

文章编号 1006-8147(2018)01-0050-05

论 著

术前外周血 NLR 与 PLR 对胃癌预后的评估价值

赵忠治,王金淼,魏颖,戚峰

(天津医科大学总医院普通外科,天津 300052)

摘要 目的:探讨术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)和血小板与淋巴细胞计数比值(PLR)对胃癌预后的评估价值。方法:收集 154 例具有完整临床病理资料的胃癌患者,采用 ROC 曲线分析 cutoff 值, χ^2 检验、U 检验比较不同分组之间的差异,Kaplan-Meier 法计算生存率,COX 回归模型多因素分析影响患者预后独立危险因素。结果:随访 154 例患者中失访患者 12 例,纳入生存分析的患者共 142 例,其中 1 年、3 年、5 年生存率分别为 75%、49%、32%。单因素分析示:肿瘤大小($P=0.025$)、分化类型($P=0.021$)、浸润深度($P=0.007$)、淋巴结分期($P<0.001$)、淋巴结转移率($P<0.001$)、TNM 分期($P<0.001$)、PLR($P<0.001$)、NLR($P<0.001$)、手术方式($P=0.013$)为影响胃癌患者预后的危险因素;多因素分析示:淋巴结转移率($P=0.004$)、TNM 分期($P=0.005$)、PLR($P=0.001$)可能为影响胃癌预后的独立危险因素。结论:PLR、NLR 可以用来评价患者预后,PLR 可能为影响预后总生存率的独立危险因素。

关键词 胃癌;中性粒细胞与淋巴细胞计数比值;血小板与淋巴细胞计数比值;预后

中图分类号 R604

文献标志码 A

Evaluation value of preoperative peripheral blood NLR and PLR on prognosis of gastric cancer

ZHAO Zhong-zhi, WANG Jin-miao, WEI Ying, QI Feng

(Department of General Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To examine whether neutrophil /lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio(PLR) have prognostic value in preoperative peripheral blood of patients undergoing gastric cancer resection. **Methods:** One hundred and fifty-four gastric cancer patients with complete clinical and pathological data were reviewed. The cutoff values were analyzed by ROC curve. The differences between groups were compared using chi-square test and U test. The Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate. The COX regression model was applied to analyze the independent prognostic risk factors, which may affect the survival rate. **Results:** One hundred and forty-two cases were followed up. The 1-year, 3-year and 5-year survival rates were 75%, 49% and 32%, respectively. Tumor size ($P=0.025$), tumor differentiation type ($P=0.021$), depth of tumor invasion ($P=0.007$), lymph node staging ($P<0.001$), lymph node metastasis rate ($P<0.001$), TNM staging ($P<0.001$), PLR ($P<0.001$), NLR ($P<0.001$) and surgical approach ($P=0.013$) were significantly correlated with survival rate by univariate analysis. Multivariate analysis showed that lymph node metastasis rate ($P=0.004$), TNM staging ($P=0.005$), PLR ($P=0.001$) could be independent risks factor for the prognosis of gastric cancer. **Conclusion:** PLR and NLR can be used to evaluate the prognosis of patients. PLR may be an independent risk factor for the overall survival rate.

Key words gastric cancer; neutrophil /lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio; prognosis

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,东亚胃癌患者数占世界总数近一半,而我国为亚洲高发地区^[1]。目前,对于胃癌的诊断与治疗方案多种多样,近年来,对于血液指标评估胃癌患者分期与预后的研究越来越多,包括外周血中血小板、中性粒细胞、淋巴细胞、中性粒细胞与淋巴细胞计数的比值(NLR)、血小板与淋巴细胞计数的比值(PLR)、C 反应蛋白(CRP)及血白蛋白浓度等。本文主要研究术前血常规中常见指标对胃癌患者预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008 年 3 月-2016 年 3 月,天津医

科大学总医院胃肠外科病区行 D2 胃癌根治手术治疗的胃癌患者,所有患者均具有完整临床病理资料及随访结果,术前半年内均无活动性出血、DIC、严重感染,创伤、心肺疾病、血液及结缔组织病,未使用过升白细胞或升血小板类药物等,术前 1 周内行血常规检查且血红蛋白在 13 g/L 以上,术后 pTNM 分期 IB 以上行规律化疗。最终纳入病例共 154 例,其中男性 112 例(78.2%),女性 42 例(27.8%),年龄(62.4±11.3)岁;TNM 分期:I 期 19 例,II 期 25 例,III 期 107 例,IV 期 3 例(AJCC 第七版胃癌 TNM 分期标准)(表 1)。

1.2 信息采集 初步筛选病例资料后,通过病案系统详细采集患者临床病理资料,包括:年龄、性别、

作者简介 赵忠治(1991-),男,硕士在读,研究方向:外科学(普外);
通信作者:戚峰, E-mail: qf@medmail.com.cn。

表 1 154 名胃癌患者临床病理特征
Tab 1 Clinicopathological features of the 154 patients with gastric cancer

影响因素	PLR/n(%)				NLR/n(%)		
	<i>n</i>	低 PLR	高 PLR	<i>P</i>	低 NLR	高 NLR	<i>P</i>
性别	154	108(70.1)	46(29.9)	0.829	43(28.0)	111(72.0)	0.187
男	112	78(72.2)	34(73.9)		28(65.1)	84(75.7)	
女	42	30(27.8)	12(26.1)		15(24.9)	27(24.3)	
年龄/岁				0.001			0.020
<65	88	71(65.7)	17(37.0)		31(72.1)	57(51.4)	
≥65	66	37(34.3)	29(63.0)		12(27.9)	54(48.6)	
发病部位				0.809			0.826
U	26	19(17.6)	7(15.2)		6(14.0)	20(16.9)	
M	37	27(25.0)	10(21.7)		11(26.0)	26(24.0)	
L	91	62(57.4)	29(63.0)		26(60.0)	65(59.1)	
肿瘤大小/cm				0.118			0.094
<3	36	29(26.9)	7(15.2)		14(32.6)	22(19.8)	
≥3	118	79(73.1)	39(84.8)		29(67.4)	89(80.2)	
分化类型				0.922			0.470
非低分化	136	29(26.9)	12(26.1)		14(32.6)	93(83.8)	
低分化	18	79(73.1)	34(73.9)		29(67.4)	18(16.2)	
浸润深度				0.005			0.002
T1/T2	27	25(23.1)	2(4.3)		14(32.6)	13(11.7)	
T3/T4	127	83(76.9)	44(95.7)		29(67.4)	98(88.3)	
淋巴结分期				0.059			0.020
N0	38	33(30.6)	5(10.9)		17(39.5)	21(18.9)	
N1	22	15(13.9)	7(15.2)		8(18.6)	14(12.6)	
N2	32	22(20.4)	10(21.7)		7(16.3)	25(22.5)	
N3	62	38(35.1)	24(52.2)		11(25.6)	51(45.9)	
淋巴结转移率		0.15(0-1)	0.38(0-0.96)	0.004	0.07(0-1)	0.28(0-1)	0.008
TNM 分期				0.014			0.002
I	19	18(16.7)	1(2.2)		12(28.6)	7(6.3)	
II	25	21(19.4)	4(8.7)		7(16.6)	18(16.0)	
III	101	67(62.0)	40(87.0)		22(52.4)	85(75.9)	
IV	9	2(1.9)	1(2.1)		1(2.4)	2(1.8)	
手术方式				0.248			0.275
近端胃切除	12	10(9.2)	2(4.3)		4(9.3)	8(7.2)	
远端胃切除	76	56(51.9)	20(43.5)		25(58.1)	51(45.9)	
全胃切除	66	42(36.9)	24(52.2)		14(32.6)	52(46.9)	

非低分化包括:高分化、高-中分化及中分化腺癌;低分化包括:低分化腺癌、印戒细胞癌、黏液腺癌及黏液细胞癌。近端胃切除吻合方式为食管-残胃吻合;远端胃切除吻合方式为 Billroth I、Billroth II、Roux-en-Y 吻合;全胃切除吻合方式为食管-空肠 Roux-en-Y 吻合

发病部位、肿瘤大小、分化类型、浸润深度、淋巴结分期、淋巴结转移率、TNM 病理分期及患者术前中性粒细胞计数、血小板数计数、淋巴细胞计数等。

1.3 随访 通过病案系统查询患者相关家属的联系方式,主要以电话随访为主,每 3 月至半年随访 1 次,随访截止日期为 2017 年 6 月 1 日,生存时间为手术当天至死亡日期或随访截止日期。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件和 Excel 软件进行统计学分析,ROC 曲线确定 NLR 及 PLR 相应 cutoff 值后,根据相应数值将所有患者分为高 PLR 组、低 PLR 组和高 NLR 组、低 NLR 组。分析 NLR、PLR 与临床病理资料之间的关系时,计数资料采取 χ^2 检验,计量资料采取 *U* 检验。采用 Log rank 检验分析比较不同分组患者生存率。分析影响患者

预后独立风险因素采用多因素 COX 回归模型,所有检验结果以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 PLR 及 NLR 与临床病理特征分析 根据图 1 中 ROC 曲线, NLR 的曲线下面积为 0.702, P 值为 0.005, 95%CI 为 0.571–0.832, 约登指数(敏感度+特异度-1)为 0.402, cutoff 值为 1.46; PLR 曲线下面积为 0.701, P 值为 0.005, 95%CI 为 0.593–0.809, 约登指数为 0.288, cutoff 值为 148。根据 cutoff 值将 NLR 分为高 NLR(≥ 1.46)组和低 NLR(< 1.46)组; 将 PLR 分为高 PLR(≥ 148)组和低 PLR(< 148)组。其中高 PLR 组共 46 例, 占总人数的 29.9%, 低 PLR 组共 108 例, 占总人数的 70.1%; 高 NLR 组共 111 例, 占总人数的 72%, 低 NLR 组 43 例, 占总人数的 28%。根据不同分组(表 1), 分析各组临床病理特征, 发现年龄、浸润深度、淋巴结转移率及 TNM 分期在高低 NLR 组及高低 PLR 组中均有显著差异($P < 0.05$), 而淋巴结分期($P = 0.02$)在高低 NLR 组中具有显著差异($P < 0.05$)。

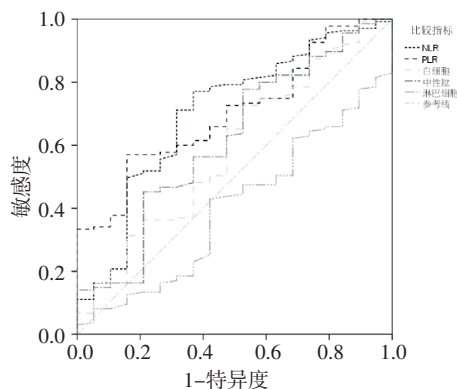


图1 根据患者的血液指标绘制 ROC 曲线

Fig 1 The ROC curve based on the blood parameters of gastric cancer patients

2.2 影响胃癌患者预后的单因素分析 共随访 154 位患者, 失访患者 12 位, 纳入生存分析的患者共 142 位, 其中 63 位患者死于胃癌, 79 位至今存活, 随访时间为 3~111 月, 中位生存时间为 30 月, 其中 1 年、3 年、5 年生存率分别为 75%、49%、32%。采用 Log rank 检验单因素分析临床病理因素不同组别患者预后情况, 其中肿瘤大小($P = 0.025$)、分化类型($P = 0.021$)、浸润深度($P = 0.007$)、淋巴结分期($P < 0.001$)、淋巴结转移率($P < 0.001$)、TNM 分期($P < 0.001$)、PLR($P < 0.001$)、NLR($P < 0.001$)、手术方式($P = 0.013$)为影响胃癌患者预后的危险因素(表2)。高低 NLR 组及高低 PLR 组患者的生存曲线如图 2、图 3, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。

表2 影响胃癌患者预后临床病理特征的单因素分析

Tab 2 Univariate analyses of clinicopathologic factors related to gastric cancer prognosis

影响因素	χ^2	P
性别(女/男)	0.885	0.347
年龄(<65 岁/ ≥ 65 岁)	1.309	0.253
发病部位(U/M/L)	0.320	0.852
肿瘤大小(<3 cm/ ≥ 3 cm)	5.017	0.025
分化类型(非低分化/低分化)	5.334	0.021
浸润深度(T1T2/ T3T4)	7.391	0.007
淋巴结分期(N0/ N1/ N2/ N3)	25.048	<0.001
淋巴结转移率	214.358	<0.001
TNM 分期(I/II/III/IV)	23.198	<0.001
PLR(<148/ ≥ 148)	17.383	<0.001
NLR(<1.46/ ≥ 1.46)	4.046	0.044
手术方式(近端/远端/全胃切除)	8.735	0.013

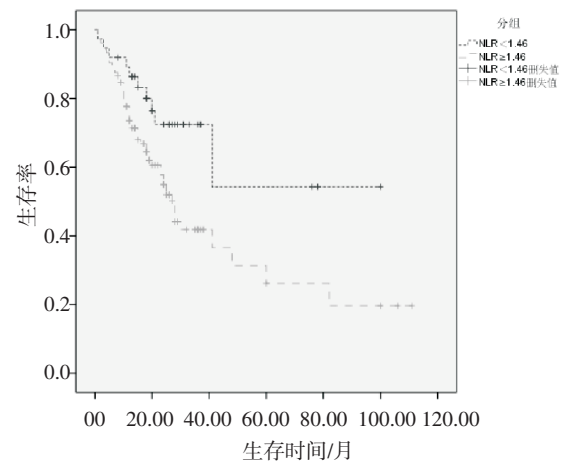


图2 高 NLR 组与低 NLR 组生存曲线图

Fig 2 Survival curves of high NLR and low NLR groups

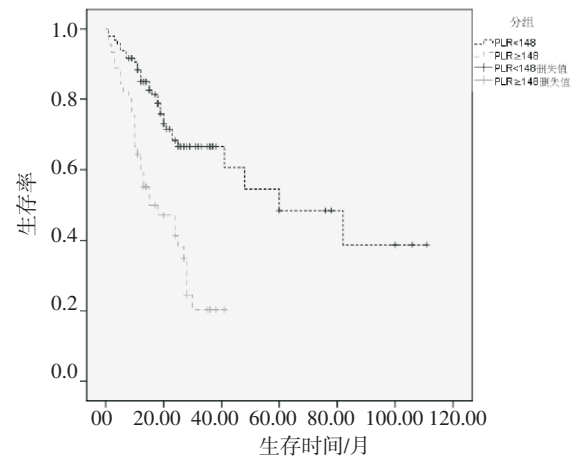


图3 高 PLR 组与低 PLR 组生存曲线图

Fig 3 Survival curves for high PLR group and low PLR group

2.3 影响胃癌患者预后的多因素分析 采用多因素 COX 回归模型多因素分析肿瘤大小、分化类型、浸润深度、淋巴结分期、淋巴结转移率、TNM 分期、PLR、NLR 对胃癌患者预后的影响, 其中肿瘤大小

($P=0.941$)、分化类型($P=0.431$)、浸润深度($P=0.617$)、淋巴结分期($P=0.920$)、NLR($P=0.667$) P 值大于0.05,差异无统计学意义,淋巴结转移率($P=0.004$)、TNM分期($P=0.005$)、PLR($P=0.001$)差异有统计学意义,可能为影响胃癌预后的独立危险因素(表3)。

表3 影响胃癌患者预后临床病理特征的多因素分析

Tab 3 Multivariate analyses of clinicopathologic factors related to gastric cancer prognosis

影响因素	HR	P	95%可信区间
肿瘤大小(<3 cm/ ≥3 cm)	0.967	0.941	0.401–2.334
分化类型(非低分化/低分化)	0.743	0.431	0.355–1.556
浸润深度(T1T2/ T3T4)	1.468	0.617	0.326–6.605
淋巴结分期(N0/ N1/ N2/ N3)	0.976	0.920	0.610–1.562
淋巴结转移率	6.496	0.004	1.816–23.231
TNM 分期(I/II/III/IV)	2.471	0.005	1.315–4.644
PLR(<148/ ≥148)	0.391	0.001	0.222–0.688
NLR(<1.46/ ≥1.46)	1.182	0.667	0.553–2.527
手术方式(近端/远端/全胃切除)	0.878	0.619	0.527–1.463

3 讨论

炎症在众多类型肿瘤的发病机制及进展过程中发挥着重要作用^[2],近年来,多项研究证明炎症反应与肿瘤术后的生存率密切相关^[3–4]。癌细胞内外炎症刺激与其增殖有关,癌细胞通过调节内在的炎症基因产生释放促炎因子和趋化因子(如 GCSF、IL-1、IL-6)抑制细胞免疫并促进癌细胞生长,而外在的慢性炎症反应是促进肿瘤增殖的微环境^[5]。外周血中性粒细胞、淋巴细胞及血小板数目的异常为癌细胞提供增殖的微环境,中性粒细胞及巨噬细胞释放的 VEGF、HGF、IL-6、IL-8 及血小板释放 VEGF、PDGF、TGF-β 等因子在一定程度上能够促进肿瘤的增殖与转移,淋巴细胞数目反映机体免疫状态,一般认为相对高水平中性粒细胞及血小板有利于促炎反应,相对低水平淋巴细胞抑制细胞免疫过程。目前多项研究报道了 NLR 及 PLR 与食管癌、结直肠癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、卵巢癌、肝癌等恶性肿瘤的预后有关^[3,6]。

NLR 可以反映机体肿瘤炎症反应和免疫反应的平衡状态,高水平的 NLR 提示炎症指标朝向利于肿瘤增殖转移的方向,而低水平的 NLR 可能提示预后相对较好。Zhao 等^[4]回顾性分析了 378 名进展期恶性肿瘤(包括胃肠道、甲状腺、泌尿系、头颈部等恶性肿瘤)患者,通过多因素分析临床病理特征与生存率的关系,结果显示 NLR 为影响进展期恶性肿

瘤患者预后的独立危险因素。NLR 值可能影响肿瘤患者的治疗方案,近年来,由于化疗的副反应较大,关于简化癌症患者的治疗方案也受到重视,对于进展期的患者,化疗可以使一些 NLR 增高的患者指标逐渐降低并恢复正常,可能有利于患者的预后,对于 NLR 恢复正常的患者,简化或者早期终止化疗方案可能会提高患者的生存质量^[7]。

PLR 在一定程度上反映与肿瘤细胞相关的炎症反应。增殖的肿瘤细胞会产生并释放 IL-1、IL-6 促进血小板过度增生^[8]。在肿瘤的微环境中,大量的血小板可以释放相应因子(如 VEGF)促进肿瘤细胞的生长。淋巴细胞在抑制肿瘤细胞增殖及免疫逃逸中有着不可替代的作用。淋巴细胞的减少会引起淋巴细胞相关的免疫反应减弱。因此,血小板增多及淋巴细胞减少会使免疫机制相对减弱,也利于肿瘤的转移,从而影响癌症患者的预后。单纯血小板增多或淋巴细胞减少可能不能全面反映全身炎症反应状态,所以采用 NLR 来评估可能相对合理^[9–10]。

高水平的 NLR 及 PLR 与肿瘤相关的全身炎症反应有关,并影响患者的预后。多数研究认为 NLR 为影响胃癌患者预后的独立危险因素^[11–12],而对于 PLR 是否可以作为影响胃癌预后的独立危险因素,目前研究尚未有一致性的结论^[13]。进展期胃癌患者,大量癌细胞周围的炎症反应会引起高水平的 NLR。Shimada 等^[12]回顾性分析了 1 028 名胃癌患者认为 NLR 为影响胃癌术后生存率降低的独立危险因素。而 Wang 等^[14]回顾性分析了 324 名胃癌患者认为,PLR 不能用于评价胃癌预后,NLR 可以用于评价胃癌预后但不能作为影响胃癌预后的独立危险因素。一项 Meta 分析总共纳入 13 项临床研究共 6 280 名患者,认为高水平的 PLR 与淋巴结的转移有关,并且可以用来评估胃癌患者的 OS(总生存率),但不能评估 DFS(无病进展率)^[15]。

对于评价胃癌患者预后的炎症指标尚未有一致性的结论证明何种指标相对合理,Sun 等^[16]回顾性分析了 305 名 I、II 期行根治性手术治疗的胃癌患者,通过比较各种炎症指标 NLR、PLR、PLT–NLR、NLR–PLR 认为 NLR–PLR 能更好地评价患者的总生存率。本研究回顾性分析 154 名胃癌术后患者,认为肿瘤大小、分化类型、浸润深度、淋巴结分期、淋巴结转移率、TNM 分期、PLR、NLR 可以用来评价患者预后,而淋巴结转移率、TNM 分期、PLR 可能为影响预后总生存率的独立危险因素。慢性炎症对肿瘤的发展尤其是侵袭转移有促进作用,NLR、PLR 可以反应机体免疫状态及肿瘤状态,且检测方

便宜行,为术前评估肿瘤风险、判断预后等提供了比较快捷方便的方法,但由于尚未有一致性结论,仍需更多循证医学证据的支持。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359
- [2] Pedrazzani C, Mantovani G, Fernandes E, et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1494
- [3] Templeton A J, Menamara M G, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): dju124
- [4] Zhao W W, Wu Z Y, Li Y T, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and its dynamic changes are associated with the overall survival in advanced cancer patients undergoing palliative care[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 31394
- [5] Caronni N, Savino B, Bonecchi R. Myeloid cells in cancer-related inflammation[J]. *Immunobiology*, 2015, 220(2): 249
- [6] Guthrie G J, Charles K A, Roxburgh C S, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1): 218
- [7] Lee Y, Kim S H, Han J Y, et al. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12): 2009
- [8] Michael G, ALEXANDRAKIS, Freda H, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis[J]. *Am J Clin Oncol(CCT)*, 2003, 26(2): 135
- [9] You J, Zhang H X, Shen Y Y, et al. Impact of platelet to lymphocyte ratio and metabolic syndrome on the prognosis of colorectal cancer patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 2199
- [10] Wang J, Qu J L, Li Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the response to first-line chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 10: e22185
- [11] Jung M R, Park Y K, Jeong O, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(5): 504
- [12] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(3): 170
- [13] Pan Q X, Su Z J, Zhang J H, et al. A comparison of the prognostic value of preoperative inflammation-based scores and TNM stage in patients with gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 1375
- [14] Wang D S, Ren C, Qiu M Z, et al. Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with stage III gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(3): 749
- [15] Gu X B, Gao X S, Cui M, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49878
- [16] Sun X W, Liu X C, Liu J J, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I-II gastric cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 57

(2017-06-18 收稿)

(上接第 49 页)

- [6] Barasch J, Zager R, Bonventre J V. Acute kidney injury: a problem of definition[J]. *Lancet*, 2017, 389:779
- [7] Bagshaw S M, George C, Gibney R T, et al. A multi-center evaluation of early acute kidney injury in critically ill trauma patients[J]. *Ren Fail*, 2008, 30(6): 581
- [8] Yates R B, Sheng H, Sakai H, et al. Lack of evidence for a remote effect of renal ischemia/reperfusion acute kidney injury on outcome from temporary focal cerebral ischemia in the rat[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(1):71
- [9] Ono M, Amaoutakis G J, Fine D M, et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):464
- [10] Yoo D J, Agodoa L, Yuan C M, et al. Risk of intracranial hemorrhage associated with autosomal dominant polycystic kidney disease in patients with end stage renal disease[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1):39

(2017-05-14 收稿)