

临床研究论著

外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值对IV期胃癌化疗患者预后的意义

尹洪岩, 王艳荣, 陈 杨, 李晨曦, 石 燕, 戴广海
解放军总医院 肿瘤内二科, 北京 100853

摘要: **目的** 探讨晚期胃癌化疗患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 对预后的指导意义。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月 - 2013 年 12 月我院收治的 IV 期胃癌患者 88 例, 一线化疗使用以奥沙利铂为主的 XELOX 方案或多西他赛为主的 DCF 方案化疗, 计算患者首次化疗前 NLR 值, 以中位 NLR 值 3 为界, 将患者分为低 NLR 组 ($NLR \leq 3$, $n=41$) 与高 NLR 组 ($NLR > 3$, $n=47$), 比较两组的预后。**结果** 低 NLR 组的无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 与总生存时间 (overall survival, OS) 均较高 NLR 组延长, 差异有统计学意义 (8.17 个月 vs 6.47 个月, $P=0.019$; 21.53 个月 vs 14.03 个月, $P=0.014$)。COX 多因素分析显示, 首次化疗前 NLR 是 PFS 的独立预后指标 ($HR: 1.766$; 95% $CI: 1.089 \sim 2.862$; $P=0.021$), 但对 OS 没有影响 ($P=0.079$)。**结论** NLR 值是接受化疗的 IV 期胃癌患者的潜在预后指标, 其对 PFS 有独立预后价值, 但未发现 NLR 对 OS 的预后意义。

关键词: 晚期胃癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 化疗; 无进展生存

中图分类号: R 735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)03-0201-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.03.001
网络出版时间: 2015-12-30 17:08:03 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20151230.1708.002.html

Effects of neutrophil to lymphocyte ratio in prognosis of patients with stage IV gastric cancer treated with chemotherapy

YIN Hongyan, WANG Yanrong, CHEN Yang, LI Chenxi, SHI Yan, DAI Guanghai
No.2 Department of Oncology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: DAI Guanghai. Email: daigh60@sohu.com

Abstract: Objective To investigate the effects of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in prognosis of patients with stage IV gastric cancer (AGC) treated with chemotherapy. **Methods** From January 2010 to December 2013, clinical data about 88 patients diagnosed with metastatic AGC who were treated with first-line chemotherapy of XELOX or DCF regimen in our hospital were analyzed retrospectively. NLR were calculated from the last blood routine before the first chemotherapy. Taking the median value 3 as the cut-off, patients were divided into low NLR group ($NLR \leq 3$, $n=41$) and high NLR group ($NLR > 3$, $n=47$). The clinical outcomes of patients in two groups were compared. **Results** Both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients in low NLR group were significantly higher than high NLR group (8.17 months vs 6.47 months, $P=0.019$; 21.53 months vs 14.03 months, $P=0.014$). In multivariate Cox analysis, NLR showed a significant association with PFS ($HR=1.766$; 95% $CI: 1.089-2.862$; $P=0.021$), but it had no effect on the OS ($P=0.079$). **Conclusion** NLR is a potential prognostic indicator for stage IV gastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy. It is an independent prognostic factor for PFS, but significant association between NLR and OS is not found in this study. **Keywords:** advanced gastric cancer; neutrophil to lymphocyte ratio; chemotherapy; progression-free survival

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 是导致癌症相关性死亡的第三大疾病^[1]。尽管有关胃癌的各种治疗手段、技术均有了长足进步, 但其临床预后仍然较差, 死亡率较高。目前有关胃癌治疗争论的焦点主要集中在如何才能制订最佳的个体化治疗

方案。而能否较精确地预测胃癌患者的预后对于选择最佳治疗计划以及后续治疗策略至关重要。目前, TNM 分期依然是最可靠的预测指标, 但是即使处于同一分期的肿瘤患者依然呈现出不尽相同的临床进程^[2]。因此, 为了提高对胃癌患者预后预测的精确性, 需深入研究寻找更为可靠、更易检测的预测指标。近期多项研究表明, 白细胞数增多与肿瘤患者预后不良具有相关性^[3-5]。白细胞数增多一般采用中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 来评估。这种基于炎症的评价方式与晚期胃癌预后关系的研究较少。本研究通过回顾性分析 88 例 IV 期胃癌患者的临床资料, 探讨 NLR 对 IV 期胃癌化疗患者预后的意义。

收稿日期: 2015-08-31

基金项目: 吴阶平临床科研专项资助基金 (320.6750.1233); 国家青年科学基金项目 (81402016); 北京市科技新星计划 (xx2015B098)

Supported by the Foundation of WU Jie-Ping (320.6750.1233); National Youth Science Foundation (81402016); Beijing Science and Technology New Star Program (xx2015B098)

作者简介: 尹洪岩, 女, 在读硕士。研究方向: 消化道肿瘤。Email: 18801213977@163.com

通信作者: 戴广海, 男, 主任医师, 教授, 主任, 博士生导师。Email: daigh60@sohu.com

资料和方法

1 资料 选取 2010 年 1 月 - 2013 年 12 月我院收治的确诊时已有远处转移的 IV 期胃癌患者 88 例, 均被组织病理学检查证实为胃癌, TNM 分期由我科两位以上主治医生进行评定。纳入标准: 1) IV 期胃癌, 且未发生骨转移; 2) 明确无手术治疗指征; 3) 年龄 ≤ 75 岁; 4) KPS 评分 > 80 分, 明确可接受本研究化疗方案; 5) 骨髓造血功能正常; 6) 肝、肾功能正常; 7) 既往无恶性肿瘤病史, 本次患病未接受过放疗; 8) 生存期 ≥ 3 个月; 9) 取得患者化疗知情同意; 10) 治疗前无明确感染。

2 治疗 41 例接受 XELOX 方案一线化疗, 具体用药: 注射用奥沙利铂 130 mg/m^2 静脉滴注 2 h, d1; 卡培他滨片 (希罗达) 1000 mg/m^2 口服 2 次/d, d1 ~ d14。47 例接受 DCF 方案化疗, 具体用药: 多西他赛 75 mg/m^2 静脉滴注 1 h, d1; 氟尿嘧啶 750 mg/m^2 持续静脉滴注 24 h, 化疗泵持续静脉滴注 120 h (d1 ~ d5); 顺铂 75 mg/m^2 静脉滴注, d1。化疗期间均予护肝、止吐、保胃等对症支持治疗, 方案均 3 周为 1 周期, 2 周期 (6 周) 后行影像学检查以进行疗效评价。

3 分组 收集患者首次化疗前血常规的中性粒细胞与淋巴细胞绝对值, 得出 NLR, 88 例患者的中位 NLR 值为 $3.12(1.09 \sim 11.72)$, 以 3 为界, 将 NLR 分为低 NLR 组与高 NLR 组, 低 NLR 组 ($\text{NLR} \leq 3$) 41 例, 高 NLR 组 ($\text{NLR} > 3$) 47 例。

4 随访与评价指标 确诊首年每 3 个月随访 1 次, 之后每 6 个月随访 1 次。随访截止时间为 2015 年 3 月 1 日。患者无进展生存期 (progress free survival, PFS) 定义为从化疗开始至疾病进展或死亡的时间间隔。总生存期 (overall survival, OS) 定义为化疗开始至死亡的时间间隔。

5 统计学方法 所获数据应用 SPSS20.0 软件予以分析, 采用 Spearman 检验进行相关性分析, 率的比较选用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 乘积极限法估算, 选取 Log-rank 法进行单因素显著性检验, 采用 COX 比例风险回归模型验证各因素对 PFS 和 OS 的预测价值, 生存时间以中位数表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料 共纳入 88 例患者, 男性 69 例 (78.4%), 女性 19 例 (21.6%); 中位年龄 $59(28 \sim 75)$ 岁; 有

肝转移 53 例 (60.2%), 无肝转移 35 例 (39.8%)。低 NLR 组 ($\text{NLR} \leq 3$) 41 例, 高 NLR 组 ($\text{NLR} > 3$) 47 例。两组间基线特征无统计学差异。见表 1。

2 两组间生存分析 低 NLR 组患者的 mPFS 与 mOS 均较高 NLR 组延长, 差异有统计学意义 (8.17 个月 vs 6.47 个月, $P=0.019$; 21.53 个月 vs 14.03 个月, $P=0.014$)。见图 1、图 2。

表 1 高 NLR 及低 NLR 组 IV 期胃癌患者基本特征
Tab. 1 Baseline characteristics of patients in low NLR group and high NLR group (n, %)

| | NLR ≤ 3 (n=41) | NLR > 3 (n=47) | P |
|----------------------|---------------------|------------------|-------|
| Gender | | | 0.336 |
| Male | 34(82.9) | 35(74.5) | |
| Female | 7(17.1) | 12(25.5) | |
| Age (yrs) | | | 0.602 |
| < 65 | 30(73.2) | 32(68.1) | |
| ≥ 65 | 11(26.8) | 15(34.9) | |
| Liver metastasis | | | 0.762 |
| Present | 24(41.5) | 29(38.3) | |
| Absent | 17(58.5) | 18(61.7) | |
| Lung metastasis | | | 0.589 |
| Present | 3(7.3) | 5(10.6) | |
| Absent | 38(92.7) | 42(89.4) | |
| Differentiation | | | 0.070 |
| High and moderate | 17(41.5) | 11(23.4) | |
| Poorly | 24(58.5) | 36(76.6) | |
| Number of metastasis | | | 0.492 |
| ≤ 2 | 29(70.7) | 30(63.8) | |
| > 2 | 12(29.3) | 17(36.2) | |
| Chemotherapy | | | 0.214 |
| XELOX | 22(53.7) | 19(40.4) | |
| DCF | 19(46.3) | 28(59.6) | |

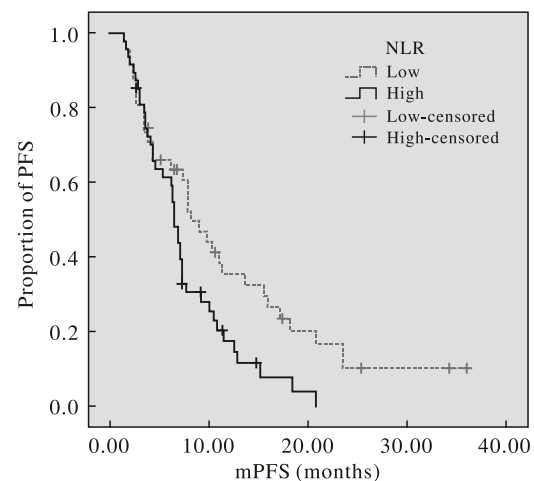


图 1 两组患者间 PFS 的差异

Fig. 1 Comparison of PFS in low and high NLR group

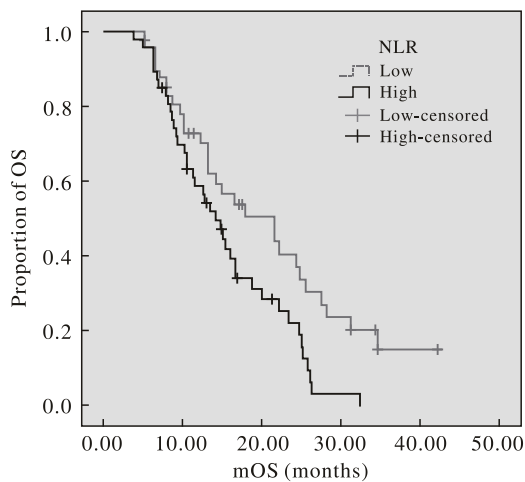


图 2 两组患者间 OS 的差异

Fig.2 Comparison of OS in low and high NLR group

3 IV期胃癌化疗患者生存期的单因素及多因素分析 单因素分析结果显示,性别、年龄、肝转移、肺转移、转移部位数目、化疗方案不是 PFS、OS 的影响因素,而分化程度、NLR 是 PFS、OS 的影响因素(表 2)。COX 多因素分析结果显示,首次化疗前 NLR 是 PFS 的独立预后指标,低 NLR 组的进展风险较高 NLR 组降低了 43.4%($HR: 1.766$; $95\% CI: 1.089 \sim 2.862$; $P=0.021$),但其对 OS 没有显著性影响($P=0.079$)。见表 3。

讨论

初诊胃癌患者中,无论肿瘤仅限于局部或者已发生远处转移,其 5 年生存率均 $< 10\%$ 。胃癌化疗药物中依然以氟尿嘧啶为主,以氟尿嘧啶联合顺铂的化疗方法已被广泛证明具有良好的临床疗效,但是顺铂的毒性较大,限制了其使用。奥沙

利铂是一种耐受性更好的铂制剂,奥沙利铂联合氟尿嘧啶已成为目前晚期胃癌的一线化疗方案^[6]。精确预测化疗药物的治疗效果以及患者生存率不仅有助于化疗药物的发展,而且可以提前进行风险相关治疗,增加患者的临床获益。虽然目前发现了很多具有预测价值的生物学标记物,但是由于检测成本高或技术原因等因素限制了其在临床进一步推广应用。

炎症反应对于肿瘤导致的组织损伤修复至关重要,其在肿瘤微环境中发挥了关键作用^[7]。因此炎症细胞与肿瘤细胞的增殖、血管生成、侵袭、迁移以及转移均有密切关系。此外,恶性肿瘤可通过炎症细胞、细胞因子以及趋化因子的募集起源于炎症部位。由于适应性免疫系统被摧毁,炎症反应本身就可以重新激活肿瘤的发展与恶化。炎症反应可以导致中性粒细胞数增多、淋巴细胞数减少以及血小板增多等^[8]。淋巴细胞反应是癌症进程恶化的主要抑制因素。在肿瘤生长与转移过程中,中性粒细胞增多的机制包括活性氧或一氧化氮的释放以及细胞外基质的重塑。此外,中性粒细胞计数本身在多种肿瘤中即可独立提示预后趋势。虽然目前研究表明中性粒细胞数增多或减少均可提示预后较差^[9],但是除了中性粒细胞数减少的单因素分析外还没有其他足够的统计学支持。Graziosi 等^[10]在有关胃癌的研究中结果显示,白细胞计数具有与本研究相似的预测趋势,但是该趋势无统计学意义。基于以上研究现状,将中性粒细胞增多与淋巴细胞减少相结合的 NLR 则可能成为更有预测价值的预后因子。

作为一种基于炎症的评价指标,NLR 已被

表 2 单因素分析相关临床指标与 PFS、OS 的关系

Tab. 2 Prognostic factors of PFS, OS in univariate analysis (Md)

| | PFS (months) | | | OS (months) | | |
|--------------------------|------------------|----------|-------|--------------------|----------|-------|
| | mPFS (95% CI) | χ^2 | P | mOS (95% CI) | χ^2 | P |
| Differentiation | | 4.441 | 0.035 | | 10.631 | 0.001 |
| High and moderate (n=28) | 7.77(3.79-11.74) | | | 18.60(6.78-30.42) | | |
| Poorly (n=60) | 6.83(5.83-7.83) | | | 12.13(9.62-14.65) | | |
| NLR | | 5.476 | 0.019 | | 6.067 | 0.014 |
| ≤ 3 (n=41) | 8.17(5.36-10.98) | | | 21.53(12.95-30.11) | | |
| > 3 (n=47) | 6.47(5.81-7.13) | | | 14.03(10.98-17.09) | | |

表 3 COX 多因素分析相关临床指标与 PFS、OS 的关系

Tab. 3 Prognostic factors of PFS, OS in multivariate Cox analysis

| | PFS | | | | OS | | | |
|-----------------|---------------|-------|-------|-------------|---------------|-------|-------|-------------|
| | Ward χ^2 | P | HR | 95% CI | Ward χ^2 | P | HR | 95% CI |
| Differentiation | - | 0.129 | - | - | 10.060 | 0.002 | 0.416 | 0.242-0.715 |
| NLR | 5.324 | 0.021 | 1.766 | 1.089-2.862 | - | 0.079 | - | - |

证实与多种恶性肿瘤的预后相关。Mano 等^[11] 研究表明, NLR 是肝癌术后患者生存的独立预后指标。Hong 等^[12] 比较了 NLR 与 PLR(platelet-to-lymphocyte ratio) 在转移性结肠癌中的预测价值, 结果显示 NLR 的预测价值优于 PLR。最近, Shibutani 等^[13] 研究报道结肠癌患者术前 NLR > 3 可作为术后复发的独立预测指标。但是这种基于炎症的评分在胃癌中的研究涉及较少。Jung 等^[14] 研究表明, NLR 对 III 期或 IV 期胃癌患者术后 DFS 与 OS 具有独立预测价值, 但是该研究仅涉及进行手术的晚期胃癌患者。NLR 预测癌症患者不良预后的作用对这种肿瘤的预防与治疗均存在潜在价值。目前很多研究都在对肿瘤发展进程的抗炎治疗疗效进行深入探索^[15-17]。有研究显示, 非甾体类抗炎药物的使用可以降低结肠癌患病风险, 甚至可以预防肺癌、食管癌以及胃癌^[18]。本研究中探讨的系统性炎症反应的评价指标 NLR 在 Cox 回归分析中是晚期胃癌无进展生存时间的独立预后因子, 与目前多数报道相似, 说明 NLR 值与胃癌患者的生存率具有相关性。但遗憾的是, 由于样本量小、组间混杂因素及可能存在的其他偏倚因素, 本研究未发现 NLR 对 OS 的预后意义。

综上所述, NLR 值可作为接受化疗的 IV 期胃癌患者的潜在预后指标, 其对 PFS 有独立预后价值, 但本实验纳入样本量相对较小且采取了回顾性分析的实验方法, 无法避免组间混杂因素以及其他偏倚因素, 因此具有一定的局限性。同时入组患者均为接受内科姑息保守治疗的 IV 期胃癌患者, 而并未包含可接受手术的晚期患者, 因此实验结果不能代表所有晚期胃癌患者。总之, 本研究结论还需要前瞻性、大规模的临床研究进一步证实。

参考文献

- Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser DA. The diagnosis and management of gastric cancer [J]. *BMJ*, 2013, 347: f6367.
- Kanda M, Kodera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (34): 9838-9852.
- Lee S, Oh SY, Kim SH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 350.
- 王心悦, 李凯. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值预测术后复发非小细胞肺癌患者的生存情况 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36 (4): 298-302.
- 李坚, 贾英斌, 蔡潮农, 等. 中性/淋巴细胞比例动态变化对结肠癌术后及化疗后患者无复发生存的预测价值 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15 (11): 1171-1174.
- Garrido M, Fonseca PJ, Vieitez JM, et al. Challenges in first line chemotherapy and targeted therapy in advanced gastric cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14 (8): 887-900.
- Li G, Wang Z, Ye J, et al. Uncontrolled inflammation induced by AEG-1 promotes gastric cancer and poor prognosis [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (19): 5541-5552.
- Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (23): 5805-5813.
- Carus A, Gurney H, GebSKI V, et al. Impact of baseline and nadir neutrophil index in non-small cell lung cancer and ovarian cancer patients: Assessment of chemotherapy for resolution of unfavourable neutrophilia [J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 189.
- Graziosi L, Marino E, De Angelis VA, et al. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer [J]. *Am J Surg*, 2015, 209 (2): 333-337.
- Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis [J]. *Ann Surg*, 2013, 258 (2): 301-305.
- Hong C, Wei Y, Jiang J, et al. Associations between lifestyles and neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in colorectal cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10 (2): 168-174.
- Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. A high preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with poor survival in patients with colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33 (8): 3291-3294.
- Jung MR, Park YK, Jeong O, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104 (5): 504-510.
- Jiang M, Xu X, Bi Y, et al. Systemic inflammation promotes lung metastasis via E-selectin upregulation in mouse breast cancer model [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15 (6): 789-796.
- Gurel B, Lucia MS, Thompson IM, et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23 (5): 847-856.
- Diakos CI, Charles KA, Mcmillan DC. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (11): E493-E503.
- Yiannakopoulou E. Targeting epigenetic mechanisms and microRNAs by aspirin and other non steroidal anti-inflammatory agents--implications for cancer treatment and chemoprevention [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2014, 37 (3): 167-178.

本刊对来稿中统计学符号书写要求

本刊常用统计学符号书写要求如下:

样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} , 不用大写 \bar{X} , 也不用 Mean, 标准差用英文小写 s , 不用 SD. 标准误用英文小写 $S_{\bar{x}}$, 不用 $S_{\bar{e}}$ 也不用 standard error. t 检验用英文小写 t . F 检验用英文大写 F . 卡方检验用希腊小写 χ^2 . 相关系数用英文小写 r . 样本数用英文小写 n . 概率用英文大写 P .