

# 治疗前淋巴细胞/单核细胞比值与中国食管鳞癌患者预后关系的 Meta 分析

王 彦 徐文颖 蒲俊栏 杜秋静 吴砚铭 沈 诚 车国卫

**摘要** **目的** 探究治疗前淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)与中国食管鳞癌(Chinese esophageal squamous carcinoma, CESC)患者预后的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、SinoMed 等数据库公开发表的文献,检索时间为建库至 2018 年 12 月 31 日,收集有关 LMR 与 CESC 患者预后关系的文献,应用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析,合并值为风险比(hazard ratio, HR),主要终点事件为总生存率(overall survival, OS),次要终点事件为无病生存率(disease-free survival, DFS)和肿瘤相关生存率(cancer-specific survival, CSS)。**结果** 共纳入 11 项回顾性研究,总计 4545 例患者;Meta 分析结果显示,相比于治疗前 LMR 较高的患者,LMR 较低患者 OS 明显更低,差异有统计学意义[HR = 1.49, 95% 置信区间(confidence interval, CI): 1.25 ~ 1.79,  $P = 0.000$ ],伴较高异质性( $I^2 = 58.5%$ );基于治疗方案和临界值的亚组分析进一步论证了 LMR 与 OS 的关系;同时,治疗前 LMR 也与 DFS(HR = 1.47, 95% CI: 1.24 ~ 1.74,  $P = 0.000$ )、CSS(HR = 1.64, 95% CI: 1.29 ~ 2.08,  $P = 0.000$ )显著相关;通过逐一剔除单项研究的敏感度分析结果显示结论无显著改变,说明该项 Meta 分析的结论较为稳定、可靠;发表偏倚检测结果表明不存在显著的发表偏倚。**结论** 治疗前 LMR 较低与 CESC 患者预后不良存在显著联系,LMR 可能是 CESC 患者的一个独立预后影响因素,但仍需更多大样本的前瞻性研究进一步论证。

**关键词** 淋巴细胞/单核细胞比值 食管鳞癌 预后 Meta 分析

**中图分类号** R735.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.027

**Association between Pretreatment Lymphocyte/Monocyte Ratio and Prognosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients in China: a Meta-analysis.** Wang Yan, Xu Wenying, Pu Junlan, et al. Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan 610041, China

**Abstract Objective** To explore the relationship of pretreatment lymphocyte/monocyte ratio (LMR) with prognosis of Chinese esophageal squamous cell carcinoma (CESC) patients. **Methods** PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP and SinoMed databases were searched for eligible studies evaluating the predictive role of pretreatment LMR for the prognosis in CESC from establishment of databases to December 31th, 2018. The Stata 12.0 software was used to conduct the Meta-analysis and the pooled hazard ratio (HR) was used to assess the association between pretreatment LMR and prognosis of CESC. **Results** A total of 4545 patients from 11 retrospective studies were included in the current Meta-analysis. The results showed that patients with low pretreatment LMR had a significantly worse overall survival (OS) than patients with high pretreatment LMR [HR = 1.49, 95% confidence interval (CI): 1.25 - 1.79,  $P = 0.000$ ] with high heterogeneity ( $I^2 = 58.5%$ ,  $P = 0.013$ ). Subgroup analyses based on the treatment method and cut-offs further demonstrated above findings. Meanwhile, the significant relation of pretreatment LMR with disease-free survival (DFS) (HR = 1.47, 95% CI: 1.24 - 1.74,  $P = 0.000$ ) and cancer-specific survival (CSS) (HR = 1.64, 95% CI: 1.29 - 2.08,  $P = 0.000$ ) was also observed. The results of sensitivity analysis for the OS by excluding one study at a time showed that the results were not obviously impacted, indicating the robustness of our findings. Begg's and Egger's tests did not show any publication bias. **Conclusion** There was a significant association between pretreatment LMR and prognosis in CESC and LMR might be an independent prognostic factor of CESC patients. However, more prospective studies with big sample size are still needed to testify our findings.

**Key words** Lymphocyte/monocyte ratio; Esophageal squamous cell carcinoma; Prognosis; Meta-analysis

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院胸外科(王彦、吴砚铭、沈诚、车国卫);610041 成都,四川大学华西临床医学院(徐文颖、蒲俊栏、杜秋静)

通讯作者:车国卫,电子邮箱:hx\_guowei\_che@foxmail.com

食管癌是一种发生率较高且高度恶性的肿瘤,其致死率位于全球恶性肿瘤致死率的第 4 位<sup>[1]</sup>。在中国,食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌中最为常见的一种病理类型

(占食管癌的90%左右)<sup>[2]</sup>。根治性食管切除术加全淋巴结清扫术是目前ESCC的主要治疗方案;由于局部或远处复发率较高,大部分患者的预后情况并不乐观<sup>[3]</sup>。到目前为止,TNM分期依然是判断患者预后和指导治疗方案的主要工具,然而,即使是同一分期的患者预后也可能会有较大差异;因此,笔者仍需寻找更多可靠的预后指标来评估患者的预后风险并指导临床工作。

大量研究表明,全身炎症反应与肿瘤的发生、发展及转移密切相关<sup>[4]</sup>。目前发现能够较好地反映全身炎症反应状态的指标有淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、C反应蛋白等<sup>[5]</sup>。这些指标与ESCC预后的关系已有文献进行了证实<sup>[6]</sup>。本研究则主要探究LMR在中国ESCC患者(Chinese esophageal squamous carcinoma, CESCC)中的预后价值。

### 资料与方法

1. 纳入标准:①有关治疗前(包括新辅助治疗、放化疗、免疫治疗、手术等)LMR与CESCC预后相关性的文献;②所有病例均为经病理学确诊的原发性ESCC;③文献中根据LMR值将患者分到高LMR或低LMR组进行对比;④文献涉及总生存率(overall survival, OS)、无病生存率(disease-free survival, DFS)或肿瘤相关生存率(cancer-specific survival, CSS)等结局指标,并提供了相应的风险比(hazard ratio, HR)、95%置信区间(confidence interval, CI)或生存曲线等数据。

2. 排除标准:①文献类型为综述、个案报道或会议摘要等;②非原发性ESCC如复发癌或转移癌的研究,涉及其他类型的食管癌或其他国家的患者;③文献中未提供足够资料计算OS的HR值及相应的95%CI;④纽卡斯尔-渥太华量表(New Castle-Ottawa Scale, NOS)评分≤5分的文献<sup>[11]</sup>;⑤重复发表或资料雷同的研究。

3. 检索方法:以“esophageal”“esophagus”“carcinoma”“tumor”“cancer”“neoplasm”“lymphocyte to monocyte ratio”“lymphocyte monocyte ratio”“LMR”为英文关键词检索PubMed、EMBASE、The Cochrane library、Web of Science等英文数据库;以“食管癌”“食管肿瘤”“淋巴细胞”“单核细胞”“淋巴细胞/单核细胞比值”为中文关键词检索CNKI、VIP、SinoMed等数

据库,检索纳入文献的发表时间为自数据库建立至2018年12月31日。以英文数据库为例,具体检索策略为:(esophageal OR esophagus) AND (tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma) AND (LMR OR lymphocyte to monocyte ratio OR lymphocyte monocyte ratio)。并补充检索纳入文献的参考文献。

4. 文献筛选、资料提取:由两名研究者根据纳入排除标准独立进行文献筛选,若出现分歧则通过讨论解决。提取的资料主要包括第1作者姓名、发表时间、样本大小、性别、TNM分期、治疗方式、中位随访时间、LMR临界值、结局指标、HR及其95%CI。

5. 文献质量评价:采用NOS<sup>[7]</sup>评价标准进行评价,总分为9分,评分≥6分的研究被视为高质量研究,由两名评价者独立对本研究纳入文献进行质量评价。

6. 统计学方法:使用Stata 12.0统计学软件对纳入文献进行分析处理,采用HR及95%CI评价LMR与CESCC预后的关系。利用Q检验和I<sup>2</sup>统计量进行异质性评价,当I<sup>2</sup>>50%或P<0.05时说明存在显著异质性,使用随机效应模型,反之则使用固定效应模型<sup>[8]</sup>。亚组分析寻找异质性的来源或进一步论证Meta分析的结果。利用敏感度分析评估结果的稳定程度。采用Begg漏斗图和Egger's检验检测发表偏倚,以P<0.05为提示存在显著的发表偏倚。

### 结 果

1. 文献检索结果:根据检索策略共检索到136篇文献,剔除44篇重复文献后,经阅读文题、摘要初筛排除77篇文献,最后阅读全文排除无结局指标相关数据或重复的4篇文献,最终纳入11篇文献进行Meta分析<sup>[9-19]</sup>。具体筛选流程详见图1。

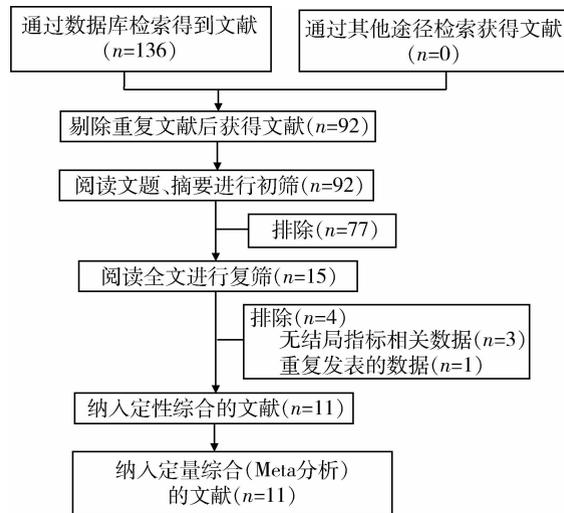


图1 文献筛选流程

2. 纳入研究的基本特征:所有纳入研究均为回顾性研究,总计 4545 例患者;其中 9 篇文献报道了治疗前 LMR 与 CESC 患者 OS 的关系<sup>[11-19]</sup>,5 篇文献报

道了 LMR 与 DFS 的关系<sup>[11,12,14,15,17]</sup>,2 篇文献报道了 LMR 与 CSS 的关系<sup>[9,10]</sup>。各研究的基本信息及 NOS 评分详见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	发表年份 (年)	样本量	女性/男性	TNM 分期	治疗方案	中位随访时间 (月)	临界值	终点事件	HR 值来源	NOS 评分
Liu 等 <sup>[15]</sup>	2015	326	43/283	-	手术	45	2.30	CSS	R	8
Huang 等 <sup>[16]</sup>	2015	348	45/303	-	手术	-	2.93	CSS	R	7
Han 等 <sup>[17]</sup>	2015	218	41/177	I ~ III	手术	38.6	2.57	OS/DFS	R	9
Zhu 等 <sup>[18]</sup>	2016	220	103/117	T3N0M0	手术	53.25	3.36	OS/DFS	R	8
Geng 等 <sup>[19]</sup>	2016	916	220/696	I ~ III	手术	39(3 ~ 146)	3.57	OS	R	7
韩利会等 <sup>[20]</sup>	2016	218	41/177	I ~ III	手术	38.6(3 ~ 71)	2.57	OS/DFS	R	7
Wang 等 <sup>[21]</sup>	2017	280	47/233	I ~ IV	手术	-	5.30	OS/DFS	R	6
耿晓如等 <sup>[22]</sup>	2017	84	-	-	放疗	19(5 ~ 55)	4.17	OS	生存曲线	6
刘雪梅等 <sup>[23]</sup>	2017	162	35/127	II ~ III	放化疗	-	4.02	OS/DFS	R	7
唐梦君等 <sup>[24]</sup>	2018	172	45/127	I ~ III	放疗	-	4.00	OS	生存曲线	6
杨柳等 <sup>[25]</sup>	2018	1601	637/964	-	多种	-	3.88	OS	R	7

- . 未给出相关数据;OS. 总生存率;DFS. 无病生存率;CSS. 肿瘤相关生存率;R. 文献报道

3. Meta 及亚组分析:Meta 分析结果显示,相比于治疗前 LMR 较高的患者,LMR 较低患者的 OS 明显更低,差异有统计学意义(HR = 1.49, 95% CI: 1.25 ~ 1.79, P = 0.000),伴较高异质性(I<sup>2</sup> = 58.5%),详见

图 2;基于治疗方案和临界值的亚组分析进一步论证了 LMR 与 OS 的关系。根据治疗方案和 LMR 临界值这两个因素进行的亚组分析进一步论证了上述结果(表 2)。

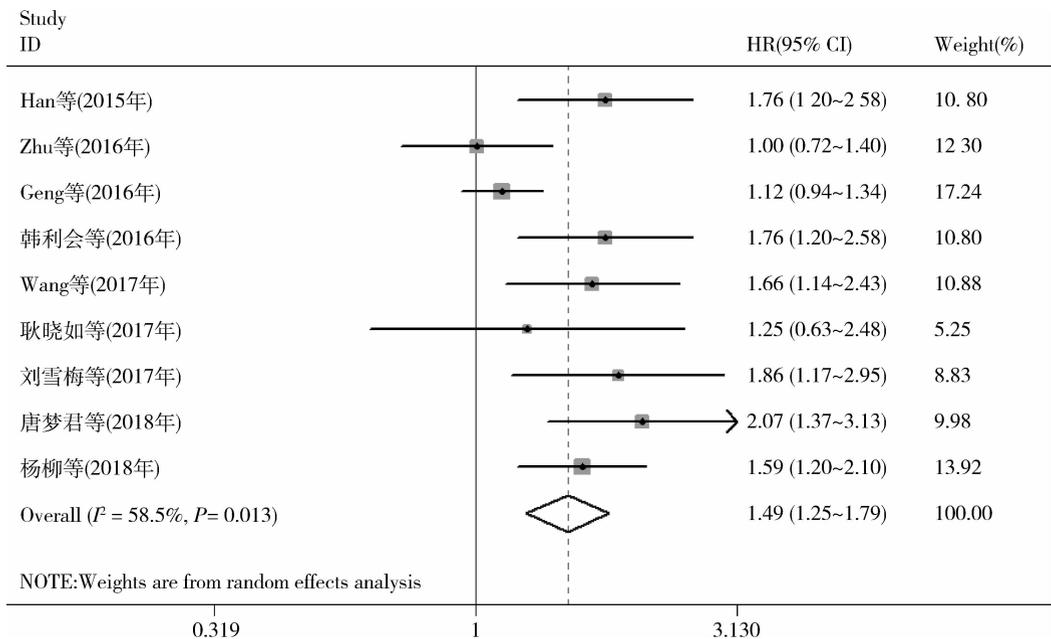


图 2 治疗前 LMR 与中国食管鳞癌患者总生存率关系的森林图

同时,治疗前 LMR 也与 CESC 患者的 DFS (HR = 1.47, 95% CI: 1.24 ~ 1.74, P = 0.000; I<sup>2</sup> = 41%,图 3)和 CSS (HR = 1.64, 95% CI: 1.29 ~ 2.08, P = 0.000; I<sup>2</sup> = 0.0%,图 4)存在显著相关性

(表 2)。4. 敏感度分析:通过逐篇剔除纳入文献的方式进行敏感度分析,其结果显示针对 OS 的 Meta 分析结果稳定、可靠(图 5)。

表2 Meta及亚组分析结果

项目	n	HR (95% CI)	P	I <sup>2</sup> (%)
总生存率	9	1.49 (1.25 ~ 1.79)	0.000	58.5
治疗方案				
手术	5	1.38 (1.09 ~ 1.75)	0.008	65.0
放、化疗	3	1.83 (1.38 ~ 2.42)	0.000	0
临界值				
<4	5	1.37 (1.09 ~ 1.73)	0.006	66.4
≥4	4	1.77 (1.41 ~ 2.22)	0.000	0
无病生存率	5	1.47 (1.24 ~ 1.74)	0.000	41.0
肿瘤相关生存率	2	1.64 (1.29 ~ 2.08)	0.000	0

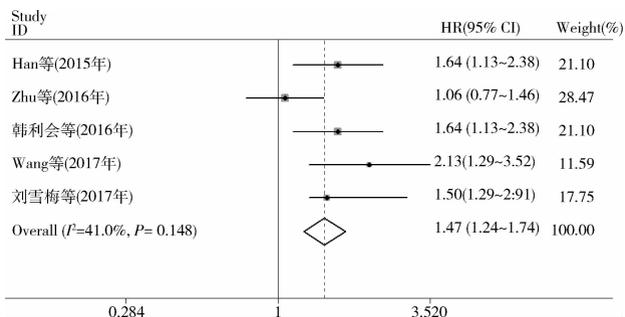


图3 治疗前 LMR 与中国食管鳞癌患者无病生存率关系的森林图

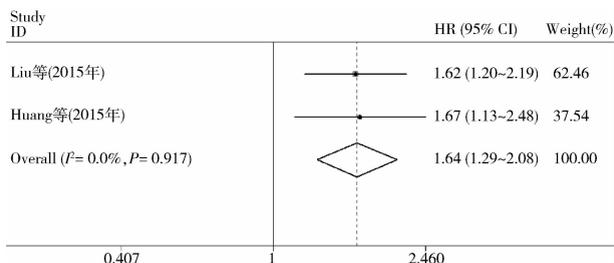


图4 治疗前 LMR 与中国食管鳞癌患者肿瘤相关生存率关系的森林图

分别移除每篇纳入文献后的Meta分析结果及95%CI

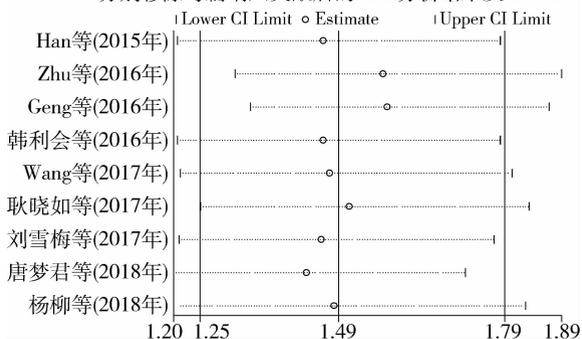


图5 敏感度分析

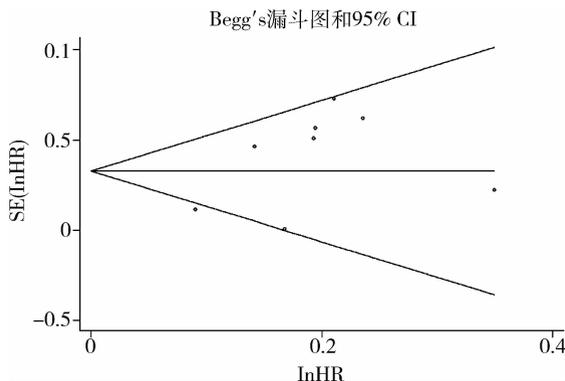


图6 Begg 漏斗图检测发表偏倚

讨 论

本研究应用 Meta 分析的方法探究了治疗前 LMR 在 CESC 患者中的预后价值,共纳入 11 项研究,共计 4545 例患者,结果显示治疗前 LMR 与 CESC 患者的 OS、DFS 及 CSS 均存在显著相关性,说明 LMR 可能在 CESC 患者预后方面有较高的预测价值。

治疗前 LMR 较低患者的预后更差可能与如下机制相关。既往研究显示,淋巴细胞可以通过表达重组抗原受体来调节免疫监视过程,CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞具有诱导癌细胞凋亡、对肿瘤细胞表现出细胞毒活性的作用,从而抑制肿瘤的发生、发展<sup>[20,21]</sup>;肿瘤浸润 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞被认为与多种恶性肿瘤的预后显著相关<sup>[22,23]</sup>。淋巴细胞计数降低可能会导致抗肿瘤免疫反应功能下降,从而影响患者预后。单核细胞也与肿瘤的发生、发展密切相关,例如在肿瘤微环境中分化为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),而 TAMs 受到肿瘤源性趋化因子的影响,会通过分泌生长因子和细胞因子加速肿瘤进展、促进血管生成以及对抗免疫反应。TAMs 浸润增加是肿瘤患者预后不良的因素之一。因此,LMR 可能代表了机体抗肿瘤免疫功能与肿瘤促进反应之间的平衡状态,从而起到预测患者预后的作用。

事实上,已有两位研究者利用 Meta 分析的方法对 LMR 在 ESCC 患者中的预后价值进行了探究。Hu 等<sup>[24]</sup> 纳入 7 项研究 1701 例患者,其中仅 5 项研究(1027 例)报道了 LMR 与 OS 的关系,并且纳入文献中 Liu 等<sup>[25]</sup> 的研究对象涉及胃食管交界癌,本研究予以剔除。Sun 等<sup>[6]</sup> 纳入 6 项研究 2332 例患者,除纳入了 Liu 等<sup>[25]</sup> 研究外,该项 Meta 分析还将 OS 和 CSS 视为同一终点事件进行研究;此外,他们都纳入了来自其他国家的 ESCC 患者。因此,由于上述局限

5. 发表偏倚: Begg's 和 Egger's 检验所得 P 值分别为 0.095 和 0.077,且 Begg 漏斗图未见显著不对称(图 6),均提示不存在显著的发表偏倚。

性或缺陷的存在,这两篇 Meta 分析均未能较好地论证治疗前 LMR 在 CESC 患者中的预后价值。

本研究的主要临床意义在于不仅能够通过患者治疗前 LMR 的高低协助判断其预后的好坏,也能在一定程度上指导治疗决策的制定。在相同情况下,相对于 LMR 高的 CESC 患者,LMR 较低的患者可能更能从新辅助放化疗、术后辅助放化疗中获益,即这部分患者可能应该接受更为积极的治疗。此外,在肿瘤相关治疗前针对系统性炎症反应的治疗也可能会改善患者的预后。Zhao 等<sup>[26]</sup> Meta 分析发现非甾体类抗炎药能有效降低肿瘤转移的风险。当然,上述建议和观点还需进一步研究证实。

本研究存在以下不足:①本研究最终纳入的文献都是回顾性研究,故可能存在较大偏倚;②由于未能获得纳入文献的原始数据,故无法以性别、分期等预后因素进行分层分析;③纳入文献的 LMR 临界值范围为 2.3 ~ 5.3,故 LMR(在不同人群)的最佳临界值还需要更多大样本研究来确定;④本研究针对 OS 的 Meta 分析存在显著的异质性,但基于治疗方案、临界值的亚组分析未能找到异质性的来源;⑤本项 Meta 分析虽然进行了全面的文献检索,但是所纳入的文献均为已发表文献,可能会漏掉阴性结果的研究,造成一定的发表偏倚。

综上所述,本研究利用 Meta 分析的方法对相关研究的结果进行分析合并,发现治疗前 LMR 与 CESC 患者的预后显著相关,可能具有较高的临床价值。但由于上述不足的存在,结果还需要开展更多样本的前瞻性实验来证实。

#### 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A, *et al.* Cancer statistics[J]. *CA Cancer J*,2016, 63:11 - 30
- 2 Lu CL, Lang HC, Luo JC, *et al.* Increasing trend of the incidence of esophageal squamous cell carcinoma, but not adenocarcinoma, in Taiwan[J]. *Cancer Causes Control*, 2010,21(2):269 - 274
- 3 Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC cancer staging manual; esophagus and esophagogastric junction[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010,17(7):1721 - 1724
- 4 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M, *et al.* Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*,2010,140:883 - 899
- 5 Minami S, Ihara S, Kim SH, *et al.* Lymphocyte to monocyte ratio and modified Glasgow prognostic score predict prognosis of lung adenocarcinoma without driver mutation[J]. *World J Oncol*, 2018,9(1):13 - 20
- 6 Sun Y, Zhang L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: evidence from a Meta - analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 22(10):

- 6167 - 6179
- 7 Wells G, Shea BJ, O'Connell D, *et al.* The Newcastle - Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non - randomized studies in Meta - analysis[J]. *Appl Eng Agric*, 2014,18(6):727 - 734
- 8 Wang J, Sheng Z, Yang W, *et al.* Elevated serum concentration of chitinase 3 - like 1 is an independent prognostic biomarker for poor survival in lung cancer patients[J]. *Cell Physiol Biochem*,2016,38(2):461 - 468
- 9 Liu JS, Huang Y, Yang X, *et al.* A nomogram to predict prognostic values of various inflammatory biomarkers in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*,2015,5(7):2180 - 2189
- 10 Huang Y, Feng JF. Low preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts poor cancer - specific survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*,2015,8:137 - 145
- 11 Han LH, Jia YB, Song QX, *et al.* Prognostic significance of preoperative lymphocyte - monocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2015,16(6):2245 - 2250
- 12 Zhu Y, Li M, Bo C, *et al.* Prognostic significance of the lymphocyte - to - monocyte ratio and the tumor - infiltrating lymphocyte to tumor - associated macrophage ratio in patients with stage T3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2017,66(3):343 - 354
- 13 Geng YT, Shao YJ, Zhu DX, *et al.* Systemic immune - inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score - matched analysis[J]. *Sci Rep*,2016,6:39482
- 14 韩利会. 术前全身炎症反应相关指标在食管鳞癌中的临床价值[D]. 济南:山东大学医学院, 2016
- 15 Wang L, Wang C, Wang J, *et al.* A novel systemic immune - inflammation index predicts survival and quality of life of patients after curative resection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2017,143(10):2077 - 2086
- 16 Geng XR, Zhang XJ, Li LT, *et al.* Effects of systemic immune - inflammation indexes on the prognosis of elderly patients with esophageal cancer[J]. *J Xuzhou Med Univ*,2017,37(12):779 - 782
- 17 刘雪梅. 外周血淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)在食管鳞癌患者的近期疗效与预后评估中的应用[D]. 济南:济南大学医学与生命科学学院,2017:1 - 49
- 18 唐梦君,陈美琴,胡望远. 全身炎症反应指标与食管鳞癌患者放疗后预后关系的分析[J]. *现代实用医学*,2018,30(11):1446 - 1448
- 19 杨柳,卢高峰,刘宗文,等. NLR,LMR 和 PLR 与食管鳞癌患者预后的关系[J]. *安徽医科大学学报*,2018,53(3):415 - 419
- 20 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting[J]. *Immunity*,2004,21(2):137 - 148
- 21 Zikos TA, Donnenberg AD, Landreneau RJ, *et al.* Lung T - cell subset composition at the time of surgical resection is a prognostic indicator in non - small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011,60(6):819 - 827

(转第 117 页)