

• 论 著 •

食管癌患者外周血 NLR、CAR 与术后早期吻合口瘘的关系研究*

刘琳¹, 苏春勇^{1△}, 范焕芳²1. 邯郸市中心医院胸外一科, 河北邯郸 056001; 2. 河北省中医院
肿瘤内科, 河北石家庄 050013

摘要:目的 探讨食管癌患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)与术后早期吻合口瘘(AL)的关系。方法 回顾性纳入 2016 年 12 月至 2024 年 1 月于邯郸市中心医院就诊并接受食管切除术的 116 例食管癌患者作为研究对象,并依据患者术后 7 d 内是否发生 AL 将患者分为 AL 组(21 例)与非 AL 组(95 例)。收集患者一般资料,检测所有患者外周血中性粒细胞、淋巴细胞、C 反应蛋白、白蛋白水平,计算 NLR、CAR。多因素 Logistic 回归分析影响食管癌患者术后早期 AL 的因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR、CAR 及联合对食管癌患者术后早期 AL 的预测价值。结果 AL 组外周血 NLR、CAR 高于非 AL 组,手术时间短于非 AL 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,NLR、CAR 是食管癌患者术后早期 AL 的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,NLR、CAR 及联合预测患者术后早期 AL 的曲线下面积(AUC)为 0.875、0.871、0.958,联合预测的 AUC 大于单独预测($Z = 2.274, 2.927, P < 0.05$)。结论 食管癌患者外周血 NLR、CAR 与术后早期 AL 密切相关。

关键词:食管癌; 食管切除术; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; C 反应蛋白/白蛋白比值; 早期吻合口瘘

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.010

中图法分类号:R735.1

文章编号:1673-4130(2024)24-2995-04

文献标志码:A

Relationship between peripheral blood NLR and CAR and early postoperative anastomotic leakage in esophageal cancer patients*

LIU Lin¹, SU Chunyong^{1△}, FAN Huanfang²

1. First Department of Chest Surgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China; 2. Department of Oncology, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050013, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein/albumin ratio (CAR) and early postoperative anastomotic leakage in patients with esophageal cancer. **Methods** A total of 116 esophageal cancer patients who were treated in Handan Central Hospital and underwent esophagectomy from December 2016 to January 2024 were retrospectively included as research objects, and the patients were divided into AL group (21 cases) and non-AL group (95 cases) based on whether AL occurred within 7 days after surgery. General information of patients was collected, peripheral blood neutrophil, lymphocyte, C-reactive protein, and albumin levels of all patients were measured, and NLR and CAR were calculated. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting early postoperative AL in patients with esophageal cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of NLR, CAR and their combination for early postoperative AL in patients with esophageal cancer. **Results** The peripheral blood NLR and CAR in the AL group were higher than those in the non-AL group, and the operation time was shorter than that in the non-AL group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that NLR and CAR were risk factors for early postoperative AL in esophageal cancer patients ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of NLR, CAR and combined prediction of early postoperative AL in patients were 0.875, 0.871, and 0.958, and the AUC of combined prediction was greater than that of individual prediction ($Z = 2.274, 2.927, P < 0.05$). **Conclusion** Peripheral blood NLR and CAR in patients with esophageal cancer are closely related to early postoperative AL.

* 基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划(2020001)。

作者简介:刘琳,女,主管护师,主要从事胸外科方向的研究。△ 通信作者, E-mail: minie909@163.com。

Key words: esophageal cancer; esophagectomy; neutrophil/lymphocyte ratio; C-reactive protein/albumin ratio; early anastomotic leakage

食管癌的发病率在全球范围内呈上升趋势。食管切除术是主要的治疗方式,但术后仍有高发病率和病死率^[1]。吻合口瘘(AL)是食管手术中最严重的并发症之一,导致高病死率,需要重复治疗干预和延长住院时间,并且影响肿瘤的辅助治疗和预后^[2]。考虑到 AL 的严重性,确定病因和诱发因素,探究预防技术对于早期诊断和治疗管理策略至关重要。然而,AL 临床表现多样,且与术后感染或炎症难以区分,导致 AL 的早期诊断和识别非常困难^[3]。近年来,有研究发现,外周血中的一些免疫细胞和炎症因子与肿瘤的发生、发展和预后有关^[4-7]。其中,血清中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和 C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)是两个常用的反映全身炎症状态的指标^[4]。NLR 是中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值的比值,反映了机体的免疫功能和炎症反应^[5]。CAR 是血清 C 反应蛋白与白蛋白的比值,反映了机体的急性相反应和营养状况^[6]。已有研究表明,NLR 和 CAR 与食管癌的临床分期、淋巴结转移、肿瘤复发和生存期等有关^[7],但其与术后早期 AL 的关系仍需进一步探讨。因此,本研究通过探讨食管癌患者外周血 NLR、CAR 与术后早期 AL 的关系,以期对食管癌手术的预后评估和风险管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入 2016 年 12 月至 2024 年 1 月于邯郸市中心医院就诊并接受食管切除术的 116 例食管癌患者作为研究对象。

纳入标准:(1)经组织学诊断为食管鳞状细胞癌;(2)术前相关数据及资料完整且可用;(3)入院前 4 周没有感染或炎症反应;(4)提供手术的书面知情同意书。**排除标准:**(1)年龄<18 或>80 岁;(2)在紧急情况下接受手术;(3)并发恶性肿瘤或慢性感染;(4)术后排便困难;(5)术后入住重症监护病房。本研究经邯郸市中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 患者一般资料 收集患者的一般资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、饮酒史、吸烟史、肺部疾病、糖尿病、高血压、肿瘤位置、手术时间、术中失血量、手术方式、TNM 分期。

1.2.2 外周血 NLR、CAR 检测 所有检测均在患者入院前 2 天进行,空腹采集患者静脉血。NLR 通过血常规检查计算,计算公式为 NLR=中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值。CAR 是通过血清生化检查得到,分别采用免疫比浊法和比色法测定,计算公式为 CAR=血清 C 反应蛋白/白蛋白。

1.2.3 术后早期 AL 的诊断 AL 诊断如下,腹部切口处有脓液,甚至有粪便样的液体从腹腔泄漏;计算

机断层扫描(CT)检查发现吻合口附近有气泡或炎症水肿,周围脂肪层不清晰,或存在可能与肠道有关的腹腔脓肿;内窥镜检查或再次手术,以帮助确诊。根据患者是否在术后 7 d 内出现 AL,将患者分为 AL 组(21 例)和非 AL 组(95 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响食管癌患者术后早期 AL 的因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR、CAR 及联合对食管癌患者术后早期 AL 的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较 两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史占比、饮酒史占比、肺部疾病占比、高血压占比、糖尿病占比、各肿瘤位置占比、术中失血量、各手术方式占比、不同 TNM 分期占比比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);AL 组手术时间短于非 AL 组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 患者一般资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]				
项目	AL 组 (<i>n</i> =21)	非 AL 组 (<i>n</i> =95)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.244	0.621
男	17(83.33)	81(86.36)		
女	4(16.67)	14(13.64)		
年龄(岁)	61.09±8.54	60.12±8.02	0.547	0.586
BMI(kg/m ²)	22.15±1.71	22.06±1.58	0.233	0.816
吸烟史	9(42.86)	36(37.89)	0.350	0.554
饮酒史	7(33.33)	28(29.14)	0.122	0.727
肺部疾病			0.252	0.616
有	9(42.86)	37(38.95)		
无	11(57.14)	58(61.05)		
高血压			0.440	0.507
有	2(10.00)	15(15.79)		
无	18(90.00)	80(84.21)		
糖尿病			0.990	0.320
有	2(9.52)	4(4.21)		
无	19(90.48)	91(95.79)		
肿瘤位置			0.160	0.923
上段	2(9.52)	11(11.58)		
中段	12(60.00)	50(52.63)		
下段	7(30.48)	34(35.79)		
手术时间(min)	319.58±78.68	372.80±89.61	2.514	0.013
术中失血量(mL)	470.24±99.69	426.65±103.85	1.753	0.082
手术方式			0.020	0.990

续表 1 患者一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	AL 组 (n=21)	非 AL 组 (n=95)	χ^2/t	P
McKeown	16(76.19)	72(75.79)		
Sweet	3(14.29)	13(13.68)		
Ivor-Lewis	2(9.52)	10(10.53)		
TNM 分期			0.301	0.583
I~II 期	14(66.67)	69(72.63)		
III~IV 期	7(33.33)	26(27.37)		

2.2 两组患者外周血 NLR、CAR 比较 AL 组外周血 NLR、CAR 高于非 AL 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者外周血 NLR、CAR 比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	NLR	CAR
AL 组	21	3.91 $\pm$ 0.61	1.26 $\pm$ 0.27
非 AL 组	95	2.69 $\pm$ 0.64	0.82 $\pm$ 0.23
t		7.970	7.683
P		<0.001	<0.001

2.3 早期 AL 的多因素 Logistic 回归分析 以术后患者是否发生早期 AL(是=1,否=0)为因变量,以 NLR、CAR、手术时间作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。NLR($OR=1.896,95\%CI:1.329\sim 2.703$)、CAR($OR=1.844,95\%CI:1.191\sim 2.855$)是食管癌患者术后早期 AL 的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 早期 AL 的多因素 Logistic 回归分析						
项目	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
NLR	0.639	0.181	12.493	1.896	1.329~2.703	<0.001
CAR	0.612	0.223	7.530	1.844	1.191~2.855	0.006
手术时间	0.274	0.161	2.893	1.315	0.959~1.803	0.088

2.4 外周血 NLR、CAR 对术后早期 AL 的预测价值 ROC 曲线结果显示,NLR、CAR 及联合预测食管癌患者发生术后早期 AL 的曲线下面积(AUC)为 0.875(95%CI:0.800~0.929)、0.871(95%CI:0.796~0.926)、0.958(95%CI:0.904~0.987),联合预测的 AUC 大于单独预测($Z=2.274,2.927,P<0.05$)。见表 4。

表 4 外周血 NLR、CAR 对食管癌患者术后早期 AL 的预测价值						
项目	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
NLR	0.875	0.800~0.929	3.26	85.71	82.11	0.678
CAR	0.871	0.796~0.926	1.12	76.19	87.37	0.635
联合预测	0.958	0.904~0.987	—	80.95	96.84	0.778

注:—表示无数据。

3 讨 论

食管癌是全球第七大常见癌症和第六大导致癌

症相关死亡的疾病,目前的治疗手段中,手术切除仍被视为首选和最主要的治疗方式^[8-9]。AL 是食管切除术后最严重的并发症之一,随后可导致腹膜炎、纵隔炎、全身炎症反应综合征和脓毒性休克^[10]。它与高病死率、住院时间延长和医疗资源的高消耗有关。从长远来看,AL 可导致患者生活质量差、长期生存率低和癌症复发率增加^[11]。因此,AL 的早期和及时诊断对于避免潜在的致命并发症、缩短食管癌患者的住院时间及减轻临床负担至关重要。目前,在临床上,当患者出现发热、胸痛、呼吸困难、颈椎吻合部位发红肿胀或分泌物产生等临床症状时,可对患者进行 CT 检查,但这种方法不能及时发现 AL^[12]。有一半的患者需要及时再次手术,但 CT 结果的假阴性会导致延误治疗,从而增加病死率和延长住院时间^[13]。既往临床研究表明,诊断延迟 2.5 d 会使术后 AL 患者的病死率从 24%上升至 39%^[12]。

AL 通常与循环白细胞的变化密切相关,尤其是中性粒细胞^[14]。一般来说,中性粒细胞计数高时,个体易患炎症性疾病。常规可用的实验室检查(如血细胞计数)易于获得、价格低廉且患者可接受,因此有助于识别并发症风险高的患者。有研究发现,NLR 可反映全身炎症反应^[15]。且它是晚期癌症患者的可靠预后指标,在接受结直肠手术的患者中,术后第 4 天的 NLR 显示出对 AL 的预测价值^[16]。在本研究中,AL 组 NLR 高于非 AL 组,与既往研究结果类似,说明 NLR 可以很好地反映患者的炎症状态,以及预测患者术后是否可能发生 AL。

食管癌患者存在营养不良和全身炎症的风险,原因有多种,如癌症诱发的代谢升高、饮食摄入减少、蛋白质转换和恶病质等^[17]。白蛋白作为人体蛋白,其半衰期很长,低白蛋白血症可反映机体长期营养不良的状态。低白蛋白血症与吻合口组织愈合不良和吻合口拉伸强度降低有关,这是由于吻合口部位或手术伤口的胶原合成减少,且长期炎症会损害胶原蛋白合成并诱发 AL^[18]。C 反应蛋白是一种主要在肝脏中合成的急性时相反应蛋白,当人体发生炎症反应时,如感染、创伤或者手术后,在细胞因子的调节下,肝细胞会迅速合成 C 反应蛋白以应答病理变化。C 反应蛋白水平的升高往往反映体内存在炎症反应。据报道,血清炎症因子水平升高是胃肠道手术后 AL 的预测指标^[19]。因此,CAR 所代表的术前营养和炎症状态可能是 AL 发生的原因。有研究表明,CAR 已被用于食管癌、肺癌、胃癌、结直肠癌等多种实体癌的预后因素分析^[20]。YU 等^[21]的报道发现,术前 CAR 是老年结直肠癌患者 AL 的独立危险因素。另一项临床研究发现,CAR 可作为食管切除术后 AL 的独立预测因素,其预测 AL 的 AUC 较预后营养指数或改良格拉斯哥预后评分(GOS)预测 AL 的 AUC 更大^[22]。在本研究中,AL 组 CAR 也明显高于非 AL 组,提示

CAR 与术后早期 AL 的发生密切相关。

多因素 Logistic 回归分析进一步证实了 NLR 和 CAR 是患者术后早期 AL 的危险因素。NLR 和 CAR 的升高可能反映了食管癌患者的系统性炎症反应状态,因此,在术后早期密切监测 NLR、CAR 的变化,并结合患者的整体状况,对于指导临床干预措施的制订及早期 AL 的识别有着不可忽视的作用。此外,ROC 曲线结果显示,NLR、CAR 联合预测患者发生术后早期 AL 的 AUC 大于单独预测,提示 NLR 和 CAR 的联合应用能够更好地对术后早期 AL 风险进行评估,从而为医生针对高风险患者进行更密切的术后监控提供参考。在未来的临床实践中,这一结论有望被整合到风险评估模型中,进一步促进术后早期 AL 的预防工作,提高治疗安全性和治疗效果。

综上所述,食管癌患者外周血中的 NLR 和 CAR 与术后早期 AL 的发生密切相关,且可作为术后早期 AL 的风险评估和预后预测的生物标志物,为临床治疗提供参考。然而,本研究也存在一定的局限性,本研究为回顾性研究,存在一定的选择偏倚,且本研究未考虑其他可能影响 AL 的因素,如吻合口的位置、吻合方式、术中漏气实验等,这些因素可能对 AL 的发生和预测有一定的影响。未来将进一步探讨 NLR、CAR 的联合应用在不同人群和不同手术类型中的适用性和准确度,以期降低术后 AL 的发生率提供更为可靠的科学依据。

参考文献

[1] 杨雄涛. 食管癌综合治疗新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023,50(2):98-103.

[2] 靳凤梅,李转梅. 食管癌术后颈部食管胃吻合口瘘的相关影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2023,38(1):133-135.

[3] 金新天,王强,王俊荣,等. 重建贲门、胃底、His 角预防食管癌术后胸内吻合口瘘的应用效果[J]. 中国老年学杂志, 2022,42(15):3657-3659.

[4] 黄琪惠,张琳. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、C-反应蛋白/白蛋白及低钙在重症颅脑损伤并早期呼吸机相关性肺炎的价值分析[J]. 实用医学杂志, 2021,37(7):903-908.

[5] 贺荔枝,李克亚,曾娟妮,等. 血清 Alb、PA、NLR 水平在直肠癌术后发生吻合口瘘评估中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2021,21(13):2508-2511.

[6] 张帅,葛晓晴,张进,等. 术后早期血脂代谢水平、C 反应蛋白与白蛋白比值对食管癌术后 AL 的预测效果分析[J]. 中国综合临床, 2022,38(3):199-204.

[7] ISHIBASHI Y, TSUJIMOTO H, YAGUCHI Y, et al. Prognostic significance of systemic inflammatory markers in esophageal cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2020,4(1):56-63.

[8] 苏晓雨,王青青,刘凤侠. 食管癌放疗病人症状群的纵向研究[J]. 护理研究, 2023,37(1):12-20.

[9] 俞越,韩云. 中性粒细胞/淋巴细胞值、血小板/淋巴细胞值、淋巴细胞/单核细胞值对食管癌根治术后吻合口瘘的

预测价值[J]. 中国医科大学学报, 2021,50(9):799-803.

[10] 卢晨,宁光耀,司盼盼,等. 食管癌根治性切除术后吻合口瘘发生危险因素分析及预测模型的构建[J]. 川北医学院学报, 2022,37(8):983-987.

[11] 樊万里,何栋,张树泽,等. 胃癌术后吻合口瘘影响因素的 meta 分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023,49(3):46-51.

[12] LIESENFELD L F, SAUER P, DIENER M K, et al. Prognostic value of inflammatory markers for detecting anastomotic leakage after esophageal resection[J]. BMC surgery, 2020,20(1):132-141.

[13] VAN KOOTEN R T, VOETEN D M, STEYERBERG E W, et al. Patient-related prognostic factors for anastomotic leakage, major complications, and short-term mortality following esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analyses[J]. Ann Surg Oncol, 2022,29(2):167-186.

[14] 王柯,李志萍,尚震月,等. 血清白细胞介素-6 和 C 反应蛋白升高预测直肠癌术后早期发生吻合口瘘的对比研究[J]. 中华实验外科杂志, 2023,40(11):2327-2330.

[15] LATORRE-RODRÍGUEZ A R, HUANG J, SCHAHEEN L, et al. Diagnosis and management of anastomotic leaks after Ivor Lewis esophagectomy: a single-center experience[J]. Langenbecks Arch Surg, 2023,408(1):397.

[16] PALIOGIANNIS P, DEIDDA S, MASLYANKOV S, et al. Blood cell count indexes as predictors of anastomotic leakage in elective colorectal surgery: a multicenter study on 1432 patients[J]. World J Surg Oncol, 2020,18:143-148.

[17] 潘丽,尉浩斌,刘伟巍,等. 消化道肿瘤营养不良患者外周血炎症指标水平临床研究[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021,8(5):539-544.

[18] FABBI M, HAGENS E R C, VAN BERGE HENEGOUWEN M I, et al. Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: definitions, diagnostics, and treatment[J]. Dis Esophagus, 2021,34(1):132-139.

[19] 明涛,胡俊君,查锋. 血清 CRP、IL-6、IL-10 联合检测诊断腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值分析[J]. 中国实用医药, 2023,18(7):12-16.

[20] LI C, YANG X, LI H, et al. Postoperative ratio of C-reactive protein to albumin is an independent prognostic factor for gastric cancer[J]. Eur J Med Res, 2023,28(1):360-369.

[21] YU Y, WU Z, SHEN Z, et al. Preoperative C-reactive protein-to-albumin ratio predicts anastomotic leak in elderly patients after curative colorectal surgery[J]. Cancer Biomark, 2020,27(3):295-302.

[22] ZHANG C, LI X K, HU L W, et al. Predictive value of postoperative C-reactive protein-to-albumin ratio in anastomotic leakage after esophagectomy[J]. J. Cardiothorac Surgery, 2021,16(1):1261-1269.