

- 12 Prasad SO, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review[J]. *Nephrourol Mon*, 2015, 7(3): e27233
- 13 Wang J, Qin T, Chen J, *et al.* Hyperuricemia and risk of incident hypertension; a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114259
- 14 王鑫磊. 糖化血红蛋白的检测意义及常用方法比较分析[J]. *生物化工*, 2019, 5(5): 92-94
- 15 Wang H, Cheng Y, Chen S, *et al.* Impact of elevated hemoglobin A1c levels on functional outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(2): 470-476
- 16 郭琚, 罗文浩, 鲜文. 高尿酸水平与高脂血症的相关性研究 [J]. *现代医学*, 2019, 47(7): 801-804
- 17 Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, *et al.* Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromso Study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13: 115
- 18 Arevalo - Llorido JC, Carretero - Gomez J, Robles PN. Association between serum uric acid and carotid disease in patients with atherosclerotic acute ischemic stroke[J]. *Vascular*, 2019, 27(1): 19-26
- 19 Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, *et al.* High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2): 361-362
- 20 何立华. 高尿酸血症对高血压患者动脉粥样硬化和血小板活化功能的影响[J]. *河南医学研究*, 2016, 25(3): 508
- 21 Wang Z, Lin Y, Liu Y, *et al.* Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1753-1759
- 22 Zhang X, Huang ZC, Lu TS, *et al.* Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients[J]. *Neurotox Res*, 2016, 29(1): 10-20

(收稿日期: 2020-04-11)

(修回日期: 2020-05-10)

炎症反应标志物对进展期胃癌预后的评估价值

胡明超 袁 雄 王 强 吴嘉旭 俞文渊

摘要 **目的** 探讨术前基线炎症反应标志物,外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)对进展期胃癌患者预后的评估价值。**方法** 回顾性分析南京医科大学附属江苏盛泽医院2013年1月~2018年12月收治的168例进展期胃癌患者,收集肿瘤相关的临床病理资料以及5年生存率。分析NLR和PLR值在评估进展期胃癌患者预后中的价值。**结果** 基线NLR和PLR值偏高与胃癌的分化程度以及淋巴结转移密切相关($P < 0.05$),NLR高值组的患者5年生存率低于NLR低值组($P < 0.05$),PLR高值组的5年生存率低于PLR低值组($P < 0.05$)。**结论** 术前基线炎症反应标志物NLR和PLR高值的胃癌患者与其分化程度以及淋巴结转移情况密切相关,并且可以用于评估进展期胃癌患者的预后。

关键词 胃癌 中性粒细胞与淋巴细胞比值 血小板与淋巴细胞比值 生存率 预后

中图分类号 R604 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.028

Prognostic Value of Inflammatory Reaction Markers in Advanced Gastric Cancer. *Hu Mingchao, Yuan Xiong, Wang Qiang, et al. Department of General Surgery, The Affiliated Jiangsu Shengze Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 215228, China*

Abstract Objective To evaluate the prognostic value of preoperative baseline inflammatory response markers, peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in patients with advanced gastric cancer. **Methods** Totally 168 patients with advanced gastric cancer from January 2011 to December 2016 in Jiangsu Shengze Hospital Affiliated to Nanjing Medical University were analyzed retrospectively. The clinicopathological data and 5-year survival rate were collected. To analyze the value of NLR and PLR in evaluating the prognosis of patients with advanced gastric cancer. **Results** The high baseline NLR and PLR values were closely related to the differentiation and lymph node metastasis of gastric cancer ($P < 0.05$). The 5-year survival rate of patients in the high NLR group was lower than that in the low NLR group ($P < 0.05$). The 5-year survival rate of patients in the high PLR group was lower than that in the low PLR group ($P < 0.05$). **Conclusion** The high values of NLR and PLR are closely related to the degree of differentiation and lymph node metastasis, and can be used to evaluate the prognosis of patients with advanced gastric cancer.

基金项目:江苏省苏州市“临床医学专家团队”引进项目(SZYJTD201726);江苏省苏州市民生科技——医疗卫生应用基础研究项目(SYSD2017043);江苏省苏州市吴江区“科教兴卫”项目(wwk201712)

作者单位:215228 苏州,南京医科大学附属江苏盛泽医院普外科

通讯作者:俞文渊,主任医师,电子信箱:jsszyyywy@163.com

Key words Gastric cancer; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio; Survival rate; Prognosis

根据国际癌症研究机构的数据,在过去的1年里有超过100万的胃癌(gastric cancer, GC)新增病例,而胃癌位居全球癌症死亡原因的第三位^[1,2]。我国作为胃癌大国,许多患者在确诊时已处于晚期^[3]。目前为止已确定与胃癌相关的预后因素有淋巴结转移、TNM分期、病理类型、肿瘤浸润深度等,但是此类因素无法在疾病早期获知^[4]。因此,寻找可以对进展期胃癌患者的预后做出准确评估的新型标志物对于针对患者制订个体化的治疗方案至关重要。

目前为止,已有许多研究揭示了炎症反应与癌症的关系^[5,6]。其中,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)被称为炎症反应标志物。已有研究显示NLR和PLR数值的升高与不同类型癌症的预后不良之间存在显著相关性^[7-9]。但这些炎症标志物对恶性肿瘤中的预后评估作用仍存在争议。本研究旨在评价术前基线NLR、PLR值与进展期胃癌患者预后的关系。

对象与方法

1. 研究对象:本研究采用回顾性分析,收集南京医科大学附属江苏盛泽医院普外科2011年1月~2016年12月收治的168例经病理证实并进行手术治疗的进展期胃癌病例。纳入标准:①经胃镜及病理确诊为胃癌患者;②无合并其他恶性肿瘤;③临床病理资料完整;④术前未行新辅助治疗。排除标准:①早期胃癌;②合并其他恶性肿瘤者;③病例资料不完整或失随访者。经排除后,本研究共纳入132例进展期胃癌患者。

2. 数据收集和随访:收集患者的年龄、性别、肿瘤临床TNM分期(根据AJCC第8版^[10])、分化程度,

淋巴转移及术后的5年生存率。从患者术前的血常规检查结果中提取基线血细胞计数,包括中性粒细胞、血小板和淋巴细胞。而后计算NLR和PLR的值并和患者的临床病理资料建立数据库用于统计分析。随访使用门诊或电话随访形式,随访时间从患者出院之日开始,截尾日期为2020年2月29日。总体生存时间(overall survival, OS)定义为从疾病确诊到死亡或研究随访截止时间,无进展生存时间(progress free survival, PFS)定义为到观察到疾病进展或者发生因任何原因而死亡的时间。本研究经南京医科大学附属江苏盛泽医院医学伦理学委员会通过,并在术前告知患者具体研究内容。

3. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计分析,绘制受试者工作曲线(ROC)以估计NLR和PLR的最佳截止值。计算曲线下面积(AUC)、敏感度和特异性,连续变量采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,生存率间差异采用log-rank检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 确定进展期胃癌患者基线NLR和PLR的最佳截断值:以基线NLR和PLR值与患者的OS绘制ROC曲线,约登指数=(特异性+敏感度-1),取当约登指数最大时对应的NLR或PLR值为最佳截断值,最后得到NLR的最佳截断值为3.25,PLR的最佳截断值为238.18(图1)。并以该值为依据,将患者分为NLR高值组、NLR低值组以及PLR高值组和PLR低值组。

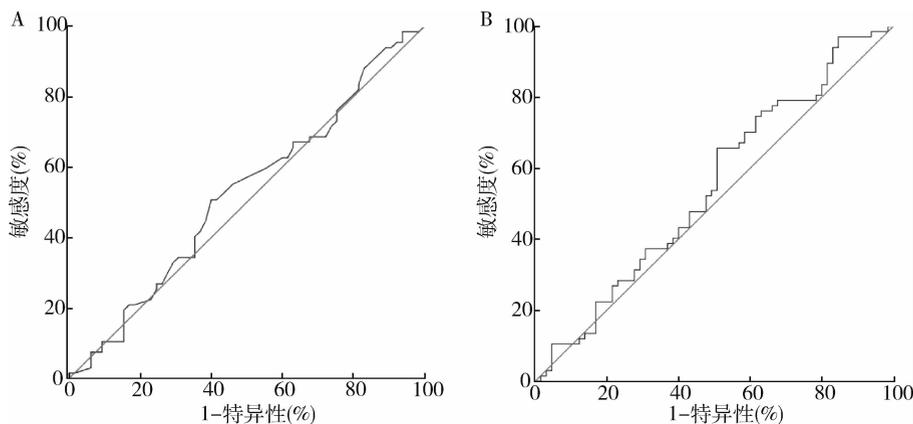


图1 NLR和PLR的受试者工作特征曲线(ROC)曲线

A. NLR; B. PLR

2. 基线 NLR 和 PLR 值与临床病理因素的关系: 本研究共纳入进展期胃癌患者 132 例(高分化 42 例, 中低分化 90 例), 其中男性 75 例, 女性 57 例, 中位数年龄为 60 岁(24, 82)。基线 NLR 和 PLR 值的与肿

瘤的分化程度以及淋巴结转移密切相关($P < 0.05$), 而与患者的年龄、性别、胃癌的 TNM 分期以及远处转移情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表 1。

表 1 胃癌患者的临床病理资料

项目	n	高 NLR	低 NLR	χ^2	P	高 PLR	低 PLR	χ^2	P
性别									
男性	75	34	41	1.51	0.29	38	37	0.60	0.48
女性	57	32	25						
年龄(岁)									
>60	80	48	32	0.23	0.72	47	33	0.29	0.59
≤60	52	29	23						
肿瘤分化情况									
高分化	42	15	27	19.47	0.00	19	23	4.35	0.04
中低分化	90	68	22						
TNM 分期									
I, II	34	18	16	1.37	0.24	22	12	0.25	0.61
III, IV	98	63	35						
淋巴转移									
≤6	32	22	10	6.47	0.01	15	17	7.45	0.01
>6	100	88	12						
远处转移									
无	53	33	20	1.43	0.23	39	14	1.53	0.22
有	79	57	22						

NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞; PLR. 血小板/淋巴细胞

3. NLR 和 PLR 对进展期胃癌预后的影响: NLR 高值组 5 年生存率低于 NLR 低值组的 5 年生存率, 差异有统计学意义(15.91% vs 51.52%, $P = 0.03$);

PLR 高值组的 5 年生存率低于 PLR 低值组(19.70% vs 46.21%, $P = 0.00$), 差异有统计学意义, 详见图 2。

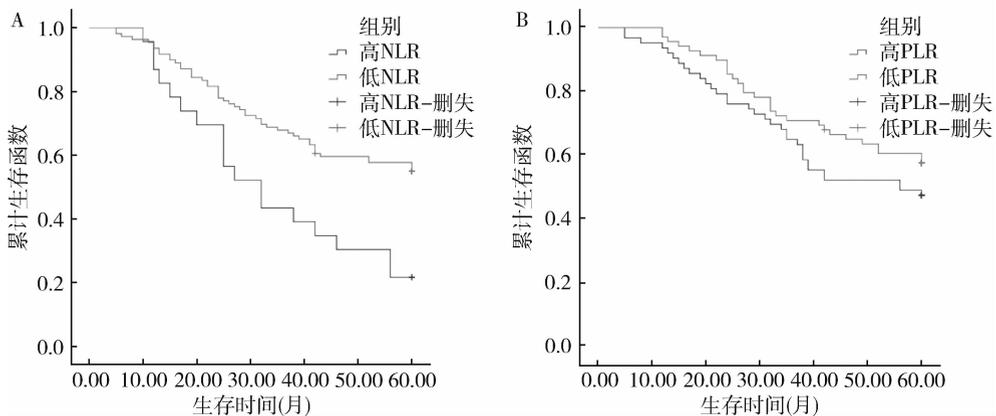


图 2 不同亚组患者的生存曲线

A. 高 NLR 和低 NLR 组; B. 高 PLR 和低 PLR 组

讨 论

目前已有研究表明胃癌的形成和炎症密切相关^[6]。炎症反应是肿瘤细胞微环境中的重要一环, 与恶性肿瘤的病理特征以及形成和转移等密切相

关^[11,12]。其中, 炎性细胞、趋化因子和细胞因子负责肿瘤细胞的增殖、血管的生成, 细胞的侵袭以及转移^[13]。炎症与淋巴细胞计数减少、中性粒细胞计数增多和血小板计数增多有关, 而淋巴细胞反应在机体

免疫反应中起重要作用,也是抑制癌症进展的主要因素,而血小板可能通过增加血管生成或释放生长因子参与炎症反应^[14-16]。

NLR 和 PLR 作为炎症反应标志物,已经被许多研究证实可以作为评估胃癌、肺癌等恶性肿瘤的预后^[8, 9, 17-19]。一项纳入 400 例胃癌患者的研究结果显示,PLR 和 NLR 与胃癌的 T 分期相关,而 PLR 与胃癌的 N 分期相关,并且 NLR 和 PLR 在胃癌患者和健康对照组间比较,差异有统计学意义^[20]。另一项研究纳入 110 例转移性胃癌患者,所有患者均接受姑息性化疗,结果显示,基线高 NLR 和高 PLR 患者的总体生存率较差,在多因素分析中显示,PLR 并不是一个独立的预后因素^[9]。Chen 等^[21]针对接受 S-1 联合奥沙利铂或奥沙利铂联合卡培他滨两种方案治疗的 91 例胃癌患者,收集 PLR 数据,结果表明,在 S-1 联合奥沙利铂或奥沙利铂加卡培他滨方案中,PLR 值低的患者比高的患者有更长的 PFS 和 OS。

本研究发现,NLR 高值组和低值组之间以及 PLR 高值组和低值组之间在肿瘤的分化和淋巴结转移方面比较,差异有统计学意义,但是与肿瘤分期和远处转移比较,差异无统计学意义,考虑是由于样本量限制原因,导致出现 NLR 和 PLR 与部分肿瘤病理特征相关,也可能是由于纳入研究的均为进展期胃癌患者,因而影响肿瘤病理的因素较多。此外,笔者还发现较高的 NLR 和 PLR 与较低的 5 年生存率相关。笔者认为,NLR 值相比 PLR 值可能有着更大的预测价值。由于高 NLR 意味着相对较高的中性粒细胞和较低的淋巴细胞水平,同时也意味着机体免疫反应失衡,损害了正常的抗肿瘤功能,因此肿瘤更容易发生侵袭甚至是转移,最终造成患者死亡^[22]。因此,可能发生肿瘤复发和侵袭。

本研究也存在一定的不足,本项回顾性研究是在一个单一的研究机构进行的,在所有的分析中并没有考虑到与系统性炎症和免疫相关的一些潜在因素,此外,纳入的样本量较少且有些病例时隔较久,在电话随访中患方对患者的实际生存时间记忆不准。

综上所述,本研究证明了基线炎症标志物 NLR 和 PLR 值在评估进展期胃癌患者预后中的价值,在接下来的研究中,笔者需要更大规模、前瞻性和随机的研究来证实这些发现并阐明全身炎症反应对肿瘤细胞的潜在机制。此外,可以进一步研究是否可以针对基线 NLR 和 PLR 高值的患者尽早地做出干预治疗或者在术后缩短随访时间等方案,从而提升疾病的 5

年生存率。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- 2 Lyons K, Le LC, Pham TH, *et al.* Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(5): 397-412
- 3 魏波, 卫洪波. 进展期胃癌的外科治疗策略[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(10): 1099-1102
- 4 Zhu YL, Yang L, Sui ZQ, *et al.* Clinicopathological features and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer[J]. *J Buon*, 2016, 21(6): 1471-1475
- 5 Coffelt SB, De Visser KE. Cancer: inflammation lights the way to metastasis[J]. *Nature*, 2014, 507(7490): 48-49
- 6 Shalpour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3347-3455
- 7 Oritura M, Galizia G, Diana A, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for prediction of distant metastasis-free survival (DMFS) in early breast cancer: a propensity score-matched analysis[J]. *ESMO Open*, 2016, 1(2): e000038
- 8 Shi M, Zhao W, Zhou F, *et al.* Neutrophil or platelet-to-lymphocyte ratios in blood are associated with poor prognosis of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(1): 45-54
- 9 Zhao G, Liu N, Wang S, *et al.* Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(10): e19405
- 10 Amin MB, Greene FL, Edge SB, *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93-99
- 11 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
- 12 Semenza GL, Ruvolo PP. Introduction to tumor microenvironment regulation of cancer cell survival, metastasis, inflammation, and immune surveillance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(3): 379-381
- 13 Selma RF, Alfonso SA, Silvana PB, *et al.* Role of chemokines in non-small cell lung cancer: angiogenesis and inflammation[J]. *J Cancer*, 2015, 6(10): 938-952
- 14 Shoda K, Komatsu S, Ichikawa D, *et al.* Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(12): 1980-1982
- 15 Kamalakannan R, Riese MJ, Sridhar R, *et al.* Signaling in effector lymphocytes: insights toward safer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2016, 7(176): 1-11

(下转第 126 页)

综上所述,当产前超声检查发现胎儿侧脑室增宽时,建议开展详细检查,进行产前诊断胎儿遗传学检测,CMA可明显提高染色体拷贝数异常检出率,为产前诊断及评估提供有效依据。侧脑室增宽的胎儿预后取决于是否合并有其他结构异常、染色体异常及侧脑室增宽的程度。孤立性轻度侧脑室增宽者预后通常较好,孤立性中度侧脑室增宽的新生儿较轻度侧脑室增宽的预后差,孤立性重度及非孤立性侧脑室增宽新生儿中,发生神经发育迟缓的风险较高。

参考文献

- 1 Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA, *et al.* Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1): B2 - B9
- 2 Brady PD, Vermeesch JR. Genomic microarrays: a technology overview[J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(4): 336 - 343
- 3 Vincenzo D'Addario. Fetal mild ventriculomegaly: still a challenging problem[J]. *J Perinat Med*, 2015, 43(1): 5 - 9
- 4 Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and Meta - analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(3): 254 - 260
- 5 Peng YX, Qiu YW, Chang QX. Clinical value of genome - wide chromosome microarray technique in diagnosis of fetal cerebral ventriculomegaly[J]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao*, 2018, 38(3): 353 - 357
- 6 Li Z, Fu F, Lei T, *et al.* Application of chromosome microarray analysis for the delineation of pathogenesis for fetal ventriculomegaly [J]. *Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi*, 2017, 34(4): 576 - 582
- 7 Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, *et al.* Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(1): 83 - 90
- 8 Faas BH, Feenstra I, Eggink AJ, *et al.* Non - targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one - year experience [J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(4): 362 - 370

- 9 Griffiths PD, Brackley K, Bradburn M, *et al.* Anatomical subgroup analysis of the MERIDIAN cohort: ventriculomegaly[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(6): 736 - 744
- 10 Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, *et al.* Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound [J]. *Prenat Diagn*, 2012, 32(10): 986 - 995
- 11 Wang Y, Hu P, Xu Z. Copy number variations and fetal ventriculomegaly[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2018, 30(2): 104 - 110
- 12 Scala C, Familiari A, Pinas A, *et al.* Perinatal and long - term outcomes in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 49(4): 450 - 459
- 13 周晖登, 曾尚娟, 唐文庭. 广西地区 425 例侧脑室增宽胎儿遗传学因素分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(6): 749 - 751
- 14 Lam SJ, Kumar S. Evolution of fetal ventricular dilatation in relation to severity at first presentation [J]. *J Clin Ultrasound*, 2014, 42(4): 193 - 198
- 15 Thorup E, Jensen LN, Bak GS, *et al.* Neurodevelopmental disorder in children believed to have isolated mild ventriculomegaly prenatally [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 54(2): 182 - 189
- 16 Beeghly M, Ware J, Soul J, *et al.* Neurodevelopmental outcome of fetuses referred for ventriculomegaly[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35(4): 405 - 416
- 17 Sun Y, Zhang WY. Meta analysis of fetal lateral ventriculomegaly and prognosis [J]. *Zhonghua Fuchanke Zazhi*, 2018, 53(10): 677 - 682
- 18 Sethna F, Tennant PW, Rankin J, *et al.* Prevalence, natural history, and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(4): 867 - 876
- 19 Chiu TH, Haliza G, Lin YH, *et al.* A retrospective study on the course and outcome of fetal ventriculomegaly [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2014, 53(2): 170 - 177
- 20 Carta S, Kealin Agten A, Belcaro C, *et al.* Outcome of fetuses with prenatal diagnosis of isolated severe bilateral ventriculomegaly: systematic review and Meta - analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(2): 165 - 173

(收稿日期: 2020 - 05 - 08)

(修回日期: 2020 - 05 - 17)

(上接第 122 页)

- 16 Li N. Platelets in cancer metastasis: to help the "villain" to do evil [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(9): 2078 - 2087
- 17 Schwartz PB, Poultsides G, Roggin K, *et al.* PLR and NLR are poor predictors of survival outcomes in sarcomas: a new perspective from the USSC[J]. *J Surg Res*, 2020, 251: 228 - 238
- 18 Ueda T, Chikuie N, Takumida M, *et al.* Baseline neutrophil - to - lymphocyte ratio (NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(2): 181 - 187
- 19 Wang C, Huang HZ, He Y, *et al.* A new nomogram based on early postoperative NLR for predicting infectious complications after gastrec-

tomy[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 7(12): 881 - 889

- 20 Liu C, Li X. Stage - dependent changes in albumin, NLR, PLR, and AFR are correlated with shorter survival in patients with gastric cancer[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(9): 45 - 48
- 21 Chen L, Hao Y, Cong X, *et al.* Peripheral venous blood platelet - to - lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of patients with gastric cancer treated with SOX or XELOX regimen neoadjuvant chemotherapy[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18(1): 1 - 13
- 22 Eileen UQ, Carlos R. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015(1): 1 - 21

(收稿日期: 2020 - 04 - 23)

(修回日期: 2020 - 04 - 27)