR 的动态变化最终影响了患者预后。

单因素及多因素 COX 回归分析初步识别性别、PA、AST、BCLC 分期、微血管侵犯及 FTR 为影响 OS 的独立危险因素。然而,比例风险(PH)假设检验(Schoenfeld 检验)显示 BCLC 分期、微血管侵犯及肿瘤大小违反 PH 假设。对此,采用分层 COX 模型处理这 3 个变量,分层后验证剩余变量(性别、PA、AST、FTR)均满足 PH 假设,最终确认性别、PA、AST、FTR 为分层校正后影响 OS 的独立危险因素。时间依赖性 ROC 曲线评估了基于 FTR 构建的分层 COX 模型的预测效能。量化分析表明,该模型对 1 年、2 年、3 年生存率的预测区分度 AUC 分别是 0.693、0.699、0.668,未能达到高度预测水平(AUC>0.8),潜在原因在于,本研究属于单中心回顾性临床研究,不可避免存在患者选择偏倚及术后随访依从性欠佳的问题。所采集的数据仅纳入术前静态指标,缺乏术后及治疗后的动态随访数据。此外,鉴于 FTR 作为评估 HCC 切除术后预后的指标,其易受炎症及营养状态的影响,且尚未进行外部验证,因此该指标的特异性可能具有一定的局限性。但所有时间点 AUC 均显著高于随机线,提示其对中期生存结局具有一定临床应用潜力。未来研究可考虑将 FTR 与影像组学、循环肿瘤 DNA 等动态指标相整合,以构建联合预测模型,从而增强模型的预测

区分度。

现有研究支持本研究部分发现:荟萃分析表明低 PA 水平与肝癌患者不良预后显著相关,并可用于预测结直肠癌复发^[21];AST 与淋巴细胞比值被证实可作为姑息治疗 HCC 患者的独立预测因子^[22],提示 AST 这一常用肝炎标志物在 HCC 预后预测中具有一定价值。值得注意的是,分层 COX 多因素分析显示,FTR 对 OS 的相对危险度(HR=1.87)高于性别、PA、AST 等其他独立因素,进一步凸显了 FTR 在评估 HCC 术后预后中的相对重要性及其与预后的潜在强关联。值得注意的是,此前中南大学湘雅医院的回顾性研究($n=239$)指出 NLR 和 PLR 是 HCC 切除术后独立的预后因素^[23]。而本研究中,尽管单因素分析显示 NLR、PLR 与 OS 显著相关,但在多因素分析中未成为独立预后因素。这种差异的可能原因在于:既往研究纳入患者时多数已出现肿瘤复发,且样本量较小;本研究则包含部分尚未复发的患者,这或许影响了炎症指标在预后预测中的作用权重。

本研究结果表明,接受根治性切除术的 HCC 患者中,FTR 低值组 OS 更长。性别、PA、AST 及 FTR 被确定为影响术后 OS 的独立预后因素,其中 FTR 展现出相对较高的预测价值。

参考文献:

- [1] 滕熠,张晓丹,夏昌发,等. 中国与全球癌症发病、死亡和患病对比及其预测分析:GLOBOCAN 2022 数据解读[J]. 中华肿瘤防治杂志,2024,31(23):1413-1420.
- [2] WANG Z X, QIN H J, LIU S, et al. Precision diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J, 2023, 136(10): 1155-1165.
- [3] BROWN Z J, TSILIMIGRAS D I, RUFF S M, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. JAMA Surg, 2023, 158(4): 410-420.
- [4] 张鹏波,黄志勇. 肝癌肝切除技术的发展与科学肝切除理念[J]. 临床外科杂志,2025,33(5):553-555.
- [5] ZOU H M, LI M, LEI Q, et al. Economic burden and quality of life of hepatocellular carcinoma in greater China: a systematic review [J]. Front Public Health, 2022, 10: 801981.
- [6] GWENZI T, SCHROTZ-KING P, ANKER S C, et al. Prognostic value of post-operative iron biomarkers in colorectal cancer: population-based patient cohort[J]. Br J Cancer, 2024, 131(7): 1195-1201.
- [7] KANE S F, ROBERTS C, PAULUS R. Hereditary hemochromatosis: rapid evidence review [J]. Am Fam Physician, 2021, 104(3): 263-270.
- [8] HSU C C, SENUSSI N H, FERTRIN K Y, et al. Iron overload disorders[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(8): 1842-1854.
- [9] ÜLGER Y, DELIK A. Prognostic value of international normalized ratio-to-albumin ratio and ferritin level in

chronic liver patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Cancer, 2022, 53(4): 1028-1033.

- [10] KIM J D, LIM D M, PARK K Y, et al. Serum transferrin predicts new-onset type 2 diabetes in Koreans: a 4-year retrospective longitudinal study[J]. Endocrinol Metab, 2020, 35(3): 610-617.
- [11] ZHAO L J, ZOU Y T, ZHANG J L, et al. Serum transferrin predicts end-stage Renal Disease in Type 2 Diabetes Mellitus patients[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(14): 2113-2124.
- [12] BROWN R A M, RICHARDSON K L, KABIR T D, et al. Altered iron metabolism and impact in cancer biology, metastasis, and immunology[J]. Front Oncol, 2020, 10: 476.
- [13] DENK D, GRETEN F R. Inflammation: the incubator of the tumor microenvironment[J]. Trends Cancer, 2022, 8(11): 901-914.
- [14] FERNANDES Q, INCHAKALODY V P, BEDHIAFI T, et al. Chronic inflammation and cancer; the two sides of a coin[J]. Life Sci, 2024, 338: 122390.
- [15] WANG J S, WU Z Y, ZHU M, et al. ROS induced pyroptosis in inflammatory disease and cancer[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1378990.
- [16] 王珊珊,汪静,张浩,等. 肝细胞癌中膜铁转运蛋白的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(5): 772-775.
- [17] PAN J L, LIAO Y H, HUANG Q, et al. Associations between serum ferritin, iron, and liver transaminases in adolescents: a large cross-sectional study[J]. Nutr Hosp, 2023, 40(5): 949-959.
- [18] 彭凤翔,高蓉梅,李永春,等. 非小细胞肺癌患者血清铁蛋白表达水平及其对微血管侵犯预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(2): 171-175.
- [19] CHEN M Y, JUENGPANICH S, HU J H, et al. Prognostic factors and predictors of postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolization benefit in patients with resected hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(10): 1042-1055.
- [20] LEE S, JEON H, SHIM B. Prognostic value of ferritin-to-hemoglobin ratio in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(7): 1717-1725.
- [21] HUANG Z, CAI P Z, ZHAO Y M, et al. Preoperative C-reactive protein to prealbumin ratio is independently associated with prognosis in patients with resectable colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2022, 125(8): 1238-1250.
- [22] AMOROSO M, AUGUSTIN S, MOOSMANG S, et al. Non-invasive biomarkers prognostic of decompensation events in NASH cirrhosis: a systematic literature review [J]. J Mol Med, 2024, 102(7): 841-858.
- [23] WANG D, BAI N, HU X, et al. Preoperative inflammatory markers of NLR and PLR as indicators of poor prognosis in resectable HCC[J]. PeerJ, 2019, 7: e7132.

收稿日期:2025-11-28;修回日期:2026-01-28

(本文编辑 覃黎黎)