

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2018.01.06

中性粒细胞与淋巴细胞比值与食管鳞癌患者临床病理特征的相关性及其在预后评估中的价值分析

雷 蕾¹, 李 旭², 贺建华¹, 黄进启², 周翔禹¹, 向 水²

⁽¹⁾ 湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院 消化内科, 湖北 恩施 445000;

⁽²⁾ 湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院 心胸外科, 湖北 恩施 445000)

摘要:[目的]旨在探讨术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与食管鳞癌患者临床病理特征的相关性及其在预后评估中的价值。[方法]收集我院 2010 年 1 月~2011 年 12 月收治的 103 例食管鳞癌患者的临床资料进行回顾性分析。根据患者 NLR 水平,将患者分为低 NLR 组($NLR < 2.23, n = 60$)及高 NLR 组($NLR \geq 2.23, n = 43$),比较 2 组患者的临床病理特征,采用 Cox 回归分析模型探讨影响食管鳞癌预后的独立危险因素。[结果]高 NLR 组 TNM 分期Ⅲ期者、未分化+低分化者比例明显高于低 NLR 组,差异有统计学意义($P < 0.01$);低 NLR 组 3 年、5 年总生存率分别为 58.33%(35/60)、36.66%(22/60),明显低于高 NLR 组 37.20%(16/43)、18.60%(8/43),差异有统计学意义($P < 0.05$);TNM 分期、肿瘤分化程度、治疗方式、NLR 值是影响食管鳞癌患者预后生存的单因素($P < 0.01$),进一步经 Cox 回归分析后显示,TNM 分期(Ⅲ期)、肿瘤分化程度(未分化+低分化)、治疗方式(单纯手术)、NLR 值(≥ 2.23)是影响食管鳞癌患者预后生存的独立危险因素($P < 0.01$)。[结论]术前 NLR 比值水平可作为食管鳞癌患者预后的评估指标,术前高 NLR 水平者其预后不佳。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值;食管鳞癌;临床病理特征;预后

中图分类号:R735.1

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2018)01-0035-05

Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological features of patients with esophageal squamous cell carcinoma and its value in prognostic evaluation

LEI Lei¹, LI Xu², HE Jian-hua¹, Huang Jin-qi², ZHOU Xiang-yu¹, XIANG Shui²

(¹Department of Gastroenterology, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Hubei, Enshi 445000, China; ²Department of Cardiothoracic Surgery, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Hubei, Enshi 445000, China)

Corresponding author: LI Xu, E-mail: wyxj626763389@163.com

Abstract:[Objective]To investigate the correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and clinicopathological features of patients with esophageal squamous cell carcinoma and its value in prognostic evaluation. [Methods]The clinical data of 103 patients with esophagus squamous cell carcinoma treated in our hospital from January 2010 to December 2011 were retrospectively analyzed. According to the level of NLR patients, the patients were divided into low NLR group($NLR < 2.23, n = 60$)and high NLR group($NLR \geq 2.23, n = 43$). The clinical and pathological features of two groups were compared. Cox regression analysis was used to explore the influence of independent risk factors for the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. [Results]The proportion of TNM stage III, undifferentiated and low differentiation in high NLR group were significantly higher than that of NLR group, the difference was statistically significant($P < 0.001$). The 3 years and 5 years total survival rates in low NLR group were 58.33%(35/60)and 36.66%(22/60)respectively, which were significantly lower than that in high NLR group[37.20%(16/43)and

收稿日期:2017-08-12

作者简介:雷 蕾,女,副主任医师,硕士研究生。研究方向:食管癌

通讯作者:李 旭,E-mail:wyxj626763389@163.com

18.60%(8/43)],the difference were statistically significant($P<0.05$). The single factors influencing the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma included TNM stage,tumor differentiation,treatment and NLR value($P<0.01$). Cox regression analysis showed that TNM stage(stage III),tumor differentiation degree(undifferentiated and low differentiated)and the way of treatment(surgery),NLR value(≥ 2.23)were independent risk factors for survival prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma($P<0.01$). [Conclusion]Preoperative NLR can be used as an indicator of prognosis in patients with esophagus squamous cell carcinoma. The prognosis of patients with high preoperative NLR is poor.

Key words: Neutrophil to lymphocyte ratio; Esophageal squamous cell carcinoma; Clinicopathological features; Prognosis

食管癌是目前临床常见的恶性肿瘤之一,具有高发病率和高死亡率等特点。既往数据报道,我国食管癌死亡率排名全世界第四,已成为一个严重影响居民健康和生活质量的公共卫生问题。因目前临床对食管癌具体的发病机制尚未明确,故目前临床对于食管癌治疗的主要目的是控制病情进展、提高患者预后生存期限,因此通过检测某些生物学指标以准确评估患者预后对提高患者预后具有重要意义^[1-2]。近年来较多文献表明,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)、C-反应蛋白等全身炎症反应因子与肿瘤进展、侵袭的关系密切^[3-4]。为此,本文收集了 103 例食管鳞癌患者的临床资料及随访资料进行回顾性分析,旨在探讨 NLR 与食管鳞癌患者临床病理特征的相关性及其在预后评估中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2010 年 1 月~2011 年 12 月收治的 103 例食管鳞癌患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①经病理学活检或手术确诊为食管鳞癌者;②一般资料、临床资料及随访资料完整无丢失者;③术前接受放化疗者。排除标准:①合并其他部位肿瘤者;②存在严重沟通障碍或精神疾病者;③合并感染性疾病;④存在自身免疫性疾病者。

1.2 资料收集

收集 103 例患者一般资料、临床资料及随访资料,资料项目包括患者年龄、TNM 分期、病理类型、肿瘤分化程度治疗方式等,将资料统一记录于自制资料表格中,计算患者术前 NLR 值,分析术前 NLR 与食管鳞癌患者临床病理特征的相关性。

1.3 随访方式

对 103 例患者均进行定期随访,随访方式包括回院复查、电话随访、短信随访、上门随访等。随访截止日期:患者死亡或 2016 年 12 月 31 日或复发、死亡,随访率 100%。2 年内每 3 个月随访 1 次,2

年后每 6 个月随访 1 次,随访内容包括实验室检查、影像学检查等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述;计数资料采用率和构成比进行描述;采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线、约登指数(Youden's Index)确定 NLR 临界值,采用 Kaplan-Meier 法对食管鳞癌患者进行生存分析,采用 Cox 回归分析模型探讨影响食管鳞癌患者预后生存的相关危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前 NLR 值临界值的确定

经整理 ROC 曲线图可知:ROC 曲线下面积为 0.640(95%CI:0.529~0.751),经 Youden 指数计算,当 NLR 诊断肿瘤复发的临界值为 2.23 时,灵敏度、特异度分别为 0.50、0.77,见图 1。以 2.23 为临界值,将 103 例患者分为低 NLR 组($NLR<2.23,n=60$)及高 NLR 组($NLR\geq 2.23,n=43$)。

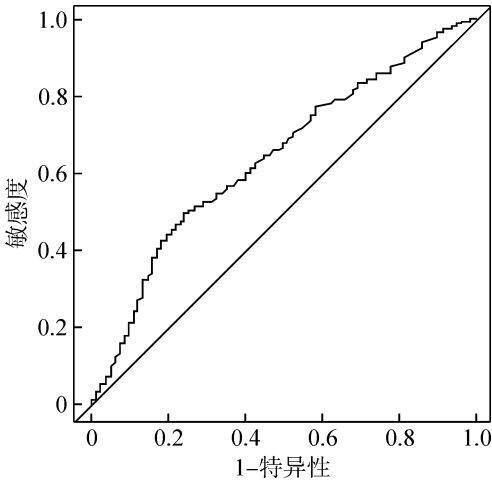


图 1 术前 NLR 值临界值 ROC 曲线图

2.2 2 组食管鳞癌患者临床病理特征分析

2 组患者年龄、性别、病理类型、肿瘤部位比较

差异无统计学意义($P>0.05$);高 NLR 组 TNM 分期Ⅲ期者、未分化+低分化者明显高于多于 NLR 组,差异有统计学意义($P<0.01$),详情见表 1。

式、NLR 值是影响食管鳞癌患者预后生存的单因素($P<0.01$),详情见表 2。

表 1 2 组食管鳞癌患者临床病理特征分析
例(%)

临床资料	低 NLR 组 (<i>n</i> =60)	高 NLR 组 (<i>n</i> =43)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁				
<50	23(38.33)	18(41.86)	0.130	0.718
≥50	37(61.66)	25(58.13)		
TNM 分期				
I~Ⅱ	42(70.00)	15(34.88)	12.498	<0.01
Ⅲ	18(30.00)	28(65.11)		
肿瘤分化程度				
未分化+低分化	9(15.00)	36(83.72)	48.083	<0.01
中分化+高分化	51(85.00)	7(16.27)		
性别				
男	37(61.66)	25(58.13)	0.130	0.718
女	23(38.33)	18(41.86)		
病理类型				
鳞癌	56(93.33)	40(93.02)	0.004	0.951
其他	4(6.66)	3(6.97)		
肿瘤部位				
颈+上段(<i>n</i> =9)	6(10.00)	3(6.97)		
中段(<i>n</i> =65)	43(71.66)	22(51.16)	0.523	0.770
下段(<i>n</i> =29)	17(28.33)	12(27.90)		

临床资料	例(%)	MST*	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁			2.361	0.078
<50	41(39.80)	31.5		
≥50	62(60.19)	31.3		
TNM 分期			12.361	<0.01
I~Ⅱ	57(55.33)	31.9		
Ⅲ	46(44.66)	24.1		
肿瘤分化程度			11.690	<0.01
未分化+低分化	45(43.68)	23.3		
中分化+高分化	58(56.31)	29.9		
性别			2.201	0.089
男	62(60.19)	30.6		
女	41(39.80)	31.0		
病理类型			1.125	0.126
鳞癌	96(93.20)	30.4		
其他	7(6.79)	29.8		
肿瘤部位			0.912	0.267
颈+上段	9(8.73)	28.6		
中段	65(63.10)	27.9		
下段	29(28.15)	28.5		
治疗方式			13.792	<0.01
单纯手术	56(54.36)	25.0		
手术+放疗或化疗	47(45.63)	30.0		
NLR			14.252	<0.01
NLR<2.23	60(58.25)	28.0		
NLR≥2.23	43(41.74)	20.6		

注:* MST 为中位生存期。

2.2 总体生存情况

2 组患者随访时间 5~69 个月,中位随访时间 49.3 个月;低 NLR 组 3 年、5 年总生存率分别为 58.33%(35/60)、36.66%(22/60),高 NLR 组 3 年、5 年总生存率分别为 37.20%(16/43)、18.60%(8/43),经 Kaplan-Meier 法分析结果显示低 NLR 组患者 3 年、5 年总生存率明显高于高 NLR 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 影响食管鳞癌患者预后生存的单因素分析

经整理单因素分析结果显示:年龄、性别、病理类型、肿瘤部位非影响食管鳞癌患者预后生存的单因素($P>0.05$);TNM 分期、肿瘤分化程度、治疗方

2.4 影响食管鳞癌患者预后生存的 Cox 多因素分析

经 Cox 回归模型分析结果显示:TNM 分期(Ⅲ期)、肿瘤分化程度(未分化+低分化)、治疗方式(单纯手术)、NLR 值(≥ 2.23)是影响食管鳞癌患者预后生存的独立危险因素($P<0.01$),详情见表 3。

表 3 影响食管鳞癌患者预后生存的 Cox 多因素分析

自变量	回归系数	标准误	Wad χ^2	P	HR(95%CI)
肿瘤分化程度:未分化+低分化(参照组:中分化+高分化)	1.236	0.322	12.364	<0.001	3.441(1.874~6.319)
TNM 分期:Ⅲ期(参照组:Ⅰ~Ⅱ期)	0.592	0.292	9.121	<0.001	1.807(1.019~3.203)
治疗方式:单纯手术(参照组:手术+放疗或化疗)	0.692	0.310	9.258	<0.001	1.997(1.088~3.667)
NLR:≥2.23(参照组:<2.23)	1.032	0.321	10.361	<0.001	2.806(1.496~5.265)

3 讨论

随着我国社会环境及人民生活方式的转变,近年来我国食管癌患者的发病率呈现逐渐上升趋势,且不同地域存在差异,食管癌已成为严重影响我国人民身体健康的公共卫生疾病之一^[5-6]。食管癌作为临床中常见的一类消化系统恶性肿瘤,患者主要临床症状表现为进行性咽下困难,但因早期食管癌临床症状不突出,易被患者忽略,至出现明显临床症状就诊时多为中晚期,故如何控制患者病情并提高患者预后仍然是目前临床研究的重要课题之一^[6-10]。既往诸多文献研究表明,虽外科手术切除目前仍然是较多实体恶性肿瘤首选的治疗手段,在其对肿瘤进行扩大手术后在一定程度控制了癌细胞的侵袭,但在并未提高患者预后的总体生存率^[11-12]。基于此,于患者手术前通过评估有效的预后指标,对于临床及时定制个性化治疗方案从而提高预后生存期限具有重要意义。

近年来随着科技水平的不断提高及医疗设备的不断更新,国内外诸多文献研究报道,免疫系统防御能力低下、全身炎症反应与恶性肿瘤的发生、侵袭正常组织存在一定关联,关于其机制则为炎症细胞及炎症介质水平将急速上升,通过促进新生血管的生成进而加快肿瘤的发生、侵袭、转移,从而影响肿瘤的预后^[13-15]。在炎症细胞及炎症介质中,其中包括中性粒细胞、白介素家族及肿瘤坏死因子等,基于此,故推测术前通过检测 NLR 值可在一定程度中反应患者预后情况。在本组研究中,通过分析 ROC 曲线图,以 2.23 为分界值,分析了 2 组食管鳞癌患者的临床资料,发现高 NLR 组其临床高 TNM 分期、低肿瘤分化程度者明显高于低 NLR 组,且高 NLR 组 3 年、5 年总生存率仅为 37.20%、18.60%,远低于低 NLR 组,提示术前高 NLR 者预后可能不佳,而经 Cox 回归模型分析后,发现 NLR 值≥2.23 是影响食管鳞癌患者预后生存的独立危险因素($P<0.01$),进一步证实了术前 NLR 水平与食管鳞癌患者预后相关,高 NLR 者其预后较差。探究其具体机制,笔者结合相关学者文献研究认为与中性粒细胞及淋巴细胞的协同作用相关,目前临床对于中

性粒细胞参加恶性肿瘤发生、侵袭的机制并未完全阐述清楚,但通过较多试验研究认为中性粒细胞可浸润于在肿瘤组织旁,自身在产生大量血管内皮生长因子外,另一方面还可诱导致癌素 M 刺激肿瘤细胞的分泌速度,在上述两种条件下,为肿瘤形成新生血管、浸润提供良好环境^[16-18]。赵斯俊等^[19]、王强强等^[20]研究认为,中性粒细胞增高的同时,机体因免疫系统功能的下降,淋巴细胞异常减少,机体抗肿瘤免疫作用低下,更有利于肿瘤的随着及迁徙。

综上所述,术前 NLR 比值水平可作为食管鳞癌患者预后的评估指标,术前高 NLR 水平者其预后不佳。本组研究存在的不足之处为研究样本量较少,结论仍然需要扩大样本量进一步探讨。

参考文献

[1] 苏子剑,潘群雄,王聪仁,等.术前中性粒细胞/淋巴细胞比值预测食管癌患者预后的价值[J].肿瘤,2015,35(11):1258—1264.

[2] 刘雪梅,李明焕,孔莉,等.外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值对根治性放化疗食管鳞癌患者预后预测价值[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(21):1431—1436.

[3] 张金野,陈永东,周明.胸中下段食管鳞癌左开胸根治术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对预后的评估价值[J].现代肿瘤医学,2017,25(7):1061—1064.

[4] 王永连,赵英政,徐光翠,等.血清肿瘤标志物水平及其联合检测对食管癌的诊断意义[J].重庆医学,2016,44(3):419—420.

[5] 李林峻,吴庆琛,张敏,等.影响食管癌患者预后因素的 Cox 回归分析[J].重庆医学,2016,44(1):66—68.

[6] 曾传彪,杨树宏,许方程,等.术前中性粒细胞/淋巴细胞比值与胃癌患者病理特征及其预后的相关性研究[J].解放军预防医学杂志,2017,35(2):156—158.

[7] 魏英,王小林,马任远,等.术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值对胃癌患者预后的影响[J].陕西医学杂志,2015,43(1):65—67.

[8] 郑奇志,张剑锋,谢湛荣,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值和胰岛素样生长因子-1 在胃癌中的变化及诊断意义[J].中国中西医结合消化杂志,2015,23(6):394—396.

[9] 张兴,李森,郭忠武,等.75 岁以上老年胃癌患者术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值的临床意义[J].中

华胃肠外科杂志, 2016, 19(5):526—529.

[10] Kijima T, Arigami T, Uchikado Y, et al. Combined Fibrinogen and Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Cancer Science, 2017, 108(2):125—125.

[11] 赵海龙, 薛继军, 郑凤长, 等. 食管癌术后生存五年以上患者复发转移的相关因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 22(6):546—549.

[12] 李晨, 杜晓辉, 徐迎新, 等. 胃癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比率与淋巴结转移相关性临床研究[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(1):93—97.

[13] Yutong H, Xiaoli X, Shumei L, et al. Increased Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Poor Prognostic Factor in Patients with Esophageal Cancer in a High Incidence Area in China [J]. Archives of Medical Research, 2015, 46(7):557—563.

[14] 杜娟, 邬麟, 陈柏林, 等. 食管癌的主要发病因素及其机制[J]. 中国医药导报, 2017, 14(7):40—44.

[15] 吴勇, 余南彬. 食管癌患者血浆及肿瘤组织中核黄素含量检测及其临床病理意义评估[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(12):1307—1310.

[16] 孙宝林, 余守强, 甄福喜. 食管癌术前血浆肿瘤标志物检测的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 23(1):52—54.

[17] Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 23(2):1—9.

[18] Arigami T, Okumura H, Matsumoto M, et al. Analysis of the Fibrinogen and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Promising Blood Marker of Tumor Progression and Prognosis. [J]. Medicine, 2015, 94(42):1702—1702

[19] 赵斯俊, 刘迪填, 陈于平. 全身炎症反应与食管癌预后[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(4):124—125.

[20] 王强强, 张玉虹, 刘阳晨. 血常规相关指标与食管癌患者治疗效果和预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(14):2318—2322.

文题的规范

文题是论文的必要组成部分,它是读者识别论文并判断是否需要阅读的主要依据。因此,文题的作用十分重要,务必字斟句酌,细心推敲。文题的用字要求简洁、明了,能概括论文主要内容,并便于标引和检索。一般使用充分反映文章主题内容的短语,不使用具有主、谓、宾结构的完整语句,不使用标点。中文题名一般不宜超过 20 字,如语意未尽,则可借助于副标题(可在总标题之后用圆括号括出,也可在副标题前加破折号示之)予以补充。文题应避免使用非公知公认的缩略语、字符和代号,尽量不出现结构式和数学式等,也不宜将原形词和缩略语同时列出。虚词应尽可能不用,避免使用“……的研究”、“……的探讨”、“……的体会”、“……的报告”等非特定词。说明文题的重要信息不应遗漏,可在文题右上角加“*”号,然后在文题页下方划一横线,与作者信息一起,予以注释。