

晚期非小细胞肺癌患者化疗前中性粒细胞计数与预后相关性研究*

龚 晶, 曲秀娟, 刘云鹏, 滕月娥, 张敬东, 赵明芳, 金 波, 于 萍, 石 晶(中国医科大学附属第一医院, 辽宁沈阳 110001)

【摘要】 目的 探讨晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者化疗前中性粒细胞水平与疾病预后的相关性。方法 回顾性分析不同病理生理特征患者化疗前中性粒细胞水平,并进行生存分析。结果 男性、Ⅲ期和吸烟患者化疗前中性粒细胞水平高于女性、Ⅳ期和不吸烟患者($P < 0.05$),不同体力状况评分、年龄及病理类型患者中性粒细胞水平无统计学差异($P > 0.05$)。化疗前中性粒细胞中位数为 $4.85 \times 10^9/L$,未超过及超过该值的患者总生存期(OS)中位数分别为 18.5、13.8 个月($P < 0.05$)。多因素分析结果显示中性粒细胞计数大于 $4.85 \times 10^9/L$ ($HR = 1.77$, $P < 0.05$)及美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 1 分($HR = 1.90$, $P < 0.05$)是预后不良因素。结论 化疗前中性粒细胞升高是晚期 NSCLC 一线化疗患者预后不良因素,监测中性粒细胞水平有利于疗效评估及预后判断。

【关键词】 非小细胞肺癌; 中性粒细胞; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.12.025 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)12-1537-03

随着新型化疗药物的出现和治疗方法的改善,非小细胞肺癌(NSCLC)治疗疗效有所提高,但总体疗效仍欠佳,患者总生存期仍为 4~15 个月^[1]。肿瘤分期及患者一般状态、性别、乳酸脱氢酶(LDH)水平、有无转移均为疾病预后的影响因素^[2]。大量研究显示肿瘤微环境炎症细胞在肿瘤发生发展过程中具有重要作用^[3-6],在肾癌^[7-9]和恶性黑色素瘤^[10-11]治疗前中性粒细胞升高提示预后不良,总生存期缩短。有研究证实肺癌初诊患者粒细胞水平增高为不良预后因素^[12]。本研究则分析了不同临床病理生理特征晚期 NSCLC 患者化疗前中性粒细胞水平对疾病的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 6 月至 2011 年 10 月于本院确诊的 NSCLC 患者,入选标准:病理学或细胞学证实为 NSCLC;年龄小于等于 75 岁;复发转移或局部晚期不宜手术治疗;确诊复发转移后未接受放疗;至少完成 2 个疗程化疗;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 0~1 分,共纳入患者 236 例,年龄 28~78 岁,男 150 例、女 86 例,其他病理生理特征见表 1。

1.2 方法 根据美国癌症联合会(AJCC)第 7 版肺癌分期标准进行分期。患者入院后于每个化疗周期前采集清晨空腹取静脉血检测中性粒细胞计数水平,参考区间为 $(2 \sim 7) \times 10^9/L$ 。在化疗前采集患者病理情况、ECOG 评分及吸烟状态信息。患者每 3 周接受 1 次化疗,可接受化疗 2~6 周期。通过门诊和电话随访 1~6 年,随访终点为患者死亡。计算患者无进展生存期(PFS)及总生存期(OS),PFS 定义为从化疗开始至疾病进展或死亡的时间间隔,OS 定义为化疗开始至死亡的时间间隔。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析。数据以中位数表示,两样本中位数比较采用 M-W 检验;影响生存率的危险因素分析采用单因素及向前逐步 COX 回归法,与生存率的关系分析采用 Long-rank 检验及 K-M 生存曲线法;显著性检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 中性粒细胞水平与临床病理生理特征的关系 化疗前中性粒细胞计数中位值为 $4.85 \times 10^9/L$ 。男性、Ⅲ期和吸烟患者化疗前中性粒细胞计数中位数高于女性、Ⅳ期和不吸烟患者($P < 0.05$);不同 PS 评分、年龄及病理类型患者中性粒细胞计数水平比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 中性粒细胞计数与临床病理特征的关系

病理生理特征	n	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	P 值
年龄(岁)			
<60	144	4.87	0.37
≥ 60	85	4.60	
性别			
男	148	5.05	0.000
女	81	3.89	
吸烟史			
非吸烟	114	4.46	0.002
吸烟	115	5.07	
分期			
Ⅲ期	76	5.12	0.008
Ⅳ期	152	4.48	
病理学			
腺癌	147	4.75	0.595
非腺癌	82	4.86	
ECOG 评分(分)			
1	81	4.69	0.725
0	148	4.87	

2.2 中性粒细胞水平与预后 截止随访完成,共 141 例患者

* 基金项目:国家科技重大专项课题(项目编号:2010ZX09401-304)。

死亡,174 例患者出现疾病进展,OS 中位数为 16.2 个月,PFS 中位数为 6.6 个月。仅少数患者化疗前中性粒细胞计数超过参考区间,因此将化疗前中性粒细胞计数中位数($4.85 \times 10^9/L$)定为临界值,计数水平大于临界值定义为粒细胞计数升高。236 例患者中,化疗前中性粒细胞计数未升高及升高者 OS 中位数分别为 18.5、13.8 个月,比较差异有统计学意义($P < 0.03$),见图 1。中性粒细胞计数升高者 PFS 中位数为 5.2 个月,较未升高者 PFS 中位数 8.5 个月明显缩短($P < 0.05$),见图 2。单因素分析结果显示中性粒细胞计数大于临界值($HR = 1.65, 95\%CI: 1.18 \sim 2.32, P < 0.05$)及 ECOG 评分为 1 分($HR = 1.85, 95\%CI: 1.32 \sim 2.60, P < 0.05$)是预后不良因素,年龄、吸烟、性别及病理类型对预后无明显影响。将单因素分析 $P < 0.2$ 的因素(病理类型、ECOG 评分及中性粒细胞计数)纳入 COX 多因素分析,结果显示中性粒细胞升高及 ECOG 评分为 1 分仍是预后不良因素,见表 2。

表 2 预后不良因素多因素分析

指标	预后不良因素	危险度	95%CI	P
ECOG 评分	1 分	1.90	1.34~2.70	<0.05
中性粒细胞计数	$>4.85 \times 10^9/L$	1.77	1.26~2.50	<0.05

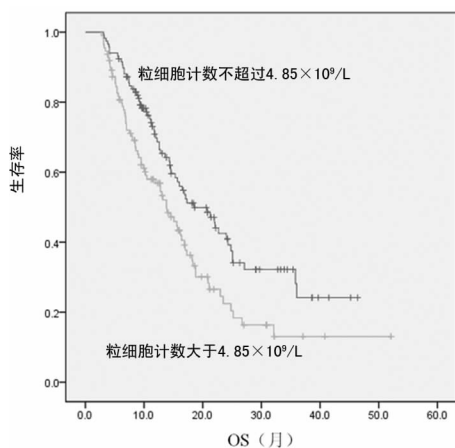


图 1 不同中性粒细胞计数水平患者 OS

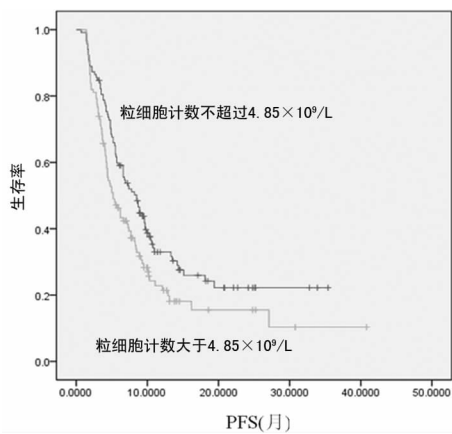


图 2 不同中性粒细胞计数水平患者 PFS

3 讨 论

中性粒细胞升高在恶性肿瘤患者中较为常见。Teramukaia 等^[13]的随机对照多中心临床试验纳入了 388 例 III 及 IV 期 NSCLC 化疗患者,若将中性粒细胞计数临界值定为 $4.5 \times$

$10^9/L$,则计数升高患者 OS 为 10.2 个月,而低于临界值者 OS 为 19.3 个月($P < 0.05$),认为中性粒细胞计数升高可能为预后不良因素。Paesmans 等^[14]分析了 1 052 例不能手术治疗的 NSCLC 患者预后因素,结果证实中性粒细胞计数为独立预后因素。Tomita 等^[15]分析了 178 例可手术治疗的 NSCLC 患者术前中性粒细胞水平,结果显示中性粒细胞计数绝对值并非预后影响因素。

本研究结果提示中性粒细胞升高患者 OS、PFS 与较未升高者明显缩短,与上述研究结论基本一致。本研究发现男性、吸烟及 III 期患者中性粒细胞计数明显升高。香烟中的有害物质可刺激肺产生炎症反应,滞留或募集多种炎症细胞(如中性粒细胞),而慢性炎症可导致吸烟患者中性粒细胞虽处于正常区间内,但仍然高于非吸烟患者。男性患者吸烟人数远超过女性患者($P < 0.05$)及 III 期患者吸烟比例明显高于 IV 期患者可能是男性及 III 期患者中性粒细胞计数偏高的原因。

尽管多数恶性肿瘤患者初诊时已出现中性粒细胞增多,但具体机制仍不明确,可能与以下因素有关:实体肿瘤细胞分泌多克隆刺激因子/粒细胞巨噬细胞克隆刺激因子导致骨髓生成中性粒细胞增多;感染和肿瘤相关炎症协同作用,导致中性粒细胞生成增多。尽管本研究排除了因合并活动性感染而不能接受化疗的患者,但仍可能有部分患者存在潜伏感染,而这种感染可能成为患者预后不良因素之一。中性粒细胞增多可导致弹性蛋白酶生成增多,通过抑制肿瘤坏死因子生成、促进产生血管形成因子和肿瘤细胞黏附等多种机制促进肿瘤细胞生长和转移^[16-19]。因此监测中性粒细胞水平不仅可作为临床治疗的依据,在预后判断方面也具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials[J]. J Thoracic Oncol, 2007, 2(5): 402-407.
- [2] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 330-353.
- [3] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing[J]. New Engl J Med, 1986, 315(13): 1650-1659.
- [4] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer; back to Virchow[J]. Lancet, 2001, 357(4): 539-545.
- [5] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.
- [6] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.
- [7] Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie[J]. Ann Oncol, 2002, 13(16): 1460-1468.
- [8] Atzpodien J, Royston P, Wandert T, et al. Metastatic renal

- carcinoma comprehensive prognostic system [J]. Brit J Cancer, 2003, 88(3): 348-353.
- [9] Donskov F, Hokland M, Marcussen N, et al. Monocytes and neutrophils as 'bud guys' for outcomes of interleukin-2 with and without histamine in metastatic renal cell carcinoma—results from a randomized phase II trial[J]. Brit J Cancer, 2006, 94(2): 218-226.
- [10] Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma; a prognostic model[J]. Brit J Cancer, 2005, 93(2): 273-278.
- [11] Schmidt H, Suci S, Punt CJA, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: results of the EORTC 18951 biochemotherapy trial[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1562-1569.
- [12] Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlations in 1201 newly diagnosed lung cancer patients [J]. Monaldi Arch Chest Disorder, 2003, 59(2): 193-198.
- [13] Teramukaia S, Kitanob T, Kishida Y. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03 [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(11): 1950-1958.
- [14] Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer; univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(5): 1221-1230.
- [15] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2011, 31(9): 2995-2998.
- [16] Wada Y, Yoshida K, Tsutani Y, et al. Neutrophilelastase induces cell proliferation and migration by the release of TGF-alpha, PDGF and VEGF in esophageal cell lines[J]. Oncol Rep, 2007, 17(1): 161-167.
- [17] 颜亮. 中性粒细胞抑制吞噬细胞 U937 生成 TNF- α [J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(9): 777-780.
- [18] 张帅, 胡立宽, 许曼, 等. 血清 VEGF 水平在非小细胞肺癌综合评价中的作用[J]. 山东大学学报: 医学版, 2008, 12(46): 1178-1180.
- [19] Jablonska E, Piotrowski L, Jablonski J, et al. VEGF in the culture of PMN and the serum in oral cavity cancer patients[J]. Oral Oncol, 2002, 38(6): 605-609.

(收稿日期: 2013-02-22 修回日期: 2013-03-01)

• 临床研究 •

新生儿溶血病患儿血常规检查结果回顾性分析*

叶长钦¹, 张 弘², 李文忠¹, 陈楚填¹, 张少丰¹, 尹艳丹¹ (广东医学院附属厚街医院: 1. 输血科; 2. 妇产科, 广东东莞 523945)

【摘要】 目的 为了解新生儿溶血病(HDN)患儿血常规检查结果对疾病的临床意义。方法 比较 65 例 HDN 患儿(研究组)及 90 例非 HDN 婴儿(对照组)血常规检测结果。结果 研究组白细胞计数、中性粒细胞百分比、血小板计数、血小板分布宽度比对照组低, 淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比、红细胞计数、血红蛋白、血细胞比容、红细胞分布宽度、平均血小板体积比对照组高($P < 0.05$), 其他指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 HDN 患儿血常规检测可为 HDN 诊治提供参考依据。

【关键词】 新生儿溶血病; 血常规; 分析

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 12. 026 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)12-1539-02

新生儿溶血病(HDN)是由患儿与母体 ABO 血型不合而引起的同族免疫性溶血疾病^[1], 母亲体内的 IgG 抗体会通过胎盘进入胎儿循环, 并与胎儿红细胞发生结合, 引起红细胞破坏, 从而对胎儿造成伤害。为了解 HDN 患儿血常规检查结果改变规律, 为临床 HDN 诊治提供可靠的实验室数据, 特对本院诊治的 HDN 患儿血常规检查结果进行回顾性分析, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月 1 日至 2012 年 3 月 31 日

经本院产科分娩及新生儿科诊断为 HDN 的患儿共 65 例(研究组), 均符合 HDN 诊断标准^[2]; 男婴 39 例、女婴 26 例, 年龄(1.3±1.0)d。对照组选择同期出生的非 HDN 婴儿 90 例, 男婴 57 例、女婴 33 例, 年龄(1.1±0.3)d。研究组及对照组 C 反应蛋白(CRP)检测结果均在参考范围内。

1.2 方法 采集乙二胺四乙酸二钾抗凝的患儿静脉血 1 mL, 混匀后 2 h 内用 LH750 全自动血细胞分析仪及配套试剂(美国贝克曼)进行血常规检验。仪器操作严格按照仪器操作说明书, 且仪器使用状态符合要求, 室内及室间质控均达到要求。

* 基金项目: 2011 年东莞市科技局科研立项课题(项目编号: 201110515023158)。