



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.019
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.019
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(8):1080-1084.

· 简要论著 ·

肝内胆管细胞癌患者术前外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞对预后的影响

刘兵¹, 李丽娟², 孙征², 孙井军²

(山东省胜利石油管理局胜利医院 1. 检验科 2. 普通外科, 山东 东营 257057)

摘要

目的: 探讨肝内胆管细胞癌 (ICC) 患者术前外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞 (NLR) 值与患者远期生存率、生存时间的关系。

方法: 回顾分析收治的 89 例 ICC 患者的诊治经过及临床资料, 根据术前患者外周血 NLR 水平分为 50 例高 NLR (NLR 值 ≥ 2.5) 组和 39 例低 NLR 组 (NLR 值 < 2.5); 对比两组术后生存率、中位时间的差异, 并分析影响 ICC 患者术后预后的影响因素。

结果: 低 NLR 患者术后 1、3、5 年的生存率分别为 64.10%、48.72%、38.46% 均高于高 NLR 组患者的 42.00%、24.00%、18.00% ($P < 0.05$); 低 NLR 患者的生存时间 34 个月、无瘤生存时间 16 个月均高于高 NLR 组患者的 19、9 个月 ($P < 0.05$); 发生淋巴结转移、病灶数多发、病灶直径 ≥ 5 cm、血管侵犯、远处转移、姑息手术、NLR 值高水平与 ICC 患者的远期生存时间有关 ($P < 0.05$)。

结论: ICC 患者术前外周血 NLR 高水平对患者的远期预后将产生不利影响, 同时 ICC 患者的远期预后还受到淋巴结转移、病灶数多发、病灶直径 ≥ 5 cm、血管侵犯、远处转移、手术类型的影响。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 中性粒细胞 / 淋巴细胞; 预后

中图分类号: R735.8

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 为原发性肝脏实质结构内部的胆管分支柱状上皮的恶性肿瘤, 多数 ICC 患者确

诊后需要手术切除病变肝区组织, 并进行淋巴结清扫。现阶段临床上对于 ICC 术前的常规评估主要根据患者的淋巴结转移、包膜侵犯以及细胞分化程度等淋巴特征进行分析, 具有一定的临床指导意义, 但淋巴结转移率相同、细胞分化程度相近的 ICC 患者其术后 5 年生存率可相差 15% 以上^[1-2], 提示临床特征分析对于评估患者术后预后的局限性。患者术前外周血中性粒细胞 / 淋巴细胞

收稿日期: 2017-04-15; 修订日期: 2017-07-13。

作者简介: 刘兵, 山东省胜利石油管理局胜利医院主治医师, 主要从事临床检验方面的研究。

通信作者: 孙井军, Email: liubingvactor@sina.com

[17] 汪雷, 侯辉, 吴春利, 等. “三线一平面”解剖标记在腹腔镜胆道结石手术中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(8):1100-1104. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.002.

Wang L, Hou H, Wu CL, et al. Application of “three lines and one plane” as anatomic landmarks in laparoscopic surgery for bile duct stones[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(8):1100-1104. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.002.

本文引用格式: 兰军良, 董晓勇, 畅文玲, 等. 腹腔镜胆囊切除术胆管损伤的诊治分析[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(8):1079-1080. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.018

Cite this article as: Lan JL, Dong XY, Chang WL, et al. Analysis of diagnosis and treatment of laparoscopic cholecystectomy-related bile duct injury[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(8):1079-1080. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.018

(本文编辑 姜晖)

(NLR)值反应了患者体内炎症反应、组织损伤以及免疫调节等状态,对于评估原发性肝癌、胃贲门部癌均具有一定的预后指导价值^[3-4]。本研究重在探讨NLR在评估ICC患者术后临床转归中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院肝胆外科收治的89例ICC患者的临床资料进行回顾性分析。根据术前患者外周血NLR水平分为50例高NLR(NLR值 ≥ 2.5)组和39例低NLR组(NLR值 < 2.5)。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 所有ICC患者均在本院肝胆外科接受手术治疗,术前主要依据超声、CT、MRI检查,术后经病理学证实;(2) 患者的各项临床资料、随访资料完整能进行统计分析。

1.2.2 排除标准 (1) 术后未能够进行随访观察的患者;(2) 术前合并免疫性疾病、长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂的患者。

1.3 外周血中性粒细胞、淋巴细胞测定方法

所有肝内胆管癌的患者均于术前24 h采用外周静脉血2 mL,术前避免使用抗生素以及抗病毒药物,1 000 r/min离心5 min,采用日本panasonic公司生存的全自动生化检测仪器HOSOPPAD进行中粒细胞、淋巴细胞计数,NLR的计算公式=血中性粒细胞/淋巴细胞。

1.4 资料来源

通过查阅相关文献^[3]的方式确定NLR的截断值,术后第1个月开始采用电话随访和定期对患者进行影像学复查(随访时间1~5年),观察患者的术后复发、死亡、生存时间并进行统计分析。术前、术后的NLR值、一般资料、肿瘤临床特征来源于本院病案统计科。

1.5 统计学处理

数据分析在SPSS 16.0软件包中处理,正态分布的计量指标采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,假设检验采用 t 检验;计数资料假设检验采用 χ^2 检验;生存分析采用kaplan-meier法,中位生存时间比较采用Log-rank法; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的生存率比较

本资料89例中男55例,女34例;年龄46~73岁,平均年龄(56.2 ± 8.1)岁。多病灶27例,单病灶62例;淋巴结转移31例,肿瘤最大径 ≥ 5 cm 55例;根治性手术60例,姑息性手术29例;高NLR(NLR值 ≥ 2.5)组50例,低NLR组(NLR值 < 2.5) 39例。

低NLR患者术后1、3、5年的生存率分别为64.10%、48.72%、38.46%均高于高NLR组患者的42.00%、24.00%、18.00%且差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表1)。

表1 两组患者的生存率比较[n(%)]

组别	n	1年	3年	5年
高NLR组	50	21 (42.00)	12 (24.00)	9 (18.00)
低NLR组	39	25 (64.10)	19 (48.72)	15 (38.46)
χ^2		4.286	5.897	4.658
P		0.038	0.015	0.031

2.2 两组患者的生存时间、无瘤生存时间比较

低NLR患者的生存时间34个月、无瘤生存时间16个月,均高于高NLR组患者的19个月、9个月,且差异具有统计学意义($P < 0.05$) (表2) (图1-2)。

表2 两组患者的生存时间、无复发生存时间比较[中位数(95% CI)]

组别	n	无瘤生存时间(月)	中位生存时间(月)
高NLR组	50	9 (7.15~10.86)	19 (13.82~28.04)
低NLR组	39	16 (13.25~18.75)	34 (25.96~45.91)
χ^2		9.085	12.095
P		0.009	<0.001

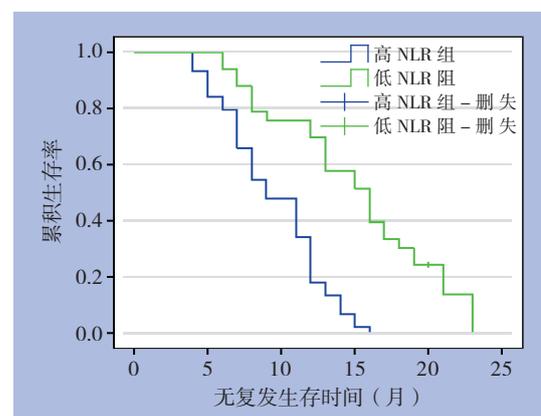


图1 两组患者无复发生存时间

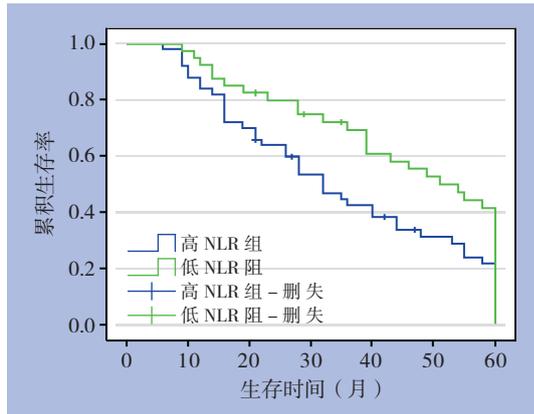


图 2 两组患者的生存时间

2.3 ICC 患者术后生存时间的影响因素分析

比较各种因素下 ICC 患者的中位生存时间差异, 结果显示发生淋巴结转移、病灶数多发、病灶直径 ≥ 5 cm、血管侵犯、远处转移、姑息手术、NLR 值高水平与 ICC 患者的远期生存时间有关 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 ICC 患者术后生存时间的影响因素分析

因素	n	中位生存时间 (月)	χ^2	P
年龄 (岁)				
≥ 55	47	31.6	1.982	0.317
< 55	42	33.0		
性别				
男	55	31.2	1.957	0.311
女	34	33.5		
淋巴结转移				
是	31	11.0	14.092	<0.001
否	57	39.8		
病灶数目				
单发	62	38.5	11.852	<0.001
多发	27	12.8		
病灶最大直径 (cm)				
≥ 5	55	15.2	17.39	<0.001
< 5	34	41.7		
血管侵犯				
是	15	14.0	15.893	<0.001
否	74	33.7		
远处转移				
是	16	10.5	14.082	<0.001
否	73	36.2		
手术类型				
根治性手术	60	35.7	12.086	<0.001
姑息手术	29	16.9		
NLR				
≥ 2.5	50	16.9	14.917	<0.001
< 2.5	39	38.5		

3 讨论

ICC 为仅次于原发性肝细胞癌的恶性肿瘤, 临床上早期可无明显症状, 阻塞性黄疸、发热以及大便性状的改变均不明显, 晚期因阻塞肝内胆管以及继发性胆总管的狭窄, 进而导致明显的腹痛以及黄疸症状^[5]。ICC 的早期临床确诊率不高, 相关研究^[6]认为 B 超以及常规的血管造影等检查的漏诊率可达 30% 以上。手术切除病灶仍然为临床上肝内胆管癌以及肝外胆管癌的主要治疗方式, 通过切除相关肝区的病灶并根据术中情况进行淋巴结清扫, 可以显著延长 ICC 患者术后中位生存时间 8~24 个月。25% 左右的 ICC 患者需要进行放化疗联合治疗, 35% 的 ICC 根治性手术术后的患者需要进行新型辅助化疗^[7-8], 对于采用吉西他滨联合卡铂或者依托泊苷联合顺铂的周期性化疗方式的临床效果已受到临床医生的一致认可, 但其化疗方式的选择以及化疗时机、药物剂量的应用仍然采取传统经验式的选择, 具有明显的盲目性^[9]。通过对于细胞分化程度、术后免疫组化染色结果以及淋巴结转移等临床特征进行分析, 有利于为 ICC 根治性手术术后的患者进行化疗方案的选择提供决策, 并对于患者的远期预后以及临床转归提高判断依据。而血清学指标如外周血中性粒细胞/淋巴细胞检测较为方便、创伤较小, 对于 NLR 的检测的评估有利于评估原发性肝癌、胰头癌等胃肠道肿瘤的临床预后^[10], 但迄今为止对于肝内胆管细胞癌的相关分析较少。

血管内皮生长因子、单核巨噬细胞趋化因子等在新生血管以及肿瘤细胞的凋亡过程总局部浓集, 通过对于蛋白酶的消化作用以及对于 VEGF 的刺激作用促进肿瘤细胞的增殖, 而淋巴细胞的细胞毒性抑制作用对于肿瘤细胞的特异性免疫以及转移活性等病理过程中起到重要作用。王进等^[11-12]认为 NLR 值 ≥ 2.5 的原发性肝细胞癌或者胰腺癌患者 NLR 评估远期预后的一致性可达 75% 以上, 同时 NLR 值 ≥ 2.5 的患者其体内中性粒细胞以及淋巴细胞的免疫功能状态开始出现明显的紊乱。本次研究采用 NLR 值 ≥ 2.5 作为分组依据, 发现高 NLR 组患者的 1、3、5 年生存率分别为 42.00%、24.00%、18.00%, 均明显低于低 NLR 组, 提示了中性粒细胞/淋巴细胞比值越高, 机体淋巴细胞

免疫应答越弱;淋巴细胞对于胆管上皮细胞的转移活性、癌旁组织浸润的抑制作用较弱,导致患者术后5年生存率的降低。同时对于远期预后分析可见,高NLR组患者的术后中位生存时间仅为19个月,明显低于本地区以及国内相关流行病学报道的25个月的平均值^[13-14],而低NLR组患者的中位生存时间可达34个月,远期预后较为理想。

ICC患者术后的高复发率是导致患者再次入院以及高病死率的重要原因, Niska等^[15-16]研究发现, 25%的ICC可在出院后24个月内再次入院,并需要再次开腹手术。本次研究发现低NLR的无复发生存时间可达16个月,无复发生存时间的延长可以提高患者术后联合进行化疗治疗的依从性,并提高生存质量。NLR升高对肝内胆管细胞癌患者预后的改善特别是复发的影响,主要通过肿瘤的炎症反应与抗肿瘤的免疫状态之间的平衡调控来实现^[17-18],中性粒细胞降低可抑制下游IL-6、IL-8以及巨噬细胞的活化^[19],而淋巴细胞的相对升高可诱导机体进行免疫监察、增强对于癌组织侵犯以及淋巴结转移的抑制作用^[20-21]。ICC患者术后生存时间的影响因素分析的综合分析可见,淋巴结转移、病灶数多发、病灶直径 ≥ 5 cm、血管侵犯、远处转移、姑息手术、NLR值高水平均为ICC预后的影响因素,临床上对于具有相关临床特征或者实验室检查结果的ICC患者,应早期加强术后肿瘤指标以及影像学检查的监测,合理进行术后放化疗联合治疗。

ICC患者术前外周血NLR高水平对患者的远期预后将产生不利影响,NLR越高患者术后中位生存时间、无复发生存时间越短、5年生存率越低,同时ICC患者的远期预后还受到淋巴结转移、病灶数多发、病灶直径 ≥ 5 cm、血管侵犯、远处转移、手术类型的影响。

参考文献

- 王新根,周有俭,徐胜美,等.肝内和肝外胆管癌中Napsin-A和TTF-1的表达[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(8):916-917. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2015.08.019.
Wang XG, Zhou YJ, Xu SM, et al. Expression of Napsin-A and TTF-1 in intrahepatic and extrahepatic bile duct carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2015, 31(8):916-917. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2015.08.019.
- 王丽娟,席文锦,郑国旭,等.非受体蛋白质酪氨酸磷酸酶14在胆管癌组织的表达及临床意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2015,31(9):1251-1254.
Wang LJ, Xi WJ, Zheng GX, et al. Expression and clinical significance of PTPN14 in cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2015, 31(9):1251-1254.
- 谭江峡.外周血T淋巴细胞亚群与免疫球蛋白检测对肺癌病情监测及预后评价意义[J].现代仪器与医疗,2015,21(3):90-92. doi:10.11876/mimt201503033.
Tan JX. Significance of detection of peripheral blood T-lymphocyte subset and immunoglobulin to monitor the state of lung cancer and assessment of prognosis[J]. Modern Instruments & Medical Treatment, 2015, 21(3):90-92. doi:10.11876/mimt201503033.
- 王胤达,李朱璐,陈钟.自噬在胆管癌中的相关研究进展[J].世界华人消化杂志,2015,23(20):3241-3246. doi:10.11569/wcj.v23.i20.3241.
Wang YD, Zhu LR, Chen Z. Autophagy in cholangiocarcinoma[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2015, 23(20):3241-3246. doi:10.11569/wcj.v23.i20.3241.
- 曾杰宏,彭思远,谢博文,等.表皮生长因子受体抑制剂联合5-氟尿嘧啶对胆管癌细胞增殖与迁移、侵袭能力的影响[J].中国普通外科杂志,2015,24(8):1102-1106. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.009.
Zeng JH, Peng SY, Xie BW, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor plus 5-fluorouracil on proliferation, migration and invasiveness of cholangiocarcinoma cells[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(8):1102-1106. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.009.
- 廖婉玉,张斌,方诚,等.沉默信息调节因子1对胆管癌细胞生物学特性的作用[J].中华消化杂志,2015,35(8):542-548. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.08.009.
Liao WY, Zhang B, Fang C, et al. Effect of silent information regulator of transcription 1 on biological features of cholangiocarcinoma cells[J]. Chinese Journal of Digestion, 2015, 35(8):542-548. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.08.009.
- 陈志升,周学平,林培艺,等.肝内胆管细胞癌预后因素的研究进展[J].上海医学,2015,38(3):259-262.
Chen ZS, Zhou XP, Lin PY, et al. Research progress on prognostic factors of intrahepatic bile duct carcinoma[J]. Shanghai Medical Journal, 2015, 38(3):259-262.
- 余漪,周福平,郭玲玲,等.术后肝功能指标对肝内胆管癌根治性切除患者预后的影响[J].第二军医大学学报,2015,36(6):627-633. doi:10.3724/SP.J.1008.2015.00627.
Yu Y, Zhou FP, Guo LL, et al. Prognostic value of liver function after radical excision in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2015, 36(6):627-633. doi:10.3724/SP.J.1008.2015.00627.
- 崔龙久,李之帅,谭蔚锋,等.肝外胆管癌围手术期胆汁代谢组

- 学变化与预后分析[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(4):383-390. doi:10.3724/SP.J.1008.2015.00383.
- Cui LJ, Li ZS, Tan WF, et al. Peri-operative bile metabonomics changes of extrahepatic cholangiocarcinoma and prognosis analysis[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2015, 36(4):383-390. doi:10.3724/SP.J.1008.2015.00383.
- [10] 王小兰, 苏乌云, 呼群. 术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值评估肝细胞癌根治性切除术后预后的临床价值[J]. 癌症进展, 2017, 15(5):592-595. doi:10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.05.34.
- Wang XL, Su WY, Hu Q. Clinical value of preoperative peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in evaluating patient prognosis after radical resection of hepatocellular carcinoma[J]. Oncology Progress, 2017, 15(5):592-595. doi:10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.05.34.
- [11] 王进, 夏国兵, 曹玉刚, 等. 混合型肝癌30例治疗分析[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(2):424. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.02.078.
- Wang J, Xia GB, Cao YG, et al. Treatment analysis of 30 cases of mixed-type hepatic cancer[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2015, 32(2):424. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.02.078.
- [12] 陈浩, 周洋, 刘占兵, 等. 可切除肝门部胆管癌预后影响因素的回顾性分析[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(5):446-450. doi:10.3969/j.issn.1007-6948.2015.05.002.
- Chen H, Zhou Y, Liu ZB, et al. Retrospective Study of Risk Factors on Prognosis for Resected Hilar Cholangiocarcinoma[J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2015, 21(5):446-450. doi:10.3969/j.issn.1007-6948.2015.05.002.
- [13] 徐川, 施海彬, 刘圣, 等. 肝门部胆管癌致梗阻性黄疸介入引流治疗的预后分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21(9):752-755. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.09.012.
- Xu C, Shi HB, Liu S, et al. Interventional transhepatic biliary drainage for obstructive jaundice caused by hilar cholangiocarcinoma: an analysis of related factors influencing the prognosis[J]. Journal of Interventional Radiology, 2012, 21(9):752-755. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.09.012.
- [14] 李书红, 王俊, 张金野, 等. 手术切除肝内胆管细胞癌预后相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(24):1956-1959.
- Li SH, Wang J, Zhang JY, et al. Prognostic analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma case undergoing hepatectomy[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(24):1956-1959.
- [15] Niska JR, Keane FK, Wolfgang JA, et al. Impact of intravenous contrast enhancement phase on target definition for hepatocellular carcinoma (HCC) and intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC): Observations from patients enrolled on a prospective phase 2 trial[J]. Pract Radiat Oncol, 2016, 6(1):e9-16. doi: 10.1016/j.prro.2015.08.005.
- [16] 张风华, 赵辉, 陈惠, 等. 经皮肝穿刺胆管引流加三维适形放疗治疗局部晚期胰腺癌[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(17):3676-3677. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.17.027.
- Zhang FH, Zhao H, Chen H, et al. Percutaneous transhepatic bile duct drainage combined with three dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy for local treatment of late-stage pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(17):3676-3677. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.17.027.
- [17] 王煜, 王炜, 章志翔. 肝外胆管癌87例临床治疗分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):170-174. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.003.
- Wang Y, Wang W, Zhang ZX. Analysis of clinical therapeutic efficiency in 87 patients with extrahepatic bile duct cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):170-174. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.003.
- [18] Leone F, Marino D, Cereda S, et al. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study)[J]. Cancer, 2016, 122(4):574-581. doi: 10.1002/cncr.29778.
- [19] Yang SH, Lin HY, Changou CA, et al. Integrin $\beta 3$ and LKB1 are independently involved in the inhibition of proliferation by lovastatin in human intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(1):362-373. doi: 10.18632/oncotarget.6238.
- [20] 胡晓, 胡维昱, 孙传东, 等. 肝门部胆管癌根治性切除术后并发症的诊断和治疗[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(4):328-330. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.04.021.
- Hu X, Hu WY, Sun CD, et al. Diagnosis and treatment of postoperative complications of radical excision of hepatic hilar bile duct carcinoma[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2015, 18(4):328-330. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.04.021.
- [21] Souche R, Addeo P, Oussoultzoglou E, et al. First and repeat liver resection for primary and recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Am J Surg, 2016, 212(2):221-229. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.07.016.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 刘兵, 李丽娟, 孙征, 等. 肝内胆管细胞癌患者术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞对预后的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(8):1080-1084. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.019

Cite this article as: Liu B, Li LJ, Sun Z, et al. Effect of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio on prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(8):1080-1084. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.08.019