

术前系统免疫炎症指数与肌层浸润性膀胱癌预后的相关性研究

潘正波 程伟松 蔡海荣 张海涛

[摘要] **目的** 探讨术前系统免疫炎症指数(SII)与肌层浸润性膀胱癌(MIBC)预后的相关性。**方法** 选取113例MIBC患者,将SII \leq 632.17患者纳入SII低水平组(65例),SII $>$ 632.17患者纳入SII高水平组(48例)。比较两组临床病理特征及生存情况,并采用Cox回归模型对MIBC预后进行多因素分析。**结果** 两组患者年龄、性别、体重指数(BMI)、有无肾积水、病理类型分布比例比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.39、2.53、0.71、0.48、0.85, P 均 $>$ 0.05)。与SII低水平组比较,SII高水平组肿瘤直径更大、个数更多、T分期更晚、淋巴结转移率更高、分化程度更低,差异均有统计学意义(χ^2 分别=6.79、12.44、8.21、29.67、5.64, P 均 $<$ 0.05)。SII低水平组的1年、3年、5年累积总生存率分别为81.82%、74.24%、63.22%,而SII高水平组的1年、3年、5年累积总生存率分别为70.21%、51.06%、33.91%,差异有统计学意义($\chi^2=10.06$, $P<$ 0.05)。Cox多因素分析结果显示,肾积水、T3~T4期、淋巴结转移、术前高水平SII是MIBC预后的危险因素(RR 分别=4.18、2.68、5.09、6.48, P 均 $<$ 0.05),而术后辅助放疗化疗是MIBC预后的保护因素($RR=0.15$, $P<$ 0.05)。**结论** 术前SII水平与MIBC预后密切相关,高水平SII是MIBC预后的危险因素。

[关键词] 肌层浸润性膀胱癌; 系统免疫炎症指数; 预后; 相关性

Relationship between preoperative systematic immune-inflammation index and prognosis of muscle-invasive bladder cancer PAN Zhengbo, CHENG Weisong, CAI Hairong, et al. Department of Urology Surgery, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between preoperative systematic immune-inflammation index (SII) and prognosis of muscle-invasive bladder cancer (MIBC). **Methods** Totally 113 patients with MIBC were selected and divided into low SII level group (≤ 632.17) with 65 cases and high SII level group (> 632.17) with 48 cases according to the average value of SII. The clinicopathological characteristics and survival situation between the two groups were compared, and Cox regression model was used to analyze the influence factors of prognosis of MIBC. **Results** There was no significant difference in age, gender, BMI, the proportion of hydronephrosis, and pathological type between the two groups ($\chi^2=0.39, 2.53, 0.71, 0.48, 0.85, P>0.05$). Compared with the low SII level group, the high SII level group had larger diameter, more tumors, later T stage, higher rate of lymph node metastasis and lower differentiation, with significant difference ($\chi^2=6.79, 12.44, 8.21, 29.67, 5.64, P<0.05$). The overall 1-, 3- and 5-year survival rates in the low SII group were 81.82%, 74.24% and 63.22%, while those in the high SII group were 70.21%, 51.06% and 33.91%, with significant difference ($\chi^2=10.06, P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that hydronephrosis, T3-T4 stage, lymph node metastasis and preoperative high level of SII were risk factors for the prognosis of MIBC ($RR=4.18, 2.68, 5.09, 6.48, P<0.05$), while the post-operative adjuvant radiotherapy and chemotherapy was protective factor for the prognosis of MIBC ($RR=0.15, P<0.05$). **Conclusion** Preoperative SII level is closely related to the prognosis of MIBC. High SII level is a risk factor for prognosis of MIBC.

[Key words] muscle-invasive bladder cancer; systematic immune-inflammation index; prognosis; relationship

(muscle-invasive bladder cancer, MIBC) 恶性程度高, 预后差^[1-3]。近年来, 研究发现炎症免疫反应参与肿瘤的发生发展过程, 许多炎症指标已被证实是肿瘤预后的高危因素^[4,5]。系统免疫炎症指数(systematic immune-inflammation index, SII)是全身炎症反应的一个综合指标, 对乳腺癌^[6]、贲门癌^[7]、食管癌^[8]等预后的判断均有积极临床意义。但是, 目前SII在膀胱癌领域的研究报道仍较少。本研究回顾近年来本院收治的MIBC患者的临床数据, 分析术前SII水平与MIBC预后的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月至2014年12月浙江省台州市立医院收治的113例MIBC患者。纳入标准为: 符合MIBC的诊断标准; 行根治性膀胱切除术; 病历及随访资料完整。排除术前合并急性尿路感染、肺部感染、自身免疫性疾病、血液系统疾病等患者; 合并严重内科基础疾病者; 术前行新辅助放化疗者; 行急诊手术者; 合并有其他脏器转移者; 合并有其他脏器恶性肿瘤者; 有精神疾病、吸毒、药物成瘾者。其中男性78例、女性35例; 年龄36~78岁, 平均(64.23±9.28)岁; 体重指数(body mass index, BMI) 22.53~31.18 kg/m², 平均(26.82±2.98) kg/m²; 37例术前合并肾积水; 移行细胞癌95例、其他类型癌18例; 肿瘤大小1.30~6.80 cm, 平均(4.23±1.52) cm; 肿瘤单发64例、多发49例; T2期53例、T3期38例、T4期22例; 64例无淋巴结转移、49例有淋巴结转移; 高分化19例、中分化45例、低分化27例、未分化22例。

1.2 方法 收集患者的一般资料, 包括年龄、性别、BMI、既往史等; 同时, 收集患者疾病相关情况, 包括有无合并肾积水、病理类型、肿瘤大小、肿瘤个数、T分期、有无淋巴结转移、分化程度、术后有无辅助放化疗等。记录术前1周的血常规, 包括中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数。计算SII, SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3 随访 术后2年内每3月随访1次, 术后2年后每6个月随访1次, 术后5年后每1年随访1次。随访内容包括血常规、尿常规、生化、B超(肝、肾、腹膜后等)、盆腔CT或MRI等。随访截止时间为2018年12月。总生存时间为患者手术日开始至随访截止时间或死亡时间。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较

行 t 检验; 计数资料以例(%)表示, 比较采用 χ^2 检验。累积生存率的计算采用Kaplan-Meier法, 两组生存曲线的比较采用Log-rank检验, 预后的多因素分析采用Cox回归模型。设 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前SII水平与MIBC患者临床病理特征的关系 所有患者术前SII为429.32~864.18, 平均632.17±41.82。将SII均数作为分组界定值, 分为SII低水平组(≤ 632.17)65例和SII高水平组(> 632.17)48例。两组患者临床病理特征比较见表1。

表1 术前SII水平与MIBC患者临床病理特征的关系/例

因素		SII低水平组	SII高水平组
		($n=65$)	($n=48$)
年龄	≤ 60 岁	22	19
	> 60 岁	43	29
性别	男	41	37
	女	24	11
BMI	≤ 28 kg/m ²	39	25
	> 28 kg/m ²	26	23
肾积水	无	42	34
	有	23	14
病理类型	移行细胞癌	55	40
	其他	10	8
肿瘤大小	≤ 3 cm	29	11
	> 3 cm	36	37
肿瘤个数	单发	46	18
	多发	19	30
T分期	T2	38	15
	T3~T4	27	33
淋巴结转移	无	51	13
	有	14	35
分化程度	中-高分化	43	21
	未-低分化	22	27

由表1可见, 两组患者年龄、性别、BMI、有无肾积水、病理类型比较, 差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.39、2.53、0.71、0.48、0.85, P 均 > 0.05)。较SII低水平组, SII高水平组肿瘤直径更大、个数更多、T分期更晚、淋巴结转移率更高、分化程度更低, 差异均有统计学意义(χ^2 分别=6.79、12.44、8.21、29.67、5.64, P 均 < 0.05)。

2.2 MIBC患者总体生存情况及不同术前SII水平

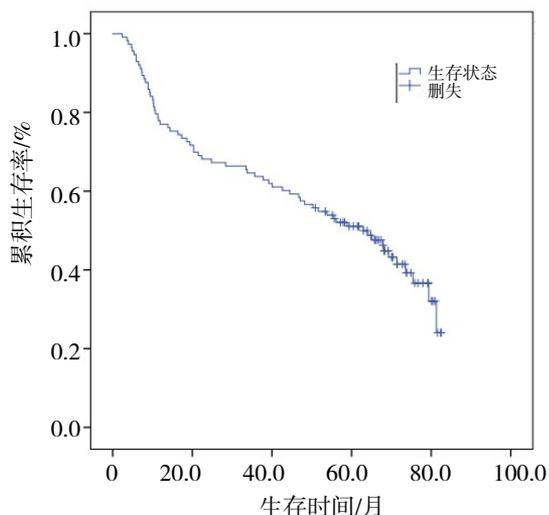


图1 MIBC患者的总生存曲线

由图1可见,本次研究纳入的MIBC患者的1年、3年、5年累积总生存率为76.99%、63.72%、51.06%,中位生存时间为62.90个月。由图2可见,SII低水平组的1年、3年、5年累积总生存率为81.82%、74.24%、63.22%,中位生存时间为79.40个月。SII高

的生存情况的比较见图1和图2

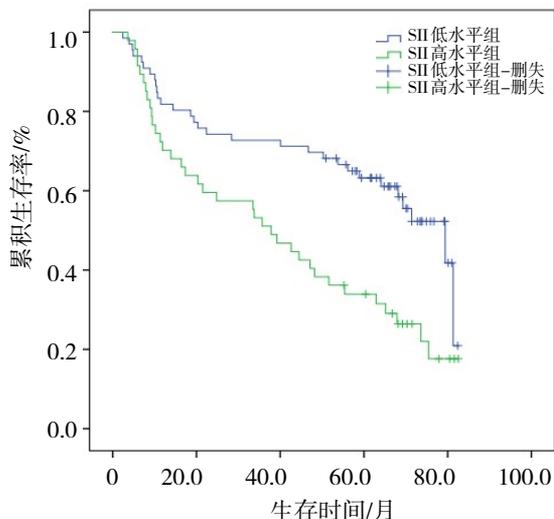


图2 不同SII水平患者的生存曲线

水平组的1年、3年、5年累积总生存率为70.21%、51.06%、33.91%,中位生存时间为37.80个月。两组患者生存率比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.06, P<0.05$)。

2.3 MIBC预后的Cox多因素分析见表2

表2 MIBC预后的Cox多因素分析

因素	B	SE	Wald	P	RR	95%CI
肾积水	1.43	0.32	6.20	<0.05	4.18	2.32~10.18
肿瘤大小	0.73	0.19	2.25	>0.05	2.08	0.88~ 4.18
肿瘤个数	0.65	0.14	2.98	>0.05	1.92	0.66~ 3.26
T分期	0.99	0.22	4.82	<0.05	2.68	1.37~ 7.19
淋巴结转移	1.63	0.28	7.30	<0.05	5.09	1.83~12.26
术后辅助放化疗	-1.92	0.37	6.72	<0.05	0.15	0.07~ 0.30
术前SII水平	1.85	0.38	7.95	<0.05	6.48	2.20~14.11

由表2可见,肾积水、T3~T4期、淋巴结转移和术前高水平SII是MIBC预后的危险因素($P<0.05$),而术后辅助放化疗是MIBC预后的保护因素($P<0.05$)。

3 讨论

炎症和免疫反应在肿瘤的发生发展中起到至关重要的作用的。炎性细胞和免疫细胞是肿瘤微环境的重要组成部分,二者之间的关系错综复杂,有着此消彼长的动态变化,最终造成大量免疫抑制细胞和炎性因子在肿瘤微环境中蓄积,导致肿瘤的免疫逃逸和抑制,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭^[9,10]。SII是基于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的免疫炎症指标,已被多项研究证实实体瘤的预

后评估中有较高的临床价值,且临床获得简便^[6-8]。本研究结果显示术前SII水平可以用于评估MIBC的预后,SII高水平的患者肿瘤直径更大、个数更多、T分期更晚、淋巴结转移率更高、分化程度更低(P 均<0.05),并且,SII低水平组的1年、3年、5年累积总生存率为81.82%、74.24%、63.22%,中位生存时间为79.40个月。SII高水平组的1年、3年、5年累积总生存率为70.21%、51.06%、33.91%,中位生存时间为37.80个月。说明术前高水平的SII预示着肿瘤的生物学特性更差,恶性程度和侵袭性也越高,术后生存时间较短,生存率更低。

中性粒细胞、淋巴细胞和血小板是外周血的重要组成部分,它们与肿瘤细胞可以相互作用,互相

促进对方的生长或凋亡。中性粒细胞在肿瘤的不同阶段表现出不同的表型和功能,在肿瘤早期,它发挥着抗肿瘤的作用,在中晚期,它的表型和功能发生改变,通过增强肿瘤细胞的增殖能力和侵袭力、促进肿瘤新生血管生成、介导免疫逃逸等发挥促肿瘤作用^[11,12]。研究表明,外周血和肿瘤组织中的中性粒细胞增多与肿瘤的预后不佳息息相关^[13]。中性粒细胞过多的生成也可以抑制淋巴细胞、NK细胞等免疫细胞的产生,达到免疫抑制作用。淋巴细胞的减少会削弱肿瘤免疫,促进肿瘤的生长和转移。血小板可以分泌多种生长因子促进肿瘤的生长,通过多种机制促进肿瘤细胞增殖,提高肿瘤的侵袭力,促进血行转移和肿瘤血管生成并稳定血管。同时,肿瘤细胞也可以活化血小板,扰乱凝血系统^[14-16]。对于中晚期肿瘤而言,中性粒细胞的升高、淋巴细胞的减少和血小板的升高共同促使了SII升高,术前SII升高也预示了肿瘤细胞的增殖能力和侵袭力较强,预后较差。本研究Cox因素也证实了术前高水平SII是MIBC预后的危险因素。

此外,本研究结果还显示肾积水、T3~T4期、淋巴结转移是MIBC预后的危险因素,术后辅助放疗是MIBC预后的保护因素。肾积水往往预示着病情较晚,侵犯了两侧的输尿管膀胱段,预后较差。T3~T4期、淋巴结转移已预示病情进入了中晚期,生存时间较短。对于MIBC而言,辅助性放疗对预防术后复发和延长生存期有积极的作用。

综上所述,术前SII水平与MIBC预后密切相关,术前高水平SII是MIBC预后的危险因素。SII临床获得简便而经济,可用于预测MIBC预后的一个指标。

参考文献

1 薛学义,许宁,吴宇鹏.肌层浸润性膀胱癌的临床治疗进展[J].临床泌尿外科杂志,2017,32(10):771-774.

- 2 李绍林,修有成,刘赞.肌层浸润性膀胱癌治疗的研究进展[J].医学综述,2018,24(5):911-915.
- 3 尉毅,张天禹.肌层浸润性膀胱癌治疗进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(50):35-36.
- 4 魏智民,孙玉发,李刚,等.癌症相关性炎症与肿瘤微环境相关研究进展[J].中国肿瘤临床,2018,45(21):1117-1121.
- 5 孙祖刚,刘硕,王哲,等.炎症细胞和促炎性细胞因子在膀胱肿瘤炎症微环境中的作用概述[J].湖北科技学院学报(医学版),2018,32(5):451-454.
- 6 李庆霞,史东剑,李莉,等.体质量指数、全身免疫-炎症指数与Luminal型乳腺癌内分泌耐药的关系[J].中华实验外科杂志,2015,32(12):3156.
- 7 周文杰,吴骏,王琦,等.评估术前系统免疫炎症指数与贲门癌患者预后的相关性[J].中国医药生物技术,2016,11(6):510-514.
- 8 耿晓如,张鑫君,李连涛,等.系统免疫炎症指数与老年食管癌预后的关系[J].徐州医科大学学报,2017(12):779-782.
- 9 黄波.肿瘤微环境中免疫与炎症的调节[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2012,19(2):111-115.
- 10 付淑娟,钟慧,周张杰,等.肿瘤炎症与免疫抑制微环境研究进展[J].河北中医,2016,38(12):1904-1908.
- 11 孙晓,夏蕾,何流漾,等.中性粒细胞在肿瘤免疫中的研究进展[J].中国免疫学杂志,2018,34(4):609-612.
- 12 商占仙,路丽明.中性粒细胞在肿瘤发生、发展中的研究进展[J].现代免疫学,2018,38(6):488-492,518.
- 13 张文,张鹏,徐雪莹,等.中性粒细胞在肿瘤中作用的研究进展[J].肿瘤,2017,37(1):96-100.
- 14 李晨旭,葛繁梅.血小板活化与肿瘤血行转移关系的研究进展[J].肿瘤基础与临床,2012,25(4):367-368.
- 15 程玉强,张修平,李楠,等.血小板与肿瘤转移关系的研究进展[J].肿瘤研究与临床,2018,30(4):278-281.
- 16 王爱云,曹玉珠,韦忠红,等.血小板促进肿瘤生长与转移机制研究进展[J].中国药理学通报,2018,34(8):1045-1049.

(收稿日期 2020-03-07)

(本文编辑 蔡华波)