

NLR与慢性阻塞性肺疾病并肺癌一线化疗疗效的关系

张杰¹, 叶兴², 段传洲^{1*}

¹潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊

²青岛市市立医院, 山东 青岛

Email: *1742268754@qq.com

收稿日期: 2020年12月28日; 录用日期: 2021年1月21日; 发布日期: 2021年1月29日

摘要

目的: 本研究旨在探讨化疗开始前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, 简称: 慢阻肺)并肺癌患者一线化疗疗效的预测作用。方法: 回顾性分析2014年01月~2020年01月于青岛市市立医院呼吸与危重症医学科住院治疗的66例慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者, 并以NLR的中位数3.95为依据, 划为低NLR组和高NLR组, 分析入组患者的病历资料和一线化疗疗效。结果: 低NLR组和高NLR组患者在年龄、性别、吸烟史、TNM分期、组织病理类型和一线化疗方案上, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。低NLR组近期化疗疗效明显优于高NLR组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 化疗开始前外周血NLR与进行一线化疗方案治疗的慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者的近期化疗疗效密切相关, 外周血NLR有可能成为预测慢性阻塞性肺疾病并肺癌一线化疗效果的理想指标。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肺癌, 中性粒细胞/淋巴细胞比值, 化疗疗效

Relationship between NLR and Efficacy of First-Line Chemotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Lung Cancer

Jie Zhang¹, Xing Ye², Chuanzhou Duan^{1*}

¹Clinical Medicine College, Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Email: *1742268754@qq.com

*通讯作者。

Abstract

Object: The purpose of this study was to investigate the predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer before chemotherapy. **Methods:** From January 2014 to January 2020, 66 patients with chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Qingdao Municipal Hospital were retrospectively analyzed. According to the median NLR of 3.95, they were divided into the high NLR group and the low NLR group. **Results:** There was no significant difference in age, gender, smoking history, TNM stage, histopathological type and first-line chemotherapy between the high NLR group and the low NLR group ($P > 0.05$). The short-term chemotherapy effect of the low NLR group was significantly better than that of the high NLR group ($P < 0.05$). **Conclusion** peripheral blood NLR before chemotherapy is closely related to the short-term chemotherapy efficacy of patients with COPD and lung cancer treated with first-line chemotherapy. Peripheral blood NLR may be an ideal index to predict the effect of first-line chemotherapy for COPD and lung cancer.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Cancer, Neutrophile Granulocyte, Lymphocyte Ratio, Chemotherapeutic Efficacy

Copyright © 2021 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

2018 年我国肺健康研究(CPH)结果显示慢阻肺患者人数已接近 1 亿, 40 岁以上人口占 14% [1], 在全球影响将近 2 亿人, 预计到 2030 年将成为全球第三大死亡原因[2]。肺癌是发病率和死亡率居高不下的恶性肿瘤[3], 也是全球死亡率最高的恶性肿瘤之一[4]。越来越多的证据表明慢性炎症、氧化应激等在促进慢阻肺转化为肺癌过程中发挥着至关重要的作用[5], 慢性阻塞性肺疾病患者中肺癌的发病率较正常人群肺癌发病率高, 相比较单纯的肺癌患者来说, 慢阻肺并肺癌患者肺功能、生活质量及预后差[6], 然而, 由于慢性阻塞性肺疾病临床症状的影响, 让合并肺癌患者不易被诊断, 甚至出现误诊, 大部分患者明确诊断时已是肺癌晚期, 对于其中一部分患者来说以铂类为基础一线化疗方案仍然是治疗的主要措施, 但是患者异质性较大, 对化疗治疗有不同的疗效反应, 迫切寻找一种可以预测疗效的指标及改善预后的干预措施。目前很多研究发现外周血 NLR 可预测某些实体瘤的化疗疗效和预后, 使其成为预测某些肿瘤一线化疗效果的理想指标[7]。但 NLR 对慢性阻塞性肺疾病并肺癌一线化疗的预测作用研究甚少。现就化疗前 NLR 对慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者一线化疗疗效的预测作用作一探究。

2. 临床资料与研究方法

2.1. 一般资料

随机收集 2014 年 1 月~2020 年 1 月于青岛市市立医院呼吸与危重症医学科住院治疗的符合入组标准

的 66 例慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者(男 50 例, 女 16 例), 中位年龄 63 岁(年龄范围在 39~85 岁之间), 其中鳞癌有 37 例、腺癌有 23 例、其他有 6 例, 有吸烟史 48 例, TNM 分期: III 期 35 例、IV 期 31 例, 化疗方案: GP 方案 37 例、DP 方案 6 例、PC 方案 23 例。本研究经过医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

2.2. 研究对象

纳入标准: 组织学病理诊断为非小细胞肺癌, 有完善的影像学资料[胸腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)、头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]可供肿瘤分期评价; 肿瘤分期包括不可手术切除的 III 期和 IV 期患者, 一线化疗期间每 2 周期完善胸腹部增强 CT 和头颅 MRI 检查; 未接受过任何抗肿瘤治疗(包括放射治疗、化学治疗、生物治疗、免疫治疗、靶向治疗及中药治疗); ECOG 评分 ≤ 2 分, 血常规正常, 耐受以铂类为基础的两药联合一线化疗的初治患者。

排除标准: 组织学病理为小细胞肺癌; 合并两种或两种以上肿瘤; 合并血液系统疾病; 合并免疫系统疾病; 治疗前分期评价不足; 治疗期间未进行影像学采集可供疗效评价; 在一线化疗期间出现不可逆重度骨髓抑制; 一线化疗间隔推迟 2 个月以上; 肝功肾功受损; 重症感染伴有发热。

2.3. 检测方法

所有符合纳入标准的慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者于化疗开始前 3 天采集空腹血常规。送入青岛市市立医院检验科行血常规检测, NLR 是以血常规中中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值计算。并以中位数 3.95 为依据划为低 NLR 组和高 NLR 组[8]。

2.4. 治疗方法

所有入组患者根据美国国家综合癌症网络指南治疗: 该研究中, 在低 NLR 组中进行 GP (Gemcitabine Cisplatin 吉西他滨 顺铂)方案化疗治疗有 16 例, DP (Docetaxel Cisplatin 多西他赛 顺铂)方案有 5 例, PC (Pemetrexed Cisplatin 培美曲塞 顺铂)方案有 12 例, 在高 NLR 组中进行 GP 方案化疗治疗有 21 例, DP 方案有 1 例, PC 方案有 11 例。

2.5. 疗效评价

临床分期根据国际肺癌研究协会颁布的第 7 版分期标准进行评估[9]。近期疗效评价标准根据实体瘤 RECIST 1.1 疗效评价, 将疗效分为: 完全缓解 CR (complete remission), 部分缓解 PR (partial remission), 疾病稳定 SD (stable disease), 疾病进展 PD (progressive disease) [10]。

2.6. 统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析。采用中位数表示计量资料, 采用例数或百分数表示分类资料, 采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法进行组间比较, 采用两独立样本的秩和检验进行组间比较。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 化疗前 NLR 与病历资料的关系

33 例低 NLR 和 33 例高 NLR 的慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者在年龄、性别、吸烟史、分期、组织病理类型和一线化疗方案上, 差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. 66 cases of chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer
表 1. 66 例慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者的病历资料

病历资料	低 NLR	高 NLR	χ^2	P
	(n = 33)	(n = 33)		
年龄(岁)			0.000	1.000
<65	14	14		
≥65	19	19		
性别			1.320	0.251
男	23	27		
女	10	6		
吸烟史			1.222	0.269
有	22	26		
无	11	7		
TNM 分期			0.547	0.459
III 期	16	19		
IV 期	17	14		
组织病理类型				0.767*
鳞癌	19	18		
腺癌	12	11		
其他	2	4		
一线化疗方案				0.219*
GP	16	21		
DP	5	1		
PC	12	11		

注: *Fisher 确切概率法。

3.2. 化疗疗效及 NLR 的预测作用

在完成两周期化疗后,由青岛市市立医院呼吸与危重症医学科三位主任医师进行化疗疗效综合评估。结果显示:33 例低 NLR 组中 CR 有 0 例、PR 有 12 例、SD 有 16 例、PD 有 5 例,高 NLR 组中 CR 有 0 例、PR 有 6 例、SD 有 12 例、PD 有 15 例,低 NLR 组一线化疗疗效显著优于高 NLR 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见表 2)。

Table 2. Comparison of curative effect between the two groups

表 2. 两组患者的疗效比较

分组	CR	PR	SD	PD	Z	P
低 NLR (n = 33)	0	12	16	5	2.590	0.010
高 NLR (n = 33)	0	6	12	15		

4. 讨论

最近多项流行病学研究表示, COPD 与肺癌之间存在密切联系[11], 肺癌在慢阻肺人群中明显升高, 40%~70%肺癌患者合并慢阻肺, 发现慢阻肺是肺癌的独立危险因素[12], 可能与其有共同的发病因素有

关。慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者临床症状严重、肺功能差、预后差，给患者及国家医疗资源带来沉重负担[13][14]。随着医学的发展可给患者提供精准的个体化治疗，其靶向、免疫等治疗已取得较好的疗效，但是仍有一部分不幸患者无基因治疗的靶点，以铂类为基础的两药联合化疗方案可以使晚期肺癌的死亡率降低 27%，延长肺癌患者的中位期和总生存期，因此，以铂类为基础的化疗方案仍处于重要地位[15]。但是由于异质性的原因，即使进行同一种化疗治疗方案，不同患者的疗效也存在很大差别，我们渴望发现一种可以预测疗效的安全方便的理想指标，并拟通过积极干预获得更好的治疗效果。

慢性炎症是 COPD 和肺癌的常见发病原因，持续存在的慢性炎症会导致肺泡干细胞增殖，提高上皮细胞对致癌物的敏感性，诱导上皮细胞转换为肺癌细胞，同时，肺癌细胞又可分泌中性粒细胞中的蛋白质促进炎症反应[16][17]。在其他炎症与癌症中也有类似的发现，比如肝炎与肝癌、胃炎与胃癌、结肠炎与结肠癌，慢性炎症与癌症之间有一种相互促进的关系。NLR 机体系统性炎症和免疫失衡的指标，当 NLR 值升高时，中性粒细胞计数相对增多，淋巴细胞计数相对减少，使得平衡状态被打破，炎症反应向着促肿瘤方向发展[18]。并在胃癌、结直肠癌、乳腺癌等多种肿瘤中证实与疗效及预后显著相关[19][20][21]。Yao 等在 182 例肺癌患者中发现高 NLR 组铂类药物一线化疗疗效差[22]。Peng 等荟萃分析表明高 NLR 与疗效呈反比[23]。Botta 等报道在肺癌的治疗中高 NLR 组贝伐单抗疗效更差[24]。李曦颖通过 193 例肺腺癌发现 NLR 水平在化疗前及第 2、4 周期化疗后疾病 PD 组均高于 CR 组 + PR 组 + SD 组($P < 0.01$)，化疗前 NLR 是生存期的独立危险因素，差异有统计学意义，反应出高 NLR 水平影响了患者的化疗效果[25]。类似的研究发现 NLR 是无敏感突变的非鳞状非小细胞肺癌患者长期化疗获益的独立预测因素，NLR 较低的患者是铂类药物化疗的最佳人选[26]。Neringa Vaguliene 发现在慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者中 NLR 水平较慢性阻塞性肺疾病升高[27]。这些证据似乎表明 NLR 在慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者中起到一定的作用，可能预测慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者的铂类一线化疗疗效。在我们的研究中，通过分析 33 例低 NLR 和 33 例高 NLR 的慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者一线化疗效果的差异情况，结果发现低 NLR 组一线化疗疗效显著优于高 NLR 组，我们本次的研究结果与既往在晚期肺癌中的研究结果相似。我国学者易福梅发现 2 周期化疗后患者的 NLR 水平与一线化疗 2 周期和 4 周期的疗效密切相关($P < 0.05$)，疾病进展患者中高 NLR 的比例为 100.0%，显著高于部分缓解和疾病稳定的患者[28]。本研究的局限性在于样本量偏小，存在选择性偏倚可能，而且没有动态观察化疗过程中 NLR 水平的变化，需要进一步大样本量的前瞻性临床研究进行验证。

5. 结论

综上所述，对进行以铂类为基础的两药联合一线化疗方案治疗的慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者，化疗前外周血 NLR 与近期化疗治疗效果密切相关，很可能是预测一线化疗疗效的理想指标，也可能是慢性阻塞性肺疾病并肺癌患者治疗的潜在干预靶点，对于高水平的 NLR 患者，为提高铂类化疗药物疗效，改善患者预后，应早期进行干预。

参考文献

- [1] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [2] McGregor, H.C., Short, M.A., McWilliams, A., *et al.* (2017) Real-Time Endoscopic Raman Spectroscopy for *in Vivo* Early Lung Cancer Detection. *Journal of Biophotonics*, **10**, 98-110. <https://doi.org/10.1002/jbio.201500204>
- [3] 中国肿瘤临床与康复编辑部. 2017 年中国最新癌症数据[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(6): 760.
- [4] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版) [J]. 中华肿

- 瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- [5] Zenedypour, L., Dekker, L.J.M., van Sten-van, T., Hoff, J.J.M., *et al.* (2019) Neoantigens in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: A Point of View. *Proteomics Clinical Applications*, **13**, e1800093. <https://doi.org/10.1002/prca.201800093>
- [6] 徐汉章. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌患者肺功能、免疫功能及营养状态研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(6): 46-47.
- [7] Templeton, A.J., McNamara, M.G., Seruga, B., *et al.* (2014) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>
- [8] Diem, S., Schmid, S., Krapf, M., *et al.* (2017) Neutrophil-to-Lymphocyteratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as Prognostic Markers in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Nivolumab. *Lung Cancer*, **111**, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.024>
- [9] Detterbeck, F.C., Boffa, D.J. and Tanoue, L.T. (2009) The New Lung Cancer Staging System. *Chest*, **136**, 260-271. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0978>
- [10] Nishino, M., Jackman, D.M., Hatabu, H., *et al.* (2010) New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines for Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer: Comparison with Original RECIST and Impact on Assessment of Tumor Response to Targeted Therapy. *AJR American Journal of Roentgenology*, **195**, W221-W228. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3928>
- [11] Sears, C.R. (2019) DNA Repair as an Emerging Target for COPD-Lung Cancer Overlap. *Respiratory Investigation*, **57**, 111-121. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.11.005>
- [12] Koshiol, J., Rotunno, M., Consonni, D., *et al.* (2009) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Altered Risk of Lung Cancer in a Population-Based Case-Control Study. *PLoS ONE*, **4**, e7380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007380>
- [13] 王学林. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的临床特点分析[J]. 临床医学, 2019, 39(2): 27-28.
- [14] 王丹, 庞敏. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的临床特征分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6): 1082-1085.
- [15] 胡洁, 白春学. 肺癌的规范化治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2014, 20(5): 294-298.
- [16] Sekine, Y., Katsura, H., Koh, E., *et al.* (2012) Early Detection of COPD Is Important for Lung Cancer Surveillance. *European Respiratory Journal*, **39**, 1230. <https://doi.org/10.1183/09031936.00126011>
- [17] Durham, A.L. and Adcock, I.M. (2015) The Relationship between COPD and Lung Cancer. *Lung Cancer*, **90**, 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.08.017>
- [18] Chen, L., Kong, X., Yan, C., *et al.* (2020) The Research Progress on the Prognostic Value of the Common Hematological Parameters in Peripheral Venous Blood in Breast Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 1397-1412. <https://doi.org/10.2147/OTT.S227171>
- [19] Miyamoto, R., Inagawa, S., Sano, N., *et al.* (2018) The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes in Gastric Cancer Patients. *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.003>
- [20] Zhang, J., Zhang, H.Y., Li, J., *et al.* (2017) The Elevated NLR, PLR and PLT May Predict the Prognosis of Patients with Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 68837-68846. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18575>
- [21] Iimori, N., Kashiwagi, S., Asano, Y., *et al.* (2018) Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Endocrine Therapy for Stage IV Breast Cancer. *In Vivo*, **32**, 669-675. <https://doi.org/10.21873/invivo.11292>
- [22] Yao, Y., Yuan, D., Liu, H., *et al.* (2013) Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Associated with Response to Therapy and Prognosis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with First-Line Platinum-Based Chemotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **62**, 471-479. <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1347-9>
- [23] Peng, B., Wang, Y.H., Liu, Y.M., *et al.* (2015) Prognostic Significance of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 3098-3106.
- [24] Botta, C., Barbieri, V., Ciliberto, D., *et al.* (2013) Systemic Inflammatory Status at Baseline Predicts Bevacizumab Benefit in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Biology & Therapy*, **14**, 469-475. <https://doi.org/10.4161/cbt.24425>
- [25] 李曦颖, 黄礼年. 动态监测 NLR、PLR 变化与晚期肺腺癌一线化疗疗效及预后关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(11): 1486-1490.
- [26] Li, X., Zeng, W.H., Zhou, Y.Q., *et al.* (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicted Long-Term Chemotherapy

-
- Benefits in Stage IIIB-IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients without Sensitive Mutations. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 8779-8787. <https://doi.org/10.2147/OTT.S225544>
- [27] Vaguliene, N., Zemaitis, M., Lavinskiene, S., *et al.* (2013) Local and Systemic Neutrophilic Inflammation in Patients with Lung Cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Immunology*, **14**, 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-14-36>
- [28] 易福梅, 顾阳春, 陈森, 刘燕娥, 尹文玲, 张煜, 曹宝山. 治疗前后 NLR 和 PLR 对进展期非小细胞肺癌一线化疗疗效及预后的预测价值[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(6): 481-492.