

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103091

· 论著 ·

# 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值以及血小板与淋巴细胞比值评估声门型喉癌患者预后的价值

王川, 刘盼, 神平, 李红权, 张伟强, 仝悦, 刘稳

(徐州医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏徐州 221000)

**摘要:** **目的** 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)与声门型喉鳞状细胞癌患者预后的关系。**方法** 收集115例有明确病理诊断的声门型喉鳞状细胞癌患者的临床病理及随访资料,通过建立受试者工作特征曲线(ROC曲线),确定术前外周血NLR及PLR预测术后生存的最佳截点,以此将患者分为低NLR和高NLR组以及低PLR和高PLR组,分析NLR及PLR与患者的临床病理特征之间的关系,并通过单因素及多因素分析评估术前外周血NLR及PLR对患者术后生存的影响。**结果** 115例患者中获得随访107例,失访8例,随访率为93.0%。随访患者中27例死于喉鳞状细胞癌,80例生存。根据ROC曲线计算出PLR、NLR的临界值分别为139.79和2.83。107例声门型喉鳞状细胞癌患者的5年生存率为74.8%,其中低PLR组患者的5年生存率为82.7%;高PLR组患者的5年生存率为56.3%,差异具有统计学意义( $P=0.004$ )。低NLR组患者的5年生存率为81.8%;高NLR组患者的5年生存率为56.7%,差异具有统计学意义( $P=0.003$ )。单因素分析显示,声门型喉鳞状细胞癌患者的预后与患者的T分期、有无淋巴结转移、NLR水平和PLR水平有关( $P$ 均 $<0.05$ )。多因素分析显示,PLR水平以及NLR水平为影响声门型喉鳞状细胞癌患者预后的独立因素( $P$ 均 $<0.05$ )。**结论** PLR和NLR可能是影响声门型喉鳞状细胞癌患者预后的独立因素。

**关键词:** 喉鳞状细胞癌;声门型;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;预后  
**中图分类号:** R739.65

## Prognostic values of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glottic laryngeal squamous cell carcinomas

WANG Chuan, LIU Pan, SHEN Ping, LI Hongquan, ZHANG Weiqiang, TONG Yue, LIU Wen

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationships between the peripheral blood neutrophils-to-lymphocytes ratio (NLR) and platelet-to-lymphocytes ratio (PLR) and the prognosis of patients with glottic squamous cell carcinoma (GSCC). **Methods** Clinicopathological and follow-up data of 115 patients with GSCC were collected and reviewed. The best cut-off points of preoperative peripheral blood NLR and PLR for predicting postoperative survival were determined by establishing the receiver working characteristic curve (ROC curve). The patients were divided into low NLR and high NLR groups, low PLR and high PLR groups. The relationships between NLR, PLR and the clinicopathological characteristics of the patients were analyzed. The predictive effects of preoperative peripheral blood NLR and PLR on postoperative survival were evaluated by univariate and multivariate analyses. **Results** Of all the 115 patients, 107 were followed up with a follow-up rate of 93.0%. Out of the 107 patients, 27 died of laryngeal squamous cell carcinoma and 80 survived. According to the ROC curve, the critical values of PLR and NLR were 139.79 and 2.83 respectively. The total 5-year survival rate of the 107 patients was 74.8%. The 5-year survival rate of patients with low PLR was 82.7%, whereas that with high PLR was 56.3%, the difference was statistically significant ( $P=0.004$ ). The 5-year survival rate of patients

基金项目:江苏省科研与实践创新计划(SJCX20\_0930)。

第一作者简介:王川,男,硕士研究生。

通信作者:刘稳,Email:liuwen1972@163.com

with low NLR was 81.8%, while that with high NLR was 56.7%, and the difference was statistically significant ( $P = 0.003$ ). Univariate analysis showed that the prognosis of GSCC patients was related to T stage, lymph node metastasis, NLR level and PLR level (all  $P < 0.05$ ). Multivariate analysis revealed that the PLR and NLR were independent factors affecting the prognosis of GSCC patients (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** PLR and NLR may be independent factors affecting the prognosis of GSCC patients.

**Keywords:** Laryngeal squamous cell carcinoma; Glottic type; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio; Prognosis

喉癌是头颈部最常见的癌症之一,占全身恶性肿瘤的1%~5%,其中96%~98%为鳞状细胞癌<sup>[1]</sup>。每年大约有65万新病例和35万癌症死亡是由这种疾病引起的<sup>[2]</sup>。在2015年<sup>[3]</sup>中国新增病例26300例,死亡14500例。在各种类型喉癌中,声门型喉癌最常见,发病率远高于声门上型、声门下型及跨声门型喉癌。近年来,研究表明相关炎症指标可能与肿瘤的局部形成、生长、复发和预后有关,其中,外周血中性粒细胞(neutrophils-to-lymphocytes ratio, NLR)以及血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocytes ratio, PLR)可以综合反映肿瘤患者体内炎症和免疫状态,已然成为肺癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌、肾癌等多种肿瘤的独立预后因素之一。但是NLR和PLR对于喉癌患者预后的相关分析研究较少,本研究对我院声门型喉癌患者的术前相关血液学指标以及临床病理因素进行回顾性分析,并结合患者的随访资料,来研究NLR和PLR与声门型喉癌患者预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2012年1月1日—2015年1月1日就诊于徐州医科大学附属医院的声门型喉癌患者115例,因收集的女性患者为个位数,为了排除干扰因素,所以纳入时排除了女性患者。病理诊断均明确为鳞状细胞癌,且入院前未经治疗。所有患者既往无肿瘤病史,无放疗化疗病史,无自身免疫疾病史,均未曾输过血、在过去的2个月里无活动性出血、无弥漫性血管内凝血、无肝素治疗史、无甲状腺功能亢进或减退、无严重感染史。最终失访8例,纳入分析的107例患者均为男性,年龄( $53.29 \pm 15.31$ )岁。

### 1.2 信息采集

通过医院病例系统收集患者资料,包括年龄、T分期、有无淋巴结转移、组织学分化程度。收集患者入院血常规指标,包括中性粒细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数,计算PLR和NLR。

### 1.3 随访情况

以首次治疗作为观察点,对治疗后出院的患者采用门诊复诊、电话等方式每3个月至半年随访1次,末次随访时期为2020年1月1日。生存时间为入院日期至死亡日期或至随访结束。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。绘制NLR、PLR的ROC曲线,确定最佳临界值。进行分析NLR和PLR与患者临床病理因素(年龄、分化程度、T分期及有无转移等)的关系,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。采用Kaplan-Meier法或者计算生存率,Log rank检验比较不同组间的差异,采用多因素Cox模型分析预后的独立影响因素。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 PLR和NLR最佳临界值的确定

对随访的患者绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行分析:对于PLR,曲线下面积值为0.817,具有准确性(图1a)。尤登指数=敏感性+特异性-1,该指数的最大值即为最佳临界值,本试验最佳临界值为139.79,将患者分为高PLR组( $PLR \geq 139.79$ )与低PLR组( $PLR < 139.79$ );对于NLR,曲线下面积值为0.735,具有准确性(图1b),最佳临界值为2.83,将患者分为高NLR组( $NLR \geq 2.83$ )与低NLR组( $NLR < 2.83$ )。结果显示高PLR组32例(30.0%);高NLR组30例(28.0%)。

### 2.2 不同PLR和NLR组临床病理因素的比较

对于不同PLR组和NLR组患者的年龄、分化程度、有无淋巴结转移、T分期进行比较,结果显示:高PLR组和低PLR组患者的病理分化程度、有无淋巴结转移、T分期的差异具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ,表1);高NLR组和低NLR组患者的病理分化程度、有无淋巴结转移、T分期的差异具有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ,表1)。

### 2.3 声门型喉癌患者术后5年生存率的单因素分析

本研究115例患者中,完成随访107例,失访8例,随访率为93.0%。采用Kaplan-Meier生存分

析比较不同组间的生存率,以患者死亡或者随访结束作为终点事件,进行单因素分析得出有无淋巴结

转移、T 分期、PLR 水平以及 NLR 水平与喉癌术后 5 年生存率有关。具体结果见表 2、图 2。

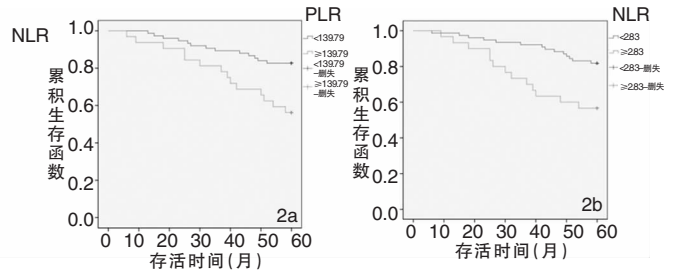
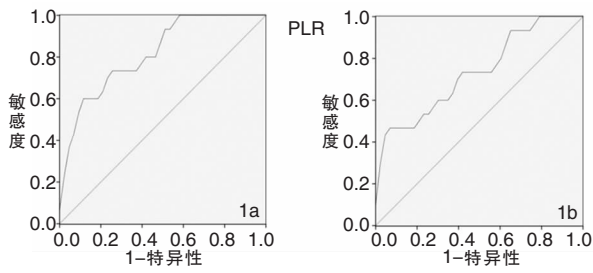


图 1 ROC 曲线图 1a:PLR 组; 1b:NLR 组 图 2 生存曲线图 2a:低 PLR 组与高 PLR 组; 2b:低 NLR 组与高 NLR 组

表 1 不同 NLR 和 PLR 分组声门型喉癌患者临床病理因素比较 (例,%)

因素	低 PLR 组		高 PLR 组		$\chi^2$	P	低 NLR 组		高 NLR 组		$\chi^2$	P
	例数	百分比	例数	百分比			例数	百分比	例数	百分比		
年龄(岁)												
<60	40	53.3	16	50.0	0.100	0.752	44	57.1	12	40.0	2.543	0.111
≥60	35	46.7	16	50.0			33	42.9	18	60.0		
分化程度												
高	47	62.7	13	40.6	6.414	0.035	47	61.0	13	43.3	8.940	0.009
中	26	34.7	15	46.9			29	37.7	12	40.0		
低	2	2.6	4	12.5			1	1.3	5	16.7		
有无转移												
有	11	14.7	12	37.5	6.930	0.008	12	15.6	11	36.7	5.686	0.017
无	64	85.3	20	62.5			65	84.4	19	63.3		
T 分期												
T1	21	28.0	5	15.6	9.490	0.022	21	27.3	5	16.6	9.950	0.017
T2	30	40.0	7	21.9			31	40.3	6	20.0		
T3	18	24.0	12	37.5			19	24.6	11	36.7		
T4	6	8.0	8	25.0			6	7.8	8	26.7		

表 2 声门型喉癌患者临床病理因素与预后的关系 (例,%)

因素	生存例数	总例数	5 年生存率	P
年龄(岁)				
<60	42	56	75.0	0.994
≥60	38	51	74.5	
分化程度				
高	46	60	76.7	0.660
中	29	41	70.7	
低	5	6	83.3	
有无转移				
有	11	23	47.8	0.001
无	69	84	82.1	
T 分期				
T1	24	26	92.3	0.000
T2	32	37	86.5	
T3	19	30	63.3	
T4	5	14	35.7	
PLR 水平				
低	62	75	82.7	0.004
高	18	32	56.3	
NLR 水平				
低	63	77	81.8	0.003
高	17	30	56.7	

表3 影响声门型喉癌患者预后的 Cox 多因素回归分析

因素	$\beta$	标准误	Wald	HR(95% CI)	P
T 分期	1.407	0.432	10.614	4.085(1.752~9.525)	0.001
PLR 水平	1.143	0.396	8.321	3.135(1.442~6.814)	0.004
NLR 水平	1.033	0.406	6.473	2.809(1.268~6.223)	0.011
有无转移	0.090	0.467	0.037	1.094(0.438~2.732)	0.848

## 2.4 声门型喉癌患者术后5年生存率的多因素分析

对影响喉鳞状细胞癌患者预后的变量进行 Cox 多因素回归分析,结果显示,T 分期、PLR 水平以及 NLR 水平为影响喉鳞状细胞癌患者预后的独立因素( $P$ 均 $<0.05$ ),见表3。

## 3 讨论

慢性炎症反应是许多癌症的病因,如乙型及丙型肝炎和肝癌、幽门螺杆菌和胃癌、炎症性肠病和结直肠癌、HPV 和子宫颈癌以及许多其他的癌症<sup>[4-7]</sup>。有相关证据表明<sup>[8]</sup>,肿瘤相关的全身炎症反应在肿瘤的生长和转移中也起着至关重要的作用。尽管炎症和肿瘤之间的关系已经被许多研究证实,但是其机制尚未完全阐述。炎症性微环境通过多种机制诱导毒性应激,这些毒性应激反应可导致细胞核和线粒体 DNA 死亡损伤,尤其是后者会引起 NLRP3 炎性体的激活,从而诱导促肿瘤的 IL-1b 和 IL-18 等表达<sup>[9]</sup>。另外肿瘤微环境中各种炎性细胞因子已成为癌症治疗的靶点,针对这些靶点通过抗体介导的中和作用,进行化学治疗具有更少的毒性<sup>[6]</sup>。

NLR 和 PLR 是炎症指标的简单且有效的测量指标,它反映了患者的炎症和免疫状态。李坚等<sup>[10]</sup>认为 NLR 升高与肿瘤负荷有关,当瘤荷超过一定程度,肿瘤细胞迅速生长导致抗原提呈细胞无法识别提呈肿瘤抗原,导致肿瘤细胞呈对数生长,得出 NLR 升高是肝癌复发及预后的独立危险因素之一。Pavan 等<sup>[11]</sup>得出非小细胞肺癌患者治疗前 NLR 和 PLR 升高与较低的生存率相关,并独立于其他预后因素。Dell' Aquila 等<sup>[12]</sup>发现高 NLR 的结直肠癌患者的预后更差。Sharma 等<sup>[13]</sup>认为血小板可以介导各种肿瘤细胞生长、传播和血管生成和肿瘤细胞的接触及血小板和肿瘤细胞的接触协同激活肿瘤细胞中的 TGF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 途径,导致肿瘤细胞转移能力增强,并且淋巴细胞的减少,形成了适合癌细胞增殖及转移的环境。NLR 和 PLR 升高常伴有血中白细胞介素 17 水平上升及肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)增加<sup>[14]</sup>,而 TAM 与肿

瘤血管生成和浸润生长有关。

慢性肥厚性喉炎、人乳头状瘤病毒、喉咽反流等炎症因素与喉癌发生发展的关系已经逐渐得到证实,但是炎症因素与喉癌的预后研究较少,赵国峰等<sup>[15]</sup>研究了 NLR 与喉鳞状细胞癌预后关系,并计算出 NLR 的最佳临界值为 2.85。在本研究中我们总结了 107 例声门型喉癌患者的临床和随访资料,除已经公认的喉癌预后相关因素外,如分化程度、有无淋巴结转移、T 分期等,还发现 NLR 和 PLR 也是影响喉癌患者预后的因素。本研究使用 ROC 曲线分析确定了 NLR 及 PLR 的最佳临界值,分别为 2.83 和 139.79,我们发现:术前低 PLR 喉癌患者的 5 年生存率为 82.7%,术前高 PLR 喉癌患者的 5 年生存率为 56.3%;术前低 NLR 喉癌患者的 5 年生存率为 81.8%,术前高 NLR 喉癌患者的 5 年生存率为 56.7%,说明 NLR 与 PLR 与声门型喉癌的预后有关。多重 Cox 比例风险回归分析显示,NLR $\geq 2.83$  以及 PLR $\geq 139.79$  是预测声门型喉癌患者预后的独立因素。本研究表明,术前 NLR 以及 PLR 可以作为预测声门型喉癌患者的预后指标之一,并且这些炎症指标简单易得,结合 TNM 分期以及术后病理结果,更有助于临床医生制定更加合适的诊疗决策。但是目前关于 PLR、NLR 与喉鳞状细胞癌预后的研究较少,对于 PLR、NLR 最佳临界值的确定还不一致,如能进行多中心大样本研究则更有意义。

## 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Farhadieh RD, Rees CG, Yang JL, et al. Radiotherapy in larynx squamous cell carcinoma is not associated with an increased diagnosis of second primary tumours[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009, 21(4): 315-319.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] Ray K. Liver cancer: A complex interplay between inflammation and immunity in liver cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1): 3.
- [5] Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, et al. Risk factors and inci-

- dence of gastric cancer after detection of helicobacter pylori infection; a large Cohort study[J]. *Gastroenterology*,2020,158(3):527-536.
- [6] Dmitrieva-Posocco O, Dzutsev A, Posocco DF, et al. Cell-type-specific responses to interleukin-1 control microbial invasion and tumor-elicited inflammation in colorectal cancer[J]. *Immunity*,2019,50(1):166-180.
- [7] Chen J, Deng Y, Ao L, et al. The high-risk HPV oncogene E7 upregulates miR-182 expression through the TGF- $\beta$ /Smad pathway in cervical cancer[J]. *Cancer Lett*,2019,460:75-85.
- [8] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. *Immunity*,2019,51(1):27-41.
- [9] Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*,2018,560(7717):198-203.
- [10] 李坚, 潘海燕, 蔡潮农, 等. 术前外周血中性/淋巴细胞比值对肝癌患者预后的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*,2012,33(3):394-397.
- [11] Pavan A, Calvetti L, Dal Maso A, et al. Peripheral blood markers identify risk of immune-related toxicity in advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*,2019,24(8):1128-1136.
- [12] Dell'Aquila E, Cremolini C, Zeppola T, et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer; a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO[J]. *Ann Oncol*,2018,29(4):924-930.
- [13] Sharma D, Brummel-Ziedins KE, Bouchard BA, et al. Platelets in tumor progression: a host factor that offers multiple potential targets in the treatment of cancer[J]. *J Cell Physiol*,2014,229(8):1005-1015.
- [14] Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment [J]. *J Hepatol*,2013,58(1):58-64.
- [15] 赵国锋, 胡艳红, 刘汝利, 等. 术前中性粒细胞淋巴细胞比值对喉癌预后评估的临床意义[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2016,51(2):112-116.

(收稿日期:2020-07-17)

**本文引用格式:**王川,刘盼,神平,等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值以及血小板与淋巴细胞比值评估声门型喉癌患者预后的价值[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2021,27(3):300-304. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103091

**Cite this article as:** WANG Chuan, LIU Pan, SHEN Ping, et al. Prognostic values of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glottic laryngeal squamous cell carcinomas[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(3):300-304. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103091