

结肠癌患者术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与预后的关系

黄媛¹, 林莉², 杨倩琳¹, 郝铮¹, 陈水平^{1△} (军事医学科学院附属医院: 1. 检验科; 2. 消化道肿瘤科, 北京 100071)

【摘要】 目的 探讨术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)在评估结肠癌患者预后方面的临床意义。**方法** 回顾性分析该院 2008 年 1 月至 2010 年 12 月收治并接受根治性手术切除的 95 例结肠癌患者的临床资料, 采用 ROC 曲线确定 NLR 最佳截点, 将患者分为高 NLR 组和低 NLR 组, 比较两组 5 年生存率, 进行预后危险因素分析。**结果** 以 3 作为截点将 95 例患者分为高 NLR 组(57 例)与低 NLR 组(38 例)。低 NLR 组患者的 5 年总体生存率(43.9%)显著高于高 NLR 组(10.5%)($P < 0.01$)。单因素分析结果显示, 临床分期、淋巴结转移、远处转移、癌胚抗原和 NLR 是影响结肠癌患者术后生存时间的危险因素。多因素分析结果显示, NLR 是影响结肠癌患者术后生存时间的独立危险因素($HR = 3.387, 95\%CI: 1.856 \sim 6.181, P < 0.01$)。**结论** 术前外周血 NLR 是评估结肠癌患者预后的独立危险因素。

【关键词】 结肠癌; 中性粒细胞/淋巴细胞; 生存率; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.023 文章编号: 1672-9455(2016)07-0923-02

Relation between preoperative peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognosis in patients with colorectal cancer HUANG Yuan¹, LIN Li², YANG Qian-lin¹, HAO Zheng¹, CHEN Shui-ping^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Digestive Tract Tumors, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical significance of preoperative peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) in evaluating the prognosis in the patients with colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 95 patients with colorectal cancer in our hospital from Jan. 2008 to Dec. 2010 were retrospectively analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to determine the best cut off point, and the patients were divided into the high NLR group and the low NLR group according to the cut off point. The overall 5-year survival rates were compared between the two groups. The prognostic risk factors were also analyzed. **Results** With 3 as the cut off point, 95 cases were divided into the high NLR group(57 cases) and low NLR group(38 cases). The overall 5-year survival rate of the low NLR group was 43.9%, which was significantly higher than 10.5% in the high NLR group ($P < 0.01$). The univariate analysis results showed that the clinical stage, lymph node metastasis, distant metastasis, CEA and NLR were the risk factors affecting the postoperative survival time in the patients with colorectal cancer. The multivariate analysis results showed that NLR was an independent risk factor affecting the postoperative survival time in the patients with colorectal cancer ($HR = 3.387, 95\%CI: 1.856 - 6.181, P < 0.01$). **Conclusion** Preoperative peripheral blood NLR is an independent prognostic factor for evaluating the prognosis in the patients with colorectal cancer.

【Key words】 colorectal cancer; neutrophil-to-lymphocyte ratio; survival rate; prognosis

结肠癌在中国的恶性肿瘤发病率中排名第 3, 位列胃肠道肿瘤的第 1 位, 并呈逐渐上升趋势。越来越多的研究表明, 肿瘤相关性炎症反应可以促进肿瘤侵袭转移, 中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)是全身炎症反应的评价指标之一, 能够在一定程度上体现炎症反应和抗肿瘤免疫之间的动态关联, 是肿瘤复发的一项预测因子。NLR 已被证实是肺癌、胃癌、直肠癌、卵巢癌等多种肿瘤不良预后的预测指标^[1-4]。本文旨在探讨术前外周血 NLR 在评估结肠癌患者预后方面的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2008 年 1 月至 2010 年 12 月收治并接受根治性手术切除的结肠癌患者 95 例, 男 58 例, 女 37 例, 平均年龄(70.26 ± 15.11)岁。所有患者均经术后病理证实, 术前均未接受放、化疗。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有患者术前采集静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸二钾真空采血管中, 用 Sysmex-2100 全自动血细胞分析仪检测血常规指标, 记录中性粒细胞计数(N)、淋巴细胞计数(L), 计算 NLR。用罗氏 Elecsys 2010 电化学发光免疫分析仪检测癌胚抗原(CEA)。

1.2.2 研究方法 采用 ROC 曲线确定 NLR 最佳截点, 以 NLR 最佳截点值将患者分为高 NLR 组和低 NLR 组, 分别收集患者年龄、性别、临床分期、淋巴结转移、远处转移、CEA 及 5 年生存率等临床资料, 比较两组临床资料, 以 5 年生存率作为生存分析指标。根据 NLR 和 CEA 结果将所有患者分为 3 组, 1 组为 $NLR < 3, CEA \leq 5 \text{ ng/mL}$; 2 组为 $NLR \geq 3$ 或 $CEA > 5 \text{ ng/mL}$; 3 组为 $NLR \geq 3$ 和 $CEA > 5 \text{ ng/mL}$ 。

1.2.3 术后随访 采用门诊复查或电话随访,术后 1 年每 3 个月 1 次,第 2 年起每半年 1 次。随访时间截止为 2015 年 1 月。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。采用 ROC 曲线确定 NLR 最佳截点进行分组,两组临床资料比较采用 χ^2 检验。生存分析中生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,组间生存率比较采用 Log-rank 检验,生存影响因素分析采用 Log-rank 单因素分析和 Cox 多因素回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ROC 曲线 见图 1。以 ROC 曲线确定 NLR 最佳截点,当 NLR 为 2.97 时,约登指数最大为 0.522。取 3 为 NLR 的最佳截点,其评估结肠癌患者生存状况的敏感性 60.3%,1-特异性 91.9%,曲线下面积为 0.807。以 3 为截点分组,NLR ≥ 3 为高 NLR 组(38 例),NLR<3 为低 NLR 组(57 例)。

2.2 低 NLR 组与高 NLR 组临床资料比较 观察两组在性别、年龄、临床分期、淋巴结转移、远处转移、CEA 的差异,发现

临床分期、淋巴结转移、远处转移、CEA 在两组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

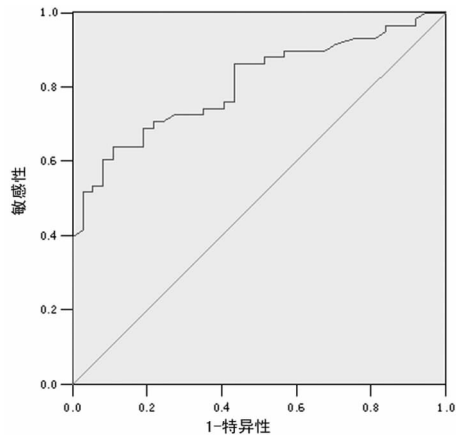


图 1 确定 NLR 最佳截点的 ROC 曲线

表 1 低 NLR 组与高 NLR 组临床资料比较[n(%)]

项目	n	性别		年龄(岁)		临床分期		淋巴结转移		远处转移		CEA(ng/mL)	
		男	女	≤ 60	> 60	I~II	III~IV	N0	NI~3	无	有	≤ 5	> 5
低 NLR 组	57	33(57.89)	24(42.11)	32(56.14)	25(43.86)	23(40.35)	34(59.65)	24(42.11)	33(57.89)	35(61.40)	22(38.60)	29(50.88)	28(49.12)
高 NLR 组	38	25(65.79)	13(34.21)	20(52.63)	18(47.37)	7(18.42)	31(81.58)	5(13.16)	33(86.84)	7(18.42)	31(81.58)	8(21.05)	30(78.95)
χ^2		0.598		0.113		5.075		9.009		21.771		8.529	
P		0.439		0.736		0.024		0.003		0.000		0.003	

2.3 结肠癌患者术后 5 年生存率影响因素分析 单因素分析结果显示,临床分期、淋巴结转移、远处转移、CEA 和 NLR 是影响结肠癌患者术后生存时间的危险因素。多因素分析结果显示,临床分期、CEA 和 NLR 是影响结肠癌患者术后生存时间的独立危险因素。

表 2 结肠癌患者生存影响因素的单因素分析和多因素分析

项目	单因素分析	多因素分析	风险比
	P	P	95%可信区间
性别	0.426	0.174	1.896(0.755~4.762)
年龄	0.164	0.081	1.612(0.943~2.756)
临床分期	< 0.01	0.020	1.843(1.101~3.083)
淋巴结转移	0.002	0.491	1.205(0.708~2.053)
远处转移	< 0.01	0.080	2.215(0.910~5.388)
CEA	< 0.01	< 0.01	4.057(2.116~7.778)
NLR	< 0.01	< 0.01	3.387(1.856~6.181)

2.4 生存分析 总体 5 年生存率 30.5%(29/95),其中低 NLR 组 43.9%(25/95),高 NLR 组 10.5%(4/95),对两组的生存率进行 Log-rank 检验,差异有统计学意义($\chi^2=30.087$, $P<0.01$)。1 组 29 例,总体 5 年生存率 65.5%(10/29);2 组 36 例,总体 5 年生存率 27.8%(26/36);3 组 30 例,总体 5 年生存率 0.0%(0/30)。对 3 组的生存率进行 Log rank 检验,差异有统计学意义($\chi^2=70.534$, $P<0.01$)。

3 讨 论

流行病学研究和分子生物学研究均证明肿瘤与炎症反应存在着关系,肿瘤微环境中的炎症反应细胞可以促进肿瘤生长、血管新生和肿瘤转移,并影响机体对肿瘤系统治疗。NLR

是临床常用反映系统性炎症反应的指标之一。

本文检测了术前结肠癌患者 NLR 与肿瘤临床分期、淋巴结转移、远处转移、CEA 与生存时间的关系,发现高 NLR 与低 NLR 患者相比临床分期晚,易出现淋巴结转移和远处转移,CEA 高,术后 5 年生存率低。提示 NLR 与结肠癌患者不良预后相关,术前 NLR 具有评估结肠癌患者术后预后的临床价值。

NLR 影响预后的具体机制不甚明确,目前 NLR 被认为是一项促瘤性炎症反应和抗瘤性炎症反应的平衡指标。相关研究发现,机体对于肿瘤的免疫反应是淋巴细胞依赖性的,淋巴细胞介导的细胞毒性作用及释放的细胞因子能够抑制肿瘤的增殖及转移行为^[5]。NLR 升高的患者,往往伴有淋巴细胞计数相对减少,降低了其介导的抗肿瘤反应,形成了适合癌细胞增殖和转移的环境,导致患者预后不良。另外一方面,中性粒细胞能分泌血管内皮生长因子,促进血管生成,利于肿瘤的生长转移^[6]。NLR 的高低一定程度上反映了机体对肿瘤免疫反应的状况,患者 NLR 升高意味着中性粒细胞的相对增高和淋巴细胞的相对减少,从而使得炎症反应向促瘤炎症方向发展,使转移复发的风险提高^[7]。

本研究根据 ROC 曲线,NLR=2.97 时约登指数最大,因此作者取 NLR=3 作为评价的临界点,与 Chiang 等^[8]研究所采用的临界点相同。对于不同肿瘤的患者、患者是否手术、是否接受化疗,NLR 临界点不同,大部分研究界定在 3~5^[1-4]。

本文同时发现,CEA 在低 NLR 组与高 NLR 组之间差异有统计学意义($P<0.01$),CEA 也是影响结肠癌患者术后生存时间的独立危险因素,所以根据 NLR 和 CEA 结果将所有患者分为 3 组,3 组总体 5 年生存率分别为 65.5%、27.8%、0.0%,差异有统计学意义($P<0.01$),NLR 与 CEA(下转第 928 页)

- management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(4): 693-707.
- [4] Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(6): 815-823.
 - [5] Budu V, Mogoant D, Fanuo B, et al. The anatomical relations of the sphenoid sinus and their implications in sphenoidoscopic surgery[J]. *J Morphol Embryol*, 2012, 54(1): 13-16.
 - [6] Saleh P, Bastani P, Piri R, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical site infections in surgical wards in northwest Iran[J]. *Life Sci J*, 2013, 10(11): 1977-1981.
 - [7] Varshochi M, Kianmehr P, Naghavi-Behzad M, et al. Correspondence between hospital admission and the pneumonia severity index(PSI), CURB 65 criteria and comparison of their predictive value in mortality and hospital stay[J]. *Infezioni in Medicina*, 2013, 21(2): 103-110.
 - [8] Darrat I, Yaremchuk K, Payne S, et al. A study of adherence to the AAO-HNS "Clinical Practice Guideline: Adult Sinusitis"[J]. *Ear Nose Throat J*, 2014, 93(8): 338-352.
 - [9] Hosseini MB, Heidarzadeh M, Balila M, et al. Randomized controlled trial of two methods of nasal continuous positive airway pressure (N-CPAP) in preterm infants with respiratory distress syndrome: underwater bubbly CPAP vs. Medijet system device[J]. *Turk J Pediatr*, 2012, 54(6): 632-640.
 - [10] 王桂萍, 李双英. 鼻内镜手术治疗慢性鼻窦炎及鼻息肉 135 例疗效分析[J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2012, 20(3): 202-203.
 - [11] Pawankar R, Zernotti ME. Rhinosinusitis in children and asthma severity[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9(5): 151-153.
 - [12] Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polypsis, asthma, and atopy[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(2): 145-148.
 - [13] Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway connections between allergic rhinitis asthma and chronic sinusitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2012, 26(3): 187-190.
 - [14] Kirtsreesakul V, Ruttanaphol S. The relationship between allergy and rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 2008, 46(13): 204-208.
 - [15] Marple BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: Interactions within the unified airspace[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(4): 249-254.
 - [16] 李小敏, 樊韵平, 洪海裕. 变态反应在慢性鼻-鼻窦炎发病中的作用[J]. *广东医学*, 2011, 32(15): 57-59.
 - [17] Gelincik A, Büyüköztürk S, Aslan I, et al. Allergic vs non-allergic rhinitis: Which is more predisposing to chronic rhinosinusitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008, 101(1): 18-22.
 - [18] Nemat B, Ahadi A. Survey of outcome of asthmatic children referred to outpatient clinic of Tabriz University of Medical Sciences[J]. *Pak J Biol Sci*, 2008, 11(14): 1860-1863.
 - [19] Abdollahi M, Mojibian M, Pishgahi A, et al. Intravenous paracetamol versus intramuscular pethidine in relief of labour pain in primigravid women[J]. *Niger Med J*, 2014, 55(1): 54-57.

(收稿日期: 2015-09-22 修回日期: 2015-11-27)

(上接第 924 页)

均升高组总体 5 年生存率最低, 提示 NLR 与 CEA 联合检测可能可以更好地判断结肠癌患者手术后的预后。外周血血细胞计数是一种简单方便、快捷经济的方法, 又是患者术前的一项常规检测项目, NLR 是外周血血细胞计数检测结果中的一项, 不增加患者负担, 是较好地判断患者预后的指标之一。

参考文献

- [1] Gedres S, Torrejon D, Martinez P, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(11): 864-869.
- [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] 李芳飘. 外周血中性/淋巴细胞比例对直肠癌患者手术预后的预测价值[J]. *重庆医学*, 2014, 43(3): 925-926.
- [4] Williams KA, Labidi-GS SI, Terry KL, et al. Prognostic signification and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 542-550.
- [5] Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol*, 2007, 7(13): 4-10.
- [6] Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(1): 15-23.
- [7] Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(1): 141-151.
- [8] Chiang SF, Hung HY, Tang R, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(10): 1347-1357.

(收稿日期: 2015-08-27 修回日期: 2015-11-16)