



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.005
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.005
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(8):947-957.

· 专题研究 ·

术前 / 术后中性粒细胞 - 淋巴细胞比值与格拉斯哥预后评分对胆囊癌预后的预测价值

朱振成, 罗昆仑, 谢伟选, 祝梦娇, 朱庆洲, 柏杨, 李福利, 刘伟伟

(安徽医科大学无锡临床医学院 / 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院 肝胆外科, 江苏 无锡 214044)

摘 要

背景与目的: 胆囊癌 (GBC) 是高病死率的恶性肿瘤, 快速有效术前诊断及预后评估手段的缺乏为胆囊癌的手术及随访治疗增加了难度。近年来围绕着外周血炎症相关指标与肿瘤预后的研究较为广泛, 但由于外周血参数的不稳定性, 预测价值往往有限。本研究旨在探讨新型外周血参数模型术前 / 术后中性粒细胞 - 淋巴细胞数比值 (PP-NLR) 及格拉斯哥预后评分 (GPS) 在 GBC 预后评估中的作用。

方法: 回顾 2005 年 1 月—2015 年 12 月收治的 140 例 GBC 患者临床资料, 根据 ROC 曲线界值决定手术前后 NLR 界值, 升高则分别赋值为 1, 反之则为 0, PP-NLR 定义为两者赋值之和, 分别为 0、1、2; 将术前血清白蛋白 <35 g/L 和术前 CRP>10 g/L 分别赋值为 1, 否则为 0, GPS 定义为两者赋值之和, 分别为 0、1、2。采用 Kaplan-Meier 法与 Log-rank 检验及单因素分析方法分析 PP-NLR 和 GPS 与患者生存及临床病理因素的关系, 用 Spearman 相关性分析方法分析 PP-NLR 和 GPS 与临床病理因素的相关性, 用多因素 Cox 风险模型确定预后的独立危险因素。

结果: ROC 曲线确定术前及术后 NLR 的界值分别为 2.51 (敏感度 0.961, 特异度 0.788) 和 2.38 (敏感度 0.745, 特异度 0.712)。生存分析显示, 不同 PP-NLR 或 GPS 水平患者间生存率均有统计学差异 (均 $P<0.05$), 生存率在 PP-NLR=1、PP-NLR=2、PP-NLR=3 组呈依次降低 (均 $P<0.05$); GPS=0 组的生存率明显高于 GPS=1 组或 GPS=2 组 (均 $P<0.05$), 但 GPS=1 和 GPS=2 组间生存率无统计学差异 ($P>0.05$)。单因素分析显示, PP-NLR 和 GPS 水平均与根治率、肿瘤浸润、淋巴结转移、远处转移、分化程度及炎症指标及肿瘤标志物水平等明显有关 (均 $P<0.05$); 相关性分析提示, PP-NLR 与 GPS 与根治率、肿瘤浸润、淋巴结及远处转移、TNM 分期及分化程度明显相关 (均 $P<0.05$)。单因素分析提示, PP-NLR 及 GPS 的升高均与低生存率有关 (均 $P<0.05$), 多因素分析显示, PP-NLR 为影响患者预后的独立危险因素 (PP-NLR=1: $HR=0.357$, $95\% CI=0.221-0.575$, $P<0.05$; PP-NLR=2: $HR=0.357$, $95\% CI=0.221-0.575$, $P<0.05$)。

结论: PP-NLR 和 GPS 均与 GBC 患者预后相关, 且 PP-NLR 为独立预后危险因素, 提示外周血参数 PP-NLR 及 GPS 可以简便、快速、有效的评估患者预后。此外, PP-NLR 整体考虑了术前及术后的系统炎症及免疫状态, 相对于 GPS 及单纯的手术前后 NLR 预测更为全面、价值更高, 可为临床随访治疗提供理论依据。

关键词

胆囊肿瘤; 中性粒细胞 - 淋巴细胞比值; 格拉斯哥预后评分; 预后
中图分类号: R735.8

基金项目: 南京军区医药卫生科研基金资助项目 (14D05)。

收稿日期: 2019-11-01; **修订日期:** 2020-02-13。

作者简介: 朱振成, 安徽医科大学无锡临床医学院 / 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 罗昆仑, Email: lk1197041@163.com

Predictive value of preoperative plus postoperative neutrophil-lymphocyte ratio and Glasgow prognostic score for prognosis of gallbladder carcinoma

ZHU Zhencheng, LUO Kunlun, XIE Weixuan, ZHU Mengjiao, ZHU Qingzhou, BAI Yang, LI Fuli, LIU Weiwei

(Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Clinical School of Anhui Medical University/the 904th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China)

Abstract

Background and Aims: Gallbladder carcinoma (GBC) is a malignant tumor with a high mortality rate. The lack in quick and effective methods of preoperative diagnosis and prognostic assessment has increased the difficulty of operation and follow-up treatment for GBC. In recent years, the relations of the peripheral blood inflammation-related indicators with tumor prognosis have been extensively studied, but the predictive values are often limited due to the instability of the peripheral blood parameters. The purpose of this study was to investigate the role of the new peripheral blood parameter models preoperative plus postoperative neutrophil-lymphocyte ratio (PP-NLR) and Glasgow prognosis score (GPS) in prognostic assessment of GBC.

Methods: The clinical data of 140 patients with GBC treated from January 2005 to December 2015 were retrospectively analyzed. The cut-off values of NLR before and after operation were determined by ROC curve, based which, the NLR value was assigned as 1 if it was increased, or as 0 if not, and the PP-NLR value was defined as the sum of the two assigned values and was 0, 1 and 2, respectively; the preoperative serum albumin <35 g/L and preoperative CRP >10 g/L were assigned as 1 respectively and were assigned as 0 if not, and GPS value was defined as the sum of the two assigned values and was 0, 1 and 2, respectively. The relations of PP-NLR and GPS with the prognosis and clinicopathologic factors of the patients were analyzed by Kaplan-Meier method, Log-rank test and univariate analysis, respectively. The correlations of PP-NLR and GPS with the clinicopathologic factors were determined by Spearman correlation analysis. The independent prognostic factors were determined by multivariate Cox hazard model.

Results: The cut-off values of NLR before and after operation determined by ROC curve were 2.51 (sensitivity: 0.961, specificity: 0.788) and 2.38 (sensitivity: 0.745, specificity: 0.712). Survival analysis showed that the survival rates were significantly different among patients with different PP-NLR and GPS levels (all $P < 0.05$), which presented a successive decrease in PP-NLR=1, PP-NLR=2 and PP-NLR=3 group, and was significantly higher in GPS=0 group than those in GPS=1 group or GPS=2 group (both $P < 0.05$), but had no significant difference between GPS=1 group and GPS=2 group ($P > 0.05$). Univariate analysis suggested that both PP-NLR and GPS were related to the radical resection rate, tumor invasion, lymph node or distal metastases, TNM classification and degree of differentiation as well as the inflammatory indexes and tumor markers (all $P < 0.05$). The correlation analysis indicated that PP-NLR and GPS were significantly correlated to the radical resection rate, tumor invasion, lymph node or distal metastases, TNM classification and degree of differentiation (all $P < 0.05$). Univariate analysis demonstrated that both the increased PP-NLR and GPS were significantly associated with low survival rate (both $P < 0.05$), and multivariate analysis revealed that PP-NLR was an independent risk factor affecting the prognosis of the patients (PP-NLR=1: $HR=0.357$, 95% $CI=0.221-0.575$, $P < 0.05$; PP-NLR=2: $HR=0.357$, 95% $CI=0.221-0.575$, $P < 0.05$).

Conclusion: Both PP-NLR and GPS are related to the prognosis of GBC patients, and PP-NLR is an independent prognostic factor, suggesting that peripheral blood parameters PP-NLR and GPS can easily, quickly and effectively assess the prognosis of the patient. In addition, PP-NLR integrates the pre- and postoperative systemic inflammation and immune status, so it is more comprehensive and reliable than that GPS and preoperative or postoperative NLR alone for prediction, and can provide a theoretical basis for follow-up treatment.

Key words

Gallbladder Neoplasms; Neutrophil-Lymphocyte Ratio; Glasgow Outcome Scale; Prognosis

CLC number: R735.8

胆囊癌 (gallbladder carcinoma, GBC) 是预后极差的恶性疾病, 发病率在胃肠道肿瘤中排名第五, 病死率近年来逐年升高, 5年生存率难以突破10%, 探究快速、有效的预后指标有助于早期发现肿瘤进展, 及时调整治疗方案^[1-3]。炎症与GBC发生发展相关, 已有多项研究报道外周血炎症相关参数在评估GBC预后上存在价值, 其中以中性粒细胞-淋巴细胞数比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) 相关性最强^[4-6]。近有研究^[7-8]报道术前/术后中性粒细胞-淋巴细胞比值 (preoperative plus postoperative neutrophil-lymphocyte ratio, PP-NLR) 与格拉斯哥预后评分 (Glasgow prognostic score, GPS) 在肝癌、胃癌等肿瘤中与患者生存相关, 较单纯的术前或术后NLR更为全面有效, 但相关研究在GBC中较少。本研究旨在通过回顾性分析明确PP-NLR及GPS是否在预测GBC预后上存在价值, 并分析比较其预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院自2005年1月—2015年12月收治并行手术治疗的140例GBC患者临床资料, 电话随访其生存 (截止2018年12月)。其中男49例, 女91例; 年龄36~85岁, 中位年龄64岁, 平均 (62.9 ± 10.7) 岁。血型中A型53例, B型34例, AB型18例, O型35例。实验室检查见术前白细胞 (7.02 ± 3.93) × 10⁹/L, 术前CRP (4.90 ± 22.60) g/L, 术前白蛋白 (39.19 ± 5.48) mg/L, 术前中性粒细胞 (5.35 ± 3.70) × 10⁹/L, 术前淋巴细胞 (1.46 ± 0.58) × 10⁹/L, 术后中性粒细胞 (4.76 ± 3.64) × 10⁹/L, 术后淋巴细胞 (1.59 ± 0.61) × 10⁹/L。肿瘤大小 (2.97 ± 2.20) cm。纳入标准: (1) 经外科治疗, 术后病理确认为GBC; (2) 具有完整的术前及术后 (术前1周、术后1个月) 的实验室检查及影像学检查资料; (3) 术后规律随访。排除标准: (1) 术后1个月内或围术期死亡; (2) 合并其他肿瘤病史; (3) 术前1周或术后1个月合并感染性疾病 (如肺部感染) 或自身免疫性疾病^[7]。

1.2 观察指标

一般资料: 性别、年龄。病理学特征: 肿瘤分化程度、肿瘤突破浆膜/侵犯肝脏、淋巴结转移。外周血参数: 术前白细胞水平、术前CRP、术

前及术后中性粒细胞和淋巴细胞绝对值、术前血小板等。肿瘤标志物: 癌胚抗原 (CEA)、CA19-9。预后情况: 以患者总体生存期 (OS) 作为评价预后的指标, 定义为手术到患者死亡的时间, 以月为单位。计算手术前后NLR: (1) 术前NLR定义为术前1周中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值之比^[7]; (2) 术后NLR定义为术后1个月中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值之比^[7]。

1.3 赋值

根据ROC曲线界值决定手术前后NLR界值, 升高则分别赋值为1, 反之则为0, PP-NLR定义为两者赋值之和, 分别为0、1、2^[7]; 将术前血清白蛋白 <35 g/L和术前CRP >10 g/L分别赋值为1, 否则为0, GPS定义为两者赋值之和, 分别为0、1、2^[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行分析。建立受试者工作曲线 (ROC曲线) 确定手术前后NLR界值。符合正态分布的定量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析 (ANOVA); 偏态分布的定量资料用中位数 ± 四分位间距表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验或Kruskal-Wallis秩和检验; 定性资料通过 χ^2 检验或Fisher精确检验分析。通过Kaplan-Meier法进行生存分析并绘制生存曲线, Log-rank检验进行组间差异性对比; Cox风险比例模型进行多因素分析。通过Spearman相关性分析研究因素间相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROC曲线确定界值

分别取患者手术前后NLR值建立ROC曲线, 敏感度和特异度最大值点为其界值, 作为术前、术后NLR的界值。结果显示术前NLR的界值为2.51, 此时的敏感度为0.961, 特异度为0.788 (图1A); 术后NLR的界值为2.38, 此时的敏感度为0.745, 特异度为0.712 (图1B)。

2.2 PP-NLR及GPS与患者生存之间的关系

纳入研究的共140例GBC术后患者中, 至今存活有19例, 1、2、3、5年生存率分别为55.0%、35.7%、22.1%、17.9%, 平均生存期 (24.2 ± 23.6) 个月, 中位生存期12.0个月 (图2A)。PP-NLR=0、1、2的3组患者1年生存率分别为97.6%、62.5%、16.9%; 3年生存

率分别为58.5%、17.5%、0%；5年生存率为41.5%、10.0%、0%，均显示逐渐降低趋势，Kaplan-Meier生存分析显示差异存在统计学意义（ $P < 0.05$ ），生存曲线见各组间生存情况存在显著差异（ $P < 0.05$ ）（图2B）。GPS=1和GPS=2的两组患者生存曲线未见显著差异，但GPS=0和

GPS=1或2的两组患者之间生存差异有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）（图2C）。Kaplan-Meier生存分析显示GPS=0和GPS=1+GPS=2两组1年生存率分别为81.0%和23.5%；3年生存率分别为35.4%和4.9%；5年生存率为30.4%和1.6%，差异存在统计学意义（ $P < 0.05$ ）（图2D）。

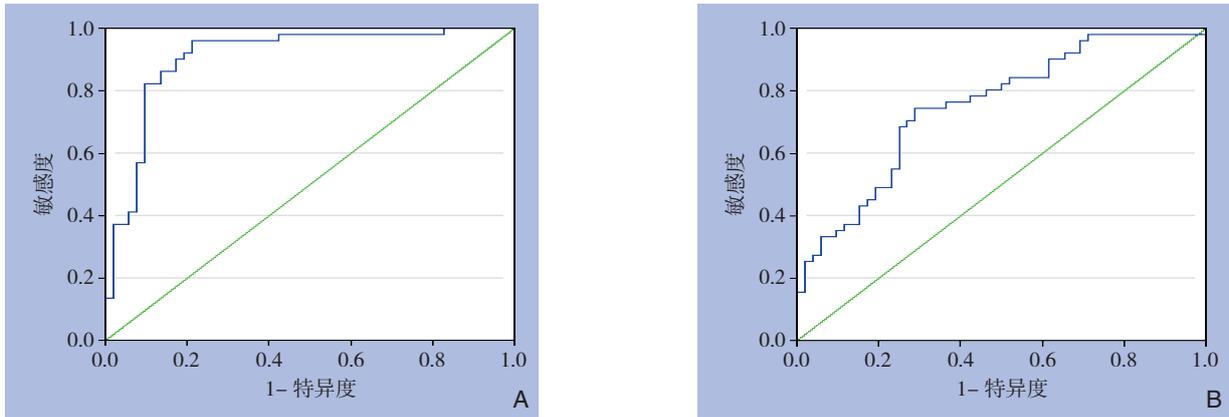


图 1 不同时期 NLR 的 ROC 曲线 A: 术前 NLR; B: 术后 NLR
Figure 1 ROC curves of NLR in different time periods A: Preoperative NLR; B: Postoperative NLR

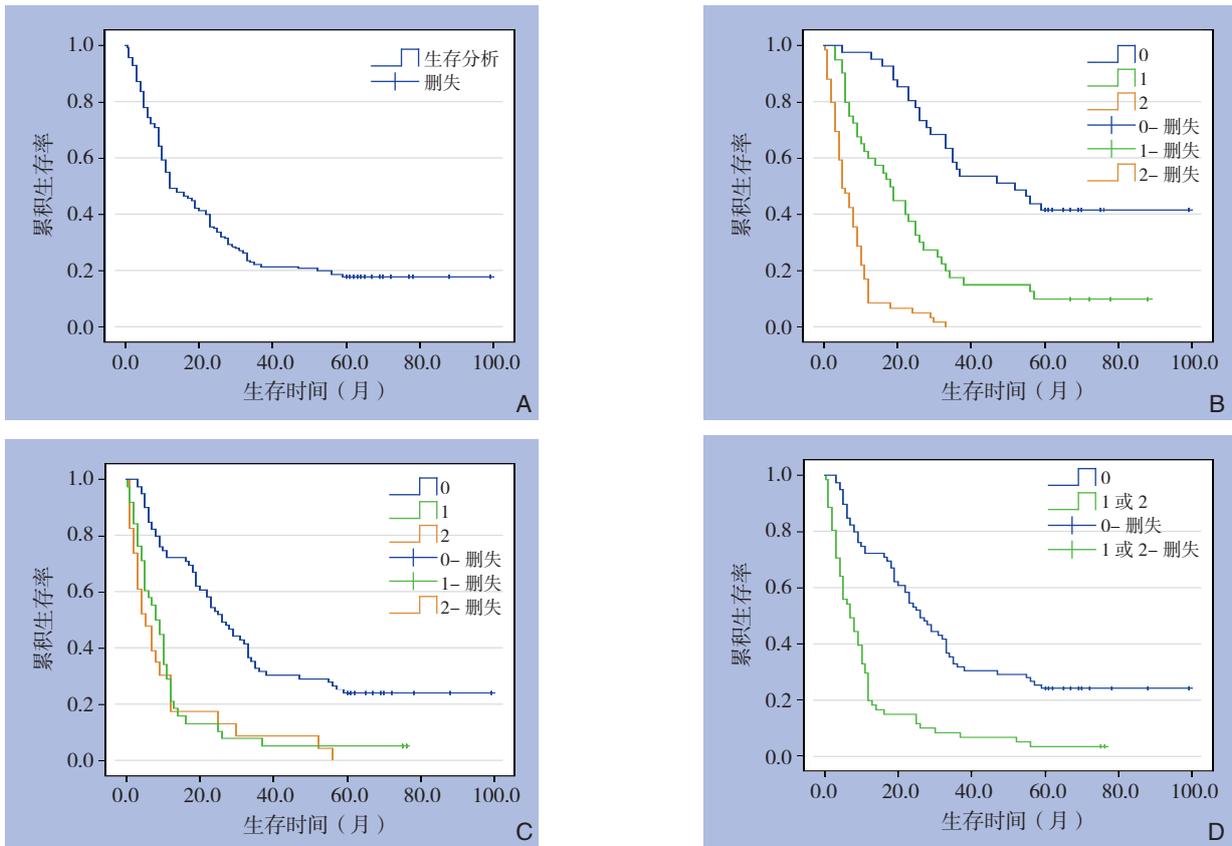


图 2 生存曲线分析 A: 140 例 GBC 患者总体生存曲线; B: 不同 PP-NLR 值 (PP-NLR=0、PP-NLR=1、PP-NLR=2) 患者的生存曲线; C: 不同 GPS 值 (GPS=0、GPS=1、GPS=2) GBC 患者的生存曲线; D: 不同 GPS 值 (GPS=0、GPS=1 或 2) 患者生存曲线

Figure 2 Survival curve analysis A: The overall survival curve of the 140 GBC patients; B: The survival curves of patients with different PP-NLR values (PP-NLR=0, PP-NLR=1, PP-NLR=2); C: The survival curves of patients with different GPS values (GPS=0, GPS=1, GPS=2); D: The survival curves of patients with different GPS values (GPS=0, GPS=1 or 2)

2.3 不同 PP-NLR 分组下患者临床资料对比

根据PP-NLR赋值分组的3组患者在性别、年龄、病理类型、血小板、胆碱酯酶方面比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。在低根治率、原

发灶突破浆膜/侵犯肝脏、淋巴结转移、远处转移、低分化程度、浸润性生长模式、晚期肿瘤、黄疸、高白细胞水平、肿瘤指标等方面差异存在统计学意义(均 $P<0.05$) (表1)。

表1 不同 PP-NLR 患者的临床资料比较
Table 1 Comparison of the clinical data of patients with different PP-NLR

项目	PP-NLR=0 (n=41)	PP-NLR=1 (n=40)	PP-NLR=2 (n=59)	P
性别 [n (%)]				
男	14 (10.00)	11 (7.86)	24 (17.14)	0.399
女	27 (19.29)	29 (20.71)	35 (25.00)	
R ₀ 切除 [n (%)]				
是	38 (27.14)	31 (22.14)	21 (15.00)	<0.001
否	3 (2.14)	9 (6.43)	38 (27.14)	
突破浆膜 / 侵犯肝脏 [n (%)]				
无	35 (25.00)	21 (15.00)	15 (10.71)	<0.001
有	6 (4.29)	19 (13.57)	44 (31.43)	
淋巴结转移 [n (%)]				
无	33 (23.57)	25 (17.86)	15 (10.71)	<0.001
有	8 (5.71)	15 (10.71)	44 (31.43)	
远处转移 [n (%)]				
无	40 (28.57)	33 (23.57)	32 (22.86)	<0.001
有	1 (0.71)	7 (5.00)	27 (19.29)	
病理类型 [n (%)]				
腺癌	36 (25.71)	34 (24.29)	54 (38.57)	0.055
腺瘤癌变	4 (2.86)	4 (2.86)	0 (0.00)	
其他	1 (0.71)	2 (1.43)	5 (3.57)	
分化程度 [n (%)]				
高、中分化	36 (25.71)	21 (15.00)	19 (13.57)	<0.001
低分化	5 (3.57)	19 (13.57)	40 (28.57)	
生长模式 [n (%)]				
膨胀型	20 (14.29)	7 (5.00)	1 (0.71)	<0.001
浸润型	21 (15.00)	33 (23.57)	58 (41.43)	
TNM 分期 [n (%)]				
I	19 (13.57)	3 (2.14)	3 (2.14)	<0.001
II	12 (8.57)	13 (9.29)	7 (5.00)	
III	9 (6.43)	16 (11.43)	11 (7.86)	
IV	1 (0.71)	8 (5.71)	38 (27.14)	
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	62.03 \pm 8.67	60.54 \pm 10.96	65.24 \pm 11.81	0.196
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	12.8 \pm 8.00	14.15 \pm 10.73	24.45 \pm 159.83	0.014
血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	134.58 \pm 19.13	132.49 \pm 13.60	121.71 \pm 21.03	0.008
白细胞 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	5.72 \pm 1.44	5.62 \pm 1.53	8.99 \pm 5.36	<0.001
血小板 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	211.97 \pm 67.91	213.50 \pm 70.27	239.29 \pm 94.40	0.260
CRP (g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.20 \pm 4.85	3.15 \pm 11.75	17.45 \pm 45.98	<0.001
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	41.26 \pm 4.30	40.95 \pm 4.77	36.39 \pm 5.64	<0.001
CEA ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	1.63 \pm 1.17	2.415 \pm 3.89	2.835 \pm 10.64	0.002
CA19-9 (U/mL, $\bar{x} \pm s$)	9.78 \pm 16.28	26.95 \pm 87.29	84.77 \pm 868.98	<0.001
术前中性粒细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	2.96 \pm 0.74	4.72 \pm 2.66	7.65 \pm 4.32	<0.001
术前淋巴细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	1.81 \pm 0.56	1.37 \pm 0.41	1.25 \pm 0.57	<0.001
术后中性粒细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	3.17 \pm 0.83	3.48 \pm 1.32	6.86 \pm 4.86	<0.001
术后淋巴细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	2.01 \pm 0.63	1.60 \pm 0.39	1.26 \pm 0.51	<0.001
术前 NLR ($\bar{x} \pm s$)	1.71 \pm 0.39	3.85 \pm 2.91	7.08 \pm 5.26	<0.001
术后 NLR ($\bar{x} \pm s$)	1.65 \pm 0.44	2.28 \pm 0.95	6.79 \pm 7.68	<0.001
LDH (U/L, $\bar{x} \pm s$)	173.91 \pm 36.78	182.57 \pm 38.66	230.52 \pm 80.02	<0.001
ALP (U/L, $\bar{x} \pm s$)	75.00 \pm 31.00	83.00 \pm 62.00	176.5 \pm 255.25	<0.001
胆碱酯酶 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	169.00 \pm 4 622.00	143.00 \pm 7 924.00	134.00 \pm 5 476.00	0.092

2.4 不同 GPS 分组下患者临床资料对比

GPS=1和GPS=1+GPS=2两组患者在性别、年龄、术前胆红素水平、术前及术后淋巴细胞计数、CEA、LDH中差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

在低根治率、原发灶突破浆膜/侵犯肝脏、淋巴结转移、远处转移、低分化程度、浸润性生长模式、晚期肿瘤、高CRP水平、CA19-9等方面差异存在统计学意义(均 $P<0.05$) (表2)。

表2 不同 GPS 分组患者的临床资料对比

Table 2 Comparison of the clinical data of patients with different GPS

项目	GPS=0 (n=79)	GPS=1+GPS=2 (n=61)	P
性别 [n (%)]			
男	23 (16.43)	26 (18.57)	0.097
女	56 (40.00)	35 (25.00)	
R ₀ 切除 [n (%)]			
是	64 (45.71)	26 (18.57)	<0.001
否	15 (10.71)	35 (25.00)	
突破浆膜/侵犯肝脏 [n (%)]			
无	58 (41.43)	13 (9.29)	<0.001
有	21 (15.00)	48 (34.29)	
淋巴结转移 [n (%)]			
无	59 (42.14)	14 (10.00)	<0.001
有	20 (14.29)	47 (33.57)	
远处转移 [n (%)]			
无	69 (49.29)	35 (25.00)	<0.001
有	10 (7.14)	26 (18.57)	
病理类型 [n (%)]			
腺癌	70 (50.00)	54 (38.57)	0.001
腺瘤癌变	8 (5.71)	0 (0.00)	
其他	1 (0.71)	7 (5.00)	
分化程度 [n (%)]			
高、中分化	55 (39.29)	21 (15.00)	<0.001
低分化	24 (17.14)	40 (28.57)	
生长模式 [n (%)]			
膨胀型	23 (16.43)	5 (3.57)	0.003
浸润型	56 (40.00)	56 (40.00)	
TNM 分期 [n (%)]			
I	21 (15.00)	4 (2.86)	<0.001
II	27 (19.29)	5 (3.57)	
III	22 (15.71)	14 (10.00)	
IV	9 (6.43)	38 (27.14)	
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	61.81 \pm 9.80	64.93 \pm 9.75	0.111
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	14.70 \pm 10.68	17.90 \pm 70.80	0.530
血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	134.36 \pm 15.38	121.51 \pm 21.72	0.001
白细胞 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	5.57 \pm 1.36	8.90 \pm 5.21	<0.001
血小板 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	212.09 \pm 65.22	238.27 \pm 95.83	0.103
CRP (g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.10 \pm 3.25	26.90 \pm 42.45	<0.001
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	41.92 \pm 3.90	35.68 \pm 5.25	<0.001
CEA ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	1.90 \pm 1.95	2.81 \pm 11.25	0.056
CA19-9 (U/mL, $\bar{x} \pm s$)	13.79 \pm 36.00	44.50 \pm 670.84	0.006
术前中性粒细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	4.10 \pm 2.30	6.97 \pm 4.49	<0.001
术前淋巴细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	1.46 \pm 0.57	1.46 \pm 0.59	0.977
术后中性粒细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	3.33 \pm 1.08	6.59 \pm 4.80	<0.001
术后淋巴细胞数 ($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	1.69 \pm 0.58	1.47 \pm 0.63	0.072
术前 NLR ($\bar{x} \pm s$)	3.45 \pm 3.12	5.81 \pm 5.27	0.01
术后 NLR ($\bar{x} \pm s$)	2.28 \pm 1.49	6.03 \pm 7.62	0.002
LDH (U/L, $\bar{x} \pm s$)	189.03 \pm 56.59	212.64 \pm 70.64	0.063
ALP (U/L, $\bar{x} \pm s$)	79.00 \pm 41.75	170.00 \pm 156.00	<0.001
胆碱酯酶 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	168.00 \pm 76.00	126.50 \pm 87.50	<0.001

2.5 PP-NLR 及 GPS 与病理特征之间的相关性分析

相关性分析提示, PP-NLR 与 GPS 的升高与手术根治率和分化程度负相关, 与原发灶突破浆膜/侵犯肝脏、淋巴结转移、远处转移、肿瘤 TNM

分期、CEA 及 CA19-9 正相关, 且与肿瘤浸润型生长的出现呈正相关 (均 $P < 0.05$)。此外, 在根治率、远处转移、肿瘤分期、肿瘤分化程度与生长模式、以及肿瘤标志物 CEA 和 CA19-9 方面 PP-NLR 的相关性较 GPS 更强 (表 3)。

表 3 PP-NLR 及 GPS 与临床病理特征之间的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of PP-NLR and GPS with the clinicopathologic features

变量	PP-NLR	GPS	变量	PP-NLR	GPS
R ₀ 切除			分化程度		
r_s	-0.510	-0.397	r_s	-0.460	-0.350
P	0.000	0.000	P	0.000	0.000
突破浆膜 / 侵犯肝脏			生长模式		
r_s	0.498	0.517	r_s	0.483	0.259
P	0.000	0.000	P	0.000	0.000
淋巴结转移			CEA		
r_s	0.469	0.514	r_s	0.405	0.379
P	0.000	0.000	P	0.000	0.000
远处转移			CA19-9		
r_s	0.425	0.424	r_s	0.440	0.369
P	0.000	0.000	P	0.000	0.000
TNM 分期					
r_s	0.609	0.526			
P	0.000	0.000			

2.6 外周血炎症相关指标与病理特征对患者预后影响的单因素分析

单因素分析显示 PP-NLR、术前 GPS、术前 NLR、术后 NLR、术前总胆红素水平、术前 CRP、术前白蛋白水平、术前血红蛋白、术前 CEA 及

CA19-9、肿瘤分化程度、原发灶突破浆膜/侵犯肝脏、淋巴结转移均会影响 GBC 术后生存; 而年龄、性别、术前白细胞水平对预后的影响差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 4-5)。

表 4 140 例 GBC 患者外周血相关参数与总体生存的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of peripheral blood-related parameters and overall survival in the 140 GBC patients

因素	例数 (n)	OS (月)	生存率 (%)			P
			1 年	3 年	5 年	
PP-NLR						
0	41	52	97.6	58.5	41.5	
1	40	18.5	62.5	17.5	10.0	<0.001
2	59	5	16.9	0	0	
术前 GPS						
2/1	61	8	21.3	4.9	1.6	
0	79	28	81.0	35.4	30.4	<0.001
术前 NLR						
≤ 2.51	57	35	94.7	49.1	35.1	
> 2.51	83	7	25.3	3.6	1.2	<0.001
术后 NLR						
≤ 2.38	65	33	78.5	41.5	27.7	
> 2.38	75	8	32.0	5.3	4.0	<0.001
术前总胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$)						
> 25	50	9	30.0	8.0	8.0	
≤ 25	90	23	68.9	30.0	23.3	<0.001
术前 CRP (g/L)						
≤ 10	88	25.5	73.9	31.8	27.3	
> 10	52	8	23.1	5.8	1.9	<0.001

表4 140例GBC患者外周血相关参数与总体生存的单因素分析(续)

Table 4 Univariate analysis of peripheral blood-related parameters and overall survival in the 140 GBC patients (continued)

因素	例数(n)	OS(月)	生存率(%)			P
			1年	3年	5年	
术前白细胞($10^9/L$)						
≤ 6.28	67	19	59.7	20.9	13.4	0.493
> 6.28	73	10	47.9	23.3	16.4	
术前白蛋白水平(g/L)						
≥ 35	100	19	61.0	26.0	20.0	<0.001
< 35	40	7	35.0	12.5	2.5	
术前血红蛋白(g/L)						
≥ 110	106	19	59.4	25.5	17.0	0.003
< 110	34	8	35.3	11.8	8.8	
术前CEA水平($\mu g/L$)						
≤ 5	107	21	66.4	27.1	21.5	<0.001
> 5	33	5.5	18.2	6.1	6.1	
术前CA19-9水平(U/mL)						
≤ 37.0	86	23	70.9	29.1	23.3	<0.001
> 37.0	54	7.5	29.6	11.1	9.3	

表5 140例GBC患者临床病理因素对总体生存影响的单因素分析

Table 5 Univariate analysis of the impact of clinicopathologic factors on overall survival in the 140 GBC patients

因素	例数(n)	OS(月)	生存率(%)			P
			1年	3年	5年	
年龄(岁)						
≤ 64	75	18	62.7	24.0	20.0	0.191
> 64	65	10	46.2	20.0	15.4	
性别						
男	49	11	46.9	16.3	14.3	0.155
女	91	17	59.3	25.3	19.8	
肿瘤分化程度						
高、中分化	76	31.5	76.3	39.5	27.6	<0.001
低分化	64	7.5	26.6	4.7	1.6	
突破浆膜/侵犯肝脏						
无	71	30	80.3	39.4	31.0	<0.001
有	69	7	29.0	4.3	4.3	
淋巴结转移						
无	73	31	79.5	39.7	31.5	<0.001
有	67	8	28.4	3.0	3.0	

2.7 影响患者生存的Cox多因素分析

Cox多因素分析结果显示PP-NLR=1($HR=0.143$, $95\% CI=0.079\sim 0.261$, $P<0.05$)和PP-NLR=2($HR=0.357$, $95\% CI=0.221\sim 0.575$,

$P<0.05$)、淋巴结转移($HR=3.278$, $95\% CI=2.063\sim 5.209$, $P<0.05$)、肿瘤分化程度($HR=2.329$, $95\% CI=1.466\sim 3.699$, $P<0.05$)为影响GBC术后生存的独立危险因素(表6)。

表6 影响GBC患者预后的外周血参数及病理特征的Cox多因素分析

Table 6 Cox multivariate analysis of peripheral blood parameters and pathological characteristics that affect the prognosis of patients with gallbladder cancer

变量因素	回归系数	标准误	Wald	自由度	P	HR	95% CI
PP-NLR=0	—	—	41.757	2	<0.001	—	—
1/0	-1.942	0.305	40.604	1	<0.001	0.143	0.079~0.261
2/0	-1.031	0.244	17.894	1	<0.001	0.357	0.221~0.575
淋巴结转移	1.187	0.236	25.248	1	<0.001	3.278	2.063~5.209
分化程度	0.845	0.236	12.822	1	<0.001	2.329	1.466~3.699

3 讨论

GBC患者术后肿瘤病理特征及TNM分期常被用作评估预后和疗效的重要因素,具有理论和实践的依据。但在临床实际工作中,很多情况下往往无法准确分期,如术前、复发肿瘤和姑息性手术的患者等,为制定GBC患者手术及术后辅助治疗方案带来了不确定性。近年来随着对炎症、免疫微环境的研究不断深入,GBC与炎症、免疫之间的密切关系已经广泛被学者所认可^[10-16]。中性粒细胞和淋巴细胞是构成免疫反应的重要部分,在肿瘤形成后,外周血中性粒细胞会在趋化因子的作用下聚集在肿瘤组织中,转变为肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs),通过分泌弹性蛋白酶、MMP-9及活性氧等多种因子促进肿瘤增殖,同时,术后淋巴细胞的明显下降常与免疫抑制相关,其数值的及时恢复提示预后较好^[17-20]。CRP和白蛋白反映了系统炎症与营养状态,研究^[21-23]表明外周血CRP的升高和白蛋白的降低与不良预后相关。外周血参数具有快速简便、可复性高的特点,利用外周血参数评估患者预后有助于及时掌握患者肿瘤进展,为临床手术和辅助治疗提供参考。

尽管有研究^[24-26]证明外周血中性粒细胞、淋巴细胞、CRP和白蛋白等与肿瘤预后相关,但是单一指标受外界影响变化较大,通过建立多变量模型共同考虑有助于提高准确性。已有一系列研究报告术前NLR、血小板-淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、单核-淋巴细胞比值(monocyte-lymphocyte ratio, MLR)等外周血参数与GBC、肝癌等多种肿瘤预后相关,其中以术前NLR相关性最强。Wu等^[9]在新近的研究中发现术前GPS也与GBC患者预后相关,且较NLR预测效能更高。尽管术前外周血参数指标可以在手术之前快速判定肿瘤大致预后,为手术治疗提供一定参考,但是较为片面的关注术前指标而忽视术后炎症免疫状态可能无法准确预测患者预后,影响后续辅助治疗的疗效。Ohno等^[27]在研究肾癌时提出术前NLR及术后NLR均未升高者预后明显较好,结合术前及术后的NLR可能有助于观测肿瘤患者术后疗效。李坚等^[28]在研究NLR与结肠癌预后关系时发现,动态监测NLR变化有助于观测患者疗效,为精准化治疗提供参考。吴美龙等^[7]在研究肝癌预后因素时提出PP-NLR可以全面监测患者术前

及术后整个治疗过程的炎症免疫平衡状态,与肿瘤预后相关性显著($P<0.05$)。目前关于GPS在预测GBC预后中作用的报道极少,更无研究在GBC中结合术前及术后NLR评估预后,值得探究其有效性。

本研究在建立ROC曲线后,通过其界值确定术前及术后的NLR临界值分别为2.51及2.38,与其他相关研究大致相符^[3,29-30]。通过外周血指标计算得出PP-NLR及GPS,生存分析显示PP-NLR=0、1、2各组间均存在差异($P<0.05$),而GPS=1和2组间生存无显著差异、GPS=0组较GPS=1和2组生存期明显延长($P<0.05$)。单因素分析提示PP-NLR及术前GPS均为影响GBC预后的因素,且Cox多因素分析结果显示PP-NLR、淋巴结转移、肿瘤分化程度为影响GBC预后的独立危险因素($P<0.05$),较术前GPS预测效能更高。相关性分析显示PP-NLR与GPS与肿瘤分期分化、侵犯及转移程度和肿瘤指标等多种临床病理因素相关,且以PP-NLR总体相关度更强,进一步支持了PP-NLR具有更强的预测能力。术前联合术后NLR评估患者预后不仅考虑了术前患者的系统炎症免疫状态,还考虑了术后患者免疫抑制的程度,综合考量了患者术前及术后整个治疗过程,较单一片面的观测术前指标预测效能更高,可以在术后肿瘤分期之外为评估患者疗效提供一定的辅助。此外,动态检测患者不同时期的NLR值有助于实时观测患者炎症、免疫微环境变化,可能有助于早期发现肿瘤进展和复发,及时予以相应的辅助放、化疗;同时,对于NLR异常提示有免疫抑制的患者,可考虑在放化疗之前予以治疗增强免疫,以避免进一步的免疫抑制出现。然而对于还未行手术治疗的患者,PP-NLR的预测能力有限,此时术前GPS也可起到一定的评估作用,为手术治疗提供参考。

综上所述,炎症及免疫微环境变化会对GBC的预后产生影响,系统炎症免疫状态相关指标PP-NLR和GPS在预测GBC患者预后上均存在价值,具有快速简便的优点,与肿瘤侵袭、进展相关。其中PP-NLR综合考虑了患者术前及术后的系统炎症状态,观测全面,预后判定效能较GPS更高。对于暂未手术的患者,GPS结合术前NLR、影像学相关资料有助于确定手术范围,达到精准切除,提高根治率。然而本研究也存在着一些不足,单中心及样本量的不足可能会对结果产生一定偏倚,鉴

于PP-NLR及术前GPS的简便易取和高度可复性,进一步多中心、大样本的研究以明确其灵敏度可能是需要的,以期为改善GBC的不良预后提供新的思路。

参考文献

- [1] Boutros C, Gary M, Baldwin K, et al. Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(4):e183–191. doi: 10.1016/j.suronc.2012.08.002.
- [2] 朱振成, 罗昆仑. 胆囊癌的多学科治疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(8):1000–1006. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.014.
Zhu ZC, Luo KL. Progress in multidisciplinary treatment of gallbladder carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(8):1000–1006. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.08.014.
- [3] 吕文才, 邹运, 温爽, 等. 中国胆囊癌发病率及流行趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(2):186–189. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.015.
Lu WC, Zou Y, Wen S, et al. Analysis of the incidence and epidemic trend of gallbladder cancer in China [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2019, 18(2):186–189. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.015.
- [4] Tao Z, Li SX, Cui X, et al. The prognostic value of preoperative inflammatory indexes in gallbladder carcinoma with hepatic involvement[J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 22(3):551–557. doi: 10.3233/CBM-181230.
- [5] Zhang L, Wang R, Chen W, et al. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with gallbladder carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*, 2016, 18(7):600–607. doi: 10.1016/j.hpb.2016.03.608.
- [6] 吴晓龙, 毕新宇, 李智宇, 等. 术后中性粒细胞和淋巴细胞比值与肝细胞癌切除术后复发及患者生存的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(5):365–371. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.05.009.
Wu XL, Bi XY, Li ZY, et al. Correlation between postoperative neutrophil to lymphocyte ratio and recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after radical liver resection[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(5):365–371. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.05.009.
- [7] 吴美龙, 杨世忠, 董家鸿. 术前加术后中性粒细胞-淋巴细胞比值预测肝细胞癌患者的预后[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2019, 25(5):349–353. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.05.008.
Wu ML, Yang SZ, Dong JH. Preoperative plus postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcomes of hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2019, 25(5):349–353. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2019.05.008.
- [8] 赵伟, 隋淑凤, 魏光兵, 等. 格拉斯哥评分与腹腔镜胃癌根治术患者生存时间及临床病理参数的关系[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2019, 24(3):193–196. doi: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2019.03.193.
Zhao W, Sui SF, Wei GB, et al. Association of Glasgow prognostic score with survival time after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer and clinical-pathological parameters[J]. *Journal of Laparoscopic Surgery*, 2019, 24(3):193–196. doi: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2019.03.193.
- [9] Wu XS, Shi LB, Li ML, et al. Evaluation of two inflammation-based prognostic scores in patients with resectable gallbladder carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2):449–457. doi: 10.1245/s10434-013-3292-z.
- [10] Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis[J]. *Nature*, 2009, 457(7225):36–37. doi: 10.1038/457036b.
- [11] Dutta U. Gallbladder cancer: can newer insights improve the outcome?[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4):642–653. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07048.x.
- [12] Stewart L, Griffiss ML, Jarvis GA, et al. Gallstones containing bacteria are biofilms: bacterial slime production and ability to form pigment solids determines infection severity and bacteremia[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(8):977–983. doi: 10.1007/s11605-007-0168-1.
- [13] Chen J, Chen ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2018, 564(7734):71–76. doi: 10.1038/s41586-018-0761-3.
- [14] Jain K, Mohapatra T, Das P, et al. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(6):1073–1080. doi: 10.1097/SLA.0000000000000495.
- [15] Gao S, Hu J, Wu X, et al. PMA treated THP-1-derived-IL-6 promotes EMT of SW48 through STAT3/ERK-dependent activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:618–624. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.067.
- [16] 李福利, 方征, 夏咸军, 等. 多功能蛋白聚糖Versican与TNF- α 在胆囊癌组织的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2):225–230. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.012.
Li FL, Fang Z, Xia XJ, et al. Expressions of Versican and TNF- α in gallbladder carcinoma tissue and their significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(2):225–230. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.012.
- [17] Wculek SK, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells[J]. *Nature*, 2015,

- 528(7582):413-417. doi: 10.1038/nature16140.
- [18] Rao HL, Chen JW, Li M, et al. Increased intratumoral neutrophil in colorectal carcinomas correlates closely with malignant phenotype and predicts patients' adverse prognosis[J]. PLoS One, 2012, 7(1):e30806. doi: 10.1371/journal.pone.0030806.
- [19] El Rayes T, Catena R, Lee S, et al. Lung inflammation promotes metastasis through neutrophil protease-mediated degradation of Tsp-1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(52):16000-16005. doi: 10.1073/pnas.1507294112.
- [20] Lee YY, Choi CH, Sung CO, et al. Clinical significance of changes in peripheral lymphocyte count after surgery in early cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(1):107-113. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.05.039.
- [21] Kornberg A, Witt U, Schernhammer M, et al. The role of preoperative albumin-bilirubin grade for oncological risk stratification in liver transplant patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(7):1126-1136. doi: 10.1002/jso.25721.
- [22] Yagyu T, Saito H, Sakamoto T, et al. Preoperative Albumin-Bilirubin Grade as a Useful Prognostic Indicator in Patients With Pancreatic Cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(3):1441-1446. doi: 10.21873/anticancer.13260.
- [23] Saito H, Kono Y, Murakami Y, et al. Prognostic Significance of the Preoperative Ratio of C-Reactive Protein to Albumin and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer Patients[J]. World J Surg, 2018, 42(6):1819-1825. doi: 10.1007/s00268-017-4400-1.
- [24] McNamara MG, Templeton AJ, Maganti M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in biliary tract cancer[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(9):1581-1589. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.015.
- [25] Liu F, Luo H, Zhu Z, et al. Prognostic significance of peripheral blood-derived neutrophil/lymphocyte ratio in patients with digestive cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12):22775-22786. doi: 10.1002/jcp.28842.
- [26] 任家书, 马秀现, 李健, 等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对小肝癌患者并发微血管浸润的预测价值[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7):840-846. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.007.
- Ren JS, Ma XX, Li J, et al. Value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio for prediction of microvascular invasion in patients with small hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2018, 27(7):840-846. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.007.
- [27] Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, et al. Followup of neutrophil-to-lymphocyte ratio and recurrence of clear cell renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2012, 187(2):411-417. doi: 10.1016/j.juro.2011.10.026.
- [28] 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. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.11.020.
- Li J, Jia YB, Cai CN, et al. Predicting value of dynamic alteration of blood neutrophil/lymphocyte ratio on recurrence-free survival in patients with advanced colon cancer after operation and chemotherapy[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012, 15(11):1171-1174. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.11.020.
- [29] 刘晓丹, 吕晨光, 秦瑶, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对乳腺癌改良根治术预后的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(10):757-760. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2017.10.001.
- Liu XD, Lu CG, Qin Y, et al. Impact of neutrophil/lymphocytes ratio on the prognosis in breast cancer patients who underwent modified radical mastectomy[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2017, 20(10):757-760. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2017.10.001.
- [30] 朱磊, 阚丽丽, 王俊平, 等. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值对高龄结肠癌患者预后的评估价值[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(4):501-505. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.016.
- Zhu L, Kan LL, Wang JP, et al. Prognostic value of preoperative peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio in elderly patients after radical operation for colon cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(4):501-505. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.016.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 朱振成, 罗昆仑, 谢伟选, 等. 术前/术后中性粒细胞-淋巴细胞比值与格拉斯哥预后评分对胆囊癌预后的预测价值[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(8):947-957. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.005

Cite this article as: Zhu ZC, Luo KL, Xie WX, et al. Predictive value of preoperative plus postoperative neutrophil-lymphocyte ratio and Glasgow prognostic score for prognosis of gallbladder carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(8):947-957. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.005