

# 炎症指标在原发性肝癌中的研究

王莹莹 朴龙镇 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

**【摘要】**原发性肝癌 (PHC) 是全球第三大死亡原因, 占据我国癌症相关死亡原因的第二位。其发病是多种因素相互作用的结果, 包括遗传因素、病毒因素、酒精以及炎症等。相关研究表明, 中性粒细胞淋巴细胞比值 (NLR)、淋巴细胞单核细胞比值 (LMR)、血小板淋巴细胞比值 (PLR) 这类炎症指标和PHC的发生、转移、诊断以及预后等均存在关联性。探究炎症对肝癌的发展机制可以为临床诊疗提供新思路, 另一方面, 炎症指标可能对癌症患者的治疗效果、长期预后等方面也有重要的研究价值。同时, 肝癌患者治疗前后血常规的检测是必不可少的, 相对于其他检查其花费低, 更加简便, 容易获取, 如果该值结合其他检查能准确的预测患者术后生存时间及可能预后结果, 便能为临床工作者在选择治疗方法、决定个体化治疗方案等进行医疗决策时提供依据。因此这项研究具有一定的现实意义, 本文综述讲述了炎症指标在肝癌中的研究进展, 旨在为肝癌的预后评估和治疗策略提供理论依据。

Inflammatory markers in primary liver cancer

Wang Yingying Pu Longzhen (corresponding author)

(The Affiliated Hospital of Yanbian University Jilin Yanbian 133000)

[Abstract] Primary liver cancer (PHC) is the third leading cause of death in the world, and occupies the second leading cause of cancer-related death in China. Its onset is the result of the interaction of many factors, including genetic factors, viral factors, alcohol, and inflammation. Related studies have shown that inflammatory indicators such as neutrophil lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte monocyte ratio (LMR), and platelet lymphocyte ratio (PLR) are associated with the occurrence, metastasis, diagnosis, and prognosis of PHC. Exploring the development mechanism of inflammation on liver cancer can provide new ideas for clinical diagnosis and treatment. On the other hand, inflammatory indicators may also have important research value on the treatment effect and long-term prognosis of cancer patients. At the same time, the liver cancer patients blood routine detection is essential, relative to other check its cost is low, more simple, easy to obtain, if the value combined with other examination can accurately predict patients postoperative survival time and possible prognosis results, can for clinical workers in the choice of treatment, decide individualized treatment to provide the basis for medical decisions. Therefore, this study has some practical significance. This review describes the research progress of inflammatory indicators in HCC, aiming to provide a theoretical basis for the prognostic evaluation and treatment strategies of HCC.

## 1. 炎症指标与恶性肿瘤的关系

炎症最初作为人体的一种防御反应为人们所知, 未被发现与人体自身肿瘤组织有内在关系。二者之间的联系, 最早可以追溯到1828年, 法国外科医生 Marjolin 发现烧伤瘢痕附近出现了鳞状细胞癌; 1863年德国病理学家发现在肿瘤标本中存在炎症细胞, 首次提出了人体炎症反应与肿瘤之间的关系, 做出了肿瘤发生于炎症部位的假说; NETs 与 TME 中 T 细胞的竭耗相关, NETs 中的程序性死亡蛋白配体-1 可以诱导小鼠模型中 CD8 + T 细胞的竭耗<sup>[1-2]</sup>, NETs 还构成限制 CD8 + T 细胞和 NK 细胞的物理屏障, 从而抑制抗肿瘤的免疫反应<sup>[3-4]</sup>; 另一方面, 中性粒细胞可释放 ROS, 局部高浓度的 ROS 氧化破坏 DNA 中的碱基结构, 如果被损伤的基因位于 DNA 中负责与端粒酶结合的部位, 那么原本限制细胞继续分裂增殖的失活端粒酶被异常激活, 让端粒长度不再随着分裂次数的增加而逐渐缩短、消亡, 从而使细胞获得无限增殖的能力, 成为永生化的肿瘤细胞。巨噬细胞来源于单核细胞, 浸润到肿瘤内的巨噬细胞 TAM 在肿瘤的发生发展

中发挥着“双刃剑”的作用, M1 型 TAM 具有杀伤肿瘤细胞的作用, 而 M2 型 TAM 则表现为促进肿瘤生长<sup>[5]</sup>。M1 型 TAM 向 M2 型 TAM 的转化过程与炎症密切相关, 炎症因子能够激活多种信号通路, 如 STAT6 信号通路和 Toll 样受体信号通路, 从而促进 M1 型 TAM 向 M2 型 TAM 的转化<sup>[6]</sup>。血小板在肿瘤血管生成中起重要作用, 血小板活化导致血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 和血小板衍生微粒 (PMP) 的分泌, 从而促进血管生成<sup>[7]</sup>。体内存在抗肿瘤细胞: 淋巴细胞, 它在机体对恶性肿瘤的免疫反应中起着关键作用, 它介导的持续适应性反应能够驱动与免疫相关的癌症杀伤。细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞是抗肿瘤反应的关键介质, 激活的 B 细胞会激活肿瘤浸润淋巴细胞的抗肿瘤活性<sup>[8]</sup>。因而, 淋巴细胞具有潜在的抗癌活性, 它可以抑制肿瘤细胞的增值, 转移, 通过促进机体内抗体的产生, 增强抗肿瘤免疫反应, 这也提示人们可以利用不同炎症细胞的作用来预测肿瘤治疗的反应。

## 2. 炎症指标在 PHC 诊断中的作用

肝癌大多由于乙型肝炎、丙型肝炎，代谢相关的炎症发展而来，有学者已经发现炎症细胞在 PHC 也起着至关重要的作用。NLR、LMR、PLR 反映了机体免疫状态与炎症反应之间的平衡，并且 NLR 在原发性肝癌的诊断中也具有一定的应用价值。血液学指标因为其较为便捷，目前也被提出用于肝癌的诊断。NLR、PLR、CEA 和 AFP 联合诊断可以提高 PHC 辅助诊断的灵敏度，对肝硬化的鉴别诊断也具有一定临床应用价值<sup>[9]</sup>。梁等<sup>[10]</sup>研究显示，AFP、NLR 水平在肝癌的 I、II、III、IV 期中依次升高，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，这也意味着 NLR 与肝癌的恶性程度成正相关。

### 3. 炎症指标在 PHC 预后中的作用

慢性炎症与恶性肿瘤 (MT) 的发生密切相关，作为反应炎症状况的新型指标，NLR 及 PLR 越来越受到重视。NLR 能够客观的反应人体全身炎症状态和机体免疫水平之间的平衡，它不仅可帮助诊断肝癌，还能够反应肝癌的预后情况。多项研究表明，NLR 在乳腺癌、尿路上皮癌、胃癌等诊疗和预后方面都显示出较好临床价值。肝癌患者 NLR、PLR 单独以及联合检测有助于预测肝癌预后可以作为临床医生判断患者预后并及时调整治疗的有效参考指标。

#### 3.1 炎症指标与经肝癌根治术的患者预后的关系

现阶段，肝癌切除术仍是临床治疗 PHC 的首选方式。对于符合手术指征的患者，肝切除术可以有效地控制肿瘤的生长和转移，提高长期生存率。肝切除术在 PHC 患者整体 5 年总生存率和无瘤生存率分别为 46% ~ 69.5% 和 23% ~ 56.3%，证明了其治疗的有效性。肝癌切除术虽然治愈率高，但病人术后的长期预后仍不佳 (术后 5 年内复发率高达 70%)，这也是影响肝癌根治术的长期预后的一个重要原因，如果在患者手术前就能预测患者术后疗效，那么将更有助于临床医生去选择合理的方案，因此需要探索准确、实用预测方法以协助医生进行术前的临床决策。近年来，国内外多项研究表明术前患者的 NLR、PLR 等炎性指标与术后复发有着一定的关系。

#### 3.2 炎症指标与经肝癌 TACE 术的患者预后的关系

TACE 技术最早是由山田在 1978 年开发和报道的。可以改善不可切除的肝癌患者的总生存期这个结果在欧洲和

亚洲进行的随机对照试验 (RCT) 中已被证明。杨<sup>[11]</sup>等通过 meta 分析纳入 28 项研究，共计 8081 例患者。Meta 分析结果表明：术前高 NLR 是接受 TACE 治疗的 PHC 患者的不利预后因素。钱<sup>[12]</sup>等回顾性分析了 107 例患者，得出了术前 NLR 是 HBV 相关不可切除 PHC 患者行 TACE 治疗效果的独立影响因素。在这些研究中，均肯定了炎症指标在 TACE 中的作用。

### 4. 展望

探索肿瘤发生发展的微环境有利于我们进行有效的癌症筛查、预防、治疗。对炎症因子的研究是探索肿瘤微环境的重要一步，NLR、LMR、PLR 作为炎症指标均可充当肿瘤预后的重要参考依据。在术前进行常规的血液分析检查时，我们便能轻松获取与之相关的各项指标。相较于以往的传统肿瘤标志物，它们有着更为突出的优势，其可重复性更强，不仅经济实惠，操作起来也简便易行，患者依从性好。所以，这些炎症指标可以成为癌症筛查、肿瘤治疗方案抉择以及预后评估等诸多方面的有效补充。

### 5. 小结

综上所述，外周血炎性指标在判断 PHC 侵袭转移及预后等方面有重要的临床应用价值，具有准确、可行性高等优点；探寻中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及血小板等炎症因子在肿瘤组织的发生、发展是未来肿瘤研究的热点领域。借助这些预测性因素，我们能够对复发率和或死亡率偏高的患者采取相应干预措施，进而在后续过程中进一步延长这部分患者的生存期，同时提升他们的生存质量。然而，关于术前炎症因子是各类 MT 不良预后关键预测因素的相关研究，基本上都是依靠对临床病例进行回顾性分析而开展的，缺少前瞻性研究。从中性粒细胞、淋巴细胞这一角度针对肿瘤实施的治疗，也只是在一部分动物实验里取得了预期的成效。NLR、LMR、PLR 这些指标，它们所具备的临床价值，依旧有待更高级别的循证医学证据来提供有力支撑。

### 参考文献:

- [1] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9255): 539-45.
- [2] BRASHER M I, MARTYNOWICZ D M, GRAFINGER O R, et al. Interaction of Munc18c and syntaxin4 facilitates invadopodium formation and extracellular matrix invasion of tumor cells [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (39): 16199-210.
- [3] KALTENMEIER C, YAZDANI H O, MORDER K, et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785222.
- [4] TEIJEIRA Á, GARASA S, GATO M, et al. CXCR1 and CXCR2 Chemokine Receptor Agonists Produced by Tumors Induce Neutrophil Extracellular Traps that Interfere with Immune Cytotoxicity [J]. *Immunity*, 2020, 52 (5): 856-71.e8.
- [5] FANG Q, STEHR A M, NASCHBERGER E, et al. No NETs no TIME: Crosstalk between neutrophil extracellular traps and the tumor

- immune microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1075260.
- [6]YI H, ZHANG Y, YANG X, et al. Hepatitis B Core Antigen Impairs the Polarization While Promoting the Production of Inflammatory Cytokines of M2 Macrophages via the TLR2 Pathway [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 535.
- [7]ITALIANO J E, JR., MAIRUHU A T, FLAUMENHAFT R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes [J]. *Curr Opin Hematol*, 2010, 17 ( 6 ): 578-84.
- [8]DUNN G P, OLD L J, SCHREIBER R D. The three Es of cancer immunoeediting [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 329-60.
- [9]郭晖, 丁淑琴, 郑晶, 等. 外周血中性粒细胞淋巴细胞比值、血小板淋巴细胞比值、CEA 和 AFP 在原发性肝癌辅助诊断中的临床价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47 ( 2 ): 223-226.
- [10]梁芳, 张昊, 郜辉, 等. 外周血 NLR 联合血清 AFP、GP73、DKK1 检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29 ( 6 ): 989-993.
- [11]杨福军, 沈芳, 毕孝杨, 等. 术前 NLR 与 TACE 治疗肝癌患者预后相关性的 Meta 分析[J]. *临床放射学杂志*, 2022, 41( 11 ): 2051-2058.
- [12]钱旋律. NLR 等炎性标志物对 HBV 相关不可切除原发性肝癌患者 TACE 治疗效果的预测价值分析[D]. 辽宁: 大连医科大学, 2022.

### 上接第 22 页

疗法持续促进肌肉收缩, 以免发生肌肉萎缩, 通过肌肉蛋白合成改善微循环, 并调节患者肌力状态。AW 属于神经功能障碍, 对患者自理能力产生直接的影响。观察组患者的日常生活能力显著高于对照组。观察组总有效率高于对照组。IUC 患者长期卧床治疗, 诱发骨骼、肌肉、外周肌萎缩, 延长患者住院时间。其原因是 NMES 可改善患者的肌肉质量及功能, 促进患者早期活动, 预防及减少呼吸肌、失用性萎缩。NMES 以电刺激疗法诱发全身反应, 并改善骨骼肌肉微循环, 促进肌力恢复及保存, 促使患者尽早下床活动。CK 及 MB 与代谢功能相关, 属于细胞因子, 骨骼肌肉损伤情况下

大量释放, CK 及 MB 体现肌肉损伤及负担状态<sup>[10]</sup>。自本研究看, 观察组 CK 及 MB 经干预后低于对照组, 该结果显示, NMES 及血府逐瘀汤治疗, 在中药作用下, 配合低频电刺激, 诱导靶肌产生收缩及无痛感, ICU 患者的耐受性较好, 体现出该联合疗法的安全性。联合血府逐瘀汤治疗自内部改善患者的肌肉力量, 逐渐恢复患者正常活动能力, 缩短患者的 ICU 治疗时间。

综上所述, 针对 ICU 获得性肌无力患者采取血府逐瘀汤联合神经肌肉电刺激治疗, 可改善患者病症, 提升患者治疗效果, 提升患者活动能力, 具有临床应用价值。

### 参考文献:

- [1]郑伟挺. 血府逐瘀汤加减配合偏瘫肢体康复训练对脑梗死后偏瘫患者神经功能、肢体运动功能的影响分析[J]. *中国现代药物应用*, 2024, 18 ( 19 ): 113-116.
- [2]吴伟鹏, 许钿, 蔡锐涛, 吴晓鹏, 陈权韩, 陈臻, 洪伟武. 基于 OPG/RANKL 通路探讨血府逐瘀汤治疗肋骨骨折的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44 ( 01 ): 107-110.
- [3]陈成, 陈道花, 龙亚秋, 颜运明, 崔向琴. 神经肌肉电刺激在防治重症肺炎患者机械通气后获得性肌无力中的应用研究[J]. *医学理论与实践*, 2024, 37 ( 01 ): 154-156.
- [4]高娟, 张则甫. 血府逐瘀汤联合康复训练对脑卒中后偏瘫足下垂患者下肢肌张力恢复及体感诱发电位的影响[J]. *中国民族医药杂志*, 2023, 29 ( 11 ): 8-10.
- [5]李莉. 血府逐瘀汤联合针刺治疗缺血性脑卒中偏瘫患者的临床效果[J]. *中华养生保健*, 2023, 41 ( 09 ): 35-37+41.
- [6]符馨, 胡华, 丁泽惠, 张雅妮, 刘佳, 汤哲雅. 基于络病理论辨析血府逐瘀汤在缺血性脑卒中的治疗价值[J]. *实用中医内科杂志*, 2023, 37 ( 04 ): 33-35.
- [7]党辉, 陈军, 陈伟荣, 黎建明, 杨菲菲. 神经肌肉电刺激对重症监护病房机械通气患者肌力及预后的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19 ( 31 ): 104-107.
- [8]高会文, 霍琰梅, 王巍, 岳淑敏, 曹素梅, 陈晓峰, 马惠姿. 血府逐瘀汤辅助治疗缺血性脑卒中偏瘫临床效果[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49 ( 10 ): 110-113.
- [9]邓小娟, 皮群, 宋麟. 经皮神经肌肉电刺激治疗仪联合早期被动活动对机械通气患者 ICU 获得性肌无力的预防效果[J]. *医疗装备*, 2021, 34 ( 13 ): 179-180.
- [10]许卓谦, 叶家骏, 姚淑雯, 李东华. 早期神经肌肉电刺激在脓毒症机械通气患者治疗中的效果[J]. *中国当代医药*, 2019, 26 ( 18 ): 55-57.