

# Glasgow预后评分对肝细胞癌肝切除术后远期预后的评估

吴海滨, 谢辉 (延安市人民医院 普外科, 陕西 延安 716000)

**摘要:** 目的 探讨Glasgow预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)在评估肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者肝切除术后远期预后的临床价值。方法 2008年1月至2012年12月共317例HCC患者在延安市人民医院接受肝切除术, 根据患者术前血GPS评分将患者分为GPS-0、GPS-1和GPS-2组, 回顾性分析3组患者的临床特征, 比较术后远期生存率和无进展生存期的差异, 并分析GPS评分与HCC患者预后的相关性。结果 GPS-0组患者167例(52.7%), GPS-1组患者128例(40.4%), GPS-2组患者22例(6.9%), 3组患者的AFP水平、肿瘤直径及手术切口感染的差异有统计学意义( $t = 29.308$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 11.092$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 28.659$ ,  $P < 0.001$ )。HCC患者的术后五年生存率和无进展生存期随GPS评分的增加而降低, 门静脉浸润(HR = 3.721, 95% CI: 3.232~4.411,  $P < 0.001$ )和GPS评分(HR = 6.433, 95% CI: 4.347~9.284,  $P < 0.001$ )是影响HCC患者不良预后的独立危险因素。结论 GPS是HCC患者肝切除术后远期预后评估的独立指标, 基于GPS评分的分层评估体系在预测HCC患者的远期预后具有重要的临床价值。

**关键词:** 肝细胞癌; Glasgow预后评分; 远期预后; 五年生存率; 无进展生存期

## Evaluation of Glasgow prognostic score for long-term prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma

WU Hai-bin, XIE Hui (Department of General Surgery, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, Shanxi Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of Glasgow prognostic score (GPS) in evaluating the long-term prognosis of hepatectomy for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Total of 317 patients with HCC who underwent hepatectomy in Yan'an People's Hospital from January 2008 to December 2012 were selected. According to GPS score, all patients were divided into GPS-0, GPS-1 and GPS-2 group, and the differences of the clinical features, long-term survival rate and progression free survival time were retrospectively analyzed. The correlation between GPS grades and prognosis of patients with HCC was also analyzed. **Results** There were 167 cases (52.7%) in GPS-0 group, 128 cases (40.4%) in GPS-1 group and 22 cases (6.9%) in GPS-2 group, respectively. The AFP levels, tumor diameter and incision infection rates were statistically significant among three groups ( $t = 29.308$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 11.092$ ,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 28.659$ ,  $P < 0.001$ ). The five-year survival rate and progression-free survival of HCC patients decreased with the increase of GPS score. Portal vein invasion (HR = 3.721, 95% CI: 3.232~4.411,  $P < 0.001$ ) and GPS grades (HR = 6.433, 95% CI: 4.347~9.284,  $P < 0.001$ ) were independent risk factors of poor prognosis in patients with HCC. **Conclusions** GPS is an independent predictor for long-term prognosis after hepatectomy of patients with HCC. Hierarchical evaluation system based on GPS grade has important clinical value on predicting long-term prognosis of patients with HCC.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma; Glasgow prognostic score; Long-term prognosis; Five-year survival rate; Progression-free survival

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国癌症相关死亡的第3大病因, 仅次于肺癌和胃癌<sup>[1]</sup>。尽管目前HCC的手术根治率逐渐提高、术后

病死率逐渐降低, 但HCC患者术后复发较为常见, 总体预后仍然较差<sup>[2]</sup>, 寻找肝癌切除术后影响患者远期生存的相关因素具有重要的临床价值。肿瘤标志物、肿瘤大小、血管侵袭、肝内外转移和术中失血量等与HCC术后预后相关<sup>[3-5]</sup>。但与其他实体瘤不

同, HCC的预后不仅与肿瘤负荷相关, 还与继发性的肝功能受损有关<sup>[6]</sup>, 并且全身炎症反应也会导致不良预后。近期的研究报道, 联合以反映全身炎症状况的C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血清白蛋白的Glasgow预后评分(glasgow prognostic score, GPS)与肿瘤预后相关<sup>[7]</sup>, 但GPS与HCC切除术后远期生存率的相关性尚未清晰。本研究主要评估GPS在预测HCC切除术后远期生存预后的临床价值, 结果汇报如下。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2008年1月至2012年12月于延安市人民医院接受肝癌切除术的HCC患者为研究对象, 进行回顾性分析。纳入标准: ①年龄 $\geq 18$ 岁; ②单发肝肿瘤灶且无肝内或肝外转移发生; ③肝功能Child-Pugh分级为A级或B级。排除标准: ①肝功能Child-Pugh分级为C级; ②合并门脉高压或食管-胃底静脉曲张; ③合并免疫系统疾病、心肺功能不全或门静脉、肝静脉血栓。

### 1.2 研究方法

1.2.1 术前血清生物化学指标的检测 术前对患者外周血生物化学指标进行检测及分析, 肝功能、白蛋白和CRP采用日本奥林巴斯公司AU2700型全自动生化分析仪检测; 肝炎病毒表面标志物采用美国雅培公司i2000SR型免疫发光检测仪检测; AFP采用美国拜耳ADIVA Centaur CP全自动化学发光免疫分析仪检测。

1.2.2 分组 通过GPS评分体系将患者分为GPS-0组、GPS-1组和GPS-2组。GPS-0组: 血清白蛋白 $\geq 35$  g/L且CRP $\leq 10$  mg/L, 即GPS为0分; GPS-1组: 血清白蛋白 $< 35$  g/L或CRP $> 10$  mg/L组, 即GPS为1分; GPS-2组: 血清白蛋白 $< 35$  g/L且CRP $> 10$  mg/L, 即GPS为2分。分析不同GPS分组患者术后总体生存期和无进展生存期以及HCC切除术后影响总体生存率的相关因素。

1.2.3 肿瘤预后及并发症评估 通过术后腹部超声、上腹部增强CT、上腹部增强MRI或血管造影等影像学检查发现的新生肝肿瘤或肝外肿瘤、伴或不伴AFP升高, 可诊断为HCC肝切除术后复发或转移。对肝内复发患者, 通过再手术切除复发病灶、局部消融或动脉栓塞治疗; 肝外转移患者主要采取化疗等辅助治疗措施。肺并发症定义为术后肺炎、术后呼吸衰竭与发热、呼吸困难以及胸部X射线检查的肺部浸润或需胸腔穿刺引流的胸腔积液。当符合以下条件之一者, 即可诊断为胆漏的发生: ①腹腔引流管术后连续3天有胆汁引出或单次引流量 $\geq 100$  ml/d; ②未

置腹腔引流者, 术后出现腹膜刺激征、腹部穿刺抽出胆汁或再次手术发现腹腔内有胆汁聚集<sup>[8]</sup>。手术部位感染定义为影响手术切口表层和深层组织而需要控制或外科干预的感染。

1.3 统计学处理 所有数据采用SPSS 22.0统计软件进行分析。通过非配对 $t$ 检验和秩和( $\chi^2$ )检验比较不同分组间患者的临床资料特征, 不符合正态分布的数据采用Spearman分析。以Kaplan-Meier生存曲线分析不同GPS分组患者的生存状况, 包括总体生存率和无进展生存率, 并以Log-rank检验比较不同GPS分组患者的生存率差异; 采用单因素回归分析HCC患者术后的远期生存率的相关因素, 并以多元回归分析比较影响HCC患者术后远期生存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

2.1 不同GPS分组患者的临床资料比较 本研究共纳入317例HCC患者, 其中男性163例, 女性患者164例, 平均年龄为( $63 \pm 12$ )岁。根据GPS评分对HCC患者进行分组(GPS-0, GPS-1, 和GPS-2), 各组患者的一般资料和肿瘤相关指标如表1所示。GPS-0组167例(52.7%, 167/317), GPS-1组128例(40.4%, 128/317), GPS-2组22例(6.9%, 22/317)。不同GPS组患者的年龄、体重指数、合并症、术前Child-Pugh分级以及肝炎病毒感染情况等差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。术前AFP水平以及HCC肿瘤直径随GPS评分的增加而增加, 3组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3组患者门静脉浸润方面的差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.500$ ,  $P = 0.472$ )。肺部并发症和胆漏的发生率随GPS评分升高而增加, 但差异无统计学意义( $\chi^2$ 分别为2.858、3.271,  $P$ 值分别为0.240、0.195); 而手术切口感染的发生率随GPS评分的升高显著增加( $\chi^2 = 28.659$ ,  $P < 0.001$ )。

2.2 不同GPS分组患者术后总体生存期和无进展生存期比较 317例患者的5年总体生存率为70.7%, 中位无进展生存期为39个月。各组患者HCC切除术后的总体生存率及无进展生存率的Kaplan-Meier曲线如图1所示。GPS-0组患者的术后5年总体生存率为82.0%、中位生存期 $> 60$ 个月, 中位无进展生存期为45个月; GPS-1组患者的术后5年总体生存率为64.8%, 中位生存期 $> 60$ 个月, 中位无进展生存期为28.5个月; GPS-2组患者的术后5年总体生存率为18.2%, 中位生存期为15个月, 中位无进展生存期为17.5个月。各患者术后总体生存率及无进展生存率的差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.001$ )。随着GPS

评分的增加,患者术后HCC复发率升高。

2.3 HCC切除术后总体生存率的相关因素分析 通过单因素回归分析,Child-Pugh B级(HR = 1.674, 95%CI: 1.563~1.829,  $P < 0.001$ )、AFP > 20 ng/ml(HR = 1.878, 95%CI: 1.130~3.019,  $P = 0.012$ )、肿瘤直径 > 5 cm(HR = 2.016, 95%CI: 1.198~3.334,  $P = 0.007$ )、门静脉浸润(HR = 4.348, 95%CI: 3.983~4.780,  $P < 0.001$ )和GPS评分增加(GPS-1: HR = 2.530, 95%CI: 1.434~4.482,  $P < 0.001$ ; GPS-2: HR = 7.674,

95%CI: 5.838~14.271,  $P < 0.001$ )与HCC患者肝切除术后不良预后相关,患者年龄、性别、体重指数和肝炎病毒感染等与HCC患者术后预后无明显相关性。

2.4 影响HCC切除术后总体生存率的独立危险因素分析 对HCC术后不良预后的相关因素进一步进行多因素回归分析后发现,门静脉浸润(HR = 3.721, 95%CI: 3.232~4.411,  $P < 0.001$ )和GPS评分(HR = 6.433, 95%CI: 4.347~9.284,  $P < 0.001$ )是影响HCC术后总体生存率的独立危险因素,见表3。

表1 不同GPS分组患者的临床资料比较

组别	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女, 例)	体重指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	Child-Pugh分级(例)		AFP* (ng/ml)
				A	B	
GPS-0组( $n = 167$ )	64 $\pm$ 13	83/84	24.1 $\pm$ 2.4	154	12	11.4 $\pm$ 9.8
GPS-1组( $n = 128$ )	63 $\pm$ 16	71/57	23.6 $\pm$ 2.5	111	17	24.3 $\pm$ 18.9
GPS-2组( $n = 22$ )	63 $\pm$ 12	9/13	23.9 $\pm$ 2.1	17	5	30.6 (16.7 68.4)
统计量值	$t = 0.195$	$\chi^2 = 2.011$	$t = 1.544$	$\chi^2 = 5.516$		$r = 0.781$
P值	0.823	0.366	0.215	0.063		0.002

组别	合并症[例(%)]			肝炎病毒(例)		
	高血压	糖尿病	高血脂	HBV	HCV	阴性
GPS-0组( $n = 167$ )	63 (37.7)	29 (17.4)	17 (10.2)	65	43	59
GPS-1组( $n = 128$ )	47 (36.7)	24 (18.8)	8 (6.3)	57	34	37
GPS-2组( $n = 22$ )	4 (18.2)	3 (13.6)	4 (18.2)	8	7	7
统计量值	$\chi^2 = 3.277$	$\chi^2 = 0.359$	$\chi^2 = 3.667$	$\chi^2 = 1.874$		
P值	0.194	0.836	0.160	0.075		

组别	肿瘤直径 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	门静脉浸润 [例(%)]	术后并发症[例(%)]			
			肺部并发症	腹腔积液	胆漏	切口感染
GPS-0组( $n = 167$ )	3.0 $\pm$ 1.2	17 (10.2)	8 (4.8)	5 (3.0)	5 (3.0)	4 (2.4)
GPS-1组( $n = 128$ )	4.0 $\pm$ 2.1	19 (14.8)	7 (5.5)	6 (4.7)	9 (7.0)	9 (7.0)
GPS-2组( $n = 22$ )	4.0 $\pm$ 3.9	3 (13.6)	3 (13.6)	0 (0.0)	2 (9.1)	7 (31.8)
统计量值	$t = 11.092$	$\chi^2 = 1.500$	$\chi^2 = 2.858$	$\chi^2 = 1.470$	$\chi^2 = 3.271$	$\chi^2 = 28.659$
P值	< 0.001	0.472	0.240	0.479	0.195	< 0.001

注: \* 正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数(四分位数间距表示)

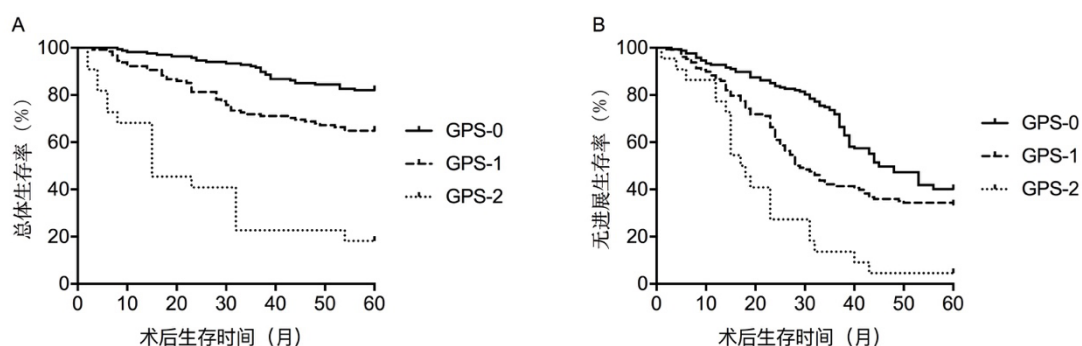


图1 不同GPS分组患者的总体生存率及无进展生存期比较

表2 HCC 切除术后总体生存率相关因素的单因素分析

项目	HR	95% CI	P值	项目	HR	95% CI	P值
年龄 ≥ 65岁	1.311	0.784~1.621	0.144	AFP > 20 ng/ml	1.878	1.130~3.019	0.012
性别 (男性)	1.673	0.501~4.920	0.377	肿瘤直径 > 5 cm	2.016	1.198~3.334	0.007
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	0.984	0.783~1.232	0.889	门静脉浸润	4.348	3.983~4.780	< 0.001
感染HBV	0.844	0.673~1.462	0.391	GPS评分			
感染HCV	1.348	0.364~2.522	0.545	GPS-2	7.674	5.838~14.271	< 0.001
Child-Pugh B级	1.674	1.563~1.829	< 0.001	GPS-1	2.530	1.434~4.482	0.001

表3 HCC 切除术后总体生存率相关因素的多因素回归分析

项目	HR	95% CI	P值
Child-Pugh B级	1.438	0.674~2.399	0.262
AFP > 20 ng/ml	1.878	0.767~3.019	0.071
肿瘤直径 > 5 cm	2.331	0.333~5.304	0.231
门静脉浸润	3.721	3.232~4.411	< 0.001
GPS评分	6.433	4.347~9.284	< 0.001

### 3 讨论

近年研究提出了基于炎症指标的评价体系对恶性肿瘤患者的预后评估价值,如Glasgow预后评分、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)<sup>[9]</sup>、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)<sup>[10]</sup>、预后指数<sup>[11]</sup>和营养预后指数<sup>[12]</sup>等。肿瘤微环境中的免疫炎症反应或机体全身炎症状态能够通过炎性刺激血管生成、炎性因子和趋化因子的分泌、抑制肿瘤细胞凋亡以及破坏宿主抗肿瘤免疫等途径促进肿瘤过度增殖、局部侵袭和化疗耐药的发生<sup>[13,14]</sup>。

基于外周炎症指标CRP联合白蛋白的GPS评分体系是一种用于肿瘤预后评估的体系,2003年Forrest等<sup>[15]</sup>最早用于预测非小细胞肺癌患者的生存期,随后证实可用于胃癌<sup>[16]</sup>、结直肠癌<sup>[17]</sup>和胰腺癌<sup>[18]</sup>等消化道恶性患者的预后评估。CRP作为一种促炎性细胞因子,可反映机体的炎性状态,是在组织损伤和应激等炎性刺激下由肝脏合成的非特异性但敏感性较高的急性期反应蛋白,CPR水平的升高与恶性肿瘤的不良预后相关<sup>[19]</sup>。白蛋白主要由肝脏合成,不仅可反映机体的营养状态,还能反映肝脏合成功能情况,血清白蛋白水平的降低往往提示了肝脏合成功能异常或机体免疫耐受异常,且与肝癌患者术后生存率降低有关<sup>[20]</sup>。CRP/白蛋白比值的升高往往提示肝癌患者的不良预后<sup>[21]</sup>。GPS评分体系仅通过联合CRP和白蛋白指标评估肿瘤患者全身炎症反应状态,由于临床上CRP和白蛋白指标获得简便易行,在临床实践中的可操作性较强,可较便捷地通过GPS

评分对恶性肿瘤患者进行预后分层评估<sup>[22]</sup>。

在本研究中,通过对317例HCC患者的预后资料与GPS评分进行分析后证实,术前GPS评分与HCC患者术前AFP水平、HCC肿瘤直径和术后切口感染等具有相关性。由于GPS评分由炎症指标构成,而术后切口感染的发生与机体局部或全身炎症反应相关,解释了GPS评分增加而导致患者术后切口感染增加的可能。另外,GPS评分的增加与肺部并发症和胆漏发生率的增加呈正相关。GPS评分较低的HCC患者其五年生存率、无进展生存期及术后复发率等均优于GPS评分较高的HCC患者,提示了GPS分级与HCC患者预后呈负相关。门静脉浸润和GPS评分增加是导致HCC患者不良预后的独立危险因素,提示GPS评分体系对HCC患者术后远期生存的评估具有重要的预测价值。

综上,本研究证实了HCC患者的GPS评分是肝切除术后远期预后的独立预测因子,GPS评分体系能够对HCC患者的术后并发症及远期预后进行分层评估,对HCC患者的术后管理决策具有重要的临床意义。

### 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Yang T, Lu JH, Zhai J, et al. High viral load is associated with poor overall and recurrence-free survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a prospective cohort study[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(8): 683-691.
- [3] 陈一博, 张俊晶, 孟兴凯. 原发性肝癌预后影响因素的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2015, 27(2): 164-166.
- [4] Morise Z, Kawabe N, Tomishige H, et al. Recent advances in liver resection for hepatocellular carcinoma[J]. Front Surg, 2014, 1: 21.
- [5] Nanashima A, Abo T, Hamasaki K, et al. Predictors of intraoperative blood loss in patients undergoing hepatectomy[J]. Surg Today, 2013, 43(5): 485-493.
- [6] Tandon P, Garciasao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies[J]. Liver Int, 2009, 29(4): 502-510.
- [7] 宋旭敏, 任青, 程忠平. 格拉斯哥预后评分预测肿瘤的临床价值[J].

医学综述,2017,23(12):2354-2358.

- [8] Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery[J]. *Surgery*,2011,149(5):680-688.
- [9] Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. *Ann Surg*,2013,258(2):301-305.
- [10] Song W, Wang K, Zhong FP, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*,2016,7(49):81830-81838.
- [11] Pang S, Zhou Z, Yu X, et al. The predictive value of integrated inflammation scores in the survival of patients with resected hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*,2017,42:170-177.
- [12] Harimoto N, Yoshizumi T, Sakata K, et al. Prognostic significance of preoperative controlling nutritional Status (CONUT) score in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Surg*,2017,41(11):2805-2812.
- [13] Diakos CI, Charles KA, Mcmillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(11):493-503.
- [14] Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: Common themes and therapeutic opportunities[J]. *Semin Cancer Biol*,2012,22(1):33-40.
- [15] Forrest LM, Mcmillan DC, Mcardle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*,2003,89(6):1028-1030.
- [16] 刘勇, 徐安, 马丹丹, 等. 高敏改良格拉斯哥预后评分与改良格拉斯哥预后评分对胃癌患者预后预测价值的比较[J]. *中华实验外科杂志*,2017,34(2):192-194.
- [17] Petrelli F, Barni S, Coinu A, et al. The modified Glasgow prognostic score and survival in colorectal cancer: a pooled analysis of the literature[J]. *Rev Recent Clin Trials*,2015,10(2):135-141.
- [18] Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, et al. Glasgow prognostic score predicts therapeutic outcome after pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater[J]. *Anticancer Res*,2013,33(6):2715-2721.
- [19] Chan DS, Bandera EV, Greenwood DC, et al. Circulating C-reactive protein and breast cancer risk-systematic literature review and Meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2015,24(10):1439-1449.
- [20] Itoh S, Shirabe K, Matsumoto Y, et al. Effect of body composition on outcomes after hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*,2014,21(9):3063-3068.
- [21] 李嫵, 张鹏. C反应蛋白与白蛋白比值对原发性肝癌患者预后的判断价值[J]. *肿瘤防治研究*,2016,43(7):598-601.
- [22] 肖春红, 刘海亮, 薛虎臣, 等. 术前Glasgow预后分数对判断直肠癌预后的价值[J]. *中国普通外科杂志*,2013,22(4):423-428.

收稿日期: 2017-10-03

吴海滨, 谢辉. Glasgow预后评分对肝细胞癌肝切除术后远期预后的评估[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(1):59-63.