

肿瘤

中性粒淋巴细胞比值与血小板淋巴细胞比值对腹腔镜膀胱癌根治术后肌层浸润性膀胱癌患者预后的预测价值

周佳维¹ 汪雄¹ 沈德贇¹ 葛庆宇¹ 刘志¹ 陶陶¹ 肖峻¹

【摘要】 目的:探讨术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)对行腹腔镜下膀胱癌根治术(LRC)的肌层浸润性膀胱癌(MIBC)患者预后的预测价值。方法:分析 2016—2019 年在我院行 LRC 的 118 例 MIBC 患者的临床资料,根据术前外周血 NLR、PLR 分为高 NLR 组($NLR \geq 2.33$, 58 例)与低 NLR 组($NLR < 2.33$, 60 例)、高 PLR 组($PLR \geq 115.00$, 59 例)与低 PLR 组($PLR < 115.00$, 59 例)。采用 Kaplan-Meier、log-rank 法单因素分析各临床病理特点对患者的生存预后的影响,并比较各组生存曲线差异,Cox 多因素回归分析影响 MIBC 患者预后的危险因素。结果:高 NLR、PLR 与 T 分期及淋巴结转移相关,高 PLR 还与肿瘤体积相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高 NLR、PLR 均能影响患者的 OS,高 NLR 还与患者 RFS 相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,多因素回归分析显示只有高 NLR 和 T 分期是影响患者 OS 和 RFS 的独立危险因素。结论:术前高 NLR、PLR 与行 LRC 的 MIBC 患者的不良预后相关,可作为 MIBC 患者预后的预测指标。

【关键词】 中性粒淋巴细胞比值;血小板淋巴细胞比值;膀胱癌;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.02.006

[中图分类号] R737.14 [文献标志码] A

Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with muscular-invasive bladder cancer undergoing laparoscopic radical cystectomy

ZHOU Jiawei WANG Xiong SHEN Deyun GE Qingyu

LIU Zhi TAO Tao XIAO Jun

(Department of Urology, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230001, China)

Corresponding author: XIAO Jun, E-mail: xjdoctor@126.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in the prognosis of muscle-invasive bladder cancer (MIBC) following laparoscopic radical cystectomy (LRC). **Methods:** We retrospectively analyzed 118 MIBC patients who underwent LRC in the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University from 2016 to 2019. The patients were divided into four groups, i. e. high NLR ($NLR \geq 2.33$, 58 cases) and low NLR ($NLR < 2.33$, 60 cases), high PLR ($PLR \geq 115.00$, 59 cases) and low PLR ($PLR < 115.00$, 59 cases). Kaplan-Meier and log-rank methods were used to analyze the impact of each clinicopathological feature on the survival and prognosis of patients. Differences in survival curves of each group were also compared. Cox multivariate regression analysis was used to analyze the risk factors that affect the prognosis of MIBC patients. **Results:** High NLR and high PLR were significantly associated with pT stage and lymph node metastasis of bladder cancer ($P < 0.05$), and high PLR was also significantly associated with tumor volume ($P < 0.05$). Both high NLR and PLR showed significant impact on the patients' OS ($P < 0.05$), and high NLR was also significantly associated with the patients' RFS ($P < 0.05$). In addition, multivariate regression analysis revealed that high NLR and pT stage were independent risk factors for patients' OS and RFS. **Conclusion:** Preoperative high NLR and high PLR are related to the poor prognosis of MIBC patients undergoing LRC, so they can be used as prognostic predictors in MIBC patients treated with LRC.

Key words neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; bladder cancer; prognosis

膀胱癌是泌尿系统较常见的恶性肿瘤之一,其病理类型以尿路上皮癌为主,大多数为非肌层浸润

¹安徽医科大学附属安徽省立医院泌尿外科(合肥,230001)
通信作者:肖峻,E-mail:xjdoctor@126.com

性膀胱癌,但仍有20%~40%会出现或进展为肌层浸润性癌,后者恶性程度较高,且易发生早期转移^[1-2]。根治性膀胱癌切除术是治疗肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer, MIBC)的标准方法,目前主要有传统的开放性根治性膀胱切除术(open radical cystectomy, ORC)、腹腔镜下根治性膀胱切除术(laparoscopic radical cystectomy, LRC)、机器人辅助根治性膀胱切除术(robot-assisted radical cystectomy, RARC)这3种主要手术方式。LRC与ORC相比,能有效减少术中出血及损伤,使患者术后恢复加快,术后总并发症明显下降,虽然RARC能进一步降低术中出血量及手术并发症发生率,但与LRC相比无明显差异,且住院费用明显提高^[3]。目前国内非转移性MIBC手术方式绝大部分为LRC,虽与ORC相比存在一定的优势,但其预后仍差,术后5年生存率仅为50%左右。因此,寻找可以独立预测这类患者生存风险的影响因子,筛选出从LRC中更能获益的患者,同时对进展高危患者进行密切随访并采取个体化治疗有重大临床意义。近几年来,已有大量的研究报道了炎症与肿瘤的预后相关,尤其是炎症细胞相关指标中性粒淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)已用于评估癌症复发和生存率^[4]。目前关于血液学指标NLR、PLR与MIBC患者行LRC后的预后关系研究报道较少。本研究旨在探讨血液学炎症指标(NLR、PLR)对MIBC患者行LRC后的预后预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年1月—2019年12月在我院行LRC的118例MIBC患者的临床资料。纳入标准:①术后病理确诊为高级别浸润性尿路上皮癌;②所有患者相关病例资料和随访资料完整;③术前1周完成血常规检查,且结果正常,无全身感染征象或者其他可引起血常规异常的情况。排除标准:①合并有影响患者术后正常恢复的严重疾病,如慢阻肺、心力衰竭、尿毒症等;②具有自身免疫性疾病,合并其他恶性肿瘤病史者;③围手术期出现影响患者生存的较为严重的并发症者;④术前接受放疗等其他相关治疗者。

1.2 研究方法

收集患者的临床病例资料,包括基本信息如性别、年龄、BMI、肿瘤家族史;术前1周血常规检测相关指标如白细胞计数、淋巴细胞计数等;术后病理特点如肿瘤大小、肿瘤数目、病理T分期、有无淋巴结转移;对患者的术后无复发生存时间(RFS)和总生存时间(OS)进行随访,均以接受手术治疗

时间为起点,肿瘤复发和患者死亡为终点,随访时间为2016年1月—2021年5月。随访主要通过门诊随访或者电话随访获得,若患者肿瘤复发,则记录复发时间;若患者已死亡,则记录死亡时间。

1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier法计算生存率。生存率的比较采用log-rank检验。采用log-rank单因素分析和Cox多因素回归分析影响预后的危险因素,并绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

本研究共纳入118例MIBC患者,随访时间3~65个月,平均28.34个月,其中复发患者51例(43.2%),死亡患者45例(38.1%)。根据术前NLR与PLR中位数将118例患者分为高NLR组58例,低NLR组60例,高PLR组59例,低PLR组59例。

2.2 各组临床病例资料的比较

各组患者临床病例资料的比较见表1,结果显示术前高NLR与患者的病理分期、局部淋巴结侵犯密切相关($P < 0.05$),而与患者年龄、性别、是否吸烟、肿瘤多发、肿瘤大小无明显相关性($P > 0.05$);术前高PLR与患者的肿瘤大小、病理分期、局部淋巴结侵犯密切相关($P < 0.05$),而与患者年龄、性别、是否吸烟、肿瘤多发无明显相关性($P > 0.05$)。

2.3 术前NLR、PLR对膀胱癌生存率影响

截止到随访结束,NLR < 2.33 组的患者总生存率显著高于NLR ≥ 2.33 组,分别是75.9%和48.3%(图1a),差异有统计学意义($P < 0.05$);NLR < 2.33 组的患者无复发生存率显著高于NLR ≥ 2.33 组,分别是70.7%和43.3%(图1b),差异有统计学意义($P < 0.05$)。PLR < 115.00 组的患者总生存率显著高于PLR ≥ 115.00 组,分别是69.5%和54.2%(图1c),差异有统计学意义($P < 0.05$);PLR < 115.00 组与PLR ≥ 115.00 组的无复发生存率分别为61.0%和52.5%(图1d),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

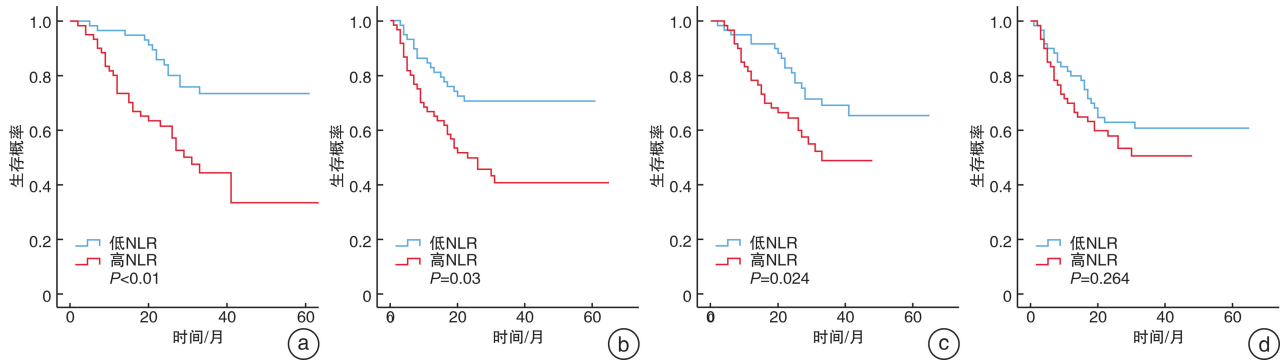
2.4 影响MIBC患者预后的Cox多因素分析

log-rank单因素分析显示吸烟史、病理T分期、淋巴结转移、NLR ≥ 2.33 、PLR ≥ 115.00 是影响MIBC患者膀胱癌根治术后RFS和OS的危险因素。将这些指标引入Cox风险比例模型,只有NLR ≥ 2.33 ,病理T分期是影响患者RFS和OS的独立危险因素。见表2。

表 1 NLR、PLR 与膀胱肿瘤患者的临床病例资料

例(%), $\bar{X} \pm S$

危险因素	例数	NLR			PLR		
		NLR<2.33 (n=58)	NLR≥2.33 (n=60)	P 值	PLR<115.00 (n=59)	PLR≥115.00 (n=59)	P 值
年龄/岁		66.2±11.6	67.7±10.4	0.481	66.2±11.4	67.7±10.5	0.462
BMI		23.1±3.8	22.3±3.4	0.234	22.9±3.0	22.5±4.1	0.491
性别							
男	104	50(86.2)	54(90.0)	0.524	53(89.9)	51(86.4)	0.569
女	14	8(13.8)	6(10.0)		6(10.1)	8(13.6)	
吸烟							
是	75	36(62.1)	39(65.0)	0.741	40(67.8)	35(59.3)	0.339
否	43	22(37.9)	21(35.0)		19(32.2)	24(40.7)	
肿瘤单、多发							
单发	89	40(69.0)	49(81.7)	0.109	42(71.1)	47(79.7)	0.285
多发	29	18(31.0)	11(18.3)		17(28.9)	12(20.3)	
肿瘤大小							
<3 cm	48	25(43.1)	23(38.3)	0.598	30(50.8)	18(30.5)	0.025
≥3 cm	70	33(56.9)	37(61.7)		29(49.2)	41(69.5)	
病理 T 分期							
T ₂	89	49(84.5)	40(66.7)	0.025	50(84.7)	39(66.1)	0.019
T ₃ ~T ₄	29	9(15.5)	20(33.3)		9(15.3)	20(33.9)	
淋巴结							
阳性	21	5(8.6)	16(26.7)	0.010	6(10.2)	15(25.4)	0.030
阴性	97	53(91.4)	44(73.3)		53(89.8)	44(74.6)	



a: 高 NLR 组与低 NLR 组的总生存率比较; b: 高 NLR 组与低 NLR 组的无复发生存率比较; c: 高 PLR 组与低 PLR 组的总生存率比较; d: 高 PLR 组与低 PLR 组的无复发生存率比较。

图 1 术前不同 NLR、PLR 的 MIBC 患者术后总生存率和无复发生存率的比较

表 2 Cox 多因素分析

变量	OS			RFS		
	95%可信区间	风险比	P 值	95%可信区间	风险比	P 值
吸烟	0.312~1.078	0.580	0.086	0.332~1.043	0.589	0.069
病理 T 分期	1.585~6.046	3.096	0.001	1.363~4.815	2.562	0.003
淋巴结转移	0.828~3.576	1.721	0.146	0.957~3.830	1.915	0.066
NLR	1.079~4.811	2.278	0.031	1.079~4.138	2.113	0.029
PLR	0.534~2.173	1.077	0.836	0.412~1.447	0.772	0.419

3 讨论

对于无远处转移,局部可切除的 MIBC 行根治

性膀胱切除术和盆腔淋巴结清扫能有效提高患者的生存率,避免了局部复发和远处转移。LRC 较

传统 ORC 虽然手术时间较长,对手术者技术要求较高,但能有效减少术中出血,减少患者住院时间及并发症的发生,有利于患者恢复^[5]。我国大部分三甲医院基本能熟练开展 LRC,已成为治疗 MIBC 的标准术式。然而,基于 LRC 的 MIBC 患者预后分析笔者尚未见到。临床上主要依据膀胱肿瘤的病理分期和分级、有无局部淋巴结转移等评估患者的预后,而很少考虑宿主全身炎症反应对患者预后的影响。早在 20 年前就有研究揭示了膀胱肿瘤的发生与长期的慢性炎症相关,而长期服用非甾体类抗炎药可降低膀胱癌的发生率^[6]。近年来,机体全身系统炎症反应与肿瘤增生进展成为研究热点,越来越多的证据显示全身性的炎症反应参与到癌症的进展中,炎症反应能够在各个阶段促进肿瘤的发生、发展,显著增强肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和抗凋亡的能力^[7-8]。因此全身性炎症反应指标用来预测肿瘤患者术后的复发与进展是有一定的临床意义。

作为全身系统性炎症指标,NLR、PLR 用于肿瘤预后研究已大量被报道,现已证明 NLR、PLR 均是肝癌、宫颈癌等多种肿瘤预后的危险因素^[9-10]。本研究发现高水平的 NLR、PLR 与患者的 T 分期及淋巴结转移相关,是影响患者 OS 的危险因素。我们的研究还发现高 NLR 还与患者 RFS 相关,高 PLR 还与肿瘤体积相关。此外,多因素回归分析显示只有高水平的 NLR 和病理 T 分期是影响患者 OS 和 RFS 的独立危险因素。越来越多的研究证明肿瘤相关中性粒细胞(TAN)在肿瘤生物学中起着重要作用。根据激活途径的不同,TAN 可分为 N1(抗肿瘤型)和 N2(促肿瘤型),在肿瘤组织中的 TAN2 可分泌血管生成因子、趋化因子、细胞因子和活性氧,促进肿瘤的发展^[11]。膀胱肿瘤细胞可以产生粒细胞集落刺激因子,持续刺激身体产生中性粒细胞,后者可以通过释放弹性蛋白酶、分解组织蛋白和破坏细胞外基质促进新毛细血管的形成,从而加速肿瘤细胞的生长和转移^[12]。因此肿瘤患者中性粒细胞的增加与肿瘤的进展密切相关。有效的抗肿瘤免疫反应需要免疫系统中所有淋巴成分的存在、激活和共同刺激,其中包括 CD8⁺ T 细胞、B 细胞和固有淋巴细胞^[13]。目前的免疫研究表明,参与体内细胞免疫和体液免疫的是机体的免疫核心淋巴细胞^[14]。当肿瘤组织中的淋巴细胞数量减少时,局部免疫功能降低,从而为肿瘤生长提供免疫受损的环境,肿瘤微环境中的各种复杂的成分也会抑制淋巴细胞的分化、成熟,导致淋巴细胞功能丧失和耗竭^[15]。血小板可影响肿瘤细胞的生长和转移,其主要机制是血小板可以包裹进入循环系统的肿瘤细胞,降低其免疫原性从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视和免疫清除,然后帮助肿瘤扩

散^[16]。随着肿瘤的进一步侵袭、浸润及转移,机体的免疫功能受到明显抑制,淋巴细胞在肿瘤早期表现为增殖,而在肿瘤进展后期则受到明显抑制,导致其分化成熟障碍,从而数量减少。而随着肿瘤的恶性进展,大量的癌细胞浸润,表现为更强的炎症反应,中性粒细胞因此会随之增多。随着肿瘤分期更晚、淋巴结转移的出现,NLR、PLR 值则更高,患者预后更差。Celik 等^[17]研究表明,在癌灶最大直径>3 cm 的膀胱癌患者中,不同分期肿瘤患者中 NLR 的水平不同,检测术前 NLR 水平有助于对肿瘤分期的判断。Wang 等^[18]研究发现术前高 NLR、PLR 均与膀胱癌患者的低 OS 和低癌症特异性生存率(CSS)相关,但与 NLR 相比,PLR 是膀胱癌根治性膀胱切除术患者 OS 和 CSS 的一个更好的预后因素。Zhang 等^[19]回顾性分析了 202 例接受膀胱癌根治术的 MIBC 患者的数据,发现病理分期晚、淋巴结阳性状态是影响 MIBC 患者无进展生存时间(PFS)和 OS 的危险因素,年龄、NLR 高、PLR 高是 OS 的唯一危险因素。高峰等^[20]报道了术前高水平的 NLR、PLR 与膀胱癌肿瘤病理分期、淋巴结转移相关,并均能影响患者的 3 年生存时间。

本研究与上述研究结果基本上是一致的,但是 PLR、NLR 作为反映全身系统炎症的指标,与其他指标综合分析可能更准确反映患者的预后。Kim 等^[21]报道了在纳入包括肿瘤特征、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、红细胞计数、血清肌酐水平、血小板计数、预后营养指数、PLR、NLR 等系统性炎症相关的因子进行 Cox 回归并建立诺模图,结果显示预测的准确率较理想。

总之,术前外周血参数 NLR 和 PLR 对行 LRC 的 MIBC 患者预后有一定的提示意义,术前高 NLR、PLR 水平与患者的不良预后相关。同时,外周血细胞计数是一种价格低廉、简便易行的术前检查,可作为 MIBC 患者行 LRC 的预后判断的补充性指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder Cancer: A Review[J]. JAMA, 2020, 324(19):1980-1991.
- [2] Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(1):25-41.
- [3] 姜帅, 许培榕, 项卓仪, 等. 机器人辅助腹腔镜、传统腹腔镜和开放手术 3 种膀胱癌根治性全膀胱切除加回肠膀胱术的围手术期疗效比较[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(1):1-6.
- [4] Zhang W, Wang R, Ma W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy [J]. Ann Transl

- Med,2019,7(18):431.
- [5] 李想. 腹腔镜与开放手术行膀胱癌根治性切除术的 Meta 分析[D]. 广西:广西医科大学,2015.
- [6] Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention[J]. *Br J Cancer*,2000,82(7):1364-1369.
- [7] Ma X, Aoki T, Tsuruyama T, et al. Definition of Prostaglandin E2-EP2 Signals in the Colon Tumor Microenvironment That Amplify Inflammation and Tumor Growth[J]. *Cancer Res*,2015,75(14):2822-2832.
- [8] Clatot F, Gouéran S, Mareschal S, et al. The gene expression profile of inflammatory, hypoxic and metabolic genes predicts the metastatic spread of human head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*,2014,50(3):200-207.
- [9] Zheng J, Cai J, Li H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments; a Meta-Analysis and Systematic Review[J]. *Cell Physiol Biochem*,2017,44(3):967-981.
- [10] 赵雅文,董頔,薛茜文,等. 术前外周血中 NLR、PLR、LMR 与早期宫颈癌患者预后的相关性研究[J]. *新疆医科大学学报*,2020,43(8):997-1003.
- [11] Song S, Chen H, Dou X, et al. The prognostic value of before treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2021.
- [12] Tang X, Cao Y, Liu J, et al. Diagnostic and Predictive Values of Inflammatory Factors in Pathology and Survival of Patients Undergoing Total Cystectomy[J]. *Mediators Inflamm*,2020,2020:9234067.
- [13] Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era [J]. *Cell Mol Immunol*,2021,18(4):842-859.
- [14] 毕海,覃子健,刘承,等. 淋巴细胞/单核细胞比值对根治性膀胱全切患者生存预后的预测价值[J]. *临床泌尿外科杂志*,2021,36(5):342-347.
- [15] Zhao Y, Shao Q, Peng G. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*,2020,17(1):27-35.
- [16] Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. *J Hematol Oncol*,2018,11(1):125.
- [17] Celik O, Akand M, Keskin MZ, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2016,20(4):652-656.
- [18] Wang R, Yan Y, Liu S, et al. Comparison of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy[J]. *Biomed Res Int*,2019,2019:3628384.
- [19] Zhang J, Zhou X, Ding H, et al. The prognostic value of routine preoperative blood parameters in muscle-invasive bladder cancer[J]. *BMC Urol*,2020,20(1):31.
- [20] 高峰,宋东奎,杨小明,等. 中性粒细胞淋巴细胞比值与血小板淋巴细胞比值对肌层浸润性膀胱癌根治术后的预后价值[J]. *中华实验外科杂志*,2019,36(7):1185-1188.
- [21] Kim M, Moon KC, Choi WS, et al. Prognostic value of systemic inflammatory responses in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma [J]. *World J Urol*,2015,33(10):1439-1457.

(收稿日期:2021-06-14)

(上接第 103 页)

- [13] Bozkurt IH, Yonguc T, Arslan B, et al. Minimally invasive surgical treatment for large impacted upper ureteral stones: Ureteroscopic lithotripsy or percutaneous nephrolithotomy? [J]. *Can Urol Assoc J*,2015,9(3-4):E122-E125.
- [14] Choi JD, Seo SI, Kwon J, et al. Laparoscopic Ureterolithotomy vs Ureteroscopic Lithotripsy for Large Ureteral Stones[J]. *JSLs*,2019,23(2):e2019.00008.
- [15] 鲁向阳,李文亮,李春明. 术前留置双 J 管时间对经输尿管软镜治疗肾结石的疗效影响[J]. *临床泌尿外科杂志*,2020,35(2):108-111.
- [16] Aboutaleb H, Omar M, Salem S, et al. Management of upper ureteral stones exceeding 15 mm in diameter; Shock wave lithotripsy versus semirigid ureteroscopy with holmium:yttrium-aluminum-garnet laser lithotripsy [J]. *SAGE Open Med*,2016,4:2050312116685180.
- [17] Gökçe Mİ, Akpınar Ç, Obaid K, et al. Comparison of retrograde ureterorenoscopy (URS) and percutaneous anterograde ureteroscopy for removal of impacted upper ureteral stones >10 mm in the elderly population [J]. *Int Braz J Urol*,2021,47(1):64-70.
- [18] 段志国,袁敬东,章传华,等. 经尿道负压鞘碎石取石治疗输尿管嵌顿性结石的疗效评价[J]. *临床泌尿外科杂志*,2021,36(6):478-480,484.

(收稿日期:2021-08-12)