

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.08.016
文章编号: 1005-8982 (2022) 08-0085-07

临床研究·论著

外周血炎症细胞比值对Ⅱ、Ⅲ期可切除直肠癌术后同步放化疗患者急性不良反应和预后的影响*

方兴中, 杨建美, 梁海燕

(甘肃省兰州市第一人民医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: **目的** 探讨外周血炎症细胞比值对Ⅱ、Ⅲ期可切除直肠癌术后同步放化疗患者急性不良反应和预后的影响。**方法** 选取2014年11月—2016年11月甘肃省兰州市第一人民医院收治的Ⅱ、Ⅲ期可切除直肠癌患者81例作为研究对象, 均行R0全直肠系膜切除术及术后放化疗, 中位随访时间5年。收集所有患者临床资料, 包括中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与白蛋白比值(NAR), 记录同步放化疗急性不良反应分级, 分析影响直肠癌患者预后的因素及生存状况。**结果** 白细胞 $<$ 2级组与 \geq 2级组患者外周血NLR比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 白细胞 $<$ 2级组外周血PLR、NAR低于 \geq 2级组($P<0.05$)。腹泻 $<$ 2级组与 \geq 2级组患者外周血NLR、PLR比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 腹泻 $<$ 2级组外周血NAR低于 \geq 2级组($P<0.05$)。放射性皮炎 $<$ 2级组与 \geq 2级组患者外周血NLR、PLR比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 放射性皮炎 $<$ 2级组外周血NAR低于 \geq 2级组($P<0.05$)。逐步多因素Cox比例风险回归分析结果显示: 病理分期[RR=6.044(95% CI: 2.657, 13.748)]、分化程度[RR=5.557(95% CI: 2.443, 12.640)]、淋巴结转移[RR=4.540(95% CI: 1.996, 10.328)]及NAR[RR=4.047(95% CI: 1.779, 9.206)]是直肠癌患者复发转移的独立危险因素($P<0.05$); 病理分期[RR=3.850(95% CI: 1.692, 8.757)]、分化程度[RR=3.785(95% CI: 1.664, 8.610)]及NAR[RR=3.857(95% CI: 1.696, 8.775)]是直肠癌患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示, 外周血NAR最佳截断值为0.05时, 预测直肠癌患者无病生存的敏感性为76.09%(95% CI: 0.609, 0.869), 特异性为72.00%(95% CI: 0.504, 0.871), 曲线下面积(AUC)为0.766(95% CI: 0.669, 0.862); 外周血NAR最佳截断值为0.06时, 预测直肠癌患者生存的敏感性为75.00%(95% CI: 0.608, 0.855), 特异性为73.68%(95% CI: 0.486, 0.899), AUC为0.730(95% CI: 0.627, 0.833)。NAR高水平组与低水平组患者的无病生存曲线、总生存曲线比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Ⅱ、Ⅲ期可切除直肠癌患者外周血NAR水平与直肠癌术后放化疗急性不良反应及预后有关, NAR高水平患者发生高级别急性不良反应和预后不良的风险较高。

关键词: 直肠癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 中性粒细胞与白蛋白比值; 放化疗; 预后

中图分类号: R735.37

文献标识码: A

Effect of peripheral blood inflammatory cell ratios on acute adverse reactions and prognosis of patients with resectable stage II, III rectal cancer after concurrent radiotherapy and chemotherapy*

Xing-zhong Fang, Jian-mei Yang, Hai-yan Liang

(The First People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Objective To explore the effect of peripheral blood inflammation cell ratios on the acute adverse

收稿日期: 2021-11-26

* 基金项目: 甘肃省科技计划资助项目(No: 17YF1FA138)

[通信作者] 杨建美, E-mail: yangjianmei2014@163.com; Tel: 13919087239

reactions and prognosis of patients with resectable stage II, III rectal cancer after concurrent radiotherapy and chemotherapy. **Methods** A total of 81 patients with resectable stage II, III rectal cancer who were admitted to the hospital from November 2014 to November 2016 were selected. All patients underwent R0 total mesorectal excision and postoperative radiotherapy and chemotherapy, and were followed up for a median duration of 5 years. The clinical data including neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and neutrophil to albumin ratio (NAR) of all patients were collected. The peripheral blood NLR, PLR, and NAR of patients with different levels of acute adverse reactions after radiotherapy and chemotherapy were recorded, and the factors affecting the prognosis and survival status of patients with rectal cancer were analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in NLR between patients with leukopenia less than grade 2 and those with leukopenia no less than grade 2 ($P > 0.05$), while PLR and NAR in patients with leukopenia less than grade 2 were lower than those in patients with leukopenia no less than grade 2 ($P < 0.05$). The NAR of patients with diarrhea less than grade 2 was lower than that of patients with diarrhea no less than grade 2 ($P < 0.05$), while there was no difference in NLR and PLR between the patients with diarrhea less than grade 2 and those with diarrhea no less than grade 2 ($P > 0.05$). As for radiation dermatitis, NLR and PLR were not different between patients with radiation dermatitis less than grade 2 and no less than grade 2 ($P > 0.05$), while NAR in patients with radiation dermatitis less than grade 2 was lower than that of patients with radiation dermatitis no less than grade 2 ($P < 0.05$). The multivariable Logistic regression analysis showed that pathological stage [$\hat{R}R = 6.044$ (95% CI: 2.657, 13.748)], degree of differentiation [$\hat{R}R = 5.557$ (95% CI: 2.443, 12.640)], lymph node metastasis [$\hat{R}R = 4.540$ (95% CI: 1.996, 10.328)] and NAR [$\hat{R}R = 4.047$ (95% CI: 1.779, 9.206)] were independent factors affecting the recurrence and metastasis of patients with rectal cancer ($P < 0.05$), and that pathological stage [$\hat{R}R = 3.850$ (95% CI: 1.692, 8.757)], degree of differentiation [$\hat{R}R = 3.785$ (95% CI: 1.664, 8.610)] and NAR [$\hat{R}R = 3.857$ (95% CI: 1.696, 8.775)] were independent factors affecting the survival of patients with rectal cancer ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis revealed that the sensitivity, specificity and the area under the ROC curve (AUC) of peripheral blood NAR, with an optimal cutoff value of 0.05, for predicting disease-free survival of patients with resectable stage II, III rectal cancer were 76.09% (95% CI: 60.90%, 86.90%), 72.00% (95% CI: 50.40%, 87.10%), and 0.766 (95% CI: 0.669, 0.862), respectively. In addition, the sensitivity, specificity and AUC of peripheral blood NAR with an optimal cutoff value of 0.06 for predicting the overall survival of patients with resectable stage II, III rectal cancer were 75.00% (95% CI: 60.80%, 85.50%), 73.68% (95% CI: 48.60%, 89.90%), and 0.730 (95% CI: 0.627, 0.833), respectively. The differences in the disease-free survival curves and overall survival curves between patients with high-level and low-level NAR were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Peripheral blood NAR in patients with resectable stage II, III rectal cancer is related to high-grade acute adverse reactions and prognosis after radiotherapy and chemotherapy. Patients with high NAR tend to develop high-grade acute adverse reactions and have a poor prognosis.

Keywords: rectal cancer; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; neutrophil to albumin ratio; radiotherapy and chemotherapy; prognosis

我国结直肠癌发生率在 3.1/10 万 ~ 10.7/10 万, 其中 70% 左右为直肠癌^[1-2]。直肠癌症状隐匿, 多数患者就诊时已发展至 II、III 期, 根治术仍是目前彻底治愈 II、III 期直肠癌的首选方案, 美国国家综合癌症网指南^[3]推荐根治术+术后放化疗作为 II、III 期可切除直肠癌的首选方案。虽然该方案可提高 II、III 期可切除直肠癌患者抗肿瘤疗效, 但患者复发转移风险依旧较高, 且部分患者放化疗急性不良反应较严重, 可能中断术后放化疗方案, 影响其生存状况^[4]。因此分析 II、III 期可切除直肠癌患者放化疗急性不良反应情况及预后不良的发生风险, 提前开

展预防或对症治疗对改善患者预后意义重大。

炎症反应在恶性肿瘤发生、发展中具有重要作用, 恶性肿瘤患者不仅局部组织出现炎症, 而且外周血细胞数及总白蛋白等全身炎症指标也发生改变^[5-6]。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet/lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与白蛋白比值 (neutrophil/albumin ratio, NAR) 是实验室检查中方便、快捷的外周血炎症细胞指标。目前国内外有研究发现 NLR、PLR、NAR 与直肠癌患者预后关系密切^[7-9], 但是缺乏 NLR、PLR、NAR 对 II、III

期可切除直肠癌术后同步放化疗患者急性不良反应和预后影响的报道。本研究分析81例Ⅱ、Ⅲ期可切除直肠癌患者的临床资料,探讨能早期预测术后同步放化疗急性不良反应及预后的高效、安全的生物化学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年11月—2016年11月甘肃省兰州市第一人民医院收治的Ⅱ、Ⅲ期可切除直肠癌患者81例作为研究对象。其中男性49例,女性32例,年龄18~65岁,平均 (49.83 ± 7.14) 岁。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者均自愿签署知情同意书。

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014,北京)》^[10]诊断标准;②年龄>18岁、治疗前活检为腺癌;③预计生存期>6个月;④接受R0全直肠系膜切除术联合放化疗;⑤卡氏(Kamofsky, KPS)功能状态评分>70分;⑥临床分期Ⅱ、Ⅲ期;⑦首次进行抗肿瘤治疗。

1.2.2 排除标准 ①伴有精神疾病、神经系统疾病者;②伴有血液系统疾病者;③伴有局部感染、全身感染、严重心脑血管疾病者;④伴有免疫缺陷或重要脏器功能障碍者;⑤合并其他部位肿瘤者;⑥既往有药物滥用史、合并其他抗肿瘤治疗者;⑦妊娠及哺乳期女性;⑧合并肠穿孔、肠梗阻、腹部手术史者;⑨治疗期间死亡者。

1.2.3 剔除标准 ①自然失访者;②依从性差者;③自行终止治疗者。

1.3 方法

1.3.1 放化疗方案 患者R0全直肠系膜切除术后,参照文献^[11]进行放化疗,盆腔三维适形放疗剂量为45.0~50.4 Gy,共25~28次,1.8~2.0 Gy/次。首先利用团注造影剂CT扫描模拟定位,层厚5 mm,层距5 mm,扫描范围为盆腔及下腹部,数据传输至Eclipses治疗计划系统,在扫描图像上勾画体表轮廓、肿瘤区、临床靶区、计划靶区及膀胱等重要组织器官。临床靶体积包括原发肿瘤高危复发区域(直肠癌术后瘤床、直肠周围系膜、骶前、坐骨直肠窝)和区域淋巴引流区(髂总血管淋巴引流区、直肠系

膜区、髂内血管淋巴引流区、闭孔淋巴引流区)。计划靶区为临床靶区各方向均匀外扩0.5 cm,以有效保护盆腔正常组织器官。同步放疗口服卡培他滨 825 mg/m^2 ,2次/d,每周5 d。参照美国国立肿瘤研究所制定的常见不良反应事件评价标准4.0(CTCAE)^[12]评价患者急性不良反应。

1.3.2 随访 所有患者术后以门诊复查、电话等方式随访,中位随访时间5年(放化疗期间每周门诊随访1次,直至放化疗治疗结束),放化疗结束后前2年,每3个月复查1次;第3年起,每6个月复查1次;每年进行1次结肠镜检查。统计随访期间无病生存、总生存状况,出现癌因死亡者则终止随访。

1.3.3 资料收集 收集可能影响患者放化疗急性不良反应及预后的资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、基础疾病,肿瘤最大直径、病理分期、KPS评分、距肛门距离、分化程度、肿瘤位置、浸润深度、手术方案、术后化疗方案、外周血炎症细胞比值等。

1.3.4 外周血炎症细胞比值的检测 所有患者于R0全直肠系膜切除术后、辅助放化疗前2周采集空腹静脉血,使用全自动血细胞分析仪(日本SYSMEX公司XN系列)检测血常规,计算NLR、PLR、NAR。

1.3.4 外化疗急性不良反应分级 ①白细胞:白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$ 为<2级,白细胞 $< 3.0 \times 10^9/\text{L}$ 为 ≥ 2 级。②腹泻:无、腹泻时间<2 d为<2级。能耐受,腹泻时间>2 d;不能耐受,需治疗;血性腹泻为 ≥ 2 级。③放射性皮炎:正常或红斑为<2级。干性脱皮,水泡、瘙痒;湿性脱皮、溃疡;剥脱性皮炎,需手术处理坏死组织为 ≥ 2 级。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0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;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;影响因素的分析采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型;用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,比较用Log-rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 同步放化疗急性不良反应分级患者外周血

NLR、PLR、NAR 比较

白细胞 < 2 级组与 ≥ 2 级组患者外周血 NLR 比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者外周血 PLR、NAR 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 白细胞 < 2 级组低于 ≥ 2 级组。见表 1。

腹泻 < 2 级组与 ≥ 2 级组患者外周血 NLR、PLR 比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者外周血 NAR 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 腹泻 < 2 级组低于 ≥ 2 级组。见表 2。

放射性皮炎 < 2 级组与 ≥ 2 级组患者外周血 NLR、PLR 比较, 经 *t* 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者外周血 NAR 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 放射性皮炎 < 2 级组低于 ≥ 2 级组。见表 3。

表 1 白细胞减少患者外周血 NLR、PLR、NAR 比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	PLR	NAR
< 2 级组	57	2.14 ± 0.38	127.36 ± 17.05	0.06 ± 0.01
≥ 2 级组	24	2.21 ± 0.41	140.98 ± 19.36	0.09 ± 0.02
<i>t</i> 值		0.740	3.153	9.008
<i>P</i> 值		0.462	0.002	0.000

表 2 腹泻患者外周血 NLR、PLR、NAR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	PLR	NAR
< 2 级组	56	2.17 ± 0.36	128.91 ± 16.68	0.05 ± 0.01
≥ 2 级组	25	2.14 ± 0.37	136.96 ± 17.42	0.11 ± 0.02
<i>t</i> 值		0.344	1.979	18.043
<i>P</i> 值		0.732	0.051	0.000

表 3 放射性皮炎患者外周血 NLR、PLR、NAR 比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	PLR	NAR
< 2 级组	58	2.12 ± 0.33	130.02 ± 17.65	0.06 ± 0.01
≥ 2 级组	23	2.26 ± 0.39	134.86 ± 19.84	0.09 ± 0.02
<i>t</i> 值		1.634	1.074	9.008
<i>P</i> 值		0.106	0.286	0.000

2.2 影响 II、III 期可切除直肠癌患者预后的因素

81 例患者中失访 10 例, 剩余 71 例患者中 46 例 (64.79%) 无病生存, 52 例 (73.24%) 生存。

单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, 病理

分期、分化程度、淋巴结转移、NLR、PLR、NAR 是直肠癌患者复发转移的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

以患者是否出现复发转移为因变量 (否=0, 是=1), 病理分期、分化程度、淋巴结转移、NLR、PLR、NAR 为自变量 (自变量赋值为原始数值), 引入水准是 0.05, 剔除水准是 0.10, 进行逐步多因素 Cox 比例风险回归分析。结果显示: 病理分期 [$\hat{R}R=6.044$ (95% CI: 2.657, 13.748)]、分化程度 [$\hat{R}R=5.557$ (95% CI: 2.443, 12.640)]、淋巴结转移 [$\hat{R}R=4.540$ (95% CI: 1.996, 10.328)] 及 NAR [$\hat{R}R=4.047$ (95% CI: 1.779, 9.206)] 是直肠癌患者复发转移的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 直肠癌患者复发转移因素的单因素 Cox 比例风险回归分析参数

因素	<i>P</i> 值	$\hat{R}R$	95% CI	
			下限	上限
性别	0.401	0.625	0.213	1.954
年龄	0.203	0.902	0.324	2.216
BMI	0.446	0.579	0.182	1.803
肿瘤部位	0.315	0.823	0.293	2.191
吸烟史	0.420	0.608	0.176	1.862
饮酒史	0.061	1.395	0.749	3.385
高血压	0.067	1.247	0.698	3.172
糖尿病	0.480	0.515	0.159	1.717
高脂血症	0.499	0.502	0.148	1.629
KPS 评分	0.102	1.213	0.852	3.027
手术方式	0.443	0.581	0.192	1.928
病理分期	0.000	5.372	2.941	11.155
肿瘤大小	0.491	0.518	0.163	1.768
距肛门距离	0.490	0.521	0.170	1.899
分化程度	0.000	5.409	3.178	12.385
淋巴结转移	0.000	5.638	3.315	13.252
NLR	0.000	4.009	2.415	9.251
PLR	0.000	5.138	2.886	11.903
NAR	0.000	4.831	2.815	11.052

单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, 病理分期、分化程度、淋巴结转移、NLR、PLR、NAR 是直肠癌患者死亡的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

以患者是否生存为因变量 (是=0, 否=1), 病理分期、分化程度、淋巴结转移、NLR、PLR、NAR 为自变量 (自变量赋值为原始数值), 引入水准是 0.05, 剔

表 5 直肠癌患者复发转移因素的逐步多因素 Cox 比例风险回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ²	P 值	RR̂	95% CI	
						下限	上限
病理分期	1.799	0.354	25.826	0.000	6.044	2.657	13.748
分化程度	1.715	0.316	29.455	0.000	5.557	2.443	12.640
淋巴结转移	1.513	0.349	18.794	0.000	4.540	1.996	10.328
NAR	1.398	0.294	22.611	0.000	4.047	1.779	9.206

除水准是 0.10, 进行逐步多因素 Cox 比例风险回归分析。结果显示: 病理分期[RR̂=3.850 (95% CI: 1.692, 8.757)]、分化程度[RR̂=3.785 (95% CI: 1.664, 8.610)]及 NAR [RR̂=3.857 (95% CI: 1.696, 8.775)]是直肠癌患者死亡的独立危险因素(P<0.05)。见表 7。

表 6 直肠癌患者死亡因素的单因素 Cox 比例风险回归分析参数

因素	P 值	RR̂	95% CI	
			下限	上限
性别	0.415	0.601	0.202	1.841
年龄	0.211	0.878	0.301	2.032
BMI	0.440	0.588	0.190	1.998
肿瘤部位	0.421	0.593	0.168	1.805
吸烟史	0.403	0.621	0.254	2.773
饮酒史	0.071	1.098	0.608	3.116
高血压	0.069	1.187	0.719	3.232
糖尿病	0.441	0.580	0.181	1.813
高脂血症	0.502	0.472	0.136	1.527
KPS 评分	0.113	0.986	0.502	2.809
手术方式	0.446	0.579	0.190	1.896
病理分期	0.000	5.059	2.832	10.958
肿瘤大小	0.423	0.578	0.164	1.706
距肛门距离	0.484	0.529	0.159	1.690
分化程度	0.000	6.002	3.981	16.392
淋巴结转移	0.000	5.329	2.962	11.987
NLR	0.000	4.142	2.701	9.143
PLR	0.000	5.006	2.815	11.814
NAR	0.000	4.702	2.801	10.863

2.3 外周血 NAR 预测直肠癌患者预后的价值

ROC 曲线结果显示, 外周血 NAR 最佳截断值为 0.05 时, 预测 II、III 期可切除直肠癌患者无病生存的敏感性为 76.09% (95% CI: 0.609, 0.869), 特异性为

表 7 直肠癌患者死亡因素的多因素 Cox 比例风险回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ ²	P 值	RR̂	95% CI	
						下限	上限
病理分期	1.348	0.237	32.351	0.000	3.850	1.692	8.757
分化程度	1.331	0.450	8.748	0.000	3.785	1.664	8.610
NAR	1.350	0.426	10.043	0.000	3.857	1.696	8.775

72.00% (95% CI: 0.504, 0.871), 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.766 (95% CI: 0.669, 0.862)。见图 1。

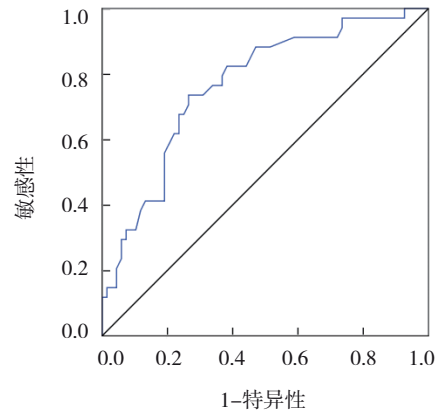


图 1 外周血 NAR 预测直肠癌患者复发转移的 ROC 曲线

ROC 曲线结果显示, 外周血 NAR 最佳截断值为 0.06 时, 预测 II、III 期可切除直肠癌患者生存的敏感性为 75.00% (95% CI: 0.608, 0.855), 特异性为 73.68% (95% CI: 0.486, 0.899), AUC 为 0.730 (95% CI: 0.627, 0.833)。见图 2。

2.4 外周血 NAR 水平与患者生存的关系

以外周血 NAR 0.05 为界, 将 NAR ≥ 0.05 患者作

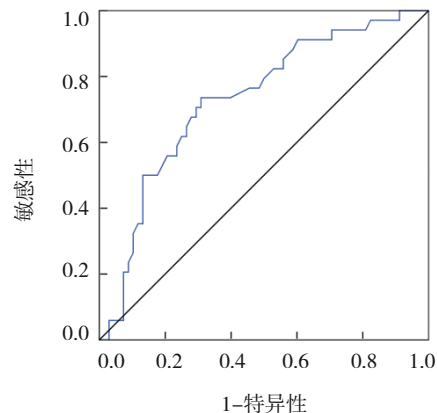


图 2 外周血 NAR 预测直肠癌患者死亡的 ROC 曲线

为 NAR 高水平组, NAR < 0.05 患者作为 NAR 低水平组。随访结束时, 34 例 NAR 高水平组患者无病生存 17 例, 37 例 NAR 低水平组患者无病生存 29 例, 两组患者无病生存曲线比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.400$, $P=0.020$)。见图 3。

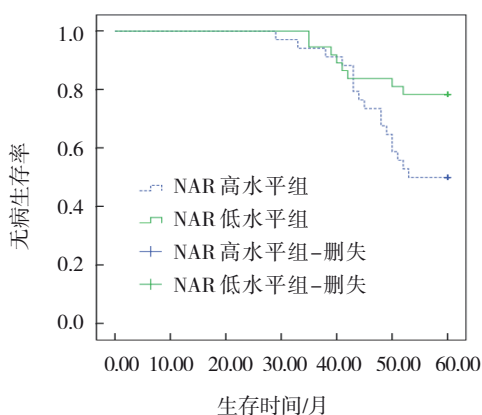


图 3 不同 NAR 水平直肠癌患者的无病生存期曲线

以外周血 NAR 0.06 为界, 将 NAR ≥ 0.06 患者作为 NAR 高水平组, NAR < 0.06 患者作为 NAR 低水平组。随访结束时, 32 例 NAR 高水平组患者生存 19 例, 39 例 NAR 低水平组患者生存 33 例, 两组患者总生存曲线比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.473$, $P=0.019$)。见图 4。

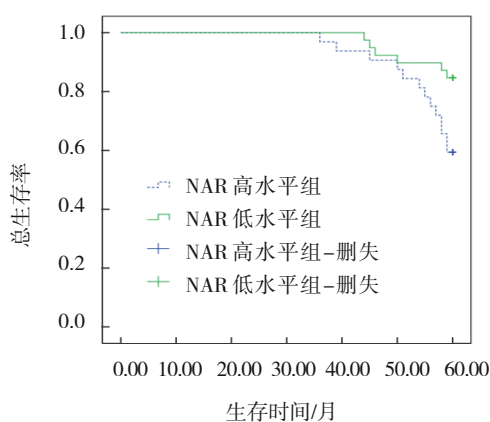


图 4 不同 NAR 水平直肠癌患者的总生存曲线

3 讨论

II、III 期可切除直肠癌术后辅助放化疗可有效降低术后肿瘤复发转移风险, 但术后肿瘤远处转移仍是肿瘤患者死亡的主要原因^[13]。因此早期有效预测患者预后、尽早开展对症防治对改善预后意义重大。炎症微环境是肿瘤微环境的重要组成部分, 在

肿瘤微环境中, 免疫系统会激活中性粒细胞、淋巴细胞等多种炎症细胞, 并在肿瘤细胞增殖、分化、迁徙、转移等病理生理过程中发挥重要作用^[14]。国内外研究发现, 部分外周血炎症细胞因子可能与恶性肿瘤患者预后有关^[7-9]。

中性粒细胞可反映细胞的炎症、感染、损伤情况, 作为免疫系统最丰富的白细胞之一, 中性粒细胞通过促血管生成、免疫抑制、肿瘤细胞转移等多种机制在恶性肿瘤进展中发挥作用。MADY 等^[15]研究表明, 多数恶性肿瘤患者存在 NLR 升高现象。癌细胞可激活血小板, 将其作为抵御血液剪切力和自然杀伤细胞的物理屏障, 活化的血小板还可调节造血、免疫细胞向肿瘤部位迁移, 导致癌症相关炎症。白蛋白不仅是衡量机体营养状况的有效指标, 而且是恶性肿瘤患者全身性炎症反应的标志物之一。本研究结果表明, 白细胞 < 2 级组的 PLR、NAR 低于 ≥ 2 级组, 腹泻 < 2 级组的 NAR 低于 ≥ 2 级组, 放射性皮炎 < 2 级组的 NAR 低于 ≥ 2 级组, 说明 PLR、NAR 可能与 II、III 期可切除直肠癌术后同步放化疗患者急性不良反应有关, 尤其 NAR 影响可能更明显。笔者推测其作用机制可能与白蛋白降低诱发的毒素吸收及一系列活性因子变化有关^[16]。

JEON 等^[17]研究指出, NLR 升高可能是预测直肠癌患者病理完全反应的标志物, 并且与无病生存期缩短有关。KIM 等^[18]研究显示, NLR、PLR 水平升高是直肠癌手术患者病理完全反应不良的预测因素; 多因素分析显示 NLR 是影响局部晚期直肠癌新辅助放化疗患者预后的独立危险因素, NLR 低表达患者 5 年生存率更高。TAWFIK 等^[19]研究 NLR、PLR、NAR 对直肠癌新辅助放化疗患者病理完全反应的影响, 发现 NAR 是患者病理完全反应的独立影响因素。本研究中 Cox 比例风险回归分析结果显示, 病理分期、分化程度、淋巴结转移及 NAR 是直肠癌患者复发转移的独立危险因素; 病理分期、分化程度及 NAR 是直肠癌患者死亡的独立危险因素, 与 TAWFIK 等^[19]的研究结果类似。ROC 曲线结果表明, 外周血 NAR 预测直肠癌患者预后效能良好, 具有一定临床应用价值。生存曲线结果也印证 NAR 与 II、III 期可切除直肠癌患者预后有关, 高水平 NAR 可增加术后复发转移风险, 减小生存收益。

综上所述, II、III 期可切除直肠癌患者外周

血NAR水平与直肠癌术后同步放化疗急性不良反应及预后有关,NAR高水平患者发生高级别急性不良反应和预后不良的风险较高。

参考文献:

- [1] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会. 中国结直肠癌脑转移多学科综合治疗专家共识(2020版)[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2020, 9(2): 109-114.
- [2] 中国直肠癌新辅助治疗后等待观察数据库研究协作组, 中国医师协会外科医师分会中国医师协会肛肠医师分会, 中华医学会儿科学分会结直肠外科学组, 等. 直肠癌新辅助治疗后等待观察策略专家共识(2020版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(1): 1-9.
- [3] REYNGOLD M, NILAND J, TER VEER A, et al. Trends in intensity modulated radiation therapy use for locally advanced rectal cancer at National Comprehensive Cancer Network centers[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2017, 3(1): 34-41.
- [4] ELLIS C T, COLE A L, SANOFF H K, et al. Evaluating surveillance patterns after chemoradiation-only compared with conventional management for older patients with rectal cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2019, 228(5): 782-791.
- [5] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121-126.
- [6] GIESE M A, HIND L E, HUTTENLOCHER A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment[J]. *Blood*, 2019, 133(20): 2159-2167.
- [7] ISHIKAWA D, NISHI M, TAKASU C, et al. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio on the effect of CRT for patients with rectal cancer[J]. *In Vivo*, 2020, 34(2): 863-868.
- [8] 邓建忠, 金建华, 陆文斌, 等. 术前外周血纤维蛋白原水平联合血小板与淋巴细胞比值的评分对结直肠癌中预后的评估价值[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(3): 274-279.
- [9] MUKAI T, UEHARA K, AIBA T, et al. Importance of the neoadjuvant rectal (NAR) score to the outcome of neoadjuvant chemotherapy alone for locally advanced rectal cancer[J]. *Surg Today*, 2020, 50(8): 912-919.
- [10] 中华医学会消化内镜学分会, 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014,北京)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(28): 2235-2252.
- [11] SCLAFANI F, CUNNINGHAM D. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(14): 2243-2257.
- [12] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 1-247.
- [13] FEENEY G, SEHGAL R, SHEEHAN M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4850-4869.
- [14] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121-126.
- [15] MADY M, PRASAI K, TELLA S H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in metastatic gallbladder cancer[J]. *HPB (Oxford)*, 2020, 22(10): 1490-1495.
- [16] van de SANDE L, COSYNS S, WILLAERT W, et al. Albumin-based cancer therapeutics for intraperitoneal drug delivery: a review[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 40-53.
- [17] JEON B H, SHIN U S, MOON S M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a predictive marker for treatment outcomes in patients with rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiation followed by surgery[J]. *Ann Coloproctol*, 2019, 35(2): 100-106.
- [18] KIM T G, PARK W, KIM H, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Tumori*, 2019, 105(5): 434-440.
- [19] TAWFIK B, MOKDAD A A, PATEL P M, et al. The neutrophil to albumin ratio as a predictor of pathological complete response in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiation[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(9): 879-883.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 方兴中, 杨建美, 梁海燕. 外周血炎症细胞比值对II、III期可切除直肠癌术后同步放化疗患者急性不良反应和预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 85-91.

Cite this article as: FANG X Z, YANG J M, LIANG H Y. Effect of peripheral blood inflammatory cell ratios on acute adverse reactions and prognosis of patients with resectable stage II, III rectal cancer after concurrent radiotherapy and chemotherapy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(8): 85-91.