

几类炎症评分评估肝细胞癌切除术后预后价值研究进展

马海魁, 王海久*

青海大学附属医院肝胆外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月17日

摘要

肝细胞癌(HCC)是世界范围内第五比较常见的癌症和第三常见的癌症死亡原因。我国肝细胞癌的发病率和死亡率均居世界第一位。现在对肝细胞癌的治疗方法有很多, 手术切除是肝细胞癌的首选治疗方式, 但其预后仍不理想。HCC切除后, 预后取决于肿瘤大小和分化程度、血管侵犯和切缘状况等因素。这些因素大部分只有在手术后才能确定。现阶段新兴的几种肝脏炎症评分是可以在手术前预测肝癌预后的潜在指标, 大致包括白蛋白-胆红素分级(ALBI)、血小板-白蛋白-胆红素分级(PALBI)、白蛋白-吲哚菁绿评分(ALICE)、甲胎蛋白联合纤维蛋白原与白蛋白比值评分(A-FAR)、天冬氨酸转氨酶与血小板的比值指数(APRL)。本文将阐述以上几类炎症评分对肝癌患者预后预测价值的研究进展做一综述。

关键词

肝细胞癌, 肝脏炎症评分, 分级, 预后

Research Progress in Evaluating the Value of Several Types of Inflammation Scores after Liver Cell Resection Surgery

Haikui Ma, Haijiu Wang*

Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 14th, 2023; accepted: Jul. 9th, 2023; published: Jul. 17th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 马海魁, 王海久. 几类炎症评分评估肝细胞癌切除术后预后价值研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11221-11226. DOI: 10.12677/acm.2023.1371567

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer death worldwide. The incidence rate and mortality rate of hepatocellular carcinoma in China rank first in the world. There are many treatments for HCC, and surgical resection is the first choice for HCC, but its prognosis is still not ideal. After HCC resection, the prognosis depends on factors such as tumor size and degree of differentiation, vascular invasion and resection margin status. Most of these factors can be determined only after surgery. At this stage, several emerging liver inflammation score are potential indicators to predict the prognosis of liver cancer before surgery, including albumin-bilirubin grade (ALBI), platelet-albumin-bilirubin grade (PALBI), albumin-green score (ALICE), alpha fetoprotein combined fibrinogen to albumin ratio score (A-FAR), aspartate transaminase to platelet ratio index (APRL). This paper will summarize the progress of the predictive value of liver cancer patients.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Liver Inflammation Score, Grade, Prognosis

Copyright © 2023 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

肝癌是非常常见的恶性肿瘤之一,也是国内比较常见的与死亡有关的疾病。在原发性肝癌中,85%~90%为HCC [1]。HCC作为肝脏的一种原发性恶性肿瘤,是继肺癌之后全球癌症死亡相关的第二大原因。在我国,现在对肝细胞癌的治疗方法很多,包括根治疗法(如手术切除、肝移植、射频消融)和辅助疗法等,其中外科手术仍是可切除肝癌的首选治疗方法。尽管手术治疗术后的HCC患者其长期的生存率得到了显著提升,但总体预后仍不太理想,在非常大的程度上仍然遭受肝功能不全的限制,5年生存率低于40%。60%~70%的患者在手术后会复发出或者远处转移[2]。因此临床医学工作中迫切需要可靠、方便快捷的术前生物指标来预估患者术后的预后状况。本文就ALBI、PALBI、ALICE、A-FAR、APRL对预测肝癌术后患者的预后的预测价值做一综述。

2. 白蛋白 - 胆红素分级(ALBI)

2015年,Johnson [3]等人提出了白蛋白 - 胆红素(ALBI)分级,主要包括总胆红素和白蛋白, $ALBI = 0.66 \times \log_{10}(\text{Bilirubin}) - 0.085 \times (\text{Albumin})$,将 $ALBI \leq -2.60$ 定义为1级, $-2.60 < ALBI \leq -1.39$ 定义为2级, $ALBI > -1.39$ 定义为3级。之后全球多中心得以证实。

现阶段ALBI分级对肝癌患者远期预后的预测价值已被证实。Ma等在其一项回顾性研究中发现ALBI分级能够预测早期肝癌患者的OS。Chen R-C [4]等对806例HCC患者术后生存资料开展回顾性分析后获得证实ALBI分级与肝硬化水平有关,是总生存率的独立影响因素。HCC患者术前和术后的ALBI分级可作为肝切除术后复发和生存的评估工具。术前ALBI分级对预后的分层作用有助于选择从肝切除术中获益的患者,术后ALBI分级可具体指导术后监测和治疗。ChoWR [5]等对525例肝切除的HCC患者进行回顾性分析,指出肝切除术后1年时的ALBI2/3级是HCC患者RFS和OS的独立危险因素(HR = 3.0,

95%CI = 2.049~4.392, $P < 0.001$; HR = 3.246, 95%CI = 1.726~6.105, $P < 0.001$), 且术后 ALBI 分级预测 RFS 和 OS 的能力优于术前 ALBI 分级(术前 ALBI 分级仅是 OS 的独立预测因素)和 Child-Pugh 分级(术后 ALBI 分级预测 RFS 和 OS 的 ROC 曲线下面积大于 Child-Pugh 分级)。除此之外, Amisaki 等及 Li 等在实验中均发现, 术前、术后 ALBI 分级可以预测肝癌预后, 但术后 ALBI 分级发生恶化的肝癌术后复发率提升, 预后则更差。现阶段肝癌患者复发率仍比较高, 以 ALBI 分级来评估患者的肝功能, 预测分析远期预后以及术后效果是有效的。此外, 与 Child-Pugh 评分相比, ALBI 分级可以更加精确地将肝切除术的 HCC 患者的预后进行分层。

3. 血小板 - 白蛋白 - 胆红素分级(PALBI)

在 2015 年 Johnson PJ [6] 等首次提出以总胆红素及白蛋白建立的肝功能评估分级: 白蛋白 - 胆红素分级。大量研究已经证实了 ALBI 分级在 HCC 患者中的预后准确性[3]。HCC 常见于肝硬化患者, 而门静脉高压症是肝硬化患者计划手术方法时的一个关键因素[6] [7]。Cucchetti Alessandro [8] 等人在对 241 例肝硬化患者的资料分析后验证了这一点。考虑到门静脉高压的影响, 将血小板计数作为门静脉高压的标志纳入 ALBI, 并构建为新的预测模式即血小板 - 白蛋白 - 胆红素分级(PALBI) [9]。

有研究显示, 对于接受手术的 HCC 患者, PALBI 能够很好地评估肝功能[3]。一些研究甚至证实 PALBI 评分是预测 HCC 患者肝切除术后肝脏并发症和总生存率的客观指标[10]。Wang [11] 等回顾性分析了 489 例 HCC 患者发现, 术后更差的 PALBI 评分与 HCC 复发和长期生存相关。此外, 肿瘤大小、有无 MVI 和肝硬化与预后有关。还有一些研究显示, 血小板减少症作为门静脉高压症的间接指标, 与肝切除术后的不良预后显著相关。Wang [11] 等人根据 PALBI 评分的变化, 构建的预后模型发现由 PALBI 评分变化组成的模型能准确、客观地预测肝切除术后 HCC 患者的预后。

4. 白蛋白 - 吲哚菁绿评分(ALICE)

为了排除手术风险过高(主要是术后肝功能衰竭)的患者, 并根据肝实质功能制定手术范围, 切除前评估肝功能至关重要[12]。HCC 患者肝功能的标准评估工具是 CTP 评分和 ICGR15 测试。然而, 这两种方法都存在一些问题。CTP 分类包括主观因素(腹水、肝昏迷), 并使用非统计方式构建的连续变量的截断点。ICGR15 需要注射吲哚菁绿, 在临床实践中并不广泛可用。因此, Kokudo [13] 等人提出了 ALICE 评分, 纳入了两个术前变量, 即血清白蛋白水平和 ICGR15 值, 并确定了三个 ALICE 等级。

Russolillo [14] 等通过 ALICE 评分与 CTP 和 ALBI 评分的比较来评估术后结果的预测性能。结果显示, ALICE 系统能够预测总体发病率和腹水的术后风险。CTP 级患者可以根据 ALICE 和 ALBI 评分成功地重新分为两个亚组。CTP A 级的 ALICE 或 ALBI 评分为 1 级的患者具有更好的功能, 而且这些患者无一例出现术后肝功能衰竭。Hiraoka [15] 等人表明, ALBI 评分和 ALICE 分数之间有很好的相关性。此外, 肝功能衰竭和腹水的发生率随着 ALBI 和 ALICE 分级的增加而增加[14]。同时, Russolillo [14] 等的研究结果表明, ALICE 模型通过识别增加的风险等级, 允许对 ALBI 级患者进行分层。因此, ALICE 模型提供的数据更加详尽, 可能是计划进行高风险手术的首选评分。

5. 甲胎蛋白联合纤维蛋白原与白蛋白比值评分(A-FAR)

自 20 世纪 80 年代引入 AFP 以来, AFP 在医疗实践中的应用得到了迅速发展。王翊凯[16] 等通过对 845 例 HCC 患者的临床资料分析得出, 术前 AFP 水平是影响 HCC 患者预后的独立危险因素。纤维蛋白原作为肝脏合成的一种血浆糖蛋白, 被广泛认为与肝脏的硬化程度密切相关, 同时其也是重要的凝血因子。很多证据表明止血系统的级联激活在肿瘤的侵袭中具有关键性的病理生理作用, 纤维蛋白原也已

被证实是调节全身性炎症状态和诱导癌细胞的增殖和发展所必需的调控因子[17]。有研究发现高水平 Fib 的总体生存时间和无复发生存时间明显低于低水平 Fib, 差别具有统计学意义($P < 0.01$)。通过对 HCC 患者预后危险因素的单因素 COX 回归分析表明, Fib 可能与 HCC 患者的预后相关($P < 0.01$)。白蛋白作为评估术前营养状态的指标之一在临床上被广泛应用。近年来, 有证据表明血清白蛋白与多种肿瘤的预后密切相关[18]。

Zhang Lei [19]等研究发现高 FPR 与肝癌患者无复发生存期和总生存期显著相关。范龙飞[20]等在研究中指出, 低 FAR 和高 FAR 组的 5 年生存时间分别为 31 个月和 27 个月, 低 FAR 组的 HCC 患者可能比高 FAR 组术后更晚出现肿瘤的复发。通过单因素和多因素分析进一步证明了术前 FAR 的水平可以影响 HCC 患者的预后情况($P < 0.05$)。而且还发现 A-FAR2 分的 HCC 患者其总体生存率明显比 A-FAR0 分、A-FAR1 分低($P < 0.01$), 多因素分析也充分证实了 A-FAR 评分是影响 HCC 患者预后的独立危险因素($PFRS = 0.026, POS = 0.023$)。AFP 联合 FAR 比单纯的 AFP、FAR 在预测患者预后方面更具有指导意义。

6. 天冬氨酸转氨酶与血小板的比值指数(APRI)

全身性炎症反应的血液学成分已经被结合以形成基于炎症的预后评分来预测癌症存活。APRI 是指天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值的指数, 用来反应肝脏硬化程度, 由 Wai [21]等提出, 用来预测丙型肝炎患者肝纤维化和肝硬化的发生。

Raftopoulos 等[22]的研究显示, APRI 与乙型肝炎肝硬化程度也明显相关。同样, 术前天冬氨酸氨基转移酶(AST)-血小板比率指数(APRI)被认为是 HCC 患者肝切除术后肝功能衰竭的独立预后指标[23]。王越[24]等研究显示, APRI 是 HCC 患者术后并发症的独立影响因素, 且 APRI 是肝癌患者术后远期预后的影响因素。在 Cheng J. [25]的研究中, APRI 的最佳临界值设定为 9.5, COX 多因素回归分析提示 APRI 是 HCC 患者术后结局的危险因素, APRI 升高(>9.5)的肝癌患者肝功能较差, 术后并发症发生率明显增高, 术前 APRI 是预测 HCC 患者术后结局的有用生化指标。因而 APRI 作为预测肝纤维化的一个良好指标, 同时也是判断肝癌患者预后的独立影响因子, 具有重要的临床价值。

肝细胞癌的首选治疗方式是手术切除, 但由于肝细胞癌的预后收到很多因素的影响, 术后肝癌转移, 复发率仍较高, 对患者生存率造成严重影响。在这种趋势下, ALBI 分级、PALBI、ALICE、A-FAR、NLR、PLR、APRI 等新型的肝脏炎症分析指标, 相比于传统的指标, 更具有前沿性、准确性, 在预测分析肝癌预后方面更具优势, 能够筛查出高危的肝癌患者, 从而制定出个性化的治疗方案, 延长生存期。因而, 将这些指标进行有效结合, 可大大提高肝癌患者预后的预测效能, 更好的指导临床工作。

参考文献

- [1] Corwin, M.T., Lee, A.Y., et al. (2017) Nonstandardized Terminology to Describe Focal Liver Lesions in Patients at Risk for Hepatocellular Carcinoma: Implications Regarding Clinical Communication. *American Journal of Roentgenology*, **210**, 85-90. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18416>
- [2] Ao, L., Song, X.K., Li, X.Y., Tong, M.S., et al. (2016) An Individualized Prognostic Signature and Multi-Omics Distinction for Early Stage Hepatocellular Carcinoma patients with Surgical Resection. *Oncotarget*, **7**, 24097-24110. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8212>
- [3] Johnson, P.J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., et al. (2014) Assessment of Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 550-558. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151>
- [4] Chen, R.C., Cai, Y.J., Wu, J.M., Wang, X.D., Song, M., et al. (2016) Usefulness of Albumin-Bilirubin Grade for Evaluation of Long-Term Prognosis for Hepatitis B-Related Cirrhosis. *Journal of Viral Hepatitis*, **24**, 238-245. <https://doi.org/10.1111/jvh.12638>
- [5] Cho, W.R., Hung, C.H., Chen, C.H., Lin, C.C., Wang, C.C., et al. (2020) Ability of the Post-Operative ALBI Grade to

- Predict the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma after Curative Surgery. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 7290. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64354-0>
- [6] Chan, A.W.H., Kumada, T., Toyoda, H., Tada, T., Chong, C.C.N., *et al.* (2016) Integration of Albumin-Bilirubin (ALBI) Score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) System for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **31**, 1300-1306. <https://doi.org/10.1111/jgh.13291>
- [7] Chan, A.W.H., Leung, H.H.W., Chong, C.C.N. and Chan, S.L. (2016) Validating the ALBI Grade: Its Current and Future Use in HCC Prognostication. *Journal of Hepatology*, **66**, 661-663. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.037>
- [8] Cucchetti, A., Ercolani, G., Vivarelli, M., Cescon, M., Ravaioli, M., *et al.* (2009) Is Portal Hypertension a Contraindication to Hepatic Resection? *Annals of Surgery*, **250**, 922-928. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b977a5>
- [9] Takemura, N., Takemura, N., Aoki, T., Hasegawa, K., Kaneko, J., *et al.* (2019) Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma after Perioperative Management of Portal Hypertension. *The British Journal of Surgery*, **106**, 1066-1074. <https://doi.org/10.1002/bjs.11153>
- [10] Sonohara, F., Yamada, S., Tanaka, N., Tashiro, M., Sunagawa, Y., *et al.* (2019) Comparison of Non-Invasive Liver Reserve and Fibrosis Models: Implications for Surgery and Prognosis for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, **49**, 1305-1315. <https://doi.org/10.1111/hepr.13400>
- [11] Wang, Z.X., Wang, Z.X., Peng, W., Zhang, X.Y., Wen, T.F., *et al.* (2021) Prognostic Significance of Postoperative Change of PALBI Grade for Patients with Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy. *Medicine*, **100**, e24476. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024476>
- [12] Zou, H., Wen, Y., Yuan, K., Miao, X.Y., Xiong, L., *et al.* (2017) Combining Albumin-Bilirubin Score with Future Liver Remnant Predicts Post-Hepatectomy Liver Failure in HBV-Associated HCC Patients. *Liver International*, **38**, 494-502. <https://doi.org/10.1111/liv.13514>
- [13] Kokudo, T., Kokudo, T., Hasegawa, K., Amikura, K., Uldry, E., *et al.* (2016) Assessment of Preoperative Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma—The Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) Grade. *PLOS ONE*, **11**, e0159530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159530>
- [14] Russolillo, N., Forchino, F., Conci, S., Mele, C., Langella, S., *et al.* (2019) Validation of the Albumin-Indocyanine Green Evaluation Model in Patients with Resected Hepatocellular Carcinoma and Comparison with the Albumin-Bilirubin Score. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **26**, 51-57. <https://doi.org/10.1002/jhbp.597>
- [15] Hiraoka, A., Kumada, T., Kudo, M., Hirooka, M., Tsuji, K., *et al.* (2017) Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer*, **6**, 204-215. <https://doi.org/10.1159/000452846>
- [16] Wang, Y.K., Bi, X.Y., Li, Z.Y., Zhao, H. and Zhao, J.J. (2017) A New Prognostic Score System of Hepatocellular Carcinoma following Hepatectomy. *Chinese Journal of Oncology*, **39**, 903-909. (In Chinese)
- [17] Ridker, P.M., Howard, C.P., Walter, V., Everett, B., Libby, P., *et al.* (2012) Effects of Interleukin-1 β Inhibition with Canakinumab on Hemoglobin A1c, Lipids, C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Fibrinogen: A Phase IIb Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*, **126**, 2739-2748. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556>
- [18] 刘益民, 贾坤林, 徐翠容, 蒋叙川, 赖永才. 血清白蛋白、前白蛋白水平对非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(2): 232-235.
- [19] Zhang, L., Chen, Q.G., Li, S.Q., Zhang, J., Min, Q.H., *et al.* (2018) Preoperative Fibrinogen to Prealbumin Ratio as a Novel Predictor for Clinical Outcome of Hepatocellular Carcinoma. *Future Oncology*, **15**, 13-22. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0376>
- [20] 范龙飞, 刘双池, 段家康, 秦中强, 谈焱. 甲胎蛋白联合纤维蛋白原与白蛋白比值评分系统在肝细胞癌预后中的应用价值[J]. 牡丹江医学院学报, 2020, 41(4): 10-14. <https://doi.org/10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2020.04.003>
- [21] Wai, C.T., Greenson, J.K., Fontana, R.J., Kalbfleisch, J.D., Marrero, J.A., *et al.* (2003) A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, **38**, 518-526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
- [22] Raftopoulos, S.C., George, J., Bourliere, M., Rossi, E., de Boer, W.B., *et al.* (2011) Comparison of Noninvasive Models of Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Hepatology International*, **6**, 457-467. <https://doi.org/10.1007/s12072-011-9296-5>
- [23] 麦荣云, 曾洁, 叶甲舟, 等. 术前天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数预测原发性肝癌肝切除术后肝衰竭的价值[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(1): 61-67. <https://doi.org/10.16781/j.0258-879x.2019.01.0061>
- [24] 王越, 刘学民, 王博, 等. 术前天冬氨酸转氨酶/血小板比值指数对肝细胞癌患者手术切除后并发症的预测价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(5): 289-293. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.05.001>

- [25] Cheng, J.W., Zhao, P., Liu, J.B., Liu, X. and Wu, X.L. (2016) Preoperative Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI) Is a Predictor on Postoperative Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **95**, e5486
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005486>