

· 综述 ·

上尿路上皮肿瘤预后与血液学炎性指标相关性的研究进展

焦建伟, 曲直, 杨培谦, 田野

(首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科, 北京 100050)

摘要: 上尿路上皮肿瘤(UTUC)的发病率较低,但其侵袭性高,预后较差。自身的机体状况(如术前炎性指标、凝血功能、营养状态等)、内环境的变化及肿瘤的分期分级在一定程度上影响着 UTUC 患者的预后与转归。近年来,炎症与肿瘤的关系成为人们关注的热点,应用外周血的炎症性指标评估 UTUC 患者的预后状况简单可行,应用前景广阔。血液炎性指标不仅有助于评估 UTUC 患者预后,而且利于进行疾病的危险分层及选择治疗方案,影响 UTUC 患者预后的血液炎性指标较多,本文将从 C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞及单核细胞比值(LMR)、血浆白蛋白水平(ALB)、红细胞分布宽度(RDW)及血沉(ESR)等血液炎性指标与 UTUC 患者预后的相关性进展做一综述。

关键词: 上尿路上皮肿瘤; C 反应蛋白; 血小板; 炎性细胞; 红细胞分布宽度; 血浆白蛋白; 血沉

中图分类号: R737

文献标志码: R

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.10.020

原发性上尿路上皮肿瘤(uppertracturothelial-carcinoma, UTUC)是指发生在肾盂及输尿管尿路上皮的肿瘤。UTUC 发病率低,约占所有尿路上皮细胞肿瘤的 5%~10%,但侵袭性较高^[1-4]。目前治疗 UTUC 的金标准为肾输尿管全切除术+膀胱袖状切除术,一部分患者接根治术后,仍存在复发和进展的风险,因此如何对 UTUC 患者进行术前危险分层成为当前研究的热点。UTUC 患者自身的机体状况(如术前炎性指标、凝血功能、营养状态等)、内环境的变化及肿瘤的分期分级在一定程度上影响着预后与转归^[5-6]。越来越多证据显示全身性炎症反应与肿瘤患者的预后存在相关性。有学者研究发现在肿瘤组织中存在炎症反应细胞,提出了炎症和肿瘤的发生及预后相关的假设,从此肿瘤与炎症因子之间的关系逐渐成为研究热点。目前认为炎症反应中的炎症细胞可促进血管的生成,致使 DNA 受损伤、细胞外基质重构、皮间质转分化,促进肿瘤的生长及转移,影响着肿瘤最终的分期分级。同时炎症刺激产生的细胞因子可促进肿瘤生长,增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[7-8]。此外炎性因子可通过各种途径释放活性氧、促进血管生成、降解组织器官、诱导细胞增殖、抑制细胞凋亡,影响肿瘤的形成和演进的过程^[9]。术前血液的炎性指标在 UTUC 的进展、转移及预后的预测方面有重要作用。如术前能通过患者血液的炎性指标对 UTUC 患者的预后进行预判,将对患者术后治疗具有一定的指导意义,进而可延长患者的生存期。全身的炎症反应通过 C-反应蛋白(C-reactive protein,

CRP)、外周血象及白蛋白(albumin, ALB)水平进行反应。本文就影响 UTUC 预后的围手术期血液炎性指标进行综述如下。

1 C 反应蛋白(CRP)

CRP 是急性时相反应蛋白之一,在应激、感染、组织损伤等环境中,CRP 在肝脏通过白介素-6(interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子等诱导形成。IL-6 可促进肿瘤增殖,同时 IL-6 也能增加巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤活性,进而可促进机体发生癌变。CRP 促使机体癌变的另一机制为单核苷酸基因多态性的作用。GENG 等^[10]研究发现 CRP 基因的遗传多态性会影响肿瘤的发生发展。CRP 作为炎症生物标志物已被证实与多种泌尿系肿瘤相关。LUO 等^[11]研究发现术前 CRP 水平与患者无复发生存率及癌症相关生存率显著相关,但对总生存率无明显影响。CRP 水平直接影响肿瘤的分期分级,进而影响患者的预后生存。有研究表明术前 CRP 水平较高的患者术后病理出现切缘阳性、高临床分期(pT3~4)和淋巴结转移的可能性大^[11]。因此术前血清的 CRP 值可作为 UTUC 患者预后的一项预测因素,CRP 数值越高,患者的预后可能会越差。

2 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)

外周血中的 NLR 能够反应肿瘤内部及周围局部微环境的炎症状态,而且在临床诊治过程中容易获得,目前越来越受到临床重视。NLR 是机体炎性指标,同时能体现机体的免疫状态,研究表明 NLR 与直肠癌、泌尿系肿瘤及其他系统肿瘤的预后均有一定的相关性^[12-15]。中性粒细胞可分泌细胞因子及血管

收稿日期:2019-06-30

修回日期:2019-09-22

通信作者:田野,主任医师,教授。E-mail: tianyel66@126.com

作者简介:焦建伟,硕士研究生在读。研究方向:泌尿系肿瘤。

E-mail: 15369306113@163.com

内皮生长因子促进肿瘤进展,同时低淋巴细胞水平可减弱机体抗肿瘤免疫反应,因此 NLR 能最大程度地提高肿瘤预后预测的准确性^[16]。肿瘤相关的中性粒细胞可重塑细胞外基质,有助于肿瘤细胞向细胞外空间和血管壁的迁移,使肿瘤发生转移^[17-18]。NLR 通过反映机体炎症过程中促进肿瘤发展与抑制肿瘤发展过程的动态平衡状态,进而预测肿瘤患者的预后^[14]。VARTOLOMEI 等^[15]对 4 385 例患者进行 Meta 分析发现术前高 NLR 的患者预后差。NLR 不仅能评估患者预后生存情况,而且对手术方式的选择及术后的治疗具有指导意义,因此 NLR 可作为预测 UTUC 患者预后的有效指标。

3 血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocytaratio,PLR)

PLR 是反映机体炎症反应的重要指标,目前已证实 PLR 与多个系统肿瘤的预后相关,常被作为评估肿瘤患者预后的因素^[19]。PROCTOR 等^[20]研究发现高 PLR 组肿瘤患者与低 PLR 组的肿瘤患者相比预后较差,但目前国外关于 PLR 与 UTUC 患者的预后的关系尚无明确阐述。国内李健等^[19]对 51 例上尿路上皮癌的患者进行回顾性研究发现术前 PLR 值与肿瘤的分期相关,高危组出现肿瘤浸润的比例较高。该团队表示高 NLR 组病死率为 35%(7/20),中位生存时间为 19.35 个月,而低 NLR 组病死率为 6.5%(2/31),中位生存时间为 22.39 个月,具有统计学意义,进一步说明了术前 PLR 可影响肿瘤的分期进一步影响肿瘤患者的预后,故 PLR 可作为预测 UTUC 患者预后的一项指标。

4 淋巴细胞及单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio,LMR)

目前对于 LMR 对 UTUC 患者预后影响程度的报道较少,曾有文献报道证实 LMR 可作为直肠癌及肺癌预后评估的指标,于软组织的肉瘤,LMR 较 NLR 的评估效果更具优越性^[21-22]。HUTTERER 等^[21,23]研究发现低 LMR 对于非转移性的肾透明细胞癌是一个潜在不良预后因素。同时该团队对 182 例局限性 UTUC 患者回顾性研究发现术前低 LMR 患者的中位生存时间较高 LMR 患者明显缩短,高 LMR 患者的总生存率明显较低 LMR 患者显著增高,进而证实 LMR 可作为预测 UTUC 患者预后情况的因素之一。LMR 可作为预测局限性 UTUC 患者总生存期的独立危险因素,对于进展性的 UTUC

患者,LMR 能否有效地进行评估还需进一步研究证实。

5 红细胞分布宽度(Redcell distribution width,RDW)

RDW 是反映血中红细胞体积异质性的参数,为全血细胞分析中的常规指标,主要用于鉴别贫血类型。研究显示 RDW 与心血管、感染、慢性阻塞性肺疾病等许多疾病的严重程度和预后有关^[6,24]。最近有研究表明,RDW 的升高与多种恶性肿瘤有着显著相关关系^[6,25]。有学者已证实 RDW 增高与肾癌、前列腺癌及膀胱癌等泌尿系肿瘤具有明显相关性^[24,26],但 RDW 是否影响 UTUC 患者的预后国内外未见文献报道,尚需进一步研究证实。

6 血浆白蛋白水平(albumin,ALB)

机体的营养状态对患者的预后生存影响重大。白蛋白常常被用于评估患者的营养状况。曾有文献报道高分级的恶性肿瘤患者的血清白蛋白水平通常低于正常阈值^[27]。术前及化疗前的血清白蛋白水平对癌症患者的预后具有重大价值^[28]。有相关文章报道称对于上尿路上皮癌术后复发的患者,较低的 ALB 水平与肿瘤相关死亡有显著关系^[29]。最近,有证据发现 ALB 在各种恶性肿瘤如肝癌、肾癌、前列腺癌、结肠直肠癌以及 UTUC 中可作为预后预测的因子^[30-34]。TAN 等^[35]首次将术前白蛋白与碱性磷酸酶的比值(albumin-to-alkalinephosphataseratio, AAPR)用于评估 UTUC 患者预后,该团队对 692 例患者回顾性研究发现,在 UTUC 患者中, AAPR 的下降与不良的生存结局独立相关。一项 Meta 分析表明 UTUC 术后血清白蛋白与球蛋白的比值(albumin-to-globulinratio, AGR)较低水平患者的总生存期、肿瘤相关死亡时间及无进展生存期均低,但 AGR 与肿瘤的分期分级无明显相关性^[36]。国内有文献报道 AGR < 1.45 是预测 UTUC 患者预后生存期的独立危险因素^[37]。通过 ALB 的水平可间接预测 UTUC 患者的预后情况,ALB 可作为评估 UTUC 患者预后的有效炎症指标。

7 血沉(erythrocyte sedimentation rate,ESR)

ESR 反映了全血中红细胞沉降的速率,其快慢与血浆及红细胞均相关,血沉的增快与机体的炎症、组织损伤坏死、结缔组织病及恶性肿瘤相关。目前已有研究证实结直肠癌患者的 ESR 水平明显高于正常人,是评估结直肠癌患者预后的一个重要的炎症指

标^[38]。同时国内有学者曾就 ESR 与肾肿瘤大小及肿瘤的分期之间的关系进行了相关研究发现, ESR 与肿瘤的大小呈正相关, 但与肾肿瘤的分期无明显相关关系^[39]。但是 ESR 与肿瘤预后的相关研究较少, 目前尚无 ESR 与 UTUC 患者预后的研究报道, 二者之间有无相关性需要进一步证实。

8 总结与展望

上尿路上皮癌恶性程度较高肿瘤, 且很容易复发, 因此定期监测非常重要。术中活检或术后病理的分期分级对评估患者预后更加准确, 但是操作较为复杂, 时间较长, 费用较高, 同时手术会给患者带来一定的心理负担, 所以上尿路肿瘤的各项预后相关生物标志物的研究非常有必要, 找出一种易获取且无创的生物标志物对于上尿路上皮癌的早期诊断、术前评估、术后监测及预后判断是非常有价值的。目前已有大量研究表明血液炎性指标可影响多个系统肿瘤的预后, 受到了国内外学者的关注。但是这些血液学指标是非特异性的, 受到多种因素的影响, 尚需进一步研究明确其机制, 以获得更多的理论支持。

参考文献:

- [1] LUO Y, FU SJ, SHE DL, et al. Preoperative C-reactive protein as a prognostic predictor for upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(4):924-928.
- [2] ROUPRET M, BABJUK M, COMPERAT E, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma; 2017 update[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(1):111-122.
- [3] FAJKOVIC H, CHA EK, XYLINAS E, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in upper tract urothelial carcinoma[J]. *World J Urol*, 2013, 31(1):5-11.
- [4] TAN P, XIE N, LIAO H, et al. Prognostic impact of preoperative anemia on upper tract urothelial carcinoma[J]. *Medicine*, 2018, 97(37):e12300.
- [5] 张宁. 术前血浆纤维蛋白原水平与中性粒细胞淋巴细胞比值对上尿路上皮癌患者生存的预后评价[D]. 山东大学, 2018:1-40.
- [6] ELLINGSEN TS, LAPPEGARD J, SKJELBAKKEN T, et al. Impact of red cell distribution width on future risk of cancer and all-cause mortality among cancer patients - the Tromso Study [J]. *Haematologica*, 2015, 100(10):e387-e389.
- [7] 苏欢, 陈明. 炎症反应与肿瘤微环境对前列腺癌作用机制的研究进展[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2017, 36(5):847-851.
- [8] SCHEPISI G, SANTONI M, MASSARI F, et al. Urothelial Cancer; Inflammatory mediators and implications for immunotherapy[J]. *BioDrugs*, 2016, 30(4):263-273.
- [9] 朱正威, 金黑鹰. C 反应蛋白与结肠直肠癌关系的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(21):2388-2391.
- [10] GENG P, SA R, LI J, et al. Genetic polymorphisms in C-reactive protein increase cancer susceptibility[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):1-7.
- [11] KRAMER M W, HEINISCH A, WEGENER G, et al. C-reactive protein prior to radical cystectomy: preoperative determination of CRP[J]. *Urologe A*, 2014, 53(2):222-227.
- [12] ZHANG J, ZHANG HY, LI J, et al. The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):68837-68846.
- [13] 王书鹏, 汪翔, 吴松. 肾细胞癌代谢组学的研究进展[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(3):234-236.
- [14] 付凯, 陈楚杰, 林藩雄, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值与前列腺癌恶性度的关系探讨[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版*, 2015, 9(5):327-330.
- [15] VARTOLOMEI MD, KIMURA S, FERRO M, et al. Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinical relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients[J]. *World J Urol*, 2018, 36(7):1019-1029.
- [16] 吴开杰. European Urology: 治疗前中性粒细胞-淋巴细胞比例与行根治性膀胱全切术的膀胱尿路上皮癌患者的病理学分级和肿瘤特异性死亡率呈正相关[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2014, 19(9):623.
- [17] GONDO T, NAKASHIMA J, OHON Y, et al. Prognostic value of Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy[J]. *Urology*, 2012, 79(5):1085-1091.
- [18] AZAB B, BHATT VR, PHOOKAN J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1):217-224.
- [19] 李健, 叶定伟, 姚旭东, 等. 术前血小板/淋巴细胞比值判断上尿路尿路上皮癌临床分期及预后的价值[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(6):457-461.
- [20] PROTOR MJ, MORRISON DS, TALWAR D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A glasgow inflammation outcome study[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(17):2633-2641.
- [21] HUTTERER GC, SOBOLEV N, EHRlich GC, et al. Pretreatment lymphocyte-monocyte ratio as a potential prognostic factor in a cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(5):351-355.
- [22] SZKANDERA J, GERGER A, LIEGL-ATZWANGER B, et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(2):362-370.
- [23] HUTTERER GC, STOECKIGT C, STOJAKOVIC T, et al. Low preoperative lymphocyte-monocyte ratio (LMR) represents a potentially poor prognostic factor in nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(7):1041-1048.
- [24] WANG F, XU G, ZHANG Y, et al. Red cell distribution width is

- associated with presence, stage, and grade in patients with renal cell carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 1-7.
- [25] SERETIS C, SERETIS F, LAGOUDIANAKIS E, et al. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study[J]. *J Clin Med Res*, 2013, 5(2): 121-126.
- [26] 周杨, 于洋, 张庆云, 等. 红细胞分布宽度对膀胱尿路上皮癌的诊断价值[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(1): 77-79.
- [27] GORANSSON J, JONSSON S, LASSON K. Pre-operative plasma levels of C-reactive protein, albumin and various plasma protease inhibitors for the pre-operative assessment of operability and recurrence in cancer surgery[J]. *Eur J Surg Oncol*, 1996, 22(6): 607-617.
- [28] GUPTA D, LIS CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature[J]. *Nutr J*, 2010, 9(1): 69-85.
- [29] 晁凡. 血液和系统炎症指标在泌尿系肿瘤中的应用[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(8): 638-644.
- [30] KU JH, KIM M, CHOI WS, et al. Preoperative serum albumin as a prognostic factor in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. *Int Braz J Urol*, 2014, 40(6): 753-762.
- [31] SHETH KR, HADDAD AQ, ASHOROBI OS, et al. Prognostic serum markers in patients with high-grade upper tract urothelial carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(9): 418-419.
- [32] CHEN Z, SHAO Y, FAN M, et al. Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein: albumin ratio in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14893-14900.
- [33] CHI KN, KHEOH T, RYAN CJ, et al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 454-460.
- [34] HIRAOKA A, KUMADA T, NOUSO K, et al. Proposed new sub-grouping for intermediate-stage hepatocellular carcinoma using albumin-bilirubin grade[J]. *Oncology*, 2016, 91(3): 153-161.
- [35] TAN P, XIE N, AI J, et al. The prognostic significance of Albumin-to-Alkaline phosphatase ratio in upper tract urothelial carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12311-12319.
- [36] ZHANG Y, WANG L, LIN S, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio as a significant prognostic indicator in urologic cancers: a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, Volume 10: 4695-4708.
- [37] ZHANG B, YU W, ZHOU L, et al. Prognostic significance of preoperative albumin-globulin ratio in patients with upper tract urothelial carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e144961-e144973.
- [38] ERDOGAN S, YILLAZ FM, YZAIICI O, et al. Inflammation and chemerin in colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6337-6342.
- [39] 白寒, 郑少斌, 吴京, 等. 血沉与肾癌肿瘤大小及分期的相关性分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2005(11): 9-10.

(编辑 何宏灵)

(上接第 926 页)

- [8] LEE S, CHO YE, KIM SH, et al. GLTSCR2 promotes the nucleoplasmic translocation and subsequent degradation of nucleolar ARF[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16293-16302.
- [9] STREETER A, MENZIES FM, RUBINSZTEIN DC. LC3-II tagging and Western Blotting for monitoring autophagic activity in mammalian cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1303: 161-170.
- [10] 程海燕, 沈哲, 陈卫昌, 等. 生长抑制因子 4 在人胃癌中的表达及其意义[J]. *温州医科大学学报*, 2016, 46(4): 284-286.
- [11] 蔡玉洁, 边爱平, 赵倩, 等. 生长抑制因子 4 在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(15): 2414-2417.
- [12] 张萌, 伍季, 夏中友, 李等. 生长抑制因子 4 在膀胱尿路上皮癌中的表达及临床意义[J]. *西部医学*, 2017, 29(2): 199-202.
- [13] LEVY JMM, TOWERS CG, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542.
- [14] LI S, WANG L, HU Y, et al. Autophagy regulators as potential cancer therapeutic agents: a review[J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(8): 720-744.
- [15] DU Y, CHENG Y, SU G. The essential role of tumor suppressor gene *ING4* in various human cancers and non-neoplastic disorders[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180773.
- [16] MABUCHI S, KURODA H, TAKAHASHI R, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1): 173-179.
- [17] GUO H, GERMAN P, BAI S, et al. The PI3K/AKT pathway and renal cell carcinoma[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(7): 343-353.

(编辑 杨婉婉)