

炎症相关指标对高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤预后的价值分析

郭梦迪¹, 王十锦², 刘金月¹, 荆雪², 江月萍^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月26日

摘要

目的: 探讨炎症相关指标在高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤预后中的临床意义, 为其患者的预后提供参考依据。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院2017~2022年48例高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤患者的临床资料, 采用Cox回归模型进行单因素及多因素分析, Kaplan-Meier方法进行生存分析。结果: 单因素Cox回归模型显示高血压病史、肝转移、NLR、GLR是预后的影响因素($P < 0.05$), 多因素Cox回归模型结果显示, NLR升高、肝转移是预后的独立危险因素($P < 0.05$); Kaplan-Meier生存分析结果表明, NLR高组、GLR高组患者的生存期较短。结论: NLR、GLR对高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤患者预后具有预测价值。

关键词

胃肠神经内分泌肿瘤, 炎症指标, 预后

Analysis of the Prognostic Value of Inflammation-Related Biomarkers in Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms with High Proliferative Activity

Mengdi Guo¹, Shijin Wang², Jinyue Liu¹, Xue Jing², Yueping Jiang^{2*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 郭梦迪, 王十锦, 刘金月, 荆雪, 江月萍. 炎症相关指标对高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤预后的价值分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 997-1004. DOI: 10.12677/acm.2025.152437

Abstract

Objective: This study aims to explore the clinical significance of inflammation-related biomarkers in predicting the prognosis of high-proliferative gastrointestinal neuroendocrine neoplasms (GI-NENs), thereby providing a reference for patient management. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 48 patients diagnosed with high-proliferative GI-NENs at the Affiliated Hospital of Qingdao University between 2017 and 2022. Univariate and multivariate Cox regression models were employed to identify prognostic factors, while Kaplan-Meier survival analysis was used to evaluate survival outcomes. **Results:** The univariate Cox regression analysis revealed that hypertension history, liver metastasis, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and glycoprotein acetylation ratio (GLR) were significant predictors of prognosis ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis further indicated that NLR and liver metastasis were independent risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curves demonstrated that patients with elevated NLR and GLR had significantly shorter survival times. **Conclusion:** Both NLR and GLR serve as valuable indicators for predicting the prognosis of patients with high-proliferative GI-NENs.

Keywords

Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms, Inflammatory Markers, Prognosis

Copyright © 2025 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. 研究背景

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一种具有高度异质性的罕见肿瘤,起源于肽能神经元和神经内分泌细胞,可以发生在人体的各个器官系统,其中胃肠神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine, GI-NEN)是最常见的,约占有 NENs 的 47%~65% [1]。随着近几十年来诊断技术的进步,神经内分泌肿瘤的发病率逐年升高[2],有研究数据显示 NENs 在过去 50 年中发病率升高了近 8 倍 [1]。

胃肠神经内分泌肿瘤是所有 NENs 的重要组成部分。2019 年 WHO 消化系统肿瘤分级根据增殖指数 (Ki-67)和有丝分裂计数将其分为 NET G1、NET G2、NET G3 及 NEC,其中 NET 组织分化程度属于高分化,而 NEC 分化程度低[3]。肿瘤的 Ki-67 和有丝分裂计数越高,其增殖活性越高,根据分级标准,NET G3 和 NEC 具有高增殖活性。目前,对于神经内分泌肿瘤预后的预测多基于其病理学特征,有研究表明,年龄、肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、远处转移是预后的独立危险因素[4]。但是临床工作中需要更多便利的指标指导对预后的预测。

炎症是涉及先天免疫和适应性免疫细胞的激活、募集和作用的自身保护机制,越来越多的证据表明,全身炎症反应在肿瘤的增殖、进展和免疫逃逸中起着至关重要的作用。已有研究表明,能够反映全身慢性炎症的循环炎症指标,如中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)等是包括肾癌、肺癌、乳腺癌和神经内分泌肿瘤的预后危险因素[5]-[8]。

本研究通过检索,选择 NLR、PLR、MLR、FLR、FAR、GLR、PIN 等循环炎症指标,探究其对 GI-NEN 患者预后的预测价值。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取 2017~2022 年在青岛大学附属医院诊断为高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤的患者。排除标准：1) 混合性神经内分泌 - 非神经内分泌肿瘤；2) 治疗前没有炎症相关指标检验结果；3) 合并其他恶性肿瘤；4) 合并感染性疾病及自身免疫性疾病；5) 临床资料不全。本研究最终纳入 71 例高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤的患者，随访过程中失访 23 例，最终对 48 例患者进行分析。

2.2. 收集数据

患者的一般临床特征包括性别、年龄、身体质量指数(BMI, Body Mass Index)、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、肿瘤家族史、肿瘤部位(胃、肠)、病理学分级(NET G3 或 NEC, 根据 2019 版 WHO 消化系统神经内分泌肿瘤的分类和分级标准)、肝转移情况(有、无)。炎症相关指标包括 NLR (中性粒细胞/淋巴细胞)、PLR (血小板/淋巴细胞)、MLR (单核细胞/淋巴细胞)、FLR (纤维蛋白原/淋巴细胞)、FAR (纤维蛋白原/白蛋白)、GLR (γ -谷氨酰转肽酶/淋巴细胞)、PNI (预后营养指数 = 白蛋白 + 5 × 淋巴细胞计数)。研究的主要终点是总体生存时间。

2.3. 统计学方法

采用 R 语言 4.3.0 软件进行统计学分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 M (Q₁, Q₃)表示，两组间比较采用独立样本 t 检验或曼 - 惠特尼秩和检验；计数资料的分析采用 χ^2 检验；采用单因素及多因素 Cox 比例风险模型分析高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤患者预后的影响因素，并采用 Kaplan-Meier 法对生存时间进行分析并绘制生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床特征

本研究最终纳入分析 48 例高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤的患者。其中，35 例为男性，13 例为女性。年龄平均值为 65.19 岁，中位 BMI 为 23.83 (21.34, 25.48)。吸烟史方面，有 21 例患者吸烟，27 例无吸烟史；饮酒方面，有 15 例饮酒，33 例无饮酒史。高血压患者 15 例，33 例无高血压；糖尿病患者 6 例，42 例无糖尿病；冠心病患者 7 例，41 例无冠心病；肿瘤家族史方面，有 12 例有家族史，36 例无家族史。病理学分级情况为：NET G3 5 例，NEC 43 例；中位 Ki-67 指数为 70%，有肝转移 19 例，无肝转移 29 例 (见表 1)。

3.2. 不同结局患者基线资料及炎症相关指标比较

根据随访结果，患者被分为存活组(29 例)和死亡组(29 例)。两组在年龄、BMI、性别、饮酒史、饮酒史、糖尿病病史、冠心病病史和肿瘤家族史、肿瘤大小、Ki-67、病理学分级方面均无统计学差异($P > 0.05$)，然而，两组在高血压病史、肝转移比较显示出显著差异($P < 0.05$ ，见表 1)。不同结局患者炎症相关指标的差异性分析比较结果为 NLR、PLR、GLR、FAR、FLR、MLR、PIN 均无统计学意义($P > 0.05$ ，见表 1)。

3.3. 生存时间相关 Cox 比例风险模型分析

单因素 Cox 比例风险回归模型分析结果显示，患者高血压病史、肝转移、NLR、GLR 是胃肠神经内分泌肿瘤预后的影响因素($P < 0.05$ ，见表 2)，多因素 Cox 比例风险回归模型结果显示，NLR 升高、肝转移是预后的独立危险因素($P < 0.05$ ，见表 2)。

Table 1. Basic clinical data and differential analysis
表 1. 基本临床资料及差异性分析

特征	总(n = 48)	存活(n = 24)	死亡(n = 24)	T/Z/ χ^2	P
诊断时年龄, Mean $\pm$ SD	65.19 $\pm$ 10.55	65.62 $\pm$ 9.27	64.75 $\pm$ 11.88	t = 0.28	0.777
BMI, M (Q ₁ , Q ₃)	23.83 (21.34, 25.48)	23.69 (21.17, 25.42)	23.88 (21.68, 25.52)	Z = -0.04	0.966
性别, n(%)				$\chi^2 = 2.64$	0.104
男	35 (72.92)	20 (83.33)	15 (62.50)		
女	13 (27.08)	4 (16.67)	9 (37.50)		
饮酒史, n(%)				$\chi^2 = 2.42$	0.119
无	33 (68.75)	14 (58.33)	19 (79.17)		
有	15 (31.25)	10 (41.67)	5 (20.83)		
吸烟史, n(%)				$\chi^2 = 0.76$	0.383
无	27 (56.25)	12 (50.00)	15 (62.50)		
有	21 (43.75)	12 (50.00)	9 (37.50)		
高血压, n(%)				$\chi^2 = 4.75$	0.029
无	33 (68.75)	20 (83.33)	13 (54.17)		
有	15 (31.25)	4 (16.67)	11 (45.83)		
糖尿病, n(%)				$\chi^2 = 1.71$	0.190
无	42 (87.50)	23 (95.83)	19 (79.17)		
有	6 (12.50)	1 (4.17)	5 (20.83)		
冠心病, n(%)				$\chi^2 = 0.00$	1.000
无	41 (85.42)	20 (83.33)	21 (87.50)		
有	7 (14.58)	4 (16.67)	3 (12.50)		
家族史, n(%)				$\chi^2 = 0.00$	1.000
无	36 (75.00)	18 (75.00)	18 (75.00)		
有	12 (25.00)	6 (25.00)	6 (25.00)		
肿瘤大小, M (Q ₁ , Q ₃)	5.30 (3.80, 7.25)	5.65 (4.00, 7.62)	5.00 (3.00, 7.00)	Z = -0.92	0.359
Ki-67, M (Q ₁ , Q ₃)	70.00 (50.00, 80.00)	80.00 (60.00, 90.00)	70.00 (50.00, 75.00)	Z = -1.76	0.079
病理学分级, n(%)				$\chi^2 = 0.00$	1.000
NET G3	5 (10.42)	3 (12.50)	2 (8.33)		
NEC	43 (89.58)	21 (87.50)	22 (91.67)		
肝转移, n(%)				$\chi^2 = 7.06$	0.008
无	29 (60.42)	19 (79.17)	10 (41.67)		
有	19 (39.58)	5 (20.83)	14 (58.33)		

续表

NLR, M (Q ₁ , Q ₃)	2.29 (1.75, 2.84)	2.33 (1.63, 2.53)	2.24 (1.84, 3.37)	Z = -0.58	0.560
PLR, M (Q ₁ , Q ₃)	143.94 (112.05, 200.82)	149.42 (106.49, 189.21)	141.67 (119.75, 219.41)	Z = -0.64	0.519
GLR, M (Q ₁ , Q ₃)	10.77 (8.24, 19.43)	11.00 (8.16, 14.86)	10.33 (8.32, 30.55)	Z = -0.60	0.546
FAR, M (Q ₁ , Q ₃)	0.09 (0.07, 0.11)	0.09 (0.07, 0.11)	0.09 (0.07, 0.11)	Z = -0.75	0.455
FLR, M (Q ₁ , Q ₃)	1.78 (1.46, 2.27)	1.81 (1.49, 2.17)	1.78 (1.44, 2.40)	Z = -0.23	0.814
MLR, Mean ± SD	0.33 ± 0.15	0.33 ± 0.13	0.33 ± 0.17	t = -0.19	0.849
PIN, Mean ± SD	46.66 ± 7.59	47.57 ± 6.79	45.76 ± 8.37	t = 0.82	0.415

备注: BMI: 身体质量指数, Mean ± SD: 平均值 ± 标准差, M (Q₁, Q₃): 中位数(第一四分位数, 第三四分位数), n(%): 样本数(占总样本数比例), NLR (中性粒细胞/淋巴细胞)、PLR (血小板/淋巴细胞)、MLR (单核细胞/淋巴细胞)、FLR (纤维蛋白原/淋巴细胞)、FAR (纤维蛋白原/白蛋白)、GLR (γ-谷氨酰转肽酶/淋巴细胞)、PNI (预后营养指数 = 白蛋白 + 5 × 淋巴细胞计数)。

Table 2. Cox proportional hazards model for survival analysis of patients with highly proliferative gastrointestinal neuroendocrine neoplasms

表 2. 高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤患者生存时间的 cox 比例风险模型

	单因素					多因素				
	β	S.E	Z	P	HR (95%CI)	β	S.E	Z	P	HR (95%CI)
诊断时年龄	-0.00	0.02	-0.20	0.840	1.00 (0.96~1.04)					
BMI	-0.08	0.05	-1.64	0.101	0.92 (0.83~1.02)					
性别	-0.78	0.42	-1.84	0.066	0.46 (0.20~1.05)					
饮酒史	-0.89	0.50	-1.76	0.078	0.41 (0.15~1.10)					
吸烟史	-0.43	0.42	-1.02	0.308	0.65 (0.28~1.49)					
高血压	0.82	0.41	2.00	0.045	2.28 (1.02~5.09)	0.70	0.45	1.55	0.120	2.02 (0.83~4.89)
糖尿病	0.82	0.51	1.61	0.108	2.26 (0.84~6.13)					
冠心病	-0.26	0.62	-0.41	0.680	0.77 (0.23~2.61)					
家族史	-0.19	0.47	-0.40	0.692	0.83 (0.33~2.10)					
肿瘤大小	-0.06	0.08	-0.78	0.436	0.94 (0.80~1.10)					
Ki-67	-0.01	0.01	-1.63	0.103	0.99 (0.97~1.00)					
分级	0.16	0.74	0.22	0.828	1.17 (0.28~5.01)					
肝转移	1.06	0.42	2.54	0.011	2.89 (1.27~6.54)	1.13	0.46	2.48	0.013	3.09 (1.27~7.53)
PIN	-0.03	0.03	-0.86	0.392	0.98 (0.92~1.03)					
NLR	0.31	0.09	3.28	0.001	1.36 (1.13~1.64)	0.44	0.19	2.39	0.017	1.56 (1.08~2.24)
PLR	0.00	0.00	1.65	0.099	1.00 (1.00~1.01)					
MLR	1.42	1.52	0.93	0.352	4.12 (0.21~81.46)					

续表

GLR	0.01	0.00	2.74	0.006	1.01 (1.01~1.01)	-0.00	0.00	-0.23	0.815	1.00 (1.00~1.00)
FAR	3.89	6.43	0.61	0.545	48.93 (0.00~14491682.95)					
FLR	0.42	0.22	1.93	0.054	1.52 (0.99~2.34)					

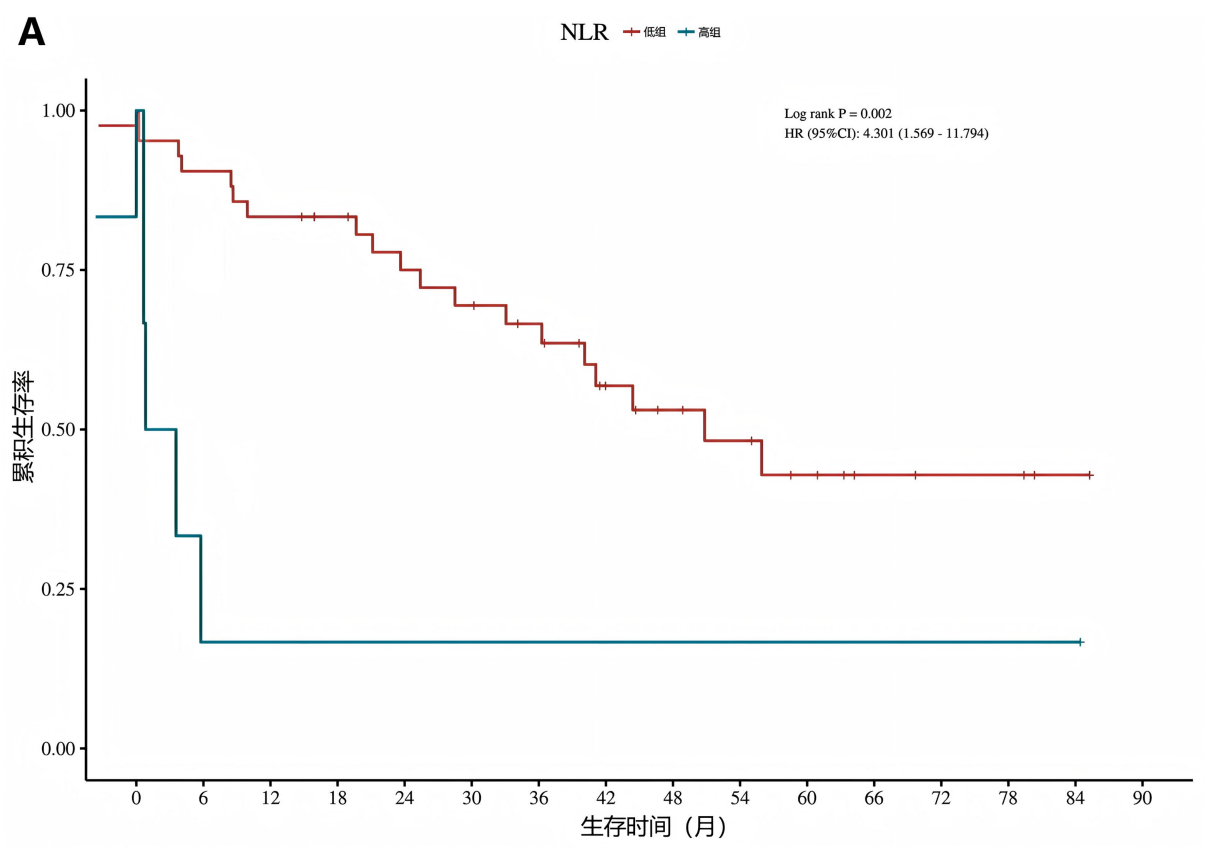
备注: HR: 风险比, CI: 置信区间, BMI: 身体质量指数, NLR (中性粒细胞/淋巴细胞)、PLR (血小板/淋巴细胞)、MLR (单核细胞/淋巴细胞)、FLR (维蛋白原/淋巴细胞)、FAR (纤维蛋白原/白蛋白)、GLR (γ -谷氨酰转肽酶/淋巴细胞)、PNI (预后营养指数 = 白蛋白 + 5 $\times$ 淋巴细胞计数)。

3.4. 炎症相关指标对胃肠神经内分泌肿瘤患者生存曲线的影响

基于单因素及多因素 Cox 比例风险回归模型的分析结果, 计算了具有统计学意义的炎症相关指标的最佳截断值(NLR = 3.85, GLR = 24.07)。根据最佳截断值将患者分组(低组 $\leq$ 截断值, 高组 $>$ 截断值), 然后使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并进行 log-rank 检验。结果显示, NLR 和 GLR 的高低组之间的生存曲线均存在显著差异($P < 0.05$, 见图 1)。

4. 讨论

胃肠神经内分泌肿瘤是消化道肿瘤的重要组成部分, 得益于内镜及影像技术发展, 其诊断率和发病率逐年升高, 因此获得了更多的关注。高级别的 GI-NEN 由于高增殖活性的特征, 具有更高的远处转移率和更短的生存期, 但目前尚且没有特异性血清学预后指标。本文选择临床简便易得的炎症相关指标, 分析了其对高增殖活性 GI-NEN 的预后价值。



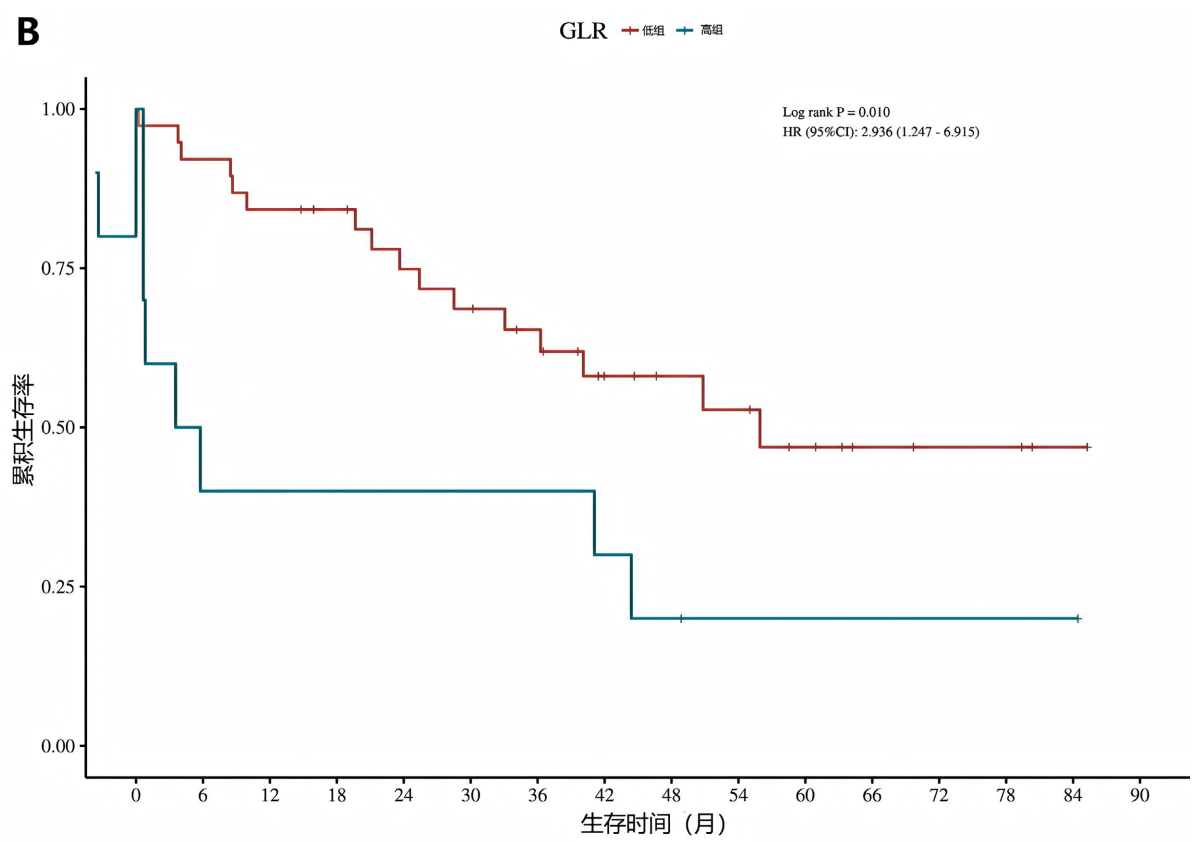


Figure 1. The K-M survival curves of NLR and GLR
图 1. NLR、GLR 的 K-M 生存曲线

目前炎症因子与肿瘤发生发展是相关领域的研究热点。肿瘤微环境(TME)是肿瘤细胞及其周围的成纤维细胞、免疫细胞、胶质细胞等细胞成分和周围区域内的间质、微血管以及生物分子共同构成的内环境。肿瘤细胞及其周围基质细胞和免疫细胞相互作用,形成了炎症性肿瘤微环境(TME),促炎因子是调控TME的关键因素,肿瘤的发生发展与TME的变化密切相关[9][10],外周循环炎症细胞计数变化是机体免疫炎症反应的直接表现。Cui等人[6]2024年发表的一项荟萃分析结果显示,NLR、PLR水平越高,胃肠胰神经内分泌肿瘤患者OS越短(HR=2.09,95%CI=1.55~2.8;HR=1.79,95%CI=1.40~2.28,P<0.001),NLR升高与无病生存期(DFS)缩短相关(HR=3.34,95%CI=2.11~5.29,P<0.001),PLR升高与无进展生存期(PFS)缩短相关(HR=3.48,95%CI=1.34~9.03,P=0.01)。Pozza等人[11]的一项关于中肠神经内分泌肿瘤的回顾性研究显示,发生远处转移的患者NLR更高(P=0.04),NLR可以预测远处转移,而远处转移提示NENs预后不良。本文结论与上述研究结果相符。在Cox分析中,单因素分析结果提示NLR、GLR均与预后相关,同时绘制K-M生存曲线结果也表明根据NLR、GLR分为高、低组患者的生存曲线存在显著差异,但是进一步多因素Cox分析时,GLR未得到有统计学意义的结果,考虑GLR对预后有一定预测价值,但并非独立预测因素,故而得出上述结果。

综上所述,NLR可作为高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤预后的独立预测因素,NLR高组、GLR高组患者的生存期缩短,临床医师应对炎症相关指标加强监测。在本研究中,由于观察时间短、样本量有限,难以进行亚组或分层分析,同时作为一项回顾性研究,难免存在混杂因素影响,后续研究可进一步探讨,开展多中心、大样本、前瞻性研究可有效提高研究结果的准确性。另外,炎症相关指标与高增殖活性胃肠神经内分泌肿瘤之间的相互作用机制仍需继续探索。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., *et al.* (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, **3**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
- [2] Ptasnuka, M., Ozolins, A., Narbutis, Z., Truskovs, A., Sperga, M. and Plaudis, H. (2019) Epidemiological Data and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Insights from Tertiary Referral Hospitals in Latvia. *World Journal of Surgery*, **44**, 585-593. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05219-0>
- [3] Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., *et al.* (2019) The 2019 WHO Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*, **76**, 182-188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- [4] Genç, C.G., Falconi, M., Partelli, S., Muffatti, F., van Eeden, S., Doglioni, C., *et al.* (2018) Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Survival Predicted by Ki67. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 2467-2474. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6518-2>
- [5] Lin, N., Li, J., Yao, X., Zhang, X., Liu, G., Zhang, Z., *et al.* (2022) Prognostic Value of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Meta-Analysis of Results from Multivariate Analysis. *International Journal of Surgery*, **107**, Article ID: 106959. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2022.106959>
- [6] Cui, L., Yu, F., Cheng, Z., Su, F., Chen, Y. and Tan, H. (2024) Prognostic Value of Inflammation-Related Biomarkers in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neuroendocrinology*, **36**, e13381. <https://doi.org/10.1111/jne.13381>
- [7] Giannetta, E., La Salvia, A., Rizza, L., Muscogiuri, G., Campione, S., Pozza, C., *et al.* (2021) Are Markers of Systemic Inflammatory Response Useful in the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms? *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 672499. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672499>
- [8] Yamamoto, T., Kawada, K. and Obama, K. (2021) Inflammation-related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8002. <https://doi.org/10.3390/ijms22158002>
- [9] 魏智民, 孙玉发, 李刚, 等. 癌症相关性炎症与肿瘤微环境相关研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(21): 1117-1121.
- [10] Greten, F.R. and Grivnenkov, S.I. (2019) Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunology*, **51**, 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>
- [11] Pozza, A., Pauletti, B., Scarpa, M., Ruffolo, C., Bassi, N. and Massani, M. (2019) Prognostic Role of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumors Undergoing Resective Surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, **34**, 1849-1856. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03356-5>