

术前血淋比、粒淋比及血脂水平与舌癌TNM分期关系的临床研究

高 涵

山东大学齐鲁医学院口腔医学院·口腔医院口腔颌面外科, 山东省口腔组织再生重点实验室, 山东省口腔生物材料与组织再生工程实验室, 山东 济南

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月15日; 发布日期: 2022年8月22日

摘 要

背景与目的: 目前已证实术前全身炎症反应标记物粒淋比例(Neutrophil Lymphocyte Ratio, NLR)和血淋比例(Platelet Lymphocyte Ratio, PLR)与多种肿瘤的TNM分期及预后有密切关系, 而NLR、PLR和血脂水平与舌癌TNM分期及患者预后关系的研究很少。该研究的目的是探讨舌癌患者术前全身炎症反应标记物NLR、PLR和血脂水平与舌癌TNM分期的相关性。**资料和方法:** 回顾性分析2009~2011年山东大学齐鲁医院口腔科手术治疗的54例舌癌患者的临床病例资料。病例资料包括患者的基本临床特征(性别、年龄), 术后肿瘤情况(术后病理TNM分期、病变的位置、肿瘤切缘情况、分化程度、淋巴结转移比例和辅助治疗史)以及术前2~7天内血常规检查结果(白细胞绝对值、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值和血小板绝对值和血脂水平)。粒淋比例(NLR)定义为中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值之比, 血淋比例(PLR)定义为血小板绝对值与淋巴细胞绝对值之比。NLR和PLR与肿瘤TNM分期的相关性采用Spearman秩相关检验和独立样本 t 检验分别分析, 血脂与肿瘤TNM分期关系采用 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。获得的数据均采用SPSS 17.0统计包进行统计学分析。**结果:** 54例舌癌患者当中, 鳞状细胞癌38例, 粘液表皮样癌3例, 腺样囊性癌2例, 腺泡细胞癌及肌上皮癌各一例, 其中男性患者36例, 女性患者18例。TNM分期当中T1患者16例, T2患者20例, T3患者4例, T4患者9例; 无淋巴结转移(N0)患者26例, N1患者18例, N2患者10例; 而M1患者2例, 其余皆为M0。根据资料计算各患者NLR、PLR值, 采用Spearman秩相关检验法进行检验, NLR以及PLR与肿瘤TNM分期、肿瘤大小T、淋巴结转移N均没有显著的相关关系($P_{NLR\&T} = 0.552 > 0.05$; $P_{NLR\&N} = 0.297 > 0.05$; $P_{NLR\&TNM} = 0.42 > 0.05$; $P_{PLR\&T} = 0.149 > 0.05$; $P_{PLR\&N} = 0.062 > 0.05$; $P_{PLR\&TNM} = 0.127 > 0.05$)。其中PLR与淋巴结转移分类N的 P 值为0.062, 接近0.05。不同组织学分类的患者TC、HDL、LDL、TG水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 1) 粒淋比与患者的临床及病理特征之间无明显相关性; 2) 血淋比与患者的临床及病理特征之间无明显相关性; 3) 血脂正异常与患者的临床及病理特征之间无明显相关性。

关键词

舌癌, 血淋比, 粒淋比, 血脂水平, TNM分期

Clinical Study on Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Serum Lipid Level and TNM Staging Relationships of Tongue Carcinoma

Han Gao

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School and Hospital of Stomatology, Cheeloo College of Medicine, Shandong University & Shandong Key Laboratory of Oral Tissue Regeneration & Shandong Engineering Laboratory for Dental Materials and Oral Tissue Regeneration, Jinan Shandong

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 15th, 2022; published: Aug. 22nd, 2022

Abstract

Background & Purpose: Currently, preoperative neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) have been proven closely related to various cancer TNM staging and prognosis. However, correlations between NLR, PLR, blood lipid level and tongue carcinoma TNM staging were less studied. The aim of this study was to investigate correlations between preoperative NLR, PLR, serum lipid level and TNM staging of tongue carcinoma. **Methods:** Fifty-four cases of tongue carcinoma were retrospectively analyzed between 2009 and 2011 in Department of Oral & Maxillofacial Surgery of Qilu Hospital Shandong University. Basic clinical characteristics of patients (sex, age), postoperative pathologic lesions of TNM staging and preoperative routine blood tests results within 2~7 days (absolute neutrophil white blood cells, lymphocyte absolute value and platelet and blood lipid levels) were collected. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) was defined as the ratio of absolute value of absolute neutrophils and lymphocytes, and platelet lymphocyte ratio (PLR) was the ratio of absolute value of platelet and lymphocyte absolute value. Spearman rank correlation test was applied to estimate the correlation between NLR, PLR and cancer TNM staging, while independent sample *t* test was applied to estimate the correlation between serum lipid level and cancer TNM staging. The obtained data were analyzed by SPSS 17.0 software package, and $P < 0.05$ demonstrated the significance. **Results:** Among 54 cases of tongue carcinoma, squamous cell carcinoma accounted 38 cases, mucoepidermoid carcinoma 3 cases, adenoidcystic carcinoma 2 cases, acinic cell carcinoma 1 case and myoepithelial carcinoma 1 case, with 36 cases of male patients and 18 cases of female patients, 16 cases of TNM stages T1, 20 cases of T2, 4 cases of T3 and 9 cases of T4. 26 cases had no lymph node metastases (N0), 18 cases with N1 and 10 cases with N2, 2 cases of M1, while the others were all for M0. NLR and PLR were calculated by collected data, and Spearman rank correlation tests were applied to test NLR, PLR and cancer TNM staging, tumor size, lymph node metastasis. None had a significant correlation ($P_{\text{NLR}\&\text{T}} = 0.552 > 0.05$; $P_{\text{NLR}\&\text{N}} = 0.297 > 0.05$; $P_{\text{NLR}\&\text{TNM}} = 0.42 > 0.05$; $P_{\text{PLR}\&\text{T}} = 0.149 > 0.05$; $P_{\text{PLR}\&\text{N}} = 0.062 > 0.05$; $P_{\text{PLR}\&\text{TNM}} = 0.127 > 0.05$). And also, there was no significant difference between different histological classification of patients and TC, HDL, LDL, TG levels ($P > 0.05$). **Conclusions:** 1) There's no significant correlation between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and TNM Staging of Tongue Carcinoma; 2) There's no significant correlation between platelet lymphocyte ratio (PLR) and TNM Staging of Tongue Carcinoma; 3) There's no significant correlation between serum lipid level and TNM Staging of Tongue Carcinoma.

Keywords

Tongue Carcinoma, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Serum Lipid Level, TNM Staging

Copyright © 2022 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. 研究背景

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤，约占全身恶性肿瘤的 3%，排第八位[1] [2]。舌癌是口腔癌中发病率最高的癌症[3] [4]，多数为鳞癌，腺癌较少见，亦可发生淋巴上皮癌及未分化癌。而在舌部鳞癌中又以高分化鳞癌为最常见。目前临床治疗方案多样，但由于舌为活动器官，且血液循环及淋巴引流较为丰富，早期即可发生转移，术后极易复发。国内韦山良[5]、曹丽珍[6]、韩其[7]分别报道复发率为 25.21%、29.6%、36.0%，约在 30%左右，而国外相关报道 24%~48%不等[8] [9] [10]。一般预后较差的舌癌患者术后报告 5 年生存率徘徊在 50%左右[11]，而 1 年期患者的生存期复发下降到 60% (II 期)和 32% (IV 期) [12]。对于预后差的患者易患复发性舌癌，如何分析复发的危险因素，以帮助选择合适的治疗和预防措施，并争取早期诊断，早期治疗，改善预后提高生存率，是临床医生应该努力来解决的问题[13]。

食道癌(EC)是全世界癌症的第八最常见的类型。在中国，粗死亡率 EC 在 2005 年为 15.2/100,000，其占有癌症死亡人数的 11.2%，居癌症死亡的第四大最常见的原因。虽然进步都发生在其多学科综合治疗，手术切除仍是首选的方式。手术切除后的总体五年生存率差；其中的原因是诊断和临床快速发展的较晚阶段。因此，评估预后因素 EC 将变得越来越重要。在过去的几十年里，一些预后因素 EC 已经确定，其中包括浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期等各种因素。最近，越来越多的证据表明，全身性的炎症反应指标在各种癌症预后中具有重大价值，其中 C-反应蛋白是全身性炎症一个索引，因此将 C-反应蛋白的常规测量作为术前检查的一部分。另外还有嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板淋巴细胞比率(PLR)等其它标记物，并且一些研究显示升高 NLR 或 PLR 是在癌症中的显著预后因素。然而，有一些研究关于在欧盟 NLR 和 PLR 可用，他们仍有争议。食管鳞状细胞癌(ESCC)是中国最常见的病理类型乳油，而相比之下，腺癌在西方世界占主导地位。因此，本研究的目的是确定 NLR 和 PLR 在食管癌的预后价值。

尽我们所知，这是 NLR 和 PLR 值在评估预测食管癌患者的预后中最大的研究之一。此外，这是第一次研究表明 PLR 为患者食管鳞状细胞癌预后的独立因素。我们的研究表明，高术前 NLR (≥ 3.5 与 < 3.5 , $P = 0.039$)和 PLR (≥ 150 对 < 150 , $P < 0.001$)均与显著多因素分析总生存不佳有关。然而，我们的研究证实了 PLR 人力资源比 NLR 方面有更好的歧视($HR = 1.840$ 与 $HR = 1.339$, 分别)。所述 AUC 为 0.658 为 NLR 和 0.708 为 PLR，表明 PLR 优于 NLR 作为预测因子的患者食管癌。

癌症相关炎症，招募了调节性 T 细胞和活化趋化因子，这导致肿瘤生长和转移导致抑制抗肿瘤免疫。既嗜中性和血小板的存在往往会代表到癌症相关炎症[14]一种非特异性反应。术前白细胞增多和中性粒细胞和癌症之间的机制尚不清楚。然而，癌症已被证明产生骨髓生长因子，如粒细胞集落刺激因子，肿瘤坏死因子- α ，白介素-1 和白细胞介素 6，这可能影响肿瘤相关的白细胞和嗜中性。

有关在头部和颈部癌症的全身炎症反应对预后影响的数据很少[15]。在多种肿瘤类型中，NLR 似乎

与更先进的疾病阶段和可能更具侵略性的肿瘤行为有关,但其底层机制尚不清楚[16]。最近的研究已发现增加促炎性细胞因子的水平的患者具有显著的 NLR 升高性及外周巨噬细胞的浸润性。这些数据表明,一个升高的 NLR 反映了先天性免疫应答的上调。除了这些数据表明在影响口咽癌的预后的先天免疫系统的作用,证据正在积累的适应性免疫应答的作用。Ward 等人近日表现出高水平的肿瘤浸润淋巴细胞可分层的 HPV-口咽癌,预后分为高和低风险群体。同其他肿瘤部位,它变得越来越清楚地看到对免疫系统的先天性和获得性武器似乎都在影响头颈部癌症的行为和结果的关键作用。

为了让患者从更全面的治疗中获益,越来越多的人开始关注肿瘤的预后指标。在传统意义上,其预后主要是由术后的肿瘤病理学,包括 TNM 分期,淋巴结转移率和手术切缘部位。到目前为止,大多数研究都集中在免疫学和组织学方面的肿瘤标记物,虽然这些措施可能是有效的,但也有是昂贵的,需要高端的检测技术,检测等待较长的时间,还没有广泛地应用于临床。同时,研究还发现,预后不仅由肿瘤病理学决定,还与机体自身因素有显著关系,越来越多的研究人员开始致力于宿主因素方面在癌症预后的研究工作,开发预测值,例如体重的变化,全身性炎症,和吸烟史。其中全身性炎症有着更多的研究。

血脂检测中的总胆固醇 TC、甘油三酯 TG 以及高、低密度脂蛋白 H/LDL 是反应机体血脂状况的 4 个基本指标。有研究证实食管癌、胃癌及肝癌等恶性肿瘤患者中,TC、TG、HDL 和 LDL 值较健康人的有所变化且与癌症恶性程度的高低呈现相关关系。而对于口腔癌症的报道很少。

TNM 分期系统是目前国际上最为通用的肿瘤分期系统,现在国际上多以国际抗癌联盟 UICC 第七版 TNM 分类分期做指导对肿瘤患者进行预后评估。本研究将探讨舌癌患者术前全身炎症反应标记物 NLR、PLR 和血脂水平与舌癌 TNM 分期的相关性,为临床预后判断提供参考依据。

肿瘤临床 TNM 分析是帮助医生判断肿瘤性质、确定治疗方案及手术方法以及预测患者预后生存的重要指标。近年来国内外研究发现患有消化系统、呼吸系统及泌尿系统癌症的病人术前的血液中的粒淋比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血淋比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)以及血脂水平变化与病人的 TNM 临床分期、患者术后生存预后有一定关系,但研究结果不一。

肿瘤直接或炎症细胞之间直接的交流而产生另一种。肿瘤炎症可能是通过细胞因子,炎症介质的上调,抑制细胞凋亡,促进血管新生的 DNA 突变诱导促进肿瘤转移。全身炎症反应和一系列的媒体相关的免疫抑制,免疫介质会造成严重免疫抑制的释放,那么就会出现一个系列的造血功能的变化,通过改变这些指示器可以在肿瘤的周边血液中检测预后预测打法。全身性炎症相关的研究的非特异性标记物集中在浇注晶粒比率(NLR),血淋比(PLR)和 C-反应蛋白,这些指标对于其在临床上更加简单和更加关注检测。目前,真正血托架,用于多种肿瘤的 C 反应蛋白具有独立的预后价值[17] [18] [19],一些学者进一步悦 C 反应蛋白和血清白蛋白水平在这两个指标被定义为 GPS 等级组合调查各种恶性肿瘤的预后价值,已经满意的结果。近年来,一些研究表明, NLR 示出了在多种肿瘤更显著预后价值,如胃癌、结肠癌、非小细胞肺癌、宫颈癌[20] [21] [22] [23] [24]的。然而,在口腔舌癌, NLR 和预后的关系仍然是有争议的,它并没有得出一致的结论为 PLR,尽管研究表明其无病生存期和总生存期在某些肿瘤,但有一个预测舌癌,没有报告。

当前肿瘤生物学越来越多的研究证实肿瘤相关炎症反映与肿瘤的发病机制密切相关。一系列的炎症细胞释放炎症介质,细胞因子能诱导炎症细胞过度堆积,造成细胞的氧化损伤,基因突变促进肿瘤细胞转化为正常细胞要,创造了有利的微环境,肿瘤的生长和促进肿瘤的生长,侵袭和转移[25]。PLR、NLR 作为人体的炎症反应的指标,可以间接反映机体的炎症反应水平。以往的研究中人们就曾发现肿瘤患者外周血中的 NLR 可以作为消化道、呼吸道及泌尿系统中常见肿瘤患者的预后判断、化疗效果评估等指标 [26] [27]。国内亦有学者研究发现在食道鳞癌中相比粒淋比 NLR 而言血淋比 PLR 是一项更好的预后判断

指标[28]。Perisanidis C 等人认为口腔癌症患者中高 NLR 比率往往预示着低生存率。多数研究发现胃癌患者普遍存在 NLR 升高的现象,且肿瘤较大的患者 NLR 水平较高。

血脂检测中的总胆固醇 TC、甘油三酯 TG 以及高、低密度脂蛋白 H/LDL 是反应机体血脂状况的 4 个基本指标。有研究证实食管癌、胃癌及肝癌等恶性肿瘤患者中,TC、TG、HDL 和 LDL 值较健康人的有所变化且与癌症恶性程度的高低呈现相关关系。而对于口腔癌症的报道很少。

TNM 分期系统是目前国际上最为通用的肿瘤分期系统,现在国际上多以国际抗癌联盟 UICC 第七版 TNM 分类分期做指导对肿瘤患者进行预后评估[13]。本研究将探讨舌癌患者术前全身炎症反应标记物 NLR、PLR 和血脂水平与舌癌 TNM 分期的相关性,为临床预后判断提供参考依据。

肿瘤临床 TNM 分析是帮助医生判断肿瘤性质、确定治疗方案及手术方法以及预测患者预后生存的重要指标。近年来国内外研究发现患有消化系统、呼吸系统及泌尿系统癌症的病人术前的血液中的粒淋比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血淋比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)以及血脂水平变化与病人的 TNM 临床分期、患者术后生存预后有一定关系,但研究结果不一。

2. 资料方法

2.1. 研究对象

回顾性分析 2009~2011 年山东大学齐鲁医院口腔科收治的舌癌患者。这符合纳入标准,并有完整的临床资料,病理资料,共 54 例患者术前血液检测结果进行统计分析。所有患者均为初治,齐鲁医院,并接受了手术治疗,未接受过术前化疗,放疗等抗肿瘤治疗;感染的术前无明显体征;有手术前在 2~7 天一个完整的验血结果,且均在齐鲁医院检验科检测。

纳入标准:

- 1) 所有患者均首诊于齐鲁医院并行手术治疗,未接受过术前化疗,放疗等抗肿瘤治疗;
- 2) 术后病理结果为舌癌;
- 3) 术前无明显感染征象;
- 4) 有手术前在 2~7 天一个完整的验血结果,且均在齐鲁医院检验科检测。

排除标准:

- 1) 那些没有接受手术治疗直接给予其他综合同步化疗,放疗或化疗;
- 2) 非上皮来源的其他类型的恶性肿瘤如淋巴瘤,肉瘤的病理诊断的结果;
- 3) 与人的原发性肿瘤的预后的其他部分相关联;
- 4) 与血液疾病,感染性疾病影响血液结果;
- 5) 术前没有完整的验血结果。

2.2. 病例资料收集及处理

收集纳入本研究 54 例患者临床基本特征,肿瘤病例,术前验血结果。在收集肿瘤情况时参照口腔癌和口咽癌的国际抗癌联盟(UICC)第七版 TNM 分类分期(2010)对每例患者进行临床 TNM 分期。血常规检查结果主要收集中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数。血脂结果收集总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白以及甘油三酯计数。

NLR 被定义为嗜中性粒细胞的细胞和淋巴细胞计数的比值。PLR 被定义为血小板和淋巴细胞计数的比值。据血液中性粒细胞计数,淋巴细胞计数和血小板计数,计算 NLR 和 PLR。

2.3. 数据分析

NLR 和 PLR 与肿瘤 TNM 分期的相关性采用 Spearman 秩相关检验和独立样本 t 检验分别分析,血脂

与肿瘤 TNM 分期采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。获得的数据均采用 SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago IL) 统计软件进行统计学分析。

3. 结果

1) 54 例患者当中, 舌部鳞癌患者 38 例, 粘液表皮样癌患者 3 例, 腺样囊性癌患者 2 例, 腺泡细胞癌及肌上皮癌各一例, 其中男性患者 36 例, 女性患者 18 例。TNM 分期当中 T1 患者 16 例, T2 患者 20 例, T3 患者 4 例, T4 患者 9 例; 无淋巴结转移(T0)患者 26 例, N1 患者 18 例, N2 患者 10 例; 而 M1 患者 2 例, 其余皆为 M0。

2) 根据资料计算各患者 NLR、PLR 值, 经过正态分布检验得出 PLR 值为正态分布外, NLR、T 分期、N 分期及 TNM 总分期均为非正态分布, 采用 Spearman 秩相关检验法进行检验, NLR 以及 PLR 与肿瘤 TNM 分期、肿瘤大小 T、淋巴结转移 N 均没有显著的相关关系($P_{\text{NLR}\&\text{T}} = 0.552 > 0.05$; $P_{\text{NLR}\&\text{N}} = 0.297 > 0.05$; $P_{\text{NLR}\&\text{TNM}} = 0.42 > 0.05$; $P_{\text{PLR}\&\text{T}} = 0.149 > 0.05$; $P_{\text{PLR}\&\text{N}} = 0.062 > 0.05$; $P_{\text{PLR}\&\text{TNM}} = 0.127 > 0.05$)。其中 PLR 与淋巴结转移分类 N 的 P 值为 0.062, 接近 0.05。

3) 不同组织学分类的患者 TC、HDL、LDL、TG 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。附表列出。

4. 讨论

肿瘤临床 TNM 分析是帮助医生判断肿瘤性质、确定治疗方案及手术方法以及预测患者预后生存的重要指标。近年来国内外研究发现患有消化系统、呼吸系统及泌尿系统癌症的病人术前的血液中的粒淋比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血淋比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)以及血脂水平变化与病人的 TNM 临床分期、患者术后生存预后有一定关系, 但研究结果不一。

当前肿瘤生物学越来越多的研究证实肿瘤相关炎症反映与肿瘤的发病机制密切相关。一系列的炎症细胞释放炎症介质, 细胞因子能诱导炎症细胞过度堆积, 造成细胞的氧化损伤, 基因突变促进肿瘤细胞转化为正常细胞要, 创造了有利的微环境, 肿瘤的生长和促进肿瘤的生长, 侵袭和转移[25]。PLR, NLR 作为人体的炎症反应的指标, 可以间接反映机体的炎症反应水平。以往的研究中人们就曾发现肿瘤患者外周血中的 NLR 可以作为消化道、呼吸道及泌尿系统中常见肿瘤患者的预后判断、化疗效果评估等指标[26] [27]。国内亦有学者研究发现在食道鳞癌中相比粒淋比 NLR 而言血淋比 PLR 是一项更好的预后判断指标[28]。Perisanidis C 等人认为口腔癌症患者中高 NLR 比率往往预示着低生存率。多数研究发现胃癌患者普遍存在 NLR 升高的现象, 且肿瘤较大的患者 NLR 水平较高。

肿瘤进展和炎症微环境之间的机制是非常复杂的。已经证明, 慢性炎症可促进肿瘤开始, 发展和转移。各种炎性细胞不仅抑制肿瘤的生长, 而且还可以促进肿瘤生长。15 已有报道, 与正常组织相比, 效应 T 细胞的表达水平低表达高水平的调节性 T 细胞和 T 细胞中的炎性肿瘤组织的存在; 其中调节性 T 细胞抑制免疫应答, 水平和预后肿瘤数目发挥作用。目前, 研究表明, 肿瘤相关中性粒细胞减少(TAN)具有肿瘤的生物行为非常重要的作用[29] [30], 研究证实, TAN 特殊标记(如 TGF- β)的可诱导的突变原癌基因, 这些产品的突变基因可以促进肿瘤细胞的生长, 抑制抗肿瘤免疫反应。外周血中性粒细胞绝对计数可能反映机体的 TAN 水平, 但常规的中性粒细胞检测是否正确提示 TAN 水平尚未确认的研究中, 这可能是临床研究的原因的负面结果的一部分[31]。

血脂检测中的总胆固醇 TC、甘油三酯 TG 以及高、低密度脂蛋白 H/LDL 是反应机体血脂状况的 4 个基本指标。有研究证实食管癌、胃癌及肝癌等恶性肿瘤患者中, TC、TG、HDL 和 LDL 值较健康人的有所变化且与癌症恶性程度的高低呈现相关关系。而对于口腔癌症的报道很少[32]。

TNM 分期系统是目前国际上最为通用的肿瘤分期系统, 现在国际上多以国际抗癌联盟 UICC 第七版 TNM 分类分期做指导对肿瘤患者进行预后评估。本研究将探讨舌癌患者术前全身炎症反应标记物 NLR、

PLR 和血脂水平与舌癌 TNM 分期的相关性, 为临床预后判断提供参考依据[33]。

食道癌(EC)是全世界癌症的第八最常见的类型。在中国, 粗死亡率 EC 在 2005 年为 15.2/100,000, 其占有癌症死亡人数的 11.2%, 居癌症死亡的第四大最常见的原因。虽然进步都发生在其多学科综合治疗, 手术切除仍是首选的方式。手术切除后的总体五年生存率差;其中的原因是诊断和临床快速发展的较晚阶段。因此, 评估预后因素 EC 将变得越来越重要。在过去的几十年里, 一些预后因素 EC 已经确定, 其中包括浸润深度, 淋巴结转移, TNM 分期等各种因素。最近, 越来越多的证据表明, 全身性的炎症反应是在各种癌症预后价值。C-反应蛋白是全身性炎症一个索引。但是, C-反应蛋白不常规测量作为术前检查的一部分。嗜中性粒细胞向淋巴细胞比率(NLR)和血小板淋巴细胞比率(PLR)的其它标记物, 并且一些研究显示升高 NLR 或 PLR 是在癌症中显著预后因素。然而, 有一些研究关于在欧盟 NLR 和 PLR 可用, 他们 rolesare 仍有争议。食管鳞状细胞癌(ESCC)是中国最常见的病理类型乳油, 而相比之下, 腺癌在西方世界占主导地位。因此, 本研究的目的是确定 NLR 和 PLR 在食管癌的预后价值。

尽我们所知, 这是评估在预测患者的预后食管癌 NLR 和 PLR 的值最大的研究之一。此外, 这是第一次研究表明 PLR 为患者食管鳞状细胞癌预后的独立因素。我们的研究表明, 高术前 NLR (≥ 3.5 与 < 3.5 , $P = 0.039$)和 PLR (≥ 150 对 < 150 , $P < 0.001$)均与显著多因素分析总生存不佳有关。然而, 我们的研究证实了 PLR 人力资源比 NLR 方面有更好的歧视($HR = 1.840$ 与 $HR = 1.339$, 分别)。所述 AUC 为 0.658 为 NLR 和 0.708 为 PLR, 表明 PLR 优于 NLR 作为预测因子的患者食管癌。

有炎症和癌症之间有很强的联系。全身化疗或放疗将不可避免地影响全身炎症反应的影响。因此, NLR 与 PLR 的新辅助或 adjuvant chemoradiotherapy 评价并不反映全身炎症反应对临床结果的 EC 患者基线的影响。因此, 在我们的研究中, 我们评估术前 NLR 与 PLR 在食管癌发生食管癌患者没有潜在的预后的作用新辅助或辅助治疗。

癌症相关炎症, 招募了调节性 T 细胞和活化趋化因子, 这导致肿瘤生长和转移导致抑制抗肿瘤免疫。既嗜中性和血小板的存在往往会代表到癌症相关炎症[14]一种非特异性反应。术前白细胞增多和中性粒细胞和癌症之间的机制尚不清楚。然而, 癌症已被证明产生骨髓生长因子, 如粒细胞集落刺激因子, 肿瘤坏死因子- α , 白介素-1 和白细胞介素 6, 这可能影响肿瘤相关的白细胞和嗜中性。

有数据的关于在头部和颈部癌症的全身炎症反应的预后影响很少[34]。这进一步复杂化的头部和颈部区域内的解剖肿瘤部位和治疗方法的范围内。在这里, 我们报告的患者口咽癌与并发放疗的结果和检查主机全身炎症反应, 包括 NLR 与 PLR 的生物标志物的影响预后。

在多种肿瘤类型中, NLR 似乎与更先进的疾病阶段和可能更具侵略性肿瘤 behavior。The 底层机制尚不清楚, 虽然先天炎症反应的元素已与生长因子, 血管生成, 受损的细胞免疫上调相关联和癌症恶病质。最近的研究已发现增加促炎性细胞因子的水平的患者的升高 NLR25, 26 和增加的外周肿瘤的巨噬细胞浸润。这些数据表明, 一个凸起 NLR 反映了上调先天免疫应答。除了这些数据表明在影响口咽癌的预后的先天免疫系统的作用, 证据正在积累的适应性免疫应答的作用。Ward 等人近日表现出高水平的肿瘤浸润淋巴细胞可分层的 HPV-积极口咽癌[35], 预后分为高和低风险群体。同其他肿瘤部位, 它变得越来越清楚地看到对免疫系统的先天性和获得性武器似乎都在影响头颈部癌症的行为和结果的关键作用。

本研究存在众多局限性, 比如临床统计资料过少, 样本量不大, 当样本量较小时, 个别极端的数值会影响到整体方差, 进而不能代表整体。出现阴性结果的原因可能是因为样本之间本身确实不存在相关性, 也可能因为样本量太少而引起较大的误差; 国内外学者在研究机体其他部位恶性肿瘤类似特征时均多采用了 Cox 生存分析等更进一步的统计学研究方法, 进一步更准确的研究 PLR、NLR 与预后及生存的关系, 这也为今后的后续研究工作提供了一个更广更科学的途径。

5. 结论

- 1) 粒淋比与患者的临床及病理特征之间无明显相关性;
- 2) 血淋比与患者的临床及病理特征之间无明显相关性;
- 3) 血脂异常与患者的临床及病理特征之间无明显相关性。

参考文献

- [1] Wei, F.C., Yazar, S., Lin, C.H., *et al.* (2005) Double Free Flaps in Head and Neck Reconstruction. *Clinics in Plastic Surgery*, **32**, 303-308. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2005.01.004>
- [2] Takamatsu, A., Harashina, T. and Inoue, T. (1996) Selection of Appropriate Recipient Vessels in Difficult, Microsurgical Head and Neck Reconstruction. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, **12**, 499-507. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1006622>
- [3] Demirkan F Wei, F.C., Chen, H.C., *et al.* (1999) Oromandibular Reconstruction Using a Third Free Flap in Sequence in Recurrent Carcinoma. *British Journal of Plastic Surgery*, **52**, 429-433. <https://doi.org/10.1054/bjps.1999.3173>
- [4] Yazar, S., Wei, F.C., Chen, H.C., *et al.* (2005) Selection of Recipient Vessels in Double free Flaps Reconstruction of Composite Head and Neck Defects. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **115**, 1553-1561. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000160274.21680.6F>
- [5] Wei, F.C., Demirkan, F., Chen, H.C., *et al.* (1999) Double Free Flaps in Reconstruction of Extensive Composite Mandibular Defects in Head and Neck Cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **103**, 39-47. <https://doi.org/10.1097/00006534-199901000-00008>
- [6] Demirkan, F., Wei, F.C., Chen, H.C., *et al.* (1999) Microsurgical Reconstruction in Recurrent Oral Cancer: Use of a Second Free Flap in the Same Patient. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **103**, 829-838. <https://doi.org/10.1097/00006534-199903000-00008>
- [7] Urken, M.L., Vickery, C., Weinberg, H., *et al.* (1989) Geometry of the Vascular Pedicle in Free Tissue Transfers to the Head and Neck. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **115**, 954-960. <https://doi.org/10.1001/archotol.1989.01860320064020>
- [8] Head, C., Sercarz, J.A., Abemayor, E., *et al.* (2002) Microvascular Reconstruction after Previous Neck Dissection. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **128**, 328-331. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.3.328>
- [9] 刘育凤, 归来, 张智勇, 等. 显微外科方法治疗面部不对称畸形受区血管的选择[J]. 中国美容医学, 2006, 15(8): 904-905+中插 2.
- [10] 张志愿, 郑家伟. 口腔颌面部游离组织移植时受区血管的选择与吻合技术[J]. 口腔颌面外科杂志, 1999(2): 65-69.
- [11] Kummoona, R. (2009) Reconstruction of the Mandible by Bone Graft and Metal Prosthesis. *Journal of Craniofacial Surgery*, **20**, 1100-1107. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181abb3e7>
- [12] Hirota, M., Mizuki, N., Iwai, T., *et al.* (2008) Vertical Distraction of a Free Vascularized Osteocutaneous Scapular Flap in the Reconstructed Mandible for Implant Therapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **37**, 481-483. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.01.002>
- [13] 张永侠, 刘明波, 黄辉, 陈汶, 张彬. 第七版与第八版美国癌症联合会 TNM 分期对口咽癌预后生存的分析比较[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(7): 586-590.
- [14] Saha, A.K., Sutton, C., Rotimi O, Dexter, S., Sue-Ling, H. and Sarela, A.I. (2009) Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma; Prognostic Value of Circumferential Resection Margin and Stratification of N1 Category. *Annals of Surgical Oncology*, **16**, 1364-1370. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0396-6>
- [15] Warschkow, R., Tarantino, I., Ukegjini, K., Beutner, U., Muller, S.A., Schmied, B.M., *et al.* (2012) Diagnostic Study and Meta-Analysis of C-Reactive Protein as a Predictor of Postoperative Inflammatory Complications after Gastroesophageal Cancer Surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **397**, 727-736. <https://doi.org/10.1007/s00423-012-0944-6>
- [16] Dutta, S., Going, J.J., Crumley ABC, Mohammed, Z., Orange, C., Edwards, J., *et al.* (2012) The relationship between Tumour Necrosis, Tumour Proliferation, Local and Systemic Inflammation, Microvessel Density and Survival in Patients Undergoing Potentially Curative Resection of Oesophageal Adenocarcinoma. *British Journal of Cancer*, **106**, 702-710. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.610>
- [17] 刘海亮, 杜晓辉, 孙培鸣, 肖春红, 徐迎新, 李荣. 术前血小板与淋巴细胞比值对结直肠癌预后的影响[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(1): 70-73.

- [18] Aliustaoglu, M., Bilici, A., Seker, M., Dane, F., Gocun, M., Konya, V., *et al.* (2010) The Association of Pre-Treatment Peripheral Blood Markers with Survival in Patients with Pancreatic Cancer. *Hepatogastroenterology*, **57**, 640-645.
- [19] McMillan, D.C. (2012) The Systemic Inflammation-Based Glasgow Prognostic Score: A Decade of Experience in Patients with Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **39**, 534-540. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.08.003>
- [20] 李鹏飞. C-反应蛋白的临床意义[J]. 中国全科医学, 2005, 8(6): 504-505.
- [21] McMillan, D.C., Wotherspoon, H.A., Fearon, K.C., Sturgeon, C., Cooke, T.G. and McArdle, C.S. (1995) A Prospective Study of Tumor Recurrence and the Acute-Phase Response after Apparently Curative Colorectal Cancer Surgery. *American Journal of Surgery*, **170**, 319-322. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)80296-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)80296-7)
- [22] Roxburgh, C.S. and McMillan, D.C. (2010) Role of Systemic Inflammatory Response in Predicting Survival in Patients with Primary Operable Cancer. *Future Oncology*, **6**, 149-163. <https://doi.org/10.2217/fon.09.136>
- [23] Sr, W., Cook, E.J., Goulder, F., Justin, T.A. and Keeling, N.J. (2005) Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **91**, 181-184. <https://doi.org/10.1002/jso.20329>
- [24] Lee, Y.Y., Choi, C.H., Kim, H.J., Kim, T.J., Lee, J.W., Lee, J.H., *et al.* (2012) Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Cervical Carcinoma. *Anticancer Research*, **32**, 1555-1561.
- [25] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- [26] Wei, K., Wang, M., Zhang, W., *et al.* (2014) Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Outcomes for Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing TAE Combined with Sorafenib. *Medical Oncology*, **31**, Article No. 969. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0969-5>
- [27] Sonpavde, G., Pond, G.R., Armstrong, A.J., *et al.* (2014) Prognostic Impact of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, **12**, 317-324.
- [28] 钟方明, 徐琦, 骆明远, 等. 胃癌淋巴结转移影响因素分析[J]. 浙江临床医学, 2012, 14(2): 171-172.
- [29] Fridlender, Z.G. and Albelda, S.M. (2012) Tumor-Associated Neutrophils: Friend or Foe? *Carcinogenesis*, **33**, 949-955. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs123>
- [30] Fridlender, Z.G., Sun, J., Mishalian L, Singhal, S., Cheng, G., Kapoor, V., *et al.* (2012) Transcriptomic Analysis Comparing Tumor-Associated Neutrophils with Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells and Normal Neutrophils. *PLOS ONE*, **7**, Article ID: e31524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031524>
- [31] Smith, R.A., Bosonnet, L., Raraly, M., Sutton, R., Neoptolemos, J.P., Campbell, F., *et al.* (2009) Preoperative Platelet-Lymphocyte Ratio Is an Independent Significant Prognostic Marker in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgery*, **197**, 466-472. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.057>
- [32] Fiorenza, A.M. and Branchi, A. (2000) Serum Lipoprotein Profile in Patients with Cancer. A Comparison with Non-Cancer Subjects. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, **30**, 141-145. <https://doi.org/10.1007/s005990070013>
- [33] 林明, 李瑞慧, 谢宝松. 60例肺癌患者血清脂质及载脂蛋白测定结果分析[J]. 福建医药杂志, 2002, 24(3): 86.
- [34] Jiang, J., Nilsson-Ehle, P. and Xn, N. (2006) Influence of Liver Cancer on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Lipids in Health and Disease*, **5**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-5-4>
- [35] Dessì, S., Batetta, B., Pulisci, D., *et al.* (1994) Cholesterol Content in Tumor Tissues Is Inversely Associated with High-Density Lipoprotein Cholesterol in Serum in Patients with Gastrointestinal Cancer. *Cancer*, **73**, 253-258. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2%3C253::AID-CNCR2820730204%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2%3C253::AID-CNCR2820730204%3E3.0.CO;2-F)

附表

口腔肿瘤患者外周血 NLR、PLR 及血脂状况与肿瘤相关特点的关系

| 肿瘤特点 | 例数 | NLR | PLR | TC | TG | HDL | LDL | |
|-------|----------|-----|-------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 性别 | 男 | 36 | 2.38 ± 1.06 | 146.74 ± 78.33 | 4.77 ± 0.96 | 1.34 ± 1.17 | 1.28 ± 0.35 | 2.70 ± 0.81 |
| | 女 | 18 | 3.27 ± 3.33 | 167.41 ± 40.28 | 5.07 ± 1.27 | 1.00 ± 0.39 | 1.52 ± 0.48 | 2.87 ± 0.81 |
| 肿瘤浸润 | T1、T2 | 35 | 2.46 ± 1.28 | 154.48 ± 69.75 | 4.76 ± 1.04 | 1.07 ± 0.44 | 1.38 ± 0.41 | 2.69 ± 0.71 |
| | T3、T4 | 19 | 3.56 ± 4.28 | 149.33 ± 49.91 | 5.04 ± 1.37 | 1.51 ± 1.52 | 1.30 ± 0.46 | 2.80 ± 1.04 |
| 淋巴结转移 | N0 | 25 | 2.32 ± 1.38 | 154.27 ± 58.22 | 4.84 ± 1.05 | 1.12 ± 0.51 | 1.35 ± 0.36 | 2.75 ± 0.73 |
| | N1、N2、N3 | 3 | 2.96 ± 2.82 | 141.69 ± 72.20 | 4.65 ± 1.06 | 1.37 ± 1.38 | 1.27 ± 0.44 | 2.58 ± 0.84 |
| 远处转移 | M0 | 6 | 2.59 ± 2.21 | 146.61 ± 65.47 | 4.80 ± 1.05 | 1.28 ± 1.03 | 1.32 ± 0.40 | 2.71 ± 0.79 |
| | M1 | 2 | 3.49 ± 2.14 | 185.73 ± 46.00 | 4.14 ± 0.23 | 0.76 ± 0.16 | 1.35 ± 0.21 | 2.18 ± 0 |
| 临床分期 | I、II | 1 | 2.31 ± 1.35 | 149.93 ± 61.04 | 4.85 ± 1.06 | 1.16 ± 0.52 | 1.41 ± 0.37 | 2.78 ± 0.73 |
| | III、IV | 33 | 3.19 ± 3.33 | 154.41 ± 65.14 | 4.87 ± 1.23 | 1.28 ± 1.19 | 1.32 ± 0.46 | 2.69 ± 0.89 |

PLR: 血小板淋巴细胞比例; NLR: 粒细胞淋巴细胞比例; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白。