

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 16. 015

肺癌患者术前外周血淋巴细胞/单核细胞比值的临床意义分析*

陈娟娟, 张名均, 李彩琴, 龙彦, 龙怡秦, 陈中平[△]

(重庆市九龙坡区人民医院检验科, 重庆 400050)

摘要:目的 探讨肺癌患者术前外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)的临床意义。方法 选择 219 例肺癌患者纳入肺癌组, 选择同期 37 例肺部良性疾病患者纳入肺良性疾病组, 选择同期 100 例健康体检者纳入健康对照组, 采用 Sysmex XN2000 血细胞分析仪测定血常规, 计算各组外周血 LMR, 采用电化学发光仪测定肺癌患者血清肿瘤标志物[细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)]水平。比较不同组 LMR 的差异, 分析肺癌患者外周血 LMR 与临床病理特征的关系, 以及 LMR 与肺癌血清肿瘤标志物的相关性。结果 肺癌组外周血 LMR 显著低于健康对照组和肺良性疾病组, 腺癌患者 LMR 显著高于鳞癌患者, 早期肺癌(I+II 期)患者外周血 LMR 显著高于中晚期(III+IV 期)患者。肺癌患者 LMR 与血清 CYFRA21-1 和 NSE 水平呈负相关($r = -0.80, -0.72, P < 0.05$)。结论 肺癌患者 LMR 与肿瘤分期及肿瘤类型有关, 并且在区分肺部肿瘤良恶性方面具有一定的临床价值, 值得进一步研究。

关键词:淋巴细胞/单核细胞比值; 肺癌; 细胞角蛋白 19 片段; 神经元特异性烯醇化酶; 癌胚抗原; 鳞状上皮细胞癌抗原

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)16-2323-03

Clinical significance analysis of preoperative peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio in patients with lung cancer*

CHEN Juanjuan, ZHANG Mingjun, LI Caiqin, LONG Yan, LONG Yiqin, CHEN Zhongping[△]

Department of Clinical Laboratory, Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400050, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio (LMR) in lung cancer. **Methods** Two hundreds and nineteen patients with lung cancer were selected to be included in the lung cancer group, and contemporaneous 37 patients with benign lung diseases and 100 persons undergoing healthy physical examination were included as benign lung diseases group and healthy control group respectively. The blood routine was detected by using the Sysmex XN2000 blood cells analyzer, the peripheral blood LMR in each group was calculated. Serum tumor markers including cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1), neuronioselase (NSE), cancer embryo antigen (CEA), squamous epithelial cell carcinoma antigens (SCC) levels were detected by using the electrochemical luminescence instrument. The LMR differences were compared among different groups. The relationship between peripheral blood LMR and clinicopathological characteristics was analyzed. The correlation between LMR and serum tumor markers was analyzed. **Results** The peripheral blood LMR in the lung cancer group was significantly lower than that in the healthy control group and benign lung diseases group; LMR in the patients with lung adenocarcinoma was significantly higher than that in the patients with lung squamous cell carcinoma; peripheral blood LMR in the patients with early stage of lung cancer (I + II) was significantly higher than that in the patients with middle and late stage of lung cancer (III + IV). LMR in the patients with lung cancer was negatively correlated with serum CYFRA21-1 and NSE levels respectively ($r = -0.80, -0.72, P < 0.05$). **Conclusion** LMR in the patients with lung cancer is correlated with tumor stage and tumor type, moreover which has a certain clinical value in differentiating lung benign and malignant tumor and deserves further study.

Key words: lymphocyte to monocyte ratio; lung cancer; cytokeratin 19 fragments; neuronioselase; cancer embryo antigen; squamous epithelial cell carcinoma antigens

* 基金项目:重庆市九龙坡区科学技术委员会基金项目(2016-52)。

作者简介:陈娟娟,女,主管技师,主要从事肿瘤的机制与诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail: 2572073760@qq.com。

肺癌是发病率和致死率极高的恶性肿瘤之一^[1]。至少 1/3 的肺癌患者出现典型临床表现时已经处于疾病的中晚期,因而失去了手术治疗的机会^[2]。早期诊断对提升肺癌的治疗效果至关重要,但目前临床上使用的肺癌血清学标志物缺乏足够的敏感性与特异性。机体炎性反应和免疫状态与肿瘤的发生、发展密切相关^[3]。外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)被认为是重要的炎性反应指标,与多种实体肿瘤的发生、发展及预后相关^[4-6]。然而,外周血 LMR 与肺部良恶性肿瘤的关系国内外较少有报道。本研究拟通过分析肺癌患者术前外周血 LMR 与临床特征的关系,以期对肺部良恶性肿瘤的诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 6 月在重庆市九龙坡区人民医院初诊的 219 例肺癌患者纳入肺癌组,其中男 138 例,女 81 例;年龄 32~83 岁,平均(61.5±9.3)岁;有吸烟史 123 例,无吸烟史 96 例;腺癌 185 例,鳞癌 34 例;早期(I+II 期)82 例,中晚期(III+IV 期)115 例;发生淋巴结转移 45 例,未发生淋巴结转移 59 例。由于部分病历记录不完善,部分患者的临床特征(肿瘤分期、淋巴结转移情况)未能获得。选择同期 37 例肺部良性疾病患者纳入肺良性疾病组,选择同期 100 例健康体检者纳入健康对照组。肺癌组纳入标准:(1)术后病理结果证实为肺癌;(2)术前血常规各系正常,白细胞计数为(3~10)×10⁹/L;(3)无全身急慢性感染性疾病、自身免疫病及重度肝肾功能不全等严重疾病。肿瘤临床分期参考文献^[7]。

1.2 仪器与试剂 Sysmex XN2000 血细胞分析仪、试剂及配套质控品均由 Sysmex 公司提供;Cobas e602 电化学发光分析仪、试剂、质控品、校准品均由罗氏公司提供。

1.3 方法 在患者术前或健康体检者体检时采用 Sysmex XN2000 血细胞分析仪检测血常规,采用 Cobas e602 电化学发光分析仪检测血清肿瘤标志物[细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)]水平。所有标本进行检测前,均按照标准操作规程(SOP)进行室内质控测定,质控在控后方可进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。非正态分布计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;相关性分析采用 Spearman 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组外周血 LMR 比较 肺癌组外周血 LMR 为 3.76(2.41~4.91),显著低于健康对照组[4.40

(3.41~5.33)]和肺良性疾病组[3.85(2.76~5.13)],差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而肺良性疾病组的 LMR 与健康对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 外周血 LMR 与肿瘤组织学类型的关系 腺癌患者外周血 LMR 显著高于鳞癌患者[3.76(2.40~5.10) vs. 2.62(1.85~4.06), $P < 0.05$]。见图 1。

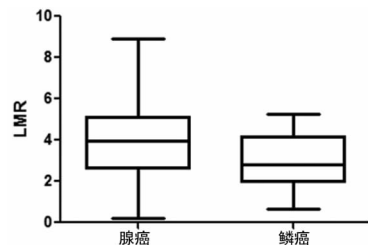


图 1 不同组织学类型肺癌患者 LMR 比较

2.3 外周血 LMR 与肿瘤分期的关系 早期肺癌(I+II 期)患者外周血 LMR 显著高于中晚期肺癌(III+IV 期)患者,差异有统计学意义[4.23(2.86~5.13) vs. 3.13(1.96~4.48), $P = 0.03$]。

2.4 外周血 LMR 与其他临床指标的关系 分析发现,外周血 LMR 在不同性别[4.45(3.18~5.69) vs. 4.22(3.05~5.44), $P = 0.651$]、不同淋巴结转移状态[4.14(2.94~4.97) vs. 3.82(2.64~5.75), $P = 0.781$]的差异无统计学意义。非吸烟患者外周血 LMR 显著高于吸烟患者[4.31(3.12~5.54) vs. 3.16(2.27~4.47), $P < 0.05$]。相关性分析证实,外周血 LMR 与年龄无相关性($r = 0.096$, $P = 0.207$)。

2.5 外周血 LMR 与肺癌肿瘤标志物的相关性分析 相关性分析发现,外周血 LMR 与血清 CYFRA21-1 和 NSE 水平呈显著负相关($r = -0.80$ 、 -0.72 , $P < 0.05$),与血清 CEA 和 SCC 无相关性($r = -0.072$ 、 -0.100 , $P > 0.05$)。

3 讨论

免疫功能紊乱在肿瘤的发生、发展中起着关键作用。LMR 被认为是非常重要的炎性反应指标,术前 LMR 被认为与多种肿瘤的复发、转移和预后有关^[4]。本研究证实,肺癌组患者外周血 LMR 显著低于健康对照组和肺良性疾病组。一方面,LMR 降低可能一定程度上反映了外周血淋巴细胞的减少,进而由 CD4⁺ 或 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞介导的抗肿瘤免疫功能减弱^[8];另一方面,LMR 降低可能是单核细胞增多造成的,增多的单核细胞分泌细胞因子,如肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1、白细胞介素-6,而这些细胞因子在促进肿瘤细胞增殖中发挥着重要作用^[9]。因此,LMR 作为肿瘤的发病风险预测指标,值得进一步研究。

肺癌中 80% 以上为非小细胞肺癌,而腺癌是非小

细胞肺癌的主要类型,女性患者腺癌发病率较高^[10-11]。本研究也发现,肺癌主要组织学类型为腺癌。同时本研究还发现,非吸烟患者外周血 LMR 显著高于吸烟患者。LUO 等^[12]在对早期肺癌的研究中也得出了相同的结论。本研究还发现,腺癌患者外周血 LMR 显著高于鳞癌患者,与 JEONG 等^[13]的研究结果一致。由此可见,外周血 LMR 与患者吸烟状态、肿瘤组织学类型具有一定的相关性。

学者们长期以来一直在寻找能够反映肿瘤临床分期的理想标志物。本研究证实,随着肿瘤临床分期进展,外周血 LMR 显著降低。HU 等^[14]也证实,LMR 与肺癌 TNM 分期呈负相关,提出 LMR 可以作为肺癌预后的独立评估指标。LIN 等^[15]发现,TNM 分期较高的胃癌患者 LMR 较低。他们的研究结果与本研究结果基本一致。可见,外周血 LMR 作为肿瘤临床分期的预测指标具有一定的应用价值。

血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、SCC 是目前临床上被广泛使用的血清肿瘤标志物,然而由于缺乏足够的敏感性和特异性,临床上仍然需要更为理想的标志物。本研究通过相关性分析发现,外周血 LMR 与 CYFRA21-1 和 NSE 具有较好的相关性,与 CEA、SCC 无相关性。这提示在未开展 CYF21-1 和 NSE 检测的实验室,外周血 LMR 可作为肺癌的辅助诊断指标。

综上所述,肺癌患者外周血 LMR 与肿瘤分期及肿瘤类型有关,并且在区分肺部肿瘤良恶性方面具有一定的临床价值,值得进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [3] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICS A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.
- [4] TENG J J, ZHANG J, ZHANG T Y, et al. Prognostic value of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9(1): 37-47.
- [5] QI Q, GENG Y, SUN M, et al. Clinical implications of systemic inflammatory response markers as Independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer[J]. Pancreatol, 2015, 15(2): 145-150.
- [6] YING H Q, DENG Q W, HE B S, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients[J]. Med Oncol, 2014, 31(12): 305-309.
- [7] GROOME P A, BOLEJSCK V, CROWLEY J J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8): 694-705.
- [8] OHTANI H. Focus on TILS: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer[J]. Cancer Immun, 2007, 7(1): 4-9.
- [9] PATEL H J, PATEL B M. TNF-alpha and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications[J]. Life Sci, 2017, 170(1): 56-63.
- [10] CHENG T, CRAMB S M, BAADE P D, et al. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics[J]. J Thora Oncol, 2016, 11(10): 1653-1671.
- [11] LORTET-TIEULENT J, SOERJOMATARAM I, FERLAY J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women[J]. Lung Cancer, 2014, 84(1): 13-22.
- [12] LUO H, GE H, CUI Y, et al. Systemic inflammation biomarkers predict survival in patients of early stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy: a single center experience[J]. J Cancer, 2018, 9(1): 182-188.
- [13] JEONG U L, CHANG D Y, HYE S K, et al. Prognostic value of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio combination in stage IV non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200341.
- [14] HU P, SHEN H, WANG G, et al. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108062.
- [15] LIN J P, LIN J X, CAO L L, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio as a strong predictor of survival and recurrence for gastric cancer after radical-intent surgery[J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 79234-79247.

(收稿日期: 2019-01-14 修回日期: 2019-04-13)