

· 论 著 ·

FAR、CAR、LSR、甲胎蛋白水平及微血管侵犯与原发性肝癌患者 TACE 术后生存时间的关系

马庆霞¹, 顾 澄^{2△}, 严铃铃¹, 张 弛¹

1. 南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226361; 2. 南通瑞慈医院心胸外科, 江苏南通 226010

摘 要:目的 研究纤维蛋白原/清蛋白比值(FAR)、C 反应蛋白/清蛋白比值(CAR)、丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶比值(LSR)、甲胎蛋白(AFP)水平及微血管侵犯与原发性肝癌患者经导管动脉栓塞化疗(TACE)术后生存时间的关系。方法 将南通市肿瘤医院 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 93 例原发性肝癌患者纳入研究。对患者进行 5 年随访, 根据患者的中位生存时间(45.98 个月)将患者分为生存时间 ≤ 45.98 个月组和生存时间 > 45.98 个月组。比较两组患者 FAR、CAR、LSR、AFP 水平, 微血管侵犯情况及其他临床病理特征, 分析原发性肝癌患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素, 同时绘制 K-M 生存曲线分析不同 FAR、CAR、LSR、AFP 水平患者的生存时间。结果 生存时间 ≤ 45.98 个月组存在肝外转移、存在微血管侵犯、肿瘤低分化者的比例以及 FAR、CAR、LSR、AFP 水平均高于生存时间 > 45.98 个月组($P < 0.05$)。原发性肝癌患者存在肝外转移、存在微血管侵犯、肿瘤低分化及高 FAR、CAR、LSR、AFP 水平均是患者 TACE 术后生存时间缩短的独立危险因素($P < 0.05$)。低 FAR、CAR、LSR、AFP 水平患者 5 年生存率分别高于高 FAR、CAR、LSR、AFP 水平患者($P < 0.05$)。结论 FAR、CAR、LSR、AFP 及微血管侵犯均是原发性肝癌患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素。

关键词:纤维蛋白原/清蛋白比值; C 反应蛋白/清蛋白比值; 丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶比值; 微血管侵犯; 经导管动脉栓塞化疗; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.013

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)13-1599-05

文献标志码:A

The relationship between FAR, CAR, LSR, AFP levels, microvascular invasion, and survival time in patients with primary liver cancer after TACE surgery

MA Qingxia¹, GU Cheng^{2△}, YAN Lingling¹, ZHANG Chi¹

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

2. Department of Cardiothoracic Surgery, Nantong Rich Hospital, Nantong, Jiangsu 226010, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between fibrinogen/albumin ratio (FAR), C-reactive protein/albumin ratio (CAR), alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio (LSR), alpha fetoprotein (AFP) levels, microvascular invasion and survival time in patients with primary hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** A total of 93 patients with primary liver cancer admitted to Nantong Tumor Hospital from January 2016 to January 2017 were enrolled in the study. The patients were followed up for 5 years. According to the median survival time (45.98 months), the patients were divided into the survival time ≤ 45.98 months group and the survival time > 45.98 months group. The FAR, CAR, LSR, AFP, microvascular invasion and other clinicopathological features of the two groups were compared, and the independent risk factors of shorter survival time after TACE in patients with primary liver cancer were analyzed. Meanwhile, K-M survival curves were drawn to analyze the survival time of patients with different levels of FAR, CAR, LSR, AFP. **Results** The proportion of patients with extrahepatic metastasis, microvascular invasion, tumor hypofractionation, and FAR, CAR, LSR, and AFP levels were higher in the survival time ≤ 45.98 months group than the survival time > 45.98 months group ($P < 0.05$). The presence of extrahepatic metastasis, the presence of microvascular invasion, tumor hypofractionation, and high FAR, CAR, LSR, and AFP levels in patients with primary liver cancer after TACE were all independent risk factors

for shorter survival time ($P < 0.05$). The 5-year survival rate was higher in patients with low FAR, CAR, LSR, and AFP levels than in patients with high FAR, CAR, LSR, and AFP levels, respectively ($P < 0.05$).

Conclusion FAR, CAR, LSR, AFP and microvascular invasion were all independent risk factors for shorter survival time after TACE in patients with primary liver cancer.

Key words: fibrinogen/albumin ratio; C-reactive protein/albumin ratio; alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio; microvascular invasion; transcatheter arterial chemoembolization; prognosis

目前对于肝癌的主要治疗方式是根治术治疗,但大部分肝癌患者的预后并不理想,常会出现复发以及微血管侵犯等情况,严重影响患者预后^[1]。甲胎蛋白(AFP)是肝癌诊断和预后的评估指标^[2]。纤维蛋白原(Fib)是凝血因子的一种,由肝脏合成,与肿瘤的进展存在密切相关性^[3]。清蛋白与多种肿瘤的转移存在关系。有研究发现,纤维蛋白原/清蛋白比值(FAR)是肝癌预后不良的独立危险因素^[4]。已有研究证明,C反应蛋白/清蛋白比值(CAR)与多种恶性肿瘤的预后有关^[5]。丙氨酸氨基转移酶/天冬氨酸氨基转移酶比值(LSR)主要用于肝功能评估,在肝癌的预后评估中也发挥着重要的作用^[6]。因此,本研究对南通市肿瘤医院(以下简称本院)2016年1月至2017年1月收治的93例原发性肝癌患者的临床资料进行分析并对入选患者进行了5年随访,旨在探讨FAR、CAR、LSR、AFP及微血管侵犯与原发性肝癌患者经导管动脉栓塞化疗(TACE)术后生存时间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院2016年1月至2017年1月收治的93例原发性肝癌患者纳入研究。纳入标准:(1)符合原发性肝癌的临床诊断标准^[7];(2)均经术后病理学检查确诊为原发性肝癌;(3)均接受了TACE术治疗;(4)入院前1个月未接受治疗。排除标准:(1)存在感染;(2)术前合并活动性肝炎;(3)临床资料不完整;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)已存在远处转移;(6)预期生存时间 < 6 个月;(7)合并严重肝硬化、黄疸以及大量腹水。对患者开展为期5年的随访,包括门诊复查以及电话随访2种形式,生存时间为首次治疗日到最后一次随访或死亡的时间。根据患者的中位生存时间(45.98个月)将患者分为生存时间 ≤ 45.98 个月组和生存时间 > 45.98 个月组。生存时间 ≤ 45.98 个月组:男31例、女32例,年龄41~68岁、平均 (54.31 ± 5.68) 岁;生存时间 > 45.98 个月组:男16例、女14例,年龄41~68岁、平均 (53.98 ± 5.25) 岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经过本院伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

1.2.1 分组及比较 比较不同生存时间患者(生存时间 ≤ 45.98 个月组 vs. 生存时间 > 45.98 个月组)

FAR、CAR、LSR、AFP水平、微血管侵犯情况及其他临床病理特征(包括性别、年龄、是否存在肝硬化、是否存在包膜破裂、是否存在肝外转移、肿瘤最大径、分化程度)。

1.2.2 FAR、CAR、LSR的获取 纳入研究者均于入院后抽取空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min离心10 min,获取上清液用于各项指标的检测。检测试剂盒由南京基蛋生物科技有限公司提供。采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪对Fib、AFP、清蛋白、CRP、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶进行检测,并计算FAR、CAR、LSR。

1.2.3 微血管侵犯情况的判断^[7] 可在显微镜下发现癌旁肝组织周围静脉小分支,以及在肿瘤包膜中的血管中发现癌细胞巢团。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。对原发性肝癌患者TACE术后生存时间较短的独立危险因素采用Cox风险回归模型进行分析。绘制K-M生存曲线分析不同FAR、CAR、LSR、AFP水平患者的生存时间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者FAR、CAR、LSR、AFP、微血管侵犯情况及其他临床病理特征比较 两组患者在性别、年龄、是否存在肝硬化、肿瘤最大径、是否存在包膜破裂等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。生存时间 ≤ 45.98 个月组存在肝外转移、存在微血管侵犯、肿瘤低分化者的比例以及FAR、CAR、LSR、AFP水平均高于生存时间 > 45.98 个月组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 原发性肝癌患者TACE术后生存时间较短的独立危险因素分析 原发性肝癌患者存在肝外转移、存在微血管侵犯、肿瘤低分化及高FAR、CAR、LSR、AFP水平均是患者TACE术后生存时间较短的独立危险因素($P < 0.05$),见表2。

2.3 不同FAR、CAR、LSR、AFP水平患者的生存率分析 5年随访期内,93例患者共存活58例,死亡35例。根据患者基线资料计算FAR、CAR、LSR、AFP

水平的中位数,并以此作为判断各指标高、低的临界值。高 FAR 患者($n=33$)和低 FAR 患者($n=60$)5 年生存率分别为 39.39%(13/33)和 75.00%(45/60),低 FAR 患者明显高于高 FAR 患者($P<0.05$),见图 1。高 CAR 患者($n=38$)和低 CAR 患者($n=55$)5 年生存率分别为 36.84%(14/38)和 88.00%(44/50),低 CAR 患者明显高于高 CAR 患者($P<$

0.05),见图 2。高 LSR 患者($n=35$)和低 LSR 患者($n=58$)5 年生存率分别为 34.29%(12/35)和 79.31%(46/58),低 LSR 患者明显高于高 LSR 患者($P<0.05$),见图 3。高 AFP 患者($n=36$)患者和低 AFP 患者($n=57$)5 年生存率分别为 36.11%(13/36)和 77.95%(45/57),低 AFP 患者明显高于高 AFP 患者($P<0.05$),见图 4。

表 1 两组 FAR、CAR、LSR、AFP 水平、微血管侵犯情况及其他临床病理特征比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	生存时间>45.98 个月组($n=63$)	生存时间≤45.98 个月组($n=30$)	t/χ^2	P
性别			0.138	0.709
男	31	16		
女	32	14		
年龄(岁)	54.31±5.68	53.98±5.25	0.268	0.789
肝硬化			0.060	0.806
存在	34	17		
不存在	29	13		
肝外转移			42.016	<0.001
存在	12	27		
不存在	51	3		
肿瘤最大径(cm)	5.32±0.47	5.28±0.51	0.373	0.709
包膜破裂			0.138	0.709
存在	31	16		
不存在	32	14		
微血管侵犯			44.253	<0.001
存在	11	27		
不存在	52	3		
肿瘤分化程度			29.617	<0.001
低分化	9	21		
中分化	31	7		
高分化	23	2		
FAR	1.01±0.21	1.72±0.19	15.702	<0.001
CAR	0.51±0.13	0.98±0.14	15.898	<0.001
LSR	0.72±0.14	1.45±0.19	20.872	<0.001
AFP(ng/mL)	383.54±10.44	516.12±10.53	69.011	<0.001

表 2 COX 比例风险分析影响原发性肝癌患者 TACE 术后预后生存时间的因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
肝外转移	0.687	0.258	7.101	0.008	1.987	1.318~3.619
微血管侵犯	0.791	0.267	8.760	0.003	2.205	1.579~4.500
肿瘤低分化	0.522	0.214	5.963	0.015	1.686	1.198~2.771
FAR	1.194	0.329	13.170	<0.001	3.299	2.128~8.052
CAR	1.573	0.438	12.898	<0.001	4.819	2.793~15.542
LSR	1.314	0.391	11.309	0.001	3.721	2.452~11.343
AFP	1.383	0.413	11.204	0.001	3.988	2.683~13.557

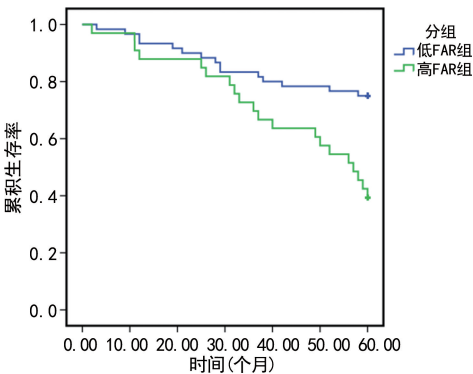


图 1 高、低 FAR 组患者的生存曲线

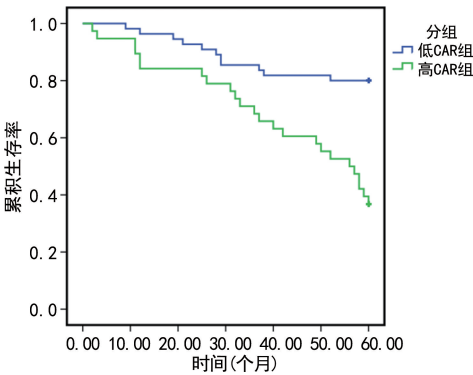


图 2 高、低 CAR 组患者的生存曲线

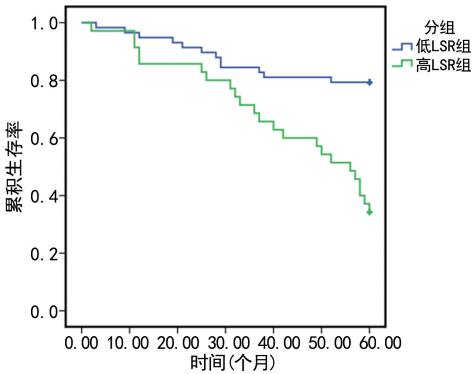


图 3 高、低 LSR 组患者的生存曲线

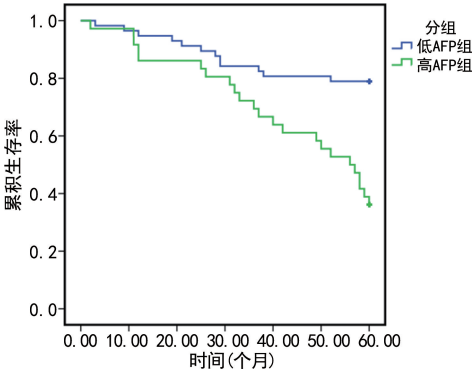


图 4 高、低 AFP 组患者的生存曲线

3 讨 论 肝癌作为全球 5 大恶性肿瘤之一，目前我国人群中的肝癌发病率较高^[8-9]。临床上对于原发性肝癌大多采用根治性切除手术治疗，但患者的预后生存情况不一，后续的治疗也存在诸多困难^[10-11]。寻找肝癌预后标志物以便更早、更准确地评估患者预

后并提前实施针对性的干预对于患者意义重大。因此，本研究探讨了 FAR、CAR、LSR、AFP 及微血管侵犯与原发性肝癌患者 TACE 术后生存时间的相关性，旨在为 TACE 术后肝癌患者的后续治疗提供参考。

Fib 作为急性时相反应蛋白，与血液黏滞性、外周阻力以及血栓的形成有关，而肿瘤细胞对凝血的多个环节均会造成影响，并能直接或间接地影响 Fib 水平。清蛋白是反映机体营养状态的指标，而恶性肿瘤患者机体多处于营养不良状态^[12]。因此，FAR 可用于原发性肝癌患者预后的评估。本研究结果显示，生存时间较短的患者 FAR 高于生存时间较长的患者。这提示 FAR 水平与肝癌患者生存预后有一定关系。徐小尚等^[13]研究发现，肝细胞癌预后不良患者 FAR 明显高于预后良好的患者。本研究还发现，高 CAR 是肝癌患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素，而且低 CAR 患者生存率明显高于高 CAR 患者。因此，CAR 可用于肝癌患者预后的评估。其原因可能是 Fib 水平的升高，会促进内皮细胞、血小板以及肿瘤细胞的黏附，从而增强肿瘤细胞的扩散和转移，并且降低自然杀伤细胞对于肿瘤细胞的杀伤作用^[14]。

癌症往往伴随着持续的炎症状态，CAR 能够反映肿瘤患者的炎症和营养状态^[15]。本研究发现，生存时间较短的患者 CAR 高于预后良好组患者。这提示肝癌 TACE 术后生存时间较短的患者可能更多地处于炎症和营养不良的状态中。此外，本研究发现，高 FAR 是导致肝癌患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素，而且低 FAR 患者 5 年生存率高于高 FAR 患者。这是因为生存时间较短的患者更多地处于炎症状态中，肿瘤更容易发生侵袭和转移，并且营养状态较差，对肿瘤的抵抗力较弱。

LSR 是肝功能的重要评估指标^[16]。本研究结果显示，生存时间较短的患者 LSR 水平高于生存时间较长的患者，而且高 LSR 是导致肝癌患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素。此外，低 LSR 患者 5 年生存率高于高 LSR 患者。可能是因为 LSR 的改变会对致癌促炎介质造成影响，进而加速肿瘤细胞的增殖，从而影响患者预后。

AFP 是在人胎血清中发现的一种糖蛋白，AFP 目前是诊断肝癌的最佳指标之一，相关研究发现血清 AFP 水平越高，肝癌患者生存时间越短，说明其与肝癌患者的预后存在一定的关系^[17]。生存时间较短的患者 AFP 水平高于生存时间较长的患者，而且高 AFP 是导致肝癌患者 TACE 术后生存时间的独立危险因素。此外，低 AFP 患者 5 年生存率高于高 AFP 患者，这与张笑时等^[18]的研究结果基本一致。

大血管侵犯和微血管新生均是影响肿瘤患者预后的重要因素^[19]。本研究发现，微血管侵犯是导致肝

癌患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素,这与既往研究结果一致^[20]。此外,原发性肝癌患者存在肝外转移、肿瘤低分化也是导致患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素。这可能是因为高水平 AFP 会帮助癌细胞逃避免疫系统,加速肿瘤的发生、血管生成,最终导致患者的预后较差。

综上所述,FAR、CAR、LSR、AFP 均是原发性肝癌患者 TACE 术后生存时间较短的独立危险因素。针对生存预后较差的患者,应尽早制订相应的治疗计划。本次研究纳入标准较为苛刻,失访者也较多,导致样本量较低,将来还会扩大样本量进行深入的研究,以弥补此次研究的不足。

参考文献

- [1] YOUNG-KYOUNG L, JEE B A, MEE K S, et al. Identification of a mitochondrial defect gene signature reveals NUPR1 as a key regulator of liver cancer progression[J]. *Hepatology*, 2021, 62(4): 1174-1189.
- [2] LI Y, ZHANG R, XU Z, et al. Advances in nanoliposomes for the diagnosis and treatment of liver cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 26(17): 909-925.
- [3] GAO Y X, YANG T W, YIN J M, et al. Progress and prospects of biomarkers in primary liver cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(1): 54-66.
- [4] 汪敏, 于鹏跃, 王言, 等. 外周血凝血指标、血小板计数和 NLR 检测对恶性肿瘤患者治疗前机体凝血状态的评估价值[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022, 48(1): 203-210.
- [5] 付建, 王敏, 乔春红, 等. C 反应蛋白/白蛋白比率对 I B-II A 期宫颈鳞癌预后的预测价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(10): 1420-1424.
- [6] 韩帮岭, 汪亦民, 薛英威. 术前血清丙氨酸氨基转移酶与天冬氨酸氨基转移酶比值对胃癌患者预后的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(1): 65-70.
- [7] YAMASHITA T, KANEKO S. Liver cancer[J]. *Rinsho Byori*, 2016, 64(7): 787-796.
- [8] HAN Y, ZHANG Y, CUI L, et al. Plasma heat shock protein 90alpha as a biomarker for the diagnosis of liver cancer; in patients with different clinicopathologic characteristics[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 227-228.
- [9] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [10] SWAID F, GELLER D A. Minimally invasive primary liver cancer surgery[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2019, 28(2): 215-227.
- [11] HU Y, SHEN Z H. Practice of precision surgery in primary liver cancer[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(2): 108-109.
- [12] QIAO W, LENG F, LIU T, et al. Prognostic value of pre-albumin in liver cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(6): 909-916.
- [13] 徐小尚, 蔡蓓蓓, 章龙珍. 纤维蛋白原与白蛋白比值对肝细胞癌术后预后的预测价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(18): 3224-3228.
- [14] LIU X H, QI L W, ALOLGA R N, et al. Implication of the hepatokine, fibrinogen-like protein 1 in liver diseases, metabolic disorders and cancer: the need to harness its full potential[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 292-300.
- [15] 谭婉燕, 曹卉, 余红露, 等. C 反应蛋白/白蛋白比率在接受动脉化疗栓塞术结合射频消融术肝癌患者中的预后评估价值[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(11): 1057-1062.
- [16] 辛建, 张巍. 术前血清丙氨酸氨基转移酶与天冬氨酸氨基转移酶比值和肝癌患者预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(24): 4357-4362.
- [17] LOOSEN S H, KOSTEV K, DEMIR M, et al. An elevated FIB-4 score is associated with an increased incidence of liver cancer: a longitudinal analysis among 248 224 outpatients in Germany[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 168(1): 41-50.
- [18] GUO C, LIANG H, YUAN W, et al. Analysis on the value of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), alpha fetoprotein (AFP), and aspartate aminotransferase/platelet ratio index (APRI) in predicting the prognostic survival of patients with primary liver cancer after radiofrequency ablation [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4760-4767.
- [19] KANG I, JANG M, LEE J G, et al. Subclassification of microscopic vascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6): e1170-e1178.
- [20] WANG L, JIN Y X, JI Y Z, et al. Development and validation of a prediction model for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(14): 1647-1659.

(收稿日期: 2022-12-12 修回日期: 2023-03-21)