

NLR、PLR、FAR与恶性肿瘤关系的研究进展

王欣*, 臧美玲*, 马乐, 闫骧龙, 玛依努尔·艾力#

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

随着恶性肿瘤的发病率日益增加, 早期发现、诊断和治疗对于患者的预后和生存时间至关重要。相关炎症指标与恶性肿瘤的发生发展具有相关性, 中性粒细胞计数 - 淋巴细胞计数比率(NLR); 血小板计数 - 淋巴细胞计数比率(PLR); 纤维白蛋白 - 白蛋白比率(FAR)是炎症指标中较具有代表性的三类, 其与恶性肿瘤的病理特征和预后密切相关。本文就NLR、PLR、FAR与恶性肿瘤的生物学特性及其预后的评估进行综述, 并对其发展前景进行概述。

关键词

中性粒细胞计数 - 淋巴细胞计数比率, 血小板计数 - 淋巴细胞计数比率, 纤维白蛋白 - 白蛋白比率, 恶性肿瘤, 综述

Research Progress on the Relationship between NLR, PLR, FAR and Cancers

Xin Wang*, Meiling Zang*, Le Ma, Xianglong Yan, Mayinuer·Aili#

Cancer Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

With the increasing incidence of cancers, early detection, diagnosis and treatment are very important for the prognosis and survival time of patients. Related inflammatory indicators are re-

*共同第一作者。

#通讯作者。

lated to the occurrence and development of cancers, neutrophil-lymphocyte count ratio (NLR), platelet count to lymphocyte count ratio (PLR) and fibroalbumin-to-albumin ratio (FAR) are one of the three most representative inflammatory indicators, which are closely related to the pathological characteristics and prognosis of cancers. This article reviews the biological characteristics and prognosis of NLR, PLR, FAR and cancers, and summarizes their development prospects.

Keywords

Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio, Platelet Count to Lymphocyte Count Ratio, Fibroalbumin-to-Albumin Ratio, Cancer, Review

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

因癌症而死亡的人数位居世界第二位，仅亚于心血管疾病的死亡率[1]。多数前瞻性研究表明，肿瘤患者外周血的中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等炎症相关细胞均与恶性肿瘤的预后相关，因而血清炎症标志物常用于恶性肿瘤的预后研究[2]。血清炎症标志物以中性粒细胞计数 - 淋巴细胞计数比率(neutrophil-lymphocyte count ratio, NLR)、血小板计数 - 淋巴细胞计数比率(platelet count to lymphocyte count ratio, PLR)、纤维蛋白原 - 白蛋白比率(fibro albumin-to-albumin ratio, FAR)较易获得，且具有良好的代表性[3]。虽然关于 NLR、PLR、FAR 与恶性肿瘤预后的相关性研究仍然较少，但目前的研究数据表明，三者之间存在显著相关性[4]。因此，本文对 NLR、PLR、FAR 与恶性肿瘤的生物学特性及其预后的评估进行综述，探讨其与恶性肿瘤相关性的内在意义并概述其发展前景。

2. 中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、纤维蛋白原及白蛋白与恶性肿瘤之间的生物学特性

2.1. 中性粒细胞与恶性肿瘤

中性粒细胞是占白细胞总数的 50%~70%，是最先到达发炎部位的先天免疫细胞。中性粒细胞在伤口上的动态行为已经在模型生物(如斑马鱼)中得到证实，在这些模型中，在创面和癌变初期，中性粒细胞通常是最早到达的细胞[5]。中性粒细胞可通过分泌细胞生长因子和趋化因子促进肿瘤细胞生长，还可以通过促进肿瘤周围血管生成，导致肿瘤转移扩散。肿瘤相关的中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)存在于肿瘤微环境中，由于寿命较短及终末分化表型的原因，其对肿瘤的影响未受到重视，因而过去常被认为是“惰性旁观者”[6]。如今，许多学者认为它们与癌症生物学的某些重要特性相关，并通过大量的研究数据证实了这一观点[7]。有研究发现，TANs 可被活化，有 N1、N2 两种表型。它不具有细胞毒性，它具有促进肿瘤发展的作用，并表达不同的高水平免疫调节因子，促进肿瘤的发生和进展的有精氨酸酶、血管生成因子和基质金属蛋白酶。在未治疗的肿瘤中，大多数肿瘤坏死因子受体似乎更具有 N2 表型，因此有助于肿瘤的生长和免疫抑制，中性粒细胞通过产生血管生成因子和基质降解酶来支持肿瘤生长，获得转移性表型和抑制抗肿瘤免疫反应[8]。另外，转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种多效性细胞因子，由大多数细胞表达，存在于所有组织中。在生物生长代谢活动的诸多方面中发挥着作用，其中就包括肿瘤的发生、发展。研究表明[9]，体内免疫抑制细胞因子 TGF- β 被肿瘤过

度表达,并在阻断免疫反应和肿瘤进展中发挥着重要的作用;(TGF)- β 1 具有促进 TANs 向 N2 表型转化的特点;阻断 TANs 向 N1 型(具有抗肿瘤表型)转变,从而发挥着拮抗肿瘤进展的效应。

相关数据表明,经过同步放化疗的局部晚期宫颈癌患者、接受新辅助化疗后的乳腺癌患者,高 NLR 是预测复发和死亡独立的、消极的预后因素[10] [11];中性粒细胞是骨转移性前列腺癌进展的介质,接受化疗的左半转移性结肠癌患者中,其中性粒细胞的浸润与患者(Overall survival, OS)密切相关[12]。一项人体中性粒细胞体外研究初步表明[13],即使完全分化成熟的中性粒细胞也能保持其可塑性,可将其分化为 N1 或者是 N2 表型;其中, IFN β 是极化 N1 TANs 的重要条件。

从目前癌症生物学方面所提供的证据来看,我们仍需要更好地验证中性粒细胞影响原发肿瘤的发生、转移的具体机制。利用中性粒细胞的抗肿瘤潜力可能是一种值得寻求的策略,以补充现有的以 T 细胞为中心的治疗手段。

2.2. 淋巴细胞与恶性肿瘤

人体的免疫循环中淋巴细胞的作用是至关重要。研究表明[14],在 HER2-、ER+的晚期乳腺癌患者中,当淋巴细胞绝对计数 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 时,使用“艾瑞布林”被认为是进一步改善 OS 的有效治疗选择。在非小细胞肺癌患者治疗结果中显示[15],“纳武利尤单抗”治疗 6 周后,淋巴细胞绝对计数与患者 OS 呈正相关,突出了外周血淋巴细胞对“纳武利尤单抗”治疗效果的积极影响,是一个很好的预后指标,为免疫治疗应答效果提供了一个容易获得的标记物。

另外,肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是肿瘤微环境的重要组成部分,可存在于肿瘤组织内的不同位置。TILs 在不同类型的肿瘤中高表达都显示出了更好的总体生存率,其增加与激素受体阴性、HER2 阳性、Ki67 水平较高、肿瘤分级较高以及肿瘤临床病理相关,是肿瘤患者预后较好的预测指标[16] [17]。

2.3. 血小板与恶性肿瘤

在肿瘤环境中,每个活化的血小板在肿瘤附近释放多达 80 个分泌血小板衍生生长因子,这有助于血小板与癌症之间的相互作用。在血小板衍生的可溶性因子中, TGF- β 是血小板依赖性肿瘤生长的主要介质之一,血小板对 TGF- β 的活性起主要作用。并且, TGF- β 被肿瘤过度表达,并在阻断免疫反应和肿瘤进展中发挥着重要的作用[18]。另外,通过相关临床数据显示,结直肠癌患者合理使用阿司匹林非甾体类抗血小板药物,可达到降低肿瘤复发率及控制疾病进展的效用[19]。

2.4. 纤维蛋白原与恶性肿瘤

FIB 又称凝血因子 I,是参与凝血级联反应中的重要因子。目前,越来越多的证据表明 FIB 与肿瘤的发展过程密切相关[20]。FIB 可促进肿瘤细胞与血小板或者血管内皮细胞的黏附,抑制自然杀伤细胞功能,使肿瘤细胞逃脱免疫,从而导致肿瘤的进展,高 FIB 血症与较深的肿瘤浸润、淋巴结转移和较差的预后均密切相关[21]。

2.5. 白蛋白与恶性肿瘤

白蛋白一直被认为是一种衡量身体营养状况和肝功能的营养指标。肿瘤的发生发展过程中会影响患者的营养状况,患有恶性肿瘤患者的营养状况大部分不佳,白蛋白的含量降低。近年来,白蛋白在恶性肿瘤中的作用越来越受到重视,被认为是恶性肿瘤病程中全身炎症反应的重要指标,而与营养不良无关[22]。作为癌症患者预后因素,血清白蛋白水平是潜在有价值的预测因素之一。

3. NLR、PLR、FAR 与恶性肿瘤的预后关系

3.1. NLR 与恶性肿瘤的预后关系

NLR 是循环粒细胞 - 淋巴细胞之比, 作为全身炎症反应、免疫动态平衡的高敏标志物, 高水平 NLR 是指中性粒细胞数量增多、淋巴细胞数量减少, 体内免疫失衡, 增加肿瘤细胞增殖和转移风险。Shibutani 等[23]研究发现, 结直肠癌术后持续高 NLR 水平可预测复发和远期预后, 高 NLR 是三阴性乳腺癌、口腔癌、胆管癌、胰腺癌等恶性肿瘤患者的较差的 OS 和 DFS 的独立预测因素[24]。大量研究证明, 中性粒细胞和淋巴细胞变化与多种肿瘤的生长进展有关, 循环中 NLR 升高反应肿瘤微环境中性粒细胞浸润增多, 淋巴细胞减少, 降低了淋巴细胞的抗肿瘤反应, 形成了适合肿瘤细胞浸润及转移的低淋巴细胞浸润的环境, 于是肿瘤更具有侵略性。

3.2. PLR 与恶性肿瘤的预后关系

PLR 是指血液循环中血小板数目和淋巴细胞数目之间的比值。与健康人群和良性肿瘤人群比较, 恶性肿瘤的血小板计数会显著升高, 这可能与肿瘤细胞分泌促血小板生成因子、机体慢性失血等消耗引起的代偿性血小板增多等机制相关[25]。李晶晶[26]和夏志刚等[27]研究结果显示, 高 PLR 值预示着更差的结直肠癌肿瘤分期。术前 PLR 高水平组的生存时间也低于低水平组。为了进一步明确术前 PLR 水平与结直肠癌患者预后的关系, Cox 回归分析显示高水平的术前 PLR 值是结直肠癌患者的独立危险因素, 高水平的术前 PLR 患者相较于低水平患者增加了近 2 倍的死亡风险。血小板释放血小板衍生生长因子、VEGF 和蛋白酶, 促进肿瘤细胞的生长, 增加血管通透性, 使得肿瘤细胞容易穿透血管并发生转移, 同时血小板分泌 P 选择素导致炎性细胞与内皮细胞发生黏附, 因此 PLR 与肿瘤的形成、转移和预后均密切相关。Shirai [28]等亦证实 PLR 在预测癌症复发、淋巴结转移及无病生存率等方面的作用, 类似的验证在粘液性胃癌、阴茎癌、肾上腺皮质癌, 甚至对早期胃癌有诊断意义[29]。PLR 值反映了血小板相关促肿瘤因素与淋巴细胞系免疫系统抗肿瘤因素之间的平衡状态, 过高的 PLR 值与实体肿瘤不良预后明显相关。

3.3. FAR 与恶性肿瘤的预后关系

FAR 是指凝血指标中的纤维蛋白原与白蛋白含量之比。术前 FAR 对结直肠癌根治性术后的 OS 及 DFS 相关, 术前 FAR 水平对临床预测预后有一定的指导意义[30]。另外, 有研究表明[31], 健康组和良性肿瘤的对照组相比, 观察到对照组的 FAR 升高。还发现, 与健康对照组相比, FAR 在肿瘤早期升高, 表明该参数可以作为结直肠癌的早期诊断标志物。此外, 该结果显示, FAR 对 CRC 的诊断价值优于 NLR, 故初步猜测 FAR 与其他肿瘤相关指标(如: FPR、CEA 和 CA199)的联合应用可提高 CRC 与良性疾病的诊断效率。

4. 总结与展望

如今, 随着人民生活水平的提高, 其生活质量也逐步的升高, 国民的饮食结构也发生着显著的改变; 其次生态环境和大气污染的趋势, 人类赖以生存的环境质量也逐步下降, 由此加剧了恶性肿瘤的发生率在全球所有疾病中的占比逐渐攀升。故而, 对于恶性肿瘤早期的诊断、预测肿瘤患者预后及治疗是尤为重要的, 而 NLR、PLR、FAR 等参数相较于其他诊断肿瘤、预测肿瘤患者预后的指标获取更容易、创伤性更小、价格更亲民。但目前, 关于炎症相关指标诊断及预测疾病预后的手段仍处在研究阶段, 但通过大量的临床研究分析, NLR、PLR、FAR 三种指标在恶性肿瘤的诊断及预后的预测中有较大的前景。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., *et al.* (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [3] Ng, S.P., Bahig, H., Jethanandani, A., *et al.* (2021) Prognostic Significance of Pre-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Patients with Oropharyngeal Cancer Treated with Radiotherapy. *British Journal of Cancer*, **124**, 628-633. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01106-x>
- [4] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow. *The Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- [5] Freisinger, C.M., Huttenlocher, A. (2014) Live Imaging and Gene Expression Analysis in Zebrafish Identifies a Link between Neutrophils and Epithelial to Mesenchymal Transition. *PLOS ONE*, **9**, e112183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112183>
- [6] Coffelt, S.B., Wellenstein, M.D. and de Visser, K.E. (2016) Neutrophils in Cancer: Neutral No More. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 431-446. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.52>
- [7] Rakic, A., Beaudry, P. and Mahoney, D.J. (2018) The Complex Interplay between Neutrophils and Cancer. *Cell and Tissue Research*, **371**, 517-529. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2777-7>
- [8] Schernberg, A., Blanchard, P., Chargari, C. and Deutsch, E. (2017) Neutrophils, a Candidate Biomarker and Target for Radiation Therapy. *Acta Oncologica*, **56**, 1522-1530. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1348623>
- [9] Qin, F., Liu, X., Chen, J., *et al.* (2020) Anti-TGF- β Attenuates Tumor Growth via Polarization of Tumor Associated Neutrophils towards an Anti-Tumor Phenotype in Colorectal Cancer. *Journal of Cancer*, **11**, 2580-2592. <https://doi.org/10.7150/jca.38179>
- [10] Lee, H.J., Kim, J.M., Chin, Y.J., *et al.* (2020) Prognostic Value of Hematological Parameters in Locally Advanced Cervical Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Anticancer Research*, **40**, 451-458. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13973>
- [11] Eren, T., Karacin, C., Ucar, G., *et al.* (2020) Correlation between Peripheral Blood Inflammatory Indicators and Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e20346. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020346>
- [12] Colloca, G.A., Venturino, A. and Guarneri, D. (2019) Neutrophil-Related Variables Have Different Prognostic Effect Based on Primary Tumor Location in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Chemotherapy. *Clinical Colorectal Cancer*, **18**, e343-e348. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.06.007>
- [13] Ohms, M., Möller, S. and Laskay, T. (2020) An Attempt to Polarize Human Neutrophils toward N1 and N2 Phenotypes *In Vitro*. *Frontiers in Immunology*, **11**, 532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00532>
- [14] Watanabe, J., Saito, M., Horimoto, Y. and Nakamoto, S. (2020) A Maintained Absolute Lymphocyte Count Predicts the Overall Survival Benefit from Eribulin Therapy, Including Eribulin Re-Administration, in HER2-Negative Advanced Breast Cancer Patients: A Single-Institutional Experience. *Breast Cancer Research and Treatment*, **181**, 211-220. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05626-1>
- [15] Karantanos, T., Karanika, S., Seth, B. and Gignac, G. (2019) The Absolute Lymphocyte Count Can Predict the Overall Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer on Nivolumab: A Clinical Study. *Clinical and Translational Oncology*, **21**, 206-212. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1908-2>
- [16] Noh, B.J., Kwak, J.Y. and Eom, D.W. (2020) Immune Classification for the PD-L1 Expression and Tumour-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Adenocarcinoma. *BMC Cancer*, **20**, 58. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6553-9>
- [17] Fuchs, T.L., Pearson, A., Pickett, J., *et al.* (2020) Why Pathologists and Oncologists Should Know about Tumour-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Triple-Negative Breast Cancer: An Australian Experience of 139 Cases. *Pathology*, **52**, 515-521. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.04.004>
- [18] Metelli, A., Salem, M., Wallace, C.H., *et al.* (2018) Immunoregulatory Functions and the Therapeutic Implications of GARP-TGF- β in Inflammation and Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, 24. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0570-z>
- [19] Pasche, B. (2012) Aspirin—From Prevention to Targeted Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 1650-1651. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1210322>
- [20] 辛衡, 周建平, 高威, 董明. 结直肠癌患者术前血浆纤维蛋白原、癌胚抗原、糖类抗原 19-9 水平与临床病理特征

- 的关系[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(11): 1007-1010.
- [21] Wu, M., Pan, Y., Jia, Z., *et al.* (2019) Preoperative Plasma Fibrinogen and Serum Albumin Score Is an Independent Prognostic Factor for Resectable Stage II-III Gastric Cancer. *Disease Markers*, **2019**, Article ID: 9060845. <https://doi.org/10.1155/2019/9060845>
- [22] Forrest, L.M., McMillan, D.C., McArdle, C.S., *et al.* (2005) A Prospective Longitudinal Study of Performance Status, an Inflammation-Based Score (GPS) and Survival in Patients with Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **92**, 1834-1836. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602591>
- [23] Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., *et al.* (2015) The Prognostic Significance of a Postoperative Systemic Inflammatory Response in Patients with Colorectal Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, 194. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0609-3>
- [24] Singh, S., Singh, J., Ganguly, R., *et al.* (2021) Diagnostic Efficacy of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cancer. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **64**, 243-249.
- [25] Fujii, T., Sutoh, T., Morita, H., *et al.* (2012) Serum Albumin Is Superior to Prealbumin for Predicting Short-Term Recurrence in Patients with Operable Colorectal Cancer. *Nutrition and Cancer*, **64**, 1169-1173. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.718034>
- [26] 李晶晶, 钟春生. 血小板与肿瘤相关性研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(23): 3896-3900.
- [27] 夏志刚, 甘志明, 向立历, 阳川华, 汪晓东, 李立. NLR 和 PLR 与结直肠癌患者 TNM 分期及预后的相关性研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2017, 24(8): 963-969.
- [28] Shirai, Y., Shiba, H., Sakamoto, T., *et al.* (2015) Preoperative Platelet to Lymphocyte Ratio Predicts Outcome of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma after Pancreatic Resection. *Surgery*, **158**, 360-365. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.03.043>
- [29] Fang, T., Wang, Y., Yin, X., *et al.* (2020) Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article ID: 9146042. <https://doi.org/10.1155/2020/9146042>
- [30] Chen, C., Liu, Y., Han, P. and Cui, B. (2021) Research Progress of Preoperative FPR, FAR or AFR in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Management and Research*, **13**, 1791-1801. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S292605>
- [31] Sun, F., Tan, Y.A., Gao, Q.F., *et al.* (2019) Circulating Fibrinogen to Pre-Albumin Ratio Is a Promising Biomarker for Diagnosis of Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22635. <https://doi.org/10.1002/jcla.22635>