

•肿瘤介入 Tumor intervention•

骨骼肌质量指数对 TACE 治疗肝癌的预测价值

张司马康, 周春高, 施海彬, 刘 圣, 张金星, 祖庆泉

【摘要】 目的 探讨骨骼肌质量指数(SMI)对肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗后的预测价值。**方法** 选取 2016 年 11 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院行 TACE 治疗的肝癌患者 156 例。利用 X-tile 软件计算 SMI 的最佳截断值,根据最佳截断值将患者分为高 SMI 组患者 106 例,低 SMI 组患者 50 例。比较两组患者的临床特征和预后,分析肝癌患者 TACE 治疗后生存期的影响因素。**结果** 两组患者的年龄、BCLC 分期、肿瘤直径、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)差异有统计学意义($P<0.05$)。术前低 SMI 水平组的中位生存时间为 21.5 个月,高 SMI 水平组的中位生存时间为 47.8 个月,差异有统计学意义($P<0.01$)。多因素分析显示,SMI 水平、肿瘤数目、大血管侵犯、AFP、AST、NLR 是 TACE 后患者生存的影响因素。**结论** 术前 SMI 水平与 TACE 治疗肝癌患者的预后密切相关。

【关键词】 骨骼肌质量指数; 肝细胞癌; 肝动脉化疗栓塞术; 预后

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-12-1170-04

The value of skeletal muscle mass index in predicting the survival time of patients with primary hepatocellular carcinoma receiving transhepatic arterial chemoembolization ZHANG Simakang, ZHOU Chungao, SHI Haibin, LIU Sheng, ZHANG Jinxing, ZU Qingquan. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

Corresponding author: ZHOU Chungao, E-mail: 1062874094@qq.com

【Abstract】 Objective To discuss the value of skeletal muscle mass index(SMI) in predicting the survival time of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving transhepatic arterial chemoembolization (TACE) treatment. **Methods** A total of 156 patients with HCC, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University of China between November 2016 and December 2018 to receive TACE, were enrolled in this study. By using X-tile software, the optimal cut-off value for SMI was calculated, and based on which the patients were divided into high-SMI group($n=106$) and low-SMI group($n=50$). The clinical characteristics and outcomes were compared between the two groups, and the factors influencing survival after TACE treatment in patients with HCC were analyzed. **Results** Significant differences in age, BCLC stage, tumor diameter, and neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) existed between the two groups ($P<0.05$). The median survival time in the low-SMI group was 21.5 months, which in the high-SMI group was 47.8 months, the difference was statistically significant($P<0.01$). Multivariate analysis showed that SMI level, number of lesions, portal vein tumor thrombus(PVTT), alpha-fetoprotein(AFP) level, aspartate transaminase(AST), and NLR were the factors influencing patient survival after TACE. **Conclusion** The preoperative SMI level is closely related to the prognosis of HCC patients after TACE treatment. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 1170-1173)

【Key words】 skeletal muscle mass index; hepatocellular carcinoma; hepatic arterial chemoembolization; prognosis

经肝动脉化疗栓塞术(TACE)是治疗中期肝癌的主要方式之一^[1]。目前临床上评估肝癌预后的指标有很多,如甲胎蛋白(AFP)、肿瘤分期、脉管癌栓、

肿瘤大小等^[2-3]。晚期肝癌患者易合并营养不良、体质量下降、蛋白合成障碍等情况,导致肌肉减少症的发生。骨骼肌质量指数(skeletal muscle mass index,

SMI)是近年临床研究的热点,其与多种肿瘤的预后相关。本研究分析 SMI 对肝癌患者 TACE 术后的预测价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 11 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院行 TACE 治疗的肝癌患者 156 例。收集患者的基线数据:性别、年龄、病因、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期、Child-Pugh 分级、肿瘤大小及数目、有无外科切除史、有无门脉癌栓;实验室及影像学检查指标:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、AFP、NLR、SMI。NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。SMI 值选取第 3 腰椎 CT 平面进行测定,先测定该层面上腹横肌、腹直肌、腹外斜肌、腹内斜肌、腰大肌、竖脊肌等所有骨骼肌的总面积,将此面积除以患者身高的平方,即得出 SMI^[4]。利用 X-tile 软件得出 SMI 的最佳截断值,再分别计算男女 SMI 最佳截断值,SMI 低水平组男 $\leq 46.0\text{ cm}^2/\text{m}^2$,女 $\leq 30.8\text{ cm}^2/\text{m}^2$,SMI 高水平组男 $> 46.0\text{ cm}^2/\text{m}^2$,女 $> 30.8\text{ cm}^2/\text{m}^2$ 。

纳入标准:①诊断符合《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》^[2];②不可切除肝癌或不能耐受外科手术;③Child-Pugh A 级;④BCLC 分期 A/B/C 期;⑤初次行 TACE 治疗;⑥术前 1 个月内,有完整的上腹部 CT 检查结果;⑦临床信息完整。排除标准:①东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分 > 2 分;②自发性破裂 HCC;③合并其他恶性肿瘤或远处转移;④腹部 CT 检查未覆盖 L3 水平;⑤TACE 后接受肝移植或手术切除;⑥数据缺失。

1.2 TACE 治疗

局部麻醉后,采用改良 Seldinger 法,经皮穿刺股动脉置入 5 F 导管鞘(泰尔茂,日本),然后通过导管(RH,COOK,美国)超选至腹腔动脉、肠系膜上动脉、肝总动脉行血管造影,明确肿瘤部位、大小、数目以及供血动脉。此后,将化疗药物(洛铂 30~50 mg)经肝动脉灌注,再以 2.7 F Progreat 或 2.4 F Merit 微导管超选至肝左右动脉及其以远分支的或其他的病灶供血动脉,尽量避开正常的肝组织供血血管,以超液化碘油 5~20 mL 与表柔比星 10 mg 混悬剂进行栓塞,最后明胶海绵加强栓塞,至造影明确肿瘤供血动脉阻断。

1.3 随访

术后每 1~3 个月随访 1 次,直至患者死亡或

研究结束。随访内容包括血常规、肝功能、AFP、影像学检查(增强 CT 或 MRI)等。总生存时间为首次 TACE 至死亡时间或随访截止时间,随访截止时间为 2022 年 3 月。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数表示,比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法计算累积生存率,Cox 回归分析经 TACE 治疗肝癌患者的预后影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高 SMI 组和低 SMI 组患者临床资料比较

156 例患者术前 SMI 水平为 $(45.49\pm 8.31)\text{ cm}^2/\text{m}^2$ 。高 SMI 组患者 106 例,低 SMI 组患者 50 例,两组患者的年龄、BCLC 分期、肿瘤直径、NLR 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 经 TACE 治疗肝癌患者的预后因素分析

纳入患者预后相关潜在影响因素,结果发现经 TACE 治疗的肝癌患者预后与 BCLC 分期、肿瘤数

表 1 高 SMI 组和低 SMI 组患者临床资料比较(例)

临床资料	高 SMI 组(n=106)	低 SMI 组(n=50)	P 值
年龄			0.006
≥60 岁	43	32	
<60 岁	63	18	
性别			0.150
男	78	42	
女	28	8	
病因			0.146
乙型肝炎	94	40	
其他	12	10	
肿瘤数目			0.573
多发	50	26	
单发	56	24	
肿瘤直径			0.001
>3 cm	54	39	
≤3 cm	52	11	
BCLC 分期			0.033
A	40	10	
B	55	29	
C	11	11	
AFP			0.956
≥200 ng/mL	78	37	
<200 ng/mL	28	13	
AST			0.912
≥45 U/L	37	17	
<45 U/L	69	33	
总胆红素			0.338
≥20.5 μmol/L	24	8	
<20.5 μmol/L	82	42	
NLR			0.001
≥2.4	33	29	
<2.4	73	21	

目、大小,以及大血管侵犯、AFP、AST、术前 SMI、NLR 水平相关($P<0.05$)。多因素分析进一步发现肿瘤数目、大血管侵犯、AFP、AST、NLR 水平是 TACE 后患者生存期相关的独立危险因素($P<0.05$),术前高 SMI 水平是生存期的保护因素($P=0.006$)。见表 2、3。

表 2 单因素分析 TACE 治疗肝癌患者预后的影响因素

影响因素	HR	95% CI	P 值
年龄	1.049	0.696~1.580	0.821
性别	1.167	0.704~1.934	0.55
病因	1.476	0.847~2.572	0.169
BCLC	2.023	1.242~3.295	0.005
切除史	1.089	0.711~1.668	0.695
肿瘤数目	1.762	1.165~2.666	0.007
肿瘤直径	2.157	1.375~3.384	0.001
大血管侵犯	3.708	2.216~6.205	<0.01
白蛋白	0.662	0.399~1.099	0.111
AST	1.897	1.253~2.872	0.002
总胆红素	1.049	0.632~1.741	0.852
AFP	2.890	1.873~4.458	<0.01
术前 SMI	0.456	0.300~0.693	<0.01
术前 NLR	2.178	1.442~3.288	<0.01

表 3 多因素回归分析 TACE 治疗肝癌患者预后的影响因素

影响因素	HR	95% CI	P 值
肿瘤数目	1.861	1.212~2.859	0.005
大血管侵犯	2.340	1.347~4.066	0.003
AFP	2.786	1.738~4.464	<0.01
术前 SMI	0.475	0.306~0.736	0.001
术前 NLR	1.852	1.194~2.872	0.006
AST	1.592	1.020~2.484	0.041

2.3 高 SMI 组与低 SMI 组患者生存率比较

入组患者的中位生存时间为 35.4 个月,患者 1、2、3 年累积总生存率分别为 80.1%、62.8%、48.8%。术前高 SMI 组的中位生存时间为 47.8 个月,1、2、3 年累积总生存率分别为 87.7%、71.7%、57.9%,术前低 SMI 组的中位生存时间为 21.5 个月,1、2、3 年累积总生存率分别为 64.0%、44.0%、30.0%。两组患者生存率比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 高 SMI 组与低 SMI 组不同 NLR 水平患者生存期比较

术前高 SMI 组中,低 NLR 水平患者的中位生存期为 53.0 个月,1、2、3 年累积总生存率分别为 93.2%、78.1%、65.2%;高 NLR 水平患者的中位生存期为 30.3 个月,1、2、3 年累积总生存率分别为 72.7%、54.5%、42.0%,低 NLR 水平患者与高 NLR 水平患者的生存期差异有统计学意义($P=0.002$)。术前低 SMI 组中,低 NLR 水平患者的中位生存期为 24.2 个月,高 NLR 水平患者的中位生存期为 11.9 个月,差异

无统计学意义($P=0.36$)。

3 讨论

临床中,同分期的肝癌经规范治疗后,生存期仍然存在较大差异^[5]。肌肉减少症作为一种进行性全身骨骼肌疾病,涉及肌肉质量和功能的加速丧失,与患者的不良后果相关^[6-7]。超过半数的肝癌患者在 TACE 治疗前已合并肌肉减少症,在接受外科治疗的肝癌患者中,肌肉减少症是生存期缩短的独立危险因素,也是肝硬化、肝癌预后不良的影响因素^[8-11]。

肝癌患者的 NLR 也与预后相关,NLR 有助于挑选接受 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期肝癌最大生存收益的人群,且术前 NLR 是生存期的独立危险因素^[12-13]。中性粒细胞通过分泌循环生长因子和蛋白酶来增强癌细胞增殖并促进转移,而淋巴细胞释放细胞因子并诱导细胞死亡以抑制肿瘤进展,因此淋巴细胞减少会损伤宿主的免疫反应并加速肿瘤进展^[14-15]。

炎症是癌症患者骨骼肌数量减少的驱动因素,肌肉减少症与全身炎症反应一致^[16]。全身性炎症可通过直接分解代谢作用或间接机制对骨骼肌产生负面影响,导致肌肉分解^[17]。此外,肝病所致的氨代谢异常可能通过干扰蛋白质重塑而引起患者肌肉减少症,产生恶性循环,肌肉减少症促进肝性脑病和高氨血症,而高氨血症进一步加剧肌肉减少症^[18]。本研究中,合并肌肉减少症且高 NLR 水平的患者预后较差,验证了上述观点。

本研究发现,术前高 SMI 组的中位生存时间以及 1、2、3 年累积总生存率均高于低 SMI 组。以下措施可逆转肌肉减少症:①运动能改善患者的肌肉减少症^[19];②受损肌肉的收缩力在补充维生素 D 后恢复更快,维生素 D 缺乏会促进氧化应激、线粒体功能障碍、超氧化物歧化酶减少,利于肌肉纤维内自由基的产生,导致肌肉萎缩^[20];③支链氨基酸有利于肌肉生长,如亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸等可通过 mTOR 途径激活骨骼肌合成^[21]。

本研究存在一些局限性:第一,没有评估肌肉力量,肌肉动力对充分评估患者状态可能是需要日后完善的部分;第二,没有评估骨骼肌内脂肪沉积以及内脏肥胖相关的基线特征;第三,未分析不同医生的 TACE 操作可能会带来的疗效差异。

综上所述,术前 SMI 是肝癌患者经 TACE 治疗后生存期的独立预测因素之一,早期评估有助于判断患者预后,制定合适的治疗方案。

[参考文献]

- [1] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 1-28.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30:367-388.
- [3] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19:541-565.
- [4] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48: 16-31.
- [5] Cun J, Xu Y, Li W, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of transcatheter arterial chemoembolization for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2021, 4: 66-70.
- [6] Fukushima H, Takemura K, Suzuki H, et al. Impact of sarcopenia as a prognostic biomarker of bladder cancer[J]. Int J Mol Sci, 2018; 19:2999.
- [7] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393: 2636-2646.
- [8] 向谦,陈丽,付丹,等. 肌肉减少症对接受 TACE 治疗原发性肝癌患者生存期的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26:202-207.
- [9] 丁松明,郑树森. 肌肉减少症对肝细胞肝癌治疗影响的研究进展[J]. 浙江医学, 2022, 44:548-551.
- [10] 刘建营,常静. 肌少症与肝细胞癌的临床研究进展[J]. 中国临床肿瘤, 2020, 47:897-901.
- [11] 杨静仪,勾熙,毛小荣,等. 肌肉减少症对终末期肝病临床结局和预后影响的研究进展[J]. 肝脏, 2022, 27:245-247.
- [12] 严守美,崔新江,于志军,等. 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗巨块型肝癌术前中性粒细胞与淋巴细胞比率监测的临床意义[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:632-635.
- [13] 王富权,斌柴,周国锋. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对 TACE 联合阿帕替尼治疗进展期肝癌疗效的预测价值[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:244-248.
- [14] Mollinedo F. Neutrophil degranulation, plasticity, and cancer metastasis[J]. Trends Immunol, 2019, 40:228-242.
- [15] Chew V, Chen J, Lee D, et al. Chemokine-driven lymphocyte infiltration: an early intratumoural event determining long-term survival in resectable hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2012, 61: 427-438.
- [16] Megovern J, Dolan RD, Skipworth RJ, et al. Cancer cachexia: a nutritional or a systemic inflammatory syndrome? [J]. Br J Cancer, 2022, 127: 379-382.
- [17] Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis [J]. Ageing Res Rev, 2017, 35: 200-221.
- [18] Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2018, 12: 377-386.
- [19] Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, et al. Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34: 580-588.
- [20] Mlecnic B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 610-618.
- [21] Aoyama S, Kim HK, Hirooka R, et al. Distribution of dietary protein intake in daily meals influences skeletal muscle hypertrophy via the muscle clock[J]. Cell Rep, 2021, 36: 109336.

(收稿日期:2022-08-31)

(本文编辑:新宇)