

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.011

· 临床研究 ·

NLR、PLR、LMR及PNI对晚期肝细胞癌靶向联合免疫治疗临床疗效及预后的预测价值

刘全义¹, 杨逸鑫¹, 徐磊², 古云¹, 沈磊³ (1. 大理大学第一附属医院 药剂科, 云南 大理 671000; 2. 廊坊卫生职业学院组织人事处, 河北 廊坊 065001; 3. 大理大学药学院 药理教研室, 云南 大理 671003)

[摘要] **目的:** 探究中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及预后营养指数(PNI)对免疫检查点抑制剂(ICI)联合抗血管生成药物治疗晚期肝细胞癌(HCC)患者疗效及预后的预测价值。**方法:** 收集2020年1月至2023年12月间在大理大学第一附属医院收治的使用ICI联合抗血管生成药物治疗的85例晚期HCC患者的一般临床资料、治疗前患者的NLR、PLR、LMR、PNI、临床疗效及预后。采用受试者工作特征(ROC)曲线计算NLR、PLR、LMR、PNI的最佳截断值, 以此将患者分成高、低2组。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 采用Cox比例风险回归模型进行单因素、多因素分析各指标对患者OS的影响。**结果:** 低NLR组、低PLR组、高LMR组、高PNI组患者治疗有效率均分别高于高NLR组、高PLR组、低LMR组和低PNI组(均 $P < 0.05$)。低NLR组、低PLR组患者OS率均分别显著高于高NLR组、高PLR组(均 $P < 0.05$)。高LMR组、高PNI组患者OS率均分别显著高于低LMR组和低PNI组(均 $P < 0.05$)。NLR ≥ 1.94 、男性、乙型肝炎病毒感染是晚期HCC患者预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论:** NLR ≥ 1.94 、男性、乙型肝炎病毒阳性是影响患者疗效、预后的危险因素, NLR ≥ 1.94 评估晚期HCC患者免疫联合靶向的疗效及预后有一定的临床价值。

[关键词] 肝细胞癌(HCC); 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR); 血小板/淋巴细胞比值(PLR); 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR); 预后营养指数(PNI); 免疫检查点抑制剂(ICI); 靶向治疗; 疗效; 预后; 预测

[中图分类号] R735.1; R730.43 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0309-07

Predictive value of NLR, PLR, LMR and PNI for clinical efficacy and prognosis of combined targeted therapy and immunotherapy for advanced HCC

LIU Quanyi¹, YANG Yixin¹, XU Lei², GU Yun¹, SHEN Lei³ (1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 2. Department of Organization and Personnel, Langfang Health Vocational College, Langfang 065001, Hebei, China; 3. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-monocyte ratio (LMR) and prognostic nutrition index (PNI) in predicting the curative effect and prognosis of patients with advanced hepatocellular carcinoma(HCC) treated with combined therapy of immune checkpoint inhibitors (ICI) and antiangiogenic drugs. **Methods:** The general clinical data, NLR, PLR, LMR and PNI of patients before treatment, clinical efficacy and prognosis of 85 advanced HCC patients admitted and treated with combined therapy of ICI and antiangiogenic drugs between January 2020 and December 2023 in the First Affiliated Hospital of Dali University were collected. The optimal cut-off values of NLR, PLR, LMR and PNI were obtained using receiver operating characteristic (ROC) curve, and used to divide the patients into the high and low groups. Kaplan-Meier method was used for survival analysis; Cox proportional risk model was used for the univariate and multivariate analysis of the effects of these values on the patient's OS. **Results:** The therapeutic effective rates in the low NLR, low PLR, high LMR and high PNI groups were respectively higher than those of the high NLR, high PLR, low LMR and low PNI groups (all $P < 0.05$). The patient's OS rates in the low NLR, low PLR groups were respectively significantly higher than those in the high NLR, high PLR groups (all $P < 0.05$). The patient's OS rates in the high LMR, high PNI groups were respectively significantly higher than those in the low LMR, low PNI groups (all $P < 0.05$). NLR ≥ 1.94 , male and HBV infection were independent risk factors for the prognosis of advanced HCC patients (all $P < 0.05$). **Conclusion:** NLR ≥ 1.94 , male, HBV positive are risk factors influencing the efficacy and prognosis of patients. NLR ≥ 1.94 has certain clinical value in evaluating the efficacy and prognosis of combined immunotherapy and targeted therapy for

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金项目(No.2023J0890); 大理大学第一附属医院骨干项目(No.DFYGG2022-29); 大理市科技项目(No. 2022KBG053)

[作者简介] 刘全义(1987—), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事抗肿瘤药物的合理使用及临床研究。E-mail: qy122139@126.com

[通信作者] 古云, E-mail: 156719002@qq.com

advanced HCC patients.

[Key words] hepatocellular carcinoma (HCC); neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); platelet-lymphocyte ratio (PLR); lymphocyte monocyte ratio (LMR); prognostic nutritional index (PNI); immune checkpoint inhibitors (ICI); targeted therapy; efficacy; prognosis; prediction

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(3): 309-315. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.011]

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是中国及世界范围内最常见的恶性肿瘤之一^[1]。在中国, HCC 排在常见恶性肿瘤的第5位及肿瘤致死病因的第2位^[2], 严重威胁人类的公共健康。2018年, 肿瘤治疗进入免疫治疗时代, HCC 治疗方案不断演变, 免疫联合靶向治疗是不可切除肝癌治疗的方向和突破点^[3]。据 KEYNOTE-524 临床试验, 甲磺酸仑伐替尼联合帕博利珠单抗已获美国食品和药品管理局 (FDA) 批准用于 HCC 的一线治疗^[4], 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 指南推荐 PD-1 单抗是 HCC 的一线及二线治疗。大量的 PD-1 制剂国产化, 且进入国家医保报销目录, 如 2022 版肝癌 CSCO 指南推荐信迪利单抗联合贝伐珠单抗作为 HCC 的一线治疗, 与 HCC 动脉灌注化疗栓塞治疗或 5-氟尿嘧啶为基础的治疗方案相比, 患者总生存期延长, 靶向和免疫抑制剂提高了 HCC 肝癌治疗的安全性和有效性。目前, 评估免疫治疗的 PD-1/L1、肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 检测指标均属于有创性检测, 临床中缺少一种便捷、高效、经济的预测指标。研究^[5]表明, 免疫因子、炎性因子和凝血指标均参与肿瘤的发生发展过程, 炎性反应可刺激肿瘤微环境、凝血、免疫、炎性相互作用, 促进肿瘤的侵袭、转移。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) 和血小板与淋巴细胞比值 (platelet lymphocyte ratio, PLR) 反映机体炎症状态且被证实与多种实体瘤密切相关。肿瘤是一种消耗性疾病, 预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 能对癌症患者预后进行有效评估^[6]。在 HCC 术后, NLR、PLR 是影响患者预后的重要因素^[7]。目前, 这些指标在评估免疫治疗联合靶向治疗晚期 HCC 患者的预后预测中的应用鲜有报道, 本研究旨在探讨治疗前 NLR、PLR、淋巴细胞单核细胞比值 (lymphocyte monocyte ratio, LMR) 和 PNI 与晚期 HCC 患者预后及疗效的关系, 为临床疗效预测探索新的评估模式。

1 材料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 12 月间大理大学第一附属医院收治的 85 例晚期 HCC 患者。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 根据中国《原发性肝癌诊疗规范指南 (2022 版)》, 诊断为不适宜进行根治性

手术治疗的晚期 HCC 患者; (3) 肝、肾功能可以耐受治疗, 凝血功能正常或经过适当的治疗后可纠正; (4) 接受了至少两个周期的 PD-1/L1 抑制剂 + 靶向治疗; (5) 治疗期间至少完成 1 次基于实体瘤疗效评价标准的修订标准 (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, mRECIST) 的影像学疗效评估; (6) 首次使用 PD-1/L1 抑制剂 + 靶向前的 1 周内血常规及血生化结果完整; (7) 依从性好、规律复查且配合随访。排除标准: (1) 无可评估病灶; (2) 合并感染、自身免疫性疾病或特发性血小板计数减少性紫癜; (3) 患者 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 体力状态评分 > 2, 中性粒细胞计数 < $1.5 \times 10^9/L$, 血小板计数 < $100 \times 10^9/L$; (4) 合并其他肿瘤及心力衰竭、肝肾功能障碍等严重内科疾病; (5) 随访期间影像学或实验室检查结果缺失。

1.2 治疗方案

患者治疗方案为免疫检测点抑制剂 (ICI) 联合抗血管生成药物靶向二联疗法。ICI 使用方法: 一线为信迪利单抗 200 mg 静脉滴注, 每 3 周治疗 1 次, 二线为替雷利珠单抗 200 mg 静脉滴注, 每 3 周治疗 1 次, 卡瑞利珠单抗 200 mg, 静脉滴注, 每 3 周治疗 1 次。靶向抗血管生成药物使用情况: 贝伐珠单抗 7.5~10 mg/kg, 仑伐替尼 8 mg (体重 < 60 kg) 或 12 mg (体重 ≥ 60 kg), 口服, 每天 1 次, 索拉非尼 0.4 g, 口服, 每天 2 次; 根据患者不良反应的严重程度进行剂量调整, 同时处理不良反应。

患者均至少完成 2 周期治疗, 以 21 d 为 1 个化疗周期, 患者分别于化疗 2~3 个周期及结束时进行影响学复查, 并定期随访。

1.3 结局评价指标

根据 mRECIST 对患者临床疗效进行评价, 包括完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、病情稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD), 其中治疗有效率 = CR 率 + PR 率。疾病控制率 = CR 率 + PR 率 + SD 率; 远期疗效的评估指标为总生存期 (overall survival, OS) 即为接受免疫联合靶向治疗开始至死亡的时间。

1.4 指标收集及随访

采用电子病历系统收集患者的基线资料与病历资料, 包括性别、年龄、HBV 感染情况、肝硬化情况、甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 水平、Child-Pugh 评

分等临床病理资料。收集患者接受联合治疗前 1 周内的血常规、血生化、炎性血液学指标, 计算 NLR、PLR、LMR 和 PNI。其中 $NLR = \text{外周血中性粒细胞计数} \div \text{淋巴细胞计数}$, $PLR = \text{外周血血小板计数} \div \text{淋巴细胞计数}$, $LMR = \text{淋巴细胞计数} \div \text{单核细胞计数}$, $PNI = \text{白蛋白} + 5 \times \text{淋巴细胞计数}$ 。

所有患者定期进行临床复查和电话随访, 收集随访信息直至死亡, 并规定截止最终随访日期患者仍未达到终点事件, 则将最终随访日期取作终点; 随访截止日期为 2024 年 4 月 30 日。

1.5 统计学处理

采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据统计分析, 计数资料以例数和百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2

检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线来确定 NLR、PLR、LMR、PNI 的最佳截断值, 以此将 NLR、PLR、LMR、PNI 分成高、低 2 组。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 运用 Log-Rank 检验比较组间差异, 采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素、多因素分析, 确定对 OS 的影响因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料

一般资料及临床资料(详见表 1)。

表 1 晚期肝癌患者基线资料特征[n(%)]

指标	例数 n(%)	指标	例数 n(%)
性别		PLR	
男	72(84.71)	≥ 110.07	45(52.94)
女	13(15.29)	< 110.07	40(47.06)
年龄/岁		LMR	
≥ 60	28(32.94)	≥ 2.29	45(52.94)
< 60	57(67.06)	< 2.29	40(47.06)
乙肝炎病毒		PNI	
阳性	59(69.41)	≥ 41.98	35(41.18)
阴性	26(30.59)	< 41.98	50(58.82)
肝硬化		临床疗效	
有	27(31.76)	CR	0(0.00)
无	58(68.24)	PR	36(42.35)
Child-Pugh 分级		SD	29(34.12)
A	62(72.94)	PD	20(23.53)
B	23(27.06)	治疗方案	
AFP($\mu\text{g/L}$)		一线	41(48.24)
≥ 400	38(44.71)	二线	44(51.76)
< 400	47(55.29)	不良反应	
NRL		有	33(38.82)
≥ 1.94	60(70.59)	无	52(61.18)
< 1.94	25(29.41)		

2.2 NLR、PLR、LMR 和 PNI 最佳截断值计算

以 NLR、PLR、LMR、PNI 等血液学指标为检验变量, 联合治疗后患者是否生存为状态变量, 分别绘制 NLR、PLR、LMR、PNI 的 ROC 曲线(详见图 1), 并根据敏感度、特异度计算约登指数确定相关指标的最佳截断值。NLR 曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.67 ($P = 0.007$), 最佳截断值为 1.94; PLR 的 AUC 为 0.53 ($P = 0.629$), 最佳截断值为 110.07; LMR 的 AUC 为 0.64 ($P = 0.026$), 最佳截断值为 2.29; PNI 的 AUC 为 0.64 ($P = 0.042$), 最佳截断值为 41.98(详见表 2)。

2.3 低 NLR 组、低 PLR 组和高 LMR 组患者的治疗有效率更优

按 NLR、PLR、LMR 和 PNI 预测晚期 HCC 患者预后的最佳截断值将患者分为两组, 高 NLR 组($NLR \geq 1.94$)60 例, 低 NLR 组($NLR < 1.94$)25 例, 高 PLR 组($PLR \geq 110.07$)45 例和低 PLR 组($PLR < 110.07$)40 例; 高 LMR 组($LMR \geq 2.29$)51 例, 低 LMR 组($LMR < 2.29$)34 例, 高 PNI 组($PNI \geq 41.98$)35 例和低 PNI 组($PNI < 41.98$)50 例。

低 NLR 组、低 PLR 组和高 LMR 组的治疗有效率

优于高NLR组、高PLR组和低LMR组(均 $P < 0.05$), 高PNI组的治疗有效率优于低PNI组, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 而高NLR组、高PLR组和低PNI组、高LMR组患者疾病控制率高于低NLR组、低PLR组、高PNI组和低LMR组, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(详见表3)。

2.4 低NLR、PLR组和高LMR、PNI组患者的OS更长
通过Kaplan-Meier曲线分析结果(图2)显示, 低NLR组的中位OS为28个月[95%CI: (24.13, 32.83)]显著高于高NLR组的12个月[95%CI(10.25, 15.37)]($P < 0.01$); 低PLR组的中位OS为22个月[95%CI (18.21, 26.88)]高于高PLR组的13个月[95%CI (10.61, 16.35)], 但差异无统计学意义($P = 0.093$); 高LMR组的中位OS为22个月[95%CI(19.01, 26.80)]显著高于低LMR组的12个月[95%CI(9.16, 16.04)]($P = 0.013$); 高PNI组的中位OS为24个月[95%CI (19.93, 29.02)]显著高于低PNI组的13个月[95%CI (10.91, 16.80)]($P = 0.008$)。分析结果表明, 低NLR、PLR组和高LMR、PNI组患者的OS更长。

2.5 性别、乙型肝炎病毒、NLR、PNI、LMR、治疗有

效、疾病控制与患者OS有关联且高NLR是患者预后的独立危险因素

以患者临床资料作为自变量, 患者预后为因变量进行单因素Cox比例风险回归分析, 单因素分析显示, 性别、乙型肝炎、NLR、PNI、LMR、治疗有效、疾病控制与患者OS有关联, 多因素分析结果示, NLR与OS相关($P < 0.05$, 表4)。结果显示, $NLR \geq 1.94$ 是晚期HCC患者预后的独立危险因素(详见表4)。

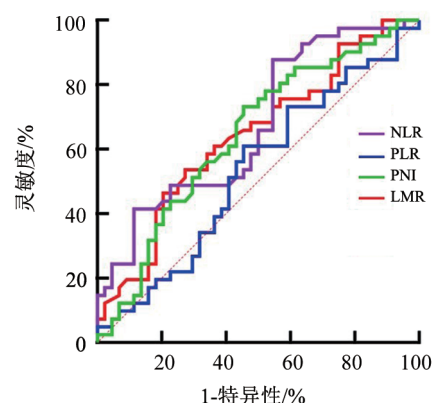


图1 NLR、PLR、LMR和PNI联合预测HCC预后的ROC曲线图

表3 不同NLR、PLR、PNI和LMR的晚期HCC患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	治疗有效组	疾病控制组
高NLR组	60	0	16	27	17	16	43
低NLR组	25	0	20	2	3	20	22
χ^2						20.56	2.62
P						< 0.01	0.11
高PLR组	45	0	11	24	10	11	35
低PLR组	40	0	25	5	10	25	30
χ^2						12.56	0.091
P						< 0.01	0.76
高PNI组	35	0	19	11	5	19	30
低PNI组	50	0	17	18	15	17	35
χ^2						3.47	2.826
P						0.062	0.093
高LMR组	51	0	27	13	11	27	40
低LMR组	34	0	9	16	9	9	25
χ^2						5.86	0.272
P						0.016	0.60

3 讨论

与发达国家不同, 中国HCC患者多以乙肝病毒感染/肝硬化、酒精性肝硬化等为背景, 肝炎、肝硬化、HCC的进程依旧是肿瘤发生发展的重要因素^[8]; 其次, 不可手术切除的HCC患者确诊时肿瘤负荷大、合并门脉癌

栓、肝功能较差、侵袭性高、进展快、预后差等的临床特点^[9-10]; 本次研究纳入的晚期HCC患者中, 男性72例、女性13例, 男性HCC的发病率明显高于女性; 有59例患者合并有乙肝病毒感染, 26例未感染乙肝病毒, 平均发病年龄57岁, 由此可见本研究中性别、年龄基本符合目前原发性HCC患者的基本特征。

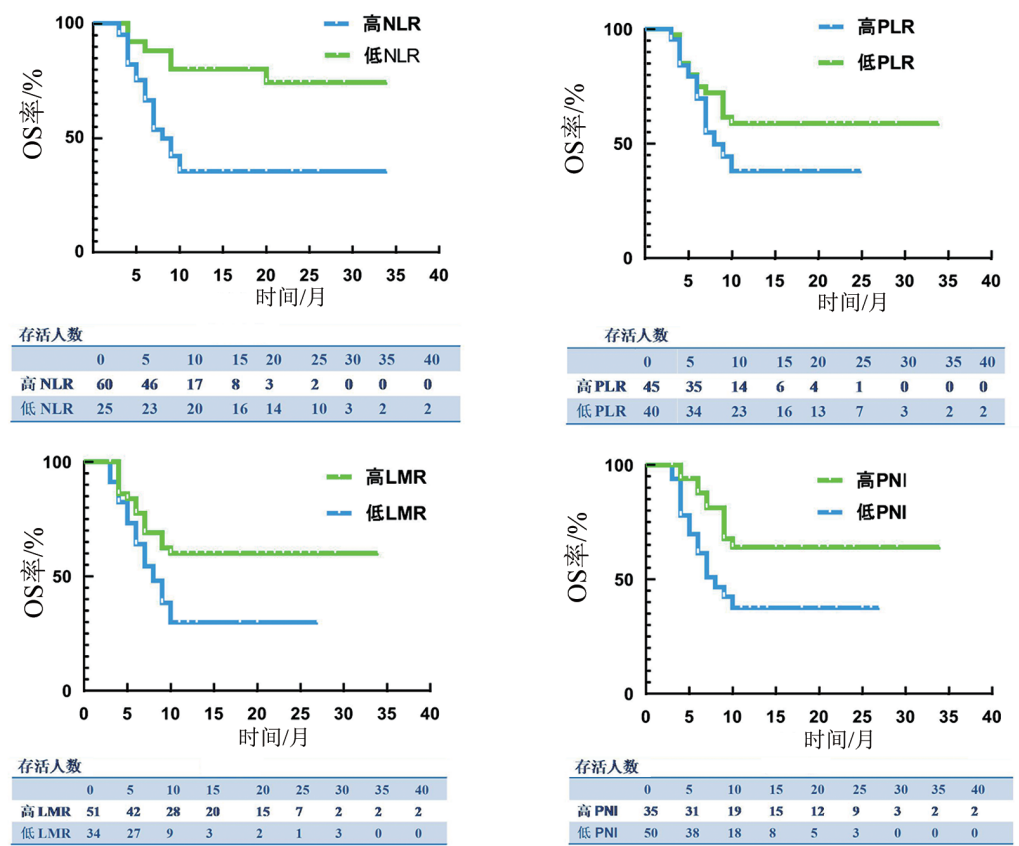


图2 不同NLR、PLR、PNI及LMR的晚HCC患者生存曲线

多项临床研究表明^[11-13],全身炎症反应与肿瘤的发生发展和预后密切相关,外周血中的淋巴细胞、中性粒细胞和单核细胞反映了全身免疫状态与炎症反应的程度。中性粒细胞影响肿瘤生长的微环境,通过释放血管内皮生长因子,促进肿瘤的增殖和侵袭;淋巴细胞则通过细胞免疫和体液免疫等够杀伤肿瘤细胞,并抑制肿瘤细胞生长^[14],淋巴细胞激活、肿瘤内侵袭对激活抗肿瘤免疫反应十分必要,淋巴细胞对抗PD-1/PD-L1药物药效发挥着重要作用;目前,各大临床指南推荐ICI联合抗血管生成抑制剂作为晚期HCC患者的一线治疗方案^[15-16],改善HCC患者的治疗结局、延长生存期;但随着临床的广泛应用,存在获益不明显、快速进展或严重不良反的情况,增加患者经济负担;目前,用于评估HCC患者PD-1/PD-L1联合抗血管生成药物疗效预测的指标如PD-1/L1表达、TMB因成本高、缺乏标准化,限制了临床广泛实践^[17-18];本研究发现NLR ≥ 1.94 是晚期肝癌患者的独立危险因素,与吴美龙、江博文^[19-20]等的研究结果一致,且NLR的临界值更低,有可能与研究人群、药物、治疗方式及肿瘤分期不同有关,晚期患者人群众多,使用范围较广,且在ROC曲线中,约登指数最大时NLR为0.67,敏感度87.8%,特异性54.5%,表明NLR对预测晚期肝癌患者的疗效有较好的性能;NLR通过血常规中性粒细胞和淋巴细胞的计算的综合指标,优于单纯的血常规结果,是一项便捷、准确、客观的评估晚

期肝癌的治疗的指标;根据患者NLR、乙肝病毒、性别等危险因素进行分层,为临床晚期HCC患者的治疗提供一定的参考。

本研究发现基线PLR、LMR、PNI水平不是影响晚期肝癌患者预后的独立危险因素,但仍然有提示肝癌预后的意义,PLR ≥ 110.07 、LMR < 2.29 、PNI < 41.98 的肝癌患者与PLR < 110.07 、LMR ≥ 2.29 、PNI ≥ 41.98 的患者相比治疗有效性、生存期有差异,YANG^[21]、吴光柳^[22],朱艺伟^[23]等研究发现,接受治疗前的肝细胞癌患者的高PLR、高LMR和低PNI预示着生存率较低。但有研究^[24]也发现PLR不能预测生存期,与本研究结果一致;可能因所选取研究对象、治疗等方面的异质性和截断方法上的差异是解析各研究关于PLR、PNI、LMR作为肝癌患者独立危险因素的不同,PLR、PNI、LMR对肝癌不同阶段的治疗意义不同,临界值、预测能力值得进一步研究;在多项临床研究^[25-26]中发现,NLR与早期、晚期肝癌患者的预后有关,高NLR是患者预后的独立危险因素,且与多种实体肿瘤的预后相关联;本研究发现,高NLR、高PLR的治疗有效率、疾病控制率及预后均劣于低NLR、PLR组,而高PNI、高LMR水平高于低PNI、LMR组,在多因素分析显示PLR、LMR、PIN对肝癌患者OS的影响因素无统计学意义,可由人群、用药及临界值的差异导致;多因素Cox比例风险回归分析结果显示,NLR ≥ 1.94 、男性、乙型肝炎病毒阳性是晚期HCC患者预后的独立

危险因素,表明其是晚期HCC患者疗效及预后的不佳的危险因素,有可能乙型肝炎病毒感染或复制活动与

HCC患者肿瘤血管浸润相关,乙肝病毒感染是免疫和靶向药物治疗的获益人群。

表4 影响HCC患者OS的单因素及多因素分析

变量	OS/月	单因素		多因素		
		95%CI	P	HR	95%CI	P
性别						
男	17	14.32, 20.92				
女	31	26.96, 36.13	0.05	10.57	1.41, 79.28	0.022
年龄/岁						
≥60	13.67	10.10, 17.23				
<60	20.50	16.78, 24.21	0.26			
乙型肝炎病毒						
阳性	21.99	18.32, 25.66				
阴性	14.48	9.40,19.56	0.049	1.94	1.01, 3.73	0.046
肝硬化						
有	14.68	10.79, 18.58				
无	20.85	17.06, 24.64	0.32			
肝功能(级)						
A	20.6	16.99, 24.21				
B	11.65	8.72, 14.58	0.40			
AFP/(μg/L)						
≥ 400	14.09	10.49, 17.70				
< 400	21.62	17.66, 25.58	0.14			
NRL						
高	12.81	24.13, 32.83				
低	28.48	10.25, 15.37	<0.001	0.22	0.078, 0.62	0.004
PLR						
高	13.48	10.61, 16.35				
低	22.54	18.21, 26.88	0.093			
LMR						
高	22.91	19.01, 26.8				
低	12.60	9.16, 16.04	0.013	1.03	0.42, 2.54	0.95
PNI						
高	24.48	19.93, 29.02				
低	13.85	10.91, 16.80	0.008	1.98	0.89, 4.38	0.093
治疗方案						
一线	20.92	16.60, 25.24				
二线	15.35	12.07, 18.63	0.38			
不良反应						
有	15.20	16.76, 24.70				
无	20.73	11.59, 18.81	0.498			
治疗有效						
有	30.37	27.43, 33.32				
无	7.21	6.27, 8.15	< 0.001	5.62	1.94, 16.32	0.001
疾病控制有效						
有	23.64	20.38, 26.89				
无	4.55	4.01, 5.08	< 0.001	7.70	3.28, 18.08	< 0.001

本研究为单中心、回顾性的临床研究、样本量较少,临床使用的方案有一线和多线治疗的患者,未对患者治疗后的NLR水平进行动态观察,目前不同的临床研

究中的NRL的截断值不一致,NRL及不同NRL截断值与肿瘤预后关联的确切作用机制尚不明确,临界值的判定均有争议,探寻NRL与肝癌亚组之间的差异是今

后研究的重点,需要大样本、多中心、前瞻性、长期、动态随访的临床研究进一步验证 NLR 的预测价值。综上所述,外周血 NLR 获取便捷、简单、客观、具有卫生经济学优势,对评估晚期肝癌患 PD-1/PD-L1 联合抗血管生成治疗疗效具有一定的预测价值,可以作为临床晚期 HCC 患者危险因素分层、预后及治疗疗效的评估指标,为临床的诊断、治疗提供一定的参考。

【参 考 文 献】

- [1] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6[2024-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479224/>. DOI:10.1038/s41572-020-00240-3.
- [4] FINN R S, IKEDA M, ZHU A X, *et al.* Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2960-2970. DOI:10.1200/JCO.20.00808.
- [5] 赵泉卿, 周虎, 冷静. 肝癌细胞外泌体诱导肝癌细胞炎症因子的表达[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(5): 410-415. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200066.
- [6] SALAS S, COTTET V, DOSSUS L, *et al.* Nutritional factors during and after cancer: impacts on survival and quality of life[J/OL]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2958[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35889914/>. DOI:10.3390/nu14142958.
- [7] ROMERO-CORDOBA S, MENEGHINI E, SANT M, *et al.* Decoding immune heterogeneity of triple negative breast cancer and its association with systemic inflammation[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(7): 911[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261762/>. DOI:10.3390/cancers11070911.
- [8] 中华医学会肝病学会肝癌学组. HBV/HCV 相关肝细胞癌抗病毒治疗专家共识(2021 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(10): 2292-2302. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.008.
- [9] WANG J H, CHEN Z G, WANG L H, *et al.* A new model based inflammatory index and tumor burden score (TBS) to predict the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after liver resection[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8670[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35606395/>. DOI:10.1038/s41598-022-12518-5.
- [10] ZHANG T, MERLE P, WANG H Q, *et al.* Combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma: do we see the light at the end of the tunnel?[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(2): 180-192. DOI:10.21037/hbsn-2021-7.
- [11] OLSEN A A, STRANDBY R B, NERUP N, *et al.* Severe mesenteric traction syndrome is associated with increased systemic inflammatory response, endothelial dysfunction, and major postoperative morbidity[J]. *Langenbeck's Arch Surg*, 2021, 406(7): 2457-2467. DOI:10.1007/s00423-021-02111-1.
- [12] YANG X, LIU J, YANG M M, *et al.* Heme is involved in the systemic inflammatory response following radiofrequency ablation of hepatic hemangiomas[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(9): 1200-1206. DOI:10.1097/MEG.0000000000001636.
- [13] CHEN W, ZHONG S Y, SHAN B E, *et al.* Serum D-dimer, albumin and systemic inflammatory response markers in ovarian clear cell carcinoma and their prognostic implications[J/OL]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 892024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771026/>. DOI:10.1186/s13048-020-00693-w.
- [14] 王丽颖. 乙肝相关性肝癌肝切除术、TACE、RFA 治疗后乙肝病毒再激活的临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2020. DOI:10.27272/d.cnki.gshdu.2020.005405.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版). *协和医学杂志*, 2024, 15(3): 532-558.
- [16] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 2.2024.
- [17] POWLES T, WALKER J, ANDREW WILLIAMS J, *et al.* The evolving role of PD-L1 testing in patients with metastatic urothelial carcinoma[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 82: 101925[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785413/>. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.101925.
- [18] RITTERHOUSE L L. Tumor mutational burden[J]. *Cancer Cytopathol*, 2019, 127(12): 735-736. DOI:10.1002/cncy.22174.
- [19] 吴美龙, 杨世忠, 冯晓彬, 等. 肝细胞癌术前炎症指标的预后价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(2): 213-219. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20210125-00041.
- [20] 江博文, 舒畅, 赵向阳等. 外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值、血小板-淋巴细胞比值对不可切除肝细胞癌经导管动脉化栓塞和靶向免疫治疗疗效及预后的预测价值[J/OL]. *中华普通外科学文献(电子版)*. 2024, 18(2): 99-104[2024-11-10]. <https://www.xueshu.com.cn/zhptwkwxx/>.
- [21] YANG Y, WANG M C, TIAN T, *et al.* A high preoperative platelet-lymphocyte ratio is a negative predictor of survival after liver resection for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A retrospective study[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 576205[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33178607/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.576205.
- [22] 吴光柳, 周小英, 杨雪梅, 等. 预后营养指数评估原发性肝癌肝切除病人预后的 Meta 分析[J]. *循证护理*, 2024, 10(3): 392-395. DOI: 10.12102/j.issn.2095-8668.2024.03.003.
- [24] ZHAO Y Z, SI G Y, ZHU F S, *et al.* Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22854-22862. DOI: 10.18632/oncotarget.15281.
- [25] CHO E J, YU S J, LEE Y B, *et al.* Prognostic values of inflammation-based scores and fibrosis markers in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization[J/OL]. *Diagnostics*, 2022, 12(5): 1170[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35626324/>. DOI:10.3390/diagnostics12051170.
- [26] FAN X, CHEN G, LI Y, *et al.* The preoperative prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy: a retrospective cohort study and meta-analysis[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(8): 826-833. DOI:10.1080/08941939.2019.1698679.

[收稿日期] 2024-11-20

[修回日期] 2025-01-14

[本文编辑] 向正华