

术前中性粒细胞/淋巴细胞比值在结直肠癌患者预后评估中的价值

王小林¹, 魏 英², 马任远¹, 杨中民¹ (陕西省榆林市第二医院: 1. 普通外科; 2. 肿瘤内科 719000)

【摘要】 目的 探讨结直肠癌患者术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对预后的影响及预测价值。**方法** 回顾性分析 166 例结直肠癌患者的临床病理资料, 根据术前外周血 NLR, 将患者分为低 NLR 组($NLR < 4$)和高 NLR 组($NLR \geq 4$), 比较两组患者的临床病理特征和术后 5 年生存率, 并进行预后分析。**结果** 低 NLR 组和高 NLR 组结直肠癌患者术后 5 年生存率分别为 57.2% 和 31.4%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析显示, 高 NLR、临床分期晚、淋巴结转移及肿瘤远处转移是结直肠癌患者预后的危险因素($P < 0.05$)。多因素预后分析证实, NLR 是影响结直肠癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 术前外周血 NLR 可作为结直肠癌患者的预后指标, NLR 高者预后差。

【关键词】 结直肠癌; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.033 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)07-0956-03

Value of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio in peripheral blood on the prognosis of colorectal carcinoma WANG Xiao-lin¹, WEI Ying², MA Ren-yuan¹, YANG Zhong-min¹ (1. Department of General Surgery; 2. Department of Medical Oncology, the Second Hospital of Yulin City, Yulin, Shaanxi 719000, China)

【Abstract】 Objective To study the value of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood on the prognosis of colorectal carcinoma. **Methods** The clinical data of 166 cases of patients with colorectal carcinoma were analyzed retrospectively. The patients were divided into low NLR group ($NLR < 4$) and high NLR group ($NLR \geq 4$), according to their preoperative NLR results. The clinical pathological features and the five-year survival rates after resection were compared between two groups, and the prognosis of patients was analyzed. **Results** The five-year survival rates of low NLR group and high NLR group were 57.2% and 31.4% respectively, with significant difference ($P < 0.05$). The results of univariate analysis suggested that high NLR, late clinical stage, lymphatic and tumor metastasis are risk factors influencing the prognosis of colorectal carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** A high preoperative NLR may be a convenient biomarker to identify patients with a poor prognosis after resection for colorectal carcinoma.

【Key words】 colorectal carcinoma; neutrophil-lymphocyte ratio; prognosis

结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率位居所有恶性肿瘤的第 4 位, 而病死率为第 2 位。对于非转移性结直肠癌, 目前手术切除仍是最有效的治疗手段, 术后肿瘤复发和远处转移是影响患者生存时间的主要因素。随着分子生物学技术在肿瘤免疫学中的广泛应用, 有关炎症与肿瘤关系的研究越来越广泛和深入。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)作为全身免疫系统状态的评价指标之一, 已经被报道与肝癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌等多种肿瘤的预后密切相关。因此, 本研究将探讨结直肠癌患者术前 NLR 水平与临床病理特征及 5 年生存率的关联, 从而进一步明确 NLR 对结直肠癌患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2005~2013 年本院普通外科收治的行手术治疗、术后病理证实为结直肠癌并有完整随访资料的 166 例结直肠癌患者进行研究, 其中男 112 例(67.5%), 女 54 例(32.5%), 年龄 42~83 岁, 中位年龄 58 岁。肿瘤部位在右半结肠 21 例、横结肠 18 例、左半结肠 34 例、乙状结肠 26 例、直肠 67 例。病例纳入标准: (1) 经病理学确诊的结直肠癌患者; (2) 术前未行放疗、化疗; (3) 术前无肺部感染、尿路感染等可以影响血常规计数异常的情况。病例排除标准: (1) 除结直肠癌外

其他部位多发肿瘤; (2) 围术期出现严重并发症; (3) 术后未遵医嘱进行正规治疗; (4) 无随访资料或者失访; (5) 非肿瘤原因死亡。收集的资料包括患者年龄、性别、肿瘤部位、临床分期、分化程度、淋巴结转移、远处转移、术前 NLR、5 年生存率。

1.2 方法 患者术前 1 周内采集静脉血进行血细胞计数及分类, 计算 NLR。参照王智等^[1]研究 NLR 与结直肠癌关系的分组方法, 取 $NLR = 4$ 为分界点, $NLR < 4$ 者 102 例为低 NLR 组, $NLR \geq 4$ 者 64 例为高 NLR 组。术后由专人进行随访, 采用患者定期复查、信件及电话等方式进行。记录的生存时间是从手术时间至末次随访、死亡时间或随访数据库截止的时间。本研究数据收集截止日期为 2013 年 12 月, 随访 8.5~79.4 个月, 中位随访时间为 32.6 个月。

1.3 统计学处理 统计分析采用 SPSS18.0 统计软件包, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析; 生存概率计算使用 Kaplan-Meier 乘积极限法, 两组之间的生存差异使用 Log-rank 检验; 单因素和多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前 NLR 与患者临床病理因素分析 统计结果显示, 低

NLR 组($NLR<4$)患者 102 例(61.45%),平均(62.3 ± 9.7)岁,高 NLR 组($NLR\geq 4$)患者 64 例(38.55%),平均(59.9 ± 10.3)岁,两组患者在年龄、性别、肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移方面差异无统计学意义($P>0.05$)。与低 NLR 组比较,高 NLR 组中患者的临床分期偏晚、远处转移率较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 术前 NLR 和结直肠癌患者预后相关性分析 全组共 166 例结直肠癌患者随访时间为 8.5~79.4 个月,中位随访时间为 32.6 个月,5 年总生存率为 41.6%,其中低 NLR 组为 57.2%,高 NLR 组为 31.4%,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 影响结直肠癌患者预后的 COX 回归分析 单因素分析结果显示,高 NLR、临床分期晚、淋巴结转移及肿瘤远处转移是结直肠癌患者预后的危险因素($P<0.05$);将可能影响患者预后的危险因素引入 COX 比例风险模型进行分析,结果显示,高 NLR 是影响患者 5 年生存率的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 1 术前 NLR 与患者临床病理因素的关系(n)

临床病理因素	n	低 NLR 组 (n=102)	高 NLR 组 (n=64)	P
性别				
男	112	64	48	0.101
女	54	38	16	
肿瘤部位				
结肠	99	59	40	0.627
直肠	67	43	24	
临床分期				
I+II	57	45	12	0.001
III+IV	109	57	52	
分化程度				
高-中分化	91	60	31	0.204
低分化/未分化	75	42	33	
淋巴结转移				
N0	72	49	23	0.149
N1~3	94	53	41	
远处转移				
M0	127	85	42	0.014
M1	39	17	22	

表 2 影响结直肠癌患者 5 年生存率的单因素及多因素分析

临床病理特征	单因素 分析 P	多因素 分析 P	相对 危险度	95%可信区间
NLR(≥ 4 / <4)	<0.05	<0.01	1.209	1.014~3.505
临床分期(I+II/III+IV)	<0.05	<0.05	1.417	1.112~6.602
分化程度(高-中/低分化)	0.154	0.073	1.972	1.601~4.238
淋巴结转移(N0/N1~3)	<0.05	0.221	1.055	0.740~3.916
远处转移(M0/M1)	<0.05	<0.05	2.261	1.014~5.727

3 讨 论

炎症和肿瘤之间的关系最早于 1863 年由 Rudolf Virchow 提出,他认为在肿瘤及其周围组织中的慢性炎性反应引起的淋巴细胞浸润是肿瘤发生的根本原因^[2]。随着肿瘤分子生物学的发展,人们对肿瘤组织微环境中的炎性反应有了更进一步的认识,越来越多的研究证实,慢性炎症在多种恶性肿瘤的发生、发展中起着重要的作用,并逐渐将其应用于肿瘤的预防和治疗之中。

恶性肿瘤所具有的侵袭转移的恶性生物学行为不仅取决于肿瘤细胞的内在特质,还依赖于肿瘤细胞的微环境。肿瘤细胞的异常表型可能刺激炎症细胞的大量聚集,通过释放一系列的细胞因子、炎性介质、酶类物质,造成组织损伤和血管通透性增加,进而诱发更多的炎症细胞参与。过量释放的炎性介质可引起细胞氧化损伤、DNA 突变,使得肿瘤微环境的改变更有利于细胞转化和肿瘤生长、浸润和转移。就像 Balkwill 等^[3]所指出的,基因损伤就像是点燃肿瘤形成的火花,随后的炎性反应就像不断供给的燃料。

临床研究中,这种炎性反应既可以通过肿瘤坏死因子、白细胞介素等反映出来,也可以通过血液中的 C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数、NLR、中性粒细胞血小板比例等反映出来。其中 NLR、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、CRP 因检测方便、费用低廉受到越来越多研究者的关注。NLR 的升高提示白细胞计数的增加或者淋巴细胞计数相对或者绝对减少,有利于肿瘤的生长及转移,预示着更高的恶性潜能。本研究通过分析 166 例结直肠癌患者的术前 NLR 与肿瘤相关的临床病理因素后发现,高 NLR 组患者临床分期偏晚、远处转移率较高,而与患者的年龄、性别、肿瘤分化程度、淋巴结转移状态无相关性。该结果提示炎性反应可能在结直肠癌浸润、转移过程中发挥重要作用,通过患者 NLR 水平可能对肿瘤的恶性程度提供预测价值。有研究证实,外周血中 NLR 已经成为转移性黑色素瘤、肾癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤的预后指标,NLR 高者预后差^[4]。Liu 等^[5]通过对 159 例甲状腺癌患者的资料进行回顾性研究发现,术前 NLR 水平高者肿瘤体积较大,并且术后肿瘤复发风险较 NLR 低者明显增高。Hung 等^[6]对 1 040 例结肠癌患者的研究发现,术前 NLR >5 的患者,肿瘤浸润深度显著大于 NLR <5 的患者,并且在所有不接受术后辅助化疗的 II 期患者中,高 NLR 者术后生存率显著降低。Aliustaoglu 等^[7]通过对行根治性切除并术后辅助化疗的胃癌患者的研究发现,术前 NLR 是患者总生存期和无病生存期的独立预后因素。本研究结果显示,低 NLR 组患者 5 年生存率为 57.2%,高 NLR 组中为 31.4%,组间差异有统计学意义($P<0.05$),单因素分析发现高 NLR、临床分期晚、淋巴结广泛转移及肿瘤远处转移的患者预后差,高 NLR 是影响结直肠癌患者术后 5 年生存率的独立危险因素。

目前关于 NLR 影响肿瘤预后的具体机制并未阐明,可能与以下几方面原因有关:(1)循环血中中性粒细胞可促进血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)等一系列促肿瘤血管生成物质的产生及增加,为肿瘤生长和增殖提供了合适的微环境^[8]。(2) NLR 的升高提示淋巴细胞计数相对或者绝对减少,而人体的抗肿瘤免疫反应主要是依赖淋巴细胞介导的,尤其 T 淋巴细胞是肿瘤特异性免疫反应的重要组成部分,外周血淋巴细胞减少降低了机体对肿瘤的免疫应答,形成了适合癌细胞增殖和转移的微环境^[9]。(3)中性粒细胞可以通过参与 TGF 信号通路促进肿瘤的发生及发展^[10]。(4)体外实验显

示,中性粒细胞的增加可以抑制淋巴细胞、自然杀伤细胞和活化 T 淋巴细胞的溶细胞活性^[11]。

综上所述,本研究证实了 NLR 与结直肠癌患者的预后密切相关,术前 NLR 高者具有较高的肿瘤复发风险及较差的预后,为临床个体化治疗提供指导意义。本研究不足之处在于样本量偏小,此外,NLR 的临界值尚无统一标准,根据取值的不同结果可能产生较大偏倚。结论仍需进行大样本量的多中心随机对照研究证实。

参考文献

[1] 王智,马晋平,林建伟,等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值与结直肠癌患者预后的关系[J]. 消化肿瘤杂志:电子版,2011,3(4):246-250.

[2] Balta S, Unlu M, Arslan Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in prognosis of gastric cancer [J]. J Gastric Cancer,2013,13(3):196-197.

[3] Balkwill F, Mantovani A. Cancer and inflammation; implications for pharmacology and therapeutics [J]. Clin Pharmacol Ther,2010,87(4):401-406.

[4] Templeton AJ, McNamara MG, Seruga 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):124.

[5] Liu CL, Lee JJ, Liu TP, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer [J]. J Surg Oncol, 2013, 107

(5):493-497.

[6] Hung HY, Chen JS, Yeh CY, et al. Effect of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy[J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(8):1059-1065.

[7] Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, et al. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment [J]. Med Oncol, 2010, 27(4):1060-1065.

[8] Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response [J]. Chem Immunol Allergy, 2003, 83:182-203.

[9] McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(3):223-226.

[10] Shen L, Smith JM, Shen Z, et al. Inhibition of human neutrophil degranulation by transforming growth factor-beta1 [J]. Clin Exp Immunol, 2007, 149(1):155-161.

[11] Tazzyman S, Barry ST, Ashton S, et al. Inhibition of neutrophil infiltration into A549 lung tumors in vitro and in vivo using a CXCR2-specific antagonist is associated with reduced tumor growth [J]. Int J Cancer, 2011, 129(4):847-858.

(收稿日期:2014-09-09 修回日期:2014-11-22)

(上接第 955 页)
以在临床上进一步推广和使用。

参考文献

[1] Díaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity[J]. Fertil Steril, 2013, 99(2):508-517.

[2] 刘雁峰,江媚,孙天琳,等. 二补助育汤对子宫内膜容受性影响的临床研究[J]. 世界中医药,2012,7(3):195-197.

[3] 覃桂荣,熊艳敏,李柳铭,等. 宫腔镜子宫内膜微创术对子宫内膜容受性影响的研究[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(2):128-131.

[4] 李书勤,王嫚,倪观太. 宫腔镜子宫内膜切除术治疗异常子宫出血的临床效果评价[J]. 皖南医学院学报,2014,33(3):228-230.

[5] 赵琰誉,刘英,张军,等. 经阴道超声子宫内膜分型对体外受精-胚胎移植妊娠结局的预测价值[J]. 中华超声影像学杂志,2014,23(4):325-328.

[6] 任建枝,韩冬梅,沙爱国,等. 胚胎移植周期中子宫内膜搔刮术的应用价值[J]. 临床军医杂志,2012,40(6):1480-1482.

[7] 张俊萍,张云山. IVF-ET 不同妊娠结局患者子宫内膜蠕动方式及血流分型分析[J]. 山东医药,2013,53(8):19-21.

[8] 刘锦,朱文杰,周永红,等. 口服避孕药对高 FSH 不孕症患者子宫内膜容受性的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2013,21(4):255-259.

[9] 张俊农. 妊娠高血压疾病胎盘因素研究进展[J]. 医学综述,2013,19(3):527-529.

[10] 王瑞玲,石红,张慧,等. 小鼠精浆对子宫内膜容受性和胚胎着床的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2013,21(8):518-523.

[11] 鲁淑梅. 宫腔镜下子宫内膜电切术患者的护理[J]. 中国实用护理杂志,2012,28(26):39-40.

[12] Cicinelli E, Pinto V, Quattromini P, et al. Endometrial preparation with estradiol plus dienogest (Qlaira) for office hysteroscopic polypectomy: randomized pilot study [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2012, 19(3):356-359.

[13] 黄晓阳,陈莉,杨海燕,等. 子宫内膜轻创术对子宫内膜容受相关因子表达的影响[J]. 陕西医学杂志,2013,42(10):1282-1284.

[14] 郑杰,夏恩兰,孙霞,等. 宫腔镜子宫内膜切除联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2012,27(18):2849-2852.

[15] 李嘉,张勤华,齐聪. 胞饮突与子宫内膜容受性的关系及其表达调控机制研究进展[J]. 山东医药,2014,54(18):92-94.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2015-01-22)