

网络出版时间: 2018-3-16 9:32 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180315.1708.018.html>

NLR、LMR 和 PLR 与食管鳞癌患者预后的关系

杨柳¹, 卢高峰¹, 刘宗文², 刘超¹, 唐芙爱¹

摘要 **目的** 探讨中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)和血小板-淋巴细胞比值(PLR)预测食管鳞癌患者预后的价值。**方法** 回顾性分析接受治疗的1061例食管鳞癌患者的临床资料,均经病理证实,计算初次诊断为食管鳞癌时NLR、LMR和PLR,分析NLR、LMR和PLR与临床病理特征和预后的关系。**结果** 以NLR=2.46、LMR=200.26和PLR=3.88为界,高NLR组患者的5年生存率为19.10%,低NLR组的5年生存率为47.07% ($P < 0.001$),高LMR组患者的5年生存率为57.00%,低LMR组的5年生存率为26.00% ($P = 0.006$),高PLR组患者的5年生存率为40.15%,低PLR组的5年生存率为42.98% ($P = 0.283$)。单因素分析显示性别、年龄、肿瘤标志物Cyfra21-1和鳞状细胞癌水平、食管癌分期、NLR水平、PLR水平、LMR水平均与患者预后显著相关 ($P < 0.05$)。用这些因素进行多因素Cox回归分析显示,性别、年龄、NLR水平、LMR水平是影响患者总体生存率的独立预后

因素。**结论** NLR和LMR是预测食管鳞癌患者预后的指标之一,NLR \geq 2.46、LMR $<$ 200.26者生存期较短。

关键词 食管鳞癌; 预后; 中性粒细胞-淋巴细胞比值; 淋巴细胞-单核细胞比值; 血小板-淋巴细胞比值

中图分类号 R 735.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)03-0415-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.03.018

食管癌是我国最常见的消化道肿瘤之一,死亡率为16.77/10万,居恶性肿瘤死亡率第4位^[1]。我国食管癌病理类型以鳞癌为主,比例超过90%^[2]。人体的免疫状态和炎症反应与肿瘤的发生发展有关,较高的全身炎症反应往往是预后不良的标志,中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)和血小板-淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)是反应全身炎症反应的评价指标,已经被证实与多种癌症的预后有关^[3-7]。该文立足实际,以现有的医学研究文献为基础,用统计学方法,提高样本量,对既往关于外周血中NLR、PLR和LMR在食管鳞癌患者预后预测中的价值的研究进行证实、修订与完善。以求提高预后判断的准确性,指导其术后随访及治疗。

2017-11-27 接收

基金项目: 2014年度河南省医学科技攻关计划项目(省部共建项目)(编号: 201401009); 郑州市2013年第一批科技计划项目(科技创新团队)(编号: 131PCXTD628)

作者单位: 郑州大学第二附属医院¹ 消化内科、² 肿瘤科, 郑州450000

作者简介: 杨柳,女,硕士研究生;

卢高峰,男,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: lugaofeng8@163.com

nuclear receptor subfamily 1, group D member 1 (Nr1D1, also known as REV-ERB α) expression, correlation and clinical pathological significance in human normal gastric tissues and gastric cancer tissues. **Methods** Collected 50 paraffin specimens with human normal gastric tissues and gastric cancer tissues. The expression of ROR α and REV-ERB α in human normal gastric tissues and different clinical pathological stages were detected by immunohistochemical staining and Western blot. **Results** The expression of ROR α and REV-ERB α in human gastric cancer tissues were reduced. They were significant in gastric cancer TMN stage ($P = 0.013, 0.010$) and lymph node metastasis ($P = 0.001, 0.002$), however, age, sex and tumor size had no statistical difference. Additional, there was a positive correlation between ROR α and REV-ERB α in human gastric cancer tissues by McNemar analysis ($\text{Kappa} = 0.377, P = 0.007$). Western blot results demonstrated that the ROR α and REV-ERB α was reduced in human gastric cancer tissues with increased TMN stage ($P < 0.05$). **Conclusion** ROR α and REV-ERB α are closely associated with TMN staging and lymph node metastasis in human gastric cancer tissues, and ROR α and REV-ERB α may be synergistically expressed and regulated in human gastric cancer tissues, which may affect the expression of ROR α and REV-ERB α in human gastric cancer occurrence and development.

Key words ROR α ; REV-ERB α ; gastric cancer; TMN stage

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2005 年 1 月~2010 年 12 月在郑州大学第二附属医院消化内科、胸外科、肿瘤科等科室接受治疗、且随访至死亡或随访结束的符合筛选标准的食管鳞癌患者 1 601 例。入选标准: 组织学确诊的食管鳞癌患者。排除标准: 确诊时存在感染; 确诊前 2 周使用过促白细胞生成药; 确诊前 2 周输血及献血; 有除食管癌外其他严重基础疾病及激素应用的。其中男 964 例, 女 637 例, 年龄 30~92 岁, 中位年龄 67 岁。

1.2 研究内容 收集 1 601 例食管癌患者的 NLR、LMR、PLR、性别、年龄、食管癌分期、肿瘤标志物 Cyfra21-1 和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma antigen, SCCA) 等资料进行统计分析。

1.3 随访 以病历或电话等方式进行随访, 记录随访结束时患者的生存状态。以食管癌相关死亡及 > 80 个月为事件终点, 全部生存时间为 0~80 个月, 中位生存时间为 44.93 个月。

1.4 统计学处理 采用 IBM SPSS Statistics 21 统计软件进行分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线的约登指数(Youden's Index) 确定阈值。 χ^2 检验分析各组间的差异。Kaplan-Meier 法可以对生存期进行对比并绘出生存曲线, Log-rank 检验则用来验证生存曲线; Cox 比例风险回归模型可对影响预后的因素进行生存风险评估。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管鳞癌患者的 NLR、PLR 和 LMR 与一般资料的关系 根据患者初治前外周血血常规结果计算 NLR。NLR 的极值为 0.67~13.67, 根据患者 NLR 值及生存期的长短(>60 个月为预后较好) 绘制 NLR 预测食管鳞癌预后的 ROC 曲线, 确定 NLR 阈值为 2.46。将全部患者分为两组: $NLR \geq 2.46$ 为高 NLR 组(288 例), $NLR < 2.46$ 的患者为低 NLR 组(1 313 例)。高 NLR 组和低 NLR 组患者的一般资料比较, 食管癌分期组差异有统计学意义($P = 0.016$, 表 1)。

同样方法计算 LMR。ROC 曲线分析结果, 本研究将临界值定为 3.88。将全部患者分为两组: $LMR \geq 3.88$ 为高 LMR 组(828 例), $LMR < 3.88$ 的患者为低 LMR 组(773 例)。高 LMR 组和低 LMR 组患

者的一般资料比较, 食管癌分期组及 Cyfra21-1 和 SCCA 水平组差异有统计学意义($P < 0.001$, 表 1)。

同样方法计算 PLR。PLR 的极值为 34.12~498.67, ROC 曲线分析阈值为 200.26 时, 分为两组: $PLR \geq 200.26$ 为高 PLR 组(533 例), $PLR < 200.26$ 的患者为低 PLR 组(1 068 例)。高 PLR 组和低 PLR 组患者的一般资料比较, 食管癌分期组差异有统计学意义($P = 0.041$, 表 1)。

2.2 食管鳞癌患者的 NLR 与预后的关系 运用 Kaplan-Meier 分析方法对食管鳞癌患者不同分组的 NLR 的生存期进行比较并绘制生存曲线, 全组患者 5 年生存率为 42.04%。其中高 NLR 组患者 5 年生存率为 19.10%, 低 NLR 组患者为 47.07%, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见图 1。

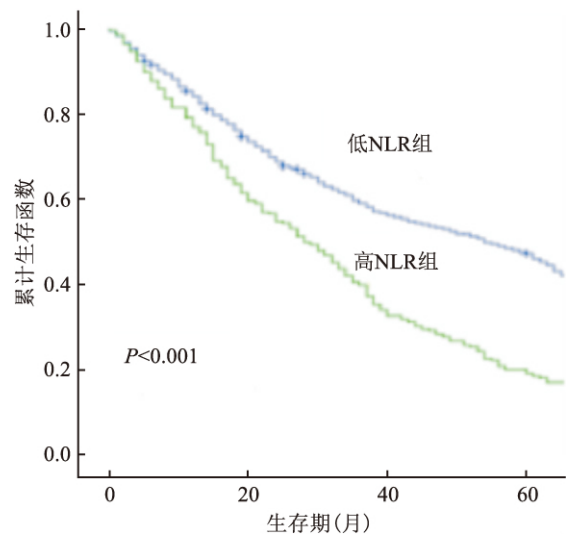


图 1 高 NLR 组和低 NLR 组食管鳞癌患者的生存曲线

2.3 食管鳞癌患者的 LMR 与预后的关系 运用 Kaplan-Meier 分析方法对食管鳞癌患者不同分组的 LMR 的生存期进行比较并绘制生存曲线, 全组患者 5 年生存率为 42.04%。其中高 LMR 组患者 5 年生存率为 57.00%, 低 LMR 组患者为 26.00%, 差异有统计学意义($P = 0.006$)。见图 2。

2.4 食管鳞癌患者的 PLR 与预后的关系 运用 Kaplan-Meier 分析方法对食管鳞癌患者不同分组的 PLR 的生存期进行比较并绘制生存曲线, 全组患者 5 年生存率为 42.04%。其中高 PLR 组患者 5 年生存率为 40.15%, 低 PLR 组患者为 42.98%, 差异无统计学意义。

2.5 其他因素对食管鳞癌患者预后的影响 运用单因素分析结果显示, 性别、年龄、是否为食管早癌

表1 患者一般临床资料与NLR、LMR和PLR分布($n=1\ 601, n$)

分组	性别		年龄(岁)		分期		Cyfra21-1和SCCA均升高	
	女	男	<60	≥60	早期	中晚期	否	是
低NLR组	520	793	121	1192	150	1163	511	802
高NLR组	117	171	27	261	19	269	97	191
χ^2 值	0.103		0.007		5.829		2.751	
P值	0.749		0.933		0.016		0.097	
低PLR组	442	626	101	967	142	926	421	647
高PLR组	205	328	47	486	52	481	187	346
χ^2 值	1.263		0.173		4.184		2.837	
P值	0.261		0.677		0.041		0.092	
低LMR组	308	465	69	704	58	715	200	573
高LMR组	329	499	79	749	89	739	268	560
χ^2 值	0.002		0.180		5.050		8.150	
P值	0.964		0.671		0.025		0.004	

也均是患者预后的影响因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 食管鳞状细胞癌患者预后影响因素的单因素分析结果

项目	n	5年生存期 (%)	χ^2 值	P值
性别			4.379	0.036
女	637	45.21		
男	964	39.94		
年龄(岁)			4.245	0.039
<50	148	50.00		
≥50	1 453	41.22		
Cyfra21-1和SCCA均升高			117.404	<0.001
否	828	54.95		
升高	773	28.20		
早期食管癌			191.387	<0.001
是	169	91.72		
否	1 432	36.17		
NLR			9.102	<0.001
低	1 313	47.07		
高	288	19.10		
LMR			7.617	0.006
高	828	57.00		
低	773	26.00		
PLR			1.167	0.283
低	1 068	42.98		
高	533	40.15		

2.6 Cox回归分析 运用Log-rank检验对上述指标的生存曲线进行检验,提示是PLR的生存曲线存在较为明显的交叉,差异无统计学意义。对预后具有统计意义的指标为性别、年龄、食管癌分期、Cyfra21-1和SCCA水平与NLR和LMR。而前文分析是否为食管早癌、Cyfra21-1和SCCA水平与NLR和LMR是有关系的,而NLR和LMR存在相关值淋巴细胞计数,遵循COX分析的自变量应当相互独立的原则,选取NLR和LMR分别纳入COX回归分析。结

果显示,性别、年龄、NLR和LMR是影响患者预后独立影响因素($P < 0.05$)。见表3、4。

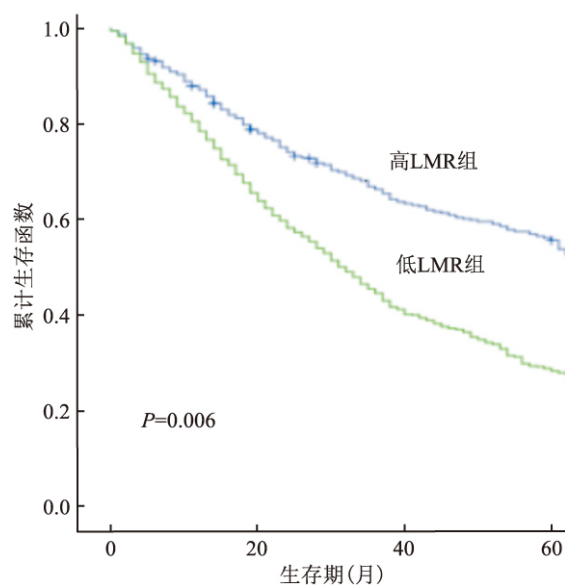


图2 高LMR组和低LMR组食管鳞癌患者的生存曲线

3 讨论

在过去的几十年中,虽然在食管癌的分期、诊断、手术技术及综合治疗方面都取得了较大的进步,但是总体5年生存率仍然较低。如何判断患者预后,从而实现个体化治疗来提高患者的生存时间,是目前函需解决的问题。

性别、年龄、TNM分期、肿瘤标志物等一直是临床上常用的食管癌预测因素。根据一项目前我国发布的最大规模的肿瘤5年生存随访数据,本次研究证实上述指标均为食管鳞癌患者预后因素,并以此为基础进行其他预后指标的探讨。

表3 食管鳞状细胞癌患者预后影响因素的Cox多因素回归分析结果

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	RR 值	95% CI
女性	0.158	0.054	8.682	0.003	0.854	0.769 ~ 0.948
年龄 < 60 岁	0.334	0.084	15.848	< 0.001	1.396	1.185 ~ 1.647
肿瘤标志物	1.384	0.066	441.507	< 0.001	3.992	3.508 ~ 4.542
NLR 降低	0.605	0.054	123.926	< 0.001	1.830	1.646 ~ 2.036

表4 食管鳞状细胞癌患者预后影响因素的Cox多因素回归分析结果

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	RR 值	95% CI
女性	0.214	0.054	16.071	< 0.001	0.907	0.727 ~ 0.896
年龄 < 60 岁	0.630	0.128	24.123	< 0.001	0.533	0.414 ~ 0.685
LMR 降低	-0.464	0.142	10.720	0.001	1.590	1.204 ~ 2.098

目前临床上比较成熟的观点是:肿瘤与周围组织中的慢性炎症反应导致的淋巴浸润是引起肿瘤最主要的原因。与传统的肿瘤标志物相比,NLR、LMR和PLR具有灵敏度和特异度较高、经济、检测简单、易于被广大患者所接受等优点。

国内外相关研究^[8-12]显示:①中性粒细胞释放的一氧化氮合酶、肿瘤坏死因子α、活性氧ROS和白介素-1β能够促进结肠炎相关的结肠癌发生。活性氧和髓过氧化物酶可诱导肝癌和肺癌的发生。此外,中性粒细胞产生的前列腺素E2、细胞因子和趋化因子(如白介素-11β、白介素-8和白介素-12)、蛋白酶等,均可通过不同机制促进肿瘤的生长和侵袭。中性粒细胞还可通过表达更高水平的促血管生成物趋化因子受体-4,血管内皮生长因子和明胶酶B/基质金属蛋白酶9 RNA,促进肿瘤血管生长。②肿瘤进展期吞噬细胞的MI型向M2型,即肿瘤相关吞噬细胞的转化越多,具有肿瘤促进作用的肿瘤相关巨噬细胞通过多种机制调控肿瘤微环境,包括调节衰老,促进细胞外基质重塑,促进细胞增殖、演进,血管和淋巴管生成。循环中的单核细胞水平可能反映了肿瘤相关巨噬细胞的形成或存在水平。③淋巴细胞在细胞介导的免疫调节功能可以破坏残存的恶性肿瘤细胞和相关的微转移灶。④血小板中的血小板反应因子的释放有助于恶性肿瘤的血行播散。

3.1 NLR 本研究证实了这一指标作为预测食管癌患者预后的可靠性,其升高组的生存期明显低于降低组,且为食管癌预后的独立危险因素。并且对比与其他类似研究300例作用的样本量,本研究从大样本出发,做ROC曲线确定的临界值NLR=2.46更有临床价值。高NLR组患者5年生存率为19.10%,低NLR组患者为47.07%,差异有统计学意义(P<0.001)。单因素分析提示NLR为影响总生存的预后因素,多因素分析提示NLR为影响总生

存的独立预后因素,与食管癌的预后呈负相关性。提示NLR有作为食管鳞癌患者的预后价值。且研究还显示了NLR与肿瘤的分期具有相关性。

3.2 LMR 本研究对1601例食管癌患者进行划分,做ROC曲线确定的临界值,将LMR划分为<3.88及≥3.88组,高LMR组患者5年生存率为57.00%,低LMR组患者为26.00%,差异有统计学意义(P=0.003)。单因素分析提示LMR为影响总生存的预后因素,多因素分析提示LMR为影响总生存的独立预后因素,与食管癌的预后呈负相关性。提示LMR有作为食管鳞癌患者的预后价值。且研究显示LMR的变化与食管鳞癌分期的变化及肿瘤标志物Cyfra21-1和SCCA的水平有相关性。

3.3 PLR 本组患者的预后分析却未见到类似证据,高水平PLR组的5年生存率与为40.15%,与低PLR组的42.98%相比,虽然有所降低,但经检验,差异无统计学意义。示PLR与肿瘤的分期具有相关性。

本研究与以往研究的不同在于:作为大样本分析探讨了NLR、PLR和LMR与食管鳞癌预后的关系,相较于其他同类研究对总体更具有代表性,从而尽可能保证了推算结果的精确度和可靠性,本研究更接近真实情况,减少了抽样误差。

本研究证实高NLR组的5年生存率明显低于低NLR组,LMR相反,明确NLR=2.46、LMR=3.86是预后不良的分界点,提示NLR升高和LMR降低可以作为不依赖肿瘤分期的指标预测食管鳞癌患者的预后。

本研究的不足在于:仅以淋巴结转移为界,讨论了早期和晚期患者炎症细胞的表达情况,分期较简单。尚缺乏能够进一步的研究以阐释其炎症细胞与肿瘤关系的具体机制。

综上所述,NLR、LMR可以作为评估食管鳞癌

患者预后的一种辅助手段; PLR 对食管鳞癌预后的影响不大。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer Clin, 2016, 66(2): 115–32.
- [2] Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of esophageal cancer by histological subtype in 2012 [J]. Gut, 2015, 64(3): 381–7.
- [3] 孙磊, 王会平, 熊术道, 等. 多发性骨髓瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与预后的关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(5): 721–4.
- [4] Kemal Y, Yucler I, Ekiz K, et al. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6): 2651–4.
- [5] Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, et al. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(23): 10363–6.
- [6] Li M X, Liu X M, Zhang X F, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2014, 134(10): 2403–13.
- [7] Ying H Q, Deng Q W, He B S, et al. The prognostic value of pre-operative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients [J]. Med Oncol, 2014, 31(12): 305.
- [8] 张文, 张鹏, 徐雪莹, 等. 中性粒细胞在肿瘤中作用的研究进展 [J]. 肿瘤, 2017, 37(1): 96–100.
- [9] Gao L, Yu S, Zhang X. Hypothesis: tim-3/galectin-9, a new pathway for leukemia stem cells survival by promoting expansion of myeloid-derived suppressor cells and differentiating into tumor-associated macrophages [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 273–7.
- [10] Jia X, Yu F, Wang J, et al. Emodin suppresses pulmonary metastasis of breast cancer accompanied with decreased macrophage recruitment and M2 polarization in the lungs [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 148(2): 291–302.
- [11] Wolf D, Sopper S, Pircher A, et al. Treg(s) in cancer: friends or foe [J]. J Cell Physiol, 2015, 230(11): 2598–605.
- [12] 魏宜胜, 梁志华, 洪楚原, 等. 血小板计数对Ⅱ期和Ⅲ期结直肠癌辅助化疗患者预后的影响 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(12): 1261–4.

Relationship between NLR, LMR, PLR and the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma

Yang Liu¹, Lu Gaofeng¹, Liu Zongwen², et al

(¹ Dept of Gastroenterology, ² Dept of Oncology,

The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000)

Abstract Objective To investigate the prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** A retrospective review was performed on 1 061 patients who diagnosed ESCC. All patients were diagnosed with ESCC by pathological examination. **Results** Based on these cut-off value, NLR = 2.46, LMR = 200.26 and PLR = 3.88, the 5-year overall survival rate was 19.10% in patients of the high NLR group and 47.07% in those of the low NLR group ($P < 0.001$). The 5-year overall survival rate was 57.00% in patients of the high LMR group and 26.00% in those of the low LMR group ($P = 0.006$). The 5-year overall survival rate was 40.15% in patients of the high PLR group and 42.98% in those of the low PLR group ($P = 0.283$). Single factor analysis showed that gender, age, esophageal stage, tumor markers Cyfra21-1 and squamous cell carcinoma antigen, NLR, PLR and LMR were significant correlated with the prognosis of patients ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that gender, age, NLR levels, and LMR levels were independent prognostic factors for overall survival in patients. **Conclusion** NLR and LMR are one of the predictors of prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma, $NLR \geq 2.46$ and $LMR < 200.26$ have shorter survival time.

Key words esophageal squamous cell carcinoma; prognosis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; lymphocyte-to-monocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio