

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.0906.002.html\(2021-01-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.0906.002.html(2021-01-22))

预后营养指数对膀胱癌患者根治术后感染的预测价值*

张明城¹, 邓克非², 何其英^{3△}

(1. 四川省资阳市第一人民医院泌尿外科 641300; 2. 四川省自贡市第一人民医院泌尿外科 643000; 3. 四川大学华西医院泌尿外科, 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨预后营养指数(PNI)对膀胱癌患者根治术后发生感染的预测价值。**方法** 回顾性收集接受根治术治疗的 145 例膀胱癌患者资料,记录术前 1 周内 PNI 水平和术后 2 周内中性粒细胞比率(NEUR)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)水平。对膀胱癌患者根治术后发生感染的影响因素进行单因素和多因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染的预测价值;分析患者术前 PNI 与术后 NEUR、CRP、IL-6 水平的相关性。**结果** 本组患者中有 19 例(13.10%)患者术后出现感染。与非感染组比较,感染组患者年龄较大、PNI 水平较低,感染组糖尿病、肾积水、开放手术及大于或等于 T3 期的发生率高于非感染组($P < 0.05$)。两组患者性别、组织学类型、组织学分级、肿瘤大小、肿瘤数量及吸烟史、高血压、淋巴结转移、脉管癌栓发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。logistic 回归分析显示,年龄、糖尿病和 PNI 是膀胱癌患者根治术后发生感染的独立危险因素($P < 0.05$)。PNI 预测膀胱癌患者根治术后发生感染的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.751,95%CI:0.647~0.855,当 PNI 取值 48.7 时,约登指数最大(0.437),灵敏度和特异度分别为 84.2%和 59.5%。Pearson 相关分析显示,术前 PNI 与术后 NEUR、CRP、IL-6 水平呈负相关($r = -0.453, -0.398, -0.457, P < 0.001$)。**结论** PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染具有重要的预测价值,且与感染程度存在一定相关性。

[关键词] 预后营养指数;膀胱肿瘤;根治术;感染;预测价值;全身炎症标志物**[中图分类号]** R737.1;R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1536-05

Predictive value of prognostic nutritional index on postoperative infection in patients with bladder cancer radical operation*

ZHANG Mingcheng¹, DENG Kefei², HE Qiying^{3△}

(1. Department of Urology, Ziyang Municipal First People's Hospital, Ziyang, Sichuan 641300, China; 2. Department of Urology, Zigong Municipal First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China; 3. Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of prognostic nutritional index (PNI) on postoperative infection occurrence after radical operation in the patients with bladder cancer (BC) and its correlation with systemic inflammation markers. **Methods** The data of 145 patients with BC receiving the radical surgery were retrospectively collected. The levels of PNI within preoperative 1 week and the levels of neutrophil ratio (NEUR), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) within postoperative 2 weeks were recorded. The univariate and multivariate analysis were performed on the influencing factors of postoperative infection in the patients with BC radical operation. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive value of PNI on the infections occurrence after radical operation in the patients with BC. The correlation between PNI before surgery with NEUR, CRP and IL-6 levels after surgery was analyzed. **Results** Nineteen patients (13.10%) in this group had postoperative infections. Compared with the non-infection group, the age in the infection group was older and the PNI level was lower ($P < 0.05$). The incidence rates

* 基金项目:四川省科学技术厅支持项目(2QLDY2382)。 作者简介:张明城(1982—),副主任医师,本科,主要从事泌尿系肿瘤的诊治研究。 △ 通信作者,E-mail:heqiyingying@163.com。

of diabetes,hydronephrosis,open surgery and occurrence rate of $\geq T3$ stage in the infection group were higher than those in the non-infection group,and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the gender,histological type,histological grade,tumor size,number of tumors,and incidence of smoking history,hypertension,lymph node metastasis and occurrence rate of vascular cancer thrombus between the two groups ($P > 0.05$). The logistic regression analysis showed that the age,diabetes and PNI were the independent risk factors for postoperative infections in the patients with BC radical resection ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of PNI for predicting postoperative infection in the patients BC radical operation was 0.751,and 95%CI was (0.647-0.855). When the PNI value was 48.7,the Jordan index was maximal (0.437),the sensitivity and specificity were 84.2% and 59.5% respectively. The Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between preoperative PNI and postoperative NEUR,CRP and IL-6 levels ($r = -0.453, -0.398, -0.457, P < 0.001$). **Conclusion** PNI has an important predictive value for postoperative infections in the patients with BC radical operation,moreover has a certain correlation with the infection degree.

[Key words] prognostic nutrition index; urinary bladder neoplasms; radical operation; infection; predictive value; systemic inflammation markers

在世界范围内,膀胱癌是泌尿系常见的恶性肿瘤,发病率和病死率分别位列所有恶性肿瘤的第 9 位和第 13 位^[1]。根治性膀胱切除术是肌层浸润性膀胱癌的主要治疗手段,其标准方法为膀胱切除术联合盆腔淋巴结清扫术。由于膀胱癌根治术术程复杂、手术时间长,术后早期并发症发生率为 37%~64%,而感染是其中主要的并发症,严重影响膀胱癌患者的术后康复和预后^[2]。预后营养指数(PNI)由日本学者小寺野首先提出,其通过血清清蛋白水平和外周血淋巴细胞计数来确定,主要用于评估多种疾病患者的营养状况、手术风险和预后情况^[3]。汪赛等^[4]分析 PNI 在膀胱癌根治术患者预后评估中的价值,多因素分析显示 PNI 是患者预后的独立危险因素($P = 0.004$),低 PNI 组(< 46.08)和高 PNI 组(≥ 46.08)术后平均总生存期分别为 33.6 个月和 54.6 个月($P < 0.05$)。以往的研究主要关注 PNI 对膀胱癌患者预后的预测价值,而关于 PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染的预测价值鲜有报道。鉴于此,本研究回顾性收集四川省资阳市第一人民医院与自贡市第一人民医院接受根治术的 145 例膀胱癌患者资料,记录术前 1 周内 PNI 水平和术后 2 周内中性粒细胞比率(NEUR)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)水平,旨在探讨 PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染的预测价值及其与全身炎症标志物的相关性,为临床膀胱癌诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择四川省资阳市第一人民医院与自贡市第一人民医院 2016 年 6 月至 2019 年 6 月接受根治术的膀胱癌患者 145 例,其中男 126 例,女 19 例;年龄 33~89 岁,平均(65.2±11.6)岁;其中尿路上皮细胞癌 137 例,鳞癌 4 例,肉瘤样癌 2 例,腺癌 2 例。纳入标准:(1)根据病史、临床表现和辅助检查,诊断为膀胱

癌,并经病理证实;(2)接受根治性膀胱切除术;(3)术前未接受针对膀胱癌的放疗、化疗等其他治疗。排除标准:(1)术前合并全身或局部感染;(2)合并血液系统疾病;(3)合并自身免疫性疾病;(4)合并严重的心、脑和肺等器官功能不全;(5)合并其他原发性恶性肿瘤;(6)合并肝硬化、脾功能亢进;(7)服用可能影响 PNI、NEUR、CRP、IL-6 水平的药物;(8)临床病理资料不完整。本研究经四川省资阳市第一人民医院、自贡市第一人民医院伦理委员会批准,并获得所有研究对象的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测指标

术前 1 周内检测 PNI 水平,术后 2 周内检测 NEUR、CRP、IL-6 水平,如有多次检测数据,则 PNI 以最低值,NEUR、CRP、IL-6 以最高值记录。血液采集均在清晨空腹下经肘静脉进行,部分置于抗凝管,用于外周血淋巴细胞总数、NEUR 检测;部分置于促凝管,离心后采集血清,用于血清清蛋白、CRP、IL-6 检测。采用日本光电 MEK-6318 型血细胞分析仪检测外周血淋巴细胞总数和 NEUR 水平;采用日立 7180 型全自动生化仪检测血清清蛋白水平;采用德国 BN Prospec 仪器检测血清 CRP 水平;采用英国 Randox Evidence180 全自动生物芯片分析仪检测血清 IL-6 水平。 $PNI = \text{血清清蛋白}(\text{g/L}) + 5 \times \text{外周血淋巴细胞总数}(\times 10^9/\text{L})$ 。

1.2.2 收集临床病理资料

术前记录患者的性别、年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、肾积水、手术类型、组织学类型、组织学分级、病理 T 分期、淋巴结转移、脉管癌栓、肿瘤大小和肿瘤数量等临床病理资料。术后 2 周内,观察患者是否出现感染,参照 FIELDS 等^[5]定义感染的标准:(1)出现全身和(或)局部感染的症状和(或)体征,如发热、寒战、

咳嗽或切口红肿、疼痛、化脓等；(2) ≥ 1 种的全身炎症标志物高于参考值上限；(3) 血液、痰液、尿液或伤口分泌物等体液经培养分离出微生物。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, 计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染的预测价值; 术后感染影响因素采用二分类 logistic 回归分析; 采用 Pearson 相关检验分析术前 PNI 与术后 NEUR、CRP、IL-6 水平的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组和非感染组的临床病理参数比较

本组患者中有 19 例(13.1%)患者术后出现感染。与非感染组比较, 感染组患者年龄较大、PNI 水平较低, 感染组糖尿病、肾积水、开放手术及大于或等于 T3 期的发生率高于非感染组($P < 0.05$)。两组患者性别、组织学类型、组织学分级、肿瘤大小、肿瘤数量及吸烟史、高血压、淋巴结转移、脉管癌栓发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 感染组和非感染组的临床病理参数比较

临床参数	<i>n</i>	感染组 (<i>n</i> =19)	非感染组 (<i>n</i> =126)	χ^2/t	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				0.543*	0.461*
男	126	15(78.9)	111(88.1)		
女	19	4(21.1)	15(11.9)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	145	79.8 \pm 12.1	63.2 \pm 10.5	6.297	<0.001
吸烟史[<i>n</i> (%)]	106	14(73.7)	90(71.4)	0.041	0.839
高血压[<i>n</i> (%)]	59	7(36.8)	52(41.3)	0.134	0.714
糖尿病[<i>n</i> (%)]	26	11(57.9)	15(11.9)	20.708*	<0.001*
肾积水[<i>n</i> (%)]	31	8(42.1)	23(18.2)	4.259*	0.039*
PNI($\bar{x} \pm s$)	145	45.4 \pm 4.2	50.0 \pm 5.3	-3.587	<0.001
手术类型[<i>n</i> (%)]				4.489	0.034
腹腔镜手术	71	5(26.3)	66(52.4)		
开放手术	74	14(73.7)	60(47.6)		
组织学类型[<i>n</i> (%)]				0.237*	0.626*
尿路上皮癌	137	18(94.7)	119(94.4)		
非尿路上皮癌	8	1(5.3)	7(5.6)		
组织学分级[<i>n</i> (%)]				1.231*	0.267*
高级别	123	14(73.7)	109(86.5)		
低级别	22	5(26.3)	17(13.5)		
病理 T 分期[<i>n</i> (%)]				7.359	0.007
$\leq T2$	87	6(31.6)	81(64.3)		
$\geq T3$	58	13(68.4)	45(35.7)		
淋巴结转移[<i>n</i> (%)]	22	3(15.8)	19(15.1)	0.069*	0.793*

续表 1 感染组和非感染组的临床病理参数比较

临床参数	<i>n</i>	感染组 (<i>n</i> =19)	非感染组 (<i>n</i> =126)	χ^2/t	<i>P</i>
脉管癌栓[<i>n</i> (%)]	25	4(21.1)	21(16.7)	0.021*	0.884*
肿瘤大小[<i>n</i> (%)]				0.039*	0.844*
<3 cm	37	4(21.1)	33(26.2)		
≥ 3 cm	108	15(78.9)	93(73.8)		
肿瘤数量[<i>n</i> (%)]				0.175	0.676
多发	105	13(68.4)	92(73.0)		
单发	40	6(31.6)	34(27.0)		

*:校正 χ^2 检验。

2.2 膀胱癌患者根治术后感染影响因素的多因素分析

将表 1 中感染组和非感染组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)的参数纳入 logistic 回归模型(赋值情况: 无糖尿病、无肾积水、腹腔镜手术、 $\leq T2$ 期赋值为 0, 有糖尿病、有肾积水、开放手术、 $\geq T3$ 期赋值为 1; 年龄、PNI 为定量变量), 结果显示, 年龄、糖尿病和 PNI 是膀胱癌患者根治术后发生感染的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 膀胱癌患者根治术后感染影响因素的多因素分析

变量	β	SE	Wald	<i>P</i>	HR	95%CI
年龄	-0.156	0.035	19.257	<0.001	0.856	0.799~0.918
糖尿病	-2.613	0.719	13.201	<0.001	0.073	0.018~0.300
肾积水	-1.747	1.257	1.933	0.164	0.174	0.015~2.046
PNI	0.950	0.273	12.076	0.001	2.585	1.513~4.416
手术类型	-2.016	1.159	3.024	0.082	0.133	0.014~1.292
病理 T 分期	-1.180	0.984	1.437	0.231	0.307	0.045~2.115

2.3 ROC 曲线评价 PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染的预测价值

PNI 预测膀胱癌患者根治术后发生感染的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.751, 95%CI: 0.647~0.855, 当 PNI 取值 48.7 时, 约登指数最大(0.437), 灵敏度和特异度分别为 84.2% 和 59.5%, 见图 1。

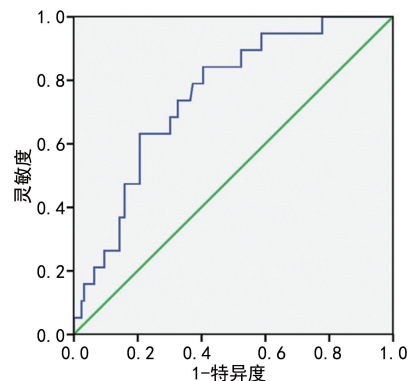


图 1 PNI 预测膀胱癌患者根治术后发生感染的 ROC 曲线

2.4 术前 PNI 与术后 NEUR、CRP、IL-6 水平的相

关性

Pearson 相关分析显示,术前 PNI 与术后

NEUR、CRP、IL-6 水平呈负相关关系($r = -0.453$ 、 -0.398 、 -0.457 , $P < 0.001$),见图 2。

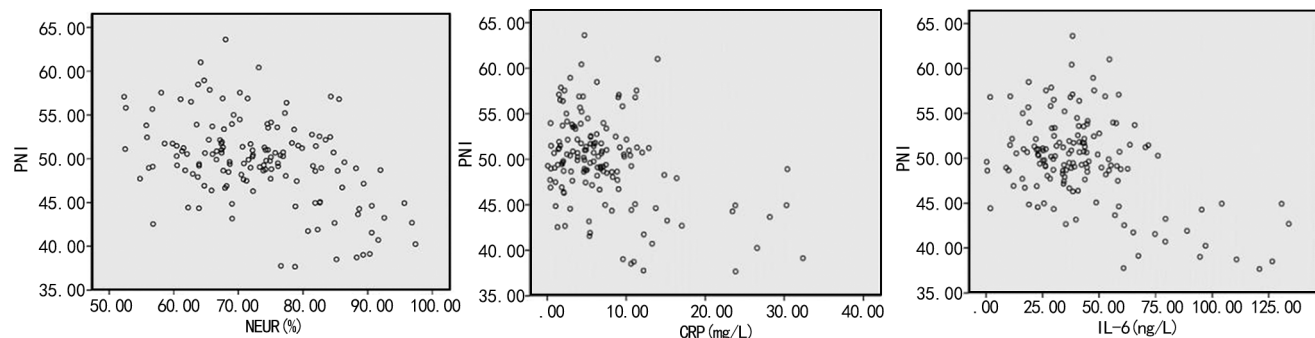


图 2 PNI 与 NEUR、CRP 及 IL-6 的相关散点图

3 讨 论

根治性膀胱切除术是膀胱癌患者的重要治疗手段,有研究显示,我国 64.1% 的肌层浸润性膀胱癌和 5.9% 的非肌层浸润性膀胱癌患者接受了根治性膀胱切除术治疗^[6]。然而,根治术手术过程复杂、手术时间长,导致膀胱癌患者术后感染率较高。术后感染不仅影响患者的术后康复和预后转归,还增加了患者的经济负担和住院时间,故寻找感染预测指标、识别感染危险因素具有重要的临床意义。PNI 由血清清蛋白水平和外周血淋巴细胞计数综合而来,是评估机体营养和免疫状态简单、有用的参数。血清清蛋白由肝脏合成,用于维持血液胶体渗透压和机体营养代谢;外周血淋巴细胞主要包括 T 细胞和 B 细胞,其计数水平反映机体的免疫状态。近年来,有研究显示营养和免疫状态与多种疾病的术后感染关系密切,PNI 对术后感染的预测价值逐渐受到重视^[7-9]。

本组 145 例患者中,有 19 例膀胱癌患者术后出现感染,感染率为 13.1%,与曾蜀雄等^[10]研究显示的 12.6% 基本一致。本研究 logistic 回归分析表明,年龄、糖尿病和 PNI 是膀胱癌患者根治术后发生感染的独立危险因素($P < 0.05$)。PNI 预测膀胱癌患者根治术后发生感染的 AUC 为 0.751,95% CI: 0.647~0.855,当 PNI 取值 48.7 时,约登指数最大(0.437),灵敏度和特异度分别为 84.2% 和 59.5%,表明 PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染具有较好的预测价值。出现这种结果的可能原因:(1)血清清蛋白水平下降,血浆胶体渗透压降低,有效循环血容量减少,导致多器官灌注不足和功能损害,进而促进感染的发生;(2)血清清蛋白水平下降,抗体合成酶减少或者活性不足,导致机体免疫力下降、感染机会增多;(3)淋巴细胞是免疫系统最主要的执行者,其计数下降,机体免疫应答功能下降。与本研究相似,李超等^[7]分析显示,PNI 预测肝癌切除术后发生感染的 AUC 为 0.77,当 PNI 取值 47.58 时,灵敏度为 77.0%,特异

度为 82.4%,logistic 回归分析证实 PNI 是术后感染的独立危险因素($OR = 12.920$, $P < 0.001$)。MAEDA 等^[8]回顾性分析克罗恩病患者 PNI 与肠切除术后切口感染之间的关系,多因素分析表明 PNI 是切口感染的独立危险因素。OKADA 等^[9]根据术前 PNI 水平将肺癌患者分为 3 组:正常组(≥ 50 , $n = 324$)、轻度减低组(< 50 且 ≥ 45 , $n = 134$)和重度减低组(< 45 , $n = 57$),结果显示轻度减低组和重度减低组患者术后肺炎、肺外感染的发生率明显高于正常组。

NEUR 指血液中性粒细胞占白细胞总数的百分比,中性粒细胞主要在非特异性细胞免疫系统中发挥作用。CRP 是机体受到感染和组织损伤时急剧上升的非特异性炎症标志物,在激活补体和加强细胞吞噬过程中起关键作用。IL-6 属多肽类细胞因子,由纤维母细胞、单核/巨噬细胞等免疫细胞产生,其参与了诱导 B 细胞分化、增强 NK 细胞活性等。有研究证实,当机体发生全身或局部感染性疾病时,血液中 NEUR、CRP 和 IL-6 水平明显升高,且升高幅度与感染程度存在一定相关^[11-12]。本研究 Pearson 相关分析显示,膀胱癌患者术前 PNI 与术后血液中 NEUR、CRP 和 IL-6 水平大致呈中等度负相关关系($r = -0.453$ 、 -0.398 、 -0.457 , $P < 0.001$),提示术前 PNI 水平不仅与术后感染关系紧密,也与感染程度存在一定关联。PENG 等^[13]探讨Ⅲ期结肠癌患者术前 PNI 与术后全身炎症反应指标的关系,发现术前 PNI 与术后 NEUR、CRP 等炎症指标明显相关($P < 0.05$),说明术前营养和免疫状态与术后感染程度有关。

综上所述,PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染具有重要的预测价值,且与感染程度存在一定相关。与营养外科风险指数和 2002 营养风险评估等相比,PNI 计算简便、容易获取,具有更强的可操作性,可纳入膀胱癌患者根治术前的风险评估系统。临床工作中,对于 PNI 较低的膀胱癌患者,为了预防和减轻术后感染,除了抗生素的应用,还可以通过补充人血清

蛋白、应用免疫调节剂以改善患者的营养和免疫状态。本研究还存在一些不足:(1)本研究 PNI 为术前单次测量指标,PNI 水平的动态监测可能提供更准确的预后信息,这将是下一步的研究方向;(2)NEUR、CRP、IL-6 水平不仅与感染有关,还可能与其他因素有关,本研究根据上述指标来反映感染程度存在一定片面性;(3)本研究为回顾性、单中心研究,且病例数有限,PNI 对膀胱癌患者根治术后发生感染的预测价值及其与全身炎症标志物的相关性,还有待前瞻性、多中心、大样本研究深入论证。

参考文献

- [1] MULLENDERS J, DE JONGH E, BROUSALI A, et al. Mouse and human urothelial cancer organoids; a tool for bladder cancer research[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2019, 116(10): 4567-4574.
- [2] MAYR R, FRITSCHKE H M, ZEMAN F, et al. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer[J]. *World J Urol*, 2018, 36(8): 1201-1207.
- [3] HIRAHARA N, TAJIMA Y, FUJII Y, et al. Prognostic nutritional index as a predictor of survival in resectable gastric cancer patients with normal preoperative serum carcinoembryonic antigen levels: a propensity score matching analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 285-296.
- [4] 汪赛, 梁朝朝, 周骏, 等. 中性-淋巴细胞比和预后营养指数在膀胱癌根治术患者预后评估中的价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(4): 640-646.
- [5] FIELDS A C, LU P, PALENZUELA D L, et al. Does retrieval bag use during laparoscopic appendectomy reduce postoperative infection? [J]. *Surgery*, 2019, 165(5): 953-957.
- [6] BOCHNER B H, DALBAGNI G, MARZOUK K H, et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(4): 465-471.
- [7] 李超, 苗润晨, 张靖垚, 等. 预后营养指数对老年病人肝癌切除术后腹腔感染预测价值研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(6): 590-593.
- [8] MAEDA K, NAGAHARA H, SHIBUTANI M, et al. A preoperative low nutritional prognostic index correlates with the incidence of incisional surgical site infections after bowel resection in patients with Crohn's disease[J]. *Surg Today*, 2015, 45(11): 1366-1372.
- [9] OKADA S, SHIMADA J, TERAMUKAI S, et al. Risk stratification according to the prognostic nutritional index for predicting postoperative complications after lung cancer surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(5): 1254-1261.
- [10] 曾蜀雄, 宋瑞祥, 于晓雯, 等. 膀胱癌根治术后早期并发症及其危险因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(2): 104-106.
- [11] DEL GIUDICE M, GANGESTAD S W. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70(1): 61-75.
- [12] RUBIN L H, BENNING L, KEATING S M, et al. Variability in C-reactive protein is associated with cognitive impairment in women living with and without HIV: a longitudinal study[J]. *J Neurovirology*, 2018, 24(1): 41-51.
- [13] PENG J, ZHANG R, ZHAO Y, et al. Prognostic value of preoperative prognostic nutritional index and its associations with systemic inflammatory response markers in patients with stage III colon cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 96-106.

(收稿日期: 2020-05-21 修回日期: 2021-01-15)