

# 系统性炎症指标在乳腺癌手术患者中的预后价值

王洁琼,李思雨,张馨月,徐怀瑾,毛若瑜,沙珊焱,薛晓红

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院乳腺病科,上海 200437

**【摘要】** **目的** 探讨系统性炎症指标—中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比(NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比(PLR)、淋巴细胞计数与单核细胞计数比(LMR)以及系统炎症反应指数(SIRI)与乳腺癌手术患者预后的关系。**方法** 收集 2019 年 12 月 20 日至 2022 年 12 月 21 日就诊于上海中医药大学岳阳中西医结合医院乳腺病科并行乳腺改良根治术 308 例乳腺癌女性患者,根据复发情况分为复发组和无复发组。收集两组患者的资料,对比两组患者的 NLR、LMR、PLR、SIRI,采用 COX 回归分析筛选乳腺癌患者术后复发的危险因素,并绘制生存曲线。**结果** 截至随访结束时间 2023 年 12 月 31 日,共收集乳腺癌改良根治术后患者 308 例其中失联 7 例。根据患者复发转移情况,将患者分为复发组( $n=20$ )和未复发组( $n=281$ )。对两组基线进行比较,复发组中位无病生存期(DFS)18 月,未复发组中位平均随访时间 38 月。复发组与未复发组的年龄、淋巴结转移及病理分型差异无统计学意义( $P>0.05$ )。复发组 NLR、PLR、SIRI 水平高于未复发组( $P<0.05$ );复发组 LMR 水平低于未复发组( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,NLR、LMR、PLR、SIRI 诊断乳腺癌术后复发的 AUC 和截断值分别是 0.909 和 2.97、0.950 和 4.02、0.832 和 188.97、0.922 和 0.95。Cox 多因素回归分析结果显示,NLR、LMR、PLR、SIRI 为乳腺癌术后复发的主要影响因素。**结论** NLR、LMR、PLR、SIRI 为乳腺癌术后复发的主要影响因素,系统性炎症指标对临床评估乳腺癌患者预后有一定价值。

**【关键词】** 乳腺癌;系统性炎症指标;预后;中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比;血小板计数与淋巴细胞计数比;

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0116-05

**Prognostic value of systemic inflammatory markers in breast cancer patients undergoing surgery** WANG Jie-qiong, LI Si-yu, ZHANG Xin-yue, XU Huai-jin, MAO Ruo-yu, SHA Shan-yan, XUE Xiao-hong  
Department of Breast Surgery, Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

**【Corresponding author】** XUE Xiao-hong

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between the systemic inflammation markers such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte/monocyte ratio (LMR) as well as systemic inflammation response index (SIRI) and the prognosis of patients undergoing breast cancer surgery. **Methods** A total of 308 female patients with breast cancer who were admitted to the Department of Mammary Pathology in our hospital from December 20, 2019 to December 21, 2022 and underwent modified radical mastectomy were collected. They were divided into a recurrence group and a no recurrence group according to the recurrence situation. Demographic data of patients were collected. NLR, LMR, PLR and SIRI were compared between the two groups. COX regression analysis was used to analyze the risk factors of postoperative recurrence of the patients, and the survival curve was drawn. **Results** A total of 308 patients after modified radical breast cancer surgery were collected, including 7 lost contact. They were divided into a relapse group ( $n=20$ ) and a non-recurrence group ( $n=281$ ) according to their recurrence and metastasis. Baseline data were compared between the two groups. The median disease-free survival was 18 months in the recurrence group. The median follow-up time in the non-recurrence group was 38 months. There was no significant difference in age, lymph node metastasis and pathological type classification between the two groups ( $P>0.05$ ). The levels of NLR, PLR and SIRI in the relapse group were higher than those in the non-relapse group ( $P<0.05$ ). The level of LMR in the relapsed group was lower than that in the non-relapsed group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of NLR, LMR, PLR and SIRI for diagnosis of postoperative breast cancer recurrence were 0.909, 0.950, 0.832 and 0.922, respectively. Their cutoff values were 2.97, 4.02, 188.97 and 0.95, respectively. Cox multivariate regression analysis showed that NLR, LMR, PLR and SIRI were the main influencing factors for postoperative recurrence of the patients. **Conclusions** NLR, LMR, PLR and SIRI are the main influencing factors of postoperative recurrence of the patients with breast cancer. Systemic inflammation indicators have certain value in clinical evaluation of prognosis of the patients.

**【Key words】** Breast cancer; Systemic inflammation markers; Prognosis; NLR; SIRI

乳腺癌发病率在所有女性恶性肿瘤中占比最高<sup>[1]</sup>,据预测至 2040 年,乳腺癌首发病例与复发病例将增加 46% 以上<sup>[2]</sup>,严重威胁女性健康。治疗上,现手术切除原发病灶<sup>[3]</sup>为主并辅以放化疗的治

疗手段,虽然在一定程度上延长了乳腺癌患者无病生存期,但乳腺癌对于内分泌治疗或是化疗产生的耐药性以及自身特异性使得相同分型的乳腺癌患者治疗效果与预后也不尽相同<sup>[4]</sup>。疾病筛查上,当前对乳腺癌的诊断依赖于影像学与病理检查,但影像学结果判读无统一判读标准,而穿刺病理活检受穿刺技术、医院条件影响。对因此探索新的治疗方

**【基金项目】**上海市科学技术委员会医学创新研究专项项目  
(编号:22Y11923000;20Y21901100)

**【通讯作者】**薛晓红

向与预后相关指标有着重要意义。因此探索新的治疗方向与预后相关指标有着重要意义。肿瘤的发生发展与炎症密切相关<sup>[5]</sup>。肿瘤相关炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、血小板等,在肿瘤负荷情况下,炎症细胞可在局部聚集,还可促进肿瘤细胞跟随炎症细胞的移动进入外周血循环<sup>[6]</sup>。系统性炎症指标包括 NLR、PLR、LMR、SIRI,其计算涉及中性粒细胞、巨噬细胞、血小板,可较为全面反应体内炎症进展。在前列腺癌<sup>[7]</sup>、肺癌<sup>[8,9]</sup>等恶性肿瘤研究中均发现系统性炎症指标与不良预后的相关性。现阶段对探讨系统性炎症指标与乳腺癌患者预后相关性的研究较为欠缺,故本研究探讨 NLR、PLR、LMR、SIRI 与手术后乳腺癌患者预后的相关性,以期乳腺癌患者治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月 20 日至 2022 年 12 月 21 日就诊于上海中医药大学岳阳中西医结合医院乳腺病科并行乳腺改良根治术 308 例乳腺癌女性患者,纳入标准:①女性,年龄 18~70 岁;②原发于乳腺组织的恶性肿瘤,术后病理诊断确诊 I~III 期乳腺癌患者;③有完整的病历及随访资料。排除标准:①排除其他乳腺恶性肿瘤如乳腺肉瘤、乳腺恶性淋巴瘤等及合并其它原发恶性肿瘤、结核等基础疾病影响因素;②合并严重心力衰竭、肾功能衰竭、肝病或精神障碍,会影响疾病的治疗和评估;③排除孕妇及哺乳期女性;④确诊血液系统疾病(如骨髓增生异常综合征、白血病、血小板减少症等);⑤伴有内分泌系统疾病且未得到控制者。⑥术前或术后出现感染、尿路感染、肺部感染、尿路感染等其他影响血液系统指标。本研究经本院医学伦理会审核,伦理批件号:2019-094。

### 1.2 方法

统计住院患者姓名、年龄、性别、病理类

型、术前血常规中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )、单核细胞计数( $\times 10^9/L$ )、血小板计数( $\times 10^9/L$ )、淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ ),相关系统性炎症指标计算公式如下:①NLR:中性粒细胞计数/淋巴细胞计数;②PLR:血小板计数/淋巴细胞计数;③LMR:淋巴细胞计数/单核细胞计数;④SIRI:中性粒细胞计数 $\times$ 单核细胞计数/淋巴细胞计数。即对相关患者进行每 3~6 个月随访 1 次的电话、门诊跟踪随访,所有患者随访截止日期为 2023 年 12 月 31 日。将本研究的终点定为与无病生存期(disease free survival, DFS),根据相关影像学检查结果评估患者术后复发结局,分为复发组和未复发组。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计软件对相关数据进行分析。计数资料以均数 $\pm$ 标准差表示两组间比较采用独立样本  $t$  检验,计数资料以频数和百分比表示,2 组间比较采用  $\chi^2$  检验。绘制选择受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、得到疗效关系曲线下面积。计算约登指数,以确定 NLR、PLR、LMR、SIRI 的最佳截断值。使用 R 语言进行多因素 COX 回归分析探讨相关预后因素,并使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 复发组与未复发组患者一般资料比较

截至随访结束时间 2023 年 12 月 31 日,共收集乳腺癌改良根治术后患者 308 例其中失联人数共 7 例。根据患者复发转移情况,将患者分为复发组( $n=20$ )和未复发组( $n=281$ )。其中复发组平均 DFS 为 18 月,未复发组平均随访时间为 38 月。两组年龄、淋巴结转移及病理分型等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [n(%)]

一般资料	复发组( $n=20$ )	未复发组( $n=281$ )	$\chi^2$	$P$
年龄				
$\leq 50$ 岁	14(70.00)	176(62.63)	0.435	0.509
$> 50$ 岁	6(30.00)	105(37.37)		
淋巴结转移				
是	5(25.00)	39(13.88)	1.850	0.174
否	15(75.00)	242(86.12)		
病理分型				
LuminalA	3(15.00)	40(14.23)	0.083	0.994
LuminalB	4(20.00)	52(18.51)		
Her-2	8(40.00)	111(39.50)		
TNBC	5(25.00)	78(27.76)		

### 2.2 两组 NLR、LMR、PLR、SIRI 比较

复发组 NLR、PLR、SIRI 水平高于未复发组,LMR 水平低于

未复发组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 NLR、LMR、PLR、SIRI 比较

指标	复发组 (n=20)	未复发组 (n=281)	t	P
NLR	3.14±0.38	2.47±0.29	9.763	0.000
LMR	3.72±0.41	4.93±0.61	8.724	0.000
PLR	182.49±28.76	145.83±21.52	7.184	0.000
SIRI	1.08±0.16	0.82±0.11	9.869	0.000

2.3 诊断乳腺癌术后复发的 ROC 曲线分析

NLR、LMR、PLR、SIRI 诊断乳腺癌术后复发的 AUC 和截断值分别是 0.909 和 2.97、0.950 和 4.02、0.832 和 188.97、0.922 和 0.95。NLR<2.97 为低 NLR 组和

NLR≥2.97 为高 NLR 组; LMR<4.02 为低 LMR 组和 LMR≥4.02 为高 LMR 组; PLR<188.97 为低 PLR 组和 PLR≥188.97 为高 PLR 组; SIRI<0.95 为低 SIRI 组和 SIRI≥0.95 为高 SIRI 组。见表 3。

表 3 诊断乳腺癌术后复发的 ROC 曲线分析

检测变量	AUC	标准误	P	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95% CI
NLR	0.909	0.044	0.000	2.97	80.00	83.80	0.871~0.939
LMR	0.950	0.023	0.000	4.02	90.00	93.95	0.919~0.972
PLR	0.832	0.059	0.000	188.97	65.00	79.00	0.785~0.872
SIRI	0.922	0.037	0.000	0.95	90.00	88.50	0.885~0.949

2.4 影响乳腺癌术后复发的多因素分析

多因素 COX 回归分析显示: NLR、LMR、PLR、SIRI 为乳腺癌术后复发的主要影响因素 (P<0.05)。见表 4。Kaplan-Meier 生存曲线见图 1 所示。

表 4 影响乳腺癌术后复发的多因素分析

影响因素	HR	95% CI	P
NLR	6.848	2.020~23.221	0.002
LMR	14.798	2.512~87.185	0.003
PLR	4.595	1.624~13.005	0.004
SIRI	4.565	1.425~14.622	0.011

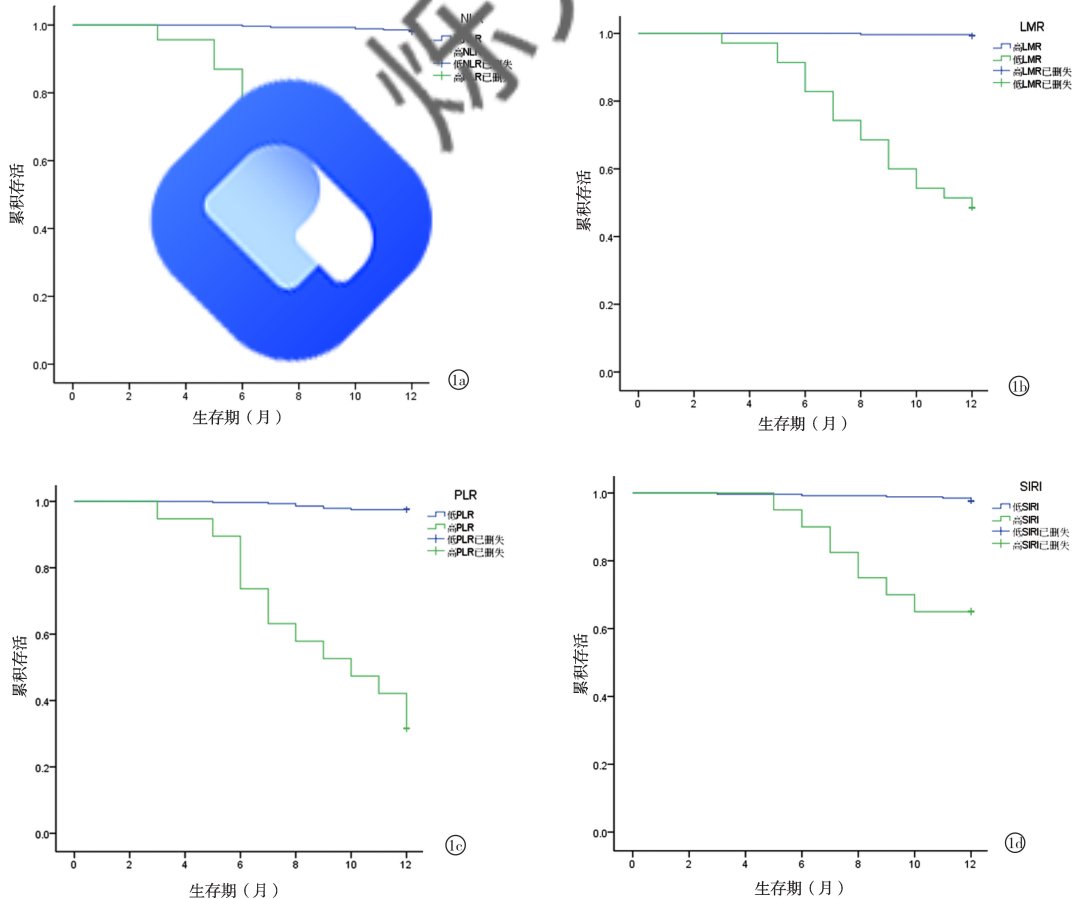


图 1 乳腺癌术后复发生存曲线分析 a: NLR; b: LMR; c: PLR; d: SIRI

### 3 讨论

肿瘤的发生、发展与炎症密切相关。炎症微环境概念的首次提出见于 18 世纪<sup>[10]</sup>,炎症细胞的浸润触发相应的基因突变机制可改变微环境,使其利于肿瘤生长、转移<sup>[11]</sup>。除去局部炎症微环境的变化外,肿瘤患者全身炎症反应也发生相应的改变<sup>[12]</sup>。NLR、LMR、PLR、SIRI 的计算涉及外周血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板数量相关,可直观反应体内炎症、免疫反应。其中 NLR、SIRI 在多种恶性肿瘤研究中证实与不良预后有一定的相关性,以此为启发探讨系统性炎症指在乳腺癌患者中的预后价值有重要的临床价值。姚平等<sup>[13]</sup>研究发现,高水平 NLR 增加的循环肿瘤细胞计数存在一定一致性。

本文数据显示高水平 NLR、SIRI 与乳腺癌术后复发相关。其中 NLR 的 HR 为 6.848 ( $P < 0.05$ ),提示 NLR 是乳腺癌术后患者出现复发转移的高危因素。NLR 数值对患者预后的影响与中性粒细胞释放合成如白介素、VEGF 等与促血管生成相关调节因子与肿瘤的生长和转移相关,中性粒细胞可形成中性粒细胞细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)<sup>[14]</sup>在多种实体癌种发挥促肿瘤转移作用<sup>[15]</sup>并改变细胞局部微环境。研究表明,中性粒细胞的浸润与 NETs 形成先于远处转移灶的形成。在对乳腺癌肺转移小鼠模型的观察中发现,NET 可促进 VEGF 的生成以刺激肿瘤血管的生成,达到促进转移的目的<sup>[16]</sup>。肿瘤组织亦聚集大量中性粒细胞的聚集并促进 NETs 的释放,大量中性粒细胞的凋亡使得局部 NETs 在组织中的浓度并非一成不变<sup>[17]</sup>。直肠癌组织中呈现出肿瘤组织 NETs 浓度低的特点,也提示 NETs 浓度在肿瘤与正常组织之间存在差异,也会手术切缘的远端提供一定参考。血小板来源于骨髓成熟的巨核细胞,除对血管创伤修复起着重要作用外,与癌症密切相关。不同状态下的血小板可分泌多种细胞因子,如 ADP、血小板衍生生长因子 D 等,可诱导上皮间质转化进程、刺激血管新生<sup>[15]</sup>。此外研究表明,血小板可通过与肿瘤细胞直接接触、并下调上皮标志物 E-钙黏蛋白以激活的 NF- $\kappa$ B 信号通路并促进肿瘤细胞上皮细胞-间充质转化的发展进程<sup>[18]</sup>。故 SIRI 能在客观上反映炎症与免疫反应之间的关系,也解释了本研究中未复发组患者 SIRI 水平低于复发组。

本研究中通过 COX 回归分析可看出 LMR 与 PLR 为乳腺癌术后的主要影响因素( $P < 0.05$ ),具体为高水平 PLR 可能与不良预后,即肿瘤的复发或转移相关,而高水平 LMR 可能为乳腺癌患者保护因

素,可降低复发转移风险。淋巴细胞通过分化为 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等参与、调节机体的体液免疫和细胞免疫。外周血中淋巴细胞通过免疫识别聚集到肿瘤部位并分化为肿瘤浸润淋巴细胞对肿瘤细胞进行诱导凋亡<sup>[19]</sup>。术后患者的淋巴细胞数值收手术创伤影响会出现下降<sup>[20]</sup>,可能提示患者免疫功能,包括抗肿瘤功能的下降。单核细胞受炎症刺激会由骨髓至外周血中活动,大量的单核细胞通过趋化、募集作用分化为肿瘤相关巨噬细胞,使得细胞死亡分子的表达增多形成局部免疫抑制<sup>[21]</sup>。LMR 数值增加一定程度上反映了机体肿瘤免疫功能的提高与肿瘤负荷的减小。

本研究收集接受乳腺癌改良根治术患者预后情况,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,NLR、LMR、PLR、SIRI 为乳腺癌术后复发的主要影响因素。针对肿瘤与炎症免疫反应没有特定、有效的治疗手段,故对此类研究因进一步增加样本量并完善前瞻性研究,以挖掘系统性炎症指标在肿瘤诊断、预后评价以及治疗上的价值。

### 【参考文献】

- [1] 陈小松,沈坤炜,李宏为. 早期可手术乳腺癌的诊治现状与展望[J]. 外科理论与实践. 2022, 27(5): 385-386.
- [2] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [3] Li Y, Zhang H, Merker Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 121.
- [4] Danforth DN. The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer[J]. Cancers (Basel). 2021, 13(15):3918.
- [5] 邵峰. 细胞焦亡、炎症和肿瘤免疫[J]. 科学新闻. 2023, 25(5): 20-23.
- [6] Mitch L. Neutrophils Help Circulating Tumor Cells Metastasize[J]. Cancer Discov, 2019, 9(4): 458-459.
- [7] 谢文华,何屹,顾燕琴,等. NLR、MRI、p2PSA 及 PHI 在 PSA 介于 4~20 ng/mL 之间的前列腺癌诊断中的意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2024, 39(3): 198-202.
- [8] 万广财,孙洪帅,朱华,等. NLR 和 PLR 对接受一线含铂化疗的小细胞肺癌患者预后影响的 Meta 分析[J]. 吉林大学学报(医学版). 2021, 47(5): 1264-1272.
- [9] 万广财,孙洪帅,朱华,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与接受 EGFR-TKIs 治疗的非小细胞肺癌患者预后关系的 Meta 分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1267-1273.
- [10] Kajiohka H, Kagawa S, Ito A, et al. Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis[J]. Cancer Lett, 2021, 497: 1-13.
- [11] Ostan R, Lanzarini C, Pini E, et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet[J]. Nutrients. 2015, 7(4): 2589-2621.