

术前炎症指标在直肠癌预后中的研究进展

高雅丽, 向先才, 陈洪流

湖北民族大学附属民大医院, 湖北 恩施

收稿日期: 2021年9月11日; 录用日期: 2021年10月2日; 发布日期: 2021年10月14日

摘要

直肠癌是全球癌症相关死亡的三大原因之一, 其复发和转移是癌症患者死亡和不良预后的主要原因。大量研究报道, 系统性免疫炎症指数、中性粒细-淋巴细胞比率、血小板-淋巴细胞比率和淋巴细胞-单核细胞比率等各项炎症指标与直肠癌的进展和预后密切相关。本文重点总结了近年来各项炎症指标在直肠癌预后中的研究。

关键词

炎症指标, 系统性免疫炎症指数, 直肠癌

Research Progress of Preoperative Inflammatory Indicators in the Prognosis of Rectal Cancer

Yali Gao, Xiancai Xiang, Hongliu Chen

Minda Hospital of Hubei Minzu University, Enshi Hubei

Received: Sep. 11th, 2021; accepted: Oct. 2nd, 2021; published: Oct. 14th, 2021

Abstract

Colorectal cancer is one of the top three causes of cancer-related death worldwide, and its recurrence and metastasis are the major causes of death and poor prognosis in cancer patients. A large number of studies have reported that systemic immune inflammation index, neutral granular fine-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio are closely related to the progression and prognosis of rectal cancer. In this paper, the effect of inflammatory indexes on the prognosis of rectal cancer was summarized.

文章引用: 高雅丽, 向先才, 陈洪流. 术前炎症指标在直肠癌预后中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(10): 4458-4462. DOI: 10.12677/acm.2021.1110653

Keywords

Inflammatory Indicators, Systemic Immune Inflammation Index, Rectal Cancer

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

据 2018 年中国癌症统计报告显示,在人类相关恶性肿瘤中,我国直肠癌发病率位居第三,死亡率位居第五,呈上升趋势[1]。早期直肠癌的五年生存率高达 90%,晚期直肠癌五年生存率则降至 20%左右[2],因此较早发现直肠癌并予以正规治疗干预,可以有效地改善直肠癌患者预后。而如何较早发现肿瘤以及如何采取有效积极治疗,使得众多临床医师在诊断和治疗直肠癌上陷入了困境。

近年来许多学者发现炎症与肿瘤进展有关[3],系统性免疫炎症指数(Systemic immune-inflammation index, SII)、中性粒细胞 - 淋巴细胞比率(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板 - 淋巴细胞比率(Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和淋巴细胞 - 单核细胞比率(Lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)这些基于外周血的炎症指标和结直肠癌[4]、肝癌[5]、非小细胞肺癌[6]、外阴癌[7]等恶性肿瘤预后密切相关。而本文现就炎症指标在直肠癌预后中的作用做一综述。

2. 直肠癌的预后监测

目前治疗直肠癌最主要方法是外科手术切除,但仍有不少患者面临肿瘤术后的复发和转移。肿瘤 TNM 分期、癌胚抗原、糖类抗原 199、糖类抗原 125 等是目前公认监测患者复发和转移的有效指标[8]。虽然预后主要是基于临床肿瘤分期,但不同阶段的患者预后情况存在显著差异。因此,术前特异肿瘤生物标志物的评估有助于为患者提供个性化的治疗方案。

3. 炎症指标在肿瘤中的作用

尽管采取根治性的手术切除治疗,但仍有不少癌症患者在术后五年内发生了复发或转移。除了血流中的肿瘤细胞外,免疫和炎症细胞也会使肿瘤细胞侵入外周血,使肿瘤细胞可以在外周血中存活并侵犯远处器官[9],免疫系统在癌症发病机制中的作用越来越突出。众所周知,慢性炎症是结肠癌发生发展的重要机制之一,而癌前炎症在癌症发生发展中的重要作用一直是近年来研究的热点。慢性炎症与癌症之间的联系很明确,大约 20%的人类癌症与炎症有关[10]。

炎症在肿瘤的发生发展中起着极其重要的作用。局部和全身炎症反应均可刺激免疫微环境,促进癌细胞的发生发展,而炎症反应标志物包括中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、白蛋白等。中性粒细胞可通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)和蛋白酶促进肿瘤细胞对远处器官部位的粘附和接种[11] [12]。血小板可以保护肿瘤细胞在血流中免受剪切应力,诱导肿瘤细胞上皮 - 间质转化,并促进肿瘤细胞外渗到转移部位[13] [14]。淋巴细胞在肿瘤免疫监测中发挥重要作用,通过刺激自然杀伤细胞(NK 细胞)和巨噬细胞直接破坏肿瘤细胞来抑制肿瘤的进展和转移。而不同的单核细胞亚群执行包括吞噬、分泌杀瘤介质、淋巴细胞招募和分化为肿瘤相关的巨噬细胞和树突状细胞等功能,有助于促进和形成抗肿瘤免疫[15]。

3.1. 系统性免疫指数(SII)

SII 是以外周中性粒细胞、血小板和淋巴细胞为基础的综合指标,在术后复发和转移的开始中起着重要作用,其对肿瘤复发和转移的预测价值可通过三种细胞功能及其与肿瘤细胞的密切关系来阐明[16][17]。术前 SII 升高的患者通常有血小板升高、中性粒细胞降低或淋巴细胞降低,提示患者炎症状态升高,免疫反应较弱。Pranav 等[18]证明 SII 可能是接受新辅助治疗后胰腺导管腺癌患者的有效预后标志物。张毅等[19]发现高水平 SII 的胃肠道癌症患者的总生存期较差,无病生存期较短, SII 可作为预测胃肠道癌患者预后的一种非侵入性生化工具。

3.2. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)

NLR 是中性粒细胞和淋巴细胞的比值,它作为系统炎症的一个反应指标,是影响肿瘤预后的危险因素[20][21],也是免疫系统支持和癌症防御机制之间平衡的指标。NLR 升高在众多癌症中受到密切关注, NLR 值增高与乳腺癌、肾癌和肺癌的复发率、死亡率增加相关[22]。对转移性结直肠癌患者 NLR 真实数据分析,该生物标志物不仅可用于预测生存,同时也是选择一线治疗和预测转移灶切除术益处有效工具。

3.3. 血小板/淋巴细胞比值(PLR)

PLR 是血小板与淋巴细胞计数的比值,血小板可以通过在肿瘤微血管中聚集和脱颗粒来刺激肿瘤细胞生长,肿瘤相关的炎症介质也可刺激血小板升高。淋巴细胞减少通常伴有血小板增多,有助于肿瘤细胞逃避免疫监视,并防止细胞毒性 T 细胞的自身免疫反应造成损伤。作为反映全身炎症反应与免疫系统功能平衡的指标,经多项回顾性研究证实, PLR 与多种恶性肿瘤的诊断和预后相关[23],如胃癌[24]、结直肠癌[24]和胰腺癌。贾王强等证实对于接受新辅助化疗后的直肠癌患者,其临床病理分期和淋巴结转移与低总体反应率和存活率密切相关,且高水平 PLR 可能与接受新辅助化疗的直肠癌患者预后相关。

3.4. 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)

LMR 是淋巴细胞与单核细胞计数的比值,单核细胞是人类恶性肿瘤的重要参与者。虽然尚不确定循环单核细胞库具体某个亚群可作为肿瘤相关巨噬细胞的主要来源被募集到微环境中,这些细胞可发挥局部免疫抑制作用,促进肿瘤生长和血管生成。据报道,高单核细胞计数和低淋巴细胞与单核细胞比率均是实体瘤患者低生存率的预测因素[25]。作为慢性全身炎症反应的新标志物, LMR 被证实与接受放化疗治疗的几种实体瘤患者预后密切相关[26]。

4. 结论

由于全身炎症标志物检测方便、成本低、检测速度快,近来对肿瘤预后的炎症生物标志物的研究不断深入。来源于外周血中的炎症指标,如 SII、NLR、PLR 和 LMR 等,已被证明在结直肠癌、胃癌、肝细胞癌等多种癌症中发挥重要的临床意义。作为重要的炎症相关指标, NLR 已被报道为各种恶性肿瘤的预测标志物。SII,是 PLR 和 NLR 的组合,有人认为 SII 作为预后指标可能比 NLR 效果更佳。作为更客观的肿瘤标志物, SII 可以同时反映宿主的炎症反应和免疫反应。

炎症会增加肿瘤风险并影响肿瘤的所有阶段,触发初始基因突变或表观遗传机制,促进肿瘤的发生、转移和进展。尽管炎症指标的确切发病机制仍存在争议,但可以肯定的是炎症指标可反映癌症相关的局部免疫反应和全身炎症反应,与癌症患者的预后紧密相关。这种结合外周血小板、淋巴细胞和中性粒细胞的新型综合预后参数在预后判断方面优于基于个体细胞类型的因素,能够更全面地反映免疫状态和宿

主炎症的平衡。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版) [J]. 中华外科杂志, 2020(8): 561-585.
- [2] 牛晋卫. 结直肠肿瘤: 预防和早期筛查很重要[J]. 中老年保健, 2020(4): 20-21.
- [3] Gurram, M.K. and Pulivarthi, S. (2014) Effectiveness of D-Dimer as a Screening Test for Venous Thromboembolism: An Update. *North American Journal of Medicine and Science*, **6**, 491-499. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.143278>
- [4] Yatabe, S., Eto, K., Haruki, K., Shiba, H., Kosuge, M., Ohkuma, M., et al. (2020) Signification of Systemic Immune-Inflammation Index for Prediction of Prognosis after Resecting in Patients with Colorectal Cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, **35**, 1549-1555. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03615-w>
- [5] Hu, B., Yang, X., Xu, Y., Sun Y.-F., Sun, C., Guo, W., et al. (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [6] Guo, W., Cai, S., Zhang, F., Shao, F., Zhang, G., Zhou, Y., et al. (2019) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients with Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **10**, 761-768. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12995>
- [7] Bartl, T., Bekos, C., Postl, M., Alexander, R., Polterauer, S., Stefanie, A., et al. (2021) The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Is an Independent Prognostic Parameter of Survival in Patients with Invasive Vulvar Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **32**, e1. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e1>
- [8] 武红梅, 陈创. CEA、CA199、CA125 的检测在结直肠癌患者中的诊断价值[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(5): 643-645+649.
- [9] Hanahan, D. and Weinberg, R. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [10] 王倩, 苗亚静, 文明. 慢性炎症与肿瘤关系的研究进展[J]. 继续医学教育, 2015(9): 79-81.
- [11] Stotz, M., Gerger, A., Eisner, F., Szkandera, J., Loibner, H., Röss, A.L., et al. (2013) Increased Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Poor Prognostic Factor in Patients with Primary Operable and Inoperable Pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer*, **109**, 416-421. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.332>
- [12] Cools-Lartigue, J., Spicer, J., McDonald, B., Gowing, S., Chow, S., Giannias, B., et al. (2013) Neutrophil Extracellular Traps Sequester Circulating Tumor Cells and Promote Metastasis. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 3446-3458. <https://doi.org/10.1172/JCI67484>
- [13] Labelle, M., Begum, S. and Hynes, R. (2011) Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis. *Cancer Cell*, **20**, 576-590. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.09.009>
- [14] Schumacher, D., Strilic, B., Sivaraj, K., Wetschurck, N. and Offermanns, S. (2013) Platelet-Derived Nucleotides Promote Tumor-Cell Transendothelial Migration and Metastasis via P2Y2 Receptor. *Cancer Cell*, **24**, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.05.008>
- [15] Olingy, C., Dinh, H. and Hedrick, C. (2019) Monocyte Heterogeneity and Functions in Cancer. *Journal of Leukocyte Biology*, **106**, 309-322. <https://doi.org/10.1002/JLB.4RI0818-311R>
- [16] 张立志, 刘平, 吉慧军, 李守春, 张志文. 全身炎症反应指数对胶质瘤患者临床预后影响及与 IDH1 突变的关系[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(1): 25-32.
- [17] 孔梁好, 张先舟, 庄昊, 韩凤. 系统免疫炎症指数与胆囊癌患者预后的相关性[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(12): 894-898.
- [18] Murthy, P., Zenati, M.S., Al Abbas, A.I., Rieser, C.J., Bahary, N., Lotze, M.T., et al. (2020) Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) After Neoadjuvant Therapy for Patients with Resected Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, 898-906. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08094-0>
- [19] Zhang, Y., Lin, S., Yang, X., Wang, R. and Luo, L. (2019) Prognostic Value of Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Gastrointestinal Cancers. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 5555-5563. <https://doi.org/10.1002/jcp.27373>
- [20] 何朝滨, 林小军. 中性粒细胞/淋巴细胞比值血小板/淋巴细胞比值与 TACE 治疗肝癌患者预后的相关性[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(6): 283-288.
- [21] 张文琪, 郝权. 术前外周血 NLR 对上皮性卵巢癌患者预后的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2014(10): 634-638.
- [22] Jaiswal, D., Mantha, S., Wong, L., Seija, L. and Munoz, Y. (2017) A Retrospective Analysis on the Impact of Preoper-

-
- ative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Stage II Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 794-794. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.794
- [23] Wu, L., Saxena, S. and Singh, R.K. (2020) Neutrophils in the Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A., Ed., *Tumor Microenvironment*, Vol. 1224, Springer, Cham, 1-20. https://doi.org/10.1007/978-3-030-35723-8_1
- [24] Wu, Y., Jiang, M., Qin, Y., Lin, F. and Lai, M. (2018) Single and Combined Use of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Carcinoembryonic Antigen in Diagnosing Gastric Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **481**, 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.02.027>
- [25] Lee, H., Choi, H., Ha, S., Lee, K.-T. and Kwon, Y.-G. (2013) Recruitment of Monocytes/Macrophages in Different Tumor Microenvironments. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1835**, 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.12.007>
- [26] Abe, S., Kawai, K., Nozawa, H., Hata, K., Kiyomatsu, T., Morikawa, T., *et al.* (2018) LMR Predicts Outcome in Patients after Preoperative Chemoradiotherapy for Stage II-III Rectal Cancer. *Journal of Surgical Research*, **222**, 122-131. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.09.053>