

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.19.005
文章编号: 1005-8982 (2023) 19-0030-09

胃癌专题·论著

新型炎症评分系统与胃癌延迟性术后肠麻痹的关系及预测模型构建*

方亮, 李欣, 肖丹, 余发珍, 陈伟琴, 虞黎明, 邹镇洪

(南昌大学第二附属医院, 江西 南昌 330006)

摘要: **目的** 分析胃癌延迟性术后肠麻痹(PPOI)与炎症反应标志物的关系并构建新型炎症评分系统, 结合其他临床危险因素构建Nomogram预测模型。 **方法** 选取2019年1月—2021年8月在南昌大学第二附属医院行根治术的299例胃癌患者。分为训练集199例与验证集100例。采用单因素和多因素Logistic回归模型分析胃癌患者PPOI发生的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)及C反应蛋白与白蛋白比值(CAR)4种炎症反应标志物并获取最佳截断值。根据最佳截断值构建新型炎症评分系统。将独立危险因素作为构建Nomogram模型的预测指标并在训练集与验证集数据中进行效能验证。 **结果** 训练集和验证集中无PPOI和PPOI患者的年龄、ASA分级、CCI、肿瘤大小、TNM分期、手术方式、NLR、PLR、LMR及CAR比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NLR、PLR、LMR及CAR的敏感性分别为78.43%、86.27%、68.63%和76.47%, 特异性分别为69.59%、61.49%、79.73%和73.65%, ROC曲线下面积(AUC)分别为0.775、0.776、0.778和0.808, 最佳截断值分别为 > 2.8 、 > 113.71 、 ≤ 3.68 、 > 0.28 。年龄 ≥ 65 岁[$\hat{OR} = 4.102$ (95% CI: 1.042, 16.149)]、ASA分级Ⅲ、Ⅳ级[$\hat{OR} = 3.061$ (95% CI: 0.885, 10.586)]、TNM分期Ⅲ、Ⅳ期[$\hat{OR} = 3.825$ (95% CI: 2.698, 6.033)]、开放式手术[$\hat{OR} = 4.063$ (95% CI: 3.263, 8.268)]、NLR ≥ 2.67 [$\hat{OR} = 2.171$ (95% CI: 1.368, 3.445)]及CAR ≥ 0.28 [$\hat{OR} = 1.028$ (95% CI: 1.011, 1.046)]是胃癌患者术后PPOI发生的独立危险因素($P < 0.05$)。训练组校正曲线分析显示一致性指数(C-index)为0.892, ROC曲线分析结果显示AUC为0.889, 当预测PPOI发生风险阈值 > 0.185 时, Nomogram模型提供显著的临床净收益; 验证组校正曲线分析显示C-index为0.817, AUC为0.806, 当预测PPOI发生风险阈值 > 0.056 时, Nomogram模型提供显著的临床净收益。 **结论** 基于NLR-CAR评分构建的Nomogram预测模型能有效地对胃癌患者PPOI发生风险机进行早期识别, 为医护人员采取适当干预措施提供理论依据。

关键词: 胃癌; 炎症; 延迟性术后肠麻痹; Nomogram预测模型

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Relationship between new inflammation scoring system and delayed postoperative intestinal paralysis of gastric cancer and construction of prediction model*

Fang Liang, Li Xin, Xiao Dan, Yu Fa-zhen, Chen Wei-qin, Yu Li-ming, Zou Zhen-hong
(The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between delayed postoperative intestinal paralysis (PPOI) in gastric cancer patients and inflammatory markers, and to construct a new inflammatory scoring system. Combining other clinical risk factors, a Nomogram prediction model was also established. **Methods** A total of 299

收稿日期: 2023-04-16

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.: 81660490、81660328)

[通信作者] 李欣, E-mail: 474987091@qq.com

gastric cancer patients who underwent radical surgery at the Second Affiliated Hospital of Nanchang University from January 2019 to August 2021 were selected. They were divided into a training set of 199 cases and a validation set of 100 cases. Single-factor and multiple-factor Logistic regression models were used to analyze the risk factors for PPOI in gastric cancer patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze four inflammatory markers: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR), and to obtain the best cutoff values. A new inflammatory scoring system was constructed based on the optimal cutoff values. Independent risk factors were used as predictive indicators to construct the Nomogram model, which was then validated for performance in both the training and validation sets. **Results** There were statistically significant differences ($P < 0.05$) in age, ASA classification, CCI, tumor size, TNM staging, surgical approach, NLR, PLR, LMR, and CAR between patients with and without PPOI in both the training and validation sets. The sensitivity for NLR, PLR, LMR and CAR was 78.43%、86.27%、68.63% and 76.47%, respectively, The specificity for NLR, PLR, LMR and CAR was 69.59%、61.49%、79.73% and 73.65%, respectively, The AUC values for NLR, PLR, LMR and CAR was 0.775, 0.776, 0.778 and 0.808, respectively, and the best cutoff values were > 2.8 , > 113.71 , ≤ 3.68 and > 0.28 , respectively. Age (≥ 65 years) [$\hat{OR} = 4.102$ (95% CI: 1.042, 16.149)], ASA classification (III, IV) [$\hat{OR} = 3.061$ (95% CI: 0.885, 10.586)], TNM staging (III, IV) [$\hat{OR} = 3.825$ (95% CI: 2.698, 6.033)], surgical approach (open) [$\hat{OR} = 4.063$ (95% CI: 3.263, 8.268)], NLR (≥ 2.67) [$\hat{OR} = 2.171$ (95% CI: 1.368, 3.445)], and CAR (≥ 0.28) [$\hat{OR} = 1.028$ (95% CI: 1.011, 1.046)] were independent risk factors for PPOI in gastric cancer patients ($P < 0.05$). The calibration curve analysis in the training group showed a consistency index (C-index) of 0.892, and the ROC curve analysis showed an AUC of 0.889. When the predicted risk threshold for PPOI occurrence was > 0.185 , the Nomogram model provided a significant clinical net benefit. In the validation group, the calibration curve analysis showed a C-index of 0.817, and the AUC was 0.806. When the predicted risk threshold for PPOI occurrence was > 0.056 , the Nomogram model also provided a significant clinical net benefit. **Conclusion** The Nomogram prediction model based on the NLR-CAR score can effectively identify the risk of PPOI occurrence in gastric cancer patients, providing a theoretical basis for healthcare providers to take appropriate intervention measures.

Keywords: stomach neoplasms; inflammation; prolonged postoperative ileus; nomogram prediction model

术后肠麻痹 (postoperative ileus, POI) 是腹部手术常见并发症, 定义为术后胃肠动力暂时性障碍, 表现出恶心、呕吐、无法进食、腹胀、疼痛, 以及无排气、排便^[1]。正常或不复杂的 POI 是术后不可避免的生理反应, 通常在 3 d 内消失, 当超出预期时间时, 则定义为延迟性术后肠麻痹 (prolonged postoperative ileus, PPOI)^[2-3], 其发生率为 3% ~ 32%。腹部手术部位之间存在一定差异^[4], 可进一步引进相关并发症, 包括持续胃肠道不适、疼痛, 营养不良需要肠外营养, 以及术后其他并发症风险, 致使患者术后恢复延迟。此外, PPOI 是导致术后住院时间延长和住院费用增加的重要原因^[5]。一些研究试图描述 PPOI 的生理病理机制, 但其是一个复杂、多因素综合结果, 如对手术反应、交感神经系统过度激活、全身内分泌和炎症反应、细胞因子作用及围手术期护理似乎均参与了 PPOI 机制^[6-7]。因 PPOI 治疗策略有限, 识别 PPOI 危险因素能早期预警其发生风险已成为临床诊疗的重点。

此外, 了解可能的危险因素有助于向患者提供咨询, 并提高医护人员的 PPOI 预防意识。

胃癌是癌症相关死亡的第 3 大常见原因, 也是中国最普遍、常见的癌症类型。临床观察到胃癌根治术患者 PPOI 的发生率高达 31.1%^[8]。目前已有研究强调炎症反应标志物在胃癌生存^[9]及术后并发症^[10]中的临床意义。然而, 炎症反应标志物与 PPOI 之间的关系尚不明确。本研究旨在探讨 PPOI 与临床中常见易获得的几种炎症反应标志物的关系。此外, 本研究试图整合炎症反应标志物并构建一种新型炎症评分系统, 旨在更能反映机体炎症的反应特点, 提高预测 PPOI 能力。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2021 年 8 月在南昌大学第二附属医院行根治术的 299 例胃癌患者。纳入标准: ①术前均经腹部 CT、食管胃十二指肠镜及活检标

本诊断为胃腺癌并符合根治术适应证^[11]；②年龄>18岁；③未接受新辅助放化疗和免疫治疗；④肝肾功能正常。排除标准：①合并其他部位癌症；②自身免疫性疾病、急性炎症、慢性炎症或感染炎症及血液病；③不可控糖尿病或高血压；④3个月内内有激素治疗史；⑤精神药物依赖或成瘾；⑥临床资料不全。最终纳入胃癌患者299例，分为训练集199例与验证集100例。本研究经医院医学伦理委员会审核批准，患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 收集患者一般临床资料，包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、Charlson共病指数(Charlson comorbidity index, CCI)、肿瘤大小、TNM分期、手术方式(腹腔镜、开放)、重建方式(胃十二指肠吻合术、胃空肠吻合术、Roux-en-Y吻合术)。炎症反应标志物：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)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-monocyte ratio, LMR)及C反应蛋白与白蛋白比值(C-reactive protein-to-albumin ratio, CAR)。

1.2.2 PPOI定义 患者在术后第4天或更长时间内满足以下≥2项标准则诊断为PPOI^[12]：①恶心或呕吐持续12h或更长时间无缓解；②对固体或半固体口服饮食不耐受；③持续腹胀；④24h或更长时间无大便和排气；⑤腹部平片或CT显示肠梗阻。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0和R 4.0.2统计学软件。计量资料以均数±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；用MedCalc软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线；影响因素的分析采用多因素Logistic回归模型；采用“Hmisc”及“rms”等包构建Nomogram模型并进行内部数据集校正分析、ROC曲线分析及决策曲线分析。在验证集中，对Nomogram模型进行校正分析、ROC曲线分析及决策曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集、验证集不同因素间的比较

训练集与验证集无PPOI和PPOI患者的年龄、ASA分级、CCI、肿瘤大小、TNM分期、手术方式、NLR、PLR、LMR及CAR比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 训练集NLR、PLR、LMR及CAR的ROC曲线分析

将表1中训练集数据用MedCalc软件绘制ROC曲线，分析结果显示，NLR、PLR、LMR及CAR的敏感性分别为78.43%、86.27%、68.63%和76.47%；特异性分别为69.59%、61.49%、79.73%和73.65%。ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.775、0.776、0.778和0.808；最佳截断值分别为>2.8、>113.71、≤3.68和>0.28。见表2和图1。

2.3 胃癌患者术后PPOI发生的危险因素分析

将表1中年龄(≤65岁=0, >65岁=1)、ASA分级(I、II=0, III、IV=1)、CCI(0=0, 1=1, 2=2)、肿瘤大小(≤5cm=0, >5cm=1)、TNM分期(I、II=0, III、IV=1)、手术方式(腹腔镜=0, 开放=1)、NLR(≤2.8=0, >2.8=1)、PLR(≤113.71=0, >113.71=1)、LMR(>3.68=0, ≤3.68=1)及CAR(≤0.28=0, >0.28=1)作为自变量，以胃癌患者术后PPOI为因变量，进行多因素Logistic回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$)。结果显示：年龄≥65岁[OR=4.102(95%CI: 1.042, 16.149)]、ASA分级III、IV级[OR=3.061(95%CI: 0.885, 10.586)]、TNM分期III、IV期[OR=3.825(95%CI: 2.698, 6.033)]、开放式手术[OR=4.063(95%CI: 3.263, 8.268)]、NLR≥2.67[OR=2.171(95%CI: 1.368, 3.445)]及CAR≥0.28[OR=1.028(95%CI: 1.011, 1.046)]是胃癌患者术后PPOI发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 新型炎症评分系统构建及危险因素分析

根据NLR及CAR的截断值，构建NLR-CAR评分(NLR-CAR score, NLR-CARs)，评分标准：0分，不满足NLR > 2.8、CAR > 0.28；1分，满足NLR > 2.8、CAR > 0.28其中的1个标准；2分，同时满足NLR > 2.8、CAR > 0.28。Logistic回归分析结果显示，NLR-CARs是胃癌患者PPOI发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表 1 训练集、验证集不同因素间的比较

组别	n	年龄 例(%)		男/女/例	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ASA 分级 例(%)	
		≤ 65 岁	> 65 岁			I、II	III、IV
训练集							
无 PPOI	148	79(53.38)	69(46.62)	119/29	23.19 ± 2.95	113(76.35)	35(23.65)
PPOI	51	13(25.49)	38(74.51)	37/14	22.78 ± 2.76	28(54.90)	23(45.10)
χ^2/t 值		11.867		1.382	0.870	8.450	
P 值		0.001		0.240	0.385	0.004	
验证集							
无 PPOI	73	55(75.34)	18(24.66)	44/29	22.96 ± 2.55	53(72.60)	53(72.60)
PPOI	27	11(40.74)	16(59.26)	18/9	23.08 ± 2.60	12(44.44)	15(55.56)
χ^2/t 值		10.516		0.342	0.209	6.869	
P 值		0.001		0.559	0.835	0.009	

组别	CCI 例(%)			肿瘤大小 例(%)		TNM 分期 例(%)		手术方式 例(%)	
	0	1	2	≤ 5 cm	> 5 cm	I、II	III、IV	腹腔镜	开放
训练集									
无 PPOI	60(40.54)	84(56.76)	4(2.70)	109(73.65)	39(26.35)	100(67.57)	48(32.43)	118(79.73)	30(20.27)
PPOI	12(23.53)	33(64.71)	6(11.76)	27(52.94)	24(47.06)	21(41.18)	30(58.82)	28(54.90)	23(45.10)
χ^2/t 值	9.640			7.517		11.085		11.966	
P 值	0.008			0.006		0.001		0.001	
验证集									
无 PPOI	33(45.21)	37(50.68)	3(4.11)	50(68.49)	23(31.51)	52(71.23)	21(28.77)	54(73.97)	19(26.03)
PPOI	6(22.22)	14(51.85)	7(25.93)	10(37.04)	17(62.96)	11(40.74)	16(59.26)	11(40.74)	16(59.26)
χ^2/t 值	12.056			8.126		7.862		9.568	
P 值	0.002			0.004		0.005		0.002	

组别	重建方式 例(%)			NLR ($\bar{x} \pm s$)	PLR ($\bar{x} \pm s$)	LMR ($\bar{x} \pm s$)	CAR ($\bar{x} \pm s$)
	胃十二指肠吻合术	胃空肠吻合术	Roux-en-Y 吻合术				
训练集							
无 PPOI	53(35.81)	18(12.16)	77(52.03)	2.36 ± 1.21	106.69 ± 41.85	4.64 ± 1.18	0.23 ± 0.09
PPOI	15(29.41)	6(11.76)	30(58.82)	3.76 ± 1.48	147.76 ± 36.48	3.34 ± 1.23	0.35 ± 0.10
χ^2/t 值	0.785			6.704	6.237	6.724	7.707
P 值	0.675			0.000	0.000	0.000	0.000
验证集							
无 PPOI	27(36.99)	5(6.85)	41(56.16)	2.40 ± 1.25	107.42 ± 42.05	4.75 ± 1.21	0.25 ± 0.07
PPOI	8(29.63)	4(14.81)	15(55.56)	3.88 ± 1.50	150.01 ± 37.11	3.39 ± 1.25	0.32 ± 0.05
χ^2/t 值	1.696			4.970	4.635	4.940	5.454
P 值	0.428			0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 训练集 NLR、PLR、LMR 及 CAR 对胃癌患者术后发生 PPOI 的效能分析

指标	AUC	95% CI		S _b	最佳截断值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
		下限	上限				下限	上限		下限	上限
NLR	0.775	0.711	0.831	0.039	> 2.8	78.43	0.652	0.962	69.59	0.460	0.889
PLR	0.776	0.712	0.832	0.036	> 113.71	86.27	0.762	0.932	61.49	0.424	0.806
LMR	0.778	0.714	0.834	0.039	≤ 3.68	68.63	0.537	0.824	79.73	0.577	0.914
CAR	0.808	0.746	0.860	0.036	> 0.28	76.47	0.684	0.824	73.65	0.537	0.889

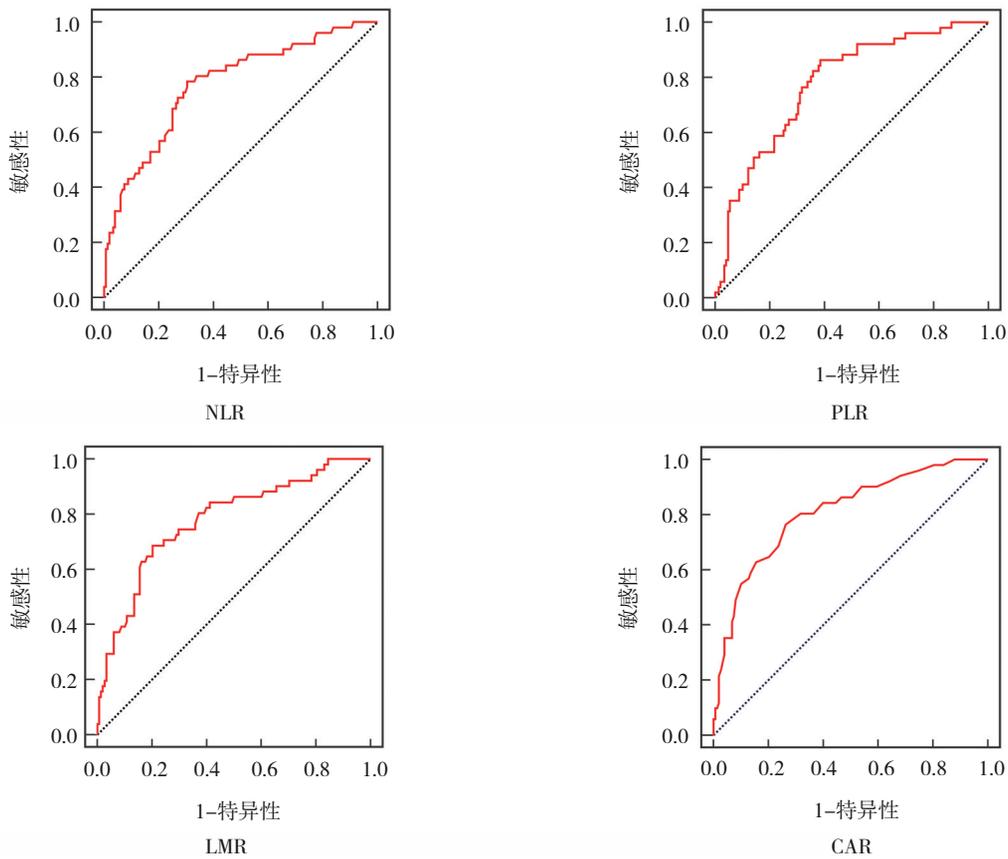


图 1 4种炎症反应标志物的ROC曲线

表 3 影响胃癌患者术后PPOI发生的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
年龄	1.412	0.699	4.076	0.043	4.102	1.042	16.149
ASA 分级	1.119	0.472	5.621	0.037	3.061	0.885	10.586
CCI	0.686	0.569	1.454	0.228	1.987	0.651	6.062
肿瘤大小	0.473	0.662	0.510	0.475	1.604	0.438	5.871
TNM 分期	1.342	0.455	8.699	0.025	3.825	2.698	6.033
手术方式	1.402	0.469	8.936	0.020	4.063	3.263	8.268
NLR	0.775	0.236	10.823	0.001	2.171	1.368	3.445
PLR	0.570	0.606	0.885	0.347	1.768	0.539	5.796
LMR	0.875	0.661	1.753	0.185	2.398	0.657	8.752
CAR	0.028	0.009	9.966	0.002	1.028	1.011	1.046

表 4 基于NLR-CARs的多因素 Logistic 回归分析参数

变量	b	S_b	Wald χ^2	\hat{OR}	95% CI		P 值
					下限	上限	
0分	1.000	-	-	-	-	-	-
1分	1.817	0.484	14.094	11.254	5.141	31.548	0.000
2分	3.866	0.867	19.887	47.755	8.731	81.186	0.000

2.5 基于 NGS 构建胃癌患者 PPOI 的 Nomogram 预测模型

根据表 3 结果, 基于每个变量回归系数, 构建胃癌患者 PPOI 发生风险的 Nomogram 预测模型。见图 2。

2.6 Nomogram 模型校正曲线及决策曲线分析

训练组校正曲线分析显示一致性指数 (concordance index, C-index) 为 0.892, ROC 曲线分

析结果显示 AUC 为 0.889, 当预测 PPOI 发生风险阈值 > 0.185 时, Nomogram 预测模型提供显著的临床净收益且收益程度均高于其他临床指标。验证组校正曲线分析显示 C-index 为 0.817, ROC 曲线分析结果显示 AUC 为 0.806, 当预测 PPOI 发生风险阈值 > 0.056 时, Nomogram 预测模型提供显著的临床净收益且收益程度均高于其他临床指标。见图 3 ~ 5。

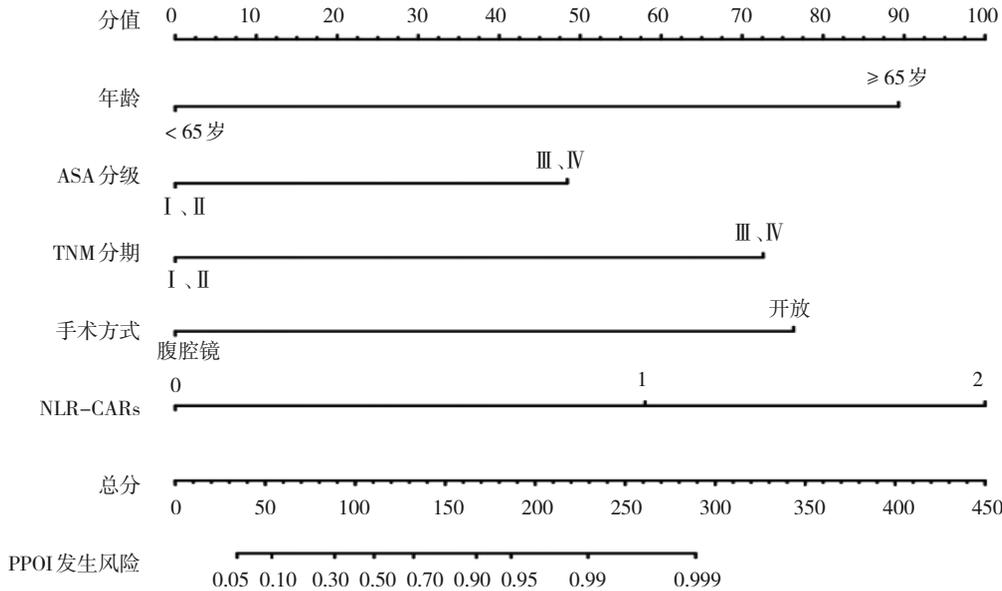


图 2 基于 NLR-CARs 构建胃癌患者发生 PPOI 发生风险的 Nomogram 模型

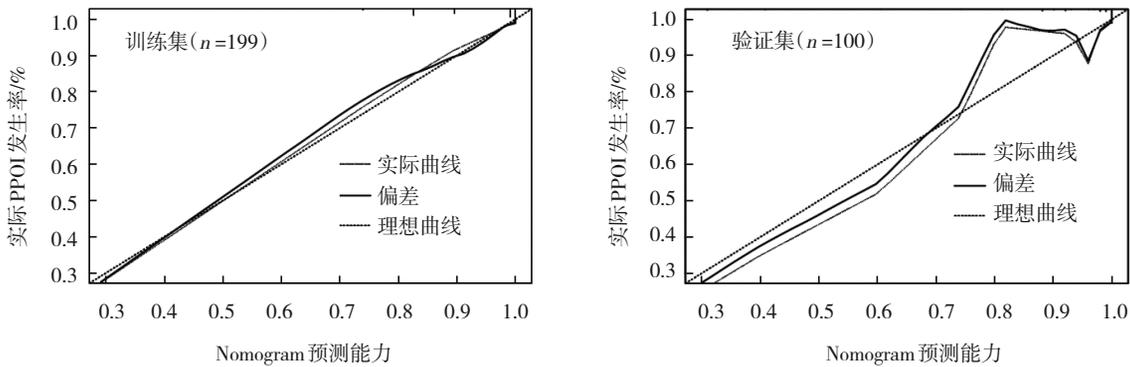


图 3 基于内外部数据集的 Nomogram 模型校正曲线

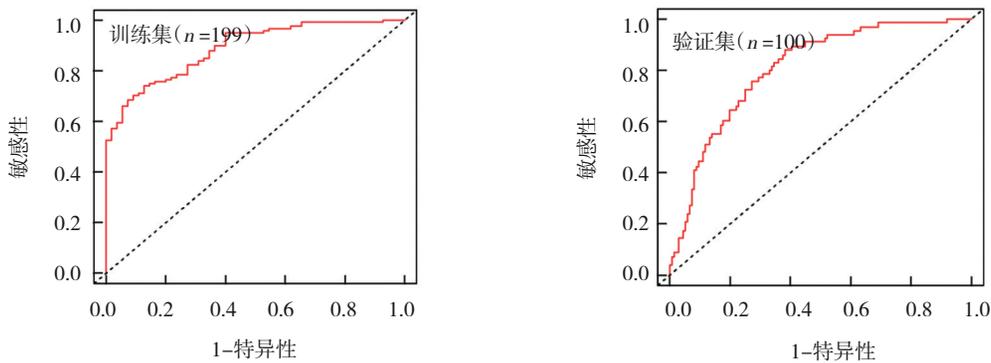


图 4 基于内外部数据集的 Nomogram 模型 ROC 曲线

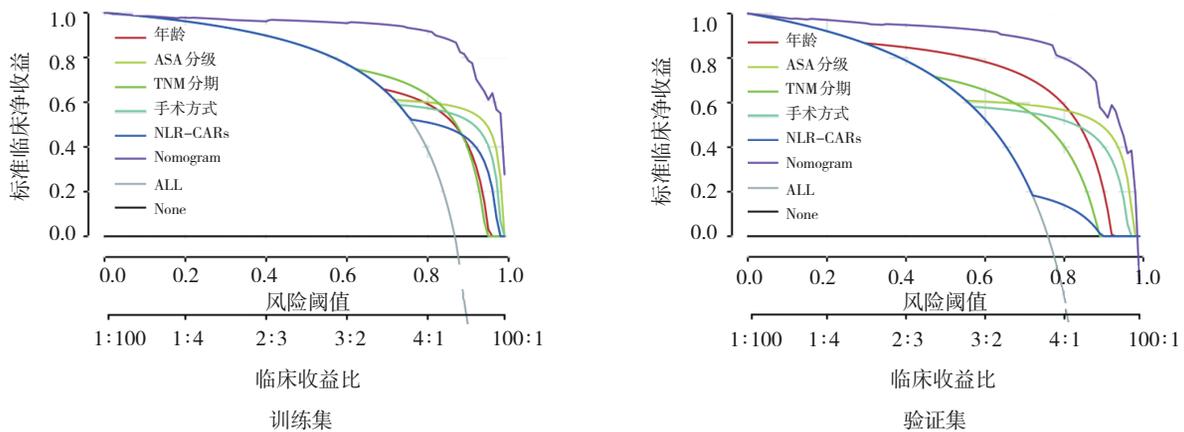


图5 基于内外部数据集的Nomogram模型DCA曲线

3 讨论

本研究共诊断 83 例 (27.8%) PPOI, 与既往报道结果相似^[4, 8]。临床研究强调常用的炎症反应标志物可以准确预测术后并发症, 在临床中具有独特预后价值^[9-10]。本研究首次探讨胃癌 PPOI 发生风险与 NLR、PLR、LMR 及 CAR 4 种炎症反应标志物之间关系。首先, 本研究证实术前 NLR、CAR 是胃癌 PPOI 发生的独立危险因素; 随后, 将 NLR、CAR 进行整合, 创建一种新型炎症评分 NLR-CARs 并证实与胃癌 PPOI 发生风险独立相关。据所知, 这是第一个关于 NLR-CARs 在胃癌患者 PPOI 中的临床价值研究。由于 PPOI 治疗策略有限, 预防是临床重点。因此, 这项研究基于 NLR-CARs 构建一种 Nomogram 模型, 通过内部数据集及外部数据集证实该预测模型能有效预测 PPOI 发生风险。因此, 这项研究为医护在评估胃癌根治术患者 PPOI 风险时提供了切实可行的工具, 并有助于识别高危患者。

肿瘤组织中存在大量的炎症细胞, 至今, 在对慢性萎缩性胃炎和幽门螺杆菌感染的研究中发现, 胃癌是由慢性炎症引起的癌症之一^[13]。因此, 很多学者观察到胃癌患者机体炎症反应程度越高, 表现出的预后越差, 强调机体炎症反应在临床具有重要意义^[10, 14]。机体促炎机制和抗炎机制间的失衡会增加 PPOI 易感性及严重程度和持续时间。已初步观察到机体炎症反应对其起着关键作用, 过程包括多种免疫、炎症细胞(巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、单核细胞、中性粒细胞)参与, 以及肠道内微生物群变化并伴有细菌过度生长和移

位, 由此产生炎症反应导致胃肠道功能障碍^[15]。因此, 术前高炎症反应患者可能属于 PPOI 高发群体。与预期结果一致, 本研究发现 $NLR \geq 2.67$ 及 $CAR \geq 0.28$ 是胃癌患者术后 PPOI 发生的独立危险因素, 术前高炎症反应水平, 预示高 PPOI 发生风险。以 NLR 升高为特征的癌症相关炎症, 通过调节性 T 细胞和趋化因子分泌导致机体免疫功能下降; 此外, 肌层巨噬细胞会对肠腔细菌感染会做出一定调节, 并与肠神经元相互作用调节胃肠运动^[16]。当巨噬细胞被激活, 会大量释放中性粒细胞, 导致肌层收缩减少和肠道传输延迟; 而且为应对手术创伤应激反应, 中性粒细胞会释放超氧阴离子, 导致胃黏膜损伤^[17]。淋巴细胞作为非特异性和适应性免疫反应的重要组成部分, 大量富集在胃屏障表面, 作为抵御潜在入侵微生物的第一道防线, 并建立宿主-微生物相互平衡作用, 若平衡失调则会损害胃肠道蠕动功能^[18]。CRP 是与炎症反应、感染和组织坏死相关的血浆蛋白之一, 由肝脏产生, 并由细胞因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-1 刺激产生。这些细胞因子在 POI 的发生机制中起着重要促进作用^[19-21]。其中, 中性粒细胞也可以通过激活促 IL-1 来加重机体炎症反应^[22]。血清白蛋白反应机体营养状况, 由于食欲降低、肝功能减弱和胃肠道出血, 常在胃癌患者中观察到低蛋白血症。此外, 术前白蛋白水平低常与较高术后并发症发生率相关^[23], 也导致细胞外液充满组织间隙, 引起胃壁水肿^[24]。重要的是, 以术前 NLR 及 CAR 升高为特征的癌症相关炎症患者可能会对手术创伤及胃肠道操作诱导的免疫产生异常反应, 可能导致免疫系统受损, 这些患者 PPOI 风

险显著升高^[25]。因此, 本研究结果强调 NLR 和 CAR 在识别胃癌 PPOI 发生风险上具有重要临床价值。本研究中也发现年龄 > 65 岁、ASA 分级 III、IV 级、TNM 分期 III、IV 期及开放式手术与胃癌 PPOI 发生相关。这与 HUANG 等^[26]及 LIANG 等^[27]报道一致。老年及 ASA 分级越高患者通常肠道蠕动功能减弱, 术后恢复需要更多时间。肿瘤晚期患者全身炎症反应较重且对手术诱导的炎症反应敏感性增强, 同时伴随手术难度高、时间长, PPOI 发生风险升高。较小手术切口和温和的肠道操作与减少手术创伤、炎症和胃肠道功能障碍之间存在关联。

本研究构建一种新型炎症评分系统 NLR-NLRs, 结果证实该评分与 PPOI 发生风险显著相关。NLR-NLRs 的整合可以充分反映术前 NLR 及 CAR 升高为特征的癌症相关炎症患者机体炎症反应水平, 从多种免疫反应途径, 也包括营养状态来揭示患者免疫受损程度。近年来, Nomogram 因可以计算单个患者不良预后的发生风险, 被广泛运用于临床^[28]。这项研究基于 NLR-NLRs 结合其他已被证实的危险指标, 构建一种新型的预测胃癌 PPOI 发生风险的 Nomogram 模型。内部数据集验证结果显示: C-index 为 0.892, AUC 为 0.889 且能提供显著的临床净收益。这项研究最大优势采用外部数据集对 Nomogram 模型进行验证, 与内部数据集验证结果一致, C-index 为 0.817, AUC 为 0.806 且能提供显著的临床净收益且收益程度均高于其他临床指标。一般来说, AUC < 0.5 表示预测效能无意义, 0.7 ~ 0.8 可接受, 0.8 ~ 0.9 优秀, > 0.9 极为突出。该结果强调 Nomogram 模型在预测胃癌 PPOI 风险中具有较强能力。据知, 这是首次以 NLR-NLRs 构建预测胃癌患者 PPOI 的 Nomogram 模型研究, 用于风险评估、改善患者和医生之间沟通及临床决策具有重要意义。如果患者 PPOI 风险估计值较高, 医生和护士可以采取适当干预措施来提前进行预警和预防性治疗, 包括术前饮食干预, 尽可能采用腹腔镜手术, 术后尽早进行鼻胃管减压等。这项研究主要发现术前机体炎症反应与 PPOI 关系, 因此试图降低机体炎症反应, 则能达到降低 PPOI 风险的效果。可以在术前给予高风险患者大建中汤^[29]或者非甾体抗炎药^[30]

本研究作为一项单中心研究, 不可避免导致

入组患者数量较少; PPOI 危险临床指标不可能局限于本研究所纳入的临床指标, 未来将会继续深入研究, 完善模型; Nomogram 模型普遍适用性尚未得到其他医疗机构的验证, 进一步临床使用还需要多中心研究来支持。

综上所述, 本研究发现 NLR-CARs 与胃癌患者 PPOI 的发生显著相关。基于 NLR-CARs 的 Nomogram 模型可以作为一种重要预警策略, 术前识别高危 PPOI 患者, 为医护人员采取适当干预措施提供理论依据。

参 考 文 献 :

- [1] FORBES C M, CHEHROUDI A C, MANNAS M, et al. Defining postoperative ileus and associated risk factors in patients undergoing radical cystectomy with an enhanced recovery after surgery (ERAS) program[J]. *Can Urol Assoc J*, 2021, 15(2): 33-39.
- [2] WOLTHUIS A M, BISLENGHI G, LAMBRECHT M, et al. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ileus after colorectal resection[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(6): 883-890.
- [3] VATHER R, TRIVEDI S, BISSETT I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey[J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(5): 962-972.
- [4] LIANG W Q, LI J Y, ZHANG W, et al. Prolonged postoperative ileus in gastric surgery: is there any difference between laparoscopic and open surgery? [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(12): 5515-5523.
- [5] PETERS E G, PATTAMATTA M, SMEETS B J J, et al. The clinical and economical impact of postoperative ileus in patients undergoing colorectal surgery[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(8): e13862.
- [6] ARTINYANA, NUNOO-MENSAH J W, BALASUBRAMANIAM S, et al. Prolonged postoperative ileus-definition, risk factors, and predictors after surgery[J]. *World J Surg*, 2008, 32(7): 1495-1500.
- [7] VATHER R, O'GRADY G, BISSETT I P, et al. Postoperative ileus: mechanisms and future directions for research[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(5): 358-370.
- [8] 毛兴波, 魏一儒, 庄丽萍, 等. 胃癌根治术后延迟性肠麻痹发生风险的简易预测评分系统构建与初步验证[J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(7): 654-657.
- [9] NAMIKAWA T, MAEDA M, YOKOTA K, et al. Assessment of systemic inflammatory response and nutritional markers in patients with trastuzumab-treated unresectable advanced gastric cancer[J]. *In Vivo*, 2020, 34(5): 2851-2857.
- [10] YONG R, MENG Y S. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, an independent risk factor for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with gastric cancer[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20(10): 927-931.

- [11] 徐惠绵, 季加孚, 梁寒, 等. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
- [12] DAI X J, GE X L, YANG J B, et al. Increased incidence of prolonged ileus after colectomy for inflammatory bowel diseases under ERAS protocol: a cohort analysis[J]. J Surg Res, 2017, 212: 86-93.
- [13] CHANG W J, DU Y, ZHAO X, et al. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16): 4586-4596.
- [14] MUNGAN İ, DICLE Ç B, BEKTAŞ Ş, et al. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer?[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1): 9.
- [15] MAZZOTTA E, VILLALOBOS-HERNANDEZ E C, FIORDA-DIAZ J, et al. Postoperative ileus and postoperative gastrointestinal tract dysfunction: pathogenic mechanisms and novel treatment strategies beyond colorectal enhanced recovery after surgery protocols[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 583422.
- [16] KIM Y, KIM Y M, KIM J H, et al. Peri-operative inflammatory marker as a predictive factor for prolonged post-operative ileus after gastrectomy for gastric cancer[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(4): 588-595.
- [17] de JONGE W J, van den WIJNGAARD R M, THE F O, et al. Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice[J]. Gastroenterology, 2003, 125(4): 1137-1147.
- [18] JAKOB M O, MURUGAN S, KLOSE C S N. Neuro-immune circuits regulate immune responses in tissues and organ homeostasis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 308.
- [19] DENG J J, YANG S, YUAN Q, et al. Acupuncture ameliorates postoperative ileus via IL-6-miR-19a-KIT axis to protect interstitial cells of cajal[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(4): 737-755.
- [20] YANG N N, YE Y, TIAN Z X, et al. Effects of electroacupuncture on the intestinal motility and local inflammation are modulated by acupoint selection and stimulation frequency in postoperative ileus mice[J]. Neurogastroenterol Motil, 2020, 32(5): e13808.
- [21] STEIN K, HIEGGELKE L, SCHNEIKER B, et al. Intestinal manipulation affects mucosal antimicrobial defense in a mouse model of postoperative ileus[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195516.
- [22] KIM R Y, PINKERTON J W, ESSILFIE A T, et al. Role for NLRP3 inflammasome-mediated, IL-1 β -dependent responses in severe, steroid-resistant asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 283-297.
- [23] 马亚辉, 杨琪, 朱洪波, 等. C反应蛋白与前白蛋白比值在评估胃癌病人预后中的临床价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 214-217.
- [24] MURAKAMI M, HENG H G, LIM C K, et al. Ultrasonographic features and prevalence of presumed gastric wall edema in dogs with hypoalbuminemia[J]. J Vet Intern Med, 2020, 34(5): 1867-1871.
- [25] LEE J W, SHARMA A R, LEE S S, et al. The C-reactive protein to albumin ratio predicts postoperative complication in patients who undergo gastrectomy for gastric cancer[J]. Heliyon, 2020, 6(6): e04220.
- [26] HUANG D D, ZHUANG C L, WANG S L, et al. Prediction of prolonged postoperative ileus after radical gastrectomy for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(51): e2242.
- [27] LIANG W Q, ZHANG K C, LI H, et al. Preoperative albumin levels predict prolonged postoperative ileus in gastrointestinal surgery[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(11): 1185-1196.
- [28] 冯志强, 杨子旋, 韩山山, 等. 基于四种炎症反应标志物构建预测肝细胞癌患者预后的Nomogram模型[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(6): 443-448.
- [29] KONO T, SHIMADA M, NISHI M, et al. Daikenchuto accelerates the recovery from prolonged postoperative ileus after open abdominal surgery: a subgroup analysis of three randomized controlled trials[J]. Surg Today, 2019, 49(8): 704-711.
- [30] EuroSurg Collaborative. Safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery[J]. Br J Surg, 2020, 107(2): e161-e169.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 方亮, 李欣, 肖丹, 等. 新型炎症评分系统与胃癌延迟性术后肠麻痹的关系及预测模型构建[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(19): 30-38.

Cite this article as: FANG L, LI X, XIAO D, et al. Relationship between new inflammation scoring system and delayed postoperative intestinal paralysis of gastric cancer and construction of prediction model[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(19): 30-38.