

小野寺预后营养指数对胆囊癌患者生存的影响

黄 海 彭 健

摘要 目的:研究胆囊癌患者的预后危险因素,并分析小野寺预后营养指数(PNI)对患者生存的影响意义。**方法:**回顾性分析2008年1月至2012年12月于中南大学肝胆肠外科研究中心诊治的63例胆囊癌患者的生存预后。通过Cox比例风险模型分析明确患者的独立预后因素,并分析PNI对患者预后的影响。**结果:**单因素分析显示,淋巴结转移、 $PNI \leq 50$ 、鳞癌、肝脏浸润及胆总管的侵犯为OS的危险因素,而多因素分析中发现只有淋巴结转移状态($HR=4.495$, $95\%CI=2.380 \sim 8.488$, $P<0.001$)及PNI($HR=0.195$, $95\%CI=0.098 \sim 0.389$, $P<0.001$)仍对OS的影响差异有统计学意义。进一步分层分析发现,PNI在中青年组(年龄 ≤ 65 岁)的患者中对预后的预测能力相较于在老年组中(年龄 >65 岁)更为显著(中青年组: $P=0.011$;老年组: $P=0.078$)。**结论:**PNI对胆囊癌患者术后预后的影响差异具有统计学意义, $PNI \leq 50$ 的患者其预后显著差于 $PNI > 50$ 的患者,在中青年组患者(年龄 ≤ 65 岁)中这种差别更为显著。PNI有潜力作为一个评价胆囊癌患者术后预后评估的新证据,有利于临床医生更全面地掌握患者的整体情况。

关键词 胆囊癌 小野寺预后营养指数 预后 年龄

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141316

Effects of Onodera's prognostic nutrition index(PNI) on the survival of patients with gallbladder carcinoma

Hai HUANG¹, Jian PENG^{1,2}

Correspondence to: Hai HUANG; E-mail: Huanghaidr@163.com

Research Center of Hepatobiliary and Gastrointestinal Surgery, Central South University Xiangya Hospital, Changsha 410008, China

Abstract Objective: To retrospectively evaluate the prognostic risk factors of patients with gallbladder carcinoma and the effect of normal prognostic nutrition index (PNI) on the survival. **Methods:** We retrospectively analyzed 63 patients with gallbladder carcinoma treated in our hospital between January 2008 and December 2012. The independent prognostic factors of the patients were calculated by the Cox proportional hazards model. The benefit of normal PNI status on the prognosis was further explored in the patients using survival analysis. **Results:** Lymph node metastasis, $PNI \leq 50$, squamous carcinoma, liver invasion and choledoch invasion were the risk factors of overall survival (OS) in the univariate analysis, while only lymph node metastasis ($HR=4.495$, $95\%CI 2.380 \sim 8.488$, $P<0.001$) and PNI($HR=0.195$, $95\%CI 0.098 \sim 0.389$, $P<0.001$) were the dependent influential factors of the prognosis and OS in the multivariate analysis. The effect of PNI on OS was even more statistically significant different in the younger patients ($\leq 65y$) than in the elder ($>65y$) (younger group: $P=0.011$; elder group: $P=0.078$). **Conclusion:** The gallbladder carcinoma patients with normal PNI status (>50) have better OS compared to the patients with $PNI \leq 50$, with statistical differences between the two. And it is more significant in the patients of the younger group ($\leq 65y$), comparing with the elder group. PNI could be taken as a potential prognostic evaluation factor for the gallbladder carcinoma patients and can provide a more comprehensive evaluation of patients' conditions to clinician.

Keywords: gallbladder carcinoma, Onodera's prognostic nutrition index (PNI), prognosis, age

小野寺预后营养指数(Onodera's prognostic nutrition index)PNI是日本学者小野寺及其同事建立的营养状态评估指标,用以预测手术患者的预后。目前,PNI已被证实与消化系统肿瘤,如肝细胞癌^[1]、胃癌^[2]、胰腺癌^[3]及结肠癌^[4]患者的预后关系密切,与肝细胞肝癌的关系也已有报道,而在日本也已有应用在心脏外科的先例^[5]。然而,PNI在我国的应用并不广泛,国内外文献中也未见在胆囊癌领域中有过类似报道。因此,本研究回顾性分析63例胆囊癌患者的预

后,结合分析其他相关临床病例特征,分析PNI在胆囊癌患者预后评估的可行性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2008年1月至2012年12月于中南大学肝胆肠外科研究中心接受治疗并经过术后病理证实,同时具有完整随访资料的63例胆囊癌患者,基本临床病理特征见表1。所有患者平均年龄为62.1(31~80)岁,平均随访时间为20.6(3~56)个月。

1.2 手术方式

63例患者接受了不同的手术方式:1)单纯胆囊切除术 20.63%(13/63);2)根治术 79.36%(50/63),包括标准根治术及扩大根治术。标准根治术范围包括完整胆囊切除,楔形切除肝部胆囊床>2 cm以上,区域淋巴结清扫;扩大根治术范围为标准术式的扩大切除,扩大范围包括肠系膜血管周围/腹主动脉周围的淋巴结,根据术前及术中评估可选择肝段,肝外胆管或行胰十二指肠切除等。

1.3 纳入及排除研究病例标准及随访终点

纳入标准:1)病史,手术记录及辅助检查完整者;2)随访资料完整者,随访时间至少超过36个月或于36个月内死亡。排除标准:1)病史不齐全,未接受手术患者;2)手术时及围手术期死亡者,或因其他非肿瘤原因死亡者;3)随访时不愿意配合调查者。本研究随访终点为患者死亡,随访截至最后随访日期。预后评估指标为生存期,定义为自手术之日起至患者因胆囊癌原因死亡之日。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行计算。采用 Ka-

plan-Meier法进行生存分析,Log rank 进行组间对比,Cox 比例风险模型进行预后的多因素分析。所有统计分析的检验假设中均以 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

本组患者1年生存率为49.21%,3年生存率为25.40%。单因素分析显示,淋巴结转移、PNI $\leq$ 50、鳞癌、肝脏浸润及胆总管的侵犯为OS的危险因素,将这些危险因素纳入多因素分析模型后,发现只有淋巴结转移状态及PNI仍对OS的影响差异具有统计学意义。淋巴结发生转移及或PNI $\leq$ 50为胆囊癌患者生存的独立危险因素[LN(+). vs. LN(-):HR=4.495,95%CI为2.380~8.488, $P<0.001$ 。PNI>50. vs. PNI $\leq$ 50:HR=0.195,95%CI为0.098~0.389, $P<0.001$],见表2。其中,PNI $\leq$ 50组患者与>50组1年生存率为34.14%(27/41) vs. 77.27%(17/22),3年生存率为14.63%(6/41) vs. 45.46%(10/22)($P=0.001$)。其后在根据年龄分层的生存分析中发现,PNI在中青年组(年龄 $\leq$ 65岁)的患者中对预后的预测能力相较于在老年组中(年龄>65岁)更为显著(中青年组: $P=0.011$;老年组: $P=0.078$),见表3。

表1 全组患者的临床病理特征

Table 1 Clinicopathological characteristics of all tumor patients in the group

Item		<i>n</i>	PNI $\leq$ 50	PNI>50	<i>P</i>
Total		63	41	22	—
Age(years)	$\leq$ 65	40	26	14	0.604
	>65	23	15	8	
Gender	Female	32	20	12	0.432
	Male	31	21	10	
T stage	2	12	6	6	0.188
	3~4	51	35	16	
LN	Positive	35	22	13	0.443
	Negative	28	19	9	
Surgical method	Non-radical	13	8	5	0.502
	Radical	50	33	17	
Differentiation degree	High	5	1	4	0.074
	Moderately	42	28	14	
	Poorly	16	12	4	
Jaundice	Positive	20	16	4	0.077
	Negative	43	25	18	
Cholelithiasis	Positive	6	4	2	0.653
	Negative	57	37	20	
Tumour location	Fundus or body	52	33	19	0.416
	Neck	11	8	3	
Pathology	Adenoma	61	39	22	0.268
	Squamous carcinoma	2	2	0	

表 1 全组患者的临床病理特征 (续表 1)

Table 1 Clinico-pathological characteristics of all tumor patients in the group

Item		<i>n</i>	PNI≤50	PNI>50	<i>P</i>
Liver Invasion	Positive	23	15	8	0.604
	Negative	40	26	14	
Choledoch Invasion	Positive	11	8	3	0.416
	Negative	52	33	19	

表 2 全组患者 OS 的单多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analyses of the prognostic factors by Cox’s regression model for overall survival (OS) in all patients of the group; *p*<0.05, statistically significant

Variable		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95%CI	<i>P</i>	HR	95%CI	<i>P</i>
Age(years)	≤65 .vs. >65	0.793	0.463~1.358	0.397			
Gender	female .vs male	0.789	0.464~1.341	0.381			
T stage	2 .vs. 3~4	0.815	0.570~1.165	0.262			
LN	(+) .vs. (-)	2.204	1.281~3.793	0.004*	4.495	2.380~8.488	<0.001*
Surgical method	no-radical.vs. radical	1.272	0.658~2.459	0.473			
Differentiation Degree	high	1		0.519			
	moderately	1.512	0.547~4.180	0.481			
	poorly	1.083	0.424~2.765	0.868			
PNI	>50 .vs. ≤50	0.403	0.225~0.723	0.002*	0.195	0.098~0.389	<0.001*
Jaundice	(+) .vs. (-)	1.588	0.903~2.792	0.108			
Cholelithiasis	(+) .vs. (-)	1.169	0.466~2.935	0.739			
Tumour location	neck	1.943	0.981~3.846	0.057			
	.vs.						
Pathology	fundus or body						
	adenoma	5.381	1.237~23.406	0.025*	1.862	0.398~8.719	0.43
	.vs.						
Liver invasion	squamous						
	(+) .vs. (-)	1.869	1.085~3.221	0.024*	1.659	0.936~2.943	0.084
Choledoch invasion	(+) .vs. (-)	1.984	1.018~3.867	0.044*	1.314	0.615~2.806	0.481

**P*<0.05, statistically significant

表 3 在不同年龄分组中各 PNI 亚组间 OS 对比

Table 3 Comparison of the effects of prognostic nutrition index on OS among various age groups

Age	PNI group	OS					
		Total	N	n%	Median (m)	χ ²	<i>P</i>
≤65	L-risk*	26	24	92.31%	10	0.077	0.011
	H-risk*	14	10	71.43%	36		
>65	L-risk*	15	15	100.00%	9	2.968	0.078
	H-risk#	8	7	87.50%	25		

*L-risk: PNI>50; #H-risk:PNI≤50

3 讨论

胆囊癌是常见的消化系统管道肿瘤,在胆道恶性肿瘤中占首位。然而因其发病隐秘,发现时常为中晚期,所以胆囊癌患者的预后往往不甚乐观。根治术是

目前唯一可以改善胆囊癌预后生存的治疗方法^[6-7]。本研究中,虽然在生存的单因素分析中,根治术不是生存 的有利因素,但是根治术与非根治术的 1 年生存率为 52.00% vs. 46.15%,3 年生存率为 26.00% vs. 7.69%,说明在本组患者中虽然根治术的近期效果不甚明显,但有确实对长期预后 有改善。Higuchi 等^[8]报道其研究的 274 例胆囊癌患者 5 年生存率为 19.71%,但是其中包括 N0 患者共 83 例,其 5 年生存率为 36.14%。国内文骝^[9]等分析报道其研究的胆囊癌样本的 1 年死亡率为 44.0%, 3 年死亡率为 22.0%,5 年生存率为 4.0%。本研究总生存率为 11.11%(7/63),与国内外研究大致相符。

PNI 在消化系统肿瘤的应用已经比较广泛,且也都被证实与预后密切相关。PNI 定义为 10×血清白蛋白 (g/dl)+0.005×淋巴细胞计数(per mm³),在胃肠道

肿瘤中,PNI一般以50、45、40为节点将患者的营养状态定义为营养正常、轻度不良、明显不良及严重不良,以此来预测患者消化道切口的吻合情况及对手术耐受能力,但是目前各个学者对PNI在其他肿瘤应用中的分层并不统一。本研究中,以50作为分节点,发现营养正常与非正常的患者其生存差异最为显著。Pinato等^[1]在对112例肝细胞癌患者的回顾性研究中发现,无论是单因素或多因素分析,PNI都是生存的重要影响因素(HR=2.0,95%CI为1.2~3.5, $P=0.003$;HR=1.6,95%CI为1.0~2.6, $P=0.050$),PNI ≥ 45 组的患者其预后要显著优于PNI<45组($P=0.003$)。Nozoe等^[10]发现PNI<40的结直肠癌患者其预后要显著劣于(PNI) ≥ 40 的患者($P=0.002$),另外,PNI也是恶性胸膜间皮瘤患者的预后影响因素((PNI<44.6 vs. PNI ≥ 44.6 : HR=2.290, 95% CI 为 1.415~3.706, $P=0.001$),并且与年龄有显著的相关性($P=0.031$)^[11]等。广泛的数据证实,肿瘤是造成患者营养不良的常见因素,而低蛋白血症是恶性肿瘤患者死亡的重要危险因素之一^[12-13]。淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤及细胞毒效应可以在一定程度上抑制肿瘤的发展,而也有回顾性研究证实患者的免疫状态也是生存的高危因素之一^[14]。本研究中也发现PNI>50的患者其预后远优于PNI ≤ 50 的患者($P=0.001$),且在中青年患者组中,这种差异比老年组更为显著(中青年组 vs. 老年组: $P=0.011$ vs. $P=0.078$)。由此可见PNI确实可以在评估胆囊癌患者营养免疫状态及预测预后中起到重要作用。但目前国内并未把PNI当作临床工作中常规预测评估指标,虽然大部分医生在实际工作中也会关注胆囊癌患者白蛋白及白细胞的指标,从而获得对患者状态初步评估的一个补充依据,但仍缺乏统一的标准去衡量这两个指标对预后的具体影响,PNI的出现有望成为一个量化的标准工具,为临床医生所应用。

除了PNI之外,本研究发现在单因素分析中,淋巴结转移、鳞癌、肝脏浸润及胆总管的侵犯也是死亡的危险因素,而多因素分析则显示只有淋巴结转移是死亡的独立影响因素,与现有报道基本一致^[15]。

综上所述,PNI是胆囊癌患者术后预后评估的重要指标,PNI ≤ 50 的患者其预后差于PNI>50的患者,在中青年组患者中这种差别更为显著。所以术前可将PNI作为一个评价胆囊癌患者术后预后评估证据,有利于临床医生更全面地掌握患者的整体情况。

参考文献

- 1 Pinato DJ, North BV, Sharma R, et al. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: The prognostic nutritional index[J]. Br J Cancer, 2012, 106

(8):1439-1445.

- 2 Benizri EF, Bereder JM, Rahili A, et al. Ascites and malnutrition are predictive factors for incomplete cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer[J]. Am J Surg, 2013, 205(6):668-673.
- 3 Hubbard TJ, Lawson-McLean A, Fearon KC, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2011, 98(7):1032.
- 4 Wakita M, Fukatsu A, Amagai T. Nutrition assessment as a predictor of clinical outcomes for infants with cardiac surgery: using the prognostic nutritional index[J]. Nutr Clin Pract, 2011, 26(2): 192-198.
- 5 Taner CB, Nagorney DM, Donohue JH. Surgical treatment of gallbladder cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2004, 8(1):83-89.
- 6 Jensen EH, Abraham A, Jarosek S, et al. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer[J]. Surgery, 2009, 146(4):706-711.
- 7 Meng H, Wang X, Fong Y. Outcomes of radical surgery for gallbladder cancer patients with lymphatic metastases[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(8):992-998.
- 8 Higuchi R, Ota T, Araidai T, et al. A 40-Year Single-Institution Study of Prognostic Factors and Resectability[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(3):4308-4316.
- 9 Wen L, Liu HC. Analysis of treatment effect of 69 gallbladder carcinoma cases[J]. Chinese Journal of General Practice, 2012, 10(7): 1044-1047.[文 骊,刘会春.69例胆囊癌治疗效果分析[J].中华全科医学,2012,10(7):1044-1047.]
- 10 Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma[J]. Surgery Today, 2012, 42(6):532-535.
- 11 Yao ZH, Tian GY, Wan YY, et al. Prognostic nutritional index predicts outcomes of malignant pleural mesothelioma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(12):2117-2123.
- 12 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature [J]. Nutr J, 2010, 9:69.
- 13 Migita K, Takayama T, Saeki K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8):2647-2654.
- 14 Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas[J]. Cancer Res, 2009, 69(13):5383-5391.
- 15 Yu TN, Shen B, Meng N, et al. Risk factors of lymphatic metastasis complement poor radiological detection in gallbladder cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(1):290-295.

(2014-08-06收稿)

(2014-10-04修回)

(本文编辑:周晓颖)

作者简介

黄海 专业方向为肝胆肿瘤外科。

E-mail:Huanghaidr@163.com

