doi:10.11659/jjssx.08E017023

·临床研究·

血清中性粒细胞、血小板/淋巴细胞比值与 GIST 患者的预后关系及临床意义

汪 泓[1],周 徽[2],柯瑞盛[3,4],张 坤[4] (1.解放军第184医院普外科,江西 鹰潭 335000;2.武汉市第三医院普外科,湖北 武汉 400360;3.福建医科大学福州总医院临床医学院,福建 福州 350025;4.解放军福州总医院肝胆外科,福建 福州 350025)

[摘 要] **目的** 探讨术前中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)与胃肠间质瘤(GIST)预后的相关性。**方法** 回顾性分析2009年1月至2012年1月经病理确诊为GIST的64例患者的临床资料,分析术前NLR、PLR与GIST患者临床病理特征及预后的关系。**结果** ROC曲线分析显示,NLR=2.78,PLR=131.85作为评价的分界点,高NLR组、高PLR组GIST患者的5年无复发率和5年生存率显著低于低NLR组、低PLR组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NLR、PLR与GIST患者临床病理特征中细胞核分裂像和肿瘤大小有关。Cox多因素分析显示,NLR、PLR、核分裂像是GIST患者5年无复发率的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** NLR、PLR及核分裂像是影响GIST患者预后的危险因素。

[关键词] 中性粒细胞;淋巴细胞;血小板;胃肠间质瘤;血清

[中图分类号] R656.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-08-23

Relationship between blood neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor and its clinical significance

WANG Hong[1], ZHOU Hui[2], KE Rui-sheng[3,4], ZHANG Kun[4] (1. Department of General Surgery, the 184th Hospital of PLA, Yingtan Jiangxi 335000, China; 2. Department of General Surgery, Third Hospital of Wuhan City, Wuhan Hubei 400360, China; 3. Clinical Medical School of Fuzhou General Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou Fujian 350025, China; 4. Department of Hepatobiliary Surgery, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou Fujian 350025, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of preoperative blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** The clinical data of 64 patients with GIST in our hospitalfrom January 2009 to January 2012 were analyzed respectively, the relation between the NLR, PLR and the prognosis of patients with GIST was understood by the survival analysis. **Results** ROC curve analysis showed that NLR=2.78, PLR=131.85 were optimal cut-off values. The 5-year relapse free survival rate (RFS) of the patients with high NLR, high PLR were shorter than those of the low NLR, low PLR, the difference was significant ($P<0.05$). The 5-year overall survival rate (OS) of the patients with high NLR, high PLR were shorter than those of the low NLR, low PLR, the difference was significant ($P<0.05$). The NLR and PLR was related to mitotic figures and tumor size ($P<0.05$). NLR, PLR, mitotic figures were independent prognostic indicators of 5-year RFS in Cox multivariate analysis ($P<0.05$). **Conclusion** Blood NLR, PLR and mitotic figures have some predictive value for the prognosis of patients with GIST.

Keywords: neutrophile granulocyte; lymphocyte; platelet; gastrointestinal stromal tumor; serum

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一种常见的消化道间叶组织,具有转变成恶性软组织肉瘤的可能,多见于胃肠道肌层。GIST术后2年内复发风险较高,尤其术中出现肿瘤破裂或肿瘤出血患者,肿瘤复发率可高达100%。未能达到根治性切除的患者,5年生存率极低,仅为9%[1]。因此,寻找简便有效的预后因子对GIST预后具有重要意义。

肿瘤微环境中存在大量的炎性细胞,在多种肿瘤的发生发展、血管生成等过程中均发挥重要作用。检测肿瘤引发的系统炎症反应程度可通过C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比率(platelet lymphocyte ratio, PLR)等一系列血象指标来评估。既往研究发现PLR和NLR可以作为肿瘤预后的影响因素[2]。Kwon等[3]发现术前较高的PLR和NLR可作为结肠癌患者独立的预后危险因素。NLR升高与肿瘤患者预后相关,在肺癌、结直肠癌、肝癌等肿瘤患者的研究中也有相关报道,但NLR, PLR与GIST患者的预后的报道比较少[4-8]。本研究通过对64例GIST患者的资料进行回顾性研究,探讨NLR、PLR与GIST患者预后的关系及其临床意义。

[基金项目] 福建省自然科学基金重点项目(2015J01406)

[通信作者] 张 坤,E-mail:zhangkun73@aliyun.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2009年1月至2012年1月在解放军第184医院及解放军福州总医院经手术治疗的64例GIST患者的临床资料。筛选入组的胃肠道间质瘤患者中男25例(39.06%),女39例(64.94%),均接受手术且术后病理证实为GIST。纳入标准:①术前无感染性疾病、血液系统疾病或其他可影响血常规计数结果的相关异常情况;②行R0切除,术后病理证实为GIST;③术前1周内行外周静脉血血常规检查,且检查项目包含淋巴细胞、血小板计数、中性粒细胞计数或百分比。排除标准:①有免疫系统疾病、术前接受伊马替尼化疗及其他如合并呼吸循环等疾病的患者;②伴有其他恶性肿瘤或者远处转移的患者;③早期失访者(术后随访少于6个月)或者随访期间因非本病原因死亡者。本研究分别通过解放军第184医院及解放军福州总医院伦理委员会审批通过,获得患者知情同意。

1.2 外周血采集

GIST患者均于术前1周之内采集外周血,分类检验白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数。外周血NLR≥2.78为高NLR组,NLR<2.78为低NLR组;外周血PLR≥131.85为高PLR组,PLR<131.85为低PLR组。

1.3 临床病理检测

术后标本送医院病理科,使用10%甲醛固定后行石蜡包埋切片。根据标准程序进行免疫组织化学染色和分析。记录肿瘤原发肿瘤位置、肿瘤大小、有丝分裂象和淋巴结转移等临床指标。

1.4 术后随访

本研究的随访截止日期为2017年1月。所有患者通过电话及门诊随访,死亡病例向家属或当地公安机关问询明确死亡时间,记录患者终末生存时间。无复发生存时间指自手术后至随访到复发事件出现的时间段。

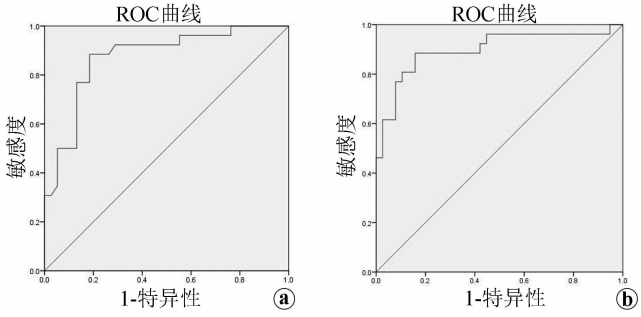
1.5 统计学方法

数据采用SPSS 20.0和GraphPad Prism 6软件分析。NLR和PLR的截止点由ROC曲线计算。使用X列表的相关性检验进行NLR,PLR和GIST患者的临床病理学特征的相关分析。Kaplan-Meier方法用于分析生存曲线。通过对数秩检验进行单因素存活分析,多变量分析进行Cox回归。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROC曲线计算NLR和PLR的分界点

根据ROC曲线,当NLR=2.78时,Youden指数最大为0.7,故取作为NLR的最佳截点,其评估胃肠道间质瘤患者的敏感度为88.5%,特异度为91.6%,曲线下面积(AUC)为0.872。术前NLR≥2.78者30例,占46.88%。根据ROC曲线,当PLR=131.85时,Youden指数最大为0.727,故取131.85为最佳截点,其评估胃肠道间质瘤患者的敏感度为88.5%,特异度为99.8%,AUC为0.898。术前PLR≥131.85者29例,占45.31%(图1)。



a:NLR;b:PLR

图1 NLR和PLR的ROC曲线

2.2 NLR、PLR与GIST患者临床病理特征的关系

64例GIST患者中有30例NLR≥2.78,34例NLR<2.78,29例PLR≥131.85,35例PLR<131.85。NLR、PLR与GIST患者的肿瘤大小及核分裂象有关($P<0.05$),而与患者年龄、性别无关($P>0.05$),见表1。

2.3 随访结果及生存情况

采用电话以及复诊随访,随访时间为5年,失访4例,失访率6.25%。术后复发、转移26例,发生复发、转移的时间为32.7个月。其中局部复发15例,肝转移6例,腹膜转移5例。随访期间共死亡11例,其中有7例死于多器官功能衰竭,4例死于肿瘤恶病质。15例带瘤生存。64例GIST患者5年无复发生存率为59.38%;5年生存率为82.81%;高NLR组患者5年无复发生存率明显低于低NLR组,经Log-rank检验,差异有统计学意义($\chi^2=35.36$,$P<0.05$)。高NLR组患者5年总生存率明显低于低NLR组的患者,差异有统计学意义($\chi^2=10.74$,$P<0.05$)。高PLR组患者5年无复发生存率明显低于低PLR组的患者,差异有统计学意义($\chi^2=38.57$,$P<0.05$)。高PLR组患者5年总生存率明显低于低PLR组的患者,差异有统计学意义($\chi^2=16.11$,$P<0.05$),见图2。

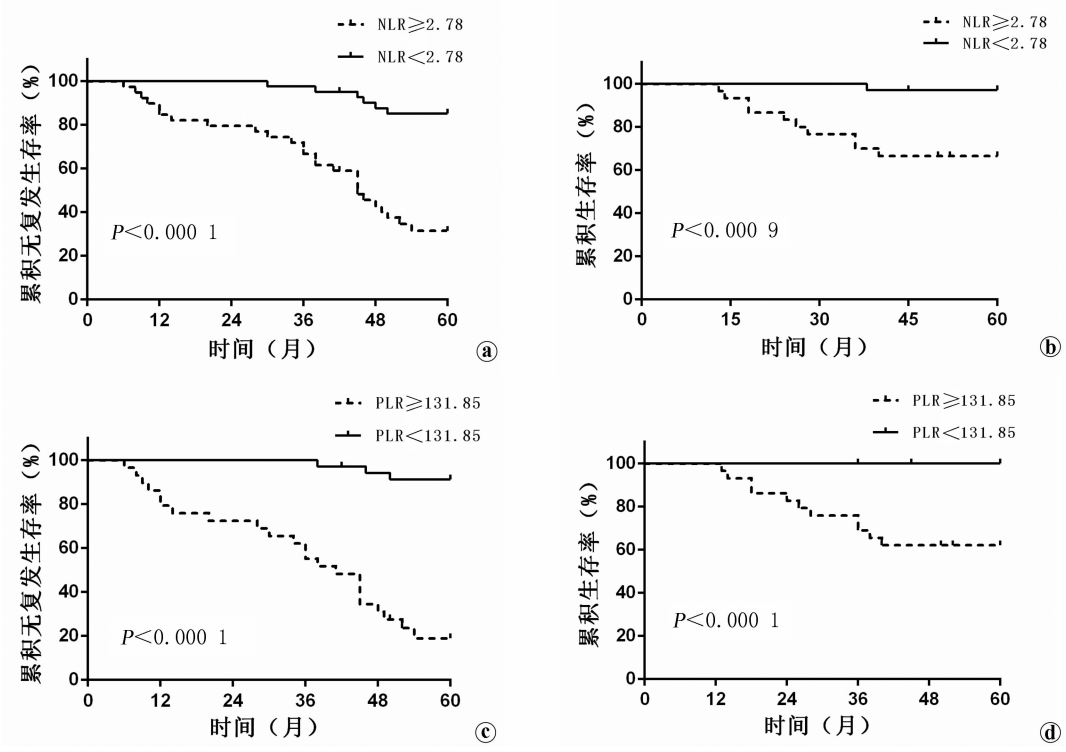
2.4 NLR、PLR与GIST患者预后的关系

在64例GIST患者中,单因素分析结果显示:

NLR、PLR、核分裂象、年龄与患者5年复发率及生存率相关($P<0.05$);患者性别、肿瘤大小与患者5年复发率及生存率无关($P>0.05$),见表2。多因素Cox回归分析结果显示:NLR、PLR、核分裂象是患者5年复发率的独立影响因素;NLR、PLR、核分裂象是患者5年生存率的影响因素,但不是独立影响因素,见表3、4。

表1 NLR与GIST患者临床病理特征的关系(例)

变量		n	NLR		χ^2	P	PLR		χ^2	P
			≥2.78	<2.78			≥131.85	<131.85		
年龄	>60岁	25	11	14	0.136	0.712	10	15	0.467	0.494
	≥60岁	39	19	20			19	20		
性别	男	25	12	13	0.021	0.885	13	12	0.740	0.390
	女	39	18	21			16	23		
肿瘤大小	≥5 cm	33	22	11	10.717	0.001	19	14	4.135	0.042
	< 5cm	31	8	23			10	21		
核分裂像	>5	36	25	11	16.832	0	25	11	19.338	0
	≤5	28	5	23			4	24		



a:高NLR组与低NLR组5年无复发生存率比较;b:高NLR组与低NLR组5年生存率比较;c:高PLR组与低PLR组5年无复发生存率比较;d:高NLR组与低NLR组5年生存率比较

图2 GIST患者5年无复发率及生存率比较

3 讨论

近年来GIST的发病率呈上升的趋势。GIST主要见于胃肠道,起源于胃肠道肌间神经丛的间质干细胞Cajal细胞,免疫组织化学检测显示CD117或DOG-1阳性表达[9-10]。GIST发病率为10/万~20/万[11],多集中于55~60岁人群,恶性程度往往与发病年龄呈负相关,男女发病率并无明显差异。寻找GIST患者预后的影响因素是近年来研究者关注的热点。

Balkwill等[12]首次在肿瘤活体组织中发现了炎性细胞,并认为肿瘤发生与炎症反应存在关联。持续的炎症状态为肿瘤的发展提供了微环境,同时肿瘤的生物学活动反过来又促进了炎症反应的持续。NLR、PLR作为机体炎症免疫状态反映重要的生物学指标,可反

表2 影响患者5年无复发率及生存率的单因素分析[例(%)]

变量		*n*	5年无复发	*P*	5年生存	*P*
年龄	<60岁	25	17(68)	0.159	24(96)	0.028
	≥60岁	39	21(53.8)		29(74.4)	
性别	男	25	13(52)	0.398	20(80)	0.571
	女	39	25(64.1)		33(84.6)	
肿瘤大小	≥5 cm	33	16(48.5)	0.046	26(78.8)	0.381
	<5 cm	31	22(71)		27(87.1)	
核分裂像	>5	36	11(30.6)	0.000	25(69.4)	0.001
	≤5	28	27(96.4)		28(100)	
NLR	≥2.78	30	7(23.3)	0.000	20(66.7)	0.001
	<2.78	34	31(91.2)		33(97.1)	
PLR	≥131.85	29	6(20.7)	0.000	18(62.1)	0.000
	<131.85	35	32(91.4)		35(100)	

表3 影响患者5年无复发生存率的多因素分析

因素	回归系数	标准误	*Wald*	*P*	相对危险度	95% *CI*
核分裂象	2.370	1.051	5.087	0.024	10.700	1.364~83.936
NLR2.78	1.446	0.666	4.709	0.030	4.246	1.150~15.671
PLR131.85	1.515	0.669	5.128	0.024	4.548	1.226~16.874

表4 影响患者5年生存率的多因素分析

因素	回归系数	标准误	*Wald*	*P*	相对危险度	95% *CI*
核分裂象	10.205	123.030	0.007	0.934	27 028.301	0.000-1.430E+109
NLR2.78	0.902	1.050	0.738	0.390	2.465	0.315-19.300
PLR131.85	11.080	124.359	0.008	0.929	64 880.006	0.000-4.638E+110

映由炎症细胞和炎症因子组成的肿瘤微环境所处的状态。本研究显示,NLR和PLR越高,GIST的恶性潜能分级越高,提示患者预后不佳。本研究结果与既往研究结果相类似,更进一步证实NLR和PLR的临床意义[2-3]。

中性粒细胞可以分泌一系列促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖和转移的炎症介质。淋巴细胞是参与肿瘤免疫的主要细胞,当淋巴细胞减少时,患者的免疫机制异常,导致抗肿瘤能力下降[13]。本研究根据ROC曲线,取NLR=2.78时约登指数最大,因此我们取NLR=2.78作为评价的分界点。本研究单因素分析发现,低NLR组34例,无复发生存率为91.2%,高NLR组30例无复发生存率为23.3%,2组术后无复发生存率差异有统计学意义,且高NLR组患者5年总生存率明显低于低NLR组的患者。Cox模型回归分析发现,NLR为GIST患者术后无复发生存的独立危险因素,NLR≥2.78提示GIST患者预后较差,可能的机制是中性粒细胞的升高刺激GIST组织中的血管生成并促进肿瘤发展[14]。淋巴细胞减少会削弱患者身体的免疫功能,导致抗肿瘤效果减弱[15]。

研究表明,PLR与多种恶性肿瘤密切相关。术前高PLR可作为预测胰腺癌和结肠癌预后的独立危险因素[16]。这与癌症患者相关的血小板增多症引起的肿瘤转移或淋巴细胞减少有关[17]。升高的PLR主要与血小板增多和/或淋巴细胞减少有关。PLR升高,GIST患者的预后较差,其机制可能是由于血小板增多导致GIST组织血栓形成,进一步激活血小板释放肿瘤生长的相关因素,导致新血管的形成和促进肿瘤转移。机体的抗肿瘤免疫反应依赖于淋巴细胞,淋巴细胞减少,身体抑制肿瘤生长的能力减弱[18]。

NLR、PLR是一种比较经济、简单的指标,因其快捷、容易获得,在将来能确定NLR和PLR的正常值后,在治疗过程中可参考此范围,对GIST预后不良和对治疗反应不佳者起到一定的预测作用,但两者的临床意义还需要进一步大样本、前瞻性的研究来证实。

[参考文献]

[1] 陈可绪,梁汉霖,彭杰文,等.胃肠间质瘤靶向治疗及进展[J].现代肿瘤医学,2017,25(23):3910-3914. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2017.23.049.

[2] Templeton AJ,Ace O,McNamara MG,et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors:a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2014,23(7):1204-1212. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0146.

[3] Kwon HC,Kim SH,Oh SY,et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer[J]. Biomarkers,2012,17(3):216-222. doi:10.3109/1354750X.2012.656705.

[4] Yang HB,Xing M,Ma LN,et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyteratio/platelet-lymphocyteratioin lung cancers:a meta-analysis[J]. Oncotarget,2016,7(47):76769-76778. doi:10.18632/oncotarget.12526.

[5] Haram A,Boland MR,Kelly ME,et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer:A systematic review[J]. J Surg Oncol,2017,115(4):470-479. doi:10.1002/jso.24523.

[6] Pedrazzani C,Mantovani G,Fernandes E,et al. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio,platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer[J]. Scientific Reports,2017,7(1):1494. doi:10.1038/s41598-017-01652-0.

[7] Yang T,Zhu J,Zhao L,et al. Lymphocyte to monocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio are superior inflammation-based predictors of recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection[J]. J Surg Oncol,2017,115(6):718-728. doi:10.1002/jso.24549.

doi:10.11659/jjssx.01E018095

·临床研究·

掌侧入路经皮空心螺钉固定治疗手舟骨骨折

夏远军,黄显华,章 莹,王 非,吴 优 (中国人民解放军南部战区总医院创伤骨科,广东 广州 510010)

[摘 要] **目的** 探讨掌侧入路经皮空心螺钉固定治疗手舟骨骨折的临床疗效。**方法** 采用3.0 mm的AO加压螺钉经皮微创治疗32例舟骨骨折,术中导针自掌侧舟骨结节远端处穿入后从背侧穿出,螺钉从腕侧拧入固定骨折。短臂石膏托固定患手于拇指外展,腕关节中立位3周。采用视觉疼痛评分法(VAS)、自我评价腕关节问卷(PRWE)和Mayo腕关节功能评分评价腕关节功能;Krimmer评分评价总体疗效。**结果** 32例患者术后获得6~16个月的随访,平均12个月。骨折均达到骨性愈合,愈合时间为4~10个月,平均6个月。按Krimmer临床评分系统评定:优14例,良14例,可4例,优良率87.5%。**结论** 掌侧入路经皮空心螺钉固定治疗手舟骨骨折能获得满意的骨折端加压,手术操作简单,固定牢靠,疗效满意。

[关键词] 手舟骨骨折;骨折固定术;内固定;空心螺钉;微创手术;关节镜;掌侧入路

[中图分类号] R683.41 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-01-13

Volar percutaneous retrograde screw fixation of scaphoid fractures

XIA Yuan-jun, HUANG Xian-hua, ZHANG Ying, WANG Fei, WU You (Department of Traumatic Orthopedics, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou Guangdong 510010, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of volar percutaneous retrograde screw fixation in the treament of scaphoid fractures. **Methods** Thirty-two cases of scaphoid fractures were treated with 3.0 mm Herbert compression screw (AO Synthesis) inserted percutaneously via a minimally invasive volar approach. The guide wire was inserted at the distal surface of the scaphoid tuberele and penetrated the scaphoid from volar to dorsal. The compression screw was manually threaded along the guide wire from dorsal to volar to fix the fractures. A plaster splint was applied to immobilize the wrist at neutral position with the thumb abducted for 3 weeks after the surgery. The VAS, Patient-rated Wrist Evaluation (PRWE) and Mayo wrist score were used to assess the wrist function; Krimmer score was used to evaluate the general efficacy. **Results** Thirty-two patients were followed up for ranged from 6 to 16 months, with an average time of 12 months. Bone

[基金项目] 广东省自然科学基金(51303031)

[通信作者] 黄显华,E-mail:61791793@qq.com

[8] Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor[J]. Ann Surg Oncol,2013, 20(2):593-599. doi: 10.1245/s10434-012-2682-y.

[9] Racz JM, Cleghorn MC, Jimenez MC, et al. Predictive ability of blood neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in gastrointestinal stromal tumors[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(7):2343-2350. doi: 10.1245/s10434-014-4265-6.

[10] Goh BK, Chow PK, Yap WM, et al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(8):2153-2163. doi:10.1245/s10434-008-9969-z.

[11] 卢震海,伍小军,方淯靖,等. 胃肠间质瘤的外科治疗及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志 2011, 14(10):778-780. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.10.015.

[12] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255):539-545.

[13] Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, et al. Tumor-infiltrating CD^{4+} Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2011, 25(5):1271-1277. doi:10.3892/or.2011.1201.

[14] Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response[J]. Chem Immunol Allergy, 2003, 83:182-203.

[15] McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(3):223-226. doi:10.1097/MCO.0b013e32832a7902.

[16] 于海丰,叶磊光,黄 旭. 血小板增多与恶性肿瘤的关系[J]. 实用肿瘤学杂志, 2012, 26(5):474-476. doi:10.3969/j.issn.1002-3070.2012.05.020.

[17] Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Tumor-associated macrophage (TAM) infiltration in gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2003, 23(5a):4079-4083.

[18] Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill[J]. Bratisl Lek Listy, 2001, 102(1):5-14.

(编辑:杨 颖)