



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260074
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260074
China Journal of General Surgery, 2026, 35(2):306-322.

· 临床研究 ·

术前焦虑与抑郁状态对肝细胞癌根治术后长期预后影响的前瞻性队列研究

米星宇¹, 卢诗琪¹, 满一凡¹, 潘毅林¹, 陈魁¹, 袁野², 曹惠玮^{1,3}, 谢艳会^{1,3}, 周乐杜¹

(中南大学湘雅医院 1. 肝脏外科 3. 临床护理教研室, 湖南 长沙 410008; 2. 中南大学, 湖南 长沙 410083)

摘要

背景与目的: 肝细胞癌 (HCC) 术后复发率高、远期预后不佳。随着生物-心理-社会医学模式的发展, 心理因素在肿瘤预后中的作用逐渐受到关注, 但术前焦虑与抑郁对 HCC 术后长期生存的影响尚缺乏前瞻性证据。本研究旨在探讨术前焦虑与抑郁状态对 HCC 患者根治性治疗后预后的影响。

方法: 本研究为单中心前瞻性队列研究, 连续纳入 2019 年接受根治性肝切除或消融的 HCC 患者 213 例。采用 Zung 焦虑自评量表 (SAS) 和抑郁自评量表 (SDS) 评估术前心理状态。主要终点为总生存 (OS), 次要终点为无病生存 (DFS)。采用 Kaplan-Meier 法及 Cox 比例风险模型分析预后影响因素。

结果: 术前焦虑和抑郁检出率分别为 37.6% 和 31.0%, 45.1% 患者存在至少一种心理困扰。Kaplan-Meier 分析显示, 焦虑或抑郁患者的 DFS 和 OS 均明显降低 (均 $P < 0.05$)。多因素分析中, 焦虑或抑郁单独纳入模型未显示独立预测价值, 但合并为“焦虑或抑郁状态”后, 成为 DFS ($HR=1.589, P=0.003$) 和 OS ($HR=1.844, P<0.001$) 的独立不良预后因素。此外, CNLC 分期、手术方式及 MVI 亦为独立影响因素。

结论: 术前焦虑与抑郁在 HCC 患者中较为常见, 并与术后生存不良显著相关。综合评估心理困扰较单一症状更具预后价值, 提示应将心理筛查纳入围手术期管理。

关键词

癌, 肝细胞; 肝切除术; 焦虑; 抑郁; 预后

中图分类号: R735.7

A prospective cohort study of the impact of preoperative anxiety and depression on long-term outcomes after radical treatment for hepatocellular carcinoma

MI Xingyu¹, LU Shiqi¹, MAN Yifan¹, PAN Yilin¹, CHEN Kui¹, YUAN Ye², CAO Huiwei^{1,3}, XIE Yanhui^{1,3}, ZHOU Ledu¹

(1. Department of Liver Surgery 3. Department of Clinical Nursing, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Central South University, Changsha 410083, China)

Abstract

Background and Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by a high recurrence rate and unsatisfactory long-term outcomes after curative treatment. With the development of the bio-psycho-social model, the role of psychological factors in cancer prognosis has gained increasing attention.

收稿日期: 2026-02-04; 修订日期: 2026-02-22。

作者简介: 米星宇, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事肝脏肿瘤临床和基础方面的研究 (卢诗琪为共同第一作者)。

通信作者: 曹惠玮, Email: m18874757810@163.com; 谢艳会, Email: 13637428679@163.com; 周乐杜, Email: zhouledu@csu.edu.cn

However, prospective evidence regarding the impact of preoperative anxiety and depression on survival in HCC remains limited. This study aimed to evaluate their association with long-term outcomes after curative treatment.

Methods: This single-center prospective cohort study consecutively enrolled 213 HCC patients who underwent curative resection or ablation in 2019. Preoperative psychological status was assessed using the Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and Self-Rating Depression Scale (SDS). Overall survival (OS) was the primary endpoint, while disease-free survival (DFS) was the secondary endpoint. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method and Cox regression models.

Results: The prevalence of preoperative anxiety and depression was 37.6% and 31.0%, respectively, with 45.1% of patients exhibiting at least one condition. Patients with anxiety or depression had significantly worse DFS and OS (both $P<0.05$). In multivariable analysis, neither anxiety nor depression alone was independently associated with outcomes. However, the combined variable ("anxiety or depression") independently predicted poorer DFS ($HR=1.589$, $P=0.003$) and OS ($HR=1.844$, $P<0.001$). CNLC stage, surgical approach, and microvascular invasion were also identified as independent prognostic factors.

Conclusion: Preoperative psychological distress is common in HCC patients and is associated with unfavorable long-term outcomes. A composite assessment of anxiety and depression provides greater prognostic value than individual symptoms, supporting the integration of psychological screening into perioperative management.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Hepatectomy; Anxiety; Depression; Prognosis

CLC number: R735.7

原发性肝癌是全球第六大常见恶性肿瘤,病死率位居第三,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占90%以上^[1]。我国是肝癌高发国家,约占全球肝癌病例的一半^[2]。目前对于HCC的治疗方式有限,手术仍是早期肝癌的首选治疗方法,然而术后预后仍不理想,切除术后5年复发率高达70%,5年总生存(overall survival, OS)率约为56%^[3-5]。HCC术后患者普遍面临多重心理压力,主要包括:(1)对肿瘤复发及疾病进展的恐惧;(2)手术创伤及相关并发症带来的身心负担;(3)生活质量下降所致的功能性困扰^[6-8]。近年来,随着生物-心理-社会医学模式的深入发展,除肿瘤大小、血管侵犯等传统病理学因素外,患者的心理状态(如焦虑、抑郁水平)对术后转归(包括OS率及复发风险)的独立影响日益受到学界关注。

抑郁与焦虑是癌症患者最常见的心理障碍。世界卫生组织数据显示,抑郁和焦虑障碍的全球患病率分别约为5%和7.3%^[9],而在癌症患者中,抑郁的患病率高达20%~30%^[10-11],焦虑在癌症患者中同样极为常见,与抑郁高度共病,约2/3的癌症

合并抑郁患者同时伴有显著的焦虑症状^[12]。癌症的诊断及治疗不确定性可诱发焦虑及抑郁等情绪障碍。癌症患者在诊断后出现情绪困扰(抑郁、焦虑)的风险明显高于无癌症对照组,同时预后较差的肿瘤的风险更高^[13-14]。在肝癌领域,近期研究证实术后患者焦虑发生率约37%~48%,抑郁发生率约18%~32%^[8, 15]。

抑郁焦虑与肿瘤预后的关系具有双向性。一方面,癌症诊断及治疗不确定性可诱发情绪障碍;另一方面,越来越多的证据表明,焦虑和抑郁状态能促进肿瘤的发生发展。一项Meta分析^[16]提示,抑郁和焦虑与癌症发病风险显著增加相关。另一项纳入105项研究的Meta分析^[17]显示,癌症诊断前的抑郁症及诊断后的抑郁症均与癌症患者OS率下降显著相关。在肝癌这一特定癌种中,已有研究^[18-19]探讨了心理干预对术后恢复的影响,提示正性心理干预可促进术后肝功能恢复,缓解焦虑抑郁情绪,加快术后康复进程。但抑郁焦虑状态与长期生存结局的关联性及其潜在机制尚缺乏深入探讨,尤其缺乏大样本、长期随访的预后研究。

因此，本研究旨在探讨焦虑与抑郁状态对 HCC 术后患者预后的影响，识别高危人群，为制定个体化心理干预策略、改善患者长期生存提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为单中心前瞻性观察性队列研究，旨在评估术前抑郁和焦虑状态对接受根治性手术的 HCC 患者长期预后的影响。研究遵循 STROBE 声明进行报告^[20]。研究人群与抽样方法：采用连续抽样方法，纳入 2019 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日在湘雅医院肝脏外科收治的所有符合纳入标准的 HCC 患者。由于暴露因素（术前焦虑/抑郁状态）为自然分布，且研究旨在估计真实临床环境中的关联而非检验特定假设，未进行正式的先验样本量计算。基于最终纳入患者例数，进行事后把握度分析：假设焦虑/抑郁的暴露率约为 20%，预期风险比（HR）为 1.8，设定 $\alpha=0.05$ （双侧），本研究对主要终点的检验把握度为 80%，可检测到该效应量。

1.2 研究对象

研究场所：中南大学湘雅医院肝脏外科。纳入标准：(1) 年龄 ≥ 18 岁；(2) 术前肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级；(3) 术前意识清楚，能够独立完成 Zung 氏焦虑自评量表（Self-Rating Anxiety Scale, SAS）和抑郁自评量表（Self-Rating Depression Scale, SDS）评估；(4) 接受根治性肝切除术或根治性消融术；(5) 术后病理诊断为 HCC。排除标准：(1) 合并其他恶性肿瘤（已根治性治疗 >5 年且无复发者除外）；(2) 术后接受任何形式的抗肿瘤辅助治疗（包括化疗、靶向治疗、免疫治疗、介入治疗、放疗等）（术后辅助治疗具有独立的躯体副作用和心理应激效应^[21-22]，排除此类患者旨在确保 SAS 和 SDS 评估的焦虑抑郁症状真实反映手术本身的心理影响，减少因后续治疗负担或预后不确定性带来的持续性心理压力所造成的混杂干扰）；(3) 围手术期（术后 30 d 内）死亡患者。研究对象筛选流程：研究期间，初步筛查原发性肝癌患者 364 例。根据排除标准排除：合并其他恶性肿瘤患者 45 例（肺腺癌 19 例，结直肠癌 17 例，肝内胆管癌 6 例，乳腺癌 1 例，食管癌 1 例，鼻咽癌

1 例）；术后接受辅助治疗患者 105 例；围手术期死亡患者 1 例。最终 213 例患者纳入研究（图 1）。

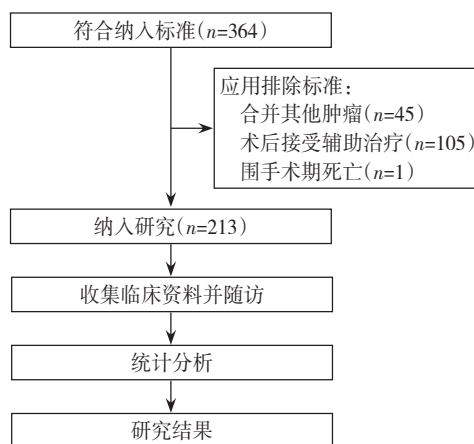


图 1 研究对象筛选流程图

Figure 1 Flowchart of study participant screening

1.3 变量定义与测量

1.3.1 暴露变量(心理状态评估) 评估工具：本研究采用 SAS 量表系统评估患者术前焦虑与抑郁状态。该量表系统在中国人群中已得到广泛应用和验证，具有良好的信效度和文化适应性^[23-26]。SAS 量表由 Zung 于 1971 年编制，是广泛应用于临床和科研的焦虑症状自评工具^[27]。该量表包含 20 个条目，涵盖焦虑的心理和躯体症状，每个条目按评分 1~4 四级：1 为没有或很少时间（过去 1 周内，出现该情况的日子不超过 1 d）；2 为小部分时间（过去 1 周内，有 1~2 d 出现该情况）；3 为相当多时间（过去 1 周内，有 3~4 d 出现该情况）；4 为绝大部分或全部时间（过去 1 周内，有 5~7 d 出现该情况）。其中条目 5、9、13、17、19 为反向计分题（评分顺序为 4-3-2-1）。标准分计算公式为：原始总分 $\times 1.25$ 后取整数部分。以标准分 ≥ 50 定义为焦虑状态， <50 定义为无焦虑状态。根据标准分进一步分级：50~59 为轻度焦虑，60~69 为中度焦虑， ≥ 70 为重度焦虑。SDS 量表由 Zung 于 1965 年编制，是评估抑郁症状的标准化自评工具^[28]。该量表同样包含 20 个条目，涵盖抑郁的精神性-情感症状、躯体性障碍、精神运动性障碍及抑郁的心理障碍。评分方式与 SAS 相同（1~4 四级评分），其中条目 2、5、6、11、12、14、16、17、18、20 为反向计分题。标准分计算公式为：原始总分 $\times 1.25$ 后取整数部分。以标准分 ≥ 53 定义为抑郁状态， <53 定义为无抑郁状态。根据标准分进一步分级：53~62 为轻度抑郁，63~72 为中度抑郁， ≥ 73 为重度

抑郁。评估时机:在患者入院后24~48 h内完成心理状态评估。选择该时间窗的原因:(1)患者已完成入院初步检查,病情相对稳定;(2)尚未接受手术等创伤性治疗,避免术后疼痛、麻醉等因素对心理状态评估的干扰;(3)距离手术日期较近,能较好反映术前真实心理状态。评估地点:医院肝脏外科病房独立评估室,环境安静、光线适宜、温度适中,确保无外界干扰。评估人员:由4名经过统一培训的护理人员组成专职评估小组,均具有3年以上临床护理经验,并接受心理评估专项培训。评估流程:评估前向患者说明评估目的、保密性及自愿性,强调答案无对错之分,请根据过去1周内的真实感受填写;患者独立填写问卷,评估人员在旁陪同但保持适当距离,不予任何诱导性提示或解释;对于视力不佳或书写困难的患者,由评估人员逐条朗读题目,患者口头选择答案,评估人员代为记录;填写完成后,评估人员当场检查问卷完整性,如有漏填及时请患者补充;整个评估过程控制在15~20 min。质量控制措施:(1)评估人员培训与考核:所有评估人员均接受统一培训,内容包括:量表理论基础、评分标准、评估流程、沟通技巧、伦理要求;培训后进行考核,包括理论测试和模拟评估,合格后方可参与正式评估;每个月进行1次复训,确保评估标准的一致性。(2)数据质控:采用双人核查制度:问卷完成后,由评估人员与质控员共同核对原始评分与标准分计算;每周随机抽取10%的问卷进行复核,检查评分准确率和计算正确率。分组方法:根据SAS和SDS评分结果,将患者分别分为:焦虑组(SAS标准分 ≥ 50)与无焦虑组(SAS标准分 < 50);抑郁组(SDS标准分 ≥ 53)与无抑郁组(SDS标准分 < 53)。

1.3.2 结局变量 主要终点:OS,定义为从手术日期至因任何原因死亡或末次随访的时间(月)。次要终点:无病生存(DFS),定义为从手术日期至肿瘤复发(经影像学或病理证实的局部复发或远处转移)或死亡的时间(月)。

1.3.3 协变量(潜在混杂因素) 以下变量被视为潜在混杂因素,将在多因素分析中调整:人口学特征:年龄(岁)、性别(男/女);肝功能状态:肝功能Child-Pugh分级(A级/B级);肿瘤负荷:中国肝癌分期方案(CNLC, Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa期)、巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC, 0/A/B/C期)、甲胎

蛋白(AFP)(以400 ng/mL为截断值分,为 > 400 ng/mL和 ≤ 400 ng/mL)^[29-31];肿瘤生物学行为:分化程度(高/中/低分化)^[32]、微血管侵犯(MVI, M0/M1/M2)^[33]、Ki-67增殖指数(%);治疗方式:手术类型(开腹肝切除术/腹腔镜下肝切除术/肝病损射频消融术)。

1.3.4 数据收集方法 通过医院电子病历系统收集以下数据:人口学及临床资料:年龄、性别、既往史;术前实验室检查:AFP、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT);分期评估:根据患者检验检查结果进行肝功能Child-Pugh分级,依据CNLC和BCLC进行肿瘤分期;手术方式:开腹肝切除术、腹腔镜下肝切除术、肝病损射频消融术;术后病理资料:肿瘤分化程度、MVI、Ki-67增殖指数。

1.3.5 缺失数据处理 首先比较缺失组与非缺失组的基线特征,评估缺失机制。对于缺失比例 $< 5\%$ 的变量,采用完整案例分析(complete case analysis);对于缺失比例 $\geq 5\%$ 的变量,采用多重插补法(multiple imputation)进行敏感性分析,以确保结果的稳健性。

1.4 随访与删失处理

随访方案:术后前2年每3个月随访1次,术后2年之后每3~6个月随访1次^[34]。随访内容包括体格检查、血常规、肝功能、AFP检测及腹部超声检查;若怀疑复发,则行增强CT或MRI检查。随访方式:通过门诊复查、住院病历记录及电话随访相结合的方式追踪患者生存状态及复发情况。随访由专职研究人员执行。对失访患者记录失访原因。随访起始与终止:随访起始时间为手术日期,终止事件为死亡、失访或研究结束日期(2025年12月31日),以先发生者为准。删失规则:对于失访患者,在最后1次确认存活时间点进行右删失处理;对于研究结束时仍存活者,在研究结束日期进行右删失处理。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布者组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布者采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数(百分比)[n (%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间差异比较使用Log-rank检验。首先通过单因素Cox比例

风险回归模型分析各变量与OS及DFS的相关性；将其中 $P<0.05$ 的变量进一步纳入多因素Cox回归模型，计算HR及其95%置信区间（95% CI），以确定独立预后因素。所有统计分析均为双侧检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 伦理考虑

本研究方案经中南大学伦理委员会审查批准（伦理批号：2017121134），严格遵循《赫尔辛基宣言》及我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》等相关伦理准则。由于本研究为前瞻性观察性队列研究，未对患者施加任何主动干预，仅收集临床常规诊疗过程中产生的数据；心理评估属于临床常规护理程序的组成部分，不增加患者的额外风险或负担。同时，所有患者身份信息均在数据提取时进行去标识化处理，无法追溯到个人，充分保障患者隐私。基于上述原因（研究风险不大于最小风险、豁免知情同意不会损害患者权益且研究若要求逐一签署知情同意书将难以实施），中南大学伦理委员会批准豁免知情同意。需要说明的是，心理评估作为常规临床护理的一部分，患者在接受评估时通常会被告知评估目的和内容；对于其临床数据可能被用于本研究，通过医院公开的告知途径（如病房公告、患者须知等）向患者提供了研究相关信息，并明确患者有权在任何时候拒绝将其数据纳入研究，且不影响其后续诊疗。这一做法确保了患者的知情权和自主选择权。

2 结果

2.1 基线数据与随访情况

2.1.1 研究对象纳入与分组 213例行根治性治疗的HCC患者中，男性183例（85.92%），女性30例（14.08%）；平均年龄（ 53.92 ± 12.96 ）岁，其他基线资料见表1。术前心理评估检出焦虑状态80例（37.56%），抑郁状态66例（30.99%）。根据术前焦虑状态分为焦虑组（ $n=80$ ）和无焦虑组（ $n=133$ ）；根据术前抑郁状态分为抑郁组（ $n=66$ ）和无抑郁组（ $n=147$ ）。50例（23.47%）患者同时存在焦虑与抑郁症状，96例（45.07%）患者存在焦虑或抑郁至少一种心理状态（图2），117例（54.93%）患者术前无焦虑抑郁状态。

表1 患者基线资料

Table 1 Baseline data of patients

资料	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.92±12.96
性别[n(%)]	
男	183(85.92)
女	30(14.08)
CNLC分期[n(%)]	
Ia	83(38.97)
Ib	79(37.09)
IIa	8(3.75)
IIb	24(11.27)
IIIa	19(8.92)
BCLC分期[n(%)]	
A	162(76.06)
B	32(15.02)
C	19(8.92)
肝功能Child-Pugh分级[n(%)]	
A	198(92.96)
B	15(7.04)
AFP [ng/mL, n(%)]	
≤400	140(65.73)
>400	73(34.27)
手术方式[n(%)]	
腹腔镜切除术	57(26.76)
开腹手术	124(58.22)
射频消融术	32(15.02)
病理分化[n(%)]	
高	31(14.55)
中	140(65.73)
低	42(19.72)
MVI [n(%)]	
M0	129(60.56)
M1	70(32.86)
M2	14(6.58)
Ki-67(%, $\bar{x} \pm s$)	20.13±16.67

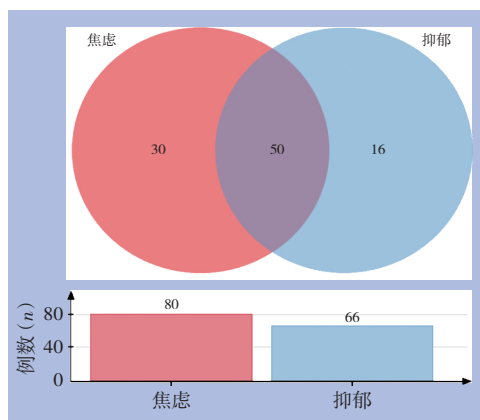


图2 焦虑与抑郁患者的韦恩图

Figure 2 Venn diagram of patients with anxiety and depression

2.1.2 基线特征比较 焦虑组与无焦虑组在年龄 ($P=0.178$)、CNLC分期 ($P=0.774$)、BCLC分期 ($P=0.825$)、肝功能 Child-Pugh 分级 ($P=0.839$)、AFP 水平 ($P=0.901$)、手术方式 ($P=0.438$)、病理分化程度 ($P=0.535$)、MVI ($P=0.292$) 及 Ki-67 指数 ($P=0.781$) 等方面差异均无统计学意义。然而, 焦虑组女性比例显著高于无焦虑组 (26.3% vs. 6.8%, $\chi^2=15.660$, $P<0.001$) (表 2)。抑郁组与无抑郁组在年龄 [(54.05 ± 13.65) 岁 vs. (53.86 ± 12.69) 岁,

$t=0.094$, $P=0.522$]、CNLC 分期 ($P=0.625$)、BCLC 分期 ($P=0.457$)、肝功能 Child-Pugh 分级 ($P=0.213$)、AFP 水平 ($P=0.457$)、手术方式 ($P=0.215$)、病理分化程度 ($P=0.915$)、MVI ($P=0.371$) 及 Ki-67 指数 [(19.3 ± 15.1) % vs. (20.5 ± 17.4) % , $t=0.474$, $P=0.636$] 等方面差异均无统计学意义。抑郁组女性比例高于无抑郁组 (21.21% vs. 10.88%, $\chi^2=4.01$, $P=0.045$) (表 3)。

表 2 焦虑组与无焦虑组的基线数据比较

Table 2 Comparison of baseline data between the anxiety group and the non-anxiety group

资料	焦虑组(n=80)	无焦虑组(n=133)	t/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.38±12.01	54.85±13.46	1.352	0.178
性别[n(%)]				
男	59(73.75)	124(93.23)	15.660	<0.001
女	21(26.25)	9(6.77)		
CNLC分期[n(%)]				
Ia	27(33.75)	56(42.10)	1.749	0.774
Ib	32(40.00)	47(35.34)		
IIa	4(5.00)	4(3.01)		
IIb	9(11.25)	15(11.28)		
IIIa	8(10.00)	11(8.27)		
BCLC分期[n(%)]				
A	59(73.75)	103(77.44)	0.385	0.825
B	13(16.25)	19(14.29)		
C	8(10.00)	11(8.27)		
肝功能 Child-Pugh 分级[n(%)]				
A	74(92.50)	124(93.23)	0.041	0.839
B	6(7.50)	9(6.77)		
AFP [ng/mL, n(%)]				
≤400	53(66.25)	87(65.41)	0.016	0.901
>400	27(33.75)	46(34.59)		
手术方式[n(%)]				
腹腔镜切除术	19(23.75)	38(28.57)	1.651	0.438
开腹手术	51(63.75)	73(54.89)		
射频消融术	10(12.50)	22(16.54)		
病理分化[n(%)]				
高	17(21.25)	24(18.05)	1.250	0.535
中	45(56.25)	85(63.90)		
低	18(22.50)	24(18.05)		
MVI [n(%)]				
M0	47(58.75)	82(61.65)	2.461	0.292
M1	25(31.25)	45(33.83)		
M2	8(10.00)	6(4.52)		
Ki-67(% , $\bar{x} \pm s$)	20.54±17.42	19.88±16.26	0.278	0.781

表 3 抑郁组与无抑郁组的基线数据比较

Table 3 Comparison of baseline data between the depression group and the non-depression group

资料	抑郁组(n=66)	无抑郁组(n=147)	t/χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.05±13.65	53.86±12.69	0.094	0.522
性别[n(%)]				
男	52(78.79)	131(89.12)	4.01	0.045
女	14(21.21)	16(10.88)		
CNLC分期[n(%)]				
Ia	27(40.91)	56(38.10)	2.606	0.625
Ib	20(30.30)	59(40.14)		
IIa	3(4.55)	5(3.40)		
IIb	8(12.12)	16(10.88)		
IIIa	8(12.12)	11(7.48)		
BCLC分期[n(%)]				
A	47(71.21)	115(78.23)	1.565	0.457
B	11(16.67)	21(14.29)		
C	8(12.12)	11(7.48)		
肝功能 Child-Pugh 分级[n(%)]				
A	64(96.97)	134(91.16)	1.553	0.213
B	2(3.03)	13(8.84)		
AFP [ng/mL, n(%)]				
≤400	41(62.12)	99(67.35)	0.552	0.457
>400	25(37.88)	48(32.65)		
手术方式[n(%)]				
腹腔镜切除术	13(19.70)	28(19.05)	3.076	0.215
开腹手术	44(66.67)	91(61.90)		
射频消融术	9(13.63)	28(19.05)		
病理分化[n(%)]				
高	13(19.70)	28(19.05)	0.177	0.915
中	39(59.10)	91(61.90)		
低	14(21.20)	28(19.05)		
MVI [n(%)]				
M0	42(63.64)	87(59.18)	1.981	0.371
M1	18(27.27)	52(35.37)		
M2	6(9.09)	8(5.45)		
Ki-67(% , $\bar{x} \pm s$)	19.32±15.09	20.49±17.37	0.474	0.636

2.1.3 随访完成情况与失访分析 术后中位随访时间为 77 (75~81) 个月。截至 2025 年 12 月 31 日, 7 例 (3.29%) 患者失访, 失访原因均为联系方式变更。206 例 (96.71%) 完成随访, 其中 138 例死亡, 68 例存活。共 75 例右删失 (7 例失访删失+68 例存活删失)。失访组与完成随访组基线特征描述性比较显示 (补充表 1), 失访组与完成随访组在年龄、性别分布、肿瘤分期及心理状态等方面未发现系统性差异, 提示失访可能与预后因素无关, 为随机性失访。

2.2 HCC 术后患者整体预后

本研究中, 所有 HCC 术后患者的中位无病生

存期 (mDFS) 为 22 个月, 12 月无复发率为 64.79%, 24 个月无复发率为 43.66% (图 3A)。而 HCC 术后患者的中位总生存期 (mOS) 为 52 个月, 1、3、5 年 OS 率分别为 98.12%、65.73% 和 42.72% (图 3B)。

2.3 有无焦虑、抑郁状态与患者预后的关系

采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间差异使用 Log-rank 检验。结果显示, 焦虑状态与患者预后明显相关。在 DFS 分析中, 焦虑组的 mDFS 为 12.0 个月, 明显短于无焦虑组的 24.0 个月 ($HR=1.420$, $95\% CI=1.033\sim 1.952$, $P=0.020$) (图 4A)。在 OS 分析中, 焦虑组的 mOS 为 39.0 个月, 明显低于

无焦虑组的 56.0 个月 ($HR=1.589$, $95\% CI=1.121\sim 2.253$, $P=0.005$) (图 4B)。类似地, 抑郁状态亦对预后产生显著不良影响。抑郁组患者的 mDFS 为 12.0 个月, 较无抑郁组的 24.0 个月缩短

一半 ($HR=1.505$, $95\% CI=1.062\sim 2.132$, $P=0.010$) (图 4C)。在 OS 分析中, 抑郁组的 mOS 为 41.0 个月, 明显短于无抑郁组的 55.0 个月 ($HR=1.784$, $95\% CI=1.221\sim 2.605$, $P<0.001$) (图 4D)。

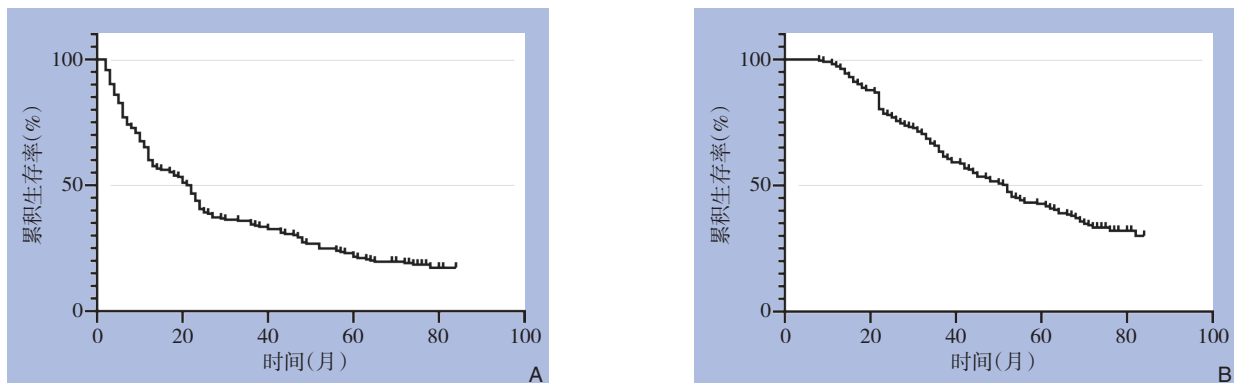


图3 HCC术后患者整体预后 A: DFS; B: OS

Figure 3 Overall prognosis of patients after surgery for HCC A: DFS; B: OS

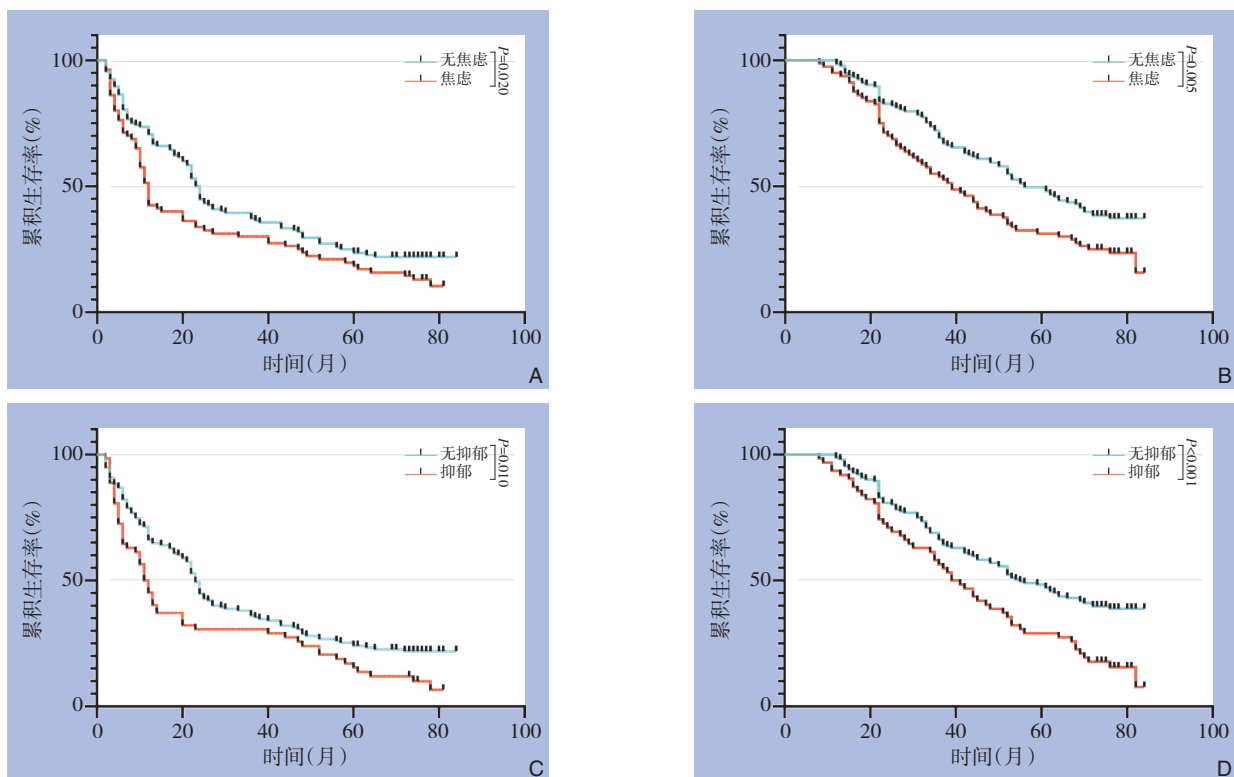


图4 有无焦虑或抑郁患者的预后比较 A-B: 焦虑组与无焦虑组的DFS和OS; C-D: 抑郁组与无抑郁组的DFS和OS

Figure 4 Comparison of prognosis between patients with and without anxiety or depression A-B: DFS and OS in the anxiety and non-anxiety groups; C-D: DFS and OS in the depression and non-depression groups

2.4 不同性别患者有无焦虑、抑郁状态与预后的关系

由于基线资料显示焦虑组及抑郁组中女性患者比例均高于相应正常状态组, 为排除性别因素对生存结局的潜在混杂影响, 本研究首先分析了不同性别患者的预后差异。Kaplan-Meier生存分析

显示, 男性患者的 mDFS 为 22.0 个月, 女性为 12.5 个月 ($P=0.843$); mOS 在男性为 52.0 个月, 女性为 48.0 个月 ($P=0.475$), 差异均无统计学意义 (图 5A-B)。在男性亚组中, 焦虑患者的 mDFS 和 mOS 均劣于无焦虑患者 (mDFS: 12.0 个月 vs. 23.0 个月, $HR=1.410$, $95\% CI=1.017\sim 2.120$, $P=0.040$;

mOS: 39.0个月 vs. 255.0个月, $HR=1.577$, $95\% CI=1.066\sim 2.331$, $P=0.011$)。在女性亚组中, 虽然焦虑患者的mDFS为12.0个月, 非焦虑患者的mDFS为27.0个月, 但差异无统计学意义($HR=1.578$, $95\% CI=0.680\sim 3.663$, $P=0.313$)。并且女性患者中无焦虑状态的OS的差异无统计学意义($HR=2.968$, $95\% CI=1.142\sim 7.718$, $P=0.067$)。交互作用检验显示, 焦虑与性别之间的DFS($HR=1.060$, $95\% CI=0.625\sim 1.798$, $P=0.826$)和OS($HR=1.138$, $95\% CI=0.648\sim 1.998$, $P=0.659$)方面均无显著交互效应, 提示焦虑对预后的不良影响在男性中差异明显, 且

无明显性别差异(图5C-D)。在男性中, 抑郁患者的mDFS(12.0个月 vs. 223.0个月, $HR=1.539$, $95\% CI=1.055\sim 2.247$, $P=0.011$)和mOS(44.0个月 vs. 253.0个月, $HR=1.772$, $95\% CI=1.181\sim 2.658$, $P=0.001$)均明显降低。在女性中, 抑郁组mDFS为10.5个月, 无抑郁组为26.0个月, 差异无统计学意义($HR=1.663$, $95\% CI=0.728\sim 3.799$, $P=0.180$); mOS在抑郁女性为37.5个月, 而无抑郁女性未达到中位值, 差异有统计学意义($HR=2.760$, $95\% CI=1.056\sim 7.216$, $P=0.025$)。交互检验未发现抑郁与性别之间存在显著的交互作用($P>0.05$)(图5E-F)。

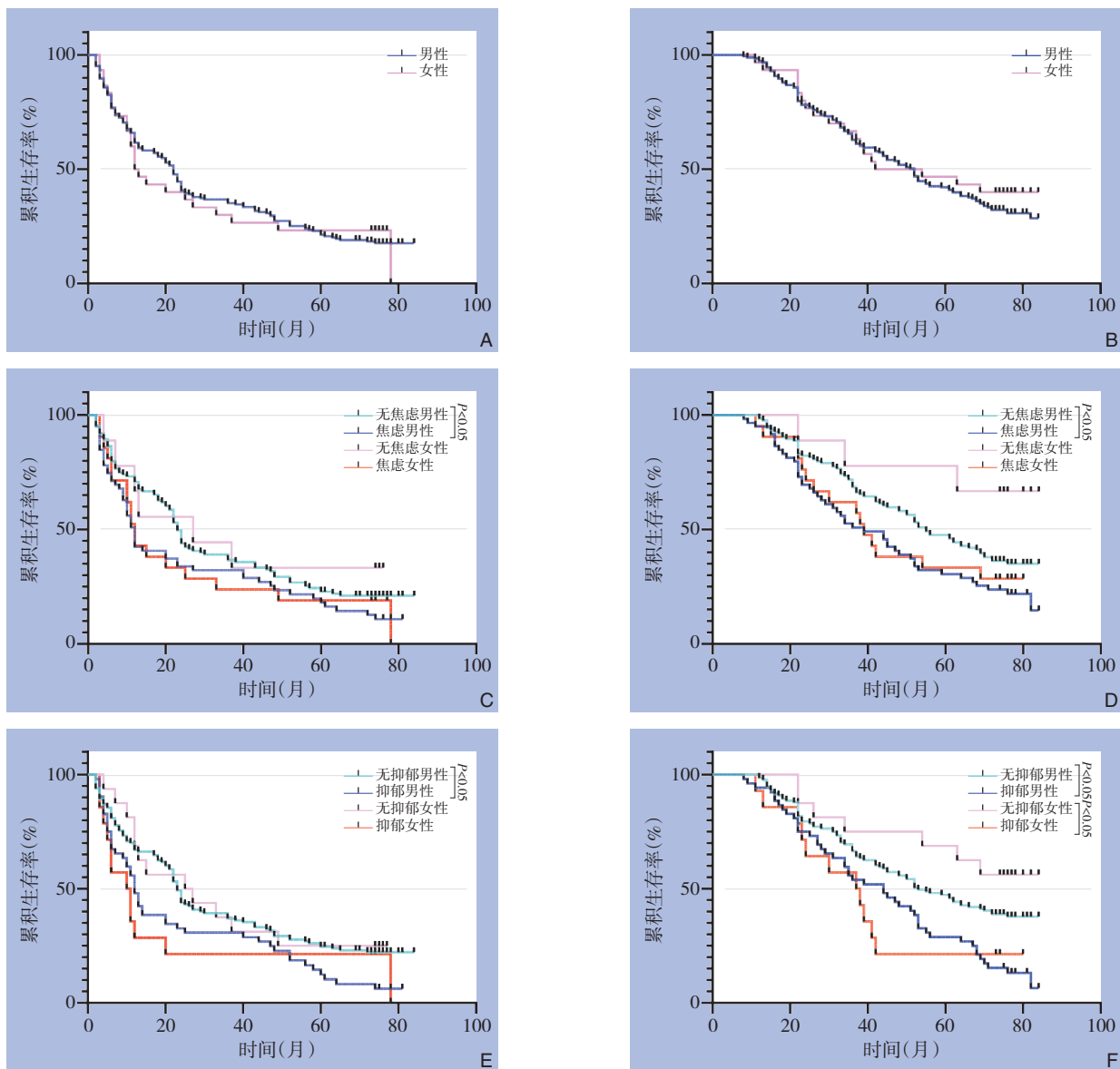


图5 不同性别患者有无焦虑或抑郁状态的预后比较 A-B: 男性与女性患者的总体DFS和OS; C-D: 焦虑状态的性别分层分析; E-F: 抑郁状态的性别分层分析

Figure 5 Comparison of prognosis according to anxiety or depression status across different sexes A-B: Overall DFS and OS in male and female patients; C-D: Sex-stratified analysis of anxiety status; E-F: Sex-stratified analysis of depression status

2.5 焦虑、抑郁共病,单纯焦虑或抑郁与预后的关系

213例患者中,有50例患者同时存在焦虑和抑郁状态,于是进一步分析,是否焦虑抑郁共病的患者拥有更差的预后。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线并行Log-rank检验以评估不同心理状态的预后差异。结果显示,焦虑抑郁共病患者的mDFS

为11.0个月,mOS为38.5个月,低于单纯焦虑组和单纯抑郁组,但差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。进一步两两比较显示,单纯焦虑与单纯抑郁患者的生存结局相近,组间差异均未达到统计学意义(图6)。

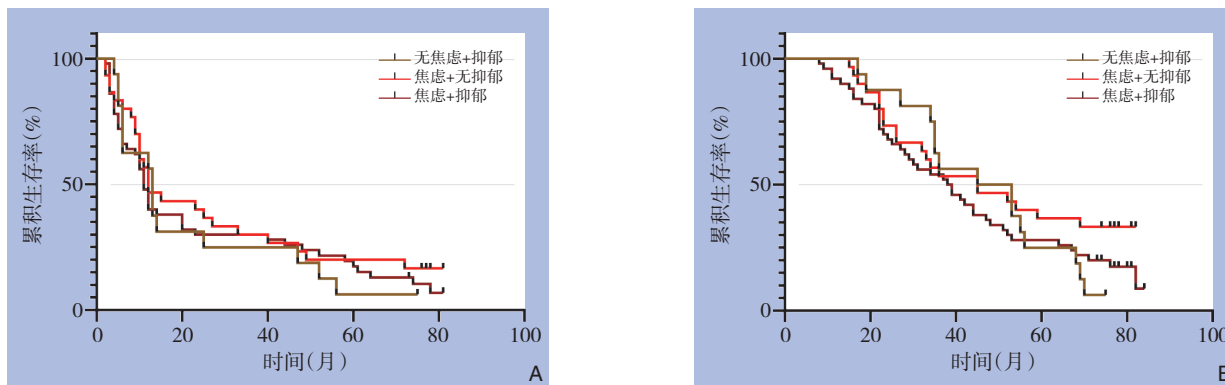


图6 焦虑、抑郁共病与单纯焦虑或抑郁患者的预后比较 A: DFS; B: OS

Figure 6 Comparison of prognosis between patients with comorbid anxiety and depression and those with anxiety or depression alone A: DFS; B: OS

2.6 DFS和OS的影响因素分析

对于DFS,多因素分析结果显示,年龄($HR=0.985$, $95\% CI=0.974\sim 0.997$, $P=0.012$)、手术方式($P=0.008$)及MVI分级($HR=1.356$, $95\% CI=1.009\sim 1.823$, $P=0.043$)是DFS的独立影响因素;焦虑($P=0.193$)和抑郁($P=0.191$)在DFS多因素模型中未显示独立预测价值(表4)。对于OS,多因素分析确认MVI分级($HR=1.647$, $95\% CI=1.187\sim 2.285$, $P=0.003$)和手术方式($P=0.020$)为独立预后因素;病理分化处于边缘显著水平($HR=1.368$, $95\% CI=0.991\sim 1.887$, $P=0.057$);焦虑($P=0.084$)和抑郁($P=0.172$)在OS多因素模型中同样未显示独立预测价值(表5)。本研究中,存在焦虑或抑郁的患者96例,焦虑与抑郁共病患者占52.08%(50例共病患者),既往研究中也证实了焦虑与抑郁存在相关性^[35-36],于是对焦虑和抑郁的Spearman相关性分析显示,二者存在相关性($r=0.529$, $P<0.001$),于是本研究进一步将焦虑与抑郁状态合并为“有无焦虑或抑郁状态”(二元变量)。此外,鉴于BCLC分期与CNLC分期存在信息重叠,为避免多重共线性,仅将CNLC分期作为肿瘤分期指标纳入最终分析。在调整后的模型中,焦虑抑郁状态成为

DFS($HR=1.589$, $95\% CI=1.169\sim 2.159$, $P=0.003$)和OS($HR=1.844$, $95\% CI=1.319\sim 2.580$, $P<0.001$)的独立预后因素;此外,MVI分级(DFS: $HR=1.338$, $P=0.005$;OS: $HR=1.588$, $P=0.006$)、手术方式(DFS: $HR=0.441$, $P=0.003$;OS: $HR=0.452$, $P=0.005$)及CNLC分期(DFS: $HR=1.376$, $P<0.001$;OS: $HR=1.402$, $P<0.001$)在调整后模型中仍保持独立预后价值(表6-7)。

2.7 “焦虑或抑郁状态”与患者生存结局的关系

基于焦虑与抑郁的共病现象及其在单因素分析中均与预后的相关性,笔者将二者合并为“有无焦虑或抑郁状态”进行分析。多因素Cox回归证实该变量是DFS和OS的独立预后因素,鉴于此,笔者进一步使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并行Log-rank检验以比较组间差异。结果显示,存在焦虑或抑郁状态与患者较差的预后显著相关。在DFS分析中,存在焦虑或抑郁状态的患者的mDFS为12.0个月,明显短于无心理障碍患者的24.0个月($HR=1.548$, $95\% CI=1.140\sim 2.103$, $P=0.003$)(图7A)。在OS分析中,存在焦虑或抑郁状态组的mOS为40.0个月,明显低于无焦虑组的62.0个月($HR=1.775$, $95\% CI=1.271\sim 2.478$, $P<0.001$)(图7B)。

表4 影响患者DFS的单因素及多因素Cox比例风险回归分析

Table 4 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis of factors for DFS of patients

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	0.985(0.974~0.996)	0.010	0.985(0.974~0.997)	0.012
性别	0.958(0.622~1.475)	0.846	—	—
CNLC分期	1.475(1.313~1.658)	<0.001	1.329(0.943~1.873)	0.104
BCLC分期	2.091(1.670~2.617)	<0.001	1.057(0.539~2.071)	0.872
肝功能Child-Pugh分级	1.479(0.781~2.802)	0.230	—	—
AFP>400 ng/mL	1.540(1.128~2.103)	0.007	1.282(0.923~1.781)	0.139
手术方式				
腹腔镜手术	参比	0.005	参比	0.024
开腹手术	0.761(0.461~1.254)	0.283	0.456(0.255~0.814)	0.008
射频消融	1.378(0.891~2.132)	0.419	0.644(0.376~1.105)	0.110
病理分化	1.618(1.263~2.072)	<0.001	1.309(0.976~1.756)	0.073
MVI分级	1.818(1.426~2.318)	<0.001	1.356(1.009~1.823)	0.043
Ki-67	3.966(1.696~9.275)	0.001	1.812(0.698~4.704)	0.222
焦虑状态	1.423(1.049~1.929)	0.023	1.290(0.880~1.819)	0.193
抑郁状态	1.567(1.114~2.146)	0.005	1.312(0.873~1.973)	0.191

表5 影响患者OS的单因素及多因素Cox比例风险回归分析

Table 5 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis of factors for OS of patients

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	0.996(0.983~1.008)	0.490	—	—
性别	1.187(0.725~1.945)	0.496	—	—
CNLC分期	2.627(2.056~3.357)	<0.001	1.598(0.766~3.334)	0.212
BCLC分期	2.627(2.056~3.357)	<0.001	1.598(0.766~3.334)	0.212
肝功能Child-Pugh分级	1.305(0.664~2.562)	0.440	—	—
AFP>400 ng/mL	1.855(1.329~2.589)	<0.001	1.289(0.898~1.853)	0.169
手术方式				
腹腔镜手术	参比	<0.001	参比	0.008
开腹手术	0.730(0.406~1.313)	0.293	0.452(0.231~0.881)	0.020
射频消融	1.856(1.135~3.036)	0.014	0.886(0.490~1.602)	0.689
病理分化	1.696(1.301~2.211)	<0.001	1.368(0.991~1.887)	0.057
MVI分级	2.202(1.690~2.869)	<0.001	1.647(1.187~2.285)	0.003
Ki-67	3.935(1.576~9.825)	0.003	1.247(0.437~3.560)	0.680
焦虑状态	1.594(1.416~2.217)	0.006	1.439(0.952~2.117)	0.084
抑郁状态	1.891(1.352~2.644)	<0.001	1.352(0.877~2.086)	0.172

表6 调整后影响患者DFS的单因素及多因素Cox比例风险回归分析

Table 6 Adjusted univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis of factors for DFS of patients

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	0.985(0.974~0.996)	0.010	0.986(0.975~0.998)	0.018
性别	0.958(0.622~1.475)	0.846	—	—
CNLC分期	1.475(1.313~1.658)	<0.001	1.376(1.205~1.572)	<0.001
肝功能Child-Pugh分级	1.479(0.781~2.802)	0.230	—	—
AFP>400 ng/mL	1.540(1.128~2.103)	0.007	1.277(0.924~1.765)	0.139
手术方式				
腹腔镜手术	参比	0.005	参比	0.011
开腹手术	0.761(0.461~1.254)	0.283	0.441(0.255~0.763)	0.003
射频消融	1.378(0.891~2.132)	0.419	0.643(0.389~1.063)	0.085
病理分化	1.618(1.263~2.072)	<0.001	1.317(0.982~1.766)	0.066
MVI分级	1.818(1.426~2.318)	<0.001	1.338(0.995~1.800)	0.005
Ki-67	3.966(1.696~9.275)	0.001	1.735(0.669~4.499)	0.257
焦虑或抑郁状态	1.554(1.152~2.097)	0.004	1.589(1.169~2.159)	0.003

表7 调整后影响患者OS的单因素及多因素Cox比例风险回归分析

Table 7 Adjusted univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis of factors for OS of patients

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	0.996(0.983~1.008)	0.490	—	—
性别	1.187(0.725~1.945)	0.496	—	—
CNLC分期	1.615(1.423~1.823)	<0.001	1.402(1.215~1.616)	<0.001
肝功能Child-Pugh分级	1.305(0.664~2.562)	0.440	—	—
AFP>400 ng/mL	0.539(0.386~0.753)	<0.001	1.279(0.895~1.828)	0.177
手术方式				
腹腔镜手术	参比	<0.001	参比	0.003
开腹手术	0.730(0.406~1.313)	0.293	0.452(0.231~0.881)	0.005
射频消融	1.856(1.135~3.036)	0.014	0.886(0.490~1.602)	0.450
病理分化	1.696(1.301~2.211)	<0.001	1.384(1.003~1.908)	0.048
MVI分级	2.202(1.690~2.869)	<0.001	1.588(1.145~2.201)	0.006
Ki-67	3.935(1.576~9.825)	0.003	1.293(0.463~3.617)	0.624
焦虑或抑郁状态	1.785(1.286~2.478)	0.001	1.844(1.319~2.580)	<0.001

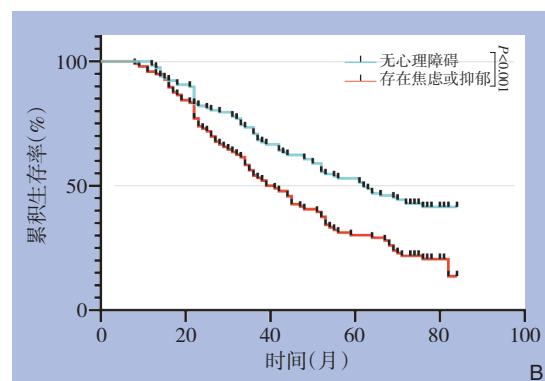
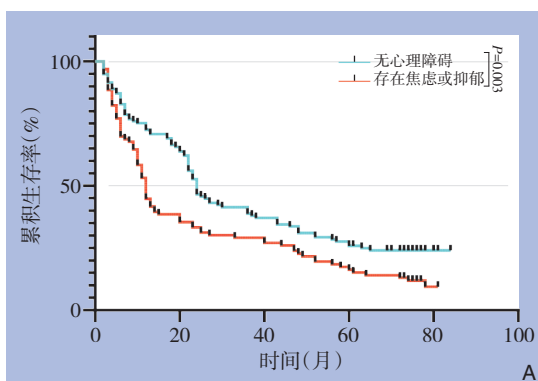


图7 “焦虑或抑郁状态”患者与无心理障碍患者的预后比较 A: DFS; B: OS

Figure 7 Comparison of prognosis between patients with anxiety or depression and those without psychological disorders A: DFS; B: OS

3 讨论

本研究结果显示, HCC患者术前焦虑检出率为37.56%, 抑郁检出率为30.99%, 焦虑抑郁共病率为26.29%, 而既往一项纳入64 247例HCC患者的系统评价与Meta分析^[7]显示, HCC患者抑郁总体患病率为24.04%, 焦虑患病率为22.20%, 本研究的焦虑与抑郁患病率高于既往报道的消化系统肿瘤平均水平。这种差异可能与本研究采用术前评估时点、使用自评量表诊断以及研究人群接受根治性手术治疗有关, 同时既往研究也表示焦虑和抑郁通过自述量表的诊断率最高为30.03%, 这与本研究相符。值得注意的是, 本研究发现女性患者在焦虑组(26.25% vs. 6.77%)和抑郁组(21.21% vs. 10.88%)中占比均显著高于男性, 这与既往研究一致^[37]。性别差异可能与社会心理因素、激素调节及应对策略不同有关, 提示在临床实践中应特别关注女性HCC患者的心理状态筛查。

Kaplan-Meier生存分析显示, 术前焦虑、抑郁状态均与较短的DFS和OS显著相关。焦虑组mDFS较无焦虑组缩短50% (12.0个月 vs. 24.0个月), mOS缩短约30% (39.0个月 vs. 56.0个月); 抑郁组同样表现出显著的生存劣势。这一发现与近期研究结果相符。Tan等^[38]对伴门静脉癌栓并接受肝动脉灌注化疗的HCC患者研究发现, 高焦虑评分(HAMA>17)是OS的独立危险因素($HR=2.769$, 95% $CI=1.289\sim5.947$)。Walker等^[39]发现抑郁与多种恶性肿瘤的较差的OS相关。

然而Lee等^[40]基于台湾地区人群的队列研究却得到了相反的结论, 该研究认为, 焦虑与抑郁促使HCC患者更频繁地就诊, 使得OS高于无障碍组。上述结论差异可能与以下因素有关: 首先, 在研究设计上, Lee等^[40]的研究为回顾性研究, 可能存在选择偏倚; 同时其研究对象涵盖了接受手术治疗及综合治疗的患者, 对于中晚期接受综合治疗的HCC患者而言, 规律复诊有助于医生及时评估疗效并调整治疗方案, 从而可能延长OS。而本研究为前瞻性观察性研究, 减少了选择偏倚, 且研究对象仅限于接受根治性手术的HCC患者, 队列更为同质, 有助于更准确地评估心理状态对预后的独立影响。其次, 台湾地区与大陆HCC的流行病学特征与诊疗模式存在差异。在病因与抗病毒治疗方面, 尽管台湾地区与大陆均以HBV感

染为主要病因, 但台湾地区患者接受抗病毒治疗的比例更高, 可能影响肿瘤进展及患者预后。在筛查模式上, 台湾地区自2003年起实施HBV/HCV筛查及超声随访计划, HCC早期发现率较高; 而本研究纳入2019年患者, 且大陆地区HCC患者确诊时多处于中晚期, 心理应激对晚期肿瘤预后的负面影响可能更为突出。在医疗体系方面, 台湾地区实行全民健康保险, 患者就医依从性较高; 而大陆患者常面临较大经济压力和就医障碍, 焦虑抑郁情绪可能通过降低治疗依从性、延误复查等方式对生存产生负面影响。此外, 文化因素亦不可忽视。台湾地区患者对心理症状的识别与报告习惯可能与大陆人群存在差异, 也可能影响两组间心理状态的划分及其预后分析结果。上述地域性差异提示, 在制定针对HCC患者的心理干预策略时, 应充分考虑当地的病因构成、医疗资源分布及社会文化背景, 以提升干预措施的针对性与有效性。

虽受样本量限制, 导致统计效能不足, 但是本研究中发现性别分层分析显示, 抑郁女性患者mDFS (10.5个月)和mOS (37.5个月)均低于抑郁男性患者 (12.0个月和44.0个月), 且抑郁与女性OS显著相关($HR=2.760$, $P=0.025$), 提示女性一旦合并抑郁, 其预后可能更差, 这与既往研究报道的女性抑郁与癌症死亡率关联更强的发现一致。Ferraro等^[41]发现女性更容易出现心理障碍, 同时心理障碍水平较高的女性对癌症死亡率的易感性更高。另一项对口腔癌的回溯性研究^[42]也发现, 女性口腔癌患者的DFS和OS优于男性, 但在口腔癌诊断后新发抑郁症的女性患者中, OS率低于男性口腔癌患者。

进一步分析显示, 焦虑抑郁共病患者的mDFS (11.0个月)和mOS (38.5个月)均较单纯焦虑或单纯抑郁患者更短。尽管组间差异未达到统计学意义($P>0.05$), 但除样本量限制(共病组 $n=50$, 单纯焦虑组 $n=30$, 单纯抑郁组 $n=16$)外, 还可能受以下因素影响: 首先, 共病组女性比例(14/50, 46.7%)高于单纯焦虑和单纯抑郁, 而女性本身报告心理症状的倾向性更强, 可能掩盖了共病的真实效应; 其次, 共病组中CNLC II~III期患者比例(32.0%)略高于单纯焦虑组(16.67%)和单纯抑郁组(18.75%), 肿瘤分期分布的差异可能稀释了共病状态的独立预后价值, 未来研究需扩大样本

量并采用倾向性评分匹配等方法控制混杂因素,以明确共病状态的独立效应。一项乳腺癌大规模Meta分析(282 203例)^[43]显示抑郁与焦虑共病的死亡风险高于单一症状。在胃癌患者中,抑郁与焦虑共病者的无进展生存期和OS均显著差于情绪正常者^[44]。值得注意的是,本研究Cox回归分析显示,当将焦虑与抑郁单独纳入多因素模型时,两者均未显示出独立预后价值(焦虑: $P=0.193$;抑郁: $P=0.191$);然而,当合并为“焦虑抑郁状态”这一二分类变量后,该因素成为DFS($P=0.003$)和OS($P<0.001$)的独立预后因素,同时本研究的相关性分析也说明了焦虑与抑郁存在相关性。流行病学数据显示,约50%~75%的重度抑郁症患者同时伴有焦虑症状,而焦虑症患者发展为抑郁症的风险比值比高达7~62倍,抑郁症患者发生焦虑症的风险比值比为3.3~8.2倍,两者相关系数可达0.62^[36, 45]。纵向研究进一步证实,焦虑与抑郁互为双向风险因素(OR值分别为2.77和2.73),18年随访研究表明抑郁症状可显著预测后续焦虑症状,反之亦然,表明两者的关联具有长期稳定性^[46]。这种高度共病现象可能与共享遗传易感性、神经生物学机制重叠(如5-HT、NE系统功能紊乱及HPA轴激活)、认知行为因素及人际功能损害等机制有关^[47-48]。在HCC患者的术前评估中,可将焦虑与抑郁视为一个整体的心理困扰维度进行评估和干预,而非孤立地看待单一症状。

从生物学机制角度而言,焦虑抑郁等慢性应激状态可通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴及交感神经系统,导致糖皮质激素(如皮质醇)和儿茶酚胺类物质持续释放。这些应激激素分别与肿瘤细胞表面的糖皮质激素受体和 β_2 肾上腺素受体结合,进而激活下游cAMP/PKA及NF- κ B/STAT3等信号通路。上述级联反应不仅可通过诱导上皮-间充质转化、上调基质金属蛋白酶活性增强肿瘤细胞的侵袭能力,还可显著上调血管内皮生长因子的表达,促进肿瘤新生血管形成^[49-50]。新生血管的增加为肿瘤细胞转移提供了结构基础,从而可能增加MVI的发生风险。此外,慢性应激诱导的免疫监视功能抑制—包括CD8⁺T细胞功能耗竭、肿瘤相关巨噬细胞向M2型极化等—进一步为肿瘤细胞存活和血管侵犯创造了有利的微环境^[51-52]。因此,焦虑抑郁状态与MVI在促进肿瘤进展方面可能存在协同作用:一方面通过直接促进肿瘤侵袭和血

管生成增加MVI发生概率,另一方面通过抑制免疫监视削弱机体对MVI后播散肿瘤细胞的清除能力。本研究结果证实MVI及焦虑抑郁状态均为影响HCC术后患者预后的独立危险因素,其机制关联值得进一步深入研究。

本研究结果具有重要的临床转化价值。建议将术前心理评估及干预纳入接受根治性治疗的HCC患者的常规诊疗流程。具体实施方案如下:(1)评估时机:于入院后24~48h内完成,以避免术后疼痛期和麻醉恢复期对心理状态评估的干扰;(2)评估工具:采用SAS/SDS或患者健康问卷-9(PHQ-9)/广泛性焦虑障碍量表-7(GAD-7),并结合临床访谈,整体评估时间控制在15~20min;(3)高危人群识别:应重点关注女性患者、焦虑抑郁共病者以及既往有心理障碍病史的患者,将其列为重点干预对象;(4)干预方案:对于轻中度焦虑抑郁(SAS评分50~59或SDS评分53~62),建议术前开展正念减压训练或认知行为治疗;对于重度焦虑抑郁(SAS评分 ≥ 60 或SDS评分 ≥ 63),建议请精神心理科会诊,考虑短期使用对肝功能影响较小的选择性5-HT摄取抑制剂(SSRI,如舍曲林、艾司西酞普兰),并与心理治疗联合应用;(5)干预时机:建议在术前启动心理干预,术后继续随访评估,术后2年内每3个月进行1次心理状态复评。未来应开展随机对照试验,以进一步验证心理干预对HCC患者生存结局的因果效应。

本研究存在以下主要局限性:(1)采用单中心设计,样本代表性有限,且样本量相对较小,统计效能不足,可能导致潜在的弱效应无法被有效检出;(2)尽管本研究的失访率较低(3.3%,7/213),且失访主要由于联系方式变更等随机因素引起,失访与完成随访在年龄、肿瘤分期、心理状态等关键预后因素上未见系统性差异,但仍无法完全排除失访对生存评估的潜在影响;(3)女性患者比例偏低(14.08%),性别分层分析的检验效能受限,研究结论在女性群体中的外推性需谨慎;(4)焦虑抑郁仅在术前单一时间点进行评估,未能动态追踪术后及随访期间心理状态的演变过程,限制了对其与预后时序关系的深入分析;(5)作为观察性研究,本研究无法排除未测量混杂因素的干扰,且缺乏心理干预的随机对照设计,难以确立焦虑抑郁与生存结局之间的因果关联。

未来研究方向包括:(1)开展多中心、大样本

前瞻性队列研究, 优化随访策略, 如建立医保系统联动机制和多途径联系方式验证机制, 以进一步降低失访率, 提高研究结果的外推性; (2) 构建涵盖术前、术后及随访期的心理状态动态监测体系, 明确心理困扰的时间轨迹对HCC患者预后的预测价值; (3) 设计并实施针对HCC患者焦虑抑郁共病的随机对照干预试验, 评估心理干预对生存结局的因果效应, 探索最佳干预时机和模式, 为个体化心理肿瘤学实践提供高水平循证依据。

作者贡献声明: 米星宇、卢诗琪、满一凡负责数据收集及分析及文章撰写; 潘毅林负责数据收集及分析; 陈魁、袁野负责数据收集; 曹惠玮负责课题设计及论文修改; 谢艳会负责课题设计及数据收集; 周乐杜负责课题设计、文章撰写及修改。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

补充材料: http://www.zpwz.net/zgptwkzz/article/attachment/20260407145439001?year_id=2026&issue=2

参考文献

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893–2917. doi:10.1002/ijc.25516.
- [2] Long J, Cui K, Wang D, et al. Burden of hepatocellular carcinoma and its underlying etiologies in China, 1990–2021: findings from the global burden of disease study 2021[J]. *Cancer Control*, 2024, 31:10732748241310573. doi:10.1177/10732748241310573.
- [3] Li C, Wang H, Chen R, et al. Outcomes and recurrence patterns following curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with different China liver cancer staging[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(2):907–921.
- [4] Reveron-Thornton RF, Teng MLP, Lee EY, et al. Global and regional long-term survival following resection for HCC in the recent decade: a meta-analysis of 110 studies[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(7):1813–1826. doi:10.1002/hep4.1923.
- [5] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation[J]. *Ann Surg*, 2002, 235(3):373–382. doi:10.1097/0000658-200203000-00009.
- [6] Li M, Yu B, He HY, et al. Impact of psychological resilience and social support on psycho-social adjustment in postoperative patients with primary hepatocellular carcinoma: mediating effects of fear of progression[J]. *Front Psychol*, 2024, 15:1461199. doi:10.3389/fpsyg.2024.1461199.
- [7] Tan DJH, Quek SXZ, Yong JN, et al. Global prevalence of depression and anxiety in patients with hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(4):864–875. doi:10.3350/cmh.2022.0136.
- [8] Yang L, Yan C, Wang J. Effect of multi-disciplinary team care program on quality of life, anxiety, and depression in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, controlled study[J]. *Front Surg*, 2023, 9:1045003. doi:10.3389/fsurg.2022.1045003.
- [9] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2133–2161. doi:10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
- [10] Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2004(32): 57–71. doi:10.1093/jncimonographs/lgh014.
- [11] Walker J, Hansen CH, Martin P, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data[J]. *Lancet Psychiatry*, 2014, 1(5): 343–350. doi:10.1016/S2215-0366(14)70313-X.
- [12] Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2014, 26(1):16–30. doi:10.3109/09540261.2013.875891.
- [13] Desplenter F, Bond C, Watson M, et al. Incidence and drug treatment of emotional distress after cancer diagnosis: a matched primary care case-control study[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9):1644–1651. doi:10.1038/bjc.2012.364.
- [14] Forbes H, Carreira H, Funston G, et al. Early, medium and long-term mental health in cancer survivors compared with cancer-free comparators: matched cohort study using linked UK electronic health records[J]. *EclinicalMedicine*, 2024, 76: 102826. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102826.
- [15] Feldbrügge L, Langenscheidt A, Krenzien F, et al. Health-related quality of life and mental health after surgical treatment of hepatocellular carcinoma in the era of minimal-invasive surgery: resection versus transplantation[J]. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9(6): 694. doi:10.3390/healthcare9060694.
- [16] Wang YH, Li JQ, Shi JF, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-

- analysis of cohort studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1487–1499. doi:10.1038/s41380-019-0595-x.
- [17] Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2010, 40(11): 1797–1810. doi: 10.1017/S0033291709992285.
- [18] 张一范, 王巍. 多模式预防性镇痛联合正性心理干预对肝癌患者术后康复疗效的影响[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(21):58–63.
Zhang YF, Wang W. Impacts of multi-mode preventive analgesia combined with positive psychological intervention on postoperative rehabilitation of liver cancer patients[J]. *China Modern Doctor*, 2020, 58(21):58–63.
- [19] Zhang L, Ren X, Xu L, et al. The impact of graded nursing interventions based on quantitative risk assessment on psychological stress responses in patients undergoing resection for primary liver cancer[J]. *BMC Nurs*, 2025, 24(1):1068. doi:10.1186/s12912-025-03728-z.
- [20] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. *BMJ*, 2007, 335(7624):806–808. doi: 10.1136/bmj.39335.541782.AD.
- [21] Konieczny M, Sawicka J, Gąska I, et al. Anxiety and depression in breast cancer patients before and after chemotherapy: a pre-post study without a control group[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(22): 8105. doi:10.3390/jcm14228105.
- [22] Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(3):372–390. doi:10.1038/sj.bjc.6602949.
- [23] 张柳, 吴丹, 庄英杰, 等. 新型冠状病毒肺炎患者焦虑和抑郁状况研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(11): 1023–1027. doi: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206931.
Zhang L, Wu D, Zhuang YJ, et al. Anxiety and depression status in patients with coronavirus disease 2019[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2020, 19(11): 1023–1027. doi: 10.12138/j.issn.1671-9638.20206931.
- [24] 陶明, 高静芳. 修订焦虑自评量表的信度及效度[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1994, 20(5):301–303.
Tao M, Gao JF. Reliability and validity of the revised Self-Rating Anxiety Scale (SAS)[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1994, 20(5):301–303.
- [25] Wang W, Bian Q, Zhao Y, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in the general population[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(5):539–544. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.05.021.
- [26] Du C, Chen J, Ma X, et al. Testing the validity and reliability of the Chinese version of the Staden schizophrenia anxiety rating scale[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:992745. doi:10.3389/fpsy.2022.992745.
- [27] Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders[J]. *Psychosomatics*, 1971, 12(6): 371–379. doi: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0.
- [28] Zung WW. A self-rating depression scale[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1965, 12:63–70. doi:10.1001/archpsyc.1965.01720310065008.
- [29] Chaminda SR, Suchintha T, Anuk NM, et al. Pre-treatment alphafeto protein in hepatocellular carcinoma with non-viral aetiology—a prospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 142. doi:10.1186/s12876-017-0710-x.
- [30] Chan MY, She WH, Dai WC, et al. Prognostic value of preoperative alpha-fetoprotein (AFP) level in patients receiving curative hepatectomy- an analysis of 1, 182 patients in Hong Kong[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4:52. doi: 10.21037/tgh.2019.06.07.
- [31] Liang L, Wang MD, Zhang YM, et al. Association of postoperative biomarker response with recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma and high alpha-fetoprotein expressions (>400 ng/ml)[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 103–118. doi: 10.2147/JHC.S289840.
- [32] Zeng J, Chen G, Zeng J, et al. Development of nomograms to predict outcomes for large hepatocellular carcinoma after liver resection[J]. *Hepatol Int*, 2025, 19(2): 428–440. doi: 10.1007/s12072-024-10754-7.
- [33] Hwang YJ, Bae JS, Lee Y, et al. Classification of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: correlation with prognosis and magnetic resonance imaging[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(3): 733–746. doi:10.3350/cmh.2023.0034.
- [34] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4):475–530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4): 475–530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [35] Su J, Zhang J, Zhu H, et al. Association of anxiety disorder, depression, and bipolar disorder with autoimmune thyroiditis: a bidirectional two-sample Mendelian randomized study[J]. *J Affect Disord*, 2025, 368:720–726. doi:10.1016/j.jad.2024.09.132.
- [36] Platona RI, Căiță GA, Voiță -Mekeres F, et al. The impact of psychiatric comorbidities associated with depression: a literature review[J]. *Med Pharm Rep*, 2024, 97(2): 143–148. doi: 10.15386/mpr-2700.
- [37] Zhou JR, Wang ZM, Chen X, et al. Gender differences in psychosocial outcomes and coping strategies of patients with colorectal cancer: a systematic review[J]. *Healthcare (Basel)*, 2023,

- 11(18):2591. doi:10.3390/healthcare11182591.
- [38] Tan HY, Liu SQ, Liu YH, et al. Anxiety is a risk prognosis factor for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus who underwent hepatic arterial infusion chemotherapy: a propensity score-matching cohort study[J]. *World J Surg Oncol*, 2025, 23(1): 189. doi:10.1186/s12957-025-03845-8.
- [39] Walker J, Mulick A, Magill N, et al. Major depression and survival in people with cancer[J]. *Psychosom Med*, 2021, 83(5): 410-416. doi:10.1097/PSY.0000000000000942.
- [40] Lee KT, Lin JJ, Shi HY. Anxiety and depression are associated with long-term outcomes of hepatocellular carcinoma: A nationwide study of a cohort from Taiwan[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(6):431-439. doi:10.1080/15622975.2016.1273548.
- [41] Ferraro KF, Nuriddin TA. Psychological distress and mortality: are women more vulnerable?[J]. *J Health Soc Behav*, 2006, 47(3):227-241. doi:10.1177/002214650604700303.
- [42] Hofmann E, Doll C, Rogge A, et al. Worse prognosis in females with new onset of depression after oral cancer diagnosis: a retrospective case-control study[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1248926. doi:10.3389/fonc.2023.1248926.
- [43] Wang X, Wang N, Zhong L, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282, 203 patients[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12):3186-3197. doi:10.1038/s41380-020-00865-6.
- [44] Jung JY, Yun JY, Kang JH, et al. Interaction effect of comorbid depression and proactive positivity coping strategy on the 1-year survival of patients with advanced cancer: a nationwide multicentre study in South Korea[J]. *BMC Psychiatry*, 2025, 25(1): 565. doi:10.1186/s12888-025-06972-4.
- [45] Rodney J, Prior N, Cooper B, et al. The comorbidity of anxiety and depression[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 1997, 31(5): 700-703. doi:10.3109/00048679709062683.
- [46] Barber KE, Zainal NH, Newman MG. Positive relations mediate the bidirectional connections between depression and anxiety symptoms[J]. *J Affect Disord*, 2023, 324:387-394. doi:10.1016/j.jad.2022.12.082.
- [47] Dai S, Mo Y, Wang Y, et al. Chronic stress promotes cancer development[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1492. doi:10.3389/fonc.2020.01492.
- [48] Liu JX, Zong GJ, Zhang CL, et al. Anxiety and serum catecholamines as predictors of survival and recurrence in hepatocellular carcinoma[J]. *Psychooncology*, 2017, 26(9): 1347-1353. doi:10.1002/pon.4305.
- [49] Chen J, Zhang Y, Zhang T, et al. Research progress on chronic stress stimulation and gastric cancer metastasis[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1):2160. doi:10.1007/s12672-025-03950-w.
- [50] Zhang X, Zhang Y, He ZY, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 788. doi:10.1038/s41419-019-2030-2.
- [51] Yang J, Wei W, Zhang S, et al. Chronic stress influences the macrophage M1-M2 polarization balance through β -adrenergic signaling in hepatoma mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112568. doi:10.1016/j.intimp.2024.112568.
- [52] Zeng Y, Hu CH, Li YZ, et al. Association between pretreatment emotional distress and immune checkpoint inhibitor response in non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Med*, 2024, 30(6):1680-1688. doi:10.1038/s41591-024-02929-4.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:米星宇, 卢诗琪, 满一凡, 等. 术前焦虑与抑郁状态对肝细胞癌根治术后长期预后影响的前瞻性队列研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2026, 35(2):306-322. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260074

Cite this article as: Mi XY, Lu SQ, Man YF, et al. A prospective cohort study of the impact of preoperative anxiety and depression on long-term outcomes after radical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(2):306-322. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260074