

纤维蛋白原联合中性粒细胞与淋巴细胞比值 对前列腺癌的预后价值*

赵亚伟¹ 马旺¹ 马柳疆¹ 李志坤¹ 李前跃¹ 汤磊¹

[摘要] 目的:探讨术前纤维蛋白原(FIB)联合中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)形成的 FIB-NLR 评分系统对前列腺癌(PCa)的预后价值。方法:回顾性分析新疆生产建设兵团医院泌尿外科 2012 年 1 月 1 日—2022 年 1 月 1 日收治的 210 例经前列腺穿刺活检及前列腺根治性切除术后病理首次确诊为 PCa 患者的临床病例资料。用受试者工作特征曲线(ROC)确定 NLR 与 FIB 区分组织分级的最佳截断值分别为 2.24 g/L 和 3.88 g/L,并对 FIB-NLR 评分值进行分组,分别计为 FIB-NLR 0、1、2 分。用 χ^2 检验分析 FIB-NLR 评分与 PCa 患者的临床病理特征间的关系。通过 Kaplan-Meier 法进行生存分析,建立单因素及多因素 Cox 比例风险模型,探讨影响 PCa 预后的危险因素和独立危险因素。结果:根据 ROC 曲线最佳截点分组为 FIB-NLR 0 分组:FIB \leq 3.88 g/L 且 NLR \leq 2.24;FIB-NLR 1 分组:FIB $>$ 3.88 g/L 或 NLR $>$ 2.24;FIB-NLR 2 分组:FIB $>$ 3.88 g/L 且 NLR $>$ 2.24。FIB-NLR 0 分 95 例(47.5%)、FIB-NLR 1 分 53 例(26.5%)、FIB-NLR 2 分 52 例(26.0%);FIB-NLR 0、1、2 分患者的 5 年生存期分别为 91.88%、87.15%、59.72%,5 年无疾病进展生存期分别为 87.83%、77.18%、43.95%,差异均有统计学意义($P<0.001$)。PCa 患者术前不同 FIB-NLR 评分肿瘤病理分期、Gleason 评分、危险程度分级、术前 tPSA 差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析结果表示 FIB-NLR 评分、FIB 浓度、NLR 值、肿瘤病理分期、Gleason 评分、术前 tPSA 浓度是影响 PCa 患者总生存期与无病生存期的危险因素;多因素分析结果表明 FIB-NLR 评分是 PCa 患者的独立预后因子。结论:FIB-NLR 评分对预测 PCa 患者预后有一定的价值。

[关键词] 前列腺癌;纤维蛋白原;中性粒细胞与淋巴细胞比值;FIB-NLR 评分;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.12.006

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Prognostic value of combined fibrinogen concentration and neutrophil-to-lymphocyte ratio in prostate cancer

ZHAO Yawei MA Wang MA Liujiang LI Zhikun LI Qianyue TANG Lei

(Department of Urology Surgery, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Urumqi, 830002, China)

Corresponding author: TANG Lei, E-mail: 57732092@qq.com

Abstract Objective: To investigate the prognostic value of fibrinogen (FIB)-neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) scoring system formed by FIB level combined with NLR in prostate cancer (PCa). **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 210 patients with PCa diagnosed by prostate biopsy and postoperative pathology in the Department of Urology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital from January 1st, 2012 to January 1st, 2022. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the optimal cut-off values of NLR and FIB to differentiate tissue grading, and optimal cut-off values were 2.24 and 3.88 g/L, respectively. FIB-NLR scores were divided into three groups, which were 0, 1 and 2 FIB-NLR scores. Chi-square test was used to analyze the relationship between FIB-NLR score and clinical pathological features of patients with PCa. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and log rank method was used for difference type test. Univariate and multivariate Cox proportional hazard models were established to explore the risk factors and independent risk factors affecting the prognosis of PCa. **Results:** According to the results of ROC curve, FIB-NLR 0 score group included FIB \leq 3.88 g/L and NLR \leq 2.24; FIB-NLR 1 group: FIB $>$ 3.88 g/L or NLR $>$ 2.24; FIB-NLR 2 group: FIB $>$ 3.88 g/L and NLR $>$ 2.24. There were 95 cases (47.5%) with FIB-NLR 0, 53 cases (26.5%) with FIB-NLR 1 and 52 cases (26.0%) with FIB-NLR 2. The 5-year survival time of patients with FIB-NLR 0, 1, 2 points were 91.88%, 87.15%, 59.72%, respectively, and the 5-year progression free survival time were 87.83%, 77.18%, 43.95%, respectively ($P<0.001$). There were significant differences in tumor patho-

*基金项目:兵团财政科技计划项目(No:2021AB036);兵团医院科技计划项目(No:2021008)

¹新疆生产建设兵团医院 石河子大学第二附属医院泌尿外科(乌鲁木齐,830002)

通信作者:汤磊,E-mail:57732092@qq.com

logical stage, Gleason score, risk grade and TPSA ($P < 0.05$) among different FIB-NLR score groups. Univariate analysis showed that FIB-NLR score, FIB concentration, NLR value, tumor pathological stage, Gleason score and preoperative TPSA concentration were risk factors for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of PCa patients ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that FIB-NLR score was an independent prognostic factor.

Conclusion: Preoperative FIB-NLR score can be used as a useful index to predict the prognosis of patients with PCa.

Key words prostate cancer; fibrinogen; neutrophil lymphocyte ratio; FIB-NLR score; prognosis

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性常见的泌尿系恶性肿瘤之一,欧美国家发病率第 1,其死亡率仅次于肺癌^[1-2]。在中国,近年 PCa 发病率、死亡率持续上升,现已成泌尿男性生殖系恶性肿瘤第 1 位^[2]。肿瘤生物学研究认为恶性肿瘤的发生、发展、预后与多种因素相关,其中免疫、凝血及炎症反应在肿瘤进展及预后方面具有重要的作用^[3-4]。相关研究表明纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平升高、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)分别与多种恶性肿瘤的进展和不良预后密切相关^[5-6],NLR 与 FIB 组合成 FIB-NLR 指标与多种肿瘤的预后存在密切的联系^[7-8]。本研究通过对 PCa 患者术前 FIB 与 NLR 检测,结合临床资料,探讨术前 FIB-NLR 评分在 PCa 判断预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集并分析 2012 年 1 月 1 日—2022 年 1 月 1 日本院收治的 210 例前列腺穿刺活检病理及 PCa 根治性切除术后病理确诊为 PCa 患者的临床病历资料。包括年龄、吸烟史、合并疾病(高血压、糖尿病)、BMI、前列腺体积、术前血浆 tPSA、中性粒细胞与淋巴细胞计数、血浆纤维蛋白浓度、2002 年 AJCC 的 TNM 分期、D'Amico PCa 危险度分类、病理分期分级、FIB-NLR 分组、术后是否行辅助治疗及随访等资料。其中 200 例资料完整患者进行随访,随访率为 92.5%,中位随访时间为 56 个月,平均随访时间为 55.4 个月。

1.2 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件处理数据。建立 ROC 曲线并计算最佳截断值对患者进行分组。计量资料采用 $\bar{X} \pm S$,计数资料采用例(%)表示。通过 Kaplan-Meier 进行生存分析,组间比较采用 Log-rank 检验。建立单因素及多因素 Cox 比例风险模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FIB 和 NLR 最佳截断点确定

NLR 区分组织分级的最佳截断点为 2.24,此时曲线下面积为 0.695(图 1)。FIB 区分组织分级的最佳截断点为 3.88 g/L,此时曲线下面积为 0.645(图 2)。FIB ≥ 3.88 g/L 者 75 例,占 37.5%;

FIB < 3.88 g/L 者 125 例,占 62.5%;NLR ≥ 2.24 者 77 例,占比 38.5%;NLR < 2.24 者 123 例,占比 61.5%。

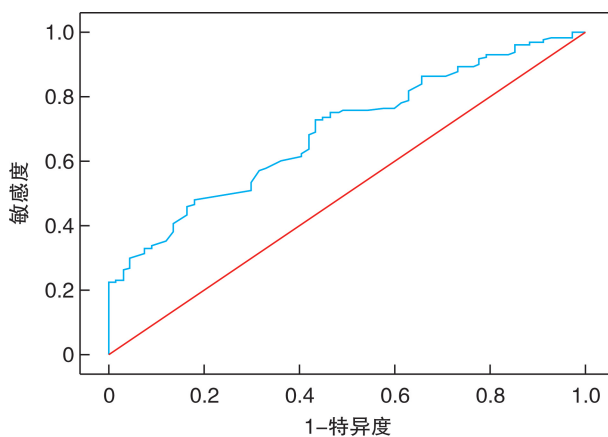


图 1 NLR 区分 PCa 组织分级的 ROC 曲线

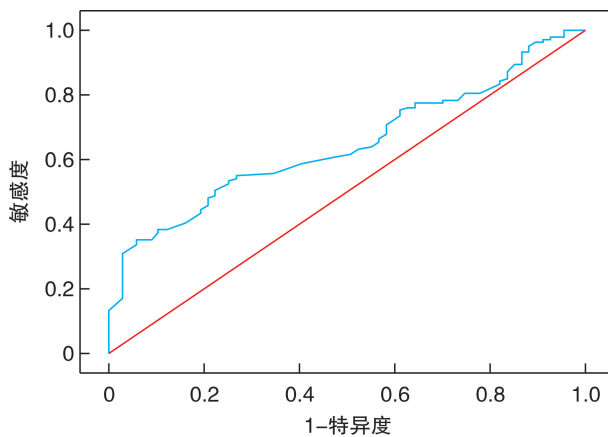


图 2 FIB 区分 PCa 组织分级的 ROC 曲线

2.2 术前 FIB-NLR 评分与 PCa 患者临床病理特征和临床资料之间的相关性

分别按照上述 ROC 曲线的 NLR 与 FIB 区分组织分级的最佳截断值对患者进行分组。即低 FIB 组血浆 FIB ≤ 3.88 g/L,高 FIB 组 > 3.88 g/L。低 NLR 组 NLR ≤ 2.24 ,高 NLR 组 > 2.24 。FIB-NLR 0 分组:FIB ≤ 3.88 g/L 且 NLR ≤ 2.24 ;FIB-NLR 1 分组:FIB > 3.88 g/L 或 NLR > 2.24 ;FIB-NLR 2 分组:FIB > 3.88 g/L 且 NLR > 2.24 。PCa 患者 FIB-NLR 不同评分组的 tPSA ($P < 0.001$)、危险程度分级 ($P < 0.001$)、Gleason 评分 ($P <$

0.001)、病理分期($P < 0.001$)差异有统计学意义;年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、前列腺体积、BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 术前 FIB-NLR 评分与 PCa 患者的生存分析

FIB-NLR 0、1、2 分 PCa 患者的 5 年生存率分别为 91.88%、87.15%、59.72%,差异有统计学意义($P < 0.001$,图 3)。FIB-NLR 0、1、2 分 PCa 患者的无病生存期(disease-free survival,DFS)分别为 87.83%、77.18%和 43.95%,差异有统计学意

义($P < 0.001$,图 4)。

2.4 单因素和多因素 Cox 分析

单因素分析结果显示,肿瘤病理分期、NLR 值、FIB、tPSA、Gleason 评分以及 FIB-NLR 是影响 PCa 患者总生存期(overall survival, OS)与 DFS 的危险因素,其他因素与 PCa 患者的预后无关,见表 2。

多因素分析结果显示,FIB-NLR 评分、病理分期是影响 PCa 患者预后的独立危险因子,见表 3。

表 1 FIB-NLR 与 PCa 患者临床病理特征和临床资料之间的相关性

例(%)

项目	FIB-NLR 评分			χ^2	P
	0 分	1 分	2 分		
年龄				1.39	0.531
<65 岁	25(26.3)	11(20.8)	9(17.3)		
≥65 岁	70(73.7)	42(79.2)	43(83.7)		
BMI				4.58	0.118
<24 kg/m ²	52(54.7)	36(67.9)	26(50.0)		
≥24 kg/m ²	43(45.3)	17(32.1)	26(50.0)		
前列腺体积				6.71	0.152
<30 mL	29(30.5)	13(24.5)	9(17.3)		
30~50 mL	40(42.1)	34(58.5)	31(59.6)		
>50 mL	26(27.4)	9(17.0)	12(23.1)		
高血压史				1.129	0.569
有	50(52.7)	30(56.6)	29(55.8)		
无	45(47.3)	23(43.4)	23(44.2)		
糖尿病史				0.369	0.831
有	52(54.7)	33(62.3)	27(51.9)		
无	43(45.3)	20(37.7)	25(48.1)		
吸烟史				0.112	0.946
有	50(52.6)	19(35.9)	23(44.2)		
无	45(47.4)	34(64.1)	29(55.8)		
术前 tPSA				27.986	<0.001
<10 ng/mL	54(56.8)	17(32.1)	11(21.2)		
10~20 ng/mL	33(34.7)	26(49.1)	22(42.3)		
>20 ng/mL	8(8.4)	10(18.9)	19(36.5)		
Gleason 评分				26.624	<0.001
<7 分	14(14.7)	4(7.5)	0(0)		
7 分	74(77.9)	36(67.9)	32(61.5)		
>7 分	7(7.4)	13(24.5)	20(38.5)		
病理分期				50.416	<0.001
≤T _{2c} (I、II)	85(89.5)	35(66.0)	17(32.7)		
>T _{2c} (III、IV)	10(10.5)	18(34.0)	35(67.3)		
危险程度分级				38.858	<0.001
低	43(45.3)	22(41.5)	6(11.5)		
中	44(46.3)	21(39.6)	20(38.5)		
高	8(8.4)	10(18.9)	26(50.0)		
辅助治疗				50.416	<0.001
否	85(89.5)	35(66.0)	17(32.7)		
是	10(10.5)	18(34.0)	35(67.3)		

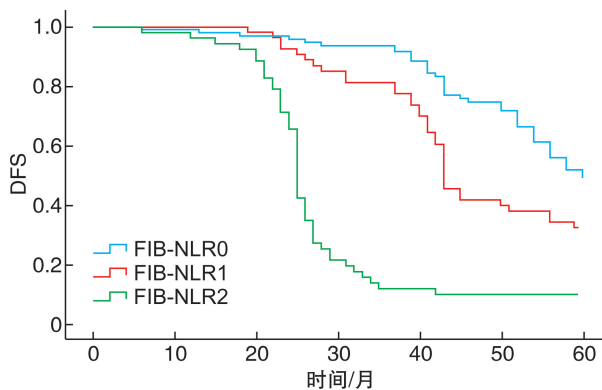


图 3 PCa 患者 FIB-NLR 0、1、2 分的 DFS 生存曲线

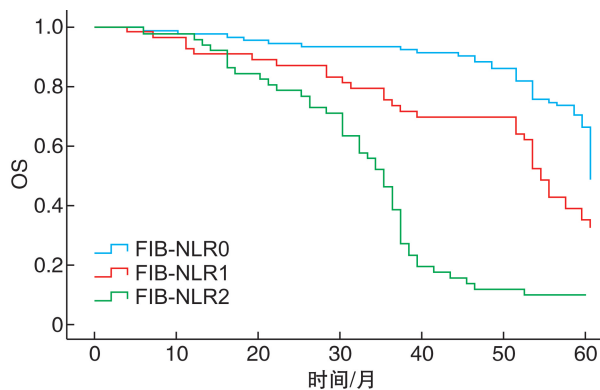


图 4 PCa 患者 FIB-NLR 0、1、2 分的 OS 生存曲线

表 2 影响 PCa 患者预后的单因素 Cox 回归分析

变量	DFS			OS		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
年龄	0.143	1.385	0.885~2.145	0.173	1.362	0.873~2.144
BMI	0.883	1.025	0.726~1.47	0.843	1.036	0.735~1.464
前列腺体积	0.485	0.918	0.725~1.167	0.505	0.923	0.729~1.168
高血压史	0.085	1.373	0.955~1.974	0.083	1.375	0.957~1.984
糖尿病史	0.408	1.201	0.777~1.855	0.462	1.176	0.762~1.83
吸烟史	0.435	0.834	0.527~1.317	0.424	0.833	0.525~1.312
术前 tPSA	<0.001	1.778	1.417~2.227	<0.001	1.728	1.382~2.167
Gleason 评分	0.001	1.703	1.235~2.347	0.002	1.672	1.214~2.315
病理分期	0.000	2.335	1.639~3.328	<0.001	2.137	1.499~3.046
危险程度分级	<0.001	1.896	1.494~2.405	<0.001	1.729	1.365~2.186
FIB-NLR 评分	<0.001	2.468	1.975~3.086	<0.001	2.327	1.872~2.894
淋巴细胞	0.124	0.603	0.313~1.152	0.231	1.263	0.863~1.844
中性粒细胞	0.195	1.287	0.878~1.886	0.063	0.537	0.281~1.028
FIB	<0.001	3.026	2.139~4.218	<0.001	2.814	1.989~3.982
NLR 值	<0.001	3.092	2.182~4.382	<0.001	3.317	2.334~4.715

表 3 影响 PCa 患者预后的多因素 Cox 回归分析

变量	DFS			OS		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
tPSA	0.115	1.263	0.945~1.679	0.079	1.301	0.98~1.744
Gleason 评分	0.777	0.948	0.662~1.365	0.787	1.053	0.732~1.514
病理分期	<0.001	2.073	1.685~2.687	<0.001	1.996	1.634~2.563
危险程度分级	0.058	1.376	0.993~1.908	0.328	1.183	0.846~1.654
FIB-NLR 评分	<0.001	2.237	1.753~2.852	<0.001	2.112	1.658~2.685

3 讨论

PCa 是老年男性常见的恶性肿瘤之一,在西方国家其病死率已跃居第 2 位。在中国 PCa 发病率不高,远低于欧美国家,但是近年来 PCa 发病率、死亡率有持续上升趋势。肿瘤生物学研究认为恶性肿瘤的发生、发展、预后与多种因素相关,其中免疫、凝血及炎症反应在肿瘤进展及预后方面具有重要的作用。

研究表明 FIB 与多种恶性肿瘤的预后具有相关性,FIB 越高,肿瘤的预后越差^[9-10]。国内研究发现血浆 FIB 水平与 PCa 患者的 Gleason 评分、血浆

tPSA 及 CT 分期改变呈正相关^[11]。本研究通过 Cox 回归分析发现 FIB 是 PCa 患者预后的危险因素,与相关报道一致。

术前 NLR 可以作为一种炎症反应评价指标,是许多恶性肿瘤预后不良的独立危险因素^[12-13]。研究表明,NLR 对恶性肿瘤患者的预后具有一定的预测作用,比值越高,患者术后复发的可能性越高。术前 NLR 与 PCa 患者血清 PSA 水平、肿瘤侵犯范围、危险程度均呈正相关,高 NLR 水平与 PCa 患者的预后呈负相关。陈一鸣等^[14]研究表明,术前 NLR 能够判断经内分泌治疗的 PCa 患者预后

情况,是 PCa 患者出现早期去势抵抗的独立危险因素,并且 NLR 对于 PCa 早期去势抵抗预测具有较高的灵敏度。

有研究发现相比较于单独测定 FIB、NLR,联合测定 FIB-NLR 可以提高预测肿瘤恶性程度及预后的敏感性^[15],原因可能是结合了肿瘤炎症反应与机体凝血功能两个客观指标,降低了干扰性,提高了检测的准确性。Liu 等^[16]和 Takaaki 等^[17]研究发现,FIB-NLR 值越高,肿瘤浸润程度越深,肿瘤体积越大,淋巴结转移越多,是胃癌患者独立的预后因子,是预测胃癌进展及预后的可能潜在有用的血液指标。Kijima 等^[18]研究表明 FIB-NLR 评分有望成为晚期食管鳞癌患者疗效和预后的预测指标。

本研究提示 FIB-NLR 评分与 PCa 的术前血浆 tPSA 值、Gleason 评分、危险程度分级、肿瘤病理分期具有密切相关性;Cox 回归单因素分析发现术前血浆 tPSA 值、Gleason 评分、NLR、FIB、危险程度分级、肿瘤病理分期是 PCa 预后的危险因素;且多因素分析显示 FIB-NLR 评分是 PCa 患者 DFS 和 OS 的独立预后因子。Kaplan-Meier 生存分析显示 FIB-NLR 2 分组的术后 5 年生存时间明显少于 FIB-NLR 0 分、1 分组,说明 FIB-NLR 评分越高,PCa 患者预后越差。

综上,术前 FIB-NLR 评分对预测 PCa 患者预后有一定的价值。由于此次研究的样本量为单中心数据,存在一定的局限性,后续如果能联合多中心进行大样本的分析,可能会对临床提供更多的有效证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xie DD, Chen YH, Xu S, et al. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (13): 22076-22085.
- [2] Szor DJ, Roncon Dias A, Pereira MA, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117 (5): 851-857.
- [3] Wang H, Zhao J, Zhang M, et al. The combination of plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio (F-NLR) is a predictive factor in patients with resectable non small cell lung cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 4216-4224.
- [4] Kakehi Y, Sugimoto M, Taoka R. Evidenced-based clinical practice guideline for prostate cancer (summary: Japanese Urological Association, 2016 edition) [J]. *Int J Urol*, 2017, 24(9): 648-666.
- [5] Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries [J]. *Int J Urol*, 2018, 25 (6): 524-531.
- [6] Dirican N, Karakaya YA, Gunes S, et al. Association of intra-tumoral tumour-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(6): 789-796.
- [7] Liu X, Liu Z, Lin E, et al. A cumulative score based on preoperative fibrinogen and the neutrophil-lymphocyte ratio to predict outcomes in resectable gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3007-3014.
- [8] Kijima T, Arigami T, Uchikado Y, et al. Combined fibrinogen and neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(2): 193-199.
- [9] Lee S, Huh SJ, Oh SY, et al. Clinical significance of coagulation factors in operable colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4669-4674.
- [10] Liu Z, Guo H, Gao F, et al. Fibrinogen and D-dimer levels elevate in advanced hepatocellular carcinoma: High pretreatment fibrinogen levels predict poor outcomes [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(11): 1108-1117.
- [11] 冷区, 苏维, 李军, 等. 血浆纤维蛋白原水平与前列腺癌临床病理特征的关系研究 [J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2020, 14(1): 12-15.
- [12] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophillymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(3): 170-176.
- [13] Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(2): 202-208.
- [14] 陈一鸣, 徐仁芳, 许贤林, 等. 血小板淋巴细胞比和中性粒细胞淋巴细胞比对前列腺癌内分泌治疗后早期去势抵抗预测价值的研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(2): 110-114.
- [15] 张鹏举, 袁静, 耿彪, 等. 术前 NLR、PLR 及 RDW 预测前列腺癌患者术后复发转移的价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(6): 1047-1051.
- [16] Liu X, Liu Z, Lin E, et al. A cumulative score based on preoperative fibrinogen and the neutrophil-lymphocyte ratio to predict outcomes in resectable gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3007-3014.
- [17] Arigami T, Uenosono Y, Matsushita D, et al. Combined fibrinogen concentration and neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2): 1537-1544.
- [18] Kijima T, Arigami T, Uchikado Y, et al. Combined fibrinogen and neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(2): 193-199.

(收稿日期: 2022-07-08)