

降钙素原、中性粒细胞/淋巴细胞比值及二者联合对预测胃癌术后吻合口瘘的价值

秦静静^{1*}, 张曹^{1,2#}, 柳涛涛¹, 李昊¹

¹宁夏医科大学, 第一临床医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学总医院, 胃肠外科, 宁夏 银川

收稿日期: 2024年1月25日; 录用日期: 2024年4月1日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

目的: 探讨降钙素原(PCT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及二者联合对预测胃癌术后吻合口瘘的价值。方法: 回顾性分析2021.01~2022.12在本院胃肠外科行胃癌外科手术治疗的135例患者临床资料, 根据术后是否发生吻合口瘘分为非吻合口瘘组(93例)和吻合口瘘组(42例), 采用倾向性评分匹配法(PSM)减少混杂因素的影响, 比较两组患者一般临床资料间的差异。比较匹配后患者术后第1、3、5、7天的PCT、NLR差异, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价PCT、NLR及二者联合检测对预测胃癌术后吻合口瘘的价值。结果: 吻合口瘘组PCT数值在术后第3、5、7天高于非吻合口瘘组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 吻合口瘘组NLR数值在术后第5、7天高于非吻合口瘘组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示, 术后第5天PCT联合NLR的AUC最大, 为0.913, 约登指数为0.75, 灵敏度为87.5%, 特异度为87.5%。术后第3天PCT的AUC为0.804, 约登指数为0.563, 截断值为1.725 ng/ml, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。结论: PCT、NLR及二者联合对预测胃癌术后吻合口瘘有价值, 其中术后第5天PCT联合NLR预测效果最佳, 与此同时, 由于早期性, 术后第3天当PCT > 1.725 ng/ml时, 也应该警惕吻合口瘘的发生。

关键词

胃癌, 降钙素原(PCT), 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR), 吻合口瘘(AL), 早期预测

The Value of Procalcitonin, Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Combination in Prediction of Anastomotic Leakage after Gastric Cancer Surgery

Jingjing Qin^{1*}, Cao Zhang^{1,2#}, Taotao Liu¹, Hao Li¹

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 秦静静, 张曹, 柳涛涛, 李昊. 降钙素原、中性粒细胞/淋巴细胞比值及二者联合对预测胃癌术后吻合口瘘的价值[J]. 外科, 2024, 13(2): 9-18. DOI: 10.12677/hjs.2024.132002

¹The First Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Department of Gastrointestinal Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Jan. 25th, 2024; accepted: Apr. 1st, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the value of procalcitonin (PCT), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and their combination in prediction of anastomotic leakage in patients with gastric cancer. **Methods:** the clinical data of 135 patients who underwent gastric cancer surgery in the Hospital of department of gastrointestinal surgery were analyzed retrospectively. According to the occurrence of anastomotic leakage after surgery, the patients were divided into two groups: non-anastomotic leakage group (n = 93) and anastomotic leakage group (n = 42). Propensity score matching (PSM) was used to reduce the influence of confounding factors, The differences of general clinical data between the two groups were compared. The PCT and NLR of matched Patients on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after surgery were compared, and the Receiver Operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the value of PCT, NLR and their combination in prediction of post-operative anastomotic leakage in gastric cancer. **Result:** The PCT value of anastomotic leakage group was higher than that of non-anastomotic leakage group on the 3th, 5th and 7th day after operation, and the difference was statistically significant. On the 5th and 7th day after operation, the NLR value of anastomotic leakage group was higher than that of non-anastomotic leakage group, and the difference was statistically significant. ROC curve analysis showed that on the 5th day after operation, the AUC of PCT combined with NLR was the biggest, which was 0.913, the Youden index was 0.75, the sensitivity was 87.5% and the specificity was 87.5%. On the 3rd day after operation, the AUC of PCT was 0.804. The Youden index was 0.563 and the cutoff value was 1.725 ng/ml. **Conclusion:** PCT, NLR and their combination have predictive value in prediction of gastric cancer for post-operation AL, in which the effect of PCT combined with NLR is the best on the 5th day after operation. On the 3rd day after operation, because of the early characteristic, when $PCT > 1.725$ ng/ml, we should also pay attention to the occurrence of anastomotic leakage.

Keywords

Gastric Cancer (GC), Procalcitonin (PCT), Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Anastomotic Leakage (AL), Early Prediction

Copyright © 2024 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

胃癌是常见的恶性肿瘤之一，在我国，其发病率与死亡率均排在第三位[1]，严重影响人们的生命健康。在综合治疗迅速发展的今天，胃癌仍然以外科手术治疗为主，胃癌术后吻合口瘘(anastomotic leakage, AL)的发生是常见且严重的并发症之一。有研究表明，吻合口瘘引起的死亡率占胃癌术后所有手术相关死亡率的38.5% [2]。Marres 等人[3]的研究报道，对于结直肠癌患者术后早期诊断 AL 并予以干预的患者死亡率约为4.2%，延迟诊断 AL 者，死亡率可增加至63%。可见术后早期识别吻合口瘘对于改善患者管理、提供及时治疗、改善死亡率至关重要。吻合口瘘与腹腔感染关系密切，已有相关研究表明：血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平可以预测胃肠道术后腹腔感染的出现[4]，也有相关研究表明中性粒细胞/淋巴

细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)在消化道术后腹腔感染诊断方面具有相对突出的作用,对于PCT及NLR在直肠癌术后吻合口瘘预测方面的研究证明其有一定临床价值[5],但胃癌的发病机制、解剖结构、手术方式等与结直肠癌存在差异,同为消化道肿瘤,PCT及NLR对胃癌术后吻合口瘘的预测价值如何,本文将探究PCT、NLR及二者联合对预测胃癌术后发生吻合口瘘的价值。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2021.01~2022.12在我院胃肠外科治疗的胃癌患者,按照“图1”流程最终选取135例病例作为研究对象。其纳入标准包括:1)术前经病理活检证实为胃癌且行外科手术治疗;2)病例资料完整,有术前、术后第1、3、5、7天晨起空腹静脉血测得PCT、NLR数值;3)瘘的诊断标准依据相关文献[6],具体为:1)术后出现高热、脉速及心率加快症状;2)局限性或弥漫性腹膜炎体征;3)腹腔引流管内有浑浊脓性引流液或黄绿色消化液引出;4)腹部超声或者腹部CT检查发现上腹部腹腔积液积气;5)上消化道造影检查,可见造影剂外渗;6)口服亚甲蓝,可于引流管内看见亚甲蓝染色的引流液。排除标准包括:1)行急诊手术或术前存在感染;2)伴有全身炎症性疾病;3)合并其他重要脏器疾病;4)术后合并有其他系统致病细菌感染;5)临床资料不全者。根据术后是否发生吻合口瘘将研究对象分为两组:非吻合口瘘组93例,吻合口瘘组42例。所有患者均按相关诊疗规范进行,术后给予抑酸、抗感染、腹腔引流、营养支持、抗凝治疗。

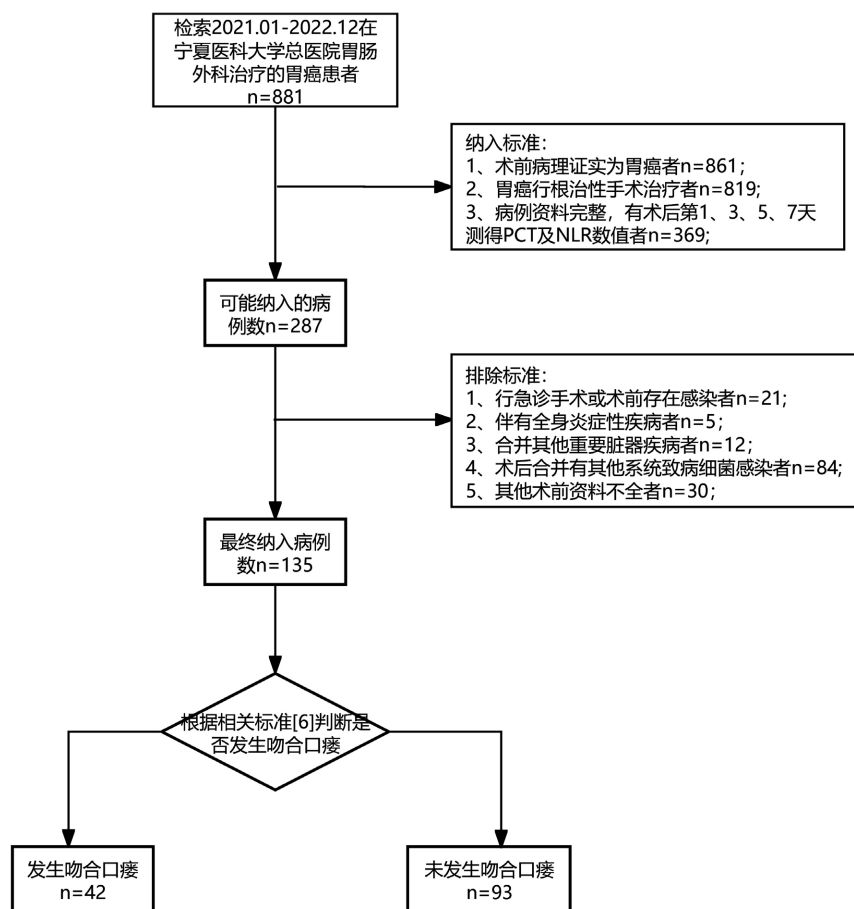


Figure 1. Flow chart illustrating the selection of objective patients
图1. 入组患者纳入排除流程图

2.2. 检测方法

1) 通过医院 his 系统仔细回顾患者病例资料, 收集符合纳入标准的患者基本临床资料, 相关检验检查结果、手术记录等。

2) 所有病例血样资料均为抽取入院后、术后第 1、3、5、7 天晨起空腹静脉血, 由我院检验科测得指标数值, 其中 NLR = 中性粒细胞/淋巴细胞比值。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS26.0 行统计学分析, 其中正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 其中不满足方差齐的定量资料采用 Leneve 检验; 计数资料采用率的形式表示, 组间分析采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验。应用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)对混杂变量进行控制。应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)比较匹配后病例相关检验指标曲线下面积(area under curve, AUC)。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

1) 对非吻合口瘘组与吻合口瘘组患者 17 项单因素进行分析, 结果如“表 1”所示。

Table 1. The differences of general clinical data between the two groups before PSM

表 1. 未匹配前两组患者基本临床资料的比较

变量	非吻合口瘘(n = 93)	吻合口瘘组(n = 42)	t/χ^2	P
性别			2.141	0.143
男	59 (63.4%)	32 (76.2%)		
女	34 (36.6%)	10 (23.8%)		
年龄	58.76 ± 11.60	65.57 ± 7.62	-4.048	0.000*
BMI (kg·m ⁻²)	22.18 ± 3.15	24.09 ± 2.26	-4.009	0.000*
有糖尿病史	2 (2.20%)	6 (14.30%)	5.621	0.018*
手术时长(h)	3.69 ± 0.85	3.98 ± 0.92	-1.787	0.076
病理分期			-1.312	0.190
0	7 (7.50%)	1 (2.40%)		
I	20 (21.50%)	5 (11.90%)		
II	20 (21.50%)	11 (26.20%)		
III	43 (46.20%)	25 (59.50%)		
IV	3 (3.20%)	0 (0.00%)		
手术方式			2.721	0.257
近端切除	14 (15.10%)	4 (9.50%)		
远端切除	54 (58.10%)	21 (50.00%)		
全胃切除	25 (26.90%)	17 (40.50%)		
术中出血量(ml)	201.40 ± 157.19	298.81 ± 337.22	-1.786	0.080
术前其他指标				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	5.79 ± 1.58	5.68 ± 1.55	0.407	0.685
中性粒细胞相对值(%)	57.67 ± 8.86	59.43 ± 8.35	-1.087	0.279
淋巴细胞相对值(%)	30.86 ± 8.99	28.36 ± 7.67	1.560	0.121
NLR	2.14 ± 1.05	2.34 ± 0.99	-1.006	0.316
术前白蛋白(g/l)	38.09 ± 4.58	36.65 ± 4.16	1.744	0.083
D2 聚体(mg/l)	0.49 ± 0.60	0.69 ± 1.03	-1.231	0.224
CEA	4.99 ± 12.97	5.85 ± 16.32	-0.328	0.743
CA125	11.83 ± 10.32	17.72 ± 25.88	-1.893	0.061
CA199	35.26 ± 100.71	61.07 ± 174.07	-0.895	0.375

注释: BMI: 身体质量指数; NLR: 白细胞/中粒细胞绝对值; *表示 $P < 0.05$ 。

2) 对纳入的 17 项单因素按照 1:1 的匹配比例和 0.02 的卡钳值进行 PSM, 以减少偏差和混杂因素的影响, 共计匹配成功 32 对, 对 64 例病例进行单因素分析, 结果如“表 2”所示。

Table 2. The differences of general clinical data between the two groups after PSM

表 2. 匹配后两组患者基本临床资料的比较

项目	非吻合口瘘(n = 32)	吻合口瘘组(n = 32)	t/χ^2	<i>P</i>
性别			1.641	0.200
男	28 (87.50%)	24 (75.00%)		
女	4 (12.50%)	8 (25.00%)		
年龄	65.19 ± 7.87	63.97 ± 7.77	0.624	0.535
BMI (kg·m ⁻²)	22.657 ± 2.78	23.812 ± 2.18	-1.849	0.069
有糖尿病病史	0 (0.00%)	2 (6.30%)	0.516	0.472
手术时长(h)	3.750 ± 0.98	4.047 ± 0.99	-1.210	0.231
分期			-1.134	0.257
0	4 (12.50%)	1 (3.10%)		
I	3 (9.40%)	2 (6.30%)		
II	10 (31.30%)	10 (31.30%)		
III	14 (43.80%)	19 (59.40%)		
IV	1 (3.10%)	0 (0.00%)		
手术方式			5.989	0.051
近端切除	9(28.10%)	2(6.30%)		
远端切除	14(43.80%)	15(46.90%)		
全胃切除	9(28.10%)	15(46.90%)		
术中出血量(ml)	216.56 ± 203.97	235.94 ± 189.33	-0.394	0.695
术前其他指标				
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	6.06 ± 1.74	5.87 ± 1.53	0.458	0.648
中性粒细胞相对值(%)	57.29 ± 8.52	59.10 ± 8.65	-0.846	0.401
淋巴细胞相对值(%)	31.30 ± 7.79	29.01 ± 7.86	1.168	0.247
NLR	2.04 ± 0.96	2.27 ± 0.97	-0.926	0.358
术前白蛋白(g/L)	37.71 ± 3.53	37.85 ± 3.02	-0.168	0.867
D2 聚体(mg/l)	0.54 ± 0.83	0.56 ± 0.54	-0.120	0.905
CEA	3.23 ± 4.10	6.61 ± 18.63	-1.002	0.324
CA125	12.33 ± 10.11	12.79 ± 5.06	-0.233	0.817
CA199	53.55 ± 138.81	73.79 ± 197.47	-0.474	0.637

注释: BMI: 身体质量指数; NLR: 白细胞/中粒细胞绝对值。

3) 分析匹配后非吻合口瘘组与吻合口瘘组术后第 1、3、5、7 天的 NLR、PCT 之间是否存在统计学差异, 结果如“表 3”所示。

Table 3. Comparison of PCT and NLR between 2 groups' patients at different time points after surgery

表 3. 两组患者术后不同时间段 PCT、NLR 的比较

变量	非吻合口瘘组(n = 32)	吻合口瘘组(n = 32)	<i>t</i> 检验	<i>P</i>
PCT				
Day1 (ng/ml)	1.38 ± 1.08	2.03 ± 2.29	-1.442	0.156
Day3 (ng/ml)	1.02 ± 1.90	2.07 ± 1.35	-2.544	0.013*
Day5 (ng/ml)	0.39 ± 0.28	1.19 ± 0.88	-4.885	0.000*
Day7 (ng/ml)	0.50 ± 0.66	1.10 ± 1.46	-2.126	0.039*

续表

NLR				
Day1	14.09 ± 7.06	16.70 ± 7.96	-1.390	0.170
Day3	12.77 ± 7.86	17.34 ± 15.51	-1.485	0.144
Day5	6.26 ± 2.09	12.29 ± 7.34	-4.476	0.000*
Day7	5.03 ± 2.41	9.26 ± 6.55	-3.432	0.001*

注释：PCT：降钙素原；NLR：白细胞/中粒细胞绝对值；*表示 $P < 0.05$ 。

4) 应用 ROC 曲线分析术后第 3、5、7 天 PCT、NLR 及二者联合检测效能，计算相关指标。结果如“表 4”、“图 2”所示。

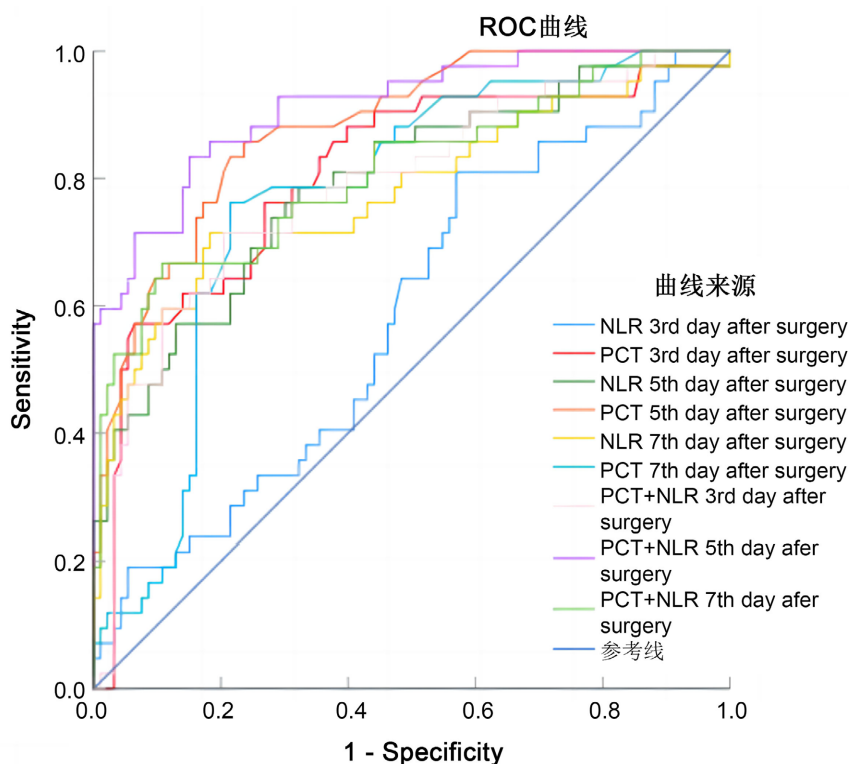


Figure 2. ROC curves for the diagnostic accuracy of PCT, NLR and combination in early prediction of AL after gastric cancer surgery at 3, 5 and 7 days after surgery

图 2. 术后第 3、5、7 天 PCT、NLR 及二者联合检测对胃癌术后发生 AL 预测能力的 ROC 曲线分析

Table 4. ROC curves for the diagnostic accuracy of PCT, NLR and combination in early prediction of AL after at different time points after gastric cancer surgery

表 4. ROC 曲线下术后不同时间点 PCT、NLR 及二者联合预测 AL 的价值

检验结果变量	AUC	AUC 95% CI	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
PCT							
Day3	0.804	0.690~0.918	1.725	0.563	0.594	0.969	0.000*
Day5	0.844	0.750~0.938	0.734	0.562	0.625	0.937	0.000*
Day7	0.749	0.623~0.875	0.330	0.500	0.750	0.750	0.001*

续表

NLR							
Day3	0.560	0.415~0.704	8.330	0.250	0.875	0.375	0.413
Day5	0.803	0.695~0.910	6.490	0.500	0.813	0.687	0.000*
Day7	0.735	0.612~0.859	6.290	0.469	0.688	0.781	0.001*
PCT + NLR 联合							
Day3	0.796	0.683~0.908	0.421	0.500	0.813	0.687	0.000*
Day5	0.913	0.841~0.986	0.364	0.750	0.875	0.875	0.000*
Day7	0.759	0.642~0.876	0.577	0.438	0.594	0.844	0.000*

注释: PCT: 降钙素原; NLR: 白细胞/中粒细胞绝对值; AUC: ROC 曲线下的面积; *表示 $P < 0.05$ 。

3. 结果

1) 根据“图 1”流程最终共计纳入 135 例病例, 包括未发生吻合口瘘 93 例; 发生吻合口瘘 42 例; 对两组病例一般临床资料进行单因素分析, 发现术前年龄、BMI、既往有糖尿病病史这 3 个因素假设检验 $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 可能为吻合口瘘发生的影响因素。为了提高组间可比性, 控制偏倚, 采用 PSM 按照 1:1 的匹配比例和 0.02 的卡钳值进行 PSM 匹配, 共计匹配成功 64 例病例, 包括非吻合口瘘组及吻合口瘘组病例各 32 例, 其中男性患者 52 例, 占 81.3%; 女性患者 12 例, 占 18.7%; 年龄为 45~82 岁, 平均(64.58 ± 7.77)岁。再次对 64 例病例进行临床资料单因素分析, 使其均达到协变量均衡。匹配后两组病例基本临床资料假设检验如“表 2”, 吻合口瘘组与非吻合口瘘组基本临床资料无统计学差异($P > 0.05$)。

2) 非吻合口瘘组与吻合口瘘组术后第 1、3、5、7 天相关炎性指标变化

由“表 3”可见, 非吻合口瘘组与吻合口瘘组患者 PCT 在胃癌术后第 1 天达到峰值, 分别为 1.38 ± 1.08 ng/ml, 2.03 ± 2.29 ng/ml, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后第 3 天($t = -2.544, P = 0.013$)、第 5 天($t = -4.885, P < 0.01$)、第 7 天($t = -2.126, P = 0.039$)吻合口瘘组 PCT 数值显著高于非吻合口瘘组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。NLR 在胃癌术后第 5 天($t = -4.476, P < 0.01$)、第 7 天($t = -3.432, P < 0.01$)吻合口瘘组数值高于非吻合口瘘组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。针对以上差异, 采用 ROC 曲线将炎性指标 PCT 与 NLR 联合检测, 绘制受试者工作特征曲线图, 具体如下表 4、图 2。

3) 胃癌术后第 3、5、7 天 PCT 及 NLR 单独及二者联合检测对胃癌术后患者发生 AL 预测能力的 ROC 曲线分析结果显示: PCT 在术后第 3、5、7 天预测吻合口瘘 AUC 分别为 0.804、0.844、0.749, 约登指数分别为: 0.563、0.562、0.500; NLR 值在术后第 5、7 天 AUC 分别为 0.803、0.735, 具体灵敏度与特异度见“表 4”; 如“图 2”所示, 术后 PCT 与 NLR 联合检测时, 第 5 天 AUC 面积最大, 为 0.913, 约登指数为 0.75, 灵敏度与特异度均为 87.5%, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

4. 讨论

胃癌在全球发病率中排列第五位[7], 是重大的公共卫生问题。胃癌术后 AL 的发生对外科医师来说是一个棘手的问题。所以本文着重研究降钙素原、中性粒细胞/淋巴细胞比值及二者联合对预测胃癌术后吻合口瘘的价值, 以期能为早期发现胃癌术后 AL, 减少不良反应做出贡献。本研究中 2021.01~2022.12 共计纳入胃癌患者 881 例, 由于是回顾性研究, 未发生吻合口瘘组患者术后相关指标不全者较多, 故最终纳入非吻合口瘘组病例数较少共 93 例, 发生吻合口瘘共 61 例, 符合纳入标准者最终为 42 例, 胃癌术

后吻合口瘘发生率为 6.9%，Seicean [8]的研究表明胃癌术后吻合口瘘的发生率约为 3.3%~6.7%，这与我们的研究结果基本一致。严重的吻合口瘘可导致电解质紊乱、腹腔感染、甚至出现感染性休克、多脏器功能衰竭、死亡等，大大增加了住院时长、住院花费以及死亡率，并且影响患者长期预后情况[9]。目前 AL 的诊断无确切特异性标志物，大多数胃癌术后 AL 的患者主要依据体温升高、脉率加快及腹痛等症状判断[6]，最终通过 CT 检查及上消化道造影来明确诊断[10]。由于一般临床症状存在较大主观性，当管床医师得知病情并完成影像学检查明确诊断时，往往需要一定的时间，因此错过早期干预的机会，甚至延误病情，造成严重后果[3] [9]。此外，影像学检查繁杂，价格昂贵，存在造影剂过敏等风险，所以临床医师对胃癌术后 AL 风险预测标志物的需求越来越大，以期早期识别，尽早干预。

PCT 作为一种新的感染相关生物标志物，目前已广泛应用于国内外炎症感染指标预测[11] [12]。它是甲状腺滤泡旁 C 细胞产生的降钙素前体物质，正常生理情况下，PCT 产生后只有微量进入外周血中，其血浆浓度约为 0.01~0.05 ng/mL，当发生细菌、真菌及寄生虫感染时，PCT 水平在 2~6 小时之间迅速升高，当发生败血症时，可在 12~48 小时达到峰值[13]，表明 PCT 具有更高的敏感性及特异性。在我们的研究中可以看到，术后第 1 天，两组患者 PCT 均达到峰值，但其差异无统计学意义($P > 0.05$)，考虑胃癌手术为大手术、创伤应激造成 PCT 水平升高，这在 Faix JD [14]文中曾经提及。我们的研究表明 PCT 在胃癌术后第 3、5、7 天呈下降趋势，但吻合口瘘组依旧处于高水平状态，显著高于非吻合口瘘组($P < 0.05$)，差异有统计学意义，考虑与术后第 3 天开始发生 AL 有关，肠道内容物通过瘘口进入腹腔，导致腹腔感染，局限甚至弥漫性腹膜炎刺激导致 PCT 升高。可见 PCT 虽然具有较高的敏感性及特异性，但在胃癌术后第 1 天易受其他因素的影响，造成假阳性。我们采用 ROC 曲线分析 PCT 对胃癌术后 AL 的预测能力，结果显示术后第 3、5、7 天 AUC 分别为：0.804、0.844、0.794，均超过 0.7 且 $P < 0.05$ ，差异有统计学意义，其中术后第 7 天 PCT 敏感性最高，为 75.0%，术后第 3 天 PCT 特异性最高，为 93.7%。这表明 PCT 对胃癌术后吻合口瘘的发生有较高的早期预测价值。目前关于 PCT 作为胃癌术后腹腔感染的预测指标仍有争议，其中 Cananz 等人[15]研究发现 CRP 比 PCT 更能作为胃术后感染并发症的最佳预测因子，但 Xiao Hua 等人[16]的研究表明：术后第 5 天 PCT 浓度 ≥ 0.39 ng/mL 是接受根治性胃切除术患者不良预后的可靠预测因子；Xiao H 等人[17]的一项前瞻性双中心研究表明：胃癌术后不同时间节点降钙素原升高，提示腹腔存在感染可能，这与我们的研究相一致。一般认为 AL 的发生为术后第 5~7 天，我们的研究表明当胃癌术后第 3 天 PCT > 1.725 ng/ml，第 5 天 PCT > 0.734 ng/ml、第 7 天当 PCT 数值 > 0.330 ng/ml 时，应警惕吻合口瘘的发生。由于早期及时性，应重点关注胃癌术后第 3 天 PCT 数值，警惕胃癌术后 AL 的发生，早期预测。目前关于 PCT 预测胃癌术后 AL 的具体数值，仍有待进一步研究明确。

大量研究表明，正常状态下，中性粒细胞与淋巴细胞反应全身炎症与免疫系统之间的相对平衡关系[18]。当胃癌根治行消化道重建术后，消化道上皮进入愈合过程，损伤区域附近上皮细胞迁移、增殖、分化[19]。在吻合口愈合的炎症阶段，中性粒细胞、淋巴细胞被诱导聚集于吻合口处，启动炎症过程，发挥吞噬作用、分解细菌及坏死组织的作用，当吻合口处异物持续存在或细菌大量定植可导致炎症反应延长，中性粒细胞持续存在，其释放的蛋白酶及氧自由基，导致细胞外基质受损，不利于组织愈合[20]。淋巴细胞通过细胞外基质和重塑胶原蛋白的合成来调节愈合过程，淋巴细胞减少会导致细胞外基质中胶原蛋白合成障碍和组织愈合能力下降[21]。以上机制导致炎症阶段异常延长，逐渐向慢性炎症阶段过渡，导致额外的组织损伤和细胞外机制延迟愈合，肠瘘发生。基于此，我们研究了 NLR 在胃癌术后吻合口瘘方面的预测价值。郑鹏等人[22]表明早期 NLR 对感染性休克患者的预后具有较高的预测价值，Buonacera 等人[23]在文章中报道 NLR 与某些癌症患者总生存期息息相关。我们的研究结果表明：胃癌术后第 1、3、5、7 天发生吻合口瘘组患者 NLR 数值均高于非吻合口瘘组，其中第 5、7 天尤为显著，差异有统计学意义($P < 0.05$)。考虑淋巴细胞反映机体的免疫状态，消化道重建上皮愈合过程中，在初期阶段，即术后第 1、3

天, 机体内 NLR 比值较固定, 当吻合口瘘发生时, 淋巴系统免疫活性被抑制, 随着炎症进展逐渐减少, 故相对减少呈现迟发性, 不能反应及时情况, 这与谢兰兰等人[24]在文中提到的相符合。Walker [25]等人回顾性研究术后发生吻合口瘘患者的 NLR, 发现术后第 1 天, 两组患者 NLR 无显著差异, 第 4 天吻合口瘘最佳临界值为 8.7, 差异有统计学意义, 我们经 ROC 曲线分析显示, 术后第 5 天, NLR 最佳截断值为 6.490, 术后第 7 天, NLR 最佳截断值为 6.290, 其 AUC 分别为 0.803、0.735。表明术后第 5、7 天 NLR 比值对胃癌术后预测吻合口瘘有较大的预测价值, 关于 AL 的具体时间节点, 仍有待进一步研究。

基于 PCT 的敏感性、特异性及早期性, 但其易受其他相关因素的影响, 而 NLR 单独对胃癌术后 AL 早期预测的稳定性及延迟性, 我们将上述标志物进行联合检测行 ROC 曲线分析, 结果表明, 术后第 5 天 PCT 联合 NLR 的 AUC 最大, 为 0.913 (95% CI 0.841~0.986, $P < 0.005$), 约登指数为 0.75, 灵敏度为 87.5%, 特异度为 87.5%, 截断值为 0.364, 差异有统计学意义, 说明术后第 5 天 PCT 联合 NLR 对早期预测胃癌术后吻合口瘘的价值优于 PCT 或 NLR 单独检测; 当二者联合数值大于 0.364 时, 警惕 AL 的发生, 必要时采取措施, 避免病情进一步加重, 最大程度减少胃癌术后 AL 带来的不良后果。目前临床上诊断 AL 缺乏特异性的标志物, 关于 AL 的诊断标准, 大多是基于患者的临床症状及体征进行综合判断, 具有较强的主观性, 而影像学检查价格昂贵, 可重复性较低。本研究表明 PCT、NLR 及二者联合对胃癌术后 AL 的发生具有预测价值, 且具有操作方便、结果客观、可重复进行检验、经济实用等特征, 有望成为早期预测胃癌术后 AL 发生的一项预测指标。

本研究通过回顾性研究发现术前低白蛋白、既往糖尿病病史及 BMI 异常可能是胃癌术后吻合口瘘的危险因素, 这与 Bracale U [26]的研究是一致的。因此围术期应积极调整患者血糖及机体营养状况, 以期减少术后 AL 的发生。术后监测 PCT、NLR 及二者联合数值对胃癌术后早期预测吻合口瘘有良好价值。胃癌术后第 5 天 PCT 联合 NLR 对 AL 的预测效果最佳, 其 AUC 为 0.913 (95% CI 0.841~0.986, $P < 0.05$), 约登指数为 0.75, 灵敏度为 87.5%, 特异度为 87.5%。与此同时, 由于早期性, 当胃癌术后第 3 天 PCT > 1.725 ng/ml 时, 警惕 AL 的发生, 尽早干预, 减少后期相关并发症。本研究为回顾性研究, 由于很大一部分临床资料不全, 导致样本纳入量较少, 仍需多中心、大样本、前瞻性研究进一步验证。

基金项目

宁夏回族自治区重点研发计划项目(项目编号: 2021BEG03085)

参考文献

- [1] Cao, W., Chen, H.D., Yu, Y.W., Li, N. and Chen, W.Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [2] Roh, C.K., Choi, S., Seo, W.J., et al. (2021) Incidence and Treatment Outcomes of Leakage after Gastrectomy for Gastric Cancer: Experience of 14,075 Patients from a Large Volume Centre. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 2304-2312. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.02.013>
- [3] Marres, C.C.M., et al. (2017) Colorectal Anastomotic Leak: Delay in Reintervention after False-Negative Computed Tomography Scan Is a Reason for Concern. *Techniques in Coloproctology*, **21**, 709-714. <https://doi.org/10.1007/s10151-017-1689-6>
- [4] Yang, W., Chen, X., Zhang, P., et al. (2021) Procalcitonin as an Early Predictor of Intra-Abdominal Infections Following Gastric Cancer Resection. *Journal of Surgical Research*, **258**, 352-361. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.08.037>
- [5] 刘智龙, 杜晓辉. 中性粒细胞/淋巴细胞比值联合 C 反应蛋白/白蛋白比值对直肠癌术后吻合口瘘的预测价值[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(7): 778-783. <https://doi.org/10.16781/j.CN31-2187/R.20211130>
- [6] 所剑, 李伟, 王大广. 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘的诊断与处理[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2015, 9(2): 98-100.

- [7] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [8] Seicean, R.I., *et al.* (2023) Anastomotic Leakage after Gastrectomy for Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **32**, 526-535. <https://doi.org/10.15403/jgld-5238>
- [9] Kamarajah, S.K., Navidi, M., Griffin, S.M. and Phillips, A.W. (2020) Impact of Anastomotic Leak on Long-Term Survival in Patients Undergoing Gastrectomy for Gastric Cancer. *The British Journal of Surgery*, **107**, 1648-1658. <https://doi.org/10.1002/bjs.11749>
- [10] 唐贻敏, 高修彩. CT 检查在食管癌术后吻合口瘘诊断中的应用价值分析[J]. 影像技术, 2022, 34(4): 60-65.
- [11] 陈斯丽, 朱武, 张群. 血清降钙素原、血乳酸、内毒素检测在评估重症肺炎合并脓毒症病情进展及预后中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(19): 86-89.
- [12] Velissaris, D., ZareifoPoulos, N., Lagadinou, M., *et al.* (2021) Procalcitonin and Sepsis in the Emergency Department: An Update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 466-479.
- [13] Liu, Y., Wang, R.Z., Cheng, J., *et al.* (2021) Ratio of Serum Procalcitonin to Monocytic HLA-DR as a Reliable Parameter in Prognosis Prediction of Sepsis. *Clinica Chimica Acta*, **519**, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.011>
- [14] Faix, J.D. (2013) Biomarkers of Sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **50**, 23-36. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
- [15] Cananzi, F.C.M., *et al.* (2023) Optimal Predictors of Postoperative Complications after Gastrectomy: Results from the procalcitonin and C-Reactive Protein for the Early Diagnosis of Anastomotic Leakage in Esophagogastric Surgery (PEDALES) Study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **27**, 478-488. <https://doi.org/10.1007/s11605-022-05547-y>
- [16] Xiao, H., Huang, Y.Z., Zhang, P., *et al.* (2023) Prognostic Value of Post-Operative Serum Procalcitonin in Gastric Adenocarcinoma Patients Undergoing Radical Gastrectomy: Propensity Score Matching Analysis of Extended Cohort from a Prospective Bi-Center Study. *Gastric Cancer*, **26**, 1051-1062. <https://doi.org/10.1007/s10120-023-01422-0>
- [17] Xiao, H., Zhang, P., Xiao, Y., *et al.* (2020) Diagnostic Accuracy of Procalcitonin as an Early Predictor of Infection after Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: A Prospective Bicenter Cohort Study. *International Journal of Surgery*, **75**, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.01.019>
- [18] Zahorec, R. (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Past, Present and Future Perspectives. *Bratislava Medical Journal*, **122**, 474-488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
- [19] Radulescu, D., Baleanu, V.D., Padureanu, V., *et al.* (2020) Neutrophil/Lymphocyte Ratio as predictor of Anastomotic Leak after Gastric Cancer Surgery. *Diagnostics*, **10**, Article 799. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100799>
- [20] Tymen, S.D., *et al.* (2013) Restraint Stress Alters Neutrophil and Macrophage Phenotypes during Wound Healing. *Brain, Behavior, and Immunity*, **28**, 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.013>
- [21] Wang, W.T., *et al.* (2018) Impaired Cutaneous T-Cell Attracting Chemokine Elevation and Adipose-Derived Stromal Cell Migration in a High-Glucose Environment Cause Poor Diabetic Wound Healing. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **34**, 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2018.05.002>
- [22] 郑鹏, 周吉, 吴衡, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、平均血小板体积与血小板计数比值对感染性休克患者预后的评估价值[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(7): 113-117, 123.
- [23] Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M. and Malatino, L. (2022) Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
- [24] 谢兰兰, 李进, 朱奕, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与预后营养指数早期预测直肠癌术后吻合口漏的价值[J]. 腹腔镜外科杂志, 2022, 27(10): 758-762. <https://doi.org/10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2022.10.758>
- [25] Walker, P.A., Kunjuraman, B. and Bartolo, D.C.C. (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Anastomotic Dehiscence. *ANZ Journal of Surgery*, **88**, E573-E577. <https://doi.org/10.1111/ans.14369>
- [26] Bracale, U., Peltrini, R., De Luca, M., *et al.* (2022) Predictive Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic and Open Total Gastrectomy: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5022. <https://doi.org/10.3390/jcm11175022>