

AL-KAMEL HAITHM ALI MOHAMMED HASAN, 迟宝进

(佳木斯大学附属第一医院泌尿外科, 黑龙江 佳木斯 154003)

摘要: **目的** 研究炎症标志物对肌层浸润性膀胱癌患者接受不同新辅助治疗方案疗效的预测价值。**方法** 选取 2022 年 5 月—2023 年 5 月在我院诊治的 62 例肌层浸润性膀胱癌患者为研究对象, 分析中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、全身免疫炎症指数(SII)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)炎症标志物对新辅助治疗效果的影响, 依据最佳分界值将其分为高、低组, 观察不同组间患者临床资料特点、病理参数及不同新辅助治疗的效果, 进一步分析炎症指标高、低对患者接受新辅助治疗效果的影响。**结果** NLR、SII、PLR 高、低组患者性别、年龄、分期、肿瘤数量、发病情况比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 新辅助治疗 NLR、SII、PLR 高、低组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且炎症指标比值越高, ORR、DCR 更低($P<0.05$); 不同新辅助治疗方案的临床疗效比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** NLR、SII、PLR 对肌层浸润性膀胱癌患者接受不同新辅助治疗方案的疗效具有一定的预测作用, 且以上炎症指标比值越高, ORR、DCR 更低, 患者临床预后可能差, 其对临床肌层浸润性膀胱癌新辅助治疗具有一定的参考价值。

关键词: 炎症标志物; 肌层浸润性膀胱癌; 辅助治疗方案; 疗效预测

中图分类号: R737.14

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2025.01.022

文章编号: 1006-1959(2025)01-0117-04

Predictive Study of Inflammatory Markers on the Efficacy of Different Neoadjuvant Therapy Regimens in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer

AL-KAMEL HAITHM ALI MOHAMMED HASAN, CHI Baojin

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang, China)

Abstract: **Objective** To study the predictive value of inflammatory markers for the efficacy of different neoadjuvant therapies in patients with muscle-invasive bladder cancer. **Methods** A total of 62 patients with muscle-invasive bladder cancer diagnosed and treated in our hospital from May 2022 to May 2023 were selected as the research objects. The effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) inflammatory markers on the efficacy of neoadjuvant therapy were analyzed. According to the optimal cut-off value, they were divided into high and low groups. The clinical data characteristics, pathological parameters and the effects of different neoadjuvant therapies were observed in different groups, and the effects of high and low inflammatory markers on the efficacy of neoadjuvant therapy were further analyzed. **Results** There was no significant difference in gender, age, stage, tumor number and incidence between the high and low groups of NLR, SII and PLR ($P>0.05$). There were statistically significant differences in the objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) between the high and low groups of NLR, SII and PLR in neoadjuvant therapy ($P<0.05$), and the higher the ratio of inflammatory indicators, the lower the ORR and DCR ($P<0.05$). There was no significant difference in the clinical efficacy of different neoadjuvant treatment regimens ($P>0.05$). **Conclusion** NLR, SII, and PLR have a certain predictive effect on the efficacy of different neoadjuvant therapy regimens in patients with muscle-invasive bladder cancer, and the higher the ratio of the above inflammatory indicators, the lower the ORR and DCR, and the clinical prognosis of patients may be poor. It has certain reference value for clinical neoadjuvant therapy of muscle-invasive bladder cancer.

Key words: Inflammatory markers; Muscle-invasive bladder cancer; Adjuvant therapy; Efficacy prediction

基金项目: 1.2022 年度黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(编号: 2022-KYYWF-0634); 2.佳木斯大学博士专项科研基金(编号: JMSUBZ2021-14)

作者简介: AL-KAMEL HAITHM ALI MOHAMMED HASAN(1993.10-), 男, 也门人, 硕士, 住院医师, 主要从事膀胱癌的诊治研究

通讯作者: 迟宝进(1981.4-), 男, 山东莱州人, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事膀胱癌的诊治研究

膀胱癌(bladder cancer)是泌尿系统常见的恶性肿瘤,并且男性是主要发病人群^[1]。相关研究显示^[2,3],临床75%以上初诊为非肌层浸润性膀胱癌。对于非肌层浸润性膀胱癌患者临床给予充分的手术联合膀胱内灌注治疗,复发率仍然较高,甚至有30%以上患者最终会发展为肌层浸润性膀胱癌,增加转移风险和临床病死率^[4]。对此,临床早期预测不同新辅助治疗方案的临床疗效,可有效避免无效治疗,预防治疗延误的发生。但是临床无可靠地预测生物标志物,所以寻找预测肌层浸润性膀胱癌新辅助治疗效果的指标是当前临床研究的重点问题之一^[5]。随着临床对肌层浸润性膀胱癌的不断研究,发现炎症反应与肿瘤的发生、发展密切相关^[6]。基于此,本研究结合2022年5月-2023年5月在我院诊治的62例肌层浸润性膀胱癌患者临床资料,研究常规炎症指标对肌层浸润性膀胱癌治疗疗效的预测价值,为临床肌层浸润性膀胱癌的诊治提供理论参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年5月-2023年5月在佳木斯大学附属第一医院诊治的62例肌层浸润性膀胱癌患者为研究对象,其中男42例,女10例;年龄32~87岁,平均年龄(63.29±2.01)岁;分期:T₂ 32例,T₃₋₄ 30例;肿瘤数量:单发10例,多发52例;发病情况:初发55例,复发7例。本研究经过医院伦理委员会批准,患者均自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合肌层浸润性膀胱癌诊断标准^[7];②均经病理诊断确诊^[8];③无远端转移,且纳入前未进行化疗、免疫等治疗。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②无法耐受治疗者;③合并严重基础疾病者;④临床资料不完善者。

1.3 方法

1.3.1 分组 绘制受试者工作特征曲线(ROC),选取约登指数(约登指数=敏感度+特异性-1)^[9]最大值所对应数值分别作为NLR、SII、PLR的截断值,并根据截断值将患者分为高、低两组。

1.3.2 炎症指标测定 取清晨空腹肘静脉血5 ml,放置在抗凝血管。采用流式细胞学方法检测外周血中性粒细胞、血小板。分离血清后,采用酶联免疫吸附

法检测淋巴细胞水平,检测试剂盒均购自上海心语生物科技有限公司,严格按试剂盒说明书进行操作。SII=中性粒细胞计数×单核细胞计数/淋巴细胞计数);NLR=中性粒细胞/淋巴细胞比值、PLR=血小板/淋巴细胞比值^[10,11]。

1.3.3 新辅助治疗方法 GC:吉西他滨+顺铂;GC+PD1:吉西他滨+顺铂+替雷利珠单抗;紫杉醇+PD1:紫杉醇+替雷利珠单抗;ADC+PD1:抗体偶联药物+免疫检查点抑制剂(维迪西妥单抗+替雷利珠单抗),所有患者在接受完整的新辅助治疗4周期后行疗效评估。

1.4 观察指标 观察不同组间患者临床资料(年龄、性别、肿瘤数量、分期、发病情况)特点、病理参数及不同新辅助治疗效果,进一步分析炎症指标高、低对患者接受新辅助治疗效果的影响。临床疗效^[12]:完全缓解(CR):病灶完全消失,且维持时间大于4周;部分缓解(PR):病灶缩小30%,且维持时间大于4周;进展(PD):病灶增大20%以上,或出现新病灶;客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数×100%,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数×100%。

1.5 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用 t 检验;计数资料采用[n(%)]表示,组间对比分析采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组间患者临床资料特点、病理参数比较 NLR、SII、PLR高、低组患者性别、年龄、分期、肿瘤数量、发病情况比较,差异有统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 炎症指标对新辅助疗效的影响 新辅助治疗高、低NLR、SII、PLR组患者的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且炎症指标比值越高,ORR、DCR更低($P < 0.05$),见表2。

2.3 不同新辅助治疗方案临床疗效比较 不同新辅助治疗方案临床疗效比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表 1 不同组间患者相关临床资料特点、病理参数比较 (n)

项目		NLR		χ^2	P	SII		χ^2	P	PLR		χ^2	P
		<3.994	≥3.994			<751.200	≥751.200			<112.100	≥112.100		
性别	男	32	10	2.731	0.097	29	13	0.895	0.403	28	14	0.674	0.401
	女	5	5			5	5			5	5		
年龄(岁)	<65	19	8	0.062	0.874	20	7	0.910	0.374	16	11	0.174	0.693
	≥65	17	8			22	3			13	12		
分期	T ₂	24	8	0.910	0.463	20	12	0.294	0.118	18	14	2.092	0.176
	T ₃₋₄	22	8			19	11			20	10		
肿瘤数量	单发	10	0	0.986	0.429	9	2	1.384	0.276	9	1	1.102	0.372
	多发	38	14			33	19			32	20		
发病情况	初发	44	11	2.011	0.143	38	17	0.453	0.986	39	16	1.293	0.278
	复发	4	3			3	4			3	4		

表 2 炎症指标对新辅助疗效的影响 (n)

项目	NLR		χ^2	P	SII		χ^2	P	PLR		χ^2	P
	<3.994	≥3.994			<751.200	≥751.200			<112.100	≥112.100		
ORR	41	4	13.844	0.000	38	8	18.485	0.000	36	10	11.936	0.000
DCR	44	5	16.933	0.000	39	10	10.299	0.000	37	12	13.495	0.000

表 3 不同新辅助治疗方案临床疗效比较[n(%)]

治疗方案	n	ORR	DCR	F	P
GC	16	11(68.75)	12(75.00)	0.675	0.314
GC+PD1	22	16(72.73)	19(86.36)		
紫杉醇+PD1	12	8(66.67)	9(75.00)		
ADC+PD1	12	10(83.33)	10(83.33)		

3 讨论

新辅助治疗在肌层浸润性膀胱癌应用中的效果尚未完全明确。因此,临床预测哪些患者不能在新辅助治疗中获益,可避免不必要的治疗,或因为无效治疗造成病情进展等情况^[13]。预测新辅助治疗的效果利于寻找其他治疗方案,避免病情延误。中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等是临床常见的炎症指标,在临床疾病诊断、治疗、预后预测方面具有重要的意义^[14]。而 NLR、SII、PLR 可反映炎症细胞的相互作用,同样可能对肿瘤的诊治具有一定的预测价值。但是目前,临床关于采用 NLR、SII、PLR 预测膀胱癌预后的相关研究较少,且缺少以上 3 个炎性指标联合预测肌层浸润性膀胱癌新辅助疗效的价值,尤其是缺少不同新辅助治疗疗效预测方面的研究^[15,16]。

本研究结果显示,NLR、SII、PLR 高、低组患者性别、年龄、分期、肿瘤数量、发病情况比较,差异无

统计学意义($P>0.05$),表明不同 NLR、SII、PLR 指标比值患者在以上基础资料方面无显著差异,从而提示年龄、性别、肿瘤数量等可能不是肌层浸润性膀胱癌患者炎症反应的独立危险因素。分析可能与纳入的样本数量较少、单中心研究相关^[17]。本研究还发现,新辅助治疗高、低 NLR、SII、PLR 组患者 ORR、DCR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且炎症指标比值越高,ORR、DCR 更低($P<0.05$),提示新辅助与 NLR、SII、PLR 炎性指标存在密切的关系,其比值越高 ORR 和 DCR 越低,即新辅助治疗疗效越差。究其原因,可能是因为中性粒细胞可通过分解组织蛋白、释放弹性蛋白酶等通路,降低淋巴细胞活性,下调肿瘤免疫能力,从而间接地促进肿瘤增殖^[18]。而肿瘤细胞会分泌大量多种细胞因子,其中血小板的大量聚集,会在肿瘤细胞周围形成一个保护屏障,降低细胞免疫原性,利于肿瘤细胞逃避免疫监测,从而可

能导致肿瘤进展或扩散^[19]。因此,NLR、SII、PLR 比值越高可能提示肿瘤进展较快,从而新辅助治疗效果可能较差^[20]。故,临床可将 NLR、SII、PLR 作为预测肌层浸润性膀胱癌患者接受新辅助治疗疗效的指标,且其检测方法简单,成本低,利于临床应用。此外,本研究显示,不同新辅助治疗方案临床疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示不同新辅助治疗方法临床疗效基本无显著差异。因此,临床今后应趋于对个体化精准辅助治疗方案的研究,通过大样本、多中心前瞻性研究,为肌层浸润性膀胱癌患者的新辅助治疗提供一定的参考。

综上所述,NLR、SII、PLR 可作为肌层浸润性膀胱癌患者接受新辅助治疗疗效的预测指标,对肌层浸润性膀胱癌诊治具有重要的价值。

参考文献:

- [1]夏儒锐,梁培育,王声兴,等.新辅助化疗后行根治性切除术治疗局部转移性膀胱癌疗效分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(11):1092-1095.
- [2]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2021,71(3): 209-249.
- [3]李靖,王斌,张震,等.膀胱灌注流量及膀胱充盈程度在膀胱热灌注化疗中的应用[J].实用医学杂志,2020,36(15):2167-2169.
- [4]郭学敬,王民,师磊,等.老年高危非肌层浸润性膀胱癌患者 TURBt 后即刻吉西他滨膀胱热灌注与常温灌注化疗的临床观察[J].临床泌尿外科杂志,2018,33(10):821-824.
- [5]张媚媚,李靖,庞廷媛,等.盐酸吉西他滨用于膀胱热灌注的药物稳定性研究[J].中国医院药学杂志,2022,42(16):1673-1679.
- [6]李波,杨雷,蒲麟龙,等.炎症标志物对肌层浸润性膀胱癌患者接受不同新辅助治疗方案疗效预测分析[J].重庆医科大学学报,2023,48(8):880-883.
- [7]Li JZ,Cao DH,Huang Y,et al.The prognostic and clinico-pathological significance of systemic immune-inflammation index in bladder cancer[J].Front Immunol,2022,13:865643.
- [8]陈思婷,张瑞丽,热米拉·艾海提,等.肌层浸润性膀胱癌新辅助化疗前后肿瘤浸润淋巴细胞标志物表达与化疗疗效相关性[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(10):1068-1070.
- [9]石洁,高菲,杨勇毅,等.围术期去除白细胞的红细胞输注减轻输血对膀胱癌患者的免疫抑制[J].细胞与分子免疫学杂志,2018,34(7):632-636.
- [10]韩健乐,杨帅平,王晓勃.Pyk2 蛋白在非肌层浸润性膀胱癌中的表达及与该肿瘤预后的相关性[J].实用癌症杂志,2021,25(4):671-674.
- [11]陈思阳,丰琅,杜源,等.经尿道针状电极膀胱肿瘤整块切除术与经尿道钬激光膀胱肿瘤切除术治疗非肌层浸润性膀胱癌的治疗效果和安全性比较[J].首都医科大学学报,2018,39(3):439-443.
- [12]Zhou L,Xu HY,Li SM,et al.Study RC48-C014:Preliminary results of RC48-ADC combined with toripalimab in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J].J Clin Oncol,2022,40(Suppl 6):515.
- [13]吴维康,佟明.术前炎症细胞比值对非肌层浸润型膀胱癌预后的影响[J].锦州医科大学学报,2023,44(1):42-48.
- [14]Shah MA,Rogoff HA.Implications of reactive oxygen species on cancer formation and its treatment [J].Semin Oncol,2021,48(3):238-245.
- [15]王晶,丁雪丽,田宇彬.术前全身炎症反应指数及预后营养指数对表浅型食管鳞癌患者预后的预测价值[J].世界华人消化杂志,2023,31(9):369-376.
- [16]朱梦柳,陈力,孔祥溢,等.全身炎症反应指数(SIRI)在乳腺癌患者中的临床意义和预后价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(3):442-450.
- [17]田鑫,赵辉,王志强,等.全身炎症反应指数对老年非肌层浸润性膀胱癌患者的预后价值[J].现代泌尿外科杂志,2021,26(6): 495-499.
- [18]杜君,段鹏强,张超,等.术前全身炎症反应指数对中高危非肌层浸润性膀胱癌预后的影响[J].中国肿瘤临床,2023,16(4): 829-831.
- [19]曹志文,宋东奎,魏晓,等.术前全身免疫炎症指数对非肌层浸润性膀胱癌患者肿瘤复发的预测价值[J].天津医药,2021,15(2):355-357.
- [20]李攀,王博文一,洪星磊,等.术前系统免疫炎症指数对非肌层浸润性膀胱癌预后的评估价值[J].肿瘤基础与临床,2022,20(2):90-93.

收稿日期:2024-02-02;修回日期:2024-02-12

编辑/成森