

• 论 著 •

AAPR、NLR、CAR 与原发性肝癌肿瘤包膜侵犯、Ki67 指数的相关性 及对疾病预后的评估价值

沈丹凤¹, 汤晨雪²

1. 南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226361; 2. 南通大学附属医院检验科, 江苏南通 226361

摘要:目的 探究外周血清蛋白/碱性磷酸酶比值(AAPR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、C 反应蛋白/清蛋白比值(CAR)在原发性肝癌患者中的水平,并分析其与包膜侵犯、Ki67 指数的相关性及对疾病预后的评估价值。**方法** 选取于南通市肿瘤医院 2020—2021 年就诊的 96 例原发性肝癌患者作为研究对象,根据患者是否发生包膜侵犯和 Ki67 指数进行了分组,分别应用免疫组织化学法对 Ki67 指数进行检测,运用病理学检查明确是否发生包膜侵犯,采用自动生化分析仪检测并计算 AAPR、NLR、CAR,并进行相关性分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果** 相较于未发生包膜侵犯患者和 Ki67 指数低的患者,发生包膜侵犯的患者和 Ki67 指数高的患者 AAPR 水平较低($P<0.05$),NLR、CAR 较高($P<0.05$)。患者包膜侵犯的发生和 Ki67 指数与 AAPR 呈负相关($r<0, P<0.05$),与 NLR、CAR 呈正相关($r>0, P<0.05$)。随访 6 个月后死亡的患者 AAPR 低于生存患者($P<0.05$),NLR、CAR 高于生存患者($P<0.05$)。ROC 曲线分析可知,AAPR、NLR、CAR 对患者预后具有较高的预测价值,其联合预测效能最佳。**结论** 原发性肝癌患者包膜侵犯的发生和 Ki67 指数与 AAPR 呈负相关,与 NLR、CAR 呈正相关,这 3 种指标对于患者预后具有较高的预测价值,且联合预测效能最佳。

关键词:外周血清蛋白/碱性磷酸酶比值; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白/清蛋白比值; 包膜侵犯; Ki67 指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.018 中图法分类号:R446.1
文章编号:1673-4130(2023)07-0862-04 文献标志码:A

Correlation of AAPR, NLR and CAR with tumor capsule invasion and Ki67 index in primary hepatocellular carcinoma and their evaluation value for disease prognosis

SHEN Danfeng¹, TANG Chenxue²

1. Department of Clinical Laboratory, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu 226361,
China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong
University, Nantong, Jiangsu 226361, China

Abstract:Objective To explore the albumin-to-alkaline phosphatase ratio (AAPR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR) in patients with primary hepatocellular carcinoma, and analyze their correlation with capsule invasion, Ki67 index and to analyze their value in evaluating disease prognosis. **Methods** A total of 96 patients with primary hepatocellular carcinoma who were treated in Nantong Tumor Hospital from 2020 to 2021 were selected as the research objects. They were grouped according to whether the patients had capsule invasion and the value of Ki67 index. The Ki67 index was detected by immunohistochemistry, and the presence of capsule invasion was confirmed by pathological examination. The AAPR, NLR and CAR were detected and calculated by automatic biochemical analyzer, and correlation analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were carried out. **Results** Patients with capsule invasion and those with high Ki67 index had decreased AAPR value and elevated NLR and CAR values compared with non-invasive patients and those with low Ki67 index ($P<0.05$). The presence of capsule invasion and the value of Ki67 index had a negative correlation with AAPR ($r<0, P<0.05$), and a positive correlation with NLR and CAR ($r>0, P<0.05$). The AAPR of patients who died during the 6 months of follow-up was lower than that of living patients ($P<0.05$), and the NLR and CAR were higher than those of living patients ($P<0.05$). ROC curve analysis denoted that AAPR, NLR and CAR were of great predictive value for the evaluation of the prognosis of patients, and the combined detection of the three had the highest predictive efficacy. **Conclusion** The presence of capsule invasion and the value of Ki67 index in patients with primary hepatocellular carcinoma are negatively correlated with AAPR, and positively correlated with NLR

and CAR values. These three indicators have high prognostic value for patients, and predictive efficacy of combined detection is the best.

Key words: albumin-to-alkaline phosphatase ratio; neutrophil-to-lymphocyte ratio; C-reactive protein-to-albumin ratio; capsule invasion; Ki67 index

原发性肝癌是指病变发生于肝脏上皮组织的恶性疾病, 其有 3 种组织分型, 其中最常见的是肝细胞型, 在所有类型中占比约 80%^[1]。我国是原发性肝癌的高发国家, 全球因该恶性肿瘤死亡人数中, 我国约占 50%, 可见该疾病对于我国人口的威胁^[2]。肝癌的治疗有化疗、放疗和手术治疗等, 其中手术治疗有肝脏切除和肝脏移植等方法^[3]。作为富血供的肿瘤疾病, 肝癌在手术后极易复发, 其微循环状态对患者预后有较大的影响^[4]。研究显示, 包膜侵犯是微血管侵犯所表现出来的征象, 其对于微血栓的诊断有重要意义, 但包膜侵犯只能通过病理检查明确, 其对患者术前治疗方案的意义不大, 因此需要寻找适宜的指标对包膜侵犯进行评估, 为肝癌的治疗提供依据^[5]。外周血清蛋白/碱性磷酸酶比值(AAPR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、C 反应蛋白(CRP)/清蛋白比值(CAR)等指标在一定程度上能够反映患者机体的炎症反应和微循环状态, 其水平与患者预后也有较强的相关性, 但尚未明确^[6-8]。因此, 本研究以原发性肝癌患者为研究对象, 探究 AAPR、NLR、CAR 在原发性肝癌中的水平, 并分析其与包膜侵犯、Ki67 指数的相关性以及对疾病预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于南通市肿瘤医院 2020—2021 年就诊的 96 例原发性肝癌患者作为研究对象, 其中男 55 例, 女 41 例; 平均年龄 (54.45±6.17) 岁; 平均肿瘤最大径 (3.29±0.57) cm。纳入标准: (1) 符合《原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版)》^[9] 标准; (2) 行根治性肝切除术; (3) 肿瘤最大径 < 5 cm 且为单发肿瘤; (4) 术前未接受其他治疗; (5) 自愿参与本研究。排除标准: (1) 术前接受过射频消融等治疗; (2) 存在手术禁忌; (3) 合并其他肿瘤疾病或严重器官功能障碍; (4) 临床资料不完整。研究经南通市肿瘤医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 收集研究对象一般资料, 包括性别、年龄等, 取患者于术中切除的肿瘤组织制作标本。取标本进行预处理后行免疫组织化学染色, 另 2 名经验丰富的医师进行读片, 明确是否发生包膜侵犯和 Ki67 指数高低情况。其中 Ki67 指数判定方法: 于染色热点区选取 5 个视野, 计算阳性细胞所占比例, 取平均值为 Ki67 指数。Ki67 指数 < 20% 则为指数低, 反之则为指数高。按照患者是否发生包膜侵犯将其分为侵犯组、未侵犯组, 按照患者 Ki67 指数高低将其分为指数高组和指数低组, 并对其进行 AAPR、NLR、CAR 检测。具体步骤: 患者入院后空腹取静脉血 5 mL, 以

3 000 r/min 离心 10 min, 采用 LABOSPECT 008 AS 自动生化分析仪 (日立股份有限公司) 进行血清清蛋白、碱性磷酸酶检测, 其中清蛋白测定试剂盒购于富士胶片和光纯耀化学有限公司, 碱性磷酸试剂盒购于郑州兰森生物技术有限公司, 采用 BC-6800Plus 全自动血液细胞分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司) 检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、CRP, 计算 AAPR、NLR、CAR。AAPR = 清蛋白/碱性磷酸酶, NLR = 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数, CAR = CRP/清蛋白。对比侵犯组、未侵犯组之间, 以及指数高组和指数低组之间的 AAPR、NLR、CAR 情况, 并对患者进行 6 个月随访, 根据患者预后情况将其分为生存组和死亡组患者, 分析 AAPR、NLR、CAR 对患者预后的预测效能。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 采用 Spearman 相关性分析 AAPR、NLR、CAR 与原发性肝癌患者发生包膜侵犯和 Ki67 指数的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 AAPR、NLR、CAR 对患者预后的预测效能。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 侵犯组、未侵犯组患者血清中 AAPR、NLR、CAR 比较 96 例患者中, 25 例 (26.04%) 患者出现包膜侵犯, 71 例 (73.96%) 患者未出现包膜侵犯, 侵犯组患者 AAPR 明显低于未侵犯组, NLR、CAR 明显高于未侵犯组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 包膜侵犯与未侵犯患者血清中 AAPR、NLR、CAR 比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	AAPR	NLR	CAR
侵犯组	25	0.41±0.12	2.13±0.52	1.65±0.45
未侵犯组	71	0.53±0.11	1.65±0.41	1.17±0.39
<i>t</i>		4.581	4.683	5.082
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 Ki67 指数患者血清中 AAPR、NLR、CAR 比较 96 例患者中, 31 例 (32.29%) 患者 Ki67 指数高, 65 例 (67.71%) 患者 Ki67 指数低, 指数高组患者 AAPR 明显低于指数低组, NLR、CAR 明显高于指数低组 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 Spearman 相关性分析 经 Spearman 相关性分析可知, 患者包膜侵犯的发生和 Ki67 指数与 AAPR 呈负相关 (*P* < 0.05), 与 NLR、CAR 呈正相关 (*P* <

0.05)。见表 3。

2.4 不同预后情况患者血清中 AAPR、NLR、CAR 比较 随访 6 个月发现,44 例(45.83%)患者死亡,死亡组 AAPR 明显低于生存组,NLR、CAR 明显高于生存组($P<0.05$)。见表 4。

表 2 不同 Ki67 指数患者血清中 AAPR、NLR、CAR 比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
组别	<i>n</i>	AAPR	NLR	CAR
指数高组	31	0.44±0.15	2.10±0.48	1.61±0.44
指数低组	65	0.53±0.14	1.62±0.44	1.14±0.37
<i>t</i>		2.878	4.853	5.470
<i>P</i>		0.005	<0.001	<0.001

2.5 ROC 曲线分析 ROC 曲线显示,AAPR、NLR、CAR 预测患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.650、0.678、0.677,AAPR 预测患者预后的灵敏度和特异度分别为 68.2%、51.9%,NLR 为 65.9%、57.7%,CAR 为 61.4%、73.1%。三者联合的 AUC

为 0.779,灵敏度和特异度为 79.5%、69.2%。见表 5、图 1。

表 3 包膜侵犯与未侵犯、不同 Ki67 指数与患者 AAPR、NLR、CAR 相关性				
指标	Ki67 指数		包膜侵犯	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
AAPR	-0.495	<0.05	-0.501	<0.05
NLR	0.517	<0.05	0.533	<0.05
CAR	0.449	<0.05	0.547	<0.05

表 4 不同预后情况患者血清中 AAPR、NLR、CAR 比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
组别	<i>n</i>	AAPR	NLR	CAR
死亡组	44	0.43±0.13	2.12±0.44	1.58±0.42
生存组	52	0.56±0.10	1.48±0.40	1.05±0.35
<i>t</i>		5.533	7.461	6.745
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 AAPR、NLR、CAR 预测患者预后的价值						
指标	AUC	SE	<i>P</i>	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
AAPR	0.650	0.056	0.011	0.541~0.759	68.2	51.9
NLR	0.678	0.055	0.003	0.570~0.785	65.9	57.7
CAR	0.677	0.056	0.003	0.567~0.787	61.4	73.1
三者联合	0.779	0.047	<0.001	0.686~0.871	79.5	69.2

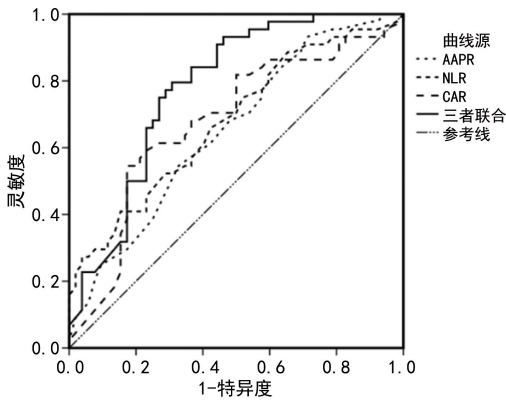


图 1 AAPR、NLR、CAR 预测患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

原发性肝癌在各年龄段人群中均可发生,其中老年患者占比最高。该疾病有极高的病死率,但到目前为止,该疾病的发生机制仍未完全明确,其接受最广的疾病演变过程为:良性再生结节向不典型增生结节发展,而后发展为小肝癌,最终演变为肝癌^[10]。影响肝癌演变过程的因素较多,包括黄曲霉素、慢性肝病、肥胖、吸烟及喝酒等,其中慢性肝病因素对肝癌的发生发展的影响最大^[11]。对于原发性肝癌的治疗,有手术与非手术治疗手段,其中早期肝癌患者在接受肝脏切除术治疗后,能够获得较好的预后,但是对于肿瘤

已发展到中后期的患者,接受治疗后仍有较大的复发风险,其复发原因与微血管的侵犯有较紧密的关系^[12-13]。

作为影响肿瘤增殖和迁移的一项因素,细胞增殖活性可由 Ki67 指数进行评估,其主要是通过检测 Ki67 抗原这种非组蛋白的表达水平来衡量细胞的增殖活性^[14]。肿瘤新生血管具有不同于正常组织的血管结构,在一定的刺激条件下,已经完全发育成熟的血管会通过大量增生内皮细胞而形成新的血管,其新生血管的形态与功能均不同于正常血管,其通透性更好,细胞间隙更大,对于肿瘤细胞的转移有推动作用^[15]。包膜侵犯与微血管侵犯之间有密切联系,通过包膜侵犯所表现出来的征象能够在一定程度上反映微血管侵犯程度^[16]。但是包膜侵犯需要通过术后病理检查来明确,无法在术前对其进行评估。因此本研究选取 3 种指标,尝试探究其与细胞增殖活性和包膜侵犯的相关性,为肝癌患者的治疗方案提供依据。

本研究选取了 2020—2021 年南通市肿瘤医院就诊的 96 例原发性肝癌患者作为研究对象,收集患者资料,通过对其进行血常规检测和术后病理组织进行免疫组织化学染色,明确其是否发生包膜侵犯和 Ki67 指数的高低,将其分为不同的组别,比较其 AAPR、

NLR、CAR。研究发现,相较于未发生包膜侵犯的患者和 Ki67 指数低的患者,发生包膜侵犯的患者和 Ki67 指数高的患者 AAPR 较低,NLR、CAR 较高。采用 Spearman 相关性分析发现,患者包膜侵犯的发生和 Ki67 指数与 AAPR 呈负相关($r < 0, P < 0.05$),与 NLR、CAR 呈正相关($r > 0, P < 0.05$)。AAPR 是评估人体免疫功能的重要指标之一,且该指标能够反映患者的营养情况,该指标值越低,则表明机体营养状况越差,而营养不良极易对人体防御机制产生消极影响^[17]。机体的炎症反应对肿瘤的发生发展也有极为重要的影响,炎症因子的过表达会损伤机体,促进肿瘤的恶性进展^[18-19]。有研究显示,AAPR 的降低对肺癌患者的预后有消极影响。近几年有研究证实,NLR 对于肿瘤的复发迁移均有较高的预测意义,同时该指标还能够预测患者的生存期^[20]。有研究表明,CAR 能够预测肝癌患者的血管侵犯,CAR >0.03 时,肝癌患者发生血管侵犯的风险会升高^[21]。本研究对患者进行 6 个月随访,并比较生存患者与死亡患者之间的 AAPR、NLR、CAR 差异,结果显示,死亡患者 AAPR 低于生存患者,NLR、CAR 高于生存患者,与过往研究结果较为一致^[20-21]。ROC 曲线结果显示,AAPR、NLR、CAR 对患者预后有较高的预测价值,其联合预测效能最佳。本研究存在一些不足,如样本量不足,未对不同分型和不同分期的肝癌患者的 AAPR、NLR、CAR 进行比较分析,在未来仍需进一步深入研究。

原发性肝癌患者包膜侵犯的发生和 Ki67 指数与 AAPR 呈负相关,与 NLR、CAR 呈正相关,这 3 种指标对于患者预后有较高的预测价值,且联合预测效能最佳。

参考文献

- [1] 温玉蓉,张玉婷,王瑞霞,等.原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后出现电解质紊乱与治疗有效率相关性分析[J].实用放射学杂志,2021,37(3):471-474.
- [2] 郝浩,王薇,李异玲.中国东北地区汉族人群 PNPLA3 rs738409 及 TM6SF2 rs58542926 基因多态性与原发性肝癌的相关性[J].中华肝脏病杂志,2021,29(2):156-162.
- [3] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1):188314.
- [4] 黄珊珊,张维,谢昭鹏,等.超声造影联合微血管成像技术与钆塞酸二钠增强 MRI 评价原发性肝癌 TACE 术后复发的诊断效能对照分析[J].现代生物医学进展,2021,21(17):3289-3294.
- [5] 梁弦弦,刘丽,马也,等.经皮穿刺活检诊断肝癌微血管侵犯的临床价值[J].介入放射学杂志,2022,31(2):185-188.
- [6] LIU X, LI Y, ZHAO Q, et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: a novel prognostic index for patients with

- driver mutation-negative advanced non-small cell lung cancer[J]. Clin Respir J, 2021, 15(5):540-549.
- [7] KIM N Y, CHUN D H, KIM S Y, et al. Prognostic value of systemic inflammatory indices, NLR, PLR, and MPV, for predicting 1-year survival of patients undergoing cytoreductive surgery with HIPEC[J]. J Clin Med, 2019, 8(5):589.
- [8] 孙岩,祁露萱,李丰,等.血清 C 反应蛋白与白蛋白比值对支气管扩张症急性加重的预测价值[J].实用医学杂志, 2021, 37(23):2998-3002.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J].临床肝胆病杂志,2017,33(8):1419-1431.
- [10] CZAUDERNA C, CASTVEN D, MAHN F L, et al. Context-dependent role of NF- κ B signaling in primary liver cancer: from tumor development to therapeutic implications[J]. Cancers, 2019, 11(8):1053.
- [11] 贾祯贤,作红娇,谢俞宁,等. CD55 启动子区 rs2564978 多态性影响肝癌遗传易感性[J].现代预防医学,2020,47(9):1651-1655.
- [12] 李姗姗,李开艳,黄哲,等.特殊部位小肝癌超声引导下微波消融与手术切除的对比研究[J].介入放射学杂志, 2021, 30(8):784-787.
- [13] 韩骏,卢立春.晚期肝癌免疫与靶向降期转化治疗的几个要点讨论[J].中华肝胆外科杂志,2020,26(1):67-68.
- [14] 李功权,唐哲,方红波,等.胚胎外胚层发育蛋白抑制剂抑制肝癌细胞增殖活性及其分子机制[J].中华实验外科杂志,2021,38(4):648-650.
- [15] 刘鹏,解宇威,张露旬,等.预防性肝动脉化疗栓塞联合抗肿瘤药物对合并微血管侵犯肝癌术后近期复发的影响[J].中华肝胆外科杂志,2021,27(9):652-657.
- [16] 李强,赖少侣,张卫,等. MSCT 肝包膜侵犯征象对肝癌微血管侵犯诊断价值研究[J].临床放射学杂志,2017,36(6):838-840.
- [17] 黄明,彭彬,辛大平,等.外周血白蛋白与碱性磷酸酶比值在肝癌根治术后患者预后评估中的价值[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(3):217-220.
- [18] 陈峰,陈益金,邹永胜,等.术前预后营养指数、白蛋白/碱性磷酸酶比值对肾癌患者预后的评估价值[J].局解手术学杂志,2021,30(11):965-970.
- [19] 刘太省,江鹏,李晓宁,等.术前 NLR、PLR 在小肝癌预后评估中的临床价值[J].广州医科大学学报,2021,49(4):39-43.
- [20] MARCHIONI M, PRIMICERI G, INGROSSO M, et al. The clinical use of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in urothelial cancer: a systematic review[J]. Clin Genitourin Cancer, 2016, 14(6):473-484.
- [21] SAKAE K, SHINGO H, TOSHIAKI T, et al. C-reactive protein/albumin ratio is a predictive factor for prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Int J Urol, 2019, 26(10):992-998.