

# 术前炎症反应和营养指标对胃癌预后的预测价值及其模型构建

吴亮亮 蔡明志 王宝贵 邓靖宇 柯彬 张汝鹏 梁寒 王晓娜

天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科 国家恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室,天津 300060

通信作者:王晓娜,Email:xiaonawang@hotmail.com

**【摘要】目的** 探讨术前炎症反应和营养状况的检测对胃癌患者术后生存的预测价值,并建立预测胃癌患者生存的预后模型。**方法** 本研究为回顾性观察性研究,收集2005年1月至2014年12月就诊于天津医科大学肿瘤医院接受胃癌根治术的1123例胃腺癌患者的临床病理资料。排除有恶性肿瘤病史、胃切除手术史、术前新辅助治疗、围手术期死亡及病例资料不完整者。通过Cox单因素和多因素分析来确定影响本组胃癌患者生存的独立临床病理因素;Cox单因素分析来确定与本组胃癌患者生存有关的术前炎症反应标志物和营养标志物。采用Cox风险比例回归模型进行多因素生存分析(采用基于最大似然估计的向前逐步回归法),将影响生存的独立临床病理因素分别纳入到3种新的预后模型中:(1)炎症反应模型:纳入临床病理因素和单因素分析有意义的术前炎症反应标志物;(2)营养模型:纳入临床病理因素和单因素分析有意义的术前营养指标;(3)炎症反应-营养模型:纳入临床病理因素结合单因素分析有意义的术前炎症反应标志物和营养标志物;同时,将仅仅纳入肿瘤TNM分期中的pT和pN分期的模型作为对照模型。通过评估受试者工作曲线下的综合面积(iAUC)和C-index来评估模型的区分度;通过赤池信息量标准(AIC)分析以评估模型拟合性能。校准曲线用于评估3年或5年的总生存(OS)预测概率和实际概率之间的一致性。**结果** 本研究纳入的1123例患者中,年龄(58.9±11.6)岁,男783例。单因素分析结果显示:年龄、手术方式、淋巴清扫范围、肿瘤位置、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期以及侵犯神经与胃癌根治术后患者的5年OS有关(均 $P<0.05$ )。多因素分析进一步确定,年龄(HR:1.18,95%CI:1.03~1.36, $P=0.019$ )、肿瘤最大径(HR:1.19,95%CI:1.03~1.38, $P=0.022$ )、送检淋巴结数目(HR:0.79,95%CI:0.68~0.92, $P=0.003$ )、pT分期(HR:1.40,95%CI:1.26~1.55, $P<0.001$ )和pN分期(HR:1.28,95%CI:1.21~1.35, $P<0.001$ )为影响患者OS的独立预后因素。术前炎症反应标志物中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/中性粒细胞比值以及术前营养指标血清白蛋白值和体质指数与预后有关(均 $P<0.05$ )。3种模型纳入变量:(1)炎症反应模型:将年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期、中性粒细胞百分比和NLR纳入;(2)营养模型:将年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期和白蛋白值纳入;(3)炎症反应-营养模型:将年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期、中性粒细胞百分比、NLR和白蛋白值纳入。构建的3种预后预测模型结果显示:炎症反应-营养模型预测准确性(iAUC:0.676,95%CI:0.650~0.719,C-index:0.698)优于炎症反应模型(iAUC:0.662,95%CI:0.673~0.706;C-index:0.675)、营养模型(iAUC:0.666,95%CI:0.642~0.698,C-index:0.672)以及TNM分期对照模型(iAUC:0.676,95%CI:0.650~0.719,C-index:0.658);同时,炎症反应-营养模型具有较好的模型拟合度(AIC:10762),优于炎症反应模型(AIC:10834)、营养模型(AIC:10810)和TNM分期对照模型(AIC:10974)。**结论** 术前中性粒细胞百分比、NLR以及体质指数对胃癌患者预后具有预测价值。炎症反应-营养模型可用于个体化地预测胃癌患者的生存和预后。

DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20221018-00415

收稿日期 2022-10-18 本文编辑 万晓梅

引用本文:吴亮亮,蔡明志,王宝贵,等.术前炎症反应和营养指标对胃癌预后的预测价值及其模型构建[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(7):680-688. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20221018-00415.



【关键词】 胃肿瘤； 炎症反应； 营养状况； 预后价值； 预测模型

基金项目: 天津医科大学临床医学研究项目(2017kylc002); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A); 天津医科大学肿瘤医院临床试验基金一般项目(C1704); 天津市教委科研计划项目(2022KJ218)

### Prognostic value of a predictive model comprising preoperative inflammatory response and nutritional indexes in patients with gastric cancer

Wu Liangliang, Cai Mingzhi, Wang Baogui, Deng Jingyu, Ke Bin, Zhang Rupeng, Liang Han, Wang Xiaona

Department of Gastric Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Wang Xiaona, Email: xiaonawang@hotmail.com

**【 Abstract 】 Objective** To investigate the prognostic value of preoperative inflammatory and nutritional condition detection in the postoperative survival, and establish a prognostic model for predicting the survival of patients with gastric cancer. **Methods** The clinicopathological data of 1123 patients with gastric cancer who had undergone radical gastrectomy in Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital from January 2005 to December 2014 were retrospectively analyzed. Patients with history of other malignancy, with history of gastrectomy, who had received preoperative treatment, who died during the initial hospital stay or first postoperative month, and missing clinical and pathological information were excluded. Cox univariate and multivariate analyses were used to identify independent clinicopathological factors associated with the survival of these gastric cancer patients. Cox univariate analysis was used to identify preoperative inflammatory and nutritional indexes related to the survival of patients with gastric cancer after radical gastrectomy. Moreover, the Cox proportional regression model for multivariate survival analysis (forward stepwise regression method based on maximum likelihood estimation) was used. The independent clinicopathological factors that affect survival were incorporated into the following three new prognostic models: (1) an inflammatory model: significant preoperative inflammatory indexes identified through clinical and univariate analysis; (2) a nutritional model: significant preoperative nutritional indexes identified through clinical and univariate analysis; and (3) combined inflammatory/nutritional model: significant preoperative inflammatory and nutritional indexes identified through clinical and univariate analysis. A model that comprised only pT and pN stages in tumor TNM staging was used as a control model. The integrated area under the receiver operating characteristic curve (iAUC) and C-index were used to evaluate the discrimination of the model. Model fitting was evaluated by Akaike information criterion analysis. Calibration curves were used to assess agreement between the predicted probabilities and actual probabilities at 3-year or 5-year overall survival (OS). **Results** The study cohort comprised 1 123 patients with gastric cancer. The mean age was  $58.9 \pm 11.6$  years, and 783 were males. According to univariate analysis, age, surgical procedure, extent of lymph node dissection, tumor location, maximum tumor size, number of examined lymph nodes, pT stage, pN stage, and nerve invasion were associated with 5-year OS after radical gastrectomy for gastric cancer (all  $P < 0.050$ ). Multivariate analysis further identified age (HR: 1.18, 95%CI: 1.03–1.36,  $P = 0.019$ ), maximum tumor size (HR: 1.19, 95%CI: 1.03 – 1.38,  $P = 0.022$ ), number of examined lymph nodes (HR: 0.79, 95%CI: 0.68 – 0.92,  $P = 0.003$ ), pT stage (HR: 1.40, 95%CI: 1.26 – 1.55,  $P < 0.001$ ) and pN stage (HR: 1.28, 95%CI: 1.21 – 1.35,  $P < 0.001$ ) as independent prognostic factors for OS of gastric cancer patients. Additionally, according to univariate survival analysis, the preoperative inflammatory markers of neutrophil count, percentage of neutrophils, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/neutrophil ratio and preoperative nutritional indicators of serum albumin and body mass index were potential prognostic factors for gastric cancer (all  $P < 0.05$ ). On the basis of the above results, three models for prediction of prognosis were constructed. Variables included in the three models are as follows. (1) Inflammatory model: age, maximum tumor size, number of examined lymph nodes, pT stage, pN stage, percentage of neutrophils, and neutrophil-lymphocyte ratio; (2) nutritional model: age, maximum tumor size, number of examined lymph nodes, pT stage, pN stage, and serum albumin; and (3) combined inflammatory/nutritional model: age, maximum tumor size, number of examined lymph nodes, pT stage, pN stage, percentage of neutrophils, neutrophil-lymphocyte ratio, and serum albumin. We

found that the predictive accuracy of the combined inflammatory/nutritional model, which incorporates both inflammatory indicators and nutrition indicators (iAUC: 0.676, 95% CI: 0.650–0.719, C-index: 0.698), was superior to that of the inflammation model (iAUC: 0.662, 95% CI: 0.673–0.706; C-index: 0.675), nutritional model (iAUC: 0.666, 95% CI: 0.642–0.698, C-index: 0.672), and TNM staging control model (iAUC: 0.676, 95% CI: 0.650–0.719, C-index: 0.658). Furthermore, the combined inflammatory/nutritional model had better fitting performance (AIC: 10 762) than the inflammation model (AIC: 10 834), nutritional model (AIC: 10 810), and TNM staging control model (AIC: 10 974). **Conclusions** Preoperative percentage of neutrophils, NLR, and BMI have predictive value for the prognosis of gastric cancer patients. The inflammatory / nutritional model can be used to predict the survival and prognosis of gastric cancer patients on an individualized basis.

**【Key words】** Stomach neoplasms; Inflammation; Nutritional status; Prognostic value; Prediction model

**Fund programs:** Clinical medical research project of Tianjin Medical University (2017kylc002); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-009A); General project of clinical trial fund of Tianjin Medical University Cancer Hospital (C1704); The Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (2022KJ218)

目前,预测根治术后胃癌患者预后的金标准主要是TNM分期<sup>[1]</sup>。然而,其他因素包括肿瘤大小、病理分型、肿瘤位置、送检淋巴结数目、脉管浸润和癌胚抗原水平,也与胃癌患者预后密切相关,且对病理TNM分期起到补充作用<sup>[2-7]</sup>。

术前炎症反应指标包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-monocyte ratio, LMR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和血小板/中性粒细胞比值(platelet to neutrophil ratio, PNR)。术前营养指标包括体质指数(body mass index, BMI)、血清白蛋白、血红蛋白以及预后营养指数。上述指标已经被证实可在胃癌、结肠癌和直肠癌等多种恶性肿瘤的预后预测中具有一定价值<sup>[8-16]</sup>。因此,术前炎症反应和营养状况可以预测胃癌患者的预后,并可能用于建立胃癌患者的新型预后模型。

本研究旨在探究术前炎症反应指标和营养标志物对胃癌患者的预后评估价值,目的是建立一种新的预后模型,纳入独立预后相关的术前炎症反应指标和营养标志物,用于个体化预测胃癌患者的生存情况。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究为回顾性观察性研究。

纳入标准:(1)年龄范围为20~80岁;(2)病理活检确诊为胃腺癌;(3)接受胃癌根治术治疗。排除标准:(1)既往有恶性肿瘤病史;(2)有胃切除手

术史;(3)有非根治性因素存在,如远处脏器转移、远处淋巴结转移或腹膜种植等;(4)行术前新辅助治疗;(5)术后病理证实为非R<sub>0</sub>切除;(6)围手术期死亡;(7)临床和病理资料不完整。

按照上述标准,回顾性收集了2005年1月至2014年12月就诊于天津医科大学肿瘤医院的1123例胃癌患者的临床病理资料。本研究经医院伦理委员会审批通过(审批号:bc2022237)。

### 二、数据收集和数据处理

采用天津医科大学肿瘤医院电子病历系统收集患者的临床病理特征,包括性别、年龄、手术方式、术后辅助治疗、淋巴结清扫范围、肿瘤位置、肿瘤最大径、Lauren分型、送检淋巴结数目、国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC)第8版T分期和N分期、侵犯脉管、侵犯神经和术前1周的血液学指标。其中,术前炎症反应实验室指标包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、NLR、PNR、PLR;术前营养指标包括血红蛋白、白蛋白和体质指数(body mass index, BMI)。依据患者生存状态,通过约登指数(Youden index)确定最佳临界值。由于缺乏统一的分类标准,本研究所分析的炎症反应标志物都使用原始值。

### 三、模型的构建和变量筛选及评估

1. 变量筛选和模型的构建:通过Cox单因素和多因素分析来确定影响本组胃癌患者生存的独立临床病理因素;Cox单因素分析来确定与本组胃癌患者生存有关的术前炎症反应标志物和营养标志



物。采用 Cox 风险比例回归模型进行多因素生存分析(采用基于最大似然估计的向前逐步回归法),将影响生存的独立临床病理因素分别纳入到 3 种新的预后模型中,包括:(1)炎症反应模型:纳入临床病理因素和单因素分析有意义的术前炎症反应标志物;(2)营养模型:纳入临床病理因素和单因素分析有意义的术前营养指标;(3)炎症反应-营养模型:临床病理因素结合单因素分析有意义的术前炎症反应标志物和营养标志物。我们在模型区分度、模型拟合度和临床实用性方面比较新模型与 UICC/AJCC 第 8 版 TNM 分期的差异。故将仅仅纳入 pT 和 pN 分期的模型作为对照模型。

2. 模型的评估:通过对比模型的预测准确性、模型拟合性能和临床效能来评估新型预后模型的预测性能。通过受试者工作曲线下的综合面积(integrated AUC, iAUC)和 1 000 × bootstrap 重采样进行评估模型的预测准确性。通过赤池信息量标准(Akaike information criterion, AIC)和 C-index 分析以评估模型拟合性能。C-index 越高或 AIC 值越低,模型拟合性能越好。校准曲线用于评估 3 年或 5 年的总生存预测概率和实际概率之间的一致性。预后列线图用于个体预测生存结果。

四、随访方法

通过门诊和电子病历系统及电话随访。术后前两年每 3~6 个月进行 1 次随访,接下来的 3 年每 6 个月进行 1 次随访,此后每年进行 1 次,直到 2020 年 1 月或病例死亡。两名医生负责所有随访并记录所有信息。最后 1 次随访日期为 2019 年 12 月。总生存期定义为从手术日期到任何原因死亡的时间或者最后随访时间。

五、统计学方法

使用 SPSS 22.0 和 R 4.0.1 进行统计学分析。分类变量表示为(%);服从正态分布的连续变量表示为  $\bar{x} \pm s$ 。通过 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验评估患者总生存的差异。 $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。

结 果

一、患者临床病理特征

1 123 例患者年龄为年龄(58.9±11.6)岁,体质指数为(22.3±3.3) kg/m<sup>2</sup>,男 783 例,一般临床特征见表 1,炎症反应和营养指标特征见表 2。

表 1 影响 1 123 例胃癌患者生存的临床病理单因素和多因素分析

变量	例数	单因素分析		多因素分析	
		5年 OS(%)	P值	HR (95%CI)	P值
年龄(岁)			0.016	1.18(1.03~1.36)	0.019
<65	721	34.0			
≥65	402	28.6			
性别			0.189	-	-
男	783	30.0			
女	340	36.7			
手术方式			<0.001	-	0.071
近端胃切除术	173	31.8			
远端胃切除术	574	36.2			
全胃切除术	376	25.8			
术后辅助治疗			0.724	-	-
是	718	29.9			
否	405	35.8			
淋巴结清扫范围			<0.001	-	0.136
D <sub>1</sub> +	148	19.6			
D <sub>2</sub> 或D <sub>2</sub> +	975	33.9			
肿瘤位置			0.001	-	0.286
上 1/3 胃	252	27.4			
中 1/3 胃	132	31.8			
下 1/3 胃	526	36.1			
2/3 以上	213	27.6			
肿瘤直径(cm)			<0.001	1.19(1.03~1.38)	0.022
≤4	403	41.9			
>4	720	26.5			
肿瘤 Lauren 分型			0.268	-	-
肠型	425	31.3			
弥漫型	698	32.5			
送检淋巴结数目(枚)			0.030	0.79(0.68~0.92)	0.003
≤15	12	8.3			
16~30	837	30.5			
≥31	274	38.0			
pT 分期			0.005	1.40(1.26~1.55)	<0.001
pT1	20	80.0			
pT2	143	58.7			
pT3	51	49.2			
pT4a	871	27.1			
pT4b	38	10.5			
pN 分期			<0.001	1.28(1.21~1.35)	<0.001
pN0	287	49.8			
pN1	185	41.6			
pN2	260	24.9			
pN3a	265	24.6			
pN3b	126	7.9			
侵犯脉管			0.692	-	-
无	1 107	31.8			
有	16	40.6			
侵犯神经			<0.001	-	0.179
无	1 096	32.5			
有	27	14.8			

注:“-”示无数据

表 2 1 123 例胃癌患者炎症反应实验室指标和营养指标特征

变量	数据
炎症反应实验室指标( $\bar{x}\pm s$ )	
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	6.6 $\pm$ 2.1
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	4.1 $\pm$ 2.1
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	1.9 $\pm$ 1.8
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	265.7 $\pm$ 86.4
中性粒细胞百分比(%)	58.9 $\pm$ 19.7
粒细胞/淋巴细胞比值	2.8 $\pm$ 4.4
淋巴细胞百分比(%)	27.2 $\pm$ 9.8
血小板/中性粒细胞比值	108.0 $\pm$ 173.3
血小板/淋巴细胞比值	170.6 $\pm$ 128.7
营养指标( $\bar{x}\pm s$ )	
血红蛋白(g/L)	123.9 $\pm$ 27.2
白蛋白(g/L)	43.1 $\pm$ 5.8
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.3 $\pm$ 3.3

## 二、影响胃癌患者生存的临床病理因素

单因素分析结果显示:年龄、手术方式、淋巴结清扫范围、肿瘤位置、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期以及侵犯神经与胃癌根治术后5年OS有关(均 $P<0.05$ );多因素生存分析进一步确定年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期为患者总生存的独立预后因素(均 $P<0.05$ )。见表1。

三、术前炎症反应和营养标志物对胃癌患者生存的影响

单因素生存分析显示:术前炎症反应标志物中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、NLR、PNR是影响胃癌患者根治术后潜在预后因素(均 $P<0.05$ )。术前营养指标血清白蛋白和BMI是影响胃癌患者根治术后总生存的潜在预后预测因素( $P<0.05$ )。见表3。

## 四、预后模型的建立及预测性能评估

1. 模型纳入变量:(1)炎症反应模型:将年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期、中性粒细胞百分比和NLR纳入;(2)营养模型:将年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期和白蛋白纳入;(3)炎症反应-营养模型:将年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、pT分期、pN分期、中性粒细胞百分比、NLR和白蛋白纳入。3种模型的多因素分析见表4。

2. 列线图模型的建立:各个模型通过将每个变量的得分相加,计算出总分,并将总分投影到较低的总分量表中建立的预测胃癌术后死亡发生概率

表 3 1 123 例根治术后胃癌患者炎症反应和营养指标的单因素生存分析

变量	总生存	
	HR(95%CI)	P值
炎症反应指标(每增加1个单位)		
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	1.030(0.990~1.070)	0.091
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )	1.043(1.009~1.079)	0.013
淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )	0.994(0.957~1.034)	0.773
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	1.000(0.990~1.001)	0.870
中性粒细胞百分比(%)	1.004(1.001~1.007)	0.030
中性粒细胞/淋巴细胞比值	1.015(1.002~1.029)	0.029
淋巴细胞百分比(%)	1.000(0.994~1.007)	0.892
血小板/中性粒细胞比值	0.999(0.997~1.000)	0.010
血小板/淋巴细胞比值	1.000(1.000~1.001)	0.975
营养指标 <sup>a</sup>		
血红蛋白(g/L, $\leq 120 > 120$ )	0.945(0.813~1.100)	0.457
白蛋白(g/L, $\leq 36 > 36$ )	0.740(0.637~0.861)	0.006
体质指数(kg/m <sup>2</sup> , $\leq 19.5 > 19.5$ )	0.838(0.721~0.974)	0.022

注:<sup>a</sup>依据患者生存状态,通过约登指数确定体质指数和白蛋白的最佳临界值分别为 $>19.5 \text{ kg/m}^2$ 和 $38 \text{ g/L}$

的列线图。见图1。

3. 模型的评估:对预测模型采用Bootstrap法重复抽样1 000次进行内部验证,显示纳入炎症反应和营养指标的炎症反应-营养模型预测准确性(iAUC: 0.676, 95%CI: 0.650~0.719, C-index: 0.698)优于炎症反应模型(iAUC: 0.662, 95%CI: 0.673~0.706; C-index: 0.675)、营养模型(iAUC: 0.666, 95%CI: 0.642~0.698, C-index: 0.672)以及仅纳入pT和pN分期的TNM分期模型(iAUC: 0.676, 95%CI: 0.650~0.719, C-index: 0.658)。校准曲线显示,炎症反应-营养模型的预测结果和实际结果之间具有最佳的一致性,且炎症-营养模型在所有模型中具有最佳的模型拟合优度(AIC: 10 762),优于炎症反应模型(AIC: 10 834)、营养模型(AIC: 10 810)和TNM分期对照模型(AIC: 10 974)。见图2。

## 讨 论

本研究探究了1 123例具有血液系统炎症反应和全身营养状况实验室标志物胃癌患者的临床病理特征和预后,并建立了新的预后预测模型。术前中性粒细胞百分比和NLR升高以及较低BMI是胃癌患者预后不良的独立预测指标。此外,我们还将中性粒细胞百分比、NLR和BMI以及临床病理变量年龄、肿瘤最大径、送检淋巴结数目、T分期、N分期纳入,构建了3种新的预后预测模型,分析发现,炎症

表 4 基于胃癌根治术后炎症反应、营养、炎症反应-营养指标建立的预后预测模型的 Cox 多因素生存分析

列线图模型相关临床因素	HR(95%CI)	P 值
炎症反应模型		
年龄(岁, ≥65/<65)	1.20(1.04~1.38)	0.012
肿瘤最大径(cm, ≥4/<4)	1.21(1.04~1.41)	0.003
送检淋巴结数目(枚, ≤15/16~30/≥31)	0.79(0.68~0.92)	0.001
pT 分期(T4b/T4a/T3/T2/T1)	1.40(1.26~1.55)	<0.001
pN 分期(N3b/N3a/N2/N1)	1.28(1.21~1.35)	<0.001
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ , 每增加 1 个单位)	-	0.423
中性粒细胞百分比(% , 每增加 1 个单位)	1.01(1.00~1.01)	0.031
中性粒细胞/淋巴细胞比值(每增加 1 个单位)	1.01(1.01~1.02)	0.045
血小板/中性粒细胞比值(每增加 1 个单位)	-	0.078
营养模型		
年龄(岁, ≥65/<65)	1.18(1.03~1.36)	0.017
肿瘤最大径(cm, ≥4/<4)	1.19(1.03~1.38)	0.021
送检淋巴结数目(枚, ≤15/16~30/≥31)	0.79(0.68~0.92)	0.002
pT 分期(T4b/T4a/T3/T2/T1)	1.40(1.26~1.55)	<0.001
pN 分期(N3b/N3a/N2/N1)	1.28(1.21~1.35)	<0.001
白蛋白(g/L, ≤38/>38)	-	0.230
体质指数(kg/m <sup>2</sup> , ≤19.5/>19.5)	0.83(0.71~0.96)	0.015
炎症反应-营养模型		
年龄(岁, ≥65/<65)	1.20(1.04~1.38)	0.011
肿瘤最大径(cm, ≥4/<4)	1.21(1.04~1.41)	0.012
送检淋巴结数目(枚, ≤15/16~30/≥31)	0.79(0.68~0.92)	0.002
pT 分期(T4b/T4a/T3/T2/T1)	1.40(1.26~1.56)	<0.001
pN 分期(N3b/N3a/N2/N1)	1.27(1.21~1.35)	<0.001
中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ , 每增加 1 个单位)	-	0.430
中性粒细胞百分比(% , 每增加 1 个单位)	1.01(1.00~1.01)	0.005
中性粒细胞/淋巴细胞比值(每增加 1 个单位)	1.01(1.00~1.02)	0.001
血小板/淋巴细胞比值(每增加 1 个单位)	-	0.080
白蛋白(g/L, ≤38/>38)	-	0.120
体质指数(kg/m <sup>2</sup> , ≤19.5/>19.5)	0.84(0.72~0.98)	0.022
对照模型		
pT 分期(T4b/T4a/T3/T2/T1)	1.42(1.28~1.57)	<0.001
pN 分期(N3b/N3a/N2/N1)	1.28(1.22~1.35)	<0.001

注：“-”示无数据

反应-营养指标的模型具有较佳的预后预测能力。因此,本研究证明,胃癌患者术前全身炎症反应和营养指标可以提供重要的预后信息,从而增强传统的临床病理分析。

癌症相关的炎症反应特征包括肿瘤组织中炎性细胞的浸润和炎性介质的产生、组织重塑、组织修复和血管生成<sup>[17]</sup>。炎症反应不仅会促使肿瘤微环境发生变化,还会引起促进肿瘤进展的全身变化<sup>[16]</sup>。因此,肿瘤微环境中炎症反应细胞和炎症反应介质的复杂变化可能在外周循环中体现。

本研究多因素生存分析显示,术前高中性粒细胞百分比和 NLR 是胃癌患者的独立不利预测因素。NLR 和中性粒细胞百分比是高度可重复、具有成本效益且广泛可用的胃癌患者预后标志物<sup>[18-20]</sup>。此外,一项关于 NLR 预测胃癌患者长短期预后的研究指出,NLR 是预测晚期胃癌患者长期和短期预后的有用标志物<sup>[21]</sup>。另有研究指出,中性粒细胞衍生的细胞因子可能支持肿瘤生长,例如血管内皮生长因子、白介素-18 和基质金属蛋白酶<sup>[22]</sup>。此外,肿瘤周围中性粒细胞数量的增加可能会抑制自然杀伤细胞和活化 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。中性粒细胞还可以通过减弱免疫系统和通过胰岛素受体底物-1 的降解和磷酸肌醇 3-激酶信号传导的激活来介导和促进肿瘤增殖<sup>[22]</sup>。NLR 升高表明中性粒细胞增多、淋巴细胞减少或两者兼有。淋巴细胞数量的减少可能会削弱淋巴细胞介导的抗肿瘤细胞免疫反应。因此,中性粒细胞增多症和淋巴细胞减少症的联合作用很可能导致高 NLR,从而促进血管生成并抑制抗肿瘤反应性,最终促进肿瘤生长和进展<sup>[18-19]</sup>。

Schwegler 等<sup>[13]</sup>研究表明,胃肠道癌患者术前营养状况与病死率有关。本研究尝试应用客观且易于测量的营养状况标志物,发现术前低 BMI 是胃癌患者的独立不利预测因素,这些发现与之前的研究一致。Sinicrope 等<sup>[23]</sup>和 Moon 等<sup>[24]</sup>指出,BMI 与癌症患者预后相关,癌症引起的高代谢率和厌食症可能导致患者体质量不足。此外,慢性营养不良和微量营养素缺乏患者的细胞因子反应和随后的免疫系统激活受损,可能影响肿瘤和免疫系统之间的相互作用。肿瘤细胞已被证明通过各种分子信号与循环免疫细胞相互作用,从最初的致癌作用到转移<sup>[25]</sup>。营养状况也可以是全身炎症反应的标志,Suzuki 等<sup>[26]</sup>已经证明,癌症患者的急性期反应物与生存有关。此外,严重的炎症反应或损伤会影响食欲、胃肠蠕动和血流动力学稳定性,进而影响患者的营养状况<sup>[27]</sup>。

本研究建立了 3 种新的预后预测模型,其中包含本研究中确定的营养和炎症反应因素。与单纯的炎症反应或营养模型相比,纳入炎症反应和营养因素的预后预测模型显示出较好的模型区分度、更优的模型拟合性能和更高的生存获益。尽管目前 UICC/AJCC 第 8 版 TNM 分类被认为是预测胃癌患者预后的金标准。然而,本研究显示,与



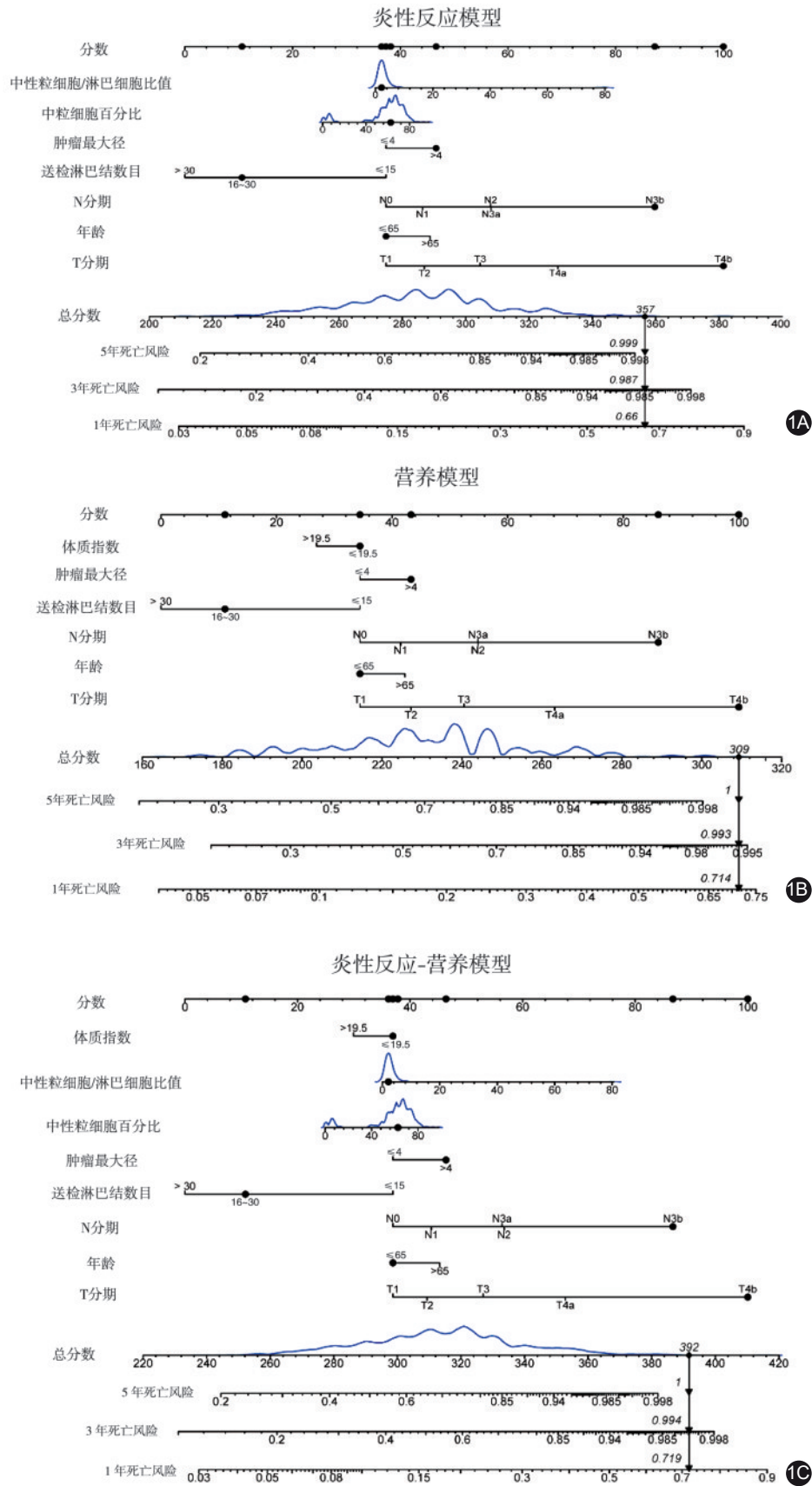
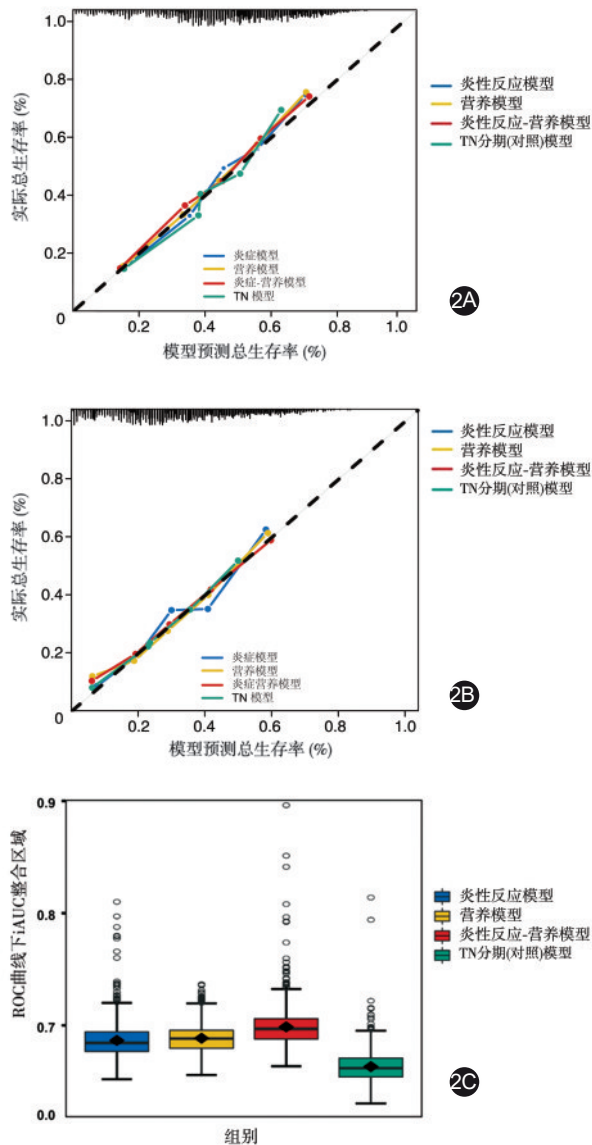


图1 预测胃癌1年、3年、5年生存率的列线图 1A. 纳入临床病理指标和炎症反应指标;1B. 纳入临床病理指标和营养指标;1C. 纳入临床病理、炎症反应和营养指标



注:iAUC为受试者工作曲线下的综合面积

图2 4种预测模型的临床表现 2A.4种模型3年总生存率的校准曲线;2B.4种模型3年总生存率的校准曲线;2C.4种模型总生存率预测准确性的比较,每个参数1000次自助重采样

TNM 分类相比,新的炎症反应和营养预后模型对胃癌患者术后生存具有更好的预测性能。列线图是一种用于能够根据患者和疾病特征来评估个体风险的新方法,在癌症方面具有很高的预测准确性和综合结果<sup>[28]</sup>。列线图可以帮助临床医生预测胃癌患者根治性手术之后的个体生存结果,并可以在推荐术后辅助治疗或强化随访方面提供有用的信息。重要的是,这种新型预后列线图模型所需的标志物很容易获得,使其成为最佳预测生存结果和促进决策的便捷工具。本研究的优势在

于,根据临床实践中常规应用的标准血液学指标,确定了炎症反应和营养因素在预测生存中的作用。但是,本项研究仍然存在一定的局限性,作为单中心、回顾性研究,胃癌患者炎症反应和营养状况的预后意义还需进一步多中心研究来验证,也有待探索更有价值的炎症反应和营养指标来完善本研究提出的预后预测模型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 吴亮亮负责数据统计与分析、稿件撰写、修改;蔡明志、王晓娜、王宝贵、柯彬、负责数据收集与分析、参与手术和文章审阅;邓靖宇、张汝鹏、梁寒负责研究设计、研究指导、稿件审阅、修改和研究经费支持

### 参 考 文 献

- [1] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 93-99. DOI: 10.3322/caac.21388.
- [2] Sasaki K, Morioka D, Conci S, et al. The tumor burden score: a new "Metro-ticket" prognostic tool for colorectal liver metastases based on tumor size and number of tumors[J]. Ann Surg, 2018, 267(1):132-141. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002064.
- [3] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 局部进展期胃癌规范化淋巴结清扫范围中国专家共识(2022版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(4): 277-283. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220322-00111.
- [4] Zhang CD, Ning FL, Zeng XT, et al. Lymphovascular invasion as a predictor for lymph node metastasis and a prognostic factor in gastric cancer patients under 70 years of age: a retrospective analysis[J]. Int J Surg, 2018, 53:214-220. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.03.073.
- [5] Ning FL, Zhang NN, Wang J, et al. Prognostic value of modified Lauren classification in gastric cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(9):1184-1195. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i9.1184.
- [6] Zhang N, Bai H, Deng J, et al. Impact of examined lymph node count on staging and long-term survival of patients with node-negative stage III gastric cancer: a retrospective study using a Chinese multi-institutional registry with Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data validation[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(17):1075. DOI: 10.21037/atm-20-1358a.
- [7] Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. Gastric Cancer, 2014, 17(1): 26-33. DOI: 10.1007/s10120-013-0259-5.
- [8] Lin JX, Lin JP, Xie JW, et al. Prognostic importance of the preoperative modified systemic inflammation score for patients with gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(2):403-412. DOI: 10.1007/s10120-018-0854-6.
- [9] Malietzis G, Giacometti M, Askari A, et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery



- [9]. *Ann Surg*, 2014,260(2):287-292. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000216.
- [10] Diefenhardt M, Hofheinz RD, Martin D, et al. Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial[J]. *Int J Cancer*, 2019,145(8):2282-2291. DOI: 10.1002/ijc.32274.
- [11] Wang SC, Chou JF, Strong VE, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(2):292-297. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001189.
- [12] Chan JC, Chan DL, Diakos CI, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 539-546. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001743.
- [13] Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, et al. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2010,97(1):92-97. DOI: 10.1002/bjs.6805.
- [14] Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of survival with adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(6): 783-790. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0126.
- [15] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
- [16] Chechlinska M, Kowalewska M, Nowak R. Systemic inflammation as a confounding factor in cancer biomarker discovery and validation[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010,10(1):2-3. DOI: 10.1038/nrc2782.
- [17] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444. DOI: 10.1038/nature07205.
- [18] Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer[J]. *Oncology*, 2007,73(3-4):215-220. DOI: 10.1159/000127412.
- [19] Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2010,13(3):170-176. DOI: 10.1007/s10120-010-0554-3.
- [20] Jung MR, Park YK, Jeong O, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2011,104(5):504-510. DOI: 10.1002/jso.21986.
- [21] Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol*, 2018,44:607-612. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.003.
- [22] Bodogai M, Moritoh K, Lee-Chang C, et al. Immunosuppressive and prometastatic functions of myeloid-derived suppressive cells rely upon education from tumor-associated B cells[J]. *Cancer Res*, 2015,75(17):3456-3465. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3077.
- [23] Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy[J]. *Cancer*, 2013,119(8):1528-1536. DOI:10.1002/cncr.27938.
- [24] Moon HG, Han W, Noh DY. Underweight and breast cancer recurrence and death: a report from the Korean Breast Cancer Society[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 5899-5905. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4436.
- [25] de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006,6(1):24-37. DOI: 10.1038/nrc1782.
- [26] Suzuki S, Akiyoshi T, Oba K, et al. Comprehensive comparative analysis of prognostic value of systemic inflammatory biomarkers for patients with stage II/III colon cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(3): 844-852. DOI: 10.1245/s10434-019-07904-9.
- [27] McSorley ST, Watt DG, Horgan PG, et al. Postoperative systemic inflammatory response, complication severity, and survival following surgery for colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(9): 2832-2840. DOI: 10.1245/s10434-016-5204-5.
- [28] Wei JH, Feng ZH, Cao Y, et al. Predictive value of single-nucleotide polymorphism signature for recurrence in localised renal cell carcinoma: a retrospective analysis and multicentre validation study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4): 591-600. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30932-X.