



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250711

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250711>

China Journal of General Surgery, 2026, 35(8):1542-1552.

· 专题研究 ·

术前炎症负荷指数联合缺氧诱导因子1 α 构建胆囊癌淋巴结转移预测模型的价值

王江, 孙文胜, 许壮志, 于秀涛

(山东省临沂市中心医院 胆胰脾外科, 山东 临沂 276400)

摘要

背景与目的: 淋巴结转移(LNM)是影响胆囊癌(GBC)患者预后的重要因素,术前准确评估LNM对于制定个体化治疗策略具有重要意义。本研究探讨术前炎症负荷指数(ABI)联合缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)预测GBC患者LNM的价值及二者的交互作用。

方法: 回顾性分析2020年1月—2025年3月山东省临沂市中心医院收治的106例GBC患者临床资料,根据术后病理结果分为转移组(44例)和未转移组(62例)。比较两组ABI及HIF-1 α 水平差异,采用多因素Logistic回归分析LNM的独立危险因素;构建联合预测模型并采用受试者工作特征曲线评价预测效能;应用断点回归设计(RDD)分析关键阈值;采用相加及相乘模型评价ABI与HIF-1 α 对LNM的交互作用;进一步分析不同分化程度及T分期亚组中的预测效能。

结果: 转移组患者ABI和HIF-1 α 水平均显著高于未转移组(均 $P<0.001$)。多因素Logistic回归分析显示,T分期、ABI及HIF-1 α 均为GBC患者LNM的独立危险因素(均 $P<0.05$)。联合模型预测LNM的曲线下面积为0.847(95% CI=0.782~0.902),高于单项指标。RDD显示,当ABI <33.21 及HIF-1 $\alpha<9.65$ pg/mL时,LNM发生风险明显下降。交互作用分析显示,ABI与HIF-1 α 在相加和相乘尺度上均存在协同作用。亚组分析显示,联合检测在不同分化程度及T分期患者中均具有较好的预测效能,其中在中低分化及T3~T4期患者中的预测效能更优。

结论: 术前ABI和HIF-1 α 是GBC患者LNM的独立危险因素,两者联合检测可显著提高LNM的预测效能,并且两者存在协同促进作用,可为GBC患者术前风险分层及个体化治疗决策提供参考依据。

关键词

胆囊肿瘤; 淋巴转移; 危险因素; 炎症负荷指数; 缺氧诱导因子1, α 亚基

中图分类号: R735.8

Predictive value of preoperative inflammatory burden index combined with hypoxia-inducible factor 1 α for lymph node metastasis in gallbladder cancer

WANG Jiang, SUN Wensheng, XU Zhuangzhi, YU Xiutao

(Department of Hepatopancreatobiliary and Splenic Surgery, Linyi Central Hospital, Linyi, Shandong 276400, China)

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目(202303020109); 山东第二医科大学附属医院科技发展基金资助项目(2024FYQ066)。

收稿日期: 2025-12-19; **修订日期:** 2026-04-17。

作者简介: 王江, 山东省临沂市中心医院主治医师, 主要从事胆囊癌方面的研究。

通信作者: 于秀涛, Email: yuxiutao@126.com

Abstract

Background and Aims: Lymph node metastasis (LNM) is a major determinant of prognosis in patients with gallbladder carcinoma (GBC). Accurate preoperative assessment of LNM is essential for individualized treatment planning. This study investigated the predictive value of the inflammatory burden index (IBI) combined with hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) for LNM and evaluated their interaction in patients with GBC.

Methods: Clinical data from 106 patients with pathologically confirmed GBC treated at Linyi Central Hospital between January 2020 and March 2025 were retrospectively analyzed. Patients were divided into an LNM group ($n=44$) and a non-LNM group ($n=62$) according to postoperative pathological findings. Differences in IBI and HIF-1 α levels were compared between groups. Independent risk factors for LNM were identified using multivariate Logistic regression analysis. Receiver operating characteristic curve analysis was used to evaluate predictive performance. Regression discontinuity design (RDD) was applied to determine threshold effects. Additive and multiplicative interaction analyses were performed to assess the synergistic effects of IBI and HIF-1 α . Subgroup analyses were conducted according to tumor differentiation and T stage.

Results: Patients with LNM exhibited significantly higher IBI and HIF-1 α levels than those without LNM (both $P<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis identified T stage, IBI, and HIF-1 α as independent risk factors for LNM (all $P<0.05$). The combined model demonstrated good predictive performance with an area under the curve of 0.847 (95% $CI=0.782-0.902$), outperforming either marker alone. RDD analysis identified significant thresholds at $IBI<33.21$ and $HIF-1\alpha<9.65$ pg/mL, below which the risk of LNM decreased significantly. Significant synergistic interactions between IBI and HIF-1 α were observed on both additive and multiplicative scales. Subgroup analyses showed that the combined model maintained superior predictive performance across different differentiation grades and T stages, particularly in poorly differentiated tumors and T3–T4 stage disease.

Conclusion: Preoperative IBI and HIF-1 α are independent predictors of LNM in GBC. Their combined assessment significantly improves predictive accuracy and demonstrates synergistic effects, providing a useful tool for preoperative risk stratification and individualized therapeutic decision-making for GBC patients.

Key words

Gallbladder Neoplasms; Lymphatic Metastasis; Risk Factors; Inflammatory Burden Index; Hypoxia-Inducible Factor 1, α Subunit

CLC number: R735.8

胆囊癌 (gallbladder carcinoma, GBC) 在胆道系统恶性肿瘤中发病率最高, 该病早期临床表现隐匿, 进展较快, 多数患者就诊时已发展至中晚期, 导致治疗结局不理想^[1-2]。在影响 GBC 预后因素中, 淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM) 是重要的独立预后因素。LNM 不仅是肿瘤侵袭性强的重要标志, 更是决定手术范围和制定术后辅助治疗方案的关键因素^[3-4]。然而, 当前临床依赖的术前影像学检查对于淋巴结微转移或较小转移灶的识别能力有限, 存在较高的假阴性率, 这直接导致了部分患者治疗不足或过度治疗^[5]。因此,

寻找能够术前精准预测 LNM 的可靠生物标志物, 对于实现 GBC 个体化治疗、改善患者生存结局具有迫切的临床意义。

近年来, 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在肿瘤进展过程中的重要性日益凸显, 其中炎症反应与缺氧状态是驱动肿瘤侵袭转移的两大关键机制^[6]。系统性炎症通过释放多种炎症介质, 招募免疫抑制性细胞 (如肿瘤相关巨噬细胞、中性粒细胞), 形成免疫逃逸微环境, 同时促进肿瘤细胞上皮-间充质相互作用及血管生成, 最终驱动转移^[7]。基于外周血常规指标计算的炎症负荷指

数 (inflammatory burden index, IBI), 能够便捷、无创地反映患者全身的炎症与免疫状态^[8]。研究^[9-10]显示, IBI在多种实体瘤中展现出预测价值, 但其在GBC LNM中的具体作用尚不明确。

实体瘤内部普遍存在的缺氧微环境, 通过稳定缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 激活下游促转移基因, 参与肿瘤细胞侵袭、血管生成及远处定植。GBC因解剖位置特殊, 易受肝脏压迫导致局部血供不足, 缺氧程度更为明显^[11]。多项研究^[12-13]已证实, HIF-1 α 在食管癌、宫颈癌及肝癌等组织中高表达, 且与LNM、生存期短密切相关, 但将其作为术前预测GBC患者LNM的潜在分子标志物, 其预测效能及临床应用价值仍需进一步验证。TME中的炎症与缺氧是通过复杂的信号网络相互协同。炎症细胞浸润会加剧局部氧耗, 导致缺氧区域扩大。同时, HIF-1 α 也能直接调控多种炎症因子的表达, 进一步招募炎症细胞, 形成正反馈环路, 共同塑造一个更适于肿瘤侵袭与转移的微环境。目前研究多聚焦于IBI或HIF-1 α 单一标志物与GBC预后的关联性, 而二者联合构建的预测模型对LNM的诊断效能尚未见报道。因此, 本研究旨在通过构建联合模型, 评估IBI联合HIF-1 α 术前预测GBC患者LNM风险的价值, 为建立无创、便捷的术前风险评估策略提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2020年1月—2025年3月山东省临沂市中心医院收治的106例GBC患者临床资料。根据淋巴结病理检查结果分为转移组 ($n=44$) 和未转移组 ($n=62$)。纳入标准: (1) 病理证实为GBC; (2) 临床资料完整; (3) 术前未接受任何形式的抗癌治疗 (包括化疗、放疗、靶向治疗或免疫治疗)。排除标准: (1) 合并存在其他原发肿瘤; (2) 患有活动性血液系统疾病 (如白血病、淋巴瘤) 或慢性炎症性疾病 (如类风湿关节炎、炎症性肠病); (3) 术前1个月内发生急性感染、创伤或接受过抗感染治疗。本研究经山东省临沂市中心医院伦理委员会批准 (批件号: LCH-LW-2022028), 并豁免患者知情同意。

1.2 一般临床资料收集

通过查阅医院电子病历系统, 收集患者的性别、年龄、体质质量指数 (body mass index, BMI)、胆囊结石、T分期、分化程度、肿瘤部位、神经周围浸润等临床资料。

1.3 观察指标检测

空腹收集患者静脉血, 采用酶联免疫法测定血清中HIF-1 α 水平 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 货号: E-EL-H6066), 严格按照试剂盒说明书进行操作, 将试剂盒从4℃取出, 室温平衡20 min; 配制标准品, 采用倍比稀释法获得7个浓度梯度标准品 (4 000、2 000、1 000、500、250、125、62.5 pg/mL) 及空白对照; 分别向预包被板中加入100 μ L标准品或待测血清样本, 每个样本设2个复孔, 用封板膜封板后37℃孵育90 min; 弃去液体, 甩干, 每孔加入生物素化抗体工作液100 μ L, 37℃孵育60 min; 洗板3次, 每孔加入酶结合物工作液100 μ L, 37℃避光孵育30 min; 洗板5次, 每孔加入TMB底物溶液90 μ L, 37℃避光显色15 min; 每孔加入终止液50 μ L, 终止反应; 在终止反应后15 min内, 使用Multiskan FC酶标仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司) 测定450 nm波长处的吸光度。每批检测均设置高、中、低3个浓度质控品, 确保质控品测定值在靶值 ± 2 个标准差范围内; 每块板均设置空白孔和标准品孔, 确保标准曲线线性良好; 所有操作由同1名实验技术人员完成, 以减少操作者间误差; 随机选取10%样本进行重复检测, 验证结果的重复性。本研究为回顾性研究, HIF-1 α 仅利用患者剩余血清样本进行检测, HIF-1 α 检测仅用于科研目的, 尚未成为临床常规检测指标, 结果未向患者或其家属披露, 也未用于指导临床治疗决策。所有样本检测均在获得伦理批准后完成。采用免疫比浊法测定C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。空腹收集患者静脉血, 采用全自动血液分析仪测定中性粒细胞计数、淋巴细胞计数, 并计算中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。IBI=CRP $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。IBI为复合指标, 无量纲。

1.4 实验室指标检测

采用全自动生化分析仪检测总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白 (albumin, ALB) 的水平; 采用化学发光法检

测糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 水平。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料表示为平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 通过独立样本 *t* 检验进行组间比较; 计数资料以例数 (百分比) [*n* (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 LNM 的影响因素。通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线应用 Logistic 回归模型预测 LNM 的效能。采用 Spearman 秩相关分析评估 IBI 与 HIF-1α 之间的相关性。通过计算方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 对多因素 Logistic 回归模型中的连续变量进行多重共线性诊断, 若 VIF<10 说明不存在严重的多重共线性问题。采用 Bootstrap 重抽样对 Logistic 回归模型进行内部验证, 以评估模型的稳定性和校准度, 并绘制校准曲线以评估模型预测概率与实际观察概率的一致性。以 IBI 与 HIF-1α 为分组变量, 发生 LNM 为结局变量, 进行断点回归设计 (regression discontinuity design, RDD)。相乘交互作用通过非条件 Logistic 回归模型进行分析, 相加交互作用则采用 Andersson 等编制的计算表进行评估。通过曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估模型的预测效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般临床资料及 IBI、HIF-1α 水平比较

转移组与未转移组比较结果显示, 两组患者在 T 分期、分化程度、肿瘤部位、神经周围浸润、TBIL、DBIL、ALP、ALB、CA19-9 方面, 差异均有统计学意义 (均 P<0.05); 转移组的 IBI 与 HIF-1α 水平均明显高于未转移组 (表 1)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 LNM 的危险因素

以是否发生 LNM (是=1, 否=0) 为因变量, 将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归模型。变量赋值见表 2。在进行回归分析前, 对连续变量 IBI 与 HIF-1α 进行多重共线性诊断。结果显示, IBI 的 VIF 为 1.28, HIF-1α 的 VIF 为 1.31, 均<10, 提示两变量间不存在严重的多重

共线性问题。此外, Spearman 秩相关性分析显示, IBI 与 HIF-1α 水平呈显著正相关 (*r*=0.426, *P*<0.001)。为遵循流行病学研究中每个自变量至少需要 10 个阳性结局事件的原则, 并规避多重共线性风险及过度调整, 将单因素分析中虽显著但与核心预测因子高度相关的肝功能相关指标 (TBIL、DBIL、ALP、ALB) 排除在最终回归模型之外。最终纳入 T 分期、分化程度、肿瘤部位、神经周围浸润、IBI 及 HIF-1α 共 6 个变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果表明, T 分期 (*OR*=1.533, 95% *CI*=1.304~1.983)、IBI (*OR*=1.711, 95% *CI*=1.308~2.219) 及 HIF-1α (*OR*=1.809, 95% *CI*=1.468~2.402) 是 GBC 患者 LNM 的独立危险因素 (均 *P*<0.05) (表 3)。

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups of patients

项目	转移组 (<i>n</i> =44)	未转移组 (<i>n</i> =62)	χ^2/t	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				
男	26(59.09)	33(53.23)	0.359	0.549
女	18(40.91)	29(46.77)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.36±9.12	66.56±10.80	0.901	0.370
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.18±2.01	22.45±2.31	0.625	0.533
胆囊结石[<i>n</i> (%)]				
有	24(54.55)	37(59.68)	0.277	0.598
无	20(45.45)	25(40.32)		
T分期[<i>n</i> (%)]				
T1~T2	10(22.73)	34(54.84)	10.930	0.001
T3~T4	34(77.27)	28(45.16)		
分化程度[<i>n</i> (%)]				
中低分化	34(77.27)	30(48.39)	8.976	0.003
高分化	10(22.73)	32(51.61)		
肿瘤部位[<i>n</i> (%)]				
胆囊体底部	14(31.82)	37(59.68)	8.001	0.005
颈部或胆囊管	30(68.18)	25(40.32)		
神经周围浸润[<i>n</i> (%)]				
有	32(72.73)	20(32.26)	16.866	<0.001
无	12(27.27)	42(67.74)		
TBIL(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	28.65±9.18	15.37±5.01	9.569	<0.001
DBIL(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	18.92±5.13	8.27±2.01	14.842	<0.001
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)	210.54±50.22	125.44±40.77	22.034	<0.001
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	35.28±4.56	39.81±3.98	5.434	<0.001
CA19-9(IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	50.98±11.23	42.28±8.98	4.426	<0.001
IBI($\bar{x} \pm s$)	40.31±6.23	33.19±5.01	6.512	<0.001
HIF-1α(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	15.38±4.05	9.18±2.45	9.799	<0.001

表 2 各变量赋值情况

Table 2 Assignment of variables included in Logistic regression analysis

变量	赋值
IBI、HIF-1α	按计量资料实际数值
T分期	T1~T2期=0,T3~T4期=1
分化程度	高分化=0,中低分化=1
肿瘤部位	胆囊体底部=0,颈部或胆总管=1
神经周围浸润	无=0,有=1

表 3 多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis

变量	β	S.E.	Wald/ χ^2	OR(95% CI)	P
T分期	0.427	0.126	11.497	1.533(1.304~1.983)	<0.001
分化程度	0.176	0.310	0.321	1.192(0.529~1.862)	0.088
肿瘤部位	0.205	0.207	0.997	1.227(0.331~1.550)	0.071
神经周围浸润	0.374	0.289	1.678	1.454(0.637~1.738)	0.065
IBI	0.537	0.133	16.307	1.711(1.308~2.219)	<0.001
HIF-1α	0.593	0.114	27.038	1.809(1.468~2.402)	<0.001

2.3 预测模型的效能评价

基于多因素 Logistic 回归分析筛选出的 T 分期、IBI 和 HIF-1α 3 个独立危险因素构建 LNM 联合预测模型。ROC 曲线分析显示，该模型预测 GBC 患者 LNM 的 AUC 为 0.847（95% CI=0.782~0.902），敏感度为 0.786，特异度为 0.812，提示模型具有较好的鉴别能力。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示，模型拟合良好（ $P=0.173$ ）；校准曲线显示模型预测概率与实际观察概率具有较好的一致性，平均绝对误差为 0.023（图 1A-B）。进一步采用 Bootstrap 法进行内部验证，重复抽样 1 000 次后，模型校正 AUC 为 0.821（95% CI=0.751~0.881），与

原始 AUC 接近，提示模型具有较好的稳定性。决策曲线分析显示，在阈值概率 0.1~0.9 范围内，联合预测模型的净获益均高于“全部干预”和“全不干预”策略，提示该模型具有一定的临床应用价值（图 1C）。进一步比较不同指标预测 LNM 的效能：IBI、HIF-1α 及 CA19-9 的 AUC 分别为 0.778（95% CI=0.693~0.842）、0.821（95% CI=0.740~0.876）和 0.660（95% CI=0.564~0.761），敏感度分别为 0.733、0.778 和 0.610，特异度分别为 0.742、0.796 和 0.633；联合模型的 AUC 为 0.847（95% CI=0.782~0.902），敏感度为 0.786，特异度为 0.812，联合模型的 AUC 高于 CA19-9 的 AUC（图 2）。

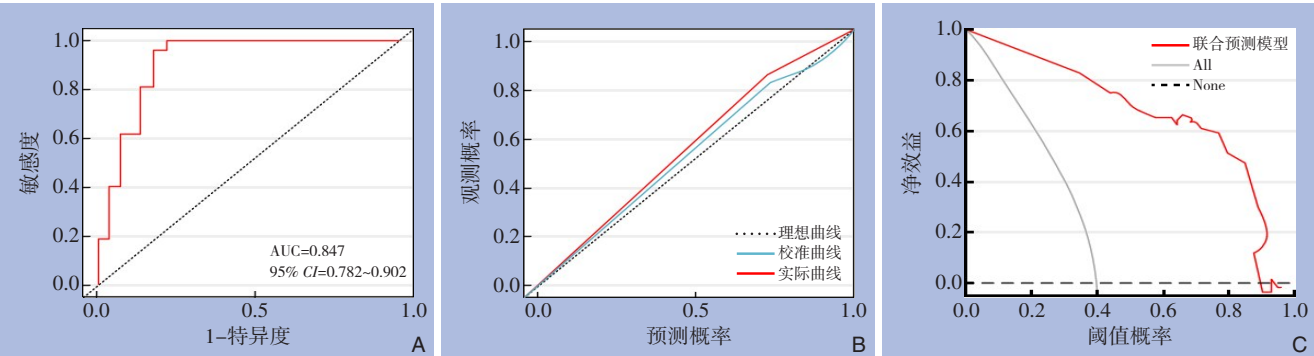


图 1 Logistic 回归模型有效性评价 A: ROC 曲线; B: 校准曲线; C: 决策曲线

Figure 1 Performance evaluation of the Logistic regression prediction model A: ROC curve; B: Calibration curve; C: Decision curve analysis

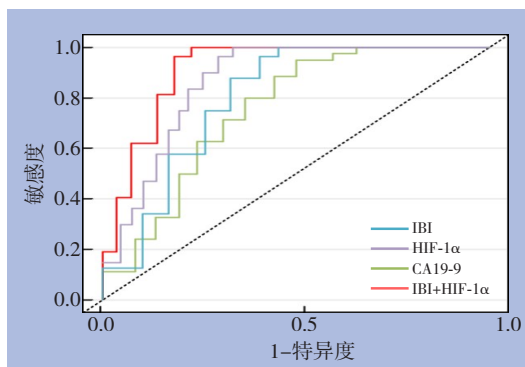


图2 各指标预测LNM的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of different indicators for predicting LNM

2.4 RDD分析IBI与HIF-1 α 的阈值效应

以发生LNM为结局变量,分别以IBI、HIF-1 α 为分组变量进行RDD。结果显示,IBI的最佳截断值为33.21, HIF-1 α 的最佳截断值为9.65 pg/mL。当IBI<33.21时,患者发生LNM的风险下降7.76%

($P=0.017$); 当HIF-1 α <9.65 pg/mL时,风险下降5.63% ($P=0.010$) (图3)。采用McCrary检验评估RDD的有效性。结果显示,IBI截断值前后的密度差异为-0.187[标准误(S.E.)=0.152], HIF-1 α 截断值前后的密度差异为-0.203 (S.E.=0.168),截断两侧密度函数估计的置信区间有较大重叠,密度函数在截断点处连续的原假设可接受(图4)。进一步将年龄、T分期、分化程度、肿瘤部位、神经周围浸润纳入协变量进行平滑性检验,结果显示各协变量在截断点处差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),满足平滑性假设(表4)。通过多种核函数和带宽进行稳健性检验。结果显示,与三角核相比,矩形核计算的局部效应估计值增加0.046,截断效应存在显著差异;在最优带宽、0.5倍带宽及2倍带宽下, β 值变化不明显且均为负值;引入协变量后,IBI=33.21、HIF-1 α =9.65 pg/mL处的截断点效应仍显著($P<0.05$),提示RDD结果稳健(表5)。

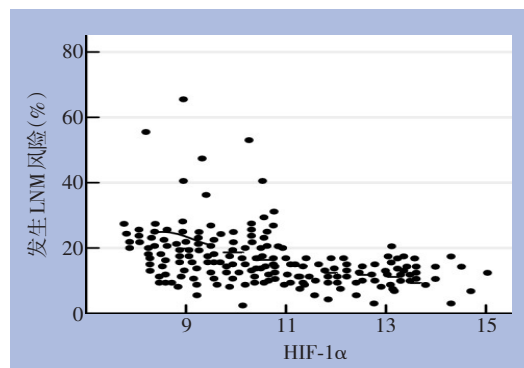
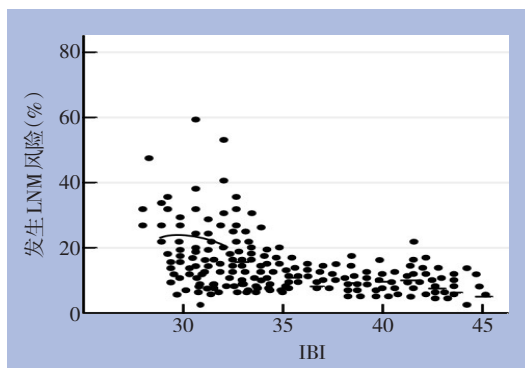
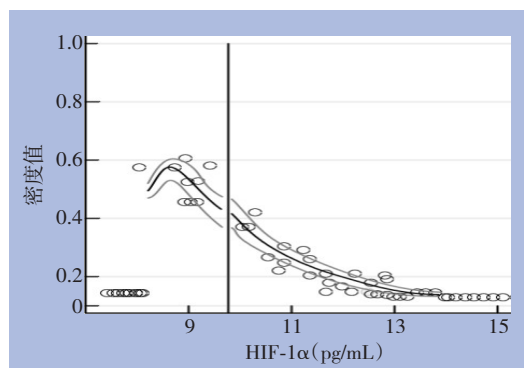
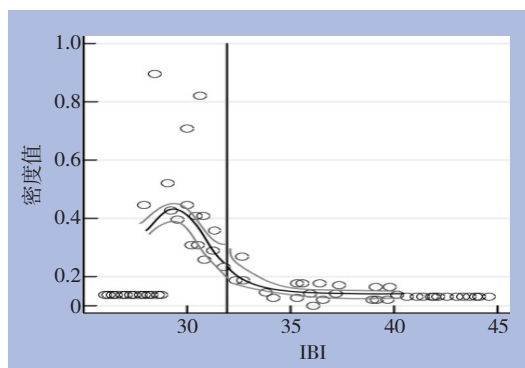
图3 IBI、HIF-1 α 水平在截断点时患者发生LNM的风险Figure 3 Risk of LNM at different cutoff values of IBI and HIF-1 α in the regression discontinuity design

图4 McCrary检验的密度函数图

Figure 4 McCrary density test plots in the regression discontinuity design

表 4 RDD 中相关协变量的连续性检验
Table 4 Continuity test of covariates in the regression discontinuity design

变量	β	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	-0.259	0.283	0.836	0.772(0.402~1.382)	0.829
T分期	-0.389	0.331	1.378	0.678(0.372~1.182)	0.554
分化程度	-0.449	0.246	3.338	0.638(0.281~1.172)	0.312
肿瘤部位	-0.635	0.271	5.488	0.530(0.331~1.403)	0.672
神经周围浸润	-0.559	0.268	4.345	0.572(0.348~1.627)	0.339

表 5 RDD 稳健性检验
Table 5 Robustness analysis of the RDD

类别	β	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
核函数类型					
三角核	-0.312	0.133	5.502	0.732(0.209~1.472)	0.015
矩形核	-0.344	0.156	4.860	0.709(0.138~1.361)	0.028
IBI带宽					
16.61	-0.578	0.160	13.052	0.561(0.108~1.289)	0.008
33.21	-0.528	0.195	7.321	0.590(0.119~1.327)	0.017
66.42	-0.449	0.116	15.010	0.638(0.126~1.423)	0.010
HIF-1 α 带宽(pg/mL)					
4.83	-0.494	0.187	6.987	0.610(0.115~1.438)	0.032
9.65	-0.331	0.178	3.464	0.718(0.138~1.819)	0.012
19.30	-0.311	0.154	4.068	0.733(0.207~1.874)	0.018
控制变量					
IBI(截断值=33.21,调整后)	-0.529	0.187	8.013	0.589(0.115~1.240)	0.026
HIF-1 α (截断值=9.65 pg/mL,调整后)	-0.451	0.193	7.183	0.622(0.117~1.609)	0.021

2.5 IBI与HIF-1 α 对LNM的交互作用

以 RDD 确定的截断值 (IBI=33.21, HIF-1 α = 9.65 pg/mL) 将两指标分别分为高、低水平, 以二者均低水平为参照组。采用非条件 Logistic 回归模型分析相乘交互作用, 并采用 Hosmer 等编制的计算表评估相加交互作用, 计算相对超额风险 (RERI)、归因比 (AP) 及交互作用指数 (S) 及其 95% *CI*。调整协变量包括年龄、T分期、分化程度、肿瘤部位、神经周围浸润、TBIL、DBIL、ALP、ALB (交互作用分析作为敏感性分析, 有意调整更多变量以验证结果的稳健性)。结果显示,

二者均高水平组发生 LNM 的风险最高 (调整后 *OR*=48.151), 而单一指标升高组的风险亦显著高于参照组 (*P*<0.05) (表 6)。在相乘模型中, 交互项 *OR*=2.384 (*P*<0.05), 提示两因素间存在相乘交互作用; 在相加模型中, *RERI*=41.583、*AP*=0.792、*S*=4.809, 各指标均有统计学意义 (均 *P*<0.05) (表 7), 表明 IBI 与 HIF-1 α 在相加尺度上亦存在协同交互作用。综上, IBI 与 HIF-1 α 对 GBC 患者 LNM 的影响在相乘和相加模型中均表现为协同效应, 提示二者同时升高时患者发生 LNM 的风险显著增加。

表 6 不同 IBI 与 HIF-1 α 水平下 GBC 患者 LNM 的风险
Table 6 Risk of lymph node metastasis according to different levels of IBI and HIF-1 α

IBI	HIF-1 α (pg/mL)	LNM(<i>n</i>)	非 LNM(<i>n</i>)	未调整 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	调整后 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
<33.21	<9.65	5	33	1.000(参照)	1.000(参照)
<33.21	≥9.65	8	14	3.771(1.043~13.671)	3.502(0.920~13.306)
≥33.21	<9.65	7	12	3.963(1.054~14.110)	4.201(1.080~16.352)
≥33.21	≥9.65	24	3	52.801(11.831~235.620)	48.151(10.254~226.200)

表7 IBI与HIF-1 α 对GBC患者LNM的交互作用效应
Table 7 Interaction effects of IBI and HIF-1 α on LNM in patients with GBC

交互作用指标	效应值(95% CI)	P
相乘交互作用($OR_{\text{相乘}}$)	2.384(1.011~5.622)	<0.05
相加交互作用		
RERI	41.583(5.128~78.042)	<0.05
AP	0.792(0.581~0.993)	<0.05
S	4.809(1.893~12.252)	<0.05

2.6 不同亚组中IBI与HIF-1 α 对LNM的预测效能

针对患者不同分化程度及T分期,分别评估血清IBI、HIF-1 α 水平及两者联合对GBC患者LNM的预测效能。结果显示,在不同分化程度患者中,IBI、HIF-1 α 及两者联合对LNM的预测效能随分化程度增加而呈下降趋势。中低分化组中,IBI、

HIF-1 α 及联合预测的AUC分别为0.821(95% CI=0.718~0.881)、0.883(95% CI=0.759~0.892)和0.924(95% CI=0.804~0.935),敏感度、特异度及准确率均优于高分化组(IBI: AUC=0.653, HIF-1 α : AUC=0.752, 联合: AUC=0.803)(表8)。在不同T分期患者中,预测效能随T分期增加而呈上升趋势。T3~T4组中,IBI、HIF-1 α 及联合预测的AUC分别为0.785(95% CI=0.709~0.854)、0.851(95% CI=0.761~0.903)和0.902(95% CI=0.834~0.952),均高于T1~T2组[IBI: AUC=0.634(95% CI=0.570~0.782), HIF-1 α : AUC=0.781(95% CI=0.693~0.834), 联合: AUC=0.804(95% CI=0.745~0.822)](表9)。总体而言,在不同亚组条件下,IBI联合HIF-1 α 的预测效能均优于单一指标,提示联合检测具有更稳定的临床应用价值。

表8 不同分化程度患者血清IBI、HIF-1 α 水平对LNM的预测效能
Table 8 Predictive performance of serum IBI and HIF-1 α for LNM according to tumor differentiation

分化程度	敏感度	特异度	准确率	AUC(95% CI)
中低分化				
IBI	0.751	0.723	0.737	0.821(0.718~0.881)
HIF-1 α	0.850	0.831	0.840	0.883(0.759~0.892)
IBI+HIF-1 α	0.902	0.851	0.876	0.924(0.804~0.935)
高分化				
IBI	0.602	0.653	0.628	0.653(0.571~0.709)
HIF-1 α	0.701	0.752	0.727	0.752(0.665~0.801)
IBI+HIF-1 α	0.652	0.754	0.703	0.803(0.671~0.882)

表9 不同T分期患者血清IBI、HIF-1 α 水平对LNM的预测效能
Table 9 Predictive performance of serum IBI and HIF-1 α for LNM according to T stage

T分期	敏感度	特异度	准确率	AUC(95% CI)
T1~T2				
IBI	0.720	0.603	0.621	0.634(0.570~0.782)
HIF-1 α	0.754	0.724	0.734	0.781(0.693~0.834)
IBI+HIF-1 α	0.782	0.753	0.772	0.804(0.745~0.822)
T3~T4				
IBI	0.783	0.703	0.750	0.785(0.709~0.854)
HIF-1 α	0.804	0.823	0.811	0.851(0.761~0.903)
IBI+HIF-1 α	0.853	0.854	0.862	0.902(0.834~0.952)

3 讨论

GBC患者预后与LNM密切相关,但术前影像学检查对微转移灶的识别能力有限,易导致治疗决策偏差^[14-15]。因此,探寻能够术前精准预测LNM的生物标志物对个体化治疗具有重要临床意义。

IBI作为一个综合CRP、中性粒细胞和淋巴细胞的复合指标,其升高反映患者体内处于炎症状态^[16]。炎症部位通过释放促炎细胞因子,诱导形成一个免疫抑制性微环境,削弱机体抗肿瘤能力。同时,还通过招募中性粒细胞等促癌免疫细胞向肿瘤部位聚集,形成免疫抑制性微环境,为肿瘤细胞的

逃逸和扩散创造条件^[17]。HIF-1 α 则是细胞适应缺氧环境的核心调控因子。在实体瘤中,缺氧微环境稳定并激活HIF-1 α ,驱动血管内皮生长因子的表达,刺激血管生成,并诱导上皮-间充质转化,提升肿瘤细胞的侵袭能力,使其更容易穿透基底膜和淋巴管^[18-19]。本研究结果表明,转移组患者的IBI与HIF-1 α 水平均高于未转移组。转移组肿瘤的高侵袭性与快速生长共同加剧了组织缺氧,进而促使HIF-1 α 表达上调,以适应缺氧环境并推动肿瘤进一步发展转移^[11]。同时,高度侵袭性的肿瘤可能引发更强烈的局部炎症反应或免疫逃逸机制,使得IBI水平相应升高^[20]。多因素Logistic回归分析进一步确认,IBI与HIF-1 α 是GBC发生LNM的独立危险因素,说明两者在LNM中具有明显的预测能力。RDD显示,在IBI=33.21和HIF-1 α =9.65 pg/mL处存在明显截断点,低于该阈值后患者发生LNM的风险下降,说明当患者指标低于此阈值时,发生LNM的风险较低。稳健性检验进一步验证了该结果的可靠性,表明在不同带宽与核函数条件下,截断点效应依然稳定存在。RDD与稳健性检验再次印证当IBI和HIF-1 α 水平低于特定阈值时,GBC患者LNM的风险显著降低。本研究探讨了IBI与HIF-1 α 在GBC患者LNM中的交互作用。结果显示,在相加模型与相乘模型中,二者均表现出协同效应。GBC实体瘤的快速生长导致肿瘤内部血供相对不足,形成缺氧微环境,进而稳定并激活HIF-1 α 。激活的HIF-1 α 通过转录激活血管内皮生长因子等促血管生成基因,诱导新生血管形成,为肿瘤细胞进入循环系统提供通道;同时,HIF-1 α 可直接上调肿瘤细胞中白细胞介素6、白细胞介素8等炎症趋化因子的表达,招募髓源性抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞至肿瘤局部^[21]。这些炎症细胞的浸润释放大量炎症介质,加剧局部炎症反应,还分泌基质金属蛋白酶等重塑细胞外基质,促进肿瘤细胞发生上皮-间充质转化。此外,炎症细胞的高度代谢活动进一步消耗局部氧气,加重缺氧程度,形成一个缺氧诱导炎症-炎症加重缺氧的正反馈环路^[22-23]。该环路的持续激活最终使肿瘤细胞侵袭能力增强,更易穿透基底膜并侵入淋巴管,推动LNM的发生。当患者外周血中同时检测到IBI、HIF-1 α 升高时,反映了TME中这一促转移环路的信号激活。通过术前常规外周血检测即可无创、便捷地评估GBC患者TME的危险状态。对于

术前检测显示IBI与HIF-1 α 水平同时升高的患者,其TME很可能已处于促转移活化状态,发生LNM的风险增高。在临床决策中,这部分患者在行GBC根治术时,应考虑实施更彻底的淋巴结清扫,以最大限度清除潜在的微转移灶;此类患者还可作为新辅助治疗的潜在候选人群,尝试在术前阻断缺氧-炎症环路,降低肿瘤侵袭能力,从而改善远期预后。

此外,亚组分析显示,随着肿瘤分化程度的提高,IBI、HIF-1 α 及联合指标的预测效能呈下降趋势。肿瘤分化程度越高,其细胞形态和功能越接近正常组织,生长相对较为缓慢且有序,此时肿瘤引发的全身性炎症反应较轻,IBI水平升高幅度受限,预测LNM时,对实际不会发生和会发生转移患者的判断与识别能力下降,使区分患者是否会发生LNM的综合能力也降低^[24-25]。同时,高分化肿瘤内部缺氧程度相对较低,细胞适应缺氧环境的核心调控因子HIF-1 α 的激活程度减弱,其上调促血管生成因子、诱导上皮-间充质转化等促进肿瘤转移的作用降低,所以HIF-1 α 水平以及二者联合预测时也呈现出类似的效能下降趋势^[26-27]。而在T分期较高的患者中,其预测能力进一步增强。T分期越高,说明肿瘤体积越大、浸润程度越深,细胞增殖更为活跃,对周围组织和血管的侵犯程度加剧,引发强烈的全身性炎症反应^[28-29]。IBI在预测LNM时,预测效能更高。因此,二者联合检测能够整合多方面的信息,更全面、精准地评估患者发生LNM的风险,所以预测效能最佳。

综上所述,本研究证实术前IBI与HIF-1 α 是GBC患者LNM的独立危险因素,且二者存在显著的协同交互作用。当IBI=33.21,HIF-1 α =9.65 pg/mL时,该联合检测策略可有效整合至现有TNM分期评估体系,为GBC患者个体化外科治疗策略的优化与预后改善提供了新的临床路径。但本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心回顾性设计,样本量有限,尽管采用了Bootstrap内部验证,但仍无法完全避免选择偏倚和信息偏倚。其次,HIF-1 α 作为组织缺氧标志物,其血清水平是否能完全代表肿瘤局部真实的缺氧状况,仍需进一步的基础研究证实。同时,HIF-1 α 目前尚未进入临床常规检测体系,本研究中的检测仅用于科研目的,其临床推广应用仍需更大规模研究验证

其检测标准化流程及成本效益比。第三,尽管通过VIF检验排除了严重的共线性问题,但炎症与缺氧之间存在固有的生物学关联,未来研究需通过更精细的实验设计来解析二者的因果时序关系。最后,RDD在小样本中应用存在一定局限性,尽管McCrary检验支持连续性假设,但阈值效应仍需更大样本的前瞻性研究予以验证。

作者贡献声明:王江负责设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章;孙文胜负责起草文章、统计分析;许壮志负责收集和整理数据;于秀涛负责对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、行政、技术及材料支持、指导、支持性贡献。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 艾尔哈提·胡赛因,赵亮,阿依甫汗·阿汗,等.原发性胆囊癌根治术预后生存影响因素分析[J].安徽医药,2024,28(4):705-709. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.04.014.
- Aierhati·HSY, Zhao L, Ayifuhan·AH, et al. Prognostic factors of primary gallbladder carcinoma after radical cholecystectomy[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2024, 28(4):705-709. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.04.014.
- [2] 王海博,张龙,岳爱民.胆囊癌根治性切除术后复发的术前预测模型构建及验证[J].中国普通外科杂志,2025,34(8):1777-1782. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250198.
- Wang HP, Zhang L, Yue AM. Construction and validation of a preoperative prediction model for recurrence after radical resection of gallbladder cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(8):1777-1782. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250198.
- [3] Tohyama T, Hosobe H, Kobayashi T, et al. A case of granulocyte-colony-stimulating factor-producing gallbladder cancer with lymph node metastasis together with a literature review[J]. Clin J Gastroenterol, 2023, 16(5): 732-742. doi: 10.1007/s12328-023-01816-8.
- [4] Xu K, Zhang R, Yuan Y, et al. Lymph node metastasis, dissection efficacy, and prognostic differences between direct and incidental gallbladder carcinoma: a retrospective study[J]. Eur J Surg Oncol, 2026, 52(4):111460. doi:10.1016/j.ejso.2026.111460.
- [5] Pavlidis ET, Galanis IN, Pavlidis TE. New trends in diagnosis and management of gallbladder carcinoma[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(1):13-29. doi:10.4251/wjgo.v16.i1.13.
- [6] Ummano A, Calà N, Allavena P. Extrinsic and cell-intrinsic stress in the immune tumor micro-environment[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(22):12403. doi:10.3390/ijms252212403.
- [7] Swanton C, Bernard E, Abbosh C, et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease[J]. Cell, 2024, 187(7): 1589-1616. doi:10.1016/j.cell.2024.02.009.
- [8] Qiu X, Zhang Y, Zhu Y, et al. Association of the inflammatory burden index with increased mortality among cancer patients: insights from the NHANES study[J]. Immunity Inflam & Disease, 2024, 12(12):e70067. doi:10.1002/iid3.70067.
- [9] Aoyama T, Maezawa Y, Hashimoto I, et al. Inflammatory burden index is an independent prognostic factor for esophageal cancer patients who receive curative treatment[J]. In Vivo, 2024, 38(6): 2928-2934. doi:10.21873/in vivo.13775.
- [10] Hashimoto I, Nakayama Y, Tanabe M, et al. Inflammatory burden index prognostic impact in patients with gastric cancer after gastrectomy: a propensity score-matched analysis[J]. Anticancer Res, 2024, 44(9):3995-4001. doi:10.21873/anticancer.17228.
- [11] Wu Y, Meng D, You Y, et al. Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) plays different roles in Gallbladder Cancer and Normal Gallbladder Tissues[J]. J Cancer, 2021, 12(3): 827-839. doi: 10.7150/jca.46749.
- [12] Fu Y, Mackowiak B, Feng D, et al. microRNA-223 attenuates hepatocarcinogenesis by blocking hypoxia-driven angiogenesis and immunosuppression[J]. Gut, 2023, 72(10):1942-1958. doi:10.1136/gutjnl-2022-327924.
- [13] Yamamoto E, Kumagai Y, Tachikawa T, et al. Relationship between angiogenesis and hypoxia-inducible factor-1 α and erythropoietin in superficial esophageal carcinoma[J]. Anticancer Res, 2025, 45(10): 4201-4209. doi:10.21873/anticancer.17772.
- [14] 程杨,陈小彬,魏志鸿,等.术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值[J].中国普通外科杂志,2023,32(2):190-199. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004.
- Cheng Y, Chen XB, Wei ZH, et al. Application of preoperative lymphocyte to C-reactive protein ratio in predicting postoperative recurrence of gallbladder cancer and its clinical value[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(2):190-199. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004.
- [15] Aggarwal A, Goel S, Sayed AI, et al. Interaortocaval lymph node metastasis in gall bladder cancer: is it regional node or metastatic disease? [J]. J Gastrointest Cancer, 2023, 54(4): 1252-1260. doi: 10.1007/s12029-023-00914-7.
- [16] 刘昕,陈鹏,宋艳,等.系统性炎症负荷联合趋化因子MIP-3 α 在低位直肠癌淋巴结转移预测中的作用[J].中国普通外科杂志,2025,34(11):2414-2421. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250321.
- Liu X, Chen P, Song Y, et al. Predictive value of systemic

- inflammatory burden combined with chemokine MIP-3 α for lymph node metastasis in low rectal cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(11): 2414–2421. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250321](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250321).
- [17] Xie H, Ruan G, Ge Y, et al. Inflammatory burden as a prognostic biomarker for cancer[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(6): 1236–1243. doi: [10.1016/j.clnu.2022.04.019](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.04.019).
- [18] Yang Z, Su W, Wei X, et al. Hypoxia inducible factor-1 α drives cancer resistance to cuproptosis[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(5): 937–954. doi: [10.1016/j.ccell.2025.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.02.015).
- [19] Yang Z, Su W, Wei X, et al. HIF-1 α drives resistance to ferroptosis in solid tumors by promoting lactate production and activating SLC1A1[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(8): 112945. doi: [10.1016/j.celrep.2023.112945](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112945).
- [20] Zhao Q, Wang L, Yang X, et al. Preoperative inflammatory burden index for prognostication in esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical resection[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 30811. doi: [10.1038/s41598-024-81237-w](https://doi.org/10.1038/s41598-024-81237-w).
- [21] Maimaiti A, Aierken Y, Zhou L, et al. Inhibiting interleukin-6/signal transducers and activators of transduction-3/hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway suppressed the growth of infantile hemangioma[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2023, 33(2): 158–166. doi: [10.1055/s-0042-1749436](https://doi.org/10.1055/s-0042-1749436).
- [22] Nasry WHS, Rodriguez-Lecompte JC, Martin CK. In vitro expression of genes encoding HIF1 α , VEGFA PGE2 synthases, and PGE2 receptors in feline oral squamous cell carcinoma[J]. *J Vet Diagn Invest*, 2025, 37(2): 223–233. doi: [10.1177/10406387251315677](https://doi.org/10.1177/10406387251315677).
- [23] Kayar R, Kayar K, Tokuç E, et al. Value of preoperative inflammatory burden index in predicting overall survival and progression in nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer[J]. *Arch Esp Urol*, 2025, 78(6): 660–670. doi: [10.56434/j.arch.esp.urol.20257806.89](https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20257806.89).
- [24] Urman A, Schonman I, De Jesus-Acosta A. Evolving immunotherapy strategies in gastrointestinal neuroendocrine neoplasms[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2025, 26(2): 92–102. doi: [10.1007/s11864-024-01283-4](https://doi.org/10.1007/s11864-024-01283-4).
- [25] Hu YF, Ma WJ, Hu HJ, et al. Comparison of the clinical features and long-term prognosis of gallbladder neuroendocrine carcinoma versus gallbladder adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(6): 1096–1107. doi: [10.17305/bb.2023.9582](https://doi.org/10.17305/bb.2023.9582).
- [26] Saggese P, Pandey A, Alcaraz M Jr, et al. Glucose deprivation promotes pseudohypoxia and dedifferentiation in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(2): 305–327. doi: [10.1158/0008-5472.can-23-1148](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-1148).
- [27] Aragón-Vela J, Casuso RA. Effect of hypoxia-inducible factor 1 on vascular endothelial growth factor expression in exercised human skeletal muscle: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2025, 329(1): C272–C282. doi: [10.1152/ajpcell.00297.2025](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00297.2025).
- [28] Jin YW, Ma WJ, Gao W, et al. Laparoscopic versus open oncological extended re-resection for incidental gallbladder adenocarcinoma: we can do more than T1/2[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(5): 3642–3656. doi: [10.1007/s00464-022-09839-x](https://doi.org/10.1007/s00464-022-09839-x).
- [29] Singh D, Biswas D, Tewari M, et al. Clinical significance of overexpression of Oct4 in advanced stage gallbladder carcinoma[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2023, 54(4): 1231–1239. doi: [10.1007/s12029-023-00913-8](https://doi.org/10.1007/s12029-023-00913-8).

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:王江, 孙文胜, 许壮志, 等. 术前炎症负荷指数联合缺氧诱导因子1 α 构建胆囊癌淋巴结转移预测模型的价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(8): 1542–1552. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250711](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250711)

Cite this article as: Wang J, Sun WS, Xu ZZ, et al. Predictive value of preoperative inflammatory burden index combined with hypoxia-inducible factor 1 α for lymph node metastasis in gallbladder cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(8): 1542–1552. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250711](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250711)