

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.013
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.013>

术前血液学相关指标与喉癌患者的预后

石峰¹, 赵国锋¹, 胡艳红¹, 姜永刚¹, 张刚¹, 李冬梅²

(1. 唐山市协和医院耳鼻喉科, 河北 唐山 063100; 2. 开滦职业病防治院耳鼻喉科, 河北 唐山 063301)

[摘要] 目的: 探究术前血液学相关指标与喉癌患者预后的关系。方法: 回顾性分析2011年3月至2012年5月在唐山市协和医院进行手术治疗的102例喉癌患者的临床资料。根据术前静脉血中性粒细胞/淋巴细胞的比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)分为高NLR组($n=37$)与低NLR组($n=65$)。比较两组患者临床病理学特征、凝血指标、5年总体生存率及影响患者生存率、预后的因素。**结果:** 两组患者在年龄、性别方面差异无统计学意义($P>0.05$); 但低NLR组在肿瘤分型、分化程度、T分级、N分级及临床分期等方面, 与高NLR组的差异有统计学意义($P<0.05$)。高NLR组凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、激活部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)水平显著高于低NLR组($P<0.05$); 高NLR组纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血小板(platelet, PLT)水平显著低于低NLR组($P<0.05$)。低NLR组的5年生存率为86.15%, 高NLR组的5年生存率为54.05%, 二者比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。喉癌患者5年生存率与肿瘤分型、肿瘤组织的分化程度、T分级、N分级及临床分期呈正相关($P<0.05$)。肿瘤分型、组织分化程度、淋巴结转移、T分级、N分级、临床分期、NLR是影响患者预后的独立因素。**结论:** 术前血液中NLR>3.2是影响喉癌患者预后的独立危险因素。

[关键词] 喉癌; 中性粒细胞/淋巴细胞的比值; 生存率; 预后

Preoperative hematological parameters and prognosis of patients with laryngeal carcinoma

SHI Feng¹, ZHAO Guofeng¹, HU Yanhong¹, JIANG Yonggang¹, ZHANG Gang¹, LI Dongmei²

(1. Department of Otolaryngology, Tangshan Union Hospital, Tangshan Hebei 063100; 2. Department of Otolaryngology, Kailuan Occupational Disease Prevention and Treatment Hospital, Tangshan Hebei 063301, China)

Abstract **Objective:** To explore the relationship between preoperative blood-related parameters and prognosis of laryngeal cancer patients. **Methods:** The clinical data of 102 patients with laryngeal cancer who underwent surgery in our hospital from May 2011 to May 2012 were retrospectively analyzed. According to the preoperative venous blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), the patients were divided into a high NLR group ($n=37$) and a low NLR group ($n=65$). The clinical pathological features, coagulation parameters, 5-year overall survival, and factors influencing patient survival and prognosis were compared between the two groups. **Results:** There was

no significant difference in age and gender between the two groups ($P>0.05$). However, there was a significant difference between the low NLR group in tumor classification, differentiation, T-grade, N-grade, and clinical stage in the high NLR group ($P<0.05$). The prothrombin time (PT) and activated partial prothrombin time (APTT) levels in the high NLR group were significantly higher than those in the low NLR group ($P<0.05$); the fibrinogen (FIB) and platelet (PLT) levels were significantly lower in the high NLR group. In the low NLR group ($P<0.05$). The survival rate in the low NLR group was 86.15%; the 5-year survival rate in the high NLR group was 54.05%; the 5-year survival rate in the low NLR group was significantly higher than that in the high NLR group ($P<0.05$). The 5-year survival rate of patients with laryngeal cancer was positively correlated with tumor type, tumor tissue differentiation, T-grade, N-grade and clinical stages ($P<0.05$). Tumor typing, degree of tissue differentiation, lymph node metastasis, T-grade, N-grade, clinical stage, and NLR were independent factors for the prognosis of patients. **Conclusion:** The preoperative blood NLR >3.2 is an independent risk factor for the prognosis of laryngeal cancer patients.

Keywords laryngeal cancer; neutrophil/lymphocyte ratio; survival rate; prognosis

喉癌是人类头颈部常见的一种恶性肿瘤，仅次于鼻咽癌和鼻腔癌，居于第3位，发病率约占人体头颈部恶性肿瘤的13.9%^[1-2]。手术是目前治疗该病的主要手段，患者的中性粒细胞/淋巴细胞的比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)可能与肿瘤的局部形成、生长、复发和预后密切相关^[3-4]。但NLR临界值(3.2)与患者预后之间的关系目前鲜见报道。本研究旨在探讨术前NLR与喉癌患者预后之间的关系，以期为预测喉癌患者的预后提供一个新的指标。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2011年3月至2012年5月在唐山市协和医院进行手术治疗的102例喉癌患者，根据NLR值分为高NLR组($n=37$)和低NLR组($n=65$)。纳入标准^[5]：1)具有完整的病例资料；2)非合并其他恶性肿瘤和严重疾病患者；3)随访时间 ≥ 5 年的患者(包括在随访时间内死亡的患者)；4)喉癌复发进行2次手术患者其他治疗的患者；5)符合医学伦理学标准，获得患者及家属的同意。排除标准：3)合并患严重心、肾等疾病的患者；2)不积极配合本次研究的患者。高NLR组37例，其中男23例，女14例；年龄50~75(62.84±3.84)岁；病程0.74~1.35(0.84±0.12)年。低NLR组65例，其中男43例，女22例；年龄51~75(62.24±3.34)岁；病程0.82~1.34(0.85±0.13)年。两组患者在年龄、性别等方面差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比

性。本研究经唐山市协和医院医学伦理委员会审核批准，患者及其家属均知情同意。

1.2 方法

术前3 d采集患者空腹静脉血，术前NLR范围：2.5~4.3。根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线^[6]，考虑敏感性及特异性因素，NLR=3.21为分界点，分为低NLR组($NLR \leq 3.2$)65例和高NLR组($NLR > 3.2$)37例。记录两组患者的年龄、性别、肿瘤分型等资料。通过电话督促患者按时随访，随访时间：手术日至2018年5月(或死亡日)。随访计划：术后1年，3个月/次；术后2~5年，6个月/次；5年后，1年/次。随访项目包括专科门诊、纤维喉镜、部分患者同时行胃镜和纤维支气管镜等，并详细记录于个人档案。术后患者进行相同的治疗。

1.3 观察指标

整理、记录患者临床分期、肿瘤分型等临床病例特征；患者凝血指标：采用常规的生化检测方法进行凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、激活部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血小板(platelet, PLT)等指标的检测；计算患者的5年生存率；分析影响5年生存的单因素和影响预后的独立因素。

1.4 统计学处理

选择SPSS 18.0统计软件进行数据分析，计量

资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 比较采用t检验, 计数资料用率表示, 比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验行比较, 采用Life-Table法计算累积生存率, log-rank检验比较两组总生存率, 通过变量逐步引入的方法建立Cox比例风险回归模型, 分析影响预后的独立因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征的比较

两组在年龄、性别方面差异无统计学意义($P>0.05$); 但低NLR组在肿瘤分型、分化程度、T分级、N分级及临床分期与高NLR组差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 两组凝血功能的比较

高NLR组PT, APTT水平显著高于低NLR组

($P<0.05$); 高NLR组FIB, PLT显著低于低NLR组($P<0.05$, 表2)。

2.3 两组5年生存率的比较

低NLR组的5年生存率为86.15%(56/65); 高NLR组的5年生存率为54.05%(20/37); 通过log-rank检验比较两组患者的生存曲线, 发现低NLR组患者5年生存率显著高于高NLR组($P<0.05$, 图1)。

2.4 影响患者5年生存率的单因素分析

据喉癌的病理特征单因素分析, 喉癌患者5年生存率与肿瘤分型、肿瘤组织的分化程度、T分级、N分级及临床分期呈正相关($P<0.05$, 表3)。

2.5 影响喉癌患者预后的临床指标的Cox回归分析

通过Cox回归分析: 肿瘤分型、组织分化程度、淋巴结转移、T分级、N分级、临床分期、NLR是影响患者预后的独立因素(表4)。

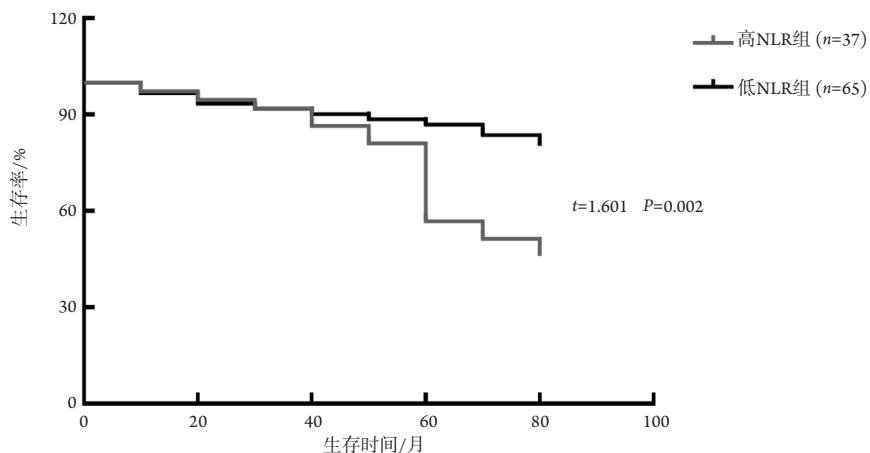
表1 两组患者临床病例特征的比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups of patients

因素	n	高NLR组($n=37$)/[例(%)]	低NLR组($n=65$)/[例(%)]	χ^2	P
性别				0.164	0.685
男	66	23 (54.85)	43 (65.15)		
女	36	14 (38.89)	22 (61.11)		
年龄/岁				1.881	0.170
<60	56	17 (30.36)	39 (69.64)		
≥60	46	20 (43.48)	26 (56.52)		
肿瘤分型				10.570	0.005
声门上型	34	16 (47.06)	18 (52.94)		
声门型	56	10 (17.86)	40 (71.43)		
声门下型	12	6 (50.00)	6 (50.00)		
分化程度				4.098	0.042
高分化	32	3 (9.38)	29 (90.65)		
中低分化	70	19 (27.14)	51 (72.86)		
T分级				8.753	0.003
T1~T2	73	20 (27.40)	53 (75.71)		
T3~T4	29	17 (58.62)	12 (41.37)		
N分级				14.858	<0.001
-	56	11 (19.65)	45 (80.36)		
+	46	26 (56.52)	20 (43.48)		
临床分期				22.823	<0.001
I~II	60	12 (20.00)	52 (80.00)		
III~IV	42	25 (59.52)	13 (30.95)		

表2 两组凝血功能的比较**Table 2 Comparison of coagulation function between the two groups**

组别	n	PT/s	APTT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	PLT(×10 ⁹ /L)
低NLR组	37	17.83 ± 3.21	43.17 ± 3.26	2.46 ± 0.36	89.39 ± 4.61
高NLR组	65	20.19 ± 3.38	48.93 ± 3.32	1.87 ± 0.41	53.99 ± 5.84
t		3.451	8.479	7.294	31.659
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

**图1 两组患者5年生存率的比较****Figure 1 Comparison of 5-year survival rates between the two groups of patients****表3 影响患者5年生存率的单因素分析****Table 3 Univariate analysis of 5-year survival rates affecting patients**

因素	n	5年生存率/%	χ^2	P
性别			1.115	0.291
男	66	80.30		
女	36	91.67		
年龄/岁			0.639	0.423
<60	56	92.87		
≥60	46	84.78		
肿瘤分型			11.940	0.002
声门上型	34	64.71		
声门型	56	91.07		
声门下型	12	58.33		
分化程度			3.115	0.077
高分化	31	80.65		
中低分化	71	61.97		

续表3

因素	n	5年生存率/%	χ^2	P
T分级			11.076	<0.001
T1~T2	73	83.56		
T3~T4	29	51.72		
N分级			6.036	0.014
-	56	87.50		
+	46	67.39		
临床分期			4.691	0.030
I~II	60	86.67		
III~IV	42	69.05		

表4 影响喉癌患者预后的临床指标的Cox回归分析

Table 4 Cox regression analysis for clinical indicators affecting the prognosis of patients with laryngeal cancer

因素	相对危险率/%	95%CI	P
肿瘤分型	1.927	1.345~4.952	0.004
分化程度	2.645	1.942~4.747	0.003
T分级	1.847	1.123~2.874	0.003
N分级	4.873	1.649~5.003	0.001
临床分期	1.374	1.358~3.764	<0.001
NLR≥3.2	2.464	1.002~4.632	0.023

3 讨论

喉癌头颈部常见的一类恶性肿瘤，发病约占全身恶性肿瘤的5.75%~7.64%。目前，临床治疗常以手术为主，联合放化疗进行综合治疗，虽然其总体生存率有所提高，但其总体生存率依旧不高，且生存质量也明显下降^[7-8]。因此探讨影响喉癌术后生存和预后的因素，为喉癌个体化治疗提供依据，改善患者的预后，显得尤为重要。

炎症反应与肿瘤发生存在某种联系^[9]。最新研究^[10-11]发现，炎性因子以下方式影响肿瘤生物学行为：1)中性粒细胞可以产生多种炎症因子，其可以促进肿瘤的生长和转移。术前，中性粒细增加或淋巴细胞减少会抑制免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤，帮助肿瘤逃逸。2)淋巴细胞可以杀伤肿瘤，但是机体内炎症因子的增多会促进肿瘤细胞的增长、转移，抑制机体免疫反应，降低肿瘤部位T淋巴细胞的数量^[12-13]。因此，NLR值可以反映机体对肿瘤免疫反应的状况，患者NLR升高则表示炎症

因子水平上升，中性粒细胞增多或淋巴细胞的减少，杀伤肿瘤细胞的能力降低，肿瘤侵袭能力加强，导致肿瘤预后差^[13-14]。本研究发现：高NLR组与低NLR组比较，组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤分型、T分级、临床分期均有差别。

PT，APTT，FIB，PLT作为评价外源性和内源性凝血的指标，严重的炎症或肿瘤患者凝血功能发生严重的紊乱，其PT，APTT异常增加，而FIB，PLT显著降低^[3,15]。本研究显示：高NLR患者PT，APTT水平显著高于低NLR患者；高NLR患者FIB，PLT显著低于低NLR患者，分析其原因可能为喉癌患者体内的炎性细胞促进了血液中多种蛋白酶产生，同时也促进炎症因子的释放，打破血液中多种因子的平衡，导致患者血液凝血功能紊乱^[16-17]。高NLR患者凝血功能紊乱更为严重。

通过对患者5年生存率分析，本研究发现，高NLR患者的5年生存率显著低于低NLR患者，表明高NLR降低患者的生存率；通过对影响患者5年生存率的单因素分析发现，喉癌患者5年生存率与肿

瘤分型、肿瘤组织的分化程度、T分级、N分级及临床分期呈正相关的关系。Cox回归分析提示，喉癌患者术前NLR是独立的预后因素，表明喉癌高NLR组预后不佳。在今后喉癌的临床治疗中，应将NLR值作为制订患者治疗方案和分析其预后的一个重要因素^[18-19]。

综上，术前血液中NLR>3.2是影响喉癌患者预后的独立危险因素，在喉癌的临床治疗中可以参考NLR值预测患者的预后，但本研究纳入病例数较少，还需对此结果进行进一步的验证。

参考文献

1. 余晓旭,袁霏,冯勇,等.老年喉癌患者手术治疗后复发的相关因素探讨[J].西部医学,2018,30(1): 103-105.
YU Xiaoxu, YUAN Fei, FENG Yong, et al. Related factors related to recurrence of surgical treatment of elderly patients with laryngeal carcinoma[J]. Medical Journal of West China, 2018, 30(1): 103-105.
2. 曲灵美,徐光达,李昕,等.HOX基因在喉癌组织与癌旁正常组织中的表达谱研究[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2018,26(1): 5-7.
QU Lingmei, XU Guangda, LI Xin, et al. Expression profile of HOX gene in laryngeal carcinoma and adjacent normal tissues[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology In Integrative Medicine, 2018, 26(1): 5-7.
3. 赫莉,陈艳红,周晓红,等.喉癌患者凝血、纤溶指标及血小板参数检测的临床意义[J].现代中西医结合杂志,2015,24(36): 4003-4005.
HE Li, CHEN Yanhong, ZHOU Xiaohong, et al. Clinical significance of coagulation, fibrinolysis and platelet parameters in patients with laryngeal cancer[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2015, 24(36): 4003-4005.
4. 肖虹,姬长友,陈继川.凋亡抑制因子Livin在喉鳞癌中的表达及临床意义[J].第三军医大学学报,2006,28(11): 1226-1228.
XIAO Hong, JI Changyou, CHEN Jichuan. Expression and clinical significance of apoptosis inhibitor Livin in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2006, 28(11): 1226-1228.
5. 张贵,袁泉良,邵静,等.早期喉癌患者根治术后医院感染的易感因素分析与预防措施[J].中华医院感染学杂志,2018,28(2): 236-238.
ZHANG Gui, YUAN Quanliang, SHAO Jing, et al. Analysis and preventive measures of susceptibility factors of nosocomial infection in patients with early laryngeal cancer after radical operation[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(2): 236-238.
6. Rücker G, Schumacher M. Summary ROC curve based on a weighted Youden index for selecting an optimal cutpoint in meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. Stat Med, 2010, 29(30): 3069-3078.
7. 吕忠,温丽慧,邓立波.低温等离子射频消融术治疗早期喉癌及喉癌前病变的临床效果观察[J].广西医学,2017,39(10): 1480-1482.
LÜ Zhong, WEN Lihui, DENG Libo. Clinical observation of low temperature plasma radiofrequency ablation for early laryngeal cancer and laryngeal precancerous lesions[J]. Guangxi Medical Journal, 2017, 39(10): 1480-1482.
8. 李燕,朱力,罗伟,等.手术与手术联合放化疗对70例喉癌患者的临床效果比较[J].实用癌症杂志,2018,33(2): 236-239.
LI Yan, ZHU Li, LUO Wei, et al. Comparison of clinical effects between surgery and surgery combined with radiotherapy and chemotherapy in 70 patients with laryngeal cancer[J]. Journal of Practical Cancer, 2018, 33(2): 236-239.
9. 李可心,孙洪赞,郭启勇.PET与WB-DWI诊断肿瘤及炎症疾病的研究进展[J].中国临床医学影像杂志,2018,29(4): 291-294.
LI Kexin, SUN Hongzan, GUO Qiyong. Research progress in the diagnosis of tumor and inflammatory diseases by PET and WB-DWI[J]. Chinese Journal of Clinical Medical Imaging, 2018, 29(4): 291-294.
10. 侯素平,赵娟霞,杨丽娟,等.miR-1264对喉癌Hep2细胞增殖和迁移的影响[J].医学研究生学报,2018,31(3): 273-278.
HOU Suping, ZHAO Juanxia, YANG Lijuan, et al. Effects of miR-1264 on proliferation and migration of laryngeal carcinoma Hep2 cells[J]. Journal of Medical Postgraduate, 2018, 31(3): 273-278.
11. 李琳,朱冬冬,董震.喉癌组织炎症细胞因子和受体相关基因的表达谱[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2018,15(2): 67-70.
LI Lin, ZHU Dongdong, DONG Zhen. Expression of inflammatory cytokines and receptor-related genes in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2018, 15(2): 67-70.
12. 祝梅杰.喉癌患者中IL-17和受体IL-17R的表达及临床意义[D].合肥:安徽医科大学,2014.
ZHU Meijie. Expression and clinical significance of IL-17 and IL-17R in patients with laryngeal cancer[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2014.
13. 张国顺,黄晓阳,李守民.外周血CD3+、CD4+、CD8+、CD19+水平与喉癌患者预后的相关性[J].实用癌症杂志,2017,32(5): 735-737.
ZHANG Guoshun, HUANG Xiaoyang, LI Shoumin. Correlation between CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ levels in peripheral blood and prognosis of patients with laryngeal cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2017, 32(5): 735-737.
14. 赵国锋,胡艳红,刘汝利,等.术前中性粒细胞淋巴细胞比值对喉

- 癌预后评估的临床意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(2): 112-116.
- ZHAO Guofeng, HU Yanhong, LIU Ruli, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil lymphocyte ratio in evaluating the prognosis of laryngeal cancer[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016, 51(2): 112-116.
15. 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, 32(2): 124-127.
- ZHONG Qibao, ZHANG Hailin, YANG Ming, et al. The relationship between preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio and prognosis of patients with laryngeal cancer[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery, 2015, 32(2): 124-127.
16. 李峰. 喉癌患者凝血功能及血浆抗凝因子检测的临床意义研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2014.
- LI Feng. Clinical significance of detection of coagulation function and plasma anticoagulant factor in patients with laryngeal cancer[D]. Harbin: Harbin Medical University, 2014.
17. 赫莉, 韩海平, 冯志星, 等. 喉癌患者凝血、纤溶指标及血小板参
数与术后复发的关系研究[J]. 河北医药, 2015(21): 3271-3273.
- HE Li, HAN Haiping, FENG Zhixing, et al. Relationship between coagulation, fibrinolysis and platelet parameters in patients with laryngeal cancer and postoperative recurrence[J]. Hebei Medical Journal, 2015(21): 3271-3273.
18. 王丽, 孙爱东, 袁昕, 等. 喉癌术后辅助放疗患者癌组织缺氧诱导因子-1 α 、葡萄糖转运蛋白-1表达及其与预后的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(3): 273-277.
- WANG Li, SUN Aidong, YUAN Xin, et al. Correlation between expression of hypoxia-inducible factor-1 α and glucose transporter-1 and prognosis in patients with laryngeal cancer after adjuvant radiotherapy[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2018, 17(3): 273-277.
19. 范改萍, 赵宏彩. 特色护理措施对喉癌术后患者创伤后成长的影响[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(11): 1709-1710.
- FAN Gaiping, ZHAO Hongcai. Effects of special nursing measures on post-traumatic growth of postoperative patients with laryngeal cancer[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2017, 17(11): 1709-1710.

本文引用: 石峰, 赵国锋, 胡艳红, 姜永刚, 张刚, 李冬梅. 术前血液学相关指标与喉癌患者的预后[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 543-549. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.013

Cite this article as: SHI Feng, ZHAO Guofeng, HU Yanhong, JIANG Yonggang, ZHANG Gang, LI Dongmei. Preoperative hematological parameters and prognosis of patients with laryngeal carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 543-549. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.013