

全身免疫炎症指数(SII)及肝纤维化指标(GPR)在肝细胞癌中的研究进展

韩毅¹, 汪笑楠¹, 王宏宾^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院普通外一科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月21日

摘要

肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌(PHC)中最常见的一种类型, 是一种高度异质性、复杂性和侵袭性的恶性肿瘤。目前根治性的肝切除术依旧是肝细胞癌的最主要的治疗方法, 然而术后患者的生存率以及肿瘤的高复发率依旧存在很大问题。近些年来, 全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index)和 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR)等已经成为HCC研究的热点问题。SII作为一种全身炎症反应的评价指标, 现已被证实与HCC患者的预后相关。 γ -谷氨酰转肽酶、血小板也被证实是肝细胞癌的独立危险因素。本文将从全身免疫炎症指数SII和 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值GPR指标出发, 与肝细胞癌相关联进行系统性综述, 以便更好地了解相关指标在HCC患者预后中的应用和作用。

关键词

肝细胞癌, 全身免疫炎症指数(SII), γ -谷氨酰转肽酶与血小板比值(GPR), 预后

Research Progress on Systemic Immune Inflammation Index (SII) and Liver Fibrosis Index (GPR) in Hepatocellular Carcinoma

Yi Han¹, Xiaonan Wang¹, Hongbin Wang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

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

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 21st, 2023

*通讯作者。

文章引用: 韩毅, 汪笑楠, 王宏宾. 全身免疫炎症指数(SII)及肝纤维化指标(GPR)在肝细胞癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11529-11534. DOI: 10.12677/acm.2023.1371612

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of primary liver cancer (PHC). It is a highly heterogeneous, complex and aggressive malignancy. At present, radical hepatectomy is still the main treatment method for hepatocellular carcinoma; however, the survival rate of post-operative patients and the high recurrence rate of tumors are still a big problem. In recent years, systemic immunoinflammatory index and gamma-glutamyl transpeptidase/platelet ratio (GPR) have become hot topics in HCC research. SII, as an evaluation indicator of systemic inflammatory response, has been confirmed to be associated with the prognosis of HCC patients. Gamma-glutamyl transpeptidase and platelets have also been shown to be independent risk factors for hepatocellular carcinoma. Based on systemic immunoinflammatory index SII and gamma-glutamyl transpeptidase/platelet ratio GPR indicators, this paper will conduct a systematic review of their association with hepatocellular carcinoma, so as to better understand the application and role of relevant indicators in the prognosis of HCC patients.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Systemic Immune Inflammation Index (SII), γ -Ratio of Glutamyl Transpeptidase to Platelets (GPR), 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

原发性肝癌(Primary hepatic cancer, PHC)目前在我国肿瘤患者中的致死病因中位居第2位,在常见的恶性肿瘤中位居第4位,其恶性程度严重威胁着我国人民的生命和健康。人们常说的原发性肝癌其主要包括以下三种不同的病理学类型,分别是肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)约占75%~85%、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)约占10%~15%以及混合型肝细胞癌-胆管癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA) [1]。我国是HCC高发国家,全球每年约半数的新发病例发生在我国。HCC的主要病因是乙型肝炎病毒(HBV)感染,在我国80%以上的肝癌合并有HBV感染[2]。迄今为止, α 胎蛋白(AFP)是HCC预后的一种经过大量研究的肿瘤生物标志物[3]。一项荟萃分析显示,肝硬化合并肝细胞癌患者死亡的最有力预测指标与肝脏和/或肿瘤相关,特别是AFP是最有力的预测因子之一[4]。许多肿瘤标志物,包括AFP-L3, glypican-3, γ -谷氨酰转氨酶(GGT), DCP, GP73和骨桥蛋白也被评估为AFP在HCC诊断和预后中的替代或补充[5]。为了寻求一种新的预测指标,现已有许多文献证明,全身炎症反应指数和肝纤维化的相关指标在肝细胞癌的发生发展过程中起到显著作用,同时对肝细胞癌患者术后的预后有着重要影响。炎症与肿瘤之间的联系自1863年由Rudolf Virchow第一次提到的肿瘤组织中白细胞浸润,并且提出肿瘤起源于慢性炎症。随着过去大量的证据证明了炎症在肿瘤的作用,部分潜在机制也有阐明。SII作为反映全身免疫功能及炎症的指标,对肿瘤患者预后的预测有重要价值。目前炎症在肿瘤发生、发展中的作用已被普遍接受,炎性微环境已被认为是肿瘤的重要组成部分。肿瘤相关炎症可分为局部炎症反应和全身炎症反应。肿瘤相关炎症反应的标志特征为局部肿瘤微环境中的炎症细胞及细胞因子,炎症蛋白小体等炎症媒介的浸润,外周循环中肿瘤和机体衍生来源的细胞因子,小的炎性蛋白,免疫细胞等介质也是全身炎症反应的表现。测量循环血液生化或血液学指标是检测临床上

癌症患者全身炎症反应的最常见方法，白细胞、中性粒细胞和血小板计数升高也被认为是全身炎症反应的一部分[6]。目前，AFP 仍然是评估 HCC 发生、发展及预后最重要的血清标志物，其升高水平与肿瘤分化不良、肿瘤负担、术后早期复发显著相关，在预测预后方面有重要作用。但仍有部分 HCC 患者表现为 AFP 阴性[7]，且某些消化道或生殖系统肿瘤、活动期肝病等都可表现为 AFP 升高。因而单纯 AFP 评估 HCC 患者预后存在一定局限性。近年来研究发现了一些新的血清学评估工具，包括循环游离核糖核酸、循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA 等[8] [9]。由于较一般的标志物具有更高的灵敏度和特异度[10]，这些血清学评估工具被称为“液体活检”。但其对检验设备、检验技术等要求较高，短期较难在医疗机构推广应用。因此迫切需要寻找新的 HCC 预后诊断指标用于更有效地评估肝细胞癌患者术后的预后，指导临床治疗。近年来 Lemoine 等人[11]的多中心研究发现 GPR 对慢性乙型肝炎肝硬化及肝硬化有较高的诊断价值。GPR 基于临床基本的血清学检查计算获得，具有检查方便、重复性好、利于基层医疗机构推广使用等优点。最新的研究表明，GPR 对乙肝相关 HCC 的预后也具有很好的预测作用[12] [13] [14]。

2. 全身免疫炎症指数 SII

全身免疫炎症指数(SII)是指血小板计数 \times 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值。以上三者 in 机体炎症及肿瘤的发生发展中有着重要作用。首先，肿瘤细胞可以激活血小板，活化的血小板会直接粘附在肿瘤细胞上，帮助肿瘤细胞逃避免疫[15] [16]。其次，活化的血小板也可以通过表达细胞因子(促进肿瘤血管生成和发育[17] [18])，此外，活化的血小板可引起癌症相关的血栓形成，导致预后不良[19] [20]。淋巴细胞也是抗肿瘤免疫的重要组成部分，可以分泌细胞因子激活抗肿瘤免疫，直接杀死肿瘤细胞，从而抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。因此，当外周血中的淋巴细胞数量减少时，身体对癌细胞的防御也会减弱，这可能导致肿瘤进展和复发[21]。中性粒细胞在肿瘤的发展中也起着关键作用。中性粒细胞通过多种机制发挥促肿瘤作用。中性粒细胞可以通过释放炎症介质(如中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶-9 和白细胞介素-8)来增强癌细胞侵袭、增殖和转移。中性粒细胞在肿瘤微环境中分泌促炎因子，导致淋巴细胞凋亡和免疫抑制[22]。中性粒细胞是炎症细胞，它的水平的增加意味着全身炎症水平增加，炎症状态有利于肿瘤血管生成，促进肝癌细胞的增殖和转移。同时肿瘤细胞可分泌细胞因子，刺激中性粒细胞增殖分化，促进循环中性粒细胞水平升高[23]。高水平的循环中性粒细胞导致 T 细胞和淋巴细胞的功能降低，导致免疫功能减弱[24] [25]。

因此，SII 指数的增加表明内部环境有利于肿瘤细胞的生长和转移，导致 HCC 患者预后不良，高 SII 水平，由于高水平的中性粒细胞和血小板，而低水平的淋巴细胞，通常代表更强烈的炎症和更弱的免疫反应。它可能与肿瘤细胞的侵袭和转移有关，因而导致生存率低下，而低 SII 水平，由于低水平的中性粒细胞和血小板，而高水平的淋巴细胞，通常代表更弱的炎症和更强的免疫反应，因而导致生存率较高。在 Hu 等[26]研究中首次定义 SII 并确定临界值为 330×10^9 ，在这项 133 例接受根治性肝切除的 HCC 队列研究中，单因素和多因素分析均显示 SII 是总生存期和无复发生存期的独立预测因子。同时该研究还认为 SII 与循环中肿瘤细胞的数量有关，高 SII 时外周血肿瘤细胞数更多，患者的预后更差。另一研究通过受试者工作曲线(ROC 曲线)统计分析得出 SII 临界值为 340.7×10^9 ，但同样发现术前 HCC 患者外周血 SII 水平可以预测生存期，SII 高于临界值水平者生存状况不佳，术后复发和转移的可能性大[27]。其提示预后越差。

3. γ -谷氨酰转肽酶/血小板计数 GPR

GPR 是指 γ -谷氨酰转肽酶计数/血小板计数的比值。 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)主要存在于肝细胞中[28]，它有助于肝细胞减少正常代谢过程中产生的氧化产物，并且可以在血清学上提示肝损伤[29]。此外，研究

表明,血清 GGT 水平升高与 HCC 的发生密切相关[30]。血小板可以通过衍生因子促进肝肿瘤细胞的产生。例如,血小板来源的生长因子 C (PDGF-C)可以刺激 HSC 细胞膜上 PDGF-C 受体的高表达,加速 HSC 活化,诱导肝细胞癌变和增殖。肝细胞可释放 IL-6 刺激血小板生成素(TPO)的表达,诱导血小板增加。

Luo [31]等人回顾性分析了 2011 例接受 RO 切除的肝细胞癌患者,结果显示,较大的肿瘤大小和较高的 GPR 是 HCC 无病生存期(DFS)和总生存期(OS)的常见独立危险因素。通过单变量生存分析较高的 GPR 对 OS 及 DFS 有统计学意义的影响($P < 0.05$)。对有意义的变量进行多因素回归分析,结果显示,较高的 GPR (HR: 1.53, 95%置信区间: 1.40~1.68, $P < 0.001$)是 DFS 的独立危险因素,更高的 GPR (HR: 1.52, 95%CI: 1.39~1.66, $P < 0.001$)是与 OS 相关的独立危险因素。Yang [32]等人对 295 例根治性切除后的肝癌患者进行了回顾性分析,结果显示,当 GPR 的临界值为 0.30 时,其对术后预后的预测效果优于其他临界值(0.76、0.84 和 0.94)。GPR、肿瘤大小、微血管侵袭和中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)被确定为独立的预后预测因素。1 年复发率和 OS 分别为 24.1%和 85.7%,3 年复发率和 OS 分别为 32.3%和 67.8%,5 年复发率和 OS 分别为 41.7%和 55.6%。然后根据 ROC 曲线得到 GPR 的最佳截断值为 0.30,ROC 曲线下面积为 0.716 (95%CI, 0.660~0.771),敏感性为 73.9%,特异性为 62.6%,提示 GPR 对肝细胞癌的预后有很大预测价值。然后分为两组进行 Kaplan-Meier 生存分析显示,与 GPR < 0.30 组相比,GPR > 0.30 组复发率高,OS 短。结果提示,GPR 可作为肝细胞癌术后预后和复发概率的预测指标。Dai [33]等人回顾性分析 302 名首次接受肝切除术的 HBV 相关肝癌患者参加了这项研究,结果显示 GPR 较高(>0.35)的患者表现出比 GPR 较低的患者(1.3%, 5.48%和 5.22%)有更差的 3 年生存期,GPR > 0.35 患者的 DFS 和 OS 明显差于 GPR \leq 0.35 的患者($P < 0.001$),GPR 更高(>0.35) ($P < 0.001$; HR: 1.900, 95%CI: 1.402~2.574)是 DFS 的独立危险因素。GPR 较高(>0.35)的患者表现出比 GPR 较低的患者(1.3%, 5.91%和 2.74%)更差的 5 年生存期,更高的 GPR (>0.35) ($P = 0.006$; HR: 2.375, 95%CI: 1.287~4.386)是 OS 的独立危险因素。

对于高 GPR 的 HCC 患者术后预后不佳的原因目前仍在不断探索中,诸多文章提示 GPR 的升高是肝脏纤维化及硬化的表现,当肝脏处于炎症状态时,肝细胞受损,GGT 由肝细胞入血,血清中 GGT 值升高,与此同时,血液中的血小板处于粘附状态,其数值相对减少,导致 GPR 增大。其次肝纤维化或肝硬化患者常有脾脏功能亢进,导致血小板进一步减少,GPR 数值进一步增大。因此 GPR 与 HCC 患者预后相关的可能因素是长期反复的炎症状态导致肝细胞损伤后血清 GGT 上升及血小板的相对减少,从而导致 GPR 值升高促进肝细胞癌的发生和发展。

4. 小结

基于血常规和肝功能的 SII 和 GPR 一般入院后即行相关检查且获取十分便捷,具有可重复性,成本较传统的肿瘤标记物等指标低,对患者的躯体伤害最小。且对于 HCC 患者的治疗及预后随访具有重要意义。虽然目前对于 SII 和 GPR 的研究较多,但多为小样本的单中心研究,缺少大样本多中心的前瞻性研究。其次,各类研究对于 SII 和 GPR 预测肝癌预后的敏感性及特异性方面也存在差异,同时数据的筛选也存在一定的选择偏倚。目前对于 SII 和 GPR 影响肝癌的预后的发生机制、精准预测等方面仍尚未明确。因此,还需要更多的研究来进一步阐述它们之间的相关性。随着无创指标的研究不断取得进步,其临床应用价值也将会越来越大,SII 和 GPR 或许能够有利于帮助临床医生对肝细胞癌术后的患者及时了解术后预后情况及治疗方案,利于临床医生对术后肿瘤早期复发的发现等,这样就可以为患者提供化学治疗等相关措施以防止肿瘤的复发与转移,尽可能地去延长患者的生存期。

参考文献

- [1] 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53.

- [2] 董菁菁, 王允野. γ -谷氨酰转肽酶与血小板比值指数与乙肝相关肝细胞癌预后的关系[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(6): 860-864.
- [3] Cheng, J., Wang, W., Zhang, Y., et al. (2014) Prognostic Role of Pre-Treatment Serum AFP-L3% in Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e87011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087011>
- [4] Tandon, P. and Garcia-Tsao, G. (2009) Prognostic Indicators in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of 72 Studies. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **29**, 502-510. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01957.x>
- [5] Yang, Z., Ye, P., Xu, Q., et al. (2015) Elevation of Serum GGT and LDH Levels, Together with Higher BCLC Staging Are Associated with Poor Overall Survival from Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Discovery Medicine*, **19**, 409-418.
- [6] 卿明. ALRI 和 NLR 在乙肝相关肝细胞癌切除预后评估中的价值[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 西南医科大学, 2019.
- [7] Yao, M., Zhao, J. and Lu, F. (2016) Alpha-Fetoprotein Still Is a Valuable Diagnostic and Prognosis Predicting Biomarker in Hepatitis B Virus Infection-Related Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **7**, 3702-3708. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6913>
- [8] Jian, Z., Lei, Y., Gao, X., et al. (2011) Plasma microRNA Panel to Diagnose Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 4781-4788. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2697>
- [9] Fan, J., Guo, W., Sun, Y.F., et al. (2018) Circulating Tumor Cells with Stem-Like Phenotypes for Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Response Evaluation in Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **24**, 2203-2213.
- [10] Zhou, J., Huang, A. and Yang, X.R. (2016) Liquid Biopsy and Its Potential for Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **47**, 157-167. <https://doi.org/10.1007/s12029-016-9801-0>
- [11] Lemoine, M., Shimakawa, Y., Nayagam, S., et al. (2016) The Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio (GPR) Predicts Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic HBV Infection in West Africa. *Gut*, **65**, 1369-1376. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309260>
- [12] Pang, Q., Xu, X.S., Zhang, J.Y., et al. (2015) FIB-4 as a Prognostic Model for Patients with Hepatitis B-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **62**, 1325-1326. <https://doi.org/10.1002/hep.27727>
- [13] Pang, Q., Bi, J.B., Xu, X.S., et al. (2015) King's Score as a Novel Prognostic Model for Patients with Hepatitis B-Associated Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **27**, 1337-1346.
- [14] Choi, W.M., Lee, J.H., Ahn, H., et al. (2015) Forns Index Predicts Recurrence and Death in Patients with Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Liver International*, **35**, 1992-2000. <https://doi.org/10.1111/liv.12776>
- [15] Sierko, E. and Wojtukiewicz, M.Z. (2004) Platelets and Angiogenesis in Malignancy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **30**, 95-108. <https://doi.org/10.1055/s-2004-822974>
- [16] Labelle, M., Begum, S. and Hynes, R.O. (2011) Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis. *Cancer Cell*, **20**, 576-590. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.009>
- [17] Bambace, N.M. and Holmes, C.E. (2011) The Platelet Contribution to Cancer Progression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **9**, 237-249. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04131.x>
- [18] Ferroni, P., Spila, A., D'alessandro, R., et al. (2011) Platelet Activation and Vascular Endothelial Growth Factor 165 Release in Hepatocellular Cancer. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, **412**, 450-454. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.11.026>
- [19] Plantureux, L., Crescence, L., Dignat-George, F., et al. (2018) Effects of Platelets on Cancer Progression. *Thrombosis Research*, **164**, S40-S47. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.035>
- [20] Timp, J.F., Braekkan, S.K., Versteeg, H.H., et al. (2013) Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thrombosis. *Blood*, **122**, 1712-1723. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
- [21] Dunn, G.P., Old, L.J. and Schreiber, R.D. (2004) The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoeediting. *Immunity*, **21**, 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>
- [22] Wu, L., Saxena, S., Awaji, M., et al. (2019) Tumor-Associated Neutrophils in Cancer: Going Pro. *Cancers*, **11**, Article No. 564. <https://doi.org/10.3390/cancers11040564>
- [23] Chan, S.L., Chan, A.W., Chan, A.K., et al. (2017) Systematic Evaluation of Circulating Inflammatory Markers for Hepatocellular Carcinoma. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **37**, 280-289. <https://doi.org/10.1111/liv.13218>
- [24] De Larco, J.E., Wuertz, B.R. and Furcht, L.T. (2004) The Potential Role of Neutrophils in Promoting the Metastatic

- Phenotype of Tumors Releasing Interleukin-8. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **10**, 4895-4900. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0760>
- [25] Ardi, V.C., Kupriyanova, T.A., Deryugina, E.I., *et al.* (2007) Human Neutrophils Uniquely Release TIMP-Free MMP-9 to Provide a Potent Catalytic Stimulator of Angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 20262-20267. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706438104>
- [26] 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>
- [27] Pang, Q., Zhou, L., Qu, K., *et al.* (2018) Validation of Inflammation-Based Prognostic Models in Patients with Hepatitis B-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Observational Study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **30**, 60-70. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001021>
- [28] Hanigan, M.H. (2014) Gamma-Glutamyl Transpeptidase: Redox Regulation and Drug Resistance. *Advances in Cancer Research*, **122**, 103-141. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420117-0.00003-7>
- [29] Zilkens, C., Friese, J., Köller, M., *et al.* (2008) Hepatic Failure after Injury—A Common Pathogenesis with Sclerosing Cholangitis? *European Journal of Medical Research*, **13**, 309-313.
- [30] Bao, M., Zhu, Q., Aji, T., *et al.* (2021) Development of Models to Predict Postoperative Complications for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 717826. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.717826>
- [31] Luo, D., Li, H., Hu, J., *et al.* (2020) Development and Validation of Nomograms Based on Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio for Hepatocellular Carcinoma Patients Reveal Novel Prognostic Value and the Ratio Is Negatively Correlated with P38MAPK Expression. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 548744. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.548744>
- [32] Yang, D., Wu, H., Nong, W., *et al.* (2021) A New Model Based on Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio (GPR) Predicts Prognostic Outcome after Curative Resection of Solitary Hepatocellular Carcinoma. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **45**, Article ID: 101509. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.07.014>
- [33] Dai, T., Deng, M., Ye, L., *et al.* (2020) Prognostic Value of Combined Preoperative Gamma-Glutamyl Transpeptidase to Platelet Ratio and Fibrinogen in Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy. *American Journal of Translational Research*, **12**, 2984-2997.