

· 论 著 ·

术前外周血血小板与单核细胞比值在结肠癌患者预后中的临床价值

于华裔, 刘秀玲, 祁国萍, 邓建忠, 陆文斌, 刘迁

江苏大学附属武进医院 徐州医科大学武进临床学院肿瘤科, 江苏 常州 213000

摘要: **目的** 探讨术前外周血血小板与单核细胞比值(PMR)在结肠癌患者预后中的临床意义。**方法** 回顾性收集江苏大学附属武进医院2015年3月至2019年1月经手术切除且病理诊断为结肠癌的167例患者的术前外周血血常规指标、临床病理资料,分析PMR与结肠癌患者临床病理特征的关系。运用Cox风险回归模型分析PMR与结肠癌患者预后的关系。**结果** 不同性别、年龄的患者PMR差异有统计学意义($P<0.05$)。二元logistic单因素分析结果显示PMR、淋巴结转移、TNM分期、分化程度与结肠癌患者的总生存期相关($P<0.05$)。Cox风险回归分析显示PMR、淋巴结转移、TNM分期、分化程度为结肠癌患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 术前外周血PMR可能成为评价结肠癌患者预后的重要指标。

关键词: 血小板与单核细胞比值; 血小板; 单核细胞; 结肠癌; 生存期; 预后

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)02-0182-04

The clinical value of preoperative peripheral blood platelet-to-monocyte ratio in the prognosis of colon cancer patients

YU Hua-yi, LIU Xiu-ling, QI Guo-ping, DENG Jian-zhong, LU Wen-bin, LIU Qian

*Department of Oncology, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Wujin Clinical College of Xuzhou Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China**Corresponding author: LIU Qian, E-mail: lqian9582@163.com*

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of platelet-to-monocyte ratio (PMR) in prognosis of colon cancer patients. **Methods** Preoperative peripheral blood routine indicators and clinicopathological data of 167 patients with surgical resection and pathological diagnosis of colon cancer from March 2015 to January 2019 in Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University were retrospectively collected. The relationship between PMR and clinicopathological characteristics of colon cancer patients, and Cox regression was used to analyze the relationship between PMR, clinicopathological features and prognosis of colon cancer patients. **Results** The PMR of patients with different genders and ages had statistically significant difference ($P<0.05$). Binary logistic univariate analysis showed that PMR, lymph node metastasis, TNM stage and degree of differentiation were correlated with overall survival of colon cancer patients ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that PMR, lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree were independent prognostic factors for colon cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative PMR in peripheral blood may be an important indicator of prognosis in patients with colon cancer.

Keywords: Platelet-to-monocyte ratio; Platelet; Monocyte; Colon cancer; Overall survival; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81872275); Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (M2020002); Applied Basic Research Project of Changzhou Science and Technology Bureau of Jiangsu Province (CJ20200004, CJ20210015)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.02.005

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81872275); 江苏省卫生健康委科研项目 (M2020002); 江苏省常州市科技局应用基础研究计划项目 (CJ20200004, CJ20210015)

通信作者: 刘迁, E-mail: lqian9582@163.com

出版日期: 2023-02-20

结肠癌是人类常见的恶性肿瘤之一。根据2022年最新癌症登记报告结果显示,在中国,结直肠癌的新发病例数位列第二,新发死亡人数位列第五^[1]。尽管近几年定期肠镜检查在我国的普及力度逐渐增加,但是大多数人群的检查意识仍较薄弱,部分患者被发现时已为晚期,5年生存率较低。目前寻找与结肠癌患者相关的预后因素对于提高患者生存率就显得极其重要。相关研究表明,血小板可能与结肠癌的发生发展相关,可作为预后标志物之一^[2]。单核细胞作为肿瘤浸润免疫细胞之一,在结肠癌患者的预后中处于重要地位^[3]。目前已有相关研究报道血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值等与结肠癌患者的预后相关^[4-6]。但外周血血小板与单核细胞比值(platelet-to-monocyte ratio, PMR)与结肠癌患者预后的相关性仍不清楚,因此本研究主要探讨PMR在结肠癌患者预后中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年3月至2019年1月江苏大学附属武进医院病理诊断为结肠癌患者167例的临床资料,女性65例,男性102例,年龄38~89岁,中位年龄68岁。纳入标准:(1)经手术病理证实为结肠腺癌;(2)有相应的石蜡包埋标本;(3)有完整的病例资料;(4)术前未接受过新辅助放化疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)失访;(3)术前使用抗凝药物;(4)术前长期接受免疫抑制剂治疗。根据第7版UICC/AJCC结肠癌TNM分期系统进行分期。本研究通过伦理审批(2022-SR-075)。

1.2 研究方法 回顾性收集结肠癌患者术前1周的血液学指标,包括:白细胞、血小板、单核细胞、中性粒细胞等,以及相应的临床病理特征,如年龄、性别、分化程度、肿瘤部位、肿瘤浸润深度(T)、有无淋巴结转移、TNM分期等。采用含有乙二胺四乙酸二钾的抗凝真空采血管收集患者空腹外周静脉血2 ml,使用全自动血细胞分析仪检测患者血常规,计算PMR值。

1.3 随访 所有结肠癌患者均通过电话或门诊随访。总生存期(OS)定义为:从手术当天时间算起至死亡或随访截止时间。随访截止日期为2022年1月15日。

1.4 统计学方法 使用SPSS 22.0软件进行统计分析。运用二元logistic回归进行单因素分析;运用受

试者工作特征曲线(ROC)计算最佳截断值;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,log-rank法进行检验;运用Cox风险回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PMR预测结肠癌患者预后的ROC曲线 通过ROC曲线计算PMR预测结肠癌患者预后的最佳截断值为512.99,ROC曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度分别为0.696、74%、55%。见图1。

2.2 PMR与结肠癌患者临床病理特征之间的关系 根据最佳截断值分组:PMR \leq 521.99为低表达组,PMR $>$ 512.99为高表达组。结果显示不同PMR在性别、年龄上差异有统计学意义($P<0.05$)。在淋巴结转移、分化程度、肿瘤部位、肿瘤浸润深度(T)、TNM分期上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 与结肠癌患者预后的单因素分析及Cox回归分析 二元logistic回归分析结果显示PMR、淋巴结转移、TNM分期、分化程度与结肠癌患者的OS相关($P<0.05$),性别、年龄、肿瘤部位、T分期与结肠癌患者的OS无相关($P>0.05$)。见表2。运用Cox回归分析结果显示,PMR、淋巴结转移、TNM分期、分化程度为结肠癌患者的独立预后影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 PMR与结肠癌患者的生存分析 Kaplan-Meier分析结果显示,PMR低表达组的3年生存率、5年生存率分别为83.1%、83.1%。PMR高表达组的3年生存率、5年生存率分别为70.0%、61.1%。PMR不同表达组3年生存率、5年生存率间差异有统计学意义($P<0.01$)。见图2。

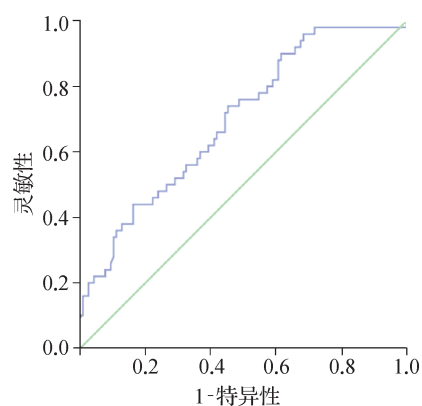


图1 PMR的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of PMR

表 1 PMR 不同表达水平与结肠癌患者临床病理特征的关系 [例(%)]

Tab. 1 Relationship between different expression of PMR and pathological characteristics of colon cancer patients [case(%)]

病理特征	例数	PMR		χ^2 值	P 值
		低表达 (n=77)	高表达 (n=90)		
性别					
男	102	55(71.43)	47(52.22)	6.439	0.011
女	65	22(28.57)	43(47.78)		
年龄					
≤60岁	46	15(19.48)	31(34.44)	4.656	0.031
>60岁	121	62(80.52)	59(65.56)		
淋巴结转移					
无	101	46(59.74)	55(61.11)	0.033	0.857
有	66	31(40.26)	35(38.89)		
分化程度					
中+高	131	59(76.62)	72(80.00)	0.280	0.597
低	36	18(23.38)	18(20.00)		
肿瘤部位					
左半	90	45(58.44)	45(50.00)	1.190	0.275
右半	77	32(41.56)	45(50.00)		
T分期					
T1~T2	15	8(10.39)	7(7.78)	0.346	0.556
T3~T4	152	69(89.61)	83(92.22)		
TNM分期					
I~III期	153	71(92.21)	82(91.11)	0.065	0.799
IV期	14	6(7.79)	8(8.89)		

表 2 影响结肠癌患者预后的单因素分析

Tab. 2 Univariate analysis of prognosis in patients with colon cancer

因素	OS		P 值
	OR 值	95% CI	
PMR(低/高)	3.437	1.657~7.127	0.001
淋巴结转移(无/有)	2.986	1.507~5.915	0.002
分期(I~III期/IV期)	7.062	2.097~23.786	0.002
分化程度(中+高/低)	2.657	1.238~5.705	0.012
性别(女/男)	0.519	0.265~1.018	0.057
年龄(≤60岁/>60岁)	1.118	0.529~2.365	0.770
肿瘤部位(左半/右半)	1.402	0.721~2.724	0.319
T分期(T1~T2/T3~T4)	6.660	0.851~52.103	0.071

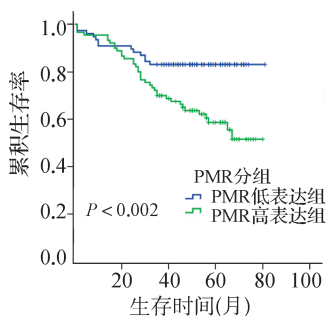


图 2 不同 PMR 患者的生存曲线

Fig. 2 Survival curves of patients with different PMR

表 3 影响结肠癌患者预后的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of prognosis in patients with colon cancer

因素	OS		P 值
	HR	95% CI	
PMR(低/高)	2.765	1.465~5.222	0.002
淋巴结转移(无/有)	2.011	1.096~3.690	0.024
分期(I~III期/IV期)	2.728	1.291~5.766	0.009
分化程度(中+高/低)	2.059	1.135~3.737	0.017

3 讨论

目前我国部分结肠癌患者的预后较差,低成本的检测指标对于评估并改善预后具有一定的临床价值。血小板、单核细胞计数作为外周血指标较易获得,避免了测试的复杂性及额外的成本,为临床工作提供了方便。因此本次研究主要探讨 PMR 与结肠癌患者预后的相关性。

目前已经有相关文献报道,炎症与多种肿瘤预后相关^[7-10]。血小板作为炎症相关的标志物之一,它是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落下来的小块胞质,其半衰期较短^[11]。血小板还是免疫调节细胞之一,通过释放炎症因子从而促进白细胞的运输、激活、分化等^[12]。血小板在肿瘤生长、转移、外渗等过程中均发挥着一定的作用^[13]。单核细胞是机体单核-巨噬细胞系统中的免疫细胞之一,也是肿瘤发生发展过程中的重要催化剂^[14]。单核细胞能产生抵抗肿瘤的物质从而抑制肿瘤进展^[15]。研究发现,血小板能够调节单核细胞的炎症反应^[12]。另外血小板与单核细胞可形成单核细胞-血小板聚集体(monocyte-platelet aggregates, MPAs),MPAs 可以参与炎症反应,与肿瘤的发生发展相关^[16]。从而可以推断出作为炎症指标中的一员,血小板与单核细胞密切相关,因此本次研究主要探讨 PMR 在结肠癌患者预后中的预测价值。

本研究结果显示,PMR 在结肠癌患者的年龄、性别上差异有统计学意义。已有文献报道,血小板产生的 β -2 微球蛋白随年龄的增长而增多,是一种促衰老因素,并能进一步调节单核细胞的功能^[17]。性别对于单核细胞与高密度脂蛋白比值(MHR)增多具有一定的决定性^[18]。相比于男性而言,女性的血小板功能随着衰老改变更加显著^[19]。从而表明血小板、单核细胞计数与性别、年龄密切相关,结合本次研究结果,进一步证实 PMR 与结肠癌患者的年龄、性别相关。单因素分析结果显示 PMR 高表达组、有淋巴结转移、晚期、分化程度低的结肠癌患者预后较差。通过 Cox 风险回归多因素分析显示高 PMR 是结肠癌患

者的独立预后危险因素,PMR 越大提示结肠癌患者预后越差,即血小板计数增多或单核细胞计数减少可导致患者较差的预后。目前已有相关文献报道,血小板增多症可能是癌症患者预后较差的标志之一,血小板计数减少能拮抗肿瘤的生长、转移^[20]。术前血小板增多症是结肠癌患者预后不良的潜在因素,血小板增多与结肠癌患者的生存率之间存在联系已经被证实^[21]。血小板可以通过浸润至肿瘤细胞间质从而与肿瘤微环境相互作用,进一步影响结肠癌患者的预后^[22]。单核细胞可能通过细胞因子介导的细胞死亡和吞噬作用机制直接杀死恶性肿瘤细胞^[14]。因此单核细胞减少会导致抗肿瘤活性减弱,从而促进肿瘤生长。上述研究均证实血小板计数增多、单核细胞计数减少提示癌症患者预后不良。

本研究结果表明 PMR 可能为临床中结肠癌患者的预后提供一定的预测价值。但是必须承认也存在一定的局限性:(1) 本研究为单中心回顾性研究,存在一定的选择偏倚。(2) 纳入的结肠癌患者手术切除后接受的治疗存在个体差异,可能会影响临床的不同结局。(3) 本研究的临界值未得到其他队列研究中的验证。因此,有必要进行更大规模、多中心的临床研究来验证本研究结果。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [2] Lin MS, Huang JX, Zhu JY, et al. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis [J]. Hepato-gastroenterology, 2012, 59 (118): 1687-1690.
- [3] Wu DJ, Ding Y, Wang TF, et al. Significance of tumor-infiltrating immune cells in the prognosis of colon cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 4581-4589.
- [4] Li ZG, Xu ZF, Huang YQ, et al. Prognostic values of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio, albumin and hemoglobin in patients with non-metastatic colon cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 3265-3274.
- [5] Rashtak S, Ruan XY, Druliner BR, et al. Peripheral neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostication in colon cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 16(2): 115-123.e3.
- [6] 陈雪,汪国风,吴方团,等. III期结肠癌患者术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值与其预后的关联[J]. 皖西学院学报, 2021, 37(2): 56-60.
Chen X, Wang GF, Wu FT, et al. Association of preoperative peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio and prognosis in

- patients with stage III colon cancer[J]. J West Anhui Univ, 2021, 37(2): 56-60.
- [7] Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer[J]. Ann Afr Med, 2019, 18(3): 121-126.
- [8] Pesic M, Greten FR. Inflammation and cancer: tissue regeneration gone awry[J]. Curr Opin Cell Biol, 2016, 43: 55-61.
- [9] Zhang K, Hua YQ, Wang D, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with advanced pancreatic cancer [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 30.
- [10] 冯一鸣,史家岚. 血小板在骨髓增殖性肿瘤血栓形成中的作用机制[J]. 中国临床研究, 2021, 34(12): 1700-1704, 1710.
Feng YM, Shi JL. Mechanism of platelet in thrombosis of bone marrow proliferative tumor [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(12): 1700-1704, 1710.
- [11] Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Hempel D, et al. Platelets and cancer angiogenesis *Nexus* [J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(2): 249-262.
- [12] Hilt ZT, Pariser DN, Ture SK, et al. Platelet-derived β 2M regulates monocyte inflammatory responses[J]. JCI Insight, 2019, 4(5): e122943.
- [13] Haemmerle M, Stone RL, Menter DG, et al. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities [J]. Cancer Cell, 2018, 33(6): 965-983.
- [14] Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 309-322.
- [15] Ugel S, Canè S, de Sanctis F, et al. Monocytes in the tumor micro-environment[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 93-122.
- [16] 梁爽,包宇实. 单核细胞血小板聚集体的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1674-1678.
Liang S, Bao YS. Research progress in monocyte-platelet aggregates [J]. J Clin Pathol Res, 2021, 41(7): 1674-1678.
- [17] Hilt ZT, Ture SK, Mohan A, et al. Platelet-derived β 2m regulates age related monocyte/macrophage functions [J]. Aging, 2019, 11(24): 11955-11974.
- [18] Battaglia S, Scialpi N, Berardi E, et al. Gender, BMI and fasting hyperglycaemia influence Monocyte to-HDL ratio (MHR) index in metabolic subjects[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0231927.
- [19] Cowman J, Dunne E, Oglesby I, et al. Age-related changes in platelet function are more profound in women than in men[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12235.
- [20] Tao DL, Tassi Yunga S, Williams CD, et al. Aspirin and antiplatelet treatments in cancer [J]. Blood, 2021, 137(23): 3201-3211.
- [21] Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, et al. Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer [J]. World J Surg, 2012, 36(1): 192-200.
- [22] Miao YM, Xu ZF, Feng WQ, et al. Platelet infiltration predicts survival in postsurgical colorectal cancer patients [J]. Int J Cancer, 2022, 150(3): 509-520.

收稿日期:2022-06-08 修回日期:2022-08-15 编辑:李方