

中性粒/淋巴细胞的比值和预后营养指数 在食管鳞癌患者预后评估的应用

方炎鑫 张仁泉 黄云龙 姚 龙 吴开明

摘要 目的 探究中性粒细胞与淋巴细胞的比率(NLR)和预后营养指数(PNI)是否可作为评估食管鳞癌患者预后的预测指标。方法 该实验回顾性分析食管鳞癌患者118例,随访103例,随访率87.28%。根据术前一周内外周血常规及生化的检测结果将其分为低NLR组(NLR < 2.21)和高NLR组(NLR ≥ 2.21),低PNI组(PNI < 44.56)和高PNI组(PNI ≥ 44.56)。分析NLR、PNI、性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、TNM分期、分化等相关预后因素。采用Kaplan-Meier和Log-rank检验比较生存关系。多因素分析采用Cox比例风险模型。结果 单因素分析结果显示:肿瘤大小(HR = 0.306, 95% CI: 0.140 ~ 0.668, P = 0.003)、分化程度(HR = 0.594, 95% CI: 0.373 ~ 0.948, P = 0.029)、TNM分期(HR = 0.317, 95% CI: 0.194 ~ 0.517, P < 0.001)、NLR(HR = 0.294, 95% CI: 0.182 ~ 0.474, P < 0.001)和PNI(HR = 2.887, 95% CI: 1.821 ~ 4.576, P < 0.001)水平预后比较,差异均有统计学意义。多因素分析结果显示:NLR(HR = 0.562, 95% CI: 0.324 ~ 0.975, P = 0.04)、PNI(HR = 1.877, 95% CI: 1.125 ~ 3.129, P = 0.016)和TNM分期(HR = 0.444, 95% CI: 0.262 ~ 0.753, P = 0.003)是食管鳞癌患者的独立预后因素,NLR ≥ 2.21和(或)PNI < 44.56预示食管癌患者生存期较短。结论 NLR和PNI两者均可较好地预测食管鳞癌患者的预后,是一个简捷有效的术前评估及预后分析指标。

关键词 食管鳞癌;中性粒/淋巴细胞比值;预后营养指数;预后

中图分类号 R 331.125

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2018)08 - 1294 - 05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2018.08.027

随着全球食管癌患者人数逐年增高,其发病率目前位居全球恶性肿瘤第八位,死亡率位居第六位^[1],我国每年因食管癌所致死亡的人数已超过20万人^[2]。尽管近年来食管癌的诊治水平在不断提高,但患者的预后仍不尽人意。因此寻找有效的食管癌预后指标,更好地反应患者预后,有助于临床制

定个体化治疗方案。目前认为,全身炎症反应和营养不良与恶性肿瘤的术后密切相关^[3]。中性粒/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio,NLR)是外周血中性粒细胞和淋巴细胞的比率,作为系统性炎症指标之一,已经证实与多种恶性肿瘤的术后预后密切相关^[4-6]。预后营养指数(prognostic nutritional index,PNI)是基于营养和免疫状况的评分系统,最初用来评估手术前营养状况、手术风险及相关术后并发症,现多个研究证实PNI与肝癌^[7]、结直肠癌^[8]、胃癌^[9]预后密切相关。该研究联合检测NLR和PNI并探讨其与腔镜下食管鳞癌患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性分析2010年10月~2012年4月在安徽医科大学第一附属医院普胸外科住院并行食管癌根治术的患者118例。病例中选标准:①经过病理科证实为食管鳞癌;②术前未行放疗;③入院前无感染病史和血液性疾病。排除标准:①近期有输血史及临床资料不全者;②无随访记录者;③围手术期存在严重并发症和死亡病例者。结果共有103例患者纳入本研究,其中男81例,女22例,年龄45~81(61.80 ± 7.056)岁。搜集所有入选病例的一般资料:性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、侵袭深度、淋巴结转移数、术前一周内外周血中性粒细胞总数、淋巴细胞总数、血清白蛋白结果以及总生存时间。入选的所有病例从住院开始随访,术后第1~2年每1~3个月随访1次,其后至第5年内每3~6个月随访1次,5年后则按照每年随访1次。生存时间开始日期设定为手术日期时间,终点日期则定为患者死亡日期或者最后一次随访时间。随访截止日期为2017年4月。

1.2 计算方法 通过将患者手术前一周以内血常规及生化检测结果按照以下公式计算进行分组:NLR = 外周血中性粒细胞总数/淋巴细胞总数;PNI = 血清白蛋白(g/L) + 5 × 外周血淋巴细胞总数(× 10⁹/L)。根据NLR及PNI的分布特征进行分组,

2018 - 04 - 12 接收

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(编号:KJ2016A358)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院胸外科,合肥 230022

作者简介:方炎鑫,男,硕士研究生;

张仁泉,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:zhangrenquan@live.cn

表1 根据 NLR 和 PNI 分组后的临床特征(n)

项目	n	NLR				PNI			
		<2.21	≥2.21	χ^2 值	P 值	<4.56	≥4.56	χ^2 值	P 值
性别									
男	81	42	39	0.829	0.363	32	49	0.072	0.789
女	22	9	13			8	14		
年龄(岁)									
<60	39	21	18	0.471	0.492	10	29	4.600	0.032
≥60	64	30	34			30	34		
肿瘤大小									
<3	17	13	4	4.697	0.030	2	15	4.990	0.025
≥3	86	38	48			38	48		
肿瘤位置									
上段	9	2	7	5.225	0.073	3	6	0.144	0.931
中段	73	35	38			29	44		
下段	21	14	7			8	13		
分化									
高-中分化	69	36	33	0.591	0.442	26	43	0.117	0.732
低-未分化	34	15	19			14	20		
侵袭深度									
T1-T2	30	21	9	7.106	0.008	7	23	4.282	0.039
T3-T4	73	30	43			33	40		
淋巴结转移									
N0	52	38	14	23.324	<0.001	15	37	4.411	0.036
N+	51	13	38			25	26		
分期									
I+II	48	34	14	16.343	<0.001	13	35	5.226	0.022
III+IV	55	17	38			27	28		

NLR 的分布为偏态($P < 0.05$),依其中位数为高 NLR 组(≥ 2.21)和低 NLR 组(< 2.21);PNI 的分布为正态分布($P = 0.186$),依其均数为高 PNI 组(≥ 44.56)和低 PNI 组(< 44.56)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。其中计数资料比较采用 χ^2 检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法构建,组间比较采用 Log-rank 法检验,小样本率的比较采用 Fisher 精确概率法。单因素分析和多因素分析采用 Cox 比例风险模型,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌患者临床病理特征与不同 NLR 组和 PNI 组的关系 随访的 103 例食管癌患者中,男 81 例(78.6%),女 22 例(21.4%),男女比例 3.68:1。术前 NLR 两组之间以及 PNI 两组之间的年龄、性别、肿瘤位置、分化的差异经 χ^2 检验均无统计学意义($P > 0.05$);而在肿瘤大小、侵袭深度、有无淋巴结转移的差异 NLR 两组和 PNI 两组之间比较均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 总生存率的单因素及多因素分析 该研究随

访时间长达 2~80 个月,经单样本 Kolmogorov-Smirnov 正态分布检验近似正态分布,平均生存时间是(40.41 ± 25.02)个月,中位生存时间为 34.3 个月。1、3、5 年的总生存率分别是 81.56%、49.51%、31.06%。术前高 NLR 组患者 3 年生存率和 5 年生存率分别为 34% 和 15%,术前低 NLR 组患者 3 年生存率和 5 年生存率分别是 68% 和 43%。术前高 PNI 组患者 3 年和 5 年生存率分别是 66% 和 41%,术前低 PNI 组患者 3 年和 5 年生存率分别是 30% 和 17%。采用 Kaplan-Meier 法分别构建 NLR 高低组、PNI 高低组以及分期高低组生存曲线,经 Log-rank 检验,低 NLR 组累积生存率明显高于高 NLR 组,高 PNI 组累积生存率显著高于低 PNI 组,I~II 期患者累积生存率优于 III~IV 期患者。见图 1~3。

经由 Cox 比例风险模型单因素分析显示,肿瘤大小($HR = 0.306$,95% $CI: 0.140 \sim 0.668$, $P = 0.003$)、分化程度($HR = 0.594$,95% $CI: 0.373 \sim 0.948$, $P = 0.029$)、TNM 分期($HR = 0.317$,95% $CI: 0.194 \sim 0.517$, $P < 0.001$)、NLR($HR = 0.294$,95% $CI: 0.182 \sim 0.474$, $P < 0.001$)和 PNI($HR = 2.887$,95% $CI: 1.821 \sim 4.576$, $P < 0.001$)与患者食管癌术

表2 COX 单因素和多因素分析结果

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
性别	1.286	0.719 ~ 2.299	0.397	-	-	-
年龄	1.383	0.873 ~ 2.193	0.167	-	-	-
肿瘤大小	0.306	0.140 ~ 0.668	0.003	0.482	0.208 ~ 1.118	0.089
肿瘤位置	1.103	0.453 ~ 2.689	0.970	-	-	-
分化	0.594	0.373 ~ 0.948	0.029	0.622	0.384 ~ 1.009	0.054
分期	0.317	0.194 ~ 0.517	<0.001	0.444	0.262 ~ 0.753	0.003
NLR	0.294	0.182 ~ 0.474	<0.001	0.562	0.324 ~ 0.975	0.040
PNI	2.887	1.821 ~ 4.576	<0.001	1.877	1.125 ~ 3.129	0.016

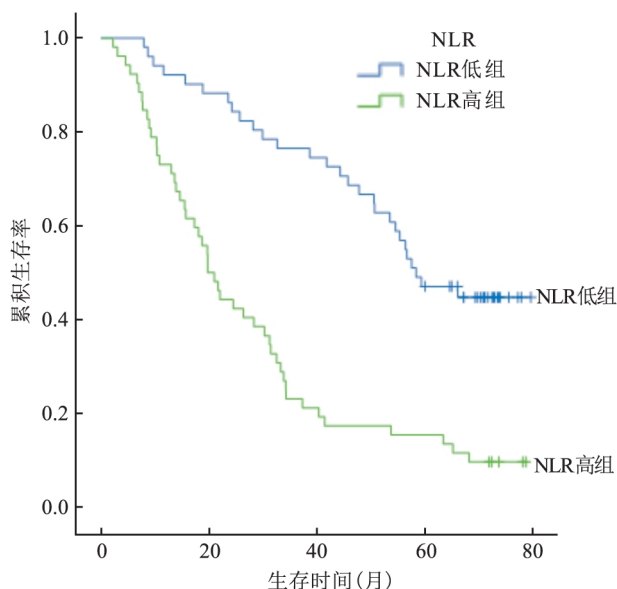


图1 NLR 高低组生存曲线图

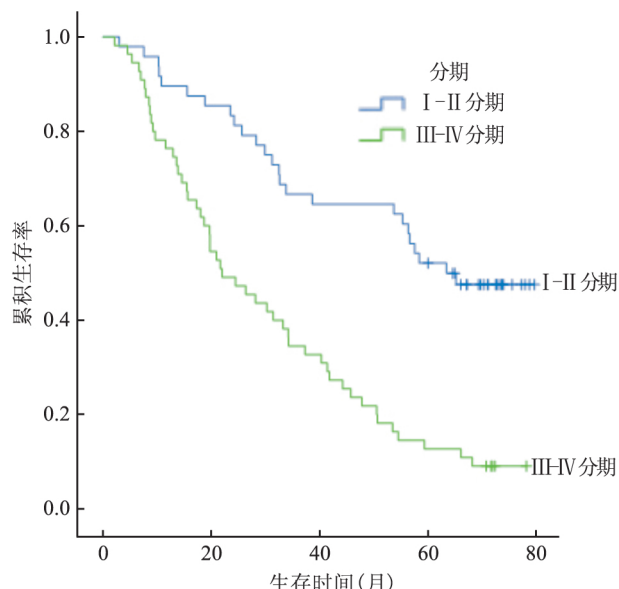


图3 分期高低组生存曲线图

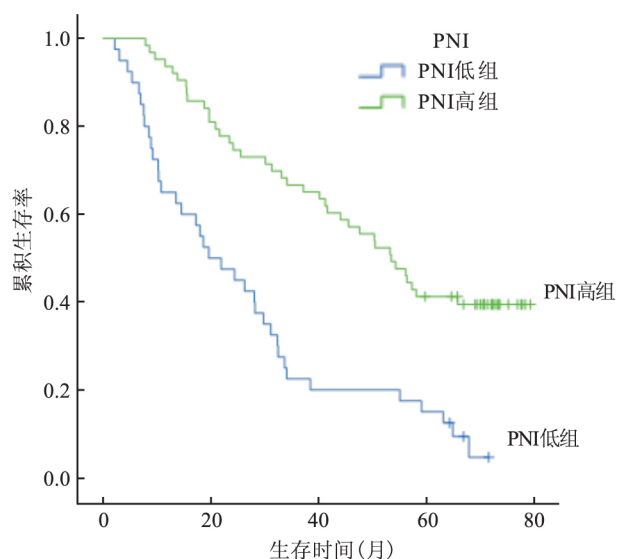


图2 PNI 高低组生存曲线图

0.324 ~ 0.975, $P = 0.04$)、PNI ($HR = 1.877$, 95% $CI: 1.125 \sim 3.129$, $P = 0.016$) 和 TNM 分期 ($HR = 0.444$, 95% $CI: 0.262 \sim 0.753$, $P = 0.003$) 是食管癌患者术后总生存率的独立预后危险因素 (P 值均 < 0.05)。见表 2。

3 讨论

近年来, 利用炎症反应生物标志物判断肿瘤患者预后或指导治疗方案是目前不断寻求探索的方向之一。目前, 越来越多的研究^[10]证实肿瘤的产生和发展与机体的炎症反应密切相关。NLR 作为系统性炎症反应指标之一, 虽然已被表明与多种恶性肿瘤预后有关, 但在食管癌中尤其是食管鳞癌中作用尚不明确。Rashid et al^[11]发现术前 NLR (≥ 3.5) 升高与患者总生存期并无相关性。Sharaiha et al^[12]在分析了 295 例食管癌 (包括 220 例腺癌) 患者中, NLR 增高 (≥ 5.0) 患者的术后总生存期及无病生存期均较差。在本次研究中, 调查了 103 例食管癌患

后的总生存率有着密切关系 ($P < 0.05$)。将单因素分析有意义的变量纳入多因素分析模型, 通过 Cox 多因素分析显示, 术前 NLR ($HR = 0.562$, 95% $CI:$

者术前血液学检查并通过计算得出 NLR 值,通过比较显示,NLR 高组患者较低组更容易出现淋巴结转移,分期更晚,预后较差。这与 Feng et al^[13] 等的发现相一致。这可能是因为全身炎症反应过程可使炎性细胞因子和炎性介质异常释放,从而产生适合肿瘤生存生长的微环境。肿瘤炎症微环境可通过促进肿瘤细胞增殖、提高肿瘤细胞活动与侵犯能力、诱导肿瘤血管生成、抑制机体抗肿瘤免疫反应等多种途径,促进肿瘤的产生、增殖和转移。此外,在炎症反应中中性粒细胞可被激活,一方面使得中性粒细胞分泌白细胞介素-18、肿瘤坏死因子以及血管内皮生长因子等增多,导致 DNA 损伤并促进新的血管生成,激发了肿瘤的增殖和转移^[14-15],另一方面,系统炎症可降低机体 CD4⁺T 淋巴细胞能力和抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的增加^[16],使肿瘤细胞获得免疫逃逸,机体细胞免疫应答能力减弱,抗肿瘤能力下降,使患者预后较差。因此,NLR 作为系统性炎症反应的有效指标之一,能够反映机体外周血中性粒细胞和淋巴细胞的相对变化,可反映机体促肿瘤和抗肿瘤的动态平衡状态,影响患者的预后。

PNI 是由 Buzby et al^[17] 通过测量血清白蛋白、三角肌皮皱厚度、血清运铁蛋白和迟发性超敏皮试反应,运用公式 $PNI = 158 - 16.6 \times \text{血清白蛋白} - 0.78 \times \text{三角肌皮皱厚度} - 0.20 \times \text{血清运铁蛋白} - 5.80 \times \text{迟发性超敏皮试反应}$ 得出 PNI 值,主要用来评估患者手术治疗后的复发率及死亡率风险。后来由于当时的计算公式复杂,资料的获取影响因素较大没有得到推广,1984 年经日本学者 Onodera et al^[18] 修改并验证后,根据血清白蛋白和淋巴细胞计数两项指标计算,用来评价患者营养状况和手术风险的预测指标。PNI 是通过对外周血进行生化及血常规检查,由血清白蛋白总量和外周血淋巴细胞计数得出。从临床意义上分析,血清白蛋白是人体总蛋白的主要蛋白质成分,是血浆的重要组成部分,维持血浆胶体渗透压,由于长期的营养摄入不足或者慢性消耗性疾病可导致其下降。淋巴细胞既可以反映营养状况又是机体免疫功能的重要参数,综合这两个指标,PNI 可反映机体的营养状况和免疫功能。本研究中,PNI 高低上差异均有统计学意义,这与 Nozoe et al^[19-20] 在食管癌和胃癌中的研究发现相一致。另外,本研究显示 PNI 指数与肿瘤大小有关 ($P = 0.025$)。推测这可能是肿瘤越大,尤其是发生远处转移之后,消耗了大量的热量和蛋白质,再加上术前因为进食通道的梗阻而

只能进食软食或者流食,进一步影响营养的摄入,机体就会处于负营养状态即分解代谢状态,大量消耗分解自身的蛋白质和脂肪,致使机体的营养状态恶化。此外,本研究还显示 PNI 指数和年龄密切相关 ($P = 0.032$)。而年龄较大的人,本身各个脏器功能降低,胃肠道的营养吸收、肝脏蛋白的合成能力等均下降,经受肿瘤组织的过度增长,对机体的营养过度消耗,使营养状况进一步恶化。PNI 不仅在食管鳞癌中与预后密切相关,在食管腺癌中同样证实影响患者预后。王岩等^[21] 在研究中发现食管腺癌患者 PNI 高组和低组 1 年、3 年、5 年生存率分别是 100%、85.4%、24.4% 和 82.3%、26.6%、0,两者之间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。并且对不同年龄组进行了分层分析,结果显示 PNI 是食管腺癌老年患者唯一的独立预后影响因素。

参考文献

- [1] Kamangar F, Dores G M, Anderson W F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol* 2006 24(14):2137-50.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin* 2015 65(1):5-29.
- [3] Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller J P, et al. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer[J]. *Br J Surg* 2010 97(1):92-7.
- [4] Paramanathan A, Saxena A, Morris D L. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours[J]. *Surg Oncol* 2014 23(1):31-9.
- [5] Sugiura T, Uesaka K, Kanemoto H, et al. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival after gastroenterostomy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol* 2013 20(13):4330-7.
- [6] Zhang X, Zhang W, Feng L J. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One* 2014 9(11):e111906.
- [7] Pinato D J, North B V, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI) [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(8):1439-45.
- [8] Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer [J]. *World J Surg* 2013 37(11):2688-92.
- [9] Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, et al. Prognostic nutritional index is associated with survival after total gastrectomy for patients with gastric cancer [J]. *Anticancer Res* 2014 34(8):4223-9.
- [10] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature* 2008 454(7203):436-44.

- [11] Rashid F, Waraich N, Bhatti I, et al. A pre-operative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection [J]. *World J Surg Oncol* 2010 8:1.
- [12] Sharaiha R Z, Halazun K J, Mirza F, et al. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer [J]. *Ann Surg Oncol* 2011 18(12):3362-9.
- [13] Feng J F, Huang Y, Chen Q X. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *World J Surg Oncol* 2014 12:58.
- [14] Webb N J, Myers C R, Watson C J, et al. Activated human neutrophils express vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. *Cytokine* 1998 10(4):254-7.
- [15] Ardi V C, Kupriyanova T A, Deryugina E I, et al. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007 104(51):20262-7.
- [16] Rabinowich H, Cohen R, Bruderman I, et al. Functional analysis of mononuclear cells infiltrating into tumors: lysis of autologous human tumor cells by cultured infiltrating lymphocytes [J]. *Cancer Res* 1987 47(1):173-7.
- [17] Buzby G P, Mullen J L, Matthews D C, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery [J]. *Am J Surg* 1980 139(1):160-7.
- [18] Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984 85(9):1001-5.
- [19] Nozoe T, Kimura Y, Ishida M, et al. Correlation of pre-operative nutritional condition with post-operative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma [J]. *Eur J Surg Oncol* 2002, 28(4):396-400.
- [20] Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, et al. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma [J]. *Surg Today* 2010 40(5):440-3.
- [21] 王岩, 陶仁海, 曹玉, 等. 预后营养指数在食管腺癌患者预后评估中的价值研究 [J]. *中国全科医学* 2016 19(28):3428-33.

Application of neutrophil-lymphocyte ratio and prognostic nutrition index in prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma

Fang Yanxin, Zhang Renquan, Huang Yunlong, et al.

(Dept of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore whether the preoperative neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and prognostic nutritional index (PNI) can be used as effective prognostic predictors in patients with esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** 118 cases of esophageal squamous cell carcinoma were analyzed retrospectively, and 103 cases were followed up with a follow-up rate of 87.28%. According to one week before surgery and peripheral blood routine test and biochemical test results, all these patients were divided into low NLR group (NLR < 2.21) and high NLR group (NLR ≥ 2.21), low PNI group (PNI < 44.56) and high PNI group (PNI ≥ 44.56). The related prognostic factors such as NLR, PNI, sex, age, tumor size, tumor location, TNM classification and degree of histological differentiation were analyzed. The survival rate was calculated by Kaplan-Meier analysis, the difference between groups were compared using Log-rank test. Cox proportional hazard regression model was used to analyze the factors which may affect the prognosis of the patients. **Results** The results of univariate analysis showed that tumor size ($HR = 0.306$, 95% $CI: 0.140 \sim 0.668$, $P = 0.003$), differentiation ($HR = 0.594$, 95% $CI: 0.373 \sim 0.948$, $P = 0.029$), TNM classification ($HR = 0.317$, 95% $CI: 0.194 \sim 0.517$, $P < 0.001$), NLR ($HR = 0.294$, 95% $CI: 0.182 \sim 0.474$, $P < 0.001$) and PNI ($HR = 2.887$, 95% $CI: 1.821 \sim 4.576$, $P < 0.001$) level of prognosis, the differences were statistically significant. Multivariate analysis showed that NLR ($HR = 0.562$, 95% $CI: 0.324 \sim 0.975$, $P = 0.04$), PNI ($HR = 1.877$, 95% $CI: 1.125 \sim 3.129$, $P = 0.016$) and TNM stage ($HR = 0.444$, 95% $CI: 0.262 \sim 0.753$, $P = 0.003$) were independent prognostic factors in patients with esophageal squamous cell carcinoma, NLR ≥ 2.21 and/or PNI < 44.56 predicted shorter survival in esophageal cancer patients. **Conclusion** Both NLR and PNI are good predictors of prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma and are a simple and effective preoperative assessment and prognostic analysis indicator.

Key words esophageal squamous cell carcinoma; neutrophil-lymphocyte ratio; prognostic nutritional index; prognosis