

# 治疗前NLR对于接受卡瑞利珠单抗联合靶向治疗的肝癌患者的预后预测价值

王胜亮, 赵延荣\*, 马天兴, 郭源

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

## 摘要

目的: 探讨治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)对接受卡瑞利珠单抗联合靶向治疗的中晚期肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)患者的预后预测价值。方法: 绘制受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)以确定最佳截止值, 根据最佳截断值将患者分为NLR低值组和NLR高值组。分析比较两组患者的临床资料、总生存期(Overall Survival, OS)、无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)差异。结果: NLR低值组和NLR高值组的中位OS分别为10.5个月和9.6个月( $P < 0.05$ )。NLR低值组和NLR高值组的中位PFS分别为6.5个月和5.0个月( $P < 0.05$ )。NLR低值组的ORR显著优于NLR高值组(37.1% vs 14.3%,  $P = 0.029$ ), NLR低值组的DCR也显著优于NLR高值组(60.0% vs. 28.6%,  $P = 0.008$ )。单变量和多变量Cox比例风险模型分析显示, 治疗前NLR  $> 2.11$ 是影响患者OS和PFS的独立危险因素。结论: 治疗前NLR对接受卡瑞利珠单抗联合靶向治疗的肝癌患者具有良好的预测价值。

## 关键词

肝细胞癌, NLR, 炎症标志物, 靶向治疗, 免疫治疗

## The Predictive Value of NLR before Treatment for the Prognosis of Liver Cancer Patients Receiving Carolizumab Therapy Combined with Targeted Therapy

Shengliang Wang, Yanrong Zhao\*, Tianxing Ma, Yuan Guo

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 王胜亮, 赵延荣, 马天兴, 郭源. 治疗前 NLR 对于接受卡瑞利珠单抗联合靶向治疗的肝癌患者的预后预测价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2595-2605. DOI: 10.12677/acm.2024.1441334

## Abstract

**Purpose:** To investigate the prognostic value of the pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with intermediate-advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated with targeted therapy combined with immunotherapy. **Methods:** Draw the receiver operating characteristic curve (ROC) to determine the optimal cutoff value. According to the optimal cutoff value, the patients were divided into the NLR-low group and the NLR-high group. Analyze and compare the clinical data, overall survival (OS), and progression free survival (PFS) differences between the two groups of patients. **Results:** The median OS of the NLR-low group and the NLR-high group were 10.5 months and 9.6 months ( $P < 0.05$ ), respectively. The median PFS of the NLR-low group and the NLR-high group were 6.5 months and 5.0 months ( $P < 0.05$ ), respectively. The ORR of the NLR-low group was significantly better than that of the NLR-high group (37.1% vs 14.3%,  $P = 0.029$ ), and the DCR of the NLR-low group was also significantly better than that of the NLR-high group (60.0% vs. 28.6%,  $P = 0.008$ ). Univariable and multivariable Cox proportional hazard model analyses showed that  $NLR > 2.11$  before treatment was an independent risk factor affecting patients OS and PFS. **Conclusion:** Pre-treatment NLR has a good predictive value for patients with advanced HCC who received Camrelizumab combined with targeted therapy.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, NLR, Inflammatory Markers, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 介绍

肝细胞癌(HCC)是全球第六大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因[1]。由于我国人口基数大、乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)发病率高,仅我国肝癌病例数就占全世界病例数的一半左右,这给我国造成了沉重的医疗负担[2]。HCC 起病隐袭,多数无临床症状,约 39.0%~53.6%的 HCC 患者在首次就诊时被诊断为晚期,其中大多数人获得手术治疗的机会有限。根据是否侵犯肝内血管、肝外转移或两者兼而有之的不同类型,晚期 HCC 患者的中位生存期仅为 5.7、3.9 或 3.0 个月,一年生存率仅为 12.0%、38.3% [3] [4],不可切除的肝癌约占确诊肝癌病例的一半。近年来,免疫治疗与靶向药物联合治疗 HCC 取得了令人惊讶的效果。事实上,一些晚期 HCC 患者通过使用靶向治疗结合免疫治疗已经实现了完全缓解。然而,仍有一些患者对靶向治疗联合免疫治疗存在原始耐药性,迫切需要确定哪些患者可能从该治疗方案中获益最多。

以程序性细胞死亡受体 1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)通路为代表的免疫抑制治疗已成为肝癌患者改善肿瘤反应、延长生存期的重要选择。卡瑞利珠单抗作为我国首个自主研发的肝细胞 PD-1 单克隆抗体药物,可以靶向 PD-1,阻断其与 PD-L1 的相互作用,恢复机体的免疫功能,发挥抗肿瘤作用。随着大量临床试验的开展,卡瑞利珠单抗在肝癌的治疗中也显示出良好的临床疗效[5]。目前,它已被中国食品药品监督管理局批准用于治疗既往接受过索拉非尼或奥沙利铂化疗的晚期肝细胞癌[6]。此外,卡瑞

利珠单抗在优化和调节肿瘤免疫微环境方面也呈现其重要特性。HCC 的肿瘤异质性和复杂的肿瘤微环境是导致肝癌患者治愈困难和高复发率的重要原因,但目前尚无有效手段能够准确预测肿瘤复发。

近年来,中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)等全身炎症反应标志物被认为是诊断患有不同癌症(如肝癌和肺癌)的患者生存的有效预测因子[7]。Halazun 等首先描述了 NLR 与 HCC 之间的关系,结果表明 NLR 升高与 HCC 患者总生存率差和复发率高相关[8]。越来越多的证据表明, NLR 是肝移植术后和索拉非尼治疗后的预后预测因子,但尚无研究评价 NLR 对卡瑞利珠单抗联合靶向药物治疗晚期 HCC 患者疗效的预测价值。

因此,本文探讨治疗前 NLR 对接受卡瑞利珠单抗联合靶向药物治疗的晚期 HCC 患者预后的预测价值,以期通过治疗前 NLR 指导 HCC 患者的靶向联合治疗,识别对靶向联合治疗有反应的患者,避免对无反应的患者继续治疗的不良后果。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 患者

我们按照严格的标准选择入组患者。纳入标准:1) 具有完整的 HCC 基线临床数据,2) 接受过至少一次卡瑞利珠单抗治疗,3) 影像学或病理诊断为晚期肝癌,4) 既往接受过索拉非尼或奥沙利铂化疗。排除标准:1) 接受除卡瑞利珠单抗联合靶向治疗以外的其他免疫药物治疗的患者,2) 合并其他肿瘤,3) 严重器官系统并发症,如严重心血管疾病、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病,4) 妊娠或哺乳,5) 临床资料不完整。

### 2.2. 方法和数据收集

70 例患者每 3 周静脉注射 200 mg 卡瑞利珠单抗,联合包括瑞戈非尼、索拉非尼或仑伐替尼在内的靶向药物治疗。剂量延迟是由于耐受性和毒性引起的,治疗持续到疾病进展。如果专业医生确认他们会受益并且能够耐受继续治疗,那么诊断出疾病进展的患者也将被允许继续使用。治疗前 1 周内采集每位患者 3 ml 静脉血进行全血细胞计数,获得炎症指标, NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞的绝对比值,将其用于绘制 ROC 曲线。

自治疗开始后,每 3 个月进行一次增强计算机断层扫描或磁共振成像,并根据实体瘤疗效评估标准(mRECIST) [9]评估影像结果。完全缓解(Complete Response, CR)定义为所有靶病灶消失、无新病灶且肿瘤标志物指标正常至少持续 4 周。部分缓解(Partial Response, PR)定义为病变最大直径总和减少超过 30%并维持至少 4 周。疾病稳定(Stable Disease, SD)定义为未降至 PR 标准或未扩大至疾病进展标准的目标病灶最大直径之和。疾病进展(Progressive Disease, PD)定义为病变最大直径增加超过 20%或出现新病变。客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)定义为完全缓解率和部分缓解率之和。疾病控制率(Disease Control Rate, DCR)定义为完全缓解、部分缓解和疾病稳定的发生率之和。总生存期(Overall Survival, OS)定义为从卡瑞利珠单抗联合靶向治疗开始至全因死亡或至随访结束的时间。无进展生存期(Progressive Free survival, PFS)定义为从开始卡瑞利珠单抗联合靶向治疗到第一次影像学显示疾病进展或任何原因死亡的时间。CR、PR 或 SD 患者(未达到 CR 或 PR 但肿瘤负荷在至少 4 周内没有增加 20%或更多的患者)被认为已实现合理的疾病控制。主要终点是 OS,次要终点是 PFS、DCR 和 ORR。

### 2.3. 统计学分析

采用卡方检验或 Fisher 精确检验分析两组患者基线特征的差异。数字(百分比)用于分类变量。使用 Kaplan-Meier 方法估计中位 OS 和 PFS。采用单变量和多变量 Cox 比例风险模型评估基线临床病理特征

对 OS 和 PFS 的预后影响, 获得风险比(HR)和 95% CI, 单变量分析中  $P < 0.1$  的因素纳入多变量分析。两侧  $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。对某些基线数据进行亚组分析, 以评估 OS、PFS 和基线变量之间的相关性。  $P < 0.05$  为有统计学意义, 所有统计分析均采用 SPSS25.0 统计软件进行。

### 3. 结果

#### 3.1. 临床病理参数

回顾性分析自 2020 年 6 月至 2022 年 3 月于青岛大学附属医院接受卡瑞利珠单抗联合靶向治疗的 95 例 HCC 患者, 其中 70 名患者参与了这项研究(图 1) 25 例患者的排除原因如下: 影像学数据缺失( $n = 19$ )、与其他肿瘤合并( $n = 6$ )。根据 NLR 理想阈值 2.11, 将患者分为 NLR 低值组( $n = 35$ )和 NLR 高值组( $n = 35$ ), 比较两组的临床特征数据。如表 1 所示, 两组性别、年龄、BCLC 分期等基线数据无显著统计学差异。

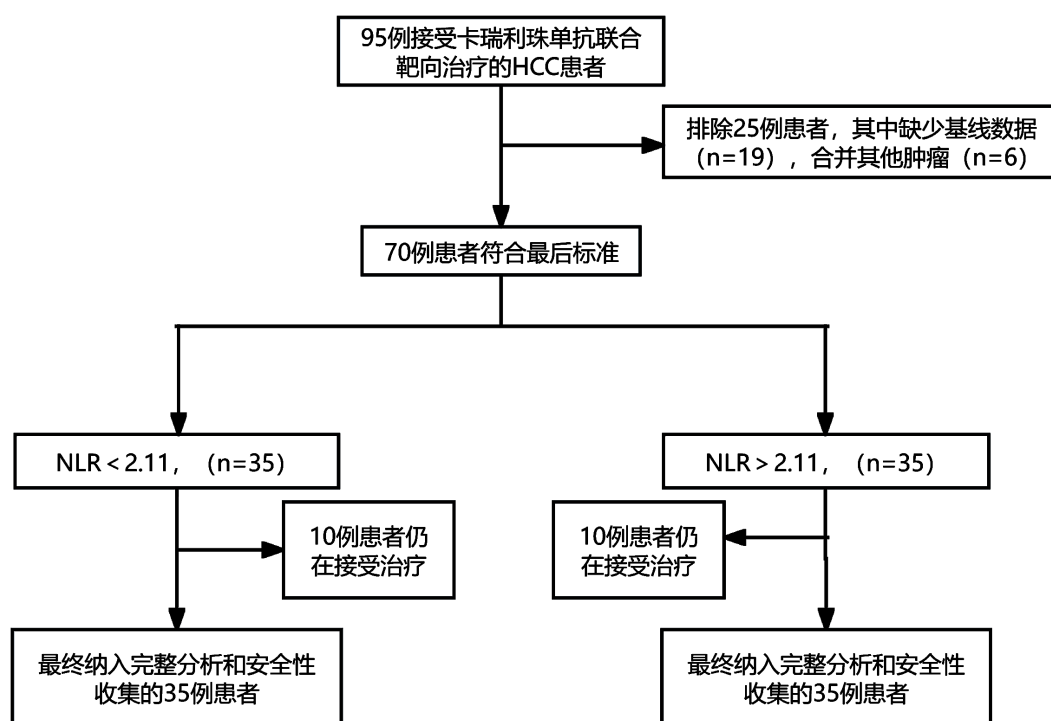


Figure 1. Flow chart

图 1. 流程图

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

表 1. 基线人口统计学和临床特征

		NLR 低值组	NLR 高值组	P 值
性别, n (%)	男	30 (85.7)	28 (80.0)	0.526
	女	5 (14.3)	7 (20.0)	
年龄, n (%), 岁	>60	14 (40.0)	17 (48.6)	0.808
	<60	21 (60.0)	18 (51.4)	
乙肝, n (%)	yes	30 (85.7)	29 (82.9)	0.743
	no	5 (14.3)	6 (17.1)	

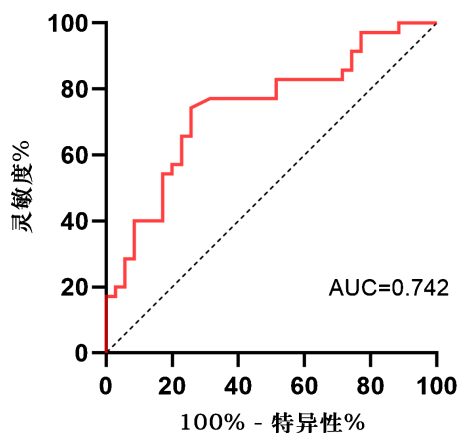
续表

肿瘤数目, n (%)	<2	8 (22.9)	3 (8.6)	0.188
	≥2	27 (77.1)	32 (91.4)	
AFP, n (%), ng/ml	>400	6 (17.1)	9 (25.7)	0.382
	≤400	29 (82.9)	26 (74.3)	
BCLC 分期, n (%)	B	25 (71.4)	18 (51.4)	0.086
	C	10 (28.6)	17 (48.6)	
转移, n (%)	是	4 (11.4)	6 (17.1)	0.734
	否	31 (88.6)	29 (82.9)	
	肺	2 (5.7)	4 (11.4)	
	淋巴结	2 (5.7)	3 (8.6)	
治疗前方案, n (%)	TACE	10 (28.6)	15 (42.9)	0.811
	手术	9 (25.7)	7 (20.0)	
	放射疗法	2 (5.7)	2 (5.7)	
	射频消融	3 (8.6)	3 (8.6)	
	手术 + TACE	16 (45.7)	13 (37.1)	
靶向治疗, n (%)	瑞戈非尼	12 (34.3)	8 (22.9)	0.175
	索拉非尼	19 (54.3)	17 (48.6)	
	仑伐替尼	4 (11.4)	10 (28.6)	

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP: Alpha-Fetoprotein; TACE: Trans-Arterial Chemoembolization.

### 3.2. NLR 预测晚期肝癌患者靶向免疫治疗后生存的 ROC 曲线

治疗后 OS 的 ROC 曲线显示, 约登指数最大值时 NLR 的截断值为 2.11, 曲线下面积为 0.742。此时的预测灵敏度为 92.3%, 特异性为 59.6% (图 2)。该值用于将患者分为 NLR 高值组( $\geq 2.11$ ,  $n = 35$ )和 NLR 低值组( $< 2.11$ ,  $n = 35$ ) (图 2)。

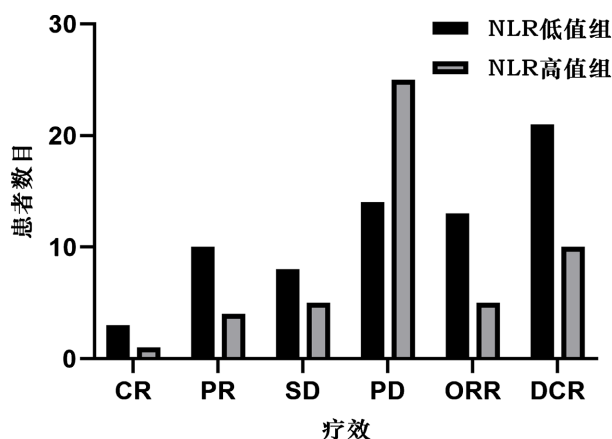


**Figure 2.** ROC curve of neutrophil to lymphocyte ratio for predicting overall survival time of HCC patients after Camrelizumab combined with targeted therapy

**图 2.** 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测卡瑞利珠单抗联合靶向治疗后 HCC 患者总生存时间的 ROC 曲线

### 3.3. 治疗前不同 NLR 水平的患者接受卡瑞利珠单抗联合靶向药物后的疗效评价

本队列患者的中位随访时间为 21.6 个月,截至数据截止时仍有 16 例患者(22.9%)仍在接受治疗。NLR 低值组中有 2 名患者(2.9%)和 NLR 高值组有 11 名患者(15.7%)因疾病进展而死亡。70 例患者中 4 例(5.7%)获得完全缓解, 14 例(20.0%)获得部分缓解, 13 例(18.6%)病情稳定, 39 例(55.7%)出现疾病进展, 客观缓解率为 25.7%, 疾病控制率为 44.3%。其中, NLR 低值组中 CR、PR、SD、PD 分别为 3 例、10 例、8 例、14 例。NLR 高值组中 CR、PR、SD、PD 分别为 1 例、4 例、5 例、25 例。NLR 低值组的 ORR 显著优于 NLR 高值组(37.1% vs 14.3%,  $P = 0.029$ ), NLR 低值组的 DCR 也显著优于 NLR 高值组(60.0% vs 28.6%,  $P = 0.008$ ) (图 3)。



**Figure 3.** Evaluation of the efficacy of Camrelizumab combined with targeted agents in patients with different NLR levels  
**图 3.** 评价卡瑞利珠单抗联合靶向药物在不同 NLR 水平患者中的疗效

### 3.4. 预后因素分析

OS 影响因素分析(表 2): 根据单因素 COX 比例风险回归分析, NLR 水平(HR = 0.190, 95% CI 0.042~0.856,  $P = 0.031$ )、是否患有乙型病毒性肝炎(HR = 1.848, 95% CI 1.021~3.345,  $P = 0.042$ ), 是否转移(HR = 0.564, 95% CI 0.312~1.019,  $P = 0.058$ )与患者的 OS 相关。将  $P \leq 0.100$  的单因素纳入多因素 COX 比例风险回归分析, 通过输入分析显示 NLR 水平(HR = 0.195, 95% CI 0.043~0.886,  $P = 0.034$ )。乙型病毒性肝炎感染(HR = 2.145, 95% CI 1.152~3.993,  $P = 0.016$ )和肿瘤转移状态(HR = 0.516, 95% CI 0.277~0.961,  $P = 0.037$ )是影响患者 OS 的独立危险因素。

**Table 2.** Univariate and multivariate COX proportional hazards regression analyses affecting overall survival time  
**表 2.** 影响总生存时间的单因素及多因素 COX 比例风险回归分析

	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
NLR > 2.11	0.190 (0.042~0.856)	0.031	0.195 (0.043~0.886)	0.034
性别, 男	1.633 (0.932~2.861)	0.087		
年龄, >60 岁	0.873 (0.505~1.509)	0.626		
高血压, 是	1.066 (0.558~2.034)	0.847		
肝硬化, 是	1.502 (0.855~2.637)	0.157		
乙型病毒性肝炎, 是	1.848 (1.021~3.345)	0.042	2.145 (1.152~3.993)	0.016



续表

肿瘤转移, 是	0.564 (0.312~1.019)	0.058	0.516 (0.277~0.961)	0.037
肿瘤数目, $\geq 2$	0.647 (0.369~1.134)	0.129		
BCLC 分期, C 期	0.702 (0.330~1.494)	0.358		
AFP, >400 ng/ml	0.464 (0.150~1.437)	0.183		

PFS 影响因素分析(表 3): 根据单因素 COX 比例风险回归分析, NLR 水平(HR = 0.244, 95% CI 0.068~0.876, P = 0.030)、乙型病毒性肝炎感染(HR = 1.695, 95% CI 0.944~3.043, P = 0.077)和肿瘤转移状态(HR = 0.478, 95% CI 0.273~0.838, P = 0.010)与患者的 PFS 相关。将单因素  $P \leq 0.100$  纳入多因素 COX 比例风险回归分析, 输入法分析显示 NLR 水平(HR = 0.293, 95% CI 0.080~1.071, P = 0.043)和肿瘤转移状态(HR = 1.584, 95% CI 0.867~2.818, P = 0.025)是影响肝癌患者 PFS 的独立危险因素。

**Table 3.** Univariate and multivariate COX proportional hazards regression analyses affecting progression free survival  
**表 3.** 影响无进展生存时间的单因素及多因素 COX 比例风险回归分析

	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
NLR > 2.11	0.244 (0.068~0.876)	0.030	0.293 (0.080~1.071)	0.043
性别, 男	1.201 (0.634~2.277)	0.574		
年龄, >60 岁	0.992 (0.584~1.684)	0.975		
高血压, 是	1.040 (0.549~1.970)	0.904		
肝硬化, 是	1.095 (0.578~2.075)	0.781		
乙型病毒性肝炎, 是	1.695 (0.944~3.043)	0.077	1.564 (0.887~2.818)	0.137
肿瘤转移, 是	0.478 (0.273~0.838)	0.010	1.584 (0.867~2.818)	0.025
肿瘤数目, $\geq 2$	1.159 (0.612~2.194)	0.652		
BCLC 分期, C 期	0.685 (0.403~1.183)	0.161		
AFP, >400 ng/ml	0.825 (0.462~1.474)	0.516		

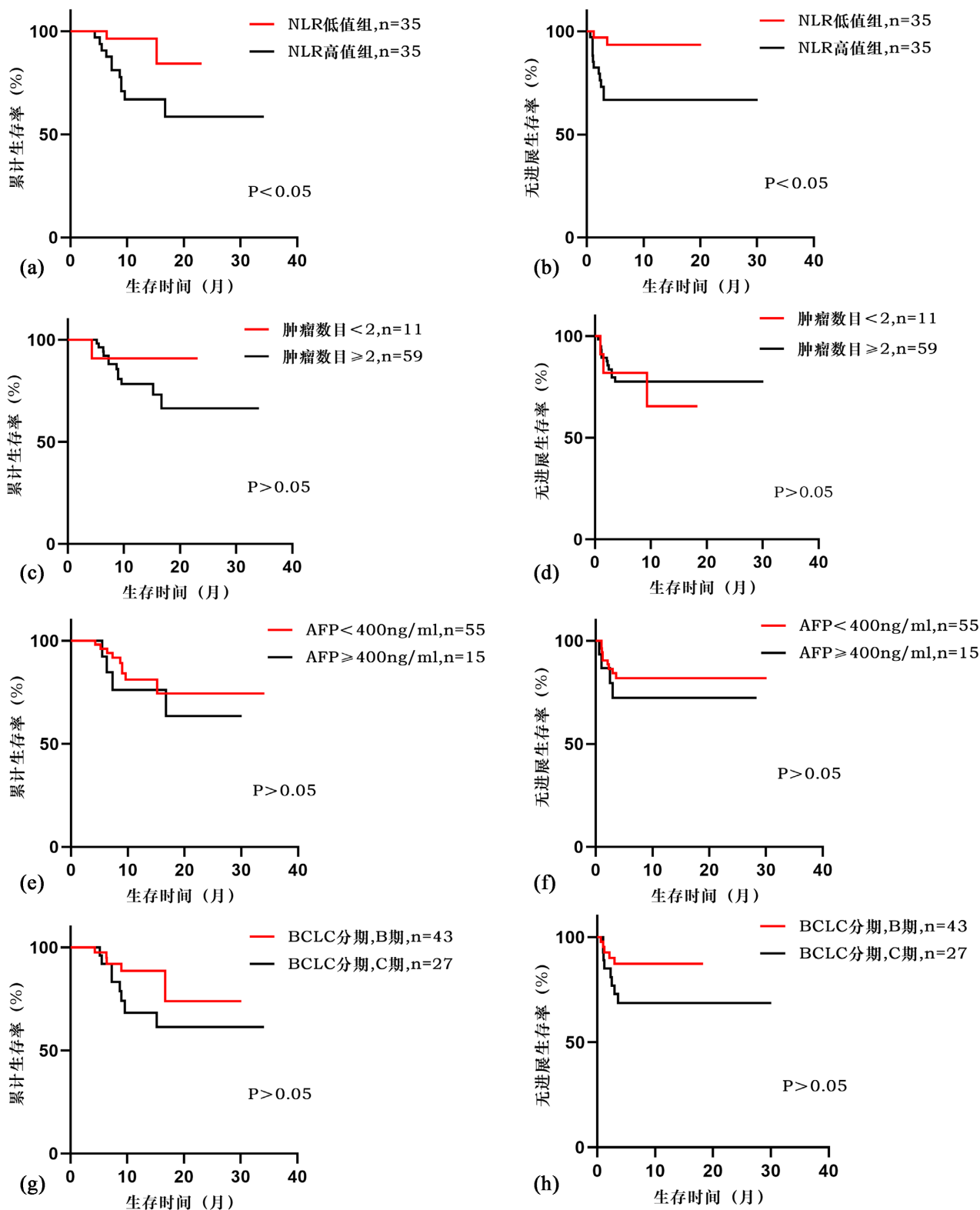
### 3.5. 低 NLR 和高 NLR 组患者的生存分析

采用 Kaplan-Meier 法评估治疗前 NLR 在预测 OS 和 PFS 中的价值。结果显示, NLR 低值组的中位 OS 显著高于 NLR 高值组(10.5 个月 vs 9.6 个月,  $P < 0.05$ ), 两组中位 PFS 也有相同的趋势表现(6.5 个月 vs 5.0 个月,  $P < 0.05$ )。

总体来说, 我们的研究表明治疗前 NLR 较低的患者其 OS 和 PFS 显著延长。考虑 OS、PFS 和一些变量(肿瘤数量、AFP 水平和 BCLC 分期)之间的相关性, 我们进行了亚组分析。结果显示各基线数据与 OS、PFS 无统计学差异(图 4)。

### 3.6. NLR 低值组和 NLR 高值组患者治疗过程中发生的不良反应事件

所有患者发生的不良事件见表 4。本研究中未发生药物相关死亡, 也未发生 5 级药物相关不良事件。在 70 名患者中, 48 名患者(68.6%)经历了至少一种免疫相关不良事件, 其中 NLR 低值组 23 例, NLR 高值组 25 例。两组免疫相关不良事件发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究中没有新的药物相关不良



**Figure 4.** OS and PFS survival curves in the subgroup of patients with single or multiple tumors (c), (d) with AP > 400 ng/ml or AFP ≤ 400 ng/ml (e), (f) with BCLC stage B or C (g), (h)

**图 4.** 单发或多发肿瘤(c)、(d) AP > 400 ng/ml 或 AFP ≤ 400 ng/ml (e)、(f) BCLC 分期 B 期或 C 期(g)、(h)亚组的 OS 和 PFS 生存曲线



**Table 4.** Adverse events  
**表 4.** 不良事件

副反应	NLR 高值组				NLR 低值组	
	任何级别 (n = 70)	3 级或 4 级, n (%)	任何级别 (n = 35)	3 级或 4 级, n (%)	任何级别 (n = 35)	3 级或 4 级, n (%)
所有不良事件	48 (68.6)	5 (7.1)	25 (71.4)	4 (11.4)	23 (65.7)	1 (2.9)
转氨酶升高	26 (37.1)	0 (0.0)	13 (37.1)	0 (0.0)	13 (37.1)	0 (0.0)
低蛋白血症	21 (30.0)	3 (4.3)	12 (34.3)	2 (5.7)	9 (25.7)	1 (2.9)
中性粒细胞减少症	17 (24.3)	2 (2.9)	10 (28.6)	2 (5.7)	7 (20.0)	0 (0.0)
白细胞减少症	16 (22.9)	1 (1.4)	8 (22.9)	1 (2.9)	8 (22.9)	0 (0.0)
免疫性血小板减少症	10 (14.3)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)	6 (17.1)	0 (0.0)
腹泻	8 (11.4)	0 (0.0)	6 (17.1)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
手足综合征	4 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)

事件发生,这与之前研究一致。最常见的不良事件是转氨酶升高(n = 26, 37.1%)、低蛋白血症(n = 21, 30%)、中性粒细胞减少(n = 17, 24.3%)、白细胞减少(n = 16, 22.9%)、免疫性血小板减少(n = 10, 14.3%)和腹泻(n = 8, 11.4%)。只有少数患者出现较高水平(>3 级)的免疫相关不良事件(n = 5, 7.1%)。

#### 4. 讨论

HCC 患者有多种治疗选择,其中肝移植和手术切除是主要的治疗方法。然而,大多数肝癌患者已处于治疗中晚期,错过了最佳手术时机。尽管目前正在开发许多个性化治疗方案,例如免疫检查点抑制剂、抗血管存活靶向药物、靶向药物联合免疫治疗,但由于多种原因,患者治疗后的总体生存率仍不理想。因此,迫切需要寻找能够预测 HCC 患者预后的指标,以提高中晚期患者的治疗效果。文献表明炎症参与 HCC [10] 的发和进展。据报道, NLR 作为一种炎症指标,是一个潜在的预后标志物。这一比例的升高与不同癌症的不良预后有关,如乳腺癌[11]、胃癌[12] [13]等。卡瑞利珠单抗是我国近年来自主研发的人源化程序性死亡受体 1 (PD-1) 药物。它能靶向高表达的 CD4+ 和 CD8+ T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞,与 T 细胞表达的 PD-1 受体结合,阻断 PD-1 介导的免疫抑制反应,恢复机体的抗肿瘤免疫,从而形成肿瘤免疫治疗的基础[14]。本研究探讨治疗前 NLR 对接受卡瑞利珠单抗联合靶向治疗的晚期 HCC 患者的预后价值。此前的研究表明,预后较好的患者与较低的 NLR 值之间存在相关性[15]。本研究中单因素和多因素 COX 比例风险回归分析显示 NLR 水平和转移是影响患者预后的独立危险因素。Chen 等[16]在 NLR 对接受靶向治疗的 HCC 患者预后的研究中发现,当 NLR 值为 2.4 时,治疗后 OS 的预测可靠性较高,这与我们的研究结果大致相同。我们发现治疗前 NLR 较低(NLR < 2.11)的患者其 OS (P < 0.05)和 PFS (P < 0.05)显著更长。因此我们推测,一方面,中性粒细胞的增加会上调某些生长因子的表达,例如血管内皮生长因子和转化生长因子- $\beta$ 。它可以促进肿瘤细胞和基质细胞的生长,增加血管侵袭力[17],促进肿瘤生长或转移。另一方面,许多研究证实淋巴细胞在消灭肿瘤细胞的过程中发挥着最重要的作用。当淋巴细胞减少时,患者的免疫系统下降,机体的抗肿瘤作用减弱,也会促进病情的进展。

在中国,一半以上的原发性肝癌患者感染或曾经感染过乙型病毒性肝炎。由于清除困难,病毒 DNA 的大量复制会损伤肝细胞,导致外周血中中性粒细胞和淋巴细胞比例失衡[18],患者病情恶化,最终导致 HBV 相关肝癌患者预后不良。在大多数实体瘤中,炎症常常发生在组织恶变之前。全身免疫反应的发生和发展为肿瘤的转移和复发提供了适宜的微环境。肿瘤免疫微环境的异常会损害宿主淋巴细胞的免疫反

应, 使肿瘤细胞逃避免疫监视[19]。当肿瘤细胞变得免疫耐受或免疫逃逸时, 肿瘤更有可能进展和转移。本研究中 59 例患者(84.3%)均患有病毒性乙型肝炎。根据单因素和多因素 COX 比例风险回归分析显示, 乙型病毒性肝炎的存在与否也是影响患者治疗后 OS 的独立危险因素之一。另一个重要的安全问题是, 使用卡瑞利珠单抗增强人体自身免疫功能的同时会引起免疫相关不良事件(irAE)。例如, 本研究中有 26 名患者(37.1%)存在不同程度的转氨酶升高。尽管毒性可控, 并没有意外安全问题发生, 但在治疗期间密切监测肝功能至关重要。

我们发现两组患者之间任何水平的 irAEs 发生率均无统计学显著差异, 这与 Tada 等人的研究形成鲜明对比[20]。Tada 等人证明, 高 NLR 患者更有可能发生 irAEs 并因 irAEs 而停止靶向免疫治疗。我们的研究结果可以部分解释为 NLR > 2.11 的患者仅接受了 9.6 个月的治疗, 而 NLR < 2.11 的患者仅接受了 10.5 个月的治疗, 表明没有足够的时间来观察累积毒性的发展。

这项研究存在一些局限性。首先, 研究设计为单中心回顾性分析, 样本量较小, 且存在随访时间较短的问题, 不可避免地会导致选择偏倚。由于其他药物或与肝病无关的其他慢性炎症原因的组别, NLR 值的测定也可能会出现混乱。其次, 大多数患者的治疗方法不同, 包括手术切除、靶向治疗、射频治疗和 TACE, 治疗间隔也不同, 因此需要进一步的前瞻性队列研究来证实。在免疫治疗过程中, 阻断 PD-1/PD-L1 轴的药物可能会因 HBV 再激活而导致肝细胞遭到破坏。尽管所有乙型病毒性肝炎患者均接受了抗病毒药物治疗, 但尚无足够的数据和手段来评估 HBV 病毒载量与肝功能异常之间的关系, 因此 HBV 再激活是否会导致肝毒性仍不清楚[19]。第三, 研究仅限于中国人口, 不能完全代表世界人口。

## 5. 结论

晚期肝癌患者接受卡瑞利珠单抗联合靶向治疗前的 NLR 对预后具有预测价值, 高 NLR 值通常提示患者生存预后较差。NLR 是一种可靠、相对便宜且非侵入性的生物标志物, 应纳入预后模型, 以更好地选择患者并提高昂贵药物的利用率。

## 基金项目

青岛大学附属医院“临床医学 + X”项目(编号: 0129709. QDFY + X2021059); 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号: 202104010650); 山东省自然科学基金项目(编号: ZR2023MH347); 北京医学奖基金项目(编号: YXJL-2022-0303-0059)。

## 参考文献

- [1] Chakraborty, E. and Sarkar, D. (2022) Emerging Therapies for Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Cancers*, **14**, Article No. 2798. <https://doi.org/10.3390/cancers14112798>
- [2] Zhang, C.H., Cheng, Y., Zhang, S., Fan, J. and Gao, Q. (2022) Changing Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Asia. *Liver International*, **42**, 2029-2041. <https://doi.org/10.1111/liv.15251>
- [3] Yen, Y.H., Cheng, Y.F., Wang, J.H., et al. (2020) Real World Clinical Practice in Treating Advanced Hepatocellular Carcinoma: When East Meets West. *PLOS ONE*, **15**, e0230005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230005>
- [4] Benson, A.B., D'Angelica, M.I., Abbott, D.E., et al. (2021) Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, **19**, 541-565. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0022>
- [5] Markham, A. and Keam, S.J. (2019) Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 1355-1361. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01167-0>
- [6] Qin, S., Ren, Z., Meng, Z., et al. (2020) Camrelizumab in Patients with Previously Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 571-580. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30011-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30011-5)
- [7] Shaul, M.E. and Fridlender, Z.G. (2018) Cancer-Related Circulating and Tumor-Associated Neutrophils—Subtypes,

- Sources and Function. *The FEBS Journal*, **285**, 4316-4342. <https://doi.org/10.1111/febs.14524>
- [8] Halazun, K.J., Hardy, M.A., Rana, A.A., *et al.* (2009) Negative Impact of Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Outcome after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery*, **250**, 141-151. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a77e59>
- [9] Yu, H., Bai, Y., Xie, X., *et al.* (2022) RECIST 1.1 versus MRECIST for Assessment of Tumour Response to Molecular Targeted Therapies and Disease Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **12**, E052294. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052294>
- [10] Desterke, C. and Chiappini, F. (2019) Lipid Related Genes Altered in NASH Connect Inflammation in Liver Pathogenesis Progression to HCC: A Canonical Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5594. <https://doi.org/10.3390/ijms20225594>
- [11] Ethier, J.L., Desautels, D., Templeton, A., Shah, P.S. and Amir, E. (2017) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer Research: BCR*, **19**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>
- [12] Hirahara, T., Arigami, T., Yanagita, S., *et al.* (2019) Combined Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Chemotherapy Response and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 672. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5903-y>
- [13] Miyamoto, R., Inagawa, S., Sano, N., Tadano, S., Adachi, S. and Yamamoto, M. (2018) The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes in Gastric Cancer Patients. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, **44**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.003>
- [14] Li, C., Yu, F. and Xu, W. (2022) Efficacy and Safety of Camrelizumab plus Apatinib Compared to Apatinib Monotherapy as Third-Line or above Therapy for Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **47**, 2325-2334. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13803>
- [15] Wang, D., Bai, N., Hu, X., *et al.* (2019) Preoperative Inflammatory Markers of NLR and PLR as Indicators of Poor Prognosis in Resectable HCC. *PeerJ*, **7**, e7132. <https://doi.org/10.7717/peerj.7132>
- [16] Minici, R., Siciliano, M.A., Ammendola, M., *et al.* (2022) 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. *Cancers*, **15**, Article No. 257. <https://doi.org/10.3390/cancers15010257>
- [17] Li, Y., Li, H.L., Hu, H.T., *et al.* (2021) Clinical Observation of Local Intervention Combined with Camrelizumab and Apatinib in the Treatment of Metastatic Soft-Tissue Sarcoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **17**, 1718-1724. [https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt\\_1310\\_21](https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1310_21)
- [18] Zhao, Z., Liu, J., Wang, J., *et al.* (2017) Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Are Associated with Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection. *International Immunopharmacology*, **51**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.07.007>
- [19] Yuan, G., Li, R., Li, Q., *et al.* (2021) Interaction between Hepatitis B Virus Infection and the Efficacy of Camrelizumab in Combination with Apatinib Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 1412. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3020>
- [20] Tada, T., Kumada, T., Hiraoka, A., *et al.* (2022) Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Early Outcomes in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab: A Multicenter Analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **34**, 698-706. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002356>