

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.009

◇临床医学◇

外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值、营养指数 及体质量指数与胃癌预后关系

葛国朝, 张正君, 李光耀

作者单位: 芜湖市第二人民医院普外胃肠一科, 安徽 芜湖 241000

通信作者: 张正君, 男, 副主任医师, 研究方向为消化道肿瘤的临床与基础, E-mail: zhangzhengjun120@163.com

摘要:目的 探讨外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)、预后营养指数(PNI)、体质量指数(BMI)在胃癌根治术病人预后评价中的意义,为胃癌病人的临床诊治提供新思路。方法 回顾性分析芜湖市第二人民医院2009年1月至2012年7月143例胃癌病人的临床病理资料,分析NLR、PNI及BMI与临床病理特征之间的关系。采用Kaplan-Meier法绘制术后生存曲线和估计中位生存时间,用多重Cox等比例风险模型分析影响生存时间的因素。结果 NLR与病人性别相关(86.67%比71.43%, $P<0.05$),PNI与病人神经侵犯状况有关(54.55%比35.23%, $P<0.05$),BMI与病人年龄(77.63%比38.81%, $P<0.05$)及CEA高低(68.09%比42.86%, $P<0.05$)相关。单因素Kaplan-Meier分析表明NLR、PNI和BMI均与病人预后有关,但是多重Cox等比例风险模型分析表明仅PNI影响病人预后,低PNI病人死亡风险是高PNI病人死亡风险的1.751倍(95%CI: 1.189~2.578)。结论 PNI是胃癌预后的独立因素,为临床胃癌病人的诊治提供了新的思路。

关键词: 胃肿瘤; 营养评价; 中性粒细胞和淋巴细胞比值; 体质量指数; 危险因素; 预后

Study of the predictive relationship between gastric cancer and neutrophil-to-lymphocyte ratio, prognostic nutritional index and body mass index

GE Guochao, ZHANG Zhengjun, LI Guangyao

Author Affiliation: The First Department of Gastrointestinal Surgery of The People's Second Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), prognostic nutritional index (PNI), and body mass index (BMI) of gastric cancer (GC) after radical gastrectomy. **Methods** A total of 143 patients who had undergone curative gastrectomy for gastric cancer in the People's Second Hospital of Wuhu from January 2009 to July 2012 were scheduled in our retrospective study. The association of NLR, PNI, and BMI with various clinicopathological characteristics and prognosis were evaluated. **Results** The NLR was associated with gender (86.67% vs. 71.43%, $P<0.05$), PNI was associated with perineural invasion (54.55% vs. 35.23%, $P<0.05$) and BMI was associated with age (77.63% vs. 38.81%, $P<0.05$) and the expression of CEA (68.09% vs. 42.86%, $P<0.05$). Univariate Kaplan-Meier analysis revealed that NLR, PNI and BMI were significant risk factors for prognosis. Multivariate analysis identified only PNI affected the prognosis in patients with gastric cancer in the Cox proportional hazard model. The death risk of patients with low PNI was 1.751 times of patients with high PNI (95%CI: 1.189-2.578). **Conclusion** PNI was an independent prognostic factor for gastric cancer and provided a new idea for the diagnosis and treatment of patients with gastric cancer.

Key words: Stomach neoplasms; Nutrition assessment; Neutrophil-lymphocyte ratio; Body mass index; Risk factors; Prognosis

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,尽管早期诊断率不断提高、外科手术愈加精准、化疗方案及疗效有所改善,但由于术后复发及转移率较高,预后仍较差。及时判断病情、准确评估预后,制定个体化治疗方案一直是胃癌治疗热点^[1-2]。研究证实,影响胃癌病人术后预后的因素主要有临床病理

特征、肿瘤标志物和炎性指标3类。术后TNM分期被认为是预测肿瘤病人预后的金标准,已被各指南所采用,肿瘤标志物也被广泛应用于临床实践。炎症因与机体免疫状态密切相关被认为可促进肿瘤的发生发展和侵袭转移,并可通过检测血液中炎性指标来预测预后使其成为近期研究热点。C反应

蛋白(CRP)和外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是最常用的反映全身炎症的指标。其中NLR已有学者进行研究,但结果仍有分歧,有待于进一步验证。此外,最近研究发现,预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)和体质量指数(BMI)在胃癌病人的远期预后具有独立预测和评估作用,但目前还缺乏统一认识。

本研究回顾分析芜湖市第二人民医院143例实施胃癌根治性切除术病人的临床资料,进行跟踪随访、系统分析,旨在挖掘便捷可靠的预后指标,为胃癌治疗及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2009年1月至2012年7月在芜湖市第二人民医院普外科实施胃癌根治术的病人共143例,其中男性98例,女性45例,中位年龄61岁,年龄范围为27~82岁。纳入标准:病理学确诊胃癌病人;术前未行新辅助治疗;术前无呼吸系统、泌尿系统感染等可能影响血常规细胞计数者;术前影像学检查未见远处转移;手术均R0切除,D2根治(手术质量控制:主刀医师均副高职称两年以上,按D2根治原则实施手术,尽量降低由于主刀医师不同所致手术时间、术中出血不同等情况对研究造成的偏倚);术后均行FOLFOX方案化疗。所有入组病人均签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 病理分型与分期 切除标本根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)联合制定的TNM最新分期系统进行临床分期。肿瘤相关病理资料:肿瘤位置(胃上部,胃中部,胃下部),肿瘤大小,肿瘤浸润深度(T分期),淋巴结转移数目(N分期),分化程度,脉管浸润,神经浸润。

1.3 血样收集 采集病人术前1周内外周静脉血,行血常规、CRP、生化全套、癌胚抗原(CEA)等检查,对重度贫血病人予以纠正,进行血细胞计数及分类,计算NLR。参照王智等^[3]研究NLR与结直肠癌关系的分组方法,将病人为高NLR组($NLR \geq 4$)和低NLR组($NLR < 4$)。

1.4 PNI和BMI计算 根据血清清蛋白值(ALB)和外周血淋巴细胞总数(TLC)计算PNI值,公式为: $PNI = ALB(g/L) + 5 \times TLC(\times 10^9/L)$,再将病人分为高PNI组($PNI \geq 40$)和低PNI组($PNI < 40$)。根据身高和体质量计算BMI值,公式为: $BMI = \text{体质量}(kg) / \text{身高}^2(m^2)$,再将病人分为高BMI组($BMI \geq 25$)

和低BMI组($BMI < 25$)。

1.5 随访 所有病人均以定期复查或由专人电话方式进行随访,记录的生存时间是从手术时间至末次随访、死亡或随访数据库截止的时间。术后第1年每3个月来院复查一次,第2年每6个月复查一次,第3年及以后每年复查一次。复查项目包括血常规、生化、肿瘤标志物、胸片、腹盆腔CT等。随访截止时间为2017年7月31日。

1.6 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析。定性变量用率或构成比描述,多组间率或构成比采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法绘制术后生存曲线和估计中位生存时间,用Cox等比例风险模型分析影响生存时间的因素(条件向前法,进入 $P=0.05$,剔除 $P=0.10$)。双侧 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人一般情况 本研究共收集符合纳入标准胃癌病人143例,其中男性98例,女性45例。中位年龄61岁,年龄范围为27~82岁,其中 >60 岁67例, ≤ 60 岁76例。术后发生切口感染15例(10.49%),胃瘫8例(5.59%),吻合口瘘5例(3.50%),十二指肠残端瘘1例(0.70%),肺部感染2例(1.40%),均经积极对症处理后顺利出院。随访中位生存时间37.00月(95%CI: 32.61~42.39)。

2.2 病人不同临床病理特征与NLR、PNI和BMI分布 病人中高NLR者109例,女性病人高NLR比例大于男性病人高NLR比例(86.67%比71.43%, $P<0.05$)。病人中高PNI者61例,有神经侵犯病人高PNI比例大于无神经侵犯病人高PNI比例(54.55%比35.23%, $P<0.05$)。病人中高BMI者85例,年龄 ≤ 60 岁病人高BMI比例高于年龄 >60 岁病人高BMI比例(77.63%比38.81%, $P<0.05$), $CEA \leq 5 \mu g/L$ 病人高BMI比例高于 $CEA > 5 \mu g/L$ 病人高BMI比例(68.09%比42.86%, $P<0.05$)。见表1。

2.3 NLR、PNI和BMI与病人预后关系分析 低NLR组中位生存时间为44.00月(95%CI: 32.57~55.43),大于高NLR组中位生存时间35.00月(95%CI: 30.91~39.09),差异有统计学意义($P=0.030$),见图1。高PNI组中位生存时间为40.00月(95%CI: 33.20~46.80),高于低PNI组中位生存时间34.00月(95%CI: 29.97~38.03),差异有统计学意义($P=0.010$),见图2。低BMI组中位生存时间为43.00月(95%CI: 38.74~47.26),高于高BMI组中位生存时间32.00月(95%CI: 28.72~35.29),差异有统计学意义($P=0.005$),见图3。

表1 胃癌根治术143例临床病理特征与NLR、PNI和BMI的关系

临床病理特征	NLR		χ^2 值	P值	PNI		χ^2 值	P值	BMI		χ^2 值	P值
	< 4	≥ 4			< 40	≥ 40			< 25	≥ 25		
年龄			0.134	0.714			0.287	0.592			22.265	< 0.001
> 60岁	15	52			40	27			41	26		
≤ 60岁	19	57			42	34			17	59		
性别			3.951	0.047			1.354	0.245			0.211	0.646
男	28	70			53	45			41	57		
女	6	39			29	16			17	28		
CEA			0.946	0.331			0.103	0.748			8.503	0.004
> 5 μg/L	14	35			53	41			28	21		
≤ 5 μg/L	20	74							30	64		
肿瘤最大径			1.246	0.264			0.891	0.345			0.262	0.609
> 5 cm	11	47			36	22			25	33		
≤ 5 cm	23	62			46	39			33	52		
分化程度			1.498	0.473			4.807	0.090			0.252	0.881
低	16	64			46	34			31	49		
中	7	16			9	14			10	13		
高	11	29			27	13			17	23		
T分期			—	0.804			4.718	0.194			4.777	0.189
T1	5	14			14	5			7	12		
T2	7	27			22	12			10	24		
T3	2	12			6	8			4	10		
T4	20	56			40	36			37	39		
N分期			—	0.824			—	0.647			—	0.225
N0	2	4			4	2			2	4		
N1	10	35			28	17			14	31		
N2	22	70			50	42			42	50		
神经侵犯			0.603	0.437			5.164	0.023			0.059	0.809
有	15	40			25	30			23	32		
无	19	69			57	31			35	53		
脉管侵犯			0.546	0.460			0.058	0.809			0.005	0.945
有	15	56			40	31			29	42		
无	19	53			42	32			29	43		

注：—表示 Fisher 确切概率法

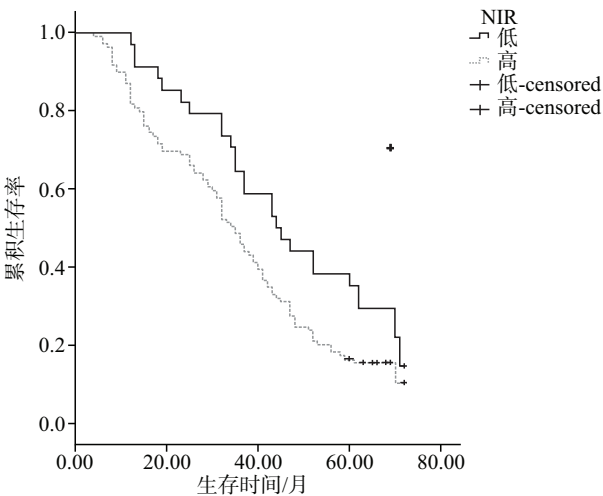


图1 胃癌根治术143例不同中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)组生存曲线

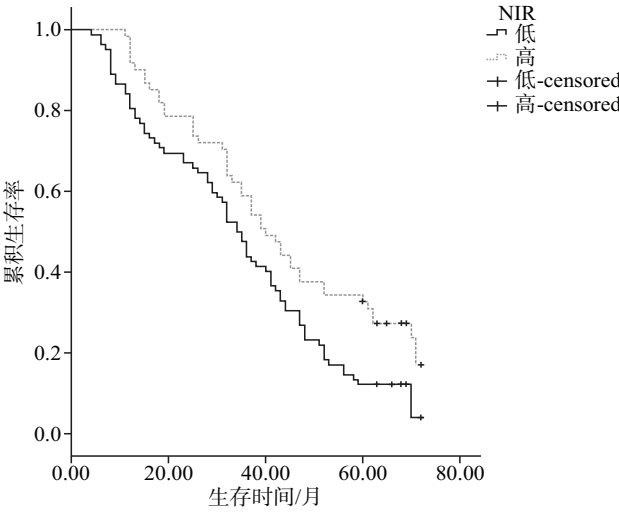


图2 胃癌根治术143例不同预后营养指数(PNI)组生存曲线

上述Kaplan-Meier法分析结果提示NLR、PNI 和 BMI影响病人预后。进一步结合年龄、性别、CEA、肿瘤大小、肿瘤分化程度、脉管浸润、神经浸润、肿

瘤浸润深度(T分期)、淋巴结转移数目(N分期)进行多重变量的Cox等比例风险模型分析。分析结果表明分化程度、T分期、N分期和PNI与病人预后有

关系,其中低PNI病人死亡风险是高PNI病人死亡风险的1.751倍(95% CI: 1.189 ~ 2.578)。见表2。

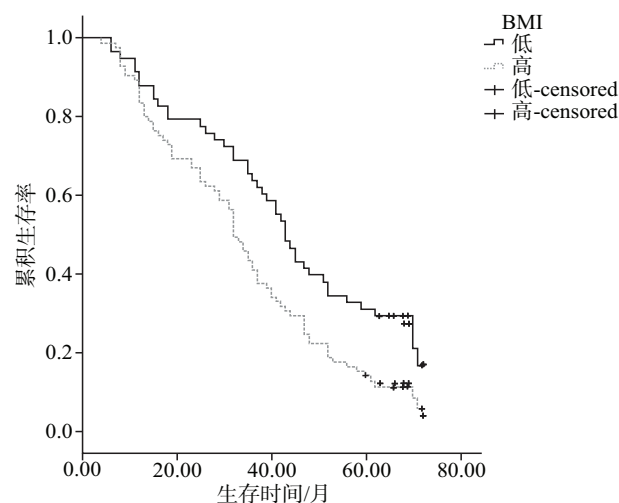


图3 胃癌根治术143例不同体质质量指数(BMI)组生存曲线

表2 胃癌根治术143例预后的多重Cox等比例风险回归分析

特征	β 值	HR 值	95%CI for HR		P 值
			下限	上限	
分化程度					
高	对照				
低	1.285	3.615	1.846	7.078	<0.001
中	0.093	1.097	0.576	2.090	0.778
T 分期					
T4	对照				
T1	2.662	14.318	3.552	57.713	<0.001
T2	2.223	9.234	4.101	20.792	<0.001
T3	3.010	20.287	8.213	50.112	<0.001
N 分期					
N3	对照				
N1	-1.672	0.188	0.034	1.045	0.056
N2	-1.448	0.235	0.095	0.580	0.002
PNI					
高	对照				
低	0.560	1.751	1.189	2.578	0.005

3 讨论

肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移情况、TNM分期、大体分型、分化程度等已被证实与胃癌预后有关^[4],术后TNM分期已被作为肿瘤病人预后的金标准,被各种指南所采用。而胃癌发生发展受多种因素影响,临床上急需寻求更多影响胃癌预后因素,为胃癌病人诊治提供新手段。

分子生物学的发展使人们对肿瘤组织微环境中的炎症反应有了更进一步的认识。肿瘤预后不仅与肿瘤的恶性程度有关,还与机体本身的炎症反应相关^[5]。已有研究证实炎症在多种恶性肿瘤的发生、发展中起重要作用。肿瘤病人的炎症反应包括

肿瘤相关炎症细胞通过释放一系列炎性介质所致的炎症反应和肿瘤所致组织坏死而引起的非特异性炎症反应^[6]。中性粒细胞、淋巴细胞及CRP是目前临床上最常用反映炎性状态的指标,因检测简便、经济而被广泛用于临床研究。NLR升高提示中性粒细胞计数增加或者淋巴细胞计数相对或者绝对减少。中性粒细胞增多时产生的细胞活素及其它炎症介质有利于形成肿瘤细胞生长的微环境;另外中性粒细胞能够分泌血管内皮生长因子(VEGF),促进血管生成,有利于肿瘤生长、转移。而淋巴细胞计数减少提示宿主免疫机制异常、抗肿瘤的免疫能力下降。多项研究证实,中性粒细胞增多或淋巴细胞减少会抑制淋巴因子激活的杀伤细胞的功能,增强远处转移的倾向^[7],高NLR胃癌病人提示预后不佳^[8]。而本研究单因素分析显示,低NLR组中位生存时间大于高NLR组中位生存时间,但在多重Cox等比例风险回归分析中没能重复该结果,可能与此研究样本量较小、研究偏倚等不足因素有关,有待于更高质量更大样本量的研究进一步验证。

PNI由Buzby提出,最早用来营养评估和预测外科手术并发症,反映病人的营养和免疫状态^[9]。最近研究发现PNI在胃肠道恶性肿瘤方面具有独立评估和预测功能。张明等^[10]回顾性分析了一组结直肠癌病人的临床资料,发现PNI是一个独立的预后影响因素,与结直肠癌病人术后长期预后有关。Sun等^[11]报道术前PNI可以作为胃癌病人术后总生存率的独立预后因素。然而关于PNI与胃癌预后关系的研究国内外报道较少。本研究中低PNI病人死亡风险是高PNI病人死亡风险的1.751倍,差异明显,有统计学意义($P < 0.05$),提示低PNI病人预后差。低PNI病人预后较差的机制目前仍不十分清楚,主流观点认为除低蛋白血症本身即是恶性肿瘤不良预后的相关因素外^[12],低PNI所反映的营养不良与病人免疫抑制相关,是导致肿瘤病人预后不良的另一因素。住院病人存在营养不足和营养风险比例较高,并且临床应用营养支持尚有不合理之处^[13]。恶性肿瘤病人营养风险和营养不良发生率较高,老年和消化系统肿瘤病人尤甚^[14]。胃癌病人特别是进展期胃癌病人,多数术前合并营养不良,血清清蛋白降低,术后近远期并发症发生率明显升高,本研究中5例术后出现吻合口瘘及1例十二指肠残端瘘,其中4例术前低PNI。所以低PNI病人中位生存时间低于高PNI病人。

有研究^[15-16]显示,不同BMI胃癌病人的预后存在差异,但结果并不统一。目前国内外主流观点认

为BMI是胃癌病人的独立预后因素,中位生存时间与BMI呈正相关。日本学者Tokunaga等^[17]通过预后对比分析首次提出高BMI是日本胃癌病人的独立预后因素,特别是对早期胃癌病人高BMI提示预后更好。这与李博斐^[15]和Chen等^[18]的研究结果相一致。李伟学等^[19]报道指出随着年龄的增长,食管胃结合部腺癌发生比例有一定程度的增加。Xu等^[20]通过研究证实术前BMI是食管胃结合部腺癌的独立预后因素,特别是对于女性、分化良好的病人,BMI可以预示术后生存率,但对于手术后胃癌病人,术前BMI预后意义尚有局限性^[21]。另有报道BMI过高增加了机体患食管胃结合部腺癌的风险,同时也增加了胃癌根治手术操作的难度与围手术期并发症的发生风险,但并不影响远期手术效果。本研究15例病人术后发生切口感染,其中11例病人术前高BMI,提示高BMI病人术后更容易发生切口感染。单因素分析表明低BMI组病人中位生存时间比高BMI组中位时间长,多因素分析未重复此结果,与部分学者研究结果一致。另外,研究还发现BMI与病人年龄及CEA相关,可能随着年龄增长,机体新陈代谢减慢,易导致BMI降低的发生。关于BMI与CEA的关系,目前由于研究比较匮乏,缺少基础研究的支持,关于其发生的机制尚不明瞭,有待于进一步研究。

综上所述,PNI可以作为预测胃癌病人预后的指标,其可靠、经济、快捷,且伦理学要求不高,易被病人所接受,适合在基层医院实施推广。但影响胃癌病人预后的因素众多,受限于样本量小、资料相对不足、研究偏倚等因素,更高质量的大样本量多中心的随机对照研究仍是未来研究的方向。

参考文献

- [1] WAGNER AD, GROTHE W, HAERTING J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2903-2909.
- [2] PASINI F, FRACCON AP, DE MG. The role of chemotherapy in metastatic gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(10): 3543-3554.
- [3] 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/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2011, 3(4): 246-250. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2011.04.011.
- [4] 鲁明典, 李永翔. 785例胃癌根治术后预后的多因素分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(11): 1654-1657.
- [5] RAHBARI NN, AIGNER M, THORLUND K, et al. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1714-1726.
- [6] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
- [7] LOWES LE, HEDLEY BD, KEENEY M, et al. User-defined protein marker assay development for characterization of circulating tumor cells using the CellSearch® system [J]. *Cytometry Part A*, 2012, 81(11): 983-995.
- [8] 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): 170-176.
- [9] SHIBUTINI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. The prognostic significance of the postoperative prognostic nutrition index in patients with colorectal cancers [J]. *BMC cancer*, 2015, 15(1): 521.
- [10] 张明, 朱信强, 丁闯, 等. 结直肠癌患者术后预后营养指数在预后评估中的应用 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2017, 31(2): 131-136.
- [11] SUN KY, XU JB, CHEN SL, et al. Novel immunological and nutritional-based prognostic index for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5961-5971.
- [12] GUPTA D, LIS CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature [J]. *Nutr J*, 2010, 9: 69.
- [13] 陈博, 徐阿曼, 胡孔旺, 等. 围手术期消化道肿瘤患者营养风险与营养支持情况分析 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(2): 271-274.
- [14] 王昌平, 陈德, 黄小明. 恶性肿瘤患者营养不良发生率调查及诊断指标探讨 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(12): 2273-2276.
- [15] 李博斐. 低体重指数是胃癌患者的不良预后因素——基于2029例中国单中心大样本的研究 [J]. *临床与病理杂志*, 2015(z1): 32-33.
- [16] LEE HH, PARK JM, SONG KY, et al. Survival impact of postoperative body mass index in gastric cancer patients undergoing gastrectomy [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52(1): 129-137.
- [17] TOKUNAGA M, HIKI N, FUKUNAGA T, et al. Better 5-year survival rate following curative gastrectomy in overweight patients. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(12): 3245-3251.
- [18] CHEN HN, CHEN XZ, ZHANG WH, et al. The Impact of Body Mass Index on the Surgical Outcomes of Patients With Gastric Cancer: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1769. DOI: 10.1097/MD.0000000000001769.
- [19] 李伟学, 曾涛, 田宋君. 食管胃结合部腺癌患者的手术方案研究 [J]. *安徽医药*, 2015, 19(10): 1948-1950.
- [20] ZHANG L, SU Y, CHEN Z, et al. The prognostic value of preoperative inflammation-based prognostic scores and nutritional status for overall survival in resected patients with nonmetastatic Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30): e7647. DOI: 10.1097/MD.0000000000007647.
- [21] HUANG L, WEI ZJ, LI TJ, et al. Prospective appraisal of preoperative body mass index in D2-resected patients with non-metastatic gastric carcinoma and Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: results from a large-scale cohort [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68165-68179. DOI: 10.18632/oncotarget.19251.

(收稿日期: 2018-01-05, 修回日期: 2019-01-12)