·肝脏肿瘤·

DOI：10.12449/JCH241015

850例单中心肝细胞癌患者的临床特征与预后分析

任　朦[1,2,3]，杨　益[4]，李紫明[4]，张仁谦[1,2,3]，施雨峰[4]，陶军秀[1,2,3]

1 湖北省中医院肝病研究所，中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室，武汉 430061
2 湖北中医药大学附属医院，武汉 430061
3 湖北省中医药研究院，武汉 430074
4 湖北中医药大学中医学院，武汉 430065

通信作者：陶军秀，2547467429@qq.com（ORCID：0000-0003-2172-8925）

摘要：目的　探讨肝细胞癌（HCC）的临床特征及其预后。**方法**　收集2014年12月—2022年5月湖北省中医院收治的850例HCC患者病历资料，分析其临床及预后特征。计数资料组间比较采用χ^2检验，Kaplan-Meier计算生存时间和生存率，Log-rank检验比较基线特征的生存期差异。**结果**　850例HCC患者，以男性为主（82.6%），首诊中位年龄58.0（49.0～66.0）岁，50～69岁年龄段占比最高（59.8%）。HBV感染占比最高（77.4%），首诊74.2%患者合并肝硬化，49.2%有门静脉癌栓，20.2%肝外转移，以肺部转移占比最高（44.2%，76/172）。巴塞罗那分期（BCLC）A（0）、B、C、D期分别为20.4%、22.5%、41.5%、15.6%。患者性别（χ^2=16.631，P=0.001）、年龄段（χ^2=24.261，P=0.019）、居住地（χ^2=39.776，P<0.001）、是否有病毒性肝炎（χ^2=8.338，P=0.040）、首诊前是否规律抗病毒（χ^2=26.140，P<0.001）的BCLC分期总体分布差异均有统计学意义。随访到489例患者的生存时间，总体中位生存时间19.99个月（95%*CI*：14.86～25.12），1、3、5、10年总体累积生存率分别为60.7%、39.9%、29.4%、22.7%。不同年龄段（χ^2=13.452，P=0.009）、病毒性肝炎病史（χ^2=6.123，P=0.013）、首诊前是否规律抗病毒（χ^2=15.505，P<0.001）、合并2型糖尿病（χ^2=9.820，P=0.002）、肿瘤个数（χ^2=57.713，P<0.001）、肿瘤最大直径（χ^2=41.862，P<0.001）、门静脉癌栓（χ^2=293.909，P<0.001）、首诊肝外转移（χ^2=118.329，P<0.001）、BCLC分期（χ^2=465.638，P<0.001）、手术切除（χ^2=78.860，P<0.001）、局部治疗（χ^2=36.216，P<0.001）、免疫检查点抑制剂和/或抗肿瘤血管生成治疗（χ^2=7.182，P=0.007）、中药汤剂治疗（χ^2=30.050，P<0.001）、不同综合治疗方案（χ^2=13.221，P=0.004）的生存时间有差异。259例（30.5%）患者记录了无进展生存期，无进展中位生存时间为10.98个月（95%*CI*：8.54～13.42）。**结论**　HCC患者在性别、年龄、居住地、是否有病毒性肝炎、首诊前规律抗病毒、肿瘤特征、治疗方式、预后均存在流行病学特征，早期发现率低、总体生存时间短，急需开展早筛、早诊、早治工作。

关键词：癌，肝细胞；肿瘤治疗方案；无进展生存期；预后

基金项目：湖北省重大研发计划项目（2023BCB126）；湖北省公共卫生领军人才培养计划（鄂卫通〔2021〕73号）

Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma: A single-center study of 850 cases

REN Meng[1,2,3], *YANG Yi*[4], *LI Ziming*[4], *ZHANG Renqian*[1,2,3], *SHI Yufeng*[4], *TAO Junxiu*[1,2,3]. (*1. Institute of Liver Diseases, Hubei Key Laboratory of Theoretical and Applied Research of Liver and Kidney in Traditional Chinese Medicine, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2. The Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 3. Hubei Academy of Chinese Medicine, Wuhan 430074, China; 4. College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China*)

Corresponding author: TAO Junxiu, 2547467429@qq.com (*ORCID: 0000-0003-2172-8925*)

Abstract: Objective　To investigate the clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods**　Medical records were collected from 850 HCC patients who were admitted to Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from December 2014 to May 2022, and their clinical and prognostic features were analyzed. The chi-square test were used for

comparison of categorical data between groups; the Kaplan-Meier method was used to calculate survival time and survival rate, and the log-rank test was used for comparison of survival time based on baseline features. **Results** Among the 850 HCC patients, male patients accounted for 82.6%, and the median age at initial diagnosis was 58.0 (49.0, 66.0) years, with the highest proportion of patients aged 50—69 years (59.8%). The patients with HBV infection accounted for the highest proportion of 77.4%; at initial diagnosis, 49.2% of the patients had portal vein tumor thrombus, and 20.2% of the patients had extrahepatic metastasis, among which pulmonary metastasis accounted for the highest proportion of 44.2% (76/172). The patients with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A (0), B, C, and D HCC accounted for 20.4%, 22.5%, 41.5%, and 15.6%, respectively. There was a significant difference in the distribution of BCLC stages between different groups based on sex (χ^2=16.631, P=0.001), age (χ^2=24.261, P=0.019), place of residence (χ^2=39.776, P<0.001), presence or absence of viral hepatitis (χ^2=8.338, P=0.040), and presence or absence of regular antiviral therapy before initial diagnosis (χ^2=26.140, P<0.001). Follow-up was performed for 489 patients till death, with a median survival time of 19.99 months (95% confidence interval [*CI*]: 14.86—25.12), and the 1-, 3-, 5-, and 10-year cumulative survival rates were 60.7%, 39.9%, 29.4%, and 22.7%, respectively. There was a significant difference in survival time between different groups based on age (χ^2=13.452, P=0.009), history of viral hepatitis (χ^2=6.123, P=0.013), regular antiviral therapy before initial diagnosis (χ^2=15.505, P<0.001), comorbidity with type 2 diabetes (χ^2=9.820, P=0.002), the number of tumors (χ^2=57.713, P<0.001), maximum tumor diameter (χ^2=41.862, P<0.001), portal vein tumor thrombus (χ^2=293.909, P<0.001), extrahepatic metastasis at initial diagnosis (χ^2=118.329, P<0.001), BCLC stage (χ^2=465.638, P<0.001), surgical resection (χ^2=78.86, P<0.001), local treatment (χ^2=36.216, P<0.001), immune checkpoint inhibitor treatment and/or anti-tumor angiogenesis therapy (χ^2=7.182, P=0.007), traditional Chinese medicine decoction treatment (χ^2=30.050, P<0.001), and comprehensive treatment regimens (χ^2=13.221, P=0.004). Progression-free survival (PFS) was recorded for 259 patients (30.5%), with a median PFS of 10.98 months (95%*CI*: 8.54—13.42). **Conclusion** HCC patients exhibit epidemiological characteristics in terms of sex, age, place of residence, presence or absence of viral hepatitis, regular antiviral therapy before initial diagnosis, tumor characteristics, treatment modality, and prognosis, with a low early detection rate and a short overall survival time, and therefore, it is urgent to perform early screening, early diagnosis, and early treatment.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Antineoplastic Protocols; Progression-Free Survival; Prognosis

Research funding: Hubei Provincial Major R & D Program Projects (2023BCB126); Public Health Leading Talents Training Program of Hubei Province (E weitong [2021] No. 73)

原发性肝癌(简称肝癌)是全球癌症相关死亡的主要原因之一。据世界卫生组织估计,2020年全球约有905 677例肝癌新发病例,约830 180例死于肝癌[1]。肝细胞癌(HCC)是肝癌的主要病理学类型,占75%~85%[2]。HCC是全球癌症死亡的第三大原因,5年相对生存率为18%[3]。据国家癌症中心公布的2016年中国恶性肿瘤流行数据[4]显示,我国肝癌发病率位居恶性肿瘤第4位,死亡率居第2位。HBV感染是HCC的首要病因,尤其在东亚及非洲国家[5]。近年来,随着诊疗技术的提升,接受根治性治疗的巴塞罗那临床分期(BCLC)0或A期的肝癌患者,其5年总生存率可高达69.0%~86.2%,手术切除患者的5年总生存率56.9%[6]。目前我国肝癌患者的5年总体生存率为12.1%[7],肝癌处于"高发病,低生存"的现状。因此,对HCC人群的临床特征及其预后进行分析,有助于HCC的筛查与临床诊疗。本研究对HCC患者的病历资料进行回顾性分析,并对HCC患者的预后信息进行随访,以期为HCC人群的临床诊疗与管理提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 使用的病历资料来自湖北省中医院信息系统病历记录,于2022年6月采集了2014年12月1日—2022年5月31日该院收治的全部肝癌患者的医疗信息。

1.2 研究对象 从电子病历系统导出2014年12月—2022年5月在该院住院治疗的850例HCC患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》[8]的诊断标准;(2)临床病历资料完整,包括临床诊断信息、治疗方案等。排除标准:(1)转移性肝癌;(2)肝内胆管癌、混合型肝细胞癌-胆管癌等其他病理类型的肝癌;(3)首诊后生存期不超过7天。

1.3 数据收集 (1)基线时间点设定为患者首次确诊HCC的时间,并据此时间点收集其他数据资料。(2)基线

临床数据：①一般资料，包括性别、年龄、居住地、吸烟、饮酒、首诊前规律抗病毒治疗、既往病史；②病原学，包括HBV、HCV等；③首诊时肿瘤学指标，包括BCLC分期、肿瘤个数、肿瘤大小、门静脉癌栓、肝外转移等；④Child-Pugh肝功能分级。(3)确诊后的临床治疗方案，包括根治治疗、局部治疗、免疫检查点抑制剂和/或抗肿瘤血管生成治疗(以下简称“靶免治疗”)、中医药治疗等。其中确诊后电子病历记录服用预防肿瘤复发转移、减毒增效的中药汤剂≥3个月，定义为中药汤剂组。(4)无进展生存期(progression free survival，PFS)及生存状态。(5)随访：电子病历出院记录存活的HCC患者，随访截止时间为2023年9月1日。

1.4 质量控制 (1)制定数据录入方案，形成规范录入文件；(2)选择具备临床诊疗经验的医生/肝病专业研究生进行数据录入；(3)数据录入前统一培训；(4)采用EpiData3.1软件进行数据录入，双人核对；(6)疾病分期由2名主治以上医生评判，存异的报由副主任及以上级别医师进行评判，本文HCC分期均指首诊BCLC分期；(6)专职数据管理员进行数据清洗和比对。

1.5 统计学方法 使用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，偏态分布的计量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示；计数资料组间比较采用χ^2检验。采用Kaplan-Meier计算生存时间和生存率，并绘制生存曲线，Log-rank检验比较组间差异。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入850例HCC患者(图1)，其中男702例(82.6%)，女148例(17.4%)，男女比例约为4.7∶1。年龄24～91岁，中位确诊年龄58.0(49.0～66.0)岁，男性57.0(49.0～65.0)岁，女性62.0(52.3～69.0)岁。以50～69岁占比最高，达59.8%；以城市居民占比最高，达57.1%；合并糖尿病118例(13.9%)，高血压204例(24.0%)(表1)。

2.2 病原学及肝硬化 单一HBV感染者658例(77.4%)，单一HCV感染者60例(7.1%)，HBV合并HCV感染者10例(1.2%)，无HBV和HCV感染者122例(14.4%)(HBV核心抗体阳性患者39例，占32.0%)。合并肝硬化患者共631例(74.2%)，其中HBV相关肝硬化患者468例(74.2%)，HCV相关肝硬化患者48例(7.6%)，HBV、HCV合并感染相关肝硬化患者8例(1.3%)，酒精性肝硬化患者25例(4.0%)，血吸虫性肝硬化患者11例(1.7%)，HBV(或HCV)感染合并酒精性肝硬化患者9例(1.4%)，HBV(或HCV)感染合并血吸虫性肝硬化患者26例(4.1%)，自身免疫性肝病等相关肝硬化患者6例(1.0%)，不明原因肝硬化患者30例(4.8%)。

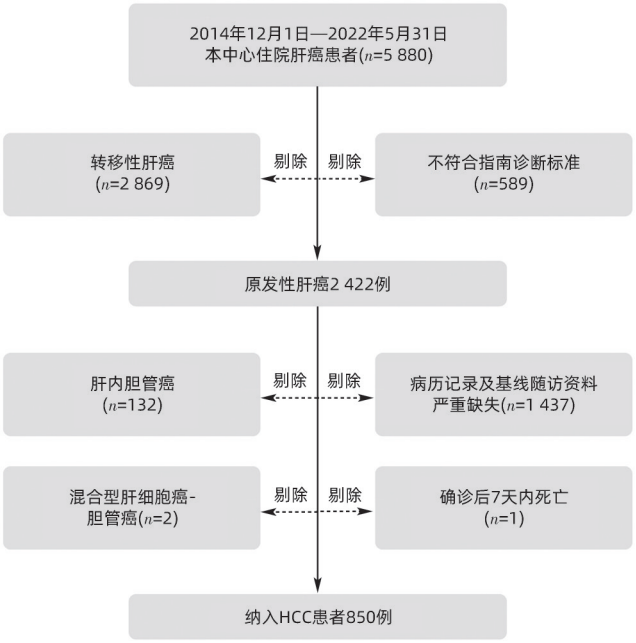

图1 患者筛选流程

Figure 1 Patient screening flow chart

2.3 首诊时肿瘤学特征 850例患者中，276例记录了肿瘤个数，其中36.9%(102/276)患者单个病灶，4.7%(13/276)患者2～3个病灶，28.3%(78/276)患者4个及以上病灶，30.1%(83/276)患者巨块或弥漫性病灶。188例记录了肿瘤最大直径，≤3 cm占19.7%(37/188)，3～5 cm占17.5%(33/188)，5～10 cm占22.9%(43/188)，>10 cm占39.9%(75/188)。49.2%(418/850)患者有门静脉癌栓，20.2%(172/850)患者有肝外转移，其中以肺转移占比最高(44.2%，76/172)，其次为淋巴结，占36.0%(62/172)。BCLC分期以C期为主，A(0)期173例(20.4%)，B期191例(22.5%)，C期353例(41.5%)，D期133例(15.6%)。性别(χ^2=16.631，P=0.001)、年龄段(χ^2=24.261，P=0.019)、居住地(χ^2=39.776，$P<0.001$)、病毒性肝炎(χ^2=8.338，P=0.040)、首诊前规律抗病毒(χ^2=26.140，$P<0.001$)在BCLC分期总体分布上均存在统计学差异(表1)。

2.4 临床治疗方案 850例HCC患者中，50例(5.9%)治疗缺失(转院治疗)，109例(12.8%)患者仅对症支持治疗(如止痛、退黄、利尿等)，691例(81.3%)记录了针对肿瘤的治疗方案。25.9%(207/800)患者进行了肝切除术；59.0%(472/800)患者进行局部治疗；29.9%(239/800)有靶免治疗；54.1%(433/800)患者接受中药汤剂治疗，其中抗肿瘤综合治疗占46.3%(370/800)。

表1 850例不同特征首诊HCC患者的BCLC分期分布情况

Table 1 BCLC stage distribution of 850 HCC patients with different characteristics at first diagnosis

项目	总计	A(0)期(*n*=173)	B期(*n*=191)	C期(*n*=353)	D期(*n*=133)	χ^2值	*P*值
性别[例(%)]						16.631	0.001
男	702(82.6)	133(76.9)	148(77.5)	313(88.7)	108(81.2)		
女	148(17.4)	40(23.1)	43(22.5)	40(11.3)	25(18.8)		
年龄[例(%)]						24.261	0.019
<40岁	65(7.6)	9(5.2)	6(3.1)	39(11.0)	11(8.3)		
40～49岁	149(17.5)	35(20.2)	31(16.2)	63(17.8)	20(15.0)		
50～59岁	256(30.1)	55(31.8)	63(33.0)	101(28.6)	37(27.8)		
60～69岁	252(29.6)	53(30.6)	59(30.9)	106(30.0)	34(25.6)		
≥70岁	128(15.1)	21(12.1)	32(16.8)	44(12.5)	31(23.3)		
居住地[例(%)]						39.776	<0.001
城市	485(57.1)	110(63.6)	120(62.8)	162(45.9)	93(69.9)		
城镇	192(22.6)	41(23.7)	40(20.9)	89(25.2)	22(16.5)		
农村	173(20.4)	22(12.7)	31(16.2)	102(28.9)	18(13.5)		
吸烟[例(%)]						7.427	0.059
否	588(69.2)	119(68.8)	147(25.0)	233(66.0)	89(66.9)		
是	262(30.8)	54(31.2)	44(16.8)	120(34.0)	44(33.1)		
饮酒[例(%)]						6.499	0.090
否	584(68.7)	127(73.4)	134(70.2)	243(68.8)	80(60.2)		
是	266(31.3)	46(26.6)	57(29.8)	110(31.2)	53(39.8)		
病毒性肝炎[例(%)]						8.338	0.040
无	122(14.4)	18(10.4)	31(16.2)	45(12.7)	28(21.1)		
有	728(85.6)	155(89.6)	160(83.8)	308(87.3)	105(78.9)		
首诊前规律抗病毒[例(%)][1)]						26.140	<0.001
否	532(73.1)	91(58.7)	112(70.0)	245(79.5)	84(80.0)		
是	196(26.9)	64(41.3)	48(30.0)	63(20.5)	21(20.0)		
肝硬化[例(%)]						0.823	0.844
无	219(25.8)	44(25.4)	53(27.7)	91(25.8)	31(23.3)		
有	631(74.2)	129(74.6)	138(72.3)	262(74.2)	102(76.7)		
糖尿病[例(%)]						3.373	0.338
无	732(86.1)	150(86.7)	168(88.0)	306(86.7)	108(81.2)		
有	118(13.9)	23(13.3)	23(12.0)	47(13.3)	25(18.8)		
高血压[例(%)]						1.065	0.786
无	646(76.0)	136(78.6)	145(75.9)	267(75.6)	98(73.7)		
有	204(24.0)	37(21.4)	46(24.1)	86(24.4)	35(26.3)		

注：1)728例患者进行了病毒性治疗。

2.5 生存特征 课题组对850例患者进行结局随访，随访时间截止到2023年9月1日。至随访结束，共147例(18.4%)患者存活，624例(78.0%)患者死亡(其中282例获知死亡日期)，79例(9.9%)患者失访。共随访到489例完整生存时间，生存时间最长229.15个月，最短9天。总体中位生存时间19.99个月(95%*CI*：14.86～25.12)，1、3、5、10年总体累积生存率分别为60.7%、39.9%、29.4%、22.7%。不同年龄段(χ^2=13.452，*P*=0.009)、有病毒性肝炎(χ^2=6.123，*P*=0.013)、首诊前规律抗病毒(χ^2=15.505，*P*<0.001)、合并2型糖尿病(χ^2=9.820，*P*=0.002)、肿瘤个数(χ^2=57.713，*P*<0.001)、肿瘤大小(χ^2=41.862，*P*<0.001)、门静脉癌栓(χ^2=293.909，*P*<0.001)、有肝外转移(χ^2=118.329，*P*<0.001)、不同BCLC分期(χ^2=465.638，*P*<0.001)、手术切除(χ^2=78.860，*P*<0.001)、局部治疗(χ^2=36.216，*P*<0.001)、靶免治疗(χ^2=7.182，*P*=0.007)、中药汤剂治疗(χ^2=30.050，*P*<0.001)、不同综合治疗方案(χ^2=13.221，*P*=0.004)的生存时间均有差异(表2)。259例(30.5%)HCC患者记录了第一次疾病进展情况，以新发和肿瘤转移为主，分别占39.8%(103/259)、38.6%(100/259)，无进展中位生存时间10.98个月(95%*CI*：8.54～13.42)，1、3、5、10年累积无进展生存率分别为47.5%、16.2%、10.0%、2.7%，不同分期无进展生存分析详见表3。BCLC A期的HCC患者生存时间、PFS均明显高于B、C、D分期(*P*值均<0.001)(图2、3)。

表2 489例首诊不同基线特征患者的生存分析

Table 2 Survival analysis in 489 patients with different baseline characteristics at first diagnosis

项目	例数(%)	中位生存时间(月)	95%*CI*	χ^2值	*P*值	累积生存率(%)			
						1年	3年	5年	10年
性别				0.861	0.354				
男	390(79.8)	19.23	13.19~25.28			59.7	39.9	27.4	21.5
女	99(20.2)	20.84	11.79~29.89			64.6	40.1	37.2	27.3
年龄				13.452	0.009				
<40岁	25(5.1)	18.15	11.49~24.81			68.0	32.0	20.0	15.0
40~49岁	78(16.0)	40.34	20.17~60.51			74.4	53.9	41.6	38.4
50~59岁	141(28.8)	18.51	3.64~33.38			54.6	42.0	30.3	24.5
60~69岁	161(32.9)	20.98	12.63~29.33			62.1	37.7	27.4	14.9
≥70岁	84(17.2)	12.85	5.39~20.31			53.6	30.6	24.5	21.0
居住地				1.212	0.546				
城市	327(66.9)	20.98	13.61~28.35			59.9	40.9	29.3	21.3
城镇	96(19.6)	20.65	10.84~30.46			66.7	40.3	32.7	27.9
农村	66(13.5)	13.94	7.82~20.06			56.1	34.7	25.1	25.1
吸烟				0.101	0.750				
否	342(69.9)	19.30	13.53~25.07			62.9	39.6	29.5	22.9
是	147(30.1)	19.99	7.21~32.77			55.8	40.9	29.5	21.4
饮酒				1.739	0.187				
否	342(69.9)	20.98	14.82~27.14			63.7	41.3	30.9	24.7
是	147(30.1)	14.30	7.53~21.07			53.7	36.8	25.8	14.6
病毒性肝炎				6.123	0.013				
否	86(17.6)	18.51	14.86~22.16			59.3	26.1	19.2	–
是	403(82.4)	21.60	13.32~29.88			61.2	43.1	31.8	24.3
首诊前规律抗病毒[1)]				15.505	<0.001				
否	288(71.5)	13.25	9.52~17.30			54.5	37.1	27.3	20.3
是	115(28.5)	48.08	36.05~60.09			77.4	58.0	42.8	34.6
首诊肝硬化				1.231	0.267				
无	133(27.2)	20.98	6.80~35.16			60.2	44.5	31.0	29.3
有	256(72.8)	19.30	13.52~25.09			61.0	38.2	28.9	20.3
合并2型糖尿病				9.820	0.002				
否	414(84.7)	22.98	16.40~29.56			62.1	43.6	31.9	24.0
是	75(14.3)	13.81	6.59~21.03			53.3	20.5	15.8	15.8
合并高血压				1.602	0.206				
否	372(76.1)	21.93	15.73~28.13			61.8	41.5	30.9	23.9
是	117(23.9)	16.08	10.90~21.26			57.3	34.8	24.9	18.1
肿瘤个数[2)]				57.713	<0.001				
≤3个	84(49.4)	133.25	33.13~233.37			83.3	70.2	63.0	54.4
≥4个	44(25.9)	6.97	2.24~11.71			40.9	14.4	14.4	–
巨块或弥漫性	42(24.7)	7.04	3.39~10.69			40.5	15.6	11.7	–
肿瘤最大直径[3)]				41.862	<0.001				
≤5 cm	53(44.9)	133.25	57.49~209.01			90.6	77.6	74.4	62.7
5~10 cm	28(23.7)	12.85	0.00~38.40			53.6	42.6	33.2	–
>10 cm	37(31.4)	7.89	3.11~12.67			43.2	14.8	9.9	–
门静脉癌栓				293.909	<0.001				
无	302(61.8)	57.17	44.22~70.13			82.8	61.8	47.1	36.0
有	187(38.2)	5.92	4.68~7.16			25.1	4.5	0.7	–
首诊肝外转移				118.329	<0.001				
无	400(81.8)	31.17	22.93~39.41			67.8	47.9	35.8	27.5
有	89(18.2)	5.98	2.78~9.19			29.2	3.5	0.0	0.0

续表

Table 2 continued

项目	例数(%)	中位生存时间(月)	95%*CI*	χ^2值	*P*值	累积生存率(%)			
						1年	3年	5年	10年
BCLC分期				465.638	<0.001				
A(0)	130(26.6)	133.25	77.68～188.82			96.2	83.9	75.8	57.7
B	132(27.0)	41.95	35.50～48.35			84.1	56.5	30.8	-
C	151(30.9)	7.79	6.60～8.98			34.4	5.9	1.0	-
D	76(15.5)	2.79	1.91～3.67			11.8	2.6	0.0	0.0
手术切除[4)]				78.860	<0.001				
无	356(74.0)	12.00	9.03～14.97			50.0	27.4	18.3	10.4
有	125(26.0)	92.65	40.16～145.15			92.0	75.3	59.3	49.7
局部治疗[5)]				36.216	<0.001				
无	188(39.4)	7.96	5.11～10.81			43.6	25.9	19.4	16.7
有	289(60.6)	32.28	24.72～39.84			71.6	48.1	34.9	25.8
靶免治疗[6)]				7.182	0.007				
无	325(68.3)	14.33	9.87～18.79			54.2	35.9	25.8	21.3
有	151(31.7)	29.95	19.54～40.36			74.2	46.3	35.0	22.9
中药汤剂				30.050	<0.001				
无	221(45.2)	9.27	6.31～12.23			46.6	27.9	21.0	16.4
有	268(54.8)	34.68	26.44～42.92			72.9	49.9	36.4	27.9
抗肿瘤综合治疗方案[7)]				13.221	0.004				
局部+靶免	42(17.9)	20.98	13.85～28.11			66.7	30.7	23.4	0.0
局部+中药	95(40.4)	38.89	28.03～49.75			80.0	54.1	37.1	22.8
靶免+中药	22(9.4)	19.20	6.72～31.69			72.7	44.3	35.5	0.0
局部+靶免+中药	76(32.3)	53.42	28.76～78.08			85.5	63.1	46.9	41.1

注：1)403例患者进行了病毒性治疗；2)肿瘤个数共统计170例；3)肿瘤最大直径共统计118例；4)手术切除481例；5)局部治疗477例；6)靶免治疗476例；7)抗肿瘤综合治疗方案235例；-表示数据未获得。

表3 259例患者BCLC不同分期无进展生存的生存分析

Table 3 Survival analysis of 259 patients with different stages of BCLC progression-free survival

分期	例数	PFS中位生存时间(月)	95%*CI*	累积无进展生存率(%)			
				1年	3年	5年	10年
BCLC A(0)	79	21.93	17.92～25.94	73.4	34.2	21.5	6.3
BCLC B	86	13.61	10.24～16.98	57.0	14.0	9.3	2.3
BCLC C	78	6.44	5.12～7.76	17.9	2.6	1.3	0.0
BCLC D	16	4.37	2.70～6.04	12.5	6.3	0.0	0.0

3 讨论

中国的肝癌负担占全球一半，HCC的发病存在性别差异，根据国家癌症中心2016年肿瘤登记数据[3]，中国74.3%(288 800例)的肝癌患者为男性，位居男性恶性肿瘤发病第2位，男女发病比例为2.9∶1。本研究男女比例为4.7∶1，与中国最新男女发病比例略有差异，可能与不同性别患者就诊中医院意愿相关。同时，HCC发病年龄以40岁以上为主，尤以50～69岁(59.8%)占比最高，比国际上HCC确诊年龄(60～70岁)略有提前[9]，可能与我国HCC患者以HBV感染为主要病因有关。本研究HCC以城市居民为主(57.1%)，与报道的城市地区肝癌年龄标化发病率低于农村地区(16.3/10万 vs 19.3/10万)不符[10]，可能与医保政策有关。

HBV和HCV感染是导致肝癌的两大主要原因，约占全球肝癌病例的80%[11]。本研究病毒性肝炎感染者730例，占比85.6%，与国际报道近似。其中单一HBV感染者658例，占比77.4%，远高于我国的56%[12]，可能与我国各省份HBV感染率不同有关。一项大型、多中心、多种族的回顾性队列研究[13]结果表明：接受抗病毒治疗的

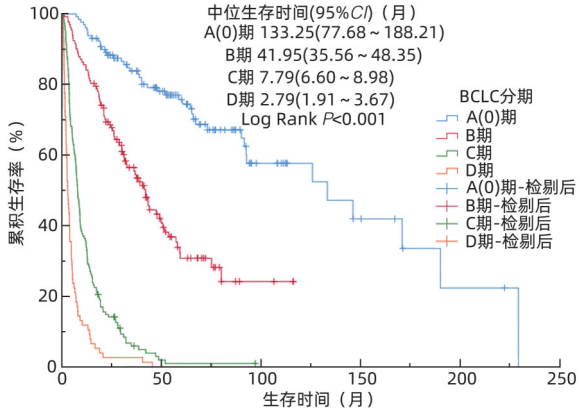

图2　489例HCC患者不同分期的生存曲线

Figure 2　Survival curves of 489 HCC patients at different stages

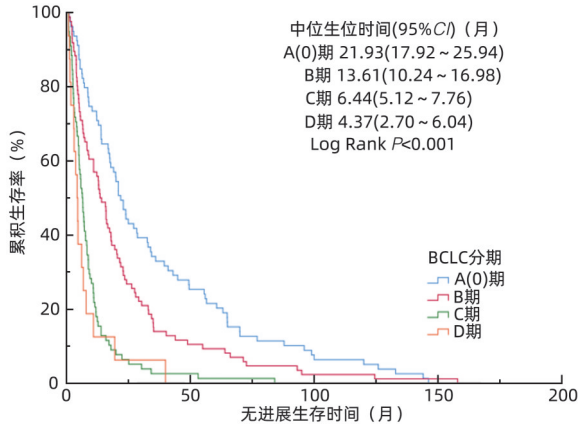

图3　259例HCC患者不同分期的无进展生存曲线

Figure 3　Survival curves of 259 HCC patients at different stages without progression

慢性乙型肝炎(CHB)患者5、10和15年HCC发生率分别为2.5%、3.9%和9.4%，显著低于未经治疗的CHB患者，且抗病毒治疗可降低CHB患者70%的肝癌发生风险。对于CHB患者，持续的病毒复制是HCC发生的高风险因素，本研究中CHB相关HCC患者在首诊前进行抗病毒治疗者较少，占比仅26.9%，提示社区或医院应加强对CHB患者的筛查、规律抗病毒治疗健康宣教，有效抑制HBV复制，减轻肝脏炎症坏死、有效阻断和逆转肝纤维化，减少肝硬化乃至肝癌的发生。本研究性别、年龄、居住地、有病毒性肝炎、规律抗病毒，BCLC分期总体上存在统计学差异。男性、年龄<40岁和70岁及以上、农村人口、无病毒性肝炎、未规律抗病毒患者早期发现率相对较低，医务人员尤应关注此类患者的健康宣教及定期监测。

本研究随访到489例患者整体中位生存时间(19.99±2.62)个月，其3、5、10年的总体累积生存率分别为39.9%、29.4%、22.7%。A(0)期HCC患者3、5、10年的累积生存率分别为83.9%、75.8%、57.7%，远高于总体累积生存率。不同年龄段患者中位生存时间有差异，可能与首诊BCLC分期有关；2型糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病，可对机体多个系统造成危害，且会增加HCC的发病风险[14]。一项前瞻性临床研究[15]表明，CHB合并2型糖尿病患者的高糖负荷与HCC的发生和纤维化进展有关，控制血糖在减少肝脏相关并发症方面具有重要意义。两疾病之间的关联可能与核受体辅激活蛋白5、转录因子7类似物2、糖原合成酶激酶3β和Toll样受体4参与了2型糖尿病和HCC的发病过程有关[16]。门静脉癌栓类型、肝外转移类型是影响晚期HCC预后的独立因素[17]，与本研究合并2型糖尿病、首诊门静脉癌栓、肝癌远处转移的患者中位生存时间相对缩短的结果一致。有病毒性肝炎较无病毒性肝炎患者的中位生存时间相对延长，可能与部分病毒性HCC患者定期监测，早期发现率高于无病毒性肝炎患者有关，有研究[18]亦提示与病毒性HCC患者相比，隐源性HCC患者在疾病晚期被诊断，并且总生存期较差。肿瘤个数≤3个、最大直径≤5 cm患者中位生存时间明显高于其他组，亦提示早诊的重要性。首诊前规律抗病毒、早期行手术治疗、局部治疗、系统治疗及中药汤剂治疗能延长患者的中位生存时间，可见不同的治疗方案对HCC患者的生存期影响很大。一项1 302例单中心临床研究[19]表明，HCC在人口学、病原学、瘤体特征以及治疗和预后均存在其流行病学特征，其结论与本研究基本相符。

近年来，随着分子生物学技术的高速发展，人们对HCC的发病机制有了更深入地了解，HCC的治疗策略和药物有了更多的选择。目前，手术治疗是肝癌患者获得根治性治疗、长期生存的重要手段[20]，中医药治疗也发挥着重要的作用，一项纳入1 367例HCC患者的回顾性研究表明，槐耳颗粒治疗HCC患者3年生存率高达90.4%，且无论肿瘤大小、AFP水平和BCLC分期如何，使用槐耳颗粒的患者3年生存率均显著高于未使用者[21]。本研究中370例综合治疗患者，235例患者随访到生存时间，其中采用局部+靶免+中药汤剂的综合治疗方案患者中位生存时间及1、3、5、10年累积生存率均明显高于其他综合治疗组。提示对于失去手术机会的中晚期HCC患者，局部治疗+系统治疗联合中医药治疗能有效控制疾病的进展，延长其生存时间。

本研究为单中心回顾性研究，以中晚期患者居多，时间跨度较长，失访患者较多，且随着影像学检测技术的进步，可能存在分期不准确的情况，研究结果具有一

定的局限性。后期将进行前瞻性大规模队列研究，进一步验证。目前肝癌的临床诊治依旧任务艰巨，急需加强对特殊人群的筛查，建立多学科协作团队，制定管理计划，进行HCC人群的全程随访与定期评估工作，提高临床诊疗水平。

伦理学声明：本研究方案于2024年1月15日经由湖北省中医院伦理委员会审批，批号：HBZY2023-C87-02。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：任朦、陶军秀负责课题设计，资料分析，撰写论文；杨益、李紫明、施雨峰参与收集数据，修改论文；陶军秀、任朦、张仁谦负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] WHO. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020[EB/OL]. (2020-01-01)[2021-06-16]. https://gco.iarc.fr/today/home.

[2] 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 Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

[3] ZHENG RS, ZHANG SW, SUN KX, et al. Cancer statistics in China, 2016[J]. Chin J Oncol, 2023, 45(3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.
郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.

[4] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2022, 400(10360): 1345-1362. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01200-4.

[5] MARTEL CD, GEORGES D, BRAY F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e180-e190. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.

[6] TSILIMIGRAS DI, BAGANTE F, SAHARA K, et al. Prognosis after resection of Barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage 0, A, and B hepatocellular carcinoma: A comprehensive assessment of the current BCLC classification[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(11): 3693-3700. DOI: 10.1245/s10434-019-07580-9.

[7] Specialist Group of Interventional Drugs, Interventionalists Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on intra-arterial drug and combined drug administration for primary hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Intern Med, 2023, 62(7): 785-801. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230202-00049.
中国医师协会介入医师分会介入药物专业组. 原发性肝细胞癌经动脉内用药与联合用药中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(7): 785-801. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230202-00049.

[8] General Office of National Health Commission. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer(2022 edition)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.
国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.009.

[9] PETRICK JL, FLORIO AA, ZNAOR A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012[J]. Int J Cancer, 2020, 147(2): 317-330. DOI: 10.1002/ijc.32723.

[10] LI QR, CAO MM, LEI L, et al. Burden of liver cancer: From epidemiology to prevention[J]. Chin J Cancer Res, 2022, 34(6): 554-566. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2022.06.02.

[11] YANG JD, HAINAUT P, GORES GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y.

[12] CAO MM, DING C, XIA CF, et al. Attributable deaths of liver cancer in China[J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(4): 480-489. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.04.05.

[13] HUANG DQ, TRAN A, YEH ML, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase[J]. Hepatology, 2023, 78(5): 1558-1568. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000459.

[14] WOJCIECHOWSKA J, KRAJEWSKI W, BOLANOWSKI M, et al. Diabetes and cancer: A review of current knowledge[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(5): 263-275. DOI: 10.1055/s-0042-100910.

[15] MAK LY, HUI RW, LEE CH, et al. Glycemic burden and the risk of adverse hepatic outcomes in patients with chronic hepatitis B with type 2 diabetes[J]. Hepatology, 2023, 77(2): 606-618. DOI: 10.1002/hep.32716.

[16] YOU YL, DENG MH, GONG JP. The association between type 2 diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(8): 1793-1796. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.08.045.
游宇来, 邓明华, 龚建平. 2型糖尿病与肝细胞癌的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(8): 1793-1796. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.08.045.

[17] WANG L, XIAN YT, YANG ZQ, et al. Effect and factor analysis of different treatment strategies on prognosis of advanced hepatocellular carcinoma patients[J/CD]. Chin J Interv Radiol Electron Ed, 2018, 6(2): 104-108. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2018.02.003.
王磊, 咸玉涛, 杨正强, 等. 不同治疗方案对晚期肝细胞性肝癌预后的影响及因素分析[J/CD]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6(2): 104-108. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2018.02.003.

[18] JUN TW, YEH ML, YANG JD, et al. More advanced disease and worse survival in cryptogenic compared to viral hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2018, 38(5): 895-902. DOI: 10.1111/liv.13613.

[19] HE YJ, ZHANG ZM, HE WM, et al. Epidemiological characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: A single-center observational real-world cohort study of 1 302 cases[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(5): 1002-1007. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.05.014.
何雅婧, 张植明, 何伟猛, 等. 1 302例单中心观察性肝细胞癌真实世界队列的流行病学特征与预后[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(5): 1002-1007. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.05.014.

[20] LIU QG, SONG T, WANG HH. Re-understanding of surgical resection techniques for liver cancer[J]. Chin J Dig Surg, 2024, 23(1): 75-79. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231214-00253.
刘青光, 宋涛, 王欢欢. 肝癌外科手术切除技术的再认识[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(1): 75-79. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231214-00253.

[21] SHI K, BI Y, ZENG X, et al. Effects of adjuvant huaier granule therapy on survival rate of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1163304. DOI: 10.3389/fphar.2023.1163304.

收稿日期：2024-02-18；**录用日期：**2024-04-02

本文编辑：王莹

引证本文：REN M, YANG Y, LI ZM, et al. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma: A single-center study of 850 cases[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(10): 2019-2026.
任朦, 杨益, 李紫明, 等. 850例单中心肝细胞癌患者的临床特征与预后分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 2019-2026.