

联合中医证型分析喉癌变的影响因素及构建预测模型

章娜娜, 黄冠江, 卢标清

广州中医药大学附属中山中医院 耳鼻喉科, 广东 中山 528400

摘要:目的 联合中医证型分析喉癌变的影响因素并建立列线图预测模型。方法 回顾性收集首次确诊为早期喉癌、癌前病变的 219 例患者的临床资料作为病例组, 选取同期 125 例声带息肉患者作为对照组。通过 Logistic 回归分析筛选喉癌变的独立危险因素, 联合独立危险因素构建列线图预测模型, 采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC)、ROC 曲线下面积 (the area under the ROC curve, AUC)、一致性指数 (the consistency index, C-index) 进行评价, 模型的校准度通过 Hosmer-Lemeshow Test 和校准曲线图评价。结果 多因素回归分析显示高龄、男性人群、吸烟、饮酒、证型为气血凝滞证、白细胞 (white blood cells, WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值细胞 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 升高为患者罹患喉癌变的独立危险因素, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 基于上述 7 个独立危险因素构建列线图模型; ROC 曲线评估模型区分度结果显示, 联合预测 AUC 为 0.923 (95% CI: 0.895~0.952) ($P < 0.01$), 灵敏度为 83.6%, 特异度为 87.2%; Hosmer-Lemeshow Test 显示, 列线图的拟合优度良好 ($\chi^2 = 8.853, P = 0.355$); 模型的校准曲线显示, 模型的区分度良好 (平均绝对误差 = 0.009, C-index = 0.923)。结论 高龄、男性人群、吸烟、饮酒、证型为气血凝滞证、WBC、NLR 是喉癌变的独立危险因素, 建立的中西医结合的列线图预测模型能有效预测发生喉癌变的风险, 为临床早期防治喉癌变提供一定的参考。

关键词: 喉癌; 癌前病变; 喉癌变; 列线图模型; 预测

中图分类号: R739.65 文献标志码: A 文章编号: 1673-3770(2026)01-0029-09

引用格式: 章娜娜, 黄冠江, 卢标清. 联合中医证型分析喉癌变的影响因素及构建预测模型[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1): 29-37. ZHANG Nana, HUANG Guanjiang, LU Biaoqing. Analysis of influencing factors for laryngeal carcinogenesis and construction of a predictive model[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1): 29-37.

Analysis of influencing factors for laryngeal carcinogenesis and construction of a predictive model

ZHANG Nana, HUANG Guanjiang, LU Biaoqing

Department of Otorhinolaryngology, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong, China

Abstract: Objective To analyze the influencing factors of laryngeal carcinogenesis, incorporating traditional Chinese medicine (TCM) syndrome patterns, and to develop a nomogram prediction model. **Methods** The clinical data of 219 patients who were first diagnosed with early laryngeal cancer and precancerous lesions in the Department of Otorhinolaryngology of Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2013 to December 2023 were collected retrospectively as the case group, and 125 patients with vocal cord polyps during the same period were selected as the control group. Independent risk factors for laryngeal carcinogenesis were identified using Logistic regression analysis. A nomogram was constructed based on these factors. The model's discrimination was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve, the area under the curve (AUC), and the Concordance Index (C-index). The model's calibration was assessed using the Hosmer-Lemeshow test and a calibration curve. **Results** Multivariate regression analysis showed that advanced age, male sex, smoking, alcohol consumption, Qi stagnation and blood stasis syndrome, elevated WBC, and elevated NLR were significant independent risk factors for laryngeal carcinogenesis (all $P < 0.05$). A nomogram was constructed based on these seven factors. The area under the ROC curve (AUC) for the combined model was 0.923 (95% CI: 0.895-0.952), with a sensitivity of 83.6% and a specificity of 87.2%. The Hosmer-Lemeshow test indicated good goodness-of-fit for the nomogram ($\chi^2 = 8.853, P = 0.355$). The calibration curve demonstrated good agreement (mean absolute error = 0.009), and the model showed excellent discrimination (C-index = 0.923). **Conclusion** Advanced age, male sex, smoking, alcohol consumption, Qi stagnation and blood stasis syndrome, elevated WBC, and elevated NLR are independent risk

收稿日期: 2024-07-14

基金课题: 中山市社会公益与基础研究项目 (2024B1135); 中山市中医药传承创新发展科研项目 (2024B3004); 广东省医学科研基金 (A2024627); 中山市科技局社会公益科技项目 (2023B1068); 中山市医学科研项目 (2023A020348)

通信作者: 卢标清. E-mail: lubiaoqing@163.com; 黄冠江. E-mail: 719471594@qq.com

factors for laryngeal carcinogenesis. The established nomogram, which integrates factors from both TCM and Western medicine, can effectively predict the risk of laryngeal carcinogenesis, providing a valuable reference for its early prevention and clinical management.

Key words: Laryngeal carcinoma; Precancerous lesion; Laryngeal carcinogenesis; Nomogram model; Prediction

喉癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一^[1],占人类肿瘤的 1%~5%,总的 5 年生存率较低,而早期喉癌的 5 年生存率可达 75%^[2]。因喉癌的早期症状不明显,大多一经发现已是中晚期^[3],而喉部恶性病变的早期诊断和治疗能为早期喉癌患者提供较好的预后,以最大程度保留部分喉功能和提高患者的生活质量^[4],如何早期识别和发现喉部恶性病变显得极为关键。越来越多文献证实了肿瘤的发生、发展离不开全身炎症反应和免疫系统。研究表明^[5-6]高表达血小板/淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 可作为各种癌症的预测指标,近年来,关于喉恶性肿瘤的防治仍是研究热点之一,但大多集中在基因、分子诊断、肿瘤标志物、术后并发症上,而目前关于早期喉癌、喉癌前变患者的中西医危险因素尚未明确。

借助中医“治未病”的理念,本研究旨在联合中医证型分析喉癌变的危险因素,并构建中西医结合列线图模型,为防治喉癌变的进展提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013 年 1 月至 2023 年 12 月就诊于广东省中山市中医院耳鼻喉科 219 例早期喉癌、癌前病变患者作为病例组,其中男 197 例、女 22 例。同期声带息肉患者 125 例作为本次研究的对照组,其中男 54 例、女 71 例。

此次研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,经广州中医药大学附属中山中医院伦理委员会批准 (2022ZSZY-LLK-476)。

1.2 诊断及纳排标准

喉癌、声带息肉、喉癌前病变 (声带白斑) 诊断标准参照黄选兆等^[7]主编《实用耳鼻咽喉头颈外科学》(第 2 版)。

1.2.1 西医诊断标准

喉癌的分期、方案参考 AJCC 第八版喉癌 TNM 分类标准 (2022) 方案。

1.2.2 中医诊断标准

如下三种喉癌中医辨证分型均参照《中医耳鼻

咽喉科学》(第七版)^[8]

喉癌:分为痰热壅滞组、气血凝结组、火毒困结组。其中痰热壅滞组和火毒困结组均归类于非气血凝结组,并计算各组例数。

气血凝结证主要表现为咽喉哽哽不利,吞咽困难,局部疼痛或刺痛感,部位固定,夜间明显,声嘶,甚则呼吸困难。全身可有胁痛、胸闷不适等。舌脉:舌质红或有瘀点、紫斑,苔白或微黄,脉弦。而其余证型均归类于非气血凝结证。

喉癌前病变:古代医籍中并无有关喉癌前病变的论述,现多数医家参照患者临床症状,引用“喉暗”作为中医病名诊断。分为风寒袭肺证、风热犯肺证、肺热壅盛证、肺肾阴虚证、肺肾气虚证、气血凝结证。

气血凝结证证主要表现为声嘶日久,讲话费力,喉内异物感或有痰黏着感,需清嗓,胸闷不舒。舌脉:舌质暗红或有瘀点,苔薄白或薄黄,脉细涩。而其余证型均归类于非气血凝结证。

声带息肉:声带息肉属于中医“喉瘤”范畴,分为痰热壅盛证、气血凝结证。

气血凝结证证主要表现为咽喉哽哽不利,或声嘶、说话费力、甚则失声、气喘痰鸣、口苦咽干、胸闷不舒,舌脉:舌质红或暗红,舌边或有瘀点,脉弦或弦滑数。而其余证型均归类于非气血凝结证。

1.2.3 病例纳排标准

纳入标准:①性别、年龄不限;②首次经病理诊断为早期喉癌、癌前病变、声带息肉 (不限单双侧);③资料完整者,且未行放化疗者、未使用抗感染或活血化瘀药物治疗;④既往无糖尿病、心脑血管疾病,无感染及应急状态、无凝血类疾病等;⑤中西医诊断及“四诊”齐全,无中医辨证两型或以上兼主次之分。

排除标准:①已接受手术或曾接受放化疗、抗感染及活血化瘀药物治疗;②资料不完整者;③既往有糖尿病、心脑血管疾病,处于感染及应急状态;④既往有肝硬化、血小板减少性紫癜等造血系统相关疾病等患者;⑤中医辨证两型或以上兼无主次之分。

1.2.4 临床资料收集

通过本院电子病历系统,获取患者的一般资料,包括年龄、性别、白细胞数 (white blood cells,

WBC)、淋巴细胞数(lymphocyte, L)、单核细胞数(monocyte, M)、中性粒细胞数(neutrophil, N)、血小板(platelet, PLT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、中医证型等,并计算中性粒细胞/淋巴比值细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、血浆纤维蛋白原/淋巴细胞比值(fibrinogen-lymphocyte ratio, FLR)等。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 和 R4.3.3 软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐则组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。计数资料比较采用 χ^2 检验,通过二元 Logistic 回归分析喉癌变的独立危险因素,根据二元 Logistic 回归结果构建预测模型,通过受试者工作特征曲线(receivering operating characteristic, ROC)、ROC 曲线下面积(the area under the ROC curve, AUC)、C-index 评价列线图的区分性能,使用拟合优度 Hosmer-lemeshow test 和校准曲线评估模型的准确性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。本研究采用多因素二

元 Logistic 回归构建预测模型,依据 EPV (Events Per Variable) (每个预测变量的事件数) ≥ 10 原则回顾性评估样本量稳定性:结局事件数 125 例(对照组),纳入 7 个预测变量,计算得 $EPV \approx 17.9$,满足要求,样本量充足且可避免模型过拟合。

2 结果

2.1 一般人口学资料分析

病例组男 197 例、女 22 例,年龄(56.70 ± 11.14)岁。对照组男 54 例、女 71 例,年龄(45.16 ± 11.74)岁。采用 χ^2 检验对两组患者性别、证型、饮酒、吸烟、职业暴露进行统计学分析,结果表明,两组患者性别($P < 0.001$)、证型分布、饮酒、吸烟、职业暴露($P = 0.021$)差异有统计学意义($P < 0.05$)。病例组男性、气血凝结证、饮酒、吸烟、职业暴露患者占比高于对照组;采用独立样本 t 检验对两组年龄差异进行统计学分析,结果表明,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组年龄低于病例组患者;采用独立样本秩和检验对两组患者住院天数差异进行统计学分析,结果表明,两组患者差异有统计学意义($P < 0.05$),病例组住院天数大于对照组患者。见表 1。

表 1 两组患者一般人口学资料分析
Table 1 Analysis of general demographic data of patients in two groups

项目	对照组	病例组	$\chi^2/t/Z$	P
性别			88.186	<0.001
女	71(56.80)	22(10.00)		
男	54(43.20)	197(90.00)		
证型			29.712	<0.001
非气血凝结证	79(63.20)	72(32.90)		
气血凝结证	46(36.80)	147(67.10)		
饮酒			20.491	<0.001
否	96(76.8)	114(52.1)		
是	29(23.2)	105(47.9)		
吸烟			21.562	<0.001
否	109(87.2)	140(63.9)		
是	16(12.8)	79(36.1)		
职业暴露			5.310	0.021
否	101(80.8)	152(69.4)		
是	24(19.2)	67(30.6)		
年龄/岁	45.16 ± 11.74	56.70 ± 11.14	-9.066	<0.001
住院天数/d	2.00(1.00, 2.00)	3.00(1.00, 11.00)	-4.357	<0.001

2.2 两组患者相关临床指标分析

采用独立样本秩和检验对两组患者白细胞数(WBC)、淋巴细胞数(L)、单核细胞数(M)等临床指标差异进行统计学分析,结果表明,两组患者 WBC、L、M、中性粒细胞数(N)、血小板数(platelet, PLT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial

thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、血浆纤维蛋白原/淋巴细胞比值(FLR)、中性粒细胞/淋巴比值细胞(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)差异具有统计学意义($P < 0.05$),病例组患者 WBC、M、N、PLT、APTT、FIB、FLR、NLR、PLR 均高于对照组,病例组患者 L 低于

对照组。见表 2。

表 2 两组患者相关临床指标分析
Table 2 Analysis of related clinical indexes in two groups

项目	对照组	病例组	Z	P
白细胞数($\times 10^9/L$)	5.65(4.80,6.47)	6.17(5.21,7.52)	-3.864	<0.001
淋巴细胞数($\times 10^9/L$)	1.93(1.58,2.31)	1.72(1.14,2.20)	-3.319	0.001
单核细胞数($\times 10^9/L$)	0.40(0.34,0.52)	0.51(0.39,0.64)	-5.105	<0.001
中性粒细胞数($\times 10^9/L$)	2.84(2.34,3.30)	4.11(3.24,5.06)	-9.276	<0.001
血小板数($\times 10^9/L$)	218.00(187.00,253.50)	242.00(209.00,296.00)	-4.249	<0.001
活化部分凝血活酶时间(sec)	35.30(33.55,37.60)	36.20(34.10,38.60)	-2.280	0.023
血浆纤维蛋白原(g/L)	2.78(2.44,3.23)	3.51(3.19,3.96)	-9.668	<0.001
血浆纤维蛋白原/淋巴细胞比值	1.50(1.17,1.89)	2.12(1.50,3.15)	-7.494	<0.001
中性粒细胞/淋巴比值细胞	1.39(1.16,1.89)	2.43(1.74,3.56)	-9.347	<0.001
血小板/淋巴细胞比值	113.59(93.19,137.98)	145.96(110.10,202.88)	-6.249	<0.001

2.3 两组多因素 Logistic 回归分析

对单因素分析中具有统计学意义的指标进行多重共线性诊断。结果显示,淋巴细胞数(L)、单核细胞数(M)、中性粒细胞数(N)、血小板数(PLT)和血浆纤维蛋白原(FIB)等指标的方差膨胀因子(VIF)值均大于 5,提示模型中存在严重的共线性。经分

析,这种高度共线性主要源于变量间的内在定义和衍生关系。例如,WBC(白细胞数)是 N、L、M 等的总和;而 NLR(中性粒细胞/淋巴细胞比值)、PLR(血小板/淋巴细胞比值)、FLR(血浆纤维蛋白原/淋巴细胞比值)等复合炎症指标均由上述单个细胞计数衍生而来。见表 3。

表 3 喉癌变阶段相关因素的 Logistic 回归赋值

Table 3 Logistic regression assignment table of the factors related to the stage of laryngeal carcinoma

变量	赋值	变量	赋值
早期喉癌、癌前病变	0:未患有 1:患有	职业暴露	0:否 1:是
年龄	原值带入	WBC	原值带入
证型	0:非气血凝结证 1:气血凝结证	APTT	原值带入
性别	0:女性 1:男性	FLR	原值带入
吸烟	0:否 1:是	NLR	原值带入
饮酒	0:否 1:是	PLR	原值带入

采用进入法建立回归模型,结果表明,年龄、性别、吸烟、饮酒、证型、WBC、NLR 为患者罹患喉癌变的影响因素($P < 0.05$),模型拟合优度 Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2 = 8.853, P = 0.355$,模型拟合良好,高

龄、男性人群、吸烟、饮酒、证型为气血凝结证、WBC、NLR 升高为患者罹患喉癌变的独立危险因素($OR > 1$)。见表 4。

表 4 影响患者罹患喉癌变相关因素的 Logistic 回归分析
Table 4 Logistic regression analysis of risk factors for laryngeal cancer

变量	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	0.070	0.016	4.323	1.073(1.040,1.109)	<0.001
性别					
女				参照	
男	1.888	0.421	4.480	6.603(2.956,15.537)	<0.001
主证					
非气血凝结证				参照	
气血凝结证	1.417	0.357	3.966	4.124(2.079,8.486)	<0.001
WBC	0.249	0.123	2.031	1.283(1.015,1.645)	0.042
APTT	0.050	0.048	1.023	1.051(0.980,1.162)	0.306
FLR	0.097	0.172	0.568	1.102(0.987,2.011)	0.570
NLR	0.776	0.314	2.468	2.172(1.194,4.109)	0.014
PLR	0.009	0.006	1.432	1.009(0.997,1.021)	0.152
吸烟					
否				参照	
是	0.989	0.435	2.274	2.688(1.167,6.478)	0.023

续表

变量	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
饮酒					
否				参照	
是	0.921	0.366	2.518	2.512(1.234,5.207)	0.012
职业暴露					
否				参照	
是	0.521	0.445	1.170	1.683(0.708,4.088)	0.242
常数项	-12.017	2.260	-5.318	—	<0.001

采用 R4.3.3 软件,以二元 Logistic 回归所筛选出的独立影响因素构建风险预测模型列线图,每个

指标对应的相应得分相加得到总分,通过总分可以得到患者罹患喉癌变的预测概率。见图 1。

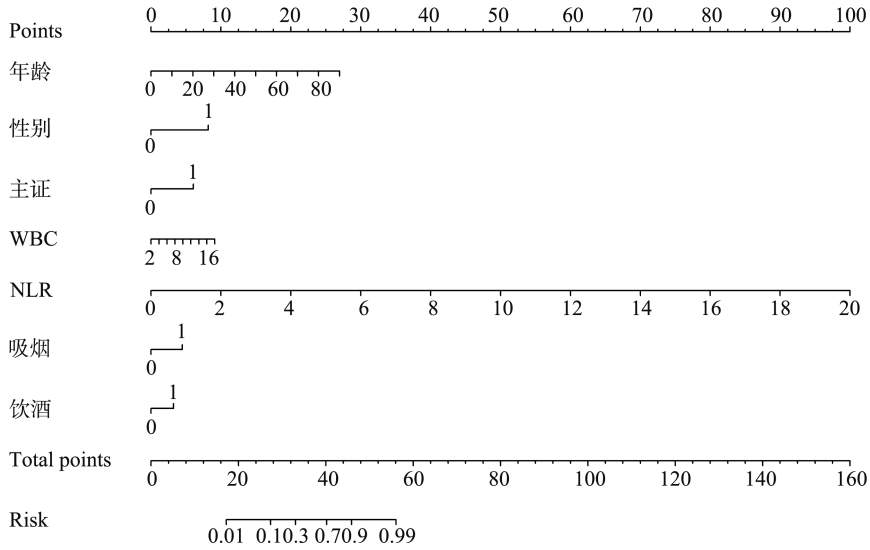


图 1 各独立影响因素列线图得分情况
 Figure 1 Nomogram scores of independent factors

2.4 内部验证

由于本次研究没有外部验证数据集,所以使用内部验证的方法来进行预测模型的稳健性检验。经 Bootstrap 法进行 1 000 次抽样验证列线图模型表

明,模型的校准曲线的平均绝对误差为 0.009,C 指数为 0.923,提示模型的预测概率与实际值基本一致,对患者是否发生综合不良结局有良好的区分度。见图 2。

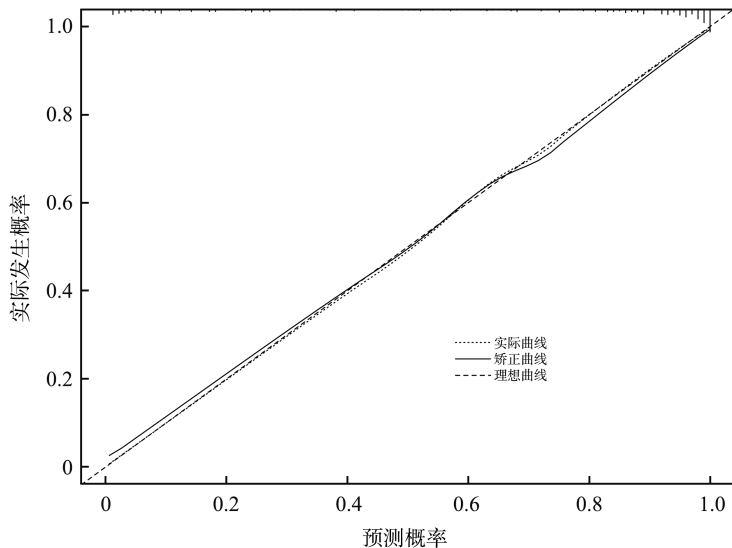


图 2 预测模型 Bootstrap 法校准曲线图
 Figure 2 Prediction model bootstrap calibration curve

2.5 独立影响因素及联合预测 ROC 曲线分析

ROC 曲线结果表明,联合预测对罹患喉癌及癌前病变的诊断价值高于年龄、性别、吸烟、饮酒、证

型、WBC、NLR 单项检测(均 $P < 0.001$)。联合预测 AUC 为 0.923 (95% CI = 0.895 ~ 0.952), 灵敏度为 83.6%, 特异度为 87.2%, 约登指数 0.708, 见图 3。

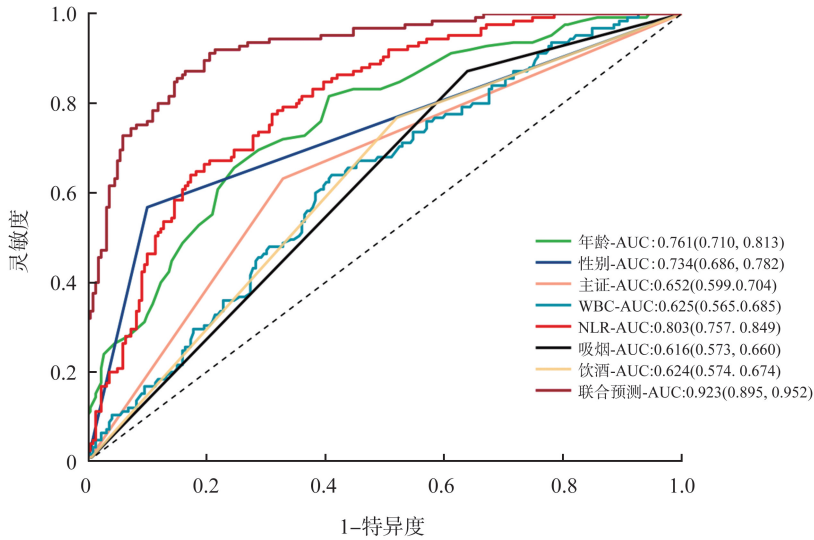


图 3 独立影响因素及联合预测 ROC 曲线
Figure 3 Independent influencing factors and joint prediction ROC curve

3 讨论

喉癌中约 90% 为鳞状细胞癌^[9], 被认为是一种极具侵袭性的恶性肿瘤。外界普遍认为其发病与年龄、吸烟、饮酒、病毒感染、毒品摄入有关^[2]。由此看出, 喉癌的发生不单单是某一种的因素, 而可能是多种因素相互作用、相互影响的结果。由于喉部解剖位置复杂, 早期临床症状不明显, 因此探究影响喉癌变的危险因素对于喉癌的发生发展具有重要的意义^[10]。全身免疫炎症指标被认为是癌症的潜在标志物, 已逐渐成为医学研究的热门^[11], 而现联合中医证型探究影响早期喉癌、喉癌前变患者的中西医危险因素甚少。故本次研究联合中医及选择不同人口学特征、生活习惯(吸烟、饮酒等)、职业暴露、血细胞参数(WBC、N、L、FLR、PLR 等)可能对罹患喉癌变有影响的多个因素进行分析, 尝试找出罹患喉癌变的独立危险因素, 并构建预测喉癌变的列线图, 以尽早发现、识别和预防喉癌变的发生风险, 提高临床医师诊治水平。

本研究通过二元 Logistic 回归分析, 筛选出高龄、男性人群、吸烟、饮酒、证型为气血凝结证、WBC、NLR 升高为罹患喉癌变的独立危险因素。

从不同人口学特征来看, 高龄、男性人群、吸烟、饮酒是罹患喉癌变的危险因素。根据全球健康数据交换中心分析喉癌的发病率与死亡率结果显示: 从 1999—2019 年来说, 其发病率和死亡率逐年升高,

其中男性的发病率约是同时期女性患者的 6 倍, 死亡率约是 5 倍, 男性发病率平均每年升高较快, 以 15~49 岁为显著^[12]。这是由于男性患者长期大量摄入吸烟和饮酒, 从而发生患病的概率比正常健康人高很多, 这也可能是男性患者占比高于女性患者的重要原因之一。随着年龄的增长, 由于机体免疫及血液循环功能逐渐退化, 体内细胞的免疫应答、防御随之减弱, 细胞修复和再生能力亦随之下降, 进而使得潜在的癌细胞容易发生癌变的风险。因此老年人免疫力低, 加之基础疾病较多等原因可能是喉癌发病率和死亡率高的主要原因。一项研究证实, 吸烟是喉癌的一个很重要且较为确定的危险因素^[2], 国内研究表明, 如陈斐琳等^[13]认为年龄 > 60 岁、吸烟是喉部恶性病变的独立影响因素。国外也有研究证实, 饮酒与癌症的发生有关^[14]。所以, 临床上以声嘶为主症就医, 同时针对患者满足以下条件: 高龄、男性及有吸烟、饮酒史者, 需要特别警惕喉部恶性病变。从中医证型上看, 中医并无喉癌病名的记载, 古代医籍中以“喉菌”、“喉百叶”、“缠喉风”、喉疔等代表。中医认为喉菌的病机是由于喉部气血痰浊凝聚而成, 与邪毒外侵、不良嗜好、情志不畅或年老体衰有关, 遇情志不遂, 忧思忿怒, 郁怒伤肝, 肝失调畅, 肝气郁结, 则气机不畅, 气滞血瘀, 瘀而成块。气血凝结证是属于喉菌的主要证型之一, 指因机体内瘀血阻滞, 血流运行不畅导致局部表现肿块、刺痛难移, 甚至出现痰中带血、舌暗、脉弦或弦涩等^[8]。

王清任在《医林改错》提到“元气既虚,必不能达于血管,血管无气必停留而致瘀的理论,这提示了喉癌变发生发展与机体的正气强盛和有血瘀证有关。众多学者认为,恶性肿瘤血液处于高凝状态与中医血瘀证的临床表现极为相似^[15]。恶性肿瘤高凝状态常表现在血液黏稠度高、血液循环障碍等,血瘀是恶性肿瘤发生发展的重要过程;中医上血瘀,是指血液运行不畅或血液瘀滞不通的病理状态,它既是致病因素,又为病理产物,是恶性肿瘤发生的关键因素西医认识疾病遵循“一因一症一病一药”的思维模式,而中医认识疾病遵循整体观念和辨证论治的模式,即“一天一地一人一证”。既往研究发现,对于气滞血瘀证晚期子宫颈癌,采用血府逐瘀汤联合西医化疗治疗的模式,可显著提高近期临床疗效^[16]。有学者报道活血化瘀类中药除了用于冠心病、脑卒中外,对肺癌、前列腺癌、和卵巢癌等癌症也发挥了可观的治疗效果^[17-20]。肿瘤作为长期、慢性消耗性疾病,从中医上看,其证多变而病性多不变,或因肿瘤发展快而表现出病证皆变的情况。因此,运用中西医结合思想认识肿瘤,对于疾病早期防治有重要的意义。本研究通过联合中医证型,分析喉癌变的影响因素,发现气血凝结证为喉癌变的独立危险因素,且构建预测风险模型具有较好的区分度。

从血细胞参数指标上看,本研究表明,WBC、NLR 升高是罹患喉癌变的独立危险因素,证实了炎症免疫环境可能与肿瘤的发生、发展和转移密不可分。既往有研究发现,如 Tiper 等^[21]认为炎症信号维持和促进了肿瘤微环境的形成,称为“癌症的第七大特征”。肿瘤炎症微环境由固有免疫细胞和适应性免疫细胞组成,它促使了肿瘤细胞增值、侵袭、转移、血管形成和免疫逃逸,被认为是肿瘤形成和发展的“土壤”^[22-24]。WBC 是免疫细胞的统称,它包括巨噬细胞、粒细胞、淋巴细胞和单核细胞。其中淋巴细胞(L)参与机体免疫应答,淋巴细胞减少提示机体免疫功能下降,抗肿瘤免疫功能减弱。中性粒细胞(N)是机体抵抗病原体侵袭的第一道防线,帮助机体消灭细胞外病原体,促进血管生成和肿瘤侵袭,它还能抑制 T 细胞活性并分泌血管因子,从而能为癌细胞提供稳定的氧气和营养物质^[25]。NLR 是一种复合参数,它结合了 N 和 L 两种免疫细胞,NLR 升高反映了 N 升高和 L 下降的状态。Xun 等^[26]发现 NLR、PLR 是患者有效和可靠的炎症生物标志物。马静远等^[27]研究发现 NLR 的增加、PLR 的减少可能是鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的危险因素。本研究中 WBC、NLR 被证实是患喉癌变的独立危险

因素,这与目前炎症反应在恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用有相通之处^[14]。因此对喉镜提示喉部可疑病变,伴有血常规参数升高,这些炎症指标可作为临床医师早期预防和警惕的重要参考价值。

本研究通过多因素 Logistic 回归模型将筛选的高龄、吸烟、饮酒、男性人群、证型为气血凝结证、WBC、NLR 等进行整合,建立的罹患喉癌变的模型具有较好的区分度和准确性,可作为临床医生对出现声嘶、咽痛等喉部病变中早期发现喉癌变的评估依据,根据患者中医辨证、血常规、凝血等生化指标的得分总和预测罹患喉癌变的危险。

目前关于喉癌的研究领域多集中在寻找肿瘤标志物^[28-31],如 FR⁺-CTCs、FR⁻-CTCs、微 RNA-509-3p/干扰素刺激基因 15 轴、MTA2、SET8 蛋白、MMP-2 和 MMP-9 等,但因其复杂、花费成本高、可重复性差的因素,上述生物标志物并没有被广泛的应用于喉癌的发生发展或者预后,因寻找方便、简单、廉价、可靠且能反复使用的工具,来观察恶性肿瘤的影响因素与预后成为了当前研究的热点,因此,本文通过联合中医,探究喉癌变的中西医危险因素,并构建列线图 and 校准曲线预测模型,发现喉癌变与高龄、吸烟、饮酒炎症反应有关,且中医辨证为气血凝结证更罹患喉癌,这充分发挥中医未病先防、既病防变的思想,同时,也为早期发现喉癌变及防治喉癌的进展提供一定的参考依据。

本研究存在一定的局限性为回顾性研究、时间跨度较长、样本量较少,后期可进行大样本、多中心研究来进一步验证。

参考文献:

- [1] Yang YN, Li L, Zheng YZ, et al. A prospective, single-arm, phase II clinical trial of intraoperative radiotherapy using a low-energy X-ray source for local advanced Laryngocarcinoma (ILAL): a study protocol [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 734. doi: 10.1186/s12885-020-07233-1
- [2] Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, et al. Updates on larynx cancer: risk factors and oncogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12913. doi:10.3390/ijms241612913
- [3] 李慧,孙安池,张瑞静,等.窄带成像技术在诊断早期喉癌及癌前病变中的应用研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022, 29(11): 684-687. doi: 10.16066/j.1672-7002.2022.11.002
- LI Hui, SUN Anchi, ZHANG Ruijing, et al. Application of endoscopic narrow band imaging in the diagnosis of early laryngeal cancer and the precancerous lesions [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Sur-*

- gery, 2022, 29 (11): 684-687. doi: 10.16066/j.1672-7002.2022.11.002
- [4] Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics [J]. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105451. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105451
- [5] Matson V, Chervin CS, Gajewski TF. Cancer and the microbiome-influence of the commensal microbiota on cancer, immune responses, and immunotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 600-613. doi:10.1053/j.gastro.2020.11.041
- [6] Platini H, Ferdinand E, Kohar K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicina*, 2022, 58(8): 1069. doi: 10.3390/medicina58081069
- [7] 黄选兆, 汪吉宝, 孔维佳, 等. 实用耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 488-493
- [8] 王士贞. 中医耳鼻咽喉科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 169-172, 198-199, 202-204
- [9] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2023, 73(1): 17-48. doi:10.3322/caac.21763
- [10] 赵鹏, 张淑君. 有关喉癌诊断的研究进展 [J]. 承德医学院学报, 2023, 40(2): 156-159. doi: 10.15921/j.cnki.cyx.2023.02.004
- [11] 张鑫婷, 汪迪, 曹萍, 等. 术前全血炎症标志物预测喉鳞状细胞癌患者预后的价值 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(2): 131-136. doi: 10.14166/j.issn.1671-2420.2022.02.006
- ZHANG Xinting, WANG Di, CAO Ping, et al. Prognostic value of whole blood inflammatory markers for patients with laryngeal squamous cell cancer undergoing surgery [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2022, 22(2): 131-136. doi: 10.14166/j.issn.1671-2420.2022.02.006
- [12] 崔静, 张倩. 中国喉癌发病与死亡趋势分析及预测 [J]. 疾病监测, 2023, 38(8): 1000-1006. doi: 10.3784/jbjc.202209150406
- CUI Jing, ZHANG Qian. Analysis and prediction of incidence and mortality trends of laryngeal cancer in China [J]. *Disease Surveillance*, 2023, 38(8): 1000-1006. doi:10.3784/jbjc.202209150406
- [13] 陈斐琳, 桂意华, 黄琦. 结合术前中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值构建喉恶性肿瘤进展风险的列线图模型 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2023, 30(9): 595-598. doi: 10.16066/j.1672-7002.2023.09.011
- [14] Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, et al. Alcohol and cancer: epidemiology and biological mechanisms [J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3173. doi:10.3390/nu13093173
- [15] 陈海棠, 何海珍. 炎症指标预测宫颈癌淋巴结转移的列线图风险模型建立与验证 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(9): 2224-2228. doi: 10.3969/j.issn.1004-8189.2023.09.044
- CHEN Haitang, HE Haizhen. Establishment and verification of a nomogram model based on the inflammatory indicators of patients with cervical cancer for predicting the risk of their lymph node metastasis [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2023, 31(9): 2224-2228. doi: 10.3969/j.issn.1004-8189.2023.09.044
- [16] 吴莹, 李媛, 王晓燕. 血府逐瘀汤联合西医化疗对气滞血瘀证晚期宫颈癌患者近期疗效及生存期的影响 [J]. 中外医学研究, 2024, 22(20): 139-142. doi: 10.14033/j.cnki.cfm.2024.20.035
- WU Ying, LI Yuan, WANG Xiaoyan. Effect of xuefu zhuyu decoction combined with western chemotherapy on the short-term curative effect and survival time of advanced cervical cancer patients with qi-stagnation and blood-stasis syndrome [J]. *Chinese And Foreign Medical Research*, 2024, 22(20): 139-142. doi: 10.14033/j.cnki.cfm.2024.20.035
- [17] SU Zhuoyi, ZHANG Shuai, YU Ziqiao, et al. Efficacy and safety of blood-activating herbs combined with edaravone in the treatment of acute ischemic stroke: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2022, 101(48): 32162. doi: 10.1097/MD.00000000000032162
- [18] Wu SQ, Sun Z, Guo ZH, et al. The effectiveness of blood-activating and stasis-transforming traditional Chinese medicines (BAST) in lung cancer progression-a comprehensive review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116565. doi:10.1016/j.jep.2023.116565
- [19] 袁见, 朱莹杰. 活血化瘀中药治疗前列腺癌的机制及用药研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(10): 216-220. doi: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.10.042
- YUAN Jian, ZHU Yingjie. Research progress of activating blood and dissolving stasis TCM in the treatment of prostate cancer [J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 26(10): 216-220. doi: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.10.042
- [20] Wang XZ, Su PW, Hao Q, et al. A Chinese classical prescription Guizhi-Fuling Wan in treatment of ovarian cancer: an overview [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113401. doi:10.1016/j.biopha.2022.113401
- [21] Tiper IV, Temkin SM, Spiegel S, et al. VEGF potentiates GD3-mediated immunosuppression by human ovarian cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4249-4258. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-251
- [22] Wu Q, Yu X, Li JJ, et al. Metabolic regulation in the immune response to cancer [J]. *Cancer Commun*, 2021,

- 41(8): 661-694. doi:10.1002/cac2.12182
- [23] 马苏苏, 高劲, 杜炎远, 等. 基于肿瘤微环境力学应答-免疫调控论“虚郁致癌”病机观[J]. 世界中医药, 2024, 19(15): 2290-2293. doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.15.012
- MA Susu, GAO Jin, DU Yanyuan, et al. Pathogenesis of deficiency and depression causing cancer based on mechanical response-immune regulation of tumor microenvironment[J]. World Chinese Medicine, 2024, 19(15): 2290-2293. doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2024.15.012
- [24] Zhou HY, Wang M, Zhang YX, et al. Functions and clinical significance of mechanical tumor microenvironment; cancer cell sensing, mechanobiology and metastasis[J]. Cancer Commun, 2022, 42(5): 374-400. doi: 10.1002/cac2.12294
- [25] 程海波, 周仲瑛. 癌毒病机科学内涵的现代诠释[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 637-641. doi:10.14148/i.issn.1672-0482.2021.0637
- CHENG Haibo, ZHOU Zhongying. Modern interpretation of the scientific connotation of pathogenesis of cancerous toxin [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(5): 637-641. doi:10.14148/i.issn.1672-0482.2021.0637
- [26] Xun YF, Wang MH, Sun HY, et al. Prognostic analysis of preoperative inflammatory biomarkers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Ear Nose Throat J, 2020, 99(6): 371-378. doi:10.1177/0145561319876910
- [27] 马静远, 武天义, 孙占伟, 等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤与外周血炎症标志物的相关性研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(4): 35-39. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.264
- MA Jingyuan, WU Tianyi, SUN Zhanwei, et al. Correlation between sinonasal inverted Papilloma and peripheral inflammatory blood markers [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(4): 35-39. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.264
- [28] 张竹萍, 叶琪, 郭蓓, 等. 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞检测在喉鳞状细胞癌诊断中的应用价值[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(5): 50-53. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.433
- ZHANG Zhuping, YE Qi, GUO Bei, et al. Diagnostic utility of folate receptor-positive circulating tumor cells in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2023, 37(5): 50-53. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.433
- [29] 鞠叶, 秦世成, 孙月, 等. 微 RNA-509-3p/干扰素刺激基因 15 轴对喉癌细胞血管生成及血管内皮生长因子蛋白表达的影响[J]. 安徽医药, 2024, 28(8): 1593-1598. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.08.023
- JU Ye, QIN Shicheng, SUN Yue, et al. Effects of microRNA-509-3P/interferon stimulating gene 15 axis on angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor protein in laryngeal cancer cells[J]. China Industrial Economics, 2024, 28(8): 1593-1598. doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.08.023
- [30] 张子梓, 程慧娟, 郭改改. MTA2、SET8 蛋白在喉癌中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(5): 705-709. doi: 10.3969/i.issn.1001-5930.2024.05.003
- ZHANG Zizi, CHENG Huijuan, GUO Gaigai. The expression of MTA2 and SET8 proteins in laryngeal carcinoma and their relationship with clinicopathologic features [J]. The Practical Journal of Cancer, 2024, 39(5): 705-709. doi: 10.3969/i.issn.1001-5930.2024.05.003
- [31] 王留珍, 王益玲, 冯海燕. MMP-2 和 MMP-9 及胃蛋白酶对喉鳞状细胞癌侵袭作用的机制研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(5): 50-55. doi: 10.11798/i.issn.1007-1520.202222237
- WANG Liuzhen, WANG Yiling, FENG Haiyan. Mechanism of MMP-2, MMP-9 and pepsin on the invasion of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2022, 28(5): 50-55. doi: 10.11798/i.issn.1007-1520.202222237

(编辑:李纬)