

• 临床研究 •

中性粒细胞/淋巴细胞比值对宫颈癌预后的价值

郑洗华¹, 陈 浩²

(1. 广东省妇幼保健院, 广州 510010; 2. 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510405)

摘要:目的 探讨炎症指标中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与宫颈癌患者预后的关系。方法 对 229 例宫颈癌患者进行治疗后随访 60 个月, 分析影响患者预后的分层因素。结果 单因素和 Cox 多因素回归分析显示 NLR 危险比(HR)为 2.471, 肿瘤临床分期、淋巴结转移、治疗方式、NLR 与宫颈癌的预后相关。Kaplan-Meier 法生存分析显示, 治疗前低 NLR 患者($NLR \leq 1.60$)的生存期明显长于高 NLR 患者(>1.60), 差异有统计学意义($P=0.007$)。结论 术前 NLR 水平是宫颈癌潜在的独立预后指标。

关键词:宫颈癌; NLR; 鳞状细胞癌**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.037**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2017)10-1389-03

宫颈癌是女性发病率最高的三种癌症之一^[1-2]。上皮细胞癌(SCC)和腺癌(ADC)是宫颈癌最常见的亚型^[3-4]。目前, 宫颈癌的预后因素是肿瘤的分级, 肿瘤细胞的侵袭深度, 盆腔淋巴结转移和淋巴血管的空间侵袭。有资料显示, 经过放疗或手术治疗后, 5 年的平均生存率为 55.5%, 晚期宫颈癌的预后比早期和中期宫颈癌的预后差很多^[5-6]。因此, 需要找到可靠有效的指标来指导宫颈癌的早期诊断, 治疗有效性的监测和预后评价, 以确保患者得到合理的个体治疗, 这是提高患者生存率的关键。近年研究发现, 炎症与肿瘤的发生和预后存在密切的关系, 许多炎症指标是肿瘤独立的预后因素^[7-9], 本研究尝试将与宫颈癌预后相关的炎症指标中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)应用于临床, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2007—2009 年广东省妇幼保健院及中山大学肿瘤防治中心经病理确诊的 229 例鳞状细胞宫颈癌患者;排除没有病理诊断或先前伴随其他恶性肿瘤的患者、没有预先治疗信息及失去随访的患者, 以及死于非癌症原因的患者, 为了消除非癌症疾病对炎症指标的预后评分的影响, 本研究还排除了类风湿病和急性感染的患者。患者的基本信息包括年龄、国际妇产科联盟(FIGO)分期、病理分型、肿瘤大小、淋巴结转移及治疗方式, FIGO 分期中, I 期 141 例(I A 期 17 例, I B1 期 89 例, I B2 期 35 例), II 期 75 例(II A 期 47 例, II B 期 28 例), III/IV 期 13 例(III 期 12 例, IV 期 1 例)。229 例患者的临床基本信息, 见表 1。

1.2 方法

1.2.1 指标检测方法 中性粒细胞和淋巴细胞检测采用日本 Sysmex XE-5000 血细胞分析仪及配套试剂。鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)检测采用美国雅培 I2000 及配套试剂进行检测。C 反应蛋白(CRP)检测采用日立 7600 全自动生化仪及配套试剂盒。空腹采集静脉血 3 mL, 分离血清检测 SCC-Ag 及 CRP; 采集 EDTA-K₂ 抗凝静脉血 3 mL, 用于中性粒细胞和淋巴细胞计数, 计算 NLR; 仪器每天均做正常水平及异常水平的室内质控, 均在控方可发出报告。

1.2.2 随访方法 患者治疗出院后以门诊及电话的方式为主对患者的生存情况进行随访。第 1 年每月随访 1 次; 第 2~3 年每 3 个月随访 1 次; 第 4~5 年每半年随访 1 次; 5 年以上每年随访 1 次。患者随访至 2016 年 1 月 21 日为止。总体生存率(OS)是指诊断的日期直到死亡日期或最后一次随访的日期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计分析。单变量和

多变量分析采用 Cox 回归分析, 使用 Cox 比例风险模型计算危险比(HR)和 95% 置信区间(95%CI), 选择单变量分析中具有显著预后价值的变量使用前向逐步回归法进行多变量分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 组间比较采用对数秩检验(Log-rank test)。为了评价 NLR 对预后的辨别能力, 绘制患者的 ROC 曲线, 结合特异性和敏感性, 并测量和比较曲线下面积(AUC)确定 NLR 的最佳临界值为 1.60。

表 1 229 例患者的临床基本信息

项目	n	百分比(%)
年龄(岁)		
<44	94	41.0
≥44	135	59.0
FIGO 分期		
I	141	61.6
II	75	32.7
III/IV	13	5.7
病理分型		
上皮细胞癌	198	86.5
其他类型	31	13.5
肿瘤大小(cm)		
<4	170	74.2
≥4	59	25.8
淋巴结侵犯		
无	184	80.4
有	45	19.6
治疗方式		
单纯手术	50	21.8
手术加放化疗	153	66.8
放化疗	26	11.4

2 结 果

2.1 单因素和多因素分析 临床分期、淋巴结转移、治疗方式、NLR 与宫颈癌的预后相关($P < 0.020$), 见表 2, 其中 NLR 的界值为 1.60, CRP 的界值为 10.0 mg/L, SCC-Ag 的界值为

1.5 ng/mL。

表 2 治疗前各个参数的单因素与多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	1.501(0.824~2.736)	0.185		
FIGO分期	3.256(2.202~4.814)	<0.001	2.125(1.380~3.273)	0.001
病理分型	0.799(0.383~1.668)	0.551		
肿瘤大小	2.100(1.177~3.746)	0.012		
淋巴结转移	0.304(0.171~0.540)	<0.001	0.466(0.256~0.849)	0.013
治疗方式	4.276(2.548~7.175)	<0.001	2.767(1.559~4.911)	0.001
NLR	2.639(1.235~5.639)	0.012	2.471(1.150~5.312)	0.020
CRP	3.021(1.412~6.461)	0.004		
SCC-Ag	2.403(1.354~4.267)	0.003		

2.2 Kaplan-Meier 法生存分析 治疗前低 NLR($NLR \leq 1.60$)患者的生存率高于高 NLR($NLR > 1.60$)患者, 差异有统计学意义($P=0.007$), 见图 1。

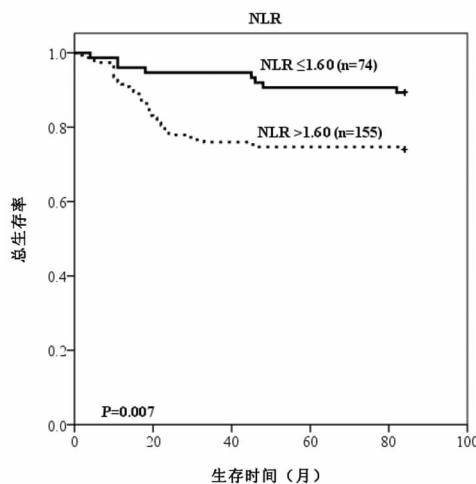


图 1 治疗前高 NLR 组与低 NLR 组的生存曲线

3 讨 论

目前认为, SCC-Ag 常用于宫颈癌的筛查和预后评价。SCC-Ag 存在于子宫、子宫颈、肺、头颈部鳞状细胞癌的细胞质基质中, 特别是在非角质化癌细胞中。研究表明, 在多种癌症中 SCC-Ag 水平升高, 其中在肺鳞状细胞癌中为 25%~75%, 在食管癌中为 30%~89%, 在宫颈癌中为 83%。SCC-Ag 水平可以作为子宫颈鳞状细胞癌的预后指标, 但其不适用于所有类型的宫颈癌预后, 而且由于鳞状细胞衍生细胞的广泛分布, 影响 SCC-Ag 的因素很多。因此, 有必要寻找一个更简单和适用的宫颈癌预后指标^[5]。

本研究分析了 SCC-Ag、NLR、CRP、治疗方式等因素与宫颈癌的相关性, 结果发现 SCC-Ag、NLR、CRP、治疗方式、临床分期和淋巴结转移与宫颈癌预后相关, 这与大部分研究结果是一致的, 对于长期预后分期的价值是肯定的, 肿瘤患者临床分期越晚, 生存率越低, 并且治疗方式和淋巴结转移通常与患者所处的疾病阶段相关, 不同的治疗方式常应用在不同的疾病治疗阶段^[5]。而 CRP 是一种急性时相反应蛋白, 是重要的炎症信号通路, 主要受白细胞介素-6(IL-6)诱导在肝脏中合成, 它能反映肿瘤负荷、分期和预后, 是机体肿瘤的重要预后因子,

NLR 反映的是机体中性粒细胞与淋巴细胞的一个整体情况, 它比单一的中性粒细胞或淋巴细胞计数更稳定, 可以排除白细胞减少等原因引起的计数减少等干扰, 更能反映机体的炎症情况。这也提示机体的炎症可能与肿瘤的发生、发展和转移相关联, 这与肿瘤细胞释放的炎性因子及机体的免疫功能改变等因素相关。

近年来, 炎症与肿瘤的关系越来越受到重视, 而炎症指标 NLR 检测简便、成本低、实用性强, 其与肿瘤发生、发展及预后关系的研究也越来越多。有研究显示, 在非小细胞肺癌中 NLR 是独立的预后指标^[8], 而在类型相近的宫颈癌中, NLR 的预后报道不多。本研究通过分析 229 例宫颈癌患者治疗前 NLR 等因素与预后的相关性, 病理类型涉及鳞状上皮细胞癌, 结果显示治疗前 NLR 同样与宫颈癌的预后相关, 治疗前低 NLR 患者有更好的预后, 这可能与两方面原因有关: 一方面, 肿瘤细胞可产生或释放多种炎性因子, 这些炎性因子可引起炎症, 导致机体微环境的改变, 从而有利于肿瘤细胞生长和扩散, 而炎症还会刺激中性粒细胞的升高, 有研究发现, 中性粒细胞集落刺激因子可以促进肿瘤细胞的发生; 另一方面, 肿瘤的发生与机体免疫功能的低下密切相关。T 淋巴细胞主要介导细胞免疫, B 淋巴细胞介导体液免疫, 而 NK 细胞可直接杀伤肿瘤细胞, 它们在抗感染、抗肿瘤、维持机体正常免疫功能方面发挥着至关重要的作用。因此, 淋巴细胞的减少为肿瘤细胞的生长、扩散提供了有利条件。由此可见, NLR 可反映机体中性粒细胞、淋巴细胞的一个整体情况, 作为一个炎症标志物来进行研究, 也可以预测机体肿瘤细胞的生长条件及肿瘤可能的发展状态, 与肿瘤的发展和预后相关。本研究结果与 Lee 等^[10]研究结果相似, 该研究包含了韩国三星医院 1996—2007 年 1 061 例 I B~IV A 期的患者, 其研究结论显示 NLR 是一个较好的预测宫颈癌患者复发和死亡危险的分层指标。Zhang 等^[11]也发现 NLR 与接受手术根治性治疗的宫颈癌的无进展生存时间(PFS)相关, 但与总体生存率不相关。Wang 等^[12]也发现治疗前 NLR 与接受根治性手术治疗和化疗的患者的预后无关。鉴于以上研究对 NLR 在宫颈癌预后的作用不一致的结论, 为了消除不同地域人群, 不同治疗方法、分期等影响因素, 对本地区 229 例宫颈癌患者治疗前 NLR 数据进行回顾性分析, 本研究在之前学者单一治疗方式研究的基础上, 囊括了 3 种治疗方式, 分析本地区宫颈癌患者生存预后资料与 NLR 之间的关系, 进一步证实了 NLR 是宫颈癌预后分层的良好指标, 具有较

高的代表性,但在不同类型宫颈癌中的应用需要进一步研究。

综上所述,手术之前检测 NLR 可以帮助判断宫颈癌患者的预后,NLR 是一个较为理想的评估宫颈癌预后的指标。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(1):69-90.
- [2] Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri[J]. J Epidemiol Biostat, 2001, 6(6):7-43.
- [3] Chen J, Macdonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(6):1394-1402.
- [4] Vinh-Hung V, Bourgoin C, Vlastos G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study[J]. BMC Cancer, 2007, 7(1):164.
- [5] 田丽贞,曹进,张明媚,等.凝血项目在宫颈癌中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2016,37(12):1645-1646.
- [6] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255):539-545.
- [7] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(4):267-278.
- [8] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11):e493-503.
- [9] 夏娟,李冬,郑伟萍,等.炎症与肿瘤的关系研究进展[J].国际检验医学杂志,2013,34(1):69-70.
- [10] Lee YY, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma[J]. Anticancer Res, 2012, 32(4):1555-1561.
- [11] Zhang Y, Wang L, Liu Y, et al. Preoperative neutrophil:lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(7):1319-1325.
- [12] Wang D, Wu M, Feng FZ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neo adjuvant chemotherapy and radical hysterectomy [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(8):1464-1468.

(收稿日期:2016-12-16 修回日期:2017-03-12)

· 临床研究 ·

Xpert MTB/RIF 技术用于结核分枝杆菌联合检测的研究*

纪丽微,林健雄[△],彭东东,李耿聪,蓝邦阳

(广东省汕头市结核病防治所 515041)

摘要:目的 评价 Xpert MTB/RIF 用于结核分枝杆菌联合检测的临床价值。方法 收集汕头市 2015 年 1 月至 2016 年 4 月 2 284 例疑似结核病患者标本,应用离心浓缩涂片法、BACTEC MGIT-960 液体培养法、结核分枝杆菌 DNA 荧光定量法(TB-DNA)、结核杆菌 RNA 恒温扩增检测(SAT TB-RNA)、Xpert MTB/RIF 技术分别进行检测,Xpert MTB/RIF 利福平耐药结果与线性探针结核分枝杆菌耐药快速检测系统(HAIN)检测结果比较。结果 2 284 例患者中 1 097 例为活动性结核病患者、1 187 例为非结核患者,Xpert MTB/RIF 阳性检出率最高,与离心浓缩涂片、BACTEC MGIT-960 液体培养、TB-DNA、SAT TB-RNA 比较差异均有统计学意义($\chi^2=31.23, P<0.01$; $\chi^2=4.94, P<0.05$; $\chi^2=6.15, P<0.05$; $\chi^2=41.77, P<0.01$); Xpert MTB/RIF 敏感性[50.14% (550/1 097)]和特异性[100.00% (1 187/1 187)],高于 TB-DNA+SAT TB-RNA 联合检测的 45.49% (499/1 097)、97.98% (1 163/1 187),二者比较差异有统计学意义($\chi^2=4.75, P<0.05$; $\chi^2=24.25, P<0.01$)。以 HAIN 检测结果为金标准,Xpert MTB/RIF 检测 RIF 耐药的敏感性为 100.00% (60/60),特异性为 99.52% (418/420),两种方法具有较好的一致性(Kappa=0.98)。结论 Xpert MTB/RIF 敏感性和特异性高,可用于取代 TB-DNA+SAT TB-RNA+HAIN 与离心浓缩涂片法、BACTEC MGIT-960 液体培养及一二线药敏试验组成结核分枝杆菌联合检测,既能在 2 h 内报告结核分枝杆菌及利福平耐药结果,又能在后续培养出结核分枝杆菌进行一二线药敏试验供临床调整治疗方案,操作更加简便快速且易于开展,对结核病和耐多药结核病的快速诊断具有极高的应用价值。

关键词:结核分枝杆菌; 核酸扩增; Xpert MTB/RIF; 液体培养; 利福平耐药; 浓缩涂片

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.038

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)10-1391-04

我国结核病患者人数众多,仅次于印度、印尼而居世界第三位,是严重影响人民身体健康的重大传染性疾病,结核分枝杆菌可以侵犯人体的各个部位,结核性脑膜炎、血行播散型结核病起病凶险,肺结核引起的咯血、气胸、胸腔积液、呼吸衰竭等严重并发症危及生命,临幊上不明原因发热、严重感染、疑似肺外结核等需要尽快明确诊断,查明病因或快速鉴别诊断;

近年来结核病和耐多药结核病常常引起的突发公共卫生事件如学校聚集性疫情及口岸事件,能否快速进行结核诊断亦引起各界的广泛关注。明确结核诊断,避免疫情扩散的关键是早期快速查检出病原体,并进行耐药性试验^[1-2]。由于结核分枝杆菌生长缓慢,传统的检测方法检出率低、耗时长,无法满足快速诊断的要求,本所于 2001 年开始致力于结核分枝杆菌联合检

* 基金项目:广东省汕头市科技重点攻关课题(2014069)。

△ 通信作者,E-mail:823727864@qq.com。