

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.005  
文章编号: 1005-8982 (2020) 08-0027-06

## NLR、LMR与局部进展期直肠癌根治术后吻合口漏的关系

余中林, 周业江

(西南医科大学附属医院 胃肠外科, 四川 泸州 646000)

**摘要: 目的** 探索中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)与局部进展期直肠癌(LARC)根治术后吻合口漏的相关性。**方法** 选取2016年1月—2018年12月在西南医科大学附属医院胃肠外科接受根治手术的368例LARC患者作为研究对象。选取NLR、LMR作为观察指标,同时观察患者年龄、性别、体重指数(BMI)、临床分期、淋巴结分期、分化程度、血管受侵、术中出血量、肛门排气排便时间及首次进食时间。**结果** 单因素分析显示,患者术前NLR、术后NLR、术后NLR/术前NLR、术后LMR、术后LMR/术前LMR、术中出血量、年龄及BMI与吻合口漏相关( $P < 0.05$ ),而性别、术前LMR、临床分期、淋巴结分期、分化程度、血管受侵、肛门排气排便时间及首次进食时间与术后吻合口漏无关( $P > 0.05$ )。多因素分析表明,术前NLR、术后NLR、术后NLR/术前NLR、年龄及BMI是LARC根治术后发生吻合口漏的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 术前NLR、术后NLR、术后NLR/术前NLR、年龄及BMI是LARC患者术后吻合口漏的独立危险因素。当术前NLR  $\geq 6.34$ 时,提示术后吻合口漏的发生风险更高。

**关键词:** 直肠肿瘤; 外科手术; 危险因素; 吻合口漏

**中图分类号:** R735.37

**文献标识码:** A

## Correlation analysis of NLR and LMR in occurrence of anastomotic leakage after radical operation of locally advanced rectal cancer

Zhong-lin Yu, Ye-jiang Zhou

(Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation among neutrophil-lymphocyte ratio (preoperative NLR), lymphocyte-monocyte ratio (preoperative LMR) and the occurrence of anastomotic leakage after radical operation of locally advanced rectal cancer. **Methods** A total of 368 patients with locally advanced rectal cancer who underwent radical resection from January 2016 to December 2018 were enrolled in the study. NLR, LMR, age, gender, body mass index, tumor pathological stage, lymph node stage, differentiation, venous invasion, blood loss, defecation time and the first eating time were used as the observation indexes. **Results** Univariate analysis showed that preoperative NLR, postoperative NLR, postoperative NLR/preoperative NLR,

收稿日期: 2019-10-18

[通信作者] 周业江, E-mail: zyj7525@163.com; Tel: 13540973892

postoperative LMR, postoperative LMR/preoperative LMR, blood loss, age and BMI were associated with AL ( $P < 0.05$ ). Other factors such as gender, preoperative LMR, pathology stage, lymph node stage, differentiation, venous invasion, defecation time and the first eating time were not related to AL ( $P > 0.05$ ). Multivariate analysis showed that preoperative NLR, postoperative NLR, postoperative NLR/preoperative NLR, age and BMI were associated with AL ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The preoperative NLR, postoperative NLR, change of NLR ratio (postoperative NLR/preoperative NLR), age and BMI are the independent risk factors of postoperative anastomotic leakage in locally advanced rectal cancer patients. While preoperative NLR  $\geq 6.34$ , AL is more likely to occur ( $P < 0.05$ ).

**Keywords:** rectal neoplasms; surgery; risk factors; anastomotic leakage

局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC), 是指原发肿瘤侵出肠壁肌层直至周围结构 ( $pT_{3-4b}$ ) 或系膜内、真骨盆范围内出现淋巴结转移而无远处转移的距肛门  $< 12$  cm 的直肠癌<sup>[1]</sup>。目前经腹直肠癌切除术 (Dixon 术式) 是直肠癌主要的保肛术式, 但术后易出现吻合口漏等并发症<sup>[2-7]</sup>。目前临床对于 LARC 术后吻合口漏难以做到早期发现。侵袭深度和淋巴结转移是最重要的直肠癌相关预后因素, 而炎症、营养不良及免疫状态则是患者相关因素<sup>[8]</sup>。淋巴细胞/单核细胞比值 (lymphocyte and monocyte ratio, LMR) 和中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 是简单的炎症标志物, 与消化道恶性肿瘤预后相关<sup>[9-10]</sup>。本研究探讨 NLR 和 LMR 与直肠癌 Dixon 术后吻合口漏的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 12 月西南医科大学附属医院胃肠外科 368 例接受根治手术的 LARC 患者作为研究对象。其中, 男性 241 例, 女性 127 例; 年龄 26 ~ 83 岁, 平均 53 岁; 农民占 51%, 退休人员占 9%, 自由职业者占 12%, 其他职业占 28%。纳入标准: ①术前影像学或术后病理检查原发肿瘤侵出肠壁肌层直至周围组织 ( $pT_{3-4b}$ ) 或系膜内或真骨盆范围内出现淋巴结转移而无远处转移的距肛门  $< 12$  cm 的直肠癌; ②术前无放化疗史; ③术中能根治性切除肿瘤并行 Dixon 术式; ④患者或亲属签署同意书。排除标准: ①拒绝参与本研究; ②手术方式为原发灶不能切除的姑息性手术或行腹壁造瘘; ③围手术期存在泌尿、呼吸及神经系统等其他部位感染等导致外周血常规受影响; ④术后病理检查提示良性或其他类型恶性肿瘤; ⑤术前行新辅助放疗; ⑥围手术期合并糖尿病、低

蛋白血症及营养不良等。所有患者在本院行直肠癌根治术 (Dixon 术式), 手术医师为同一位正高级医师。本研究通过医院伦理委员批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 观察指标** 本研究将术前 NLR、术前 LMR、术后 NLR、术后 LMR、术后 NLR/术前 NLR 及术后 LMR/术前 LMR 作为观察指标。患者入院后首次空腹外周血常规检查结果为术前 NLR 和术前 LMR; 术后 NLR 和术后 LMR 为术后第 4 天清晨 9:00 空腹外周血检测结果。同时观察患者年龄、性别、体重指数 (BMI)、临床分期、淋巴分期、分化程度、血管受侵、术中出血量、肛门排气排便时间及首次进食时间。

**1.2.2 吻合口漏判断标准** ①患者出现腹痛、发热症状; ②腹腔引流管引流出气体、食物残渣等异常排出物及口服美蓝时其从引流管流出; ③外周血白细胞增多, 上消化道造影提示造影剂从吻合部位渗漏, CT 提示腹腔渗漏, 影像学检查显示吻合口周围有液体聚集、脓肿及游离的气体。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线; 多因素分析采用 Logistic 回归模型, 求得优势比 (OR) 95% CI, 对连续性进行修正, 根据 Youden 指数计算 NLR、LMR 的最佳截点,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NLR、LMR 平均值及范围

术后发生吻合口漏 26 例 (7.07%), 发生时间为术后 4 ~ 21 d。术前 NLR 的平均值为 4.47 (1.43 ~ 15.22)。

术前 LMR 的平均值为 2.39 ( 1.73 ~ 5.16 )。术后 NLR 的平均值为 8.15 ( 2.14 ~ 28.75 )。术后 LMR 的平均值为 2.06 ( 1.71 ~ 4.83 )。术后 NLR/ 术前 NLR 的平均值为 2.75 ( 1.14 ~ 9.40 )。术后 LMR/ 术前 LMR 的平均值为 0.97 ( 0.64 ~ 1.52 )。

### 2.2 NLR、LMR 的最佳截点

368 例患者外周血中术前 NLR、术前 LMR、术后 NLR、术后 LMR、术后 NLR/ 术前 NLR、术后 LMR/ 术前 LMR 最佳截点的选择采用 ROC 曲线。其中当术前 NLR=6.34 时, Youden 指数最大为 0.424, 其判断吻合口漏的敏感性为 53.8%, 特异性为 88.6% ;

当术前 LMR=3.72 时, Youden 指数最大为 0.311, 其判断吻合口漏的敏感性为 53.8%, 特异性为 77.3% ; 当术后 NLR=9.40 时, Youden 指数最大为 0.542, 其判断吻合口漏的敏感性为 76.9%, 特异性为 77.3% ; 当术后 LMR=3.24 时, Youden 指数最大为 0.212, 其判断吻合口漏的敏感性为 46.2%, 特异性为 75.0% ; 当术后 NLR/ 术前 NLR=1.68 时, Youden 指数最大为 0.292, 其判断吻合口漏的敏感性 76.9%, 特异性为 47.7% ; 当术后 LMR/ 术前 LMR=0.87 时, Youden 指数最大为 0.091, 其判断吻合口漏的敏感性为 100.0%, 特异性为 90.9%。见表 1 和图 1。

表 1 NLR、LMR 的最佳截点值、敏感性、特异性、曲线下面积

指标	截点	敏感性 /%	特异性 /%	AUC	P 值
术前 NLR	6.34	53.8	88.6	0.626	0.017
术前 LMR	3.72	53.8	77.3	0.577	0.024
术后 NLR	9.40	76.9	77.3	0.753	0.036
术后 LMR	3.24	46.2	75.0	0.521	0.019
术后 NLR/ 术前 NLR	1.68	76.9	47.7	0.738	0.010
术后 LMR/ 术前 LMR	0.87	100.0	90.9	0.683	0.006

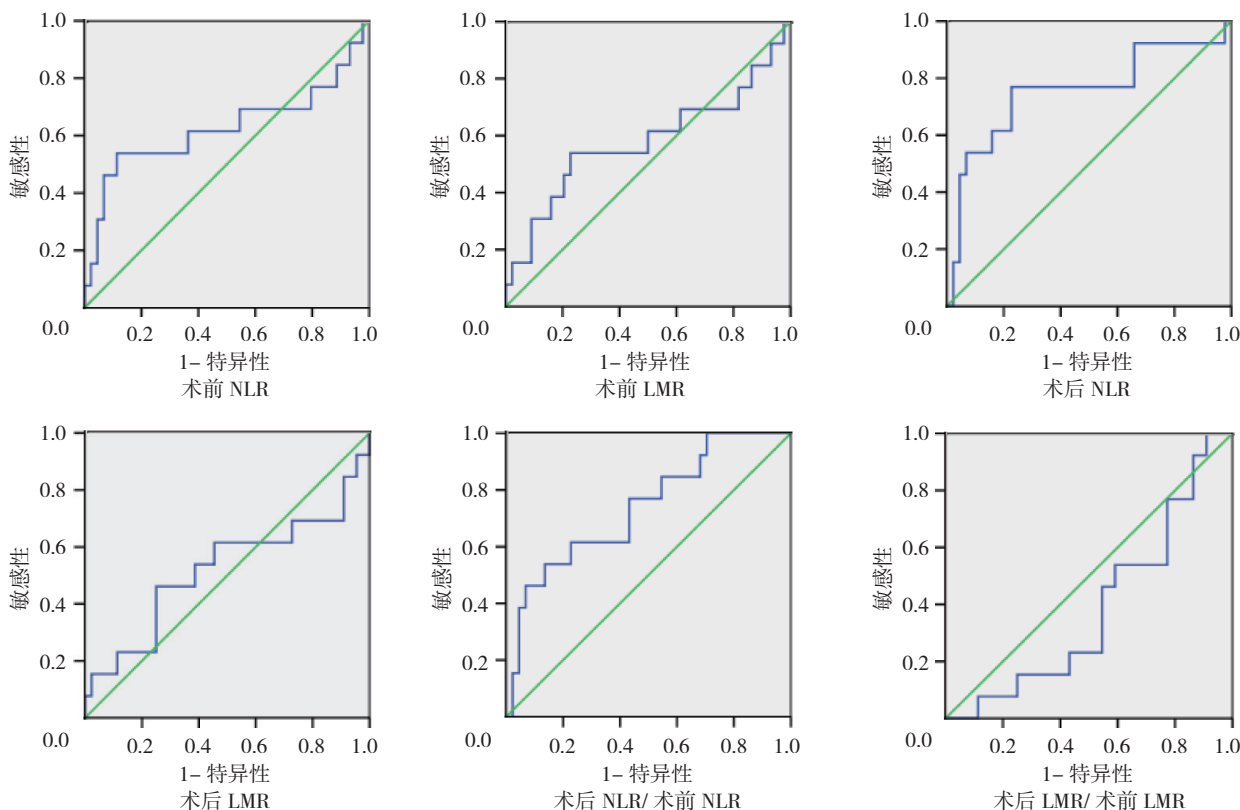


图 1 NLR、LMR 判断吻合口漏的 ROC 曲线

### 2.3 LARC 根治术后吻合口漏发生的危险因素

单因素分析显示, 患者年龄、BMI、术中出血量、术前 NLR、术后 NLR、术后 LMR、术后 NLR/术前 NLR 及术后 LMR/术前 LMR 与吻合口漏相关 ( $P < 0.05$ ), 而性别、肛门排气排便时间、首次进食时间、血管受侵、临床分期、淋巴结分期、分化程度及术前 LMR 与术后吻合口漏无关 ( $P > 0.05$ )。见

表 2。

### 2.4 吻合口漏的多因素 Logistic 回归分析

将 LARC 根治术后发生吻合口漏的危险因素纳入 Logistic 回归方程进行多因素分析, 结果表明术前 NLR、术后 NLR、术后 NLR/术前 NLR、BMI 及年龄是 LARC 根治术后发生吻合口漏的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 吻合口漏危险因素的单因素分析

组别	年龄		男/女/例	BMI		术中出血量		排气排便时间		首次进食时间	
	≥ 65 岁	<65 岁		≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	<25 kg/m <sup>2</sup>	≥ 350 ml	<350 ml	≥ 5 d	<5 d	≥ 5 d	<5 d
吻合口漏	18	8	18/8	19	7	9	17	11	15	16	10
非吻合口漏	102	240	243/99	183	159	229	113	157	185	198	144
χ <sup>2</sup> 值	17.074		0.039	7.796		11.064		0.126		0.132	
P 值	0.000		0.844	0.005		0.002		0.722		0.717	

组别	血管受侵		临床分期		淋巴结分期			分化程度			术前 NLR	
	是	否	II	III	N0	N1	N2	低	中	高	≥ 6.34	<6.34
吻合口漏	7	19	8	18	13	11	2	11	10	5	14	12
非吻合口漏	53	289	63	279	183	92	67	69	186	87	89	253
χ <sup>2</sup> 值	2.312		2.366		2.553			3.507			9.280	
P 值	0.128		0.124		0.110			0.061			0.002	

组别	术前 LMR		术后 NLR		术后 LMR		术后 NLR/术前 NLR		术后 LMR/术前 LMR	
	≥ 3.72	<3.72	≥ 9.40	<9.40	≥ 3.24	<3.24	≥ 1.68	<1.68	≥ 0.87	<0.87
吻合口漏	11	15	20	6	12	14	14	12	8	18
非吻合口漏	204	138	178	164	113	229	109	233	301	41
χ <sup>2</sup> 值	2.991		6.016		4.628		5.244		7.384	
P 值	0.084		0.014		0.031		0.022		0.013	

表 3 吻合口漏的多因素 Logistic 回归分析参数

因素	b	S <sub>b</sub>	Wald χ <sup>2</sup>	P 值	OR̂	95% CI	
						下限	上限
术前 NLR	0.493	0.130	14.382	0.003	1.638	1.272	2.123
术后 NLR	0.587	0.162	13.129	0.001	1.798	1.312	2.354
术后 NLR/术前 NLR	0.681	0.172	15.675	0.000	1.976	1.431	2.826
术后 LMR	0.185	0.104	3.164	0.052	1.026	0.968	1.203
术后 LMR/术前 LMR	0.281	0.217	1.677	0.074	1.324	0.997	1.359
BMI	0.841	0.386	4.747	0.021	2.319	1.098	4.673
年龄	1.368	0.412	11.025	0.008	3.928	1.836	10.248
术中出血量	-0.405	0.454	0.796	0.437	0.667	0.395	1.546

### 3 讨论

直肠癌发病率已高于结肠癌,且位置愈加偏低,发病年龄偏于年轻化。患者就诊时,多已发展为局部进展期,此时术后吻合口漏、腹腔脓肿等并发症的发生率升高,导致患者预后不良<sup>[11]</sup>。有报道采用微透析等方法诊断早期吻合口漏<sup>[12-13]</sup>,但此方法不易实施,因此有必要探索能够早期预测直肠癌 Dixon 术后发生吻合口漏的方法,减少相关并发症的出现,改善患者预后。

炎症与恶性肿瘤密切相关,中性粒细胞通过重塑细胞外基质,释放活性氧和抑制淋巴细胞活性来促进肿瘤生长和转移<sup>[14]</sup>。淋巴细胞减少导致恶性肿瘤预后不良,使癌细胞逃脱肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的免疫<sup>[9]</sup>。单核细胞分泌的促炎因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和白细胞介素-1,促进肿瘤进展和转移;同时抑制适应性免疫和促进血管生成<sup>[15-16]</sup>。由上述炎症指标衍生出的NLR、LMR被证实与多种恶性肿瘤的预后密切相关,但将其应用到术后并发症预测方面的研究较少。故本研究的目的在于探讨炎症指标NLR、LMR预测直肠癌术后吻合口漏的临床意义,以期能够早期预测吻合口漏的发生,及时采取处理措施,改善预后。

本研究得出,NLR是LARC根治术后吻合口漏的独立危险因素。当术前NLR $\geq 6.34$ 、术后NLR $\geq 9.40$ 及术后NLR/术前NLR $\geq 1.68$ 时,提示直肠癌Dixon术后吻合口漏的发生存在高风险。单因素分析结果提示,术前LMR与患者术后吻合口漏有关,而术后LMR、术后LMR/术前LMR则与术后吻合口漏有关。当术后LMR $< 3.24$ 时,提示发生吻合口漏的可能性更大,但多因素分析表明围手术期LMR不是吻合口漏的独立危险因素。XIA等<sup>[17]</sup>和SHIBUTANI等<sup>[18]</sup>研究认为,LMR与恶性肿瘤预后密切相关。分析其原因可能是样本含量不够及样本数据差异性导致,故其统计学意义需进一步研究明确。

单因素分析表明,术中出血量与术后吻合口漏的发生有关,术中出血量多,术后吻合口漏的可能性更大,而性别、肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结分期、肛门排气排便时间、首次进食时间及血管受侵等均不是吻合口漏发生的危险因素。多因素分析显示,术中出血量不是影响吻合口漏发生的独立危险因素。患者高龄、肥胖也是术后发生吻合口漏的危险因素,而LINO-SILVA等<sup>[19]</sup>研究认为,体重与直肠癌预后相关。但上述阳性指标如高龄、肥胖等对于直肠癌术后并发

症的发生及预后的影响的相关性尚缺乏特异性。陈鹏举等<sup>[20]</sup>和OZBEN等<sup>[21]</sup>研究认为,上述阴性指标,如临床分期、肿瘤分化程度等与恶性肿瘤术后预后密切相关。故需大样本、前瞻性研究进一步探讨上述指标对于直肠癌术后吻合口漏的临床意义。

综上所述,术前NLR、术后NLR及术后NLR/术前NLR与LARC根治术后吻合口漏的发生有关,而暂不能认为LMR对术后吻合口漏的发生存在预测价值。虽然6.34和3.24为术前NLR、术后LMR的最佳截断值。但由于国内外对于NLR、LMR与直肠癌术后吻合口漏的相关性研究较少,故其最佳截断值仍不明确,且本研究为单中心、小样本回顾性研究,具有一定局限性,尚未对NLR、LMR与不同部位直肠癌及不同手术方式术后吻合口漏的关系进行研究。需进一步多中心、大样本的前瞻性随机对照研究进一步证实NLR、LMR与直肠癌根治术后吻合口漏的关系及确定最佳截断值。

#### 参考文献:

- [1] 彭俊杰,朱骥,刘方奇,等.中国局部进展期直肠癌诊疗专家共识[J].中国癌症杂志,2017,27(1):41-80.
- [2] CHEOL WOONG C, DAE HWAN K, HYUNG WOOK K. Full covered self-expandable metal stents for the treatment of anastomotic leak using a silk thread[J]. Medicine, 2017, 96(29): 7439.
- [3] MESSENGER M, WARLAUMONT M, RENAUD F, et al. Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(2): 258-269.
- [4] SHUTO KIYOHICO, KONO TSUGUAKI, AKUTSU, et al. Naso-esophageal extraluminal drainage for postoperative anastomotic leak after thoracic esophagectomy for patients with esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2017, 30(3): 1-9.
- [5] OKAMURA AKIHIKO, WATANABE MASAYUKI, IMAMURA YU, et al. Preoperative glycosylated hemoglobin levels predict anastomotic leak after esophagectomy with cervical esophagogastric anastomosis[J]. World J Surg, 2017, 41(1): 200-207.
- [6] HASKINS I N, KROH M D, AMOUR R L, et al. The effect of neoadjuvant chemoradiation on anastomotic leak and additional 30-day morbidity and mortality in patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer[J]. Gastrointest Surg, 2017, 21(10): 1577-1583.
- [7] van ROSSUM PETER S N, HAVERKAMP L, CARVELLO M, et al. Management and outcome of cervical versus intrathoracic manifestation of cervical anastomotic leakage after transthoracic esophagectomy for cancer[J]. Dis Esophagus, 2017, 30: 1-8.

- [8] BARCHI L C, YAGI O K, JACOB C E, et al. Predicting recurrence after curative resection for gastric cancer: external validation of the Italian research group for gastric cancer (GIRCG) prognostic scoring system[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42: 123-131.
- [9] INOUE D, OZAKA M, MATSUYAMA M, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45: 61-66.
- [10] DOLAN ROSS D, LAIRD BARRY J A, HORGAN PAUL G, et al. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 132: 130-137.
- [11] HOSHINO N, HIDA K, SAKAI Y, et al. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33: 411-418.
- [12] WIRTH U, ROGERS S, HAUBENSAK K, et al. Local antibiotic decontamination to prevent anastomotic leakage short-term outcome in rectal cancer surgery[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33: 53-60.
- [13] ELLEBAK M. Mediastinal microdialysis in the diagnosis of early anastomotic leakage after resection for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction[J]. *Am J Surg*, 2014, 208(3): 397-405.
- [14] WANG F, HE W Z, JIANG C, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, DOI: 10.1186/S12885-018-4823-3.
- [15] CHAN JOSEPH C Y, CHAN DAVID L, DIAKOS CONNIE I, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer[J]. *Ann. Surg*, 2017, 265: 539-546.
- [16] SONG W, WANG K, ZHANG R J, et al. Prognostic value of the lymphocyte monocyte ratio in patients with colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Medicin*, 2016, DOI: 10.1097/MD.0000000000005540.
- [17] XIA H G, SUN Z Y, DENG L M, et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13: 1000-1006.
- [18] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 9966-9973.
- [19] LINO-SILVA LEONARDO S, AGUILAR-CRUZ E, SALCEDO-HERNÁNDEZ R A, et al. Overweight but not obesity is associated with decreased survival in rectal cancer[J]. *Contemp Oncol*, 2018, 22: 158-164.
- [20] 陈鹏举, 姚云峰, 赵军, 等. 0 ~ III 期直肠癌综合治疗 856 例回顾性研究 [J]. *中华外科杂志*, 2015, 53: 496-501.
- [21] OZBEN V, STOCCHI L, ASHBURN J, et al. Impact of a restrictive vs liberal transfusion strategy on anastomotic leakage and infectious complications after restorative surgery for rectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19: 772-780.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 余中林, 周业江. NLR、LMR 与局部进展期直肠癌根治术后吻合口漏的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(8): 27-32.