

血小板与淋巴细胞比值 对非小细胞肺癌预后评估的 Meta 分析*

邝美华, 陈意珊, 石亚玲 (广州市第八人民医院检验科, 广州 510440)

摘要:目的 探讨血小板与淋巴细胞比值(PLR)对非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后的评估作用。方法 检索各中英文数据库建库至2017年10月公开发表的关于PLR与非小细胞肺癌预后关系研究的中英文文献,根据纳入与排除标准对文献进行筛选、资料提取和质量评价,筛选后的文献数据用ReviewManager5.3软件进行统计分析,将风险比(HR)与95%可信区间(95%CI)进行合并,并进行各研究间的异质性检验,根据异质性的决定采用固定效应模型($P>0.10$, $I^2<50\%$)或随机效应模型($P<0.10$, $I^2\geq 50\%$)进行分析。采用漏斗图进行发表偏倚分析。结果 纳入12篇符合标准的文献,共计3 720例NSCLC患者。PLR与术后总生存率(OS)的关系采用随机模型进行分析($I^2=60\%$, $P<0.01$),Meta分析结果显示,高PLR组的OS明显低于低PLR组,风险比($HR=1.81$),95%可信区间(95%CI:1.47~2.24, $P<0.001$)。进行亚组分析结果显示,在种族、治疗方法、样本量和PLR截断值等方面,高PLR组的OS明显低于低PLR组(P 值均 <0.05)。PLR与无病生存率/无进展生存时间(DFS/PFS)的关系采用固定效应模型进行分析($I^2=21\%$, $P=0.27$),Meta分析结果显示,高PLR组的DFS/PFS明显低于低PLR组($HR=1.42$, 95%CI:1.22~1.65, $P<0.001$)。结论 PLR升高的NSCLC患者预后较差,PLR可作为评估NSCLC患者预后的指标。

关键词:血小板与淋巴细胞比值;非小细胞肺癌;预后;Meta分析

中图分类号:R734.2;R730.43 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)03-112-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.03.028

Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Non-Small Cell Lung Cancer: a Meta-analysis

KUANG Mei-hua, CHEN Yi-shan, SHI Ya-ling (Department of Clinical Laboratory,
the Eighth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510440, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between platelet to lymphocyte ratio (PLR) and prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** All Chinese and English databases were searched for articles on association between PLR and prognosis of NSCLC published up to October 2017. Review Manager 5.3 was used for statistical analysis of data. Merge HR with 95% CI and conducted the heterogeneity test of the study. It was based on the size of the heterogeneity to choose a fixed effect model ($P>0.10$, $I^2<50\%$) or a random effect model ($P<0.10$, $I^2\geq 50\%$). Funnel plots was used to evaluate publication bias. **Results** A total of 12 studies which met the inclusion criteria were included, with 3 720 NSCLC patients in total. The relationship between PLR and OS was analyzed by random effect model ($I^2=60\%$, $P<0.01$), and the Meta-analysis showed that NSCLC patients with an increased PLR had significant reductions in overall survival time (hazard ratio (HR)) = 1.81, 95% confidence interval (95%CI: 1.47~2.24, $P<0.001$). The subgroup analysis revealed that patients with high PLR had significantly shorter OS than those with low PLR, regardless of race, treatment method, sample size, and cut-off value (all $P<0.05$). The relationship between PLR and DFS/PFS was analyzed by the fixed effect model ($I^2=21\%$, $P=0.27$), and the Meta-analysis showed that NSCLC patients with an increased PLR had significant reductions in disease-free survival or progression-free survival time ($HR=1.42$, 95%CI: 1.22~1.65, $P<0.001$). **Conclusion** High preoperative PLR was closely associated with poor prognosis of NSCLC patients, and suggested that PLR may be a prognostic factor in NSCLC patients.

Keywords: ratio of platelet to lymphocyte ratio; non-small cell lung cancer; prognosis; meta-analysis

当前非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)已成为我国发病率和死亡率首位的恶性肿瘤,部分NSCLC患者经治疗后效果不理想。近年来,有研究表明肿瘤微环境的炎症、免疫和癌症之间密切相关^[1]。肿瘤相关性细胞的变化反映

了肿瘤炎症反应的严重程度,较高的炎症反应可能提示患者预后不良^[2]。血小板在炎症反应中发挥多种重要的作用,血小板升高及激活可促进肿瘤新血管形成,细胞外基质降解,黏附分子及生长因子的产生和释放,从而促进肿瘤的进展。而淋巴细胞

* 作者简介:邝美华(1987—),女,本科,检验科技师,主要从事临床免疫检验工作, E-mail: meihuaxiaobai@163.com。

通讯作者:石亚玲,主任技师,主要从事临床免疫检验研究, E-mail: 13798066558@126.com。

则是肿瘤免疫的重要组成部分,淋巴细胞特异性识别肿瘤细胞而直接杀伤或释放一系列细胞因子激活肿瘤免疫。其降低提示抗肿瘤免疫功能下降,导致肿瘤的进一步浸润及转移。因此,血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)升高与肿瘤患者的预后不良有关。为进一步探讨 PLR 与 NSCLC 患者预后的关系,本研究通过 Meta 分析明确术前 PLR 对 NSCLC 患者预后的评估作用。

1 材料与方法

1.1 文献来源

1.1.1 文献检索:计算机检索英文数据库 Cochrane Library, PubMed, Embase 及中文数据库维普、万方、中国生物医学文献数据库等建库至 2017 年 10 月公开发表的关于 PLR 与 NSCLC 预后关系研究的中英文文献。英文检索词包括:“non-small cell lung cancer” or “lung cancer” or “NSCLC”, “platelet lymphocyte ratio” or “platelet-to-lymphocyte ratio” or “PLR”, “prognostic” or “prognosis”; 中文检索词包括:“肺癌”、“非小细胞肺癌”、“血小板与淋巴细胞比值”。检索过程遵循 Cochrane Handbook, 采用主题词与自由词结合的方式。

1.1.2 文献纳入与排除标准:纳入标准:①研究对象为经病理确诊的 NSCLC 患者;②涉及术前 PLR 与 NSCLC 预后关系的研究;③提供研究所需的预后指标:术后总生存率(overall survival, OS), 无病生存率(disease free survival, DFS)或无进展生存时间(progression-free survival, PFS);④提供充足的数据能够获取或计算出风险比(HR)及 95%可

信区间(95% CI);⑤有提供明确的 PLR 截断值(cut-off 值)。排除标准:①综述、会议摘要及病例报告;②无法通过所提供的数据计算 HR 及 95% CI;③未提供 PLR 临界值;④重复发表。

1.2 方法

1.2.1 文献质量评估:按照 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)对文献的质量进行评估,研究人群选择(0~4 分),可比性(0~2 分),结果评价(0~3 分),最高 9 分, NOS 评分 ≥ 6 分为高质量文献,纳入研究。

1.2.2 文献信息及数据提取:①第一作者、发表日期、国家;研究对象的总人数、年龄、性别比、肿瘤分期、随访时间、治疗方法及 PLR 截断值。②结局指标 OS, DFS 或 PFS 的 HR, 95% CI。

1.3 统计学分析 采用 Review Manager 5.3 软件进行分析。将 HR 与 95% CI 进行合并,并进行各研究间的异质性检验,如无显著异质性($P > 0.10$, $I^2 < 50\%$), 选用固定效应模型;如存在明显的异质性($P < 0.10$, $I^2 \geq 50\%$), 则选用随机效应模型,并进行亚组分析。采用漏斗图进行发表偏倚评价。

2 结果

2.1 文献筛选 使用上述策略初步检索到文献 168 篇,根据文献质量评估标准,最终纳入 12 篇文献^[3~14],共收集 NSCLC 病例 3 720 例(男性 2 486 例)。合并数据得出 HR 均大于 1,其中 11 篇研究 PLR 与 OS 的关系,4 篇研究 PLR 与 DFS 的关系,2 篇研究 PLR 与 PFS 的关系,纳入此 Meta 分析的文献信息见表 1。

表 1 纳入文献的一般特征

研究者	年份	国家	年龄(岁)	性别(男/女)	种族	随访时间(月)	诊治方法	例数	肿瘤分期	截断值	结局指标	NOS 评分
Liu ^[3]	2013	中国	61(8~85)	139/71	亚洲人	截止 2012.08	化疗	210	Ⅲ,Ⅳ	152.6	OS	8
Zhang ^[4]	2014	中国	60.8±9.6	272/128	亚洲人	46(1~78)	手术	400	I,Ⅱ	171	OS/DFS	8
Pinato ^[5]	2014	英国	65(中位数)	110/110	高加索人	截止 2012.09	手术	220	I,Ⅱ,Ⅲ	300	OS	7
Wu ^[6]	2014	中国	88%集中在 45~80	246/120	亚洲人	截止 2013.12	化疗	366	Ⅲ,Ⅳ	119.5	OS/PFS	7
山长平 ^[7]	2014	中国	60(30~79)	181/74	亚洲人	36(3~96)	手术	255	I,Ⅱ,Ⅲ	130	OS	6
Cannon ^[8]	2015	美国	70(49~89)	31/28	高加索人	17(中位数)	放疗	59	I	146	OS	6
Kawashima ^[9]	2015	日本	NA	671/372	亚洲人	NA	手术	1 043	I,Ⅱ,Ⅲ	300	OS	8
Zhang ^[10]	2015	中国	61(24~82)	449/229	亚洲人	43.5(1~99)	手术	678	I,Ⅱ,Ⅲ	106	OS/DFS	8
Kos ^[11]	2015	土耳其	57(26~83)	130/15	高加索人	33(1~128)	综合治疗	145	I,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ	198.2	OS	7
Kim ^[12]	2016	韩国	64(31~77)	169/33	亚洲人	截止 2007.12	综合治疗	202	I,Ⅱ,Ⅲ	160	OS/DFS	8
李鹏 ^[14]	2016	中国	56.5(中位数)	59/31	亚洲人	5.5(1~11)	化疗	90	I,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ	180	PFS	6
Diem ^[13]	2017	瑞士	66.2(45.5~88.2)	29/23	高加索人	0~14	化疗	52	Ⅲ,Ⅳ	262	OS/DFS	8

注:NA 表示未提供数据。

2.2 PLR 与 OS 的关系 11 篇文献^[3~13]报道了 PLR 水平与 NSCLC 患者 OS 关系的数据,共纳入异质性检验 3 630 例 NSCLC 患者。考虑各研究结果间存在明显的异质性 ($I^2 = 60\%$, $P < 0.01$),采用随机效应模型进行分析。结果显示:高 PLR 组的 OS 明显低于低 PLR 组 ($HR = 1.81$, 95% CI: 1.47~2.24, $P < 0.001$),见图 1。为了解异质性来

源,对种族、治疗方法、样本量以及 PLR 截断值进行分析。亚组分析结果显示,种族(高加索人、亚洲人),治疗方法(手术、放化疗、综合治疗),样本量(≥ 200 , < 200)及 PLR 截断值(≥ 180 , < 180)结果均为高 PLR 组的 OS 明显低于低 PLR 组 (P 值均 < 0.05),见表 2。

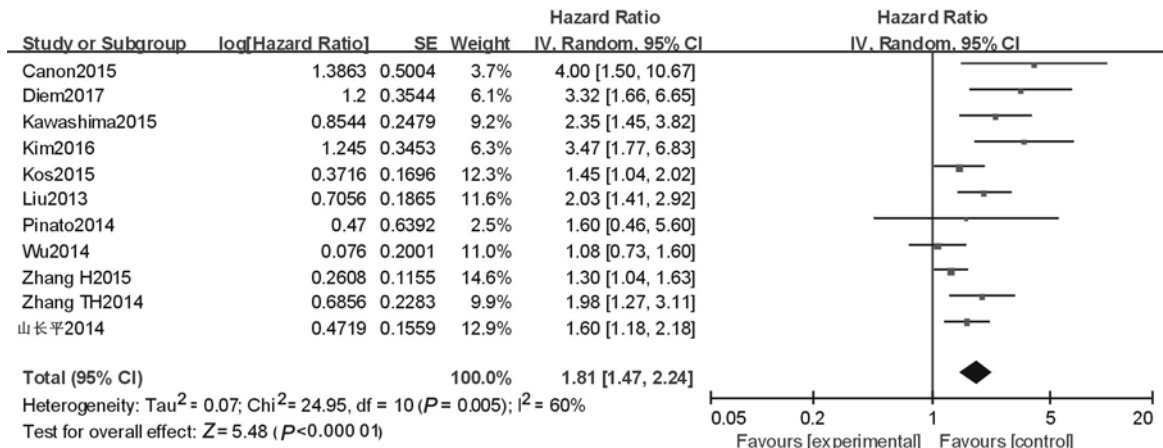


图 1 PLR 与 NSCLC 患者 OS 关系的 Meta 分析森林图

表 2

PLR 与 OS 相关性的亚组分析

亚组		研究数	患者例数	效应模型	HR(95%CI)	P 值	异质性检验	
							I ² (%)	P _h
总体分析		11	3 630	随机	1.81(1.47~2.24)	<0.001	60	0.005
种族	亚洲人	7	3 154	随机	1.73(1.36~2.20)	<0.001	65	0.009
	高加索人	4	476	随机	2.24(1.27~3.95)	0.05	58	0.07
治疗方法	手术	5	2 596	固定	1.55(1.32~1.81)	<0.001	38	0.17
	放疗或化疗	4	687	随机	2.10(1.21~3.64)	0.008	76	0.006
	综合治疗	2	347	随机	2.13(0.91~4.98)	0.05	81	0.02
样本量	<200	3	256	随机	2.44(1.21~4.91)	0.01	72	0.03
	≥200	8	3 374	随机	1.72(1.36~2.17)	<0.001	59	0.02
PLR 截断值	<180	7	2 170	随机	1.75(1.34~2.28)	<0.001	67	0.006
	≥180	4	1 460	固定	1.84(1.43~2.36)	<0.001	48	0.12

2.3 PLR 与 DFS/PFS 的关系 6 篇文献^[4,6,10,12~14]报道了 PLR 水平与 NSCLC 患者 DFS/PFS 的数据,各研究间无明显异质性 ($I^2 = 21\%$, $P = 0.27$)。采用固定效应模型进行分析,结

果显示:高 PLR 组的 DFS/PFS 明显低于低 PLR 组 ($HR = 1.42$, 95% CI: 1.22~1.65, $P < 0.001$),见图 2。

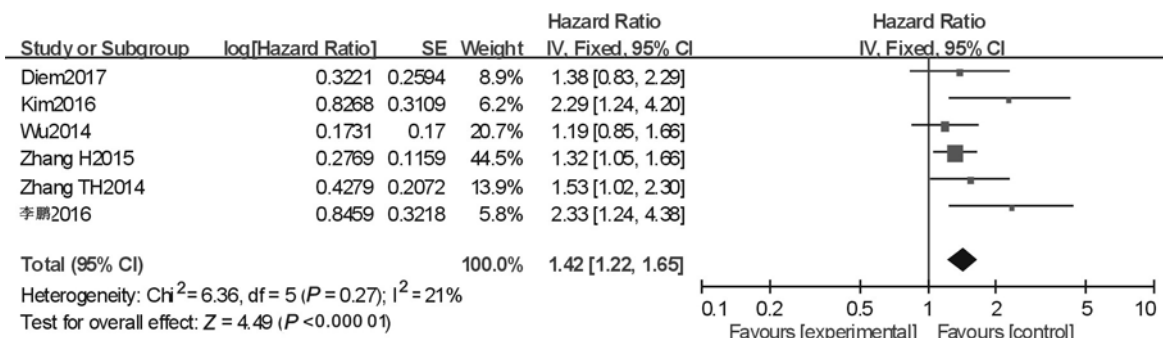


图 2 PLR 与 NSCLC 患者 DFS/PFS 关系的 Meta 分析森林图

2.4 发表偏倚 对 OS 的 HR, 95%CI 合并后进行漏斗图分析, 结果见图 3。图像左右不对称, 提示纳入的研究潜在发表偏倚的风险较大。而 DFS/PFS 的 HR, 95%CI 合并后漏斗图基本对称。

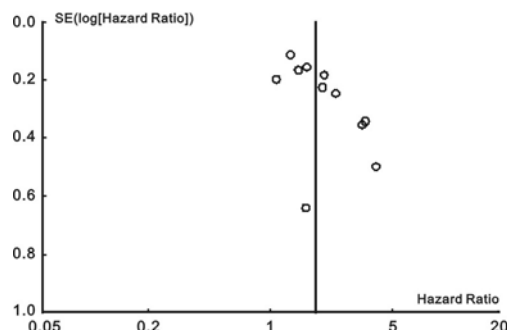


图3 NSCLC 患者的 OS 发表偏倚漏斗图

3 讨论 炎症与免疫在肿瘤的发生发展中扮演着非常重要的角色。肿瘤预后不仅与肿瘤的恶性程度有关, 还与炎症反应有关。在过去的几十年里, 大量研究阐述了炎症促进肿瘤发生的机制, 提示炎症细胞是慢性炎症和肿瘤生长的重要交叉因素^[15]。肿瘤相关炎性细胞反映了机体对肿瘤引起的炎性反应的程度, 而较高的全身炎性反应往往是预后不良的标志。肺癌患者有个共同的特征, 就是通常都会有慢性炎症, 例如 COPD^[16]。在肿瘤微环境中, 巨噬细胞、中性粒细胞和血小板等产生炎性细胞因子和趋化因子, 促进肿瘤的发展。血小板与循环肿瘤细胞形成聚合物, 保护其免受自然杀伤介导的裂解, 另外还作为细胞因子的重要来源, 从而促进肿瘤的浸润及转移。恶性肿瘤患者经常合并血小板增多, 此类患者预后较差、生存期短。有研究表明, 给予抗血小板药物对晚期 NSCLC 患者进行化疗后其血小板降低, 生存期明显改善, 预后较好^[17]。

相反, 淋巴细胞在抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用。淋巴细胞的浸润增加与较好的预后和较低的复发率相关。因此, 血小板、淋巴细胞与其比值 PLR 可以用于预测癌症患者的预后。PLR 已被多篇文献证实与胃癌^[18]、结直肠癌^[19]、肝癌^[20]、乳腺癌^[21]、卵巢癌等患者的预后具有明显的相关性。此外, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 在多篇文献中显示同样具有癌症预后评估作用。NLR 和 PLR 是容易获得的检验指标, 可以充分反映与癌症相关的炎症状态, 已被广泛用于研究 NSCLC 的预后评估作用。因这些指标容易获取, 应在临床工作中充分利用起来, 使 NSCLC 患者能够得到合理的评估与治疗^[22~25]。

另外, 本文也存在局限性。本文为回顾性分析, 纳入文献不够全面, 会存在发表偏倚。在对 OS 进行分析时提示存在显著的异质性, 进行亚组分析但未找到异质性来源。有可能是由于年龄、性别等因素引起, 但因缺乏足够的数据而无法进行分析。此外, 肿瘤分化程度、浸润程度、TNM 分期等相关临床参数因缺乏足够的数据而无法进一步分析 PLR 与 NSCLC 的关系, 有待更全面的随机对照试验结果进行综合评判。因此, PLR 可作为评估 NSCLC 预后的指标。然而, 鉴于此结论仍存在一定的局限性, 在今后的研究中, 还需更完善的大样本进一步综合分析。

参考文献:

- [1] Grivnickov SI, Greten FR, Immunity KM. Inflammation and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6):883-899.
- [2] Labelle M, Becum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis[J]. Cancer Cell, 2011, 20(5):576-590.
- [3] Liu H, Wu Y, Wang Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(6):783-789.
- [4] Zhang T, Jiang Y, Qu X, et al. Evaluation of preoperative hematologic markers as prognostic factors and establishment of novel risk stratification in resected pN0 non-small-cell lung cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e111494.
- [5] Pinato DJ, Shiner RJ, Secki MJ, et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 110(8):1930-1935.
- [6] Wu G, Yao Y, Bai C, et al. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Thorac Cancer, 2015, 6(3):275-287.
- [7] 山长平, 夏重升, 杨 娅, 等. 术前外周血血小板与淋巴细胞比值对非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(21):1374-1378.
Shan CP, Xia CS, Yang Y, et al. Effects of preoperative blood platelet to lymphocyte ratio on prognosis of non-small cell lung cancer patients after surgical resection[J]. Chinese Tumor Clinic, 2014, 41(21):1374-1378.
- [8] Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac

- Oncol, 2015, 10(2): 280-285.
- [9] Kawashima M, Murakawa T, Shinozaki I, et al. Significance of the glasgow prognostic score as a prognostic indicator for lung cancer surgery[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 21(5): 637-643.
 - [10] 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.
 - [11] Kos M, Hocaşade C, Kos FT, et al. Prognostic role of pretreatment platelet/lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(17/18): 635-640.
 - [12] Kim SH, Lee HW, Go SI, et al. Clinical significance of the preoperative platelet count and platelet-to-lymphocyte ratio (PLT-PLR) in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36198-36206.
 - [13] Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab[J]. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2017, 111: 176-181.
 - [14] 李 鹏, 闫相涛, 张国伟, 等. 血小板与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌患者预后评估中的价值[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(13): 5-7.
Li P, Yan XT, Zhang GW, et al. Value of platelets-lymphocyte ratio in prognosis evaluation of non-small cell lung cancer patients[J]. *China Practical Medical*, 2016, 11(13): 5-7.
 - [15] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
 - [16] Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer[J]. *Nat Rev Cancer* 2013, 13(4): 233-245.
 - [17] 张艳芳, 夏 金, 李醒亚. 化疗前后 NLR, 血小板计数对评估晚期非小细胞肺癌患者预后的价值[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(7): 490-494.
Zhang YF, Xia J, Li XY. Prognostic values of NLR and platelet count before and after chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Journal of International Oncology*, 2016, 43(7): 490-494.
 - [18] 李书梅, 徐小莉, 梁 迪, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值以及血小板与淋巴细胞比值评估胃癌患者预后的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(12): 910-915.
Li SM, Xu XL, Liang D, et al. Prognostic value of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2014, 36(12): 910-915.
 - [19] 刘海亮, 杜晓辉, 孙培鸣, 等. 术前血小板与淋巴细胞比值对结直肠癌预后的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(1): 70-73.
Liu HL, Du XH, Sun PM, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor for resectable colorectal cancer[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2013, 33(1): 70-73.
 - [20] 苏子剑, 翟军伟, 潘群雄, 等. 术前血小板/淋巴细胞比值与肝癌预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1): 12-18.
Su ZJ, Zhai JW, Pan QX, et al. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(1): 12-18.
 - [21] Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, et al. Platelet-lymphocyte ratio as a useful predictor of the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0153459.
 - [22] Cannon NA, Neyer J, Iyengar P, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors following stereotactic radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(1): 280-285.
 - [23] 何朝滨, 林小军. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值与 TACE 治疗肝癌患者预后的相关性[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(6): 283-288.
He CB, Lin XJ. Correlation of neutrophils to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio with prognosis of hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 44(6): 283-288.
 - [24] 张 蕾, 任亚女, 曾婷婷, 等. 晚期非小细胞肺癌患者血液实验指标和病理分期等因素对生存时间的影响分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(2): 83-86.
Zhang L, Ren YN, Zeng TT, et al. Analysis of prognosis related factors in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(2): 83-86.
 - [25] 彭 瑛, 邓正华, 温先勇. 国内 13 种血清肿瘤标志物对肺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(1): 96-100.
Peng Y, Deng ZH, Wen XY. Diagnostic value of thirteen types of serum tumor markers for lung cancer in china: A meta-analysis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(1): 96-100.

收稿日期: 2018-02-19

修回日期: 2018-03-26