

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.20.023

术前全身免疫炎症指数与结直肠癌预后的关系研究

李秀庚,岳中屹,王高翔,贺德栋,赫 鹏

新乡医学院第一附属医院结直肠外科,河南新乡 453100

摘要:目的 探讨结直肠癌患者术前全身免疫炎症指数(SII)与临床资料及预后的关系。方法 回顾性分析 2017 年 11 月至 2019 年 12 月在该院行结直肠癌手术患者 212 例,均经病理学检查确诊,分析不同术前 SII 患者临床病理特征及预后。结果 术后 1 年,212 例患者中 11 例死亡,201 例生存。不同年龄、性别、病理类型癌、分化程度、肿瘤大小及肿瘤是否发生淋巴结转移患者 SII 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);不同 TNM 分期及肿瘤是否远处转移患者 SII 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 1 年死亡患者术前 SII 明显高于生存患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 结直肠癌患者术前 SII 升高与预后差相关,SII 可作为预测结直肠癌患者预后的一项敏感、简单且无创的指标。

关键词:全身免疫炎症指数; 结直肠癌; 预后

中图法分类号:R735.3+5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)20-3010-03

Relationship between preoperative systemic immune inflammation index and prognosis in patients with colorectal cancer

LI Xiugeng, YUE Zhongyi, WANG Gaoxiang, HE Dedong, HE Peng

Department of Colorectal Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between preoperative systemic immune inflammation index (SII) and clinicopathological data and prognosis in patients with colorectal cancer. **Methods** A retrospective analysis was performed on 212 patients who underwent colorectal cancer surgery in the hospital from November 2017 to December 2019. All patients were diagnosed as colorectal cancer by pathological examination. Clinicopathological features and prognosis of different preoperative SII patients were analyzed. **Results** One year after operation, 11 of the 212 patients died and 201 were alive. There was no significant difference in SII among patients with different age, sex, pathological type of cancer, degree of differentiation, tumor size and lymph node metastasis ($P>0.05$). The difference of SII in patients with different TNM stages and distant metastasis was statistically significant ($P<0.05$). The preoperative SII of the patients who died 1 year after surgery was significantly higher than that of the patients who survived, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Increased preoperative SII associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. SII could be used as a sensitive, simple and noninvasive indicator to predict the prognosis of patients with colorectal cancer.

Key words: systemic immune-inflammation index; colorectal cancer; prognosis

结直肠癌(CRC)是全世界与癌症相关死亡的第三大最常见原因,每年诊断出 CRC 患者有 140 万,并且有 70 万人死于 CRC^[1]。目前,CRC 治疗方法的选择和预后的预测主要根据 TNM 分期:局部肿瘤扩散、淋巴结扩散和转移。但是,具有相同 TNM 分期的 CRC 患者预后常常并不相同^[2]。因此,需要探寻更准确、有效地预测 CRC 患者预后的指标。

炎症标志物与癌症的发展密切相关,并且炎症反应在肿瘤的侵袭和转移中起重要作用。HU 等^[3]研

究发现,全身免疫炎症指数(SII)可以预测肝细胞癌患者的预后。SII 是基于外周血中性粒细胞、血小板和淋巴细胞绝对值计算出的综合指标,已有研究表明其与多种肿瘤(如食管癌、胃癌、胰腺癌)的预后有关^[4-6]。目前,关于 SII 与 CRC 患者预后关系的研究仍较少。本研究将探讨 SII 与 CRC 预后的关系,以期对 CRC 的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 11 月至 2019

作者简介:李秀庚,男,主治医师,主要从事结直肠恶性肿瘤相关临床研究。

本文引用格式:李秀庚,岳中屹,王高翔,等.术前全身免疫炎症指数与结直肠癌预后的关系研究[J].检验医学与临床,2021,18(20):3010-3012.

年 12 月在本院确诊为 CRC 的患者 212 例。病理检查结果由 2 位高年资病理医师同时进行判断。肿瘤 TNM 分期依据第 8 版美国癌症联合委员会(AJCC)直肠癌 TNM 分期标准。纳入标准:(1)经病理检查证实为 CRC;(2)术前未行抗肿瘤治疗;(3)未出现严重感染或出血;(4)接受根治性手术治疗。排除标准:(1)合并其他原发肿瘤;(2)存在影响炎性指标的其他疾病;(3)存在影响炎性指标的药物;(4)因其他疾病死亡。此项研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 收集患者年龄、性别、TNM 分期、手术方式、并发症、术前血常规结果等一般临床资料。其中血常规检测为患者入院后手术前采集首次空腹静脉血后进行。采用电话或门诊随访的方式随访患者的生存时间(CRC 患者手术到死亡时间)。SII=外周静脉血中性粒细胞计数×血小板计数/淋巴细胞计数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。计量资料先进行 K-S 检验以确定是否符合正态分布。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同一般临床病理特征患者术前 SII 比较 本研究共纳入 CRC 患者 212 例,其中男 121 例(57.08%),女 91 例(42.92%),年龄 27~88 岁,中位年龄 61 岁。不同年龄、性别、病理类型癌、分化程度、肿瘤大小、肿瘤是否发生淋巴结转移患者 SII 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),是否远处转移及不同 TNM 分期患者 SII 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同一般临床病理特征术前 SII 比较
[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]

| 项目 | n | SII | U | P |
|--------|-----|---------------------------|-------|-------|
| 年龄 | | | 0.334 | 0.523 |
| <65 岁 | 111 | 895.53(542.36,1 382.24) | | |
| ≥65 岁 | 101 | 912.13(553.17,1 376.98) | | |
| 性别 | | | 0.345 | 0.518 |
| 男 | 121 | 915.75(514.32,1 412.17) | | |
| 女 | 91 | 887.98(489.34,1 398.86) | | |
| 病理类型 | | | 2.710 | 0.103 |
| 非黏液性腺癌 | 186 | 867.65(582.72,1 235.73) | | |
| 黏液性腺癌 | 26 | 1 014.13(612.67,1 387.23) | | |
| 分化程度 | | | 2.391 | 0.152 |
| 低分化 | 63 | 1 122.05(745.23,1 487.71) | | |
| 中分化 | 122 | 883.69(593.14,1 302.64) | | |
| 高分化 | 27 | 865.69(493.14,1 206.93) | | |
| 肿瘤直径 | | | 2.141 | 0.126 |
| <5 cm | 127 | 819.48(461.34,1 106.63) | | |
| ≥5 cm | 85 | 1 025.02(628.26,1 390.48) | | |

续表 1 不同一般临床病理特征术前 SII 比较
[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]

| 项目 | n | SII | U | P |
|---------|-----|-----------------------------|-------|-------|
| 浸润深度 | | | 0.267 | 0.582 |
| T1 | 15 | 627.59(321.86,994.78) | | |
| T2 | 33 | 674.72(380.57,861.25) | | |
| T3 | 151 | 985.55(544.26,1 324.09) | | |
| T4 | 13 | 878.94(628.56,1 104.72) | | |
| 淋巴结转移分期 | | | 0.198 | 0.632 |
| N0 | 119 | 850.36(591.54,1 134.29) | | |
| N1~2 | 93 | 969.70(709.50,1 483.56) | | |
| 是否远处转移 | | | 4.120 | 0.037 |
| M0 | 201 | 891.63(624.91,1 324.86) | | |
| M1 | 11 | 1 826.81(1 218.69,2 256.20) | | |
| TNM 分期 | | | 4.762 | 0.030 |
| I | 26 | 542.80(360.33,881.54) | | |
| II | 81 | 942.04(704.55,1 270.75) | | |
| III | 94 | 923.75(698.70,1 305.31) | | |
| IV | 11 | 1 826.81(1693.60,2 148.82) | | |

2.2 不同术后并发症表现患者术前 SII 比较 212 例患者中,共有 73 例患者出现术后并发症。不同术后并发症(腹胀、肠梗阻、吻合口瘘、切口感染、出血)发生率患者术前 SII 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同术后并发症表现患者术前 SII 比较
[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$]

| 术后并发症 | n | SII | U | P |
|-------|-----|---------------------------|-------|-------|
| 腹胀 | | | 0.312 | 0.538 |
| 有 | 38 | 928.66(476.29,1 298.36) | | |
| 无 | 174 | 899.32(456.81,1 217.43) | | |
| 肠梗阻 | | | 0.437 | 0.463 |
| 有 | 15 | 1 058.94(642.38,1 563.98) | | |
| 无 | 197 | 816.33(487.71,1 315.19) | | |
| 吻合口瘘 | | | 0.098 | 0.726 |
| 有 | 11 | 908.45(447.59,1 363.84) | | |
| 无 | 201 | 893.26(438.28,1 368.19) | | |
| 切口感染 | | | 0.308 | 0.514 |
| 有 | 6 | 957.27(542.36,1 386.24) | | |
| 无 | 206 | 867.68(489.83,1 375.86) | | |
| 出血 | | | 0.347 | 0.268 |
| 有 | 4 | 856.54(422.99,1 290.09) | | |
| 无 | 208 | 1 050.76(443.93,1 384.75) | | |

2.3 不同预后患者术前 SII 比较 212 例 CRC 患者在随访 1 年内死亡 11 例(5.19%),生存 201 例

(94.81%)。生存患者术前 SII 为 $[516.24(365.72, 645.81)] \times 10^9/L$, 死亡患者术前 SII 为 $[1166.18(842.19, 1589.40)] \times 10^9/L$ 。死亡患者术前 SII 明显高于生存患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

SII 是一项新定义的指标, 具有计算简单、廉价、客观的优点, 它所包含的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数均与肿瘤的发生、发展密切相关, 反映了宿主的炎症和免疫反应之间的平衡。中性粒细胞可以诱导肿瘤细胞的发生、增殖和侵袭, 并促进血管生成。中性粒细胞可通过释放活性氧(ROS)、活性氮(RNS)或蛋白酶等促进肿瘤的发生^[7]。CD8⁺T 淋巴细胞的抗肿瘤作用可被中性粒细胞在转化生长因子 β (TGF- β)刺激下释放的一氧化氮合酶(iNOS)或精氨酸酶 1(ARG1)抑制^[8-9]。中性粒细胞弹性蛋白酶转移至肿瘤细胞可降解胰岛素受体底物 1(IRS1)和激活 PI3K 信号通路, 从而导致癌细胞的增殖^[10]。中性粒细胞可以通过耗竭或阻断细胞表面趋化因子受体 2(CXCR2)使血管形成减少, 还可以通过抑制自然杀伤功能和促进肿瘤细胞的外渗来促进癌细胞的转移^[7]。血小板与血小板 α 颗粒富含丝分裂原和生长因子, 如 TGF- β 、表皮生长因子(EGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)。血管表皮生成因子(VEGF)通过 VEGF-R 刺激肿瘤微环境中的内皮细胞迁移、增殖和血管形成。在多种肿瘤包括结肠癌、乳腺癌、食道癌、胃癌、肝细胞癌、肺癌和胰腺癌中均证实了 TGF- β 的过表达, 其与肿瘤进展、转移和不良预后密切相关。有研究发现, PDGF 可促进转移性乳腺肿瘤的生长, 其与乳腺癌转移程度和生存期有关^[11]。淋巴细胞在宿主免疫功能中起重要作用。淋巴细胞减少可能使肿瘤细胞逃离免疫系统, 阻止细胞毒性 T 细胞的自身免疫反应。中性粒细胞计数和血小板计数增加可提示肿瘤加重, 而淋巴细胞计数下降表明对肿瘤的抵抗力下降。因此, 高 SII 可能与肿瘤细胞的生长、侵袭和转移有关。

在本研究中, 在术后 1 年内死亡的 CRC 患者术前 SII 更高, 表明术前高 SII 的 CRC 患者预后较差, 同既往的研究结果类似^[12]。SII 作为预测 CRC 的预后的生物标志物的优势在于其是根据外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数计算得出的, 这些数据很容易获得。但是, SII 通常无法重现, 因为中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数会随着患者的炎症状况而变化。因此, SII 的最佳计算时间需要进一步研究。

本研究结果表明, SII 可以作为预测 CRC 原发肿瘤切除术前患者预后指标, 具有灵敏、简单、无创的优点。但因本研究为回顾性研究, 有一定的局限性, 因此有必要进行大规模的前瞻性研究以验证当前结果。

目前的研究主要集中在接受原发性肿瘤切除的患者, 尚未对术前是否进行新辅助化疗进行分析。

参考文献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] BRENNER H, KLOOR M, POX C. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1490-1502.
- [3] HU B, YANG X, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [4] GENG Y, SHAO Y, ZHU D, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39482.
- [5] WANG K, DIAO F, YE Z, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 420-426.
- [6] AZIZ M, SIDERAS K, AZIZ N, et al. The Systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(1): 139-146.
- [7] ANTONIO N, BONNELLYKKE-BEHRNDTZ M, WARD L, et al. The wound inflammatory response exacerbates growth of pre-neoplastic cells and progression to cancer [J]. *EMBO J*, 2015, 34(17): 2219-2236.
- [8] FRIDLINDER Z, SUN J, KIM S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194.
- [9] BODOGAI M, MORITOH K, LEE-CHANG C, et al. Immunosuppressive and prometastatic functions of myeloid-derived suppressive cells rely upon education from tumor-associated B cells [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17): 3456-3465.
- [10] HOUGHTON A, RZYMKIEWICZ D, JI H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth [J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 219-223.
- [11] PLANTUREUX L, CRESCENCE L, DIGNAT-GEORG F, et al. Effects of platelets on cancer progression [J]. *Thromb Res*, 2018, 164(Suppl 1): S40-S47.
- [12] CHEN J, ZHAI E, YUAN Y, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34): 6261-6272.