

• 综述 •

中性粒细胞与淋巴细胞比值和消化系统恶性肿瘤患者预后关系的研究进展

方 东 王志红

摘要:消化系统恶性肿瘤发病率高,手术切除率低,总体预后不佳。而炎性反应对肿瘤的发展尤其是侵袭、转移有促进作用,作为全身免疫系统状态的评价指标之一,中性粒细胞与淋巴细胞比值已被认为是影响肿瘤患者预后的独立因素之一。此文对中性粒细胞与淋巴细胞比值对消化系统常见恶性肿瘤患者预后的评估价值进行了阐述。

关键词:中性粒细胞;淋巴细胞;消化系统肿瘤;预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2014.05.010

随着对肿瘤分子与免疫机制研究的日益深入,越来越多的证据证明肿瘤相关炎症反应是影响预后的重要因素。肿瘤相关炎症反应指标如C反应蛋白(CRP)和格拉斯哥预后评分(GPS)已经证实是预后的危险因素。但因在中国CRP尚不是常规检测项目,GPS亦未广泛开展,故寻找可靠并易检测的预后预测指标有重要的临床意义。近年来关于中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR,1.5~5.0)与恶性肿瘤患者预后关系的研究日益增多,在对胃癌、结肠癌、肝细胞癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤患者的前瞻性研究中已获得阳性结果,显示NLR具有较高的敏感性和特异性。本文就NLR对消化系统常见恶性肿瘤患者预后的评估价值进行阐述。

1 NLR与恶性肿瘤进展

1.1 中性粒细胞参与恶性肿瘤进展的机制

肿瘤相关炎症反应是伴随恶性肿瘤进展的重要免疫学机制,其引发的炎症反应可通过抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管形成等方式来升高肿瘤的转移概率^[1]。NLR升高由中性粒细胞增多和(或)淋巴细胞减少两者协同作用所致。

目前对中性粒细胞参与恶性肿瘤进展的机制尚未完全明确,可能的机制为肿瘤周围组织浸润的中性粒细胞可以分泌大量血管内皮生长因子(VEGF),为肿瘤浸润转移提供良好的微环境。Queen等^[2]将活化的中性粒细胞与乳腺癌细胞共同培养,发现乳腺癌细胞侵袭活性明显增强。中性粒细胞除自身分泌VEGF外,其分泌的致癌素M可刺激肿瘤组织释放VEGF,使肿瘤组织具有高度的

侵袭性。McDonald等^[3]通过模拟Lewis肺癌肝转移模型发现,注射内毒素诱发炎症反应能增加肺癌细胞对肝窦内皮细胞的黏附性,从而大大增加了肝转移的风险;此外,在共聚焦显微镜下发现转移组织与中性粒细胞浸润的组织具有共域性,而中性粒细胞减少又可降低内毒素诱导的肺癌细胞内皮选择素受体与内皮素的结合。这一研究证实了中性粒细胞是肿瘤细胞内皮选择素受体与内皮素结合的重要介质,参与肿瘤细胞转移。另外,中性粒细胞还参与诱导抑癌基因突变、降解免疫球蛋白、降解受体和补体等作用,促进肿瘤细胞的增殖、分化。

1.2 淋巴细胞参与恶性肿瘤进展的机制

淋巴细胞是肿瘤免疫机制的主要成员之一,参与肿瘤细胞的破坏与凋亡。其中CD4⁺T淋巴细胞通过Th1细胞分泌的干扰素- γ (IFN- γ)直接对肿瘤产生细胞毒性作用;而CD8⁺T淋巴细胞作为肿瘤免疫机制的主要执行细胞,可接受抗原递呈细胞提供的双刺激信号而被激活,迁移到肿瘤组织部位,继而发挥特异性细胞毒效应,释放细胞毒性物质,如穿孔素破坏细胞膜、颗粒酶进入靶细胞降解DNA或通过表达FasL而与靶细胞的Fas结合,诱导细胞凋亡^[4]。

综上所述,中性粒细胞增多有助于肿瘤的侵袭、转移,淋巴细胞减少可抑制机体对肿瘤组织的免疫反应,NLR升高提示肿瘤的侵袭性较强和机体免疫应答抑制,预测预后不良。

2 NLR与消化系统常见恶性肿瘤的关系

2.1 NLR与食管癌预后

NLR与食管癌预后相关性的研究相对较少,且结果并不一致。如Rashid等^[5]收集了294例食管

癌患者的术前 NLR,采用单因素分析,结果显示 NLR 对淋巴结转移、复发时间、死亡时间无明显预测价值。Dutta 等^[6]提出炎症反应指标中仅血小板与淋巴细胞比值(PLR)以及改良格拉斯哥预后评分(mGPS)是食管癌生存时间的独立危险因素,而非 NLR。但 Wang 等^[7]和 Nobel 等^[8]的研究评估 NLR 对食管癌预后的预测价值,结果 NLR 升高组预后明显差于 NLR 降低组,提示 NLR 是食管癌预后的独立预测因素。

此外,NLR 对化学治疗药物敏感性评估价值的相关研究也取得了一定的进展。Sato 等^[9]对 83 例接受化学治疗(铂类和 5-氟尿嘧啶)的食管癌术后患者进行回顾性分析,采用多因素分析方法,结果显示治疗前高 NLR 和淋巴结转移是病理应答不良的独立危险因素,其中 NLR \geq 2.2 组的病理应答阳性率为 21%,NLR $<$ 2.2 组的病理阳性应答率为 56%,因此认为高 NLR 组术后化学治疗的疗效不佳,不提倡追加化学治疗。

目前对于食管癌患者术后是否需要化学治疗尚无定论,对于术后接受化学治疗患者的总体生存率有无改善亦缺乏评估指标,虽然 Sato 等^[9]认为可根据 NLR 水平决定是否需要化学治疗,但其研究的样本量较少,临床价值有限,仍需大样本、随机前瞻性研究予以证实。

2.2 NLR 与胃癌预后

在 NLR 与胃癌预后的相关性被研究之前,Zhao 等^[10]就曾发现胃癌瘤体间质内有大量中性粒细胞浸润的现象,用免疫组化法分析为 CD15⁺ 中性粒细胞,指出 CD15⁺ 中性粒细胞的浸润程度与淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期呈正相关性,多因素分析结果显示高密度 CD15⁺ 中性粒细胞浸润是低总体生存率的独立危险因素。该项研究揭示中性粒细胞浸润与肿瘤侵袭转移有关,虽未涉及淋巴细胞在肿瘤进展中的作用,但为 NLR 与胃癌预后相关性的研究奠定了基础。

Yamanaka 等^[11]设定 2.58 为术前 NLR 临界值,将 1 220 例进展期胃癌患者分为 NLR 升高组($>$ 2.58)和 NLR 正常组(\leq 2.58),两组中位生存时间分别为 239 d 和 363 d,指出 NLR 升高组患者预后明显差于 NLR 正常组,多因素 COX 模型分析证实 NLR 升高与不良预后关系密切。其后用 NLR 评估胃癌预后的研究逐渐增多,包括术前 NLR、姑息性放射治疗及化学治疗前外周血 NLR 等与预后的相关性研究等,虽然各研究的 NLR 临界值不一,

但 NLR 升高提示总体预后不佳逐渐成为共识。

2.3 NLR 与结直肠癌预后

结直肠癌(CRC)是中国发病率最高的消化系统恶性肿瘤之一,具有手术切除率低、总体生存时间较短等特点。将 NLR 作为 CRC 预后评估指标的研究起步较晚。Absenger 等^[12]收集了 504 例 II、III 期 CRC 患者的术前 NLR、白蛋白(ALB)、癌胚抗原(CEA)等指标,分别行单因素、多因素回归分析,结果显示 NLR 是唯一与肿瘤复发时间、总体生存率有相关性的指标。Urrejola 等^[13]、Liu 等^[14]对 CRC 患者术前 NLR 的研究亦得到了相似结果。对于失去手术机会的进展期 CRC 患者,Kaneko 等^[15]的研究显示,高 NLR 组(\geq 5)的总体生存率、局部复发时间及无瘤生存时间均较正常 NLR 组差,同时 NLR 评估预后的敏感性、特异性优于 PLR。

治疗前高 NLR 是 CRC 预后的独立危险因素,但治疗后 NLR 降低是否能作为预后改善指标的相关研究较少。Chua 等^[16]根据姑息性化学治疗前 NLR 水平将 349 例转移性结肠癌患者分为 NLR \leq 5 组和 NLR $>$ 5 组,随访结果显示前者的中位生存期明显长于后者。对治疗前 NLR $>$ 5 组给予一线化学治疗药物,满 1 个治疗周期后复测 NLR,并将其分为治疗后 NLR 转为正常组(\leq 5)和治疗后仍升高组($>$ 5),随访结果显示 NLR 转为正常组的无进展生存期延长至 5.8 个月,中位生存期延长至 12.1 个月,均长于治疗后仍升高组。这项研究通过分析化学治疗对 NLR 的下调作用,推断 NLR 下降对评估预后改善的临床价值。

2.4 NLR 与肝细胞癌预后

Gomez 等^[17]对 96 例行肝脏切除术的肝细胞癌患者进行分析,结果发现术前 NLR $>$ 5、微血管浸润、病灶切除边缘(R1)是总体生存率不佳的预后危险因素,多因素分析显示 NLR $>$ 5 是肝细胞癌患者预后的独立危险因素,这是关于 NLR 与肝细胞癌预后的首项研究。此后,多项研究证实 NLR 为肝细胞癌复发、切除并行肝移植,以及行肝脏射频消融治疗的患者的预后独立危险因素。Oh 等^[18]将 CRP 与 NLR 联合进行分析,发现 CRP $>$ 6.3 mg/L 组和 NLR $>$ 2.3 组的总体生存率、Child-Pugh 分级、化学治疗应答明显差于 CRP \leq 6.3 mg/L 组和 NLR \leq 2.3 组。此外,将两项指标进行相关性分析,证实 NLR 与 CRP 呈正相关性,认为 CRP 与 NLR 联合能够提高预测肝细胞癌预后的准确性。

目前研究已表明,NLR对于肝细胞癌患者的总体生存率具有较高的预测价值,但其临床应用价值仍然存在争议,如 Sullivan 等^[19]研究 NLR、Child-Pugh分级、终末期肝病模型(MELD)评分对75例肝细胞癌患者治疗后总体生存率的预测价值,结果显示 NLR对总体生存率无预测价值,而Child-Pugh分级和 MELD评分与接受切除术及经导管动脉化学治疗栓塞术(TACE)的肝细胞癌患者的总体生存率有相关性。

3 展望

消化系统恶性肿瘤患者的外周血 NLR 升高提示预后不良;中性粒细胞增多表明肿瘤组织具有高度侵袭性,淋巴细胞减少预示机体肿瘤免疫应答抑制,在两者协同作用下,肿瘤进展尤为迅速,患者总体生存率显著降低^[20]。关于 NLR 与消化系统常见恶性肿瘤(如食管癌、胃癌、CRC 和肝细胞癌)预后关系的研究较多,但 NLR 与胆囊癌、胰腺癌、胃间质瘤、阑尾类癌等发病率较低的肿瘤是否有相似的关联,尚需进一步研究。另外,目前的研究主要集中在采用 NLR 评估恶性肿瘤预后,NLR 能否作为恶性肿瘤早期筛查指标有待进一步探讨。关于抗炎药物减轻全身炎性反应对提高肿瘤患者总体生存率的意义的研究很少,故将抗炎药物作为肿瘤治疗的新方向也有可能成为今后研究的热点。

参 考 文 献

- 1 曹策,韩承新,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比例与胃癌转移淋巴结坏死的关系. 武警医学, 2013, 24: 33-36.
- 2 Queen MM, Ryan RE, Holzer RG, et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M; potential implications for tumor progression. *Cancer Res*, 2005, 65: 8896-8904.
- 3 McDonald B, Spicer J, Giannais B, et al. Systemic inflammation increases cancer cell adhesion to hepatic sinusoids by neutrophil mediated mechanisms. *Int J Cancer*, 2009, 125: 1298-1305.
- 4 Nozoe T, Maeham Y, Sugimachi K, et al. Preoperative sorting of circulating T lymphocytes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: its prognostic significance. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 6689-6693.
- 5 Rashid F, Waraich N, Bhatti I, et al. A preoperative elevated neutrophil: lymphocyte ratio does not predict survival from oesophageal cancer resection. *World J Surg Oncol*, 2010, 6: 1-7.
- 6 Dutta S, Crumley AB, Fullarton GM, et al. Comparison of the prognostic value of tumour- and patient-related factors in patients undergoing potentially curative resection of oesophageal cancer. *World J Surg*, 2011, 35: 1861-1866.
- 7 Wang L, Lin Y, Long H, et al. Esophageal carcinosarcoma; a

unique entity with better prognosis. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 997-1004.

- 8 Noble F, Hopkins J, Curtis N, et al. The role of systemic inflammatory and nutritional blood-borne markers in predicting response to neoadjuvant chemotherapy and survival in oesophagogastric cancer. *Med Oncol*, 2013, 30: 596.
- 9 Sato H, Tsubosa Y, Kawano T, et al. Correlation between the pretherapeutic neutrophil to lymphocyte ratio and the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *World J Surg*, 2012, 36: 617-622.
- 10 Zhao JJ, Pan K, Wang W, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating neutrophils in gastric adenocarcinoma after resection. *PLoS One*, 2012, 7: e33655
- 11 Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*, 2007, 73: 215-220.
- 12 Absenger G, Szkandera J, Stolz M, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage II and III colon cancer. *Anticancer Res*, 2013, 33: 4591-4594.
- 13 Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, et al. An elevated neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in stage II resected colon cancer. *Rev Med Chil*, 2013, 141: 602-608.
- 14 Liu HL, Du XH, Sun PM, et al. Assessment value of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio for the prognosis of patients with colorectal cancer after radical operation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2013, 16: 723-726.
- 15 Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology*, 2012, 82: 261-268.
- 16 Chua W, Charles KA, Baracos VE, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2011, 104: 1288-1295.
- 17 Gomez D, Farid S, Malik HZ, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2008, 32: 1757-1762.
- 18 Oh BS, Jang JW, Kwon JH, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2013, 13: 78.
- 19 Sullivan KM, Groeschl RT, Turaga KK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of outcomes for patients with hepatocellular carcinoma: a Western perspective. *J Surg Oncol*, 2014, 109: 95-97.
- 20 Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, et al. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 842-857.

(收稿日期:2014-03-19)

(本文编辑:林磊)