

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

基于术前炎症指标构建和验证肝癌患者 TACE 治疗预后的列线图

赵东旭, 仲斌演, 侯忠衡, 詹一, 倪才方

【摘要】目的 构建并验证基于术前炎症生物标志物的预测模型, 评估其对不可切除肝癌患者行 TACE 治疗的预后预测能力。**方法** 回顾性收集 2007 年 1 月至 2020 年 12 月在六家医疗机构接受 TACE 作为初始治疗的 544 例患者, 并拆分为训练集和验证集。使用 LASSO 算法和 Cox 回归筛选独立影响因素并建模。从区分度、校准度和临床适用性对模型进行验证, 绘制 Kaplan-Meier 风险分层曲线确定组间预后差异, 计算模型的似然比卡方值、 R^2 值、AIC 值、C 指数以及 AUROC 值评估模型的准确性和效能。**结果** 训练集和验证集分别为 376 例和 168 例。多因素分析显示 BCLC 分级、肿瘤大小、肿瘤数量、中性粒细胞和预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 是患者术后总生存期 (OS) 的独立影响因素 ($P < 0.05$); BCLC 分级、肿瘤大小、肿瘤数量、NLR、PNI 和 PS 评分是患者无进展生存期 (PFS) 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。OS 和 PFS 模型的 C 指数分别为 0.735 (95%CI: 0.708~0.762) 和 0.736 (95%CI: 0.711~0.761), 外部验证为 0.721 (95%CI: 0.680~0.762) 和 0.693 (95%CI: 0.656~0.730)。列线图的时间依赖性 C 指数、时间依赖性 ROC 曲线和时间依赖性 AUC 曲线均显示出理想的区分能力。校准曲线与理想标准线明显重合, 表明模型稳定性高, 过拟合程度低。决策曲线分析揭示了更大范围的阈值概率, 可以增加净收益。Kaplan-Meier 曲线显示不同风险组患者的预后差异显著 ($P < 0.0001$)。模型的似然比卡方值、 R^2 值、AIC 值、C 指数以及 AUROC 值均优于目前临床常用的其他模型。**结论** 基于术前炎症标志物所构建的列线图在预测 TACE 预后方面表现出优秀的准确性和出色的预测效率, 可以作为指导个体化治疗和预测预后的有效工具。

【关键词】 肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞术; 炎症标志物; 预后; 预测模型

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2024)-03-0245-014

The nomogram based on preoperative inflammatory biomarkers used for predicting the prognosis of HCC patients treated with transcatheter arterial chemoembolization: its construction and validation

ZHAO Dongxu, ZHONG Binyan, HOU Zhongheng, ZHAN Yi, NI Caifang. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province 215006, China

Corresponding author: NI Caifang, E-mail: szncf@suda.edu.cn

【Abstract】 Objective To construct and validate a predictive model based on preoperative inflammatory biomarkers, and to evaluate its ability in predicting the prognosis of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 544 patients with HCC, who received TACE as the initial treatment at six medical institutions between January 2007 and December 2020, were retrospectively collected. The patients were divided into training cohort ($n=376$) and validation cohort ($n=168$). LASSO algorithm and Cox regression analysis were used to screen out the independent influencing factors and to make modelling. The model was validated based on the discrimination, calibration and clinical applicability, and the Kaplan-Meier risk stratification curves were plotted to determine the prognostic differences between groups. The likelihood ratio chi-square value, R^2 value, akaike information criterion (AIC) value, C-index and AUROC value of the model were calculated to determine its accuracy and efficiency. **Results** The training cohort and validation cohort had 376 participants and 168 participants respectively. Multivariate analysis indicated that BCLC, tumor size, number of tumor lesions,

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.03.005

作者单位: 215006 江苏苏州 苏州大学附属第一医院介入科

通信作者: 倪才方 E-mail: szncf@suda.edu.cn

neutrophil and prognostic nutritional index (PNI) were the independent influencing factors for postoperative overall survival (OS), with all P being <0.05 ; the BCLC grade, tumor size, number of tumor lesions, NLR, PNI and PS score were the independent influencing factors for progression-free survival(PFS), with all P being <0.05 . The C-indexes of the OS and PFS models were 0.735 (95%CI=0.708–0.762) and 0.736 (95%CI=0.711–0.761) respectively, and the external validation was 0.721 (95%CI=0.680–0.762) and 0.693 (95%CI=0.656–0.730) respectively. Ideal discrimination ability of the nomogram was exhibited in time-dependent C-index, time-dependent ROC, and time-dependent AUC. The calibration curves significantly coincided with the ideal standard lines, indicating that the model had high stability and low over-fitting level. Decision curve analysis revealed that there was a wider range of threshold probabilities and it could augment net benefits. The Kaplan-Meier curves for risk stratification indicated that the prognosis of patients varied dramatically between risk categories ($P<0.0001$). The Kaplan-Meier curves for risk stratification indicated that the prognosis of patients varied dramatically among different risk groups ($P<0.0001$). The likelihood ratio chi-square value, R^2 value, AIC value, C-index and AUROC value of the model were better than those of other models commonly used in clinical practice. **Conclusion** The newly-developed prognostic nomogram based on preoperative inflammatory indicators has excellent accuracy as well as excellent prediction effect in predicting the prognosis of patients with unresectable HCC after receiving TACE, therefore, it can be used as an effective tool for guiding individualized treatment and for predicting prognosis. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 245-258)

[Key words] hepatocellular carcinoma; transarterial chemoembolization; inflammatory indicator; prognosis; prediction model

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是目前我国第四位常见恶性肿瘤,以及第二位肿瘤致死病因^[1-2]。由于其发病的隐匿性,绝大多数患者在确诊时已达中晚期,错过了手术等最佳根治性治疗的时间,因此转向介入治疗^[3-4]。经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)在 1983 年由 Yamada 教授首次行临床试验评估其疗效,经历数十年的发展,目前已经是 HCC 患者非手术治疗的首选方法^[5-6]。然而,由于肝癌的异质性导致其疗效差异较大,部分患者 TACE 治疗的效果并不理想^[7]。因此如何在术前筛选出潜在的 TACE 受益人群,预测患者的预后就显得尤为重要。

大多数 HCC 是由慢性肝病逐渐进展而来,常见原因包括非酒精性脂肪性肝病、酗酒和肝炎病毒感染^[8-10]。慢性肝病所致的肝脏长期持续性炎症可导致肝脏免疫系统受损,使肿瘤细胞更容易逃避免疫监测^[11]。既往研究显示,机体对肿瘤的炎症反应在肿瘤的发生发展中起到了至关重要的作用,并且与预后密切相关^[12-14]。这些炎症标志物可以通过血常规和生化检查的结果计算得出,包括预后营养指数(PNI)^[15],天冬氨酸转氨酶/血小板比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)^[16],天冬氨酸转氨酶/淋巴细胞比率指数(aspartate aminotransferase-to-lymphocyte ratio index, ALRI)^[17],天冬氨酸转氨酶/中性粒细胞比率指数(aspartate aminotransferase-to-neutrophil ratio index, ANRI)^[18],

全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)^[19],中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)^[20],血小板/淋巴细胞比率(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)^[20-21],淋巴细胞/单核细胞比率(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)^[22],全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index, SIRI)^[23],这些炎症标志物在既往研究中被证明与肝细胞癌患者预后存在关联,可反映患者的免疫水平和炎症状态,对预测患者的预后具有潜在价值。然而,迄今为止报道的这些研究绝大多数仅揭示了炎症指标与预后之间可能存在联系,并未探讨这些炎症指标对预后的预测指导作用,且哪种指标的预测能力最优仍不明确^[15-17, 19-27]。因此,结合上述炎症标志物构建临床列线图预测肝癌患者 TACE 治疗的预后研究仍不充分,炎症标志物在 TACE 治疗中的预后预测价值尚未得到很好的探究。

本研究目的是构建基于术前炎症标志物的预测模型,通过内部和外部验证的方法评估其对不可切除肝癌患者 TACE 治疗的预后预测能力,并且与其他临床模型进行比较以评价模型的准确性和效能。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性收集并分析了从 2007 年 1 月至 2020 年 12 月在六家医疗机构行 TACE 首诊首治

HCC 患者的临床和影像学资料,按照 7:3 的比例进行拆分,分别作为训练集和验证集。研究方案经伦理委员会批准,符合《赫尔辛基宣言》。纳入标准:①根据美国肝脏病研究学会(AASLD)或欧洲肝病协会(EASL)指南标准,通过影像学和组织学确诊为 HCC 的患者;②美国东部肿瘤协作组评分(ECOG)0 分或 1 分;③Child-Pugh 评分 A 级或 B 级;④不可手术切除的 HCC 患者,且既往未接受过相关 HCC 的治疗,如消融、系统性治疗等;⑤患者年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①严重的或不可纠正的凝血功能障碍;②合并其他恶性肿瘤;③伴有严重的心脑肺肾疾病;④临床资料缺失或失访。

1.2 数据收集及炎症标志物计算

从六家医疗机构的电子病历数据库中收集患者的基线资料,包括人口学、流行病学、实验室检查以及影像学检查结果。相关炎症标志物的计算方式如下: $PNI=5\times\text{淋巴细胞}(10^9/L)+\text{白蛋白}(g/L)$, $SII=\text{血小板}(10^9/L)\times\text{中性粒细胞}(10^9/L)/\text{淋巴细胞}(10^9/L)$, $NLR=\text{中性粒细胞}(10^9/L)/\text{淋巴细胞}(10^9/L)$, $PLR=\text{血小板}(10^9/L)/\text{淋巴细胞}(10^9/L)$, $LMR=\text{淋巴细胞}(10^9/L)/\text{单核细胞}(10^9/L)$, $APRI=100\times[\text{AST}(U/L)/\text{AST 正常值上限}(U/L)/\text{血小板}(10^9/L)]$, $ALRI=\text{AST}(U/L)/\text{淋巴细胞}(10^9/L)$, $ANRI=\text{AST}(U/L)/\text{中性粒细胞}(10^9/L)$, $SIRI=\text{单核细胞}(10^9/L)\times\text{中性粒细胞}(10^9/L)/\text{淋巴细胞}(10^9/L)$ 。

1.3 TACE 治疗方案

所有患者均采用常规的碘油 TACE 进行治疗。于术前 1~2 周行增强 CT 或者增强 MRI 以评估肿瘤的大小、位置和增强情况。穿刺路径采用常规的股动脉穿刺入路,引入 5 F RH 导管(COOK, Indiana, USA)分别于肠系膜上动脉和腹腔干进行诊断性血管造影,用于评估门脉通畅性、肝动脉解剖以及肿瘤血供情况。随后,采用 2.7 F 微导管(Progreat, Terumo, Japan)对肿瘤供血动脉进行选择插管,从而减少对正常肝组织的损害,以获得最佳的潜在治疗效果^[28]。造影证实微导管位置后,使用碘油(Laboratoire Guerbet, France)与奥沙利铂(85 mg/m^2)及多柔比星($20\sim 40\text{ mg/m}^2$)按照 2:1 体积比混合形成的乳液,在透视引导下经微导管注入肿瘤供血动脉内,再辅以明胶海绵颗粒(Alicon, Hangzhou, China)进行栓塞。栓塞终点定义为 5 个心动周期内,肿瘤血管内血流明显减少甚至停滞。5 min 后再次进行造影,确保肿瘤相关供血动脉栓塞完全,无残余肿瘤显影。

1.4 复查和随访

所有患者在 TACE 治疗术后 3 d 复查血常规和血生化,术后 4~6 周进行增强 CT 或者增强 MRI 检查,以评估有无新发或者肿瘤残余病灶,使用改良实体瘤评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)进行影像学肿瘤应答评估^[29]。根据“按需治疗”原则决定是否进一步进行栓塞治疗^[30-31]。随访持续至患者死亡、失访或者随访日期截止,截止日期为 2020 年 12 月 31 日。总生存期(overall survival, OS)为主要研究终点,定义为从首次 TACE 至患者因各种原因死亡或至最后一次随访(删失)的时间;无进展生存期(progression-free survival, PFS)为次要研究终点,定义为从首次 TACE 治疗开始计算,直到影像学提示肿瘤进展或死亡^[32],最后一次随访时患者存活且未进展则归为删失。患者随访资料经电话随访或者通过电子病历获得。

1.5 统计学方法

定量资料以均数 \pm 标准差或中位数(四分位间距)表示,定性资料以频数和百分比表示。定量资料的比较采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验,定性资料的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。连续性变量使用 X-tile(3.6.1 版本)软件计算出最佳截断值并分组。采用 LASSO 回归(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对变量进行初步筛选,将 LASSO 回归筛选出来的变量纳入 Cox 回归模型中以确定影响患者预后的独立危险因素,并依据多因素 Cox 回归结果构建预测模型。分别从区分度、校准度和临床适用度 3 个方面对所构建的列线图进行内部验证和外部验证。计算模型的 Harrell 一致性指数(C 指数),绘制时间依赖性 C 指数曲线(time-dependent C-index)和重复抽样 1 000 次(Bootstrap)的曲线图,绘制时间依赖性的 ROC 曲线(time-dependent, ROC)和时间依赖性的 AUC 曲线(time-dependent, AUC)以判断模型的区分度。通过计算不同时间点的预测概率并与实际观测概率进行比较绘制出校准曲线,用于评估所构建模型的校准能力。绘制临床决策曲线分析图(decision curve analysis, DCA)用于评估不同阈值概率下的临床适用性和净收益程度。基于列线图计算每位患者的总得分,依据患者风险得分中位数进行高低风险分层,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并进行 Log-rank 检验以确定组间差异性。以上涉及的统计学方法均按照双边 P 值,且小于 0.05 被认为存在统计学意义。使用 R 软件(4.1.3 版本)进行统计分析和作图,所涉

及的 R 软件包如下:“survival”“survivalROC”“survminer”“glmnet”“mass”“rms”“pec”“timeROC”“ggplot2”。

2 结果

2.1 患者基线资料

本研究纳入六家医疗机构共 544 例患者,按照 7:3 的比例进行拆分,分别作为训练集和验证集,其中训练集 376 例,验证集 168 例。图 1 为本研究的流程图。截止随访结束,训练集和验证集患者的中位随访时间分别为 40.3(95%CI:36.0~44.7)个月和 41.9(95%CI:30.3~53.6)个月,中位生存时间分别为 17.8(95%CI:16.0~19.6)个月和 23.2(95%CI:19.6~26.7)个月,中位无进展生存期分别为 10.0(95%CI:8.8~11.1)个月和 14.6(95%CI:12.2~17.1)个月。训练集和验证集患者的基线资料见表 1。

2.2 基于 LASSO 回归算法的变量筛选

通过引入 LASSO 回归算法和惩罚系数的概念,

对训练集的变量进行初步筛选,以解决变量选择过程中可能出现的共线性问题和模型构建过程中的过拟合问题。并分别绘制了 OS 和 PFS 的 LASSO 回归系数图,见图 2。选择最小 Lambda 处所对应的变量值作为初步筛选的结果。结果提示,在对 OS 的分析中性别、ALBI、肿瘤大小、肿瘤数量、BCLC 分级、肝硬化、肿瘤位置、ALT、PT、AFP、中性粒细胞、淋巴细胞和 PNI 是初步筛选出来的变量;对 PFS 的分析中,PS 评分、BCLC 分级、肿瘤大小、肿瘤数量、脾大、肝硬化、肿瘤位置、AFP、中性粒细胞、NLR、PNI、SIRI 和 ANRI 是初步筛选出来的变量。

2.3 训练集 Cox 回归分析及模型构建

将 LASSO 初步筛选出来的变量纳入单因素 Cox 回归中,结果显示 ALBI、BCLC 分级、肿瘤大小、肿瘤数量、肿瘤位置、PT、AFP、中性粒细胞、淋巴细胞和 PNI 均与患者术后 OS 相关($P<0.05$);多因素分析显示 BCLC 分级、肿瘤大小、肿瘤数量、中性粒细胞和 PNI 是患者术后 OS 的独立影响因素($P<0.05$),

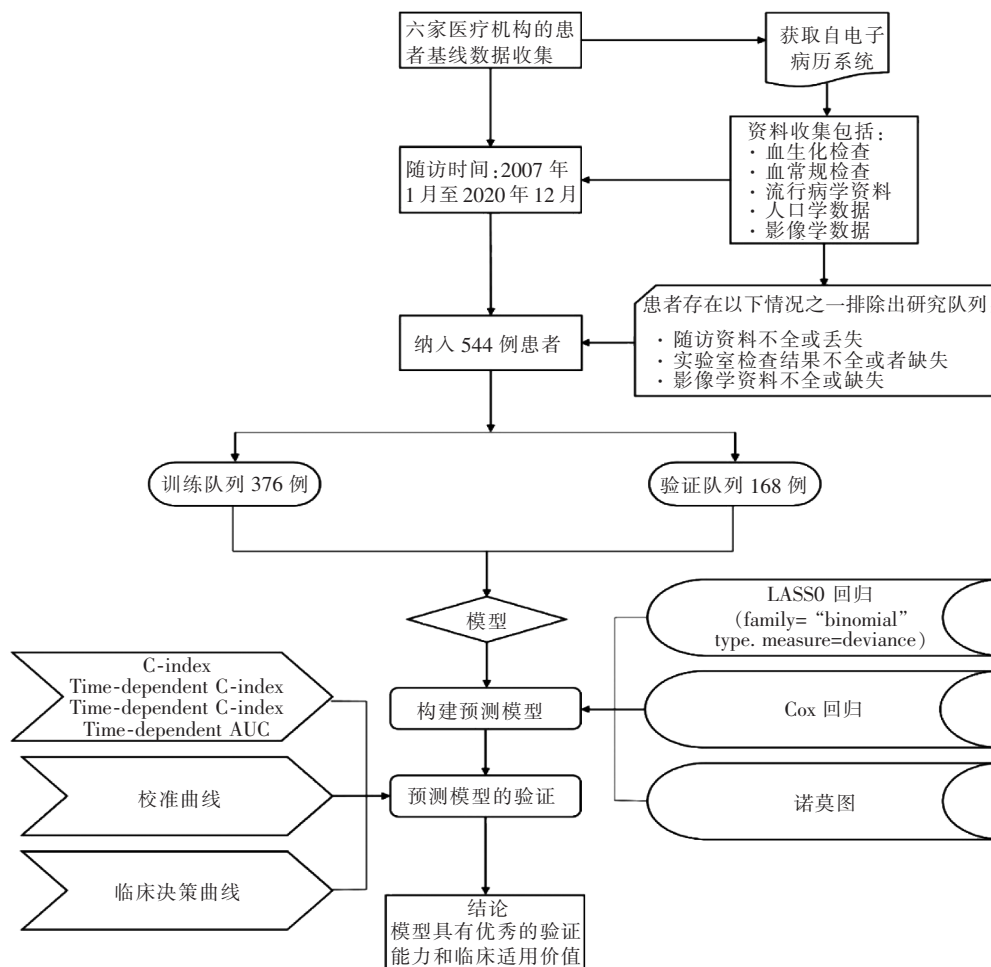


图 1 研究流程图

表 1 训练集和验证集患者的基线资料[n(%)]

变量	训练集 (n=376)	验证集 (n=168)	P 值
性别(男/女)	320(85.1)/56(14.9)	147(87.5)/21(12.5)	0.544
年龄(≤ 50 岁/ > 50 岁)	77(20.5)/299(79.5)	34(20.2)/134(79.8)	1
PS 评分(0/1)	345(91.8)/31(8.2)	163(97)/5(3)	0.036
Child-Pugh 分级(A/B)	346(92)/30(8)	153(91)/15(9)	0.839
ALBI 分级(1/2/3)	165(43.9)/206(54.8)/5(1.3)	76(45.2)/91(54.2)/1(0.60)	0.817
BCLC(A/B/C)	65(17.3)/189(50.3)/122(32.4)	21(12.5)/94(56.0)/53(31.5)	0.296
肿瘤大小(≤ 5 cm/ > 5 cm)	139(37.0)/237(63.0)	56(33.3)/112(66.7)	0.472
肿瘤数量(单发/多发)	209(55.6)/167(44.4)	104(61.9)/64(38.1)	0.199
肿瘤位置(单叶/双叶)	236(62.8)/140(37.2)	115(68.5)/53(31.5)	0.2
脾大(无/有)	239(63.6)/137(36.4)	102(60.7)/66(39.3)	0.590
肿瘤包膜(无/有)	175(46.5)/201(53.5)	52(31)/116(69)	0.001
肝硬化(无/有)	174(46.3)/202(53.7)	58(34.5)/110(65.5)	0.014
HBV	109(29)/267(71)	43(25.6)/125(74.4)	0.477
AST(≤ 40 U/L/ > 40 U/L)	161(42.8)/215(57.2)	79(47)/89(53)	0.413
ALT(≤ 50 U/L/ > 50 U/L)	271(72.1)/105(27.9)	111(66.1)/57(33.9)	0.189
TBIL(≤ 17 μ mol/L/ > 17 μ mol/L)	217(57.7)/159(42.3)	105(62.5)/63(37.5)	0.339
白蛋白(≤ 35 g/L/ > 35 g/L)	74(19.7)/302(80.3)	43(25.6)/125(74.4)	0.150
PT(≤ 12 / > 12)	140(37.2)/236(62.8)	46(27.4)/122(72.6)	0.032
AFP(≤ 400 μ g/L/ > 400 μ g/L)	217(57.7)/159(42.3)	107(63.7)/61(36.3)	0.223
单核细胞($\leq 0.6 \times 10^9$ /L/ $> 0.6 \times 10^9$ /L)	292(77.7)/84(22.3)	119(70.8)/49(29.2)	0.087
中性粒细胞($\leq 3.17 \times 10^9$ /L/ $> 3.17 \times 10^9$ /L)	154(41.0)/222(59.0)	73(43.5)/95(56.5)	0.652
淋巴细胞($\leq 1.7 \times 10^9$ /L/ $> 1.7 \times 10^9$ /L)	302(80.3)/74(19.7)	123(73.2)/45(26.8)	0.064
血小板($\leq 230 \times 10^9$ /L/ $> 230 \times 10^9$ /L)	323(85.9)/53(14.1)	140(83.3)/28(16.7)	0.517
NLR(≤ 2.7 / > 2.7)	188(50)/188(50)	90(53.6)/78(46.4)	0.498
LMR(≤ 3.46 / > 3.46)	195(51.9)/181(48.1)	106(63.1)/62(36.9)	0.019
PLR(≤ 150 / > 150)	276(73.4)/100(26.6)	116(69)/52(31)	0.346
PNI(≤ 52.5 / > 52.5)	333(88.6)/43(11.4)	147(87.5)/21(12.5)	0.832
SII(≤ 505 / > 505)	246(65.4)/130(34.6)	105(62.5)/63(37.5)	0.574
SIRI(≤ 0.85 / > 0.85)	161(42.8)/215(57.2)	61(36.3)/107(63.7)	0.154
APRI(≤ 1.06 / > 1.06)	229(60.9)/147(39.1)	115(68.5)/53(31.5)	0.092
ANRI(≤ 11.58 / > 11.58)	156(41.5)/220(58.5)	75(44.6)/93(55.4)	0.553
ALRI(≤ 30 / > 30)	149(39.6)/227(60.4)	73(43.5)/95(56.5)	0.457

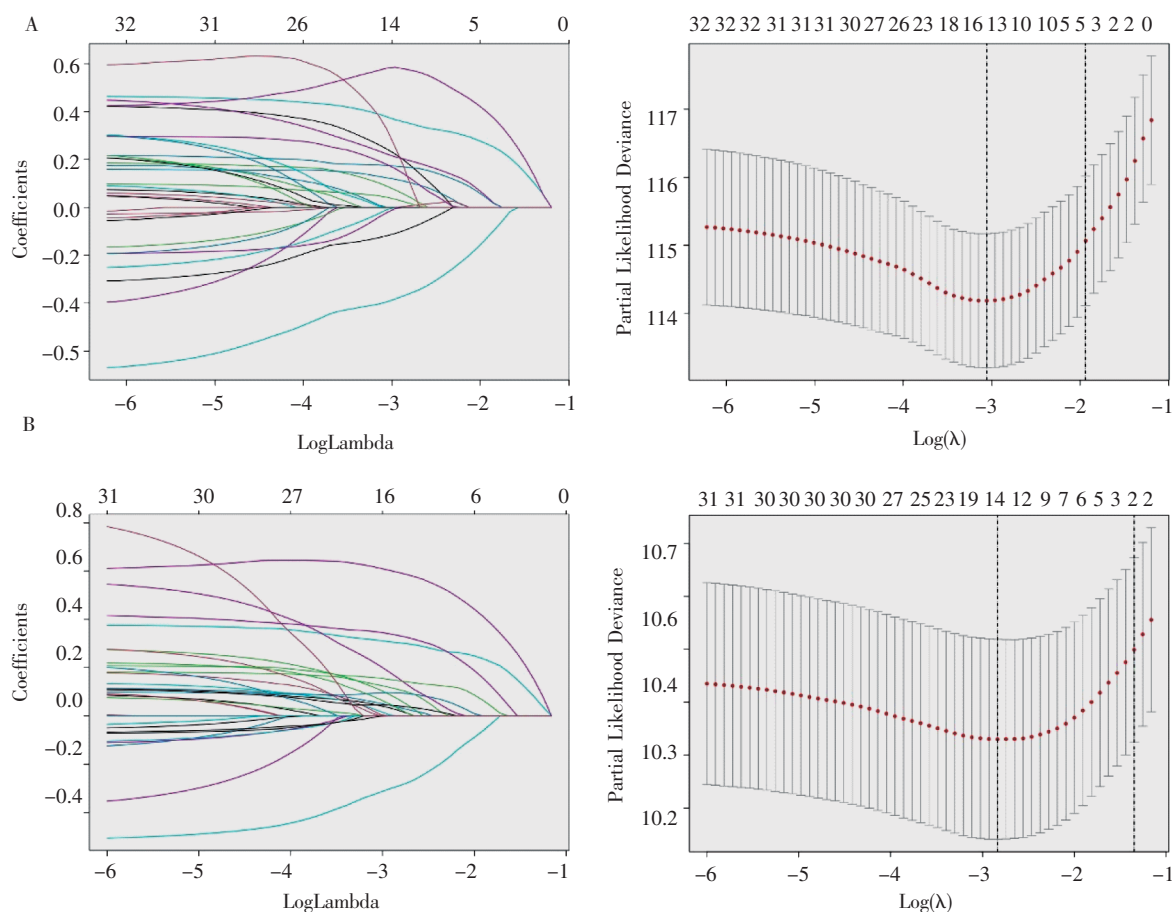


图 2 使用 LASSO 回归分析对 OS (A) 和 PFS (B) 进行变量压缩和筛选

见表 2。同理,在对 PFS 的分析中,单因素结果显示 PS 评分、BCLC 分级、肿瘤大小、肿瘤数量、肿瘤位置、AFP、中性粒细胞、NLR、PNI 和 SIRI 与患者术后 PFS 相关($P<0.05$);多因素分析显示 PS 评分、BCLC 分级、肿瘤大小、肿瘤数量、NLR 和 PNI 是 PFS 的独立影响因素($P<0.05$),见表 3。基于上述多因素结果分别构建 OS 和 PFS 列线图见图 3。

2.4 预测模型的内部验证和外部验证

2.4.1 区分度验证 基于上述多因素分析结果计算 OS 和 PFS 模型的 C 指数,分别为 0.735(95%CI: 0.708~0.762)和 0.736(95%CI:0.711~0.761),外部验证为 0.721(95%CI:0.680~0.762)和 0.693(95%

CI:0.656~0.730)。为了展示模型在整个可观测的时间点内的动态变化,我们绘制了时间依赖性的 C 指数曲线,并采用 Bootstrap 法进行 1 000 次重复抽样,以评估模型的稳定性。OS 和 PFS 模型的相关曲线见图 4。结果显示,时间依赖性 C 指数曲线和采用 Bootstrap 法构建的曲线在整个可观测的时间点内曲线平滑,波动幅度小,提示模型具有较好的 C 指数以及较高的稳定性。

基于 TACE 术后 6、12、18、24 个月 4 个时间点,分别绘制了训练集和验证集的 OS 和 PFS 模型的时间依赖性的 ROC 曲线,见图 5。在 OS 模型中,训练集的时点曲线下面积分别为:AUROC_{6 个月}=0.817(0.763,

表 2 训练集预测患者术后 OS 模型的单因素和多因素分析结果

参数	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
性别(男/女)	0.78	0.96~1.73	0.095			
ALBI						
A	4.82	0.08~0.51	0.001	0.57	0.22~1.45	0.235
B	3.93	0.10~0.62	0.003	0.51	0.20~1.28	0.149
C	1	1	—	1	1	—
BCLC						
A	2.63	0.27~0.53	<0.001	0.55	0.38~0.80	0.002
B	2.34	0.33~0.55	<0.001	0.48	0.37~0.62	<0.001
C	1	1	—	1	1	—
肿瘤大小(≤5 cm/>5 cm)	0.48	1.65~2.65	<0.001	1.32	1.01~1.73	0.046
肿瘤数量(单发/多发)	0.65	1.24~1.93	<0.001	1.44	1.10~1.89	0.008
肿瘤位置(单叶/双叶)	0.72	1.10~1.74	0.005	1.21	0.93~1.58	0.153
肝硬化(无/有)	0.88	0.91~1.41	0.279			
ALT(≤50 U/L/>50 U/L)	1.03	0.76~1.25	0.836			
PT(≤12/>12)	0.80	1.00~1.58	0.05	1.24	0.97~1.59	0.09
AFP(≤400 μg/L/>400 μg/L)	0.61	1.31~2.04	<0.001	1.25	0.99~1.58	0.065
中性粒细胞(≤3.17×10 ⁹ /L/>3.17×10 ⁹ /L)	0.52	1.52~2.42	<0.001	1.96	1.51~2.54	<0.001
淋巴细胞(≤1.7×10 ⁹ /L/>1.7×10 ⁹ /L)	1.51	0.50~0.88	0.005	0.86	0.63~1.16	0.327
PNI(≤52.5/>52.5)	2.1	0.32~0.70	<0.001	0.46	0.29~0.72	0.001

表 3 训练集预测患者术后 PFS 模型的单因素和多因素分析结果

参数	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
PS 评分(0/1)	0.62	1.12~2.35	0.01	1.59	1.08~2.32	0.018
BCLC						
A	2.98	0.24~0.47	<0.001	0.52	0.36~0.75	<0.001
B	2.18	0.36~0.58	<0.001	0.46	0.36~0.59	<0.001
C	1	1	—	1	1	—
肿瘤大小(≤5 cm/>5 cm)	0.51	1.57~2.45	<0.001	1.32	1.03~1.70	0.03
肿瘤数量(单发/多发)	0.61	1.32~2.02	<0.001	1.66	1.32~2.09	<0.001
肿瘤位置(单叶/双叶)	0.74	1.08~1.67	0.008	1.08	0.84~1.39	0.545
脾大(无/有)	0.86	0.94~1.45	0.173			
肝硬化(无/有)	0.86	0.94~1.43	0.172			
AFP(≤400 μg/L/>400 μg/L)	0.65	1.23~1.89	<0.001	1.09	0.87~1.36	0.459
中性粒细胞(≤3.17×10 ⁹ /L/>3.17×10 ⁹ /L)	0.59	1.37~2.12	<0.001	1.3	0.99~1.69	0.056
NLR(≤2.7/>2.7)	0.33	2.41~3.78	<0.001	2.51	1.95~3.25	<0.001
PNI(≤52.5/>52.5)	1.73	0.42~0.81	0.001	0.66	0.46~0.94	0.022
SIRI(≤0.85/>0.85)	0.67	1.21~1.86	<0.001	0.83	0.64~1.08	0.168
ANRI(≤11.58/>11.58)	0.85	0.95~1.45	0.146			

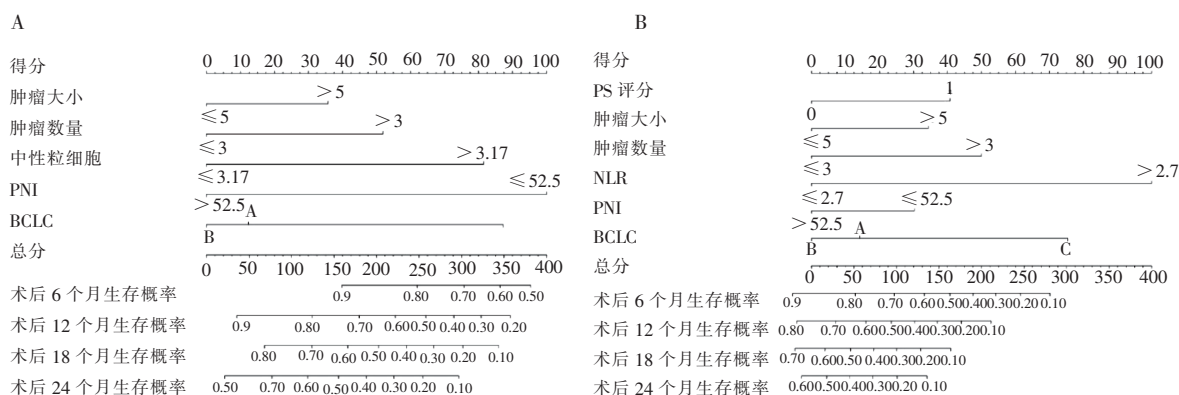
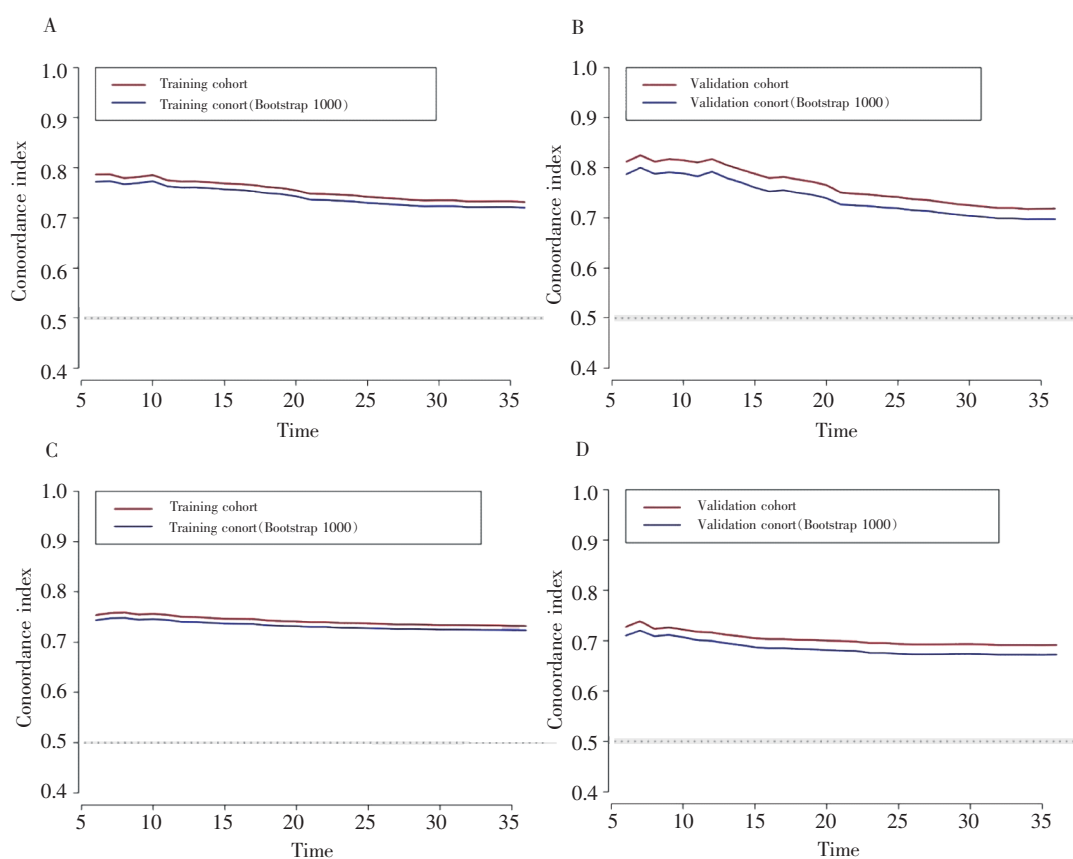


图3 基于多因素结果构建 OS(A)和 PFS(B)列线图

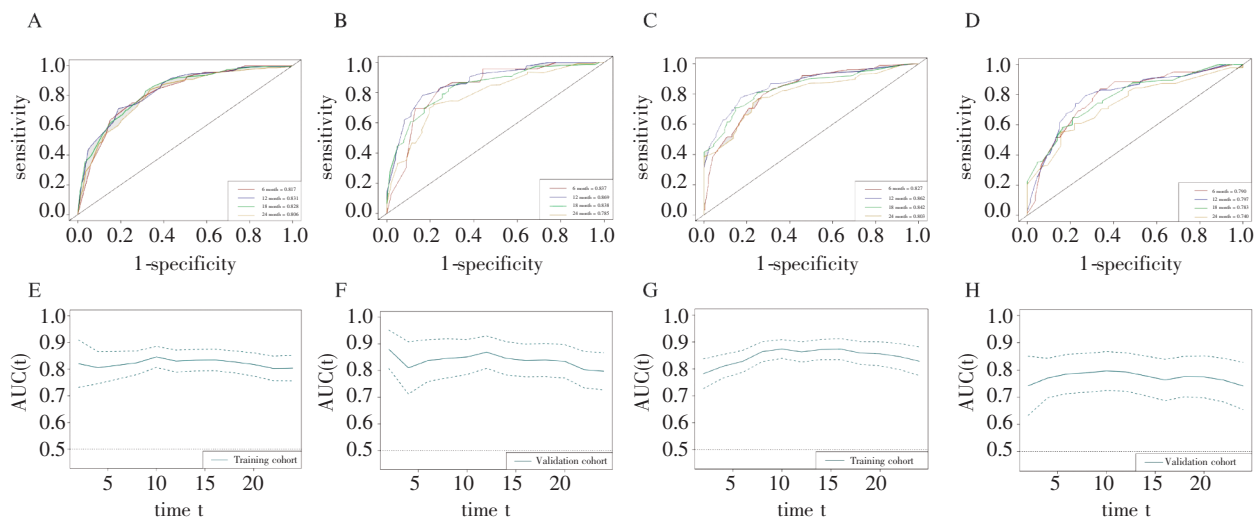


时间依赖性 C 指数曲线及 Bootstrap 1 000 次抽样结果:(A)训练集 OS 模型曲线;(B)验证集 OS 模型曲线;(C)训练集 PFS 模型曲线;(D)验证集 PFS 模型曲线

图4 OS 和 PFS 模型的相关曲线

0.871), $AUROC_{12\text{个月}}=0.831(0.788,0.874)$, $AUROC_{18\text{个月}}=0.828(0.786,0.870)$, $AUROC_{24\text{个月}}=0.806(0.758,0.854)$; 验证集的时点曲线下面积为: $AUROC_{6\text{个月}}=0.837(0.759,0.916)$, $AUROC_{12\text{个月}}=0.869(0.808,0.930)$, $AUROC_{18\text{个月}}=0.838(0.777,0.902)$, $AUROC_{24\text{个月}}=0.785(0.739,0.879)$ 。在 PFS 模型中, 训练集的时点曲线下面积为: $AUROC_{6\text{个月}}=0.827(0.786,0.868)$, $AUROC_{12\text{个月}}=0.862(0.823,0.898)$, $AUROC_{18\text{个月}}=0.842(0.800,0.888)$, $AUROC_{24\text{个月}}=0.803(0.749,0.861)$; 验证集的时点曲

线下面积为: $AUROC_{6\text{个月}}=0.790(0.719,0.861)$, $AUROC_{12\text{个月}}=0.797(0.727,0.866)$, $AUROC_{18\text{个月}}=0.783(0.708,0.858)$, $AUROC_{24\text{个月}}=0.740(0.652,0.827)$ 。此外,我们还绘制了时间依赖的 AUC 曲线,以展示模型在整个可观测时间段内 AUC 的动态变化情况,进一步验证了模型的区分能力,结果显示模型总体的 AUC 值均较高,在整个时间段内具有足够的区分度来对 TACE 患者的 OS 和 PFS 进行预测,见图 5。



A 训练集 OS 模型时间依赖性 ROC 曲线;**B** 验证集 OS 模型时间依赖性 ROC 曲线;**C** 训练集 PFS 模型时间依赖性 ROC 曲线;**D** 验证集 PFS 模型时间依赖性 ROC 曲线;**E** 训练集 OS 模型时间依赖性 AUC 曲线;**F** 验证集 OS 模型时间依赖性 AUC 曲线;**G** 训练集 PFS 模型时间依赖性 AUC 曲线;**H** 验证集 PFS 模型时间依赖性 AUC 曲线

图 5 训练集和验证集时间依赖性 ROC 曲线和 AUC 曲线

2.4.2 校准度验证 通过计算不同时间点的预测概率并与实际观察结果相比较,从而绘制出预测模型的校准曲线,以评估模型的校准度。校准度用于评估模型的实际拟合情况以及稳定性。曲线与标准线(对角线)越趋近,代表预测模型的校准能力越好;反之,曲线越偏离标准线则代表模型校准能力越差。不同时间点下 OS 和 PFS 模型的校准曲线,见图 6。结果显示在训练集和验证集中模型在预测术后不同时间点的概率和实际发生频率之间表现出极好的一致性,校准曲线与标准线吻合度高,提示模型具有高稳定性、优异的预测性能和低过拟合水平。

2.4.3 临床决策曲线分析 计算模型 6、12、18、24 个月的预测概率并绘制临床决策曲线分析图,见图 7。其中,横坐标代表的是基于预测模型所计算的时点阈值概率(threshold probability),纵坐标代表的是相应阈值概率下患者所能获得的临床净收益(net benefit),图中实心灰色弧线代表所有患者的 TACE 治疗获益情况,虚线代表所有患者未干预的获益。最后在我们的研究中预测模型在不同时点的阈值下均表现出了优秀的正向净获益,提示模型具有潜在的临床应用价值。

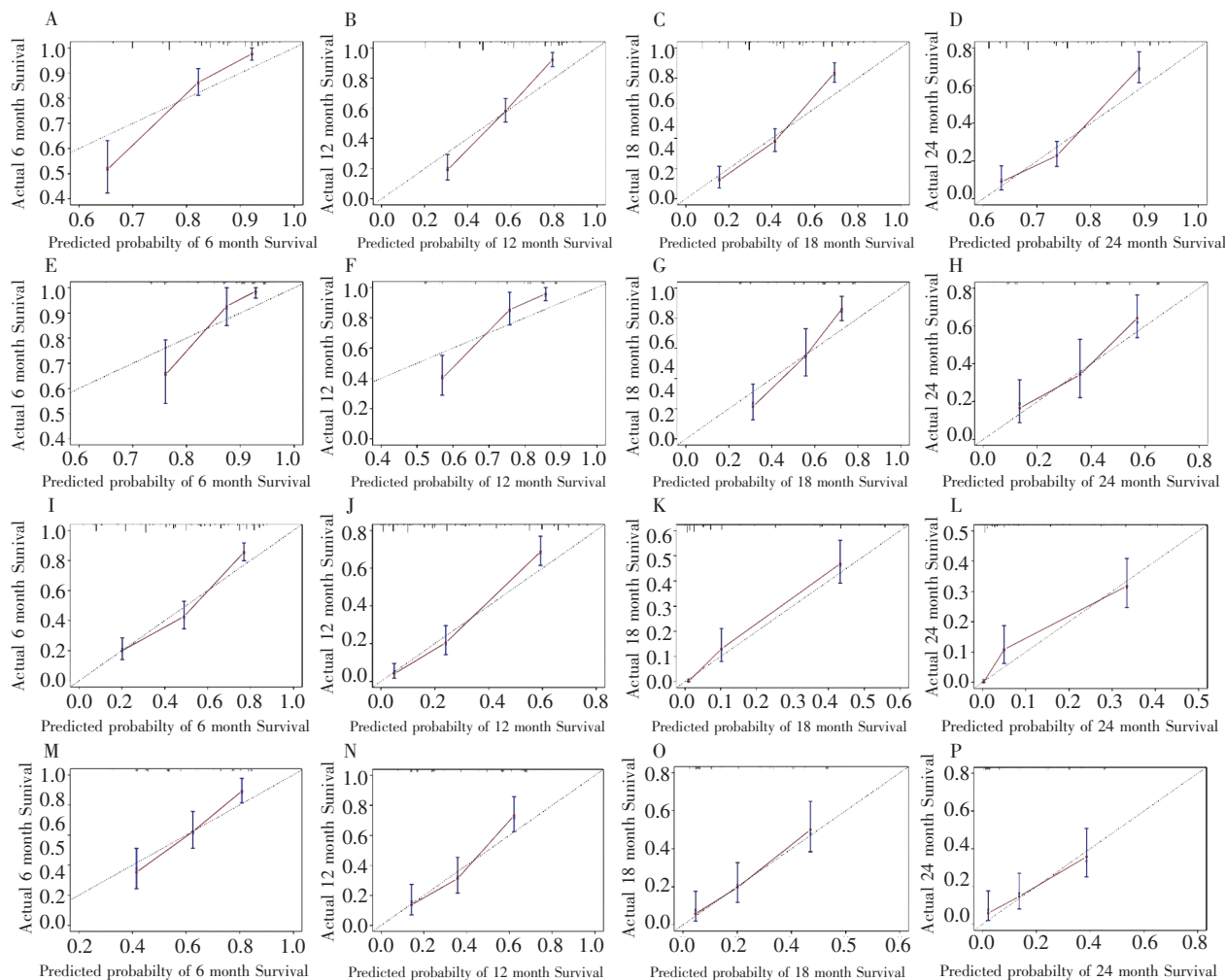
2.4.4 风险分层分析 基于最终构建的列线图计算每位患者的个性化评分(危险因素总得分),并依据中位数对患者进行风险分层,将总得分大于中位数的患者定义为高危组,反之为低危组。使用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线,Log-rank 检验以

确定组间是否存在差异。图 8 提示采用列线图可以对患者进行有效分组,组间存在显著差异($P < 0.0001$)。

2.4.5 预测模型的比较 计算模型的似然比卡方值、 R^2 值、赤池信息量准则(akaike information criterion, AIC)、C 指数以及 6、12、18、24 个月的 AUROC 值,并与其他临床模型进行比较,各模型的预后预测能力见表 4。由表中可得出,在与其他模型的比较中,本研究所构建的模型其 C 指数以及各个时间点的 AUROC 要远高于其他模型,具有最低的 AIC 值,最高的似然比卡方值和 R^2 值,这表明模型相对于其他模型来说拟合度佳、预测效能高、准确性和一致性好。另外,还绘制了各个模型不同时点的 ROC 曲线,以方便直观比较模型之间的预测准确度,见图 9。最后我们绘制了各个模型的临床决策曲线,比较患者在不同模型中的临床净获益程度,结果显示在预测模型的决策曲线下,患者的获益程度要远高于其他各模型,可获得最大临床收益,见图 7。

3 讨论

本研究系统性地阐述了术前炎症标志物对 TACE 患者预后的预测价值。通过 LASSO 回归算法和 Cox 回归方法构建临床预测模型,并利用内外部研究队列从区分度、校准度和临床适用性对各模型进行评价。最后研究发现,基于炎症标志物的临床预测模型对 TACE 患者的预后具有理想的预测效能和风险分层能力:高水平中性粒细胞计数和低水平的 PNI 是患者术后 OS 的不利影响因素;在



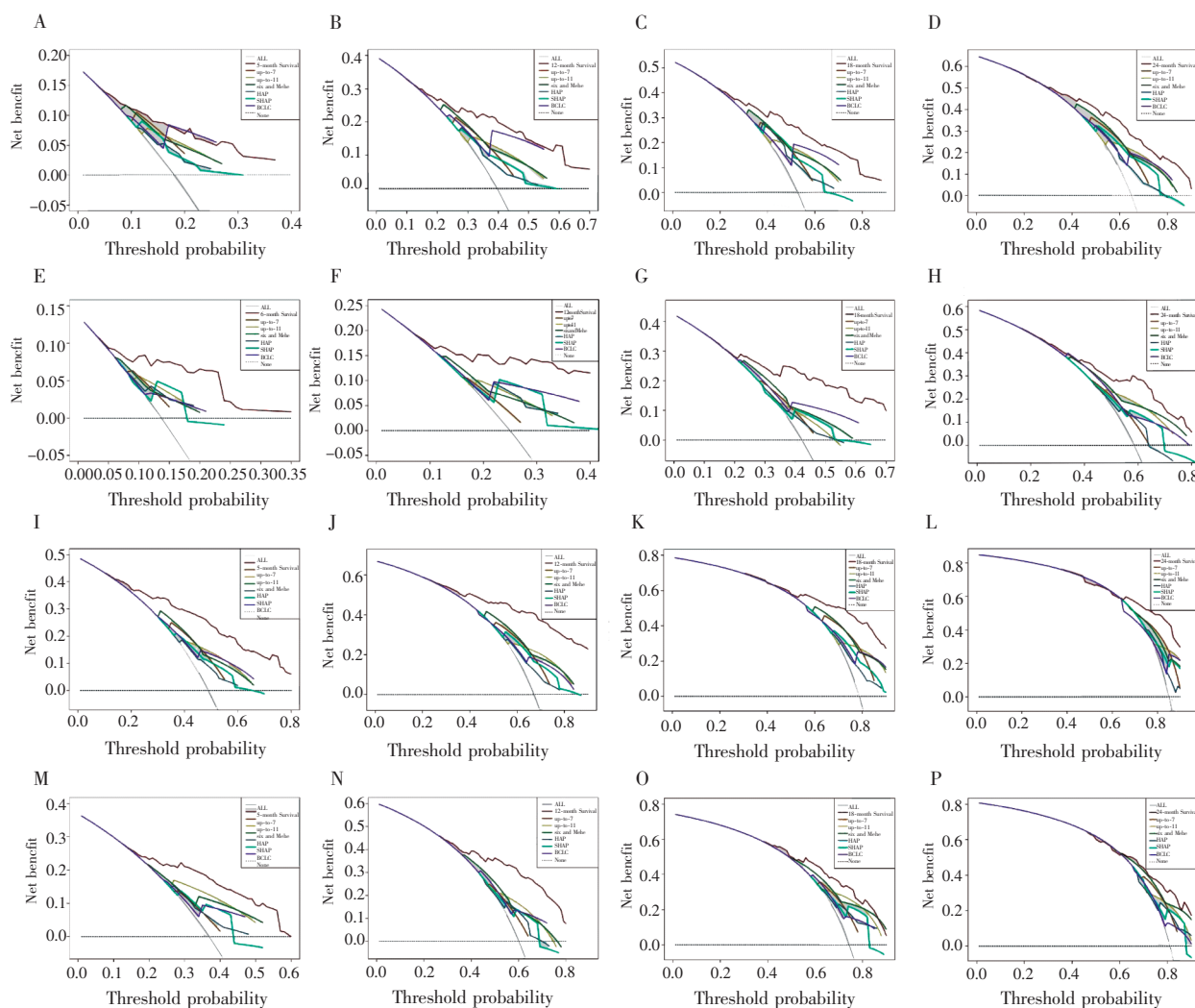
(A~D)训练集 OS 模型在 6、12、18、24 个月的校准曲线;(E~H)验证集 OS 模型在 6、12、18、24 个月的校准曲线;(I~L)训练集 PFS 模型在 6、12、18、24 个月的校准曲线;(M~P)验证集 PFS 模型在 6、12、18、24 个月的校准曲线

图 6 训练集和验证集的校准曲线

PFS 模型中高水平的 NLR 和低水平的 PNI 为不利影响因素。

肝脏作为维持机体免疫耐受和参与免疫反应的器官,在维持机体免疫平衡方面具有重要作用^[33],作为一种典型的炎症相关性肿瘤,绝大多数 HCC 均由各种原因导致的慢性肝病逐渐进展而来^[8-10]。而慢性肝病所致的肝脏长期持续性的炎症状态可破坏肝脏免疫系统,使肿瘤细胞更容易逃避免疫监测^[11],因此肝脏免疫网络的失衡可以被认为慢性肝病和肝细胞癌的标志。既往研究显示,机体对肿瘤的炎症反应程度可以反映患者的预后情况,而炎症标记物作为全身炎症反应的一部分,在癌症的发生、发展、侵袭和转移中起着重要作用,并且与预后密切相关^[12-14, 18, 34]。因此,本研究基于术前炎症标志物构建了列线图来对患者 TACE 术后的预后情况进行预测,对患者进行个性化评估。结果显示在炎

症标志物中 PNI 水平具有较好的预测能力,在 OS 和 PFS 的模型中均提示低水平的 PNI 是患者术后较短生存期以及复发的重要因素。在早期研究中,PNI 被用于评估癌症患者的免疫和营养状况^[35-36],其由白蛋白与淋巴细胞计数两个指标构成,白蛋白可以反映肝功能的储备情况,淋巴细胞根据既往研究显示其作为适应性免疫系统的重要组成部分,是免疫编辑和监测恶性肿瘤的生物学基础^[37],淋巴细胞通过产生细胞因子、调节免疫反应、修饰微环境等方式抑制肿瘤的生长^[38],相反,淋巴细胞的减少可能是宿主对癌细胞免疫反应减弱的标志^[39-40]。因此,PNI 水平的减低可能预示着肝功能降低和肿瘤免疫的减弱进而影响到患者的预后,这与本研究所得出的结论相符。同样,在继往的其他研究中也印证了这一观点,Daly 等^[41]指出癌症患者术后高并发症与高死亡率和患者血清白蛋白水平和外周血中



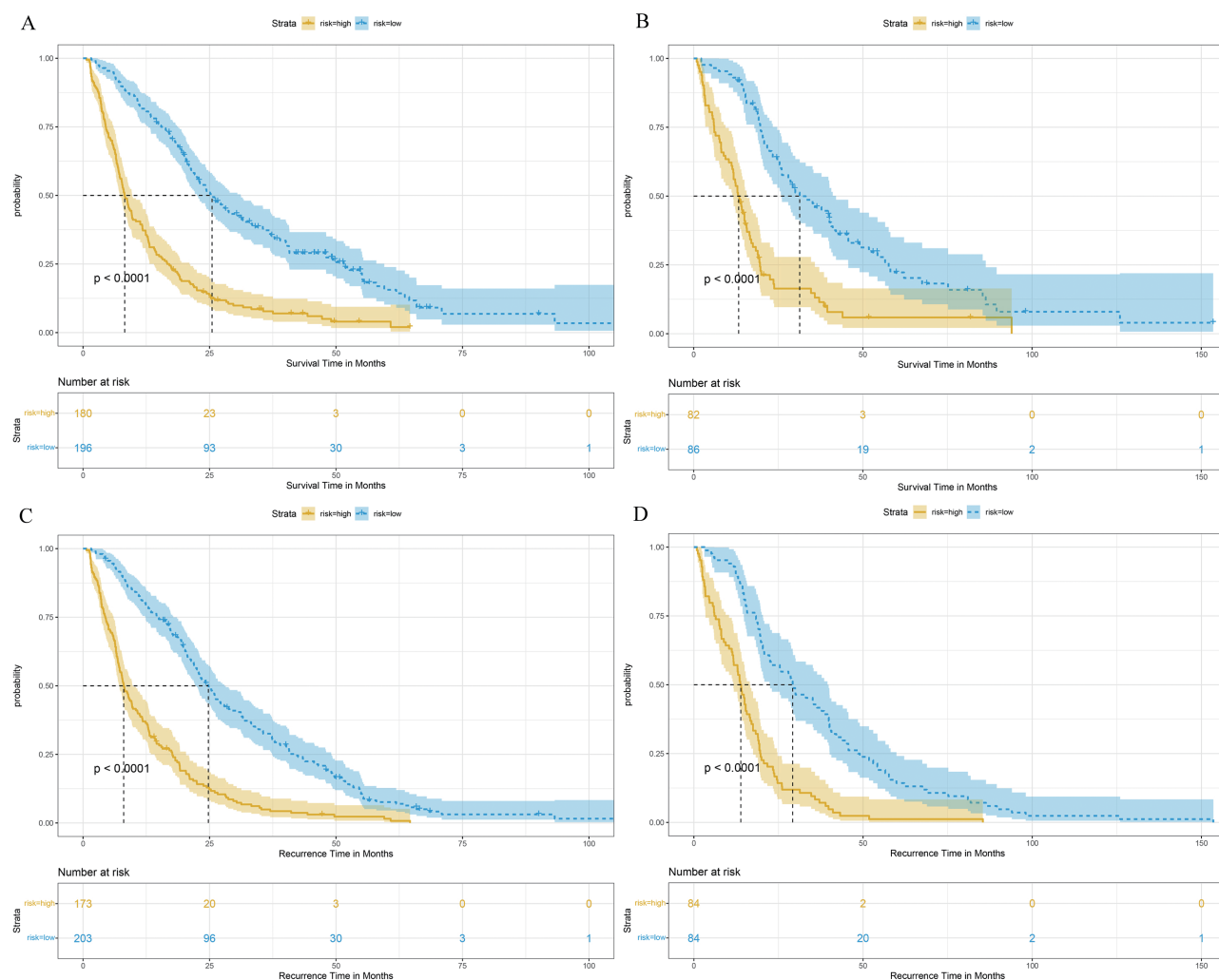
训练集和验证集的临床决策曲线并与临床常见评价模型进行比较:(A~D)训练集 OS 模型在 6、12、18、24 个月的临床决策曲线;(E~H)验证集 OS 模型在 6、12、18、24 个月的临床决策曲线;(I~L)训练集 PFS 模型在 6、12、18、24 个月的临床决策曲线;(M~P)验证集 PFS 模型在 6、12、18、24 个月的临床决策曲线

图 7 训练集和验证集的临床决策曲线

淋巴细胞计数较低有关。最近一项基于 PNI 构建的预测模型的研究同样提示,低 PNI 水平是 TACE 患者不良生存期以及术后复发的独立影响因素^[42]。本研究发现,高水平中性粒细胞与患者的较短生存期相关,考虑到中性粒细胞参与肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞增殖、转移及其对免疫应答的逃避^[43-45],因此这可能是导致患者不良生存期的主要因素。在 PFS 模型中 NLR 作为一个独立影响因素被纳入列线图,高水平的 NLR 提示与患者术后肿瘤进展相关。由中性粒细胞和淋巴细胞比值所构成的 NLR 指标,其作为一种反映全身炎症状态的标志物,代表了机体内两种细胞的动态变化情况^[43]。如前文所述,中性粒细胞的促癌作用和淋巴细胞的抑癌作用反映了机体对于肿瘤免疫的两种状态,因此 NLR 的升高代表着促癌与抑癌作用的失衡,高水平的 NLR 意味着过度

活化的中性粒细胞抑或是被显著抑制的淋巴细胞,然而这两种情况对于肿瘤进展来说均是有利的^[46-47]。

最后,我们将构建的列线图与已有的模型进行了比较。目前常用的筛选 TACE 治疗人群的评价体系主要包括 up-to-7 标准,即肿瘤数量与肿瘤最大直径之和不超过 7^[48],和随后在 2017 年提出的 up-to-11 标准^[49];我国学者也曾提出过应用较为广泛的 Six-and-twelve 标准,同样以肿瘤最大直径与肿瘤数量之和作为判断指标,以相加之和 6、12 作为最佳截断值对 TACE 患者进行风险分层^[50];此外,还包括 HAP 评价模型^[51],由肿瘤最大直径、白蛋白、胆红素和 AFP 构成,及随后有学者提议删除 HAP 模型中的胆红素指标进而重新构建的 mHAP 标准^[52],比较的结果显示所构建的列线图要优于目前临床常用的模型。可能的原因是这些模型目前虽然已经在



(A)训练集 OS 模型的风险分层曲线;(B)验证集 OS 模型的风险分层曲线;(C)训练集 PFS 模型的风险分层曲线;(D)验证集 PFS 模型的风险分层曲线

图 8 训练集和验证集风险分层 Kaplan-Meier 曲线

临床上具有广泛的使用,但仍存在局限性。首先,这些模型大多数是基于 BCLC 分期框架下进行进一步分类的,例如 up-to-11 制定的是中期肝癌患者 TACE 分级标准,Six-and-twelve 模型是基于 BCLC-B 或不可切除的 BCLC-A 患者进行研究的,这些本质上是一种 BCLC 分期系统的延伸,增大了模型的异质性^[53];或者是针对于肝癌治疗进行探讨的,并非仅针对于 TACE 这一治疗手段。目前 TACE 是不可切除肝癌患者的标准治疗措施^[5],其 TACE 治疗适应证包括不同分期下的人群。根据既往 BRIDGE 真实世界研究结果来看,首治采用 TACE 治疗方案的患者涵盖 BCLC 各期^[54],可能的原因是考虑到手术耐受情况、患者自身情况、经济状况和手术意愿等因素,采用 TACE 治疗的患者可能会超过指南推荐的标准治疗范围。因此,这些模型在对超过自身

预测范围外的人群时其预测效能往往会降低,而本研究是基于行 TACE 治疗的各期肝癌患者所构建的预测模型,因此其预测效能要优于目前的临床模型。其次,上述常用的筛选 TACE 适应人群的评价体系主要是基于患者的肿瘤负荷情况和肝功能进行评估的,然而这种评价体系或许并不能很好地解释 HCC 治疗效果的异质性和预后的不确定性,影响患者预后的原因可能是多方面的,如患者自身对于肿瘤的免疫应答水平,全身炎症反应情况以及炎症指标的水平等^[15-17,19-27],需要纳入这些因素进行综合考虑。因此,基于上述原因,本研究构建了炎症生物标志物的预测模型,模型表现出了优秀的预后预测效果,预测效能要优于目前现有的模型,具有潜在的临床应用价值。

本研究还存在一些局限性。首先,研究的回顾

表 4 预测模型与其他模型的对比

	模型		AUROC ₆	AUROC ₁₂	AUROC ₁₈	AUROC ₂₄	C 指数	χ^2	R^2	AIC		
总生存期	训练集	列线图	0.817	0.831	0.828	0.806	0.735 (0.708, 0.762)	111.79	0.257	3179.34		
		Up-to-7	0.644	0.626	0.629	0.648	0.595 (0.570, 0.620)	32.81	0.084	3250.32		
		Up-to-11	0.662	0.655	0.663	0.665	0.612 (0.585, 0.639)	47.56	0.119	3235.57		
		Six-and-twelve	0.694	0.691	0.701	0.711	0.641 (0.614, 0.668)	58.08	0.143	3225.05		
		HAP	0.638	0.623	0.654	0.635	0.598 (0.567, 0.629)	26.14	0.067	3256.99		
		mHAP	0.650	0.643	0.677	0.680	0.616 (0.585, 0.647)	37.46	0.095	3245.67		
	验证集	BCLC	0.732	0.733	0.693	0.679	0.635 (0.606, 0.664)	39.42	0.100	3243.71		
		列线图	0.837	0.869	0.838	0.785	0.721 (0.680, 0.762)	44.23	0.232	1145.78		
		Up-to-7	0.594	0.571	0.584	0.585	0.568 (0.529, 0.607)	9.97	0.058	1172.04		
		Up-to-11	0.644	0.647	0.600	0.659	0.593 (0.550, 0.636)	15.60	0.089	1166.41		
		Six-and-twelve	0.640	0.661	0.660	0.693	0.624 (0.577, 0.671)	24.57	0.136	1157.44		
		HAP	0.651	0.676	0.590	0.596	0.588 (0.535, 0.641)	9.49	0.055	1172.52		
		mHAP	0.640	0.683	0.609	0.632	0.603 (0.552, 0.654)	13.84	0.079	1168.17		
		BCLC	0.610	0.691	0.665	0.647	0.604 (0.561, 0.647)	14.81	0.084	1167.19		
		无进展生存期	训练集	列线图	0.827	0.862	0.842	0.803	0.736 (0.711, 0.761)	160.23	0.347	3405.73
				Up-to-7	0.624	0.639	0.674	0.659	0.591 (0.566, 0.616)	31.52	0.080	3524.44
Up-to-11	0.649			0.663	0.673	0.664	0.601 (0.576, 0.626)	46.00	0.115	3509.96		
Six-and-twelve	0.679			0.707	0.739	0.692	0.628 (0.601, 0.655)	52.56	0.130	3503.39		
HAP	0.617			0.620	0.630	0.615	0.585 (0.554, 0.616)	15.83	0.041	3540.12		
mHAP	0.641			0.670	0.672	0.666	0.603 (0.574, 0.632)	31.19	0.080	3524.76		
验证集	BCLC		0.661	0.659	0.687	0.659	0.618 (0.589, 0.647)	50.17	0.125	3505.78		
	列线图		0.790	0.797	0.783	0.740	0.693 (0.656, 0.730)	48.68	0.252	1355.93		
	Up-to-7		0.570	0.578	0.613	0.616	0.558 (0.521, 0.595)	7.08	0.041	1387.54		
	Up-to-11		0.670	0.635	0.675	0.641	0.607 (0.568, 0.646)	22.80	0.127	1371.81		
	Six-and-twelve		0.668	0.653	0.707	0.697	0.617 (0.574, 0.660)	24.68	0.137	1369.94		
	HAP		0.607	0.605	0.653	0.624	0.585 (0.540, 0.630)	9.65	0.056	1384.97		
	mHAP		0.634	0.617	0.660	0.622	0.590 (0.545, 0.635)	8.98	0.052	1385.64		
	BCLC		0.633	0.635	0.636	0.585	0.578 (0.539, 0.617)	6.64	0.039	1387.98		

性特点可能会导致患者选择过程中的偏倚。其次,部分患者由于随访或基线资料不足而被排除在队列之外。第三,尽管我们已经通过外部验证最大程度地保证了模型的预测性能,但对于未来的临床应用需要额外的大规模前瞻性研究来证实列线图的可靠性和有效性。

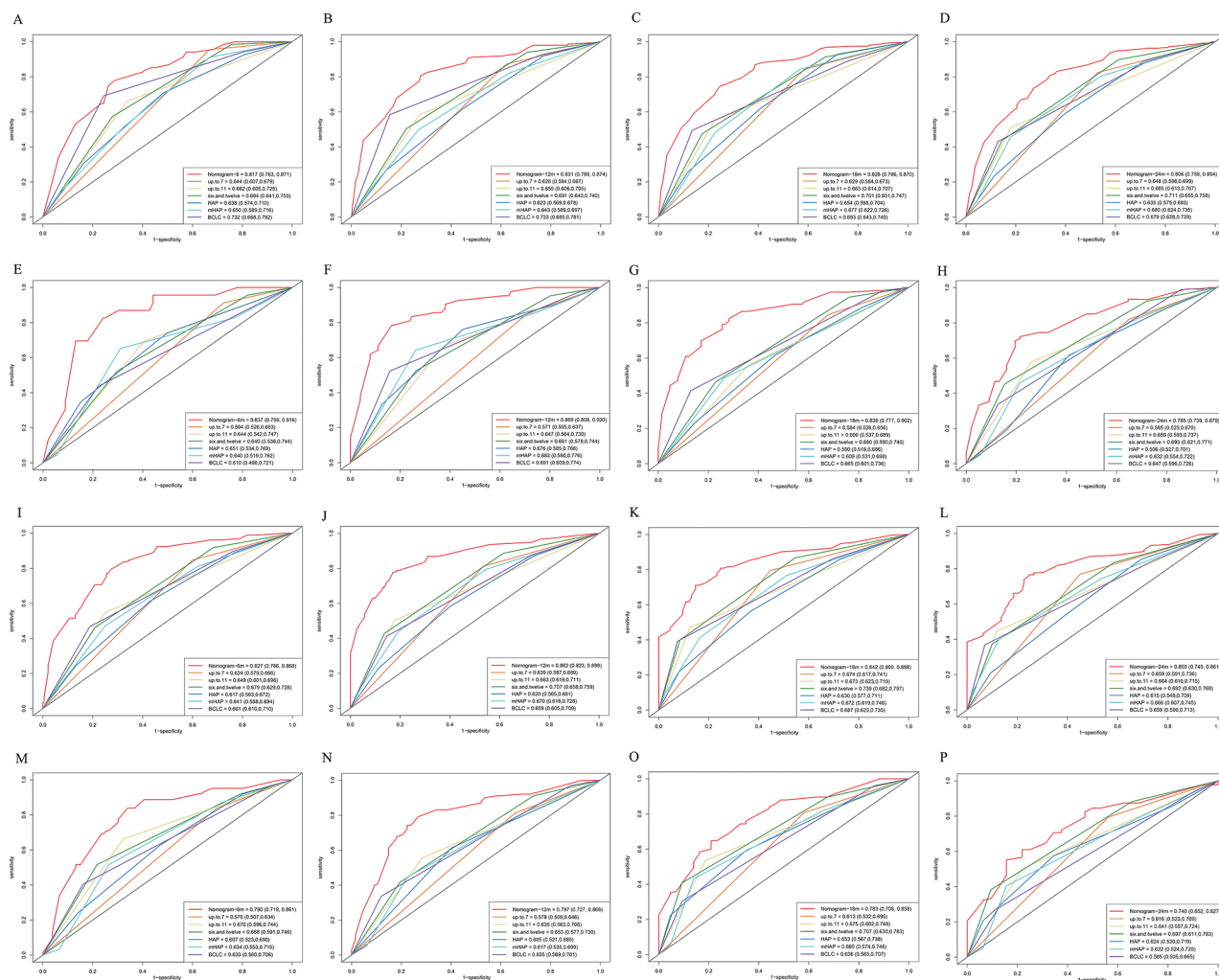
综上所述,基于术前炎症标志物所构建的列线图在预测 TACE 预后方面表现出优秀的准确性和出色的预测效率,并且通过列线图可以精确地对患者进行风险分层,可以作为指导个体化治疗和预测预后的有效工具。

[参考文献]

- [1] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2019, 156: 477-491.
- [2] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 6.
- [3] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and

targeted therapy[J]. J Interv Med, 2021, 4: 105-113.

- [4] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2010, 52: 762-773.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8:16-53.
- [6] Zuo M, Huang J. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Interv Med, 2018, 1: 70-76.
- [7] 张 申, 张 磊, 仲斌演, 等. “TACE 抵抗/失败”——需要全面认识[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:743-747.
- [8] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379: 1245-1255.
- [9] Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17: 139-152.
- [10] Zhao D, Cao J, Zhang L, et al. Targeted molecular imaging probes based on magnetic resonance imaging for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment[J]. Biosensors (Basel), 2022, 12: 342.
- [11] Yang YM, Kim SY, Seki E. Inflammation and liver cancer: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Semin Liver Dis, 2019, 39: 26-42.
- [12] Elinav E, Nowarski R, Thaïs CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13: 759-771.



训练集和验证集的时间依赖性 ROC 曲线并与临床常见评价模型比较: (A~D) 训练集 OS 模型在 6、12、18、24 个月的时间依赖性 ROC 曲线; (E~H) 验证集 OS 模型在 6、12、18、24 个月的时间依赖性 ROC 曲线; (I~L) 训练集 PFS 模型在 6、12、18、24 个月的时间依赖性 ROC 曲线; (M~P) 验证集 PFS 模型在 6、12、18、24 个月的时间依赖性 ROC 曲线

图 9 训练集和验证集的时间依赖性 ROC 曲线

- [13] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357: 539-545.
- [14] Jang JH, Kim DH, Surh YJ. Dynamic roles of inflammasomes in inflammatory tumor microenvironment [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5: 18.
- [15] Müller L, Hahn F, Mahringer-Kunz A, et al. Refining prognosis in chemoembolization for hepatocellular carcinoma: immunonutrition and liver function [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 3961.
- [16] Tang T, Qiu JL, Li GW, et al. Aspartate aminotransferase -to-platelet ratio predicts response to transarterial chemoembolisation and prognosis in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Clin Radiol*, 2018, 73: 259-265.
- [17] Young S, Cam I, Gencturk M, et al. Inflammatory scores: comparison and utility in HCC patients undergoing transarterial chemoembolization in a North American cohort [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8: 1513-1524.
- [18] Chen Q, Li F, Zhong C, et al. Inflammation score system using preoperative inflammatory markers to predict prognosis for

hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a cohort study [J]. *J Cancer*, 2020, 11: 4947-4956.

- [19] Li D, Zhao X, Pi X, et al. Systemic immune-inflammation index and the survival of hepatocellular carcinoma patients after transarterial chemoembolization: a meta-analysis [J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23: 2105-2114.
- [20] Schobert IT, Savic LJ, Chapiro J, et al. Neutrophil - to - lymphocyte and platelet - to - lymphocyte ratios as predictors of tumor response in hepatocellular carcinoma after DEB-TACE [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30: 5663-5673.
- [21] Xue TC, Jia QA, Ge NL, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with huge hepatocellular carcinoma that received transarterial chemoembolization [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36: 6045-6051.
- [22] Wang Q, Qiao W, Liu B, et al. The monocyte to lymphocyte ratio not only at baseline but also at relapse predicts poor outcomes in patients with hepatocellular carcinoma receiving locoregional therapy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22: 98.

- [23] Wang TC, An TZ, Li JX, et al. Systemic inflammation response index is a prognostic risk factor in patients with hepatocellular carcinoma undergoing TACE[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2021, 14: 2589-2600.
- [24] Liu C, Li L, Lu WS, et al. A novel combined systemic inflammation-based score can predict survival of intermediate-to-advanced hepatocellular carcinoma patients undergoing transarterial chemoembolization[J]. BMC Cancer, 2018, 18: 216.
- [25] Yang Z, Zhang J, Lu Y, et al. Aspartate aminotransferase - lymphocyte ratio index and systemic immune-inflammation index predict overall survival in HBV-related hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Onco-target, 2015, 6: 43090-43098.
- [26] Müller L, Hahn F, Mahringer-Kunz A, et al. Immunonutritive scoring in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: prognostic nutritional index or controlling nutritional status score? [J]. Front Oncol, 2021, 11: 696183.
- [27] Zhang X, Sun Z, Li M, et al. Assessment of prognostic value of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in patients with hepatocellular carcinoma: meta-analysis of 28 cohort studies [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 756210.
- [28] Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 2012, 262: 43-58.
- [29] Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: performance and novel refinements[J]. J Hepatol, 2020, 72: 288-306.
- [30] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30: 6-25.
- [31] Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand" [J]. J Hepatol, 2012, 57: 1258-1267.
- [32] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: AASLD consensus conference [J]. Hepatology, 2021, 73 Suppl 1: 158-191.
- [33] Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma [J]. Nat Immunol, 2018, 19: 222-232.
- [34] Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, et al. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence [J]. Liver Cancer, 2013, 2: 367-383.
- [35] Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, et al. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2002, 28: 396-400.
- [36] Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients [J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1984, 85: 1001-1005.
- [37] Hoffmann TK, Dworacki G, Tsukihara T, et al. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8: 2553-2562.
- [38] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting [J]. Immunity, 2004, 21: 137-148.
- [39] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. Science, 2011, 331: 1565-1570.
- [40] St Paul M, Ohashi PS. The roles of CD8⁺ T cell subsets in antitumor immunity [J]. Trends Cell Biol, 2020, 30: 695-704.
- [41] Daly JM, Dudrick SJ, Copeland EM 3rd. Evaluation of nutritional indices as prognostic indicators in the cancer patient [J]. Cancer, 1979, 43: 925-931.
- [42] Lei K, Deng ZF, Wang JG, et al. PNI-based nomograms to predict tumor progression and survival for patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization [J]. J Clin Med, 2023, 12: 486.
- [43] Minici R, Siciliano MA, Ammendola M, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-C reactive protein ratio (LCR) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing chemoembolizations (TACE) of the liver: the unexplored corner linking tumor microenvironment, biomarkers and interventional radiology [J]. Cancers (Basel), 2022, 15: 257.
- [44] Yao C, Wu S, Kong J, et al. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and anti-angiogenic therapies [J]. Cancer Biol Med, 2023, 20: 25-43.
- [45] Mantovani A, Cassatella M, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11: 519-531.
- [46] Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment [J]. Nat Immunol, 2013, 14: 1014-1022.
- [47] Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14: 173.
- [48] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis [J]. Lancet Oncol, 2009, 10: 35-43.
- [49] Kim JH, Shim JH, Lee HC, et al. New intermediate - stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization [J]. Liver Int, 2017, 37: 1861-1868.
- [50] Wang Q, Xia D, Bai W, et al. Development of a prognostic score for recommended TACE candidates with hepatocellular carcinoma: a multicentre observational study [J]. J Hepatol, 2019, 70: 893-903.
- [51] Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer [J]. Ann Oncol, 2013, 24: 2565-2570.
- [52] Pinato DJ, Arizumi T, Allara E, et al. Validation of the hepatoma arterial embolization prognostic score in European and Asian populations and proposed modification [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13: 1204-1208.
- [53] 张磊, 侯忠衡, 王祁, 等. 经肝动脉化疗栓塞治疗中期肝癌预后的预测模型的建立和验证 [J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 1236-1242.
- [54] Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study [J]. Liver Int, 2015, 35: 2155-2166.

(收稿日期: 2023-02-09)

(本文编辑: 茹实)