

白蛋白 - 胆红素列线图对肝癌术后患者无瘤生存率的影响

虞旭东*, 童秀萍, 龚俊平, 洪小飞, 雷鑫明

义乌市中心医院, 浙江 义乌

收稿日期: 2022年8月14日; 录用日期: 2022年9月4日; 发布日期: 2022年9月16日

摘要

目的: 探讨白蛋白 - 胆红素列线图对肝癌术后患者无瘤生存率的影响。方法: 搜集本院肝癌手术患者, 通过Kaplan-Meier方法和对数秩检验方法比较无瘤生存率(DFS), 建立白蛋白 - 胆红素列线图判断其预测价值。结果: 白蛋白 - 胆红素评分可作为肝癌患者术后无瘤生存率的独立危险因素且列线图C-指数为0.645。结论: 白蛋白 - 胆红素列线图对于肝癌无瘤生存率具有预测作用, 可在临床工作中提供指导。

关键词

白蛋白 - 胆红素, 列线图, 肝癌, 影响

Effect of Albumin-Bilirubin Nomogram on Tumor Free Survival in Patients with Liver Cancer after Operation

Xudong Yu*, Xiuping Tong, Junping Gong, Xiaofei Hong, Xinming Lei

Yiwu Central Hospital, Yiwu Zhejiang

Received: Aug. 14th, 2022; accepted: Sep. 4th, 2022; published: Sep. 16th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the effect of Albumin-Bilirubin nomogram on the tumor free survival rate of patients with liver cancer after operation. **Methods:** Collect patients with liver cancer in our hospital, compare tumor free survival (DFS) by Kaplan Meier method and log rank test, and establish Albumin-Bilirubin nomogram to judge its predictive value. **Results:** Albumin-Bilirubin score can

*通讯作者。

文章引用: 虞旭东, 童秀萍, 龚俊平, 洪小飞, 雷鑫明. 白蛋白-胆红素列线图对肝癌术后患者无瘤生存率的影响[J]. 世界肿瘤研究, 2022, 12(4): 205-210. DOI: 10.12677/wjcr.2022.124028

be used as an independent risk factor for tumor free survival in patients with liver cancer, and the C-index of nomogram is 0.645. Conclusion: Albumin-Bilirubin nomogram can predict the tumor free survival rate of liver cancer and provide guidance in clinical work.

Keywords

Albumin-Bilirubin, Nomogram, Hepatocellular Carcinoma, Influence

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

肝癌非常常见，目前仍以手术治疗为主，然而由于其恶性程度较高，预后极差，故在临床工作中，良好的肝癌预后指标显得各位重要。

目前较为热门的肝癌评分是白蛋白 - 胆红素评分，该评分主要的作用是较为精准的表达出肝功能储备情况，且受外界影响因素较少。众所周知，列线图是预测肿瘤患者重要工具[1] [2]，具有简单、直观及精确度高等特点，是预测癌症及其并发症的良好工具，并且表现出比其他评分系统更好的性能特征，在科研工作中，通过 Kaplan-Meier 方法和对数秩和检验方法，并以单因素及多因素分析使用 Cox 比例风险模型统计具有统计学意义的因素，将这些因素集合在一起建立列线图。用校准曲线及一致性指数(C-指数)评估列线图模型的预测性能。然而有关白蛋白 - 胆红素列线图的建立的研究较少，因此，本研究在结合国内外研究的基础上，并结合我院自身情况，评价白蛋白 - 胆红素列线图对肝癌术后患者无瘤生存率的影响。

2. 资料与方法

搜集 2010 年 1 月至 2020 年 12 月本院肝癌术后患者的病理资料，每个患者签署知情同意书。排除标准：1) 继发于其他恶性肿瘤的肝癌；2) 合并有其他恶性肿瘤和血液系统疾病；3) 合并有严重的重要器官损害；4) 随访过程中因意外事故等死亡的病例。收集患者血常规，生化，凝血功能等指标，根据白蛋白 - 胆红素评分计算公式为： $-0.085 \times (\text{albumin g/l}) + 0.66 \times \lg (\text{TBil } \mu\text{mol/l})$ 算出评分。对每个患者严密进行随访，搜集各个指标。

将所有数据收集，通过 Kaplan-Meier 方法和对数秩检验方法比较无瘤生存率(DFS)。用校准曲线及一致性指数(C-指数)评估列线图模型的预测性能。所有统计学分析均使用 SPSS 22 和 R 进行。

3. 结果

3.1. 无瘤生存率的影响因素

通过单因素及多因素分析可得出，白蛋白 - 胆红素评分是患者术后无瘤生存率的独立危险因素($P < 0.05$)。详见表 1。

3.2. 无瘤生存率列线图

根据多因素分析的结果，我们将影响 HCC 患者无瘤生存率的三个独立危险因素用 R 软件绘制了列线图(见图 1)，用 C-指数验证列线图的预后性能(图 1)，C-指数为 0.645。Kaplan-Meier 曲线图(图 2)和时间依赖性受试者工作特征(tdROC)曲线图(图 3)，均提示白蛋白 - 胆红素对于无瘤生存率具有预测作用。

Table 1. Univariate and multivariate analysis of clinicopathological data of PHCC patients
表 1. PHCC 患者临床病理资料的单因素及多因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)
肿瘤大小(cm)	0.001*	1.754 (1.302~2.372)		
侵袭转移	0.004*	1.798 (1.222~2.646)		
肿瘤分级	0.045*	1.411 (1.006~1.981)		
肿瘤数目	0.021*	1.597 (1.063~2.397)		
白蛋白 - 胆红素评分	0.000*	2.059 (1.518~2.787)	0.000*	1.943 (1.421~2.645)

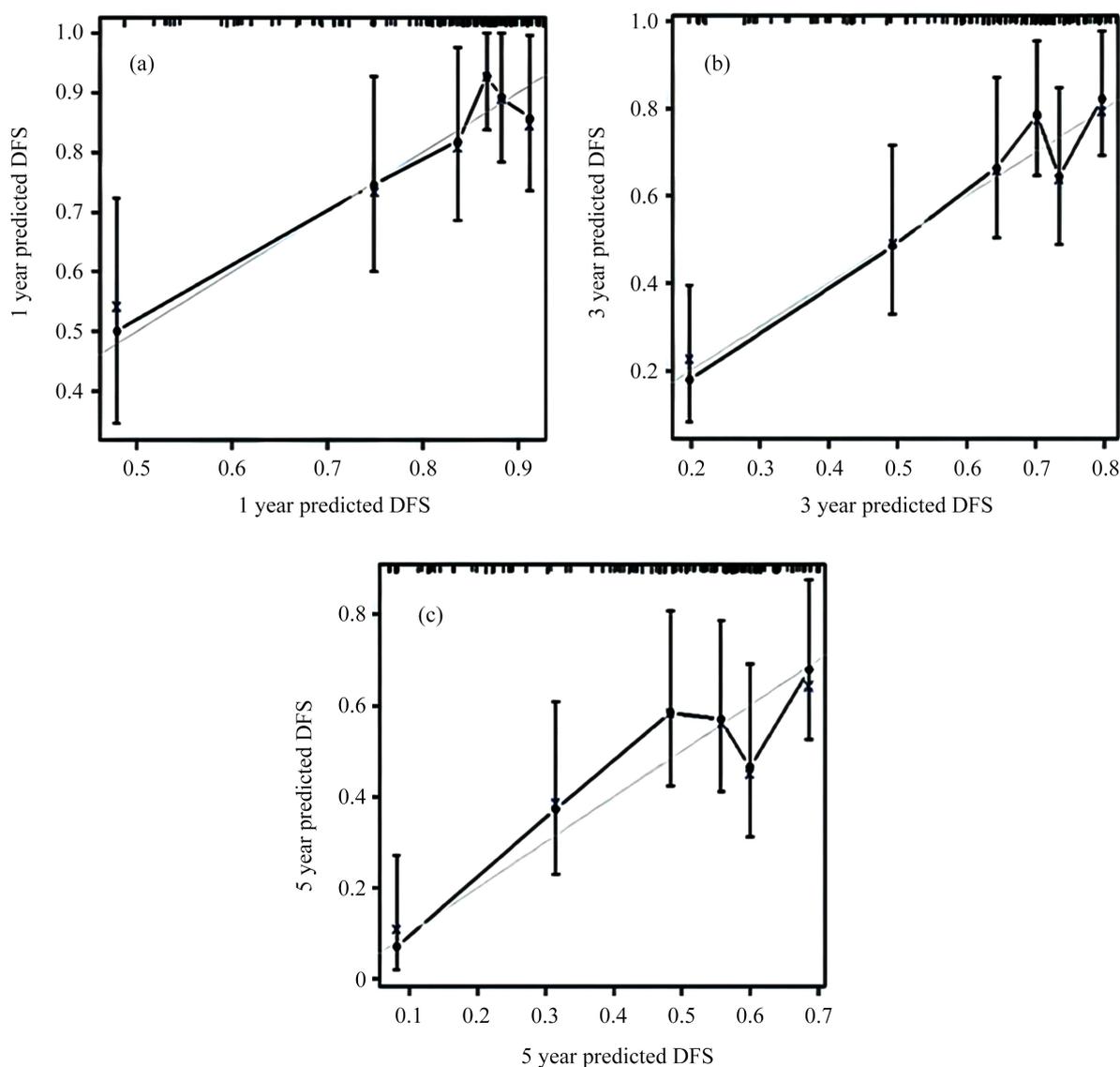


Figure 1. Nomogram of tumor free survival rate of HCC patients

图 1. HCC 患者无瘤生存率列线图

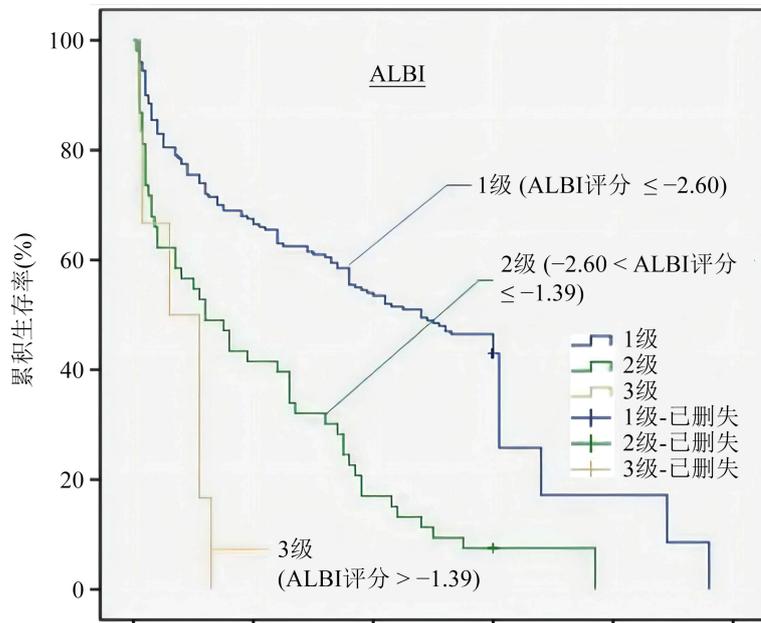


Figure 2. Kaplan meier curve

图 2. Kaplan-meier 曲线图

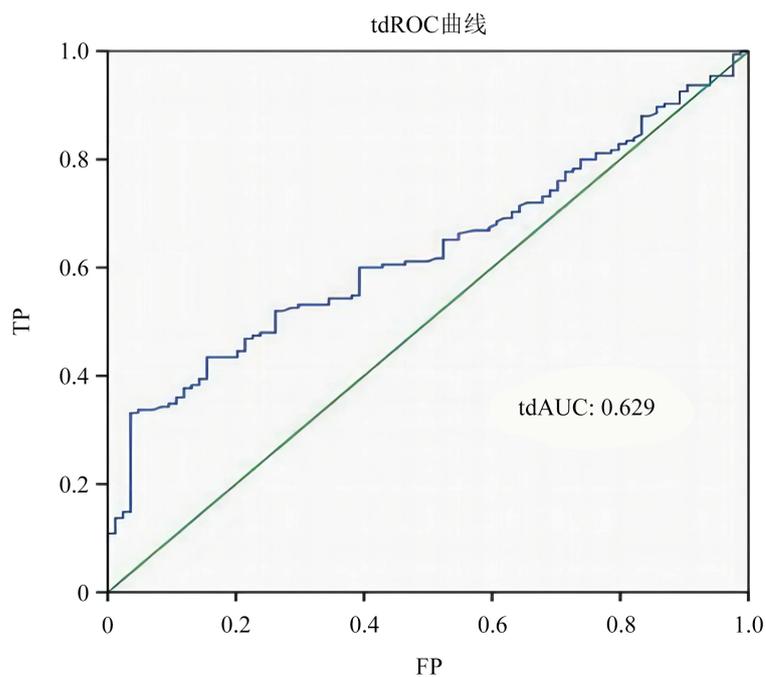


Figure 3. tdROC curve

图 3. tdROC 曲线图

4. 讨论

肝癌作为肝硬化的终末期并发症，由于肝癌的发病率高，转移早，预后差，故肝癌患者往往有着焦虑和抑郁的情绪，特别是早期肝癌的患者，在治疗期间因为疾病本身、手术大等原因，较容易出现各种并发症，这样就严重影响此类患者的预后。目前来说，对于肝癌的患者，预后的指标是非常重要的。

术前肿瘤标志物的检测由于其极大的方便性和可接受性而在临床实践中被广泛使用,术前血清肿瘤标志物长期以来被用作肝癌的预后指标。然而最近,由于更多的预测指标,尤其是基因检测的应用,血清肿瘤标志物的作用被低估了。血清肿瘤标志物通常用作术后化疗效果的参考。根据现行指南,AFP对肝癌预后和治疗效果中最重要的血清肿瘤标志物。然而,其他血清肿瘤标志物也具有重要意义。一些研究发现,多种肿瘤标志物的联合检测可以提高肝癌的早期检测率。在这些研究中,根据临床病理学和随访数据,对735名II期和III期肝癌患者进行了登记和分析。我们证实了肿瘤标志物与临床病理参数之间的关联,这与先前研究的结果一致。此外,根据术前增加的肿瘤标志物的数量对患者进行评分。该研究还阐述了不同分数组和临床病理学变量之间的关系,并得出结论分数越高,生存率越差。更重要的是,我们观察到,分数为3和4的II期患者的总生存时间短于分期为0的III期患者,这一差异具有统计学意义。许多研究都集中在I至III期CRC的血清肿瘤标志物中。荣等人分析了472例肝癌患者,发现术前AFP是CSS和DFS的独立预后因素,CA19-9对CSS和DFS也有预后价值。招募237名患者的另一项研究发现,AFP可预测OS(HR 2.50, 95%CI 1.17~5.36, P = 0.02)和DFS(HR 1.78, 95%CI 1.02~3.13, P = 0.04),Gao等人分析了血清肿瘤标志物(包括CEA, CA19-9, CA72-4和CA125)与临床病理因素的关系,提示多种术前肿瘤标志物的联合可以提高肝癌的早期诊断和治疗水平。另外Ning等人发现,联合检测血清肿瘤标志物不仅可用于肝癌的诊断,也可用于胃癌。日本和美国的一项研究关注术前和术后AFP水平,结果表明术后AFP升高(风险比,2.0;95%CI,1.1~3.5)的RFS短于术后CEA[(HR, 0.77);95%CI, 0.45~1.30]。另一项创新研究表明,I期和II期肝癌的术前AFP临界点应为2.35 ng/mL。近年来,许多研究已经开始探索术后肿瘤标志物的意义。日本的一项研究表明,在IV期肝癌的R0切除术后,AFP后和CA-19之后的组合可以预测复发的风险。此外Araujo RL等人研究结果显示术后CEA ≥ 15 ng/ml强烈表明切除结肠肝转移后复发。可以看出,血清肿瘤标志物在预测CRC的预后方面具有重要价值,我们仍需要挖掘更多数据并进行更多研究以显示其价值。

目前众多学者提出各种关于肝癌预后指标的研究,并制定相应的评分系统来预测肝癌的预后,但真正运用在临床工作中的效果确实不佳。近年来,有学者发现白蛋白-胆红素评分评估肝功能储备的良好模型,但是将白蛋白-胆红素评分与肝脏肿瘤联系在一起,相关报道较少。但现在已经明确的是,肝癌的预后的指标是患者肿瘤生存期及无进展生存期[3][4]。故本研究提出假说:白蛋白-胆红素评分是否决定患者的无瘤生存期,并结合既往国内外研究,探讨两者之间的关系。

目前已经明确的影响肝癌患者预后的独立的危险因素有肿瘤大小,肿瘤性质及肿瘤的侵袭性。这是因为肿瘤直径越大,损害肝脏功能的面积就越大,这样一来正常肝脏组织会随着肿瘤直径的增大而减少,导致肝功能的下降,久而久之,剩余的肝脏在超负荷的情况下工作,会引起爆发性肝衰竭,进而导致肿瘤的复发,影响患者生活质量[5]。另外,肿瘤的性质和肿瘤的侵袭性也是已经明确的危险因素,顾名思义,肿瘤的恶性程度与患者肿瘤的病理性质相关,病理性质越差,肿瘤恶性程度高,转移性强,这样严重影响患者生存期[6]。同样的道理,侵袭性高意味着转移性强,同样影响患者的预后。

白蛋白-胆红素评分由两个非常重要的指标:白蛋白及胆红素组成,而目前白蛋白的作用已经研究的较为透彻,作为营养状况的直接反应指标,白蛋白的高低直接决定肿瘤患者预后的好坏[7]。同样,胆红素作为反应肝功能储备的指标,胆红素的高低直接决定肝癌患者肝功能的好坏。

本研究结合国内外研究基础,结合本院实际情况,发现通过单因素及多因素分析可得出,白蛋白-胆红素评分是患者术后无瘤生存率的独立危险因素($P < 0.05$),同时根据多因素分析的结果,用C-指数验证列线图的预后性能,C-指数为0.645。Kaplan-Meier曲线图和时间依赖性受试者工作特征(tdROC)曲线图,均提示白蛋白-胆红素对于无瘤生存率具有预测作用。

本研究的缺点在于,单中心、样本量小,期望有以后多中心,大样本量的研究提供指导。

总而言之，白蛋白-胆红素评分可在肝癌患者的预后有着指导作用。

基金项目

义乌市科研计划项目 20-3-188。

参考文献

- [1] 张长坤, 张龙辉, 王东, 等. 术前肝功能 Child-Pugh 评分与白蛋白-胆红素评分对肝癌患者肝切除术后肝衰竭和预后的预测价值[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(5): 9.
- [2] 刘冠辰, 孙鹏, 田园, 等. 钆塞酸二钠增强 MRI 中基于肝叶的信号强度参数与白蛋白-胆红素分级关系的研究[J]. 磁共振成像, 2022, 13(1): 5.
- [3] 党晓卫, 沈东启, 李路豪, 等. 血小板-白蛋白-胆红素评分在布-加综合征并发上消化道出血短期预后评估中的应用价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2022, 28(4): 6.
- [4] 彭颖, 祁兴顺, 郭晓钟. 白蛋白-胆红素评分预测肝硬化急性上消化道出血患者院内死亡: 一项回顾性研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 1.
- [5] 李德钊, 李健, 郭晓林. 白蛋白-胆红素评分对肝硬化食管胃静脉曲张出血患者预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(5): 6.
- [6] 方冠, 蔡慧欣, 毛瑞波, 等. 基于白蛋白-胆红素评分建立肝癌根治术后无瘤生存率的预测模型[J]. 肝胆胰外科杂志, 2021, 33(10): 6.
- [7] 范红星, 倪建勋, 薄彪, 等. 术前白蛋白-胆红素评分以及其与 CA19-9 联合作为胰腺癌患者预后指标的临床价值[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3): 7.