

炎症营养相关指标与肝癌预后相关性研究进展

解安达¹, 戴勇^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院普外科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年2月29日; 发布日期: 2024年3月8日

摘要

肝细胞癌(HCC), 是肝脏上皮恶性肿瘤中最常见的病理类型, 在全球发病率和死亡率很高。近年来, 营养不良问题长期被临床医师忽视, 严重影响肝癌患者的预后及转归。炎症和营养相关指标检测计算简单快捷, 与多种癌症的预后相关。不同患者个体间营养状况、全身炎症免疫反应的差异, 致使其预后结局不尽相同。本文综述了炎症和营养相关指标对肝癌肝切除术后患者预后的预测价值等相关方面的研究现状与进展。

关键词

肝细胞癌, 肝切除术, 预后, 全身炎症反应指数, 预后营养指数, 系统免疫炎症指数, 那不勒斯预后评分

Progress in the Study of the Correlation between Inflammation-Nutrition-Related Indexes and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma

Anda Xie¹, Yong Dai^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Feb. 29th, 2024; published: Mar. 8th, 2024

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC), the most common pathological type of epithelial malignancy of

*通讯作者。

文章引用: 解安达, 戴勇. 炎症营养相关指标与肝癌预后相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 79-84.

DOI: 10.12677/acm.2024.143668

the liver, has a high global morbidity and mortality rate. In recent years, malnutrition has long been neglected by clinicians, which seriously affects the prognosis and regression of hepatocellular carcinoma patients. Inflammation- and nutrition-related indexes, as an easy-to-detect indicator, have been shown to affect the prognosis of many cancers. Differences in nutritional status and systemic inflammatory immune response among different patients lead to different prognostic outcomes. This article reviews the current status and progress of research on the predictive value of inflammation- and nutrition-related indicators on the prognosis of patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Hepatectomy, Prognosis, Systemic Inflammation Response Index, Prognostic Nutritional Index, Systemic Immune Inflammation Index, Naples Prognostic Score

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. 引言

原发性肝癌(Primary Liver Cancer, PLC)是全球最常见的恶性肿瘤之一。2020年最新研究结果表明, PLC在全球新发癌症病例中位居第六, 癌症死亡病例中位居第三[1]。在我国, PLC患者的总发病例数和死亡例数约占全球总例数的50% [2]。肝细胞癌(HCC)患者约占全球PLC患者总数的75%~85% [3], 在我国高达90%左右。HCC具有高发生率和高病死率的特点, 是影响人们生命和健康的重大隐患[4]。近年来, 营养状态及炎症反应指标的变化在肝癌预后预测方面的作用越来越明显, 具有重要的评估价值。本文综述炎症标志物、营养指标与肝癌预后相关性的研究进展, 以期为临床治疗及研究提供参考。

2. HCC及营养和炎症相关生物标志物

HCC是最常见的一种病理类型, 恶性程度高, 总体预后较差, 有“癌中之王”的称号。其发病隐匿, 患者在亚临床前期往往没有明显临床症状与体征, 通常大约10个月, 因此临床上也难以发现, 一般在症状出现后4~6个月内即告死亡, 故HCC患者的预后不佳。

大量研究表明, 机体全身炎症免疫反应是肿瘤生长进程中的重要因素, 被认为是癌症的第七大标志[5]。营养不良会加重免疫系统负荷, 提高癌症转移复发的几率。在癌症中, 炎症反应增加机体产生活性氧、活性氮等物质, 会破坏蛋白质和脂质, 导致其功能障碍。全身炎症及免疫反应与肿瘤产生、发展、转移、预后之间有密切的联系。肿瘤相关炎症指标是判断癌症患者预后的重要指征。血清中性粒细胞数值愈高提示机体发生炎症反应愈重, 还影响癌症的预后结局[6]。淋巴细胞是机体参与免疫反应的细胞基础, 其数目愈多, 提示机体细胞免疫应答抗癌能力愈强, 淋巴细胞参与调节体内癌症免疫微环境中肿瘤细胞的生长与繁殖[7], 被普遍认为是机体全身免疫炎症反应的重要因子。血清白蛋白和总胆固醇反映人体营养状况[8], 与营养不良的程度有很强的关联性[9]。白蛋白数值的高低, 不但能体现患者的营养储备功能, 还能体现患者全身炎症反应的状况[10]。研究表明, 白蛋白水平影响癌症患者的预后, 术前白蛋白水平与癌症患者预后呈负相关[11]。胆固醇约占细胞膜脂质成分的20%以上, 参与调节细胞膜的流动性和细胞膜蛋白质的活性, 与癌症的产生和进程有内在联系[12]。

3. 炎症反应相关指标与肝癌预后相关性

炎症被认为是恶性肿瘤的标志之一, 患者机体局部及全身的炎症反应对恶性肿瘤的进展起到明显促进作用。慢性炎症通过破坏机体免疫微环境对恶性肿瘤的产生、恶化及转移提供有力条件。乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)的长期慢性感染与 HCC 的发生关系密切, 若没有根除, 其中有些患者可进展为肝纤维化、肝硬化、失代偿期肝硬化和肝癌[13]。全身炎症反应指数(Systemic Inflammation Response Index, SIRI)、系统免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)等均能全面反应机体炎症免疫状态, 可评估肝癌患者预后, 为做出准确的临床决策提供依据。

3.1. SIRI 与肝癌预后的相关性

SIRI 的计算公式为: 外周血中性粒细胞计数 \times 单核细胞计数/淋巴细胞计数, 是 2016 年由 Qi 等人首先提出并建立的一种新型炎性反应指数[14], 最早被应用于评估胰腺癌患者的预后。近期的研究表明[15], SIRI 可被用于预测结直肠癌患者的预后。有研究阐释了 SIRI 与乳腺癌之间的关系[16], SIRI 阈值为 0.80 时, 低 SIRI 的乳腺癌患者, 术后无病生存时间和总生存时间要长。Zhao 等人的研究中[17], 利用 SIRI 评估肝细胞癌的预后及其与免疫细胞的关系, 结果表明 SIRI 可用于评估肿瘤微环境中促癌炎症因子的存在, 并可以预测靶向治疗和免疫治疗的功效。目前国内关于 SIRI 对肝癌肝切除术后患者预后的研究较少, 张劲夫等人的 SIRI 对肝癌切除术后病人生存预测的研究中[18], SIRI ≤ 1.335 组患者的预后较好, SIRI 被证明为肝癌术后预后的独立危险因素, 高水平 SIRI 将严重影响肝癌肝切除术后患者的生存结局。更多相关性有待更进一步前瞻性研究。

3.2. SII 与肝癌预后的相关性

SII 计算公式为: 血小板计数 \times 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。SII 简单易得, 且便于计算, 已有研究表明在多种胃肠道恶性肿瘤预后的效果评价中具有重要意义[19]。2014 年由 Hu 等人首次提出并证实 SII 是肝癌患者预后的强力预测指标, PLC 患者肝切除术前 SII $> 330 \times 10^9$ 提示肝癌早期复发的可能性较大、生存时间更短[20]。Hongyuan 等人在 2018 年的研究发现, 当患者术前 SII ≥ 226 时, HCC 肝移植患者的预后越差。随后 2021 年 Xu 等的回顾性研究表明, 术前 SII 值可作为 HCC 肝切除术后患者急性肾损伤的独立预测因子[21]。通过回顾 SII 与肝癌预后的相关研究, 我们发现较高的 SII 表示机体炎症反应活跃, 预后较差。综上所述, SII 与 HCC 患者预后不佳有紧密的联系, 可以利用其临界值在术前进行筛查, 综合判断患者全身炎症免疫状态, 更好地评估肝癌患者的预后。

4. 营养相关指标与肝癌预后相关性

营养不良是 HCC 常见的并发症, 由于肝功能的异常诱发患者胃肠道反应恶心呕吐等使得 HCC 患者营养不良的发生率较高。在术前检测营养相关指标, 是有效预测 HCC 患者肝切除术后预后的重要途径。那不勒斯预后评分(Naples Prognostic Score, NPS)、预后营养指数(Prognostic Nutritional Index, PNI)等均能全面反映机体全身营养状态, 评估肝癌患者的预后, 为指导临床治疗提供参考。

4.1. NPS 评分与肝癌预后的相关性

NPS 评分, 是 2017 年由意大利医学家 Galizia 等人提出的一种基于营养状况和炎症反应相关指标预测患者生存结局的综合评分系统[22], 整合了多种生物标志物, 由血清白蛋白、总胆固醇水平、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和淋巴细胞/单核细胞(LMR)联合进行计算。胆固醇是细胞膜的重要组成部分, 血清中胆固醇水平越低, 则细胞膜及细胞表面受体的流动性越差, 从而导致跨细胞膜的信号转导功能减弱, 导致免疫活性细胞通过细胞膜而杀灭癌细胞的能力降低。研究显示, NPS 评分已被证实与食管癌[23]、

胰腺癌[24]等多种恶性肿瘤的预后相关, NPS 越高者预后越差。研究发现[25], NPS 评分较高的 HCC 患者肝功能差、肿瘤分期晚、且手术中更易出血。Kaplan-Meier 生存曲线显示, NPS 值越高的患者总生存率 OS 和无复发生存率 RFS 越低, 是影响 OS 和 RFS 的独立危险因素。

4.2. PNI 与肝癌预后的相关性

PNI 最早由 Onodera [26]等提出并用于评估胃肠道恶性肿瘤患者的营养状态, 通过患者血清白蛋白水平和淋巴细胞计数得到。其计算公式为: 血清白蛋白计数 + 5 × 淋巴细胞计数。健康人血清白蛋白占血清蛋白的一半以上, 白蛋白由肝实质细胞产生, 长期慢性肝病致肝脏慢性炎症和纤维化, 肝功能减退导致白蛋白合成减少。血清白蛋白水平低与肿瘤的炎症反应增加有关[27]。有研究表明, HCC 患者血清中白蛋白水平与肿瘤数目、肿瘤大小、AFP 水平和门静脉受侵的发生率呈负相关[28]。吴光柳[29]等通过 Meta 分析综合评估 PNI 水平与肝癌肝切除患者预后之间的关系, 结果表明, PNI 与肝癌肝切除术患者的总生存期(Overall Survival, OS)和无复发生存期(Recurrence Free Survival, RFS)密切相关, 低 PNI 患者的 OS 和 RFS 均短于高 PNI 病人, PNI 是影响肝癌肝切除术患者 OS 和 PFS 的独立因素, 具有较高的预测价值。HCC 患者术前 PNI 低代表其营养免疫状态相对较差, 而患者营养不良和免疫功能失调会导致机体产生氧化应激的风险增加, 在 HCC 进展演变的过程中发挥至关重要的作用。HCC 患者围手术期营养不良与肝切除术后并发症的发生率和病死率密切相关, 因此, 在临床上, 对术前评估 PNI 较低的患者, 可在术前给予肠内或肠外营养支持治疗, 以改善患者肝切除术后的预后。

5. 讨论

综上所述, HCC 是一种营养不良发生率很高的消耗性疾病, 当机体不足以为肿瘤细胞的快速增殖提供丰富的营养时, 肿瘤细胞对机体的破坏会加速, 而肿瘤微环境中涉及的全身免疫炎症反应也会增加 HCC 的进程。通过有效评估并改善 HCC 患者术前的全身炎症反应和营养状况, 可改善肝切除术后患者的预后。与甲胎蛋白 AFP 等相比, 炎症标志物简单易得, 通过常规入院化验检查结果即可计算得出。综合了多种生物标志物的炎症的营养相关指标在肝癌患者预后的研究中取得了一定进展。因此, 早期准确评估肝癌肝切除术后患者预后对实施早期的精准干预尤为关键, 可有助于减少疾病进展, 降低患者病死率, 延长患者生存时间等。

参考文献

- [1] 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>
- [2] Zheng, R., Qu, C., Zhang, S., *et al.* (2018) Liver Cancer Incidence and Mortality in China: Temporal Trends and Projections to 2030. *Chinese Journal of Cancer Research*, **30**, 571-579. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.01>
- [3] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., *et al.* (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [4] Tanizaki, J., Haratani, K., Hayashi, H., *et al.* (2018) Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.030>
- [5] Marquardt, J.U. and Thorgeirsson, S.S. (2014) SnapShot: Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell*, **25**, 550-550.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.04.002>
- [6] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [7] Hendry, S., Salgado, R., Gevaert, T., *et al.* (2017) Assessing Tumor Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Prac-

- tical Review for Pathologists and Proposal for A Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma *in Situ*, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Advances in Anatomic Pathology*, **24**, 235-251. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000162>
- [8] Huang, H., Zhang, L., Chen, D., *et al.* (2019) Validation of Prognosis Value of Cumulative Prognostic Scores Based on Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Albumin Levels in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of Cancer*, **10**, 35-42. <https://doi.org/10.7150/jca.26637>
- [9] Onate-Ocana, L.F., Aiello-Crocifoglio, V., Gallardo-Rincon, D., *et al.* (2007) Serum Albumin as a Significant Prognostic Factor for Patients with Gastric Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **14**, 381-389. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9093-x>
- [10] McMillan, D.C. (2009) Systemic Inflammation, Nutritional Status and Survival in Patients with Cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **12**, 223-226. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832a7902>
- [11] Lien, Y.C., Hsieh, C.C., Wu, Y.C., *et al.* (2004) Preoperative Serum Albumin Level Is a Prognostic Indicator for Adenocarcinoma of the Gastric Cardia. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **8**, 1041-1048. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2004.09.033>
- [12] Zhang, G., Zhang, D., Wu, J., *et al.* (2018) Low Serum Levels of Pre-Surgical Total Cholesterol Are Associated with Unfavorable Overall Survival in Patients with Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Laboratory*, **64**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170823>
- [13] 万妍, 刘芳, 郭闪, 等. 非肝硬化乙型肝炎病毒相关肝细胞癌的转录组测序及其对患者生存的影响[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(5): 811-820.
- [14] Qi, Q., Zhuang, L., Shen, Y., *et al.* (2016) A Novel Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Predicting the Survival of Patients with Pancreatic Cancer after Chemotherapy. *Cancer*, **122**, 2158-2167. <https://doi.org/10.1002/cncr.30057>
- [15] Cao, Y., Zheng, X., Hu, Y., *et al.* (2023) Levels of Systemic Inflammation Response Index Are Correlated with Tumor-Associated Bacteria in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05602-9>
- [16] 朱梦柳, 陈力, 孔祥溢, 等. 全身炎症反应指数(SIRI)在乳腺癌患者中的临床意义和预后价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(3): 442-450.
- [17] Zhao, M., Duan, X., Mi, L., *et al.* (2022) Prognosis of Hepatocellular Carcinoma and Its Association with Immune Cells Using Systemic Inflammatory Response Index. *Future Oncology*, **18**, 2269-2288. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1087>
- [18] 张劲夫, 范正军, 梁润威, 等. 术前 SIRI 和 PLR 对肝癌切除术后病人生存预测价值分析[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(2): 210-218. <https://doi.org/10.19538/J.Cjps.Issn1005-2208.2018.02.21>
- [19] 李婵, 吴远鹏, 吴吉进, 等. SIRI 预测恶性实体肿瘤预后的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(3): 252-254.
- [20] Hu, B., Yang, X.R., Xu, Y., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [21] Xu, J., Hu, S., Li, S., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index predicts Postoperative Acute Kidney Injury in Hepatocellular Carcinoma Patients After Hepatectomy. *Medicine*, **100**, e25335. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025335>
- [22] Galizia, G., Lieto, E., Auricchio, A., *et al.* (2017) Naples Prognostic Score, Based on Nutritional and Inflammatory Status, Is an Independent Predictor of Long-Term Outcome in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, **60**, 1273-1284. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000961>
- [23] 闫可, 魏菡怡, 沈文斌, 等. 那不勒斯预后评分对临床 III 期食管癌患者预后的预测价值[J]. 天津医药, 2022, 50(4): 408-413.
- [24] Nakagawa, N., Yamada, S., Sonohara, F., *et al.* (2020) Clinical Implications of Naples Prognostic Score in Patients with Resected Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, 887-895. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08047-7>
- [25] Wang, D., Hu, X., Xiao, L., *et al.* (2021) Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index Predict the Prognosis of Patients with HCC. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 421-427. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04492-7>
- [26] Buzby, G.P., Mullen, J.L., Matthews, D.C., *et al.* (1980) Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery. *The American Journal of Surgery*, **139**, 160-167. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(80\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(80)90246-9)
- [27] Liu, J., Dai, Y., Zhou, F., *et al.* (2016) The Prognostic Role of Preoperative Serum Albumin/Globulin Ratio in Patients

- with Bladder Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **34**, 484.e1-484.e8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.05.024>
- [28] Carr, B.I. and Guerra, V. (2017) Serum Albumin Levels in Relation to Tumor Parameters in Hepatocellular Carcinoma Patients. *The International Journal of Biological Markers*, **32**, 391-396. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000300>
- [29] 吴光柳, 周小英, 杨雪梅, 等. 预后营养指数评估原发性肝癌肝切除病人预后的 Meta 分析[J]. 循证护理, 2024, 10(3): 392-395.