

NLR、CA19-9/GGT 比值与肝细胞癌术前微血管侵犯的关系*

蒋智¹ 刘亚伟² 祁付珍¹ 王硕¹

[摘要] 目的:探讨中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)、癌胚抗原 19-9(CA19-9)/ γ -谷氨酰转肽酶(GGT)比值与肝细胞癌(HCC)术前微血管侵犯(MVI)的关系。方法:回顾性选择 2016 年 1 月—2022 年 1 月南京医科大学附属淮安第一医院收治的 96 例 HCC 患者,根据术后病理提示是否发生 MVI 将患者分为 MVI 组(55 例)和非 MVI 组(41 例)。收集患者人口学资料、术前超声影像学资料和实验室数据,术后病理资料,计算术前 NLR 以及 CA19-9/GGT 比值。多因素 logistic 回归分析 NLR、CA19-9/GGT 比值与 HCC 术前 MVI 的关系。绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析 NLR、CA19-9/GGT 比值预测 HCC 患者术前发生 MVI 的价值。结果:MVI 组肿瘤直径、NLR、CA19-9/GGT 比值大于非 MVI 组($P < 0.05$),血流信号 II ~ III 级比例、Edmondson-Steiner 分级 III ~ IV 级比例, TNM 分期 III ~ IV 期比例,血管侵犯比例高于非 MVI 组($P < 0.05$),肿瘤数目多于非 MVI 组($P < 0.05$)。肿瘤直径、NLR、CA19-9/GGT 是 HCC 患者术前发生 MVI 的危险因素($P < 0.05$)。联合 NLR、CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径预测 HCC 患者术前发生 MVI 的曲线下面积为 0.924,高于单独 NLR、CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径的 0.756、0.723、0.772($z = 3.911, 3.470, 3.182, P < 0.05$)。结论:高 NLR、CA19-9/GGT 比值与 HCC 术前发生 MVI 有关,在 HCC 术前 MVI 预测中具有较高的价值。

[关键词] 肝细胞癌;微血管侵犯;复发;总生存率;中性粒细胞;淋巴细胞;癌胚抗原 19-9; γ -谷氨酰转肽酶

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.06.09

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A

Relationship between NLR, CA19-9/GGT ratio and preoperative microvascular invasion in hepatocellular carcinoma

JIANG Zhi¹ LIU Yawei² QI Fuzhen¹ WANG Shuo¹

(¹Department of Hepatobiliary Surgery, Huai'an First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, 223001, China; ²Department of General Surgery, Pizhou People's Hospital)

Corresponding author: WANG Shuo, E-mail: 15951598886@sina.cn

Abstract Objective: To investigate the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio(NLR), carcinoembryonic antigen 19-9(CA19-9)/gamma-glutamyl transpeptidase(GGT) ratio and microvascular invasion(MVI) before hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods:** Clinical data of 96 HCC patients admitted to our hospital from January 2016 to January 2022 were retrospectively selected, and the patients were divided into MVI group(55 cases) and non-MVI group(41 cases) according to postoperative pathological findings. Demographic data, preoperative ultrasound imaging data, laboratory data, and postoperative pathological data were collected, and preoperative NLR and CA19-9/GGT ratio were calculated. The relationship between NLR, CA19-9/GGT ratio and MVI before HCC was analyzed by multivariate logistic regression analysis. Receiver operating characteristic curve(ROC) was drawn to analyze the value of NLR and CA19-9/GGT ratio in predicting the occurrence of preoperative MVI in HCC patients. **Results:** Tumor diameter, NLR and CA19-9/GGT ratio in MVI group were higher than those in non-MVI group($P < 0.05$), the proportion of blood flow signal grade II to III, Edmondson-Steiner grade III to IV, TNM stage III to IV, and the proportion of vascular invasion were higher than those in non-MVI group($P < 0.05$). The number of tumor was higher than that of non-MVI group($P < 0.05$). Tumor diameter, NLR and CA19-9/GGT were risk factors for preoperative MVI in HCC patients($P < 0.05$). The area under the curve for predicting preoperative MVI in HCC patients by combining NLR and CA19-9/GGT ratio was 0.924, which was higher than 0.756, 0.723 and 0.772 of NLR, CA19-9/GGT ratio and tumor diameter alone ($z = 3.911, 3.470, 3.182; P < 0.05$). **Conclusion:** High NLR and CA19-9/GGT ratio are associated with the occurrence of MVI before HCC, and have high value in the prediction of MVI before HCC.

*基金项目:南京医科大学苏北临床医学研究院“临床医学研究创新团队、创新人才”项目(No:YLCT202003)

¹南京医科大学附属淮安第一医院肝胆外科(江苏淮安,223001)

²邳州市人民医院普外科

通信作者:王硕, E-mail:15951598886@sina.cn

Key words hepatocellular carcinoma; microvascular invasion; recurrence; overall survival rate; neutrophils; lymphocyte; carcinoembryonic antigen 19-9; gamma-glutamyl transpeptidase

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第六大最常见的癌症,也是导致癌症死亡的第四大常见原因^[1],全世界每年约 841 000 例新发 HCC,782 000 例死于 HCC^[2]。手术切除和肝移植是 HCC 的治愈性方法,然而肝切除术后约 70% 的病例,肝移植术后约 25% 的病例发生肿瘤复发,5 年总生存率仅 10%~20%^[3]。微血管侵犯(MVI)是 HCC 早期复发和术后不良结果的危险因素^[4],探寻与术前 MVI 有关的信息有助于对术后复发高危人群进行分层,改善临床治疗决策,进而预防复发,延长患者生存时间。然而目前 MVI 多数情况下在术后通过组织病理学诊断,影响术前合理的治疗方案制定和实施,尽管 CT、MRI 等影像成像技术在识别术前 MVI 表现出较大潜力,但是 MVI 放射学特征变异性较大,且受操作者经验影响较大^[3]。中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)反映机体抗肿瘤免疫与促肿瘤炎症间平衡状态,现有研究显示 NLR 升高与 HCC 术后复发有关^[5],其是否与 MVI 存在关联尚不清楚。癌胚抗原 19-9(CA19-9)/ γ -谷氨酰转肽酶(GGT)比值是一种新的肿瘤学指标,较单独 CA19-9 可更有效地预测胰腺癌患者术后复发和长期生存^[6],但是 CA19-9/GGT 比值能否预测 HCC 术前 MVI 尚少见报道。鉴于此,本研究回顾性分析了 NLR、CA19-9/GGT 比值与 HCC 患者术前 MVI 的关系,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性选择 2016 年 1 月—2022 年 1 月我院收治的 96 例行肝癌切除手术治疗的 HCC 患者。纳入标准:①符合亚太肝脏研究协会拟定的 HCC 诊断标准^[7];②术前影像学检查无明显血管侵犯、胆管肿瘤血栓形成或肝外转移;③既往无 HCC 相关治疗史(肝切除术、肝移植、化疗、放疗、经动脉化疗栓塞、射频消融和免疫抑制治疗);④ HCC 组织病理学结果完整。排除标准:①保守治疗者;②合并胰腺癌、胃癌、胆管癌等其他恶性肿瘤;③急慢性感染、自身免疫性疾病;④随访失联。《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》中 MVI 定义^[8]:显微镜下血管腔内有 ≥ 50 个肿瘤细胞的实体巢,内衬有内皮细胞。根据术后病理提示是否发生 MVI 将患者分为 MVI 组(55 例)和非 MVI 组(41 例)。

1.2 临床资料收集

收集人口学资料(年龄、性别)、HCC 病因、术前超声影像学资料(肿瘤直径、肿瘤数目、内部回声、血流丰富程度分级)、术后病理资料(分化程度、TNM

分期、血管距离肿块最近距离)、术前实验室资料[血常规、肝肾功、血清肿瘤标记物-甲胎蛋白(AFP)]、Child-Pugh 分级、肝纤维化分级。超声检查:采用 GE Logiq 5 彩色多普勒超声诊断仪,ICL-9 型号腔内探头频率 5.0 MHz,常规二维灰阶超声扫描肿瘤部位,观察肿瘤数目、内部回声及边界特征,矢状面测量肿瘤大小、启动多普勒成像模式,脉冲重复频率 2~32 kHz,于肿瘤组织内识别血流多普勒波形,记录血流信号分级:0 级:未发现血流信号;I 级:1~2 个点状或细棒状血流信号;II 级:3~4 个点状血流信号或一个长血管穿过病灶,血管长度接近或超过肿块直径的一半;III 级:5 个及以上点状血流信号或 2 条长血流信号。分化程度采用 Edmondson-Steiner 分级法,TNM 分期参照美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版^[9]。Child-Pugh 分级采用一般状况、腹水、血清胆红素、血清白蛋白浓度及凝血酶原时间共 5 个指标进行评价,每个指标采用 1、2、3 分计分法,总分 5~15 分,根据 Child-Pugh 评分将肝储备功能分为 A(5~6 分)、B(7~9 分)、C(≥ 10 分)3 个等级^[10]。采用 METAVIR 评分评价肝脏炎症和纤维化程度。肝炎活动分级:G₀:无;G₁:轻度;G₂:中度;G₃:中/重度;G₄:重度。肝纤维化分级:S₀:纤维化形成;S₁:轻度纤维化;S₂:纤维化超过汇管区;S₃:桥接纤维化;S₄:肝硬化^[11-12]。

1.3 实验室检测

术前采集静脉血 5 mL,3 mL 注入干燥试管,待血液自然凝固后取上层液于高速离心机(美瑞克仪器上海有限公司)离心(3000 r/min,半径 10 cm,时间 5 min)分离血清,取血清样本上机检测。AU480 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)。ACCESS2 化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测 CA19-9 水平,计算 CA19-9/GGT 比值。酶联免疫吸附试验检测血清 AFP 水平。2 mL 注入 EDTA 抗凝试管充分混匀上机检测,采用 LH750 全自动血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司)进行血常规检测,记录中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算 NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.4 统计学方法

SPSS 25.00 录入和分析数据,连续性变量经 Kolmogorov-Smirnov 检验符合正态分布以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 Student-*t* 检验。偏态计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。多因素 logistic 回归分析影响 HCC 患者术前发生 MVI 的因素。受试

者工作特征曲线(ROC)分析 NLR、CA19-9/GGT 比值预测 HCC 患者术前发生 MVI 的价值。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MVI 组和非 MVI 组基线资料比较

MVI 组肿瘤直径大于非 MVI 组 ($P<0.05$), 血流信号 II ~ III 级比例、Edmondson-Steiner 分级 III ~ IV 级比例, TNM 分期 III ~ IV 期比例, 血管距离肿块最近距离 ≥ 1 cm 比例、AFP ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 比例

均高于非 MVI 组 ($P<0.05$), 肿瘤数目多于非 MVI 组 ($P<0.05$), 2 组年龄、性别、HCC 病因、内部回声、Child-Pugh 分级、肝炎分级、纤维化分期、ALT、AST 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 MVI 组和非 MVI 组 NLR、CA19-9/GGT 比值比较

MVI 组 NLR、CA19-9/GGT 比值均高于非 MVI 组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者基线资料比较

组别	MVI 组 ($n=55$)	非 MVI 组 ($n=41$)	$t/z/\chi^2$	例 (%)
年龄/岁	55.12 \pm 17.03	56.02 \pm 17.28	0.255	0.800
性别			0.206	0.650
男	31(56.36)	23(56.10)		
女	24(43.64)	18(43.90)		
HCC 病因			0.442	0.979
肝硬化	19(34.55)	16(39.02)		
乙型肝炎	14(25.45)	11(26.83)		
酒精性肝病	13(23.64)	8(19.51)		
非酒精肝病	7(12.73)	5(12.20)		
其他	2(3.63)	1(2.44)		
肿瘤直径/cm	6.02(4,8)	4.08(2,6)	7.704	<0.001
肿瘤数目/个	3.67(1,5)	2.91(1,4)	3.998	<0.001
内部回声			0.456	0.796
高回声	21(38.18)	18(43.90)		
低回声	19(34.55)	14(34.15)		
等回声	15(27.27)	9(21.95)		
血流丰富程度分级			4.856	0.028
0~I 级	16(29.09)	21(51.22)		
II~III 级	39(70.91)	20(48.78)		
Edmondson-Steiner 分级			5.151	0.023
I~II 级	22(40.00)	26(63.41)		
III~IV 级	33(60.00)	15(36.59)		
TNM 分期			4.954	0.026
I~II 期	25(45.45)	28(68.29)		
III~IV 期	30(54.55)	13(31.71)		
血管距离肿块最近距离			4.526	0.033
≥ 1 cm	28(50.91)	12(29.27)		
<1 cm	27(49.09)	29(70.73)		
Child-Pugh 分级			1.043	0.307
A 级	39(70.91)	25(60.98)		
B 级	16(29.09)	16(39.02)		
肝炎分级			0.398	0.819
G _{0~1}	14(25.45)	9(21.95)		
G ₂	22(40.00)	19(46.34)		
G _{3~4}	19(34.55)	13(31.71)		
纤维化分期			0.135	0.935
S _{0~1}	12(21.82)	9(21.95)		
S ₂	21(38.18)	17(41.46)		
S _{3~4}	22(40.00)	15(36.59)		
ALT/(U·L ⁻¹)	79.26 \pm 12.35	78.65 \pm 13.26	0.232	0.817
AST/(U·L ⁻¹)	69.82 \pm 10.47	68.09 \pm 12.37	0.741	0.461
AFP			16.356	<0.001
≥ 200 $\mu\text{g/L}$	39(70.91)	12(29.27)		
<200 $\mu\text{g/L}$	16(29.09)	29(70.73)		

表 2 MVI 组和非 MVI 组 NLR、CA19-9/GGT 比值差异
 $\bar{X} \pm S$

组别	例数	NLR	CA19-9/GGT
MVI 组	55	3.02±0.74	2.75±0.61
非 MVI 组	41	2.16±0.43	1.81±0.42
<i>t</i>		6.647	8.477
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 HCC 患者术前发生 MVI 的因素分析

以肿瘤直径(连续性变量)、肿瘤数目(连续性

变量)、血流丰富程度分级(赋值:0=0~I 级,1=II~III 级)、Edmondson-Steiner 分级(赋值:0=I~II 级,1=III~IV 级)、TNM 分期(赋值:0=I~II 期,1=III~IV 期)、血管距离肿块最近距离(连续性变量)、AFP(连续性变量)、NLR(连续性变量)、CA19-9/GGT(连续性变量)为自变量纳入 logistic 回归方程,MVI 为因变量(赋值:0=否,1=是),采用 ETER 法筛选变量,最终肿瘤直径、NLR、CA19-9/GGT 是 HCC 患者术前发生 MVI 的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 HCC 患者术前发生 MVI 的 logistic 回归方程

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
常数项	7.152	1.956	13.370	—	<0.001
肿瘤数目	0.206	0.191	1.163	1.229(0.845~1.787)	0.331
血流丰富程度分级	0.053	0.041	1.671	1.054(0.973~1.143)	0.531
Edmondson-Steiner 分级	0.105	0.096	1.196	1.111(0.920~1.341)	0.462
TNM 分期	0.043	0.039	1.216	1.044(0.967~1.127)	0.479
血管距离肿块最近距离	0.211	0.203	1.080	1.235(0.830~1.838)	0.326
AFP	0.175	0.163	1.153	1.191(0.865~1.640)	0.405
肿瘤直径	0.853	0.251	11.549	2.347(1.435~3.838)	<0.001
NLR	0.603	0.179	11.348	1.828(1.287~2.596)	<0.001
CA19-9/GGT	0.511	0.163	9.828	1.667(1.211~2.294)	0.003

2.4 NLR、CA19-9/GGT 比值预测 HCC 患者术前发生 MVI 的价值分析

以 MVI 组为阳性样本($n = 55$),以非 MVI 组为阴性样本($n = 41$)进行 ROC 分析。拟合 ROC 曲线读取单独 NLR、CA19-9/GGT 比值预测 HCC 患者术前发生 MVI 的约登指数最大值点,对应计算理论阈值,按实测样本计算灵敏度、特异度。基于 logistic 回归结果,建立回归预测模型, $\text{Log}(P/1-P)$ (联合虚拟指标) = $7.152 + 0.603 \times \text{NLR} +$

$0.511 \times \text{CA19-9/GGT 比值} + 0.853 \times \text{肿瘤直径}$,分析结果显示:单独 NLR、CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径预测 HCC 患者术前发生 MVI 的临界值分别为 2.51、2.43、5.02 cm,曲线下面积分别为 0.756、0.723、0.772,联合三项指标后曲线下面积达 0.924,高于单独 NLR、CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径预测(经 De long 检验 $z = 3.911、3.470、3.182, P < 0.05$),见表 4、图 1。

表 4 NLR、CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径预测 HCC 患者术前发生 MVI 的效能

因素	曲线下面积(95%CI)	<i>P</i>	灵敏度/%	特异度/%	约登指数
肿瘤直径	0.772(0.675~0.851)	<0.001	81.82	73.17	0.5499
NLR	0.756(0.658~0.838)	<0.001	74.55	73.17	0.4772
CA19-9/GGT	0.723(0.622~0.809)	<0.001	70.91	80.49	0.5140
联合	0.924(0.852~0.968)	<0.001	92.73	92.68	0.8541

3 讨论

MVI 是血管内衬有内皮的癌细胞巢,存在于 15.0%~57.1% 的 HCC 手术标本中,是公认的术后复发的高危因素,由于 MVI 通过肉眼和影像学检查难以发现,只能术后通过显微镜诊断,因此 MVI 诊断极具挑战性,目前对 MVI 早期诊断缺乏有效和敏感的手段,组织学分级尚无统一的标准,肿瘤切除术后复发率高,影响患者生存^[13]。现有研究发现外周血生物学标志物检测方便,可重复性强,价格低廉,对 HCC 患者术前 MVI 状态具有一

定预测潜力^[14]。

研究显示免疫炎症与 HCC 血管侵犯和术后复发密切相关^[15],中性粒细胞释放细胞因子、趋化因子和酶,降解细胞外基质,促进肿瘤细胞与内皮细胞的黏附,为肿瘤细胞侵袭和迁移创造有利条件,由 T 细胞介导的细胞免疫、B 细胞介导的体液免疫和自然杀伤细胞构成抗肿瘤防线,淋巴细胞作为免疫反应系统的主要组成部分,其计数水平反映机体抗肿瘤免疫功能,因此 NLR 增高提示炎症反应增强和(或)免疫反应减弱,反映肿瘤细胞的生物学侵

袭性,其比值越高,癌细胞血管侵犯和转移的风险更高^[16]。现有研究显示 HCC 患者 NLR 明显增高,NLR 增高是 HCC 患者低生存率的独立危险因素^[17],NLR 与 HCC 患者肝移植术后无复发生存独立相关,预测 HCC 患者肝移植术后复发的曲线下面积达 0.683^[18]。本研究发现 MVI 组 NLR 高于非 MVI 组,NLR 是 HCC 术前 MVI 的危险因素之一,NLR 预测 MVI 的曲线下面积为 0.756,表明 NLR 与 HCC 患者术前 MVI 也存在密切关系,可作为术前 MVI 的标志物。一项基于回顾性队列研究的汇总数据显示高水平 NLR 的 HCC 患者 MVI 发生率高于低水平 NLR 患者,术前 NLR 水平与 HCC 患者 MVI 风险呈正相关^[19]。分析原因为:NLR 增高提示促肿瘤炎症反应,炎症因子可激活核因子- κ B 和信号转导及转录激活因子 3 信号通路,引起血管内皮功能失调,导致癌细胞血管侵袭^[20-21]。

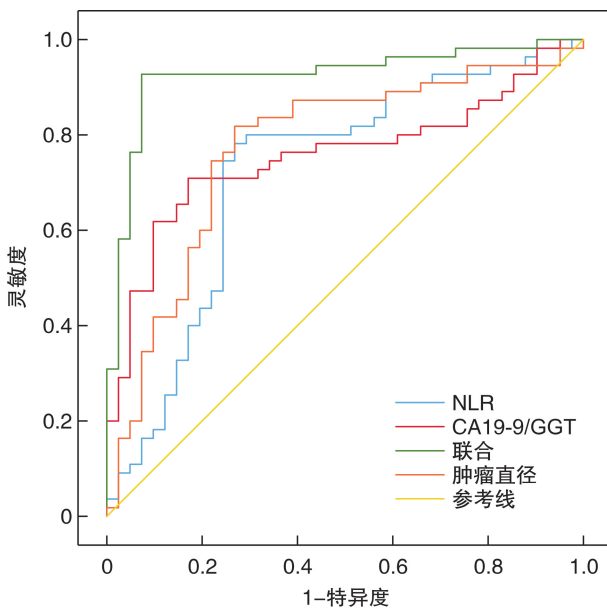


图1 NLR、CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径预测 HCC 患者术前发生 MVI 的 ROC 曲线图

CA19-9 是胰腺癌、胆管癌和胆囊癌等胃肠道肿瘤标志物,研究显示 HCC 患者血清 CA19-9 水平显著高于肝硬化患者和健康人群,CA19-9 可作为 HCC 早期筛查和诊断的生物学标志物^[22],CA19-9 水平升高与 HCC 患者较差的总生存率和无进展生存率相关^[23]。GGT 是一种膜结合酶,通过转移 γ -谷氨酰参与谷胱甘肽代谢过程,谷胱甘肽具有抗氧化作用,可中和活性氧和自由基保护细胞免受氧化损伤,当 GGT 过高时会影响谷胱甘肽抗氧化作用,导致氧化和抗氧化失衡,促使癌症发生和进展,研究显示 GGT 与 HCC 患者肿瘤体积、TNM 分期以及 1、3、5 年生存率有关^[24]。本研究

结果表明高 CA19-9/GGT 比值与 HCC 术前 MVI 也存在密切关系,赵全能等^[25]报道显示 HCC 发生 MVI 患者血清 CA19-9 水平明显升高,高水平 CA19-9 是 HCC 患者术前发生 MVI 的危险因素。CA19-9 参与 MVI 的机制为 MVI 对门静脉的侵犯和挤压导致胆道梗阻,由胆管上皮合成和分泌的 CA19-9 排泄受阻,引起血清 CA19-9 水平升高^[25]。GGT 参与 MVI 机制尚不清楚,研究显示 GGT 可促使核因子- κ B 转录,刺激肿瘤坏死因子- α 释放诱导炎症反应和肿瘤进展,同时核因子- κ B 信号通路激活可刺激 GGT 合成,GGT 通过上调核因子 E2 相关因子 2 表达促使细胞异常增殖,抑制其凋亡,最终引起癌变、增殖、侵袭和迁移^[26]。ROC 分析结果显示 CA19-9/GGT 比值预测 HCC 术前 MVI 的曲线下面积为 0.723,表明 CA19-9/GGT 比值对 HCC 术前发生 MVI 具有一定预测价值。CA19-9 在结石或胆管侵犯引起的胆道梗阻下也可出现升高,而 GGT 主要来源于肝脏,经胆道排泄,当胆道梗阻时胆管上皮细胞和肝细胞分泌 GGT 增加并被吸收入血,引起血清 GGT 水平升高,因此 CA19-9/GGT 比值可降低胆道梗阻对 CA19-9 的影响,更有效地鉴别胆道梗阻^[27]。

回归分析结果显示肿瘤直径与 HCC 术前发生 MVI 也存在密切关系,提示肿瘤直径越大,MVI 的可能性越大,赵全能等^[25]报道显示肿瘤直径 > 3 cm,术后发生 MVI 的风险增加 1.5 倍,于洁等^[28]研究结果也显示肿瘤直径是 HCC 术前 MVI 的危险因素,可能因为肿瘤直径越大,新生血管数量越多,肿瘤细胞随血管网络进入外周血液循环的概率越大。ROC 分析结果显示当联合 NLR 和 CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径后预测 HCC 术前 MVI 效能明显增高,说明 NLR 和 CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径联合后可为临床诊断提供更可靠的信息,临床可根据术前 NLR 和 CA19-9/GGT 比值、肿瘤直径对 MVI 进行初步的预判,优化手术、辅助化疗等综合治疗策略,最大程度降低 HCC 术后复发,延长患者生存期。

综上所述,HCC 术前 MVI 患者 NLR、CA19-9/GGT 比值均增高,高 NLR、CA19-9/GGT 比值是 HCC 术前发生 MVI 的危险因素,在 HCC 术前 MVI 预测中具有较高的价值,NLR、CA19-9/GGT 对 HCC 术前 MVI 有较高的预测效能。但本研究样本例数偏少,且为单中心研究,可能导致统计学偏倚,不能代表所有患者,在以后研究中仍待进一步扩大样本例数,开展前瞻性多中心横向研究证实结论的可靠性。另本研究未进行随访,NLR、CA19-9/GGT 比值与 HCC 术后复发以及生存之间的关系尚需开展随访,收集随访资料加以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张为, 范恒亮, 李榕华. 经肝动脉化疗栓塞治疗小于 5 cm 单发肝细胞癌的临床效果及其影响因素分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(5): 662-665.
- [2] 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.
- [3] Yang L, Gu D, Wei J, et al. A Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma[J]. Liver Cancer, 2019, 8(5): 373-386.
- [4] Jiang YQ, Cao SE, Cao S, et al. Preoperative identification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by XGBoost and deep learning[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(3): 821-833.
- [5] 吴晓龙, 毕新宇, 李智宇, 等. 术后中性粒细胞和淋巴细胞比值与肝细胞癌切除术后复发及患者生存的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(5): 365-371.
- [6] Lyu SC, Wang J, Huang M, et al. CA19-9 Level to Serum γ -Glutamyltransferase as a Potential Prognostic Biomarker in Patients with Pancreatic Head Carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 4887-4898.
- [7] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 358-380.
- [8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(3): 145-151.
- [9] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed[M]. New York: Springer, 2017.
- [10] 高波, 于晓昌, 傅晓明. 剪切波弹性成像测量肝脏硬度与 Child-Pugh 分级之间的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1247-1251.
- [11] 陆伟, 张占卿, 沈芳, 等. 血清 HBsAg 和 HBV DNA 定量水平预测慢性乙型肝炎患者肝组织炎症活动度和纤维化程度的评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(1): 20-25.
- [12] Liao R, Fu YP, Wang T, et al. Metavir and FIB-4 scores are associated with patient prognosis after curative hepatectomy in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study at two centers in China[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 1774-1787.
- [13] Chong HH, Yang L, Sheng RF, et al. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma \leq 5 cm[J]. Eur Radiol, 2021, 31(7): 4824-4838.
- [14] Qi LN, Ma L, Wu FX, et al. S100P as a novel biomarker of microvascular invasion and portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2021, 15(1): 114-126.
- [15] Wu Y, Tu C, Shao C. The value of preoperative systemic immune-inflammation index in predicting vascular invasion of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(4): e10273.
- [16] Shi K, Li P, Xue D, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-caused cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(1S Suppl 1): e686-e692.
- [17] Johnson PJ, Dhanaraj S, Berhane S, et al. The prognostic and diagnostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a prospective controlled study[J]. Br J Cancer, 2021, 125(5): 714-716.
- [18] 陈永泰, 柯瑞盛, 蔡秋程, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝细胞癌患者肝移植术后无复发生存的预测价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(11): 821-824.
- [19] Zeng F, Chen B, Zeng J, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(3): 213-220.
- [20] Malhab L, Saber-Ayad MM, Al-Hakm R, et al. Chronic Inflammation and Cancer: The Role of Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation[J]. Curr Pharm Des, 2021, 27(18): 2156-2169.
- [21] 韩学艳, 李畅. sssLINC00685 和 miR-139 在肝癌组织中的表达及意义探讨[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(10): 791-795.
- [22] Edoo M, Chutturghoon VK, Wusu-Ansah GK, et al. Serum Biomarkers AFP, CEA and CA19-9 Combined Detection for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(2): 314-322.
- [23] Zhang W, Wang Y, Dong X, et al. Elevated serum CA19-9 indicates severe liver inflammation and worse survival after curative resection in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Trends, 2022, 15(6): 397-405.
- [24] Zhang LX, Lv Y, Xu AM, et al. The prognostic significance of serum gamma-glutamyltransferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 841.
- [25] 赵全能, 李炙莲, 崔学丽, 等. 血清 CA19-9 评估原发性肝细胞癌微血管侵犯[J]. 西部医学, 2021, 33(12): 1840-1843.
- [26] Takemura K, Board PG, Koga F. A Systematic Review of Serum γ -Glutamyltransferase as a Prognostic Biomarker in Patients with Genitourinary Cancer[J]. Antioxidants(Basel), 2021, 10(4): 549.
- [27] 王芳菲, 吕少诚, 曹迪, 等. 术前 CA19-9/GGT 比值与远端胆管癌术后远期生存的相关性分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(10): 762-766.
- [28] 于洁, 段红亮, 吴晓庆, 等. 原发性肝细胞癌微血管侵犯的术前预测模型构建及临床意义[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2021, 15(1): 57-60.