

引用本文:陆通,刘浩楠,吴克俭.晚期肺癌炎症指数与胃癌病理特征的相关性分析[J].安徽医药,2023,27(5): 928-931.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.05.017.

◇临床医学◇



晚期肺癌炎症指数与胃癌病理特征的相关性分析

陆通^a,刘浩楠^b,吴克俭^a

作者单位:徐州医科大学附属医院,^a消化内科,^b肿瘤内科,江苏 徐州 221002

通信作者:吴克俭,男,主任医师,研究方向为消化道肿瘤的基础与临床,Email:laomik2002@163.com

基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(LGY2020006)

摘要: **目的** 探讨晚期肺癌炎症指数(ALI)与胃癌病理特征的相关性。**方法** 2018年9月至2020年5月在徐州医科大学附属医院普外科行胃癌根治术的胃癌病人280例作为胃癌组,其中再按ALI水平分为ALI降低组及ALI升高组。以徐州医科大学附属医院体检中心的100名健康人群为对照组,比较胃癌组与对照组ALI、ALI降低组与ALI升高组肿瘤浸润程度、淋巴结转移情况和TNM分期,分析这些指标与ALI之间的相关性。**结果** 胃癌组ALI水平明显低于对照组[39.17(25.98,59.93)比66.06(51.99,82.98), $P<0.05$];ALI降低组与ALI升高组比较,肿瘤最大径更大[108(74.5%)例比37(25.5%)例]、浸润更深、淋巴结转移数目更多[128(74.4%)例比44(25.6%)例]、TNM分期更晚($P<0.05$);但在肿瘤分化程度上差异无统计学意义($P>0.05$)。胃癌组ALI升高预示肿瘤处于I期,浸润深度为T1的可能性大,即胃癌病人ALI升高表明肿瘤处于早期。**结论** 在胃癌病人中,ALI数值越低,提示肿瘤浸润越深、淋巴结转移越多、肿瘤长径越大及TNM分期越晚,预后越差。

关键词: 胃肿瘤; 晚期肺癌炎症指数; TNM分期; 早期预测

Correlation analysis of inflammatory index of advanced lung cancer and pathological characteristics of gastric cancer

LU Tong^a, LIU Haonan^b, WU Kejian^a

Author Affiliation:^aDepartment of Gastroenterology, ^bDepartment of Medical Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the advanced lung cancer inflammation index (ALI) and the pathological features of gastric cancer. **Methods** Two hundred and eighty patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy in general surgery of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2018 to May 2020 were taken as gastric cancer group, and 100 healthy people in physical examination center of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were taken as control group. The differences of ALI ($ALI=BMI \times ALB / NLR$) between gastric cancer group and healthy people group, as well as the degree of tumor invasion, lymph node metastasis and TNM stage were compared, and the correlation between these indexes and ALI was analyzed. **Results** Compared with the control group, the gastric cancer group decreased significantly [39.17 (25.98, 59.93) vs. 66.06 (51.99, 82.98), $P<0.05$]. Compared with patients with elevated ALI, patients with reduced ALI had larger tumor diameter [108 (74.5%) vs. 37 (25.5%)], deeper invasion, more lymph node metastasis [128 (74.4%) vs. 44 (25.6%)] and later TNM stage ($P<0.05$). But there was no significant difference in the degree of tumor differentiation ($P>0.05$). The increase of ALI in gastric cancer group indicated that the tumor was in stage I, and the possibility of invasion depth was high, that is, the increase of ALI in gastric cancer patients indicated that the tumor was in the early stage. **Conclusion** In patients with gastric cancer, the lower the ALI value, the deeper the tumor invasion, the more lymph node metastasis, the larger the tumor diameter and the later TNM stage, the worse the prognosis.

Key words: Stomach neoplasms; The advanced lung cancer inflammation index; Tumor TNM staging; Early prediction

炎症在癌症中的作用被越来越多的研究证实^[1-2],血液中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是一种炎性标志物,在研究中越来越被重视,NLR值越高,往往提示病人存在强烈的炎症反应,与胃癌、结肠癌等预后相关。全身炎症反应引起癌症病人恶病质,其中肌肉减少是恶病质的重要部分。体质量指数(body mass in-

dex, BMI)反映了机体营养状况,已被报道和肌肉减少症密切相关,短期内BMI的中高度变化与癌症病人的预后相关^[3-4]。血清白蛋白(ALB)反映了营养状况,也已被证明与包括胃癌在内的许多癌症的预后不良有关^[5-7]。晚期肺癌炎症指数(the advanced lung cancer inflammation index, ALI)由BMI、ALB和NLR组成,即($ALI=BMI \times ALB / NLR$),首次被提出

时,被用以预测新诊断的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)病人的生存结果^[8],目前已证实为预测多种癌症如肺癌、结直肠癌等预后的有效指标^[9-11],但国内尚无ALI与胃癌预后关系的相关报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年9月至2020年5月在徐州医科大学附属医院普外科行胃癌根治术的胃癌病人280例作为胃癌组,男199例,女81例,年龄(62.38±0.68)岁。以徐州医科大学附属医院体检中心体检的100名健康人群为对照组,男68例,女32例,年龄(60.79±0.69)岁。

本研究数据的使用已获得病人或其近亲属及健康体检者本人的知情同意。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①初诊为胃癌并行胃癌根治性切除术,术后病理证实为胃癌;②血液指标来源于术前1周内留取的血液标本。

1.2.2 排除标准 ①术前行新辅助放疗和化疗;②兼并有其余恶性肿瘤或既往有恶性肿瘤病史,合并糖尿病、甲亢等影响体重疾病;③术前存在脏器感染影响血象指标;④近期有输血、输注白蛋白及活动性出血;⑤术前1个月内应用激素、升白细胞药或免疫抑制剂。

1.3 方法

1.3.1 资料采集 肿瘤最大径、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和TNM分期等。受试者术前1周内测得的体重、身高,禁食12 h后于次晨空腹抽取静脉血,检测血常规、生化。

1.3.2 分组依据 280例胃癌病人外周血ALI为39.50(27.36, 64.18),100例健康病人ALI为65.42(50.98, 84.41)。将ALI<46.18的胃癌病人定义为ALI降低组,而ALI>46.18的病人定义为ALI升高组。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0对数据进行统计分析。计量资料中符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(第25、第75百分位数),

即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组和对照组相关指标比较 两组病人性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。胃癌组ALI水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 胃癌病人ALI与临床病理资料的关系 与ALI升高组比较,ALI降低组肿瘤最大径更大,淋巴结转移数目较多,TNM分期更晚,浸润深度更深,均差异有统计学意义($P<0.05$)。两组分化程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。值得注意的是,肿瘤TNM分期Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期较Ⅰ期ALI明显降低,但Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期间ALI差异无统计学意义,浸润程度上,T2、T3、T4较T1期明显降低,但T2、T3、T4之间ALI差异无统计学意义。见表2。

2.3 NLR、ALB与胃癌分级、分期关系和验证 胃癌组高ALI提示胃癌处于Ⅰ期、浸润深度处于T1,其融合的实验室检查项目:NLR、ALB是否存在相同的预测作用?如单一测算NLR或ALB水平即可得到相同结果,那么ALI则显多余,于是,我们将纳入胃癌病人的NLR、ALB对于分级、分期的意义也进行了统计。通过统计分析发现,虽然ALB对于分期、分级有意义,但NLR则无明显意义。但是仅显示了Ⅰ期较Ⅱ、Ⅲ期ALB升高有意义,但与Ⅳ期比较无意义;T1与T3、T4比较ALB升高有意义,但与T2相比无意义。见表3。

2.4 胃癌组ALI临界值的确定 ROC曲线分析显示,ALI的曲线下面积是0.70,95%置信区间为(0.63, 0.77),截断值为0.34,对应的ALI值为37.53,对应灵敏度77.6%,特异度56.4%。

3 讨论

有关研究表明,NLR可作为一项癌症的预后生物标志物,并且高NLR与多种肿瘤(包括结直肠癌、胃癌)不良临床结果之间存在显著相关性^[12-14]。NLR能直接反映宿主的全身炎症反应,而且在外周血中很容易测量。研究表明,炎症反应在肿瘤的发

表1 胃癌组和对照组相关指标比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	ALB/ [g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	BMI/ [kg/m ² , $M(P_{25}, P_{75})$]	NLR/ $M(P_{25}, P_{75})$	ALI/ $M(P_{25}, P_{75})$
对照组	100	68/32	60.79±0.69	45.40(43.40, 48.78)	24.29(21.66, 26.80)	1.71(1.38, 2.09)	66.06(51.99, 82.98)
胃癌组	280	199/81	62.38±0.68	41.00(38.30, 43.60)	22.44(20.25, 24.43)	2.38(1.58, 3.36)	39.17(25.98, 59.93)
$Z(\chi^2)[t]$ 值		(0.33)	[1.64]	-9.55	-4.34	-5.92	-8.12
P 值		0.564	0.101	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:ALB为血浆白蛋白,BMI为体质量指数,NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值,ALI为晚期肺癌炎症指数。

表2 胃癌病人晚期肺癌炎症指数(ALI)与临床病理资料的关系/例(%)				
临床病理特征	低 ALI 组 (n=191)	高 ALI 组 (n=89)	$\chi^2(Z)$ 值	P 值
性别			0.85	0.357
男	139(69.8)	60(20.2)		
女	52(64.2)	29(35.8)		
年龄			0.14	0.709
<65 岁	92(67.2)	45(32.8)		
≥65 岁	99(69.2)	44(30.8)		
肿瘤最大径			5.07	0.024
<4 cm	83(61.9)	51(38.1)		
≥4 cm	108(74.5)	37(25.5)		
淋巴结转移			7.92	0.005
转移	128(74.4)	44(25.6)		
无转移	63(58.3)	45(41.7)		
肿瘤分期			0.20	0.658
低分化	139(67.5)	67(32.9)		
中分化及高分化	52(70.3)	22(29.7)		
肿瘤 TNM 分期			(-4.37)	<0.001
I	36(48.5)	40(51.5)		
II	52(75.5)	20(24.5)		
III	88(78.0)	27(22.0)		
IV	15(88.2)	2(11.8)		
肿瘤 T 分期			(-4.05)	<0.001
T1	23(41.8)	34(58.2)		
T2	29(73.5)	13(26.5)		
T3	76(79.5)	22(20.5)		
T4	63(79.1)	20(20.9)		

展过程中起着关键作用,如侵袭和转移,并且会影响癌症治疗的效果。癌细胞可以通过产生免疫细胞因子,如白细胞介素-10(IL-10)和转化生长因子 β 来降低淋巴细胞功能^[15]。除此之外,癌细胞还可以通过产生髓系生长因子,刺激中性粒细胞增殖。中性粒细胞释放弹性蛋白酶直接刺激肿瘤细胞增殖,表达诱导型一氧化氮合酶(NOS2),抑制肿瘤免疫反应并促进肿瘤细胞免疫逃逸。而且中性粒细胞参

与细胞外基质(ECM)的重塑,通过产生基质金属蛋白酶9(MMP9)激活血管内皮生长因子A(VEGFA)来诱导肿瘤血管生成^[16]。大量中性粒细胞持续产生活性氧、活性氮造成上皮细胞损伤和诱导其向肿瘤细胞的转化,在长期的损伤和修复过程中,突变逐渐累积直至癌变^[17]。

癌症发展过程必然伴随机体营养水平降低,原发肿瘤直接引起营养素的消耗、全身炎症反应与肌肉减少密切相关^[18],尽管胃肠道肿瘤可能会引起病人纳差,慢性吞咽困难,但从负能量平衡角度不能充分解释骨骼肌的丢失。研究表明,营养不足的程度与肌肉消瘦程度无明显关联^[19],这排除了饮食因素在综合营养指标评价胃癌病理特征及预后中的干扰。BMI作为一项营养指标,近年来已经成为评价“少肌症”指标的组成部分,并在评价肿瘤预后中起到一定作用^[20]。ALB是一项常见的营养指标,胃癌病人白蛋白减少能直接反映机体慢性消耗状态,其减少的程度与癌症进展呈现正相关。

既往研究证实,NLR、BMI与包括胃癌、结肠癌在内的多种癌症预后相关,并且NLR能够独立预测手术切除胃癌病人术后生存率^[21-22]。我们综合炎症与营养指标,使用ALI对胃癌病人进行评估,结果表明,胃癌病人ALI明显低于对照组病人,原因在于肿瘤病人机体处于持续炎症反应和高消耗状态;低ALI组病人在胃癌大小、淋巴结转移、浸润深度、TNM分期方面与高ALI组胃癌病人比较均差异有统计学意义,在分化程度上差异无统计学意义,提示胃癌病人ALI越低,肿瘤长径越大、浸润深度更深、TNM分期越晚、淋巴结转移数目越多,这可能是随着肿瘤进展,中性粒细胞数目越来越多,增多的中性粒细胞不仅使全身炎症反应增强,而且释放一氧化氮合酶(iNOS)或精氨酸酶1(ARG1)抑制淋巴细胞功能^[23];同时肿瘤不断进展推动肌肉蛋白、脂肪溶解加速,使机体处于慢性高消耗状态,营养指标逐渐下降。

表3 胃癌病人中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血浆白蛋白(ALB)与分期、分级的关系/例(%)							
临床病理特征	高 NLR 组(n=249)	低 NLR 组(n=31)	Z 值	P 值	低 ALB 组(n=131)	高 ALB 组(n=149)	P 值
肿瘤 TNM 分期			-0.01	0.994			0.001
I	70(92.1)	6(7.9)			16(21.1)	60(78.9)	
II	61(84.7)	11(15.3)			46(63.9)	26(36.1)	
III	101(87.8)	14(12.2)			61(53.0)	54(47.0)	
IV	17(100)	0(0.0)			8(47.1)	9(52.9)	
肿瘤 T 分期			-0.55	0.585			<0.001
T1	55(96.5)	2(3.5)			10(17.5)	47(82.5)	
T2	36(85.7)	6(14.3)			16(38.1)	26(61.9)	
T3	82(83.7)	16(16.3)			62(63.3)	36(36.7)	
T4	76(91.6)	7(8.4)			43(51.8)	40(48.2)	

但更重要的是,我们还发现了Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期较Ⅰ期ALI明显降低,浸润程度上,T2、T3、T4较T1期明显降低,而Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期之间ALI无明显差异,T2、T3、T4之间ALI无明显差异。这是NLR和ALB不具有的。由于不同分期胃癌治疗策略不同,所以我们进一步用ROC曲线判断ALI对于Ⅰ期的诊断效能,测算出临界值为37.53,灵敏度77.6%,特异度56.4%,即ALI>37.53提示肿瘤Ⅰ期可能性大,希望能为治疗方式的选择提供一些参考。但进一步应用到早癌筛查最大的问题在于ALI无明显特异性,需要与CEA、CA19-9等经典肿瘤指标或其他对胃癌特异性高指标联合检测。

以上结果表明在胃癌早期阶段,炎症、营养水平已经出现变化,单一炎症、营养指标尚不能有效反应胃癌早期阶段,但联合炎症、营养指标的ALI在胃癌早期阶段却可以发出信号。同时,ALI进行性下降预示着全身炎症反应增强、营养状态下降,机体抗肿瘤能力随之减弱,最终导致预后变差。但本研究是针对胃癌病人的一项回顾性研究,不能完全排除某些偏移的可能。

参考文献

- [1] MAMAN S, WITZ IP. A history of exploring cancer in context[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(6): 359-376.
- [2] SHALAPOUR S, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3347-3355.
- [3] TAGHIZADEH N, BOEZEN HM, SCHOUTEN JP, et al. BMI and lifetime changes in BMI and cancer mortality risk [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0125261. DOI: 10.1371/journal.pone.0125261.
- [4] LEE JH, PARK B, JOO J, et al. Body mass index and mortality in patients with gastric cancer: a large cohort study [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(6): 913-924.
- [5] KUDOU K, SAEKI H, NAKASHIMA Y, et al. C-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of esophagogastric junction and upper gastric cancer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(2): 355-363.
- [6] EGENVALL M, MÖRNER M, MARTLING A, et al. Prediction of outcome after curative surgery for colorectal cancer: preoperative haemoglobin, C-reactive protein and albumin [J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20(1): 26-34.
- [7] LIN JX, LIN JP, XIE JW, et al. Prognostic importance of the preoperative modified systemic inflammation score for patients with gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2): 403-412.
- [8] MANDALIYA H, JONES M, OLDMEADOW C. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI) [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 886-894.
- [9] HUA X, CHEN J, WU Y, et al. Prognostic role of the advanced lung cancer inflammation index in cancer patients: a meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 177.
- [10] ZHANG Y, CHEN B. Prognostic value of the advanced lung cancer inflammation index in patients with lung cancer: a meta-analysis [J/OL]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 2513026. DOI: 10.1155/2019/2513026.
- [11] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. The prognostic significance of the advanced lung cancer inflammation index in patients with unresectable metastatic colorectal cancer: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 241.
- [12] MATTILA N, SEPPÄNEN H, MUSTONEN H, et al. Preoperative biomarker panel, including fibrinogen and FVⅢ, improves diagnostic accuracy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(8): 1267-1275.
- [13] CAMPELLO E, ILICH A, SIMIONI P, et al. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(5): 359-371.
- [14] WANG G, ZHANG HH, JIAO HB. Clinical significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio on the prognosis of patients for gastric cancer [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2017, 25(24): 4014-4017.
- [15] 李丽, 何正光, 赵勇, 等. 血清中性粒细胞/淋巴细胞比值、可溶性髓系细胞触发受体1、降钙素原预测老年重症肺炎死亡风险的价值 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(12): 2431-2435.
- [16] 陆智芸, 许水森, 农应全. 重组人干扰素 γ 对变应性鼻炎大鼠Toll样受体4/核因子- κ B信号通路及血清炎症因子的影响 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(11): 2126-2130.
- [17] ANTONIO N, BØNNELYKKE-BEHRNDTZ ML, WARD LC, et al. The wound inflammatory response exacerbates growth of preneoplastic cells and progression to cancer [J]. *EMBO J*, 2015, 34(17): 2219-2236.
- [18] FELICIANO E, KROENKE CH, MEYERHARDT JA, et al. Association of systemic inflammation and sarcopenia with survival in nonmetastatic colorectal cancer: results from the C SCANS study [J/OL]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(12): e172319. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2319.
- [19] DENG HF, YUE LX, WANG NN. Mitochondrial iron overload-mediated inhibition of Nrf2-HO-1/GPX4 assisted ALI-induced nephrotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 624529. DOI: 10.3389/fphar.2020.624529.
- [20] KIM HT, KIM HJ, AHN HY, et al. An analysis of age-related loss of skeletal muscle mass and its significance on osteoarthritis in a Korean population [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(3): 585-593.
- [21] 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.
- [22] INAMOTO S, KAWADA K, OKAMURA R, et al. Prognostic impact of the combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and Glasgow prognostic score in colorectal cancer: a retrospective cohort study [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(7): 1303-1315.
- [23] KUMAR V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1722.

(收稿日期: 2022-02-20, 修回日期: 2022-03-26)