

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.1028

文章编号 1671-8852(2026)01-0094-06

泛免疫炎症指数与肝细胞癌患者肿瘤坏死及复发的相关性分析

洪清勇 李春敏 郭之栋 李 锐

武汉大学中南医院肝胆胰外科 湖北 武汉 430071

摘要 目的:研究泛免疫炎症指数(PIV)与肝细胞癌(HCC)肿瘤坏死与复发的关系。方法:回顾性收集2016年1月至2024年5月在武汉大学中南医院接受肝切除术的HCC患者的临床资料。运用受试者工作特征(ROC)曲线评估PIV对肿瘤坏死和复发的预测价值;采用Kaplan-Meier绘制生存曲线分析不同PIV水平预后的结局;用限制性立方样条图(RCS)进行非线性关系检验。结果:439例患者纳入研究,坏死组的PIV、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、甲胎蛋白(AFP)水平更高($P<0.01$);而血红蛋白、白蛋白水平更低($P<0.05$)。PIV诊断肿瘤坏死的效能为0.763,高PIV水平组的无复发生存率更低($P<0.05$)。PIV与肿瘤坏死和复发均为非线性关系($P<0.01$)。结论:PIV对HCC肿瘤坏死具有较好的诊断效能,是肿瘤坏死的独立风险因素,较高PIV水平与术后高复发率有关。

关键词 泛免疫炎症指数;肿瘤坏死;肿瘤复发

中图分类号 R735.7

文献标志码 A

Correlation analysis of pan-immune-inflammation value with tumor necrosis and tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma

HONG Qingyong, LI Chunmin, GUO Zhidong, LI Kun

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the relationship between pan-immune-inflammation value (PIV) and tumor necrosis as well as tumor recurrence in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Clinical data were retrospectively collected from patients with HCC who underwent hepatectomy from January 2016 to May 2024 at Zhongnan Hospital of Wuhan University. The predictive value of PIV for tumor necrosis and recurrence was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. Survival outcomes were analyzed using Kaplan-Meier plots stratified by PIV levels. The nonlinear relationship was examined through a restricted cubic spline (RCS) plot. **Results:** A total of 439 HCC patients were included in the study, and levels of PIV, aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), and alpha-fetoprotein (AFP) were higher in the tumor necrosis group ($P<0.01$), whereas levels of hemoglobin and albumin were lower ($P<0.05$). The area under the ROC curve for PIV in diagnosing tumor necrosis was 0.763. PIV levels were associated

课题来源:武汉大学中南医院联合基金资助(编号:ZNLH202207)。

作者简介:洪清勇,男,1998—,医学硕士生,主要从事肝癌的临床和基础研究, E-mail:18307087918@163.com。

通信作者:李锐, E-mail:quentin2016@sina.com。

with worse recurrence-free survival ($P < 0.05$). PIV was demonstrated to be associated with both tumor necrosis and recurrence, albeit in a nonlinear manner ($P < 0.01$). **Conclusion:** PIV has been shown to have good diagnostic efficacy for tumor necrosis in HCC and is an independent risk factor for this condition. Higher PIV levels are associated with increased postoperative recurrence.

Key Words Pan-Immune-Inflammation Value; Tumor Necrosis; Tumor Recurrence

原发性肝癌是全球第六大常见的恶性肿瘤之一,也是第三大癌症死亡原因之一,约75%~85%病理类型为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),具有进展快、预后差的特点^[1]。肿瘤坏死是实体肿瘤中一种常见的病理现象,研究^[2]表明肿瘤坏死可能导致疾病进展和治疗抵抗,并与低生存率、高复发率有关。肿瘤的复发和转移占癌症相关死亡原因的90%以上,极大地影响患者的生活质量^[3]。早期诊断肿瘤坏死及复发患者,并及时采取干预措施,对改善患者预后具有重要意义。

研究^[4]发现,炎症反应与肿瘤发生、发展及预后的关系密切相关。泛免疫炎症指数(pan-immune-inflammation value, PIV)是一种新型的炎症指标,可反映全身免疫炎症情况^[5],PIV也证实与多种肿瘤进展情况关系密切^[6-7]。LIANG等^[8]发现高PIV值可以预测早期HCC患者射频消融后的生存结局。然而,针对PIV和HCC肿瘤坏死与术后复发的相关研究较少。对此,我们深入探讨PIV与肿瘤坏死和复发的关系,寻找具有成本效益的生物标志物来早期识别肿瘤坏死和预测肿瘤复发,为临床治疗提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2016年1月至2024年5月武汉大学中南医院肝胆胰外科术后经病理证实HCC患者的临床数据。纳入标准包括:(1)病理诊断为HCC;(2)切除缘 >1 cm的解剖性肝切除术;(3)无远处转移;(4)年龄18~80岁;(5)肝功能Child-Pugh分级为A~B级。排除标准包括:(1)病理类型是胆管细胞癌或混合型肝癌;(2)同时合并其他肿瘤;(3)术前接受抗癌治疗;(4)患者资料和随访信息不完整。本研究经武汉大学中南医院伦理委员会批准(审批号:2024206K)。

1.2 资料收集 人口统计学数据包括患者年龄、性别、烟酒史和乙肝病史等。血液学资料包括血常规、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 γ -谷氨酰转移

酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)和甲胎蛋白(AFP)。术后病理资料如肿瘤坏死、组织学分化等信息。本研究中,计算公式如下:中性粒淋巴细胞比(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)=中性粒细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)/淋巴细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$),血小板淋巴细胞比(platelet-lymphocyte ratio, PLR)=血小板绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)/淋巴细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$),全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)=血小板绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$) $\times$ 中性粒细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)/淋巴细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)、全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)=中性粒细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$) $\times$ 单核细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)/淋巴细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)、PIV=血小板绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$) $\times$ 中性粒细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$) $\times$ 单核细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)/淋巴细胞绝对值($10^9 \cdot L^{-1}$)。所有结果均在术前2周内获得。

1.3 病理 术后肿瘤组织在苏木精-伊红(H&E)染色的载玻片上仔细鉴定肿瘤坏死的存在,其特征是死细胞片的均匀簇,或凝结形成凝固的细胞群,含有核和细胞质碎片,在切片上发现坏死的肿瘤细胞即为坏死组。

1.4 随访 肝切除术后,每3个月对患者进行一次血清AFP水平、超声或CT门诊随访。所有入组患者均随访至2024年5月31日。癌症特异性总生存期(overall survival, OS)的定义是从手术之日到最后一次随访之日或因HCC死亡时间的月数。无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)的定义是从手术之日到首次确认癌症复发的月数。

1.5 统计学方法 使用Shapiro-Wilk法进行正态性检验。采用 $\bar{x} \pm s$ 来描述正态分布计量资料,两独立样本 t 检验进行组间比较。采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 来描述偏态分布计量资料,Mann-Whitney U 检验进行组间比较。采用例(%)表示计数资料, χ^2 检验进行组间比较。运用受试者工作特征(ROC)曲线评估指标对肿瘤坏死和复发的预测价值。采用

Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 PIV 水平预后的结局。用限制性立方样条图(RCS)分析 PIV 与肿瘤坏死和复发的非线性关系。采用 R 4.3.2 统计学软件进行分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线资料 本研究共纳入 439 名 HCC

患者,其中肿瘤坏死组的有 214 例(48.7%),无坏死组为 225 例(51.3%)。两组在年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病和乙肝病史上差异无统计学意义($P>0.05$)。肿瘤坏死组白细胞计数、NLR、PLR、SII、SIRI、PIV、AST、GGT、ALP、AFP 水平更高($P<0.05$);而血红蛋白、红细胞压积、ALB 水平更低($P<0.05$,表 1)。

表 1 两组患者的基本资料对比 [例(%); $\bar{x}\pm s$; $M(P_{25}, P_{75})$]

项目		无肿瘤坏死组($n=225$)	肿瘤坏死组($n=214$)	P
年龄 / 岁		57.74 $\pm$ 11.69	57.92 $\pm$ 11.19	0.874
性别	男	192(85.3)	182(85.0)	1
	女	33(14.7)	32(15.0)	
吸烟	无	152(67.6)	135(63.1)	0.377
	有	73(32.4)	79(36.9)	
饮酒	无	179(79.6)	154(72.0)	0.081
	有	46(20.4)	60(28.0)	
高血压	无	170(75.6)	165(77.1)	0.788
	有	55(24.4)	49(22.9)	
糖尿病	无	197(87.6)	189(88.3)	0.922
	有	28(12.4)	25(11.7)	
乙肝	无	46(20.4)	49(22.9)	0.612
	有	179(79.6)	165(77.1)	
白细胞 / $10^9\cdot L^{-1}$		4.88(3.99, 5.68)	5.74(4.88, 7.00)	<0.001
血红蛋白 / $g\cdot L^{-1}$		136.34 $\pm$ 17.99	131.22 $\pm$ 18.50	0.003
红细胞压积 / %		41.60(38.00, 44.00)	40.25(36.32, 43.10)	0.006
NLR		1.81(1.36, 2.48)	2.86(1.98, 4.16)	<0.001
PLR		100.67(77.86, 128.33)	138.14(98.66, 184.02)	<0.001
SII		261.73(177.02, 398.60)	469.31(306.26, 876.04)	<0.001
SIRI		0.77(0.54, 1.10)	1.39(0.88, 2.45)	<0.001
PIV		106.15(67.85, 184.53)	236.44(139.10, 472.62)	<0.001
AST / $U\cdot L^{-1}$		28.00(22.00, 40.00)	36.00(26.00, 58.00)	<0.001
ALT / $U\cdot L^{-1}$		28.00(19.00, 38.00)	28.00(19.00, 47.75)	0.262
TBIL / $\mu mol\cdot L^{-1}$		15.40(11.40, 20.50)	15.00(11.22, 20.60)	0.998
ALB / $g\cdot L^{-1}$		39.27(5.10)	38.25(4.95)	0.033
GGT / $U\cdot L^{-1}$		41.00(25.00, 75.00)	70.50(37.00, 131.50)	<0.001
ALP / $U\cdot L^{-1}$		82.00(68.00, 101.00)	104.50(79.00, 129.00)	<0.001
CEA / $ng\cdot mL^{-1}$		2.21(1.36, 3.14)	2.14(1.35, 2.98)	0.619
CA199 / $U\cdot mL^{-1}$		9.00(4.79, 14.42)	8.98(5.20, 16.36)	0.364
AFP / $ng\cdot mL^{-1}$		24.00(3.90, 335.00)	186.00(6.84, 3 372.47)	<0.001

2.2 多因素逻辑回归结果 将有差异的变量纳入多因素逻辑回归分析,结果显示:高 PIV 水平(4.66, 95%CI: 3.05~7.20, $P<0.001$)、高 AFP (2.07, 95%CI: 1.35~3.20, $P=0.001$)、高 GGT (1.84, 95%CI: 1.17~2.90, $P=0.009$)、高 ALP (2.42, 95%CI: 1.53~3.84, $P<0.001$)与肿瘤坏死呈正相关,高 HB (0.64, 95%CI: 0.41~0.98,

$P=0.038$)与肿瘤坏死呈负相关(表 2)。

2.3 无创指标诊断肿瘤坏死、肿瘤复发的效能 PIV 对于肿瘤坏死的诊断价值最高,截断值为 212.76,特异度为 82.7%,灵敏度 57.0%,曲线下面积(AUC)为 0.763。其他指标 ROC 曲线下面积依次为 SIRI(0.760),SII(0.750),NLR(0.732),AFP (0.632)(图 1A)。PIV 预测肿瘤复发的曲线下面积

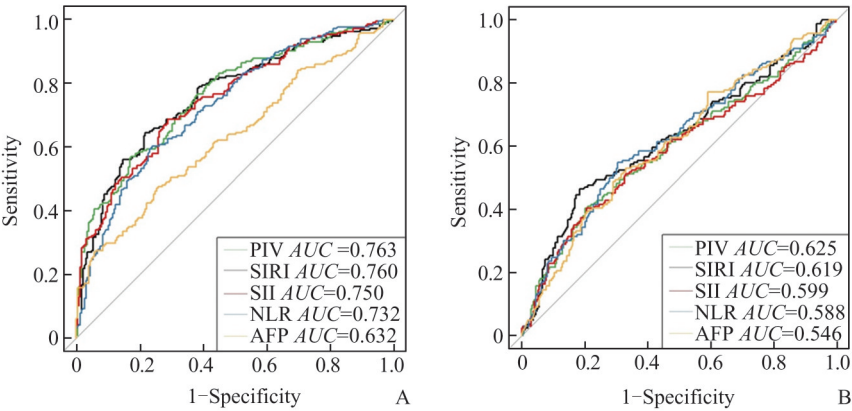
表 2 多因素逻辑回归分析

变量	分组	β	标准误	Z	OR(95%CI)	P
HB	$>133.85\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$	-0.453	0.219	-2.071	0.64(0.41~0.98)	0.038
PIV	>154.80	1.538	0.219	7.018	4.66(3.05~7.20)	<0.001
AFP	$>69.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.727	0.220	3.304	2.07(1.35~3.20)	0.001
GGT	$>52.00\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$	0.608	0.232	2.621	1.84(1.17~2.90)	0.009
ALP	$>91.00\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$	0.882	0.234	3.776	2.42(1.53~3.84)	<0.001

仅为 0.599,特异度为 79.9%,灵敏度为 40.4%,预测肿瘤复发最好的指标是 SIRI,截断值为 1.451,其曲线下面积为 0.625,特异度为 81.7%,灵敏度为 46.4%(图 1B)。

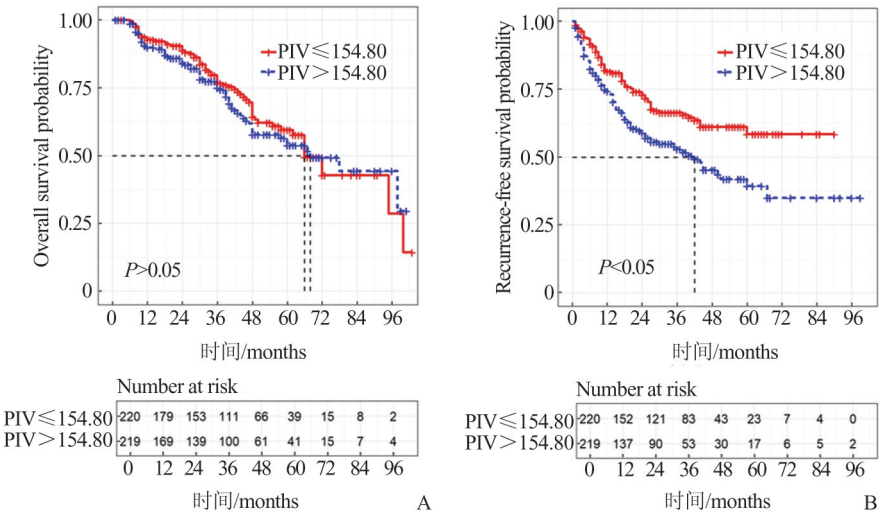
2.4 PIV 与 HCC 术后预后的关系 总体中位随

访时间为 42 个月,随访结束共发生 135(30.75%)例患者死亡,PIV 水平与 HCC 患者术后总生存率无明显差异($P>0.05$,图 2A),高 PIV 水平与 HCC 患者术后较低的无复发生存率相关($P<0.05$,图 2B)。



A. PIV 对肿瘤坏死的诊断效能;B. PIV 对肿瘤复发的预测效能。

图 1 PIV 对肿瘤坏死、复发的 ROC 曲线



A. PIV 对肿瘤患者总生存期的影响;B. PIV 对肿瘤患者无复发生存期的影响。

图 2 Kaplan-Meier 生存曲线

2.5 PIV 与肿瘤坏死和复发的线性关系 RCS 曲线分析显示,PIV 与 HCC 患者肿瘤坏死和肿瘤复发均为非线性关系($P<0.01$),且随着 PIV 值增加,肿瘤坏死和复发风险增加(图 3)。

3 讨论

在本研究中,我们首次发现 PIV 在诊断肿瘤坏死方面的效能优于其他传统炎症标志物。生存分

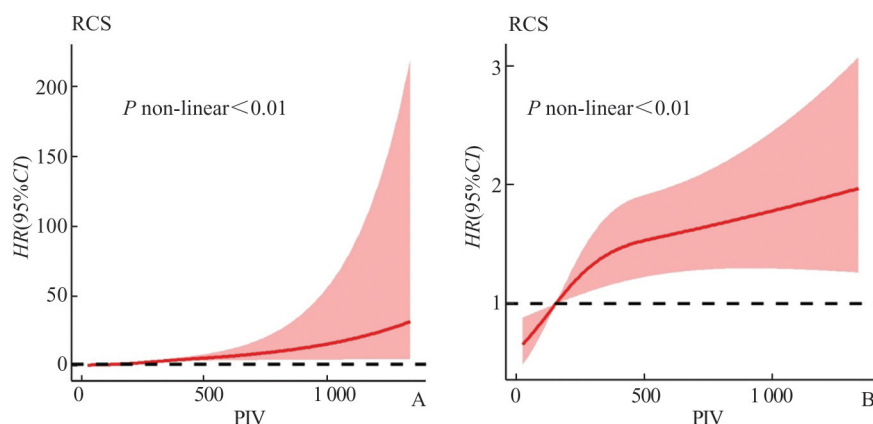


图3 PIV与肿瘤复发(A)、肿瘤坏死(B)的非线性关系

析显示,尽管PIV与总生存期无显著相关性,但其与无复发生存期存在显著负相关,提示PIV主要影响HCC术后复发进程。最后,我们还发现PIV与肿瘤坏死及复发的这种关联为非线性关系,并呈现正相关的趋势,表明随着PIV水平的升高,发生肿瘤坏死和复发的风险越高。PIV是一种新型的炎症指标,已被证明是多种疾病的预后标志物,它是一种基于外周血细胞计数的综合,高PIV往往提示机体炎症过度和抗肿瘤免疫功能受损^[9]。一项研究^[10]分析了163名接受免疫治疗的转移性结直肠癌患者的数据,发现PIV水平高的患者生存率较低;还有研究^[11]表明,PIV是乳腺癌术后独立的预测因子。

肿瘤坏死与炎症反应密切相关,常引起外周免疫细胞的变化,进而诱导肿瘤细胞死亡,死亡的细胞会引起反复和持续的局部炎症反应,进一步促进癌症的进展^[12]。坏死的细胞还能够释放调节肿瘤微环境的因子,如白细胞介素-6(IL-6)和IL-8,它们通过影响肿瘤细胞或基质细胞,以增强肿瘤细胞增殖、侵袭和血管生成能力^[13]。文献^[14]报道,在接受根治性HCC切除术的患者中,近一半患者出现了肿瘤坏死,这与患者的预后以及肝外复发的风险增加有关。在本研究中,发生肿瘤坏死的比例为48.7%,该组的肿瘤标志物水平、肝功能和炎症指标均有不同程度的升高,这表明肿瘤出现坏死患者的基础情况更差。我们的结果发现PIV与肿瘤坏死独立相关,当 $PIV > 212.76$ 时,用来诊断肿瘤坏死具有较好的效能。随访结果显示高水平PIV与HCC术后肿瘤复发密切相关,随着PIV的升高,复发风险显著增加;但SIRI预测肿瘤复发的价值最大,说明血小板在肿瘤复发的远期作用可能较小。此外,PIV升高与咽喉部肿瘤患者预后不良相关,可作为评估患者预后的重要辅助指标^[15]。

我们的研究仍然存在一些局限性。首先,我们是回顾性的研究。其次,本研究是单中心的数据,PIV诊断肿瘤坏死的截断值仍然需要多中心、大数据来确定。第三,外周血细胞容易受到感染、心血管疾病和肝功能障碍的影响,这些可能是评估PIV在肿瘤坏死和预后中的作用时的混杂因素。

综上所述,PIV对肝细胞癌患者肿瘤坏死具有较好的诊断价值,是肿瘤坏死的独立风险因素,较高PIV水平与肝癌肝切除术后高复发率有关。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] KASTINEN M, SIRNIÖ P, ELOMAA H, et al. Immunological and prognostic significance of tumour necrosis in colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2023, 128: 2218-2226.
- [3] PEITZSCH C, TYUTYUNNYKOVA A, PANTEL K, et al. Cancer stem cells: The root of tumor recurrence and metastases[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 44: 10-24.
- [4] ZHAO H K, WU L, YAN G F, et al. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6: 263.
- [5] CHENG H W, WANG T, YU G C, et al. Prognostic role of the systemic immune-inflammation index and pan-immune inflammation value for outcomes of breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2024, 28(1): 180-190.

- [6] WANG Q, ZHONG W, XIAO Y, et al. Pan-immune-inflammation value predicts immunotherapy response and reflects local antitumor immune response in rectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2025, 116(2): 350-366.
- [7] LIAO W, LI J, FENG W, et al. Pan-immune-inflammation value: A new prognostic index in epithelial ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1052.
- [8] LIANG X, BU J, JIANG Y, et al. Prognostic significance of pan-immune-inflammation value in hepatocellular carcinoma treated by curative radiofrequency ablation: Potential role for individualized adjuvant systemic treatment[J]. *Int J Hyperthermia*, 2024, 41(1): 2355279.
- [9] YU D, LIU J, MENG C, et al. Pan-immune-inflammation value as a novel prognostic biomarker for digestive system cancers: A meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2024, 22(1): 306.
- [10] WANG Q Y, ZHONG W T, XIAO Y, et al. Pan-immune-inflammation value as a prognostic biomarker for colon cancer and its variation by primary tumor location[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(33): 3823-3836.
- [11] LIN F, ZHANG L P, XIE S Y, et al. Pan-immune-inflammation value: A new prognostic index in operative breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 830138.
- [12] CHEN J, LI Z, HAN Z, et al. Prognostic value of tumor necrosis based on the evaluation of frequency in invasive breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 530.
- [13] WEI T, ZHANG X F, BAGANTE F, et al. Tumor necrosis impacts prognosis of patients undergoing curative-intent hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 797-805.
- [14] ZHANG X F, PAWLIK T M. ASO author reflections: Hepatocellular carcinoma-related tumor necrosis is associated with worse long-term outcomes[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 806-807.
- [15] SHI J Q, LIU C, YANG N, et al. Pan-immune-inflammation value: A new prognostic index in operative laryngeal and pharyngeal carcinomas [J]. *Clin Transl Oncol*, 2025, 27(1): 151-159.

(2024-12-27 收稿)
编辑 沈建国