

相关炎症指标与非小细胞肺癌术后化疗 出现骨髓抑制的预测价值

常金明 朱 光

摘 要 **目的** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞与单核细胞比率(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)术后患者接受首次化疗后出现骨髓抑制的相关性。**方法** 收集2017年1月~2020年11月在郑州大学第五附属医院胸外科收治的I~IV期初次接受一线化疗的NSCLC术后患者60例,患者年龄44~74岁。根据患者初次化疗后是否出现骨髓抑制分为2组,即发生骨髓抑制患者19例(31.67%)和未发生骨髓抑制患者41例(68.33%)。比较化疗后发生骨髓抑制相关影响因素的分布差异,分别分析影响患者化疗后出现骨髓抑制的危险因素,纳入二元Logistic回归探讨NLR、PLR、LMR对NSCLC术后初次化疗后出现骨髓抑制的相关性。**结果** 多因素Logistic回归分析结果显示,PLR($OR = 7.482, P = 0.019$)、NLR($OR = 0.078, P = 0.040$)是NSCLC患者化疗后出现骨髓抑制的影响因素,而LMR($OR = 0.214, P = 0.114$)与患者初次化疗后发生骨髓抑制之间比较,差异无统计学意义。**结论** PLR、NLR是NSCLC术后患者初次化疗后发生骨髓抑制的独立危险因素,并且PLR的预测价值更高。

关键词 非小细胞肺癌 血小板与淋巴细胞比率 淋巴细胞比率 淋巴细胞与单核细胞比率 骨髓抑制

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.029

Predictive Value of Inflammatory Markers in Myelosuppression in Patients after NSCLC Surgery. Chang Jinming, Zhu Guang. Department of Cardiothoracic Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450000, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR) and myelosuppression after the first chemotherapy in patients after NSCLC surgery. **Methods** In this retrospective study, a total of 60 patients (44 male, 16 female) with NSCLC were enrolled that were treated from January 2017 and November 2020, in the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University. Patients were divided into 2 groups according to whether they had bone marrow suppression after initial chemotherapy: 19 cases (31.67%) with myelosuppression and 41 cases (68.33%) without myelosuppression. The influencing factors on myelosuppression patients were analyzed, respectively. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that PLR ($OR = 7.482, P = 0.019$) and NLR ($OR = 0.078, P = 0.040$) were the influencing factors for myelosuppression in NSCLC patients after chemotherapy, while there was no statistical significance between LMR ($OR = 0.214, P = 0.114$) and myelosuppression in patients after primary chemotherapy. **Conclusion** PLR and NLR were independent risk factors for myelosuppression in patients, and PLR had a higher predictive value.

Key words NSCLC; Platelet to lymphocyte ratio (PLR); Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR); Lymphocyte to monocyte ratio (LMR); Myelosuppression

对于NSCLC患者化疗后发生骨髓抑制的影响因素已经进行了广泛的研究,但目前没有发现经过验证的炎症标志物用于预测NSCLC患者出现的骨髓抑制。全身性炎症反应(systemic inflammatory response, SIR)的标志物,例如血浆C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)或其成分已显示在癌症的发生、发展中具有重要作用^[1,2]。但使用NLR、PLR、LMR这些生物学标志物的证据作为NSCLC患者在化疗前的预测

指标,与患者出现骨髓抑制相关性的证据仍旧有限。

身体的炎症反应反映在各种生化和血液学指数中,而NLR、LMR和PLR被认为是炎症过程的可靠标志物,体现了机体系统性炎症的水平,并且NLR、LMR和PLR已被确立为包括NSCLC在内的多种肿瘤类型OS恶化相关的强预后标志物^[3-10]。Luo等^[11]针对年龄为18~79岁的5969例健康汉族人群进行的回顾性研究表明,NLR、LMR、PLR具有作为临床检验常用指标的价值,用于常规的全血细胞计数报告,并且给出了正常人的参考间隔,NLR、PLR(18~64岁)、PLR(65~79

岁)、LMR 的取值区间分别为 0.88~4.00、49~198、42~187、2.63~9.90^[11]。陈伟等^[12]的一项研究表明,术前血细胞计数的变化具有预测骨髓抑制的潜在价值。NLR、LMR、PLR 作为标准化测试,简单、廉价、易于测量且可重复测试,可以在日常工作中轻松执行,而进行骨髓抑制的评价同样需要使用相关的血液学指标,并且骨髓抑制的发生严重影响肿瘤患者的预后,因此 NSCLC 术后患者接受化疗前的这些炎性指标与其化疗后发生骨髓抑制的关系就值得深入探讨。

本研究评价了患者第 1 轮化疗前 SIR 的 3 种生物学标志物(NLR、LMR、PLR)的数值,并与研究得出的正常人的取值区间做比较,分析其与化疗后出现骨髓抑制的相关性,并探讨其作为 NSCLC 患者一线化疗后出现骨髓抑制的预测价值,为临床患者化疗前的风险评估提供参考,减少以及避免患者化疗后发生骨髓抑制的风险。

资料与方法

1. 研究对象:回顾性选取 2017 年 1 月~2020 年 11 月在郑州大学第五附属医院胸外科收治的 I~IV 期的 NSCLC 手术患者,并在其中筛选出初次接受一线铂类化疗的患者。采集患者术后首次化疗时的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤分期、病理类型、采取的化疗药物方案等,以及进行第一周期化疗开始前 1 周内和化疗结束期间的血象指标。纳入满足实验条件的 NSCLC 术后患者 60 例,均为初次接受一线化疗,其中男性 44 例,女性 16 例,患者年龄 44~74 岁,平均年龄 60.28±6.66 岁;出现骨髓抑制患者 19 例。

2. 入组标准:①明确的组织病理学确诊为 NSCLC;②有完善的影像学检查用于肿瘤分期评价;③肿瘤分期包括 I~IV 期接受化疗的患者;④未接受过其他的抗肿瘤治疗(包括化学治疗、生物治疗、放射治疗、靶向治疗及中药治疗);⑤有完善的化疗前 1 周内和化疗后来自郑州大学第五附属医院检验科的检测结果可用于 NLR、LMR、PLR、ALI 及是否发生骨髓抑制准(即血红蛋白<110.0g/L、白细胞计数<4.0×10⁹g/L、粒细胞计数<2.0g/L 或血小板计数<100 g/L)的评价;⑥KPS 评分>80。

3. 排除标准:①术后组织学病理显示为非 NSCLC(如小细胞肺癌);②合并其他类型肿瘤;③合并血液系统疾病;④合并自身免疫系统疾病;⑤合并乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染;⑥既往长期接受激素类药物治疗;⑦治疗前肿瘤分期评价不足;⑧缺乏郑州大学第五附属医院检验科血常规检测结果用于评价 NLR、LMR、

PLR;⑨采集血常规时有感染性发热或使用激素。

4. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行处理分析,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法;危险因素的单因素分析采用单因素 Logistic 回归分析,对差异有统计学意义的变量纳入二元 Logistic 回归进行多因素分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NSCLC 术后患者初次化疗出现骨髓抑制的一般资料分析:年龄、性别、病理类型、白蛋白、LMR 这些指标在发生与未发生骨髓抑制患者间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),肿瘤分期、PLR、NLR 在 NSCLC 术后患者初次化疗后发生与未发生骨髓抑制之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

表 1 NSCLC 术后患者初次化疗后出现骨髓抑制影响因素的一般资料分析[n(%)]

项目	发生骨髓抑制患者 (n=19)	未发生骨髓抑制患者 (n=41)	χ^2	P
年龄(岁)			1.283	0.257
<60	5(26.32)	17(41.46)		
≥60	14(73.68)	24(58.54)		
性别			0.343	0.558
男性	13(68.42)	31(75.61)		
女性	6(31.58)	10(24.39)		
肿瘤分期			-	0.028
I	0(0.00)	10(24.39)		
II	6(31.58)	10(24.39)		
III	10(52.63)	20(48.78)		
IV	3(15.79)	1(2.44)		
病理类型			0.063	0.802
腺癌	10(52.63)	23(56.10)		
非腺癌	9(47.37)	18(43.90)		
白蛋白(g/L)			-	0.445
<35	3(15.79)	5(12.20)		
≥35	16(84.21)	36(87.80)		
化疗药物方案			-	0.059
多西他赛联合铂类	13(68.42)	37(90.24)		
其他药物联合铂类	6(31.58)	4(9.76)		
NLR			-	0.030
<0.88	2(10.53)	0(0.00)		
0.88~4.00	13(68.42)	37(90.24)		
>4.00	4(21.05)	4(9.76)		
PLR			6.093	0.014
45.5~192.5	10(52.63)	34(82.93)		
>192.5	9(47.37)	7(17.07)		
LMR			3.389	0.066
2.63~9.90	11(57.89)	33(80.49)		
<2.63	8(42.11)	8(19.51)		

非腺癌包括鳞癌、大细胞癌、支气管肺泡癌等;其他药物联合铂类包括培美曲赛、吉西他滨、紫杉醇;PLR 的取值范围为两个年龄段上下限的中位值;“-”为 Fisher 确切概率法

2. NSCLC 术后患者初次化疗出现骨髓抑制的相关因素分析:以化疗结束后是否出现骨髓抑制为因变量,以年龄、性别、肿瘤分期、白蛋白、化疗药物方案、PLR、NLR、LMR 为自变量,进行单因素 *Logistic* 回归分析,结果显示,肿瘤分期、PLR 与患者化疗后出现骨髓抑制相关($P < 0.05$)。肿瘤分期及 PLR 的 $OR > 1$,提示其与患者化疗后出现骨髓抑制呈正相关(表 2)。

表 2 NSCLC 术后患者初次化疗后出现骨髓抑制影响因素的单因素 *Logistic* 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	0.685	0.610	1.261	0.261	1.983	0.600 ~ 6.554
性别	-0.358	0.613	0.341	0.559	0.699	0.210 ~ 2.324
肿瘤分期	0.891	0.402	4.926	0.026	2.438	1.110 ~ 5.356
病理类型	0.140	0.557	0.063	0.802	1.150	0.386 ~ 3.426
白蛋白	-0.087	0.093	0.887	0.346	0.916	0.764 ~ 1.099
化疗药物方案	0.987	0.636	2.410	0.121	2.684	0.772 ~ 9.337
NLR	0.049	0.699	0.005	0.944	1.050	0.267 ~ 4.135
PLR	1.475	0.619	5.676	0.017	4.371	1.299 ~ 14.712
LMR	-1.099	0.609	3.251	0.071	0.333	0.101 ~ 1.100

表 3 NSCLC 术后患者初次化疗后出现骨髓抑制影响因素的多因素 *Logistic* 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
肿瘤分期	1.027	0.492	4.353	0.037	2.791	1.064 ~ 7.322
年龄	0.897	0.820	1.199	0.274	2.453	0.492 ~ 12.230
化疗药物方案	0.656	0.759	0.747	0.387	1.927	0.436 ~ 8.522
NLR	2.547	1.238	4.231	0.040	0.078	0.007 ~ 0.887
PLR	2.129	0.896	5.650	0.017	8.404	1.453 ~ 48.614
LMR	1.541	0.975	2.495	0.114	0.214	0.032 ~ 1.449

讨 论

近年来肺癌的发生率及病死率均居我国恶性肿瘤的首位,并且也是世界范围内与癌症相关死亡的主要原因^[13]。化疗作为 NSCLC 患者术后的常规辅助治疗方式,其整体预后仍不理想,骨髓抑制是常见的不良反应,可导致感染、出血并发症发生率和病死率增加,并限制药物剂量和给药频率。因此,事先了解患者的相关生物学指标与出现化疗后骨髓抑制的关系,可以提前采取预防措施,对于尽量减少癌症治疗的不良反应至关重要。

在一项收集了 327 例 NSCLC 患者的研究中表明,PLR 升高预示着手术治疗的 NSCLC 患者,尤其是接受辅助化疗的 NSCLC 患者的预后不良^[14]。本研究将得到的 PLR 指标与正常人的参考间隔(45.5 ~ 192.5)做比较,结果显示 NSCLC 术后患者接受初次化疗前的 PLR 高于参考范围是患者化疗后发生骨髓抑制的危险因素。Yi 等^[15]的一项关于 68 例 NSCLC 患者的回顾性分析表明,NLR 可能是预测一线化疗

对患者年龄、化疗药物方案、肿瘤分期、LMR、NLR、PLR 进行多因素 *Logistic* 回归分析,结果显示肿瘤分期($OR = 2.791, P = 0.037$)、PLR($OR = 8.404, P = 0.017$)、NLR($OR = 0.078, P = 0.040$)是患者初次化疗后出现骨髓抑制的影响因素,而年龄、化疗药物方案、LMR 与 NSCLC 术后患者化疗后出现骨髓抑制之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

的结局和反应的生物学标志物。NLR 的升高与肿瘤进展以及预后不良有关,治疗前的 NLR 水平较高通常提示肿瘤患者预后不良^[16,17]。本研究所得结果中 PLR 相对于 NLR 的 OS 更为显著,而也有研究结果表明,PLR 的特点是术前预测值最高^[18]。

本研究多因素 *Logistic* 回归分析结果显示,肿瘤分期、PLR、NLR 是 NSCLC 术后患者首次接受化疗后出现骨髓抑制的危险因素。而患者年龄、化疗药物方案、LMR 与 NSCLC 术后患者初次接受化疗出现骨髓抑制之间比较,差异无统计学意义。

一项回顾性分析了 2149 例化疗后 NSCLC 患者的研究报道称,年龄、化疗方案、TNM 分期均为影响骨髓抑制发生的关键因素,但本研究结果显示化疗方案、年龄与发生骨髓抑制之间比较,差异无统计学意义,可能与此项筛选统计的样本结果中化疗药物的使用较单一所致^[19]。相对而言,患者的造血功能随着年龄的增长而下降,化疗后出现骨髓抑制的概率相对增加,但本研究结果显示年龄与 NSCLC 术后患者初

次化疗后出现骨髓抑制之间比较,差异无统计学意义,这可能因为此项研究的患者为接受肺癌根治手术患者,其行初次化疗前自身恢复状况相对较好,并且年龄相对较小,所以得出的结果在年龄方面没有突出的关系,或也与样本量较小有关。而肿瘤分期越晚的患者由于癌细胞的过度增殖更容易导致患者营养不良状况的发生,并且晚期患者发生骨转移的概率相对较高,骨髓造血系统更容易被侵犯破坏,出现骨髓抑制的概率便相对增高。

一项招募了 488 例早期 NSCLC 患者和 500 例健康者的研究表明,LMR 与疾病状态和基于铂的一线化疗的治疗反应相关,并且 LMR 降低可能是疾病状态的潜在生物学标志物,对一线铂类化学疗法的不良反应以及 NSCLC 患者的生存期较差^[20]。本研究结果显示,LMR 并非 NSCLC 术后患者初次接受一线铂类化疗后出现骨髓抑制的影响因素,这可能与样本包括肿瘤的 4 个分期,而非针对早期 NSCLC 患者有关,需要更多的包含所有分期的 NSCLC 术后接受化疗的患者的临床信息予以进一步验证。

综上所述,PLR、NLR 与 NSCLC 术后患者首次化疗后出现骨髓抑制的相关性比较,差异有统计学意义,并且 PLR 相对于 NLR 有更好的预测价值。由于本研究回顾性收集的病例数较少,未来可进一步开展队列研究,探寻其与患者化疗后出现骨髓抑制的因果联系,以及其可最终成为应用于临床的血液学指标。

参考文献

- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539–545
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860–867
- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, *et al.* The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1): 218–230
- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): dju124
- Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, *et al.* Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio[J]. *Cancer*, 2014, 120(21): 3346–3352
- Zhang H, Xia H, Zhang L, *et al.* Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer[J]. *Am J Surg*, 2015, 210(3): 526–535
- Zhang H, Zhang L, Zhu K, *et al.* Prognostic significance of combination of preoperative platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio (COP-NLR) in patients with non-small cell lung cancer: based on a large cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126496
- Zaragoza J, Kervarrec T, Touzé A, *et al.* A high neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential marker of mortality in patients with Merkel cell carcinoma: a retrospective study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(4): 712–721
- Sacalan DB, Lucero JA, Sacalan DL. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and Meta-analysis[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 955–965
- Trinh H, Dzul SP, Hyder J, *et al.* Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy (dCRT) [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 711–716
- Luo H, He L, Zhang G, *et al.* Normal reference intervals of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and systemic immune inflammation index in healthy adults: a large multi-center study from western China [J]. *Clin Lab*, 2019, 65(3)
- 陈伟, 李明明, 姚厚山, 等. 肿瘤标志物和炎性指标对结直肠癌诊断和化疗不良反应预测的临床价值[J]. *肿瘤*, 2018, 38(11): 1038–1047
- Feng RM, Zong YN, Cao SM, *et al.* Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun: Lond*, 2019, 39(1): 22
- Toda M, Tsukioka T, Izumi N, *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with non-small cell lung cancer treated with surgery and postoperative adjuvant chemotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(1): 112–119
- Yi F, Gu Y, Chen S, *et al.* Impact of the pretreatment or posttreatment NLR and PLR on the response of first line chemotherapy and the outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(6): 481–492
- 李保林, 王猛, 于丹军. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对肿瘤预后评估的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(1): 125–128
- 蒋奕, 王惠临, 刘剑仑. 中性粒细胞/淋巴细胞比值评估肿瘤预后价值的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2016, 8(5): 329–332
- Łochowski M, Łochowska B, Zawadzka I, *et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratio ratios in patients operated on due to non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(8): 3377–3384
- 石亚飞, 陈伟, 曹宇, 等. 非小细胞肺癌患者化疗后骨髓抑制的影响因素分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(11): 38–43, 61
- Song YJ, Wang LX, Hong YQ, *et al.* Lymphocyte to monocyte ratio is associated with response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis of early-stage non-small cell lung cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 5285–5293

(收稿日期: 2021-03-18)

(修回日期: 2021-03-22)