doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.08.009

·论著·

中性粒细胞与淋巴细胞比值与血小板计数对声门上型喉癌淋巴结转移的预测价值

高伟[1],邬信芳[2],孟朝暾[3],孙文凯[3],孙卉[3],李钦[3]

1.山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生院,山东 泰安 271000;

2.滨州医学院临床学院,山东 滨州 256600;

3.临沂市人民医院耳鼻喉科,山东 临沂 276002

【摘要】 **目的** 探讨术前中性粒细胞计数(NE)、淋巴细胞计数(LY)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)及血小板与淋巴细胞比值(PLR)与声门上型喉癌颈淋巴结转移的关系。**方法** 回顾性分析2017年1月1日至2020年8月31日于临沂市人民医院行手术治疗的87例声门上型喉癌患者的临床资料,根据术后病理结果分为颈淋巴结转移组37例(转移组)和无颈淋巴结转移组50例(对照组)。比较两组患者的年龄、性别、分化程度、T分期等临床资料和血常规指标(NE、LY 、PLT、NLR及PLR)。对两组间存在差异的血常规指标进行受试者工作(ROC)曲线分析确定其最佳临界值。按照ROC曲线分析结果中最佳临界值对两组间存在差异的血常规指标进行赋值,赋值后行多因素Logistic回归分析。**结果** 两组患者的年龄及性别、分化程度、T分期构成比等一般临床资料比较差异均无统计学意义(P>0.05);转移组和对照组患者的NE [(4.65±0.19)×10^9/L *vs* (3.86±0.14)×10^9/L]、PLT [252.11 (229.00,279.50)×10^9/L *vs* 226.22 (189.00,252.00)×10^9/L]、NLR [2.36 (1.94,2.72) *vs* 1.77 (1.40,2.06)]及PLR [(129.01±5.91) *vs* (103.95±4.38)]比较,转移组明显高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);转移组患者的LY为2.03 (1.74,2.37)×10^9/L,略低于对照组的2.30 (1.78,2.45)×10^9/L,但差异无统计学意义(P>0.05);根据ROC曲线分析确定NE、PLT、NLR及PLR的最佳临界值分别为3.98、224.50、1.93、116.12;赋值后进行多因素Logistic回归分析,结果显示NLR≥1.93 (OR:7.385,95%CI:1.544~35.331)及PLT≥224.50 (OR:6.733,95%CI:1.531~29.597)是声门上型喉癌发生淋巴结转移的独立危险因素(P<0.05)。**结论** 声门上型喉癌患者术前NLR和PLT显著升高与其颈淋巴结转移相关;NLR和PLT对评估声门上型喉癌颈淋巴结转移具有潜在的临床应用价值。

【关键词】 喉癌;声门上型;淋巴结转移;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板计数

【中图分类号】 R739.65 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003—6350(2021)08—0986—04

Predictive value of neutrophil lymphocyte ratio and platelet count in lymph node metastasis of supraglottic laryngeal carcinoma. *GAO Wei[1], WU Xin-fang[2], MENG Zhao-tun[3], SUN Wen-kai[3], SUN Hui[3], LI Qin[3]. 1. Graduate School, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Taian 271000, Shandong, CHINA; 2. Clinical College, Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong, CHINA; 3. Otolaryngological Department, Linyi People Hospital, Linyi 276002, Shandong, CHINA*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the relationship between preoperative neutrophil count (NE), lymphocyte count (LY), platelet count (PLT), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), and cervical lymph node metastasis of supraglottic laryngeal carcinoma. **Methods** The clinical data of 87 patients with supraglottic laryngeal carcinoma who underwent surgical treatment in Linyi People's Hospital from January 1, 2017 to August 31, 2020 were retrospectively analyzed. According to the postoperative pathological results, they were divided into cervical lymph node metastasis group (transfer group, 37 cases) and non-cervical lymph node metastasis group (control group, 50 cases). The age, gender, differentiation degree, T stage and blood routine indexes (NE, LY, PLT, NLR and PLR) of the two groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the optimal critical value of blood routine indexes with differences between the two groups. According to the best critical value of ROC curve analysis results, the blood routine indexes with differences between the two groups were assigned, and then the multivariate logistic regression analysis was performed. **Results** There were no significant differences in age, sex, differentiation, and T stage between the two groups (P>0.05). The NE, PLT, NLR, and PLR in the metastasis group were significantly higher than those in the control group (P<0.05): NE, (4.65±0.19)×10^9/L *vs* (3.86±0.14)×10^9/L; PLT, 252.11 (229.00, 279.50)×10^9/L *vs* 226.22 (189.00, 252.00)×10^9/L; NLR, 2.36 (1.94, 2.72) *vs* 1.77 (1.40, 2.06); PLR, (129.01±5.91) *vs* (103.95±4.38). The LY of metastasis group was 2.03 (1.74, 2.37)×10^9/L, which was slightly lower than

基金项目:山东省临沂市人民医院研究生培养基金(编号:YJS2020044)

通讯作者:李钦,E-mail:liqin8226@163.com

2.30 (1.78, 2.45)×10^9/L of control group, but the difference was not statistically significant (P>0.05). According to ROC curve analysis, the optimal cut-off value of NE, PLT, NLR, and PLR were 3.98, 224.50, 1.93, and 116.12. According to the optimal cut-off value of ROC curve analysis, NE, PLT, NLR and PLR were assigned, and then multivariate logistic regression analysis was performed. The results showed that NLR≥1.93 (OR: 7.385, 95%CI: 1.544 to 35.331) and PLT≥224.50 (OR: 6.733, 95%CI: 1.531 to 29.597) were independent risk factors for lymph node metastasis of supraglottic laryngeal carcinoma (P<0.05). **Conclusion** The increase of NLR and PLT in patients with supraglottic laryngeal carcinoma before operation is correlated with cervical lymph node metastasis. NLR and PLT have potential clinical value in evaluating cervical lymph node metastasis of supraglottic carcinoma.

【**Key words**】 Laryngeal carcinoma; Supraglottic type; Lymph node metastasis; Neutrophil lymphocyte ratio; Platelet count

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤，其中声门上型喉癌占45%~50%[1]。颈淋巴结转移是影响声门上型喉癌患者预后的重要因素之一[2]，因此，术前准确判断声门上型喉癌患者是否存在颈淋巴结转移具有重要的临床意义。近年来，多项研究表明血常规指标，如中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio，PLR)升高与子宫内膜癌[3]、肺癌[4]、结直肠癌[5]、胃癌[6]等恶性肿瘤淋巴结转移关系密切，并且在预测恶性肿瘤淋巴结转移中具有潜在的临床应用价值。目前关于血常规指标对声门上型喉癌颈淋巴结转移预测价值的研究鲜有报道。本研究通过回顾性分析我院近年来收治的声门上型喉癌患者的临床资料，以探讨声门上型喉癌患者术前血常规指标对其颈淋巴结转移的预测价值。

1 资料与方法

1.1 *一般资料* 收集2017年1月1日至2020年8月31日于临沂市人民医院耳鼻咽喉头颈外科行手术治疗且符合以下纳入标准及排除标准的87例声门上型喉癌患者的临床资料。纳入标准：(1)临床病历资料完整；(2)接受手术治疗且术后病理证实为声门上型喉鳞状细胞癌；(3)术前未行放射治疗及化学药物治疗等其他治疗。排除标准：(1)合并其他恶性肿瘤；(2)合并血液系统疾病或免疫系统疾病；(3)合并急慢性感染；(4)合并高血压、糖尿病等全身系统性疾病；(5)近两周接受造血因子或激素治疗。87例患者中男性83例，女性4例；年龄48~83岁，平均(66.23±7.89)岁。所有患者均按照2014年喉癌外科手术及综合治疗专家共识意见[7]行颈淋巴结清扫术。术后由两位高年资病理科医师阅片判断病理类型、分化程度及有无颈淋巴结转移。本研究经临沂市人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 *研究方法* 建立研究对象数据库，记录所有入组患者的临床资料，包括年龄、性别、分化程度、T分期、淋巴结转移情况。记录所有入组患者术前3 d内空腹状态下外周静脉血血常规结果，包括中性粒细胞计数(NE)、血小板计数(PLT)、淋巴细胞计数(LY)，并计算NLR值及PLR值(NLR=NE/LY、PLR=PLT/LY)。根据术后病理结果分为颈淋巴结转移组37例(转移组)和无颈淋巴结转移组50例(对照组)。

1.3 *统计学方法* 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析。正态分布的定量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，行独立样本t检验；非正态分布的定量资料采用M(P25，P75)表示，行Kruskal-Wallis H检验；性别、T分期、分化程度等计数资料采用百分率(%)表示，采用χ^2检验。对两组间存在差异的血常规指标行ROC曲线分析。按照ROC曲线分析结果中最佳临界值对两组间存在差异的血常规指标进行赋值，赋值后行多因素Logistic回归分析。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *两组患者的基本资料比较* 两组患者的年龄及性别、分化程度、T分期构成比等指标比较差异均无统计学意义(P>0.05)，见表1。

表1 两组患者的临床一般资料比较

项目	转移组(n=37)	对照组(n=50)	χ^2/t值	P值
年龄(岁，$\bar{x}\pm s$)	65.51±1.41	66.76±1.05	0.727	0.470
性别[例(%)]			0.096	0.757
男	35 (94.59)	48 (96.00)		
女	2 (5.41)	2 (4.00)		
分化程度[例(%)]			0.551	0.759
低分化	9 (24.32)	9 (18.00)		
中分化	17 (45.95)	24 (48.00)		
高分化	11 (29.73)	17 (34.00)		
T分期[例(%)]			1.354	0.245
T_{1-2}	9 (24.32)	18 (36.00)		
T_{3-4}	28 (75.68)	32 (64.00)		

2.2 *两组患者的血常规指标比较* 转移组NE、PLT、NLR及PLR均分别显著高于对照组，差异均有统计学意义(P<0.05)；转移组LY略低于对照组，差异无统计学意义(P>0.05)，见表2。

2.3 *血常规指标与颈淋巴结转移的关系* 对转移组和对照组中差异具有统计学意义的血常规指标进行ROC曲线分析，根据约登指数最大原则确定NE、PLT、NLR、PLR的最佳临界值分别为3.98、224.50、1.93、116.12。以是否发生淋巴结转移为因变量，上述血常规指标为自变量，取ROC曲线分析时获得的最佳

临界值进行赋值，见表3。赋值后进行多因素Logistic回归分析，结果显示NLR≥1.93、PLT≥224.50是声门上型喉癌发生颈淋巴结转移的独立危险因素(P<0.05)，见表4。

表2 两组患者的血常规指标比较

项目	转移组(n=37)	对照组(n=50)	t/H值	P值
NE (×10^9/L，$\bar{x}\pm s$)	4.65±0.19	3.86±0.14	3.405	0.001
PLT [×10^9/L，M (P25，P75)]	252.11 (229.00，279.50)	226.22 (189.00，252.00)	8.473	0.004
LY [×10^9/L，M (P25，P75)]	2.03 (1.74，2.37)	2.30 (1.78，2.45)	2.374	0.123
NLR [%，M (P25，P75)]	2.36 (1.94，2.72)	1.77 (1.40，2.06)	4.523	0.001
PLR (%，$\bar{x}\pm s$)	129.01±5.91	103.95±4.38	3.484	0.001

表3 各变量赋值情况

变量名称	淋巴结转移	NLR	PLR	PLT	NE
变量	Y	X1	X2	X3	X4
赋值情况	1：是；0：否	1：≥1.93；0：<1.93	1：≥116.12；0：<116.12	1：≥224.50；0：<224.50	1：≥3.98；0：<3.98

表4 血常规指标与声门上型喉癌颈淋巴结转移的多因素Logistic回归分析结果

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2值	P值	OR (95%CI)
NLR	1.999	0.799	6.268	0.012	7.385 (1.544~35.331)
PLR	0.946	0.641	2.182	0.140	2.576 (0.734~9.045)
NE	0.215	0.778	0.076	0.782	1.240 (0.270~5.695)
PLT	1.907	0.755	6.371	0.012	6.733 (1.531~29.597)
常量	−3.245	0.721	20.263	0.039	−

3 讨论

恶性肿瘤淋巴结转移率与肿瘤原发部位密切相关。声门上区的淋巴管比声门区丰富，故声门上型喉癌较声门型喉癌更容易发生颈淋巴结转移。有文献报道声门上型喉癌颈淋巴结转移发生率为25%~50%[8]。即使经临床体检和辅助检查的临床无肿大淋巴结(cN0)声门上型喉癌患者仍有20%~40%的隐匿性颈淋巴结转移发生率[9]。颈淋巴结转移与声门上型喉癌的总生存率较差密切相关，而及时发现并控制颈淋巴结转移是声门上型喉癌患者成功治疗的关键[10]。目前临床体检和CT、MRI等辅助检查对声门上喉癌患者隐匿性颈淋巴结转移的诊断价值尚不够理想。因此，在临床工作中亟待寻找一种新的检测方法提高诊断声门上型喉癌颈淋巴结转移的准确性。

近年来，研究发现肿瘤相关炎症反应可能在恶性肿瘤发生发展中有重要作用。研究表明NE可分泌多种细胞因子，如血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、白介素-6、白介素-8、基质金属蛋白酶和弹性蛋白酶等，参与肿瘤血管生成、细胞外基质的降解及诱导上皮间充质转化等，从而促进肿瘤的生长及转移[11]。此外，NE还可抑制淋巴细胞的活性和T细胞反应，使机体对肿瘤的免疫监视作用减弱[12]。PLT则通过分泌与肿瘤血管生成相关生物活性蛋白及保护肿瘤细胞免受自然杀伤细胞介导的细胞溶解等机制促进肿瘤细胞的生长和转移[13-14]。LY在肿瘤免疫中起着重要的免疫监视作用，其LY的减少被认为与恶性肿瘤淋巴结转移及预后不良相关[15]。在本研究中发现转移组患者的LY略低于对照组，但两组间差异无统计学意义(P>0.05)；而转移组患者的NE、PLT、NLR及PLR均显著高于对照组，两组间差异有统计学意义(P<0.05)。以上结果提示与LY减少造成的机体对肿瘤细胞免疫监视作用减弱相比，NE及PLT增加引起的促癌作用增强可能在声门上型喉癌颈淋巴结转移中占主导地位。

NLR整合NE及LY所包含的信息，反映人体对恶性肿瘤炎性反应与免疫反应之间的平衡状态。多项研究表明肝癌[16]、非小细胞肺癌[17]、子宫颈癌[18]等多种恶性肿瘤均可检测到NLR的升高，并且NLR的升高与恶性肿瘤患者的淋巴结转移和不良预后密切相关。KOSUGA等[19]的研究发现NLR≥1.6是进展期胃癌(T2~T4)淋巴结转移的独立危险因素。当取NLR≥1.6作为预测进展期胃癌淋巴结转移的诊断标准时其敏感性(84.9%)和阴性预测值(63.9%)均明显高于常规CT检查(敏感性及阴性预测值分别为50.0%、51.7%)。钟启宝等[20]研究发现高NLR组(NLR≥2.85)喉癌患者较低NLR组(NLR<2.85)颈淋巴结淋巴结转移率升高。在本研究中发现转移组患者的NLR明显高于对照组(P<0.05)，且多因素Logistic回归结果表明NLR≥1.93 (OR：7.385，95%CI：1.544~35.331)是影响声门上型喉癌的颈淋巴结转移的独立危险因素(P<0.05)。本研究结果提示NE升高及LY相对减少造成的NLR升高可能增加了声门上型喉癌颈淋巴结转移的风险。

PLT不仅是机体重要的凝血因子，在恶性肿瘤进展中也起着重要作用。有研究表明有超过30%的恶性肿瘤患者存在PLT增多[21]。邓显伦等[22]研究结果表明胃癌患者淋巴结转移组PLT明显高于无淋巴结转移组，且多因素Logistic回归结果显示PLT升高(OR：7.385，95%CI：0.376~1.248)是胃癌患者发生淋巴结转移的独立危险因素。胡艳红等[23]通过回顾性分析286例喉鳞状细胞癌患者术前PLT与术后复发及5年生存率的关系发现PLT升高增加了喉癌患者术后复发风险，降低其5年生存率。本研究发现转移组患者中PLT较对照组明显升高(P<0.05)，且多因素Logistic回

归结果表明PLT≥224.50 (OR：6.733，95%CI：1.531~29.597)是影响声门上型喉癌的颈淋巴结转移的独立危险因素(P<0.05)。本研究结果提示声门上型喉癌颈淋巴结转移者较无颈淋巴结转移者存在PLT的升高，PLT的升高可能是促进声门上型喉癌颈淋巴结转移的重要原因之一。

综上所述，声门上型喉癌患者术前NLR和PLT的升高与其颈淋巴结转移相关。NLR、PLT作为临床工作中廉价、重复性好、可广泛应用的血液检测指标对评估声门上型喉癌患者颈淋巴结转移具有潜在的临床应用价值。本研究采用回顾性研究方法，且样本量较少，故最佳临界值的选取可能存在一定误差，今后还需多中心大样本的前瞻性研究加以验证。

参考文献

[1] 张文超, 张强, 岳玖玲, 等. 诱导化疗后进展期声门上喉癌切缘及分子标志物研究[J]. 天津医药, 2019, 47(5): 533-537.

[2] 李晓明, 邸斌, 邵永良, 等. 声门上型喉癌颈淋巴结转移方式及其对预后的影响[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2004, 18(12): 707-710.

[3] AOYAMA T, TAKANO M, MIYAMOTO M, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio was a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer patients [J]. Oncology, 2019, 96(5): 259-267.

[4] 杨栋梁, 周胜年, 汪会进, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对非小细胞肺癌淋巴结转移的预测价值[J]. 安徽医学, 2020, 41(6): 702-704.

[5] 范岭, 崔国平, 石国豪. 结肠癌患者NLR和PLR水平与淋巴结转移的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(9): 744-746.

[6] 黄涛, 唐钢. 胃癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比、血小板淋巴细胞比对淋巴结转移预测价值[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(2): 141-143.

[7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈学组, 李晓明. 喉癌外科手术及综合治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(8): 620-626.

[8] 杜兆文, 刘月辉. cN0声门上型喉癌颈部淋巴结的处理方法研究进展[J]. 实用临床医学, 2010, 11(1): 136-138.

[9] 刘巍巍, 曾宗渊, 陈福进, 等. 声门上喉癌临床N0期病例隐性颈淋巴结转移的预测[J]. 癌症, 2001, 20(7): 751-754.

[10] THOMPSON CF, ST JOHN MA, LAWSON G, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(7): 2115-2122.

[11] 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): 124.

[12] ETHIER JL, DESAUTELS D, TEMPLETON A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 2.

[13] ZHENG J, CAI J, LI H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(3): 967-981.

[14] NIESWANDT B, HAFNER M, ECHTENACHER B, et al. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets [J]. Cancer Res, 1999, 59(6): 1295-300.

[15] HARAM A, BOLAND MR, KELLY ME, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review [J]. J Surg Oncol, 2017, 115(4): 470-479.

[16] 金建国, 曹晓, 胡冰冰. NLR、PLR对肝硬化肝癌患者预后的预测价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(1): 62-65.

[17] 张舒婷, 高超. 半乳糖凝集素3、中性粒细胞计数与中性粒细胞-淋巴细胞比值在非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(6): 411-415.

[18] 方虹, 连俊红. 外周血炎症指标在子宫颈癌变进程中的动态变化及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(11): 32-36.

[19] KOSUGA T, KONISHI T, KUBOTA T, et al. Clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of lymph node metastasis in gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1187.

[20] 钟启宝, 张海林, 杨明, 等. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与喉癌患者预后的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(2): 124-127.

[21] HAEMMERLE M, STONE RL, MENTER DG, et al. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities [J]. Cancer Cell, 2018, 33(6): 965-983.

[22] 邓显伦, 冯立波, 徐建伟, 等. 胃癌患者外周血常规指标与肿瘤淋巴结转移关系分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(9): 1266-1268.

[23] 胡艳红, 赵国锋, 王东海. 术前血小板计数对喉鳞状细胞癌患者预后评估的意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(2): 82-86.

(收稿日期：2020-10-30)