

PLR、NLR在非小细胞性肺癌中的研究现状

米洵宇¹, 向明钧¹, 向志^{2*}

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第四临床医学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2023年11月18日; 录用日期: 2023年12月12日; 发布日期: 2023年12月18日

摘要

肺癌在中国是致命性最高的恶性肿瘤之一, 根据2015年中国癌症中心的数据, 非小细胞性肺癌(NSCLC)占其中的85%。传统的诊断方式, 如病理活检和PET-CT, 虽然精确但不便于重复使用, 且费用较高。近年来, 炎症被认为是肿瘤发展的一个关键标志。特定的炎症指数, 如中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR), 已成为研究焦点。这些指标来自常规血常规, 不仅费用低廉, 而且方便多次测量。本文对NLR和PLR在NSCLC的诊断、分期和预后中的研究现状进行综述, 可以为NSCLC的诊疗提供新的视角。

关键词

非小细胞性肺癌, 炎症指标, 诊断, 预后

The Current State of Research on PLR and NLR in Non-Small Cell Lung Cancer

Xunyu Mi¹, Mingjun Xiang¹, Zhi Xiang^{2*}

¹Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

²The Fourth Clinical College, Jishou University, Huaihua Hunan

Received: Nov. 18th, 2023; accepted: Dec. 12th, 2023; published: Dec. 18th, 2023

Abstract

Lung cancer is one of the most lethal malignancies in China, and according to data from the Chinese Cancer Center in 2015, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 85% of these cases. Traditional diagnostic methods such as pathological biopsy and PET-CT, although accurate, are

*通讯作者。

文章引用: 米洵宇, 向明钧, 向志. PLR、NLR 在非小细胞性肺癌中的研究现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19225-19229. DOI: 10.12677/acm.2023.13122706

inconvenient for repeated use and carry a high cost. In recent years, inflammation has been recognized as a key indicator of tumor development. Specific inflammatory indices, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), have become a focus of research. These indices, derived from routine blood counts, are not only cost-effective but also convenient for frequent testing. This article provides a review of the current research status of NLR and PLR in the diagnosis, staging, and prognosis of NSCLC, offering a new perspective for the diagnosis and treatment of NSCLC.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Inflammatory Markers, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2015年中国肺癌新诊断病例总数约为78.7万例[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌的85%，我国肺癌患者的5年生存率仅为19.7%。研究表明癌症的第七个标志是炎症[2]，肿瘤发生和癌变的过程中都有炎症的身影。中性粒细胞被细胞因子和趋化因子吸引到肿瘤微环境中，由此中性粒细胞极化为促肿瘤亚型以促进肿瘤生长、转移、血管生成并诱导免疫抑制[3]。而淋巴细胞是介导对癌细胞免疫反应的重要成分，CD8⁺ T细胞通过杀死细胞毒细胞和产生细胞因子来抑制肿瘤生长[4] [5]，同时有研究表明，癌细胞可诱导血小板活化，活化的血小板促进癌细胞增殖、血管生成和转移，并保护肿瘤细胞免于凋亡[6]。综上所述中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)反映了机体的系统性的炎症水平及整体性的免疫状态，在多种疾病的早期诊断、预后中有重要意义，现就外周血NLR、PLR在肺癌，尤其是非小细胞肺癌的诊断及预后的研究现状进行综述。

2. PLR和NLR在非小细胞性肺癌诊断中的关系

中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)是系统炎症和常规临床实验室检测的可用标志物，每当中性粒细胞增加或淋巴细胞减少时，机体免疫平衡被打破，由此可见NLR和PLR是反映个体免疫状态的新型复合炎症标志物[7] [8] [9] [10] [11]，XU [12]等人在分析了171名非小细胞性肺癌患者和105名健康参与者，结果显示，NLR和PLR提高了NSCLC的诊断率尤其是III期和IV期，其曲线下面积值(0.752和0.759)分别高于I和II期NSCLC。并且随着T分期的增加，PLR可能是T分期的潜在独立预测标志($P < 0.05$)，NLR显示出与N分期相关的增加(除了N3期)，并被确定为N分期的标志($P < 0.0001$)。这与张国强[13]在其研究中依据Spearman相关性分析结果显示，PLR与TNM分期呈正相关结论相似。2020年Rimini等人[14]的研究团队对3810名健康人群进行长达10年的随访追中，得出当 $NLR \geq 1.5$ 、 $PLR \geq 110.6$ 时均与癌症发生率呈正相关，经过调整协变量后仍然是癌症发生率的独立预测因子。李四香[14]等人对1227例确诊为肺癌的患者中进行回顾性研究，发现在鳞状细胞癌中的患者，中性粒细胞-淋巴细胞比值及血小板-淋巴细胞比值高于其他病理类型患者，并且在晚期肺癌患者中，这两个比值也显著高于早期患者。同时国内学者王虹[15]在其研究中提出外周血NLR在肺鳞癌的早期诊断中具有较高的特异度及灵敏度，NLR单独诊断时，临界值为2.75，灵敏度为0.79，特异度为0.85，而当NLR联合SCC时诊断肺鳞癌时，灵敏度为0.87，特异度为0.85提示二者联合检测有助于为肺鳞癌早期

筛查提供更多选择。张诤[16]等回顾性分析了 100 例 NSCLC 患者和 100 例 CAP 患者, 分别作为研究组和对照组, 回归曲线分析得出在鉴别 CAP (社区获得性肺炎)和 NSCLC 中, 外周血 NLR、PLR 的 AUC 值分别为 0.806、0.783, 提示炎症指标在肺癌的鉴别诊断中均具有一定的辅助价值, 并指出若能采用多种指标联合检测可能可大幅度提高诊断效率。而在 Zhu [17]等人的研究中, 他们对 210 例肺癌患者和 261 例健康体检者的 NLR、PLR 水平进行了分析, 结果显示, NLR 的 ROC 曲线下的面积(AUC)为 0.684, PLR 为 0.623, 二者结合时, AUC 增加到 0.691。

3. PLR 和 NLR 在非小细胞性肺癌中的预后关系

非小细胞肺癌是全球最常被诊断的癌症, 也是所有其他癌症中死亡率最高的一种恶性肿瘤[18]。随着科学技术的发展, 尽管肺癌的治疗方式已经不仅仅局限在手术和放疗之中, 分子、免疫以及靶向治疗在非小细胞性肺癌的治疗中取得了不错的成绩, 但手术仍然是早期非小细胞肺癌患者的首选治疗方法, 可即使在肺癌根治性切除后, NSCLC 的 5 年总生存率(OS)仍在 15%~35.9%之间[19]。那么准确的预后评估对于治疗方案和随访策略就显得非常重要, 因此急需一种工具, 可以用来评估不同治疗方式的疗效, 而炎症反应理论参与各种恶性实体肿瘤的发生发展已被广泛研究, 并成为一种有前景的预后指标。

在手术治疗方面, 一项荟萃分析[20]在对 20 项 NLR 研究和 13,915 例肺癌病例, 以及 15 项 PLR 研究和 7484 例肺癌病例中分析中得出, 高 NLR、高 PLR 和较差 OS 和 DFS 之间存在很强的相关性($P < 0.001$)。Chen 等人[21]对 598 例患者被诊断为 IB 期 NSCLC 患者的研究显示 LMR-PLR 是 OS 的独立预后指标($P = 0.001$)。LMR-PLR = 2、LMR-PLR = 1 和 LMR-PLR = 0 的 10 年 OS 率分别为 70.0%、60.4%和 49.5% ($P < 0.001$), 提示着 LMR-PLR 可以作为早期手术患者长期生存的一个有价值的预后指标。

在免疫治疗方面, 刘建清等[22]在对接受同步放化疗联合 PD-L1 治疗的 III 期非小细胞肺癌患者研究中表示, 当 PLR > 117.52 和 NLR > 2.46 时的 1 年 PFS 分别为 85.7%和 80.0%, 均低于 PLR < 117.52 和 NLR < 2.46 的 94.4%和 92.3%。另外一项在对接受免疫治疗的非小细胞性肺癌患者的研究[23]表示, 当基线时的 NLR ≥ 5 与较差的无进展生存相关, 当 PLR ≥ 200 时与较差的总生存率相关。这与石子宜等人[24]提出的当 NLR ≥ 4.63 时, 无进展生存期明显缩短的研究结果相似。

在放化疗方面, Eun Young Park [25]等在对 66 例接受了同步放化疗非小细胞性肺癌的患者中的研究得出, CCRT 后 NLR > 3.12 的患者与 NLR 较低的患者相比, 2 年 OS 为 25.8%对比 68.2% ($P < 0.001$), 2 年 LRPFS 为 12.9%对比 33.8% ($P = 0.010$), 2 年 DMFS 为 22.6%对比 38.2% ($P = 0.030$), CCRT 后 PLR > 141 的患者与 PLR 较低的患者相比, 2 年 OS 为 37.5%对比 71.1% ($P = 0.004$), 2 年 LRPFS 为 16.5%对比 40.3% ($P = 0.040$), 而在另外一项对 367 例肺癌患者中亦是提出治疗后的 NLR ≥ 2.54 、PLR ≥ 207 时, PFS 较低, 提示着术后的 NLR、PLR 对于评估患者的预后可能有着一定的效果[26]。

在靶向治疗治疗方面, He Qiong [27]等对 190 名接受 EGFR-TKI 一线治疗的 EGFR 突变肺腺癌患者进行了回顾性分析研究指出, 当 NLR > 3.28 或 PLR > 273.84 时, 可能表明患者的炎症反应较强, 免疫功能可能受到抑制, 预后较差。而 Deng Chao [28]在其对 203 例接受了靶向治疗的患者中提出当 NLR ≥ 4.40 时, PFS 的中位数为 8.2 个月, OS 的中位数为 14.4 个月。当 NLR < 4.40 时, PFS 的中位数为 17.4 个月, OS 的中位数为 29.0 个月。当 PLR ≥ 182.595 时, PFS 的中位数为 10.2 个月, OS 的中位数为 17.3 个月。当 PLR < 182.595 时, PFS 的中位数为 17.5 个月, OS 的中位数为 29.0 个月。尽管非小细胞性肺癌患者的治疗方式有所不同, 但每一项研究中均提出治疗前高 NLR 及 PLR 预示着更差的预后。

4. 结语

随着对肿瘤学研究的不断深入, 炎症被视为肿瘤发展、进展和预后的重要标志特征[29] [30] [31] [32] [33]。在 NSCLC 中, 外周血 NLR 和 PLR 作为新型复合炎症标志物, 不仅被证实能够反映个体的免疫状

态, 而且与肺癌的诊断、分期和患者的预后有着紧密的关系。多项研究显示, 通过综合利用 NLR、PLR 及其他临床指标, 不仅可以显著提高 NSCLC 的诊断和分期的准确性, 还能为预测患者的生存率和疾病进展提供重要信息[34] [35]。然而, 目前大部分的研究还主要集中于单中心和小样本量, 导致炎症标志物的临界值标准化存在挑战。并且在实际临床应用中, NLR 的使用条件相对严格, 尤其是在诊断阶段, 主要针对那些没有基础疾病、未曾接受过化疗、无免疫系统疾病和无明显感染的患者[36]。因此, 在利用炎症指标进行诊断、分期或预后评估时, 都需要进行更加细致的患者筛选和评估, 以确保其在临床中的准确性和有效性。

参考文献

- [1] Gao, S., Li, N., Wang, S., *et al.* (2020) Lung Cancer in People's Republic of China. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**, 1567-1576. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.028>
- [2] Mantovani, A. (2009) Cancer: Inflaming Metastasis. *Nature*, **457**, 36-37. <https://doi.org/10.1038/457036b>
- [3] Mao, Z., Zhang, J., Shi, Y., *et al.* (2020) CXCL5 Promotes Gastric Cancer Metastasis by Inducing Epithelial-Mesenchymal Transition and Activating Neutrophils. *Oncogenesis*, **9**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-00249-z>
- [4] Chae, Y.K., Galvez, C., Anker, J.F., *et al.* (2018) Cancer Immunotherapy in a Neglected Population: The Current Use and Future of T-Cell-Mediated Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients. *Cancer Treatment Reviews*, **63**, 116-121. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.004>
- [5] Durgeau, A., Virk, Y., Corgnac, S., *et al.* (2018) Recent Advances in Targeting CD8 T-Cell Immunity for More Effective Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00014>
- [6] Cho, M.S., Lee, H., Gonzalez-Delgado, R., *et al.* (2022) Platelets Increase the Expression of PD-L1 in Ovarian Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 2498. <https://doi.org/10.3390/cancers14102498>
- [7] Templeton, A.J., Mcnamara, M.G., Šeruga, B., *et al.* (2014) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>
- [8] Templeton, A.J., Ace, O., Mcnamara, M.G., *et al.* (2014) Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **23**, 1204-1212. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0146>
- [9] Wang, H., Ding, Y., Li, N., *et al.* (2020) Prognostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, and Combined Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Stage IV Advanced Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 841. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00841>
- [10] Lin, Z., Ma, C., Cao, W., *et al.* (2022) Prognostic Significance of NLR, PLR, LMR and Tumor Infiltrating T Lymphocytes in Patients Undergoing Surgical Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 908907. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.908907>
- [11] Chen, L., Kong, X., Wang, Z., *et al.* (2020) Pre-Treatment Systemic Immune-Inflammation Index Is a Useful Prognostic Indicator in Patients with Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 2993-3021. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14934>
- [12] Xu, F., Xu, P., Cui, W., *et al.* (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios May Aid in Identifying Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Predicting Tumor-Node-Metastasis Stages. *Oncology Letters*, **16**, 483-490. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8644>
- [13] 张国强. 外周血血小板/淋巴细胞比值在非小细胞肺癌中的诊断价值[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(30): 173-175.
- [14] Rimini, M., Casadei-Gardini, A., Ravaioli, A., *et al.* (2020) Could Inflammatory Indices and Metabolic Syndrome Predict the Risk of Cancer Development? Analysis from the Bagnacavallo Population Study. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 1177. <https://doi.org/10.3390/jcm9041177>
- [15] 王虹, 王晓磊. 鳞状细胞癌抗原联合中性粒细胞与淋巴细胞比值在肺鳞癌早期诊断中的应用[J]. 内蒙古医科大学学报, 2017, 39(3): 254-256.
- [16] 张净, 张海娇, 申振涛, 等. NLR 与 PLR 及肿瘤标志物在肺癌和社区获得性肺炎鉴别诊断中的应用价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4): 540-544.
- [17] Zhu, X., Song, H., Chen, Y., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Blood to Distinguish Lung Cancer Patients from Healthy Subjects. *Disease Markers*, **2020**, Article ID: 8844698.

- <https://doi.org/10.1155/2020/8844698>
- [18] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [19] Fan, H., Shao, Z., Xiao, Y., *et al.* (2015) Incidence and Survival of Non-Small Cell Lung Cancer in Shanghai: A Population-Based Cohort Study. *BMJ Open*, **5**, e9419. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009419>
- [20] Cao, W., Yu, H., Zhu, S., *et al.* (2023) Clinical Significance of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Resected Early-Stage Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Medicine*, **12**, 7065-7076. <https://doi.org/10.1002/cam4.5505>
- [21] Chen, Y., Wang, W., Zhang, X., *et al.* (2018) Prognostic Significance of Combined Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients Undergoing Surgery with Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Management and Research*, **10**, 5411-5422. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S177320>
- [22] 刘建清, 骆华春, 沈志勇, 等. PLR 和 NLR 与Ⅲ期非小细胞肺癌临床特征及同步放化疗联合免疫治疗疗效及预后的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(5): 763-768.
- [23] Kartolo, A., Holstead, R., Khalid, S., *et al.* (2020) Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Prognosticating Immunotherapy Efficacy. *Immunotherapy*, **12**, 785-798. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0105>
- [24] 石子宜, 郝吉庆. 外周血炎症性标志物与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗肺癌疗效及预后的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(10): 1527-1532.
- [25] Park, E.Y., Kim, Y., Choi, K.H., *et al.* (2019) Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Radiation Oncology Journal*, **37**, 166-175. <https://doi.org/10.3857/roj.2019.00220>
- [26] Guo, M., Li, W., Li, B., *et al.* (2019) Prognostic Value of Delta Inflammatory Biomarker-Based Nomograms in Patients with inoperable Locally Advanced NSCLC. *International Immunopharmacology*, **72**, 395-401. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.032>
- [27] He, Q., Li, Y., Zhou, X., *et al.* (2021) The Combination of Fibrinogen Concentrations and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Survival in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *Journal of International Medical Research*, **49**, No. 4. <https://doi.org/10.1177/03000605211004021>
- [28] Deng, C., Zhang, N., Wang, Y., *et al.* (2019) High Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Prognosis in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients Treated with EGFR-TKIs. *Medicine*, **98**, e16875. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016875>
- [29] Paliogiannis, P., Fois, A.G., Sotgia, S., *et al.* (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Clinical Outcomes in COPD: Recent Evidence and Future Perspectives. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 170113. <https://doi.org/10.1183/16000617.0113-2017>
- [30] Dai, G., Jiang, Z., Sun, B., *et al.* (2020) Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents Colitis-Associated Cancer by Inhibiting NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 721. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00721>
- [31] Gao, L., Li, J., Yang, R., *et al.* (2022) Biological Characterization and Clinical Value of OAS Gene Family in Pancreatic Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 884334. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.884334>
- [32] Delprat, V., Huart, C., Feron, O., *et al.* (2022) The Impact of Macrophages on Endothelial Cells Is Potentiated by Cycling Hypoxia: Enhanced Tumor Inflammation and Metastasis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 961753. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.961753>
- [33] Luo, H., Xu, H., Du, Z., *et al.* (2020) Prognostic Significance of Baseline Neutrophil Count and Lactate Dehydrogenase Level in Patients with Esophageal Squamous Cell Cancer Treated with Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 430. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00430>
- [34] Nøst, T.H., Alcala, K., Urbarova, I., *et al.* (2021) Systemic Inflammation Markers and Cancer Incidence in the UK Biobank. *European Journal of Epidemiology*, **36**, 841-848. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00752-6>
- [35] Biswas, T., Gawdi, R., Jindal, C., *et al.* (2021) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Important Prognostic Marker in Stage III Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Confirmatory Results from the PROCLAIM Phase III Clinical Trial. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 5617-5626. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1018>
- [36] 侯鹏飞, 李忠诚. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率与非小细胞肺癌相关性的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(12): 100-104.