

论著·临床研究

膀胱尿路上皮癌患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值及相关病理特征的关系研究

吴红章

(河北省任丘市人民医院泌尿外科,河北任丘 062550)

摘要:目的 探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与膀胱尿路上皮癌患者病理特征的关系及其临床意义。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 10 月在该院确诊的 91 例膀胱尿路上皮癌患者作为研究对象,记录外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数并计算 NLR,用单因素分析法分析相关病理指标(如肿瘤部位、肿瘤大小、病理类型、浸润程度、组织分化程度、TNM 分期等)与 NLR 的关系,用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定 NLR 的临界值,并用多因素 Logistic 回归分析法探索 NLR 的独立影响因素。**结果** 不同肿瘤大小、肿瘤数目、病理分级、组织分化程度、浸润程度和是否发生淋巴结转移的患者 NLR 水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。是否发生淋巴结转移、浸润程度、组织分化程度是 NLR 的独立影响因素,有淋巴结转移、浸润度为 T3 和 T4、高度分化的肿瘤患者 NLR 更高。**结论** NLR 与肿瘤淋巴结转移状况、浸润程度和组织分化程度间有显著相关性,以 NLR 作为膀胱尿路上皮癌发生、发展的预测指标具有一定的临床意义。

关键词:膀胱尿路上皮癌; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 病理特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.010

中图法分类号:R737.14;R446.1

文章编号:1673-4130(2019)05-0550-04

文献标识码:A

The correlation of neutrophil to lymphocyte ratio and the pathological features of patients with bladder urothelial carcinoma

WU Hongzhang

(Department of Urinary Surgery, the People's Hospital of Renqiu City, Renqiu, Hebei 062550, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) and the pathological features of patients with bladder urothelial carcinoma and its clinical significance. **Methods** Totally 91 patients with bladder and urinary tract cancer diagnosed in our hospital from January 2015 to October 2017 were selected as the study subjects. Numbers of neutrophils and lymphocytes in peripheral blood were recorded and NLR was calculated. Univariate analysis was used to analyze the relationship between NLR and related pathological indicators (such as tumor location, size, pathological type, infiltration degree, tissue differentiation degree, TNM stage, etc.). The critical value of NLR was determined by ROC curve. Multivariate logistic regression analysis was used to explore the independent influencing factors of NLR. **Results** There were significant differences in NLR levels among patients with different tumor size, number of tumors, pathological grade, degree of differentiation, degree of invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The occurrence of lymph nodes metastasis, infiltration degree and differentiation degree were independent influencing factors of NLR. The patients with lymph node metastasis, infiltration degree (T3, T4) and highly differentiated tumors had higher NLR. **Conclusion** NLR is significantly correlated with lymph node metastasis, infiltration and differentiation of bladder and urinary tract cancer. It has certain clinical significance to use NLR as a predictor of the occurrence and development of bladder and urinary tract cancer.

Key words: bladder urothelial carcinoma; neutrophil to lymphocyte ratio; pathological features

外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)作为全身炎性反应的标志之一,对癌症的发展及预后发挥着重要的作用。监测血液中 NLR 是一种方便易行、重

复性好且价格低廉的方法,在临床诊断治疗中的作用日益显现^[1-2]。目前,NLR 与恶性肿瘤的关系已成为临床研究的热点^[3],本研究分析了 91 例膀胱尿路上

作者简介:吴红章,男,副主任医师,主要从事泌尿外科疾病研究。

本文引用格式:吴红章.膀胱尿路上皮癌患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值及相关病理特征的关系研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(5):550-553.

皮癌患者术前 NLR 值,并探讨 NLR 与膀胱尿路上皮癌患者病理特征的关系,为临床上监测膀胱尿路上皮癌患者的肿瘤发展状态,提高诊断效能,评价治疗效果提供依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2017 年 10 月在本院确诊的膀胱尿路上皮癌患者 91 例,并经病理证实为膀胱尿路上皮癌。其中男 57 例,女 34 例;年龄 39~77 岁,平均年龄(56.4±11.2)岁。对象纳入标准:(1)术前未接受过放、化疗治疗;(2)术后经病理诊断为膀胱尿路上皮癌患者;(3)术前 1 个月内无感染性疾病,无传染性疾病史,无其他可能影响血常规的相关疾病;(4)术前 1 周内未服用激素等可能影响血常规的藥物;(5)中性粒细胞、淋巴细胞及相关病理指标资料完整。排除标准:(1)近期有感染性疾病或有自身免疫性疾病史、传染性疾病史的患者;(2)合并其他部位原发肿瘤病史者;(3)术前接受放疗或化疗者;(4)实验室资料、病理资料等不完整。

1.2 实验室检测方法 所有患者在术前均进行血常规检测,采集空腹静脉血 2~5 mL,由 Sysmex XT-2000i 全自动五分类血液分析仪完成检测。记录外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,并计算 NLR 值, $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。

1.3 病理资料收集 主要包括肿瘤数量、肿瘤大小、病理分级、浸润程度、组织分化程度、是否发生淋巴结转移等,其中肿瘤大小、病理分级、浸润程度、组织分

化程度通过术后病理科出具的病理报告获得,肿瘤数量、是否发生淋巴结转移等数据通过查阅病历或由手术医生提供。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验进行两组间计量资料的均值比较,用方差分析进行多组间计量资料均值比较。用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定 NLR 临界值,并将 NLR 分为高水平组和低水平组。用二分类 Logistic 回归分析探索可能影响 NLR 水平的独立影响因素。所有假设检验均以 $P=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膀胱尿路上皮癌患者临床病理特征与 NLR 水平关系 本次研究表明,不同性别、不同年龄间的 NLR 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。肿瘤 ≥ 4 cm 的患者 NLR 水平高于肿瘤 < 4 cm 的膀胱尿路上皮癌患者($P<0.05$)。多病灶患者 NLR 水平高于单病灶患者($P<0.05$)。病理分级为 G3、G4 的患者 NLR 水平高于病理分级为 G1、G2 的患者($P<0.05$)。组织分化程度越高,患者 NLR 水平越高($P<0.05$)。有淋巴结转移的患者 NLR 水平高于无淋巴结转移的患者($P<0.05$)。浸润程度为 T3、T4 的患者 NLR 水平高于浸润程度为 T1、T2 的患者($P<0.05$)。见表 1。

表 1 膀胱尿路上皮癌患者临床病理特征与 NLR 水平的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	<i>n</i>	中性粒细胞数($\times 10^9/L$)	淋巴细胞数($\times 10^9/L$)	NLR	<i>t/F</i>	<i>P</i>
性别	男	57	4.12±1.09	1.52±0.60	2.84±0.80	-0.705	0.484
	女	34	4.30±1.63	1.49±1.03	3.00±1.09		
年龄(岁)	<50	56	4.44±1.05	1.48±0.72	3.03±0.91	1.748	0.084
	≥ 50	35	3.78±1.17	1.55±0.67	2.69±0.90		
肿瘤大小	≥ 4 cm	26	5.27±1.98	1.47±0.74	3.58±1.09	-5.006	0.000
	<4 cm	65	3.75±1.05	1.53±0.58	2.63±0.68		
肿瘤数目	单病灶	62	3.56±1.42	1.41±0.79	2.67±0.88	-3.668	0.000
	多病灶	29	5.52±1.70	1.72±0.75	3.38±0.82		
病理分级	G1、G2	50	4.12±1.31	1.64±0.85	2.58±0.92	-4.027	0.000
	G3、G4	41	4.27±1.50	1.35±0.54	3.30±0.75		
是否发生淋巴结转移	否	81	4.05±1.41	1.46±0.66	2.82±0.91	-2.303	0.024
	是	10	5.30±1.02	1.90±0.70	3.52±0.77		
浸润程度	T1、T2	52	3.81±1.25	1.51±0.73	2.58±0.93	-4.269	0.000
	T3、T4	39	4.69±1.28	1.51±0.50	3.34±0.70		
组织分化程度	低	17	3.96±1.22	2.08±0.77	1.91±0.78	30.729	0.000
	中	37	4.09±1.38	1.52±0.74	2.75±0.76		
	高	37	4.38±1.41	1.24±0.41	3.51±0.62		

2.2 确定 NLR 临界值 根据患者外周血中性粒细胞计数和淋巴细胞计数来计数 NLR,并绘制 ROC 曲线,确定 NLR 临界值。制作 ROC 曲线图并计数曲线下面积,见图 1,选取约登指数最大的 NLR 值为临界值。结果显示,本研究以 $NLR=3.1$ 为临界值,曲线下面积为 0.839。将 $NLR>3.1$ 的 38 例设为 NLR 高水平组, $NLR\leq 3.1$ 的 53 例设为 NLR 低水平组。

2.3 NLR 取值影响因素的 Logistic 回归分析结果 以 NLR 分组(NLR 高水平组和 NLR 低水平组)为因变量,以肿瘤大小、肿瘤数目、病理分级、是否有淋巴结转移、肿瘤浸润程度、组织分化程度为自变量进行多因素二分类 Logistic 回归分析。结果可见,是否有淋巴结转移、肿瘤浸润程度及组织分化程度是影响 NLR 取值的独立影响因素。发生淋巴结转移的膀胱尿路上皮癌患者,其 NLR 为高水平的概率高于无淋巴结转移的患者($P<0.05$);肿瘤浸润度为 T1、T2 的患者,其 NLR 为高水平的概率低于浸润度为 T3、T4 的患者($P<0.05$);与高分化程度的膀胱尿路上皮癌

患者相比,中、低分化程度的患者发生 NLR 高水平的概率较低($P<0.05$)。而本次研究发现,肿瘤大小、肿瘤数目和病理分级等病理特征对 NLR 的影响差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

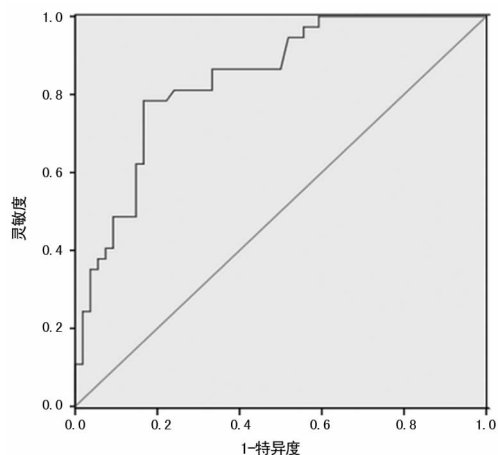


图 1 膀胱尿路上皮癌患者外周血 NLR 的 ROC 曲线

表 2 NLR 取值影响因素的 Logistic 回归分析结果

病理特征	对照	B	S. E	Walds	P	OR(95%CI)
肿瘤<4 cm	肿瘤≥4 cm	0.827	0.636	1.687	0.194	2.286(0.657~7.959)
单病灶	多病灶	-1.254	0.695	3.257	0.071	0.285(0.073~1.114)
病理分级(G1、G2)	病理分级(G3、G4)	0.457	0.648	0.497	0.481	1.579(0.443~5.628)
有淋巴结转移	无淋巴结转移	1.844	0.746	6.104	0.013	6.323(1.464~17.309)
浸润度 T1、T2	浸润度 T3、T4	-1.230	0.571	4.652	0.031	0.292(0.096~0.894)
分化程度(低)	分化程度(高)	-3.583	1.201	8.900	0.003	0.028(0.013~0.293)
分化程度(中)	分化程度(高)	-1.865	0.662	7.931	0.005	0.155(0.042~0.567)

3 讨 论

炎症反应与肿瘤的发生、发展密切相关,多种炎症因子共同参与了恶性肿瘤细胞发生、发展过程^[1,4]。中性粒细胞在非特异性细胞免疫系统中起着十分重要的作用,它处于机体抵御炎症反应的第一线,当发生炎症反应时,它们被趋化性物质吸引到炎症部位产生免疫应答。淋巴细胞是机体重要免疫细胞,能够监测肿瘤的免疫作用,淋巴细胞减少提示机体免疫力降低。因此,NLR 增大说明机体炎症反应增加而对肿瘤的抑制能力相对下降,进而介导肿瘤的发展过程^[1]。

本次研究发现淋巴结转移的患者 NLR 值为高水平($NLR>3.1$)的概率高于未发生淋巴结转移的患者,这与其他研究结果基本一致^[5-8],目前 NLR 已被证明与淋巴结转移有一定相关性,在高 NLR 组患者中,淋巴结的转移率也更高^[9]。中性粒细胞持续活化的血管内皮生长因子可促进肿瘤血管生成和肿瘤的转移,而淋巴细胞可抑制肿瘤的浸润及淋巴结的

转移。因此,NLR 的升高提示中性粒细胞计数相对增多和淋巴细胞的相对降低,导致淋巴结转移的增强和抑制肿瘤能力减弱,从而促进淋巴结的转移^[10-11]。

本次研究发现肿瘤细胞浸润度低(T1、T2)的患者发生 NLR 低水平($NLR\leq 3.1$)的概率明显高于浸润度高(T3、T4)的肿瘤患者,提示肿瘤细胞浸润度与 NLR 水平可能存在正相关关系。有研究表明,适宜的微环境是肿瘤细胞生长、浸润、分化的必要条件^[12],中性粒细胞和淋巴细胞是构成肿瘤微环境的主要细胞之一,中性粒细胞能够释放促肿瘤因子,该因子通过对肿瘤细胞生长及凋亡信号进行调节从而导致肿瘤细胞的浸润^[13],而淋巴细胞通过参与构建免疫屏障,发挥机体对肿瘤细胞的免疫功能,从而抑制肿瘤细胞的生长或杀伤恶性肿瘤细胞,因此,是机体免疫力的重要指标,淋巴细胞下降反映机体抗肿瘤免疫力下降。NLR 升高是中性粒细胞升高和淋巴细胞下降共同作用下的结果,NLR 升高表明肿瘤组织浸润能力相对于免疫功能更强,一定程度上促进了肿瘤组

组织的生长与浸润能力。

本次研究结果表明,肿瘤为中、低分化程度的患者,其NLR为低水平($NLR \leq 3.1$)的概率更大,提示分化程度高的膀胱尿路上皮癌患者NLR值较高,这与其他研究结果相一致^[14-17]。有文献表明中性粒细胞相对于淋巴细胞水平越高,其抑制转化生长因子信号通路的能力越强,肿瘤发展越快^[18]。此外,中性粒细胞还可以分泌各种炎症因子和细胞因子引起各种氧化损伤,改变微环境和血管通透性,从而促进肿瘤的生长与分化能力。

多因素 Logistic 回归分析发现,肿瘤是否发生淋巴结转移、浸润程度与分化程度是影响膀胱尿路上皮癌患者NLR取值的独立危险因素,可作为临床上预测膀胱上皮癌发生、发展过程及治疗效果的重要预测指标,具有重要的临床意义。但由于本次研究受到样本量和研究时间的限制,具有一定的局限性,期待多中心、大样本以及分子生物学研究深入探讨病理特征与NLR的关系,为NLR在膀胱尿路上皮癌临床诊断、治疗、干预效果评价方面提供更充分的理论依据。

4 结 论

NLR与肿瘤淋巴结转移状况、浸润程度和组织分化程度间有显著相关性,以NLR作为膀胱尿路上皮癌发生、发展的预测指标具有一定的临床意义。

参考文献

- [1] 蒋奕,王惠临.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.
- [2] 罗显策.中性粒细胞与淋巴细胞比值与膀胱尿路上皮癌预后的相关性[J].临床误诊误治,2015,28(9):82-84.
- [3] 何浩,吕志勇.术前外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值与肾透明细胞癌临床病理特征的关系[J].宁夏医学杂志,2017,39(5):406-408.
- [4] 詹谊.术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对非肌层浸润性膀胱癌术后预后评估价值[J].医学理论与实践,2015,28(19):2591-2593.
- [5] 史敬东,钟志强,李有国,等.结直肠癌初治患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值与临床病理特征的关系及其预后价值分析[J].癌症进展,2017,15(6):709-712.
- [6] 黄翔,蔡海荣,施思.术前NIR比值对非肌层浸润性膀胱

癌术后的预后评估价值[J].中国现代医生,2017,55(1):5-8.

- [7] 陈星宇,姚辉华,徐荣华,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值及局部炎性反应与胃癌预后的关系[J].四川医学,2017,38(10):1120-1124.
- [8] 许婵,潘连连,蒋雷,等.中性粒-淋巴细胞比值与凝血参数对恶性肿瘤患者高凝状态的诊断价值比较[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(2):116-118.
- [9] 马东红.术前NLR及PLR与胃癌淋巴结转移的相关性研究[D].太原:山西医科大学,2017.
- [10] 欧锐.结肠癌术前中性粒细胞淋巴细胞比、血小板淋巴细胞比与淋巴结转移相关临床研究[D].南宁:广西医科大学,2017.
- [11] 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.
- [12] 白云金,蒲春晓,韩平,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值在肌层浸润性膀胱癌预后评估中的价值[J].现代泌尿外科杂志,2015,20(1):15-17.
- [13] 吴开杰,介评. European Urology: 治疗前中性粒细胞-淋巴细胞比例与行根治性膀胱全切术的膀胱尿路上皮癌患者的病理学分级和肿瘤特异性死亡率呈正相关[J].现代泌尿外科杂志,2014,19(9):623.
- [14] 罗蒙,孙勤国.单核细胞及中性粒细胞/淋巴细胞比值与中晚期肿瘤的相关性[J].中国医药导报,2017,14(32):92-96.
- [15] GRIVAS N, KAFARAKIS V, TSIMARIS I, et al. Clinicopathological prognostic factors of renal cell carcinoma: a 15-year review from a single center in Greece [J]. Urol Ann, 2014, 6(2):116-121.
- [16] 姚大勇,史策,夏舜尧,等.术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与胃癌临床病理特点及预后关系的研究[J].现代生物医学进展,2016,16(32):6379-6383.
- [17] WEI K, WANG M, ZHANG W, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of outcomes for patients with hepatocellular carcinoma undergoing TAE combined with Sorafenib[J]. Med Oncol, 2014, 31(6):969.
- [18] 史敬东,钟志强,李有国,等.胃癌初治患者术前外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值与临床病理特征的关系及术后预后价值分析[J].癌症进展,2017,15(8):960-962.

(收稿日期:2018-10-02 修回日期:2018-11-14)