

网络出版时间: 2021-9-7 15:05 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210907.1404.023.html>

直肠癌预后影响因素的 cox 回归及其剂量反应关系

张冬冬, 汪圣毅, 李永翔

摘要 目的 在常规临床病理资料中探讨直肠癌预后影响因素。方法 采用回顾性队列方法收集并随访行直肠癌根治术患者的临床病理资料, 用经典 cox 回归、逐步变量筛选的 cox 回归、限制性立方样条 cox 回归分析直肠癌生存与相关因素的关联关系。结果 经典 cox 回归单因素分析在 20 个变量中发现 8 个变量与预后有关, 多因素分析显示 NLR 是独立预后因素 ($P < 0.05$)。逐步变量筛选的 cox 回归发现中性粒细胞淋巴细胞比 (NLR)、肿瘤分期是直肠癌预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。连续自变量进行限制性立方样条 cox 回归单变量分析发现, 患者的年龄、肿瘤直径、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、NLR、血小板淋巴细胞比 (PLR)、淋巴细胞单核细胞比 (LMR) 均与预后有关 ($P < 0.05$), NLR 与应变量存在非线性关系 ($P < 0.01$), 部分变量与应变量存在非线性趋势, 但差异无统计学意义。结论 NLR 是直肠癌预后的独立影响因素, 采用变量筛选 cox 回归、限制性立方样条 cox 回归等方法可以克服经典 cox 回归方法的不足, 在常规临床病理资料中发现直肠癌预后的潜在影响因素, 更加全面地描述其关联关系。

关键词 直肠癌; cox 回归; 中性粒细胞计数/淋巴细胞; 限制性立方样条; 预后

中图分类号 R 735.3+7

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)11-1811-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.11.026

在疾病的常规临床资料中发掘出有预测、分类等意义的变量, 明确变量与预后、疗效等的关系, 可以指导治疗等临床实践, 如血常规中衍生的中性粒细胞淋巴细胞比 (neutrophil-to-lymphocyte rate, NLR) 指标, 可预测新冠肺炎是否会进展为危重类型, 在建模和验证队列的 ROC 曲线下面积均大于 0.8, 预测价值较高^[1]。研究^[2]显示 NLR 还与新冠肺炎治疗过程中激素应用的取舍密切相关, 对于选

择合适的病例应用激素具有重要意义。直肠癌的预后影响因素较多^[3-4], 但是以往的研究方法较为单一, 多采用经典的 cox 模型, 不能观察到常规指标的潜在价值。经典的 cox 模型需要满足多种假设条件, 存在局限性, 自变量较多时, 共线性问题突出^[5], 变量筛选后可减少共线性^[6], 限制性立方样条可以明确 cox 回归中风险函数比 (hazard ratio, HR) 与连续自变量的非线性和线性关系^[7], 并且可以可视化展示其关联的剂量反应关系。cox 节约模型、限制性立方样条 (restricted cubic spline, RCS) 探讨直肠癌预后影响因素未见文献报道, 因此, 该研究对直肠癌常规的临床病理资料进行经典的 cox 回归分析、变量筛选后的 cox 回归分析即节约模型分析、RCS 分析, 以期发现影响预后的非特异临床病理指标因素, 为直肠癌的预后分析提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据采集 利用医院电子病历系统, 收集安徽医科大学第一附属医院 2010-2015 年行结直肠癌根治术患者的临床病理资料。以下变量获取方便、成本低、具有潜在的预后价值: ① 临床相关变量: 年龄 (岁)、性别、体质指数 (body mass index, BMI); ② 病理相关变量: 距肛缘的距离、肿瘤直径等; ③ 临床术前空腹检验指标及其衍生指标详见表 1。入选标准: ① 结直肠癌的诊断明确, 有明确的术后病理诊断; ② 行根治性手术的患者; ③ 临床病理资料完整; ④ 完成随访的患者。排除标准: ① 诊断不明确; ② 姑息手术或者无法手术的患者; ③ 分析变量存在缺失值; ④ 随访开始即无法进行随访调查者 (拒绝或者失去联系途径)。

1.2 变量定义及分组 由于结直肠癌的组织学特征通常具有较高的异质性, 根据文献^[8]分为非黏液性腺癌、黏液性腺癌、神经内分泌肿瘤、鳞癌、特殊类型、未分化癌, 其中黏液腺癌 4 例, 特殊类型 5 例, 高分化腺癌 10 例, 中分化腺癌 194 例, 低分化腺癌 38 例, 合并前 2 类, 即黏液腺癌和特殊 6 类型共 9 例, 非黏液腺癌 242 例。分期根据第 8 版 AJCC 的 TNM 分期系统, T 分期: T1 共 24 例, T2 共 36 例, T3 共

2021-07-01 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81874063、81672389); 安徽省科技计划项目 (编号: 1704a0802167); 安徽高校自然科学基金项目 (编号: KJ2016A329)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院普外科胃肠外科, 合肥 230022

作者简介: 张冬冬, 男, 硕士研究生;

李永翔, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: liyongxiang@ahmu.edu.cn

145 例, T4 共 42 例, Tis 共 4 例; N 分期: N0 共 154 例, N1 共 76 例, N2 共 21 例。I 期 54 例, II 期 100 例, III 期 97 例。术后病理未检及血管浸润或癌栓 249 例, 血管浸润或癌栓 2 例, 检及癌结节 6 例, 未检及癌结节 245 例, 神经侵犯 1 例, 无神经侵犯 250 例。全组存活 178 例, 死亡 71 例, 未观察到死亡的 2 例, 死亡编码为 1, 其余编码为 0, 生存时间用月表示。

1.3 研究方法 用回顾性队列研究方法, 根据随访结束时是否死亡, 将患者分为死亡组和非死亡组, 分析与临床病理因素的关系。COX 回归分析与预后有关的因素。逐步回归变量筛选的 COX 回归进一步分析与预后有关的因素。RCS 与预后有关的因素与结局 HR 的剂量反应关系。

1.4 统计学处理 用 R 4.02 软件对剂量反应关系

进行分析, 连续变量的正态性检验用 Kolmogorov-Smirnov 法, 正态分布连续变量用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布连续变量用中位数和四分位数 (median 和 IQR) 表示, 分类变量用率 (%) 表示。组间比较, 连续变量正态分布时用 t 检验, 非正态分布时用秩和检验 (wilcox.test 函数), 分类资料用 χ^2 检验 (包括确切概率法)。预后影响因素的多因素分析用 COX 回归, 变量筛选 COX 回归用 My.stepwise.coxph() 函数。剂量反应关系用限制性立方样条回归方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料的一般特征 根据随访结果, 将患者分为死亡组和未死亡组, 总结死亡结局与临床病理因素的关系见表 1。

表 1 有无死亡组直肠癌患者的临床病理资料

变量	总体特征	有无死亡		P 值
		无	有	
例数	251	180	71	
性别 [n(%)]				
女	93 (37.1)	65 (36.1)	28 (39.4)	0.729
男	158 (62.9)	115 (63.9)	43 (60.6)	
年龄(岁)	67.23 $\pm$ 13.61	65.91 $\pm$ 13.53	70.58 $\pm$ 13.35	0.014
BMI	21.20 [9.50, 22.80]	21.30 [9.60, 22.85]	21.00 [9.40, 22.40]	0.380
距肛缘距离 [n(%)]				
高	72 (28.7)	56 (31.1)	16 (22.5)	0.348
低	122 (48.6)	86 (47.8)	36 (50.7)	
中	57 (22.7)	38 (21.1)	19 (26.8)	
肿瘤直径(cm)	4.00 [3.00, 5.00]	4.00 [3.00, 5.00]	5.00 [4.00, 6.00]	0.003
分化 [n(%)]				
高	10 (4.0)	9 (5.0)	1 (1.4)	0.134
低	38 (15.1)	22 (12.2)	16 (22.5)	
中	194 (77.3)	143 (79.4)	51 (71.8)	
黏液腺癌	9 (3.6)	6 (3.3)	3 (4.2)	
T 分期 [n(%)]				
T1 + Tis	28 (11.2)	21 (11.7)	7 (9.9)	0.206
T2	36 (14.3)	30 (16.7)	6 (8.5)	
T3	145 (57.8)	103 (57.2)	42 (59.2)	
T4	42 (16.7)	26 (14.4)	16 (22.5)	
N 分期 [n(%)]				
N0	154 (61.4)	118 (65.6)	36 (50.7)	0.091
N1	76 (30.3)	49 (27.2)	27 (38.0)	
N2	21 (8.4)	13 (7.2)	8 (11.3)	
分期 [n(%)]				
I	54 (21.5)	43 (23.9)	11 (15.5)	0.043
II	100 (39.8)	76 (42.2)	24 (33.8)	
III	97 (38.6)	61 (33.9)	36 (50.7)	
血侵犯管 [n(%)]				
无	249 (99.2)	178 (98.9)	71 (100.0)	1.000
有	2 (0.8)	2 (1.1)	0 (0)	
癌结节 [n(%)]				
无	245 (97.6)	176 (97.8)	69 (97.2)	0.677
有	6 (2.4)	4 (2.2)	2 (2.8)	
神经侵犯 [n(%)]				
无	250 (99.6)	179 (99.4)	71 (100.0)	1.000
有	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0)	

表 1(续)

变量	总体特征	有无死亡		P 值
		无	有	
癌胚抗原($\mu\text{g/L}$)	3.33 [1.96, 6.60]	3.18 [1.86, 6.05]	3.60 [2.50, 11.79]	0.041
中性粒细胞($\times 10^9/\text{L}$)	3.69 [2.92, 5.19]	3.35 [2.82, 4.53]	4.58 [3.27, 6.36]	<0.001
淋巴细胞($\times 10^9/\text{L}$)	1.52 $\pm$ 0.55	1.60 $\pm$ 0.53	1.31 $\pm$ 0.54	<0.001
单核细胞($\times 10^9/\text{L}$)	0.36 [0.30, 0.44]	0.35 [0.29, 0.42]	0.40 [0.32, 0.48]	0.016
血小板($\times 10^9/\text{L}$)	188.00 [154.00, 243.50]	190.00 [153.00, 245.25]	186.00 [158.00, 215.00]	0.462
NLR	2.47 [1.79, 3.96]	2.14 [1.68, 2.97]	3.94 [2.63, 5.96]	<0.001
PLR	130.00 [103.81, 172.72]	126.36 [102.42, 162.96]	139.70 [113.30, 209.12]	0.006
LMR	4.14 [3.13, 5.25]	4.53 [3.52, 5.56]	3.17 [2.27, 4.19]	<0.001
生存时间(月)	60.00 [4.50, 60.00]	60.00 [60.00, 60.00]	33.00 [12.00, 49.00]	<0.001

$\bar{x} \pm s$ 表示的变量: 年龄、淋巴细胞; 中位数和四分位数表示的变量: 体质指数、直径、癌胚抗原、中性粒细胞、单核细胞、血小板、NLR、PLR、LMR、生存时间

2.2 cox 回归分析

2.2.1 经典模型 连续变量符合正态分布时,按照均数分为 $\geq$ 均数组、 $<$ 均数组,非正态分布时按照中位数分为 $\geq$ 中位数组、 $<$ 中位数组,分化类型重分类为高中分化和其他类型,T 分期重分类为 Tis + T1 + T2 组、T3 + T4 组,有血管、神经侵犯、癌结节的病例数少,合并纳入分析,即 3 种情况中的任何 1 种出现,即纳入“1”组,余为“0”组,同时有血管、神经侵犯等 2 种以上情况时不重复计算例数。分类变量因子化并排序整理,单因素 cox 回归有统计学意义以及临床具有重要性的变量,随后纳入多因素 cox 回归分析,包括年龄、肿瘤直径、分化程度、分期、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、NLR、PLR、LMR, Concordance = 0.744 (se = 0.027), 结果见表 2。cox. zph 函数进行 ph 假定检验,纳入变量均符合假定($P < 0.05$)。

表 2 直肠癌预后因素的单因素和多因素分析

因素	单变量分析 HR(95% CI)	P 值	多变量分析 HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)				
<67.23	1(reference)			
≥ 67.23	1.627[1.153 ~ 2.296]	0.005 65	1.428 9[0.9917 ~ 2.059]	0.055 4
性别				
女	1(reference)			
男	0.897 5[0.557 6 ~ 1.445]	0.656		
BMI(kg/m^2)				
<21.20	1(reference)			
≥ 21.20	0.873 3[0.628 ~ 1.215]	0.421		
距肛缘距离				
低	1(reference)			
中	0.812 2[0.535 5 ~ 1.232]	0.328		
高	0.787 5[0.507 7 ~ 1.221]	0.286		
肿瘤直径(cm)				
<4.00	1(reference)			
≥ 4.00	1.484[1.01 ~ 2.183]	0.044 6	1.516 5[0.983 0 ~ 2.339]	0.059 7
分化				
高 + 中	1(reference)			
其他	1.459[1.006 0 ~ 2.116]	0.046 3	1.363 9[0.927 9 ~ 2.005]	0.1143

表 2(续)

因素	单变量分析 HR(95% CI)	P 值	多变量分析 HR(95% CI)	P 值
T 分期				
Tis + T1 + T2	1(reference)			
T3 + T4	1.393[0.910 4 ~ 2.131]	0.127		
N 分期				
N0	1(reference)			
N1	1.4637[0.851 5 ~ 2.516]	0.168		
N2	0.8561[0.551 9 ~ 1.328]	0.488		
分期				
I	1(reference)			
II	1.600[0.992 2 ~ 2.579]	0.053 9	1.387 5[0.835 7 ~ 2.304]	0.205 5
III	1.144[0.746 1 ~ 1.754]	0.537 2	1.377 5[0.866 2 ~ 2.191]	0.176 1
血管/神经/癌结节				
无	1(reference)			
有	1.027[0.380 2 ~ 2.776]	0.957		
癌胚抗原(ng/ml)				
<3.33	1(reference)			
≥ 3.33	1.225[0.879 1 ~ 1.707]	0.231		
中性粒细胞($\times 10^9/\text{L}$)				
<3.69	1(reference)			
≥ 3.69	1.742[1.23 ~ 2.467]	0.001 77	0.992 3[0.631 4 ~ 1.559]	0.973 2
淋巴细胞($\times 10^9/\text{L}$)				
<1.52	1(reference)			
≥ 1.52	0.530 9[0.368 2 ~ 0.765 5]	0.000 695	0.691 8[0.433 4 ~ 1.104]	0.122 6
单核细胞($\times 10^9/\text{L}$)				
<0.36	1(reference)			
≥ 0.36	1.523[1.083 ~ 2.144]	0.015 7	1.231 5[0.798 6 ~ 1.899]	0.346 0
血小板($\times 10^9/\text{L}$)				
<188.00	1(reference)			
≥ 188.00	0.930 2[0.669 4 ~ 1.293]	0.667		
NLR				
<2.47	1(reference)			
≥ 2.47	2.632[1.789 ~ 3.872]	8.86e - 07	1.956 8[1.130 3 ~ 3.388]	0.016 5
PLR				
<130.00	1(reference)			
≥ 130.00	1.456[1.04 ~ 2.038]	0.028 8	0.916 8[0.620 9 ~ 1.354]	0.662 0
LMR				
<4.14	1(reference)			
≥ 4.14	0.416 6[0.287 2 ~ 0.604 4]	3.97e - 06	0.847 8[0.504 4 ~ 1.425]	0.533 2

2.2.2 节约模型 上述经典模型纳入多因素分析的 10 个自变量,用 My. stepwise. coxph() 函数建立

cox 节约模型(parsimonious model)。变量进入和留置的显著性水平均设置为 0.15, 方差膨胀因子(variance inflating factor, VIF) 大于 10 的连续变量及大于 2.5 的分类变量具有共线性, $P > 0.05$ 的自变量被丢弃, 最终模型的 Concordance = 0.733 (se = 0.025), $P < 0.01$, 见表 3。

表 3 直肠癌预后的 cox 节约模型

因素	HR	95% CI	P 值
NLR	2.7783	1.463 5 ~ 5.274	0.001 78
分期	1.4748	1.058 2 ~ 2.055	0.021 79
年龄	1.5982	0.967 5 ~ 2.640	0.067 12
分化	1.6328	0.964 8 ~ 2.763	0.067 78
LMR	0.5817	0.309 9 ~ 1.092	0.091 72

2.3 剂量反应关系 通过 RCS 分析发现: 以中位年龄 68 岁作为参照, 年龄总体上与 HR 存在关联 ($\chi^2 = 9.20$, $P = 0.026 7$), 图形显示非线性关联, 但 $P(\text{Nonlinear}) = 0.226 5$; 肿瘤直径(4 为参照) 与死亡风险有关 ($\chi^2 = 12.67$, $P = 0.005 4$), 非线性检验 $P = 0.949 2$; 中性白细胞(中位数 3.69 为参照) 与死亡风险有关 ($\chi^2 = 20.09$, $P = 0.000 2$), 非线性检验 $P = 0.100 6$; 淋巴细胞的均数 1.517 928 为参照, 与死亡风险有关 ($\chi^2 = 22.01$, $P = 0.000 1$), 非线性检验 $P = 0.280 7$; 单核细胞的中位数 0.36 为参照, 与死亡风险有关 ($\chi^2 = 9.70$, $P = 0.021 3$), 非线性检验 $P = 0.615 1$; 中位数 130 为 PLR 参照, 与死亡风险有关 ($\chi^2 = 20.66$, $P = 0.000 1$), 非线性检验 $P = 0.909 4$; 中位数 4.14 为 LMR 参照, 与死亡风险有关 ($\chi^2 = 31.09$, $P < 0.000 1$), 非线性检验 $P = 0.240 7$; 中位数 2.47 为 NLR 参照, 与死亡风险有关 ($\chi^2 = 36.85$, $P < 0.000 1$), 非线性检验 $P < 0.000 1$; 年龄、肿瘤直径、NLR 与死亡风险之间的线性和非线性关联见图 1、2、3。

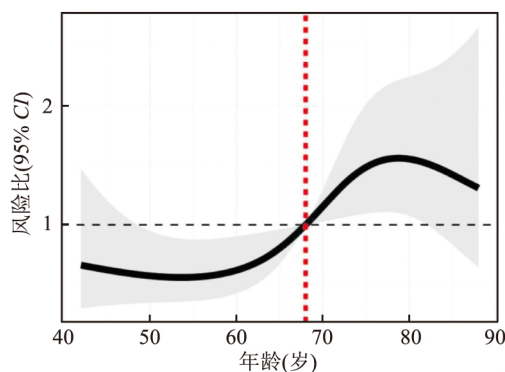


图 1 RCS 分析年龄与死亡风险 HR 的关系

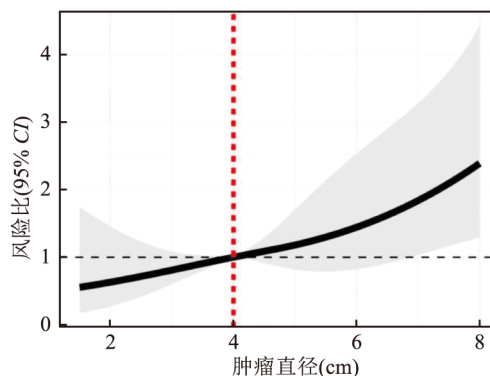


图 2 RCS 分析肿瘤直径与死亡风险 HR 的关系

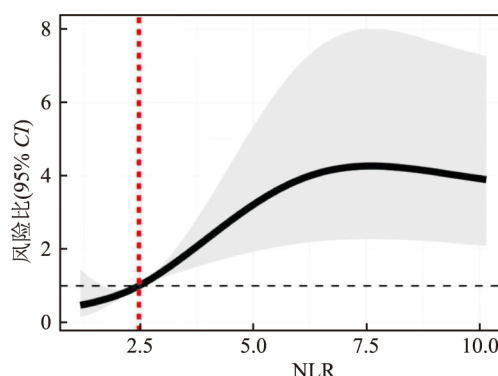


图 3 RCS 分析 NLR 与死亡风险 HR 的关系

3 讨论

直肠癌的预后因素较多, 以临床容易获取的一般资料作为数据来源, 建模分析并从中发现有意义的影响因素, 不仅研究成本降低、可行性增强, 一些研究结果对于临床实践也具有重要意义。本研究收集了 20 个常见的自变量, 一般资料的对比分析发现: 直肠癌死亡组和未死亡组比较, 年龄、肿瘤直径、分期、癌胚抗原、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、NLR、LMR 与预后有关, 经典的多因素 cox 模型分析发现: NLR 是直肠癌预后的独立影响因素。变量筛选后的多因素 cox 模型分析发现: NLR 和肿瘤分期是直肠癌的独立预后影响因素。RCS 分析发现: 多个连续自变量与 HR 存在一定的非线性关联, 但是差异无统计学意义。

经典的 cox 模型需要符合 PH 假定, 自变量之间具有非共线性, 符合样本量要求^[8]。在自变量为连续变量、与 HR 存在非线性关系时, 容易出现偏倚, 此时通常将连续变量进行分类处理, 但是在分类临界点的设置上难以避免主观性, 也会对结果带来一定的偏倚^[10]。另外, 当自变量之间的共线性比较明显时, 一些有意义的自变量会出现较大的 P 值而不能被发现, 因此本研究采用逐步回归方法, 对自变量

进行筛选。cox 模型是线性回归模型的扩展,模型建立的意义在于寻找自变量和应变量的关联关系,当自变量数目较多时,模型计算密集,根据奥卡姆剃刀规则,为达到模型拟合优度和模型复杂性的平衡,通常需要进行自变量筛选^[1],以建立节约模型^[12-13]。My. stepwise包联合运用向前和向后迭代方法,可以获得最优回归模型。另外,如果自变量与HR存在非线性关系,模型准确性降低,RCS方法是样条分析方法的一种,可以较好地拟合cox回归中HR和连续自变量之间的关联关系,发现线性和非线性关系^[14],并且可以用图形展示。

本研究使用My. stepwise包,变量筛选建立的节约模型发现,肿瘤分期也是直肠癌预后影响因素,但是常规模型未能发现其具有统计学意义,说明My. stepwise包进行最优子集变量筛选,可发现一些经典模型不能揭示的重要自变量,为正确反映相关自变量与直肠癌预后的关系提供了保证。NLR也是独立预后因素,与NLR密切关联消化道肿瘤的浸润、淋巴结转移等肿瘤进展相关因素有关^[14]。

总之,本研究针对常规临床数据通常具有较高的维度、自变量存在共线性、自变量与因变量存在非线性关系的特点,采用了新的cox变量筛选分析方法,并对连续变量与HR的线性和非线性关系进行了探讨,为同类研究避免偏倚提供了方法方面的新思路,但是本研究也存在筛选自变量的方法较为单一等不足,采用SCAD等变量选择方法,或者用惩罚回归,包括lasso回归、惩罚cox回归、带样条函数cox回归分析^[15]等方法对生存资料进行分析,是进一步的研究方向。

参考文献

- [1] Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 206.
- [2] Cai J, Li H, Zhang C, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 258-69.

- [3] 赵鹏跃, 李松岩, 杨星朋, 等. 术前谷草转氨酶、谷丙转氨酶及二者比值与直肠癌不良预后关系研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(11): 1234-8.
- [4] 唐元新, 段 鹤, 王黎明, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与结直肠癌病理因素及预后相关性 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(5): 429-32, 437.
- [5] Goerdten J, Carrière I, Muniz-Terrera G. Comparison of Cox proportional hazards regression and generalized Cox regression models applied in dementia risk prediction [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2020, 6(1): e12041.
- [6] Liang J Y, Wang D S, Lin H C, et al. A novel ferroptosis-related gene signature for overall survival prediction in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(13): 2430-41.
- [7] Qin X, Hung J, Knuiman M W, et al. Comparison of medication adherence measures derived from linked administrative data and associations with mortality using restricted cubic splines in heart failure patients [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(2): 208-18.
- [8] 杨 军, 郭 睿, 康安静, 等. 一种新的结直肠癌组织学分型、分级-评分方案 [J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(2): 169-73.
- [9] 罗云梅, 蒲素清, 李纓来. 医学期刊编辑对多因素分析的核查要点 [J]. *编辑学报*, 2020, 32(3): 346-9.
- [10] 魏 源, 周锦辉, 张振伟, 等. 限制性立方样条在Cox比例风险回归模型中的应用 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(10): 1169-73.
- [11] Wen C, Zhang A, Quan S, et al. BeSS: An R package for best subset selection in Linear, Logistic and Cox proportional hazards models [J]. *J Stat Softw*, 2020, 94(4): 1-24.
- [12] Ettaieb M H T, van Kuijk S M J, de Wit-Pastors A, et al. Development and internal validation of a multivariable prediction model for adrenocortical-carcinoma-specific mortality [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2720.
- [13] Geenen L W, Opatowsky A R, Lachtrupp C, et al. Tuning and external validation of an adult congenital heart disease risk prediction model [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2020, doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa090.
- [14] 闫亚飞, 汪圣毅, 李旭升, 等. 胃癌患者术前中性粒细胞/淋巴细胞比值与临床病理特征的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(12): 97-101.
- [15] Shih J H, Emura T. Penalized Cox regression with a five-parameter spline model [J]. *Comm Statist Theory Methods*, 2020, 10(1): 1-20.

The cox regression analysis of prognostic factors associated with rectal cancer and its dose-response relationships

Zhang Dongdong, Wang Shengyi, Li Yongxiang

(Dept of Gastrointestinal Surgery, Dept of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the prognostic factors of rectal cancer by routine clinicopathologic features. **Methods** Follow-up data of radical rectal cancer patients were collected using retrospective cohort study method.

网络出版时间: 2021-9-7 15:03 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210907.1404.024.html>

◇技术与方法◇

单孔胸腔镜肺段切除术治疗早期非小细胞肺癌的临床研究

李 田, 王高祥, 徐世斌, 孙效辉, 徐美青, 解明然

摘要 前瞻性分析行单孔胸腔镜肺段切除术与肺叶切除术的早期非小细胞肺癌(NSCLC)患者各50例。肺段组的术后住院时间、术后引流量和术后带管时间方面较肺叶组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后1个月及3个月两组用力肺活量(FVC)及第1秒用力呼气容积(FEV1)比较,肺段组较肺叶组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对治疗早期NSCLC,单孔胸腔镜肺段切除术疗效较单孔胸腔镜肺叶切除术相当甚至更优。另外,单孔胸腔镜肺段切除术对患者肺功能影响更小,使患者恢复更快。

关键词 非小细胞肺癌; 胸腔镜肺段切除术; 肺叶切除术; 肺功能

中图分类号 R 619.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)11-1816-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.11.027

在全世界范围内,肺癌的发病率在所有恶性肿瘤中排第一位^[1-2]。肺癌的组织学类型包括小细胞

肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC占80%~85%^[1,3]。对于早期NSCLC而言,其标准的治疗方法为肺叶切除术+纵隔淋巴结清扫术。但是随着低剂量螺旋CT的出现,肿瘤直径 ≤ 2 cm的早期NSCLC诊断率逐渐提高,肺叶切除术+纵隔淋巴结清扫术在外科治疗中不是唯一的选择方式,其中以肺段切除术作为代表的亚肺叶切除逐渐获得了外科医师的关注和应用。越来越多的临床研究^[4-6]结果显示,对于部分早期肺癌患者而言,行亚肺叶切除术特别是肺段切除术可以达到甚至在某些方面优于肺叶切除术对早期肺癌患者的治疗效果。另外,肺段切除术较肺叶切除术术后患者肺功能情况对比研究较少,且大部分都为回顾性研究^[7-9]。因此,该研究前瞻性对比分析行单孔胸腔镜肺段切除术与肺叶切除术对100例早期NSCLC患者肺功能及近期手术疗效。

1 材料与方法

1.1 临床资料与分组 前瞻性选取2019年1—12月在中国科学技术大学附属第一医院胸外科行单孔胸腔镜切除术患者100例,其中行单孔胸腔镜肺段切除术为肺段组和行单孔胸腔镜肺叶切除术为肺叶

2021-06-18 接收

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(编号: 202004j07020017); 国家自然科学基金(编号: 81973643)

作者单位: 中国科学技术大学附属第一医院胸外科,合肥 230001

作者简介: 李 田,男,副主任医师;

解明然,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: xmr1981@ustc.edu.cn

Associations between related factors and the survival of colorectal cancer were analyzed by classical cox regression, stepwise variable selection cox regression, restricted cubic splines (RCS) cox regression respectively. **Results** 8 out of 20 variables were associated with the survival of rectal cancer in the classical single-factor cox model. NLR was the independent prognostic factor in the classical multifactorial cox model($P < 0.05$). NLR and tumor stage were the independent prognostic factors in the stepwise variable selection cox regression model($P < 0.05$). By RCS-cox regression analysis, patients' age, tumor diameters, neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), neutrophil to monocyte ratio (NLR) were associated with prognosis of rectal cancer patients ($P < 0.05$). Nonlinear relationship was found between NLR and response variable, nonlinear tendencies between some continuous independent variables and response variable were reminded, but there was no statistically significant. **Conclusion** NLR was the independent prognostic factor of rectal cancer. Stepwise variable selection cox regression and RCS-cox regression can overcome deficiencies of classical cox regression, and find the potential prognostic factors of rectal cancer in the routine clinicopathologic features, describe its association more comprehensively.

Key words rectal cancer; cox regression; neutrophil to lymphocyte ratio; restricted cubic splines; prognosis