

术前格拉斯哥预后评分对肝细胞肝癌患者的临床预后分析

刘晓赞 陈国巧 樊潇霄 林辉

[摘要] 目的 探讨术前格拉斯哥预后评分(GPS)针对根治性肝细胞肝癌(HCC)切除术后患者的预后预测价值。方法 按照术前GPS评分将187例HCC患者分为三组(GPS=0;GPS=1;GPS=2),分析术前GPS评分与HCC患者相关特征之间的关系。采用COX模型分析临床病理特征和术前GPS评分在肝癌患者中的预后作用,采用Kaplan-Meier法计算不同GPS组的累计生存率,Log-rank检验比较各组的累计生存率差异。结果 术前GPS评分是HCC患者术后总体生存率和无瘤生存率的危险因素(HR 分别=1.95、1.56, P 均 <0.05);不同GPS组之间的3年总体生存率和3年无瘤生存率比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=27.17、23.09, P 均 <0.05)。结论 术前GPS评分是行根治性肝切除术HCC患者的有效预后指标。

[关键词] 肝细胞肝癌; 格拉斯哥预后评分; 预后分析

The clinical prognosis of preoperative Glasgow prognostic score in patients with hepatocellular carcinoma LIU Xiaoyun, CHEN Guoqiao, FAN Xiaoxiao, et al. Department of General Practice, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou 310002, China.

[Abstract] **Objective** To explore the predictive capacity of GPS before surgery for survival in hepatocellular carcinoma (HCC) patients who received curative hepatectomy. **Methods** The 187 HCC patients were divided into three groups according to GPS before surgery (GPS=0, GPS=1, GPS=2). The relationship between preoperative GPS and relevant characteristics of HCC patients was analyzed. COX model analysis was used to determine the prognosis effects of clinicopathologic feature and preoperative GPS in HCC patients. The cumulative survival rates of different GPS groups were calculated by Kaplan-Meier, and Log-rank test was used to analyze the cumulative survival rates of different GPS groups. **Results** Preoperative GPS was an independent predictor of OS and TFS in 187 HCC patients ($HR=1.95, 1.56, P<0.05$). The 3-year OS and 3-year TFS among different GPS groups were statistically different ($\chi^2=27.17, 23.09, P<0.05$). **Conclusion** Preoperative GPS is an effective prognostic factor in HCC patients who received curative hepatectomy.

[Key words] hepatocellular carcinoma; glasgow prognostic score; prognosis

肝细胞肝癌(hepatocellular cancer, HCC)是肝癌中最常见的一种类型,占肝癌的70%~80%^[1]。HCC在中国的发生率和死亡率均远高于其他国家。手术切除是作为HCC的主要治疗手段。目前HCC病人缺少术前的临床预后指标。随着对肿瘤发生发展的认识,全身炎症反应与营养因素在肿瘤的预后密切相关,一方面机体的炎症反应产生的一系列炎性介

质、细胞因子可以促进血管生成和组织浸润^[2]。另一方面,营养状态指数反应了机体肿瘤的恶性消耗程度^[3]。格拉斯哥预后评分(glasgow prognostic score, GPS)是同时考虑炎症及营养状态的评分,并且计算简单,既往报道指出该评分能预测肿瘤患者预后,然而在肝癌患者中并未充分评估。本次研究通过对HCC患者的临床及随访资料进行研究,探讨术前GPS评分对HCC患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年6月至2017年5月的杭州市第三人民医院收治的行HCC手术治疗的患者187例。HCC的诊断和治疗标准采用原发性肝

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.09.010

作者单位: 310002 浙江杭州, 杭州市第三人民医院全科(刘晓赞); 浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科(陈国巧、樊潇霄、林辉)

通讯作者: 林辉, Email: 369369@zju.edu.cn

癌诊疗规范(2017年版)^[4]。术前常规行体格检查、血液和生化检查、腹部计算机断层扫描等检查。术前检测指标包括血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血清白蛋白、中性粒细胞数、淋巴细胞数等。其中男性165例、女性22例;年龄29~85岁,中位年龄57.00岁;HBV相关性肝癌149例,肝硬化121例;Child-Pugh A级181例、B级6例;TNM分期I期144例、II期34例、III期9例;BCLC分期A期有135例、B期有12例、C期有40例;术后进行肝动脉插管化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的患者有126例;GPS标准^[5]0分有140例、1分有35例、2分有22例。

1.2 方法 本次研究以总体生存率(overall survival, OS)和无瘤生存率(tumor-free survival, TFS)为主要观察指标,所有病人随访截至2018年2月,随访方式主要为门诊复查和电话随访。常规的腹部

增强CT和术前AFP检查用于监测是否复发。手术治疗后第1年中,每3个月对患者进行随访,之后每6个月进行随访。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件处理。连续型变量以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)的方式表示。多组计量资料采用One-way ANOVA。分类变量采用 χ^2 检验。预后影响因素分析中,多因素分析采用COX比例风险模型,采用Kaplan-Meier法计算累计生存率并绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank检验。设 $P<0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 HCC患者的随访情况 随访时间1~60个月,中位随访时间23.00个月,其中Child-Pugh B级的6例患者在术前经过保守治疗后转变为A级。随访187例HCC患者,54例复发,41例死亡。

2.2 术前GPS评分与HCC患者相关特征之间的关系见表1

表1 术前GPS评分与HCC患者相关特征之间的关系

临床特征	术前GPS评分			F/χ^2	P
	0分	1分	2分		
年龄	56.32 \pm 12.43	58.66 \pm 10.89	58.83 \pm 12.61	0.67	>0.05
性别(男/女)	122/18	33/2	19/3	0.83	>0.05
有主要症状	38	19	12	9.73	<0.05
饮酒史(>50 g/d)	54	13	8	0.04	>0.05
HBV相关性肝癌	112	27	18	0.12	>0.05
HBV表面抗原阳性	112	27	18	0.12	>0.05
肝硬化	91	22	15	0.04	>0.05
中性粒细胞/ μ l	3186.43 \pm 1190.93	3314.29 \pm 1563.39	4208.33 \pm 1460.67	3.52	<0.05
淋巴细胞/ μ l	1493.57 \pm 564.95	1277.14 \pm 460.23	1000.00 \pm 489.90	6.09	<0.05
C反应蛋白/mg/L	1.78 \pm 1.78	10.69 \pm 12.94	63.08 \pm 66.48	70.55	<0.05
血清白蛋白/g/L	41.39 \pm 3.47	36.80 \pm 6.68	32.98 \pm 2.05	34.71	<0.05
总胆红素/ μ mol/L	16.88 \pm 7.23	16.23 \pm 7.00	19.11 \pm 7.42	0.72	<0.05
AFP/ μ g/L	3447.98 \pm 13958.90	10498.10 \pm 23530.69	8549.40 \pm 18362.56	2.75	>0.05
CEA/ μ g/L	4.08 \pm 10.94	3.23 \pm 1.89	3.53 \pm 3.37	0.11	>0.05
Child-Pugh 分级(A/B)	138/2	34/1	19/3	10.89	<0.05
肿瘤最大直径/mm	48.58 \pm 29.78	74.03 \pm 45.09	107.17 \pm 47.89	21.26	<0.05
肿瘤数目(单个/多个)	128/12	31/4	18/4	1.68	>0.05
肿瘤栓塞	8	7	4	7.33	<0.05
微血管血栓	18	9	6	6.55	<0.05
微卫星灶	4	2	1	0.69	>0.05
包膜(不完整/完整)	28/112	10/25	5/17	0.63	>0.05
TNM 分期(I/II/III)	120/15/5	21/13/1	13/6/3	16.47	<0.05
BCLC分期(A/B/C)	112/8/20	20/2/13	13/2/7	12.28	<0.05
术后TACE	40	15	9	2.20	>0.05

由表1可见,HCC患者中,不同GPS组间的主要症状、中性粒细胞数、淋巴细胞数、C反应蛋白、血清白蛋白、总胆红素、Child-Pugh分级、肿瘤最大直径、肿瘤栓塞、微血管血栓、TNM分期和BCLC分期比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。术前的年

龄、性别、饮酒史、HBV相关性肝癌、HBV表面抗原阳性、肝硬化、AFP、CEA、肿瘤数目、微卫星灶、包膜完整、术后TACE在不同GPS组间比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.3 影响术后总体生存率的多因素分析见表2

表2 影响HCC肝切除术后总体生存率多因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
主要症状(有)	0.25	0.36	0.46	1.28 (0.63 ~ 2.61)	>0.05
肿瘤最大直径 (≥ 46 mm)	0.62	0.38	2.65	1.87 (0.88 ~ 3.95)	>0.05
肿瘤数目(多个)	0.54	0.44	1.48	1.72 (0.72 ~ 4.10)	>0.05
肿瘤血栓(有)	1.28	0.53	5.94	3.60 (1.29 ~ 10.07)	<0.05
微卫星灶(有)	0.45	0.59	0.58	1.57 (0.49 ~ 5.03)	>0.05
TNM (I)	0.28	0.54	0.28	0.75 (0.26 ~ 2.17)	>0.05
术前GPS评分	0.67	0.26	6.65	1.95 (1.17 ~ 3.23)	<0.05

由表2可见,肿瘤血栓和术前GPS评分是影响HCC患者术后总体生存率的危险因素。

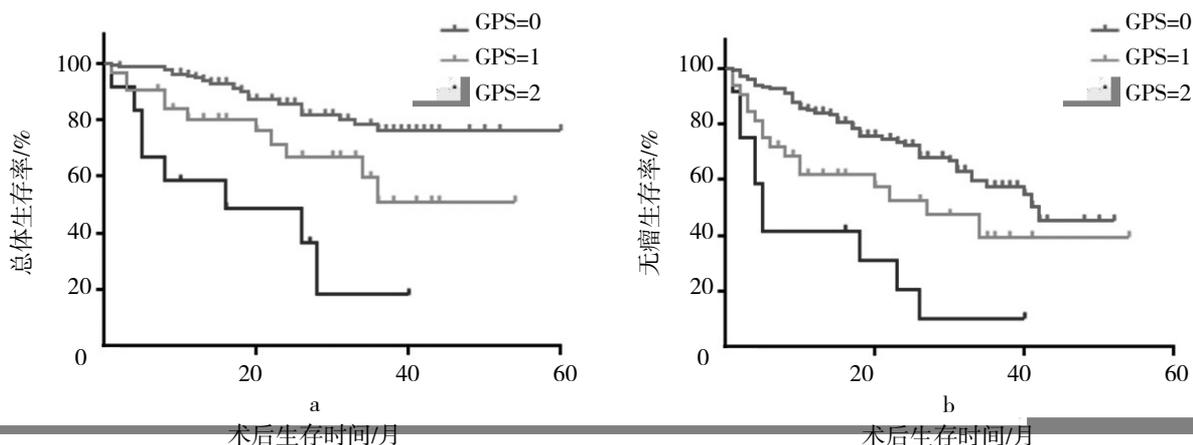
2.4 影响HCC肝切除术后无瘤生存率的多因素分析见表3

表3 影响HCC肝切除术后无瘤生存率的多因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
肿瘤最大直径 (≥ 46 mm)	0.58	0.28	4.31	1.79 (1.03 ~ 3.11)	<0.05
肿瘤数目(多个)	0.41	0.37	1.18	1.50 (0.72 ~ 3.13)	>0.05
肿瘤血栓(有)	1.09	0.40	7.47	2.98 (1.36 ~ 6.50)	<0.05
微卫星灶(有)	0.34	0.51	0.43	1.40 (0.51 ~ 3.84)	>0.05
包膜(不完整)	0.22	0.27	0.64	1.24 (0.73 ~ 2.12)	>0.05
TNM (I)	0.09	0.38	0.05	1.09 (0.51 ~ 2.31)	>0.05
术前GPS评分	0.44	0.20	5.09	1.56 (1.06 ~ 2.29)	<0.05

由表3可见,肿瘤最大直径、肿瘤血栓和术前GPS评分是影响HCC患者术后无瘤生存率的危险因素。

2.5 HCC患者GPS评分与总体生存率和无瘤生存率的Kaplan-Meier分析见图1



注:a为HCC患者术后的总体生存率曲线;b为HCC患者术后的无瘤生存率曲线。

图1 HCC患者肝切除术前GPS与总体生存率和无瘤生存率的Kaplan-Meier分析

由图1可见,在总体生存中,HCC患者GPS=0、GPS=1和GPS=2的3年生存率分别为76.20%、51.04%和18.23%;在无瘤生存率中,GPS=0、GPS=1和GPS=2的3年生存率分别为57.73%、39.42%和10.42%。不同GPS组之间的总体生存率和无瘤生存率比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=27.17、23.09, P 均 <0.05)。

3 讨论

对于根治性手术切除的HCC患者,目前较为新颖的临床指标有预后营养指数、中性粒细胞数与淋巴细胞数比值,血清胆碱酯酶等,但这些指标目前仍缺乏一致性,不同文献的相同指标对于HCC患者的预后也有冲突^[6-9]。GPS最先用于预测仅接受胃切除的胃癌患者的结局^[10]。近期有文献报道其在HCC病人中同样具有预测能力^[11]。本次研究通过对187例HCC患者进行分析得出术前GPS评分是行根治性肝切除术HCC患者的独立危险因素。

Kinoshita等^[12]发现针对HCC患者,在所有临床和病理特征中,GPS评分可以有效地反应患者的预后情况。本研究中HCC患者的术前GPS评分与临床特征关系显示,包括HCC患者的肝癌相关的主要症状、中性粒细胞数、淋巴细胞数、C反应蛋白、Child-Pugh分级、TNM分期、BCLC分期等在不同GPS组之间差异具有统计学意义,这提示了GPS可作为反应HCC患者的预后指标。本次研究进一步发现高GPS组的总体生存时间和无瘤生存时间相较于低GPS组明显降低。

GPS评分是由生化检查中的血清白蛋白和C反应蛋白计算而来,并且评分所反应的炎症和营养两方面指标与肿瘤的预后有着十分密切的联系。首先,在炎症方面,HCC细胞中可以释放包括IL-6在内的多种细胞因子,CRP的上调受到这一类相关因子的影响,由IL-6激活肿瘤相关通路其可能会缩短HCC病人的生存时间^[13]。本次研究中发现的总体生存率中,术前GPS分数越高的患者其生存时间越短,可能是由于HCC患者中的肿瘤细胞释放的相关重要因子激活癌症相关通路,增加了HCC病人死亡风险。另外,也有研究指出在对小鼠炎症模型分析中,发现炎症与手术后肿瘤的复发和生长有着重要关系,手术后产生的炎症可能促进肿瘤的复发^[14]。本次研究发现,在无瘤生存率的预后分析中,GPS=0的患者比GPS=1或者2的患者肿瘤复发的概率更小,可能与炎症因子在HCC肿瘤复发中的有促进作

用有关。其次,在营养方面,营养物质的补充对于肿瘤病人的术后康复至关重要,有研究指出,通过术前口服多种氨基酸等来改善HCC病人的营养状态可一定程度提高术后病人的生存时间和质量^[15]。不仅如此,肿瘤病人通常也会表现出相关的蛋白营养不良并发症,主要表现为蛋白质缺乏,体重下降,低白蛋白等。通过临床患者信息的收集和分析发现GPS可能作为HCC患者的预后指标。这些研究提示,在对HCC患者的治疗中,通过在术前进行炎症处理和补充相关营养,使高GPS评分组的病人转归为低GPS评分,以期获得更好的预后。

本次研究也存在着不足之处,首先本研究是单中心的回顾性研究,主观因素和较少的病例数,影响了结果的广泛性。其次,本研究中HCC患者的术后并发症没有考虑在内,影响了结果的准确性。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- 2 Malietzis G, Giacometti M, Askari A, et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(2): 287-292.
- 3 Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios [J]. *Surg Today*, 2016, 46(5): 583-592.
- 4 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [S]. 传染病信息, 2017, 16(7): 705-720.
- 5 Mcmillan DC, Crozier JE, Canna K, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(8): 881-886.
- 6 Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1984, 85(9): 1001-1005.
- 7 Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI) [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(8): 1439-1445.

(下转第811页)

除调理脏腑机能气血之外,亦有治疗疲劳综合征,改善其神经、精神症状之功效;②疾病症状改善后患者情绪舒畅,患者在自身疾病症状得到改善后能够感受到自身机能的好转,从而提升了治疗依从性,稳定情绪,以积极态度面对疾病。

综上所述,对抗精神病药物所致 HPRL 患者开展电针治疗可有效改善患者临床症状,稳定情绪。

参考文献

- 1 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准[M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 118-122.
- 2 Montoya A, Valladares A, Lizan L, et al. Validation of the Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room [J]. Health Qual Life Out, 2010, 9(1): 1-11.
- 3 何燕, 赵龙超, 刘丹萍, 等. SF-36 和 SF-12 在人群生命质量调查中的性能比较研究[J]. 现代预防医学, 2017, 44(5): 852-862.
- 4 苏本忠, 姚子英, 孟艳, 等. 利培酮对女性精神分裂症患者内分泌的影响研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2014, 1(2): 49-50.
- 5 盛建华, 陆光华, 乔颖, 等. 小剂量阿立哌唑改善第二代抗精神病药物所致高泌乳素血症效果研究[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(4): 245-248.
- 6 Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS ONE, 2018, 8(8): e70179.
- 7 Luo T, Liu QS, Yang YJ, et al. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: A case report[J]. J Affect Disorders, 2019, 250(3): 330-332.
- 8 史玲美. 针刺阴陵泉、三阴交缓解剖宫产术后宫缩痛的效果观察[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(2): 234-235.

(收稿日期 2019-05-20)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第 807 页)

- 8 Okamura Y, Ashida R, Ito T, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict overall survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma [J]. World J Surg, 2015, 39(6): 1501-1509.
- 9 黄涛, 梁廷波. 肝癌患者围手术期血清胆碱酯酶水平评估手术预后的意义[J]. 浙江医学, 2006, 28(9): 704-706.
- 10 Melling N, Gruning A, Tachezy M, et al. Glasgow Prognostic Score may be a prognostic index for overall and perioperative survival in gastric cancer without perioperative treatment [J]. Surgery, 2016, 159(6): 1548-1556.
- 11 Ni XC, Yi Y, Fu YP, et al. Prognostic value of the modified glasgow prognostic score in patients undergoing radical surgery for hepatocellular carcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(36): e1486.
- 12 Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Br J Cancer, 2012, 107(6): 988-993.
- 13 Zheng X, Xu M, Yao B, et al. IL-6/STAT3 axis initiated CAFs via up-regulating TIMP-1 which was attenuated by acetylation of STAT3 induced by PCAF in HCC microenvironment [J]. Cell Signal, 2016, 28(9): 1314-1324.
- 14 Krall JA, Reinhardt F, Mercury OA, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(436): ean3464.
- 15 Okabayashi T, Iyoki M, Sugimoto T, et al. Oral supplementation with carbohydrate- and branched-chain amino acid-enriched nutrients improves postoperative quality of life in patients undergoing hepatic resection [J]. Amino Acids, 2011, 40(4): 1213-1220.

(收稿日期 2019-02-11)

(本文编辑 蔡华波)