doi:10.11659/jjssx.02E019019

·临床研究·

胶质瘤患者 NLR、PLR、纤维蛋白原、PDW 与临床病理分级的相关性研究

李胜胜,刘雪娇,张德云,李 腾,单前前,石 林,范光伟,梁 君 (徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221000)

[摘 要] **目的** 研究胶质瘤患者炎症相关指标的变化,探讨其与胶质瘤恶性程度的相关性。**方法** 回顾性分析徐州医科大学附属医院神经外科 2015 年 1 月至 2018 年 5 月收治的 119 例胶质瘤患者的临床资料。所有患者均有明确的临床、病理学诊断分级及血液学检查结果,其中经术后病理检查明确诊断的 WHO Ⅰ级毛细胞星型细胞瘤 25 例,WHO Ⅱ级节细胞胶质瘤和星型少突胶质细胞瘤 29 例,WHO Ⅲ级间变性星型细胞瘤 29 例,WHO Ⅳ级胶质母细胞瘤 36 例。采用方差分析和等级相关性分析炎性指标与临床病理特征之间的关系。**结果** 方差分析结果显示中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板分布密度(PDW)、平均血小板体积、白蛋白、纤维蛋白原、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)、血小板计数/淋巴细胞计数(PLR)均为胶质瘤病理学恶性程度分级的影响因素($P<0.05$),等级相关分析显示 NLR、PLR、纤维蛋白原、PDW 与 WHO 分级均有明显的等级正相关性(r 分别为 0.433、0.287、0.357、0.261,$P<0.05$)。**结论** 胶质瘤患者 NLR、PLR、纤维蛋白原、PDW 与胶质瘤恶性程度有关,对胶质瘤患者术前病理分级预测有一定的参考价值。

[关键词] 胶质瘤;侵袭;迁移;平均血小板体积;纤维蛋白原;血小板计数;淋巴细胞计数

[中图分类号] R651+1;739.41;R361 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-02-16

Correlation between NLR, PLR, fibrinogen, PDW and clinical pathological grade in glioma patients

LI Sheng-sheng, LIU Xue-jiao, ZHANG De-yun, LI Teng, SHAN Qian-qian, SHI Lin, FAN Guang-wei, LIANG Jun (Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital to Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To study the changes of inflammation-related indicators in patients with glioma and to explore its correlation with the malignant grades of glioma. **Methods** The clinical data of 119 glioma patients admitted to the affiliated hospital of Xuzhou medical university from January 2015 to May 2018 were investigated in a retrospective analysis. All patients had clearly clinical and pathological diagnosis grades and hematological examination results, who were confirmed by postoperative pathological examinations, including 25 cases with pilocytic astrocytoma in WHO Ⅰ grade, 29 cases with oligodendro glioma in WHO Ⅱ grade, 29 cases with anaplastic astrocytoma in WHO grade Ⅲ, 36 cases with glioblastoma in WHO Ⅳ grade. The relationship between inflammatory markers and clinicopathological features was analyzed by analysis of variance and rank correlation. **Results** Analysis of variance showed that neutrophil count, lymphocyte count, platelet distribution width, mean platelet volume, albumin, fibrinogen, NLR (neutrophil count/lymphocyte ratio), PLR (platelet/lymphocyte ratio) were associated with glioma pathological malignancy ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that there was positive correlation between NLR, PLR, fibrinogen, platelet width and WHO grade ($r=0.433, 0.287, 0.357, 0.261$, $P<0.05$). **Conclusion** The levels of the width of NLR, PLR, fibrinogen and platelet distribution in patients with glioma were related to the degree of malignant glioma, and it has some reference value for preoperative pathological grading prediction of patients with glioma.

Keywords: glioma; invasion; metastasis; mean platelet volume; fibrinogen; platelet count; lymphocyte count

肿瘤相关炎症反应在调控肿瘤细胞侵袭迁移,参与肿瘤发生发展中有着重要作用[1]。肿瘤相关炎症反应可以引起患者外周血细胞成分的相关变化[2]。临床上已经证实炎性相关指标与多种恶性肿瘤关系密切,但脑胶质瘤患者炎症相关指标的研究报道相对较少[3]。本研究回顾性分析 119 例胶质瘤患者临床资料,探讨术前外周血炎症相关指标变化与临床病理特征之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2015 年 1 月至 2018 年 5 月徐州医科大学附属医院初诊收治的 119 例胶质瘤患者,其中男 56 例,女 63 例,年龄(47.24±12.23)岁。所有患者均在我院首次行开颅手术,术后病理学诊断及分级明确,病历资料完整,均未合并其他肿瘤、感染性疾病、血液系统疾病、严重的肝肾功能紊乱及自身免疫性疾病。

[基金项目] 国家自然科学基金(81772658)

[通信作者] 梁 君,E-mail:lj1971@126.com

1.2 方法

患者于术前1周内采集早晨空腹静脉血检测血常规、肝肾功能及凝血功能,并对检验结果数据进行分析。收集数据包括:中性粒细胞计数($\times10^9$/L)、淋巴细胞计数($\times10^9$/L)、红细胞分布宽度(%)、血小板分布密度(PDW,%)、血小板计数($\times10^9$/L)、平均血小板体积(fl)、白蛋白(g/L)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)、平均血小板体积/血小板计数(MPV/platelet)、血小板计数/淋巴细胞计数(PLR)、纤维蛋白原(g/L)等指标。

1.3 统计学分析

应用SPSS 16.0软件进行数据的统计分析,计数资料的组间比较采用χ^2检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计学描述性分析,各组间比较采用方差分析,等级相关分析采用Spearman相关分析,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床病理资料

119例胶质瘤患者中经术后病理检查明确诊断的WHOⅠ级毛细胞星型细胞瘤25例,WHOⅡ级节细胞胶质瘤和星型少突胶质细胞瘤29例,WHOⅢ级间变性星型细胞瘤29例,WHOⅣ级胶质母细胞瘤36例。各WHO分级患者性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 患者的基本临床病理资料比较

分级	病理学诊断	n	男/女(例)	年龄(岁)
Ⅰ级	毛细胞星型细胞瘤	25	10/15	42.80±11.47
Ⅱ级	节细胞胶质瘤星型少突胶质细胞瘤	29	13/16	45.45±11.28
Ⅲ级	间变性星型细胞瘤	29	17/12	49.17±14.01
Ⅳ级	胶质母细胞瘤	36	16/20	50.22±11.23
P			0.529	0.077
χ^2/F			2.213	2.338

2.2 不同WHO病理分级患者炎症指标关系分析

根据不同WHO病理分级患者炎症相关反应指标统计的结果,将WHO分级Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级胶质瘤患者的炎症相关反应指标根据肿瘤WHO分级分为4组。4组患者比较发现,胶质瘤患者的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、PDW、平均血小板体积、白蛋白、纤维蛋白原、NLR、PLR各血液指标变化差异有统计学意义($P<0.05$),而红细胞分布宽度、血小板计数、MPV/platelet各血液指标变化差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 炎症相关指标与胶质瘤WHO分级的关系($\bar{x}\pm s$)

指标	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	F	P
中性粒细胞($\times10^9$/L)	3.54±1.13	4.45±1.87	4.99±2.47	6.03±2.61	6.996	0.000
淋巴细胞($\times10^9$/L)	2.35±0.73	2.03±0.64	1.52±0.47	1.46±0.53	15.101	0.000
红细胞分布宽度(%)	12.62±0.79	12.39±2.14	13.14±1.2	13.09±0.76	2.238	0.088
PDW(%)	12.45±1.82	12.72±1.89	13.43±2.59	13.81±1.73	2.885	0.039
血小板($\times10^9$/L)	256.00±46.00	223.00±55.00	219.00±69.00	228.00±73.00	1.794	0.152
平均血小板体积(fl)	10.35±0.86	10.72±0.84	10.71±1.18	11.06±0.85	2.811	0.043
白蛋白(g/L)	45.58±4.66	45.07±4.11	42.21±8.18	42.69±3.94	2.734	0.047
纤维蛋白原(g/L)	2.34±0.73	2.51±0.62	2.65±0.99	3.17±0.82	6.268	0.001
NLR	1.61±0.56	2.36±1.17	3.78±2.75	5.28±4.68	9.061	0.000
MPV/platelet	25.09±5.79	20.97±5.66	20.91±7.63	20.90±7.77	2.413	0.070
PLR	117.26±34.26	120.66±49.34	158.9±70.68	202.41±192.18	3.788	0.012

2.3 NLR、PLR、纤维蛋白原、PDW与胶质瘤WHO分级等级相关性分析

NLR、PLR、纤维蛋白原、PDW与胶质瘤WHO分级等级相关性分析,结果显示胶质瘤患者NLR、PLR、纤维蛋白原、PDW与WHO分级均有明显的等级正相关性(r分别为0.433、0.287、0.357、0.261,$P<0.05$)。

3 讨论

脑胶质瘤是神经系统常见的原发性颅内肿瘤,WHO中枢神经系统肿瘤分类将胶质瘤分为WHOⅠ~Ⅳ级,同时规定Ⅰ、Ⅱ级为低级别胶质瘤,Ⅲ、Ⅳ级为高级别胶质瘤。胶质瘤的治疗目前以手术切除为主,并根据患者病理级别辅以放化疗。由于胶质瘤侵袭性及原位复发的特性,目前治疗效果难以令人满意。胶质瘤的治疗仍是神经外科的难题和医学领域研究的热点。其病死率高且暂无有效的治疗和预防手段,因此迫切需要提高预测肿瘤预后能力,辅助制定治疗方案及随访策略。炎症是机体应对损伤因子发生的一系列以防御为主的复杂反应,以清除吸收坏死组织细胞和修复损伤的病理过程。炎症反应涉及多种细胞、炎症介质、促炎抗炎因子以及细胞黏附分子,它们之间的相互作用需要复杂的细胞信号传导系统的参与,其调控与炎症反应的启动、放大、反应关系密切。炎性微环境与肿瘤的关系逐渐引起重视。

近年来,随着人们对肿瘤发生发展相关机制的认识与研究,越来越多证据表明,炎症反应在肿瘤发展的不同阶段起着决定性作用,同时研究发现恶性肿瘤常常伴随慢性炎性反应,炎性细胞分泌的炎性介质、细胞因子在肿瘤细胞增殖迁移中扮演着重要角色[4-6]。这种炎症常表现为非可控性,与肿瘤发生、发展以及侵袭转移密切相关。全身炎症相关反应指标在肿瘤诊断预后评估方面同样有着重要价值[7]。目前文献报道的与炎症相关的反应指标有中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、红细胞分布宽度、PDW、血小板计数、平均血小板体积、白蛋白、纤维蛋白原等[8-13]。

多项研究显示 NLR、PLR 可以评估机体肿瘤炎症反应和抗肿瘤免疫能力的平衡状态,在肿瘤进展和转移中起着重要作用,是肿瘤预后可靠的重要预测指标[14-16]。Bambury 等[17]对 137 例胶质瘤患者进行了分析,验证了 NLR 在预测胶质瘤患者预后方面的作用,认为胶质瘤患者 NLR 升高的生理机制尚有待充分阐明,炎症可能通过增加生长因子、血管生成因子及其他促肿瘤信号分子驱动肿瘤细胞增殖,预示较差的预后。Kaya 等[18]回顾性分析 90 例胶质瘤患者发现 NLR、PLR 均与患者生存时间存在相关性。

血浆纤维蛋白原是一种由肝合成的具有凝血功能的糖蛋白,是反映机体凝血和纤溶系统失衡的敏感指标。不断有证据证明,纤维蛋白原在反映组织炎症方面具有重要作用,其含量的增加被认为是炎症反应的高危标志,能够促进肿瘤的增殖、血管的生成与转移[19]。此外,作为纤维蛋白原重要组成部分纤维蛋白肽 B 可以诱导白细胞从而独立调节炎症反应[20]。本研究表明,不同 WHO 分级的胶质瘤患者纤维蛋白原存在相关性,这与被证实的血浆纤维蛋白原在人胶质瘤中的预后价值十分相似[21]。

在肿瘤进展的不同阶段,高级别恶性肿瘤常伴有促炎细胞因子的增高,直接影响血小板的聚集与激活[11]。平均血小板体积是反映血小板大小的指标,PDW 为反映血小板体积离散状态的指标,其均为血小板活化的早期平均血小板体积标志。而 PDW 是比平均血小板体积更强的反应血小板活性的特异性指标。其与肿瘤预后相关机制尚不明确,可能与肿瘤相关炎症反应抑制巨核细胞成熟以及单核巨噬细胞系统功能低下有关[22]。本研究结果显示:PDW 和平均血小板体积在不同病理分级胶质瘤患者中有差异,而 PDW 与胶质瘤患者病理分级有良好的相关性,能够作为预测胶质瘤患者预后的标志物,这可能与 PDW 比平均血小板体积能更好地反映活化的血小板功能及数量有关。

近年研究发现,肿瘤发生发展过程中容易破坏侵袭自身组织器官,诱导内源性非特异性炎症反应,炎性细胞分泌相关致炎细胞因子,促进肿瘤的发生发展,而复杂的机制又可以通过外周血细胞水平的改变进一步体现。炎症因子可与红细胞表面相应受体结合,导致红细胞分布宽度增加,与肿瘤预后关系密切。Koma 等[9]发现红细胞宽度的增加与肺癌的分期和预后有关。癌症患者低白蛋白血症与预后不良的关系是公认的,且被认为与全身炎症反应程度具有一定相关性[12]。本研究中发现红细胞分布宽度、白蛋白指标在胶质瘤不同病理分级中差异具有统计学意义,与之前研究结果相一致[9]。而血小板计数、红细胞分布宽度差异无统计学意义。可能因本研究样本量小,回顾性分析存在较多偏倚,接下来研究中需更大样本进一步探讨。

炎症已经被证实与肺癌、胃癌、宫颈癌、肝癌、结直肠癌等密切相关,但是与神经系统肿瘤的关系研究相对较少[23-27]。炎症反应相关指标在上述肿瘤中均显示出一定相关性,然而目前对胶质瘤患者炎症反应相关指标报道较少。肿瘤相关炎症反应能够通过促进新生毛细血管的产生和转移、瓦解机体抗肿瘤免疫应答及降低肿瘤细胞对化疗药的敏感性等方式促进肿瘤的生长和进展。持续性的炎性微环境对肿瘤的发生、触发致癌基因突变也有一定作用。持续存在的炎症细胞及因子亦能将肿瘤相关炎性微环境转化为免疫抑制微环境从而促进肿瘤进展。免疫治疗是目前神经系统肿瘤尤其是脑胶质瘤的研究热点方向之一。有报道称炎症相关指标可能影响免疫治疗的效果[28-29]。因此本研究对胶质瘤患者全身炎症多项相关指标进行分析,为初步评估不同 WHO 级别胶质瘤全身炎症反应情况相关性提供一定线索。随着对胶质瘤炎症反应与肿瘤恶性程度的深入了解,为胶质瘤的治疗提供了新的思路和方向,深入研究炎症与肿瘤进展的相关机制,对肿瘤的预防与治疗有重要意义。

综上所述,“副炎症”是肿瘤领域新的研究扩展。对胶质瘤患者术前外周血炎症相关指标的检测,可作为肿瘤恶性程度预测极有价值的指标,同时也为把握不同 WHO 胶质瘤患者全身炎症免疫状态,为个体化免疫治疗提供参考。

[参考文献]

[1] Ma YY,Zhang GH,Li J,et al. The correlation of NLRC3 expression to the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Hum Pathol,2018,82:273 - 281. doi:10.1016/j.humpath.2018.07.031.

[2] Roxburgh CS,Mcmillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer [J]. Future Oncol,2010,6(1):149 - 163. doi:10.2217/fon.09.136.

[3] Mueller MM,Fusenig NE. Friends or foes- bipolar effects of the tumour

stroma in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(11): 839. doi: 10.1038/nrc1477.

[4] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. Cell, 2010, 140(6): 883 - 899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.

[5] Noy R, Pollard J. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy [J]. Immunity, 2014, 41(1): 49 - 61. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.

[6] Lohr M, Freitag B, Technau A, et al. High-grade glioma associated immunosuppression does not prevent immune responses induced by therapeutic vaccines in combination with Treg depletion [J]. Cancer Immunol Immun, 2018, 67(10): 1545 - 1558. doi: 10.1007/s00262 - 018 - 2214 - 0.

[7] Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a glasgow inflammation outcome study [J]. Br J Cancer, 2011, 104(4): 726 - 734. doi: 10.1038/sj.bjc.6606087.

[8] Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00 - 03 [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(11): 1950 - 1958. doi: 10.1016/j.ejca.2009.01.023.

[9] Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer [J]. PloS One, 2013, 8(11): e80240. doi: 10.1371/journal.pone.0080240.

[10] Sudoyo AW, Rachman A, Harimurti K. Angiogenesis, inflammation, platelets count, and metastatic status as a predictor for thrombosis risk in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. Acta Med Indones, 2015, 47(1): 11 - 15.

[11] Li JY, Li Y, Jiang Z, et al. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer [J]. Asian Pac J Cancer P, 2014, 15(23): 10501 - 10504. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.23.10501.

[12] Mcmillan DC, Watson WS, O'gorman P, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss [J]. Nutr Cancer, 2001, 39(2): 210 - 213. doi: 10.1207/S15327914nc392_8.

[13] Qi Q, Geng Y, Sun M, et al. Hyperfibrinogen is associated with the systemic inflammatory response and predicts poor prognosis in advanced pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2015, 44(6): 977 - 982. doi: 10.1097/mpa.0000000000000353.

[14] Wei B, Yao M, Xing C, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 5567 - 5575. doi: 10.2147/OTT.S108419.

[15] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539 - 545. doi: 10.1016/S0140 - 6736(00)04046 - 0.

[16] Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(17): 2645 - 2654. doi: 10.1016/j.ejca.2005.07.017.

[17] Bambury RM, Power DG, Yusuf A, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme [J]. J Neurooncol, 2013, 114(1): 149 - 154. doi: 10.1007/s11060 - 013 - 1164 - 9.

[18] Kaya V, Yildirim M, Yazici G, et al. Prognostic significance of indicators of systemic inflammatory responses in glioblastoma patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(12): 3287 - 3291. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3287.

[19] Fu SJ, Ji F, Han M, et al. Prognostic value of combined preoperative fibrinogen and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. Oncotarget, 2016, 8(3): 4301 - 4312. doi: 10.18632/oncotarget.13804.

[20] Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease [J]. Seminars Immunopathol, 2012, 34(1): 43 - 62. doi: 10.1007/s00281 - 011 - 0290 - 8.

[21] Wang PF, Meng Z, Song HW, et al. Higher plasma fibrinogen levels are associated with malignant phenotype and worse survival in patients with glioblastomas [J]. J Cancer, 2018, 9(11): 2024 - 2029. doi: 10.7150/jca.24714.

[22] Dagistan Y, Dagistan E, Citisli V. Evaluation of simple blood counts as inflammation markers for brain tumor patients [J]. Neurol Neurochir Pol, 2016, 50(4): 231 - 235. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.03.002.

[23] Martey CA, Pollock SJ, Turner CK, et al. Cigarette smoke induces cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblasts: implications for lung inflammation and cancer [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(5): L981 - L991. doi: 10.1152/ajplung.00239.2003.

[24] Peek RM, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia [J]. J Pathol, 2006, 208(2): 233 - 248. doi: 10.1002/path.1868.

[25] Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, et al. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV) [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10(10): 1021 - 1027. doi: 10.1023/A:1011279907108.

[26] Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2003, 26(3): 34S - 38S. doi: 10.1002/hep.510260706.

[27] Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease [J]. Cancer, 2001, 91(4): 854 - 862. doi: 10.1016/S0889 - 8553(05)70065 - 0.

[28] Schijns V, Pretto C, Strik A, et al. Therapeutic immunization against glioblastoma [J]. Int J Mole Sci, 2018, 19(9): 2540. doi: 10.3390/ijms19092540.

[29] Technau A, Freitag B, Löhr M, et al. High-grade glioma associated immunosuppression does not prevent immune responses induced by vaccination with autologous, tumor-lysate pulsed dendritic cells [J]. Klin Padiatr, 2017, 229(6): A8. doi: 10.1055/s - 0037 - 1607407.

(编辑:左艳芳)