

术前炎症指标联合肿瘤标志物对肝内胆管癌淋巴结转移的预测价值*

王祥^{1,2} 李起¹ 张瑞¹ 张健¹ 陈晨¹ 张东¹ 耿智敏¹

(1. 西安交通大学第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710061; 2. 延安大学咸阳医院普通外科, 陕西 咸阳 712000)

【摘要】 目的 探讨术前炎症指标联合肿瘤标志物对肝内胆管癌淋巴结转移的预测价值。方法 回顾性分析 2010 年 1 月~2020 年 12 月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科因肝内胆管癌行根治性切除及淋巴清扫术的 105 例患者的临床病理资料, 采用 ROC 曲线确定不同炎症指标的最佳截断值。各组间比较采用 χ^2 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。结果 本研究纳入的 105 例患者, N0 期及 N1 期患者分别为 62 例、43 例, N0 期及 N1 期患者中位生存时间分别为 32 个月、9.0 个月; N0 期及 N1 期患者 1、3 年总体生存率分别为 79.2%、41.2% 及 36.4%、12.0%。评估不同术前炎症指标及肿瘤标志物对肝内胆管癌淋巴结转移预测价值发现, 系统免疫炎症指数 (SII) 及 CA19-9 对淋巴结转移的预测价值最佳 (ROC 曲线下面积: 0.662、0.707, 95% CI: 0.553~0.770、0.606~0.808, $P < 0.05$)。N1 患者中, SII > 752.87 及 CA19-9 > 39.0 U/mL 比例明显高于 N0 患者 ($\chi^2 = 6.641, 6.244, P < 0.05$)。生存分析显示, SII、CA19-9 是影响 ICC 术后预后的危险因素之一 ($HR = 1.881, 2.176, 95\% CI: 1.133 \sim 3.123, 1.293 \sim 3.663, P < 0.05$)。通过联合炎症指标及肿瘤标志物预测淋巴结转移, 结果显示 SII+CA19-9 联合诊断淋巴结转移效能最佳, ROC 曲线下面积为 0.782 (95% CI: 0.692~0.872, $P < 0.001$)。进一步对联合 SII+CA19-9 后分组, 各组患者生存差异具有统计学意义 ($P = 0.001$)。结论 术前炎症指标 SII 联合 CA19-9 对肝内胆管癌淋巴结转移具有良好诊断价值, 且对术后预后具有较好的评估能力。

【关键词】 炎症指标; 肿瘤标志物; 肝内胆管癌; 淋巴结; 转移; 预测

【中图分类号】 R735.8 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.012

Preoperative inflammatory indicators combined with tumor biomarkers for predicting the lymph node metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma

WANG Xiang^{1,2}, LI Qi¹, ZHANG Rui¹, ZHANG Jian¹, CHEN Chen¹, ZHANG Dong¹, GENG Zhimin¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of General Surgery, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang 712000, Shanxi, China)

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of preoperative inflammatory indicators combined with tumor biomarkers for lymph node metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). **Methods** A total of 105 patients who underwent radical resection and lymph node dissection for ICC in the Department of Hepatobiliary Surgery of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2010 to December 2020 were retrospectively analyzed. Among them, 49 (43.8%) patients were male and 56 (56.2%) patients were female, aged from 29 to 81 years with an average of (57.85±10.29) years old. ROC curve was conducted to determine the best cut-off values of each preoperative inflammatory indicator. The χ^2 test was conducted for comparison between groups, the Kaplan-Meier method and Log-rank test were conducted for univariate analysis. **Results** All 105 patients included in this study, there were 62 patients N0 stage and 43 patients with N1 stage. The median survival time of N0 stage and N1 stage patients was 32 months and 9.0 months, respectively; the overall survival rates of 1 and 3 years were 79.2%, 41.2% and 36.4%, 12.0% for

基金项目: 国家自然科学基金(62076194)

通信作者: 耿智敏, E-mail: gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn

引用本文: 王祥, 李起, 张瑞, 等. 术前炎症指标联合肿瘤标志物对肝内胆管癌淋巴结转移的预测价值[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1312-1317.

DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.012

patients with N0 and N1 stages, respectively. By evaluating the predictive value of different preoperative inflammatory indicators and tumor biomarkers for lymph node metastasis of ICC, the results that the systemic immune-inflammation index (SII) and the CA19-9 had best predictive ability on lymph node metastasis (area under the ROC curves: 0.662, 0.707, 95% CI: 0.553~0.770, 0.606~0.808, $P < 0.05$). In N1 stage patients, the ratio of $SII > 752.87$ and $CA19-9 > 39.0U/mL$ was significantly higher than that of N0 patients ($\chi^2 = 6.641, 6.244, P < 0.05$). Survival analysis showed that SII and CA19-9 were the risk factors affecting the prognosis for ICC ($HR = 1.881, 2.176, 95\%CI: 1.133 \sim 3.123, 1.293 \sim 3.663, P < 0.05$). The combination of inflammation indicators and tumor biomarkers was used to predict lymph node metastasis, and the results showed that the combination of SII+CA19-9 had the best predictive ability for lymph node metastasis, and the area under the ROC curve was 0.782 (95% CI: 0.692~0.872, $P < 0.001$). After further grouping the combined SII+CA19-9, the survival difference of patients in each group was statistically significant ($P = 0.001$). **Conclusion** The preoperative inflammatory indicator SII combined with CA19-9 has good diagnostic value for lymph node metastasis of intrahepatic cholangiocarcinoma, and has a good ability to evaluate postoperative prognosis.

【Key words】 Inflammatory indicators; Tumor biomarkers; Intrahepatic cholangiocarcinoma; Lymph node; Metastasis; Prediction

肝内胆管癌 (Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 起源于肝内二级胆管及以上肝内胆管分支的上皮细胞, 发病率约占肝脏恶性肿瘤的 10%~15%, 仅次于肝细胞癌^[1]。淋巴结转移是 ICC 患者预后不良的重要危险因素, 转移率可高达 30%~50%^[2-4]。目前, 术前对于患者淋巴结状态的评估主要依赖 B 超、增强 CT、MRI 及 PET-CT 等影像学检查手段, 依据淋巴结的形态学特征判断淋巴结有无转移^[5]。但影像学检查手段对淋巴结转移评估存在诊断率低、部分检查价格高昂而难以普及使用等局限性^[5-6]。术前准确的淋巴结状态评估对于患者手术方式、淋巴结清扫范围及预后评估具有重要的指导价值。因此, 亟需开发新型术前诊断淋巴结转移的手段以准确评估淋巴结状态。近年来, 术前预后营养指数 (Prognostic nutritional index, PNI)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (Platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值 (Lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、系统免疫炎症指数 (Systemic immune-inflammation index, SII)、全系统炎症反应指数 (Systemic inflammation response index, SIRI) 等炎症指标已应用于 ICC 预后的评估, 具有良好的预后评估能力^[7-11]。韩超等^[12]研究发现, 术前 CA19-9、CA125 等对预测 ICC 患者淋巴结转移具有重要的临床价值。然而, 目前炎症指标及其联合肿瘤标志物预测淋巴结转移的研究报道鲜少, 两者联合是否能有效提高淋巴结转移诊断的效能仍需进一步探究。基于此, 本研究探讨了术前炎症指标及肿瘤标志物对 ICC 淋巴结转移的预测价值, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 1 月~2020 年

12 月于西安交通大学第一附属医院肝胆外科因肝内胆管癌行根治性切除及淋巴清扫术的 105 例患者的临床病理资料, 其中男性 49 例 (43.8%), 女性 56 例 (56.2%); 年龄 29~81 岁, 平均 (57.85±10.29) 岁。纳入标准: ①术中行淋巴结清扫术。②术后具有明确的淋巴结病理结果。③术前未合并感染者。④术前未接受新辅助化疗、放疗、放化疗或其它针对恶性肿瘤的治疗者。⑤术前炎症指标、肿瘤标志物数据及随访资料完整。排除标准: ①术前接受任何抗感染治疗者。②合并自身免疫系统疾病者。③合并原发性肝癌、肝门部胆管癌、远端胆管癌及其它系统恶性肿瘤者。④术后围术期 30 天内死亡者。本研究通过西安交通大学第一附属医院伦理委员会审批 (批号: XJ-TU1AF2019LSK-137)。所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 观察指标及评价指标 观察指标: ①淋巴结状态与患者预后分析。②术前炎症指标及肿瘤标志物与淋巴结转移的分析。③术前炎症指标及肿瘤标志物对 ICC 淋巴结转移的预测价值。④术前炎症指标及肿瘤标志物与患者预后分析。⑤术前炎症指标联合肿瘤标志物对预测淋巴结转移及预后评估的价值。评价标准: 采用 ROC 曲线确定中性粒细胞 (Neutrophil, NEU)、淋巴细胞 (Lymphocyte, LYM)、单核细胞 (Monocyte, MON)、血小板 (Platelet, PLT)、白蛋白 (Albumin, ALB)、中性粒细胞/白蛋白比值 (Neutrophil-to-albumin ratio, NAR)、淋巴细胞/白蛋白比值 (Lymphocyte-to-albumin ratio, LAR)、单核细胞/白蛋白比值 (Monocyte-to-albumin ratio, MAR) 及血小板/白蛋白比值 (Platelet-to-albumin ratio, PAR) 等炎症指标的最佳截断值, 采用 ROC 曲线下面积 (Area under ROC curve, AUC) 评价预测效能^[13]。计算公

式如下: $PNI = ALB + 5 \times LYM$; $NLR = NEU / LYM$; $PLR = PLT / LYM$; $LMR = LYM / MON$; $SII = PLT \times NEU / LYM$; $SIRI = MON \times NEU / LYM$; $NAR = NEU / ALB$; $LAR = LYM / ALB$; $MAR = MON / ALB$; $PAR = PLT / ALB$ 。基于不同炎症指标截断值分别进行分组,具体如下: $NEU \leq 6.60$ 、 $NEU > 6.60$ 组, $LYM \leq 1.40$ 、 $LYM > 1.40$ 组, $MON \leq 0.52$ 、 $MON > 0.52$ 组, $PLT \leq 242.5$ 、 $PLT > 242.5$ 组, $ALB \leq 39.95$ 、 $ALB > 39.95$ 组, $PNI \leq 41.20$ 、 $PNI > 41.20$ 组, $NLR \leq 2.82$ 、 $NLR > 2.82$ 组, $PLR \leq 157.33$ 、 $PLR > 157.33$ 组, $LMR \leq 2.55$ 、 $LMR > 2.55$ 组, $SII \leq 752.87$ 、 $SII > 752.87$ 组, $SIRI \leq 1.45$ 、 $SIRI > 1.45$ 组, $NAR \leq 0.140$ 、 $NAR > 0.140$ 组, $LAR \leq 0.036$ 、 $LAR > 0.036$ 组, $MAR \leq 0.013$ 、 $MAR > 0.013$ 及 $PAR \leq 7.15$ 、 $PAR > 7.15$ 组。

1.3 随访 本研究纳入的所有患者术后均接受随访,以门诊和电话方式进行常规随访。术后 1 年内每 3 个月复查肝功、肿瘤标志物、上腹部 B 超及增强 CT 等以评估有无术后复发及恢复情况,随后每 3~6 个月随访 1 次。随访截至 2021 年 8 月 10 日。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,偏态分布的计量资料以中位数(范围)表示。计数资料以例数和百分比(%)表示。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,生存单因素分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。采用 Graphpad prism 7 绘制生存曲线及 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴结状态与 ICC 患者预后分析 105 例行 ICC 根治术后患者, N0 期及 N1 期患者分别为 62 例、43 例,中位生存时间分别为 32 个月、9.0 个月; N0 期患者 1、3 年总体生存率分别为 79.2%、41.2%, N1 期患者 1、3 年总体生存率分别为 36.4%、12.0%, N0 期总体生存期优于 N1 期患者 ($\chi^2 = 23.994, P < 0.001$)。

2.2 术前炎症指标及肿瘤标志物对 ICC 淋巴结转移的预测价值 通过评估不同术前炎症指标及肿瘤标志物对 ICC 淋巴结转移的预测价值(表 1),结果显示,术前炎症指标 SII 对淋巴结转移的预测价值最佳(AUC: 0.662, 95%CI: 0.553~0.770, $P < 0.05$); 术前肿瘤标志物中 CA19-9 对淋巴结转移的预测价值最佳(AUC: 0.707, 95%CI: 0.606~0.808, $P < 0.05$)。

2.3 术前炎症指标及肿瘤标志物与淋巴结转移的分析 N1 患者与 N0 患者相比, $NEU > 6.60$ 、 $MON > 0.52$ 、 $PLT > 242.5$ 、 $NLR > 2.82$ 、 $PLR > 157.33$ 、 $SII > 752.87$ 、 $NAR > 0.140$ 、 $PAR > 7.15$ 及 $CA19-9 > 39.0$

表 1 术前炎症指标及肿瘤标志物对 ICC 患者淋巴结转移的预测价值
Table 1 Preoperative inflammatory indicators and tumor markers predictive value of lymph node metastasis in patients with ICC

变量	AUC	95%CI	P
NEU	0.571	0.457~0.685	0.218
LYM	0.530	0.415~0.644	0.607
MON	0.499	0.383~0.616	0.990
PLT	0.562	0.447~0.676	0.285
ALB	0.524	0.409~0.639	0.677
PNI	0.508	0.391~0.625	0.891
NLR	0.613	0.500~0.727	0.049
PLR	0.599	0.482~0.715	0.087
LMR	0.511	0.397~0.626	0.842
SII	0.662	0.553~0.770	0.005
SIRI	0.570	0.457~0.683	0.224
NAR	0.580	0.466~0.693	0.167
LAR	0.538	0.424~0.651	0.515
MAR	0.513	0.397~0.628	0.825
PAR	0.572	0.457~0.687	0.211
AFP	0.461	0.347~0.574	0.496
CEA	0.625	0.515~0.735	0.030
CA19-9	0.707	0.606~0.808	<0.001
CA125	0.619	0.508~0.730	0.038

U/mL 比例明显高于后者 ($\chi^2 = 10.063, 4.785, 4.005, 11.046, 10.241, 6.641, 4.289, 7.238, 6.244, P < 0.05$)。见表 2。

2.4 术前炎症指标及肿瘤标志物与患者预后分析 生存分析显示, MON、PLR、SII、CEA、CA19-9、CA125 是影响 ICC 根治性切除术预后的危险因素 ($HR = 1.894, 2.309, 1.881, 1.685, 2.176, 3.769, 95\% CI: 1.042 \sim 3.440, 1.387 \sim 3.845, 1.133 \sim 3.123, 1.006 \sim 2.824, 1.293 \sim 3.663, 2.191 \sim 6.485, P < 0.05$)。见表 3。

2.5 术前炎症指标联合肿瘤标志物对预测淋巴结转移及预后评估的价值 结合术前炎症指标及肿瘤标志物对淋巴结转移的诊断效能及影响 ICC 患者预后的影响因素,选择 SII+PLR、SII+CA19-9、PLR+CA19-9 及 CA19-9+CEA 联合诊断淋巴结转移,ROC 曲线下面积分别为 0.661(95%CI: 0.552~0.770, $P = 0.005$)、0.782(95%CI: 0.692~0.872, $P < 0.001$)、0.714(95%CI: 0.608~0.820, $P < 0.001$) 及 0.727(95%CI: 0.625~0.829, $P < 0.001$)。因此, SII+CA19-9 联合诊断淋巴结转移明显优于 SII+PLR、PLR+CA19-9 及 CA19-9+CEA。进一步分析二者联合在预后评估的价值,以截断值为界,将 $SII \leq 752.87$ 及 $CA19-9 \leq 39.0$ 定义为 A 组, $SII > 752.87$ 及 $CA19-9 > 39.0$ 定义为 C 组,其余为 B 组, A 组、B 组及 C 组分别为 37 例、49 例及 19 例,各组中位生存时间分别为 37.0 个月、18 个月、12 个月,3 组患者的生存差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 14.2670, P = 0.2001$)。见图 1、2。

表 2 淋巴结状态与术前炎症指标及肿瘤标志物的关系 $[n, n(\times 10^{-2})]$

Table 2 The relationship between lymph node status and preoperative inflammatory indicators and tumor biomarkers

组别	n	NEU		LYM		MON		PLT		ALB	
		≤6.60	>6.60	≤1.40	>1.40	≤0.52	>0.52	≤242.5	>242.5	≤39.95	>39.95
N0	62	60(96.8)	2(3.2)	26(41.9)	36(58.1)	57(91.9)	5(8.1)	51(82.3)	11(17.7)	8(12.9)	54(87.1)
N1	43	33(76.7)	10(23.3)	24(55.8)	19(44.2)	33(76.7)	10(23.3)	28(65.1)	15(34.9)	12(27.9)	31(72.1)
χ^2		10.063		1.961		4.785		4.005		3.707	
P		0.002		0.161		0.029		0.045		0.054	
组别	n	PNI		NLR		PLR		LMR		SII	
		≤41.20	>41.20	≤2.82	>2.82	≤157.33	>157.33	≤2.55	>2.55	≤752.87	>752.87
N0	62	52(83.9)	10(16.1)	42(67.7)	20(32.3)	50(80.6)	12(19.4)	5(8.1)	57(91.9)	48(77.4)	14(22.6)
N1	43	32(74.4)	11(25.6)	15(34.9)	28(65.1)	22(51.2)	21(48.8)	8(18.6)	35(81.4)	23(53.5)	20(46.5)
χ^2		1.148		11.046		10.241		2.600		6.641	
P		0.234		0.001		0.001		0.107		0.010	
组别	n	SIRI		NAR		LAR		MAR		PAR	
		≤1.45	>1.45	≤0.140	>0.140	≤0.036	>0.036	≤0.013	>0.013	≤7.15	>7.15
N0	62	50(80.6)	12(19.4)	49(79.0)	13(21.0)	25(40.3)	37(59.7)	54(87.1)	8(12.9)	70(81.4)	16(18.6)
N1	43	29(67.4)	14(32.6)	26(60.5)	17(39.5)	25(58.1)	18(41.9)	33(76.7)	10(23.3)	9(23.7)	29(76.3)
χ^2		2.376		4.289		3.231		1.916		7.238	
P		0.123		0.038		0.072		0.166		0.007	
组别	n	AFP (ng/mL)		CEA(ng/mL)		CA19-9(U/mL)		CA-125(U/mL)			
		≤7.0	>7.0	≤5.0	>5.0	≤39.0	>39.0	≤35.0	>35.0		
N0	62	49(79.0)	13(21.0)	46(74.2)	16(25.8)	38(61.3)	24(38.7)	42(67.7)	20(32.3)		
N1	43	34(79.1)	9(20.9)	26(60.5)	17(39.5)	15(34.9)	28(65.1)	22(51.2)	21(48.8)		
χ^2		0.000		2.220		7.083		2.932			
P		0.996		0.136		0.008		0.087			

表 3 影响 ICC 根治性切除术后预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of prognosis for ICC after radical resection

项目	n ($\times 10^{-2}$)	MST (M)	生存率($\times 10^{-2}$)		HR	95%CI	P	项目	n ($\times 10^{-2}$)	MST (M)	生存率($\times 10^{-2}$)		HR	95%CI	P
			1年	3年							1年	3年			
NEU					1.775	0.910~3.461	0.092	SIRI					1.377	0.813~2.331	0.234
≤6.60	93(88.6)	26.0	64.1	33.6				≤1.45	79(75.2)	26.0	61.6	32.6			
>6.60	12(11.4)	10.0	33.3	8.3				>1.45	26(24.8)	18.0	60.7	23.6			
LYM					0.839	0.510~1.380	0.839	NAR					1.565	0.926~2.645	0.094
≤1.40	50(47.6)	18.0	56.4	31.6				≤0.140	75(71.4)	27.0	64.1	38.3			
>1.40	55(52.4)	27.0	66.1	32.2				>0.140	30(28.6)	15.0	54.8	17.0			
MON					1.894	1.042~3.440	0.036	LAR					0.836	0.508~1.378	0.483
≤0.52	90(85.7)	26.0	61.5	34.7				≤0.036	50(47.6)	16.0	54.4	29.7			
>0.52	15(14.3)	15.0	53.3	10.0				>0.036	55(52.4)	27.0	67.8	28.9			
PLT					1.748	0.847~2.478	0.176	MAR					1.635	0.914~2.926	0.098
≤242.5	79(75.2)	25.0	64.4	35.9				≤0.013	87(82.9)	26.0	61.7	35.5			
>242.5	26(24.8)	14.0	51.9	22.0				>0.013	18(17.1)	18.0	60.2	18.3			
ALB					0.606	0.333~1.103	0.101	PAR					1.449	0.784~2.677	0.236
≤39.95	20(19.0)	12.0	47.0	11.2				≤7.15	86(81.9)	25.0	62.5	34.9			
>39.95	85(81.0)	26.0	64.7	36.1				>7.15	19(18.1)	14.0	56.1	15.4			
PNI					0.731	0.441~1.212	0.225	AFP(ng/mL)					1.257	0.712~2.222	0.430
≤41.20	55(52.4)	18.0	56.9	23.3				≤7.0	83(79.0)	25.0	61.2	36.3			
>41.20	50(47.6)	27.0	65.9	34.9				>7.0	22(21.0)	18.0	62.2	19.8			
NLR					1.515	0.920~2.493	0.102	CEA(ng/mL)					1.685	1.006~2.824	0.047
≤2.82	57(54.3)	27.0	68.9	32.9				≤5.0	72(68.6)	27.0	65.2	37.8			
>2.82	48(45.7)	14.0	52.3	30.1				>5.0	33(31.4)	14.0	53.3	13.3			
PLR					2.309	1.387~3.845	0.001	CA19-9(U/mL)					2.176	1.293~3.663	0.003
≤157.33	72(68.6)	29.0	68.7	41.4				≤39.0	53(50.5)	33.0	72.6	43.3			
>157.33	33(31.4)	10.0	44.7	10.4				>39.0	52(49.5)	12.0	49.8	14.6			
LMR					0.932	0.459~1.893	0.846	CA-125(U/mL)					3.769	2.191~6.485	<0.001
≤2.55	13(12.4)	25.0	59.2	27.1				≤35.0	64(61.0)	33.0	77.3	44.9			
>2.55	92(87.6)	24.0	60.4	30.3				>35.0	41(39.0)	9.0	32.3	8.4			
SII					1.881	1.133~3.123	0.015								
≤752.87	71(67.6)	27.0	67.8	39.2											
>752.87	34(32.4)	12.0	47.5	17.0											

注:MST. 中位生存时间;Ref. 参考值

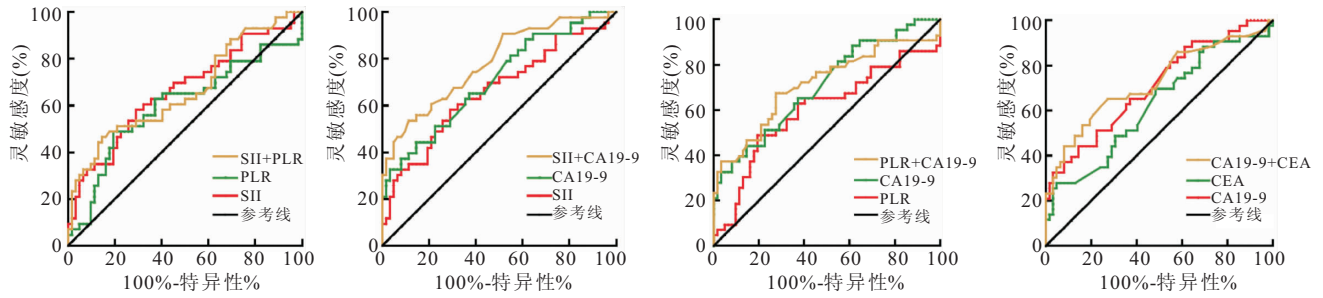


图 1 联合不同炎症指标及肿瘤标志物对 ICC 淋巴结转移诊断的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of the diagnosis lymph node metastasis for ICC combined with different inflammatory indicators and tumor biomarkers

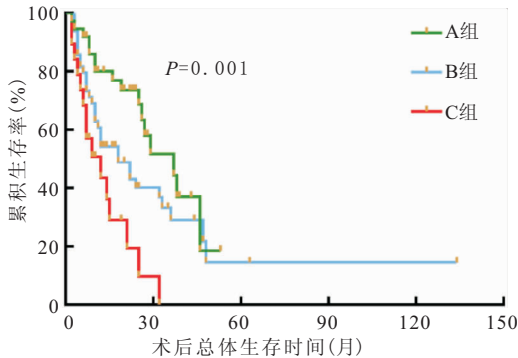


图 2 SII+CA19-9 联合不同分组后 ICC 根治性切除术后患者的生存曲线

Figure 2 Survival curve of ICC patients after radical resection after SII+CA19-9 combined with different groups

3 讨论

研究发现,术中宽切缘可有效改善淋巴结阴性患者的预后,但对于淋巴结转移患者较宽手术切缘可致出血及肝功能衰竭的风险增加^[14-15]。因此,术前准确地淋巴结状态评估对患者手术方式及术中淋巴清扫具有重要的指导价值。

NEU、LYM、MON 及 PLT 等是肿瘤微环境中重要的组成成分。NEU、PLT 等通过分泌炎症细胞因子从而促进肿瘤细胞的增殖、浸润、转移以及血管形成^[16-17]。LYM 通过介导细胞毒性反应释放细胞因子而抑制肿瘤生长、增殖及转移等,但肿瘤组织中的 LYM 水平下降,同时升高的 NEU 可抑制 LYM 的活性^[18]。因此,术前炎症指标可有效反映肿瘤炎症反应与免疫系统抗肿瘤功能间的平衡,故可用于淋巴结转移及预后的评估。目前,CEA、CA19-9 及 CA125 等是 ICC 患者最常用的生物标志物,广泛应用于患者淋巴结状态及预后评估^[12,19-21]。本研究中,N1 患者与 N0 患者相比,NEU>6.60、MON>0.52、PLT>242.5、NLR>2.82、PLR>157.33、SII>752.87、NAR>0.140、PAR>7.15 及 CA19-9>39.0 U/mL 比例明显高于后者。生存分析显示,MON、PLR、SII、CEA、CA19-9、CA-125 是影响 ICC 根治性切除术预后的危

险因素。於雷等^[20]研究发现,淋巴结转移与高 NLR 及 CA19-9 水平显著相关,而高 NLR 及 CA19-9 患者往往具有不良预后。本研究结果显示,ICC 淋巴结转移患者具有较高炎症水平,而高炎症水平往往表明慢性疾病的全身炎症反应,体内炎症细胞因子上调,诱导 DNA 损伤及抑制 DNA 修复,从而促进肿瘤的发生及疾病进展^[22-23]。

近年来,越来越多的学者关注术前对 ICC 患者淋巴结状态的评估。本研究中,SII 预测淋巴结转移的 AUC 为 0.662,CA19-9 预测淋巴结转移的 AUC 为 0.707,分别是术前炎症指标及肿瘤标志物中对淋巴结转移的预测效能最佳的指标,考虑与 SII 指标纳入 NEU、LYM 及 PLT,可更为准确地反映机体炎症水平有关。当前,术前评估淋巴结状态的肿瘤标志物主要集中于 CA19-9。祁晓婷等^[24]发现,CA19-9 对 ICC 患者淋巴结转移诊断的 AUC 为 0.733,优于其它肿瘤标志物。为了进一步提高术前淋巴结转移的预测效能,我们对炎症指标联合肿瘤标志物进行了评估,结果显示,SII+CA19-9 联合诊断淋巴结转移的 AUC 为 0.782,明显优于 SII 及 CA19-9 单独用于淋巴结转移的预测,亦优于 SII+PLR、PLR+CA19-9 及 CA19-9+CEA。同时,在生存评估方面,进一步对联合 SII+CA19-9 后分组,各组患者生存差异具有统计学意义。此外,Meng 等^[19]基于 CA19-9、肿瘤部位、影像淋巴结大小及肿瘤分型等建立列线图预测淋巴结转移的风险,该模型一致性指数为 0.761。靳龙洋等^[25]评估 CA19-9、术前 CT 及 CA19-9 联合术前 CT 对淋巴结转移的诊断价值,结果显示 AUC 分别为 0.660、0.730 及 0.746。本研究中,SII 联合 CA19-9 对淋巴结转移的预测能力略优于上述研究。因此,炎症指标联合肿瘤标志物可有效提高对肝内胆管癌患者淋巴结转移的预测能力,亦可应用于患者预后的评估。

本研究结果虽然显示出术前炎症指标联合肿瘤标志物对 ICC 患者淋巴结转移具有一定的预测价值,但仍存在以下不足及缺陷:①本研究为单中心回顾性

研究、病例数相对有限。②未结合术前肿瘤及淋巴结影像特征综合分析以精准评估淋巴结状态等。后续尚需开展前瞻性、多中心、大样本临床研究,纳入患者术前肿瘤及淋巴结影像特征并建立相关预测模型以更为精准地预测淋巴结转移。

4 结论

综上所述,SII 及 CA19-9 是术前炎性指标及肿瘤标志物中对淋巴结转移预测效能最佳的指标,SII+CA19-9 二者联合明显优于 SII 及 CA19-9 单独用于淋巴结转移的预测,亦优于其他指标的联合诊断。因此,术前炎性指标 SII 联合 CA19-9 对肝内胆管癌淋巴结转移具有良好预测价值。

【参考文献】

- [1] KELLEY R K, BRIDGEWATER J, GORES G J, *et al.* Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020,72(2): 353-363.
- [2] UMEDA Y, MITSUHASHI T, KOJIMA T, *et al.* Impact of lymph node dissection on clinical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: Inverse probability of treatment weighting with survival analysis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2021.
- [3] LIAO P, CAO L, CHEN H, *et al.* Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: a large population-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021,100(16): e25635.
- [4] 苏敬博,张健,金哲川,等.《2020 年 NCCN 肝胆肿瘤临床实践指南(V1 版)》胆管癌诊治进展解读[J]. *西部医学*, 2020,32(7): 946-952, 964.
- [5] 林志文,刘红枝,曾永毅.肝内胆管癌淋巴结清扫的热点与争议[J]. *岭南现代临床外科*, 2021,21(4): 377-382.
- [6] MAZZAFERRO V, GORGEN A, ROAYAIE S, *et al.* Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020,72(2): 364-377.
- [7] AKGÜL Ö, BAGANTE F, OLSEN G, *et al.* Preoperative prognostic nutritional index predicts survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection[J]. *J Surg Oncol*, 2018,118(3): 422-430.
- [8] SELLERS C M, UHLIG J, LUDWIG J M, *et al.* Inflammatory markers in intrahepatic cholangiocarcinoma: effects of advanced liver disease[J]. *Cancer Med*, 2019,8(13): 5916-5929.
- [9] TSILIMIGRAS D I, MORIS D, MEHTA R, *et al.* The systemic immune-inflammation index predicts prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2020,22(12): 1667-1674.
- [10] ZHANG Z, ZHOU Y, HU K, *et al.* Investigating effects of preoperative inflammatory biomarkers on predicting survival outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection[J]. *World J Surg Oncol*, 2020,18(1): 272.
- [11] LI H, WANG J J, ZHANG M, *et al.* Prognostic significance of

systemic immune-inflammation index in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma undergoing hepatic resection[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020,12(4): 467-482.

- [12] 韩超,靳龙洋,翟天宇,等.术前肿瘤标志物检测对肝内胆管细胞癌淋巴结转移的预测价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2017,16(5): 503-507.
- [13] FAN Z, LUO G, GONG Y, *et al.* Prognostic value of the C-reactive protein/lymphocyte ratio in pancreatic cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020,27(10): 4017-4025.
- [14] WATANABE Y, MATSUYAMA Y, IZUMI N, *et al.* Effect of surgical margin width after R0 resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a nationwide survey of the Liver Cancer Study Group of Japan[J]. *Surgery*, 2020,167(5): 793-802.
- [15] FARGES O, FUKS D, BOLESŁAWSKI E, *et al.* Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group[J]. *Ann Surg*, 2011,254(5): 824-829, 830.
- [16] TREFFERS L W, HIEMSTRA I H, KUIJPERS T W, *et al.* Neutrophils in cancer [J]. *Immunol Rev*, 2016, 273 (1): 312-328.
- [17] SZEBENI G J, VIZLER C, KITAJKA K, *et al.* Inflammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters[J]. *Mediators Inflamm*, 2017,2017: 9294018.
- [18] MANTOVANI A. Cancer: inflaming metastasis [J]. *Nature*, 2009,457(7225): 36-37.
- [19] MENG Z W, LIN X Q, ZHU J H, *et al.* A nomogram to predict lymph node metastasis before resection in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Res*, 2018,226: 56-63.
- [20] 於雷,代智,王征,等.淋巴结转移对肝内胆管细胞癌患者预后的影响及临床相关因素研究[J]. *中国癌症杂志*, 2020,30(9): 694-700.
- [21] LEE B S, LEE S H, SON J H, *et al.* Prognostic value of CA 19-9 kinetics during gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced cholangiocarcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016,31(2): 493-500.
- [22] LIU X B, GAO Z Y, ZHANG Q H, *et al.* Preoperative neutrophil lymphocyte ratio can be used as a predictor of prognosis in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a systematic review and meta analysis[J]. *Front Oncol*, 2020,10: 178.
- [23] JAISWAL M, LARUSSO N F, BURGART L J, *et al.* Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism [J]. *Cancer Res*, 2000,60(1): 184-190.
- [24] 祁晓婷,单新洁,王昌敏.肿瘤标志物预测肝内胆管细胞癌淋巴结转移的价值[J]. *癌症进展*, 2019,17(12): 1473-1476.
- [25] 靳龙洋,韩超,黑振宇,等.术前 CT 联合 CA-199 在预测肝内胆管细胞癌淋巴结转移中的作用[J]. *肝胆外科杂志*, 2015,23(5): 349-352.

(收稿日期: 2021-12-19; 修回日期: 2022-01-28; 编辑: 张翰林)