

• 临床研究 •

术前系统性免疫炎症指数预测早期食管癌非大面积 ESD 术后食管狭窄的价值及模型构建

王晨, 姚佳燕, 沈睿炜

【摘要】目的 探讨术前系统性免疫炎症指数(SII)对早期食管癌非大面积内镜黏膜下剥离术(ESD)(切除范围 $\leq 75\%$ 食管周径)后食管狭窄的预测价值及模型构建。**方法** 收集 2015 年 1 月至 2023 年 12 月宁波市医疗中心李惠利医院收治的行 ESD 治疗的早期食管癌患者 110 例,通过受试者工作特征(ROC)曲线确定 SII 最佳截断值(300.20, $AUC=0.677$),筛选独立危险因素并构建列线图模型。**结果** 手术环切范围 $50\% \sim 75\%$ 、病灶纵向长度 ≥ 4 cm、病灶浸润深度 $\geq M2$ 及术前 $SII \geq 300.20$ 均为早期食管癌非大面积 ESD 术后发生食管狭窄的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。基于 4 项因素构建的列线图模型表现出优异的预测效能($AUC=0.867$, 敏感度 93.5%, 特异度 62.0%),校准曲线与决策曲线进一步验证了其临床实用性。**结论** 术前 SII 是早期食管癌非大面积 ESD 术后食管狭窄的独立预测因子,以此构建的基于 SII 的列线图模型,可为非大面积切除患者提供了精准的风险分层工具。

【关键词】 食管肿瘤;癌;系统性免疫炎症指数;食管狭窄;内镜黏膜下剥离术

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.06.009

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)06-0581-04

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)作为早期食管癌的根治性治疗手段,其术后食管狭窄的防控已成为临床的挑战^[1]。研究显示^[1-3],大面积 ESD(切除范围 $> 75\%$ 食管周径)术后狭窄发生率达 90%,非大面积 ESD(切除范围 $\leq 75\%$ 食管周径)术后食管狭窄发生率也达 $10\% \sim 30\%$ 。有研究提示,ESD 术后食管狭窄与炎症反应密切相关,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)已被证实为独立危险因素^[4-5]。笔者团队前期研究发现,整合中性粒细胞、血小板及淋巴细胞动态变化的系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是食管狭窄的独立危险因素^[6],但此类研究多基于混合人群(包含大面积 ESD 与非大面积 ESD 病例)。由于大面积 ESD 术后食管狭窄发生率较高(90%),可能导致 SII 的预测效能被低估或混淆,是否适用于非大面积亚组尚不清楚。基于此,本研究拟探讨术前 SII 预测早期食管癌非大面积 ESD 术后食管狭窄的价值及模型构建,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2023 年 12 月宁波市医疗中心李惠利医院收治的行 ESD 治疗的早期食管癌患者,纳入标准:(1)术后病理评估示病变浸润深度 $\leq 200 \mu m$, (2)ESD 切除范围 $\leq 75\%$ 食管周径, (3)术前 72 h 内行血常规检查。排除标准:(1)术后接受辅助放化疗或二次手术者, (2)术前 2 周内存在活动性感染者, (3)长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂者, (4)临床数据缺失者。本研究经宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准,免除/豁免知情同意。

1.2 方法 收集入选患者资料,包括性别、年龄、术前血常规指标(用于计算 SII)、术后病理特征(病灶位置、浸润深度、巴黎分型)及术后食管狭窄发生情况。术后食管狭窄定义为患者术后出现吞咽困难或标准内镜(直径 9.8 mm)无法通过病变部位^[7]。 $SII = \text{中性粒细胞计数} \times \text{血小板计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。

1.3 统计方法 数据采用 SPSS 26.0 和 R 4.0.1 统计软件进行分析,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线用于确定术前 SII 预测食管狭窄的最佳截断值。多因素分析采用 Logistic 回归模型,筛选危险因素。基于最终模型构建列线图,并

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY863)

作者单位: 315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院

通信作者: 沈睿炜, Email: shenruiwei@163.com

通过ROC曲线下面积(AUC)、校准曲线及决策曲线分析评估模型区分度、校准度与临床实用性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 纳入患者110例,其中男98例,女12例;病灶特征以巴黎分型IIB型为主(75例,68.2%),病灶多位于食管下段者61例(55.5%),浸润深度达黏膜固有层(M2)及以上者77例(70.0%),未突破基底膜(M1)者33例(30.0%);术后发生食管狭窄31例(狭窄组,28.2%),未发生食管狭窄79例(非狭窄组,71.8%)。ROC曲线显示,术前SII预测食管狭窄的最佳截断值为300.20,AUC为0.677(95%CI:

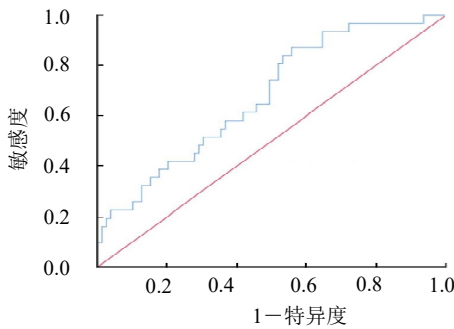


图1 术前系统性免疫炎症指数预测早期食管癌非大面积内镜黏膜下剥离术后食管狭窄ROC曲线

0.570~0.785),敏感度87.1%,特异度44.3%,见图1。

2.2 单因素及多因素分析 单因素分析显示,影响食管狭窄发生的因素包括术前SII、手术环切范围、病灶纵向长度、病灶浸润深度以及病灶位置(均 $P < 0.05$),见表1。多因素分析显示,手术环切范围50%~75%、病灶纵向长度 ≥ 4 cm、病灶浸润深度 $\geq M2$ 及术前SII ≥ 300.20 均为早期食管癌非大面积ESD术后食管狭窄的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 列线图模型建立与评价 根据手术环切范围50%~75%、病灶纵向长度 ≥ 4 cm、病灶浸润深度 $\geq M2$ 及术前SII ≥ 300.20 因素构建列线图模型,见图2;ROC曲线显示,AUC为0.867,敏感度为93.5%,特异度为62.0%,见图3。校准曲线显示,模型的预测概率与实际概率高度一致,见图4;决策曲线分析表明,该模型在20%~60%的阈值概率范围内具有临床净收益,见图5。

3 讨论

本研究结果表明,手术环切范围50%~75%、病灶纵向长度 ≥ 4 cm、病灶浸润深度 $\geq M2$ 及术前SII ≥ 300.20 均为早期食管癌非大面积ESD术后食管狭窄的独立危险因素(均 $P < 0.05$),这与以往的全人群研究结果一致^[8],说明采用这4个因素来预测

表1 影响早期食管癌非大面积内镜黏膜下剥离术后食管狭窄单因素分析

因素	非狭窄组(n=79)	狭窄组(n=31)	χ^2 值	P值
性别(男/女)	69/10	29/2	0.97	> 0.05
年龄(≤ 60 岁/ > 60 岁)	38/41	11/20	1.44	> 0.05
饮酒史(无/有)	23/56	9/22	0.00	> 0.05
吸烟史(无/有)	31/48	11/20	0.13	> 0.05
病灶位置(上段/中段/下端)	3/29/47	6/11/14	6.60	< 0.05
病理类型(癌前病变/癌)	39/40	10/21	2.64	> 0.05
内镜巴黎分型(IIa/IIb/IIc)	13/58/8	8/17/6	3.51	> 0.05
手术环切范围($< 50\%$ / $50\% \sim 75\%$)	66/13	14/17	16.54	< 0.05
病灶纵向长度(< 4 cm/ ≥ 4 cm)	60/19	10/21	18.37	< 0.05
病灶浸润深度($< M2$ / $\geq M2$)	32/47	1/30	14.71	< 0.05
术前SII(< 300.2 / ≥ 300.2)	35/44	4/27	9.60	< 0.05

注:M2为病灶浸润至黏膜固有层,SII为系统性免疫炎症指数

表2 影响早期食管癌非大面积内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的多因素分析

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR(95%CI)值
手术环切范围50%~75%	1.345	0.601	5.00	< 0.05	3.836(1.181~12.459)
病灶纵向长度 ≥ 4 cm	1.402	0.569	6.07	< 0.05	4.062(1.333~12.379)
病灶浸润深度 $\geq M2$	2.868	1.086	6.97	< 0.05	17.604(2.096~147.835)
术前SII ≥ 300.20	1.580	0.698	5.12	< 0.05	4.854(1.237~19.051)

注:M2为病灶浸润至黏膜固有层,SII为系统性免疫炎症指数

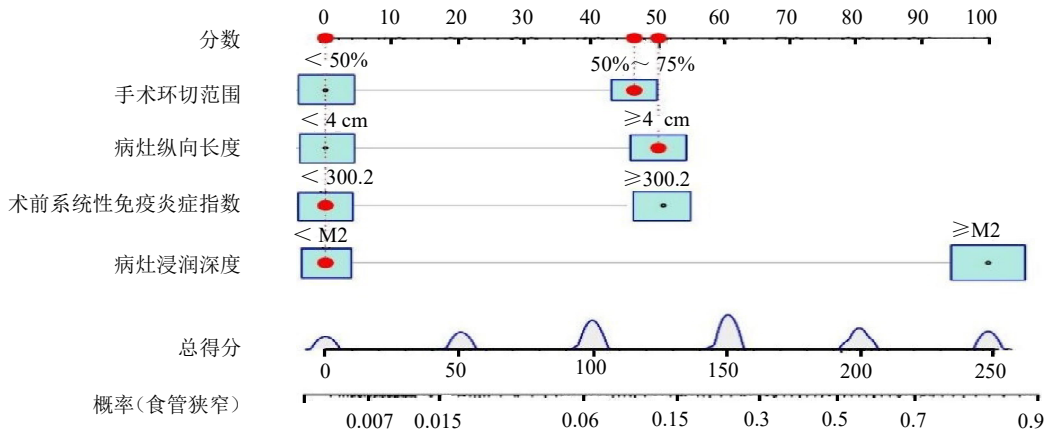


图2 非大面积内镜黏膜下剥离术后患者食管狭窄预测列线图

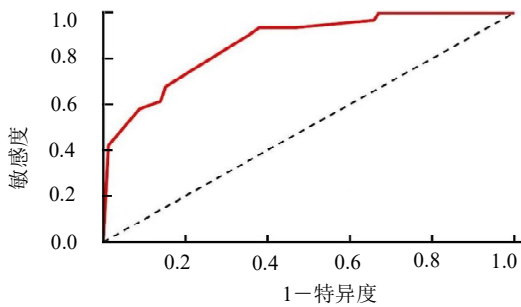


图3 列线图预测模型的 ROC 曲线

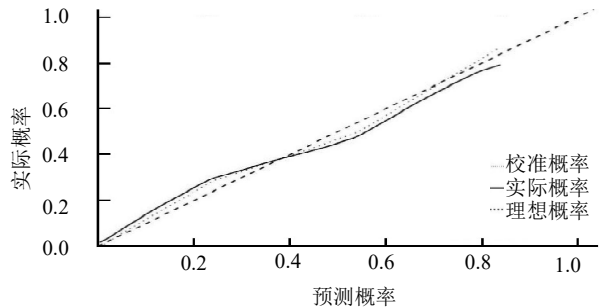


图4 列线图预测模型的校准曲线

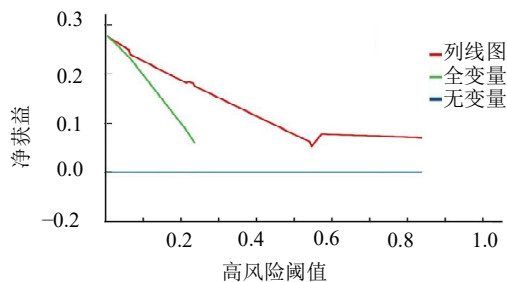


图5 列线图预测模型的决策曲线

食管狭窄同样适合非大面积 ESD 术后人群。更重要的结果是,在该人群中术前 SII 也是食管狭窄的独立危险因素,ROC 曲线分析表明,术前 SII 在预测食管狭窄发生的敏感度为 87.1%, AUC 为 0.677。此前本研究团队针对全人群中应用同样的方法进行了分析,发现术前 SII 敏感度和 AUC 分别为 73.2%和 0.624^[6],均低于在非大面积 ESD 术后人群中的结果。从数值上看术前 SII 可能在非大面积 ESD 人群的预测价值更佳,但由于不同研究的数据集是不同的,单纯比较 AUC 值是有局限性的。本研究进一步在非大面积 ESD 术后人群中构建了基于术前 SII 与传统已知危险因素(病灶浸润深度 $\geq M2$ 、病灶纵向长

度 ≥ 4 cm、手术环切范围 $\geq 1/2$ 周径)的列线图模型,以提高预测食管狭窄风险的精准度。本研究建立的列线图预测模型的敏感度、特异度和 AUC 值分别为 93.5%、62.0%及 0.867,显著优于单一术前 SII 的预测能力。

ESD 术后发生食管狭窄的机制复杂,主要涉及食管上皮屏障的结构性损伤、慢性炎症反应以及严重的纤维化过程^[9-11]。中性粒细胞通过释放促炎因子[如白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α]和基质金属蛋白酶(MMPs),激活成纤维细胞并促进胶原沉积,加速黏膜修复过程中的纤维化进程^[12]。血小板则通过分泌转化生长因子- β (TGF- β)等促纤维化因子,进一步加剧瘢痕形成^[13]。淋巴细胞中的辅助性 T 细胞(Th2)通过分泌 IL-4、IL-13 等细胞因子,促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞^[14]。此外,深层组织损伤、机械性因素(如黏膜缺损面积增大、局部缺血)促进纤维化代偿^[11]。这些发现共同提示,炎症驱动和组织损伤是术后食管狭窄的核心机制。因此,本研究不仅分析了术前易获取的炎症指标 SII,还结合了手术范围、病灶特征等临床因素,构建的多因素列线图

模型可帮助临床医生术前识别食管狭窄高危患者。并采取针对性的干预措施,如术前抗炎治疗、术后定期随访和早期干预等,以降低术后食管狭窄的发生率,改善患者的生活质量。

综上所述,术前SII是早期食管癌非大面积ESD术后食管狭窄的独立预测因子,以此构建的基于SII的列线图模型,为非大面积切除患者提供了精准的风险分层工具。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王晨:实验操作、论文撰写;姚佳燕:数据整理、统计学分析;沈睿炜:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] BAO Y C, LI Z G, LI Y Z, et al. Recent advances of biomedical materials for prevention of post-ESD esophageal stricture[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 792929.
- [2] CHEN M H, DANG Y N, DING C, et al. Lesion size and circumferential range identified as independent risk factors for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. Surg Endosc, 2020, 34(9): 4065-4071.
- [3] ZHOU X B, XU S W, YE L P, et al. Progress of esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection by regenerative medicine and tissue engineering[J]. Regen Ther, 2021, 17: 51-60.
- [4] LIU S S, LI Z H, GUO W N, et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer[J]. Med Sci Monit, 2023, 29: e940041.
- [5] MU Z, TANG X, WANG J T, et al. Construction and external validation of a nomogram model for predicting the risk of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: A multicenter case-control study[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 226.
- [6] WANG C, TANG M Q, CHEN D W, et al. Enhancing patient outcomes: A novel nomogram prediction model based on systemic immune-inflammation index for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection[J]. Cancer Med, 2024, 13(18): e70264.
- [7] KISHIDA Y, KAKUSHIMA N, KAWATA N, et al. Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer[J]. Surg Endosc, 2015, 29(10): 2953-2959.
- [8] ONO S, FUJISHIRO M, NIIMI K, et al. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms[J]. Endoscopy, 2009, 41(8): 661-665.
- [9] HONDA M, NAKAMURA T, HORI Y, et al. Process of healing of mucosal defects in the esophagus after endoscopic mucosal resection: Histological evaluation in a dog model[J]. Endoscopy, 2010, 42(12): 1092-1095.
- [10] GENG Z H, ZHU Y, LI Q L, et al. Muscular injury as an independent risk factor for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2023, 98(4): 534-542.
- [11] KHOKHAR D, MARELLA S, IDELMAN G, et al. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets[J]. Clin Exp Allergy, 2022, 52(10): 1142-1156.
- [12] YOSHIDA A, TAKATA T, KANDA T, et al. Impact of endoscopic submucosal dissection and epithelial cell sheet engraftment on systemic cytokine dynamics in patients with oesophageal cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15282.
- [13] LICHTMAN M K, OTERO-VINAS M, FALANGA V. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(2): 215-222.
- [14] ROCHMAN M, TRAVERS J, MIRACLE C E, et al. Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(3): 738-749.

收稿日期:2025-03-12
(本文编辑:钟美春)

· 编读往来 ·

医学伦理问题及知情同意

须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

(本刊编辑部)