

Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in prediction of prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after TACE

SUN Weihang¹, ZHANG Aodan¹, SUI Jidong², SUN Deguang², WANG Liming², LI Wei^{1,2*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in predicting prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after TACE. **Methods** Data of 95 patients with HCC (BCLC B) who were treated with TACE were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups according to the cut-off points of NLR and PLR ROC curve of prognosis, respectively. The changes of NLR and PLR before TACE, 3 days and 1 month after TACE, as well as the correlation of NLR and PLR with post TACE survival were observed. **Results** Three days after TACE, NLR increased ($P < 0.05$), and PLR decreased ($P < 0.05$). One month after TACE, NLR level dropped back to close to the preoperative level ($P > 0.05$), and PLR rose back to close to preoperative level ($P > 0.05$). The median overall survival (OS) in preoperative $NLR \geq 2.51$ group was shorter than that of $NLR < 2.51$ group (13.40 months vs 26.83 months; $Z = 5.24$, $P < 0.05$). The median OS in preoperative $PLR \geq 96.84$ group was shorter than that of $PLR < 96.84$ group (17.27 months vs 28.83 months; $Z = 3.06$, $P < 0.05$). The median OS in $NLR \geq 5.17$ group 3 days after operation was shorter than that in $NLR < 5.17$ group (15.20 months vs 25.07 months; $Z = 3.32$, $P < 0.05$), while in $PLR \geq 100.65$ group 3 days after operation was shorter than that of $PLR < 100.65$ group (14.87 months vs 25.07 months; $Z = 3.54$, $P < 0.05$). Preoperative NLR level, the maximum tumor diameter, alpha fetoprotein level, aspartate aminotransferase level and albumin level were independent risk factors for the prognosis of HCC patients treated with TACE. **Conclusion** NLR and PLR before and after TACE related to the prognosis of HCC patients treated with TACE, therefore could be used as indicators for patients prognosis.

[Key words] Liver neoplasms; Lymphocytes; Neutrophil; Blood platelets; Chemoembolization, therapeutic

DOI:10.13929/j.1672-8475.201805035

中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值评价 TACE 后肝细胞癌患者预后

孙伟航¹, 张鹭丹¹, 隋吉栋², 孙德光², 王立明², 李巍^{1,2*}

(1. 大连医科大学附属第二医院放射科, 2. 肝胆胰外科, 辽宁 大连 116023)

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)预测 TACE 后肝细胞癌(HCC)患者预后的价值。**方法** 分析 95 例接受 TACE 治疗的 BCLC 分期 B 期的 HCC 患者资料, 根据 NLR、PLR 值预测患者预后 ROC 曲线的界值, 将其分成高值组和低值组。观察 TACE 术前、术后 3 天、术后 1 个月 NLR 和 PLR 变化及 NLR、PLR 值与术后生存期的相关性。**结果** 术后 3 天 NLR 高于术前($P < 0.05$), 术后 3 天 PLR 低于术前($P < 0.05$)。术后 1 个月, NLR 回落至接近术前水平($P > 0.05$), PLR 上升至接近术前水平($P > 0.05$)。术前 $NLR \geq 2.51$ 组中位总生

[第一作者] 孙伟航(1992—), 男, 辽宁抚顺人, 在读硕士。研究方向: 腹部疾病的介入诊疗。E-mail: sun_weihang@outlook.com

[通信作者] 李巍, 大连医科大学附属第二医院放射科, 116023; 大连医科大学附属第二医院肝胆胰外科, 116023。E-mail: liwei_dlmu@126.com

[收稿日期] 2018-05-28 **[修回日期]** 2018-10-31

存期(OS)短于 $NLR < 2.51$ 组(13.40 个月 vs 26.83 个月; $Z = 5.24, P < 0.05$);术前 $PLR \geq 96.84$ 组中位 OS 短于 $PLR < 96.84$ 组(17.27 个月 vs 28.83 个月; $Z = 3.06, P < 0.05$)。术后 3 天 $NLR \geq 5.17$ 组中位 OS 短于 $NLR < 5.17$ 组(15.20 个月 vs 25.07 个月; $Z = 3.32, P < 0.05$);术后 3 天 $PLR \geq 100.65$ 组中位 OS 短于 $PLR < 100.65$ 组(14.87 个月 vs 25.07 个月; $Z = 3.54, P < 0.05$)。术前 NLR 水平、肿瘤最大径、AFP 水平、AST 水平、ALB 水平是影响 HCC 患者 TACE 治疗预后的独立危险因素。**结论** TACE 治疗 HCC 前后 NLR、PLR 值与 TACE 后患者预后有关,可作为评估 HCC 患者预后的指标。

[关键词] 肝肿瘤;淋巴细胞;中性粒细胞;血小板;化学栓塞;治疗性

[中图分类号] R735.7; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)12-0722-05

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者死亡率较高,对于符合 BCLC 分期 B 期的 HCC 患者,TACE 是应用最广泛的姑息性治疗手段。在肿瘤相关炎症背景下,TACE 可造成肿瘤组织缺血缺氧状态,形成局部损伤,激活大量炎症细胞并释放炎症因子,肿瘤周围进一步出现炎症微环境,形成炎症级联瀑布反应^[1-2]。近年来中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)评价 TACE 预后的价值受到关注,已有研究^[3]证实术前较高的 NLR 和 PLR 与 HCC 患者不良预后有关,但关于 NLR 和 PLR 在 TACE 前后动态变化及意义的研究较少。本文回顾性分析接受 TACE 治疗的 95 例 BCLC 分期 B 期 HCC 患者的临床资料,探讨 TACE 前后 NLR 和 PLR 变化对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月—2015 年 12 月在我院确诊并接受 TACE 序贯治疗的 BCLC 分期 B 期 HCC 患者 95 例,男 84 例,女 11 例,年龄 37~70 岁,平均(54.1±13.2)岁。排除标准:接受手术切除、消融、粒子植入或靶向药物等治疗;合并严重内科疾病。

1.2 TACE 治疗 采用 Seldinger 法穿刺股动脉,使用 5F 肝管插管至腹腔动脉、肝动脉及肠系膜上动脉并造影,观察肿瘤大小、密度、供血、有无肝动静脉瘘等以及门静脉显影情况。以微导管超选至肿瘤供血动脉,经导管灌注奥沙利铂、羟喜树碱,并注入吡柔比星+罂粟乙碘油乳化液栓塞肿瘤动脉。根据肿瘤数目、大小、位置和肝功能情况调整碘油和化疗药用量,碘油栓塞后肿瘤供血动脉分流量仍较大时,加用栓塞颗粒和明胶海绵。术后给予保肝、止吐、抑酸等治疗。TACE 后 1~3 个月复查,视患者综合情况决定再次 TACE 治疗的时间。总生存期(overall survival, OS)为首次 TACE 治疗当日直至末次随访或患者死亡的时间。

间隔。

1.3 实验室检查 于术前及术后 3 天、1 个月测量患者血常规、肝功能和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)情况,记录患者白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(blood platelet, PLT)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte, LYMPH)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)和白蛋白(albumin, ALB),并计算 NLR、PLR 值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计分析软件。绘制术前、术后 3 天 NLR、PLR 预测 TACE 后 HCC 患者预后的 ROC 曲线,依据约登指数将患者分为不同 NLR、PLR 组。2 组间计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。不同时间点 NLR、PLR 值的比较采用重复测量设计资料的方差分析,两两时间点比较采用配对样本 t 检验。生存时间以中位数表示,2 组间生存时间的比较采用独立样本非参数检验。生存分析中采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,多因素分析采用 COX 比例风险回归模型获得 TACE 治疗 HCC(BCLC 分期 B 期)患者预后的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究随访截止于 2017 年 12 月 31 日,95 例 HCC 患者中,73 例(73/95,76.84%)死亡,22 例(22/95,23.16%)存活。

2.1 术前 NLR、PLR 与患者临床资料及实验室指标的关系 术前 NLR 预测 TACE 后患者预后的界值为 2.51(图 1),故将患者分为 $NLR < 2.51$ 组和 $NLR \geq 2.51$ 组;术前 PLR 预测 TACE 后患者预后的界值为 96.84,故将患者分为 $PLR < 96.84$ 组和 $PLR \geq 96.84$ 组。术前各指标在不同 NLR、PLR 分组的比较见表 1、2。

表 1 不同 NLR 分组术前各指标的比较(例)

组别	性别		年龄		Child-Pugh 分级		肿瘤最大径		HBV 感染	
	男	女	<60 岁	≥60 岁	A	B	<60 mm	≥60 mm	是	否
NLR<2.51 组(n=57)	51	6	35	22	37	20	34	23	53	4
NLR≥2.51 组(n=38)	33	5	20	18	22	16	21	17	36	2
χ^2 值	0.15		1.04		0.48		0.18		<0.01	
P 值	0.70		0.31		0.49		0.67		1.00	
组别	AFP		ALT		AST		TBIL			
	<400 $\mu\text{g/L}$	≥400 $\mu\text{g/L}$	<40 U/L	≥40 U/L	<45 U/L	≥45 U/L	<17.1 mmol/L	≥17.1 mmol/L		
NLR<2.51 组(n=57)	35	22	44	13	44	13	43	14		
NLR≥2.51 组(n=38)	9	29	20	18	18	20	19	19		
χ^2 值	13.05		6.26		11.52		10.18			
P 值	<0.01		0.01		<0.01		<0.01			
组别	ALB		WBC		PLT		HGB			
	<35 g/L	≥35 g/L	<10×10 ⁹ /L	≥10×10 ⁹ /L	<100×10 ⁹ /L	≥100×10 ⁹ /L	<120 g/L	≥120 g/L		
NLR<2.51 组(n=57)	8	49	55	2	5	52	4	53		
NLR≥2.51 组(n=38)	14	24	32	6	7	31	5	33		
χ^2 值	11.23		3.01		1.92		1.00			
P 值	<0.01		0.08		0.17		0.32			

表 2 不同 PLR 分组术前各指标的比较(例)

组别	性别		年龄		Child-Pugh 分级		肿瘤最大径		HBV 感染		AFP		ALT	
	男	女	<60 岁	≥60 岁	A	B	<60 mm	≥60 mm	是	否	<400 $\mu\text{g/L}$	≥400 $\mu\text{g/L}$	<40 U/L	≥40 U/L
PLR<96.84 组(n=17)	15	2	7	10	12	5	10	7	16	1	12	5	10	7
PLR≥96.84 组(n=78)	69	9	49	29	47	31	45	33	73	5	29	49	54	24
χ^2 值	<0.01		2.70		0.01		0.63		<0.01		12.65		0.69	
P 值	1.00		0.10		0.93		0.43		1.00		<0.01		0.41	
组别	AST		TBIL		ALB		WBC		PLT		HGB			
	<45 U/L	≥45 U/L	<17.1 mmol/L	≥17.1 mmol/L	<35 g/L	≥35 g/L	<10×10 ⁹ /L	≥10×10 ⁹ /L	<100×10 ⁹ /L	≥100×10 ⁹ /L	<120 g/L	≥120 g/L		
PLR<96.84 组(n=17)	15	2	16	1	2	15	14	3	0	17	2	15		
PLR≥96.84 组(n=78)	49	29	47	31	17	61	73	5	12	66	7	71		
χ^2 值	3.03		5.73		0.36		1.06		—		<0.01			
P 值	0.08		0.02		0.55		0.30		0.12		1.00			

注:PLT 在 PLR 不同组别间差异比较使用 Fisher 精确检验

2.2 不同时间点 NLR、PLR 的变化情况 术后 3 天 NLR 水平较术前升高($P<0.05$),术后 1 个月 NLR 水平较术后 3 天降低($P<0.05$),且接近术前 NLR 水平($P=0.28$)。术后 3 天 PLR 水平较术前降低($P<0.05$),术后 1 个月 PLR 水平较术后 3 天升高($P<0.05$),且升至与术前 PLR 水平相近水平($P=0.38$),见表 3。

2.3 术前、术后 3 天 NLR 及 PLR 与生存时间的关系 术前 NLR≥2.51 组中位 OS 短于 NLR<2.51 组

(13.4 个月 vs 26.83 个月; $Z=5.24$, $P<0.05$,图 2);术前 PLR≥96.84 组中位 OS 短于 PLR<96.84 组

表 3 不同时间点 NLR、PLR 的比较($\bar{x}\pm s$)

时间	NLR	PLP
术前	2.73±1.26	130.92±52.64
术后 3 天	5.43±2.81	111.79±39.80
术后 1 个月	2.83±1.37	126.06±57.38
F 值	52.355	4.865
P 值	<0.05	<0.05

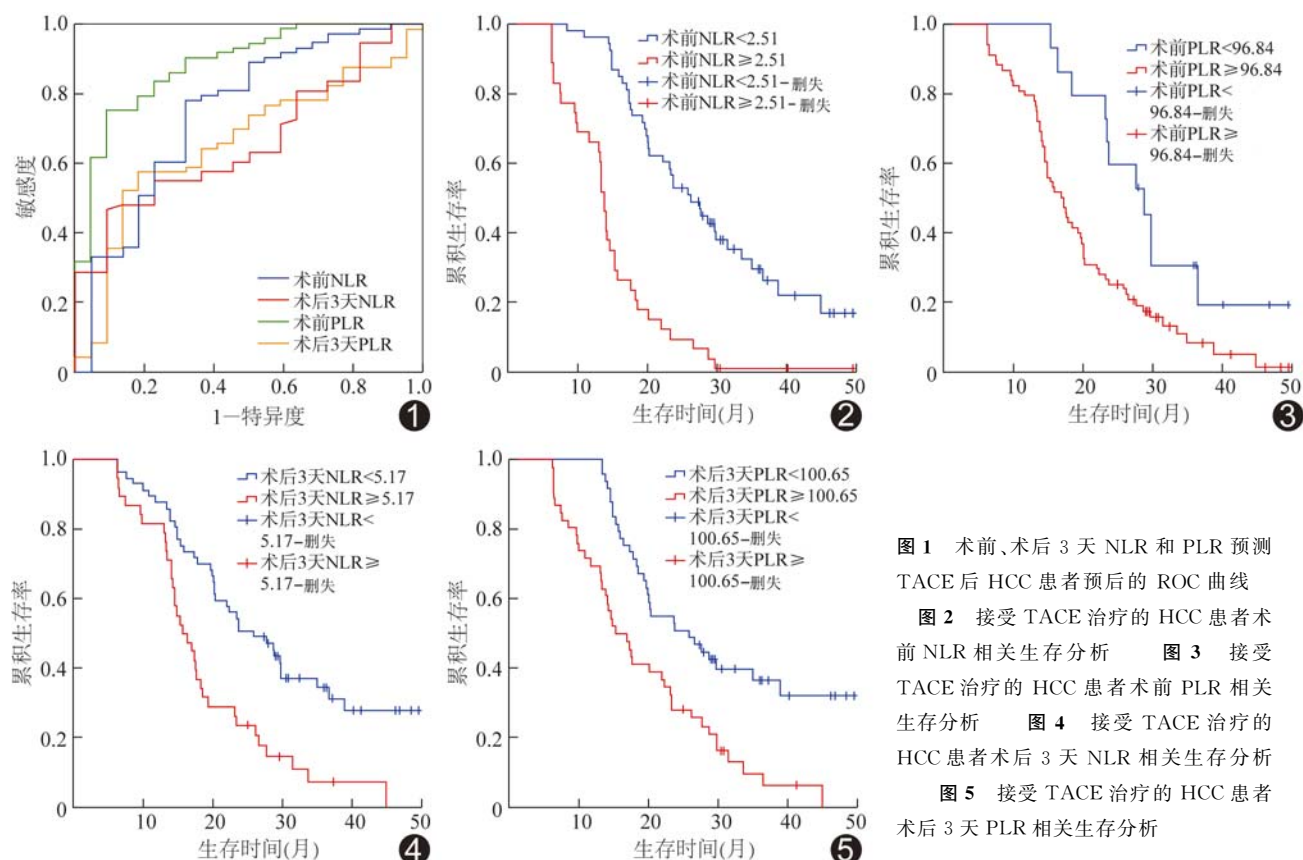


图 1 术前、术后 3 天 NLR 和 PLR 预测 TACE 后 HCC 患者预后的 ROC 曲线

图 2 接受 TACE 治疗的 HCC 患者术前 NLR 相关生存分析 图 3 接受 TACE 治疗的 HCC 患者术前 PLR 相关生存分析 图 4 接受 TACE 治疗的 HCC 患者术后 3 天 NLR 相关生存分析 图 5 接受 TACE 治疗的 HCC 患者术后 3 天 PLR 相关生存分析

(17.27 个月 vs 28.83 个月; $Z = 3.06$, $P = 0.05$, 图 3)。术后 3 天 ROC 曲线中 NLR 界值取 5.17 (图 1), 将患者分为 $NLR \geq 5.17$ 、 $NLR < 5.17$ 组, 术后 3 天 $NLR \geq 5.17$ 组中位 OS 短于 $NLR < 5.17$ 组 (15.20 个月 vs 25.07 个月; $Z = 3.32$, $P < 0.05$, 图 4)。

2.4 影响 TACE 后 HCC 患者预后的因素 单因素分析显示, 术前 NLR 值和 PLR 值、术后 3 天 NLR 值和 PLR 值、肿瘤最大径、AFP 水平、AST 水平、TBIL 水平和 ALB 水平对经 TACE 治疗的 HCC 患者预后有影响 ($P <$

0.05)。多因素分析显示, 术前 NLR 水平、肿瘤最大径、AFP 水平、AST 水平、ALB 水平是影响 TACE 治疗 HCC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 HCC 患者 TACE 治疗后生存期单因素和多因素分析

因素	单因素分析 (P 值)	多因素分析		
		P 值	HR	95%CI
男/女	0.38	—	—	—
年龄 < 60 岁或 ≥ 60 岁	0.94	—	—	—
Child-Pugh 分级 A 或 B 级	0.41	—	—	—
肿瘤最大径 < 60 mm 或 ≥ 60 mm	< 0.01	0.008	1.990	1.196, 3.310
是否 HBV 感染	0.85	—	—	—
AFP < 400 μg/L 或 ≥ 400 μg/L	< 0.01	0.032	1.723	1.048, 2.833
ALT < 40 U/L 或 ≥ 40 U/L	0.84	—	—	—
AST < 45 U/L 或 ≥ 45 U/L	0.01	0.001	5.020	2.696, 9.345
TBIL < 17.1 mmol/L 或 ≥ 17.1 mmol/L	0.02	0.882	1.049	0.557, 1.977
ALB < 35 g/L 或 ≥ 35 g/L	0.01	0.003	2.755	1.426, 5.323
WBC < $10 \times 10^9/L$ 或 ≥ $10 \times 10^9/L$	0.39	—	—	—
PLT < $100 \times 10^9/L$ 或 ≥ $100 \times 10^9/L$	0.73	—	—	—
HGB < 120 g/L 或 ≥ 120 g/L	0.35	—	—	—
术前 NLR < 2.51 或 ≥ 2.51	0.01	0.001	2.506	1.471, 4.269
术前 PLR < 96.84 或 ≥ 96.84	0.03	0.206	0.597	0.268, 1.329
术后 3 天 NLR < 5.17 或 ≥ 5.17	0.01	0.206	0.690	0.388, 1.227
术后 3 天 PLR < 100.65 或 ≥ 100.65	0.01	0.316	0.755	0.436, 1.308

3 讨论

原发性肿瘤周围较高的淋巴细胞浸润可以作为肿瘤预后较好的标志^[4]。作为肿瘤微环境中重要的炎症因子,中性粒细胞与淋巴细胞均对肿瘤的发生发展过程起调节作用,正常情况下中性粒细胞与淋巴细胞所代表的肿瘤炎症反应处于相对平衡状态,机体促瘤炎症反应相对增强时 NLR 升高,反之,则说明机体抗瘤炎症反应相对增强。已有研究^[5]证实,NLR 是原发性胃癌、结直肠癌等多种癌症的独立危险因素。与中性粒细胞一样,血小板可以分泌血管内皮生长因子、转化生长因子- β 等炎症因子,促进肿瘤细胞的分化与增殖^[6],故 PLR 也可反映机体肿瘤炎症反应的平衡状态。

本研究中 TACE 后 3 天 NLR 值较术前升高,可能原因如下:①术后短时间内因化疗药物对机体造成免疫抑制状态,淋巴细胞绝对值下降,中性粒细胞相对增多;②NLR 可能与 TACE 造成的机体应激状态有关^[6];③NLR 既可反映机体炎症反应,又可反映机体的自我修复过程,故术后 NLR 值升高可能与自我修复异常有关^[7]。术后 1 个月 NLR 值降至术前水平,可能是机体淋巴细胞回升,或肿瘤细胞坏死减少,肿瘤炎症状态向抗肿瘤方向移动所致。此外,本研究结果还提示,2 次 TACE 治疗之间应至少间隔 1 个月,因为 TACE 后 1 周内血小板会出现一过性降低^[8],且术后 3 天血小板降低幅度大于淋巴细胞降低幅度,导致 PLR 值降低,本研究术后 3 天 PLR 较术前出现下降,术后 1 个月回升到术前基线附近。

在影响预后的因素方面,本研究结果与既往研究^[9-10]基本一致,其中肿瘤直径和 AFP 水平是被 HCC 诊疗规范^[11]确认的影响 TACE 远期疗效的主要因素。但有研究^[12]报道,术前较高的 PLR 值是 TACE 治疗 HCC 患者 OS 的独立危险因素,与本研究不同,可能与研究对象不同及本研究样本量较少有关。本研究 TACE 术前、术后 3 天高 NLR 组及高 PLR 组的 OS 均明显短于低值组。既往研究^[13]认为 TACE 后 PLR 与 OS 无关,本研究结果与之不同,可能与本研究排除了远处转移、可疑转移病例及原发性高血压、糖尿病等对研究结果可能有影响的病例有关。

综上所述,TACE 前后 NLR、PLR 与 HCC 患者预后有关,术前较高的 NLR 往往提示预后较差,是 TACE 治疗 HCC 预后的独立危险因素。NLR 和 PLR 通过血常规检查简单计算即可获得,具有高效、

经济、快捷的特点,对于评价 TACE 后 HCC 患者预后有很高的临床价值。

[参考文献]

- [1] Feingold M, Hall BD, Lacassie Y, et al. Cancer and the tumor microenvironment: A review of an essential relationship. *Am J Med Genet*, 2009, 63(4):571-582.
- [2] Maletzki C, Emmrich J. Inflammation and immunity in the tumor environment. *Dig Dis*, 2010, 28(4-5):574-578.
- [3] Gomez D, Farid S, Malik HZ, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2008, 32(8):1757-1762.
- [4] Solinas C, Ceppi M, Lambertini M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*, 2017, 57(3):8-15.
- [5] Andersson B, Ansari D, Norden M, et al. Surgical stress response after colorectal resection. *Int Surg*, 2013, 98(4):292-299.
- [6] Mallappa S, Sinha A, Gupta S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 2013, 15(3):323-328.
- [7] Maeda K, Shibutani M, Otani H, et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7(8):111-117.
- [8] 程瑞文, 邓梨平, 李平, 等. TACE 联合氩氦刀冷冻消融术治疗肝癌细胞瘤后血小板变化观察. *中国中西医结合影像学杂志*, 2016, 14(2):206-208.
- [9] Qi X, Li J, Deng H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prognostic assessment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 2016, 7(29):45283-45301.
- [10] 郑游冰, 赵伟, 刘冰, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值预测肝细胞癌患者 TACE 术后预后. *中国介入影像与治疗学*, 2013, 10(9):523-526.
- [11] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肝细胞癌诊疗规范(2017 年版). *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(8):1419-1431.
- [12] Tian XC, Liu XL, Zeng FR, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as an independent risk factor for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who received transarterial chemoembolization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(11):2302-2309.
- [13] Zhang XY, Li C, Wen TF, et al. Synchronous splenectomy and hepatectomy for patients with small hepatocellular carcinoma and pathological spleen: Neutrophil to lymphocyte ratio changes can predict the prognosis. *Oncotarget*, 2017, 8(8):46298-46311.