

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.024

❖ 临床医学研究 ❖

NLR、PLR 联合 Ki67 的表达水平对非小细胞肺癌含铂双药疗效及预后的预测价值

张胜, 罗艳丽, 谢慧林, 钟宇卓, 张文玲, 雷震

(川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)联合 Ki67 的表达水平对手术不可切除 III 期-IV 期非小细胞肺癌(NSCLC)含铂双药疗效评估及预后的预测价值。**方法:** 选取接受含铂双药治疗的 147 例初诊晚期 NSCLC 患者为研究对象。以中位数为临界值将 NLR、PLR 分为高水平组($n=73$)及低水平组($n=74$);根据病理免疫组织化学 Ki67 表达结果分为高表达组($n=91$)和低表达组($n=56$)。随访至 2023 年 8 月 31 日,评估不同 NLR、PLR 及 Ki67 分组的临床疗效;采用 Kaplan-Meier 方法评估与患者总生存期(OS)之间的关系,Log-rank 检验进行组间比较;使用单因素和多因素 Cox 回归分析预后影响因素;使用“timeROC”评估 NLR、PLR、Ki67 单独及联合预测预后价值。**结果:** 高 NLR 组和高 Ki67 表达组的客观缓解率(ORR)与疾病控制率(DCR)均低于低 NLR 组 and 低 Ki67 表达组($P<0.05$),不同水平 PLR 组的疗效分析差异无统计学意义($P>0.05$)。高 NLR 组、PLR 组和高表达 Ki67 组患者中位生存时间均低于低 NLR 组、PLR 组和低表达 Ki67 组($P<0.05$)。单因素分析显示,临床分期、N 分期、多处转移、ECOG 评分、NLR、PLR、Ki67 与患者 OS 降低相关($P<0.05$)。多因素分析显示,ECOG 评分、Ki67 是晚期 NSCLC 患者 OS 不良的重要独立影响因素($P<0.05$)。NLR、PLR、Ki67 联合对预测预后的 AUC(73.36)和 C-index 指数(0.689)最高。**结论:** 治疗前高 NLR 及高 Ki67 的 NSCLC 患者在接受使用含铂药物化疗反应较差;高 NLR、PLR、Ki67 患者 OS 较短,NLR、PLR 和 Ki67 联合预测接受含铂药物化疗治疗的 NSCLC 患者的预后效能最高,可更有效为临床医生对患者进行危险分层管理和个体化治疗提供参考。

【关键词】 非小细胞肺癌;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;Ki67;预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Predictive value of the levels of NLR and PLR combined with Ki67 on the efficacy of platinum-containing dual drugs in non-small cell lung cancer

ZHANG Sheng, LUO Yan-li, XIE Hui-lin, ZHONG Yu-zhuo, ZHANG Wen-ling, LEI Zhen

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficiency and predict the outcome of platinum-containing dual drugs treatments, the researchers examined the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and Ki67 levels in the peripheral blood of stage III-IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 147 patients diagnosed with advanced NSCLC in this research. The patients underwent treatment with platinum-containing dual drugs therapy. NLR and PLR were divided into high-level group ($n=73$) and low-level group ($n=74$) based on the median value, and according to the pathological immunohistochemistry results of Ki67 expression, they were divided into a high expression group ($n=91$) and a low expression group ($n=56$). The effectiveness of NLR, PLR, and Ki67 in various subgroups was analyzed, and their correlation with overall patient survival (OS) was examined through Kaplan-Meier analysis. Between-group comparisons were performed using the Log-rank test. Prognostic factors were analyzed through univariate and multivariate COX regression. The prognostic value of NLR, PLR, and Ki67 was further assessed using the “time ROC” for individual and combined analyses. **Results:** The objective response rate (ORR) and control rate of diseases (DCR) in the high NLR group and the high Ki67 group were lower than those in the lower NLR and low Ki67 group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the efficacy analysis of PLR groups at different levels ($P>0.05$). The median survival time in the high NLR group, high PLR group, and high Ki67 expression group was lower than that in the low NLR group, low PLR group, and low Ki67 expression group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that clinical stage, N stage, multiple metastases, ECOG score, NLR, PLR, Ki67 were associated with decreased OS in patients ($P<0.05$). Multivariate analysis

作者简介: 张胜(1995-),男,硕士研究生。E-mail: zsnsmc1606@163.com

通讯作者: 雷震。E-mail: leizhensmc@163.com

showed that ECOG score and Ki67 were important independent influencing factors for OS in patients with advanced NSCLC ($P < 0.05$). The combination of NLR, PLR, and Ki67 exhibited the highest AUC value (73.36) and C-index (0.689) for prognosis prediction. **Conclusion:** NSCLC patients with high NLR and high Ki67 before treatment have poorer response to platinum-containing dual drugs chemotherapy. Patients with high NLR, PLR and Ki67 have shorter OS. The combination of NLR, PLR and Ki67 predict the highest prognostic efficacy in patients with NSCLC treated with platinum-containing dual drugs chemotherapy. It can be more effective for clinicians to carry out risk stratification management and individualized treatment of patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Neutrophil to lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio; Ki67; Prognosis

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌发病率的 85%, 肺癌的发病率和死亡率位居我国恶性肿瘤第一位^[1]。手术切除为早期 NSCLC 患者首选治疗方式, 然而 NSCLC 在早期多无明显症状, 多数肺癌患者就诊时已为晚期, 错过最佳手术治疗时机。含铂双药化疗是晚期 NSCLC 患者一线标准治疗方案。研究^[2]显示, 肺癌患者在诊断后 5 年的生存率仅为 10% ~ 20%。全身炎症反应在肿瘤的发生、发展过程中有着重要作用^[3]。炎症标志物, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR) 与胃癌^[4]、结直肠癌^[5]、乳腺癌^[6] 的不良预后相关。一项纳入 1 227 例确诊肺癌患者与 2 454 名健康体检对照人群的研究^[7]显示, 肺癌患者 NLR 及 PLR 高于健康对照人群, 肺癌与炎症状态关联紧密。但 NLR 和 PLR 与 NSCLC 疗效评估及预后相关价值需进一步探讨。Ki67 与肿瘤细胞增殖及肿瘤转移密切相关, 如肺癌^[8]、乳腺癌^[9] 等。在乳腺癌中, Ki67 的表达已被广泛用作指导临床工作的预后指标^[9]。目前三者联合与 NSCLC 含铂双药疗效及预后关系研究较少。故本研究欲通过分析接受一线含铂双药治疗的 NSCLC 患者, 旨在探讨 NLR、PLR 联合 Ki67 的表达水平对 NSCLC 含铂双药疗效及预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 8 月川北医学院附属医院收治的 147 例含铂双药化疗晚期非小细胞肺癌患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合原发性支气管肺癌诊断标准^[10], 并经组织病理学确诊为非小细胞肺癌患者; (2) 临床分期为手术不可切除 III 期或 IV 期 (参照 UICC/AJCC 第 8 版肺癌 TNM 分期标准^[11]); (3) 美国东部肿瘤协作组功能状态 ECOG PS 评分 0 ~ 2 分; (4) 于本院规律完成至少 4 个周期含铂双药化疗, 此前无任何抗肿瘤相关治疗史; (5) 预计生存时间 > 3 个月; (6) 病例临床资料及随访资料完整。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 肺癌复发患者; (3) 合并肺部或全身急慢性感染; (4)

合并血液系统疾病; (5) 合并先天性或获得性免疫缺陷综合征。本研究已通过川北医学院附属医院医学伦理委员会审查 (2023ER268-1)。患者及其家属对治疗方案及相关检测均知情同意。

1.2 治疗方法

予以至少 4 个周期含铂双药方案治疗, 21 d 为 1 个治疗周期。鳞癌为紫杉醇联合铂类或多西他赛联合铂类治疗; 腺癌为培美曲塞联合铂类治疗。紫杉醇 175 mg/m², 多西他赛 75 mg/m², 培美曲塞 500 mg/m², 顺铂 75 mg/m², 卡铂 200 ~ 400 mg/m², 奈达铂 80 ~ 100 mg/m², 第 1 天静脉滴注。

1.3 观察指标

1.3.1 NLR、PLR 指标 入院时抽取患者空腹静脉血 3 mL, 采用全自动血液分析仪 (深圳迈瑞) 检测中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数, NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值、PLR 为血小板与淋巴细胞比值。以中位数为临界值分为高 NLR 组 (NLR > 3.37, $n = 73$) 和低 NLR 组 (NLR ≤ 3.37, $n = 74$)、高 PLR 组 (PLR > 152.55, $n = 73$) 和低 PLR 组 (PLR ≤ 152.55, $n = 74$)。

1.3.2 Ki67 指标 对采集的肿瘤组织样本, 由我院病理科专家采用免疫组化法评估 Ki67 阳性表达水平, 以细胞核呈棕黄色为阳性表达, 记录阳性染色肿瘤细胞的百分比, 两名专家或以上达成一致。以 30% 为界, 分为高表达、低表达两组^[12]。

1.3.3 疗效评价 治疗 4 个周期结束后进行临床疗效评价。完全缓解 (CR): 原有病灶消失; 部分缓解 (PR): 目标病灶的长径之和较前减少 30% 以上; 疾病稳定 (SD): 目标病灶既不满足部分缓解 (PR) 标准又不满足疾病进展 (PD) 标准; 疾病进展 (PD): 目标病灶的长径之和较前增加 20% 以上, 或出现有新病灶。客观缓解率 (ORR) = (CR + PR) 例数 / 总例数 × 100%; 疾病控制率 (DCR) = (CR + PR + SD) 例数 / 总例数 × 100%。

1.3.4 随访 以患者首次入院时间为随访起始时间, 随访截止时间至 2023 年 8 月 31 日, 通过住院电子病历资料、门诊及电话随访, 患者总生存期 (OS) 定义为 NSCLC 确诊当天至死亡或随访截止时间。本研究主要观察终点为 OS。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.2.2 统计学软件进行数据分析。计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;生存资料采用 Kaplan-Meier 方法(Log-rank 检验)和 Cox 回归对各指标的中位生存时间及预后结局的影响因素进行分析;采用“timeR-OC”对 NLR、PLR、Ki67 单独及联合检测对预后进行评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 NLR、PLR 及 Ki67 表达水平患者临床疗效比较

高 NLR 组及高 Ki67 表达组的客观缓解率(ORR)与疾病控制率(DCR)均低于低 NLR 组及低 Ki67 表达组($P < 0.05$),而不同水平 PLR 组的疗效分析差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 NLR、PLR 及 Ki67 表达水平生存分析

Kaplan-Meier 分析显示,高水平 NLR、PLR 及高表达 Ki67 组中位生存时间均低于低水平 NLR、PLR、低表达 Ki67 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2 及图 1。

表 1 不同 NLR、PLR 及 Ki67 表达水平患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

指标	CR	PR	PD	SD	ORR	DCR
NLR 低水平($n=74$)	0(0.0)	43(58.11)	9(12.16)	22(29.73)	43(58.11)	65(87.84)
NLR 高水平($n=73$)	0(0.0)	26(35.62)	20(27.4)	27(36.99)	26(35.62)	53(72.6)
χ^2 值					7.464	5.386
P 值					0.006	0.020
PLR 低水平($n=74$)	0(0.0)	38(51.35)	11(14.86)	25(33.78)	38(51.35)	63(85.14)
PLR 高水平($n=73$)	0(0.0)	31(42.47)	18(24.66)	24(32.88)	31(42.47)	55(75.34)
χ^2 值					1.165	2.225
P 值					0.280	0.136
Ki67 低水平($n=56$)	0(0.0)	36(64.29)	3(5.36)	17(30.36)	36(64.29)	53(94.64)
Ki67 高水平($n=91$)	0(0.0)	33(36.26)	26(28.57)	32(35.16)	33(36.26)	65(71.43)
χ^2 值					10.930	11.797
P 值					<0.001	<0.001

表 2 不同 NLR、PLR 及 Ki67 表达水平患者生存分析 $[M(P_{25}, P_{75}), 月]$

指标	中位生存时间	χ^2 值	P 值
NLR		10.776	0.001
低水平($n=74$)	27.700(23.875, 31.525)		
高水平($n=73$)	18.860(16.906, 20.814)		
PLR		8.664	0.003
低水平($n=74$)	27.700(24.960, 30.440)		
高水平($n=73$)	19.170(14.854, 23.486)		
Ki67		21.296	<0.001
低表达($n=56$)	30.860(21.974, 39.746)		
高表达($n=91$)	19.500(17.511, 21.489)		

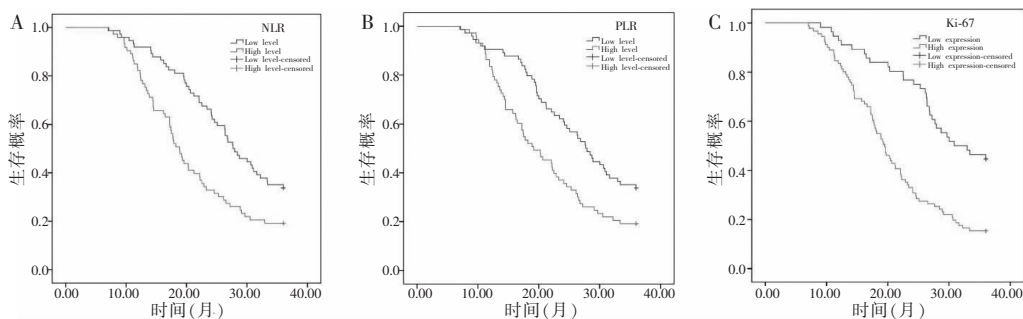


图 1 不同 NLR、PLR 及 Ki67 表达水平患者 Kaplan-Meier 生存曲线

A. 不同 NLR 组间 Kaplan-Meier 生存曲线; B. 不同 PLR 组间 Kaplan-Meier 生存曲线; C. 不同 Ki-67 组间 Kaplan-Meier 生存曲线。

2.3 影响 NSCLC 患者预后因素 Cox 回归分析

单因素分析显示,临床分期、N 分期、多处转移、ECOG 评分、NLR、PLR、Ki67 与患者 OS 降低相关($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,ECOG 评分、Ki67 是 OS 不良的重要独立影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 NLR、PLR 联合 Ki67 对预测 NSCLC 患者预后分析

采用 timeROC 和 C-index 对 NLR、PLR、Ki67 单独及联合预测预后进行分析。结果显示,联合预测预后的曲线下面积(AUC)和 C-index 指数最高,其次为 Ki67、NLR、PLR 最低。见表 4。

表 3 影响 NSCLC 患者预后因素 Cox 回归分析

因素	单因素 Cox			多因素 Cox		
	β 值	HR(95% CI)	P 值	β 值	HR(95% CI)	P 值
性别	-0.088	0.916(0.592 ~ 1.416)	0.692			
年龄	0.076	1.079(0.723 ~ 1.611)	0.708			
吸烟	0.004	1.005(0.673 ~ 1.499)	0.982			
病理类型	0.136	1.146(0.777 ~ 1.692)	0.492			
临床分期	0.606	1.833(1.238 ~ 2.713)	0.002	0.406	1.502(0.935 ~ 2.410)	0.092
T 分期	0.348	1.417(0.94 ~ 2.134)	0.096			
N 分期	0.454	1.575(1.075 ~ 2.307)	0.020	0.295	1.343(0.896 ~ 2.012)	0.153
多处转移	0.888	2.429(1.618 ~ 3.649)	<0.001	0.285	1.330(0.793 ~ 2.230)	0.280
ECOG 评分	1.109	3.030(1.971 ~ 4.659)	<0.001	0.710	2.035(1.265 ~ 3.274)	0.003
NLR	0.629	1.876(1.281 ~ 2.747)	0.001	0.347	1.415(0.903 ~ 2.216)	0.129
PLR	0.565	1.759(1.202 ~ 2.575)	0.004	0.276	1.318(0.835 ~ 2.079)	0.236
Ki67 表达	0.959	2.610(1.711 ~ 3.981)	<0.001	0.701	2.016(1.307 ~ 3.110)	0.002

表 4 NLR、PLR 联合 Ki67 对预测 NSCLC 患者预后分析

指标	AUC 值	C-index
NLR	66.62(57.26 ~ 75.99)	0.597(0.550 ~ 0.644)
PLR	58.53(48.25 ~ 68.81)	0.584(0.537 ~ 0.631)
Ki67	68.48(59.92 ~ 77.04)	0.618(0.573 ~ 0.663)
联合诊断	73.36(65.23 ~ 81.50)	0.689(0.636 ~ 0.742)

3 讨论

无论单独用药,还是联合放疗、靶向、免疫用药,含铂双药化疗目前是非小细胞肺癌(NSCLC)首选的一线标准治疗方案,有显著疗效获益^[13]。NLR、PLR 是临床中便捷、有效、经济的反映机体炎症反应指标。肿瘤相关中性粒细胞(TAN)通过细胞因子和趋化因子参与肿瘤微环境,大量的 TAN 与不良预后相关^[14]。淋巴细胞在免疫应答中起重要作用,肿瘤细胞诱导的血小板聚集可以使循环肿瘤细胞免受清除和促进免疫逃逸^[15]。Ki67 与肿瘤细胞增殖及有丝分裂密切相关。本研究探讨炎症生物标志物联合 Ki67 与患者含铂双药疗效及预后的关系,以便对患者病情综合评估,制定最佳治疗策略。

炎症反应与肿瘤微环境关系密切,检测血液系统中炎症标志物,可能反映了促进肿瘤生长、进展和侵袭转移的宿主炎症细胞活性及机体炎症反应的程度^[16]。Ki67 反映恶性肿瘤细胞增殖,反映了恶性细胞的比例。在使用含铂双药治疗 4 个周期后对 NSCLC 患者疗效分析,高 NLR 及高 Ki67 表达患者的客观缓解率(ORR)与疾病控制率(DCR)明显更低($P < 0.05$),PLR 在客观缓解及疾病控制方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。NLR 和 Ki67 在协助用于评估 NSCLC 患者使用含铂药物化疗疗效方面有一定价值。达到疾病缓解的患者 NLR 水平及 Ki67 表达偏低,在治疗后疾病进展患者中,NLR 及 Ki67 偏高,表明 NLR、Ki67 较高与肿瘤进展紧密相关。Templeton 等^[17]纳入了 100 项研究(包括 40 559 名恶性肿瘤患者)进行 Meta 分析,发现高 NLR 与癌症患者的生存率低有关,多种实体肿瘤中显示 Ki67 与预后相关,如子宫内膜癌^[18],肝内胆管癌^[19]。

本研究 Kaplan-Meier 生存分析显示,高 NLR、PLR 和 Ki67 患者的中位生存时间明显短于低 NLR ($P = 0.001$)、PLR ($P = 0.003$) 和 Ki67 ($P < 0.001$),同时高 NLR、PLR 和 Ki67 患者的 3 年总生存率降低。NLR、PLR、Ki67 单因素分析显示与患者 OS 降低相关,以及临床分期、N 分期、多处转移与患者预

后相关。而年龄、吸烟、肿瘤大小非预后影响因素,可能与个体差异性 & 本研究中患者接受治疗情况有关,而并非直接否认它们在 NSCLC 患者预后方面的作用。多因素 Cox 回归分析显示,Ki67 是 NSCLC 患者 OS 的独立影响因素,Ki67 高表达的患者发生死亡的相对风险值是低表达的 2.016 倍。提示高 Ki67 者预后较差,可作为不良预后预测指标。另外,本研究通过多因素 Cox 回归分析还发现,ECOG 评分为 2 分的患者发生死亡的相对风险更高,这与 Berardi 等^[20]研究结果一致。而在多因素 Cox 回归分析中,NLR、PLR 对 OS 的影响差异没有统计学意义,可能相较 Ki67 更有预后预测价值,及也考虑可能与单中心研究样本量大小有关。采用 timeROC 和 C-index 对 NLR、PLR、Ki67 联合评估预后进行分析,结果发现,三者联合预测预后的 AUC(73.36)和 C-index 指数(0.689)最高,三者联合检测有助于提高对患者预后评估。

综上,NLR、Ki67 一定程度上可判断化疗反应。NLR、PLR 联合 Ki67 检测可以更为有效的预测晚期 NSCLC 患者的预后,有助于预后的早期判断及危险分层管理,制定个体化治疗策略。

参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [3] Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 263.
- [4] Li S, Cong X, Gao H, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 6.
- [5] Chan JC, Chan DL, Diakos CI, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer [J]. Annals of Surgery, 2017, 265(3): 539-546.
- [6] Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer [J]. British Journal of Cancer, 2015, 113(1): 150-158.

(下转第 256 页)