

引用本文:崔婧雯,李袁飞.肿瘤免疫评分联合中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值对结肠癌术后预后的价值研究[J].安徽医药,2024,28(7):1381-1387.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.024.

◇临床医学◇



## 肿瘤免疫评分联合中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值对结肠癌术后预后的价值研究

崔婧雯,李袁飞

作者单位:山西医科大学第一医院肿瘤科,山西 太原 030001

通信作者:李袁飞,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为消化道肿瘤,Email:liyflinda@163.com

基金项目:山西省省筹资金资助回国留学人员科研项目(2020-171);山西省人社厅留学办科研活动择优资助项目(1176)

**摘要** **目的** 探究免疫评分(IS)单独及联合外周血炎症标志物对结肠癌病人术后预后的预测价值。**方法** 以2013年1月至2019年12月在山西医科大学第一医院接受结肠癌根治术81例为研究对象,进行为期5年的跟踪随访。收集病人所有的临床病理资料,并通过免疫组化对所有病人术后病理标本进行免疫评分。行 $\chi^2$ 检验、Kaplan-Meier生存分析、Cox回归、构建列线图(nomogram)模型和时间依赖的受试者操作特征曲线(tROC曲线)等分析比较临床病理因素、免疫评分、外周血炎症标志物等与病人总生存期(OS)和无病生存期(DFS)的关系。**结果** 生存分析结果显示,高免疫评分水平与病人的TNM分期(38例I~II期,43例III~IV期, $P=0.006$ )、术前糖类抗原199(64例CA199 $\leq 35$   $\mu\text{g/L}$ ,17例CA199 $> 35$   $\mu\text{g/L}$ , $P=0.038$ )有关。免疫评分( $IS \geq 3$ 比 $IS < 3$ )、中性粒细胞与淋巴细胞比值( $NLR \leq 2.82$ 比 $NLR > 2.82$ )、血小板与淋巴细胞比值( $PLR \leq 113.15$ 比 $PLR > 113.15$ )、术前糖类抗原199(CA199)(CA199 $\leq 35$   $\mu\text{g/L}$ 比CA199 $> 35$   $\mu\text{g/L}$ )是病人的独立预后因素。将有预后价值的变量整合,建立OS和DFS的列线图预测模型,模型C指数为0.79和0.76,校准曲线均表现出良好的一致性。tROC曲线也证明了该列线图模型预测结肠癌术后的预后价值高于单一指标和传统的TNM分期系统,其曲线下面积(AUC)分别为0.88(3年OS)、0.85(5年OS)、0.84(3年DFS)、0.82(5年DFS)。**结论** 免疫评分联合NLR、PLR、CA199对结肠癌病人术后预后具有较高的预测价值,可为结肠癌预后判断及治疗方案的选择提供依据,值得临床推广应用。

**关键词** 结肠肿瘤; 肿瘤免疫评分; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 预后

### Postoperative prognosis value of tumor immunoscore and NLR, PLR of colon cancer

CUI Jingwen, LI Yuanfei

Author Affiliation: Department of Oncology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

**Abstract** **Objective** To explore the predictive value of immunoscore (IS) alone or in combination with peripheral inflammatory markers for postoperative prognosis of patients with colon cancer. **Methods** 81 cases of colon cancer, who underwent radical resection in The First Hospital of Shanxi Medical University from January 2013 to December 2019, were selected as research objects and followed up for 5 years after surgery. The clinicopathological data of all patients were collected, and immunohistochemistry (IHC) was used to calculate the IS of postoperative pathological specimens. Chi-square test, Kaplan-Meier estimates, Cox proportional hazard regression analyses, nomogram model and time-dependent receiver operating characteristic (tROC) curve were performed to analyse the correlation between clinicopathological features, IS, peripheral inflammatory markers and overall survival (OS) and disease free survival (DFS) of patients. **Results** Survival analysis results showed that high IS was related with TNM staging (38 cases of Stage I - II, 43 cases of Stage III - IV,  $P=0.006$ ) and preoperative carbohydrate antigen 199 (CA 199) (CA 199 of 64 cases  $\leq 35$   $\mu\text{g/L}$ , CA 199 of 17 cases  $> 35$   $\mu\text{g/L}$ ,  $P=0.038$ ). IS ( $IS \geq 3$  vs.  $IS < 3$ ), neutrophil to lymphocyte ratio ( $NLR \leq 2.82$  vs.  $NLR > 2.82$ ), platelet to lymphocyte ratio ( $PLR \leq 113.15$  vs.  $PLR > 113.15$ ) and CA 199 (CA 199  $\leq 35$   $\mu\text{g/L}$  vs. CA 199  $> 35$   $\mu\text{g/L}$ ) were independent prognostic factors for patients. The above parameters with prognostic value were integrated to construct the nomogram for OS and DFS. The concordance indexes (C-index) of the nomogram were 0.79 and 0.76, and calibration curves displayed high accordance with actual observed values. tROC also confirmed that the nomogram had higher significance in predicting the prognostic value than a single marker or traditional TNM staging, with AUC values of 0.88 (3-year OS), 0.85 (5-year OS), 0.84 (3-year DFS), and 0.82 (5-year DFS). **Conclusion** Tumor immunoscore in combination with NLR, PLR, and CA 199 has a high predictive value for the prognosis of patients with colon cancer, which can provide support for the prognostic evaluation and clinical treatment and is worthy of application in clinical practice.

**Keywords** Colonic neoplasms; Tumor immunoscore; Neutrophil-to-lymphocyte(NLR); Platelet-to-lymphocyte(PLR); Prognosis

结肠癌是世界上常见的消化道恶性肿瘤之一,虽然诊断和治疗技术有了很大的进步,但是病死率仍较高<sup>[1]</sup>。目前美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟(AJCC/UICC)的TNM分期系统是结肠癌病人预后分层和判断术后是否需要辅助治疗的主要参考依据,但是在临床实践中同一分期的病人预后仍存在不同,甚至部分分期较早的病人可能比分期较晚的病人预后差,因此TNM分期系统具有一定的局限性<sup>[2]</sup>。可能其只考虑到肿瘤本身,没有考虑到肿瘤微环境(TME)和免疫系统的成分以及肿瘤疾病所激发的宿主整体免疫状态<sup>[2-3]</sup>。

研究发现原位免疫反应与病人的预后密切相关<sup>[4]</sup>。“免疫环境”主要指不同肿瘤区域内的适应性免疫细胞的类型、功能定位、密度和位置,被认为是病人临床结局的主要决定因素<sup>[4-5]</sup>。免疫评分(IS)是通过量化肿瘤中心(CT)和肿瘤侵袭边缘(IM)的分化抗原(CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>)的T淋巴细胞来评估病人的临床结果<sup>[2]</sup>,其首先在结肠癌中进行了评估。在SITC(癌症免疫治疗协会)支持下成立的免疫评分工作组在一项大型前瞻性临床研究证实了免疫评分对结肠癌病人的预后价值优于TNM分期系统以及微卫星不稳定(MSI)状态等其他已知的预后因素<sup>[6]</sup>,并在之后的多项相关研究中得到证实<sup>[7-8]</sup>。但国内罕有相关研究,本研究以期弥补这一领域的不足。另外,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)等反应病人整体免疫状态的外周血炎症标志物对结肠癌病人预后的影响已多次被报道,因此我们在此综合讨论免疫评分、TNM分期、NLR、PLR和其他临床病理参数对预后的影响,全面评估肿瘤病人的免疫状态,补充传统TNM分期的预后意义,以期指导个体化的临床决策,更加精准地改善结肠癌病人的预后。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性收集2013年1月至2019年12月在山西医科大学第一医院接受根治术并由术后病理确诊为结肠癌的病人的临床资料,包括:年龄、性别、肿瘤部位、分型、肿瘤长径、分类、术后病理分期、术后辅助治疗情况,以及术前一周内的外周血指标、肿瘤标志物等。对病人按照入组排除标准进行筛选,最后共81例病人纳入本研究中,其中Ⅰ期6例,Ⅱ期32例,Ⅲ期37例,Ⅳ期6例(Ⅳ期均为结肠癌肝转移的病人,同时进行了结肠癌原发灶和肝转移灶R0手术切除)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或其近亲属对研究方案签署知情同意书。入组标准:(1)病史、病理资料、手术病理标本完整;(2)术后病理类型为结肠

癌;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤;(2)合并免疫系统、血液系统疾病或者感染性疾病;(3)有心肝肾肺功能不全或者全身严重疾病;(4)术前接受过放化疗等新辅助抗肿瘤治疗;(5)术后失访者。

**1.2 随访** 病人的随访信息通过电话联系或者门诊复查以及再次住院情况获得。共随访60个月,随访结束时间为2020年10月(2017年10月至2019年12月收治的病人均死亡或失访)。总生存期(OS)、无病生存期(DFS)是本研究的终点事件。病人从手术开始到任何原因导致死亡的时间或末次随访时间定义为OS<sup>[6]</sup>。病人从手术开始到首次观察到疾病复发或因任何原因导致死亡的时间定义为DFS<sup>[6]</sup>。生存时间以月为单位计算。

## 1.3 方法

**1.3.1 主要试剂** 兔抗人CD3<sup>+</sup>单克隆抗体(即用型,货号ZA-0503,克隆号EP41)、兔抗人CD8<sup>+</sup>单克隆抗体(即用型,货号ZA-0508,克隆号SP16)、酶标山羊抗兔/鼠IgG聚合物(通用型二抗,PV6000)购自北京中杉金桥生物技术有限公司,DAB染色液(聚合物法,编号GK600510),购自上海基因科技有限公司。

**1.3.2 实验步骤** 收集所有符合入选标准病人的HE染色切片,请病理科专业医师对HE染色片重新阅片,挑选同时包含CT和IM区域的含免疫细胞数最多的切片<sup>[2,9]</sup>,并将癌旁正常组织作为阳性自身对照,从库存中找其相对应的经福尔马林固定、石蜡包埋的组织块,准备下一步免疫组化实验。CT和IM区域的划分:根据相关研究<sup>[2,10]</sup>中提出的标准,CT区域为癌巢,IM区域为前进的肿瘤边缘和正常组织之间的区域两侧500 μm的距离;癌旁正常组织:距结肠癌病灶2 cm之内的正常组织<sup>[2]</sup>。

免疫组化步骤:①将组织切片经二甲苯1、二甲苯2和梯度乙醇(100%、100%、90%和80%乙醇)脱蜡水化;②用pH=6.0枸橼酸盐(CD8<sup>+</sup>)或pH=8.0 EDTA(CD3<sup>+</sup>)抗原修复液高压热修复2 min,室温冷却,磷酸盐缓冲盐溶液(PBS)冲洗;③以3%过氧化氢避光处理15 min,以消除内源性过氧化物酶,PBS冲洗;④滴加一抗,在37 °C温箱孵育1 h,复温20 min,PBS冲洗;⑤滴加二抗,在37 °C温箱中孵育20 min,PBS冲洗;⑥DAB显色剂显色5~10 min,显微镜下观察染色情况,自来水终止,苏木精复染、梯度乙醇脱水及封片,最后用Scanscope SC数字病理扫描系统观察并采图。

结果判读:在双盲情况下,由年资较高的病理科医生阅片,采用文献的判读方法对免疫组化染

色结果进行判读;在光学显微镜下选取CT和IM有代表性的区域,用Scanscope图像分析软件定量CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>的细胞密度(每平方毫米每单位组织表面的平均阳性细胞数)。将免疫细胞密度的中位数作为域值,对每个肿瘤区域(CT和IM)中的CD3<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>给予二元评分(0分为低,1分为高),然后将四个评分分数相加,得到最终的免疫评分<sup>[6]</sup>。

**1.4 统计学方法** 研究数据纳入IBM SPSS 26.0、Graphpad Prism 9.0.2和R 4.1.0软件统计分析,定性资料行 $\chi^2$ 检验和Fisher确切概率法;受试者操作特征曲线(ROC曲线)确定术前NLR、PLR的最佳临界点;Kaplan-Meier法描绘生存曲线,行Log-rank检验;用单因素和多因素Cox比例风险回归模型计算得出与OS和DFS相关的变量。整合所有差异有统计学意义的变量建立联合预测模型的诺模图(nomogram图),以Bootstrap重抽样法对列线图进行内部验证,通过计算一致性指数(C-index)和校准曲线检验该模型与实际观测值之间的一致性。最后通过时间依赖的受试者操作特征(tROC)曲线和计算曲线下面积(AUC)比较列线图联合评分系统和传统TNM分期系统预测预后的能力。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>在结肠癌组织的免疫组化结果** CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>均为细胞的胞膜着色,见图1,2。CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>免疫细胞密度的中位数作为域值,分别为411.12、1 233.41、251.82、865.33个/平方毫米。免疫评分结果见表1,其中, $\geq 3$ 分为高免疫评分, $\leq 2$ 分为低免疫评分,范围为0~4分。

表1 结肠癌81例免疫组化评分结果

组别	免疫评分/分	例数	比例/%	总计/例(%)
低分组	0	17	20.99	49(60.50)
	1	22	27.16	
	2	10	12.35	
高分组	3	11	13.58	
	4	21	25.92	

**2.2 免疫评分和病人临床病理特征之间的关系** 高免疫评分水平与病人的TNM分期( $P=0.006$ )、CA199( $P=0.038$ )有关,而与性别、年龄、部位、分型、分类、NLR、PLR、CEA无关(均 $P>0.05$ ),见表2。

**2.3 免疫评分、NLR、PLR与结肠癌病人预后的关系** Kaplan-Meier曲线表明,与低免疫评分病人相比,高免疫评分病人预后更好,差异有统计学意义( $P<0.001$ ,无论OS或DFS)。术前低NLR、PLR的病

表2 结肠癌81例免疫评分与临床病理参数的关系/例

临床病理特征	例数	免疫评分高分组(n=32)	免疫评分低分组(n=49)	$\chi^2$ 值	P值
性别				0.01	0.928
男	41	16	25		
女	40	16	24		
年龄				<0.01	0.842
$\leq 65$ 岁	37	19	28		
$>65$ 岁	44	13	21		
部位				2.70	0.113
左	34	17	17		
右	47	15	32		
分化				1.24	0.347
高-中分化	69	29	40		
低分化	12	3	9		
分型					0.544 <sup>①</sup>
溃疡型	59	25	34		
隆起型	16	6	10		
浸润型	6	1	5		
分类				1.20	0.328
管状腺癌	70	26	44		
黏液腺癌	11	6	5		
肿瘤长径				0.04	0.842
$\geq 5$ cm	47	19	28		
$<5$ cm	34	13	21		
TNM <sup>8th</sup> 分期				7.44	0.006
I~II期	38	21	17		
III~IV期	43	11	32		
CEA				0.31	0.576
$\leq 5$ $\mu\text{g/L}$	45	19	26		
$>5$ $\mu\text{g/L}$	36	13	23		
CA199				4.30	0.038
$\leq 35$ $\mu\text{g/L}$	64	29	35		
$>35$ $\mu\text{g/L}$	17	3	14		
NLR				0.84	0.359
$\leq 2.82$	43	19	24		
$>2.82$	38	13	25		
PLR				1.06	0.302
$\leq 113.15$	18	9	9		
$>113.15$	63	23	40		

注:CEA为癌胚抗原,CA199为糖类抗原199,NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值,PLR为血小板与淋巴细胞比值。

①为Fisher确切概率法。

人比高NLR、PLR病人有更好的预后(NLR:OS、DFS均 $P<0.001$ ;PLR:OS为 $P=0.013$ ,DFS为 $P=0.021$ )。

**2.4 Cox回归分析结肠癌病人的独立预后(OS和DFS)因素** 单因素Cox回归分析表明:病人年龄 $>65$ 岁、低分化程度、低免疫评分、较晚的TNM分期和高水平的NLR、PLR、CEA、CA199是OS的不良预后因素(均 $P<0.05$ )。同样显著影响DFS的参数为:病

人年龄>65岁、低免疫评分、较晚的TNM分期和高水平的NLR、PLR、CA199(均 $P<0.05$ )。将以上单因素Cox分析中存在显著差异的变量纳入多因素Cox回归分析,显示OS的独立预后因素是病人年龄、免疫评分、NLR、PLR、CA199水平,DFS的独立预后因素是免疫评分、NLR、PLR、CA199水平(均 $P<0.05$ ),而TNM分期并不是病人OS和DFS的独立预后因素,见表3,4。

**2.5 建诺模图预测结肠癌病人的OS和DFS** 将多因素Cox回归中得到的独立危险因素构建预测结肠癌术后预后的诺模图(nomogram模型)。在诺模图中,总分越高,3年和5年的DFS和OS越高。OS和DFS预测模型初始C-index分别为0.80

[95%CI: (0.75, 0.86)]、0.77 [95%CI: (0.70, 0.85)],使用Bootstrap法对模型进行1000次有放回的内部抽样验证,校正后的C-index分别为0.78 [95%CI: (0.72, 0.84)]、0.76 [95%CI: (0.68, 0.83)]。校正前后的C-index相差不大且取值均较高,说明列线图模型预测准确性较高。校准曲线也证实,模型预测3年和5年的OS和DFS与实际观测值之间均有较好的一致性,有良好的精密度和区分度。

**2.6 联合免疫评分和外周血指标与TNM分期预测预后能力的比较** 最后通过tROC曲线比较列线图模型和传统TNM分期系统预测结肠癌病人的预后价值。无论对于病人的OS还是DFS,与TNM分

表3 结肠癌81例术后病人总生存期(OS)的单因素及多因素Cox回归分析

变量	单因素Cox(OS)			多因素Cox(OS)		
	HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值
年龄(≤65岁比>65岁)	2.31	(1.28,4.16)	0.005	2.14	(1.07,4.28)	0.032
性别(男比女)	1.25	(0.69,2.24)	0.461			
部位(左比右)	1.14	(0.63,2.07)	0.671			
分型(溃疡型比隆起型)	1.26	(0.38,3.99)	0.736			
(溃疡型比浸润型)	0.95	(0.25,3.58)	0.940			
分类(管状腺癌比黏液腺癌)	0.70	(0.28,1.77)	0.451			
分化(高-中分化比低分化)	2.16	(1.04,4.50)	0.040	1.64	(0.70,3.86)	0.257
肿瘤长径(≥5 cm比<5 cm)	1.20	(0.67,2.15)	0.547			
TNM <sup>8th</sup> [(I~II)比(III~IV)]	2.98	(1.58,5.63)	0.001	1.57	(0.77,3.21)	0.216
免疫评分(低比高)	3.76	(1.85,7.62)	<0.001	4.10	(1.88,8.97)	<0.001
CEA(≤5 μg/L比>5 μg/L)	1.81	(1.00,3.28)	0.049	1.02	(0.52,1.97)	0.962
CA199(≤35 μg/L比>35 μg/L)	2.73	(1.41,5.27)	0.003	2.25	(1.09,4.61)	0.028
NLR(≤2.82比>2.82)	3.25	(1.76,6.01)	<0.001	2.41	(1.15,5.06)	0.020
PLR(≤113.15比>113.15)	3.05	(1.20,7.73)	0.019	3.09	(1.06,9.04)	0.039

注:CEA为癌胚抗原,CA199为糖类抗原199,NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值,PLR为血小板与淋巴细胞比值,OS为总生存期。

表4 结肠癌81例术后病人DFS的单因素及多因素Cox回归分析

变量	单因素Cox(DFS)			多因素Cox(DFS)		
	HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值
年龄(≤65岁比>65岁)	1.93	(1.07,3.48)	0.028	1.34	(0.70,2.58)	0.395
性别(男比女)	1.16	(0.64,2.08)	0.623			
部位(左比右)	1.06	(0.58,1.92)	0.857			
分型(溃疡型比隆起型)	1.37	(0.42,4.46)	0.602			
(溃疡型比浸润型)	1.05	(0.28,3.95)	0.945			
分类(管状腺癌比黏液腺癌)	0.70	(0.28,1.76)	0.445			
分化(高-中分化比低分化)	2.04	(0.98,4.24)	0.057			
肿瘤长径(≥5 cm比<5 cm)	1.30	(0.72,2.33)	0.387			
TNM <sup>8th</sup> [(I~II)比(III~IV)]	2.82	(1.49,5.31)	0.001	1.57	(0.80,3.09)	0.192
免疫评分(低比高)	3.54	(1.74,7.18)	<0.001	2.94	(1.38,6.23)	0.005
CEA(≤5 μg/L比>5 μg/L)	1.60	(0.89,2.87)	0.119	1.10	(0.58,2.07)	0.778
CA199(≤35 μg/L比>35 μg/L)	2.84	(1.46,5.50)	0.002	2.61	(1.25,5.45)	0.011
NLR(≤2.82比>2.82)	3.26	(1.76,6.04)	<0.001	2.51	(1.22,5.16)	0.013
PLR(≤113.15比>113.15)	2.82	(1.11,17.18)	0.029	3.02	(1.01,9.08)	0.049

注:CEA为癌胚抗原,CA199为糖类抗原199,NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值,PLR为血小板与淋巴细胞比值,DFS为无病生存期。

期系统相比,联合免疫评分和外周血指标的列线图评分系统显示了更高的预后价值[列线图的AUC值:0.85(5年OS)、0.88(3年OS)、0.82(5年DFS)、0.84(3年DFS);TNM分期的AUC值:0.69(5年OS)、0.70(3年OS)、0.68(5年DFS)、0.67(3年DFS)]。

### 3 讨论

免疫评分(IS)是通过量化肿瘤中心和侵袭边缘的原位免疫反应来评估结肠癌病人术后预后的<sup>[2]</sup>。国内关于结肠癌原发灶免疫评分的研究目前只有2篇报道:宋钰等<sup>[11]</sup>对105例结直肠癌同时或异时肝转移切除术的病人进行原发灶免疫评分,初步发现较高的免疫评分与病人3年总生存率有关;随后郭飞等<sup>[12]</sup>对97例结直肠癌病人进行类似的研究也发现免疫评分与3年总生存时间有关并且是预后的独立危险因素。在前人基础上,考虑到结肠癌根治术后的高复发率,而且这些复发转移大都发生在5年之内<sup>[13]</sup>,因此研究5年的预后信息提示更有临床指导价值,于是我们至少随访5年,研究了免疫评分与5年无病生存和总生存期的关系。另外由于上述研究没有与目前广泛应用于肿瘤恶性程度和预后评估的临床病理因素进行预后价值的比较,本研究完善了这部分内容,为结肠癌病人的预后价值判断提供了更多的数据支持。

本研究通过检测结肠癌术后标本肿瘤中心和浸润边缘CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>的表达,发现免疫评分与TNM分期相关( $P=0.006$ ),并且在多种临床病理因素中是结肠癌OS和DFS的独立预后因素,提示结肠癌肿瘤微环境中的免疫状态与病人的预后密切相关。微环境中浸润的淋巴细胞可能通过特异性识别肿瘤抗原,释放各种细胞因子和趋化因子,并分化为不同的淋巴细胞亚群,介导炎症和细胞毒作用杀伤肿瘤细胞,发挥免疫监视的作用,抑制肿瘤的发生、发展和转移<sup>[14-16]</sup>。但是由于免疫评分并未考虑其他类型的免疫细胞在肿瘤进展中的作用,因此需要进一步对其他的免疫组分的深入研究和比较来确定它们的预后意义。此外,除了肿瘤局部免疫反应,全身的炎症反应也与肿瘤病人的生存密切相关。大量研究证实了反映全身炎症状态的外周血指标NLR、PLR与病人生存有关,具有一定的预测预后价值<sup>[17-18]</sup>。NLR、PLR是外周血中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的比值,它代表了机体炎症反应和免疫反应之间的平衡<sup>[18]</sup>。因此本研究综合分析比较了免疫评分、NLR、PLR以及相关临床病理参数包括肿瘤标志物与结肠癌预后的关系。结果表明外周血NLR、PLR与结肠癌病人术后的DFS和OS的关系差

异有统计学意义,与前期其他研究者的结果一致<sup>[17,19]</sup>。这提示外周血中性粒细胞、血小板、淋巴细胞等炎细胞可通过削弱机体的免疫应答能力促进肿瘤进展或者触发肿瘤局部免疫反应区域的形成,诱导肿瘤局部的微环境变化来促进肿瘤发生发展<sup>[20]</sup>。

对于肿瘤标志物,我们发现术前CEA阳性率比CA199阳性率高,提示对于结肠癌病人CEA比CA199敏感性高,有辅助诊断价值,与前期研究一致<sup>[21]</sup>,而对于预后,本研究显示两者都与预后有一定的相关性,但只有CA199是独立预后因子。术前CEA、CA199水平在既往多个研究中被认为与病人预后有关,但两者是否同为结肠癌的独立预后因素存在争议<sup>[22-24]</sup>。本研究结果造成差异的原因可能是纳入的样本量少,病例来源不同和临床病理校正因素的不同;而且由于肿瘤标志物CEA、CA199是由肿瘤细胞合成、释放、反映肿瘤存在的化学物质,因此其浓度与肿瘤病理类型、肿瘤负荷、分期有关;并且在外周血中检测可能受到一些非肿瘤因素如药物、吸烟饮酒史的影响。我们推测可能CA199不易受到这些因素的影响,导致在研究中显示CA199的预后价值高于CEA<sup>[25]</sup>。鉴于单一血清标志物的敏感性和特异性不够充分和可靠,因此综合预后数据或许可以提供关于预后更准确的信息。

因此本研究筛选出免疫评分、NLR、PLR、CA199等影响病人生存的主要因素建立列线图联合预测模型,模型有较好地预测性能,随后绘制的tROC曲线图表明该模型在预测3年和5年无病生存和总生存期比用传统的TNM分期具有更高的预后价值,表明联合多种指标在评估结肠癌术后病人预后方面更为准确和实用。这提示临床中对于低免疫评分、高NLR、PLR、CA199的结肠癌病人,即使TNM分期较早,可能仍须加强对该类病人的密切随访,并尽早开展科学干预和治疗,从而延长病人的OS和DFS。由于本研究样本量偏小且为单中心研究,仅进行了内部验证,缺乏外部数据验证,因此需要扩大样本量并进行多中心外部验证以建立适用性更强、更稳定的模型。

另外研究发现免疫评分相较于NLR、PLR、肿瘤标志物、TNM分期预后价值更高,这提示结肠癌原位的局部适应性免疫反应对结肠癌的复发与转移也同样具有重要作用,而不仅仅是肿瘤本身。结合其他学者的研究<sup>[2,26]</sup>,我们认为免疫环境,即不同肿瘤区域内适应性免疫细胞的类型、密度、位置,可能是结肠癌DFS和OS的最强的预后因子。而外周血

炎症状态和肿瘤标志物虽然检查方便、容易获得,但是易受全身状态和其他因素的影响,故特异性不如肿瘤直接接触的局部微环境。

另外值得关注的是,本研究中的26例Ⅲ期高免疫评分病人中,接受辅助化疗与OS、DFS的改善有关,同样在17例Ⅱ期高免疫评分病人中也有生存率改善的趋势。这可能是由于化疗药物诱导的细胞免疫原性死亡依赖于预先存在的抗肿瘤免疫反应,使得高免疫浸润的病人更可能从辅助化疗中获益<sup>[27]</sup>。提示免疫评分可能有助于评估术后辅助化疗效果,但是由于本研究样本量有限,对于免疫评分与化疗获益人群的关系还需多中心、大样本、前瞻性的研究。

综上所述,本研究结果显示结肠癌术后病人免疫评分与预后密切相关,是接受根治术的结肠癌病人的独立预后危险因素,并可独立于TNM分期对结肠癌病人进行预后风险分层。免疫评分联合NLR、PLR、肿瘤标志物可以提高预测接受根治术后的结肠癌病人预后的能力,可能是对结肠癌TNM分期系统的重要补充。

(本文图1,2见插图7-3)

### 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMAT AI, 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] GALON J, COSTES A, SANCHEZ-CABO F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome [J]. *Science*, 2006, 313 (5795) : 1960-1964.
- [3] REN JZ, XU LF, ZHOU SY, et al. Clinicopathological features combined with immune infiltration could well distinguish outcomes in stage II and stage III colorectal cancer: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 776997. DOI: 10.3389/fonc.2021.776997.
- [4] BRUNI D, ANGELL HK, GALON J. The immune contexture and immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 662-680.
- [5] GUO L, WANG C, QIU X, et al. Colorectal cancer immune infiltrates: significance in patient prognosis and immunotherapeutic efficacy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1052.
- [6] PAGÈS F, MLECNIK B, MARLIOT F, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10135): 2128-2139.
- [7] EMILE JF, JULIÉ C, LE MK, et al. Prospective validation of a lymphocyte infiltration prognostic test in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 16-24.
- [8] PAGÈS F, ANDRÉ T, TAIEB J, et al. Prognostic and predictive value of the immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-RCOR cohort study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7): 921-929.
- [9] PAGÈS F, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early stage colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5944-5951.
- [10] MALKA D, LIÈVRE A, ANDRÉ T, et al. Immune scores in colorectal cancer: where are we? [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 140: 105-118.
- [11] 宋钰, 张琳, 王光辉, 等. 系统炎症反应联合肿瘤免疫评分对结肠直肠癌转移患者术后预后的预测价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(6): 984-988.
- [12] 郭飞, 薛军, 韩磊, 等. Galon免疫评分联合围手术期NRS对结肠直肠癌患者术后预后的预测价值研究 [J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2020, 14(4): 361-365. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2020.04.013.
- [13] CARLSON MARILYN R. Previstage GCC colorectal cancer staging test: a new molecular test to identify lymphnode metastases and provide more accurate information about the stage of patients with colorectal cancer [J]. *Mol Diagn Ther*, 2009, 13(1): 11-14.
- [14] ZHANG Y, RAJPUT A, JIN N, et al. Mechanisms of immunosuppression in colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3850.
- [15] ROELANDS J, KUPPEN PJK, VERMEULEN L, et al. Immunogenomic classification of colorectal cancer and therapeutic implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2229.
- [16] TANG TY, HUANG X, ZHANG G, et al. Advantages of targeting the tumor immune microenvironment over blocking immune checkpoint in cancer immunotherapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 72.
- [17] YAMAMOTO T, KAWADA K, OBAMA K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8002.
- [18] CIOCAN A, CIOCAN RA, AI HAJJAR NAL, et al. Abilities of pre-treatment inflammation ratios as classification or prediction models for patients with colorectal cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 566.
- [19] PARK JW, CHANG HJ, YEO HY, et al. The relationships between systemic cytokine profiles and inflammatory markers in colorectal cancer and the prognostic significance of these parameters [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(4): 610-618.
- [20] BALLERINI P, CONTURSI A, RUNO ABR, et al. Inflammation and cancer: from the development of personalized indicators to novel therapeutic strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 838079. DOI: 10.3389/fphar.2022.838079.
- [21] YANG WL, LUO YS, HU SC, et al. Value of combined detection of serum carcino-embryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and cyclooxygenase-2 in the diagnosis of colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1551-1556.
- [22] MA YF, LU P, LIANG XJ, et al. Models based on dynamic clinicopathological indices for predicting prognosis during the perioperative period for patients with colorectal cancer [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1591-1601.
- [23] 陈蕾, 姜北海, 邸佳柏, 等. CA199在判断CEA正常的中晚期结

- 直肠癌患者预后中的价值[J].中国肿瘤临床,2015,42(15):743-750.
- [24] FIALA O, HOSEK P, SOREJS O, et al. The association of baseline serum tumour markers with outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-EGFR monoclonal antibodies in the first line[J]. J Cancer, 2018, 9(22):4255-4262.
- [25] HUANG Q, ZOU MH, WEI JC, et al. Risk factors for recurrence of radically resected mucinous colorectal adenocarcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13:4777-4790.
- [26] MLECNIK B, BINDEA G, ANGELL HK, et al. Integrative analyses of colorectal cancer show immunoscore is a stronger predictor of patient survival than microsatellite instability [J]. Immunity, 2016, 44(3):698-711.
- [27] WILKINSON K, NG W, ROBERTS TL, et al. Tumour immune microenvironment biomarkers predicting cytotoxic chemotherapy efficacy in colorectal cancer [J]. J Clin Pathol. 2021, 74 (10) : 625-634.
- (收稿日期:2022-10-21,修回日期:2022-12-26)

引用本文:高小娟,张建芳,李媛媛,等.成纤维细胞因子23对急性肾损伤的诊断价值研究[J].安徽医药,2024,28(7):1387-1391.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.025.

◇临床医学◇



## 成纤维细胞因子23对急性肾损伤的诊断价值研究

高小娟<sup>1a</sup>,张建芳<sup>1b</sup>,李媛媛<sup>2</sup>,王乐<sup>3</sup>,赵雪敏<sup>1a</sup>,韩继斌<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>山西医科大学,<sup>a</sup>第一临床医学院,<sup>b</sup>公共卫生学院,山西太原030001;

<sup>2</sup>山西医科大第一医院重症医学科,山西太原030001;

<sup>3</sup>太原市精神病医院医务科,山西太原030045

通信作者:韩继斌,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向为急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤,Email:hanjibin86@foxmail.com

基金项目:山西省应用基础研究项目(201801D221417)

**摘要** **目的** 探究成纤维细胞因子23(FGF23)对急性肾损伤(AKI)的诊断价值。**方法** 选取2022年2—7月山西医科大学第一医院重症医学科收治的105例AKI病人(AKI组)和203例非AKI病人(非AKI组)为研究对象,检测两组病人的血浆FGF23水平,并将AKI组病人根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准分期进行亚组分析;采用Spearman相关性分析法分析FGF23浓度与各指标间的相关性;采用多因素logistic回归分析法分析AKI的危险因素;绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线),计算曲线下面积(AUC),探究血浆FGF23水平对AKI的诊断效能。**结果** 两组病人在年龄、身体质量指数(BMI)方面均差异无统计学意义( $P>0.05$ );与非AKI组病人相比,AKI组的ICU住院时间、总住院时间较高( $P<0.001$ );AKI组病人在急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)、血清肌酐、尿素、血浆FGF23水平[27(20,32)分、179(108.10,293.90) $\mu\text{mol/L}$ 、14.70(9.54,21.22)mmol/L、169.83(164.83,174.83)ng/L]等方面均高于非AKI组[16(12,21)分、61(48.10,77.80) $\mu\text{mol/L}$ 、5.53(4.03,8.05)mmol/L、139.83(124.83,156.50)ng/L]( $P<0.001$ );AKI组的肾小球滤过率、尿量均低于非AKI组( $P<0.001$ );AKI不同分期血浆FGF23水平随分期的递增而逐渐升高( $P<0.05$ ),且1和3期、2和3期组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );Scr浓度、FGF23水平是AKI的独立危险因素;FGF23用于诊断AKI的灵敏度(87.6%)高于Scr,其特异度(90.6%)与Scr相差不大。**结论** FGF23是AKI的独立危险因素,对AKI有较高的诊断价值。

**关键词** 急性肾损伤; 成纤维细胞因子23; 生物标志物; 肾功能; 诊断价值

### Diagnostic value of fibroblast growth factor 23 in acute kidney injury

GAO Xiaojuan<sup>1a</sup>,ZHANG Jianfang<sup>1b</sup>,LI Yuanyuan<sup>2</sup>,WANG Le<sup>3</sup>,ZHAO Xuemin<sup>1a</sup>,HAN Jibin<sup>2</sup>

Author Affiliations:<sup>1a</sup>The First Clinical Medical College, <sup>1b</sup>School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;<sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;<sup>3</sup>Medical Department, Taiyuan Psychiatric Hospital, Taiyuan, Shanxi 030045, China

**Abstract** **Objective** To explore the diagnostic value of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 105 AKI patients (AKI group) and 203 non-AKI patients (non-AKI group) admitted to the Department of Critical Care Medicine of the First Hospital of Shanxi Medical University from February 2022 to July 2022 were selected as the research objects. Plasma FGF23 levels were measured in the two groups, and the AKI patients were divided into subgroups according to Kidney Disease: Improv-