

中性粒细胞/淋巴细胞比值与消化系统肿瘤的临床研究进展

姚娟 师传帅 续薇

作者单位:130021 长春市,吉林大学第一医院检验科

通讯作者:续薇, E-mail: xuwei0210@sina.com

【摘要】 中性粒细胞/淋巴细胞比值,即全血细胞计数中性粒细胞数与淋巴细胞数的比值,是近年新发现的系统性免疫反应相关的标志物之一,可作为一系列肿瘤预后及复发的预测因子。本文就近年来中性粒细胞/淋巴细胞比值对于消化系统肿瘤相关的临床研究进展作一简要综述。

【关键词】 中性粒细胞/淋巴细胞比值;胃癌;原发性肝癌;胆囊癌;结直肠癌

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.014

在各类肿瘤的发展过程中,炎症因素发挥着至关重要的作用,与肿瘤的进展和转移有关,炎症微环境甚至已经被提出作为癌症的第七个影响因素^[1]。因此,炎症微环境中的炎症标志物可以预测各种癌症的预后^[2,3]。中性粒细胞能够显著改变肿瘤微环境,通过产生细胞因子和趋化因子,影响炎症细胞的募集和活化。此外,中性粒细胞分泌活性氧和蛋白酶等物质,在调节肿瘤细胞增殖和转移方面具有特定的作用^[4]。淋巴细胞在肿瘤免疫监视中起着重要作用,其可抑制肿瘤的浸润^[5]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)增大说明中性粒细胞相关炎症反应增加及淋巴细胞介导的抗肿瘤反应减少,这可能减少依赖淋巴细胞的抗肿瘤细胞免疫效应,导致肿瘤恶化、转移和不利的患者结局^[6,7]。

1 NLR与胃癌

胃癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一。我国作为三大胃癌高发区之一,每年胃癌新发病例约40万例,占世界总发病例数的42%,且死亡率呈上升趋势^[8]。NLR增高能否作为胃癌预后的一个独立预测因素尚存在争议。Hsu等^[9]对1030例已行胃大部或全部切除术的胃癌患者进行回顾性研究,按照术前NLR分为NLR>3.44和NLR<3.44两组,平均随访时间为30个月,结果表明高NLR组与低NLR组比较,3年、5年总体生存率显著降低(分别为55.1%vs71.0%、47.2%vs64.1%, $P<0.001$)。其多变量分析结果显示,NLR可作为胃癌预后的独立预测因素。Lee等^[10]对174例采用FOLFOX方案化疗的晚期胃癌患者进行回顾性研究,在化疗前和第一个化疗周期结束后的全血细胞计数中计算NLR,提示化疗前NLR可作为预测FOLFOX方案化疗患者总体生存期的独立

预后因素,也可作为预测晚期胃癌患者结局的早期标志物。Shimada等^[11]回顾性分析1028例胃癌患者资料,其中I期、II期、III期、IV期患者分别为584例、132例、153例和159例,多变量分析结果发现,调整肿瘤分期后,高NLR($NLR\geq 4$)仍是降低患者无病生存率的独立危险因素。然而,Wang等^[12]研究发现NLR对于三期胃癌患者预后不具有独立预测价值。其回顾性分析324例三期胃癌并接受胃切除术和D2淋巴结切除术患者的医疗记录,将患者分为 $NLR\geq 5$ 和 $NLR<5$ 两组,采用Cox比例风险模型分析,两组无病生存率差异无统计学意义($HR=1.760, 95\%CI:0.882-3.512, P=0.109$),且两组总生存期差异无统计学意义($HR=1.866, 95\%CI:0.901-3.866, P=0.093$)。虽然大量的研究^[13-16]已经表明NLR对于胃癌患者的总体生存期和无病生存率的预测作用,但是高NLR的临界值定义尚未标准化,且研究中纳入不同疾病阶段的患者和接受手术或非手术治疗的患者,导致研究间的异质性,尚需进一步完善。

2 NLR与肝癌

肝癌是临床常见的恶性肿瘤,占2011年中国恶性肿瘤发病率的第4位、死亡率的第2位^[17],分别占2012年全球和中国恶性肿瘤发病总数的5.6%和12.9%^[18],近年来NLR与肝癌相关性的研究也层出不穷。Oh等^[19]回顾性分析318例肝癌患者发现高NLR组($NLR>2.3$)明显低于低NLR组($NLR\leq 2.3$)平均生存时间短(7.9vs32.5个月, $P<0.001$);NLR与Child-Pugh分级和UICC分期呈正相关(分别为 $r=0.306, P<0.001$; $r=0.358, P<0.001$)。其多因素分析表明,NLR可作为预测肝细胞癌结局的独立因素。Yoshizumi等^[20]对104例行

活体肝移植术复发的终末期肝癌患者进行分析, 研究发现 $NLR \geq 4$ 可作为活体肝移植术后肿瘤复发的独立危险因素, 因此可以为肝癌患者是否进行活体肝移植提供理论依据。

肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC) 作为一个极具前途的治疗方式, 已经先后在亚洲 (包括日本等) 及其他地区开展^[21,22], 但尚未建立其充分的预测和预后指标。为此, Terashima 等^[23] 回顾性分析了 266 例行 HAIC 的晚期肝癌患者, 统计患者 HAIC 前及 HAIC 后第四周的 NLR 值, 并按 HAIC 前 NLR 值分为 $NLR \geq 2.87$ 和 $NLR < 2.87$ 两组, 结果发现, 高 NLR 组明显较低 NLR 组患者的无进展生存期短 (3.2vs5.6 个月, $P < 0.01$); 高 NLR 组患者的总体生存期明显较低 NLR 组患者短 (8.0vs20.7 个月, $P < 0.01$)。上述研究提示, 高 NLR 与晚期肝癌患者的一般情况及晚期肿瘤进展密切相关。因此, NLR 可以作为晚期肝癌患者的预测和预后评估指标, 亦可用于为晚期肝癌患者确定治疗策略或临床化疗方案提供依据。

3 NLR 与胆囊癌

胆囊癌是胆道系统比较常见的恶性肿瘤之一, 我国胆道恶性肿瘤平均死亡率为 0.45/10 万, 消化道恶性肿瘤的第 6 位^[24]。NLR 能否作为胆囊癌预后不良的独立因素, 目前相关文献较少, 尚存在争议。Zhang 等^[25] 研究发现胆囊癌术前 NLR 与患者预后密切相关, 可用于胆囊癌患者预后的评价, 将 247 例手术治疗后的胆囊癌患者, 按照术前 NLR 大小分为两组, 即 $NLR \geq 1.94$ 组和 $NLR < 1.94$ 组, 研究结果显示 NLR 是评估胆囊癌患者预后的独立因素。然而, Wu 等^[26] 研究发现, 在胆囊癌根治术后患者的预后评估价值方面, 格拉斯哥预后评分优于 NLR, 格拉斯哥预后评分与肿瘤进展相关, 也是预后不良的独立预测标志物, 但该研究并未强调 NLR 能否作为胆囊癌预后不良的独立标志物。

4 NLR 与结直肠癌

结直肠癌在恶性肿瘤发病和死亡构成中分别占 10.56% 和 7.80%, 居第 3 位和第 5 位, 发病率和死亡率均为男性高于女性, 性别比为 1.17:1, 结直肠癌发病率和死亡率均呈平稳上升趋势^[27]。Ying 等^[28] 回顾性分析 205 例结直肠癌患者, 术前高 NLR ($NLR \geq 3.12$) 可作为结直肠癌患者预后的独立标志物, 也可用于预测外科手术切除的结直肠癌患者的结局。Galizia 等^[29] 将 503 例结肠癌患者分为术前 $NLR \geq 2.36$ 和 $NLR < 2.36$ 两组, 发现术前 NLR 可预测早期结肠癌的复发, 高 NLR 是 Dukes B 期结肠癌预后不良的独立预测因素。然而, Mori 等^[30] 回顾性分析 157 例 I~III 期结直肠癌手术后的患者, 结果提示高 NLR 与低无病生存期显著相关, 但不是结直肠癌术后复发的独立预测标志物。Shibutani 等^[31] 首次提出了术后 NLR 也是结直肠癌患者不良预后的独立预测因素。Tohme 等^[32] 回顾性分析 104 例不能手术切除而行放射栓塞

治疗的转移性结直肠癌患者资料, 结果分析提示, 高 NLR ($NLR \geq 5$) 可作为增加死亡风险的独立相关因素。Giakoustidis 等^[33] 回顾性分析 169 例肝癌切除术后续直肠癌转移的患者, 提示 NLR 可用于预测肝切除术后患者的复发和结直肠癌转移, 以及作为总生存期的独立预测标志物。

综上所述, NLR 作为系统性炎症反应的标志物之一, 可通过血常规数据计算得来, 不需要任何额外的支出, 与传统的肿瘤标志物如血清 CEA、CA19-9、CA72-4 相比, 是一个成本更低且更方便的生物学标志物。为促进 NLR 在临床实践中的应用, 以及验证 NLR 在消化道肿瘤中预测预后的价值, 未来需要标准化高 NLR 临界值以及需要大样本多中心前瞻性随机研究来为临床提供更为充足的理论依据。

5 参考文献

- Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, 454: 436-444.
- Qian BZ, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*, 2011, 475: 222-225.
- Tan W, Zhang W, Strasner A, et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling. *Nature*, 2011, 470: 548-553.
- Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res*, 2011, 71: 2411-2416.
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity*, 2004, 21: 137-148.
- Wu T, Li Y, Lu J, et al. Increased MMP-21 expression is associated with poor overall survival of patients with gastric cancer. *Med Oncol*, 2013, 30: 323.
- Dumitru CA, Lang S, Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression. *Semin Cancer Oncol*, 2013, 23: 141-148.
- 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志*, 2014, 34: 408-415.
- Hsu JT, Liao CK, Le PH, et al. Prognostic Value of the Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Resectable Gastric Cancer. *Medicine Baitimore*, 2015, 94: e1589.
- Lee S, Oh SY, Kim SH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer*, 2013, 13: 350.
- Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2010, 13: 170-176.
- Wang DS, Ren C, Qiu MZ, et al. Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with

stage III gastric cancer. *Tumor Biol*, 2012, 33: 749–756.

13 Cho IR, Park JC, Park CH, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2014, 17: 703–710.

14 Zhang X, Zhang W, Feng LJ. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with gastric cancer; a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, 9: e111906.

15 Graziosi L, Marino E, De Angelis V, et al. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *Am J Surg*, 2015, 209: 333–337.

16 Ishizuka M, Oyama Y, Abe A, et al. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients undergoing surgery for gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2014, 110: 935–941.

17 Chen WQ, Zheng RS, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2011. *China Cancer*, 2015, 241: 1–10.

18 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136: E359–E386.

19 Oh BS, Jang JW, Kwon JH, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2013, 13: 78.

20 Yoshizumi T, Ikegami T, Yoshiya S, et al. Impact of tumor size, number of tumors and neutrophil-to-lymphocyte ratio in liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 2013, 43: 709–716.

21 Terashima T, Yamashita T, Arai K, et al. Feasibility and efficacy of hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib. *Hepatol Res*, 2014, 44: 1179–1185.

22 Song DS, Song MJ, Bae SH, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*, 2015, 50: 445–454.

23 Terashima T, Yamashita T, Iida N, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *Hepatol Res*, 2015, 45: 949–959.

24 石景森. 原发性胆囊癌的流行病学研究. *肝胆胰外科杂志*, 2003, 15: 1–3.

25 Zhang Y, Jiang C, Li J, et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with gallbladder carcinoma. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17: 810–818.

26 Wu XS, Shi LB, Li ML, et al. Evaluation of two inflammation-based prognostic scores in patients with resectable gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21: 449–457.

27 陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003–2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析. *中国肿瘤*, 2012, 21: 179–182.

28 Ying HQ, Deng QW, He BS, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol*, 2014, 31: 305.

29 Galizia G, Lieto E, Zamboli A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. *Surgery*, 2015, 158: 112–120.

30 Mori K, Toiyama Y, Saigusa S, et al. Systemic Analysis of Predictive Biomarkers for Recurrence in Colorectal Cancer Patients Treated with Curative Surgery. *Dig Dis Sci*, 2015, 60: 2477–2487.

31 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. The prognostic significance of a postoperative systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 194.

32 Tohme S, Sukato D, Chalhoub D, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a simple and novel biomarker for prediction of survival after radioembolization for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22: 1701–1707.

33 Giakoustidis A, Neofytou K, Khan AZ. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts pattern of recurrence in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastasis and thus the overall survival. *J Surg Oncol*, 2015, 111: 445–450.

(收稿日期: 2016-01-25)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 34 页)

9 杨云生, 闵敏. 抗生素相关性腹泻诊断与治疗. *中国实用内科杂志*, 2011, 31: 478–480.

10 崔国辉, 梁陶, 林湛, 等. 61 例抗生素相关性腹泻患者失调菌群耐药性分析. *检验医学与临床*, 2011, 8: 1935–1936, 1938.

11 刘艳红. 抗菌药物治疗呼吸内科患者 33 例相关性腹泻的临床体会. *中国实用医药*, 2013, 8: 14–15.

12 董伟毅, 俞萍, 周颖, 等. 美常安治疗抗生素相关性腹泻的临床观察. *中国医药指南*, 2013, 11: 634–635.

(收稿日期: 2016-01-30)

(本文编辑: 李霖)