

•非血管介入 Non-vascular intervention•

氩氦冷冻消融术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值对原发性肝癌患者预后的影响

杨红彩, 郭志, 司同国, 国永飞, 杨雪玲, 邢文阁, 刘方, 刘长富,
张炜浩, 常旭

【摘要】 目的 探讨原发性肝癌(HCC)患者氩氦冷冻消融术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)对患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 72 例 HCC 患者行经皮穿刺氩氦冷冻消融术的相关临床病理资料。根据术前 NLR, 分为低 NLR 组($NLR < 3.5$)和高 NLR 组($NLR \geq 3.5$), 统计分析两组患者术后的总生存期(overall survival, OS), 并对其影响预后的危险因素进行单因素和多因素分析。**结果** 所有患者经氩氦冷冻消融治疗后, 中位生存期为 22.4 个月, 其中高 NLR 组的中位生存期为 13.2 个月, 低 NLR 组的中位生存期为 24.2 个月, 两组中位生存期差异有统计学意义($P=0.003$)。单因素分析显示: 原发灶大小、肝功能 Child-Pugh 分级、白蛋白、总胆红素、胆碱酯酶、NLR 是影响 HCC 患者氩氦冷冻消融术后生存期的相关因素($P < 0.05$)。多因素分析显示: 原发灶大小和 NLR 是影响 HCC 患者氩氦冷冻消融术后生存的独立预后因素($P < 0.05$)。**结论** 术前外周血中 NLR 可作为 HCC 患者行氩氦冷冻消融术的预后指标, 肝内原发灶越大、NLR 越高, 患者预后越差。

【关键词】 原发性肝癌; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 氩氦冷冻消融术; 预后
中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-01-0030-05

The neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral blood in patients with hepatocellular carcinoma before argon-helium cryoablation: its influence on the prognosis YANG Hong-cai, GUO Zhi, SI Tong-guo, GUO Yong-fei, YANG Xue-ling, XING Wen-ge, LIU Fang, LIU Chang-fu, ZHANG Wei-hao, CHANG Xu. Department of Interventional Radiology, Tumor Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China

Corresponding author: GUO Zhi, E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) before argon-helium cryoablation on the patient's prognosis. **Methods** The related clinical and pathological data of 72 HCC patients, who had received percutaneous argon-helium cryoablation, were retrospectively analyzed. Based on the preoperative NLR value, the patients were divided into low NLR group ($NLR < 3.5$) and high NLR group ($NLR \geq 3.5$). The postoperative overall survival time of the patients in the two groups were statistically analyzed, and the risk factors that might affect the prognosis were evaluated by using univariate and multivariate analysis. **Results** Argon-helium cryoablation was carried out in all patients. The median overall survival time was 22.4 months; the median overall survival time of the high NLR group and the low NLR group was 13.2 months and 24.2 months respectively, the difference in the overall survival time between the two groups was statistically significant ($P=0.003$). Univariate analysis showed that the primary tumor size, liver function Child-Pugh classification, albumin, total bilirubin, cholinesterase and NLR value were the related factors that affected

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2017.01.007

基金项目: 国家十二五科技支撑计划(2012BAI15B00)、国家自然科学基金(81501568、81471761)、天津市抗癌单专项攻关计划(12ZXCZSY20300)、天津市科技支撑计划重点项目(15ZCZDSY00890)

作者单位: 300060 天津医科大学肿瘤医院介入科、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市肿瘤防治重点实验室

通信作者: 郭志 E-mail: cjr.guozhi@vip.163.com

the postoperative overall survival time of HCC after argon-helium cryoablation ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that the primary tumor size and NLR value were the independent prognostic factors that affected the postoperative overall survival time of HCC after argon-helium cryoablation ($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative NLR value in peripheral blood can be used as a prognostic indicator for patients with HCC undergoing argon-helium cryoablation; the larger the primary hepatic lesion is and/or the higher the NLR value is, the worse the prognosis of the patient will be. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 30-34)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; neutrophil-to-lymphocyte ratio; argon-helium cryoablation; prognosis

原发性肝癌(HCC)是我国最常见的肝脏恶性肿瘤,在各种癌症中死亡率居第2位^[1]。由于HCC起病隐匿,发展迅速,相当一部分HCC患者确诊时已失去手术治疗的机会,因此预后差,生存期短。微创治疗创伤小,并发症低,患者痛苦少,恢复快,很受医患欢迎。其中,经皮穿刺肝脏肿瘤氩氦冷冻消融术已经成为中晚期肝癌的主要治疗方法之一^[2],探讨影响其临床疗效的相关因素是目前相关研究的热点。外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是反映机体炎性和免疫状态的一个评价指标,研究表明,其与多种肿瘤(如结直肠癌、食管癌、胃癌、乳腺癌)患者的预后有关^[3],与HCC氩氦冷冻消融治疗预后的相关性亦有报道^[4]。本研究对72例接受氩氦冷冻消融术的HCC患者的相关临床病理资料进行回顾性分析,旨在研究NLR对HCC患者氩氦冷冻消融术预后的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究收集天津医科大学肿瘤医院2004年1—12月接受经皮穿刺肝癌氩氦冷冻消融术的72例患者临床病理资料,所有患者符合我国制定的HCC诊断标准(2011年版)^[5],且经穿刺活检病理诊断证实为HCC。患者年龄为25~79岁,平均55岁;其中男63例(87.5%),女9例(12.5%);乙型肝炎病毒感染率为77.8%(56/72),肝硬化患者为48.6%(35/72),有肝癌家族史的患者占9.7%(7/72)。肝脏原发病灶以右叶多见73.6%(53/72),病灶单发和多发各占50%(36/72),病灶直径小于5cm占52.8%(38/72),5~10cm占30.5%(22/72)、大于10cm占16.7%(12/72)。肝功能Child-Pugh分级:A级87.5%(63/72)、B级12.5%(9/72)。BCLC分期:A期2.8%(2/72)、B期41.7%(30/72)、C期55.5%(40/72)。ECOG评分:0分26.4%(19/72),1分73.6%(53/72)。

1.2 方法

1.2.1 CT引导下经皮穿刺肝肿瘤氩氦冷冻消融术

首先按手术需要选择适当的体位,术前CT扫描制定消融计划确定进针点及进针方向。常规消毒铺巾。2%利多卡因局部浸润麻醉穿刺点,根据肿瘤部位、大小选择不同穿刺路径,一般采用多刀组合(2~6个冷冻探针)。于预定穿刺点切开皮肤,冷冻探针穿刺到预定部位后,开启冷冻主机。首先引入氩气冷媒,刀尖区域内降至 -140°C 以下,一般持续10~15min,术中CT扫描监测,理想的冰球范围应超过肿瘤边缘。然后关闭氩气并引入氦气热媒,持续复温至 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$,重复以上冷-热循环。结束复温操作后,拔除冷冻探针,局部加压包扎。术后常规予止血、心电监护及对症支持治疗。对于大肝癌患者1次冰球不能完全将肿瘤覆盖时,可分多次手术,期间可间隔1~2周。本组有10例患者经2次氩氦刀治疗,2例患者经3次氩氦刀治疗。

1.2.2 联合治疗 本组72例患者中,43例联合TAE或TACE治疗。

1.2.3 随访 患者首次接受氩氦冷冻消融治疗后开始随访,通过电话和门诊定期随访,随访时间截至2015年12月30日。总生存期(OS)为首次氩氦冷冻消融术至死亡或随访截止的时间。记录入组患者冷冻消融术前1周及术后1个月的实验室检查结果,具体内容如下:术前和术后测血中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、血小板绝对值;术前凝血酶原时间、肝肾功能(AST、ALT、白蛋白、总胆红素、胆碱酯酶)、肿瘤标志物(AFP),并记录是否存在腹水、肝性脑病及远处转移灶。计算NLR和血小板绝对值/淋巴细胞绝对值比值(PLR)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0软件包进行统计分析。采用Kaplan-Meier法计算生存率和生存期,单因素分析应用Log-rank法,将 $P<0.05$ 的因素纳入Cox模型行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者生存状态

至随访截止日期,共有 12 例患者存活,患者生存期 3.0~83.2 个月,中位生存期为 22.4 个月。(见图 1)

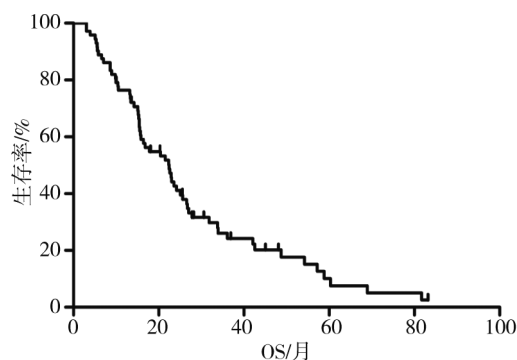


图 1 72 例患者的生存曲线

2.2 两组患者生存状态比较

72 例患者术前外周血中 NLR 在 0.88~10.02,平均值为 3.42,以 NLR=3.5 为截点,将全部患者分为两组:低 NLR 组 65.3%(NLR<3.5,47/72)、高 NLR 组 34.7%(NLR≥3.5,25/72)。两组患者除 AFP 外,年龄、性别、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、ECOG 评分、白蛋白、总胆红素、胆碱酯酶、AFP 及远处转移灶均无统计学差异($P>0.05$)。统计分析结果显示,高 NLR 组的中位生存期为 13.2 个月,低 NLR 组的中位生存期为 24.2 个月,两组中位生存期差异有统计学意义($P=0.003$)。(见表 1、图 2)

2.3 患者预后因素分析

单因素分析显示原发病灶大小($P<0.001$)、肝功能 Child-Pugh 分级($P=0.023$)、白蛋白($P<0.001$)、总胆红素($P=0.02$)、胆碱酯酶($P<0.001$)、术前 NLR($P=0.003$)是影响 HCC 患者冷冻消融治疗预后的相关因素。多因素分析显示原发灶大小($P=0.045$)和术前 NLR($P=0.048$)是影响 HCC 患者冷冻消融治疗预后的独立预测因素。(见表 2)

3 讨论

消融治疗因具有微创、安全、可操作性高及重复性好等优点,在肿瘤的临床治疗中得到越来越广泛的应用,国内外常见的消融手段有微波消融、射频消融和冷冻消融。其中,冷冻消融的治疗原理是基于气体节流效应(焦耳-汤姆逊原理),即高压气体流经小孔后,在较大空间内产生急剧膨胀,吸收周围的热量,使其周围温度发生显著降低。通过冷冻及复温对肿瘤组织进行物理性杀灭。冷冻消融因

表 1 高 NLR 组和低 NLR 组临床资料比较

变量	NLR<3.5 (n=47)	NLR≥3.5 (n=25)	χ^2 值	P 值
年龄/岁			2.438	0.118
<55	21	16		
≥55	26	9		
性别/例			2.530	0.112
男	39	24		
女	8	1		
Child-Pugh 分级/例			0.090	0.925
A	41	22		
B	6	3		
BCLC 分期/例			2.990	0.224
A	1	1		
B	23	7		
C	23	17		
ECOG 评分/例			0.113	0.737
0	13	6		
1	34	19		
白蛋白/(g/L)			2.952	0.086
<40	22	17		
≥40	25	8		
总胆红素/(μmol/L)			0.160	0.690
<21	24	14		
≥21	23	11		
胆碱酯酶/(U/L)			1.494	0.222
<4 620	9	8		
≥4 620	38	17		
AFP/(μg/L)			4.082	0.043
<20	16	3		
≥20	31	22		
远处转移			0.102	0.749
无	30	15		
有	17	10		

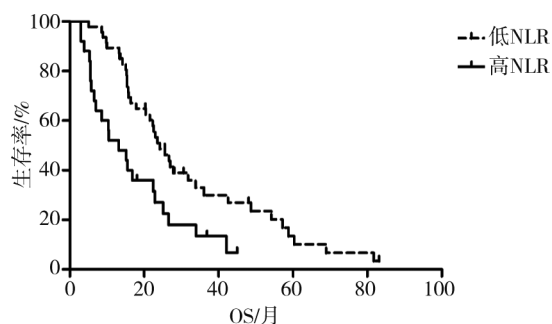


图 2 两例患者的生存曲线比较

其独特的优势,在临床中的应用越来越多,并且在各种实体瘤(如肺癌^[5]、胰腺癌^[6]、肾癌^[7]、肝癌等)的治疗中,取得了良好的局部控制率和生存率。Kerker 等^[8]对 98 例肝癌患者(其中,14 例为 HCC,56 例为结直肠癌肝转移,28 例为肝脏其它转移瘤)行冷冻消融治疗,术后 1、2、3 和 5 年的总生存率分别为 81%、62%、48%和 28%(生存期平均为 33 个月),术后 1、2、3 和 5 年的肝脏无进展生存率分别为 76%、42%、24%和 16%(肝脏无进展生存期平均为 20 个月)。另外,该研究对肝癌患者冷冻消融术后生存期

表 2 72 例 HCC 患者的单因素和多因素预后分析

变量	例数	单因素			多因素		
		HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
性别(男/女)	63/9	1.588	0.676–3.727	0.284			
年龄(<55/≥55 岁)	37/35	0.780	0.468–1.301	0.340			
流行病学(乙肝 无/有)	16/56	1.226	0.670–2.241	0.508			
肝硬化(无/有)	37/35	0.939	0.562–1.571	0.811			
肝癌家族史(无/有)	65/7	1.926	0.695–5.337	0.199			
原发灶大小(<5/5–10/≥10 cm)	38/22/12	1.757	1.218–2.535	<0.001	1.492	1.009–2.206	0.045
原发灶数目(单发/多发)	36/36	1.409	0.843–2.353	0.188			
原发部位(右叶/左叶/两叶)	53/7/12	1.230	0.885–1.709	0.463			
Child-Pugh 分级(A/B)	63/9	0.435	0.207–0.910	0.023	0.898	0.392–2.056	0.799
BCLC 分期(A/B/C)	2/30/40	1.691	1.060–2.697	0.083			
ECOG 评分(0/1)	19/53	0.734	0.396–1.360	0.323			
白蛋白(<40/≥40 g/L)	39/33	0.349	0.195–0.624	<0.001	0.552	0.287–1.064	0.076
总胆红素(<21/≥21 μmol/L)	38/34	1.838	1.094–3.087	0.02	1.627	0.904–2.928	0.105
胆碱酯酶(<4 620/≥4 620 U/L)	17/55	0.341	0.189–0.617	<0.001	0.610	0.303–1.225	0.165
AFP(<20/≥20 μg/L)	19/53	1.595	0.861–2.956	0.134			
远处转移(无/有)	45/27	1.408	0.829–2.390	0.203			
术前 NLR(<3.5/≥3.5)	47/25	2.227	1.284–3.862	0.003	1.835	1.006–3.348	0.048
术前 PLR(<125/≥125)	40/32	1.327	0.795–2.214	0.227			

的危险因素进行分析,结果显示年龄、性别、TNL(病灶数)、TEA(total estimated area)、原发肿瘤的病理类型、合并治疗(如手术和肝动脉灌注化疗)及轻微并发症对术后总生存期无影响,而年龄和 TEA 影响术后无复发生存期,对术后总生存期和无复发生存期均有影响的是严重并发症。

NLR 是通过患者外周血中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值计算而来,反映机体的全身炎症反应和免疫反应。中性粒细胞是主要的炎性细胞,参与了肿瘤的微环境,与肿瘤细胞增殖、转移和侵袭密切相关;淋巴细胞参与肿瘤的免疫反应,通过多种途径激活机体免疫系统来杀伤肿瘤细胞,与肿瘤发生、发展呈负相关。NLR 升高的患者处于相对中性粒细胞升高和淋巴细胞减少的环境中,破坏了机体对肿瘤的炎症免疫应答的平衡,导致有利于肿瘤发生、发展的微环境产生。Mano 等^[9]对 150 例 HCC 患者的肿瘤组织切片进行免疫组化染色,观察 CD163+肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),并对 NLR<2.81 组和 NLR≥2.81 组肿瘤组织中浸润的 CD163+TAMs 数量进行比较,结果显示 CD163+TAMs 在 NLR≥2.81 组中明显增多。Motomura 等^[10]研究发现,作为宿主肿瘤免疫反应的生物指标,NLR 升高可以促进 HCC 的进展,可能机制为通过血管生成或某种炎症微环境,并且 NLR 升高与肝脏肿瘤周围组织及外周血中 IL-17 分泌增加具有相关性,后者也可以促进 HCC 进展。目前 NLR 与肿瘤相关的具体机制仍不清楚。

近年来,NLR 作为 HCC 治疗后生存期影响因素

的相关研究逐渐增多。Xiao 等^[11]对 NLR 作为 HCC 预后指标的相关文献进行 Meta 分析,该分析涵盖了 15 项研究,共 3 094 例患者,结果显示:NLR 升高与 HCC 患者接受肝移植或手术切除后的 OS 及无进展生存期(DFS)下降相关,也与 HCC 患者接受射频消融或 TACE 或二者联合治疗后的 OS 下降相关,总之,NLR 升高表明 HCC 患者的预后不良。本研究对 72 名行氩氦冷冻消融术的 HCC 患者进行回顾性分析,研究 NLR 对 HCC 患者行冷冻消融治疗后生存期的影响,结果显示高 NLR 组和低 NLR 组的中位生存期分别为 13.2 和 24.2 个月。

另外,da Fonseca 等^[12]研究 NLR 对 105 例晚期 HCC 患者接受索拉菲尼治疗后生存期的影响,同样以治疗前 NLR=3.5 分组,高 NLR 组和低 NLR 组的中位生存期分别为 5.23 和 10.05 个月。Xu 等^[13]研究 NLR 对 178 例 HCC 患者 TACE 治疗后生存期的影响,以 NLR=1.85 为界点,分为 NLR 正常组和 NLR 升高组,两组的中位生存期分别为 17.5 和 8 个月。Wei 等^[14]研究 NLR 对 40 例中晚期 HCC 患者接受 TAE 联合索拉菲尼治疗后生存期的影响,治疗前外周血 NLR 的平均值为 3.0,高 NLR 组和低 NLR 组的中位生存期分别为 14 和 26 个月。Xiao 等^[15]研究 NLR 对 280 例接受肝移植的 HCC 患者术后生存期的影响,NLR<4 组和 NLR≥4 组的 1、3、5 年 OS 分别为 87.8%、63.8%、61.5%和 73.9%、36.7%、30.3%,这两组的 DFS 分别为 83.9%、62.9%、60.7%和 64.9%、30.1%、30.1%,且单因素和多因素分析结果显示,NLR≥4 是 HCC 患者肝移植术后肿瘤复发的重要

预测因子。Mano 等^[9]研究 NLR 对 958 例接受手术切除的 HCC 患者术后生存期的影响, NLR<2.81 组和 NLR≥2.81 组的 5 年生存率分别为 72.9% 和 51.5%。以上各研究, 针对 HCC 患者选择了不同的治疗方法(主要包括手术切除、肝移植、TAE/TACE、索拉菲尼等), 结果均显示治疗前外周血中 NLR 升高提示 HCC 患者预后不良, 但是关于 NLR 的分界值尚无统一标准, 故各项研究不能进行直接比较, 这也是限制 NLR 在临床实践中广泛应用的重要原因。由于 NLR 作为一个连续变量发挥作用, 本研究选择术前外周血中 NLR 的平均值作为分界值。

本研究存在一定的局限性: 样本数量小、回顾性研究病历资料不完善、高 NLR 组和低 NLR 组病例数目相差较大, 故探索术前 NLR 升高降低 HCC 患者冷冻消融治疗后生存期的具体机制, 还需要大样本的前瞻性研究。另外, NLR 包含在血常规内, 为术前的必查项目, 不增加患者的经济和身体负担, 与传统的肿瘤标志物相比, NLR 具有灵敏度和特异度较高、价格低廉、检测简单、重复性强、易于被广大患者所接受等优点, 因此有望成为评估 HCC 患者氩氦冷冻消融术预后的一个有效指标。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.
- [2] 吴孟超, 陈 汉, 沈 锋, 等. 微创在肝癌外科治疗中的地位[J]. 中国微创外科杂志, 2002, 2: 69-70.
- [3] Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106: dju124.
- [4] 常秀娟, 陆荫英, 曾 珍, 等. 进展期肝癌患者氩氦刀冷冻消融术前中性粒细胞/淋巴细胞比值与术后预后关系研究[J]. 传染病信息, 2015, 28: 241-243.
- [5] Yashiro H, Nakatsuka S, Inoue M, et al. Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors[J]. J

Vasc Interv Radiol, 2013, 24: 813-821.

- [6] Niu LZ, He LH, Zhou L, et al. Percutaneous cryoablation and 125I seed implantation combined with chemotherapy for advanced pancreatic cancer: report of 67 cases[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2012, 34: 940-944.
- [7] Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation[J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 200: 461-466.
- [8] Kerkar S, Carlin AM, Sohn RL, et al. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors[J]. Surgery, 2004, 136: 770-779.
- [9] Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. Ann Surg, 2013, 258: 301-305.
- [10] Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment[J]. J Hepatol, 2013, 58: 58-64.
- [11] Xiao WK, Chen D, Li SQ, et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 117.
- [12] da Fonseca LG, Barroso-Sousa R, Bento Ada S, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio affects survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib[J]. Med Oncol, 2014, 31: 264.
- [13] Xu X, Chen W, Zhang L, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127: 4204-4209.
- [14] Wei K, Wang M, Zhang W, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of outcomes for patients with hepatocellular carcinoma undergoing TAE combined with Sorafenib[J]. Med Oncol, 2014, 31: 969.
- [15] Xiao GQ, Yan L, Yang J. How to select suitable hepatocellular carcinoma for liver transplantation by preoperative neutrophil-lymphocyte ratio[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61: 2077-2083.

(收稿日期: 2016-03-04)

(本文编辑: 俞瑞纲)