

· 论 著 ·

肝细胞癌术前炎症指标的预后价值

吴美龙 杨世忠 冯晓彬 于飞 董家鸿

清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰中心 102218

通信作者:董家鸿, Email: dongjiahong@mail.tsinghua.edu.cn

【摘要】 目的 探讨肝细胞癌术前炎症指标的预后价值。**方法** 采用回顾性队列研究方法。收集 2014 年 12 月至 2019 年 7 月清华大学附属北京清华长庚医院收治的 73 例行根治性肝部分切除术原发性肝细胞癌病人的临床病理资料;男 57 例,女 16 例;中位年龄为 58 岁,年龄范围为 33~81 岁。收集病人术前入院第 1 次血液检测指标。观察指标:(1)最大选择秩统计计算炎症指标最佳截断值。(2)随访情况。(3)肝细胞癌病人预后影响因素分析。(4)肝细胞癌病人临床病理特征比较。(5)总体生存预测效能比较。采用门诊和电话方式进行随访,了解病人术后生存情况。随访时间截至 2019 年 9 月。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。偏态分布的计量资料以 M (范围)表示。依据随访截至时间病人生存状态,采用最大选择秩统计计算计量资料最佳截断值。计数资料以绝对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,采用 Log-rank 检验进行生存分析。单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 比例风险模型。采用时间依赖性受试者工作特征曲线(ROC)比较独立预后因素的预测效能。**结果** (1)最大选择秩统计计算炎症指标最佳截断值:最大选择秩统计计算中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、血小板与淋巴细胞比率(PLR)、预后营养指数(PNI)的最佳截断值分别为 3.46、131.05、45.65。(2)随访情况:73 例病人均获得随访,随访时间为 31 个月(2~57 个月)。随访期间 20 例病人死亡。(3)肝细胞癌病人预后影响因素分析。单因素分析结果显示:NLR、PNI、肿瘤长径、肿瘤分化程度是影响病人预后的相关因素($\chi^2=10.213, 4.434, 5.174, 4.306, P<0.05$)。多因素分析结果显示:NLR 和肿瘤分化程度是病人预后的独立影响因素(风险比=4.429, 13.278, 95% 可信区间为 1.662~11.779, 1.056~10.169, $P<0.05$)。(4)肝细胞癌病人临床病理特征比较:73 例病人中,64 例 NLR<3.46, 9 例 NLR ≥ 3.46 。64 例 NLR<3.46 病人肿瘤长径(>5 cm 和 ≤ 5 cm)、中性粒细胞、淋巴细胞分别为 23 例和 41 例、 $(2.9 \pm 1.2) \times 10^9/L$ 、 $(1.7 \pm 0.6) \times 10^9/L$; 9 例 NLR ≥ 3.46 病人上述指标分别为 8 例和 1 例、 $(5.8 \pm 2.9) \times 10^9/L$ 、 $(1.0 \pm 0.3) \times 10^9/L$, 两者上述指标比较,差异均有统计学意义($\chi^2=7.017, t=2.982, -3.168, P<0.05$)。(5)总体生存预测效能比较:NLR 和肿瘤分化程度时间依赖性 ROC 预测病人 1、2、3、4 年总体生存情况的曲线下面积分别为 0.735、0.611、0.596、0.574 和 0.554、0.583、0.572、0.556。NLR 对病人总体生存的预测效能较肿瘤分化程度高。**结论** 术前 NLR 是病人预后的独立影响因素,其预后预测效能优于肿瘤分化程度。

【关键词】 肝肿瘤; 最大选择秩统计; 时间依赖性受试者工作特征曲线; 炎症指标; 中性粒细胞与淋巴细胞比率; 预后

基金项目: 国家科技重大专项(2017ZX10203205); 国家自然科学基金重点项目(81930119); 北京市自然科学基金(Z190024)

Prognostic value of preoperative inflammatory indicators for hepatocellular carcinoma

Wu Meilong, Yang Shizhong, Feng Xiaobin, Yu Fei, Dong Jiahong

Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: Dong Jiahong, Email: dongjiahong@mail.tsinghua.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20210125-00041

收稿日期 2021-01-25

引用本文: 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.



【Abstract】 Objective To investigate the prognostic value of preoperative inflammatory indicators for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The retrospective cohort study was conducted. The clinicopathological data of 73 patients with primary HCC who underwent radical partial hepatectomy in the Beijing Tsinghua Changgung Hospital of Tsinghua University from December 2014 to July 2019 were collected. There were 57 males and 16 females, aged from 33 to 81 years, with a median age of 58 years. Results of blood examination indicators at the first time in hospital were determined for patients. Observation indicators: (1) the best cut-off values of preoperative inflammatory indicators calculated by the maximally selected rank statistics; (2) follow-up; (3) influencing factors for prognosis of HCC patients; (4) comparison of clinicopathological parameters of HCC patients; (5) comparison of predictive value for overall survival. Follow-up was conducted using outpatient examination and telephone interview to determine postoperative survival of patients up to September 2019. Measurement data with normal distribution were represented as $Mean \pm SD$, and comparison between groups was analyzed using the t test. Measurement data with skewed distribution were represented as M (range). The best cut-off values for continuous variables were obtained using the maximally selected rank statistics based on survival at endpoint of follow-up. Count data were represented as absolute numbers, and comparison between groups was analyzed using the chi-square test or Fisher exact probability. Kaplan-Meier method was used to calculate survival rates, and Log-rank test was used for survival analysis. Univariate analysis was performed using the Log-rank test. Multivariate analysis was performed using the COX proportional hazard model. The time-dependent receiver operating characteristic curve (ROC) was used to compare the predictive value of independent prognostic factors. **Results** (1) The best cut-off values of preoperative inflammatory indicators calculated by the maximally selected rank statistics: the best cut-off values of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and prognostic nutrition index (PNI) were 3.46, 131.05, and 45.65. (2) Follow-up: 73 patients were followed up for 31 months (range, 2–57 months). Twenty patients died during the follow-up. (3) Influencing factors for prognosis of HCC patients: results of univariate analysis showed that NLR, PNI, tumor diameter, and tumor differentiation degree were related factors affecting prognosis of patients ($\chi^2=10.213, 4.434, 5.174, 4.306, P<0.05$). Results of multivariate analysis showed that NLR and tumor differentiation degree were independent factors affecting prognosis of patients (hazard ratio=4.429, 13.278, 95% confidence interval as 1.662–11.779, 1.056–10.169, $P<0.05$). (4) Comparison of clinicopathological parameters of HCC patients: of 73 patients, 64 cases had $NLR<3.46$ and 9 cases had $NLR \geq 3.46$. Cases with tumor length >5 cm or ≤ 5 cm, neutrophils, lymphocytes were 23, 41, $(2.9 \pm 1.2) \times 10^9/L$, $(1.7 \pm 0.6) \times 10^9/L$ for 64 patients with $NLR<3.46$, versus 8, 1, $(5.8 \pm 2.9) \times 10^9/L$, $(1.0 \pm 0.3) \times 10^9/L$ for 9 patients with $NLR \geq 3.46$; there were significant differences in above indicators between the two groups ($\chi^2=7.017, t=2.982, -3.168, P<0.05$). (5) Comparison of predictive value for overall survival: time-dependent ROC curves of NLR and tumor differentiation degree for 1-, 2-, 3-, 4-year survival rates had the area under curve of 0.735, 0.611, 0.596, 0.574 and 0.554, 0.583, 0.572, 0.556, respectively. NLR had better predictive value for overall survival of patients than tumor differentiation degree. **Conclusion** Preoperative NLR is an independent factor affecting prognosis patients, and its predictive efficacy is better than tumor differentiation degree.

【Key words】 Liver neoplasms; Maximally selected rank statistics; Time dependent receiver operating characteristic curve; Inflammatory indicators; Neutrophil-lymphocyte ratio; Prognosis

Fund programs: National Science and Technology Major Project (2017ZX10203205); National Natural Science Foundation of China (81930119); Natural Science Foundation of Beijing (Z190024)

肝细胞癌是对全世界人类危害较大的恶性肿瘤,东亚和非洲是发病率和病死率最高的地区^[1]。尽管现在已经有 TNM 分期、日本综合分期等分期系统用于肝细胞癌病人的风险分层和预后预测,然而预测效能仍待提高,相同分期的病人预后差异较大^[2]。肝细胞癌的治疗对全世界尤其是欠发达国家

造成较大的经济负担^[3]。肝细胞癌是典型的炎症相关恶性疾病, $>90\%$ 的肝细胞癌在肝损伤或肝炎背景下发生^[4]。以往研究的焦点为肿瘤细胞本身,近年来肿瘤微环境和炎症相关细胞对病人预后的影响逐渐受到广泛关注^[5-8]。荟萃分析结果显示:术前炎症指标中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-

lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比率(platelet-lymphocyte ratio, PLR)和预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是预测肝细胞癌病人预后较好的指标^[6,9-10]。然而病人术前炎症指标的截断值存在较大差异^[5,7,11-12]。本研究回顾性分析 2014 年 12 月至 2019 年 7 月我中心收治的 73 例行根治性肝部分切除术原发性肝细胞癌病人的临床病理资料,探讨肝细胞癌术前炎症指标的预后价值。

资料与方法

一、一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集 73 例行根治性肝部分切除术原发性肝细胞癌病人的临床病理资料;男 57 例,女 16 例;中位年龄为 58 岁,年龄范围为 33~81 岁。本研究通过我院医学伦理委员会审批,批号为 18114-0-01。病人及家属均签署知情同意书。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)术后病理学检查证实为原发性肝细胞癌。(2)肝部分切除术为初次治疗,无放化疗、介入治疗等其他治疗史。(3)行根治性肝部分切除术。(4)临床病理资料完整。

排除标准:(1)术后病理学检查证实为非肝细胞癌。(2)术前接受过其他治疗。(3)非根治性肝部分切除术。(4)既往有其他肿瘤病史。(5)临床病理资料缺失。

三、术前检查

收集病人术前入院第 1 次血液检测指标。

四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)最大选择秩统计计算炎症指标最佳截断值。(2)随访情况:获得随访病人例数、随访时间、随访期间病人死亡情况。(3)肝细胞癌病人预后影响因素分析:性别、年龄、HBsAg、AFP、NLR、PLR、PNI、肝硬化、肿瘤数目、卫星灶、肿瘤长径、肿瘤分化程度、包膜侵犯、出血坏死、镜下癌栓。(4)肝细胞癌病人临床病理特征比较:NLR<3.46 和 NLR≥3.46 肝细胞癌病人性别、年龄、HBsAg、AFP、肝硬化、肿瘤数目、卫星灶、肿瘤长径、肿瘤分化程度、包膜侵犯、出血坏死、镜下癌栓、WBC、中性粒细胞、PLT、淋巴细胞、Alb。(5)总体生存预测效能比较。

评价标准:(1) $NLR = \text{中性粒细胞绝对值}(10^9/L) /$

$\text{淋巴细胞绝对值}(10^9/L)$; $PLR = \text{PLT 绝对值}(10^9/L) /$ $\text{淋巴细胞绝对值}(10^9/L)$; $PNI = \text{Alb}(g/L) + 5 \times \text{淋巴细胞绝对值}(10^9/L)$ 。(2)肿瘤分化程度采用世界卫生组织标准进行评价。(3)总体生存时间定义为病人手术时间至病人死亡或随访截至时间。

五、随访

采用门诊和电话方式进行随访,了解病人术后生存情况。随访时间截至 2019 年 9 月。

六、统计学分析

应用 SPSS 26.0 和 R 语言 3.6.1 统计软件进行分析,统计图采用 R 语言 3.6.1 软件绘制。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。偏态分布的计量资料以 M (范围)表示。依据随访截至时间病人生存状态,参照文献^[13-14]的方法,采用最大选择秩统计计算计量资料最佳截断值,根据最佳截断值将术前炎症指标分为高炎症指标和低炎症指标。计数资料以绝对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,采用 Log-rank 检验进行生存分析。单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 比例风险模型。采用时间依赖性受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)比较独立预后因素的预测效能^[15]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、最大选择秩统计计算炎症指标最佳截断值

最大选择秩统计计算 NLR、PLR、PNI 的最佳截断值分别为 3.46、131.05、45.65。

二、随访情况

73 例病人均获得随访,随访时间为 31 个月(2~57 个月)。随访期间 20 例病人死亡。

三、肝细胞癌病人预后影响因素分析

单因素分析结果显示:NLR、PNI、肿瘤长径、肿瘤分化程度是影响病人预后的相关因素($P < 0.05$);性别、年龄、HBsAg、AFP、PLR、肝硬化、肿瘤数目、卫星灶、包膜侵犯、出血坏死、镜下癌栓不是影响病人预后的相关因素($P > 0.05$)。见表 1。

多因素分析结果显示:NLR 和肿瘤分化程度是病人预后的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 影响 73 例肝细胞癌病人预后的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of prognosis in 73 hepatocellular carcinoma patients

临床病理因素	赋值	例数	1 年生存率 (%)	χ^2 值	P 值
性别					
男	1	57	84.211	2.228	>0.05
女	0	16	100.000		
年龄(岁)					
≥62	1	31	96.774	1.006	>0.05
<62	0	42	80.953		
乙型肝炎表面抗原					
阳性	1	60	85.000	0.651	>0.05
阴性	0	13	100.000		
甲胎蛋白(μg/L)					
≥20	1	51	86.275	3.271	>0.05
<20	0	22	90.909		
NLR					
≥3.46	1	9	44.444	10.213	<0.05
<3.46	0	64	93.750		
PLR					
>131.05	1	22	86.363	0.597	>0.05
≤131.05	0	51	88.235		
PNI					
<45.65	1	50	96.000	4.434	<0.05
≥45.65	0	23	69.565		
肝硬化					
有	1	32	87.500	0.004	>0.05
无	0	41	87.805		
肿瘤数目(个)					
≥2	1	13	76.923	0.357	>0.05
1	0	60	90.000		
卫星灶					
有	1	7	85.714	0.586	>0.05
无	0	66	87.879		
肿瘤长径(cm)					
>5	1	31	77.419	5.174	<0.05
≤5	0	42	95.238		
肿瘤分化程度					
低分化	1	8	75.000	4.306	<0.05
中高分化	0	65	89.231		
包膜侵犯					
有	1	45	82.222	0.693	>0.05
无	0	28	96.429		
出血坏死					
有	1	34	79.412	0.508	>0.05
无	0	39	94.871		
镜下癌栓					
有	1	23	82.609	3.827	>0.05
无	0	50	90.000		

注:NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率,PLR 为血小板与淋巴细胞比率,PNI 为预后营养指数

表 2 影响 73 例肝细胞癌病人预后的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of prognosis in 73 hepatocellular carcinoma patients

临床病理因素	b 值	标准误	Wald 值	风险比	95%可信区间	P 值
NLR	1.488	0.500	8.860	4.429	1.662~11.779	<0.05
PNI	0.909	0.452	4.054	2.482	1.024~6.015	>0.05
肿瘤长径	1.012	0.469	4.651	2.750	1.097~6.897	>0.05
肿瘤分化程度	1.187	0.578	4.233	13.278	1.056~10.169	<0.05

注:NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率,PNI 为预后营养指数

四、肝细胞癌病人临床病理特征比较

73 例病人中,64 例 NLR<3.46,9 例 NLR≥3.46,两者肿瘤长径、中性粒细胞、淋巴细胞比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两者性别、年龄、HBsAg、AFP、肝硬化、肿瘤数目、卫星灶、肿瘤分化程度、包膜侵犯、出血坏死、镜下癌栓、WBC、PLT、Alb 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

五、总体生存预测效能比较

NLR 和肿瘤分化程度时间依赖性 ROC 预测病人 1、2、3、4 年总体生存情况的曲线下面积分别为 0.735、0.611、0.596、0.574 和 0.554、0.583、0.572、0.556。NLR 对病人总体生存的预测效能较肿瘤分化程度高。见图 1。

讨 论

目前肝癌 TNM 分期、日本综合分期等分期系统更多考虑的是肿瘤负荷等物理指标对病人预后的影响。然而即使具有相同分期的病人,其预后差异也较大,对不同病人进行风险分层进而施行个体化治疗值得进一步研究。肝癌作为典型的炎症相关肿瘤,炎症在肿瘤发生、发展、侵袭转移和治疗抵抗等阶段均发挥重要作用^[16]。中性粒细胞具有促进肿瘤发生、免疫逃逸等作用^[17]。而淋巴细胞具有抗肿瘤作用^[18]。PLT 作为免疫调节剂,通过激活内皮细胞和募集 WBC 影响肿瘤的炎症反应促进肿瘤转移、血栓形成和器官衰竭^[19]。NLR 升高提示中性粒细胞的相对升高和淋巴细胞的相对降低。PLR 升高提示 PLT 相对增加和淋巴细胞相对减少。因此,NLR 和 PLR 是系统性炎症或免疫平衡的反应。肿瘤病人的预后不仅与炎症反应有关,营养状态也是影响病人预后的重要因素。Alb 产生于肝脏,是

表 3 NLR<3.46 和 NLR≥3.46 肝细胞癌病人临床病理特征比较

Table 3 Comparison of clinicopathological parameters between patients with neutrophil-lymphocyte ratio <3.46 and ≥3.46

不同 NLR 值	例数	性别(例)		年龄(例)		乙型肝炎表面抗原(例)		甲胎蛋白(例)		肝硬化(例)		肿瘤数目(例)	
		男	女	≥62 岁	<62 岁	阳性	阴性	≥20 μg/L	<20 μg/L	有	无	≥2 个	1 个
NLR<3.46	64	48	16	28	36	51	13	44	20	27	37	11	53
NLR≥3.46	9	9	0	3	6	9	0	7	2	5	4	2	7
统计值		χ ² =1.606		χ ² =0.054		-		χ ² =0.027		χ ² =0.158		χ ² =0.000	
P 值		>0.05		>0.05		>0.05 ^a		>0.05		>0.05		>0.05	

不同 NLR 值	例数	卫星灶(例)		肿瘤长径(例)		肿瘤分化程度(例)		包膜侵犯(例)		出血坏死(例)		镜下癌栓(例)	
		有	无	>5 cm	≤5 cm	低分化	中高分化	有	无	有	无	有	无
NLR<3.46	64	5	59	23	41	6	58	38	26	27	37	20	44
NLR≥3.46	9	2	7	8	1	2	7	7	2	7	2	3	6
统计值		χ ² =0.593		χ ² =7.017		χ ² =0.343		χ ² =0.486		χ ² =2.714		χ ² =0.000	
P 值		>0.05		<0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

不同 NLR 值	例数	白细胞($\bar{x}\pm s, 10^9/L$)	中性粒细胞($\bar{x}\pm s, 10^9/L$)	血小板($\bar{x}\pm s, 10^9/L$)	淋巴细胞($\bar{x}\pm s, 10^9/L$)	白蛋白($\bar{x}\pm s, g/L$)
NLR<3.46	64	5.2±1.5	2.9±1.2	165±78	1.7±0.6	41±4
NLR≥3.46	9	7.5±3.2	5.8±2.9	147±87	1.0±0.3	39±5
统计值		<i>t</i> =2.150	<i>t</i> =2.982	<i>t</i> =-0.613	<i>t</i> =-3.168	<i>t</i> =-0.980
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

注:NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率;“-”为此项无;^a采用 Fisher 确切概率法

反应病人营养状态的常用指标,同时也与炎症相关^[20]。PNI 是基于 Alb 和淋巴细胞的指标,能综合反应肿瘤病人的营养和免疫状态。

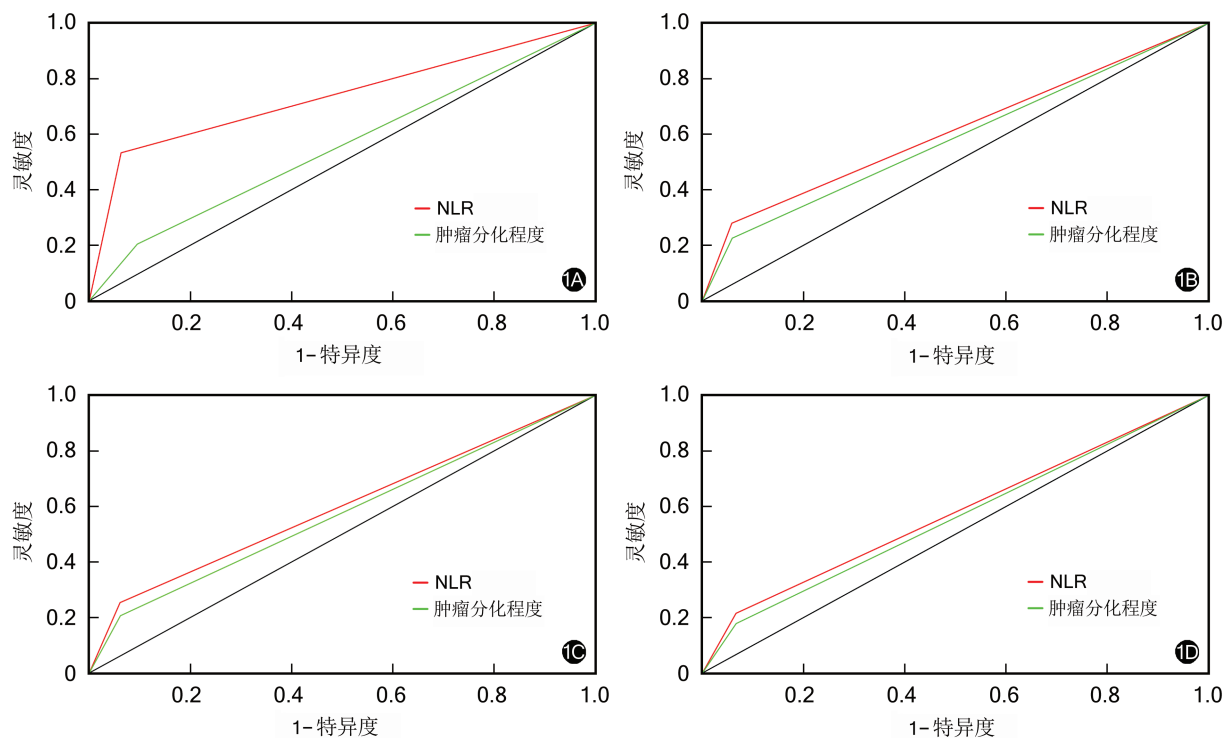
多项研究结果显示:NLR、PLR 和 PNI 是肿瘤病人的预后因素,然而病人术前炎症指标的截断值存在较大差异^[5,7,11-12]。这可能与其采用 ROC 等传统统计方法获取生存资料截断值有关。但生存资料不同于诊断实验,ROC 未考虑时间因素影响,如病人 3 个月死亡与 5 个月死亡的意义并不相同。因此,ROC 用于生存资料风险分层存在局限性^[21]。有文献报道最大选择秩统计考虑时间因素影响,被认为更适合于生存资料的风险分层^[13-14]。

本研究运用最大选择秩统计计算 NLR、PLR 和 PNI 的截断值。其单因素分析结果显示:NLR、PNI 是影响病人预后的相关因素。多因素分析结果显示:NLR 是病人预后的独立影响因素。该研究结果可能与本研究样本量较小有关。本研究中仅 6 例病人 Alb<35 g/L, PNI 没有达到风险分层的效果。Zhou 等^[22]的研究结果显示:结肠癌的炎症细胞数量和 NLR 比腺瘤性息肉高。这表明高肿瘤负荷的病人具有更高的炎症细胞和 NLR。本研究结果与

该研究一致,NLR<3.46 和 NLR≥3.46 病人肿瘤负荷(肿瘤长径)比较,差异有统计学意义。NLR≥3.46 病人的中性粒细胞数值较 NLR<3.46 病人高,而淋巴细胞较 NLR<3.46 病人低。进一步通过时间依赖性 ROC 比较独立预后因素的预测效能,结果显示:与肿瘤分化程度比较,NLR 对病人 1、2、3、4 年总体生存情况预测效能更好。其病人 1 年总体生存情况曲线下面积>0.7。这表明 NLR 对肝细胞癌病人早期预后的预测效能更好。由于本研究样本量较小,炎症指标的最佳截断值和预测效能尚需大样本量、多中心研究验证。此外肿瘤数目、卫星灶和镜下癌栓等常见的预后因素在本研究中未显示预后价值。这可能与样本量较小有关。部分研究者运用 X-tile 软件为连续性预后变量选取最佳截断值^[23]。后续笔者团队将进一步探讨 X-tile 软件与最大选择秩统计关系。

综上,生存分析中运用最大选择秩统计计算术前炎症指标最佳截断值,术前 NLR 是病人预后的独立影响因素,其预测预后效能优于肿瘤分化程度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。



注: NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比率

图 1 中性粒细胞与淋巴细胞比率和肿瘤分化程度时间依赖性受试者工作特征曲线 1A: 术后 1 年总体生存中性粒细胞与淋巴细胞比率和肿瘤分化程度时间依赖性受试者工作特征曲线; 1B: 术后 2 年总体生存中性粒细胞与淋巴细胞比率和肿瘤分化程度时间依赖性受试者工作特征曲线; 1C: 术后 3 年总体生存中性粒细胞与淋巴细胞比率和肿瘤分化程度时间依赖性受试者工作特征曲线; 1D: 术后 4 年总体生存中性粒细胞与淋巴细胞比率和肿瘤分化程度时间依赖性受试者工作特征曲线

Figure 1 Time-dependent receiver operating characteristic curve of neutrophil-lymphocyte ratio and tumor differentiation degree 1A: Time-dependent receiver operating characteristic curve of neutrophil-lymphocyte ratio and tumor differentiation degree at the postoperative 1 year; 1B: Time-dependent receiver operating characteristic curve of neutrophil-lymphocyte ratio and tumor differentiation degree at the postoperative 2 years; 1C: Time-dependent receiver operating characteristic curve of neutrophil-lymphocyte ratio and tumor differentiation degree at the postoperative 3 years; 1D: Time-dependent receiver operating characteristic curve of neutrophil-lymphocyte ratio and tumor differentiation degree at the postoperative 4 years

参 考 文 献

- [1] Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 250-261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025.
- [2] Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(17): 2889-2895. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9895.
- [3] Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8): 448-458. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100.
- [4] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(7): 2557-2576. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
- [5] Li S, Tian G, Chen Z, et al. Prognostic role of the prognostic nutritional index in pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. Nutr Cancer, 2019, 71(2): 207-213. DOI: 10.1080/01635581.2018.1559930.
- [6] Ma W, Zhang P, Qi J, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35378. DOI: 10.1038/srep35378.
- [7] Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(7): 1204-1212. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146.
- [8] 樊宁波, 陈冬妮, 温浙盛, 等. 术前血浆白蛋白与纤维蛋白原比值对食管鳞癌根治术后生存的预测价值[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(6): 563-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.06.010.
- [9] 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, 2019: 1-8. DOI: 10.1080/08941939.2019.1698679.
- [10] Wang Y, Peng C, Cheng Z, et al. The prognostic significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma receiving hepatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg, 2018, 55: 73-80. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.05.022.
- [11] 吴美龙, 杨世忠, 董家鸿. 中性粒-淋巴细胞比率与肝细胞癌肝部分切除术后总体生存的关系[J]. 中国现代普通外科进

- 展,2018,21(11):855-859. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2018.11.004.
- [12] Cho JK, Kim MW, Choi IS, et al. Optimal cutoff of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer patients: a meta-analysis and validation study [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 969. DOI: 10.1186/s12885-018-4876-6.
- [13] Hothorn T, Zeileis A. Generalized maximally selected statistics[J]. Biometrics, 2008, 64(4): 1263-1269. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2008.00995.x.
- [14] Hyun SH, Kim HS, Choi SH, et al. Intratumoral heterogeneity of (18)F-FDG uptake predicts survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(8): 1461-1468. DOI: 10.1007/s00259-016-3316-6.
- [15] Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications[J]. BMC Med Res Methodol, 2017, 17(1): 53. DOI: 10.1186/s12874-017-0332-6.
- [16] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
- [17] Galdiero MR, Varricchi G, Loffredo S, et al. Roles of neutrophils in cancer growth and progression[J]. J Leukoc Biol, 2018, 103(3): 457-464. DOI: 10.1002/JLB.3MR0717-292R.
- [18] Ruella M, Kalos M. Adoptive immunotherapy for cancer[J]. Immunol Rev, 2014, 257(1): 14-38. DOI: 10.1111/imr.12136.
- [19] Giese MA, Hind LE, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment[J]. Blood, 2019, 133(20): 2159-2167. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844548.
- [20] Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition[J]. Semin Dial, 2004, 17(6): 432-437. DOI: 10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x.
- [21] Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction[J]. Circulation, 2007, 115(7): 928-935. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.672402.
- [22] Zhou WW, Chu YP, An GY. Significant difference of neutrophil-lymphocyte ratio between colorectal cancer, adenomatous polyp and healthy people[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23): 5386-5391. DOI: 10.26355/eurrev_201712_13924.
- [23] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21): 7252-7259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0713.

本刊免费刊登国际消化病诊断与治疗指南译文

临床指南是医疗实践的一个有机部分,是指导临床干预决策的操作性建议。本刊本着以严谨态度和求实精神,规范疾病诊断与治疗,在与中华医学会外科学分会、中国医师协会外科医师分会、中国研究型医院学会等学术组织合作,制订相关国内指南同时,将以海纳百川之态,积极推动学术传播,将国际高质量消化病学相关指南翻译并引荐给广大国内同道。经《中华消化外科杂志》编辑委员会讨论决定,本刊将于2021年1月1日开始,免收版面费优先刊发国际高质量消化病学相关指南译文。

欢迎各组织机构和作者推荐国际权威、有重要临床指导意义指南(含指南、共识、规范等),推荐人翻译前请先与编辑部联系(联系人赵蕾编辑,联系电话13018338593)。译文经本刊编辑委员会审核符合刊登要求后予以正式发表。