

外周血血小板/淋巴细胞比值与胆道系统肿瘤预后的相关性

郭雪芬, 王若雨, 李贺明, 赵 彤, 冀学宁, 梁珊珊, 王 喆, 杨玉龙, 尹家俊
(大连大学附属中山医院, 辽宁 大连 116001)

摘 要: [目的] 探讨外周血血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)与胆道系统恶性肿瘤临床病理特征的相关性及其对预后的影响。[方法] 系统回顾 126 例胆道系统肿瘤患者的临床病理资料, PLR 分组根据格拉斯哥预后评分(The Glasgow Prognostic Score, GPS)中对 PLR 定义的界值, 将 PLR 分为低 PLR 组($PLR < 150$)和高 PLR 组($PLR \geq 150$)。分析 PLR 水平与胆道系统肿瘤患者临床病理因素的相关性; 通过单因素、多因素分析探讨 PLR 与胆道系统肿瘤预后的相关性。[结果] 高 PLR 组胆道系统肿瘤患者的总生存期 (overall survival, OS) 与无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 均低于低 PLR 组, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 单因素分析结果显示纤维蛋白原(Fibrinogen, FG)与胆道系统肿瘤患者的 OS 和 PFS 的均有相关性 ($P < 0.05$); 年龄、PS 评分及中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 与 PFS 有相关性 ($P < 0.05$); 肿瘤部位、TNM 分期与 OS 有相关性 ($P < 0.05$)。多因素分析结果表明年龄、FG 是胆道系统肿瘤预后的独立危险因素。分层分析结果显示, 不同年龄分组中, PLR 与 OS 和 PFS 均无相关性 ($P > 0.05$)。[结论] 目前样本分析结果表明 PLR 不能作为胆道系统肿瘤预后的一个指标, 但仍需继续扩大样本量进一步证实。

关键词: 血小板/淋巴细胞比值; 胆道系统肿瘤; 预后

中图分类号: 735.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)04-0300-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B010

Relationship of Peripheral Blood Platelet to Lymphocyte Ratio with Clinicopathological Features and Prognosis of Biliary Tract Cancer

GUO Xue-fen, WANG Ruo-yu, LI He-ming, et al.

(Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China)

Abstract: [Objective] To investigate the association of peripheral platelet to lymphocyte ratio (PLR) with clinicopathological features and prognosis of biliary tract cancer. [Methods] Data of 126 patients with biliary tract cancer were retrospectively evaluated. According to the definition of PLR in Glasgow Prognostic Score(GPS), patients were divided into low PLR group ($PLR < 150$) and high PLR group ($PLR \geq 150$). The correlation of PLR with clinicopathological features and prognosis of biliary cancer was analyzed by using univariate and multivariate analyses. [Results] There were no significant differences in overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) between high PLR group and low PLR group ($P > 0.05$). Univariate analysis showed that fibrinogen(FG) was correlated with OS and PFS in biliary tract cancer patients ($P < 0.05$); the age, PS score and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were statistically correlated with PFS ($P < 0.05$); the tumor site, TNM stage were statistically correlated with OS ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that age and FG were independent risk factors for biliary tract cancer prognosis. [Conclusion] The present study indicates that PLR may not serve as a predictor for prognosis of biliary tract cancer.

Subject words: biliary tract cancer; platelet-to-lymphocyte ratio; prognosis

胆道系统肿瘤是一组异质性恶性肿瘤, 包括肝内胆管细胞癌, 胆管癌和胆囊癌。发病率虽然没有胃

癌、肺癌等高, 但有逐年上升的趋势, 特别是肝内胆管癌^[1]。目前外科手术仍是其主要的治疗手段, 然而对于晚期胆道系统肿瘤, 手术无法完全切除, 通常只能行姑息性化疗^[2]。近年来大量研究表明, 机体的炎症反应及免疫状态与肿瘤的预后有着密切的联系, 外周血血小板/淋巴细胞比值(PLR)作为其临床评价

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81502124)

通讯作者: 王若雨, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 硕士; 大连大学附属中山医院肿瘤科, 辽宁省大连市中山区解放街6号(116001);
E-mail: wangruoyu1963@163.com

收稿日期: 2016-11-02; **修回日期:** 2016-12-19

指标之一,与卵巢癌^[3]、结直肠癌^[4]、肺癌^[5]、肝癌、胰腺癌^[6]等预后密切相关,但对胆道系统肿瘤预后的影响目前尚未见报道。本研究收集了 126 例胆道系统肿瘤患者的临床病理资料并进行回顾性分析,尝试探讨 PLR 对胆道系统肿瘤预后的影响。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集大连大学附属中山医院 2011 年 1 月至 2014 年 12 月初次接受治疗的 126 例原发性胆管癌患者的临床病理资料。其中行根治性手术治疗患者 36 例,姑息治疗患者 90 例。纳入标准:(1)所有根治手术患者及部分姑息治疗患者病理确诊为胆道系统肿瘤;姑息治疗患者影像学检查诊断为胆道系统肿瘤;(2)首次治疗前一周进行血液、心、肝、肾功能检查。排除标准:(1)术前接受新辅助化疗的患者;(2)术前有急/慢性感染或严重出血,以及长期口服抗凝治疗的患者;(3)合并其他类型的恶性肿瘤。

1.2 患者资料收集和随访

胆道系统肿瘤的诊断均依据病理学和影像学(CT/MRI)检查,临床分期以美国癌症联合委员会 2009 年修订的第七版(AJCC-7)TNM 分期为标准。PLR 分组根据格拉斯哥预后评分(The Glasgow Prognostic Score,GPS)中对 PLR 定义的界值^[7],将 PLR 分为低 PLR 组(PLR<150)和高 PLR 组(PLR≥150)。每组 63 例;年龄按照中位值 68 岁分为低龄组(年龄<68)和高龄组(年龄≥68 组)。收集的临床资料包括:患者年龄、性别、肿瘤协作组评分、肿瘤部位、肿瘤分期、治疗方法、纤维蛋白原、NLR 和 PLR。

随访方式:门诊咨询、住院治疗以及电话随访。随访截止日期为 2015 年 5 月 31 日或者患者死亡,至随访截止日期,共有 4 例患者(3.2%)失访。总生存期(OS)指患者自确诊日期至末次随访或死亡日期。无进展生存期(PFS)指患者自确诊日期至疾病无进展或胆道系统肿瘤死亡日期。

1.3 统计学处理

统计分析采用 SPSS 17.0 统计软件,正态分布的计量资料采用 *t* 检验及方差齐性检验,偏态分布的计量资料采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验,采用 Kaplan-Meier 法分析生存率,用 Log-rank 进行单因素生存分析,Cox 模型比例风险评估做多因素分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PLR 水平与肿瘤患者临床病理特征的关系

PLR 水平与患者临床病理特征的关系分析结果显示:PLR 水平与年龄及 TNM 分期显著相关(*P*<0.05)。在年龄<68 岁组中,高 PLR(PLR>150)占 33.9%,而在年龄≥68 岁组中,高 PLR 占 64.2%。TNM 分期 I~II 期中,高 PLR 占 35.5%,而 III~IV 期中,高 PLR 占 56.6%。见 Table 1。

Table 1 Correlation between PLR and clinicopathological factors of patients with biliary tract cancer

Factors	n(%)	PLR		χ^2	<i>P</i>
		<150(%)	≥150(%)		
Age(years)				11.507	0.001
<68	59(46.8)	39(66.1)	20(33.9)		
≥68	67(53.2)	24(35.8)	63(64.2)		
Gender				0.320	0.857
Male	71(56.3)	35(49.3)	36(50.7)		
Female	55(43.7)	28(50.9)	27(49.1)		
TNM stage				4.037	0.045
I~II	31(24.6)	20(64.5)	11(35.5)		
III~IV	83(65.9)	36(43.4)	47(56.6)		
NA*	12(9.5)	7(58.3)	5(41.7)		
Tumorlocation				0.384	0.944
Intrahepatic	21(16.7)	11(52.4)	10(47.6)		
Distal bile	53(42.1)	25(47.2)	28(52.8)		
Gallbladder	24(19.0)	13(54.2)	11(45.8)		
Hilar	28(22.2)	14(50.0)	14(50.0)		
FG				1.150	0.284
<4	58(46.0)	26(44.8)	32(55.2)		
≥4	68(54.0)	37(54.4)	31(45.6)		
PS score*				<0.001	0.993
0~1	89(70.6)	44(49.4)	45(50.6)		
>1	36(28.6)	18(50.0)	18(50.0)		
NA*	1(0.8)	1(1.6)	0(0)		
Therapy				0.156	0.693
Surgical group	36(28.6)	19(52.8)	17(47.2)		
Palliative group	90(71.4)	44(48.9)	46(51.1)		

Note:*.PS:performance status;NA:not available

2.2 胆道系统肿瘤预后的影响因素分析

单因素分析结果表明:胆道系统肿瘤 PFS 与年龄、FG、PS 评分、NLR 显著性相关 ($P<0.05$); OS 与 TNM 分期、肿瘤部位和 FG 显著相关 ($P<0.05$)。见 Table 2。

对年龄、性别、肿瘤部位、TNM 分期、治疗方法、PS 评分、PLR、NLR、FG 进行 COX 分析,结果发现年龄和 FG 为影响胆道系统肿瘤预后的独立危险因素。见 Table 3。

2.3 生存分析

由于年龄与 PLR 有显著相关性 ($P=0.001$),且年龄为胆道系统肿瘤预后的独立危险因素 ($P=0.002$),因此为明确 PLR 与胆道系统肿瘤预后是否有间接相关性,现进一步分析年龄分组中,不同 PLR 组间的生存情况。

2.3.1 不同年龄组中高 PLR 组与低 PLR 组 OS 比较

年龄 <68 岁的患者中,高 PLR 组 OS 为 75.0%,低 PLR 组为 56.4%;年龄 ≥ 68 岁组,高 PLR 组 OS 为 30.2%,低 PLR 组为 37.5%,差异均无统计学意义 ($P=0.789$) (Figure 1, 2)。

2.3.2 不同年龄组中高 PLR 组与低 PLR 组 PFS 比较

年龄 <68 岁的患者中,高 PLR 组无进展生存率为 45.0%,低 PLR 组为 48.7%;年龄 ≥ 68 岁组中,高 PLR 组 PFS 为 25.6%,低 PLR 组为 33.3%,差异均无统计学意义 ($P=0.598$) (Figure 3, 4)。

3 讨论

胆道系统肿瘤的发病率虽不高,但行根治性手术率低,且复发率高,故患者预后较差,生存期短^[8,9]。影响胆道系统肿瘤预后的因素有很多,我们的研究

Table 2 Univariate analysis of prognostic factors for biliary tract cancer

Factors	n	Means for OS(day)	t/F	P	Means for PFS(day)	Z	P
Age(years)			1.848	0.067		-2.357	0.018
<68	59	1647			951		
≥ 68	67	943			436		
Gender			-0.144	0.886		-0.571	0.568
Male	71	899			620		
Female	55	1365			781		
TNM stage			1.333	0.035		-1.054	0.292
I ~ II	31	1691			944		
III ~ IV	83	869			618		
Tumor location			2.981*	0.034		7.123	0.068
Distal bile	53	1285			668		
Hilar	28	1129			601		
Intrahepatic	21	850			726		
Gallbladder	24	760			449		
Therapy			0.877	0.382		-0.875	0.382
Surgical group	36	1038			847		
Palliative group	90	835			659		
FG			2.219	0.028		-2.998	0.003
<4	58	1410			902		
≥ 4	68	787			478		
PLR			-0.413	0.680		0.842	0.591
<150	63	1163			800		
≥ 150	63	977			632		
PS score			1.356	0.178		-2.039	0.041
0~1	89	1311			752		
>1	36	722			466		
NLR			-0.223	0.824		-2.843	0.004
<2.5	46	1105			1007		
≥ 2.5	80	1070			486		

Note: *: F value.

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors for biliary tract cancer

Index	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
Age	0.861	0.280	9.455	1	0.002	2.367	1.367~4.098
FG	0.529	0.261	4.095	1	0.043	1.697	1.017~2.834

发现年龄、肿瘤部位、TNM 分期、PS 评分、NLR 以及 FG 均与胆道系统肿瘤的预后相关,其中 PS 评分与 Moriawaki 等^[10]的研究结果一致;NLR 与 McNamara 等^[11]的研究结果一致,FG 与 Li 等^[12]的结果一致。COX 分析结果显示,年龄和 FG 为胆道系统肿瘤预后的独立危险因素。

近年来人们发现机体自身的免疫力及炎症反应对肿瘤的预后有一定影响,炎症反应产生的某些炎症介质能够破坏机体淋巴细胞的功能,降低机体免

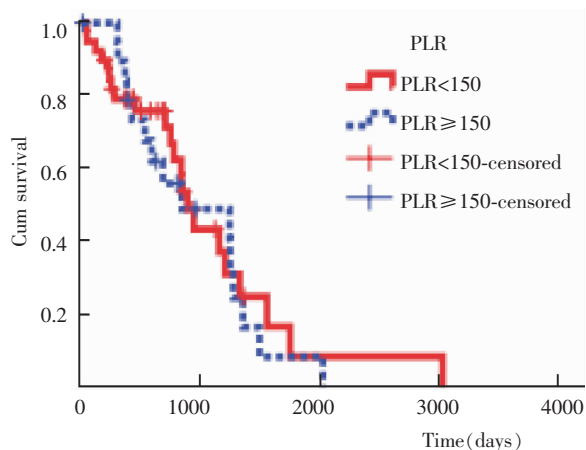


Figure 1 Overall survival curve of age<68 patients with different PLR level

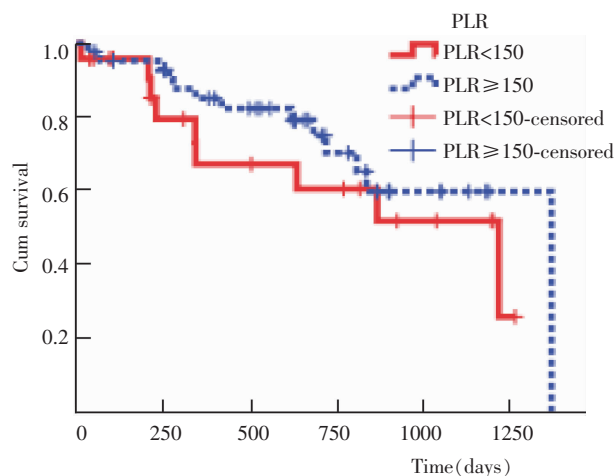


Figure 2 Overall survival curve of age≥68 patients with different PLR level

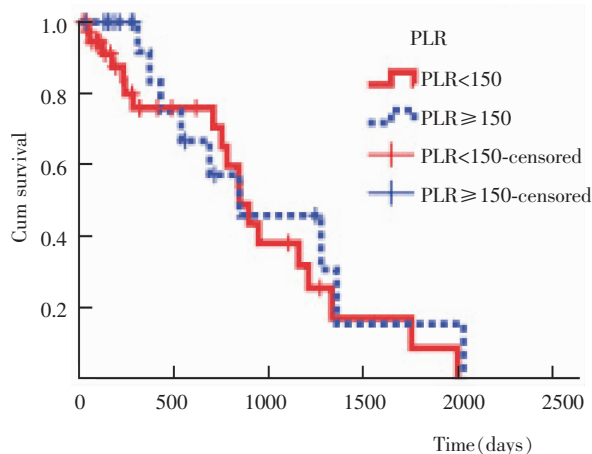


Figure 3 Progression-free survival curve of age<68 patients with different PLR level

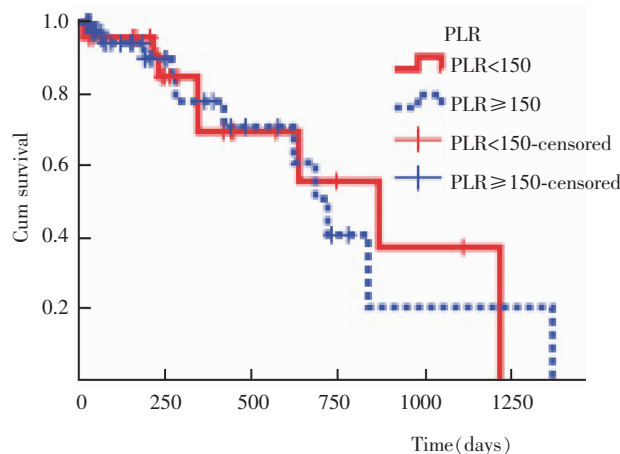


Figure 4 Progression-free survival curve of age≥68 patients with different PLR level

疫力^[13]。PLR 作为反应机体系统性炎症反应的重要指标之一,越来越多的研究表明 PLR 可以作为许多癌症一项经济、便捷的预后指标,包括卵巢癌、结直肠癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等^[5-8]。但在胃癌中仍存在争议,Jiang 等^[14]发现 PLR 与胃癌预后密切相关,而 Kim 等^[15]则发现 PLR 与胃癌预后无相关性。PLR 虽然在多种肿瘤中引起人们广泛关注,但目前胆道系统肿瘤中仍未见报道,本研究就 PLR 与胆道系统肿瘤预后的相关性进行分析,结果未发现两者有相关性($P>0.05$)。年龄是胆道系统肿瘤预后的一个独立危险因素($P=0.002$),且不同年龄组 PLR 水平差异有统计学意义($P=0.001$);但 Log-rank 分层分析显示,不同年龄组中,PLR 与胆道系统肿瘤患者预后均

无明显相关性。可能是因为分层分析时,样本数目太少引起,也可能是数据偏倚引起。这一结果表明 PLR 也不能通过影响胆道系统肿瘤预后的某一独立危险因素来间接影响其预后。

PLR 是否可以作为肿瘤预后的一个独立危险因素,目前尚存在争议,我们的研究结果显示 PLR 与胆道系统肿瘤的预后无密切相关性,即 PLR 不能作为胆道系统肿瘤预后的一个关键指标,但这一结果仍需要继续扩大样本量做进一步研究进行证实。

参考文献:

- [1] Li QW, Yin XB, Wang W, et al. The effects of buthionine sulfoximine on the proliferation and apoptosis of biliary

- tract cancer cells induced by cisplatin and gemcitabine[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1):474–480.
- [2] Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary tract cancer (BINGO): A randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8):819–828.
- [3] Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(3):216–222.
- [4] Asher V, Lee J, Innamaa A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(7):499–503.
- [5] Shan CP, Xia CS, Yang Y, et al. Discussion of platelet to lymphocyte ratio correlated with the prognosis of the biliary tract cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2014, 41(21):1374–1378. [山长平, 夏重升, 杨娅, 等. 术前血小板/淋巴细胞比值对非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(21):1374–1378.]
- [6] Spolverato G, Maqsood H, Kim Y, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients after resection for hepato-pancreato-biliary malignancies [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(7):868–874.
- [7] Proctor MJ, Mcmillan DC, Morrison DS, et al. A derived neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(4):695–699.
- [8] Harada N, Shirabe K, Yoshizumi T, et al. Surgical treatment and adjuvant chemotherapy for patients with biliary tract cancer: single institution experience of 100 patients [J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2013, 104(12):539–548.
- [9] Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(4):733–739.
- [10] Moriwaki T, Ishige K, Araki M, et al. Glasgow Prognostic Score predicts poor prognosis among advanced biliary tract cancer patients with good performance status[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(11):287.
- [11] 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.
- [12] Li HM, Zhao T, Wang RY, et al. Hyperfibrinogenemia predicts poor prognosis in patients with advanced biliary tract cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(3):3535–3542.
- [13] Salazar-Onfray F, Mercedes NL, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18(1a):171–182.
- [14] Nan J, Deng JY, Liu Y, et al. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer[J]. *Biomarkers*, 2014, 19(6):444–451.
- [15] Kim EY, Lee JW, Yoo HM, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13):4363–4370.

《肿瘤学杂志》关于“在线优先出版”的通告

为了加快学术论文传播速度,缩短出版周期,使作者研究成果的首发权及时得到确认,《肿瘤学杂志》自 2016 年实行“在线优先出版”,经同行评议通过采用的稿件,经编辑部加工处理后在中国知网(CNKI)实行电子版在线优先出版。具体如下:

(1)在线投稿接收之后,编辑部核实文稿的题目、作者、单位等版权信息,作者提供相关信息,供在线出版使用。此信息为文稿最终确认的出版信息,此后作者不再予以更改。

(2)在线出版的 PDF 全文是经作者最终校对的修改定稿。待编辑部完成整个校对流程后替换为正式出版稿,同时给出完整的发表年份、卷、期、起止页码和唯一的文献识别 DOI 号码。

(3)在线出版的文献是《肿瘤学杂志》印刷版本的在线优先网络版,完全满足国内外学术交流的在线检索和引用。

《肿瘤学杂志》编辑部