



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004
China Journal of General Surgery, 2023, 32(2):190-199.

· 专题研究 ·

术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值

程杨¹, 陈小彬², 魏志鸿^{1,2}, 陈剑伟^{1,2}, 彭翔宇¹, 谢云军¹, 杨芳^{1,2}

(1. 福建医科大学福总临床医学院, 福建 福州 350025; 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院 2. 普通外科
3. 肝胆外科, 福建 福州 350025)

摘要

背景与目的: 系统性炎症与大多数恶性肿瘤的发生发展密切相关, 炎症相关评分的研究为改善癌症患者风险分层和患者预后提供了有效的预测信息。但目前尚缺乏关于炎症评分与胆囊癌(GBC)患者术后复发风险关系的研究。因此, 本研究探讨术前淋巴细胞计数与C反应蛋白(CRP)比值(LCR)与胆囊癌患者术后复发的关系, 并建立预测GBC术后复发风险的列线图模型。

方法: 回顾性分析中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院2009年5月—2021年12月接受手术治疗的103例GBC患者的临床资料, 绘制LCR预测术后复发的受试者工作特征曲线(ROC), 确定最佳临床临界值。根据临界值将GBC患者分为高LCR组和低LCR组, 分析两组患者临床病理特征的差异及影响患者术后复发的危险因素, 并根据危险因素的回归系数绘制相应的GBC患者术后复发的列线图预测模型, 并通过校准曲线及一致性曲线进行验证。Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 并用Log-rank检验比较两组患者的总生存时间(OS)和无复发生存时间(RFS)的差异。

结果: 术前LCR预测GBC患者术后复发的ROC曲线下面积为0.681(95% CI=0.560~0.802, $P<0.05$), 最佳临界值为0.275。单因素分析结果显示, 两组在T分期、淋巴结转移、手术方式、是否联合肝切除、是否联合胆总管切除、切缘是否阴性、CA19-9、CEA、CA125及LCR方面差异有统计学意义(均 $P<0.05$); 多因素Logistic分析显示, T分期、CA19-9及LCR是胆囊癌患者术后复发的独立危险因素(均 $P<0.05$); 综合以上危险因素构建列线图的C指数为0.736, 校准曲线提示, 列线图预测的复发概率与实际的复发情况具有良好的一致性。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示, 高LCR组患者的术后OS和RFS明显优于低LCR组患者(均 $P<0.001$)。

结论: LCR可以作为预测GBC患者术后复发的新型指标, 术前外周血LCR越高, 患者复发风险越低; 以此为基础构建的列线图预测模型有助于临床医生对GBC患者提供更好的个体化治疗方案和随访策略。

关键词

胆囊肿瘤; 复发; 淋巴细胞计数; C反应蛋白质; 预后

中图分类号: R735.8

基金项目: 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院院立课题基金资助项目(2021MS21)。

收稿日期: 2022-09-19; **修订日期:** 2023-01-30。

作者简介: 程杨, 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究(陈小彬为共同第一作者)。

通信作者: 杨芳, Email: YFang105@163.com

Application of preoperative lymphocyte to C-reactive protein ratio in predicting postoperative recurrence of gallbladder cancer and its clinical value

CHENG Yang¹, CHEN Xiaobin², WEI Zhihong^{1,2}, CHEN Jianwei^{1,2}, PENG Xiangyu¹, XIE Yunjun¹, YANG Fang^{1,2}

(1. Fuzong Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; 2. Department of General Surgery
3. Department of Hepatobiliary Surgery, the No. 900 Hospital, Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Fuzhou 350025, China)

Abstract

Background and Aims: Systemic inflammation is closely associated with the development of most malignant tumors. Studies of inflammation-related scores provide valid predictive information for improving the risk stratification and prognosis of patients with cancer. However, the studies to evaluate the relationship between inflammation scores and the risk of postoperative relapse in patients with gallbladder cancer (GBC) are limited. Therefore, this study was conducted to investigate the relationship between preoperative lymphocyte to C-reactive protein (CRP) ratio (LCR) and postoperative recurrence in GBC patients and establish a nomogram model to predict the risk of postoperative recurrence of GBC.

Methods: The clinical data of 103 patients with GBC who received surgical treatment from May 2009 to December 2021 in the No. 900 Hospital, Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army were retrospectively analyzed. A receiver operating characteristic curve (ROC) of LCR for predicting postoperative recurrence was drawn, and the optimal cut-off value was determined. Based on the cut-off value, the patients were divided into high LCR group and low LCR group. The differences in clinicopathologic characteristics between the two groups of patients were analyzed, and the risk factors for postoperative recurrence were determined. According to the regression coefficient of risk factors, the corresponding nomogram prediction model of postoperative recurrence in GBC patients was created and validated by calibration curve and consistency index. Survival curves were drawn by the Kaplan-Meier method, and the differences in overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) between two groups of patients were compared by Log-rank test.

Results: The area under the ROC curve of preoperative LCR for predicting postoperative recurrence in GBC patients was 0.681 (95% CI=0.560–0.802, $P<0.05$) and the cut-off value was 0.275. Results of the univariate analysis showed differences in T stage, lymphnode metastasis, surgical procedure, combined hepatectomy or not, combined choledochotomy or not, surgical margin, CA19-9, CEA, CA125 and LCR between the two groups (all $P<0.05$). Multivariate Logistic analysis showed that T stage, CA19-9 and LCR were independent risk factors for postoperative recurrence in GBC patients (all $P<0.05$). The C-index of the nomogram established by integrating the risk factors was 0.736, and the calibration curve indicated that the probability of recurrence predicted by the nomogram was in good agreement with the actual observation. The Kaplan-Meier survival curve showed that the OS and RFS of patients in the high LCR group were significantly higher than those of patients in the low LCR group (both $P<0.001$).

Conclusion: LCR can be used as a new indicator for predicting the postoperative recurrence of GBC patients. The higher the preoperative peripheral blood LCR, the lower the risk of recurrence in patients. The nomogram prediction model constructed on this basis will help clinicians provide better information on individualized treatment and follow-up strategies for GBC patients.

Key words

Gallbladder Neoplasms; Recurrence; Lymphocyte Count; C-Reactive Protein; Prognosis

CLC number: R735.8

胆囊癌 (gallbladder cancer, GBC) 是最常见的胆道恶性肿瘤, 在中国, 每年发生率约为 4.03/100 000, 且仍呈上升的趋势^[1]。其具有广泛的易感条件, 慢性炎症刺激、胆管结构异常、伤寒沙门氏菌或胆道螺杆菌感染、糖尿病和肥胖等因素均会增加 GBC 的发病风险, 胆石症是相关性最为密切的危险因素^[2]。由于 GBC 临床表现缺乏特异性, 早期临床症状较为隐匿, 诊断困难, 确诊时往往已是中晚期, 预后差, 患者 5 年生存率低于 5%^[3]。指南^[4]推荐根治性切除手术仍是目前唯一可治愈 GBC 的方法, 然而即便实现 R₀ 切除, 术后复发率仍高达 25%~65%。美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ^[5] 制定的第八版 TNM 分期系统目前在临床使用最为广泛, 对 GBC 患者的预后具有重要的指导意义。然而, 其评估手段依赖于在术中有创性操作下获得病理标本, 无法在术前参与指导 GBC 患者的预后评估, 对临床中识别高危患者造成一定困难。因此, 探寻新型有效的生物指标及建立新的预测模型有助于术前评估 GBC 患者术后复发的可能性, 确定预后不佳的高危患者, 便于制定完备的临床决策, 更好地改善 GBC 患者的预后。

广泛研究^[6-7]已经证实, 系统性炎症与大多数类型恶性肿瘤发生、进展密切相关。炎症参与了包括癌变、肿瘤生长、肿瘤侵袭和转移的各个阶段, 肿瘤也可以通过直接接触和/或通过产生炎症介质来募集和激活免疫细胞趋化因子。包括中性粒细胞、淋巴细胞、血小板在内的循环血细胞数量, 以及包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和白细胞介素在内的, 与炎症反应相关的循环蛋白水平是识别肿瘤发生和生长途径的关键因素, 可以为改善癌症患者风险分层和更有针对性的患者护理提供有价值的信息^[8]。而与独立评估单一因素相比, 炎症相关因素的相对量比值, 如 CRP 与白蛋白比值 (CRP to ALB ratio, CAR)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 和血小板、淋巴细胞与单核细胞比值 (lymphocyte to monocyte ratio, LMR) 及系统免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII) 能更稳定地发挥对癌症术后患者的预测价值^[9-11]。Okugawa 等^[12]已经证实, 术前淋巴细胞计数与 CRP 比值 (lymphocyte to C-reactive protein ratio, LCR) 是结直肠癌患者围手术期和术后管理的新预后指标。

然而, 术前 LCR 与 GBC 之间的相关性尚不清楚。列线图作为预测某种肿瘤生存情况的工具, 直观地量化了风险因素, 被广泛应用于多种癌症的预后评估中, 已成为临床医生的得力助手之一^[13-14]。因此, 本研究通过回顾性分析我院 103 例 GBC 患者的临床资料, 探讨术前 LCR 在预测 GBC 术后复发的临床价值, 并构建与验证 GBC 术后复发概率的列线图, 旨在有效指导临床诊疗, 帮助 GBC 患者制定个体化的临床决策。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集并分析 2009 年 5 月—2021 年 12 月在中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院接受手术治疗的 103 例 GBC 患者的临床资料, 其中男性 43 例, 女性 60 例; 年龄≤60 岁 37 例, 年龄>60 岁 66 例; 未/低分化 43 例, 中高分化 60 例; T1 期 12 例, T2 期 29 例, T3 期 47 例, T4 期 15 例。纳入标准: 经组织病理学证实为原发性 GBC; 患者均同意手术并接受手术切除治疗; 术前未进行新辅助放疗或化疗; 随访资料完整。排除标准: 合并其他肿瘤者; 术前存在急性、慢性感染性疾病者、血液系统疾病者; 围手术期死亡, 或在随访期死于其他疾病者; 缺少术前 1 周实验室数据。本研究纳入指标均可从术前常规血清学实验中获取, 所有参与者都获得了书面知情同意, 未涉及伦理审批方面事项。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过我院电子病历系统收集入组 GBC 患者基线资料, 包括一般资料 (年龄、性别、糖尿病史、胆囊结石病史、手术方式、切缘情况、是否联合其他脏器切除、是否联合肝切除、是否联合胆总管切除等)、术前 1 周血清学检验指标 [CRP、白细胞、淋巴细胞、血小板、白蛋白、血红蛋白、糖类抗原 19-9 (CA19-9, 临界值 39 U/mL)、癌胚抗原 (CEA, 临界值 10 ng/mL) 和糖类抗原 125 (CA125, 临界值 35 U/mL) 等]、肿瘤病理学特征资料 (肿瘤数目、直径、分化程度、临床分期、淋巴结转移情况等)。其中 LCR=淋巴细胞计数 (个/L) /CRP (mg/L)。临床分期参照 AJCC 发布的第八版标准^[5]。分化程度依据组织病理结果判定。手术切缘情况定义如下: R₀ 切除:

肿瘤被完全切除,术中冷冻病理见标本所有切缘阴性,肉眼及镜下均未见肿瘤残留;R₁切除:术中肉眼见肿瘤完全切除,但冷冻病理提示标本切缘有残余肿瘤(至少涉及1个切缘);R₂切除:肉眼及术中冷冻病理均可见肿瘤残余^[15]。

1.2.2 手术方式 对于T1a期肿瘤,患者行单纯胆囊切除术;对于T1b~T3肿瘤,患者行根治性切除术,包括邻近的肝实质切除和区域内的淋巴结清扫。如果发现周围的胆管系统或其他器官被肿瘤累及,则联合胆总管或其他器官切除;对于T4期肿瘤,则行姑息性胆囊切除术,如未发现肿瘤远处转移且周围累及结构可以完整切除并进行重建,则联合胆总管和其他器官切除;对于意外发现的GBC,需在第一次手术后进行二次根治性切除。对于这些患者,在第一次手术前收集了上述的实验室数据。

1.2.3 随访 GBC患者行手术治疗后采用门诊、电话或再入院复诊的形式进行随访调研,每3个月1次。随访开始时间为术后第1天,末次随访时间为2022年7月31日。终点事件为患者术后确诊复发、死亡或截至末次随访时间存活。GBC术后复发定义为:在随访终点前患者经影像学检查发现肿瘤重新在切除后的原发器官周围脏器出现,或者癌症从原发部位侵入淋巴血管或体腔迁移到他处器官继续生长,形成与原发瘤同样类型的肿瘤。手术后出现失访的患者则视为删失数据。

1.3 统计学处理

应用R语言(4.0.1版本)及SPSS(26.0版本)进行数据分析。计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验;受试者工作曲线(ROC)曲线分析LCR预测GBC患者死亡的效能。Kaplan-Meier法绘制生存曲线;单因素、多因素Logistic回归分析GBC患者术后复发的危险因素;应用多因素Logistic回归建立GBC患者术后复发的预测模型,通过列线图进行可视化,并由校准曲线及一致性指数(C指数)确定模型的预测准确性和判别能力, $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 术前LCR预测GBC患者术后复发的ROC曲线分析

绘制LCR的ROC曲线,ROC曲线下面积

(AUC)为0.681(95%CI=0.560~0.802, $P=0.004$), Youden指数为0.460,对应的最佳临界值为0.275,其评估患者术后复发的敏感度为75.0%,特异度为71.0%(图1)。根据该临界值将103例患者分为两组,其中低LCR组(LCR \leq 0.275)63例,高LCR组(LCR $>$ 0.275)40例。

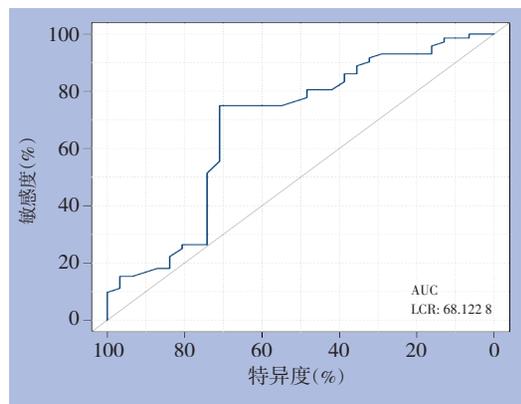


图1 LCR预测GBC患者术后复发的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of LCR for predicting postoperative recurrence in GBC patients

2.2 高LCR组与低LCR组患者的临床资料差异

低LCR组(LCR \leq 0.275)与高LCR组(LCR $>$ 0.275)比较结果显示,两组在年龄、饮酒史、手术方式、是否复发、切缘是否阴性、是否联合其他脏器切除、CA125、淋巴细胞、CRP方面差异有统计学意义(均 $P<0.05$)(表1)。

2.3 术前LCR影响GBC患者术后复发的Logistic分析

单因素分析发现,T分期、是否出现淋巴结转移、手术方式、是否联合肝切除、是否胆总管切除、切缘是否阴性、CA19-9、CEA、CA125、LCR有统计学意义(均 $P<0.05$),取其中差异有统计学意义的指标为自变量,末次随访时的生存状态为因变量进行多因素Logistic分析,结果提示,T分期、CA19-9及LCR是GBC患者术后复发的独立危险因素(均 $P<0.05$)(表2)。

2.4 多因素Logistic回归构建复发模型

通过多因素Logistic回归分析发现,T分期、CA19-9、LCR是影响GBC患者术后复发的独立危险因素,据此将复杂的Logistic回归公式转化为可视化列线图,C指数为0.736,提示该列线图具有较好的区分度和一致性,且校准曲线图表明列线图模型预测的复发概率与研究队列中的实际观察结果之间具有一致性(图2)。

表1 低LCR组与高LCR组临床病理特征比较[n (%)]

Table 1 Comparison of the clinicopathologic features between low LCR group and high LCR group [n (%)]

指标	低LCR组 (n=63)	高LCR组 (n=40)	χ^2	P	指标	低LCR组 (n=63)	高LCR组 (n=40)	χ^2	P	
年龄(岁)					复发					
≤60	17(26.98)	20(50.00)	5.631	0.018	否	9(14.29)	22(55.00)	19.277	<0.001	
>60	46(73.02)	20(50.00)			是	54(85.71)	18(45.00)			
性别					切缘					
男	23(36.51)	20(50.00)	1.831	0.176	阴性	32(50.79)	31(77.50)	7.346	0.007	
女	40(63.49)	20(50.00)			阳性	31(49.21)	9(22.50)			
吸烟					联合肝切除					
否	6(9.52)	8(20.00)	2.286	0.131	否	17(26.98)	8(20.00)	0.649	0.420	
是	57(90.48)	32(80.00)			是	46(73.02)	32(80.00)			
饮酒					联合胆总管切除					
否	60(95.24)	8(20.00)	5.956	0.015	否	47(74.60)	35(87.50)	2.507	0.113	
是	3(4.76)	32(80.00)			是	16(25.40)	5(12.50)			
糖尿病					联合其他脏器切除					
否	58(92.06)	4(10.00)	0.131	0.718	否	51(80.95)	38(95.00)	4.111	0.043	
是	5(7.94)	36(90.00)			是	12(19.05)	2(5.00)			
胆囊结石					CA19-9(U/mL)					
否	37(58.73)	27(60.00)	0.800	0.371	≤39	24(38.10)	23(57.50)	3.713	0.054	
是	26(41.27)	13(40.00)			>39	39(61.90)	17(42.50)			
分化程度					CEA(U/mL)					
低分化/未分化	22(34.92)	21(52.50)	3.109	0.078	≤10	50(79.37)	35(87.50)	1.123	0.289	
中分化/高分化	41(65.08)	19(47.50)			>10	13(20.63)	5(12.50)			
T分期					CA125(U/mL)					
T1	5(7.94)	7(17.50)	5.704	0.127	≤35	23(36.51)	27(67.50)	9.408	0.002	
T2	15(23.81)	14(35.00)			>35	40(63.49)	13(32.50)			
T3	31(49.21)	16(40.00)			ALB(g/L)					
T4	12(19.04)	3(7.50)			≤30	1(1.59)	0(0.00)	0.641	0.423	
淋巴结转移			>30	62(98.41)	40(100.00)					
否	25(39.68)	23(57.50)	3.121	0.077	WBC(10 ⁹ /L)					
是	38(60.32)	17(42.50)			≤10	50(79.37)	37(92.50)	3.217	0.073	
肿瘤最大直径(cm)					>10	13(20.63)	3(7.50)			
≤5	51(80.95)	32(80.00)	0.043	0.835	淋巴细胞(10 ⁹ /L)					
>5	12(19.05)	8(20.00)			≤3.2	63(100.00)	37(92.50)	4.867	0.027	
肿瘤数目					>3.2	0(0.00)	3(7.50)			
单发	55(87.30)	36(90.00)	0.173	0.677	CRP(mg/L)					
多发	8(12.70)	4(10.00)			≤5	9(11.11)	33(82.50)	47.142	<0.001	
手术方式					>5	54(85.71)	7(17.50)			
开腹	53(84.12)	23(57.50)	12.071	0.002	血小板(10 ⁹ /L)					
腹腔镜	5(7.94)	3(7.50)			≤200	10(15.87)	10(25.00)	1.303	0.254	
腹腔镜中转开腹	5(7.94)	14(35.00)			>200	53(84.13)	30(75.00)			

表2 影响GBC患者术后复发的单因素、多因素 Logistic 回归模型分析

Table 2 Univariate and multivariate Logistic regression model analysis of influencing factors for postoperative recurrence in GBC patients

指标	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄(≤60岁 vs. >60岁)	1.187(0.497~2.835)	0.699	—	—
性别(男 vs. 女)	0.679(0.290~1.586)	0.371	—	—
吸烟(否 vs. 是)	0.743(0.227~2.429)	0.623	—	—
饮酒(否 vs. 是)	0.473(0.133~1.684)	0.248	—	—
糖尿病(否 vs. 是)	0.848(0.198~3.634)	0.825	—	—
胆囊结石(否 vs. 是)	0.950(0.400~2.258)	0.908	—	—
分化程度(低分化/未分化 vs. 中分化/高分化)	1.221(0.522~2.856)	0.645	—	—
T分期				
T1	1		1	
T2	5.357(0.995~28.855)	<0.001	17.891(0.754~424.384)	0.041
T3	34.167(5.978~195.287)		112.789(4.288~2 966.635)	
T4	70.000(5.554~882.192)		15.259(0.300~776.813)	
淋巴结转移(否 vs. 是)	11.818(4.011~34.818)		<0.001	
肿瘤最大直径(≤5 cm vs. >5cm)	1.929(0.588~6.327)	0.279	—	—
肿瘤数目(单发 vs. 多发)	2.339(0.481~11.365)	0.292	—	—
手术方式				
开腹	1	0.003	1	0.854
腹腔镜	0.444(0.096~2.061)		2.055(0.142~29.665)	
腹腔镜中转开腹	0.156(0.053~0.459)	—	1.481(0.092~23.933)	—
联合肝切除(否 vs. 是)	4.107(1.128~14.948)	0.032	4.537(0.085~243.128)	0.457
联合胆总管切除(否 vs. 是)	11.538(1.474~90.352)	0.020	9.930(0.238~414.521)	0.228
联合其他脏器切除(否 vs. 是)	—	0.998	—	—
切缘(阴性 vs. 阳性)	16.206(3.595~73.048)	<0.001	3.260(0.200~53.144)	0.407
CA19-9(≤39 U/mL vs. >39 U/mL)	12.629(4.273~37.323)	<0.001	12.208(1.599~93.200)	0.016
CEA(≤10 U/mL vs. >10 U/mL)	9.273(1.176~73.138)	0.035	1.443(0.034~37.916)	0.9400
CA125(≤35 U/mL vs. >35 U/mL)	10.400(3.549~30.479)	<0.001	3.740(0.446~31.340)	0.224
ALB(≤30 g/L vs. >30 g/L)	—	1.000	—	—
WBC(≤10×10 ⁹ /L vs. >10×10 ⁹ /L)	2.056(0.542~7.803)	0.289	—	—
LCR(≤0.275 vs. >0.275)	0.136(0.053~0.350)	<0.001	0.119(0.017~0.827)	0.031
血小板(≤200×10 ⁹ /L vs. >200×10 ⁹ /L)	0.994(0.343~2.885)	0.992	—	—

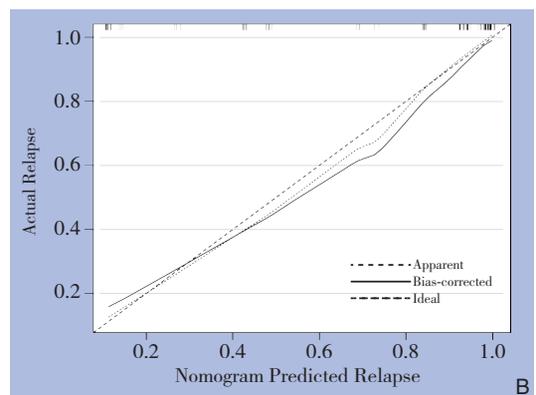
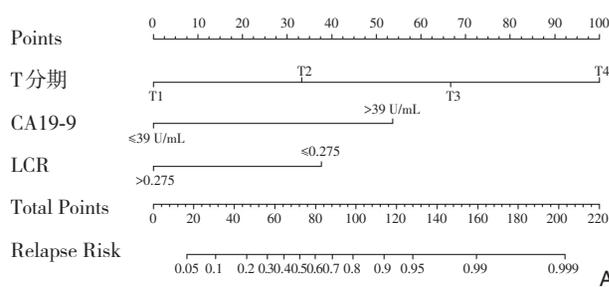


图2 GBC患者术后复发概率的列线图预测模型及预测模型校准曲线
A: GBC患者术后复发概率的列线图预测模型; B: 预测模型校准曲线

Figure 2 Nomogram prediction model and calibration curve of postoperative recurrence probability in patients with GBC
A: Nomogram prediction model of postoperative recurrence probability in patients with GBC; B: Calibration curve of the nomogram prediction model

2.5 不同LCR水平的GBC患者的预后分析

Kaplan-Meier生存曲线显示，高LCR组（LCR>0.275）的术后总生存（overall survival, OS）率明显高于低LCR组（LCR≤0.275），差异有统计学意义（P<0.001）。

义（P<0.001）；高LCR组（LCR>0.275）的术后无复发生存（recurrence-free survival, RFS）率明显高于低LCR组（LCR≤0.275），差异有统计学意义（P<0.001）（图3）。

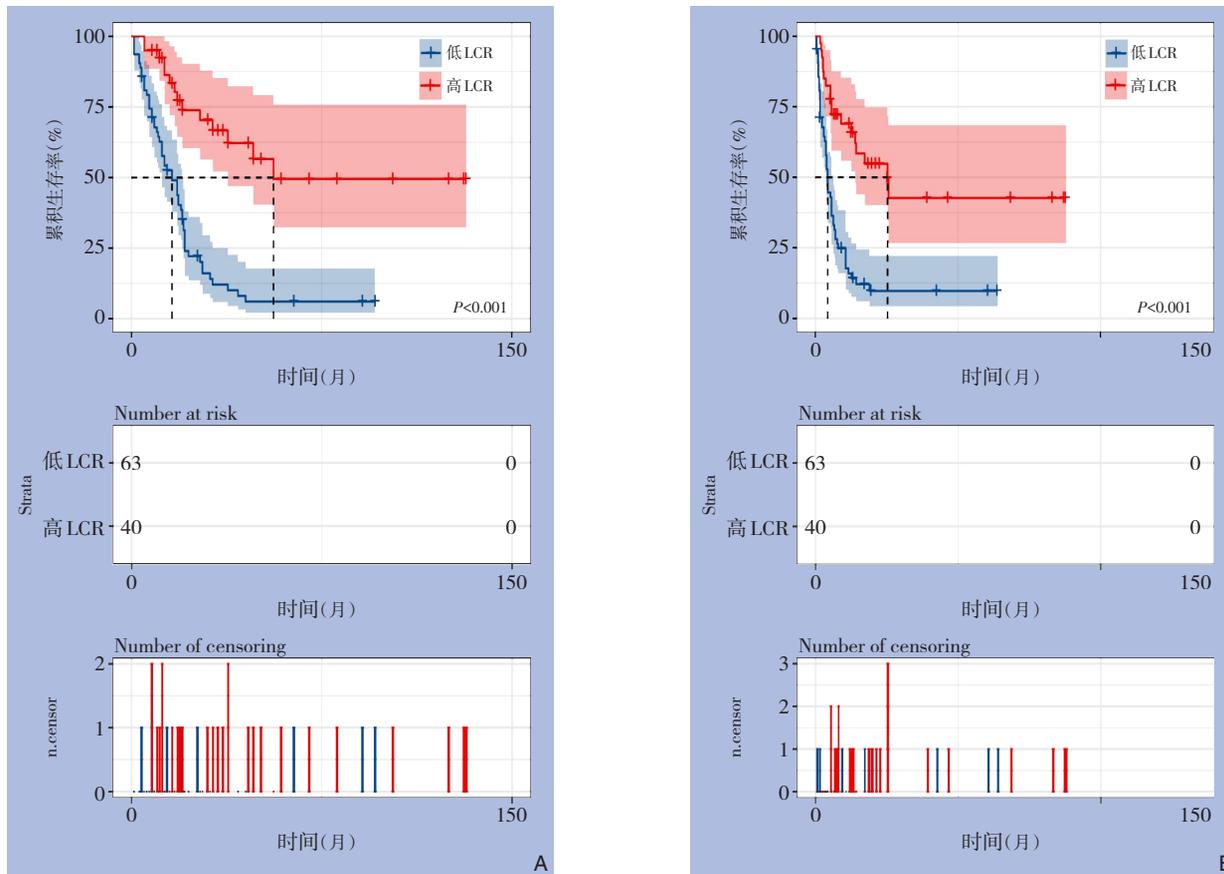


图3 不同LCR水平GBC患者的术后Kaplan-Meier生存曲线 A: OS; B: RFS

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves of patients with different LCR values A: OS; B: RFS

3 讨论

正如 Hanahan 等^[16]提出的，促肿瘤炎症被认为是肿瘤获得核心标志能力的一个重要特征。不论是外源性暴露，还是内源性免疫系统先天清除坏死异常细胞引起的炎症反应，都可能对初期肿瘤形成和肿瘤侵袭性转移起到至关重要的作用。而癌细胞及成纤维细胞、血管细胞和炎症免疫细胞相关的基质网络同时也是肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）的重要组成部分。越来越多的研究^[16-19]证实，炎症借由向TME提供生物活性分子来帮助肿瘤获取其他标志能力，包括维持增殖信号传导的生长因子、限制细胞死亡的生存因子、侵袭和转移的细胞外基质修饰酶、诱导细胞自主重编程甚至表观遗传学调控等，这极大

促进了肿瘤的发生发展，也提供了针对这些炎症反应以改善患者预后的机会。此外，外周血检测作为临床上使用最广泛的实验室检查方式，成本低、风险小，反映机体免疫状态的同时，还提供了包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、白细胞计数、血小板计数及CRP等重要炎症标志物的信息。Sylman 等^[8]提示，全身免疫炎症指标，特别是复合指标组成的标志物，在评估癌症患者的预后和治疗效果方面发挥着更为有效的作用。这些炎症生物标志物（NLR、PLR等）对GBC患者预后意义的价值也在中国胆囊癌研究组（Chinese Research Group of Gallbladder Cancer, CRGGC）的一项多中心回顾性大型研究^[20]中得以证实。然而，目前尚不清楚哪一种标志物是评估GBC患者术后预后状态的最佳选择。且Wang 等^[13]基于机器学习

病理组学、影像组学特征、免疫评分和临床因素构建并验证了结直肠癌肺转移术后的组合列线图模型,指出病理组学、影像组学评分及免疫评分分别与OS及DFS独立相关,在上述两方面列线图优于AJCC的TNM分期系统,显示了良好的预测效能,在上述两方面列线图优于AJCC的TNM分期系统,显示了良好的预测效能。故本研究对新提出的术前LCR与GBC患者手术后生存状态的关联性进行了验证,通过本研究的进一步分析,得出T分期、CA19-9及LCR是GBC患者术后复发的独立危险因素,并依此建立了预测术后复发的预测模型,C指数为0.736提示该列线图具有较好的预测作用。其中,LCR指标在预测GBC患者预后方面发挥了重要作用。

本研究结果发现,高LCR组的5年OS率显著高于低LCR组(9.7% vs. 42.7%, $P < 0.001$),且低LCR组5年RFS率明显低于高LCR组(6.0% vs. 49.0%, $P < 0.001$),这意味着低LCR组与GBC患者的不良预后相关。而低LCR往往提示淋巴细胞减少,而CRP升高,考虑这可能与体内处于免疫功能较弱、炎症反应增强的状态存在密切联系。非常清楚的是,成功的抗肿瘤免疫反应需要免疫系统所有淋巴成分(包括CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、B细胞和先天性淋巴细胞等)的存在、激活和共刺激。而CD8⁺T细胞,即细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxicity T lymphocytes, CTL),能够产生高水平的抗肿瘤细胞因子和细胞毒性分子。后者又包括了干扰素 γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、穿孔素和颗粒酶,这些成分能够帮助机体对肿瘤产生有效的杀伤吞噬作用。因此,CD8⁺ CTL几乎与所有类型癌症的预后改善紧密相关^[21]。而B淋巴细胞作为T细胞的抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC),可以促进局部肿瘤相关的T细胞反应,还可以通过分泌毒性细胞因子(如IFN- γ 和颗粒酶B)直接杀死肿瘤细胞,或通过促进肿瘤特异性T细胞分泌免疫刺激性细胞因子间接杀死肿瘤细胞^[22]。最近的研究^[21]表明,先天性淋巴细胞被认为是肿瘤浸润相关的淋巴细胞亚群,其同样在生理免疫稳态下具有关键作用。Du等^[23]研究表明循环和肿瘤内NK细胞的活性和存在与疾病进展、转移性疾病发展和生存有关。

另一方面,即使在接受最强化抗癌治疗、严重免疫功能低下的患者中也可以检测到广泛的炎

症急性期反应(acute phase reaction, APR),故CRP作为最具代表性的急性期反应标志物也可用于癌症患者的预后和治疗监测^[24]。Shrotriya等^[25]开展的一项大型回顾性队列研究表明高CRP始终与较短的OS相关,并且是大多数实体瘤的强大预后预测因子。尽管围绕CRP水平升高与癌症风险增加之间关联的确切机制仍未解决,但几种可能的机制可能有助于阐明这一问题:(1)在APR未得到解决的情况下,高水平的CRP表明炎症环境增强,可能进一步导致过度的慢性炎症反应,持续的氧化应激使CRP通过促进周边活化巨噬细胞、中性粒细胞等免疫相关细胞产生、释放多种细胞因子、自由基、前列腺素和生长因子等炎症反应介质。后者打破了正常的细胞稳态,促使细胞发生遗传和表观遗传变异。这些变异包括肿瘤抑制基因的点突变、DNA甲基化和翻译后变异,都可能导致癌症的最终存在和生长。CRP不仅是炎症的标志物,而且具有许多关键的促炎特性。CRP同样可以引起内皮细胞、单核细胞和平滑肌细胞的启动,促进黏附分子、趋化因子、组织因子的表达和NF- κ B通路的激活。前者对于癌症的侵袭至关重要,后者的激活亦与关键的致癌作用密切相关。(2)在TME中,被招募的成纤维细胞和活化的免疫细胞分泌的细胞外基质(ECM)成分可以调节肿瘤细胞的增殖和侵袭。两者之间的双向交互通路促进了肿瘤和基质细胞的进一步增殖以及ECM的沉积和重塑,进而导致上皮-间质转化(EMT)的发生,带动了肿瘤的生长和运动。其中过多的细胞因子释放(例如,IL-6)会增加全身循环水平,从而促进肝细胞五聚体盘状CRP(pCRP)的产生。pCRP分泌和随后的单体CRP(mCRP)依赖性炎症信号传导(例如,在涉及的内皮细胞和中性粒细胞中)。它既可以对ECM产生直接作用,也可以通过TME中的ROS和细胞因子信号传导来促进肿瘤进展。(3)炎症期间在CRP的介导下microRNA也可与先天免疫细胞的相互作用,来进一步加强炎症与癌症之间的关联性^[26-28]。

此外,通过对GBC患者术后复发的多因素分析表明,高水平的CA19-9、T分期也是术后复发的独立危险因素。既往相关文献^[28]均已报道T分期与GBC患者术后复发病明显相关。Sachan等^[29-30]研究证实升高的CA19-9可预测无黄疸的GBC患者术后转移风险,具有良好的特异性,与CEA、CA125结合

能更好地发挥其预测价值。据报道^[31], 围手术期 CA19-9 和切缘状态同样可帮助识别出术后复发风险极高的胆管癌患者, 以便尽早地从辅助治疗中受益。与 T 分期相比, 使用术前 LCR 评估 GBC 患者预后更方便可行, 也有助于早期识别高危复发人群, 并为 GBC 患者确定合适的治疗方案。针对低 LCR 患者, 应该仔细评估患者可以从手术中获得的益处, 权衡利弊。当然, 同样建议在手术后进行肿瘤的基因检测, 以确定额外治疗的靶点, 为后续启动靶向或免疫治疗提供指导依据。

虽然本研究成功验证了 GBC 患者术前 LCR 与术后生存状态之间的关系。但仍存在不足之处: (1) 本研究只采纳了其中两种炎症因子, 构成列线图变量的变量相对较少, 下一步将纳入更全面的变量, 如 GBC 遗传病史、转移情况、药物敏感性分析; (2) 本研究缺乏对肿瘤学病理特征 (包括血管侵犯、神经侵犯及基因检测靶点等) 的进一步分析; (3) 本研究系单中心回顾性研究, 样本量较少, 入组患者来自同一机构, 存在地区局限性, 为了减少偏倚, 仍需进行多中心大样本量的前瞻性实验。

综上所述, 本研究确定了 LCR 可作为新的标志物 GBC 术后复发具有一定的预测作用, 同时基于 LCR 建立的 GBC 术后复发风险模型具有较好的预测能力, 临床医务人员可根据该模型针对 GBC 患者制定相应的个体化治疗方案。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 程杨、陈小彬构建了这项研究并进行了数据分析、图表绘制和写作; 程杨、彭翔宇、谢云军负责数据采集; 杨芳、陈剑伟、魏志鸿负责文章审阅。

参考文献

- [1] He YX, Wang YD, Luan FJ, et al. Chinese and global burdens of gastric cancer from 1990 to 2019[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(10): 3461-3473. doi: 10.1002/cam4.3892.
- [2] Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272):428-444. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
- [3] 杜俊杰, 蓝伟锋, 黄兴华, 等. 胆囊癌的诊治进展[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47(6): 421-425. doi: 10.3760/cma.j.cn115396-20200523-00170.

- Du JJ, Lan WF, Huang XH, et al. Diagnosis and treatment of gallbladder cancer[J]. *International Journal of Surgery*, 2020, 47(6): 421-425. doi: 10.3760/cma.j.cn115396-20200523-00170.
- [4] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会. 胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(4): 243-251. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- Group of Biliary Surgery of Society of Surgery of Chinese Medical Association, Biliary Surgery Professional Committee of Surgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association. Guideline for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma (2019 edition)[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2020, 58(4): 243-251. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- [5] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [6] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27-41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025.
- [7] Zhao HK, Wu L, Yan GF, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):263. doi: 10.1038/s41392-021-00658-5.
- [8] Sylman JL, Mitrugno A, Atallah M, et al. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 78. doi: 10.3389/fonc.2018.00078.
- [9] 李吴寒, 张营, 潘晶晶, 等. 胃癌患者预后相关影响因素的列线图模型构建及验证[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(10): 1381-1388. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.014.
- Li WH, Zhang Y, Pan JJ, et al. Construction and validation of a nomogram for prognostic value of NLR and PLR in patients with gastric cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(10): 1381-1388. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.014.
- [10] 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.
- 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]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(8): 947-957. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.005.
- [11] 张国斌, 尹笑逸, 李勃, 等. 术前炎症免疫相关指标对胰腺腺鳞癌患者的预后预测价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(3): 310-318. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.004.
- Zhang GX, Yin XY, Li B, et al. Analysis of prognostic values of

- preoperative inflammatory-and immune-related indicators in patients with adenocarcinoma of the pancreas[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(3):310-318. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.004.
- [12] Okugawa Y, Toiyama Y, Yamamoto A, et al. Lymphocyte-C-reactive protein ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2020, 272(2): 342-351. doi: 10.1097/SLA.0000000000003239.
- [13] Wang R, Dai W, Gong J, et al. Development of a novel combined nomogram model integrating deep learning-pathomics, radiomics and immunoscore to predict postoperative outcome of colorectal cancer lung metastasis patients[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 11. doi: 10.1186/s13045-022-01225-3.
- [14] Pederzoli F, Bandini M, Briganti A, et al. Incremental utility of adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: quantifying the relapse risk associated with therapeutic effect[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4):425-429. doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.032.
- [15] Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5):541-565. doi: 10.6004/jnccn.2021.0022.
- [16] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [17] Todoric J, Karin M. The fire within: cell-autonomous mechanisms in inflammation-driven cancer[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(5): 714-720. doi: 10.1016/j.ccell.2019.04.001.
- [18] Liu WB, Deng Y, Li ZS, et al. Cancer Evo-dev: a theory of inflammation-induced oncogenesis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 768098. doi: 10.3389/fimmu.2021.768098.
- [19] Karin M, Shalapour S. Regulation of antitumor immunity by inflammation-induced epigenetic alterations[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(1):59-66. doi: 10.1038/s41423-021-00756-y.
- [20] Li L, Ren T, Liu K, et al. Development and validation of a prognostic nomogram based on the systemic immune-inflammation index for resectable gallbladder cancer to predict survival and chemotherapy benefit[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 692647. doi: 10.3389/fonc.2021.692647.
- [21] Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4):842-859. doi: 10.1038/s41423-020-00565-9.
- [22] Wouters MCA, Nelson BH. Prognostic significance of tumor-infiltrating B cells and plasma cells in human cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6125-6135. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1481.
- [23] Du Y, Wei YC. Therapeutic potential of natural killer cells in gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3095. doi: 10.3389/fimmu.2018.03095.
- [24] Bruserud Ø, Aarstad HH, Tvedt THA. Combined C-reactive protein and novel inflammatory parameters as a predictor in cancer-what can we learn from the hematological experience? [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7):1966. doi: 10.3390/cancers12071966.
- [25] Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, et al. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202555. doi: 10.1371/journal.pone.0202555.
- [26] Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, et al. C-reactive protein and cancer-diagnostic and therapeutic insights[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:595835. doi: 10.3389/fimmu.2020.595835.
- [27] Liu T, Zhang QS, Song CH, et al. C-reactive protein trajectories and the risk of all cancer types: a prospective cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(2):297-307. doi: 10.1002/ijc.34012.
- [28] Potempa LA, Rajab IM, Olson ME, et al. C-reactive protein and cancer: interpreting the differential bioactivities of its pentameric and monomeric, modified isoforms[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 744129. doi: 10.3389/fimmu.2021.744129.
- [29] Sachan A, Saluja SS, Nekarakanti PK, et al. Raised CA19-9 and CEA have prognostic relevance in gallbladder carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):826. doi: 10.1186/s12885-020-07334-x.
- [30] Qiu YF, He J, Chen XL, et al. The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480:186-192. doi: 10.1016/j.cca.2018.02.008.
- [31] Yamashita S, Passot G, Aloia TA, et al. Prognostic value of carbohydrate antigen 19-9 in patients undergoing resection of biliary tract cancer[J]. *Br J Surg*, 2017, 104(3): 267-277. doi: 10.1002/bjs.10415.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:程杨,陈小彬,魏志鸿,等.术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值[J].中国普通外科杂志,2023,32(2):190-199. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004

Cite this article as: Cheng Y, Chen XB, Wei ZH, et al. Application of preoperative lymphocyte to C-reactive protein ratio in predicting postoperative recurrence of gallbladder cancer and its clinical value[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(2): 190-199. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.004