



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.004
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.004
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(1):31-41.

· 专题研究 ·

新型炎性指标 AAR-GPR 对肝细胞癌患者术后预后的预测价值

吴文龙¹, 贾玉松², 张文杰³, 聂耶¹, 李建辉¹, 杨龙¹

(1. 中国人民解放军空军军医大学西京医院 肝胆外科, 陕西 西安 710032; 2. 河南省鹤壁市人民医院 普通外科, 河南 鹤壁 458031; 3. 西北大学 生命科学学院, 陕西 西安 710069)

摘要

背景与目的: 肝细胞癌 (HCC) 发病隐匿, 病死率高。肿瘤标志物对于 HCC 的早期诊断、预后判断和疗效监测具有重要意义。研究表明炎性指标与 HCC 的预后密切相关, 因此本研究探讨术前炎性复合指标碱性磷酸酶-白蛋白比值 (AAR)、谷氨酰转肽酶-血小板比值 (GPR) 与 HCC 切除术后预后的关系。

方法: 回顾性分析中国人民解放军空军军医大学西京医院肝胆外科 2014 年 1 月—2017 年 12 月间 347 例符合标准的行 HCC 切除术患者资料。使用随机数生成器, 将 347 例患者按照 7:3 随机分为训练集 (243 例) 与验证集 (104 例)。在训练集中, 通过 X-tile 软件, 依据生存资料获取 AAR 和 GPR 的最佳截断值, 分别在训练集和验证集中分析 AAR、GPR 或两者联合指标 (AAR-GPR) 连同其他临床病理因素与患者生存的关系。分别比较训练集和验证集中不同 AAR 或 GPR 水平以及不同 AAR-GPR 评分 (AAR 与 GPR 均高于截断值为 2 分, 其余为 1 分) 患者生存率的差异。通过 R3.2 软件分析, 比较 AAR、GPR 和 AAR-GPR 对预后的预测价值。

结果: 347 例患者的中位随访时间为 45 个月, 共有 147 例死亡, 1、3、5 年的累积生存率分别为 84.6%、59.4%、52.2%。训练集和验证集之间, 除了在 AJCC 分期上有差异 ($\chi^2=6.21$, $P=0.045$), 其他变量差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。AAR 的最佳截断值为 2.61, GPR 的最佳截断值为 0.39。训练集和验证集的分析均显示, AAR (训练集: $HR=1.904$, $P=0.003$; 验证集: $HR=2.245$, $P=0.008$)、GPR (训练集: $HR=2.159$, $P=0.002$; 验证集: $HR=2.646$, $P=0.006$)、AAR-GPR (训练集: $HR=2.872$, $P<0.001$; 验证集: $HR=4.643$, $P<0.001$) 均为影响术后生存期的独立危险因素。AAR-GPR 对预后的预测价值 (C 指数=0.831, 似然比=24.36) 优于单独使用 AAR (C 指数=0.765, 似然比=12.11) 或 GPR (C 指数=0.772, 似然比=13.43)。

结论: AAR、GPR 均是影响 HCC 切除术预后生存期的独立危险因素。与单独使用 AAR 或 GPR 相比, 两者联合能明显提高预测效能, 更准确地预测术后生存。由于为单中心回顾性研究, 后续仍需要大样本量、多中心的高质量研究进一步验证。

关键词

癌, 肝细胞; 肝切除术, 生物标记, 肿瘤; 预后

中图分类号: R735.7

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81870446, 82070671, 81900571); 陕西省科技厅重点研发计划基金资助项目 (2020SF-066)。

收稿日期: 2021-10-15; **修订日期:** 2021-12-29。

作者简介: 吴文龙, 中国人民解放军空军军医大学西京医院硕士研究生, 主要从事肝癌的预防与治疗方面的研究。

通信作者: 杨龙, Email: bobyanglong@163.com

Prognostic prediction values of a novel inflammatory index AAR-GPR for hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy

WU Wenlong¹, JIA Yusong², ZHANG Wenjie³, NIE Ye¹, LI Jianhui¹, YANG Long¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of General Surgery, the People's Hospital of Hebi, Hebi, Henan 458031, China; 3. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an, 710069 China)

Abstract

Background and Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) has an insidious onset and high mortality. Tumor markers have great importance in early detection, prognostic estimation and efficacy monitoring. Studies have demonstrated that inflammatory indices are closely associated with the prognosis of HCC. Therefore, this study was conducted to investigate the relations of preoperative integrated inflammatory marker alkaline phosphatase to albumin ratio (AAR) and gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) with the postoperative prognosis of HCC.

Methods: The clinical data of 347 eligible HCC patients undergoing hepatectomy in the Department of Hepatobiliary Surgery of Xijing Hospital from January 2014 to December 2017 were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into training set (243 cases) and validation set (104 cases) in a ratio of 7:3 by a random number generator. The optimal cutoff values of AAR and GPR were obtained by the X-tile software according to the survival data in training set. The associations of AAR, GPR and their combination index (AAR-GPR) as well as other clinicopathologic variables with the survival of patients were analyzed in training set and validation set, respectively. The differences in survival rates among patients with different AAR or GPR values or different AAR-GPR scores (those with both AAR and GPR above the cutoff values were defined as 2, and the remaining conditions were classified as 1) were compared in training set and validation set, respectively. The prognostic prediction values among AAR, GPR and AAR-GPR were compared by analysis of R3.2 software.

Results: The median follow-up time of the 347 patients was 45 months. A total of 147 patients died, and the cumulative 1-, 3- and 5-year survival rates were 84.6%, 59.4% and 52.2%, respectively. There were no statistically significant differences ($P>0.05$) between training set and validation set except for AJCC stage ($\chi^2=6.21, P=0.045$). The optimal cutoff value for AAR was 2.61 and for GPR was 0.39. Results of analyses in both training and validation sets showed that AAR (training set: $HR=1.904, P=0.003$; validation set: $HR=2.245, P=0.008$), GPR (training set: $HR=2.159, P=0.002$; validation set: $HR=2.646, P=0.006$) and AAR-GPR (training set: $HR=2.872, P<0.001$; validation set: $HR=4.643, P<0.001$) were independent risk factors for postoperative survival. The prognostic prediction value of AAR-GPR (C-index: 0.831, likelihood ratio: 24.36) was superior to that of either AAR (C-index: 0.765, likelihood ratio: 12.11) or GPR (C-index: 0.772, likelihood ratio: 13.43) alone.

Conclusion: Both AAR and GPR are independent risk factors for survival after HCC resection. Compared with AAR or GPR alone, their combination index can significantly improve the predictive efficiency and predict postoperative survival more accurately. Since this is a single-center study, further validation is still needed by large-sample size and multi-center high-quality studies.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Hepatectomy; Biomarkers, Tumor; Prognosis

CLC number: R735.7

原发性肝癌是全球第六大最常见的癌症,也是癌症死亡的第三大原因,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的比例在75%~85%^[1]。原发性肝癌在我国常见恶性肿瘤中排名第四,肿瘤致死病因中排名第二,对我国人民的生命和健康造成了严重威胁^[2-3]。HCC的治疗方式有手术切除、肝移植术、局部消融治疗、经动脉化疗栓塞(TACE)、系统治疗等。目前,手术切除依然是早期HCC的主要治疗方式^[4-6]。尽管近年来在诊断和手术技术方面取得了进展,HCC的临床预后仍然很差^[7]。探寻新的肝癌预后指标,越来越受到科研工作者的重视。研究报道白蛋白-碱性磷酸酶比值(albumin to alkaline phosphatase ratio, AAPR)对肺癌、肾细胞癌、鼻咽癌、乳腺癌等多种癌症的预后有影响^[8-11],包括经TACE治疗的肝癌患者以及肝癌肝移植患者^[12-13]。谷氨酰转肽酶-血小板比值(γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR)可以预测慢性乙肝患者的肝纤维化、肝硬化以及HCC的进展,并且是乙肝相关性肝癌的有效预后指标^[14-16]。而术前碱性磷酸酶-白蛋白比值(alkaline phosphatase to albumin ratio, AAR)和GPR对HCC切除术预后的影响研究较少,联合使用AAR和GPR对HCC切除术预后的研究尚未报道。本文主要研究术前AAR和GPR对HCC切除术患者生存期的影响,探讨AAR、GPR单独及合并使用的预后价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2014年1月1日—2017年12月31日在中国人民解放军空军军医大学西京医院肝胆外科行HCC切除术患者394例。纳入标准为:(1)经病理学诊断的HCC;(2)外科切除作为首次治疗;(3)切除边缘为阴性;(4)>18周岁;(5)完整的术前检查。排除标准:(1)本次肝切除术前已有肝切除、局部消融、经动脉化疗栓塞(TACE)、化疗等治疗;(2)伴有其他恶性肿瘤;(3)HCC破裂;(4)临床资料不完整。根据纳入和排除标准,最终347例患者纳入了研究。所有患者已签署知情同意书,本研究得到了中国人民解放军空军军医大学西京医院医学伦理委员会的批准(批件号KY20202115-C-1)。

1.2 观察指标

收集患者性别、年龄、乙肝病史等基本资料;术前治疗史,肝功能,甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP),血常规,其中AAR、GPR计算方法为:AAR=碱性磷酸酶(IU/L)/白蛋白(g/L),GPR=谷氨酰转肽酶(IU/L)/血小板($10^9/L$);肿瘤的直径、数目、分化程度、包膜、门脉侵犯和微血管侵犯等病理指标;术后局部消融或TACE治疗史,有无使用靶向药;计算对应的肝癌分期:巴塞罗那(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)分期、美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期、中国肝癌(China Liver Cancer, CNLC)分期。

1.3 随访

所有患者均通过门诊病历系统和电话进行随访,从手术日开始,每3个月随访1次。随访终点为患者死亡或失访。总生存期定义为手术日至患者死亡或失访的时间。

1.4 统计学处理

使用SPSS 22软件进行数据分析。使用SPSS 22软件的随机数生成器,对347例患者生成随机数(随机数种子20220102),将347例患者按照7:3随机分为两组,70.0%(243例)的病例作为训练集,30.0%(104例)的病例作为验证集。应用 χ^2 检验比较各变量的分布在训练集和验证集之间有无差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。在训练集中,通过X-tile软件(Version 3.6.1),依据生存资料取AAR和GPR的最佳截断值,根据AAR和GPR的最佳截断值将人群分为两组。应用GraphPad Prism(Version 8.0.2)绘制AAR和GPR的不同分组在训练集和验证集中的Kaplan-Meier生存曲线,Log-rank检验组间差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过Cox单因素($P<0.1$ 纳入多因素)和Cox多因素分析,在训练集和验证集中研究影响术后生存期的独立危险因素,计算危险因素的风险比(hazard ratio, HR)及95%可信区间(confidence interval, CI), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。构建炎性指标模型AAR-GPR,并分别在训练集和验证集中确认其是否为影响预后的独立危险因素。通过R3.2软件计算炎性指标模型AAR、GPR、AAR-GPR的C指数及似然比。根据C指数及似然比,比较模型的预测精度和一致性。通过Kaplan-Meier生存曲线,在训练集和验证集中研究AAR-GPR的组间差异。

2 结果

2.1 AAR和GPR的最佳截断值

根据 X-tile 软件的结果, AAR 的最佳截断值为 2.61 (图 1A), AAR \geq 2.61 组 (灰色曲线) 与 AAR<2.61 组 (蓝色曲线) 的差异有统计学意义 ($P<0.001$) (图 1B); GPR 的最佳截断值为 0.39 (图 1C),

GPR \geq 0.39 组与 GPR<0.39 组的差异有统计学意义 ($P<0.001$) (图 1D)。将 AAR \geq 2.61 定义为 1 分, AAR<2.61 定义为 0 分; GPR \geq 0.39 定义为 1 分, GPR<0.39 定义为 0 分; 在 AAR 与 GPR 联合模型中 (AAR-GPR), AAR \geq 2.61 且 GPR \geq 0.39 定义为 2 分, 其余情况定义为 \leq 1 分。

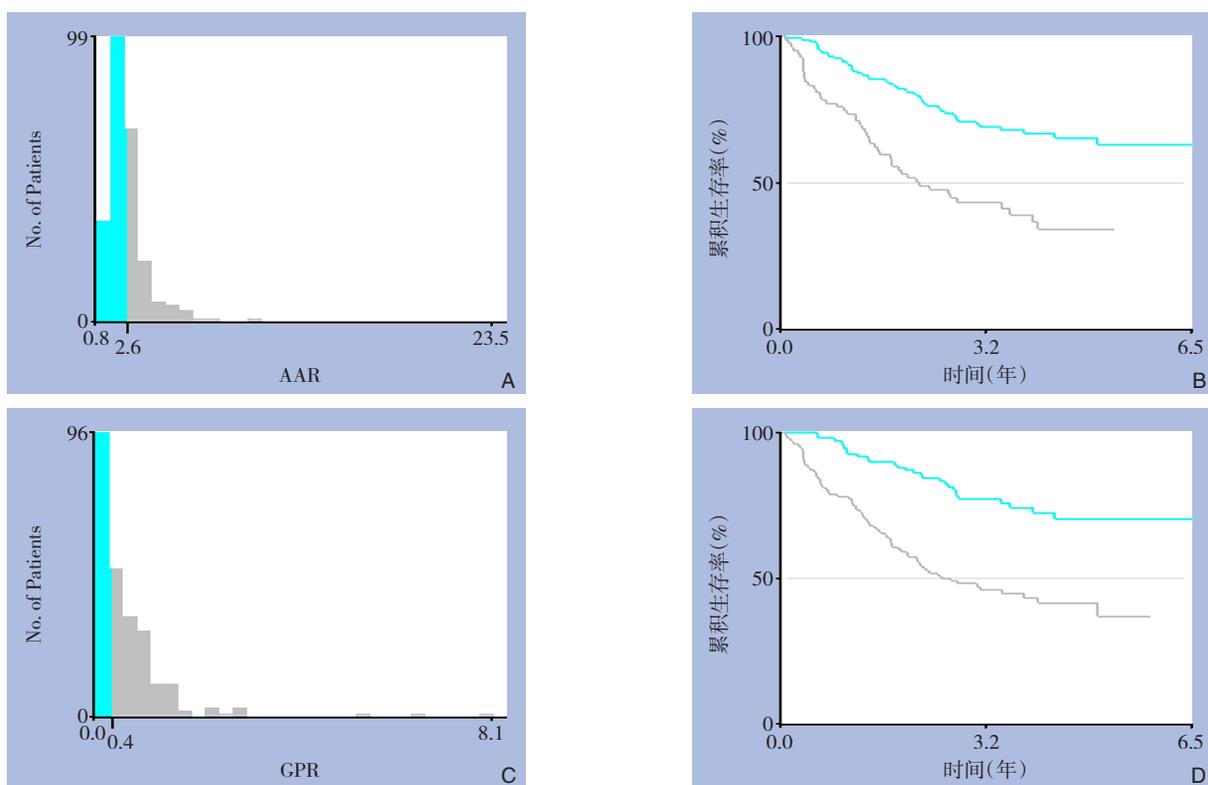


图1 X-tile软件确定最佳截断值 A-B: AAR截断值确定及相应的生存曲线; C-D: GPR截断值确定及相应的生存曲线

Figure 1 Determination of the optimal cutoff values using X-tile software A-B: Determination of the optimal cutoff value of AAR and the corresponding survival curve; C-D: Determination of the optimal cutoff value of GPR and the corresponding survival curve

2.2 患者基线特征

本研究共纳入 347 例 HCC 切除术患者, 290 例 (83.6%) 男性; 300 例 (86.5%) 有乙肝病史; 222 例 (64%) 有肝硬化; 21 例 (6.1%) 有门脉侵犯; 11 例 (3.2%) 有腹水; 172 例 (49.6%) 存在微血管侵犯。为了便于计算分析, 9 例 BCLC-0 期的患者归入 BCLC-A 期, 5 例 AJCC-IV 期患者归入 AJCC-III 期。各变量在训练集和验证集的分布情况见下表。统计检验结果提示, 除了 AJCC 分期的分

布在训练集和验证集之间有差异 ($\chi^2=6.21$, $P=0.045$), 其他变量差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 提示训练集和验证集在总体分布上无差异 (表 1)。

2.3 随访结果

截至随访终止时间 2020 年 6 月 30 日, 347 例患者的中位随访时间为 45 个月, 共有 147 例死亡, 1、3、5 年的累积生存率分别为 84.6%、59.4%、52.2%。

表 1 两组临床基线特征表[n (%)]
Table 1 Clinical baseline characteristics of the two groups of patients [n (%)]

变量	训练集 (n=243)	验证集 (n=104)	χ^2	P	变量	训练集 (n=243)	验证集 (n=104)	χ^2	P
性别					Child 分级				
女	44(18.1)	13(12.5)	1.668	0.197	A	236(97.1)	99(95.2)	0.336 ¹⁾	0.562 ¹⁾
男	199(81.9)	91(87.5)			B	7(2.9)	5(4.8)		
年龄(岁)					术后治疗 ²⁾				
<60	171(70.4)	81(77.9)	2.068	0.150	无	110(45.3)	49(47.1)	0.100	0.752
≥60	72(29.6)	23(22.1)			有	133(54.7)	55(52.9)		
AFP(ng/mL)					靶向药				
≤400	152(62.6)	63(60.6)	0.120	0.729	使用	25(10.3)	8(7.7)	0.570	0.450
>400	91(37.4)	41(39.4)			未用	218(89.7)	96(92.3)		
肝硬化					微血管侵犯				
无	85(35.0)	40(38.5)	0.381	0.536	无	121(49.8)	54(51.9)	0.132	0.716
有	158(65.0)	64(61.5)			有	122(50.2)	50(48.1)		
腹水					BCLC 分期				
无	235(96.7)	101(97.1)	<0.001 ¹⁾	1.000 ¹⁾	0/A	128(52.7)	47(45.2)	1.673	0.433
有	8(3.3)	3(2.9)			B	11(4.5)	6(5.8)		
乙肝					C	104(42.8)	51(49)		
无	36(14.8)	11(10.6)	1.117	0.291	AJCC 分期				
有	207(85.2)	93(89.4)			I	113(46.5)	53(51.0)	6.210	0.045
肿瘤数目(个)					II	104(42.8)	32(30.8)		
1	214(88.1)	91(87.5)	0.022	0.882	III/IV	26(10.7)	19(18.3)		
≥2	29(11.9)	13(12.5)			CNLC 分期				
肿瘤直径(cm)					I	112(46.1)	50(48.1)	0.220	0.896
≤5	131(53.9)	48(46.2)	1.754	0.185	II	8(3.3)	4(3.8)		
>5	112(46.1)	56(53.8)			III	123(50.6)	50(48.1)		
细胞分化					AAR				
低	23(9.5)	12(11.5)	0.781	0.677	<2.61	160(65.8)	61(58.7)	1.628	0.202
中	198(81.5)	85(81.7)			≥2.61	83(34.2)	43(41.3)		
高	22(9.1)	7(6.7)			GPR				
肿瘤包膜					<0.39	110(45.3)	44(42.3)	0.258	0.611
无	26(10.7)	17(16.3)	2.139	0.144	≥0.39	133(54.7)	60(57.7)		
有	217(89.3)	87(83.7)			AAR-GPR				
门脉侵犯					≤1分	176(72.4)	71(68.3)	0.614	0.433
无	231(95.1)	95(91.3)	1.768	0.184	2分	67(27.6)	33(31.7)		
有	12(4.9)	9(8.7)							

注:1)使用连续性校正的结果;2)术后治疗包括TACE或局部消融治疗

Note: 1) Result from continuity correction; 2) Postoperative therapy including TACE or local ablation

2.4 Cox单因素及多因素分析

在训练集中,单因素分析表明,AFP ($P < 0.001$),腹水 ($P < 0.001$),肿瘤数目 ($P = 0.036$),肿瘤直径 ($P < 0.001$),细胞分化 ($P = 0.099$),肿瘤包膜 ($P < 0.001$),门脉侵犯 ($P < 0.001$),Child 分级 ($P = 0.040$),微血管侵犯 ($P = 0.001$),AAR ($P < 0.001$),GPR ($P < 0.001$)符合纳入多因素分析的标准 ($P < 0.1$),将以上变量纳入Cox多因素分析后,

提示AFP ($HR = 1.689$, $P = 0.012$),肿瘤直径 ($HR = 1.904$, $P = 0.003$),肿瘤包膜 ($HR = 2.933$, $P < 0.001$),门脉侵犯 ($HR = 2.033$, $P = 0.047$),AAR ($HR = 1.904$, $P = 0.003$),GPR ($HR = 2.159$, $P = 0.002$)是影响术后生存期的独立危险因素(表2)。由于炎性指标AAR-GPR是由AAR和GPR构成的,为了避免与AAR及GPR同时纳入Cox多因素分析造成的相互影响,将炎性指标AAR-GPR同除AAR和

GPR 之外的其他 $P < 0.1$ 的单因素一起纳入多因素分析 (表格未展示)。结果显示, 单因素分析与多因素分析结果均有统计学意义 ($HR=3.278$, $95\% CI=2.200\sim 4.886$, $P < 0.001$; $HR=2.872$, $95\% CI=1.901\sim 4.340$, $P < 0.001$)。

在验证集中, 单因素分析表明, 肝硬化 ($P=0.091$), 肿瘤数目 ($P=0.045$), 肿瘤包膜 ($P=0.065$), 门脉侵犯 ($P=0.088$), 微血管侵犯 ($P=0.010$), AAR ($P=0.001$), GPR ($P=0.001$) 符合纳

入多因素分析的标准 ($P < 0.1$), 将以上变量纳入多因素分析后, 提示 AAR ($HR=2.245$, $P=0.008$), GPR ($HR=2.646$, $P=0.006$) 是影响术后生存期的独立危险因素 (表3)。进一步单独对 AAR-GPR 进行单因素及多因素分析, 结果显示, 单因素分析与多因素分析结果均有统计学意义 ($HR=4.420$, $95\% CI=2.473\sim 7.899$, $P < 0.001$; $HR=4.643$, $95\% CI=2.584\sim 8.346$, $P < 0.001$)。

表2 训练集的Cox单因素及多因素生存分析

Table 2 Cox univariate and multivariate analysis of survival in training set

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别				
男 vs. 女	1.586(0.901~2.791)	0.110	—	—
年龄(岁)				
≥60 vs. <60	0.693(0.438~1.097)	0.118	—	—
AFP(ng/mL)				
>400 vs. ≤400	2.168(1.463~3.212)	<0.001	1.689(1.123~2.542)	0.012
肝硬化				
有 vs. 无	0.833(0.558~1.243)	0.371	—	—
腹水				
有 vs. 无	4.764(2.165~10.481)	<0.001	—	—
乙肝				
有 vs. 无	1.451(0.793~2.655)	0.227	—	—
肿瘤数目(个)				
≥2 vs. 1	1.773(1.038~3.029)	0.036	—	—
肿瘤直径(cm)				
>5 vs. ≤5	2.605(1.730~3.924)	<0.001	1.904(1.239~2.926)	0.003
细胞分化				
中 vs. 高	3.464(1.095~10.957)	0.034	—	—
低 vs. 高	3.783(1.041~13.748)	0.043	—	—
肿瘤包膜				
无 vs. 有	3.305(1.999~5.465)	<0.001	2.933(1.677~5.129)	<0.001
门脉侵犯				
有 vs. 无	5.993(3.143~11.426)	<0.001	2.033(1.008~4.100)	0.047
Child 分级				
B vs. A	2.565(1.042~6.316)	0.040	—	—
术后治疗				
有 vs. 无	0.905(0.611~1.341)	0.619	—	—
靶向药				
未用 vs. 使用	1.065(0.569~1.993)	0.844	—	—
微血管侵犯				
有 vs. 无	2.044(1.364~3.061)	0.001	—	—
AAR				
≥2.61 vs. <2.61	2.581(1.740~3.829)	<0.001	1.904(1.241~2.920)	0.003
GPR				
≥0.39 vs. <0.39	2.987(1.927~4.631)	<0.001	2.159(1.338~3.485)	0.002

表3 验证集的Cox单因素及多因素生存分析
Table 3 Cox univariate and multivariate analysis of survival in validation set

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
性别				
男 vs. 女	1.094(0.433~2.768)	0.849	—	—
年龄(岁)				
≥60 vs. <60	0.651(0.291~1.453)	0.295	—	—
AFP(ng/mL)				
>400 vs. ≤400	1.290(0.723~2.300)	0.388	—	—
肝硬化				
有 vs. 无	1.697(0.918~3.136)	0.091	—	—
腹水				
有 vs. 无	1.869(0.453~7.712)	0.387	—	—
乙肝				
有 vs. 无	2.081(0.646~6.704)	0.220	—	—
肿瘤数目(个)				
≥2 vs. 1	2.113(1.017~4.392)	0.045	—	—
肿瘤直径(cm)				
>5 vs. ≤5	1.411(0.788~2.528)	0.247	—	—
细胞分化		0.171		
中 vs. 高	1.492(0.359~6.196)	0.582	—	—
低 vs. 高	2.944(0.623~13.898)	0.173	—	—
肿瘤包膜				
无 vs. 有	1.896(0.962~3.737)	0.065	—	—
门脉侵犯				
有 vs. 无	2.113(0.896~4.987)	0.088	—	—
Child分级				
B vs. A	0.387(0.053~2.810)	0.348	—	—
术后治疗				
有 vs. 无	1.462(0.819~2.607)	0.199	—	—
靶向药				
未用 vs. 使用	1.534(0.476~4.949)	0.474	—	—
微血管侵犯				
有 vs. 无	2.166(1.207~3.886)	0.010	—	—
AAR				
≥2.61 vs. <2.61	2.788(1.562~4.979)	0.001	2.245(1.239~4.067)	0.008
GPR				
≥0.39 vs. <0.39	3.213(1.631~6.326)	0.001	2.646(1.320~5.305)	0.006

2.5 AAR、GPR以及AAR-GPR对患者生存率的影响

在训练集中, AAR≥2.61组与AAR<2.61组、GPR≥0.39组与GPR<0.39组、AAR-GPR=2分与AAR-GPR≤1分组间的生存率差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)(图2A)。在验证集中, AAR≥2.61组与AAR<2.61组、GPR≥0.39组与GPR<0.39组、AAR-GPR=2分与AAR-GPR≤1分组间的生存率差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)(图2B)。

2.6 AAR、GPR和AAR-GPR的预测价值比较

R软件计算得出, AAR、GPR和AAR-GPR的C指数分别为0.765、0.772、0.831; 似然比分别为12.11、13.43、24.36(表4)。AAR-GPR有更大的C指数(0.831)和似然比(24.36), 提示与单独使用AAR或GPR相比, AAR-GPR有更好的预测精度和一致性。

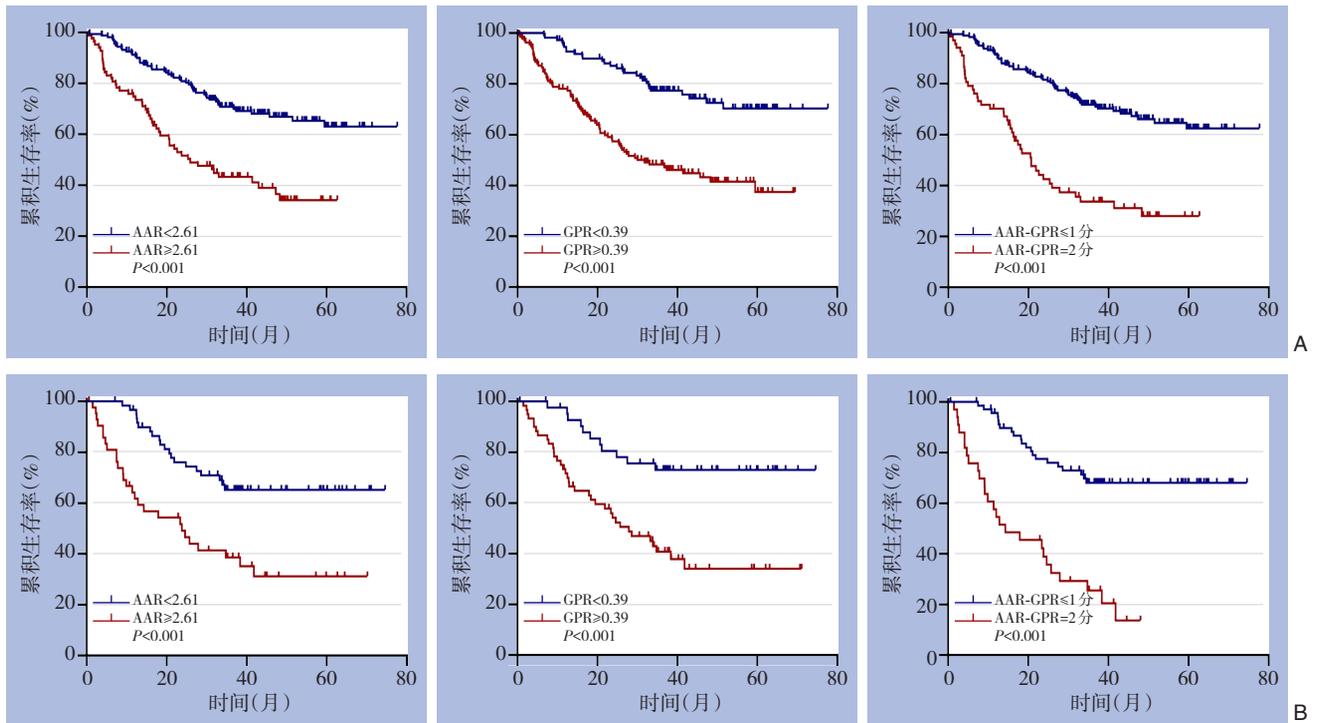


图2 不同AAR或GPR水平以及不同AAR-GPR评分患者的生存曲线 A: 训练集; B: 验证集

Figure 2 Survival curves of patients with different AAR or GPR value or different AAR-GPR scores A: Training set; B: Validation set

表4 验证集AAR、GPR、AAR-GPR的C指数和似然比

Table 4 The C-index and likelihood ratio of AAR, GPR and AAR-GPR in validation set

炎症指标	得分	C指数(95% CI)	似然比
AAR			
≥ 2.61	1	0.765(0.534~0.903)	12.11
< 2.61	0	—	—
GPR			
≥ 0.39	1	0.772(0.532~0.714)	13.43
< 0.39	0	—	—
AAR-GPR			
$AAR \geq 2.61 + GPR \geq 0.39$	2	0.831(0.606~0.910)	24.36
$AAR \geq 2.61 + GPR < 0.39; AAR < 2.61 + GPR \geq 0.39; AAR < 2.61 + GPR < 0.39$	≤ 1	—	—

3 讨论

HCC严重威胁我国人民健康和生命,根治性切除手术或肝移植是HCC患者获得长期生存的最有效方法。由于供肝严重短缺,手术切除成为HCC的主要治疗方式^[17]。有研究^[18]报道,经皮射频消融术与腹腔镜肝切除术对原发性小肝癌的疗效及预后差异无统计学意义,而且射频消融术后并发症较少;但最新研究显示手术切除后局部复发率显著低于射频消融,两种治疗后长期生存无差异的原因可能在于复发后患者接受了更多的挽救

性治疗^[19]。因此手术切除依然在HCC的治疗方式中占据着主导地位。

促肿瘤炎症作为恶性肿瘤的重要标志之一,促进了恶性肿瘤的发生和进展^[20]。HCC是典型的炎症相关性恶性肿瘤,肿瘤相关巨噬细胞、中性粒细胞和肿瘤浸润性淋巴细胞等细胞组分是肝癌微环境的主要成分^[21]。近年来一些典型的炎症指标如中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)被证实与HCC的预后相关^[22-23]。研究^[24-25]指出术前NLR是影响小肝

癌患者并发微血管侵犯的独立危险因素之一,可作为一种临床上简便易行的预测指标^[24],术前PLR可作为预测肝癌切除术患者预后不良的生物指标,其有效预测临界值取值应 >100 。也有研究^[26-27]发现,PLR值升高与血管侵犯、肿瘤数量、AFP水平或肿瘤分级并不显著相关,NLR水平在肿瘤最大直径、AFP、多病灶或门静脉癌栓方面没有显著差异。因此这些炎性指标与HCC预后的关系及其内在联系需要进一步研究。

当患者肝功能良好时,临床医生可以采用更灵活的治疗方法,良好的肝功能储备有利于HCC患者的预后^[28]。因此,本研究将重点放在了与肝功能相关的炎性指标AAR和GPR。Zhang等^[29]发现在接受射频消融作为初始治疗的早期肝癌患者中,AAPR可以作为肿瘤复发和预后的预测因子。Chan等^[30]报道无论治疗方案如何,AAPR都是HCC患者的独立预后指标。而AAR与HCC切除术预后的研究较少。既往文献多用AAPR,其比值 <1 ,比值越小,预后越好。为了方便计算和更易理解,本研究使用AAR来研究HCC切除术的预后。碱性磷酸酶和白蛋白均是临床上常用的肝功能指标。碱性磷酸酶是一种水解酶,存在于人体所有的组织和器官,特别是在肝脏、骨骼、肾脏和胎盘中。多项证据表明,碱性磷酸酶在促进癌细胞增殖、血管浸润和远处转移中发挥重要作用^[31],通过调节嘌呤能信号在炎症反应中发挥作用,从而阻断炎症信号,引起抑制性免疫反应^[32]。因此,碱性磷酸酶升高预示着不良的预后。而白蛋白水平可反映肝脏的蛋白质合成功能,是一种重要的营养指标,被纳入到Child-Pugh分级中。低白蛋白血症反映了肝功能障碍和营养不良,损害患者的免疫功能,导致不良预后。白蛋白还能调节全身和器官的炎症反应,在肿瘤发展中发挥抗氧化作用^[33]。本研究结果表明,无论在训练集还是验证集中,AAR升高(≥ 2.61)都是HCC切除术后影响生存期的独立危险因素。

谷氨酰转氨酶是反映肝功能的另一个重要指标。HCC发生模型显示谷氨酰转氨酶表达与肿瘤的形成和进展有关^[34]。报道^[35]指出,血清谷氨酰转氨酶是射频消融治疗的HCC患者的预后标志物。血小板作为一种与癌症相关的指标,可以被癌细胞激活,血小板的激活会导致癌症相关的炎症、转移和进展^[36]。Lemoine等^[14]最早报道在西非国家

中,GPR可以预测慢性乙肝患者的肝纤维化和肝硬化,GPR与癌症的关系由此受到越来越多的关注。术前GPR可作为乙肝相关性肝癌患者预后的一种有效预测指标,并且在AFP阴性HCC的发展中起着重要的作用,尤其是在早期AFP阴性HCC患者^[37-38]。

作为HCC常见的肿瘤标志物,血浆AFP水平在15%~30%的晚期HCC患者中保持在正常范围内^[39]。在本研究中,AFP在训练集中为影响预后的独立危险因素,但在验证集中经过Cox多因素分析被排除。进一步在总体数据347例HCC患者中对AFP进行了研究,发现AFP仍然不是影响HCC切除术预后的独立危险因素。因此,可以说明,就本次纳入的HCC患者的生存资料而言,本研究所提出的炎性指标模型AAR-GPR在预后判断方面优于AFP。但受限于单中心样本量,仍需要进一步的验证。近年来新提出的肿瘤标志物脱- γ -羧基凝血酶原(DCP)在临床也得到了极大关注,但由于部分患者无此项检查资料,本研究未能将该指标纳入研究。

本研究发现,无论在训练集还是验证集,AAR和GPR均是影响HCC切除术后生存期的独立危险因素。因此,笔者猜想AAR与GPR的联合使用即AAR-GPR可能会成为HCC切除术后更优化的预后指标。为了避免与AAR及GPR同时纳入多因素分析的相互影响,本研究又单独对炎性指标模型AAR-GPR在训练集和验证集中进行了单因素及多因素分析,发现在训练集和验证集,AAR-GPR均是影响HCC切除术后生存期的独立危险因素。研究表明,和单独使用AAR或GPR相比,联合指标AAR-GPR有更大的C指数和似然比,提示AAR-GPR有更好的预测精度和一致性。在训练集及验证集中,AAR-GPR=2分与AAR-GPR ≤ 1 分的组间差异有统计学意义($P<0.001$),AAR-GPR=2分的患者的生存率显著低于AAR-GPR ≤ 1 分的患者。

炎性指标模型AAR-GPR作为HCC切除术的预后指标,其构成要素来源于常规检查肝功能和血常规,具有经济性,易获得性及可重复性的优点,将为HCC切除术的预后判断及随访提供理论指导。本研究虽将人群分为了训练集和验证集用来提高研究结果的科学性,但毕竟只是单中心的小样本量研究,其结果的稳定性仍然需要多中心、大样本量的人群来做进一步研究。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- [2] 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(6):394–424. doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30427-1).
- [4] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. *Gut*, 2014, 63(5): 844–855. doi: [10.1136/gutjnl-2013-306627](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306627).
- [5] Geschwind JF, Gholam PM, Goldenberg A, et al. Use of transarterial chemoembolization (TACE) and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: us regional analysis of the GIDEON registry[J]. *Liver Cancer*, 2016, 5(1): 37–46. doi: [10.1159/000367757](https://doi.org/10.1159/000367757).
- [6] Killock D. Immunotherapy: Nivolumab keeps HCC in check and opens avenues for checkmate[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 392. doi: [10.1038/nrclinonc.2017.70](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.70).
- [7] Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1501–1512. doi: [10.1053/j.gastro.2011.02.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.006).
- [8] Zhang L, Zhang H, Yue DS, et al. The prognostic value of the preoperative albumin to alkaline phosphatase ratio in patients with non-small cell lung cancer after surgery[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(7):1581–1589. doi: [10.1111/1759-7714.13107](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13107).
- [9] Xia AD, Chen YM, Chen JF, et al. Prognostic value of the albumin-to-alkaline phosphatase ratio on urologic outcomes in patients with non-metastatic renal cell carcinoma following curative nephrectomy [J]. *J Cancer*, 2019, 10(22):5494–5503. doi: [10.7150/jca.34029](https://doi.org/10.7150/jca.34029).
- [10] Kim JS, Keam B, Heo DS, et al. The prognostic value of albumin-to-alkaline phosphatase ratio before radical radiotherapy in patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(4): 1313–1323. doi: [10.4143/crt.2018.503](https://doi.org/10.4143/crt.2018.503).
- [11] Long ZQ, Hua X, Zhang WW, et al. Prognostic impact of the pretreatment albumin to alkaline phosphatase ratio for nonmetastatic breast cancer patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:4809–4814. doi: [10.2147/CMAR.S200759](https://doi.org/10.2147/CMAR.S200759).
- [12] Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163–1173. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- [13] Li H, Wang L, Chen L, et al. Prognostic value of albumin-to-alkaline phosphatase ratio in hepatocellular carcinoma patients treated with liver transplantation[J]. *J Cancer*, 2020, 11(8):2171–2180. doi: [10.7150/jca.39615](https://doi.org/10.7150/jca.39615).
- [14] Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. *Gut*, 2016, 65(8): 1369–1376. doi: [10.1136/gutjnl-2015-309260](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309260).
- [15] Zhu YF, Tan YF, Xu X, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio and the fibrosis-4 index in predicting hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development in elderly chronic hepatitis B patients in China: a single-center retrospective study[J]. *Medicine*, 2019, 98(50): e18319. doi: [10.1097/MD.00000000000018319](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018319).
- [16] Pang Q, Bi JB, Wang ZX, et al. Simple models based on gamma-glutamyl transpeptidase and platelets for predicting survival in hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:2099–2109. doi: [10.2147/OTT.S101465](https://doi.org/10.2147/OTT.S101465).
- [17] 肖亮, 周乐杜. 肝癌外科治疗理念的革新与挑战[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7): 753–760. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001).
- Xiao L, Zhou LD. Concept innovations and challenges in surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(7): 753–760. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.001).
- [18] 张汉洋, 庄志彬, 林春冬, 等. 经皮射频消融术与腹腔镜肝切除术治疗原发性小肝癌的疗效及预后比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(1):24–30. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.004](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.004).
- Zhang HY, Zhuang ZB, Lin CD, et al. Efficacy and prognosis comparison of percutaneous radiofrequency ablation and laparoscopic hepatectomy in treatment of small hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(1): 24–30. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.004](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.004).
- [19] Mohkam K, Dumont PN, Manichon AF, et al. No-touch multibipolar radiofrequency ablation vs. surgical resection for solitary hepatocellular carcinoma ranging from 2 to 5 cm[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1172–1180. doi: [10.1016/j.jhep.2018.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.014).
- [20] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674. doi: [10.1016/j](https://doi.org/10.1016/j)

- cell.2011.02.013.
- [21] 邹添添,覃伟,朱迎,等.肝癌免疫微环境与免疫治疗:研究进展与发展趋势[J].中国普通外科杂志,2020,29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [22] Uchinaka E, Amisaki M, Morimoto M, et al. Utility and limitation of preoperative neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in hepatocellular carcinoma[J]. Yonago Acta Med, 2018, 61(4):197-203. doi: 10.33160/yam.2018.12.002.
- [23] Lou WY, Liu JX, Ding BS, et al. Identification of potential miRNA-mRNA regulatory network contributing to pathogenesis of HBV-related HCC[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):7. doi: 10.1186/s12967-018-1761-7.
- [24] 任家书,马秀现,李健,等.术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对小肝癌患者并发微血管浸润的预测价值[J].中国普通外科杂志,2018,27(7):840-846. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.007.
- Ren JS, Ma XX, Li J, et al. Value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio for prediction of microvascular invasion in patients with small hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7):840-846. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.007.
- [25] 魏永健,任龙飞,张磊,等.术前血小板与淋巴细胞比值对肝癌切除术后患者预后价值的Meta分析[J].中国普通外科杂志,2021,30(1):44-54. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.006.
- Wei YJ, Ren LF, Zhang L, et al. Prognostic value of preoperative platelet to lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(1):44-54. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.006.
- [26] Ma W, Zhang P, Qi J, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6:35378. doi: 10.1038/srep35378.
- [27] Suner A, Carr BI, Akkiz H, et al. Inflammatory markers C-reactive protein and PLR in relation to HCC characteristics[J]. J Transl Sci, 2019, 5(3):10.15761/JTS.1000260. doi: 10.15761/JTS.1000260.
- [28] Ayuso C, Rimola J, Vilana R, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines[J]. Eur J Radiol, 2018, 101:72-81. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.025.
- [29] Zhang F, Lu SX, Hu KS, et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a predictor of tumor recurrence and prognosis in patients with early-stage hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation as initial therapy[J]. Int J Hyperthermia, 2021, 38(1):1-10. doi: 10.1080/02656736.2020.1850885.
- [30] Chan AW, Chan SL, Mo FK, et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: a novel prognostic index for hepatocellular carcinoma[J]. Dis Markers, 2015, 2015:564057. doi: 10.1155/2015/564057.
- [31] Yu MC, Chan KM, Lee CF, et al. Alkaline phosphatase: does it have a role in predicting hepatocellular carcinoma recurrence? [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(8):1440-1449. doi: 10.1007/s11605-011-1537-3.
- [32] Rader BA. Alkaline phosphatase, an unconventional immune protein[J]. Front Immunol, 2017, 8:897. doi: 10.3389/fimmu.2017.00897.
- [33] Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis[J]. J Hepatol, 2014, 61(2):396-407. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.012.
- [34] Hanigan MH. Gamma-glutamyl transpeptidase: redox regulation and drug resistance[J]. Adv Cancer Res, 2014, 122:103-141. doi: 10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7.
- [35] Ma H, Zhang L, Tang B, et al. gamma-Glutamyltranspeptidase is a prognostic marker of survival and recurrence in radiofrequency-ablation treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(9):3084-3089. doi: 10.1245/s10434-014-3724-4.
- [36] Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, et al. Platelets, thromboinflammation, and cancer: collaborating with the enemy[J]. Front Immunol, 2019, 10:1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.
- [37] Dai TX, Deng MB, Ye LS, et al. Prognostic value of combined preoperative gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio and fibrinogen in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(6):2984-2997.
- [38] Huang L, Mo ZN, Hu ZJ, et al. Diagnostic value of fibrinogen to prealbumin ratio and gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio in the progression of AFP-negative hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:77. doi: 10.1186/s12935-020-1161-y.
- [39] Han LL, Lv Y, Guo H, et al. Implications of biomarkers in human hepatocellular carcinoma pathogenesis and therapy[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30):10249-10261. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10249.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:吴文龙,贾玉松,张文杰,等.新型炎症指标AAR-GPR对肝细胞癌患者术后预后的预测价值[J].中国普通外科杂志,2022,31(1):31-41. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.004

Cite this article as: Wu WL, Jia YS, Zhang WJ, et al. Prognostic prediction values of a novel inflammatory index AAR-GPR for hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(1):31-41. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.004