

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.12.020
文章编号: 1005-8982 (2019) 12-0097-05

胃癌患者术前中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 与临床病理特征的关系

闫亚飞, 汪圣毅, 李旭升, 程彦

(安徽医科大学第一附属医院 内镜胃肠外科, 安徽 合肥 230022)

摘要: 目的 探讨胃癌患者术前中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (NLR) 分布与临床病理特征等相关因素的关系。**方法** 选取 2016 年 8 月—2017 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院行胃癌根治术患者 706 例。根据 NLR 值将患者分为高 NLR 组和低 NLR 组。收集患者入院第 1 次血常规检验结果, 包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数。记录患者性别、年龄、体重指数 (BMI)、肿瘤浸润深度、淋巴结转移程度分期、远处转移、临床病理分期、组织分化类型、组织分化程度、肿瘤位置、检出淋巴结个数、转移淋巴结个数、肿瘤最大径及 CEA 等相关数据。采用单因素或多因素分析胃癌患者 NLR 分布的影响因素。**结果** 男女性 NLR 分布比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。23 ~ 44 岁、45 ~ 59 岁、60 ~ 85 岁患者 NLR 分布比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 BMI、浸润深度、淋巴结转移程度分期、临床病理分期及肿瘤最大径比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 肿瘤最大径是 NLR 的独立影响因素 [OR=1.790, 95% CI (1.094, 2.928)], 高 NLR 组的患病风险是低 NLR 组的 1.790 倍 (95% CI: 1.094, 2.928)。**结论** 术前 NLR 对肿瘤浸润深度及淋巴结转移分期有提示作用, NLR 同时受 BMI 的影响, 肿瘤最大径可作为影响 NLR 的独立影响因素。

关键词: 淋巴细胞; 胃肿瘤; 淋巴细胞, 肿瘤浸润

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

The relationship between preoperative neutrophil lymphocyte ratio and clinicopathological features in patients with gastric cancer

Ya-fei Yan, Sheng-yi Wang, Xu-sheng Li, Yan Cheng

(Department of Endoscopic Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and clinicopathological features in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 706 patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy were selected from the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from August 2016 to December 2017. Patients were divided into high NLR group and low NLR group according to NLR value. The results of the first blood routine test were collected, including neutrophil count and lymphocyte count. The patient's sex, age, BMI, T stage (invasion depth), N stage, M stage, pTNM, tissue differential type, tissue differential degree, tumor location, number of detected lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, maximum diameter of tumor and carcinoembryonic antigen (CEA) were recorded. Univariate analysis and multivariate analysis were used to analyze the influencing factors of NLR distribution in gastric cancer patients. **Results** The difference was not statistically significant in sex, age, tissue differential type, tissue differential degree, M-stage, tumor location and CEA

收稿日期: 2018-11-22

[通信作者] 汪圣毅, E-mail: wangshengyi@ahmu.edu.cn; Tel: 13739278532

compared with NLR ($P > 0.05$). BMI, T stage, N stage, pTNM and maximum diameter of tumor were significantly different from NLR ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the maximum diameter of tumor was an independent risk factor affecting NLR ($P = 0.020$) and the risk of NLR in high NLR group was 1.790 times higher than that in low NLR group (95% CI: 1.094, 2.928). **Conclusions** Preoperative NLR has a suggestive effect on the depth of tumor invasion and lymph node involvement. It is also affected by BMI. The maximum diameter of tumor can be used as an independent risk of affecting NLR in the multivariate analysis.

Keywords: lymphocytes; stomach neoplasms; lymphocyte, tumor infiltration

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一，其发生、发展受多种因素的影响^[1-2]。随着分子显微技术的不断发展，发现胃癌的发生、发展并不仅表现在病理临床方面，也表现在分子微环境方面^[3]。癌症与炎症因子也存在着密切的关联，这种联系可以通过检测外周血中的相关指标反应出来^[4]。本研究拟通过胃癌的治疗及癌前病变的炎症反应，为临床制订治疗方案提供有力的辅助指导作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月—2017 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院胃肠外科行胃癌根治术的 706 例患者。其中，男性 535 例，女性 171 例，平均年龄 (62.74 ± 10.67) 岁。体重指数 (BMI) 过低 107 例，正常 448 例，超重 129 例，肥胖 22 例。浸润深度 T_{1a} 期 54 例，T_{1b} 期 84 例，T₂ 期 62 例，T₃ 期 15 例，T_{4a} 期 438 例，T_{4b} 期 53 例。淋巴结转移程度 N₀ 期 266 例，N₁ 期 124 例，N₂ 期 131 例，N_{3a} 期 129 例，N_{3b} 期 56 例。有远处转移 47 例，无远处转移 659 例。临床病理分期中 IA 期 122 例，IB 期 43 例，II A 期 27 例，II B 期 107 例，III A 期 212 例，III B 期 119 例，III C 期 47 例，IV 期 29 例。Borrmann 分期肿块型 13 例，无浸润溃疡型 62 例，有浸润溃疡型 503 例，弥漫浸润型 18 例。组织分化程度上，低分化及未分化 299 例，中分化及高分化 330 例，没有评估的 77 例。肿瘤位于贲门胃底 321 例、胃体 119 例、胃窦 228 例，累及 2 个区域或全胃 38 例。肿瘤最大径平均值为 (4.50 ± 2.54) cm。癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 正常 531 例，异常 175 例。纳入标准：①术前诊断明确，胃镜活检为胃恶性肿瘤，接受手术且术后病理诊断明确为胃癌；②行根治性切除术且术后病理提示根治切除。排除标准：①近期存在其他脏器感染影响血象指标者；②术前接受放化疗者；③近期因症状加重而输血者；④仅胃镜等诊断，无病理诊断者；⑤手术治疗未切除病灶者；⑥并发肝炎及风湿性疾病患者；⑦术

后病理资料不全者；⑧血液标本超过术前 1 周者。

1.2 实验室及病理检查

患者入院行常规血液检查，采集外周静脉血，检测患者手术前 1 周内血常规指标，包括：淋巴细胞计数、中性粒细胞计数，从而计算中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR)，NLR 的临界值通过回顾性分析相关文献，确定为 2.36^[5]。将 NLR < 2.36 的患者作为低 NLR 组，NLR \geq 2.36 的患者作为高 NLR 组，分别有 400 例和 306 例。检测肿瘤相关指标。胃标本采用甲醛溶液固定，送病理科行大体标本及镜下检查。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 t 检验；计数资料以构成比表示，比较用 χ^2 检验，影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别和年龄患者 NLR 分布比较

低 NLR 组男性 292 例，高 NLR 组男性 243 例，低 NLR 组女性 108 例，高 NLR 组女性 63 例，男女性 NLR 分布比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.542$, $P = 0.060$)。23 ~ 44 岁、45 ~ 59 岁、60 ~ 85 岁患者 NLR 分布比较，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.105$, $P = 0.576$)。见表 1。

表 1 胃癌患者 NLR 分布情况 例

组别	23 ~ 44 岁	45 ~ 59 岁	60 ~ 85 岁
高 NLR 组			
男性	5	56	182
女性	10	25	28
低 NLR 组			
男性	11	87	194
女性	9	33	66

2.2 两组患者一般资料比较

两组 BMI、浸润深度、淋巴结转移程度分期、临床病理分期、肿瘤最大径比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中在浸润深度、淋巴结转移分期、临床病理分期上存在线性关联 ($P < 0.05$), 表明 NLR 对预测患者术后病理有预测意义。见表 2。

2.3 NLR 影响因素的 Logistic 回归分析

将 BMI、浸润深度、淋巴结转移程度分期、临床病理分期及肿瘤最大径作为自变量, 将 NLR 作为因变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 肿瘤最大径是 NLR 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者一般资料比较 例

组别	男/女/例	年龄			BMI			
		23 ~ 44 岁	45 ~ 59 岁	60 ~ 85 岁	过低	正常	超重	肥胖
低 NLR 组	292/108	20	120	260	59	240	89	12
高 NLR 组	243/63	15	81	210	48	208	40	10
χ^2 值	3.542		1.105			9.870		
P 值	0.060		0.576			0.020		

组别	浸润深度						淋巴结转移程度分期					远处转移	
	T _{1a}	T _{1b}	T ₂	T ₃	T _{4a}	T _{4b}	N ₀	N ₁	N ₂	N _{3a}	N _{3b}	无	有
低 NLR 组	31	61	39	7	238	24	167	65	78	65	25	376	24
高 NLR 组	23	23	23	8	200	29	99	59	53	64	31	283	23
χ^2 值			14.074						10.771			0.641	
P 值			0.015						0.029			0.423	

组别	临床病理分期								Borrmann 分期			
	IA	IB	II A	II B	III A	III B	III C	IV	肿块型	无浸润溃疡型	有浸润溃疡型	弥漫浸润型
低 NLR 组	82	27	15	63	119	62	17	15	6	36	273	10
高 NLR 组	40	16	12	44	93	57	30	14	7	26	230	8
χ^2 值				15.773							0.701	
P 值				0.027							0.873	

组别	组织分化程度				肿瘤位置				肿瘤最大径		CEA	
	其他	G1	G2	G3	贲门胃底	胃体	胃窦	累及多区域	<2.5 cm	≥ 2.5 cm	<5 ng/ml	≥ 5 ng/ml
低 NLR 组	45	7	179	169	168	74	138	20	93	307	307	93
高 NLR 组	32	0	144	130	153	45	90	18	38	368	224	82
χ^2 值		5.659					5.562			13.460		1.170
P 值		0.129					0.135			0.000		0.279

表 3 NLR 影响因素的 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	\hat{OR}	P 值	95% CI	
						下限	上限
常量	-1.087	0.487	4.981	-	0.026	-	-
BMI	-0.184	0.117	2.484	0.832	0.115	0.662	1.046
浸润深度	-0.157	0.148	1.126	0.854	0.289	0.639	1.143
淋巴结转移程度分期	-0.041	0.123	0.110	0.960	0.740	0.754	1.222
临床病理分期	0.198	0.152	1.697	1.219	0.193	0.905	1.643
肿瘤最大径	0.582	0.251	5.373	1.790	0.020	1.094	2.928

3 讨论

1863 年, 德国学者 VIRCHOW^[6] 第 1 次将炎症反应与恶性肿瘤相关联, 肿瘤生长的根本原因是肿瘤组织周围的慢性炎症引起的淋巴细胞浸润。有研究提示, 肿瘤细胞所在的微环境对肿瘤发生发展有明显的影 响^[7-8]。随着分子学的发展, 人们对肿瘤微环境的炎症反应有了越来越多的认知。

肿瘤是多因素、多步骤、多阶段的过程, 是各种因素协作的结果^[9-10]。肿瘤的发生和转移上, 炎症反应起到一定的推动作用^[11]。在临床上, NLR、血小板淋巴细胞比率、C 反应蛋白等指标的敏感性和特异性较高, 而且它们在检测成效、费用等方面具有明显优势, 被越来越多的研究者关注^[12]。

NLR 作为全身炎症反应的指标之一, 与肿瘤病理、生理及生存预后等多方面关联^[13]。有研究表明, 癌细胞可调控炎症相关基因, 从而促使 IL-1、IL-6 及 GCSF 等释放, 抑制细胞免疫, 促进肿瘤生长^[14]。中性粒细胞释放的 VEGF、IL-6、IL-8 及 HGF 等促进肿瘤的增殖转移, 一般认为低水平的 NLR 有利于患者预后及生存, 高水平的 NLR 有利于肿瘤微环境的促炎反应^[15]。本研究提示, NLR 与肿瘤浸润深度、淋巴结转移程度分期、临床病理分期及肿瘤最大径有一定的关联, 随着本研究样本量的提高, 单因素分析显示, BMI 也是影响 NLR 分布的影响因素之一。有研究发现 BMI 与胃癌病理分期、浸润深度、淋巴结转移密切相关, 表明 NLR 间接与 BMI 存在相关, Logistic 回归分析显示 BMI 不具有独立影响因素^[16-17]。多因素分析通过剔除混杂因素表明, 肿瘤最大径为影响 NLR 分布的独立影响因素, 表明 NLR 在提示肿瘤直径大小上有一定的参考作用。

病理学资料表明, 肿瘤可以激发淋巴结的增生转移^[18]。本研究发现, 随着 NLR 的升高, 肿瘤各分期相应提高。NLR 的升高, 提示着淋巴细胞的减少, 而对肿瘤 的生存环境影响降低, 癌细胞的增殖及转移发生率提高, 为癌细胞的扩散提供有利的条件。但癌症的发生、发展受多方面的影响, 本研究结果无法将淋巴结转移程度分期作为影响 NLR 分布的独立影响因素。

本研究中临床病理分期不属于 NLR 的独立影响因素, 可能与胃癌患者病理本身相互影响有关, 同时, 研究方式的局限性也可能对结果产生测量偏倚。

NLR 在单因素方面的分布差异可以被肿瘤生长微环境的分子机制解释, 在控制了这些变量后, 肿瘤最大径仍然是 NLR 的独立影响因素。因此, 肿瘤直径大小预测 NLR 具有一定的准确性, 但作为预测淋巴转移等方面的依据, 还不够充分。随着研究的深入, 越来越多的诊断方法将会不断被发现, 为精准评估、精准治疗提供更多依据。

参 考 文 献:

- [1] SHAMS A Z, HAUG U. Strategies for prevention of gastrointestinal cancers in developing countries: a systematic review[J]. *Journal of Glob Health*, 2017, 7(2): DOI: 10.7189/jogh.07.020405.
- [2] DENG J Y, LIANG H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(14): 3967-3975.
- [3] MAJEED W, IFTIKHAR A, KHALIQ T, et al. Gastric carcinoma: recent trends in diagnostic biomarkers and molecular targeted therapies[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(7): 3053-3060.
- [4] SAGAWA M, YAGAWA H, KONNO S, et al. Significance of perioperative neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in gastric cancer and colon cancer[J]. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer Chemotherapy*, 2016, 43(10): 1243-1245.
- [5] DENG Q, HE B, LIU X, et al. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2015, 13(1): 1-16.
- [6] VIRCHOW R L K. Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological Histology[M]. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1863: 27-30.
- [7] LINTON A, VAN Z N, REID G, et al. Inflammation in malignant mesothelioma - friend or foe[J]. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2012, 1(4): 516.
- [8] BALTA S, UNLU M, ARSLAN Z. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prognosis of Gastric Cancer[J]. *Journal of Gastric Cancer*, 2013, 13(3): 196-197.
- [9] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-first american cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. *Cancer Research*, 1992, 52(24): 6735-6740.
- [10] AMIN M B, EDGE S, GREENE F, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 203-220.
- [11] CHOI Y, JIN W K, NAM K H, et al. Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 27(suppl_6): 1-10.
- [12] HASHIMOTO K, IKEDA Y, KORENAGA D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients

- with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2005, 103(9): 1856-1864.
- [13] 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.
- [14] KANTOLA T, KLINTRUP K, VAYRYNEN J P, et al. Reply: Comment on 'Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma' [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(9): 1917-1918.
- [15] 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): 254-257.
- [16] MORIWAKI Y, KUNISAKI C, KOBAYASHI S, et al. Does body mass index (BMI) influence morbidity and long-term survival in gastric cancer patients after gastrectomy[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2003, 50(49): 284.
- [17] 陈瑞云, 郭震, 王春祥, 等. 胃癌患者血脂水平与肿瘤组织分化程度的相关性研究 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2009, 12(8): 683-685.
- [18] SWANN J B, SMYTH M J. Immune surveillance of tumors[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117(5): 1137-1146.

(李科 编辑)