

髓源抑制细胞水平及外周血 NLR 和 PLR 比值在结肠癌中的意义

侯 玥, 王 燕, 蔡 静

(成都市龙泉驿区第一人民医院, 四川 成都 610100)

摘 要: [目的] 探讨外周血髓源抑制细胞水平(MDSC)及 NLR 和 PLR 比值在结肠癌中的意义。[方法] 提取 166 例结肠癌患者和 100 名健康体检人员外周血, 进行 MDSC 检测和 NLR 和 PLR 检测。[结果] 结肠癌组术前 MDSC 比例明显高于正常组($P<0.05$), 术后 6 个月低于术前; 结肠癌组术前外周血中 NLR 水平明显高于正常组($P<0.05$), 术后 6 个月显著低于术前($P<0.05$); 结肠癌组术前外周血中 PLR 水平明显高于正常组($P<0.05$), 术后 6 个月显著低于术前($P<0.05$)。MDSC、NLR 和 PLR 水平与结肠癌患者肿瘤大小、TNM 分期、淋巴转移有关 (P 均 <0.05)。TNM 分期、淋巴转移是影响结肠癌生存的主要因素($P<0.05$)。[结论] 结肠癌外周血 MDSC 及 NLR 和 PLR 水平明显升高, 对预后判断有一定价值。

关键词: 髓源抑制细胞; 外周血; NLR; PLR; 结肠肿瘤

中图分类号: R735.3+5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)08-0706-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.08.B009

Peripheral Blood Myeloid-inhibiting Cell Level, Neutrophils-lymphocytes Ratio and Platelets-lymphocytes Ratio in Colon Cancer

HOU Yue, WANG Yan, CAI Jing

(First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu 610100, China)

Abstract: [Objective] To investigate peripheral blood marrow-derived suppressor cells (MDSC) level, neutrophils-lymphocytes ratio (NLR) and platelets-lymphocytes ratio (PLR) in colon cancer and their significance. [Methods] Peripheral blood samples were collected from 166 colon cancer patients and 100 healthy individuals (control group). The level of MDSC, NLR and PLR was determined. [Results] The proportion of MDSC in the colon cancer group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), and the MDSC level of cancer patients 6 months after surgery was significantly lower than that before treatment. The NLR level in the peripheral blood of the colon cancer group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), and it was significantly decreased 6 months after surgery compared that before the operation ($P<0.05$). The PLR level in the peripheral blood of colon cancer group was significantly higher than that in the control group, and it was decreased 6 months after surgery compared that before the operation ($P<0.05$). The MDSC, NLR and PLR levels were correlated with tumor size, TNM stage and lymphatic metastasis ($P<0.05$). TNM stage and lymphatic metastasis were the main factors affecting the survival of colon cancer ($P<0.05$). [Conclusion] The levels of peripheral blood MDSC, NLR and PLR of colon cancer are increased. It has a certain value for prognosis.

Subject words: MDSC; peripheral blood; NLR; PLR; colon cancer

结肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一, 临床上常见症状是消化不良、腹胀、出现黏液脓性血便等, 常有肠梗阻、消化道出血并发症^[1], 随着病情的逐渐扩展, 结肠癌会向肝部、肺部、脑部、骨等各个器官转移^[2], 一旦进入晚期, 患者会出现消瘦、贫血、恶病质

等情况, 严重威胁患者生命^[3]。外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)和血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)是身体炎症反应的主要指标^[4], NLR 和 PLR 已被证实是乳腺癌、肺癌、直肠癌、胃癌不良预后相关预测指标^[5]。髓源抑制性细胞(MDSC)是一种具有免疫功能的细胞, 具有抑制抗肿瘤功能^[6], 可以抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫, 还能促进肿瘤血管生成和建立肿瘤微转移生存环境促进肿瘤

通信作者: 蔡静, 主治医师, 硕士; 成都市龙泉驿区第一人民医院肿瘤血液内科, 四川省成都市龙泉驿区驿河 3 组 201 号 (610100), E-mail: 184050063@qq.com

收稿日期: 2019-09-06; **修回日期:** 2019-10-16

的发展^[7-8],本研究探讨外周血髓源抑制细胞、NLR 和 PLR 比值在结肠癌中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月至 2018 年 7 月在成都市龙泉驿区第一人民医院治疗的结肠癌患者 166 例为结肠癌组。纳入标准:经病理诊断的原发性结肠癌患者,无其他重大免疫类疾病,患者病理资料和随访资料完整;排除标准:非原发性或多源性结肠癌患者,肿瘤部位发生在横结肠处,资料不完整,未经患者知情确认。166 例中男性 115 例,女性 51 例;年龄 50~81 岁,平均年龄 54.72 ± 8.22 岁;有淋巴转移 47 例,无转移 119 例;肿瘤病灶 $< 5\text{cm}$ 117 例, $\geq 5\text{cm}$ 的患者 49 例;管腺癌 99 例,黏液腺癌 67 例;TNM 分期:Ⅰ期 69 例,Ⅱ期 57 例,Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 16 例。另选取我院体检中心体检健康人员 100 例作为健康组,其中男性 74 例,女性 26 例。两组年龄、性别具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集

结肠癌组患者行腹腔镜下结肠癌切除术,收集患者术前一周期和术后第一次化疗后的外周血,术后 6、12 个月分别随访,并抽取患者的外周血进行 MDSC 和 NLR 和 PLR 检测。

1.2.2 MDSC 检测

采集肝素抗凝静脉血 6ml,放入 15ml 离心管中,加入稀释后的 PBS 溶液,混合摇匀,再取一支 50ml 的离心管,加入 6ml Ficoll-paque 溶液,将稀释后的血液加入到该离心管中,慢慢操作,避免两种液体混合到一起,进行离心处理,离心率为 2500r/s,离心 20s,分离后得到血浆、单个核细胞、分层液体、多形核白细胞和红细胞。用吸管将白膜层细胞吸入到另一支 15ml 离心管中,加入 PBS 6ml,离心处理,离心率为 2000r/s,离心 10s,去上清,细胞计数。将细胞浓度调整为 $1 \times 10^7/\text{ml}$,取 50ml 细胞悬液,加入 3μl 流式抗体和对照抗体溶液,冰上孵育 30min 后加入 2ml PBS 溶液,重悬、吹打,洗涤 1 次,300g 离心 10min,弃上清,加入 300μl 重悬,上机检测。

1.2.3 NLR 和 PLR 检测

患者入院先获取外周血,禁食 12h,抽取静脉血

6ml,采用英诺华 HB-7501 全自动五分类血细胞分析仪对外周血的中性粒细胞、血小板、淋巴细胞进行计数,然后计算外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)和血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)。对结肠癌患者的随访时间为术后 6 个月和 12 个月,观察指标的总生存期,随访截止时间为 2019 年 6 月。

1.3 统计学处理

运用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;分析外周血中 MDSC (CD11b+CD33+HLA-DR-)和 NLR 和 PLR 在结直肠癌患者中的表达,95%置信区间用于量化生存时间与各独立因素之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血中 MDSC、NLR 和 PLR 表达水平

结肠癌组术前 MDSC 比例 ($12.04\% \pm 2.13\%$)明显高于正常组 ($2.62\% \pm 0.51\%$) ($P < 0.05$),术后 6 个月 MDSC 比例 ($4.27\% \pm 0.95\%$)显著低于术前 ($P < 0.05$),术后 6 个月与术后 12 个月 ($4.06\% \pm 0.87\%$)相比无明显差异 ($P > 0.05$)。结肠癌组术前外周血中 NLR 水平 (3.28 ± 1.97)明显高于正常组 (1.46 ± 0.61) ($P < 0.05$),术后 6 个月 NLR 水平 (2.29 ± 0.54)显著低于术前 ($P < 0.05$),术后 6 个月 NLR 水平与术后 12 个月 (2.35 ± 0.59)相比无明显差异 ($P > 0.05$);结肠癌组术前外周血中 PLR 水平 (143.96 ± 72.73)明显高于正常组 (101.18 ± 29.89) ($P < 0.05$),术后 6 个月 PLR 水平 (123.64 ± 31.65)显著低于术前 ($P < 0.05$),术后 6 个月 PLR 水平与术后 12 个月 (119.57 ± 33.46)相比无明显差异 ($P > 0.05$) (Table 1)。

2.2 结肠癌患者外周血中 MDSC、NLR 和 PLR 水平与病理特征的关系

MDSC 比例、NLR 和 PLR 水平与患者年龄、组织学类型、肿瘤部位无明显相关性 ($P > 0.05$),而与肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移相关 ($P < 0.05$) (Table 2)。

2.3 结肠癌患者生存因素分析

结肠癌患者术后 6 个月生存率为 97.59%,术后 12 个月生存率为 91.57%。以不同临床特征作为自变量,结肠癌生存情况为因变量,采用 Cox 回归模型

Table 1 Comparative analysis of MDSC, NLR and PLR levels in patients with colon cancer before and after treatment

Groups	MDSC(%)	NLR	PLR
Normal group	2.62±0.51	1.46±0.61	101.18±29.89
Colon cancer group			
Preoperation	12.04±2.13*	3.28±1.97*	143.96±72.73*
Postoperation(6 months)	4.27±0.95**	2.29±0.54**	123.64±31.65**
Postoperation(12 months)	4.06±0.87	2.35±0.59	119.57±33.46
F	9.211	5.782	29.387
P	0.019	0.024	0.001

Note: Compared with normal group, * $P < 0.05$, Compared with preoperation, ** $P < 0.05$.

进行分析,结果显示,年龄、肿瘤大小、组织学类型、肿瘤部位、MDSC、NLR、PLR 水平对结肠癌的生存影响无统计学意义($P > 0.05$),TNM 分期、淋巴转移是结肠癌生存的主要影响因素($P < 0.05$)(Table 3)。

3 讨论

结肠癌以高发病率和死亡率为主要特点^[9],流行病学调查显示,近年世界上有 120 万人被诊断出结肠癌^[10],早诊断早治疗,结肠癌治愈率可达 90%^[11]。若晚期肿瘤扩散到其他器官,患者的生存期限明显缩短。早期结肠癌患者多无明显症状,确诊时大约 35% 的患者即为转移性疾病^[12]。

本研究结果表明,结肠癌组术前 MDSC 比例明显高于正常组,术后 6 个月 MDSC 低于术前,术后 6 个月 MDSC 与术后 12 个月比较无明显差异。说明 MDSC 的表达升高预示着结肠癌的发生和发展。MDSC 是一种骨髓的幼稚细胞,主要包括未成熟粒细胞和巨噬细胞等,能够引起肿瘤免疫逃逸,对免疫功能具有非常强的抑制作用,从而导致肿瘤转移和促肿瘤血管生成^[13]。结肠癌组术前外周血中 NLR 水平明显高于正常组,术后 6 个月 NLR 水平显著低于术前,术后 6 个月 NLR 水平与术后 12 个月比较无明显差异;结肠癌组术前外周血中 PLR 水平明显高于正常组,术后 6 个月 PLR 水平显著低于术前,术后 6 个月 PLR 水平与术后 12 个月比较无明显差异。结肠癌组外周血中 PLR 也明显高于正常组,说明结肠癌患者外周血中 NLR 和 PLR 的比值明显升高。研究表明 NLR 和 PLR 对肿瘤具有促进作用,也是全身炎症反应的重要指标^[14]。有研究证明 NLR 和 PLR 与胃癌、直肠癌、肺癌等预后的关系密切,同时对术前结肠癌的评估也就有一定价值^[15]。对结肠癌患者外周血中 MDSC、NLR 和 PLR 水平与病理特征的关系分析发现,MDSC、NLR 和 PLR 水平与患者年龄、组织学上类型、肿瘤部位无关,与肿瘤大

Table 2 Relationship of MDSC, NLR and PLR with clinicopathological features in colon cancer

Characteristics	n	MDSC(%)	t	P	NLR	t	P	PLR	t	P
Age(years)										
<60	110	11.87±1.92	3.867	0.573	4.41±0.89	4.286	0.184	151.18±83.29	11.53	0.046
≥60	56	12.26±2.16			4.23±0.79			124.78±45.57		
Tumor size(cm)										
<5	117	9.29±1.06	9.859	0.015	2.17±0.97	9.274	0.019	135.63±68.26	19.23	0.006
≥5	49	13.38±3.54			5.59±1.74			176.67±72.18		
TNM staging										
I	69	8.92±1.04	8.764	0.034	1.78±0.42	8.952	0.026	134.52±37.21	29.56	0.009
II	57	10.11±1.45			2.29±0.96			142.76±73.39		
III	24	12.37±2.89			3.19±1.04			161.69±62.35		
IV	16	15.58±4.21			5.45±1.81			171.48±71.19		
Histological Division										
Mucinous adenocarcinoma	67	11.29±1.95	4.386	0.197	3.29±0.79	2.749	0.562	158.29±69.13	3.954	0.274
Ductal adenocarcinoma	99	12.36±2.01			4.49±0.81			156.34±71.38		
Tumor site										
Right	104	12.27±2.08	1.957	0.977	3.56±0.86	2.916	0.564	159.21±70.26	4.347	0.721
Left	62	12.79±2.31			3.71±1.05			161.33±71.22		
Lymphatic metastasis										
Yes	47	13.93±4.01	9.864	0.014	5.18±1.92	9.187	0.017	173.35±86.54	32.77	0.006
No	119	9.17±1.75			2.92±0.76			121.58±52.82		

Table 3 Cox regression model analysis of influencing factors on survival of patients with colon cancer

Variables	B	SE	OR(95%CI)	χ^2	P
Age	-0.679	0.628	0.538(0.159~1.825)	1.169	0.314
Tumor size	1.258	0.763	3.658(0.957~8.167)	6.548	0.071
TNM staging	1.563	0.674	4.685(1.368~16.268)	8.515	0.031
Histological division	-1.136	1.385	2.953(0.631~1.654)	3.136	0.091
Tumor site	-2.684	1.763	4.451(0.964~5.923)	4.658	0.076
Lymphatic metastasis	1.170	0.579	3.068(0.953~9.781)	8.761	0.019
MDSC	-1.026	1.238	3.242(0.793~5.874)	2.673	0.096
NLR	-0.763	0.726	0.512(0.126~2.014)	2.474	0.089
PLR	-0.115	0.498	0.913(0.348~2.412)	0.057	0.813

小、TNM分期、淋巴转移有关,TNM分期、淋巴转移是结肠癌生存的主要影响因素。有研究表明,外周血NLR及PLR可以反映疾病活动情况,可以用作估计结肠癌患者肠道炎症简化的额外标志物^[16]。也有研究证明中性粒细胞、淋巴细胞和血小板都与肿瘤的发生和发展有着紧密联系,而NLR,PLR则是三种细胞数量变化的动态观察指标,NLR,PLR可能是一个较好的评估机体免疫状态与肿瘤患者确诊的可行性指标^[17]。

综合上述,结肠癌患者外周血中的MDSC及NLR和PLR比值均明显升高,随着指标的上升病情有一定发展。根据MDSC及NLR和PLR比值的升高判断患者的病情,因病情的诊断情况制定合理的治疗方案,以提高结肠癌的治愈率。

参考文献:

- [1] Dolan RD, Mccorley ST, Park JH, et al. The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores[J]. Br J Cancer, 2018, 119(1): 40-51.
- [2] Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer [J]. New Engl J Med, 2016, 374(3): 211-222.
- [3] Huang Y, Lin L, Yang QL, et al. The relationship between preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognosis in patients with colon cancer [J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2016, 13(7): 923-924. [黄媛, 林莉, 杨倩琳, 等. 结肠癌患者术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7): 923-924.]
- [4] O'Keefe, Stephen JD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(12): 691-706.
- [5] Yang J, Xu H, Guo X, et al. Pretreatment inflammatory indexes as prognostic predictors for survival in colorectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3044.
- [6] Afrin S, Giampieri F, Gasparrini M, et al. Chemopreventive

and therapeutic effects of edible berries: a focus on colon cancer prevention and treatment[J]. Molecules, 2016, 21(2): 169.

- [7] Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin [J]. Oncogene, 2016, 29(4): 482-491.
- [8] Feng J, Jia XW, Dong J, et al. Diagnostic value evaluation of carcinoembryonic antigen and ferritin for sigmoid colon cancer [J]. Marker Immunoassay and Clinical, 2018, 138(4): 12-15, 25. [冯杰, 贾兴旺, 董矜, 等. 癌胚抗原和铁蛋白对乙状结肠癌的诊断价值评估 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 138(4): 12-15, 25.]
- [9] Gu J, Wang JP, Sun Y, et al. Chinese criteria for diagnosis and treatment of colorectal cancer (2017 edition)[J]. Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition), 2018, 12(1): 3-23. [顾晋, 汪建平, 孙燕, 等. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(1): 3-23.]
- [10] Muro K. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer-Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum(JSCCR) Guidelines 2016 for treatment of colorectal cancer[J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2017, 114(7): 1217-1223.
- [11] Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(3): 411-419.
- [12] Yue B, Qiu S, Zhao S, et al. LncRNA-ATB mediated E-cadherin repression promotes the progression of colon cancer and predicts poor prognosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(3): 595-603.
- [13] Hao WB, Xiang FF, Liu QL. Progress of myelogenous suppressor cells in tumor microenvironment [J]. Journal of Immunology, 2017, 42(8): 729-732. [郝文斌, 相芬芬, 刘巧丽. 髓源抑制细胞在肿瘤微环境中的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2017, 42(8): 729-732.]
- [14] Hou P, Zhang JR. Preoperative peripheral blood NLR, dNLR, PLR and LMR were used to predict the prognosis of patients with obstructive left colon cancer [J]. Journal of Fujian Medical University, 2018, 23 (6): 1012-1019. [侯平, 张俊榕. 应用术前外周血NLR, dNLR, PLR及LMR预测梗阻性左半结肠癌患者预后 [J]. 福建医科大学学报, 2018, 23(6): 1012-1019.]
- [15] Chen JJ, Chen JM, Sun Q. Clinical significance of multi-tumor marker protein chip detection system in the diagnosis of rectal colon cancer [J]. Modern Immunology, 2016, 36(4): 319-322. [陈静静, 陈建民, 孙泉. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在直肠癌诊断中的临床意义 [J]. 现代免疫学, 2016, 36(4): 319-322.]
- [16] Merika EE, Saif MW, Katz AA, et al. Colon cancer vaccines: an update[J]. Vivo, 2016, 24(5): 607.
- [17] Warschkow R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 554.