

凝血相关指标基于 576 例肝细胞癌患者预后中的预测价值研究

马韶慧, 崔婵娟, 高红军, 崔巍

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘要: [目的] 探讨术前凝血指标在肝细胞癌患者预后预测中的价值。[方法] 对 2010—2019 年于中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院就诊的肝癌患者进行回顾性分析, 收集其临床资料和凝血相关等实验室检测信息。采用 Cox 回归方法进行单因素分析筛选出肝细胞癌患者预后相关指标。使用 X-tile 软件获得各检测指标最佳截断值。运用 Kaplan-Meier 法分析各风险组间的生存差异。通过倾向性评分匹配方法去除各组中混杂因素的影响。[结果] 本次研究最终纳入 576 例肝细胞癌患者, 中位随访时间为 33.7 个月 (15.4~60.9 个月)。Cox 回归分析显示, 术前凝血指标凝血酶原时间 (PT) 和纤维蛋白原 (FIB) 与肝细胞癌患者预后相关。PT 和 FIB 最佳截断值分别为 11.4 s 和 3.8 g/L。通过 PT 和 FIB 结果建立凝血评分系统, 将肝细胞癌患者分为高风险组和低风险组, Kaplan-Meier 分析显示两组间的生存差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 倾向性评分匹配将低风险组和高风险组采用 1:1 比例匹配 Cox 回归分析中有差异的指标, 匹配后 Kaplan-Meier 分析结果显示高风险组和低风险组间的生存差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。凝血评分系统与甲胎蛋白 (AFP)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷氨酰转肽酶 (GGT)、乳酸脱氢酶 (LDH) 等指标分别联合评估, 结果显示联合评估 ROC 曲线下面积 (AUC 值) 均高于单个指标 AUC 值。[结论] PT 和 FIB 联合形成的凝血评分系统对肝细胞癌患者预后具有预测价值, 为临床术前评估肝细胞癌患者预后提供参考数据。

关键词: 肝细胞癌; 凝血; 纤维蛋白原; 凝血酶原时间; 预后

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)04-0314-09

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.04.B010

Prognostic Value of Coagulation Related Indexes Based on 576 Patients with Hepatocellular Carcinoma

MA Shao-hui, CUI Chan-juan, GAO Hong-jun, CUI Wei

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Objective] To investigate the prognostic value of coagulation indexes in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). [Methods] Retrospective analysis was carried out on the patients with HCC who were treated in Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College from 2010 to 2019. The clinical data and laboratory testing information of HCC patients were collected. Cox proportional hazard regression analysis was applied to screen the prognostic factors for patients with HCC. The optimal cut-off values of test indexes were obtained by X-tile software. Kaplan-Meier method was used to plot survival curves for different groups, and Log-rank test was used to compare the significance. The propensity score-matched analysis was carried out to balance imbalanced variables. [Results] 576 patients with hepatocellular carcinoma were finally included in this study. The median follow-up time was 33.7 months (15.4~60.9 months). Cox proportional hazards regression analysis showed that coagulation indexes of prothrombin time (PT) and fibrinogen (FIB) were related to the prognosis of patients with HCC. The best cut-off values of PT and FIB were 11.4 s and 3.8 g/L respectively. The coagulation scoring system was established based on the results of PT and FIB. The patients with hepatocellular carcinoma were divided into high risk group and low risk group. Kaplan-Meier analysis showed that there was significant difference in survival between the two groups ($P < 0.01$). The propensity score matching will be used to match the different indicators in the Cox regression analysis of the low risk group and the high risk group with 1:1 ratio. After matching, the Kaplan-Meier analysis results showed that there was also a significant difference in survival between the high risk group and the low risk group ($P < 0.01$). The coagulation scoring system was evaluated jointly with AFP, ALT, GGT, LDH and other indicators, and the results showed that the AUC value of the combined evaluation was higher than that of the single indicator. [Conclusion] The coagulation evaluation system based on PT and FIB showed an important predictive value in this cohort of patients with HCC, which provided some evidence for the prognosis of preoperative HCC patients.

Subject words: hepatocellular carcinoma; coagulation; fibrinogen; prothrombin time; prognostic

肝癌是世界上第 6 大常见肿瘤^[1], 也是我国常

见恶性肿瘤之一。在全球范围内, 肝癌患者年死亡数量呈持续上升趋势, 致死率已位居恶性肿瘤第 2 位^[2], 5 年生存率仅 14.1%^[3]。我国具有较高的乙肝

通信作者: 崔巍, E-mail: wendycuiwei@sina.cn
收稿日期: 2023-02-08; 修回日期: 2023-03-14

感染率以及肝炎—肝硬化—肝癌的疾病发展模式,已经成为全球肝癌大国。其中,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝癌类型,占75%~85%^[4]。由于HCC起病隐匿、早期症状不明显、易复发和转移,很多患者发现时已经是中晚期。因此,探索预后标志物对HCC患者至关重要。

凝血过程是人体内多种酶与凝血因子参与的生理过程,受到多种正、负反馈通路的调节来维持人体正常生理需要。近年来,有研究表明凝血指标异常与肿瘤的进展和转移有关,可降低肿瘤患者的总生存期(overall survival, OS)。例如,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是由肝脏产生的一种急性时相反应蛋白^[5],也是血浆中含量最高的凝血因子,在凝血过程中起着重要的作用。已有多篇文献报道FIB与癌症的转移、复发有关^[6-10],但具体机制尚未明确,可能与FIB促进恶性肿瘤的炎症反应^[11],影响癌细胞的生物活性和功能等有关^[12]。此外,还有研究表明反映凝血功能的另一些指标,如凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)等紊乱也与肿瘤患者的预后有关^[13]。由于参与凝血的大多数酶和凝血因子是由肝脏产生,因此,HCC患者较其他肿瘤患者更容易引起凝血功能紊乱。本文将采用倾向性匹配评分方法,系统分析凝血指标对HCC患者预后的预测价值,并建立凝血评估系统,为临床术前评估HCC患者预后提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性纳入2010—2019年间于中国医学科学院肿瘤医院接受手术治疗且经病理诊断为HCC的患者。

纳入标准:①病理组织或细胞学诊断为HCC;②术前半年内无输血及抗凝抗血小板药物使用史;③入院前未经过任何抗肿瘤治疗;④具有完整的临床病理资料、实验室检查结果及随访信息。

排除标准:①合并血液系统、免疫系统疾病的患者;②合并心脑血管疾病的患者;③有先天凝血疾病的患者;④合并胆道恶性肿瘤或其他系统恶性肿瘤。

本研究获得了中国医学科学院肿瘤医院医学伦理审查委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 数据收集

通过查阅患者电子病例信息,收集患者首次入院接受治疗的临床信息及实验室检查结果。包括患者基本信息如性别、年龄、药物使用情况、手术史等;病理学诊断结果如病理类型、分期等;影像学诊断结果如腹部超声、CT、MRI等;入院首次实验室检查结果如肝功能、凝血功能、乙肝(hepatitis B virus, HBV)五项、乙肝病毒DNA、丙肝(hepatitis C virus, HCV)抗体、丙肝病毒RNA等指标。

1.2.2 治疗与随访

所有患者均在中国医学科学院肿瘤医院进行初次治疗,治疗方式主要为外科切除手术治疗。通过电话探访的方式对患者进行随访,了解患者的生存状态。本研究以患者初次接受治疗的时间为随访起点观察患者的OS。以患者死亡日期或最后一次随访时间为随访终点。

1.3 统计学处理

使用SPSS 26.0软件完成数据处理与统计分析。单因素Cox回归用于分析患者的预后相关因素;Kaplan-Meier方法用于生存分析,并采用Log-rank检验比较生存差异。X-tile是一款耶鲁大学研发的用于寻找标志物截断值的软件,在本研究中使用X-tile软件确定检测指标的最佳截断值^[14]。倾向性评分匹配采用按照1:1,最近邻匹配算法,允许倾向评分之间的最大容忍差异小于倾向评分SD的5%。高低风险组之间临床特征比较采用 χ^2 检验。联合评估方法利用R软件包rms整合生存时间、生存状态和用于联合评估的2个指标数据,利用Cox方法建立Nomogram,根据每个指标回归系数得到综合评分,然后利用R软件包“pROC”进行了1年、3年、5年ROC曲线分析,并使用pROC的ci函数评估AUC值和置信区间。所有统计分析均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究共纳入722例HCC患者,其中58例患者病例资料不完整,38例患者在外院经过治疗,8例继发性肝癌患者,42例患者失随访,最终共纳入576例有效病例进行预后分析(Figure 1)。中位随访时间

33.7 个月 (15.4~60.9 个月)。其中年龄 ≤ 60 岁患者 383 例 (66.49%), > 60 岁 193 例 (33.51%); 男性 484 例 (84.03%), 女性 92 例 (15.97%); 480 例 (83.33%) HBV 阳性, 96 例 (16.67%) 阴性; 45 例 (7.81%) HCV 阳性, 531 例 (92.19%) 阴性; 肿瘤最大直径 > 5 cm 228 例 (39.58%), ≤ 5 cm 348 例 (60.42%); 临床分期 I、II、III、IV 期的患者分别有 247 例 (42.88%)、194 例 (33.68%)、124 例 (21.53%)、11 例 (1.01%)。

根据各检测指标的临床参考区间, 576 例患者中甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) ($0 \sim 7$ ng/mL) 升高 (> 7 ng/mL) 407 例 (70.66%); 谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) ($5 \sim 40$ U/L) 升高 (> 40 U/L) 164 例 (28.47%); 谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transferase, GGT) ($0 \sim 55$ U/L) 升高 (> 55 U/L) 268 例 (46.53%); 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) ($135 \sim 225$ U/L) 升高 (> 225 U/L) 68 例 (11.81%); PT ($10.0 \sim 13.2$ s) 升高 (> 13.2 s) 56 例 (9.72%); 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) ($20.9 \sim 34.6$ s) 升高 (> 34.6 s) 82 例 (14.24%); D-D ($0 \sim 0.55$ mg/mL) 升高 (> 0.55 mg/mL) 151 例 (26.22%); FIB ($1.88 \sim 4.35$ g/L) 升高 (> 4.35 g/L) 21 例 (3.65%)。

2.2 Cox 回归分析 HCC 患者预后相关因素

对凝血相关指标 PT、APTT、D-D、FIB、AFP、ALT、GGT、LDH 以及 HBV、HCV、肿瘤最大直径、临床分期、性别、年龄等因素进行单因素 Cox 回归分析。结果显示, PT、FIB、AFP、ALT、GGT、LDH、肿瘤最大直径、临床分期与 HCC 患者预后有关 (Table 1)。用 X-tile 软件寻找 PT、FIB、AFP、ALT、GGT、LDH 的最佳截断值, 结果显示, PT、FIB、AFP、ALT、GGT、LDH 的最佳截断值分别为 11.4 s、3.8 g/L、1 050 ng/mL、27 U/L、60 U/L、228 U/L (Figure 2)。

2.3 倾向性评分匹配

为了进一步探索凝血指标与 HCC 患者的预后关系, 本研究对上述 Cox 回归分析中有价值的凝血指标 PT 和 FIB 进一步分析, 并根据上述分析的最佳截断值 (PT 截断值为 11.4 s, FIB 截断值为 3.8 g/L), 将 PT 和 FIB 中只要有一项大于截断值的

患者即定义为高风险组, PT 和 FIB 均低于截断值的患者定义为低风险组。为了去除混杂因素的影响, 将低风险组和高风险组采用 1:1 比例对 Cox 回归分析中有差异的 AFP、ALT、GGT、LDH、肿瘤最大直径、肿瘤分期进行匹配。最终匹配成功 420 例患者, 两组各 210 例患者 (Table 2)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 在匹配前和匹配后, 低风险组和高风险组患者生存差异均存在统计学意义 (P 均 < 0.01) (Figure 3), 表明基于凝血相关指标 PT 和 FIB 形成的预后评分系统是 HCC 患者的独立预后因素。

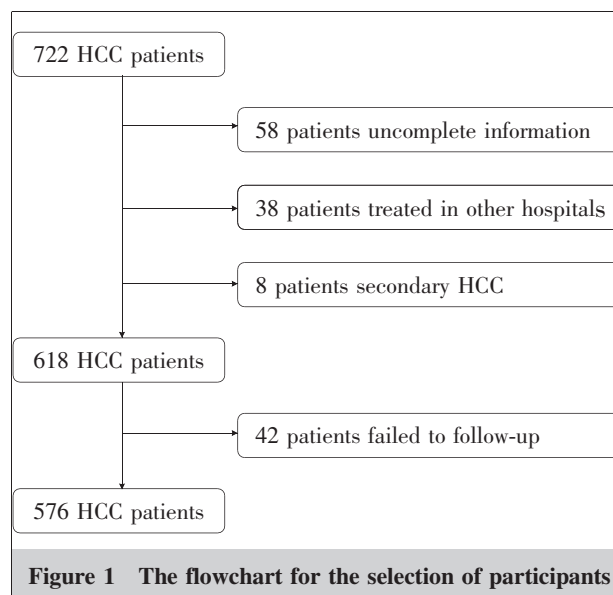
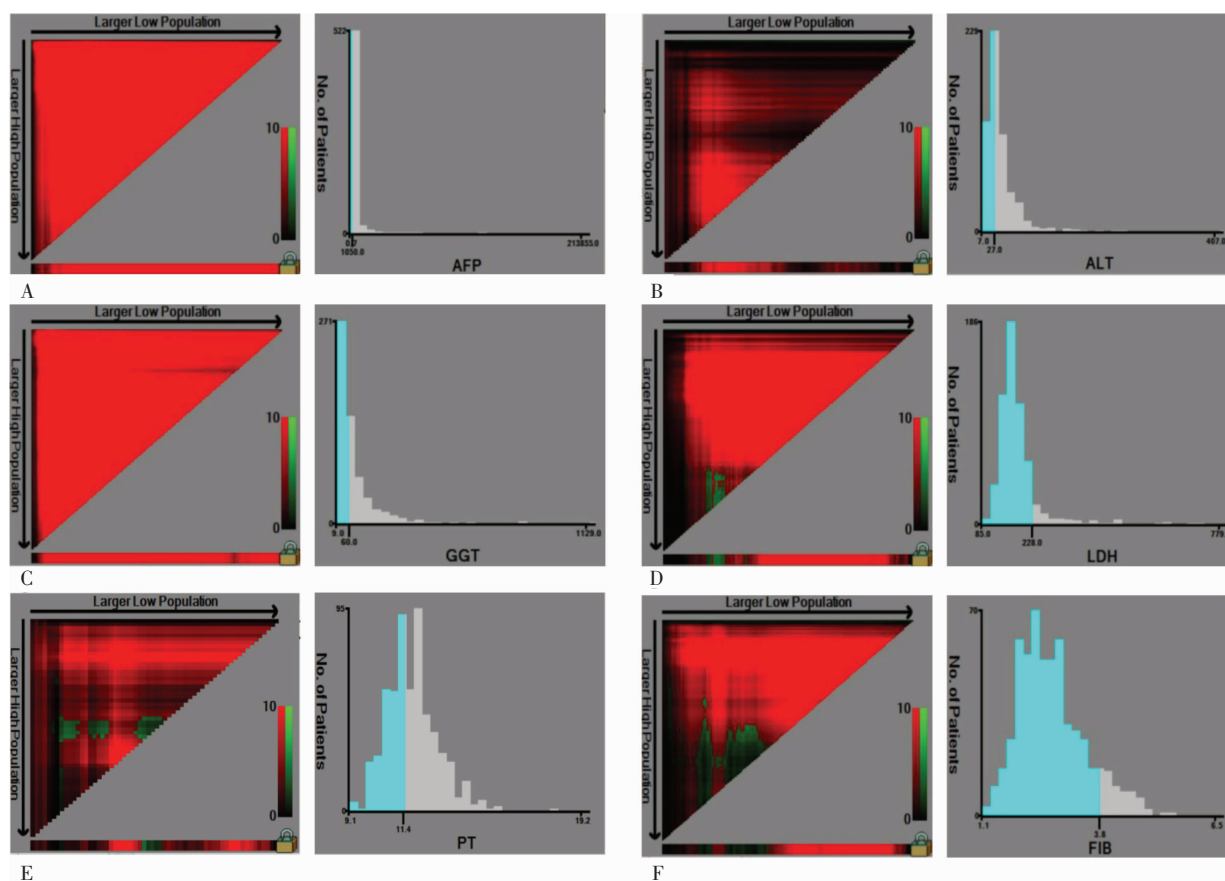


Table 1 Univariate Cox proportional hazard analysis of factors associated with survival

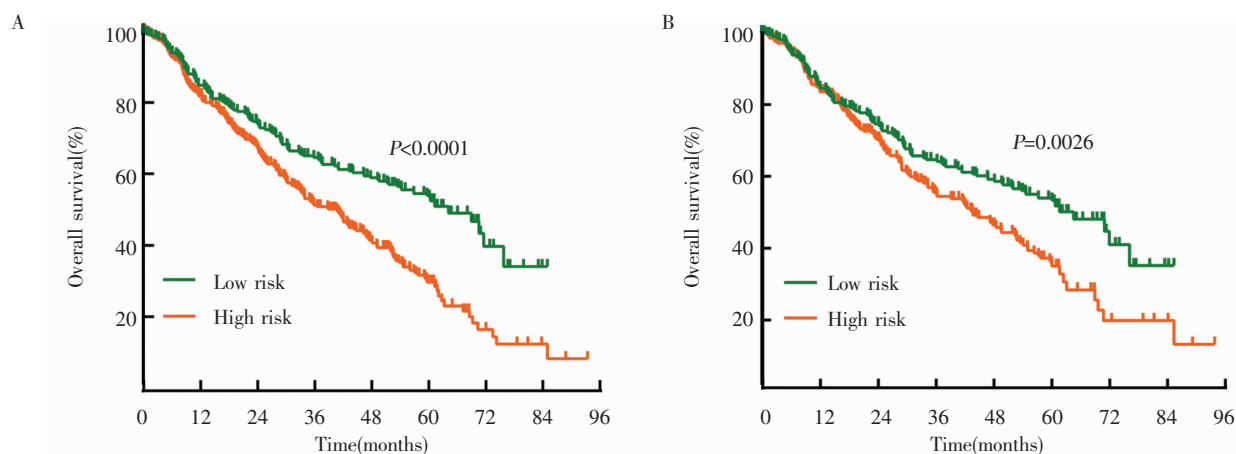
Characteristic	β	SE	Wald	Exp(B)	95%CI	P
Gender	-0.049	0.151	0.105	0.952	0.709~1.279	0.746
Age	0	0.006	0.004	1.000	0.989~1.001	0.952
AFP	0	0	23.328	1.000	1.000~1.000	< 0.001
ALT	0.003	0.001	3.777	1.003	1.000~1.005	0.05
GGT	0.003	0	53.047	1.003	1.002~1.003	< 0.001
LDH	0.002	0.001	18.452	1.002	1.001~1.004	< 0.001
HBV	-0.042	0.143	0.086	0.959	0.724~1.270	0.769
HCV	0.062	0.192	0.104	1.064	0.730~1.551	0.747
Tumor diameter	0.108	0.014	60.325	1.114	1.084~1.145	< 0.001
PT	0.148	0.045	11.027	1.160	1.063~1.266	0.001
APTT	-0.021	0.011	3.397	0.979	0.958~1.001	0.065
D-D	0.008	0.015	0.287	1.008	0.979~1.037	0.592
FIB	0.238	0.068	12.160	1.269	1.110~1.450	< 0.001
Stage	0.764	0.065	139.334	2.147	1.891~2.437	< 0.001

Notes: AFP: alpha fetoprotein; ALT: alanine aminotransferase; GGT: γ -glutamyl transferase; LDH: lactate dehydrogenase; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; D-D: D-Dimer; FIB: fibrinogen



Notes: The variable color points in the X-tile plots represent associated strength at each split from low (dark, black) to high (bright, red, or green). Red indicates an inverse association between the expression levels and survival of the variables, while green indicates a direct association. A: cut-off value of AFP (alpha fetoprotein) is 1 050 ng/ml; B: cut-off value of ALT (alanine aminotransferase) is 27 U/L; C: cut-off value of GGT (γ-glutamyl transferase) is 60 U/L; D: cut-off value of LDH (lactate dehydrogenase) is 228 U/L; E: cut-off value of PT (prothrombin time) is 11.4 s; F: cut-off value of FIB (fibrinogen) is 3.8 g/L.

Figure 2 The cut-off value of PT, FIB, AFP, ALT, GGT and LDH determined by X-tile program



Notes: A: Kaplan-Meier survival analysis of high risk group and low risk group before matching; B: Kaplan-Meier survival analysis of high risk group and low risk group after matching

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves before and after matching

Table 2 Baseline characteristics for hepatocellular carcinoma patients in high risk group and low risk group before and after propensity matching

Index	Before match					After match				
	Total	Low risk	High risk	χ^2	<i>P</i>	Total	Low risk	High risk	χ^2	<i>P</i>
Gender										
Male	484	186	298	0.6284	0.428	346	172	174	0.0164	0.898
Female	92	40	52			74	38	36		
Age(years old)										
≤60	383	156	227	0.8925	0.345	283	148	135	1.5599	0.212
>60	193	70	123			137	62	75		
HBV										
Yes	480	185	295	0.4209	0.517	343	172	171	0	1
No	96	41	55			77	38	39		
HCV										
Yes	45	17	28	<0.0001	0.960	37	16	21	0.4742	0.491
No	531	209	322			383	194	189		
Stage										
I / II	441	183	258	3.6383	0.056	347	170	177	0.5969	0.440
III/IV	135	43	92			73	40	33		
Size (cm)										
<5	348	133	215	0.2817	0.596	257	126	131	0.1604	0.689
≥5	228	93	135			163	84	79		
AFP(ng/mL)										
≤1050	456	179	227	<0.0001	1	345	166	179	2.3374	0.126
>1050	120	47	73			75	44	31		
ALT(U/L)										
≤27	256	114	142	5.0268	0.025	198	101	97	0.0860	0.769
>27	320	112	208			222	109	113		
GGT(U/L)										
≤60	303	129	174	2.6999	0.100	272	128	144	2.3475	0.126
>60	273	97	176			148	82	66		
LDH(U/L)										
≤228	515	208	307	2.2709	0.132	376	193	183	2.0563	0.152
>228	61	18	43			44	17	27		

Notes: HBV:hepatitis B virus; HCV:hepatitis C virus; AFP:alpha fetoprotein; ALT: alanine aminotransferase; GGT:γ-glutamyl transferase; LDH:lactate dehydrogenase

2.4 各亚组中凝血评估系统对 HCC 预后作用

凝血评估系统在 ALT、GGT、肿瘤大小、临床分期亚组中均显示对 HCC 预后具有很好的评估价值 (*P* 均<0.05)(Figure 4A~4H)。凝血评估系统在 AFP 和 LDH 低值组,Kaplan-Meier 生存分析均具有统计学差异 (*P* 均<0.01)(Figure 4I,4K); 但在 AFP 和 LDH 高值组,Kaplan-Meier 生存分析无统计学差异 (*P*=0.752 5,*P*=0.762 0)(Figure 4J,4L)。

2.5 凝血评估系统对常见肝癌预后相关因素的预测能力

AFP、ALT、GGT、LDH 指标在肝癌预后中常被报道。本研究将凝血评分系统分别与 AFP、ALT、

GGT、LDH 指标联合评估进行时间依赖性 ROC 曲线分析,结果显示联合评估 AUC 值均高于单个指标 AUC 值(Figure 5)。

3 讨 论

肝癌是全球癌症死亡的主要原因,中国肝癌发病率和死亡率均占全球 50%以上^[15]。2020 年中国新增 41 万例肝癌患者,其中男性 30.3 万例,占 73.9%^[16]。HBV 和 HCV 是肝癌的主要危险因素,约 80%的肝癌患者的 HBV 或 HCV 呈阳性^[17]。本研究显示 83.33%的肝癌患者 HBV 阳性,7.81%的肝癌患者 HCV 阳

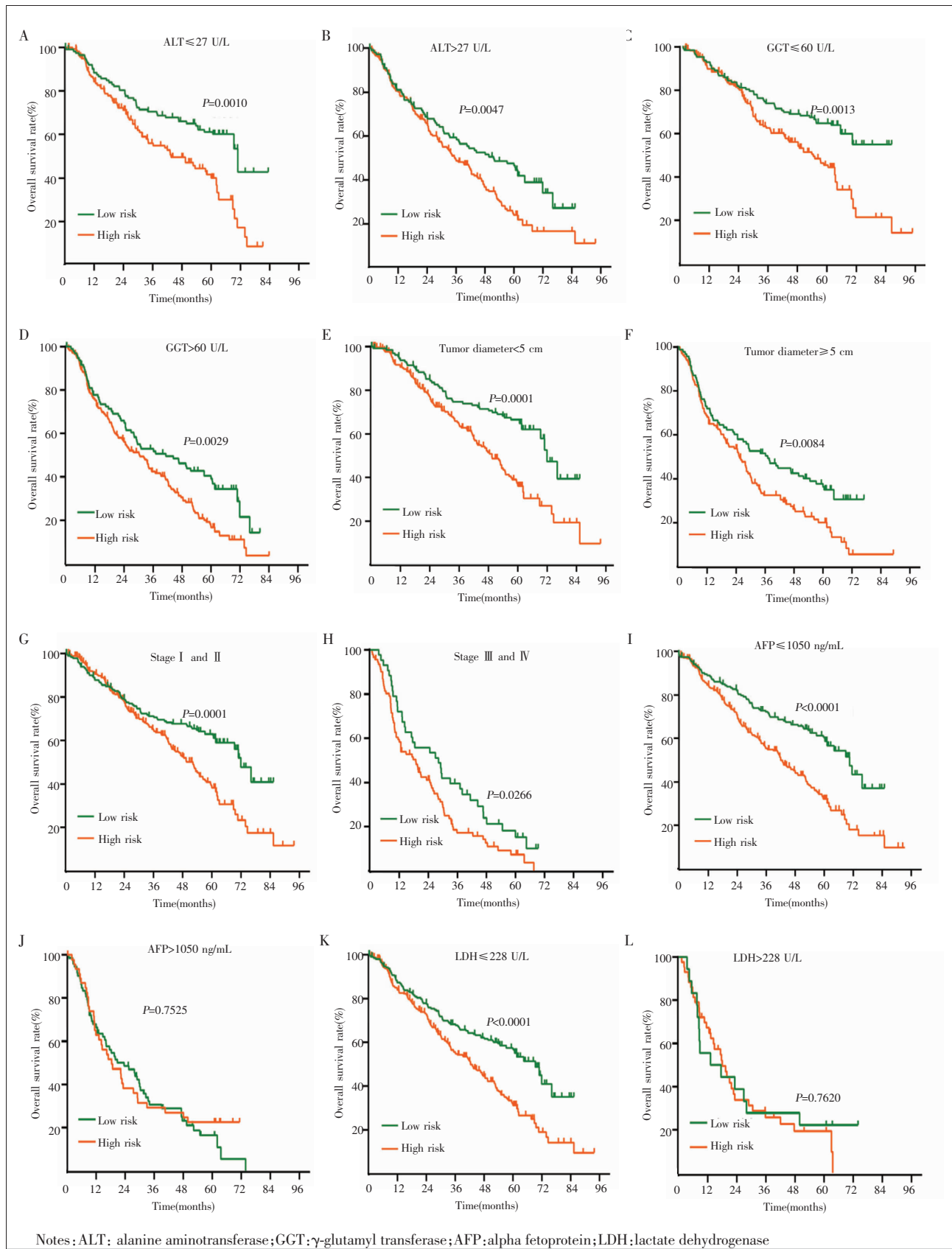
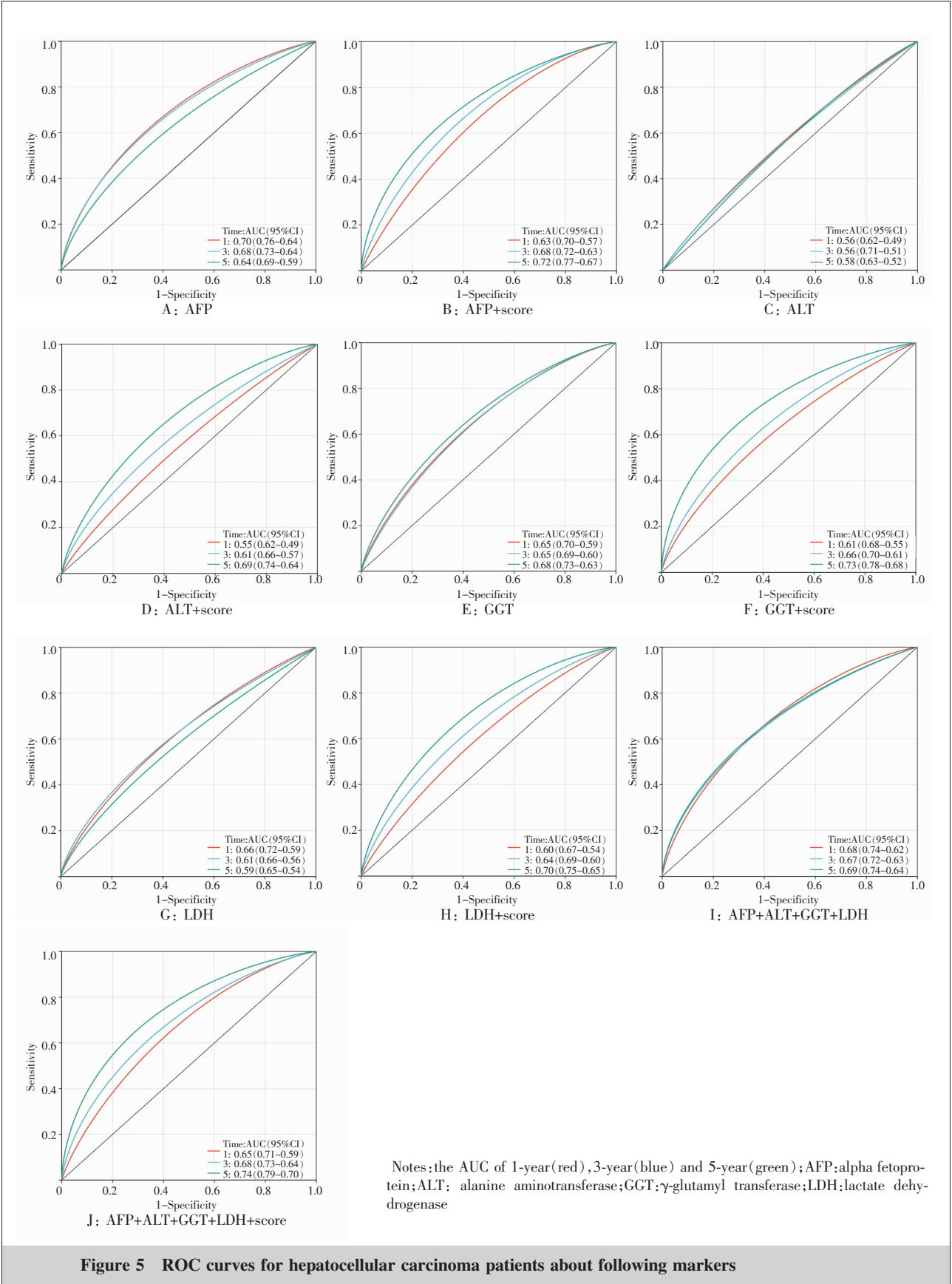


Figure 4 Kaplan-Meier survival curves for hepatocellular carcinoma according to coagulation evaluation system in subgroups



性,且男性患者占肝癌发病率的首位(占 84.03%),该结果与上述中国肝癌流行病学结果一致。

3.1 凝血指标与肝癌患者预后的关系

肝脏是多种凝血因子的合成器官,对维持机体凝血功能起着重要的作用。研究发现乙肝患者发生肝硬化时凝血指标会发生不同程度的变化^[18],且随着肝硬化进展,这些指标的变化更加显著;因此,可将凝血因子作为肝硬化患者肝损伤程度的参考依据,进行肝硬化的辅助诊断^[19]。凝血指标异常与肿瘤的进展和转移有关,HCC 患者较其他肿瘤患者更容易发生凝血功能的紊乱^[20]。PT、APTT、D-D、FIB 等均是临床上用于检测凝血功能的常见指标,可以有效反映机体内源性和外源性凝血途径。本研究旨在探索治疗前凝血指标在 HCC 患者中的预后预测价值。

既往研究表明肿瘤直径、肿瘤分化程度和 AFP 是常见的肝癌患者预后相关因素^[21-22]。此外,也有研究表明实验室肝功能检测指标,如 ALT、GGT、LDH 与肝癌患者的预后相关^[23]。有研究显示 GGT/ALT 比值越高,肝癌患者 OS 和无进展生存期(progression free survival,PFS)越短^[24]。LDH 含量越高,肝癌患者生存率越低^[25];术前 LDH 升高提示肝癌患者预后不良^[26-27]。LDH 还可以联合 GGT、肿瘤分期等因素对肝癌患者预后进行预测,AUC 值可达到 0.809^[28]。因此,本研究除了对凝血相关指标(PT、APTT、D-D、FIB)进行 Cox 回归分析以外,还对 AFP、ALT、GGT、LDH、HBV、HCV、肿瘤最大直径、肿瘤分期、性别、年龄等因素进行 Cox 回归分析。结果显示,凝血指标 PT 和 FIB 以及 AFP、ALT、GGT、LDH、肿瘤最大直径、肿瘤分期均与 HCC 患者的预后相关。其中,凝血指标 PT 和 FIB 结果与 Mai 等^[19]研究结果所示肝癌患者呈现高纤维蛋白原血症,FIB 水平高于肝硬化组相似,随着肝癌进展,FIB 水平呈增高趋势。FIB 可以促进肿瘤炎症反应,是恶性肿瘤的危险因素^[11]。还有研究指出 FIB 与肝癌患者肝移植术后复发相关,复发组 FIB 水平为 (3.31±0.98) g/L,未复发组 FIB 水平为 (2.39±0.89) g/L;FIB 水平升高组复发风险是降低组的 6.871 倍,FIB 水平越高,患者越容易复发^[29]。在接受 PD-L1 和仑伐替尼治疗的 HCC 患者中,FIB 含量越高,患者的 PFS 越短^[30]。Qian 等^[31]研究显示 PT 是 HCC 患者复发的危险因素,是 HCC 预后不良

的指标,PT 在肝癌患者中的水平高于肝硬化组和乙肝组^[32],PT 还可以联合肿瘤大小、血小板等因素对肝癌患者进行预测,AUC 值可达 0.75^[33]。

3.2 凝血评分系统在肝癌患者预后中的作用

为了进一步分析凝血指标 PT 和 FIB 与 HCC 患者预后的关系,本研究根据 X-tile 软件选取最佳截断值(PT 和 FIB 的截断值分别为 11.4 s 和 3.8 g/L),将 PT 和 FIB 中只要有一项大于截断值的患者定义为高风险组,PT 和 FIB 均未高于截断值的患者定义为低风险组。由于既往多数研究将 HCC 患者的凝血指标与肝功能、肿瘤标志物等联合分析。因此,在本研究中,为了去除其他因素对凝血指标的影响,采用倾向性评分匹配 Cox 回归分析中有差异的 AFP、ALT、GGT、LDH、肿瘤最大直径、肿瘤分期。Kaplan-Meier 生存曲线显示,在匹配前和匹配后,低风险组和高风险组 HCC 患者生存差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。同时,本研究将该凝血评估系统在各亚组中(AFP、ALT、GGT、LDH、肿瘤最大直径、肿瘤分期)对 HCC 预后作用进行 Kaplan-Meier 生存分析,结果显示,除 AFP 和 LDH 高值组外,凝血评估系统在 ALT、GGT、肿瘤大小、临床分期各亚组的高低水平组中均具有对 HCC 预后评估价值。该结果表明,基于凝血相关指标 PT 和 FIB 形成的预后评估系统是 HCC 患者的独立预后因素。另外我们发现,AFP、ALT、GGT、LDH 等常见的肝癌预后相关因子与凝血评分系统进行联合评估时,AUC 值均高于单个指标的 AUC 值。

3.3 本研究存在的局限性

本研究存在一定的局限性:纳入样本数量较少,可能存在偏倚;样本来自单中心,未进行多中心研究。在今后的研究中我们将增加入组患者例数,同时联合多中心大规模数据来进一步验证。

综上所述,本研究显示 PT 和 FIB 联合形成的凝血评估系统对 HCC 患者预后有重要的预测价值,为临床术前评估 HCC 患者预后提供了一定的参考依据。

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 Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7–33.
- [3] Zeng HM, Chen WQ, Zeng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Global Health*, 2018, 6(5): e555–e567.
- [4] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 335–349. e15.
- [5] Tiscia GL, Margaglione M. Human fibrinogen: molecular and genetic aspects of congenital disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1597.
- [6] Zwicker JI, Furie BS, Furie B. Cancer-associated thrombosis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 62(2): 126–136.
- [7] Chen W, Shan B, Zhou SL, et al. Fibrinogen/albumin ratio as a promising predictor of platinum response and survival in ovarian clear cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 92.
- [8] Zhao J, Zhao MF, Jin B, et al. Tumor response and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: the predictive value of chemotherapy-induced changes in fibrinogen[J]. *BMC Cancer*, 2012, (12): 330.
- [9] An Q, Liu W, Yang YJ, et al. Preoperative fibrinogen-to-albumin ratio, a potential prognostic factor for patients with stage I B-II A cervical cancer [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 691.
- [10] Tan ZH, Zhang M, Han Q, et al. A novel blood tool of cancer prognosis in esophageal squamous cell carcinoma: the Fibrinogen/Albumin Ratio [J]. *J Cancer*, 2017, 8(6): 1025–1029.
- [11] Göbel K, Eichler S, Wiendl H, et al. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders—a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2018, (9): 1731.
- [12] Rybaczek BJ, Simpson-Haidaris PJ. Fibrinogen assembly, secretion, and deposition into extracellular matrix by MCF-7 human breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 2033–2039.
- [13] Kitade H, Hiromasa-Yamasaki A, Hokkoku K, et al. Elevated prothrombin time/international normalized ratio associated with concurrent administration of regorafenib and warfarin in a patient with advanced colorectal cancer[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2016, (2): 15.
- [14] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bioinformatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21): 7252–7259.
- [15] Zheng RS, Qu CF, Zhang SW, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: Temporal trends and projections to 2030[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(6): 571–579.
- [16] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [17] de Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1190–1200.
- [18] Lei ZQ, Cheng N, Si AF, et al. A novel nomogram for predicting postoperative liver failure after major hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, (12): 817895.
- [19] Mai RY, Zeng J, Mo YS, et al. Artificial neural network model for liver cirrhosis diagnosis in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, (16): 639–649.
- [20] McAlister RK, Ito S. Minimal prolongation of prothrombin time with extended exposure to Argatroban [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(7): e122–e126.
- [21] Wang JC, Hou JY, Chen JC, et al. Development and validation of prognostic nomograms for single large and huge hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Eur J Cancer*, 2021, (155): 85–96.
- [22] Zhang BH, Zhang BX, Zhang ZW, et al. 42,573 cases of hepatectomy in China: a multicenter retrospective investigation. *Science China [J]. Sci China Life Sci*, 2018, 61(6): 660–670.
- [23] Liu XL, Wang XH, Yu LH, et al. A novel prognostic score based on artificial intelligence in hepatocellular carcinoma: a long-term follow-up analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, (12): 817853.
- [24] Zhao ZF, Zhu YM, Ni XC, et al. Serum GGT/ALT ratio predicts vascular invasion in HBV-related HCC[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 517.
- [25] Zhuang GH, Xie YP, Hong JF, et al. Arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and elevated lactate dehydrogenase is associated with low survival: a cohort study[J]. *Infect Agent Cancer*, 2022, 17(1): 31.
- [26] Kong WH, Zuo XM, Liang H, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, (2018): 1723184.
- [27] Wu SJ, Lin YX, Ye H, et al. Prognostic value of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and lactate dehydrogenase in hepatocellular carcinoma patients treated with liver resection[J]. *Int J Surg*, 2016, 36(Pt A): 143–151.
- [28] Wang XP, Mao MJ, He ZL, et al. Development and validation of a prognostic nomogram in AFP-negative hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 221–228.
- [29] Dai TX, Peng LR, Lin GZ, et al. Preoperative elevated plasma fibrinogen level predicts tumor recurrence and poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(6): 1049–1063.
- [30] Shen YJ, Wang HG, Wei JY, et al. Early prediction of objective response of fibrinogen in a real-world cohort of hepatocellular carcinoma cases treated by programmed cell death receptor-1 and Lenvatinib [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, (14): 5019–5026.
- [31] Qian W, Jian JX, Jun H, et al. Comparison of the value of multiple preoperative objective nutritional indices for the evaluation of prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(9): 3217–3227.
- [32] Fang TD, Long G, Wang D, et al. A nomogram based on preoperative inflammatory indices and ICG-R15 for prediction of liver failure after hepatectomy in HCC patients [J]. *Front Oncol*, 2021, (11): 667496.
- [33] An C, Yang HC, Yu XL, et al. A machine learning model based on health records for predicting recurrence after microwave ablation of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, (9): 671–684.