

术前外周血中性/淋巴细胞比值对肝癌患者预后的影响

李 坚¹, 潘海燕¹, 蔡潮农¹, 关晓东¹, 李培平¹, 谢玉妍², 张百萌^{1*}

(中山大学附属第五医院 1.普外科, 2.病理科, 广东 珠海 519000)

摘 要:【目的】评价肝癌患者术前外周血中性/淋巴细胞比值(NLR)对肝癌患者预后的影响及预测价值。【方法】回顾性分析中山大学附属第五医院 82 例肝癌行肝部分切除患者临床病理资料,根据患者术前外周静脉血 NLR 大小分为低 NLR 组(NLR < 5)和高 NLR 组(NLR ≥ 5),Log rank 单因素分析两组患者临床病理因素与无瘤生存时间、总生存时间之间的关系,将有统计学意义的单因素导入 Cox 回归模型进行风险分析。【结果】所有患者 1、3、5 年总生存率分别为 91.4%、66.5%、57.2%,其中高 NLR 组 1、3、5 年生存率分别为 80.0%、51.9%、37.0%,低 NLR 组 1、3、5 年生存率分别为 94.0%、69.7%、61.7%。差异有统计学意义($P = 0.044$)。1、3、5 年无瘤生存率分别为 87.4%、59.1%、49.7%,其中高 NLR 组 1、3、5 年无瘤生存率分别为 80.0%、40.0%、26.7%,低 1、3、5 年 NLR 组生存率分别为 89.1%、63.7%、55.3%。差异有统计学意义($P = 0.031$)。单因素分析显示术前 AFP ≥ 400 μg/L、肿瘤最大径>5 cm、肿瘤数目>3 个、NLR ≥ 5、血管侵犯及切缘阳性是影响肝部分切除术后肝癌无瘤生存及总生存时间的危险因素,Cox 回归分析提示术前 NLR ≥ 5、肿瘤数目>3 个以及最大肿瘤直径>5 cm 及切缘阳性是肝癌复发的独立危险因素($P < 0.01$)。【结论】术前高 NLR 是影响肝癌患者术后复发的单独危险因素,对肝癌患者的预后具有预测价值。

关键词: 肝肿瘤;中性粒细胞/淋巴细胞比值;预后;无瘤生存率

中图分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2012)03-0394-04

Preoperative Blood Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as an Independent Prognostic Predictor after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma

LI Jian, PAN Hai-yan, CAI Chao-nong, GUAN Xiao-dong, LI Pei-ping, XIE Yu-yan, ZHANG Bai-meng*

(Department of General Surgery, The Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, China)

Abstract: 【Objective】To evaluate the impact of an elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) on outcome after hepatectomy for hepatocellular carcinoma (HCC), and the value of the NLR as an independent prognostic predict marker. 【Methods】Clinical data of 82 HCC patients underwent radical hepatectomy were retrospectively analyzed. According to preoperative NLR, the patients were divided into the low NLR group (NLR < 5) and the high NLR group (NLR ≥ 5), respectively. Univariate analysis was performed to assess for a significant difference in clinicopathological characteristics that influenced overall and disease-free survival after hepatectomy. A multivariate analysis was performed by Cox regression for variables significant on univariate analysis. The Kaplan-Meier method was used to assess the overall and disease-free survival rate. 【Results】The total 1, 3, and 5-year overall survival rates were 91.4%, 66.5%, and 57.2%, respectively. The overall survival of high NLR group was significantly worse than the low NLR group (1, 3, and 5-year overall survival were 80.0%, 51.9%, and 37.0% vs 94.0%, 69.7%, and 61.7%, respectively; $P = 0.044$). The total 1, 3, and 5-year disease-free survival rates were 87.4%, 59.1%, and 49.7%, respectively. The disease-free survival of high NLR group was significantly worse than the low NLR group (1, 3, and 5-year overall survival were 80.0%, 40.0%, and 26.7% vs 89.1%, 63.7%, and 55.3%, respectively; $P = 0.031$). Preoperative NLR ≥ 5, AFP ≥ 400 μg/L, multiple tumors (>3), tumor size (>5 cm), vascular invasion and positive resection margin were all risk factors of poor overall and disease-free survival. Cox regression analysis revealed that NLR ≥ 5, multiple tumors (>3), tumor size (>5 cm) and positive resection margin were

收稿日期:2011-12-23

基金项目:珠海市科技局医药卫生重大项目(PB20081002)

作者简介:李坚,博士,主治医师,研究方向:肝胆外科,E-mail:lijian5@mail.sysu.edu.cn; *通信作者,张百萌,教授,博士生导师,E-mail:baimeng5@hotmail.com

independent predictors of poorer overall and disease-free survival. 【Conclusion】 Preoperative NLR ≥ 5 was an independent adverse predictor of disease-free and overall survival for hepatocellular carcinoma after hepatectomy.

Key words: liver neoplasm; neutrophil-to-lymphocyte ratio; prognosis; disease-free survival

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2012, 33(3): 394-397]

慢性炎症对肿瘤的发展尤其是侵袭转移有促进作用^[1], 作为全身免疫系统状态的评价指标之一, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)已经被认为是影响肿瘤患者的独立预后因素之一。已有多位学者证实NLR ≥ 5 在肺癌^[2]、胃癌^[3-4]、结直肠癌^[5]及结直肠癌肝转移6患者中是预后不良的单独危险因素。目前NLR升高对行肝部分切除术治疗肝癌的患者预后影响的研究不多, 我们对68例行肝部分切除术治疗肝癌的患者资料进行了回顾性研究, 探讨NLR升高对肝癌患者预后的影响及其预测价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集中山大学附属第五医院普外科2003年1月至2011年1月间82例肝细胞癌手术患者行肝部分切除纳入本回顾性研究, 其中男性68例, 女性14例, 中位年龄58岁(28~71岁)。收集包括年龄、性别、术前血清甲胎蛋白(AFP)水平、乙型肝炎病毒表面抗原结果、术前1周内血常规检查结果, 术中肝门阻断情况、输血情况、肿瘤大小、个数及肝硬化程度(最大硬化结节直径 < 0.4 cm为轻度肝硬化, 直径 > 0.4 cm为中度肝硬化), 术后病理资料包括病理类型、组织学分化程度、肿瘤最大直径、血管侵犯、标本切缘情况等资料。门诊复诊或电话随访, 由手术当日开始。时间间隔为: 术后6个月内每月复查1次肝脏CT或B超、AFP、生化常规及胸部X光照片, 半年后每3个月复查1次, 2年后每6个月复查一次。总生存时间计算: 从就诊至死亡或最后随访日。复发以影像学检查(B超、CT、MRI、肝动脉造影、胸片等)发现复发病灶为准, 单纯的AFP升高不作为复发事件出现的标准。无瘤生存时间的计算: 自手术至复发事件出现之日。随访截止日期为2011年1月1日。

1.2 方法

1.2.1 手术 所有患者均进行肝部分切除术, 必要时行Pringle法阻断第一肝门, 按阻断15 min

后开放5 min循环的方法减轻肝脏缺血再灌注损伤。部分巨大右半肝癌行前入路悬吊法切除。个别患者单侧门静脉主干癌栓须行半肝切除。术中记录肿瘤个数、部位、大小, 以及肝硬化程度(最大硬化结节直径 < 0.4 cm为轻度肝硬化, 直径 > 0.4 cm为中度肝硬化)。

1.2.2 排除标准 术前1周内无血常规资料; 术前有感染证据, 如肺部感染、自发性腹膜炎、泌尿系感染等; 术后病理未证实肝细胞癌诊断; 围手术期因手术并发症死亡, 如胆漏、感染性休克、急性肝功能衰竭; 术中探查肿瘤无法切除或肿瘤侵犯血管无法切除重建者; 肿瘤复发第2次手术者。

1.3 统计学分析

数据采用SPSS 13.0版软件进行统计学分析。影响预后的危险因素采用Log rank单因素分析, COX多因素回归分析影响预后的危险因素。计数资料采用 χ^2 检验, 以死亡和复发为终点事件, 采用Kaplan-Meier生存分析法比较两组总生存率和无瘤生存率。生存曲线的比较用Log-Rank法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

82例患者NLR为平均为 3.19 ± 1.91 , 术前NLR ≥ 5 者有15例, 占18.3%。所有患者术后病理诊断均为肝细胞癌, 切缘阳性患者5例, 均为巨大右半肝肝癌, 包膜不完整。手术时间为(120 ± 27) min, 术中输血患者38例, 平均输血量(418 ± 21) mL。术后出现胆漏、感染等并发症者15例, 均经保守治疗后痊愈出院。中位随访时间48月(6~90月)。失访5人(均为低NLR组), 随访率为93.9%。

2.2 影响无瘤生存率和总生存时间的危险因素分析

Log rank单因素分析显示术前AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 、肿瘤最大径 > 5 cm、肿瘤数目 > 3 个、NLR ≥ 5 、血管侵犯及切缘阳性是影响肝部分切除术后肝癌无瘤生存率及生存时间的危险因素(表1)。

表 1 影响无瘤生存率和总生存时间单因素分析
Table 1 Univariate analysis of overall and disease-free survival

Clinical variables	P value	
	Disease-free survival	Overall survival
Gender(male)	0.52	0.68
Age≥65 years	0.63	0.31
AFP≥400ug/L	0.01	0.04
NLR≥5	<0.01	<0.01
Multiple (>3)tumors	0.04	0.09
Large tumor size>5 cm	<0.01	<0.01
Hepatic cirrhosis	0.15	0.08
HBsAg(+)	0.27	0.11
Vascular invasion	0.02	0.01
Poorly differentiated	0.35	0.18
Blood transfusion≥400 mL	0.74	0.82
Hepatic portal block	0.41	0.69
Positive resection margin	<0.01	<0.01

AFP: alpha-fetoprotein; HBV: hepatitis B virus; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio

2.3 多因素 Cox 回归分析

将影响肝部分切除术后肝癌患者复发的危险因素 AFP≥400 μg/L、肿瘤最大径 > 5 cm、肿瘤数目 > 3 个、NLR≥5、血管侵犯及切缘阳性等导入 Cox 回归模型,结果显示,术前 NLR≥5、肿瘤数目 > 3 个以及最大肿瘤直径 > 5 cm 及切缘阳性是肝癌复发的独立危险因素($P < 0.01$,表 2)。

表 2 影响肝癌复发的危险因素 Cox 回归分析
Table 2 Multivariate analysis of variables influencing disease-free survival

Clinical variables	P value	Risk ratio	Confidence interval(95%)
AFP≥400 μg/L	0.057	2.632	1.012-6.855
NLR≥5	<0.01	2.637	1.585-7.514
Multiple(>3)tumors	<0.01	4.173	1.904-8.576
Large tumor size>5 cm	<0.01	3.869	1.776-7.917
Vascular invasion	0.060	0.932	0.576-2.048
Positive resection margin	<0.01	5.352	2.015-9.087

AFP: alpha-fetoprotein; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio

2.4 两组术后无瘤生存率、总生存率

患者 1、3、5 年总生存率分别为 91.4%、66.5%、57.2%, 其中高 NLR 组 1、3、5 年生存率分别为 80.0%、51.9%、37.0%, 低 NLR 组 1、3、5 年生存率

分别为 94.0%、69.7%、61.7%。Log Rank 检验 $\chi^2=4.075, P=0.044$, 差异有统计学意义。所有患者 1、3、5 年无瘤生存率分别为 87.4%、59.1%、49.7%, 其中高 NLR 组 1、3、5 年无瘤生存率分别为 80.0%、40.0%、26.7%, 低 1、3、5 年 NLR 组生存率分别为 89.1%、63.7%、55.3%。Log Rank 检验 $\chi^2=4.645, P=0.031$, 差异有统计学意义(图 1)。提示术前高 NLR 肝癌患者术后复发风险更高, 预后更差。

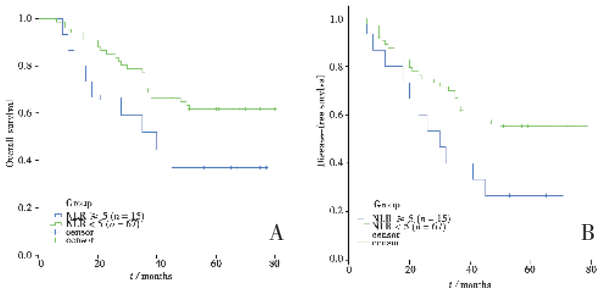


图 1 两组患者生存曲线图
Fig.1 Survival stratified by neutrophil to lymphocyte ratio

A: Overall survival; B: Disease-free survival.

3 讨论

肝癌行肝部分切除术后复发仍是肝癌治疗失败的重要因素。而寻找反映肿瘤侵袭转移的指标一直是研究的热点和难点,自 Coussens 等^[1]阐述了炎症在肿瘤生长中的意义以来, NLR 作为机体免疫系统的评价指标之一,在一定程度上反映了机体的炎症状态。有学者在肺癌^[2]、食管癌^[7]肠癌^[5,8]及肝癌肝移植^[6,9]等领域进行了研究,结果表明 NLR 升高是影响癌症预后的单独危险因素。我们对肝癌患者进行单因素分析结果显示:术前 AFP≥400 μg/L、肿瘤最大径 > 5 cm、肿瘤数目 > 3 个、NLR≥5、血管侵犯及切缘阳性等均是肝癌术后复发的危险因素, 而将危险因素导入 Cox 回归模型分析发现,术前 NLR≥5、肿瘤数目 > 3 个以及最大肿瘤直径 > 5 cm 及切缘阳性是影响影响肝癌患者手术后复发及生存的单独危险因素。本组资料发现术前高 NLR 肝癌患者复发风险明显增高,生存率明显低于低 NLR 患者。与国内外研究的结论较为一致^[10]。Wang 等^[11]将 COX 分析中得出的影响肝癌肝移植术后复发的三个独立危险因素(血管侵犯、肿瘤个数≥3 及 NLR≥3)进行评分后分

析发现,高 NLR 及肿瘤个数 ≥ 3 患者行肝癌肝移植术后复发风险显著升高。

我们认为 NLR 是机体免疫状态的反映指标之一,其值高低与肿瘤特点及各种因素均互为影响。首先,NLR 与肿瘤瘤荷的关系非常密切,因为淋巴细胞尤其是 T 淋巴细胞是肿瘤特异性免疫反应的重要成分,国内外多项研究表明,肿瘤大小及数目是肝癌预后的危险因素,当瘤荷超过一定程度,由于肿瘤细胞的迅速生长超越了机体抗肿瘤免疫效应的限度,加上肿瘤抗原的突变使得免疫系统不能识别和应答,肿瘤抗原诱导的免疫耐受出现,导致抗原提呈细胞(APC)无法识别提呈抗原,结果肿瘤细胞“漏逸”现象出现^[12],从而导致肿瘤呈对数期生长和微转移出现。而切缘阳性患者术后因为瘤荷的降低,残余的癌细胞将快速增殖复制,形成微转移灶并改建癌巢微环境。NLR 的升高,反映了中性粒细胞计数相对增多或淋巴细胞计数相对减少,而中性粒细胞被认为是循环中血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的主要来源,VEGF 的过度表达是公认的促进肿瘤血管生成及远处转移的必备条件之一。另一方面,淋巴细胞的减少,尤其是癌旁组织低淋巴细胞浸润的特性,形成了适合癌细胞增殖及转移的环境,切缘阳性者这一过程发生更加迅速,所以也是肝癌复发及预后的单独危险因素之一。

当然,NLR ≥ 5 者在肝癌患者中的比例还不高,本组患者中占 18.3%,较 Halazun 等^[6]报道的比例(8.7%)稍高,但较 Gomez 等^[11]报道的比例(27.1%)低,考虑可能与不同国家发病人群的基础免疫状态差异有关。若将 NLR 截点降低,虽然这一指标的敏感性有所增加,但同时特异性亦会下降,无助于对肝癌预后判断的准确性,所以在利用 NLR 做为肝癌预后的预测指标时,不能仅凭 NLR 就作出判断,而应综合考虑患者的个体因素,将术前 NLR ≥ 5 、肿瘤数目 > 3 个以及最大肿瘤直径 > 5 cm 及切缘阳性等影响预后的单独危险因素进行综合考虑为妥。若单独或同时出现这些危险因素,则应在术后加强对肿瘤残余病灶或微转移灶以及癌旁微环境行进一步补充治疗。并缩短复查时间间隔,争取对复发病灶的早期诊断及治疗,进而提高肝癌患者术后的总体疗效。

参考文献:

- [1] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420 (6917): 860–867.
- [2] Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Cardiovas Surg*, 2009, 137(2): 425–428.
- [3] 马晋平,王智,林建伟,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值在胃癌预后评估中的作用 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(12): 944–947.
- [4] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(3): 170–176.
- [5] Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(3): 181–184.
- [6] Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(1): 55–60.
- [7] Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, et al. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(12): 3362–3369.
- [8] Gunter MJ, Stolzenberg-Solomon R, Cross AJ, et al. A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4): 2483–2487.
- [9] 汪国营,杨扬,张琪,等.术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对肝癌肝移植术后肿瘤复发的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(9): 1519–1522.
- [10] Gomez S, Farid H, Malik Z, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg*, 2008, 32(8): 1757–1762.
- [11] Wang GY, Yang Y, Li H, et al. A scoring model based on neutrophil to lymphocyte ratio predicts recurrence of HBV-associated hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(9): e25295.
- [12] Young AL, Malik HZ, Abu-Hilal M, et al. Large hepatocellular carcinoma: time to stop preoperative biopsy [J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 205(3): 453–462.

(编辑 徐杰)