

好,适合在我国基层医院推广。

[参考文献]

- [1] 秦娟,朱海东,陆建,等.¹²⁵I粒子支架置入治疗食管癌术后出血风险因素预测模型建立与验证[J].东南大学学报(医学版),2019,38:159-164.
- [2] Mulder FI, Hovenkamp A, Van Laarhoven H, et al. Thromboembolic and bleeding complications in patients with oesophageal cancer[J]. Br J Surg, 2020, 107: 1324-1333.
- [3] Cao J, Xu H, Li W, et al. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45: 100638.
- [4] Zhang F, Wang J, Guo J, et al. Chinese expert consensus workshop report: guideline for permanent iodine-125 seed implantation of primary and metastatic lung tumors[J]. Thorac Cancer, 2019, 10: 388-394.
- [5] Mo Z, Zhang T, Zhang Y, et al. Feasibility and clinical value of CT-guided ¹²⁵I brachytherapy for metastatic soft tissue sarcoma after first-line chemotherapy failure[J]. Eur Radiol, 2018, 28: 1194-1203.
- [6] 赵彦,祝淑钗,宋春洋,等.放疗前预后营养指数对临床Ⅲ期食管癌患者生存的影响分析[J].中华放射医学与防护杂志,2021,41:426-430.
- [7] Bollschweiler E, Herbold T, Plum P, et al. Prognostic relevance of nutritional status in patients with advanced esophageal cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2013, 13: 275-278.
- [8] Hebuterne X, Lemarie E, Michallet M, et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38: 196-204.
- [9] 曾海燕,袁双虎,孟雪,等.食管癌放疗穿孔防治研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24:501-506.
- [10] 焦德超,周学良,韩新巍,等.新型一体化可携带¹²⁵I粒子胆道内外引流管的设计与临床应用[J].介入放射学杂志,2019,28:252-257.
- [11] 陈恩立,王娟,赵静,等.¹²⁵I粒子支架置入治疗中晚期食管癌效果和安全性 meta 分析 [J].介入放射学杂志,2020, 29: 788-795.
- [12] Zhu HD, Guo JH, Mao AW, et al. Conventional stents versus stents loaded with 125 Iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15: 612-619.
- [13] 焦德超,庞晨光,韩新巍,等.可携带¹²⁵I粒子的鼻饲营养管研制及初步临床使用[J].介入放射学杂志,2017, 26:1004-1008.
- [14] 许凯豪,焦德超,韩新巍,等.¹²⁵I粒子敷贴式鼻饲营养管用于食管癌恶性梗阻[J].中国介入影像与治疗学,2021, 18:69-73.
- [15] Shinoda M, Ando N, Kato K, et al. Randomized study of low-dose - versus standard - dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma(JCOG303)[J]. Cancer Sci, 2015, 106: 407-412.
- [16] 蒋杰,王奇峰,肖泽芬,等.132例食管癌3D CRT的疗效分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2009, 18:47-51.
- [17] 罗宏涛,魏世鸿,康振朝,等.后程加速超分割放疗联合奈达铂治疗老年食管癌的临床观察[J].实用肿瘤杂志,2019, 34:513-519.

(收稿日期:2021-08-10)

(本文编辑:新宇)

• 临床研究 Clinical research •

中性粒细胞和淋巴细胞比值对原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后的预测价值

张司马康, 施海彬, 周春高, 刘圣, 张金星, 祖庆泉

【摘要】目的 探讨术前中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)对肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝癌患者预后的判断价值。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院接受 TACE 治疗的 386 例肝癌患者的临床资料。使用 X-tile 软件计算 NLR 和 PLR 的最佳截断值,采用单因素和多因素分析生存期的影响因素。**结果** 386 例患者的中位随访时间为 40 个月。随访期间死亡 233 例,中位生存期为 21.6 个月。NLR<2.4 组患者生存期高于 NLR≥2.4 组患者,为 29.1 个月比 15.0 个月($P<0.01$);PLR<14.4 组患者生存期明显高于 PLR≥14.4 组患者,为 27.8 个月比 16.0 个月($P<0.01$)。单因素分析显示,肿瘤大小、肿瘤数目、AFP、PVTT、肝外转移、Child-Pugh 分级、BCLC 分期、AST、ALT、NLR、PLR、影像学应答是影响肝癌患者 TACE 术后生存期的相关因素。多因素分析显示,肿瘤大小、肿瘤数目、

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.07.013

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 施海彬 E-mail: shihb@njmu.edu.cn

AFP、PVTT、肝外转移、Child-Pugh 分级、影像学应答、NLR 是影响肝癌患者 TACE 后生存的独立预后因素。结论 术前外周血 NLR 是判断肝癌患者 TACE 治疗后生存期的独立预测因素之一。

【关键词】 原发性肝癌；中性粒细胞和淋巴细胞比值；肝动脉化疗栓塞；预后

中图分类号：R735.7 文献标志码：B 文章编号：1008-794X(2022)-07-0697-05

The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the survival time of patients with primary hepatocellular carcinoma treated with transhepatic arterial chemoembolization ZHANG Simakang, SHI Haibin, ZHOU Chungao, LIU Sheng, ZHANG Jinxing, ZU Qingquan. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

Corresponding author: SHI Haibin, E-mail: shihb@njmu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in predicting the survival time of patients with primary hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transhepatic arterial chemoembolization (TACE). **Methods** The clinical data of 386 patients with primary HCC, who received TACE treatment at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University of China between January 2017 and December 2018, were collected. X-tile software was used to calculate the optimal cut-off values of NLR and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). Univariate and multivariate analyses were used to assess the influencing factors for survival time. **Results** The median follow-up time for the 386 patients was 40 months. There were 233 deaths during the follow-up period, with a median survival time of 21.6 months. The survival time in patients with $\text{NLR} < 2.4$ group was 29.1 months, which was significantly longer than 15.0 months in patients with $\text{NLR} \geq 2.4$ group ($P < 0.01$). The survival time in patients with $\text{PLR} < 14.4$ group was 27.8 months, which was remarkably longer than 16.0 months in patients with $\text{PLR} \geq 14.4$ group ($P < 0.01$). Univariate analysis showed that lesion's size, number of lesions, AFP level, portal vein tumor thrombus (PVTT), extrahepatic metastasis, Child-Pugh grade, imaging response, and NLR were the independent prognostic factors for survival time. **Conclusion** Preoperative peripheral blood NLR is one of the independent factors for predicting the survival time of HCC patients after receiving TACE treatment. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 697-701)

[Key words] primary hepatocellular carcinoma; neutrophil-to-lymphocyte ratio; hepatic arterial chemoembolization; prognosis

肝癌是全球第六大被诊断的癌症和第四大癌症死亡原因^[1]。70%~80%肝癌患者确诊时处于中晚期,已失去外科手术机会。对不可切除原发性肝癌患者,肝动脉化疗栓塞术(TACE)是主要治疗方法之一^[2]。对于此类患者,敏感的预后预测指标能够帮助指导诊疗计划的制定,改善预后,延长生存期。研究表明,全身性炎症不仅在肿瘤的发生发展中起重要作用,而且有助于判断肝癌患者预后情况^[3-7]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)和 C 反应蛋白是临床常用的炎症反应指标。本研究评估术前 NLR 和 PLR 对于原发性肝癌 TACE 后生存的预测价值。

1 材料与方法

1.1 病例来源

收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院接受 TACE 治疗原发性肝癌患者的临床资料。入选标准:①临床资料完整;②符合《原发性肝癌诊疗指南(2019 版)》诊断标准^[8];③首次接受 TACE 治疗。排除标准:①肝功能严重

障碍(Child-Pugh C 级),包括黄疸、肝性脑病、难治性腹水或肝肾综合征等;②无法纠正的凝血功能障碍;③门静脉主干完全被癌栓/血栓栓塞,且侧支血管形成少;④严重感染或合并活动性肝炎且不能同时治疗者;⑤肿瘤远处广泛转移,估计生存期<3 个月者;⑥恶病质或多器官功能衰竭者;⑦肿瘤占全肝体积的比例≥70%;⑧外周血白细胞<3.0×10⁹/L, 血小板<50×10⁹/L;⑨肾功能障碍:血肌酐>2 mg/dl 或者血肌酐清除率<30 mL/min;⑩临床资料不完整。

1.2 TACE 治疗

局部麻醉后,采用改良的 Seldinger 法穿刺股动脉置入 5 F 动脉鞘(泰尔茂,日本),将导管(RH,Cook,美国)置于腹腔干或肝总动脉和肠系膜上动脉行 DSA 造影。明确肿瘤部位、大小、数目以及供血动脉,经肝动脉灌注化疗药物(洛铂,30~50 mg),后以 2.7 F Progreat 或 2.4 F Merit 微导管超选至供血动脉,以 5~20 mL 超液化碘油与 10 mg 表柔比星混悬乳剂进行栓塞。最后明胶海绵加强栓塞至造影明确肿瘤供血动脉阻断。

1.3 观察指标

观察患者的临床资料,包括性别、年龄、肝功能指标、肿瘤分级及特点、NLR、PLR 等。NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,PLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数/血小板计数。中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数以手术前 1~3 d 内末次结果为准。

1.4 术后处理及随访

所有患者术后予以保肝等对症治疗,术后 3~7 d 复查肝功能、血常规等。通过电子病历、电话和门诊定期随访,随访时间为初次接受 TACE 治疗至患者死亡,随访截止日期为 2021 年 3 月 12 日。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。所有变量均为分类变量,先行单因素 Cox 回归分析,对差异有统计学意义的参数行多因素 Cox 回归分析。使用 X-tile 软件进行分层,确定 NLR 和 PLR 的最佳截断值。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,并进行 log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床资料比较

术前患者外周血中 NLR 为 2.43(0.32,36.27),PLR 为 11.00(0.74,584.10)。NLR 和 PLR 的最佳截断值分别为 2.4 和 14.4。NLR ≥ 2.4 为高 NLR 组,共 201 例,NLR <2.4 为低 NLR 组,共 185 例;PLR ≥ 14.4 为高 PLR 组,共 177 例,PLR <14.4 为低 PLR 组,共 209 例。各组患者临床资料比较见表 1、2。

2.2 患者预后的影响因素

所有患者中位随访时间为 40 个月。随访期间死亡 233 例,生存期为 18.5(1.0,52.2)个月。高 NLR 组的中位生存期为 15.0 个月,低 NLR 组的中位生存期为 29.1 个月,差异有统计学意义($P<0.01$);高 PLR 组的中位生存期为 16.0 个月,低 PLR 组的中位生存期为 27.8 个月,差异有统计学意义($P<0.01$)。

单因素分析示,肿瘤大小、肿瘤数目、AFP、PVTT、肝外转移、Child-Pugh 分级、BCLC 分级、AST、ALT、NLR、PLR、影像学应答是肝癌患者 TACE 术后生存期的影响因素。多因素分析显示,肿瘤大小、肿瘤数目、AFP、PVTT、肝外转移、Child-Pugh 分级、影像学应答、NLR 是肝癌患者 TACE 后生存的独立影响因素。见表 3、4。

3 讨论

研究表明,影响原发性肝癌患者 TACE 预后的

表 1 高 NLR 组和低 NLR 组患者临床资料比较(例)

变量	高 NLR 组(n=201)	低 NLR 组(n=185)	P 值
年龄			0.919
≥60 岁	100	93	
<60 岁	101	92	
性别			0.07
男	168	141	
女	33	44	
Child-Pugh			0.08
A	163	162	
B	38	23	
BCLC 分期			<0.01
A	47	79	
B	65	70	
C	89	36	
乙型肝炎			0.235
有	151	152	
无	50	33	
肿瘤数量			0.08
≥3 个	96	72	
<3 个	105	113	
肿瘤最大径			<0.01
≥5 cm	126	69	
<5 cm	75	116	
AFP			0.027
≥20 ng/mL	135	104	
<20 ng/mL	66	81	
PVTT			<0.01
有	59	24	
无	142	161	
肝外转移			<0.01
有	47	17	
无	154	168	
总胆红素			0.06
≥19 μmol/L	85	61	
<19 μmol/L	116	124	
ALT			0.067
≥40 U/L	89	65	
<40 U/L	112	120	
AST			<0.01
≥45 U/L	112	67	
<45 U/L	89	118	

因素包括肿瘤相关因素(如肿瘤的容积和负荷量、门静脉有无癌栓、有无肝外转移等)和患者自身相关因素(如肝功能状态)等^[9]。此外,炎症反应在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用,不仅参与肿瘤细胞的增殖、转移,还促进肿瘤的免疫逃逸、影响对治疗的反应性^[4]。

全身性炎症反应与某些肿瘤的复发有关。不同类型的免疫细胞相互作用,导致肿瘤免疫逃逸,继而促进肿瘤的进展^[10]。免疫系统在肿瘤发生的各个阶段发挥显著的促肿瘤和抗肿瘤的作用。机体抗肿瘤的免疫功能对肿瘤异质性进行监测和应答的同时,致瘤性炎症又通过阻断抗肿瘤免疫,将机体环

表 2 高 PLR 组和低 PLR 组患者临床资料比较(例)

变量	高 PLR 组(n=177)	低 PLR 组(n=209)	P 值
年龄			0.184
≥60岁	95	98	
<60岁	82	111	
性别			0.271
男	146	163	
女	31	46	
Child-Pugh			0.011
A	140	185	
B	37	24	
BCLC 分期			0.001
A	48	78	
B	54	81	
C	75	50	
乙型肝炎			0.003
有	127	176	
无	50	33	
肿瘤数量			0.065
≥3个	86	82	
<3个	91	127	
肿瘤最大径			<0.01
≥5 cm	112	83	
<5 cm	65	126	
AFP			0.178
≥20 ng/mL	116	123	
<20 ng/mL	61	86	
PVTT			0.026
有	47	36	
无	130	173	
肝外转移			0.001
有	41	23	
无	136	186	
总胆红素			0.06
≥19 μmol/L	76	70	
<19 μmol/L	101	139	
ALT			0.05
≥40 U/L	80	74	
<40 U/L	97	135	
AST			0.002
≥45 U/L	97	82	
<45 U/L	80	127	

境塑造为适宜肿瘤发展的状态，并对上皮细胞和癌细胞施加直接的促肿瘤刺激，从而促进癌症的发生^[4]。

全身炎症指标中，NLR、PLR 是各类肿瘤预后研究的热点。中性粒细胞多阶段、多方面参与癌症的进展过程^[11]。一方面，中性粒细胞通过分泌趋化因子和细胞因子，主动募集其他肿瘤支持细胞，直接促进肿瘤生长；另一方面，肿瘤相关中性粒细胞参与介导血管生成转换，促进肿瘤血管生成；分泌降解和修饰细胞外基质的酶，促进肿瘤细胞的侵袭。此外，中性粒细胞也参与免疫抑制，支持肿瘤生长和转移进展^[12]。淋巴细胞反映的是机体抗肿瘤免

表 3 单因素分析 TACE 预后的影响因素

变量	HR	95%CI	P 值
性别	1.238	0.889~1.723	0.206
年龄	1.006	0.779~1.298	0.965
乙型肝炎	1.011	0.944~1.083	0.759
肿瘤数量	2.012	1.555~2.604	<0.01
肿瘤最大径	2.267	1.746~2.944	<0.01
包膜	0.522	0.401~0.680	<0.01
PVTT	3.461	2.581~4.640	<0.01
肝外转移	4.520	3.284~6.220	<0.01
AFP	2.369	1.780~3.152	<0.01
Child 评分	2.229	1.619~3.070	<0.01
BCLC 分级	2.966	2.163~4.069	<0.01
总胆红素	1.266	0.976~1.642	0.075
间接胆红素	0.867	0.597~1.259	0.455
ALT	1.513	1.170~1.956	0.002
AST	1.981	1.531~2.562	<0.01
PLR	1.626	1.257~2.103	<0.01
NLR	1.824	1.407~2.365	<0.01
影像学应答	6.182	3.384~11.294	<0.01

表 4 多因素分析 TACE 预后的影响因素

变量	HR	95%CI	P 值
肿瘤数量	1.387	1.041~1.847	0.026
肿瘤最大径	1.451	1.089~1.934	0.011
PVTT	2.035	1.478~2.802	<0.01
肝外转移	2.340	1.628~3.365	<0.01
AFP	1.513	1.113~2.056	0.008
Child 评分	2.011	1.439~2.810	<0.01
NLR	1.399	1.065~1.837	0.016
影像学应答	3.424	1.850~6.339	<0.01

疫，二者比值的变化与两类细胞的失衡有关，其反映了免疫状态和肿瘤炎症之间的动态平衡被破坏。NLR 比值的增加有利于肿瘤的炎症反应，提示恶性肿瘤存在发生、增殖和转移的倾向。相反，指标的减弱则反映了抗肿瘤功能的增强。肿瘤相关炎症反应和抗肿瘤相关炎症反应之间平衡被打破，抗肿瘤免疫功能受损，患者的肿瘤免疫能力下降。在患者处于全身免疫抑制状态的情况下，炎症反应将促进肿瘤进展，导致患者预后不良。本研究显示术前 NLR 水平是影响肝癌患者 TACE 术后的相关因素。

NLR 临界值受肿瘤类型、治疗方案影响，其临界值报道不一致^[13]。一项纳入 72 例肝癌患者行氩氦冷冻消融的研究，将人群以 NLR 平均值作为分界点，分为高低两组，NLR>3.5 组中位生存期为 13.2 个月，NLR<3.5 组中位生存期为 24.2 个月^[7]。另一项对肝癌 TACE 的研究，对 NLR 进行 3 年生存率作为终点的 ROC 曲线分析，结果显示 NLR 判断的曲线下面积(AUC)为 0.625，所对应的的最佳截断点为 1.82^[14]。本研究使用 X-tile 确定最佳截断值，显示 NLR<2.4 组患者生存期明显长于 NLR>2.4 组患

者,多因素分析进一步证实 NLR 是影响患者预后的独立因素之一。

PLR 作为反映炎症的指标,同样可反映机体的炎症状态和免疫功能水平,有文献报道 PLR 与肿瘤患者预后相关^[15]。本研究中,PLR $\geqslant 14.4$ 的患者与 PLR <14.4 患者相比,长期生存率存在差异,但多因素分析显示 PLR 水平不是独立影响患者生存期的因素。PLR 的价值需要在后续的研究中进一步证实。

本研究存在一定的局限性。首先,为回顾性研究,患者后期治疗方案不尽相同,可能对患者预后产生影响;其次,术前中性粒细胞、淋巴细胞计数的水平易受多种因素的影响,如肝炎、肝硬化程度等。在 HBV 相关肝脏疾病中,未达病毒学清除及乙型肝炎肝硬化者 PLR 明显降低,其他无显著变化。HBV 感染中各组间 NLR 变化差异不大。总体来看,不同疾病阶段的 NLR、PLR 有一定改变,但意义不明显^[16]。

总之,术前外周血 NLR 是可以判断肝癌患者 TACE 治疗后生存期的独立预测因素之一,可以成为临床医师判断患者预后、及时调整治疗方式的有效参考指标。

[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: 394-424.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [3] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis[J]. Cell, 2006, 124: 263-266.
- [4] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. Immunity, 2019, 51: 27-41.
- [5] 蔡智源,何朝滨,陈尚,等. 肝内胆管癌 TACE 治疗患者的预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:291-295.
- [6] 于翔,成思航,曹磊,等. 术前全身免疫炎症指数与 DEB-TACE 治疗肝癌患者预后相关性分析[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 461-465.
- [7] 杨红彩,郭志,司同国,等. 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[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:30-34.
- [8] 刘文斌,蒋卫东.《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》解读[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28:468-472.
- [9] Galle PR, Tovoli F, Foerster F, et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: from surgery to systemic therapy [J]. J Hepatol, 2017, 67:173-183.
- [10] Lu C, Rong D, Zhang B, et al. Current perspectives on the immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities[J]. Mol Cancer, 2019, 18:130.
- [11] Ocana A, Nieto-Jimenez C, Pandiella A, et al. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies[J]. Mol Cancer, 2017, 16: 137.
- [12] Shaul ME, Fridlender ZG. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils - subtypes, sources and function[J]. FEBS J, 2018, 285: 4316-4342.
- [13] Liao R, Tang ZW, Li DW, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts recurrence of patients with single-nodule small hepatocellular carcinoma following curative resection: a retrospective report[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13:265.
- [14] 方旭东,方晓明,陈达伟,等. NLR 和 PLR 预测经 TACE 治疗的原发性肝癌患者预后的价值初步分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21:431-434.
- [15] Li B, Zhou P, Liu Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced cancer: review and meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2018, 483:48-56.
- [16] 常谦,孟宪春,杨若男,等. 血小板淋巴细胞比值与中性粒细胞淋巴细胞比值在 HBV、HCV 感染者中的临床意义评价[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35:854-860.

(收稿日期:2022-01-13)

(本文编辑:新宇)