

PLR对于胰腺癌手术患者预后的相关性研究

韩荣双, 单梦琛, 刘 婷, 田字彬, 荆 雪*

青岛大学附属医院消化科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月22日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月24日

摘 要

目的: 全身炎症标志物与包括胰腺癌(Pancreatic Cancer)在内的各种癌症患者的生存率相关。本研究的目的是探讨血小板、淋巴细胞数比值(PLR)对胰腺癌手术患者的预测价值。方法: 回顾性分析2013年8月至2019年12月在青岛大学附属医院住院并于2020年12月随访的胰腺癌手术患者。收集临床资料和实验室检查指标, 计算PLR值, 并使用Youden指数确定最佳截止值。Kaplan-Meier绘制生存曲线, 曲线之间的差异通过Log-Rank检验进行分析。采用Cox比例风险模型, 通过单因素与多因素分析评价PLR对于胰腺癌手术患者预后的预测价值。结果: 共有214名患者(中位年龄60.29岁; 128名[59.8%]男性)符合纳入标准。根据约登指数, 将患者分为高PLR组和低PLR组, 最佳截止值为127。通过Cox比例风险回归模型对患者生存期及无病生存期进行单因素及多因素分析, 多因素分析结果示, PLR与总生存期无明显相关性(HR, 1.093; 95% CI 0.411~2.905; P = 0.858); 而在无病生存期的多因素分析中, PLR (HR, 0.535; 95% CI 0.306~0.935; P = 0.028)是独立危险因素。Cox比例风险模型确定了高水平的PLR (>127)是无病生存期负相关的独立因素。结论: 高水平的PLR是手术切除胰腺癌患者无病生存期短的独立危险因素。

关键词

胰腺癌, 炎症标志物, 血小板、淋巴细胞数比值, PLR, 预后

Prognostic Significance of PLR in Patients with Pancreatic Cancer

Rongshuang Han, Mengchen Shan, Ting Liu, Zibing Tian, Xue Jing*

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 22nd, 2021; accepted: Nov. 11th, 2021; published: Nov. 24th, 2021

Abstract

Objectives: Systemic inflammatory markers are associated with the survival rate of patients with

*通讯作者 Email: jingxue@qdu.edu.cn

文章引用: 韩荣双, 单梦琛, 刘婷, 田字彬, 荆雪. PLR 对于胰腺癌手术患者预后的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5340-5347. DOI: 10.12677/acm.2021.1111789

various cancers including Pancreatic Cancer. The purpose of this study was to investigate the predictive value of platelet and lymphocyte ratio (PLR) in patients with pancreatic cancer. Methods: A retrospective analysis was performed on patients with pancreatic cancer who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Qingdao University from August 2013 to December 2019 and were followed up in December 2020. Collect clinical data and laboratory examination indexes, calculate PLR value, and use Youden index to determine the best cut-off value. Kaplan Meier plotted survival curves, and the differences between the curves were analyzed by log rank test. Cox proportional-hazard model was used to analyze the prognostic value of PLR in pancreatic cancer patients by univariate and multivariate analysis. Results: A total of 214 patients (median age 60.29 years; 128 [59.8%] men) met the inclusion criteria. According to the Yoden index, the patients were divided into high PLR group and low PLR group, and the best cut-off value was 127. The overall survival and disease-free survival time were analyzed by Cox proportional-hazard model. The results of multivariate analysis showed that there was no significant correlation between PLR and overall survival time (HR, 1.093; 95% CI, 0.411~2.905; P = 0.858); in multivariate analysis of disease-free survival, PLR (HR, 0.535; 95% CI, 0.306~0.935; P = 0.028) was an independent risk factor. The Cox proportional hazards model identified a high level of PLR (>127) as an independent factor negatively associated with disease-free survival. Conclusion: High level of PLR is an independent risk factor for a short period of disease-free survival in patients with pancreatic cancer.

Keywords

Pancreatic Cancer, Inflammatory Markers, Platelet, Lymphocyte Ratio, PLR, Prognosis

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

胰腺癌(Pancreatic Cancer)是全球第三大癌症相关死亡原因。五年生存率很低,约为9% [1]。2017年中国国家癌症中心最新统计数据示,胰腺癌位居中国城市男性恶性肿瘤发病率第8位,居北京市和上海市人群恶性肿瘤死亡率第5位[2]。胰腺癌病理类型以胰腺导管腺癌(PDAC)最为常见,约占所有胰腺癌病理类型的90% [3]。胰腺癌可能是由遗传性生殖细胞或体细胞获得的癌症相关基因突变引起的[4],突变也会导致肿瘤的进展和转移,且起病隐匿,早期症状不典型,常表现为上腹部不适、腰背部痛、消化不良或腹泻等,易与其他消化系统疾病相混淆[5]。患者食欲减退,体质量下降,出现症状时大多已属中晚期。手术切除是PDAC患者唯一的根治性机会。然而,只有20%的患者有资格进行根治性切除[6]。绝大部分患者在确诊时就已经发生了转移,失去了手术机会,增加了治疗成本及患者的痛苦。因此,发现并证实预后因子从而指导患者治疗尤为重要。

近年来,许多炎症和免疫相关生物标志物已被证实对PDAC的预后具有预测价值[7]。CA19-9是目前最常用的胰腺癌诊断标志物,具有以下临床特征:将血清CA19-9 > 37 U/ml作为阳性指标,诊断胰腺癌的灵敏度和特异度分别达到78.2%和82.8%。约10%的胰腺癌患者Lewis抗原阴性,CA19-9不升高,此时需结合其他肿瘤标志物如CA125和(或)癌胚抗原(CEA)等协助诊断[8]。因此,研究肿瘤驱动的炎症成分具有重要意义,而炎症反应的靶向途径可能成为肿瘤治疗的基石。PLR是以血小板和淋巴细胞计数的比值。恶性肿瘤患者的免疫功能降低,伴有血小板和淋巴细胞相对减少,恶性肿瘤因子对传统免疫细胞产生一定的限制,导致对胰腺癌的预后价值存在一定争议[2],因此,本研究的目的是分析手术切除的胰腺

癌患者的 PLR 预后能力。

2. 材料和方法

2.1. 病人选择

这项回顾性研究对晚期胰腺癌患者进行,并于2013年8月至2019年12月在青岛大学附属医院病理证实。排除标准:1)可能无法进行随访,例如,失联;2)合并其他部位恶性肿瘤;3)合并血液系统疾病。从青岛大学附属医院电子病历中提取患者的临床基线资料及实验室检查结果。

2.2. 数据收集

收集入院时胰腺癌患者的临床资料,包括人口统计学数据、全血细胞计数、肿瘤位置、大小、分期、CA19-9水平、总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白(Alb),所有实验室参数在胰腺癌诊断干预前的常规检查中进行分析。PLR计算公式为血小板/淋巴细胞计数。主要研究指标是总生存期(Overall Survival, OS),其定义为胰腺癌确诊至死亡或最后一次随访之间的时间。另外研究指标是无病生存期(Disease-Free Survival, DFS),其定义为自手术之日起疾病进展的时间。

2.3. 统计分析

使用ROC曲线分析确定PLR的最佳截止值。临床基线资料的单变量分析采用t检验和卡方检验。Cox比例风险回归模型用于单变量和多变量分析确定与OS和DFS相关的预后因素。Kaplan-Meier法(K-M法)用于计算累积生存率,对数秩检验用于评估组间差异。基于先前的研究,所有变量都包括在多变量分析中。因PC以外原因导致的死亡和观察期结束前的存活被视为截尾观察。用危险比(HR)和95%置信区间(CI)来描述相对效应区间。当P值<0.05时,差异有统计学意义。使用SPSS(24.0)分析数据。

3. 结果

Table 1. Baseline clinicopathological characteristics

表 1. 患者临床基线资料

因素	N	PLR		P
		低值	高值	
患者总数	214	78	136	
年龄(SD)	60.29 (±9.353)			0.754
性别				
男性	128 (59.8%)	50	78	0.332
女性	86 (40.2%)	28	58	
黄疸				0.004
有	85 (39.7%)	21	64	
无	129 (60.3%)	57	72	
CA19-9				
≤114	78 (36.4%)	36	42	0.025
>114	136 (63.6%)	42	94	
白蛋白				

Continued

≥30	205 (95.8%)	78	127	0.020
<30	9 (4.2%)	0	9	
总胆红素				
0~35	120 (56.1%)	44	76	<0.001
35~200	44 (20.6%)	16	28	
>200	50 (23.4%)	18	32	
谷丙转氨酶				
0~100	133 (62.1%)	48	85	0.005
>100	81 (37.9%)	30	51	
谷草转氨酶				
0~80	150 (70.1%)	55	95	0.001
>80	64 (29.9%)	23	41	
C-反应蛋白				
≤0.5	117 (54.7%)	43	74	0.214
>0.5	97 (45.3%)	35	62	
胰腺炎				
有	8 (3.7%)	3	5	0.950
无	206 (96.3%)	75	131	
腹痛				
有	183 (85.5%)	67	116	0.600
无	31 (14.5%)	11	20	
糖尿病				
有	46 (21.5%)	17	29	0.264
无	168 (78.5%)	61	107	
肿瘤位置				
头	140 (65.4%)	51	89	0.003
体	54 (25.2%)	20	34	
尾	20 (9.3%)	7	13	
肿瘤大小				
≤2 cm	27 (12.6%)	10	17	0.004
>2 cm, ≤4 cm	137 (64.0%)	50	87	
>4 cm	50 (23.4%)	18	32	
手术方式				
胰十二指肠切术	140 (65.4%)	51	89	0.007
胰体尾切除术	74 (34.6%)	27	47	

表 1 为患者临床基线资料。如表 1 所示，共有 214 名接受胰腺癌手术的患者符合纳入标准。患者的

平均年龄为 60.29 岁(标准差 9.353), 其中男性 128 人(59.8%)。皮肤或巩膜黄染的患者被确定为患有黄疸。根据 ROC 分析及约登指数, 127 作为 PLR 的最佳截止值, 分为高组(>127)及低组(\leq 127)患者的人口统计和临床数据如表 1 所示。高 PLR 组和低 PLR 组在黄疸($P = 0.004$)、CA19-9 水平($P = 0.025$)、白蛋白水平($P = 0.020$)、谷丙转氨酶水平($P = 0.005$)、谷草转氨酶水平($P = 0.0/1$)、总胆红素水平($P < 0.001$)、肿瘤部位($P = 0.003$)、肿瘤大小($P = 0.004$)和手术方式($P = 0.007$)方面存在显著差异。

Table 2. Univariate and multivariate Cox proportional-hazard regression analysis of OS

表 2. 总生存期, Cox 比例风险回归模型

	单因素分析, HR (95% CI)	P 值	多因素分析 HR (95% CI)	P 值
性别	0.740 (0.416~1.317)	0.307	1.433 (0.709~2.895)	0.316
黄疸 有 vs 无	1.252 (0.697~2.248)	0.452	1.886 (0.438~8.118)	0.394
白蛋白 ≥ 30 vs < 30	5.527 (0.737~41.440)	0.096	13.458 (1.685~107.513)	0.014
总胆红素				
0~35 vs 35~200	1.289 (0.665~2.496)	0.452	0.511 (0.097~2.682)	0.427
0~35 vs > 200	0.931 (0.422~2.055)	0.860	0.333 (0.061~1.804)	0.202
谷丙转氨酶 0~100 vs > 100	1.132 (0.637~2.009)	0.673	0.932 (0.166~5.244)	0.937
谷草转氨酶 0~80 vs > 80	1.220 (0.669~2.225)	0.516	1.056 (0.279~3.998)	0.936
血小板 > 300 vs ≤ 300	1.785 (0.791~4.027)	0.163	4.847 (1.708~13.751)	0.003
腹痛 有 vs 无	0.455 (0.225~0.920)	0.046	0.184 (0.066~0.518)	0.270
肿瘤部位				
头 vs 体	1.356 (0.727~2.531)	0.338	1.532 (0.341~6.889)	0.578
头 vs 尾	0.510 (0.153~1.702)	0.274	1.283 (0.193~8.535)	0.797
肿瘤直径				
≤ 2 cm vs ≤ 4 cm and > 2 cm	0.984 (0.454~2.132)	0.967	1.072 (0.424~2.710)	0.883
≤ 2 cm vs > 4 cm	0.432 (0.129~1.446)	0.173	0.419 (0.093~1.891)	0.258
手术方式	1.255 (0.690~2.283)	0.456	1.165 (0.222~6.122)	0.857
糖尿病 有 vs 无	1.249 (0.654~2.384)	0.500	1.330 (0.604~2.928)	0.479
PLR, ≤ 127 vs > 127	1.380 (0.736~2.587)	0.315	1.093 (0.411~2.905)	0.858

表 2 为患者总生存期的 Cox 比例风险回归模型, 单因素分析可见腹痛($HR = 0.455$; $P = 0.046$), 为影响总生存期的影响因素。但 PLR ($HR = 1.380$; $P = 0.315$)并非危险因素。多因素分析结果示, 白蛋白($HR = 13.458$; $P = 0.014$)及血小板($HR = 4.847$; $P = 0.013$)水平是总生存期的独立危险因素。白蛋白越低、血小板越低, 总生存期越短。

Table 3. Univariate and multivariate Cox proportional-hazard regression analysis of DFS
表 3. 无病生存期, Cox 比例风险回归模型

	单因素分析, HR (95% CI)	P 值	多因素分析 HR (95% CI)	P 值
性别	0.838 (0.520~1.352)	0.469	0.739 (0.423~1.293)	0.290
黄疸 有 vs 无	0.649 (0.401~1.049)	0.078	0.616 (0.167~2.275)	0.468
CA19-9 ≤114 vs >114	1.091 (0.681~1.748)	0.717	1.170 (0.665~2.060)	0.585
白蛋白 ≥30 vs <30	3.864 (0.535~27.883)	0.180	7.638 (1.008~57.881)	0.049
总胆红素				
0~35 vs 35~200	0.484 (0.256~0.917)	0.026	0.657 (0.196~2.200)	0.496
0~35 vs >200	0.673 (0.379~1.192)	0.175	1.685 (0.446~6.363)	0.442
谷丙转氨酶 0~100 vs >100	0.6722 (0.416~1.096)	0.105	2.032 (0.995~4.152)	0.052
谷草转氨酶 0~80 vs >80	0.626 (0.371~1.055)	0.079	0.850 (0.307~2.355)	0.754
血小板 >300 vs ≤300	0.570 (0.229~1.415)	0.266	0.477 (0.142~1.599)	0.230
腹痛 有 vs 无	2.108 (0.965~4.607)	0.061	1.674 (0.533~5.257)	0.378
肿瘤部位				
头 vs 体	1.606 (0.940~2.743)	0.083	1.365 (0.687~2.711)	0.374
头 vs 尾	2.744 (1.428~5.274)	0.002	4.426 (1.978~9.902)	0.000
肿瘤直径				
≤2 cm vs ≤4 cm and >2 cm	3.454 (1.245~9.580)	0.017	2.780 (0.964~8.017)	0.058
≤2 cm vs >4 cm	5.694 (1.898~17.083)	0.002	3.678 (1.111~12.174)	0.033
手术方式	2.044 (1.279~3.266)	0.003	1.756 (1.086~2.838)	0.022
糖尿病 有 vs 无	1.808 (1.066~3.066)	0.028	2.200 (1.215~3.984)	0.009
PLR ≤127 vs >127	0.531 (0.331~0.851)	0.009	0.535 (0.306~0.935)	0.028

表 3 为无病生存期的 COX 比例风险回归模型。单因素分析中, 高 TBIL (HR = 0.484; P = 0.026)、肿瘤位置(HR = 2.744; P = 0.002)、肿瘤大小(1 比 2) (HR = 3.454; P = 0.017)、肿瘤大小(1 比 3) (HR = 5.694; P = 0.002)、糖尿病(HR = 1.808; P = 0.028)和手术方法(HR = 2.044; P = 0.003)是无病生存期的预后因素。多变量分析可见, 低 Alb (HR = 7.638; P = 0.049)、较大肿瘤直径(HR = 3.678; P = 0.033)、糖尿病(HR = 2.200; P = 0.009)、肿瘤位置(HR = 4.426; P < 0.001)和手术方法(HR = 1.756; P = 0.022)是影响 DFS 的独立因素。PLR (HR = 0.535; P = 0.028)通过多变量分析后可见, 与无病生存期显著相关。PLR 越高, 无病生存期越短。

Kaplan-Meier 法(K-M 法)用于计算累积复发率, 可见高 PLR 与更短的 DFS 相关(log-rank test, P =

0.006)。见图 1 为 K-M 曲线所示的高低两组 PLR 患者的无病生存期比较。高 PLR 组及低 PLR 组的 DFS 分别为 11.17 月和 20.97 月。

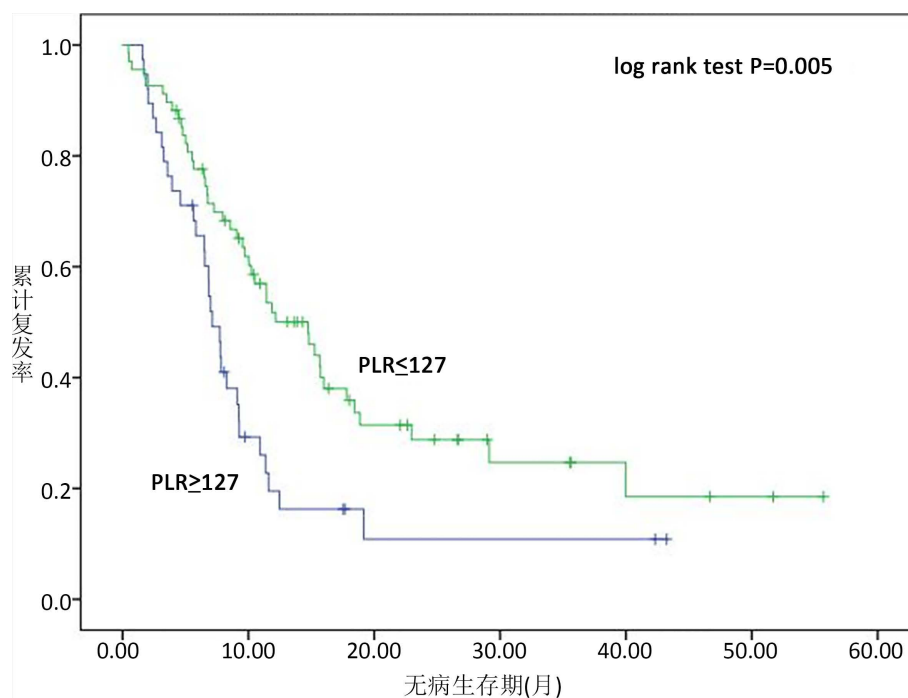


Figure 1. Kaplan-Meier graphs of disease free survival for patients with high versus low PLR
图 1. 高低两组 PLR 与无病生存期的 K-M 曲线

4. 讨论

胰腺癌的预后非常差，其原因主要是发病率增加，恶性程度高，发展迅速，侵袭性强[9]。慢性炎症可能增加 PDAC 的风险，肿瘤微环境中 PDAC 相关的炎症浸润进一步促进肿瘤生长和转移[10]。PLR 与 PC 预后的相关性可能是由于血小板过高或淋巴细胞太低都会对肿瘤的预后产生影响，PLR 水平与胰腺癌患者预后有着密不可分的联系，其原因可能是恶性肿瘤患者的免疫功能降低，伴有血小板和淋巴细胞相对减少[11]，恶性肿瘤因子对传统免疫细胞产生一定的限制，这表明炎症状态升高，免疫系统反应降低[12] [13]。炎症对生存率有负面影响。一些研究证实了 PLT 计数在肺癌、妇科恶性肿瘤、黑色素瘤和肝细胞癌中的预后价值[14] [15] [16]。PLT 被认为介导树突状细胞向 T 细胞的抗原递呈，并与中性粒细胞形成异型聚集体，从而促进肿瘤的转移与进展[17] [18]。

根据我们的结果，高 PLR 是可手术切除 PC 患者预后不良的独立因素。在包括 PDAC 在内的几种恶性肿瘤中，术前 PLR 升高在预后评估中起着关键作用。我们的研究进一步分析了 PLR 的预后价值，并确定了 127 的最佳截止值。

这项研究有局限性。本研究为单中心研究，因此缺乏代表性。此外，它还受到回顾性研究设计和分析结果范围的限制。因此，未来需要进行大规模多中心研究。

参考文献

- [1] Takehara, M., Sato, Y., Kimura, T., Noda, K., Miyamoto, H., Fujino, Y., Miyoshi, J., Nakamura, F., Wada, H., Bando, Y., et al. (2020) Cancer-Associated Adipocytes Promote Pancreatic Cancer Progression through SAA1 Expression. *Cancer Science*, **111**, 2883-2894. <https://doi.org/10.1111/cas.14527>

- [2] 蔡鹏程, 罗诗樵. 术前 NLR 和 PLR 水平与胰腺癌预后相关性研究[J]. 中国社区医师, 2021, 37(15): 5-6.
- [3] Chu, L.C., Goggins, M.G. and Fishman, E.K. (2017) Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *The Cancer Journal*, **23**, 333-342. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000290>
- [4] Goral, V. (2015) Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 5619-5624. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.14.5619>
- [5] 王宇, 郑锦锋. 非酒精性脂肪肝营养干预的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(1): 99-101.
- [6] Jomrich, G., Gruber, E.S., Winkler, D., Hollenstein, M., Gnant, M., Sahora, K. and Schindl, M. (2020) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 610-618. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04187-z>
- [7] Shui, Y., Li, M., Su, J., Chen, M., Gu, X. and Guo, W. (2021) Prognostic and Clinicopathological Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of 2,365 Patients. *Aging (Albany NY)*, **13**, 20585-20597. <https://doi.org/10.18632/aging.203449>
- [8] Luo, G., Jin, K., Cheng, H., Liu, C., Guo, M., Lu, Y., Yang, C., Xu, J., Wang, W., Gao, H., *et al.* (2017) Carbohydrate Antigen 19-9 as a Prognostic Biomarker in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Oncology Letters*, **14**, 6795-6800. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7071>
- [9] Tang, X., Zhang, M., Sun, L., Xu, F., Peng, X., Zhang Y., Deng, Y. and Wu, S. (2021) The Biological Function Delineated across Pan-Cancer Levels through lncRNA-Based Prognostic Risk Assessment Factors for Pancreatic Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 694652. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.694652>
- [10] Padoan, A., Plebani, M. and Basso, D. (2019) Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 676. <https://doi.org/10.3390/ijms20030676>
- [11] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [12] 邹德泓, 侯爵, 常蕤, 杨琴, 唐世孝. 血清 CA19-9、CA50、PLT、PLR 联合检测对胰腺导管腺癌的诊断效能[J]. 山东医药, 2020, 60(6): 19-23.
- [13] Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A. and Templeton, A.J. (2017) Neutrophils in Cancer: Prognostic Role and Therapeutic Strategies. *Molecular Cancer*, **16**, 137. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7>
- [14] Sasaki, K., Kawai, K., Tsuno, N.H., Sunami, E. and Kitayama, J. (2012) Impact of Preoperative Thrombocytosis on the Survival of Patients with Primary Colorectal Cancer. *World Journal of Surgery*, **36**, 192-200. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1329-7>
- [15] Yuan, Y., Zhong, H., Ye, L., Li, Q., Fang, S., Gu, W. and Qian, Y. (2020) Prognostic Value of Pretreatment Platelet Counts in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, 96. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1139-5>
- [16] Scheiner, B., Kirstein, M., Popp, S., Hucke, F., Bota, S., Rohr-Udilova, N., Reiberger, T., Müller, C., Trauner, M., Peck-Radosavljevic, M., *et al.* (2019) Association of Platelet Count and Mean Platelet Volume with Overall Survival in Patients with Cirrhosis and Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **8**, 203-217. <https://doi.org/10.1159/000489833>
- [17] Menczer, J. (2017) Preoperative Elevated Platelet Count and Thrombocytosis in Gynecologic Malignancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **295**, 9-15. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4212-9>
- [18] Rachidi, S., Md, P., Kaur, M.M., Lautenschlaeger, T.M., Li, Z. and Md, P. (2019) Platelet Count Correlates with Stage and Predicts Survival in Melanoma. *Platelets*, **30**, 1042-1046. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1572879>