

术前预后营养指数(PNI)和视黄醇结合蛋白(RBP)在肝细胞肝癌中的研究进展

董明明, 孟永昌, 王志鑫, 程江江, 王海久*

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年11月5日; 录用日期: 2022年11月29日; 发布日期: 2022年12月7日

摘要

在我国肝癌死亡率居恶性肿瘤第二位, 我国是乙肝大国, 肝癌发展呈肝炎 - 肝硬化 - 肝癌三部曲, 肝细胞癌占多数(75%~85%), 目前手术治疗是最有效的手段, 但术后近期并发症多, 总体生存期短严重困扰着外科医生, 有关肝细胞癌预后的预测指标很多, 本文就术前预后营养指数和视黄醇结合蛋白预测肝细胞癌预后最新进展作一综述, 以期帮助临床决策, 改善预后。

关键词

术前预后营养指数, 视黄醇结合蛋白, 肝细胞肝癌, 预后, 文献综述

Preoperative Prognostic Nutritional Index (PNI) and Retinol Binding Protein (RBP) in the Research Progress of HCC

Mingming Dong, Yongchang Meng, Zhixin Wang, Jiangjiang Cheng, Haijiu Wang*

The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 5th, 2022; accepted: Nov. 29th, 2022; published: Dec. 7th, 2022

Abstract

The death rate of liver cancer is ranked the second among malignant tumors in China, our country is big country of hepatitis B, liver cancer develops into a trilogy of hepatitis, cirrhosis and liver cancer, hepatocellular carcinoma is the majority (75%~85%), surgery is currently the most effective

*通讯作者。

文章引用: 董明明, 孟永昌, 王志鑫, 程江江, 王海久. 术前预后营养指数(PNI)和视黄醇结合蛋白(RBP)在肝细胞肝癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11019-11022. DOI: 10.12677/acm.2022.12121587

tive option. However, there were many recent complications after the operation, surgeons are seriously troubled by the short overall survival. There are many prognostic indicators for hepatocellular carcinoma. This paper reviews the recent progress of preoperative prognostic nutrition index and retinol binding protein in predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma, to help clinical decision making and improve prognosis.

Keywords

Preoperative Prognostic Nutritional Index, Retinol Binding Protein, Hepatocellular Carcinoma, The Prognosis, Literature Review

Copyright © 2022 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. 引言

肝癌(liver cancer)是全球范围内常见的高发病率和高的病死率的消化道恶性肿瘤[1]。据 2020 年全球癌症统计数据显示: 全球新发癌症病例 1930 万例和癌症死亡近 1000 万例, 肝癌占死亡人口的 8.3% [2], 5 年生存率 < 50% [3]。肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝脏恶性肿瘤的(75%~85%), 初期临床症状不明显, 发病隐匿, 侵袭性生长, 恶性程度高, 总体预后不良[4]。随着现代医学科技发展 HCC 的治疗取得快速进步, 根治性肝切除术仍然是目前治疗 HCC 的最有效的方法[5], 可实现肉眼可见病灶完全切除, 即达到 RO (病灶切缘无肿瘤残留)切除[6], 但依然面临着术后高复发、总体生存期短的严峻问题[7] [8]。

HCC 作为恶性肿瘤, 多数患者伴有不同程度的营养障碍[9], 其与 HCC 预后密切相关。术前预后营养指数(Prognostic nutritional index, PNI)和视黄醇结合蛋白(Retinol binding protein, RBP)已被证明是多种肿瘤的预后预测指标[10] [11] [12], 能够真实地反映患者的营养状态, 且数据易获得、成本低、评价方便。本文从术前预后营养指数(PNI)和视黄醇结合蛋白(RBP)两个方面就分别与肝细胞肝癌的关系进行综述。

2. PNI 与 HCC

预后营养指数(PNI)是通过肝功能生化中的白蛋白和外周血淋巴细胞计数而由公式(白蛋白(g/L) + 5 × 淋巴细胞总数(×10⁹/L))计算得到。大量的文献研究报道表明预后营养指数(PNI)能够反映患者的营养状况, 对肝细胞肝癌的预后具有重要预测价值[13]。梁荣朴[14]等人回顾了 316 例肝癌肝切患者, 结果表明: 1、3、5 年无复发生存率和总体生存率分别为: 低 post-PNI (74.4%、55.5%、50.3%) VS 高 post-PNI (93.8%、85.9%、78.7%)低 post-PNI (60.9%、32.5%、27.1%) VS 高 post-PNI (91.3%、72.0%、62.9%)。多因素分析 post-PNI ≤ 36.4 是肝癌肝切除患者无复发生存和总体生存的独立危险因素。戴青云[15]等对行肝切除的 237 例 HCC 分析发现高 PNI 患者总体生存期长, 单因素、多因素分析表明低 PNI 与 HCC 术后早期复发密切相关。朱润[16]等人对 183 例晚期肝癌的研究中发现, PNI 是晚期肝癌患者的预后因素, 可作为预测晚期肝癌患者预后的指标。刘振振[17]等对符合米兰标准并行根治手术的 186 例 HCC 患者分析发现, 3 年总体生存率: PNI < 45 (74.2%) VS PNI ≥ 45 (88.7%), 3 年内无瘤生存率: PNI < 45 (51.6%) VS PNI ≥ 45 (57.7%), PNI 可以作为判断 3 年总体生存期的因素, 但不能判断 3 年无瘤生存情况。Chan [18]等人回顾了 324 例巴塞罗那临床肝癌(BCLC)研究也发现低 PNI 是患者总体生存期(Overall survival, OS)和无病生存期

(Disease-free survival, DFS)一个显著的预后因素。Okamura [19]等人通过一项 375 名患者的回顾性研究发现: PNI 的最佳临界值随 TNM 分期的增加而降低, I 期、II 期和 III 期 HCC 分别有 52 例、47 例和 43 例。多因素分析显示, 术前 PNI 是 I、II 期 HCC OS 的独立预测因素(HR: 分别为 6.96、3.57)。由此可见, 术前 PNI 在预测 HCC 术后预后有很大的价值, 但由于 PNI 受多种因素影响, 其最佳截止值目前没有统一标准, 需要多中心大样本进一步研究。PNI 影响预后的机制迄今不清, 可能与机体免疫低下、营养状况差有关, 最终导致预后不良。

3. RBP 与 HCC

视黄醇结合蛋白(Retinol binding protein, RBP)是体内由肝脏合成的转运维生素 A 至靶组织的一种具有高度特异性的运载蛋白, 其广泛分布于血液、脑脊液、尿液及其他体液中。相关研究表明其在多种疾病中有重要预测作用, 杨波[20]通过检测 178 例不同类型肝病(包括肝癌)患者和 36 例健康体检者的血清 RB 水平, 肝癌组 RBP 与其他肝病组比较, $P < 0.01$, 表明血清 RBP 可为 HCC 的诊断、预后等方面提供有价值的实验室依据。彭秉信[21]等人分别检测 100 例不同临床类型的肝损伤患者和健康者血清中的 RBP, 研究发现肝癌组 RBP 较对照组明显降低($P < 0.05$)。姜宇海[22]通过分析测定 92 例急性肝炎、83 例慢性肝炎、69 例肝硬化、33 例肝癌和 100 例健康对照者血清 RBP 水平发现肝癌组中 RBP 异常比例最高(88%)。陈焕伟[23]等人应用 ELISA 法检测 89 例肝功能正常者及 87 例各种肝胆疾病患者血清前白蛋白和 RBP, 研究表明 RBP 的降低早于白蛋白, 它比白蛋白能更敏感地反映肝脏的合成功能与分解代谢的任何变化, 且不易受外源性补充白蛋白的影响, 可以弥补 PNI 的不足, 对预测 HCC 术后预后具有重要价值。陈小莉[24]研究发现 RBP 可以检测出早期和亚临床型营养不良, 能较敏感地反映肝功能状态, 还可以监测肝及营养性疾病的发展和转归。顾燕洁[25]等人选择 335 例肝病患者(急性黄疸型肝炎、慢性活动性肝炎、慢性迁延性肝炎、肝硬化及原发性肝癌)、130 例体检健康者进行研究, 使用免疫比浊法测定 RBP, 研究发现 RBP 异常在除慢性迁延性肝炎外的其他肝病患者中有较高的检出率, 在 HCC 中检出率最高。

目前有关 RBP 与 HCC 的外文文献较少, 国内文献研究表明 RBP 虽然可以作为 HCC 的预后预测指标, 但是缺乏特异性, 临床推广受阻, 还需要进一步研究。

4. 结论

PNI、RBP 是临床工作中容易获取的免疫营养指标, 成本低, 评价简便, 能够准确评估患者营养状况, 对预防 HCC 术后近期并发症和改善远期预后具有重要价值。术前低 PNI、低 RBP 是影响 HCC 术后危险性因素, 因此我们就可以从这两方面早期干预患者的营养状态, 从而预防和减少术后并发症、延长 HCC 患者生存期。然而目前有关 PNI、RBP 的研究多为回顾性、小样本、单中心研究, 缺少前瞻性、大样本、多中心研究。其次, 影响术前 PNI、RBP 值的因素很多, 各类研究样本选择等方面存在一定程度的偏倚。迄今, PNI 和 RBP 影响 HCC 预后的机制仍尚未清楚, 还需要进一步研究来阐明。

参考文献

- [1] Yang, H.I., Lu, S.N., Liaw, Y.F., *et al.* (2002) Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **347**, 168-174. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013215>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Cheng, Z., Li, X. and Ding, J. (2016) Characteristics of Liver Cancer Stem Cells and Clinical Correlations. *Cancer Letters*, **379**, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.041>
- [4] Gao, Y.-X., Yang, T.-W., Yin, J.-M., *et al.* (2020) Progress and Prospects of Biomarkers in Primary Liver Cancer (Re-

- view). *International Journal of Oncology*, **57**, 54-66. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5035>
- [5] Sugawara, Y. and Hibi, T. (2021) Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *BioScience Trends*, **15**, 138-141. <https://doi.org/10.5582/bst.2021.01094>
- [6] 周学平. 原发性肝癌的微转移及其切缘的确定[D]: [博士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2004.
- [7] Latchana, N., McQuinn, C., Burkhart, R., Lahey, S. and Pawlik, T.M. (2017) Role of Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in the Era of Transplantation and Locoregional Therapy. *Digestive Disease Interventions*, **1**, 94-104. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603811>
- [8] El-Seragand, H.B. and Lenhard Rudolph, K. (2007) Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*, **132**, 2557-2576. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061>
- [9] Ruiz-Margáin, A., Román-Calleja, B.M., Moreno-Guillén, P., González-Regueiro, J.A., Kúsulas-Delint, D., Campos-Murguía, A., Flores-García, N.C. and Macías-Rodríguez, R.U. (2021) Nutritional Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 1440-1452. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i10.1440>
- [10] Park, S.H., Lee, S., Song, J.H., et al. (2020) Prognostic Significance of Body Mass Index and Prognostic Nutritional Index in Stage II/III Gastric Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, 620-625. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.10.024>
- [11] Shimizu, K., Okita, R., Saisho, S., et al. (2015) Preoperative Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Prognostic Nutritional Index Predict Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, Article No. 291. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0710-7>
- [12] Tokunaga, R., Sakamoto, Y., Nakagawa, S., et al. (2015) Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Diseases of the Colon & Rectum*, **58**, 1048-1057. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000458>
- [13] Nagata, S., Maeda, S., Nagamatsu, S., et al. (2021) Prognostic Nutritional Index Considering Resection Range Is Useful for Predicting Postoperative Morbidity of Hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 2788-2795. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04893-z>
- [14] 梁荣朴, 叶林森, 张杰滨, 汪国营, 陈规划. 术后预后营养指数在肝细胞癌患者预后中的价值[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(2): 138-142.
- [15] 戴青云. 术前预后营养指数(PNI)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在肝细胞癌术后早期复发中的预测价值[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [16] 朱润, 蒋圣军, 隋韬, 李其美. 血液炎症-营养指标在晚期肝癌患者的预后价值研究[J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(S1): 45-46.
- [17] 刘振振. 预后营养指数(PNI)与行根治性切除的肝细胞癌患者预后关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [18] Chan, A.W., Chan, S.L., Wong, G.L., Wong, V.W., Chong, C.C., Lai, P.B., Chan, H.L. and To, K.F. (2015) Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Tumor Recurrence of Very Early/Early Stage Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 4138-4148. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4516-1>
- [19] Okamura, Y., Sugiura, T., Ito, T., Yamamoto, Y., Ashida, R. and Uesaka, K. (2017) The Optimal Cut-Off Value of the Preoperative Prognostic Nutritional Index for the Survival Differs According to the TNM Stage in Hepatocellular Carcinoma. *Surgery Today*, **47**, 986-993. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1491-0>
- [20] 杨波. 不同肝病患者血清胆碱酯酶与前白蛋白、视黄醇结合蛋白、超敏 C-反应蛋白表达水平及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(6): 73-75, 76.
- [21] 彭秉信, 成海恩, 金亚平, 叶琼瑶. 肝功能损伤患者血清视黄醇结合蛋白的检测[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(6): 706-707.
- [22] 姜宇海. 肝脏疾病患者血清中 CHE、RBP、TBA、ADA、mAST 的变化[J]. 现代预防医学, 2012, 39(24): 6464-6465.
- [23] 陈焕伟, 梁力建, 甄作均. 血清快速转化蛋白测定在肝功能评估中的临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(7): 403-405.
- [24] 陈小莉, 蔡东联. 视黄醇结合蛋白研究与进展[J]. 肠外与肠内营养, 2000, 7(1): 54-58.
- [25] 顾燕洁, 林炜炜, 王慧. 血清 ADA、AFU、RBP 和前清蛋白在不同肝病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(9): 1188-1190.