

中性粒细胞血小板评分对恶性肿瘤患者预后意义的研究进展

焦捷睿¹, 王海久², 王志鑫², 高颖¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肝胆外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月5日; 录用日期: 2023年11月30日; 发布日期: 2023年12月7日

摘要

近年来, 越来越多的研究表明中性粒细胞血小板(NPS)评分对癌症患者的预后评估具有重要的临床意义。改良的中性粒细胞血小板评分(mNPS)作为反应机体预后的重要参数, 已被报道用于多种类型癌症的预后。本文主要就mNPS对评估癌症患者预后的临床价值做一综述。

关键词

恶性肿瘤, 预后, 改良的中性粒细胞血小板评分

Research Progress on the Prognostic Significance of Neutrophil Platelet Score in Patients with Malignant Tumors

Jierui Jiao¹, Haijiu Wang², Zhixin Wang², Ying Gao¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 5th, 2023; accepted: Nov. 30th, 2023; published: Dec. 7th, 2023

Abstract

In recent years, an increasing number of studies have shown that the neutrophil platelet (NPS) score has important clinical significance in evaluating the prognosis of cancer patients. The improved neutrophil platelet score (mNPS), as an important parameter reflecting the prognosis of

the body, has been reported for the prognosis of various types of cancer. This article mainly reviews the clinical value of mNPS in evaluating the prognosis of cancer patients.

Keywords

Malignancy, Prognosis, Improved Neutrophil Platelet Score

Copyright © 2023 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. 引言

根据相关统计研究表明,我国癌症发病率逐年增加,癌症已然成为我国人民的主要死因,给社会和家庭带来了极大的负担[1]。因此,我们迫切地需要一个强大的生物标志物来对患者的肿瘤风险进行分类以帮助医生对个体癌症患者选择合适的治疗方法[2]。近年来,越来越多证据表明 NPS 和 mNPS 可能在预测癌症患者预后上有重要意义[2] [3]。

2. NPS 与 mNPS 概述及其应用

癌症的特征性标志之一是癌症所引起的炎症[4],在许多类型的癌症中基于炎症的预后标志物最具潜力[5],中性粒细胞或血小板数量的增加被认为是系统性炎症反应(SIR)的代用指标,早些年的一项体内体外研究澄清了中性粒细胞活化血小板和炎症过程之间的相互作用[6]。中性粒细胞由骨髓或脾脏产生,循环的中性粒细胞水平增加与疾病的进展相关[7] [8]。一些细胞因子和趋化因子,包括 G-CSF、GM-CSF、IL-6、IL-10 和 VEGF,可能是参与恶性疾病患者的中心粒细胞增多症[9]。因此,循环的中心粒细胞水平的升高可能反映了癌症发展的 SIR [2]。此外,循环中的中性粒细胞的增加与癌症相关的血栓形成的风险增加明显相关[10] [11]。尽管中性粒细胞被认为是先天性免疫细胞,通过吞噬作用攻击病原体,并促进 SIR 以保护宿主免受感染,但最近发现的中性粒细胞胞外 DNA 陷阱(NET)已经引起了一些病例状况的关注,包括炎症、血栓形成和癌症生物学[11] [12] [13]。而不明原因的血栓栓塞可能是肿瘤本身的体征和症状变得明显之前存在恶性肿瘤的早期指标[14]。此外,血小板的异常激活也与恶性肿瘤有关[14] [15],而 NET 的形成的生物学过程与凝血和血小板的聚集密切相关[16]。欧洲学者 Watt 等人基于这些证据研究出了中性粒细胞血小板评分(NPS)。中性粒细胞-血小板评分(NPS)计算如表 1:中性粒细胞计数 $\leq 7.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $\leq 400 \times 10^9/L$ 的患者评分为 0,中性粒细胞 $> 7.5 \times 10^9/L$ 或血小板 $> 400 \times 10^9/L$ 患者评分为 1,双中性粒细胞均 $> 7.5 \times 10^9/L$ 和血小板 $> 400 \times 10^9/L$ 患者得分 2 [17]。在英国,结直肠癌是癌症死亡的第二大常见原因[17]。近几十年来,死亡率一直在下降,英国许多地区引入肠道筛查可能会进一步降低死亡率。尽管如此,约 40%的患者最终会死于该病[18]。英国学者 Watt 等人选取了 796 名接受结直肠癌潜在治愈性手术的患者并加以分析。大多数年龄超过 65 岁(66%),男性(55%),接受择期手术(90%),开放手术(87%)和淋巴结阴性疾病(61%)。幸存者的中位随访时间为 49 (10~180)个月,其中 173 例癌症死亡和 135 例非癌症死亡[17]。使用卡方检验比较不同 NPS 评分的临床病理变量。使用对数秩生存分析检查 NPS 与 5 年生存之间的关系。Kaplan-Meier 分析用于检查患者特征, NPS, 肿瘤部位以及癌症特异性和总生存期之间的关系。Cox 比例风险多变量回归模型(按肿瘤部位分层)用于校正年龄和性别,并检查患者特征, NPS 和生存之间的关系[17],最终研究结果表明中性粒细胞和血小板在临床评分系统中的组合,

即中性粒细胞-血小板评分(NPS),可用于预测接受结直肠癌潜在治愈性手术的患者生存率,而与TNM分期无关[17]。该评分系统目前已在胃癌、原发性结直肠癌及多种常见癌症上证实有重要预后意义,而因为这些研究中的所有患者都是西方人口,与东方人口有着较大的种族差异,更有研究表明,种族本身可能受到各种疾病的SIR程度的影响[2]。Khera等人评估了参加达拉斯赫拉特研究的2749名30到65岁的白种人和非裔美国人的CRP水平,发现CRP的人群分布在种族上有明显差异,亚洲人的CRP浓度明显低于其他种族人群[19][20][21]。因而该评分系统更多适用于欧洲人口,对于亚洲人口却并不适用。2019年有日本学者将适用于欧洲人口的中性粒细胞血小板评分(NPS)数值改良,改为适合亚洲人口的mNPS。以下为mNPS的计算方法:中性粒细胞计数 $\leq 4170/\mu\text{l}$ 和血小板计数 $\leq 26.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ 的患者为0分;中性粒细胞计数 $> 4170/\mu\text{l}$ 或血小板计数 $> 26.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ 的患者得1分;中性粒细胞计数 $> 4170/\mu\text{l}$ 和血小板计数 $> 26.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ 的患者得2分[3]。2017时有土耳其学者将该评分应用于转移性胰腺癌以研究其对转移性胰腺癌的预后意义。土耳其学者与2002年至2014年期间对146名转移性胰腺癌患者随访并进行回顾性评估,采用了对数排名和Cox回归分析[22],结果显示中性粒细胞血小板评分对转移性胰腺癌患者并没有预后意义,然而低NPS(NPS0)的患者比高NPS(NPS1和2)有3个月的OS和PFS但P值不明显[22],土耳其学者认为3个月的生存差异可能具有临床意义尽管在统计学上不显著[22],这可能与他们的回顾性研究设计中的患者数量过少有关[22]。土耳其学者们认为对于该评分的研究或许更需要进行前瞻性的临床试验。2019年日本学者们选取了621名在三重大学医院胃肠外科接受胃癌(GC)手术的患者用于研究术前mNPS对患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)的预后影响,并绘制出其Kaplan-Meier生存曲线。研究结果表明,在Cox单变量比例危害分析中,年龄较大(>67 岁[中位数])、晚期T分类(T3, T4)、静脉浸润、淋巴浸润、淋巴结转移、腹膜转移、远处转移和高mNPS(评分2)与OS的不良预后有关[2]。在多变量分析中,除了年龄较大、晚期T分类、淋巴结转移和远处转移外,高mNPS是GC患者OS的独立预后因素[2]。虽然DFS的多变量Cox回归分析没有发现高mNPS是GC患者DFS不佳的独立预测因素,但DFS的单变量分析显示,高mNPS与DFS不佳明显相关[2]。在多变量逻辑回归分析中,证明了较高的术前mNPS是导致GC患者术后手术部位感染(SSI)的独立风险因素[2]。Moyes等人也首次评估了455名接受结直肠癌治愈性切除术的患者术前联合CRP与白蛋白之间的相关性[23]。他们的研究发现,术前mGPS高与接受CRC治愈性切除术的患者术后感染的风险有很大关系。另一项研究也显示,中性粒细胞和淋巴细胞的高水平可以独立预测GC患者术后感染性并发症的发生[5]。据报道,SIR的升高也与恶性肿瘤中通过淋巴细胞减少和T淋巴细胞反应受损的细胞介导的免疫有关[24][25]。与之前的研究结果一致,术前高的mNPS可以预测GC患者术后SSI的风险增加。

3. 不足与展望

第一,中性粒细胞血小板评分(NPS)已经在欧美地区多种癌症上证实有临床价值,但改良的中性粒细胞血小板评分(mNPS)目前仅证实在日本地区胃癌上有临床价值。第二,该研究是回顾性研究,需要大量的患者群提供数据,且需要更多前瞻性、多中心性的研究进一步证实其临床价值。第三,由于日本学者选用的患者都是来自于日本的同一个机构,因此该评分是否适用于我国人口并不得知。

参考文献

- [1] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和死亡率现状及发展趋势[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(6): 653-662.
- [2] Okugawa, Y., Toiyama, Y., Yamamoto, A., et al. (2020) Modified Neutrophil-Platelet Score as a Promising Marker for Stratified Surgical and Oncological Outcomes of Patients with Gastric Cancer. *Surgery Today*, 50, 223-231. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01873-y>
- [3] Miao, C., Zhu, S., Pan, H., et al. (2017) Combined Neutrophil-Platelet Score and Hemoglobin Level Predict Survival

- in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients Treated with Chemoradiotherapy. *Oncotarget*, **8**, 87971-87979. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21313>
- [4] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., *et al.* (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [5] Mohri, Y., Tanaka, K., Toiyama, Y., *et al.* (2016) Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival after Curative Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single Institutional Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e3125. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003125>
- [6] Sreeramkumar, V., Adrover, J.M., Ballesteros, I., *et al.* (2014) Neutrophils Scan for Activated Platelets to Initiate Inflammation. *Science*, **346**, 1234-1238. <https://doi.org/10.1126/science.1256478>
- [7] Shaul, M.E. and Fridlender, Z.G. (2019) Tumour-Associated Neutrophils in Patients with Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 601-620. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0222-4>
- [8] Schmidt, H., Bastholt, L., Geertsen, P., *et al.* (2005) Elevated Neutrophil and Monocyte Counts in Peripheral Blood Are Associated with Poor Survival in Patients with Metastatic Melanoma: A Prognostic Model. *British Journal of Cancer*, **93**, 273-278. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602702>
- [9] Lechner, M.G., Liebertz, D.J. and Epstein, A.L. (2010) Characterization of Cytokine-Induced Myeloid-Derived Suppressor Cells from Normal Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *The Journal of Immunology*, **185**, 2273-2284. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000901>
- [10] Khorana, A.A., Kuderer, N.M., Culakova, E., *et al.* (2008) Development and Validation of a Predictive Model for Chemotherapy-Associated Thrombosis. *Blood*, **111**, 4902-4907. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
- [11] Demers, M. and Wagner, D.D. (2014) NETosis: A New Factor in Tumor Progression and Cancer-Associated Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **40**, 277-283. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370765>
- [12] Demers, M., Krause, D.S., Schatzberg, D., *et al.* (2012) Cancers Predispose Neutrophils to Release Extracellular DNA Traps That Contribute to Cancer-Associated Thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 13076-13081. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200419109>
- [13] Bystricky, B., Reuben, J.M. and Mego, M. (2017) Circulating Tumor Cells and Coagulation-Minireview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **114**, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.04.003>
- [14] Naschitz, J.E., Yeshurun, D., Eldar, S., *et al.* (1996) Diagnosis of Cancer-Associated Vascular Disorders. *Cancer*, **77**, 1759-1767. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960501\)77:9<1759::AID-CNCR1>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960501)77:9<1759::AID-CNCR1>3.0.CO;2-7)
- [15] Ishizuka, M., Nagata, H., Takagi, K., *et al.* (2012) Preoperative Thrombocytosis Is Associated with Survival after Surgery for Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **106**, 887-891. <https://doi.org/10.1002/jso.23163>
- [16] Martinod, K. and Wagner, D.D. (2014) Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood*, **123**, 2768-2776. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646>
- [17] Watt, D.G., Proctor, M.J., Park, J.H., *et al.* (2015) The Neutrophil-Platelet Score (NPS) Predicts Survival in Primary Operable Colorectal Cancer and a Variety of Common Cancers. *PLOS ONE*, **10**, e0142159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142159>
- [18] Oliphant, R., Nicholson, G.A., Horgan, P.G., *et al.* (2013) Contribution of Surgical Specialization to Improved Colorectal Cancer Survival. *British Journal of Surgery*, **100**, 1388-1395. <https://doi.org/10.1002/bjs.9227>
- [19] Yamada, S., Gotoh, T., Nakashima, Y., *et al.* (2001) Distribution of Serum C-Reactive Protein and Its Association with Atherosclerotic Risk Factors in a Japanese Population: Jichi Medical School Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, **153**, 1183-1190. <https://doi.org/10.1093/aje/153.12.1183>
- [20] Lakoski, S.G., Cushman, M., Palmas, W., *et al.* (2005) The Relationship between Blood Pressure and C-Reactive Protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*, **46**, 1869-1874. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.050>
- [21] Mcdade, T.W., Rutherford, J.N., Adair, L., *et al.* (2009) Population Differences in Associations between C-Reactive Protein Concentration and Adiposity: Comparison of Young Adults in the Philippines and the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **89**, 1237-1245. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27080>
- [22] Dogan, M., Algin, E., Guven, Z.T., *et al.* (2018) Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Platelet Score and Prognostic Nutritional Index: Do They Have Prognostic Significance in Metastatic Pancreas Cancer? *Current Medical Research and Opinion*, **34**, 857-863. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1408579>
- [23] Moyes, L.H., Leitch, E.F., Mckee, R.F., *et al.* (2009) Preoperative Systemic Inflammation Predicts Postoperative Infectious Complications in Patients Undergoing Curative Resection for Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **100**, 1236-1239. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604997>
- [24] Leitch, E.F., Chakrabarti, M., Crozier, J.E., *et al.* (2007) Comparison of the Prognostic Value of Selected Markers of the Systemic Inflammatory Response in Patients with Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **97**, 1266-1270.

<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604027>

- [25] Canna, K., Mcardle, P.A., Mcmillan, D.C., *et al.* (2005) The Relationship between Tumour T-Lymphocyte Infiltration, the Systemic Inflammatory Response and Survival in Patients Undergoing Curative Resection for Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **92**, 651-654. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602419>