

· 论 著 ·

血红蛋白与红细胞分布宽度比值对胃癌患者预后的预测价值

时 慧¹, 赵邵林², 王加平¹

1. 江苏省连云港市东海人民医院检验科, 江苏连云港 222300; 2. 江苏省连云港市
第一人民医院检验科, 江苏连云港 222000

摘 要:目的 探讨血红蛋白(Hb)与红细胞分布宽度(RDW)比值(HBR)对胃癌患者预后的预测价值。方法 选择 2014 年 5 月至 2018 年 11 月于江苏省连云港市东海人民医院行根治性手术切除的 148 例胃癌患者作为研究对象, 收集患者临床资料, 通过 Kaplan-Meier 生存曲线与 Cox 单、多因素分析评估 HBR 对胃癌患者预后的预测价值。结果 受试者工作特征(ROC)曲线分析表明 HBR 预测胃癌患者总生存期(OS)的临界值为 1.01。基于此临界值, 将所有胃癌患者分为 HBR<1.01 组($n=91$)与 HBR ≥ 1.01 组($n=57$)。两组患者一般资料及临床病理特征比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。Kaplan-Meier 生存曲线显示, HBR<1.01 组与 HBR ≥ 1.01 组患者的 5 年 OS 率分别为 37.6% 与 53.6%, 差异有统计学意义($\chi^2=7.404, P=0.007$)。基于 TNM 分期的亚组分析表明, 无论是 TNM I ~ II 期($\chi^2=4.719, P=0.030$)还是 III 期($\chi^2=4.270, P=0.039$), HBR<1.01 均与胃癌患者不良预后有关。单、多变量的 Cox 生存分析显示, HBR($HR: 2.028, 95\%CI: 1.209\sim 3.401, P=0.007$)与肿瘤 TNM 分期($HR: 4.879, 95\%CI: 2.492\sim 9.554, P<0.001$)是胃癌患者预后的独立影响因素。此外, ROC 曲线显示, HBR 预测 OS 的曲线下面积为 0.607($95\%CI: 0.516\sim 0.698$), 灵敏度为 70.1%, 特异度为 54.7%, 均优于中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值。结论 术前低 HBR(<1.01)提示胃癌患者预后不良, 其或许可以作为一项简便且相对可靠的指标用以评估患者预后。

关键词: 胃癌; 血红蛋白; 红细胞分布宽度; 预后; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.022

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1673-4130(2022)19-2421-05

文献标志码: A

Prognostic value of the ratio of hemoglobin to red blood cell distribution width in patients with gastric cancer

SHI Hui¹, ZHAO Shaolin², WANG Jiaping¹

1. Department of Clinical Laboratory, Lianyungang Donghai People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Lianyungang First People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222000, China

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of hemoglobin(Hb) to red blood cell distribution width(RDW) ratio(HBR) in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 148 gastric cancer patients who underwent curative resection in Lianyungang Donghai People's Hospital from May 2014 to November 2018 were selected as the research objects. The clinical data of the patients were collected. Kaplan-Meier survival curve and Cox univariate and multivariate analysis were used to evaluate the predictive value of HBR for the prognosis of gastric cancer patients. **Results** The receiver operating characteristic(ROC) curve showed that the cut-off value of HBR in predicting overall survival(OS) was 1.01. Based on this critical value, all gastric cancer patients were divided into HBR<1.01 group($n=91$) and HBR ≥ 1.01 group($n=57$). There was no significant difference in the general data and clinicopathological characteristics between the two groups($P>0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed that the 5-year OS rate of patients in HBR<1.01 group and HBR ≥ 1.01 group were 37.6% and 53.6%, respectively, and the difference was statistically significant($\chi^2=7.404, P=0.007$). Subgroup analysis based on TNM stage showed that HBR<1.01 was associated with poor prognosis in both TNM stage I — II ($\chi^2=4.719, P=0.030$) and stage III ($\chi^2=4.270, P=0.039$). Univariate and multivariate Cox survival analysis showed that HBR($HR: 2.028, 95\%CI: 1.209\sim 3.401, P=0.007$) and TNM stage($HR: 4.879, 95\%CI: 2.492\sim 9.554, P<0.001$) were independent prognostic factors of gastric cancer patients. In addition, ROC curve showed that the area under the curve of HBR in predicting OS was 0.607($95\%CI: 0.516\sim 0.698$), the sensitivity was 70.1%, and the specificity was 54.7%, which were better than those of neutrophil to lymphocyte ratio and blood platelet to lymphocyte ratio. **Conclusion** Preoperative

low HBR (<1.01) indicates poor prognosis in patients with gastric cancer, which may be used as a simple and relatively reliable indicator to evaluate the prognosis of patients.

Key words: gastric cancer; hemoglobin; red blood cell distribution width; prognostic; predictive

根据全球癌症统计数据,胃癌依然是威胁人类健康的主要疾病之一^[1-2],随着手术、化疗及分子靶向治疗的发展,胃癌患者的总体生存已有明显改善^[3-4]。肿瘤浸润深度、淋巴结转移是胃癌患者的预后影响因素,但它们无法充分体现个体化的预后差异^[5-6]。

近年来,越来越多的证据表明肿瘤患者预后与其自身营养、免疫状态显著相关^[7]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),血小板/淋巴细胞比值(PLR)等被提出用于胃癌患者的预后评估^[8-10]。作为全血细胞检测的重要参数,血红蛋白(Hb)水平反映了患者的贫血程度,低水平 Hb 被报道与多种恶性肿瘤患者的预后相关^[11-14]。不同于 Hb,红细胞分布宽度(RDW)反映了外周血循环中红细胞大小的变异度。最近一些研究发现肿瘤患者 RDW 的升高提示患者预后不佳^[15-17]。基于二者在肿瘤患者中的意义,有研究提出使用 Hb 与 RDW 比值(HBR)作为肺癌患者预后评估的一项新型预测指标^[18-19]。然而,目前尚不清楚 HBR 在胃癌患者中的预后预测价值。本研究旨在评价 HBR 与胃癌患者预后的关系,探讨其作为胃癌患者预后预测指标的临床可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过回顾性查阅电子病例数据库,对 2014 年 5 月至 2018 年 11 月于江苏省连云港市东海人民医院行根治性手术切除的 148 例胃癌患者进行分析。纳入标准:(1)所有患者经术后病理组织学诊断为原发性胃腺癌;(2)术前影像学检查及术中探查证实无肝、腹膜、肺等远处转移;(3)术前未行新辅助放疗、化疗等其他任何治疗;(4)所有患者均行 R0 根治性切除;(5)临床病例资料及术前血常规结果完整可查。排除标准:(1)同时合并其他系统恶性肿瘤或血液系统疾病;(2)存在其他影响血常规检测结果的因素,如长期服用激素治疗或合并严重感染等;(3)随访时间不足 1 个月或院内死亡者。需要收集的临床病例资料包括:患者年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤最大径、组织学分化、肿瘤 TNM 分期(美国癌症联合会 AJCC 第 8 版)等。同时,系统记录所有患者术前 1 周内的血常规检测结果,具体项目包括:Hb、RDW、NLR、PLR、HBR。

1.2 随访 术后随访每 3~6 个月进行一次,具体内容包括门诊定期复诊与电话探访,以记录每位患者的随访数据与生存状态。本研究以手术之日为观察起点,主要研究结局为总生存期(OS),定义为手术之日至患者因任何原因死亡的时间。本研究末次随访截止至 2020 年 12 月,无失访病例,中位随访时间为 39 个月,随访时间最短为 1 个月,最长为 78 个月。

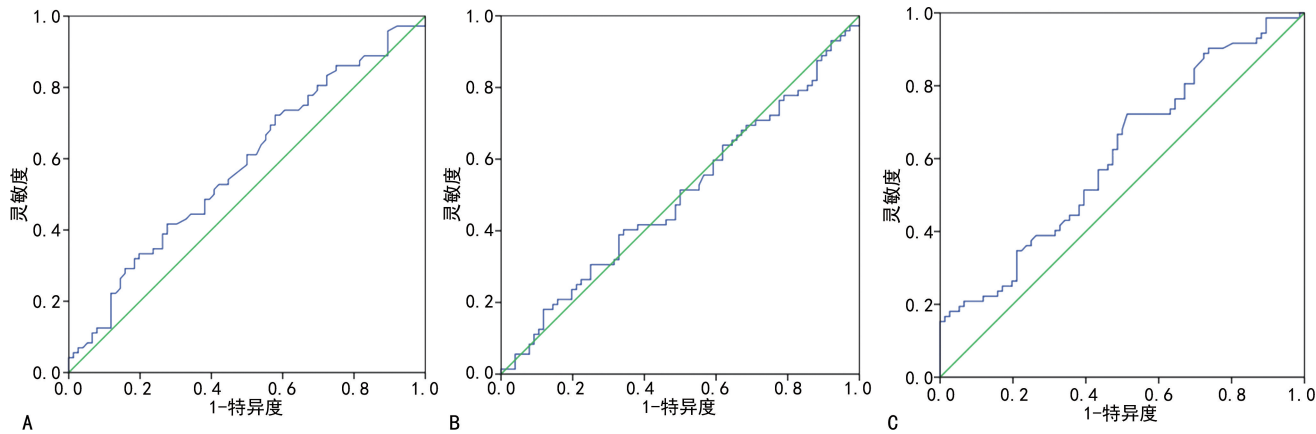
1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价;采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析,组间预后差异的比较采用 Log-rank 检验;采用 Cox 风险比例回归模型(LR 向前法)进行多变量分析。所有统计分析的检验均为双侧概率检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者的一般资料及临床病理特征 共计 148 例接受 R0 根治性切除的胃癌患者作为研究对象纳入本研究,其中男 88 例(59.5%),女 60 例(40.5%);全组患者平均年龄(59.6 ± 11.5)岁;平均肿瘤最大径为(4.6 ± 3.3)cm;TNM 分期:I 期 8 例(5.4%),II 期 44 例(29.7%),III 期 96 例(64.9%)。

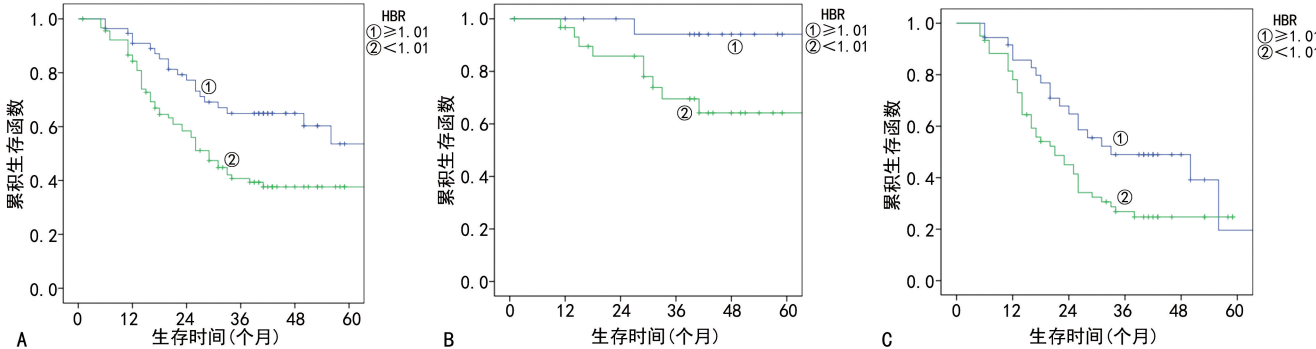
全组患者中位 NLR 为 2.01(0.72, 6.72),通过 ROC 曲线确定预测胃癌患者 OS 的 NLR 临界值为 1.77,其曲线下面积(AUC)为 0.579(95%CI: 0.487~0.672),灵敏度为 72.2%,特异度为 52.1%,见图 1A;全组患者中位 PLR 为 131.0(59.8, 368.4),临界值为 112.5, AUC 为 0.498(95%CI: 0.404~0.591),灵敏度为 65.3%,特异度为 45.5% 见图 1B;术前 Hb 为 6.8~17.0 g/dL、平均(12.7 ± 1.8)g/dL, RDW 为 13.4%(11.4%, 18.2%);ROC 曲线表明 HBR 预测胃癌患者 OS 的临界值为 1.01, AUC 为 0.607(95%CI: 0.516~0.698),灵敏度与特异度分别为 70.1%和 54.7%,见图 1C。基于此临界值,将 148 例胃癌患者分为 HBR <1.01 组($n=91$)与 HBR ≥ 1.01 组($n=57$),结果表明两组患者在基线特征方面具有可比性($P>0.05$),见表 1。

2.2 HBR 对胃癌患者预后的预测价值 Kaplan-Meier 生存曲线显示, HBR <1.01 组与 HBR ≥ 1.01 组患者的 5 年 OS 率分别为 37.6%与 53.6%,差异有统计学意义($\chi^2=7.404, P=0.007$),见图 2A。基于 TNM 分期的亚组分析表明,无论是 TNM I~II 期亦或是 III 期, HBR <1.01 均与胃癌患者不良预后有关。对 TNM I~II 期患者, HBR <1.01 组与 HBR ≥ 1.01 组患者的 5 年 OS 率分别为 64.2%与 94.1%,差异有统计学意义($\chi^2=4.719, P=0.030$),见图 2B;对于 TNM III 期患者, HBR <1.01 亦提示患者预后不佳(5 年 OS 率: 19.6% vs. 24.7%, $\chi^2=4.270, P=0.039$),见图 2C。



注:A为NLR预测胃癌患者OS的ROC曲线;B为PLR预测胃癌患者OS的ROC曲线;C为HBR预测胃癌患者OS的ROC曲线。

图1 NLR、PLR与HBR预测胃癌患者OS的ROC曲线



注:A为全组患者的Kaplan-Meier生存曲线;B为TNM I~Ⅱ期患者的Kaplan-Meier生存曲线;C为TNM Ⅲ期患者的Kaplan-Meier生存曲线。

图2 HBR对胃癌患者预后的预测价值

表1 HBR<1.01组与≥1.01组胃癌患者的一般资料及临床病理特征比较[n(%)]

项目	HBR		χ^2	P
	<1.01(n=91)	≥1.01(n=57)		
年龄(岁)			0.477	0.490
<60	41(45.1)	29(50.9)		
≥60	50(54.9)	28(49.1)		
性别			0.001	0.970
女	37(40.7)	23(40.4)		
男	54(59.3)	34(59.6)		
肿瘤位置			3.954	0.138
胃上1/3	33(36.3)	12(21.1)		
胃中1/3	15(16.5)	13(22.8)		
胃下1/3	43(47.3)	32(56.1)		
肿瘤最大径(cm)			0.628	0.428
<5	45(49.5)	32(56.1)		
≥5	46(50.5)	25(43.9)		
分化类型			0.114	0.735
高中分化	18(19.8)	10(17.5)		
低分化	73(80.2)	47(82.5)		
NLR			0.722	0.395
<1.77	35(38.5)	18(31.6)		

续表1 HBR<1.01组与≥1.01组胃癌患者的一般资料及临床病理特征比较[n(%)]

项目	HBR		χ^2	P
	<1.01(n=91)	≥1.01(n=57)		
≥1.77	56(61.5)	39(68.4)		
PLR			0.078	0.780
<112.5	34(37.4)	20(35.1)		
≥112.5	57(62.6)	37(64.9)		
TNM分期			0.119	0.731
I~Ⅱ	31(34.1)	21(36.8)		
Ⅲ	60(65.9)	36(63.2)		

多因素Cox生存分析显示,HBR($HR:2.028,95\%CI:1.209\sim3.401,P=0.007$)与肿瘤TNM分期($HR:4.879,95\%CI:2.492\sim9.554,P<0.001$)是胃癌患者预后的影响因素。单因素分析结果见表2。

表2 影响胃癌患者预后的单因素分析

因素	HR(95%CI)	P
年龄(岁)		
<60	1	
≥60	0.991(0.618~1.588)	0.969
性别		

续表 2 影响胃癌患者预后的单因素分析		
因素	HR(95%CI)	P
女	1	
男	1.203(0.756~1.913)	0.435
肿瘤位置		
胃上 1/3	1	
胃中 1/3	0.635(0.323~1.244)	0.185
胃下 1/3	0.634(0.378~1.062)	0.084
肿瘤最大径(cm)		
<5	1	
≥5	1.241(0.780~1.973)	0.362
分化类型		
高中分化	1	
低分化	1.319(0.709~2.452)	0.382
NLR		
<1.77	1	
≥1.77	1.541(0.924~2.570)	0.098
PLR		
<112.5	1	
≥112.5	1.145(0.707~1.853)	0.583
HBR		
≥1.01	1	
<1.01	2.004(1.195~3.360)	0.008
TNM 分期		
I~Ⅱ	1	
Ⅲ	4.850(2.477~9.499)	<0.001

注:1 表示以此项为参照。

3 讨 论

目前已有明确的证据表明,全身炎症反应及宿主的自身免疫、营养状态在肿瘤的发生发展中发挥着至关重要的作用^[7]。由于肿瘤的慢性消耗,贫血在胃癌患者中较为常见。Hb 水平在某种程度上反映了宿主的免疫、营养状态,Hb 水平的下降往往提示患者自身抵抗肿瘤、感染等外界入侵能力的降低。已有研究发现,术前低 Hb 水平与术后并发症及胃癌患者的预后不良相关^[11,20]。长期低 Hb 水平打破了机体供氧与耗氧之间的平衡,造成的缺氧微环境有助于刺激肿瘤细胞增殖,加速肿瘤的血管生成,增加肿瘤细胞对辅助化疗等治疗的抵抗性^[18,21]。

作为另一项重要的血常规参数,RDW 反映了外周血循环中红细胞大小的不均一性。最近,RDW 被报道可作为一种与机体炎症反应状态与氧化应激相关的标志物之一^[22]。事实上,由于肿瘤消耗造成铁、叶酸和维生素 B₁₂ 等营养元素缺乏,肿瘤患者外周血中常存在异型红细胞的增多^[23]。另一方面,肿瘤介导的炎症微环境亦在一定程度上影响了骨髓红系干细

胞的成熟,导致外周血 RDW 升高^[17]。目前,外周血 RDW 的升高与肿瘤患者不良预后的关系已在胃癌、肺癌及肝癌中得到证实^[15,17,24]。

然而,不论是 Hb 水平亦或是外周血 RDW 都会受到多种疾病的影响。基于 Hb 与 RDW 的预后预测意义,有研究者提出通过两者的比值最小化潜在的偏倚,以更加准确地对肿瘤患者进行生存预测。在一项涉及 362 例食管癌患者的回顾性研究中,SUN 等^[25]发现以 0.989 作为 HBR 的临界值,能够准确区分不同患者的预后结局。PETRELLA 等^[19]评估了 HBR 在 342 例肺癌患者中的预测价值,结果显示,将 HBR 作为一个连续变量,术前 HBR 每降低一个单位,患者术后复发风险即增加 85%。与单独应用 Hb 或 RDW 相比,HBR 或许是更为可靠的预测参数。本研究通过回顾性分析江苏省连云港市东海人民医院收治的胃癌患者的临床病例资料与生存数据,评估了 HBR 对胃癌患者预后的预测价值。以 1.01 作为 HBR 的临界值,将研究对象分为 HBR<1.01 组与 HBR≥1.01 组,发现术前低 HBR 与胃癌患者预后不良有关。单、多因素 Cox 分析的结果表明,HBR 是胃癌患者预后的影响因素。此外,本研究还发现 HBR 预测胃癌患者 OS 的 AUC、灵敏度及特异度均优于 NLR 与 PLR,表明该指标相对于其他免疫炎症预测因子更具优越性。以上结果进一步证实 HBR 可以作为一项有效的生存预测指标,以帮助临床医师为胃癌患者制订更为严格的随访与个体化治疗策略。然而,本研究为单中心、非随机的回顾性设计,且总体样本量有限,这些局限性增加了选择性偏倚的可能。此外,尽管目前的研究制订了严格的纳入排除标准,以降低对血常规结果的干扰,但仍可能存在其他未知混杂因素影响分析结果。因此,有必要进行大规模的前瞻性研究来进一步证实 HBR 在胃癌患者预后预测中的价值。

综上所述,术前 Hb 与 RDW 是胃癌患者预后的独立影响因素,低 HBR(<1.01)提示患者预后不良,其或许可以作为一项简便且相对可靠的指标用以评估胃癌患者的预后。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

[2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global cancer statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.

[3] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279.

[4] CATANESE S, LORDICK F. Targeted and immunother-

- apy in the era of personalised gastric cancer treatment[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2021, (50/51): 101738.
- [5] 宫英博,朱志,王鑫,等. 不同生物学行为对相同 TNM 分期进展期胃癌患者预后的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(10):953-962.
- [6] LU J, ZHENG Z F, WANG W, et al. A novel TNM staging system for gastric cancer based on the metro-ticket paradigm: a comparative study with the AJCC-TNM staging system[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4):759-768.
- [7] MCMILLAN D C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(3):223-226.
- [8] MIYAMOTO R, INAGAWA S, SANO N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(5):607-612.
- [9] SUN X, LIU X, LIU J, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I — II gastric cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1):57.
- [10] ZHOU D, WU Y, ZHU Y, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio in metastatic gastric cancer treated with systemic chemotherapy[J]. *J Cancer*, 2020, 11(14):4205-4212.
- [11] LIU X, QIU H, HUANG Y, et al. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2 163 Chinese patients[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2):360-369.
- [12] XIA L, GUZZO T J. Preoperative anemia and low hemoglobin level are associated with worse clinical outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: a meta-analysis[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(2):263-272.
- [13] FINKELMEIER F, BETTINGER D, KÖBERLE V, et al. Single measurement of hemoglobin predicts outcome of HCC patients[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1):806.
- [14] WILSON M J, VAN HAAREN M, HARLAAR J J, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(1):96-104.
- [15] SMIRNE C, GROSSI G, PINATO D J, et al. Evaluation of the red cell distribution width as a biomarker of early mortality in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(6):488-494.
- [16] WU F, YANG S, TANG X, et al. Prognostic value of baseline hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio in small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4):888-897.
- [17] HIRAHARA N, TAJIMA Y, FUJII Y, et al. Comprehensive analysis of red blood cell distribution width as a pre-operative prognostic predictor in gastric cancer[J]. *Anti-cancer Res*, 2019, 39(6):3121-3130.
- [18] BOZKAYA Y, KURT B, GÜRLER F. A prognostic parameter in advanced non-small cell lung cancer: the ratio of hemoglobin-to-red cell distribution width[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(7):798-806.
- [19] PETRELLA F, CASIRAGHI M, RADICE D, et al. Prognostic value of the hemoglobin/red cell distribution width ratio in resected lung adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4):710.
- [20] WEI Q, YUAN X, XU Q, et al. Correlation between hemoglobin levels and the prognosis of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:7009-7019.
- [21] VAUPEL P, THEWS O, HOECKEL M. Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia[J]. *Med Oncol*, 2001, 18(4):243-259.
- [22] SEMBA R D, PATEL K V, FERRUCCI L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(5):600-604.
- [23] HU L, LI M, DING Y, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):16027-16035.
- [24] PETRELLA F, CASIRAGHI M, RADICE D, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in resected pN1 lung adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3677.
- [25] SUN P, ZHANG F, CHEN C, et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern China [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42650-42660.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-05-28)