

中性粒细胞与淋巴细胞比值与肺癌预后关系研究

郭磊,王小文,向小勇

(重庆医科大学附属第一医院胸心外科,重庆 400000)

摘要:肺癌是我国发病率最高、死亡率最高的恶性肿瘤。研究表明,机体炎症指标如中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR),在评估恶性肿瘤的发展以及预测恶性肿瘤的预后有一定意义,且 NLR 在临床工作中较易获得数据,具有较高的经济效率和临床参考价值。本文将根据近年来国内外有关 NLR 与肺癌预后的关系的文献进行总结,综述 NLR 在肺癌预后中应用。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值;炎症反应;肺癌;预后

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.09.012

文章编号:1006-1959(2019)09-0035-04

Relationship between Neutrophil-lymphocyte Ratio and Prognosis of Lung Cancer

GUO Lei,WANG Xiao-wen,XIANG Xiao-yong

(Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,the First Affiliated Hospital of

Chongqing Medical University,Chongqing 400000,China)

Abstract:Lung cancer is the most common malignant tumor in China with the highest incidence and mortality. Studies have shown that the body's inflammatory index, such as neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), has a certain significance in assessing the development of malignant tumors and predicting the prognosis of malignant tumors, and NLR is easier to obtain data in clinical work, with higher Economic efficiency and clinical reference value. This article will summarize the literature on the relationship between NLR and lung cancer prognosis in recent years, and review the application of NLR in the prognosis of lung cancer.

Key words:Neutrophil to lymphocyte ratio;Inflammatory response;Lung cancer;Prognosis

近年来,随着我国经济的进展,我国恶性肿瘤的发生率逐年升高,我国的恶性肿瘤死亡率逐年升高。根据最近发表的 GLOBALCAN 2018 的结果显示^[1],2018 年全球新发肺癌患者有 210 万余人,占肿瘤总发病人数的 18.4%,因肺癌死亡的人数新增 180 万余人,位居全世界新发肿瘤人数和死亡人数的第 1 位,是男性最常见的恶性肿瘤,是女性第 2 常见的恶性肿瘤。而根据近期发表的数据^[2]显示,肺癌也是我国发病率最高、死亡率最高的恶性肿瘤,且发病率高于世界平均水平。越来越多的研究表明肿瘤的发展和进展与炎症反应密切相关^[3]。在临床工作中,较易获得的炎症标志物中性粒细胞对肺癌的不同阶段、不同分型发挥不同作用,外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与肺癌患者的预后密切相关^[4]。基于此,本文将总结并阐述 NLR 与肺癌预后的关系。

1 NLR 与小细胞性肺癌

在肺癌中,小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)发病率较低,发病年龄较轻,多见于男性。一般起源于大支气管,大多为中央型肺癌。SCLC 恶性程度高,生长快,较早出现淋巴转移和血行广泛转移,虽对放射疗法和化学疗法较为敏感,但在肺癌中预后最差。周映欣等^[5]通过分析 47 例未手术且明确的小细胞肺癌患者的临床资料,发现高 NLR 组(NLR>3.31)患者的 1 年生存率明显高于低 NLR 组(NLR≤3.31),由此可推测出 NLR 可能是小细胞肺癌患者预后的独立危险因素。而王洪玲等^[6]通过回顾性分析 162 例小细胞肺癌患者的临床资料,结果

发现高 NLR 组(NLR≥3.0)患者的无进展生存期、总生存期明显低于低 NLR 组(NLR<3.0),表明 NLR 是影响 SCLC 患者总生存期的独立危险因素,明确 NLR 对评估初次诊断为小细胞肺癌患者的预后具有一定价值。Suzuki R 等^[7]评估了 122 例局限期小细胞肺癌且接受常规化疗、放疗的患者的相关临床资料及预后情况,结果表明患者 NLR 平均值为(3.88±2.54),其中高 NLR 组(NLR≥2.9)患者的存活时间中位数以及 2 年存活率明显低于低 NLR 组(NLR<2.9)。同时该作者还研究了 252 例晚期小细胞肺癌患者的临床资料,发现高 NLR 组(NLR≥4)患者的存活时间明显高于低 NLR 组(NLR<4),表明 NLR 可能有助于晚期小细胞肺癌患者进行分层治疗^[8]。Deng M 等^[9]通过收集 320 例 SCLC 患者的临床资料和随访资料,分析结果显示高 NLR 组(NLR>2.65)的生存时间和无进展生存期明显低于低 NLR 组(NLR≤2.65),通过多因素分析得出 NLR 显示高 NLR 是生存时间以及无进展生存期的独立危险因素,因此治疗前 NLR 升高是 SCLC 患者预后不良的独立因素。Dan L^[10]等研究了小细胞肺癌患者治疗前临床和实验室资料,结合患者预后情况,单因素分析表明高 NLR(NLR>4.55)与肿瘤分期、肝转移、化疗和放疗显著相关,多因素分析显示高 NLR 与吸烟暴露有密切关系,高 NLR 对 SCLC 患者预后不良。此外,多因素分析显示 NLR 是生存的独立预后因素。因此 NLR 是一种独立的预后因子,可用于预测 SCLC 患者的死亡风险。

马楠等^[11]通过分析 98 例接受至少 6 周一线含铂类方案化疗的 96 例患者临床资料,认为高 NLR

作者简介:郭磊(1992.8-),男,重庆人,硕士研究生,住院医师,主要从事胸心外科方向的研究

组($NLR \geq 3$)与低 NLR 组($NLR < 3$)在肿瘤分期上有明显差异,且低 NLR 组的 5 年生存率明显高于高 NLR 组,同时明确高 NLR 是患者 5 年生存的预后不良因素。在回顾性研究中,Wen Q 等^[12]分析了临床病理因素和治疗方案与有限期小细胞肺癌患者铂敏感性状况和生存的关系,发现低血清神经特异性烯醇化酶水平(NSE)、 NLR 、较高的客观有效率($P=0.013$)与高敏感组有关。多因素分析表明 NLR ($HR=2.043, P=0.043$)是生存的独立预后因素之一。Grieshaber L 等^[13]根据抽血年龄、吸烟、性别、种族、是否接触石棉、登记年龄和患病时间,将 319 例肺癌病例与对照组进行比较,以诊断前采集的全血中 DNA 甲基化特征预测的粒细胞和淋巴细胞比例的比值来计算甲基化 NLR (methylation-derived NLR , $mdNLR$)。他们发现病例的平均 $mdNLR$ 明显高于对照组, $mdNLR$ 每增加一个单位,NSCLC 的风险就增加 30%。因此 $mdNLR$ 可能有助于肺癌的预防和检测。Cem M 等^[14]分析了 112 例小细胞性肺癌患者的 NLR 值、存活时间以及其他相关临床资料,且收集其中 54 例患者的 FDG PET-CT 代谢参数,结果显示高 NLR 组($NLR > 4$)患者的平均生存期、生存期中位数以及无进展生存期明显低于低 NLR 组。同时发现 NLR 值分别与 PET-CT 的 SUV_{mean} 、 SUV_{max} 、全身代谢肿瘤体积、全身病灶全糖酵解成正相关。Zheng YW 等^[15]回顾性多因素分析了 153 例小细胞肺癌患者的临床资料,发现 NLR 既是发生脑转移的独立危险因素,也是影响小细胞肺癌患者预后的独立因素。

综上所述,在小细胞肺癌患者中外周血 NLR 均有升高现象,虽然 NLR 界定值各不相同,但结果均显示高 NLR 的预后差。故此可看出一方面, NLR 可作为一种辅助指标在临床上提示患者预后情况,另一方面, NLR 的升高与小细胞肺癌的进展有着密切关系,可以为其治疗方案提供参考。

2 NLR 与非小细胞肺癌

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型,占肺癌发病率的 85%,按组织学分类可分为鳞癌、腺癌、大细胞癌。一般来讲,非小细胞肺癌 T_1 或 $T_2N_0M_0$ 病例已完全性切除手术治疗为主,而 II 期和 III 期患者则加做手术前后化疗、放疗等综合治疗,III B 期及 IV 期患者则以非手术治疗为主。

罗娟等^[16]通过比较 90 例不同类型肺癌患者以及 90 例健康对照组的临床资料,发现肺癌组 NLR 值明显高于对照组, NLR 可辅助诊断肺癌,灵敏度为 67.78%,特异度为 86.67%,联合肺癌特异性标志物或其他炎性指标可增加诊断灵敏度和特异性。Gang LH 等^[17]利用 456 例非小细胞肺癌患者的临床

资料,多因素分析发现 NLR 与纤维蛋白原是非小细胞肺癌患者独立因素,并将该两种因素联合制定出预后评分系统,帮助临床医生进行风险分层、预后预测和促进个体化治疗。

Pelin U 等^[18]通过分析 127 例接受手术的早期非小细胞肺癌患者的临床资料,结果显示术前与术后的 NLR 均有统计学意义,且术后 NLR 较术前显著降低,他们推测 NLR 可作为小细胞肺癌复发的预测标志物。王晓琦等^[19]收集了 133 例非小细胞肺癌患者的临床资料以及病理标本,分析发现外周血 NLR 不仅与非小细胞肺癌的病理类型、TMN 分期相关,且高 NLR 组($NLR > 3.99$)与较差的预后显著相关。

Wang J^[20]等研究了 1245 例接受了手术治疗的 I ~ III 期的非小细胞肺癌患者的临床资料,分析结果表明 NLR 与肿瘤组织学类型、肿瘤分级有统计学意义, NLR 是无复发生存期的较强的独立预测因素,因此 NLR 可作为预测 I ~ III 期非小细胞肺癌患者远处复发和死亡的生物标志物。而且 NLR 与病理分期相结合可以更好地预测 I ~ II 期非小细胞肺癌患者的预后。Tsukioka T 等^[21]回顾性分析了 69 例 III A 期的临床数据,他们发现 NLR 的升高可能是导致骨骼肌减少患者预后不良的原因。Zhao L 等^[22]研究了 201 例 III B 或 IV 期患者的临床资料,这些均接受了至少 4 周的纤维连接蛋白激活因子诱导的杀伤细胞治疗(RetroNectin-activated cytokine-induced killer, R-CIK)。发现高 NLR 组($NLR \geq 2.7$)的疾病进展、生存率明显低于低 NLR 组,认为 NLR 可以作为评估 R-CIK 治疗效果的指标。吴森林等^[23]通过分析 68 例行介入治疗的中晚期非小细胞肺癌患者的临床资料,发现高 NLR 组($NLR \geq 3.8$)的总生存时间、无进展生存时间均低于低 NLR 组($NLR < 3.8$),同时明确高 NLR 既是总生存时间、无进展生存时间的危险因素,也是影响总生存时间的独立危险因素。证实术前 NLR 可作为介入治疗中晚期非小细胞肺癌患者预后的预测指标。Liu ZL 等^[24]回顾性研究 325 例转移性非小细胞癌患者的相关数据,患者均接受铂双重化疗,结果显示高 NLR 组($NLR \geq 3.19$)的无进展生存期和总生存期明显低于低 NLR 组($NLR < 3.19$),多因素分析证实 NLR 与患者预后呈负相关。因此,可认为 NLR 是晚期非小细胞肺癌一线化疗患者的一种方便的预后生物标志物。Guo D 等^[25]也证实 NLR 可以预测一线含铂类化疗方案的化疗效果。Doi H 等^[26]收集 100 例非小细胞肺癌患者的临床资料,所有患者均已发生脑转移并接受了全脑放疗,结果表明低 NLR 组($NLR < 5.0$)的 1 年生存率明显高于高 NLR 组,通过多因素分析显示 NLR 是非小细胞癌脑转移患者的独立预后因素。

Cao DG 等^[27]分析了 14 篇有关 NLR 与单抗治疗 NSCLC 疗效相关的文献,总结出 NLR 可作为 NSCLC 单抗治疗的预后生物标志物。Soda H 等^[28]回顾性分析 22 例非小细胞肺癌患者的临床资料,所有患者均接受了 PD-1 单抗治疗,其中 15 例患者在之后接受了补救性化疗,结果显示对补救性化疗无反应患者的 NLR 明显高于其他患者,且在 4~6 周后患者的药物反应与 NLR 成相反关系,认为在单抗治疗期间 NLR 的动态变化与后续补救性化疗晚期效果有关。Svaton M 等^[29]收集了 120 例晚期非小细胞肺癌患者的临床资料,患者均接受单抗免疫治疗,发现 NLR 能预和评估预后,且对其他慢性炎症指标也有改善作用,比如绝对中性粒细胞数、血小板淋巴比值、C 反应蛋白等的升高与血红蛋白、白蛋白的降低预示着其不良预后。秦垠等^[30]回顾性分析了 177 例晚期非小细胞肺癌患者的临床资料,结果显示化疗前 NLR 水平与分期显著相关,NLR 是影响患者无进展生存期的独立危险因素,在接受化疗 2 周后,NLR 值下降的患者预后较不下降者预后要好。故此,化疗前 NLR 是晚期非小细胞肺癌患者无进展生存期的独立预后指标。徐朝娜等^[31]收集了 301 例 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌患者以及 348 例 EGFR 突变阴性的非小细胞肺癌患者的临床资料,发现 NLR 值在 EGFR 突变的远处转移的患者中明显增高,与突变阳性患者的 TMN 分期呈正相关,与其发生骨转移、脑转移以及肿瘤标志物之间有相关性。因此,NLR 在鉴别 EGFR 突变以及远处是否转移具有一定参考意义。

3 总结

外周血炎性指标是机体炎性及免疫反应的重要指标,其中 NLR 即能反应机体炎症反应情况,又在临床工作中也较易获得数据,通过分析比较外周血 NLR 值可以为肺癌患者预后提供依据,可以为临床一线医生在临床诊断、治疗方案选择以及治疗预后评估提供参考。

参考文献:

- [1]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J].CA-A Cancer Journal For Clinicians,2018,68(6):394-424.
- [2]陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [3]Ben-Neriah Y,Lasrey A,Aran D,et al.A variety of cancer-associated inflammatory reactions [A]//Special Issue:41st FEBS Congress, Molecular and Systems Biology for a Better Life[C].Ephesus,Turkey:FEBS Journal,2016.
- [4]高肇好,梁迪,靳晶,等.中性粒细胞在肺癌发展及预后中的作用[J].肿瘤,2017,37(8):889-894.

- [5]周映欣,郝吉庆.外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值评估小细胞肺癌患者预后的价值[J].中华疾病控制杂志,2017,21(8):827-834.
- [6]王洪玲,李琳,王键玮,等.中性粒细胞淋巴细胞比值与非小细胞肺癌预后关系的分析[J].河北医科大学学报,2018,39(4):391-395.
- [7]Suzuki R,Wei X,Pamela KA,et al.Prognostic Significance of Total Lymphocyte Count, Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Limited-stage Small-cell Lung Cancer[J].Clinical Lung Cancer,2019,20(2):117-123.
- [8]Suzuki R,Steven HL,Wei X,et al.Prognostic significance of pretreatment total lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in extensive-stage small-cell lung cancer [J].Radiotherapy And Oncology,2018,126(3):499-505.
- [9]Deng M,Ma X,Liang X,et al.Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer?[J].Oncotarget,2017,8(23):37200-37207.
- [10]Dan L,Yi H,Lei L,et al.High neutrophil-to-lymphocyte ratios confer poor prognoses in patients with small cell lung cancer [J].BMC Cancer,2017(17):882.
- [11]马楠,杜成,陈晓夏,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值预测小细胞肺癌预后的价值[J].现代肿瘤医学,2018,26(14):2188-2191.
- [12]Wen Q,Meng X,Xie P,et al.Evaluation of factors associated with platinum-sensitivity status and survival in limited-stage small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy [J].Oncotarget,2017,8(46):81405-81418.
- [13]Grieshober L,Graw S,Barnett MJ,et al.Methylation-derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lung Cancer Risk in Heavy Smokers [J].Cancer Prevention Research,2018,11(11):727-734.
- [14]Cem M,Burak GI,Semra P,et al.Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and correlation with PET-CT metabolic parameters in small cell lung cancer (SCLC)[J].International Journal of Clinical Oncology,2019,24(2):168-178.
- [15]Zheng YW,Wang LL,Zhao WC,et al.Risk factors for brain metastasis in patients with small cell lung cancer without prophylactic cranial irradiation [J].Strahlentherapie Und Onkologie,2018,194(12):1152-1162.
- [16]罗娟,余丹,王战豪,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值对肺癌和社区获得性肺炎诊断价值探讨[J].实用医院临床杂志,2018,15(5):32-35.
- [17]Gang LH,Kun G,Rui J,et al.Prognostic significance of the combination of preoperative fibrinogen and the neutrophil lymphocyte ratio in patients with non small cell lung cancer following surgical resection[J].Oncology letters,2019,17(2):1435-1444.
- [18]Pelín U,Burcu K,Ahmet D,et al.Immune Markers In Surgically Early Non-small Cell Lung Cancer Patients [J].Acta Medica Mediterranea,2019,35(1):65-69.
- [19]王晓琦,王秀问.肿瘤相关中性粒细胞及外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值与非小细胞肺癌患者预后的关系[D].山东大学,2018.

(下转第 44 页)

(上接第 37 页)

- [20] Wang J, Kalhor N, Hu JH, et al. Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Associated with Poor Survival in Patients with Stage I-III Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163397.
- [21] Tsukioka T, Izumi N, Mizuguchi N, et al. Positive correlation between sarcopenia and elevation of neutrophil/lymphocyte ratio in pathological stage IIIA (N2-positive) non-small cell lung cancer patients [J]. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018, 66(12): 716-722.
- [22] Zhao L, Li T, Yang Y, et al. Clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of prognosis of RetroNectin(R)-activated cytokine-induced killer cell therapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(4): 273-282.
- [23] 吴森林, 高斌. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与介入治疗中晚期非小细胞肺癌患者预后的相关性 [J]. *医学信息*, 2019, 32(3): 82-85.
- [24] Liu ZL, Zeng TT, Zhou XJ, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for chemotherapy in advanced lung cancer [J]. *International Journal of Biological Markers*, 2016, 31(4): E395-E401.
- [25] Guo D, Li MH, Chen DW, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor in advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy [J]. *Future Oncology*, 2019, 15(6): 625-635.
- [26] Doi H, Nakamatsu K, Anami S, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Survival After Whole-brain Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer [J]. *In Vivo*, 2019, 33(1): 195-201.
- [27] Cao DG, Xu HL, Xu XM, et al. A reliable and feasible way to predict the benefits of Nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a pooled analysis of 14 retrospective studies [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(11): e1507262.
- [28] Soda H, Ogawara D, Fukuda Y, et al. Dynamics of blood neutrophil-related indices during nivolumab treatment may be associated with response to salvage chemotherapy for non-small cell lung cancer: A hypothesis-generating study [J]. *Thoracic Cancer*, 2019, 10(2): 341-346.
- [29] Svaton M, Zemanova M, Skrickova J, et al. Chronic Inflammation as a Potential Predictive Factor of Nivolumab Therapy in Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Anticancer Research*, 2018, 38(12): 6771-6782.
- [30] 秦垠, 徐红. 治疗前后中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值 (LMR) 及血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 水平变化与晚期非小细胞肺癌患者预后及化疗疗效相关性研究 [D]. 苏州大学, 2017.
- [31] 徐朝娜, 任璞瑛, 黄晓颖, 等. 外周血淋巴细胞/单核细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值与 EGFR 突变肺癌及其转移的相关性研究 [J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(7): 120-125.

收稿日期: 2019-3-11; 修回日期: 2019-3-21

编辑/王朵梅