

NLR、PLR、S II、MLR在甲状腺良恶性结节中的应用价值

白云峰¹ 周彦均² 祝滔键¹ 王树彬¹ 陈建立¹

(1.华北理工大学附属医院普通外科 河北唐山 063000; 2.华北理工大学研究生院 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、系统免疫炎症指数(S II)在甲状腺结节中的应用价值。方法 选取我院2016年1月至2019年12月于我院收治的180例甲状腺癌患者和146例良性结节患者作为研究对象,比较两者外周血NLR、PLR、S II、MLR的差异,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析上述四个指标及其联合检测在甲状腺恶性肿瘤中的诊断效能。结果 比较各组外周血NLR、PLR、S II、MLR水平示:甲状腺癌组NLR、PLR、S II、MLR水平均显著低于良性结节组,差异具有统计学意义($P<0.05$);通过ROC曲线发现,NLR、PLR、S II、MLR及ROC曲线下面积分别为:0.651、0.743、0.716、0.701;联合指标AUC为0.775。灵敏度分别为93.0%、85.6%、83.3%、78.3%,特异度分别为32.9%、49.3%、50.7%、50.7%。联合指标灵敏度为73.3%、特异度为65.8%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 外周血NLR、PLR、S II、MLR水平对诊断甲状腺良恶性结节具有一定诊断价值,NLR、PLR、S II、MLR联合检测的诊断效能高于单独检测。

关键词: 甲状腺癌; 中性粒细胞-淋巴细胞比值; 血小板-淋巴细胞比值; 单核细胞-淋巴细胞比值; 系统免疫炎症指数

[Abstract]Objective To explore the application value of peripheral blood neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), platelet / lymphocyte ratio (PLR), monocyte / lymphocyte ratio (MLR) and systemic immune inflammation index (S II) in thyroid nodules. **Methods** 180 patients with thyroid cancer and 146 patients with benign nodules treated in our hospital from January 2016 to December 2019 were selected as subjects to compare the differences of NLR, PLR, S II and MLR in peripheral blood between them. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic efficacy of the above four indexes and their combined detection in thyroid malignant tumors. **Results** The levels of NLR, PLR, S II and MLR in peripheral blood of each group showed that the levels of NLR, PLR, S II and MLR in thyroid carcinoma group were significantly lower than those in benign nodule group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). By ROC curve, the areas under curve of NLR, PLR, S II, MLR and ROC were 0.651, 0.743, 0.716, 0.701, respectively, and the combined index AUC was 0.775. The sensitivity was 93.0%, 85.6%, 83.3% and 78.3% respectively, and the specificity was 32.9%, 49.3%, 50.7% and 50.7%, respectively. The sensitivity and specificity of the combined index were 73.3% and 65.8%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of NLR, PLR, S II and MLR in peripheral blood have certain diagnostic value in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. The diagnostic efficacy of combined detection of NLR, PLR, S II and MLR is higher than that of single detection.

[keywords] thyroid cancer; neutrophil-lymphocyte ratio; platelet-lymphocyte ratio; monocyte-lymphocyte ratio; system immune inflammation index

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤,2020年全球癌症统计报告^[1]数据显示:2020年全球甲状腺癌的发病率在所有恶性肿瘤中排名第9位^[2]。女性发病率是男性的3倍^[3]。甲状腺癌根据病理及分化程度可分为:分化型甲状腺癌及未分化型甲状腺癌^[4],其中以甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid carcinoma, PTC)最为常见,约占甲状腺癌的85%以上。近年来,甲状腺癌发病率逐年上升。

甲状腺癌早期无明显症状及体征,绝大多数在体检中发现。目前,甲状腺癌的诊断主要依靠穿刺细胞学检查和术后病理,如何早期地发现及诊断成为了临床急需解决的问题。有相关研究显示,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)、系统性免疫炎症指数(systemic immuneinflammation index, S II)和单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)作为炎症标志物在胃癌^[5]、结直肠癌^[6]等中存在显著相关性。研究表明,NLR、PLR、S II、MLR在甲状腺癌中也具有重要临床意义,但目前相关研究较少。本文将通过回顾性分析,选取良性结节者为对照组,恶性肿瘤组为是实验组,对NLR、PLR、S II、MLR在甲状腺肿瘤中的诊断效能进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2016年1月至2019年12月就诊于华北理工大学附属医院并行手术治疗且经病理诊断的甲状腺结节患者共326例,按病理结果分为两组:A组为146例良性结节患者,B组为180例甲状腺癌患者。A组患者年龄21~77岁,平均年龄54.4岁,B组患者年龄18~77岁,

平均年龄48.3岁。

1.2 方法

患者均于术前3天内晨起空腹状态下采集外周静脉血,全自动血细胞分析仪检测得出结果,并计算NLR值($NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$)、PLR值($PLR = \text{血小板计数} / \text{淋巴细胞计数}$)、S II值($S II = \text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$)以及MLR值($MLR = \text{单核细胞基数} / \text{淋巴细胞计数}$),记录检验结果。

1.3 统计学方法

全部数据采用SPSS 26.0软件进行分析。采用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验,NLR、PLR、S II、MLR均不满足正态分布指标采用中位数和四分位数间距进行描述,两组间比较采用Mann-Whitney U检验进行统计推断。分别构建NLR、PLR、S II、MLR指标及四种指标联合的ROC曲线,计算曲线下面积(AUC),采用约登指数最大计算最佳临界值,并计算此界值的敏感度、特异度,以评估NLR、PLR、S II、MLR及四种指标联合的诊断效能。设检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组间NLR、PLR、S II、MLR水平比较

与良性结节相比,甲状腺癌组NLR水平(B组1.40(1.10~1.73) vs A组1.62(1.26~2.49), $P<0.001$)、PLR水平(B组105.13(86.27~130.55) vs A组137.75(111.81~182.69), $P<0.001$)、S II水平(B组338.14(250.24~424.11) vs A组447.69(333.97~642.91), $P<0.001$)、MLR水平(B组0.17(0.13~0.20) vs A组0.20(0.16~0.29), $P<0.001$)显著降低,差异具有统计学意义,见表1。

表1 良性结节组及甲状腺癌组 NLR、PLR、S II、MLR 水平比较

项目	良性结节组	甲状腺癌组	P
NLR	1.62 (1.26 ~ 2.49)	1.40 (1.10 ~ 1.73)	P<0.001
PLR	137.75 (111.81 ~ 182.69)	105.13 (86.27 ~ 130.55)	P<0.001
S II	447.69 (333.97 ~ 642.91)	338.14 (250.24 ~ 424.11)	P<0.001
MLR	0.20 (0.16 ~ 0.29)	0.17 (0.13 ~ 0.20)	P<0.001

2.2 外周血 NLR、PLR、S II、MLR 单个指标及四种指标联合对甲状腺结节的诊断效能

进一步通过绘制 ROC 曲线分析 NLR、PLR、S II、MLR 单个指标及四种指标联合对甲状腺结节的诊断效能。结果显示：NLR、PLR、S II、MLR 及 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为：NLR (0.651)、PLR (0.743)、S II (0.716)、MLR (0.701)；联合指标 AUC 为 0.775。NLR、PLR、S II、MLR 的 95%CI 分别为 (0.591 ~

0.711)、(0.690 ~ 0.796)、(0.661 ~ 0.772)、(0.645 ~ 0.758)；联合指标 95%CI 为 (0.725 ~ 0.825)。分析 ROC 曲线可知，当约登指数为最大值时，NLR、PLR、S II、MLR 的 cut-off 值分别为 2.168、139.992、444.795、0.203，灵敏度分别为 93.0%、85.6%、83.3%、78.3%，特异度分别为 32.9%、49.3%、50.7%、50.7%。联合指标 cut-off 值为 0.581，灵敏度为 73.3%、特异度为 65.8%，见表 2、图 1、图 2。

表2 NLR、PLR、S II、MLR 单个指标及四种指标联合诊断甲状腺癌的效能比较

项目	AUC	95%CI	约登指数	cut-off 值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
NLR	0.651	0.591 ~ 0.711	0.268	2.168	93.0	32.9
PLR	0.743	0.690 ~ 0.796	0.349	139.992	85.6	49.3
S II	0.716	0.661 ~ 0.772	0.340	444.795	83.3	50.7
MLR	0.701	0.645 ~ 0.758	0.290	0.203	78.3	50.7
联合指标	0.775	0.725 ~ 0.825	0.391	0.581	73.3	65.8

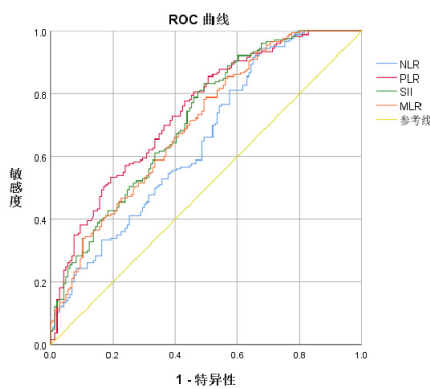


图1 外周血 NLR、PLR、S II、MLR 单独指标诊断甲状腺癌的 ROC 曲线

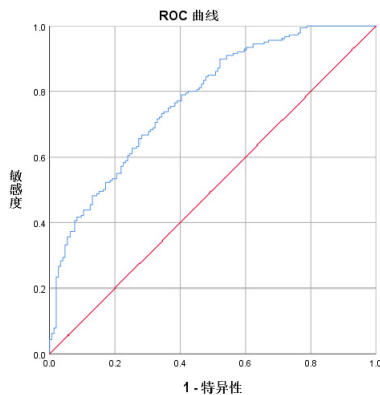


图2 外周血 NLR、PLR、S II、MLR 联合指标诊断甲状腺癌的 ROC 曲线

3 讨论

甲状腺癌主要起源于滤泡上皮细胞，女性发病多于男性。2017 年甲状腺癌世标发病率为 3.34/10 万^[7]，并且逐年增长。尽管大部分

甲状腺癌患者预后较好，但仍存在远处转移的情况，早期诊断及治疗存在局限性，这就需要新的诊断指标。

目前超声因其方便快捷及易于推广等特点已作为甲状腺结节的首选筛查方法，但其误诊率高，故而不作为主要诊断标准；细针穿刺学检查诊断甲状腺结节方面，准确率高，但其缺点为有创操作，穿刺准确率低等。因此发现更为快捷方便且诊断正确率高的检查方法是目前急需解决的问题。慢性炎症与恶性肿瘤互相影响，互相调控。甲状腺癌细胞可以通过募集中性粒细胞来提高其存活几率，而甲状腺癌细胞促进了中性粒细胞的炎症活性及促肿瘤因子的表达，促进了甲状腺癌的发生发展^[8]。甲状腺癌相关炎症是诊断程序和新治疗策略的重要目标。有相关研究表明，炎症细胞可以通过改变肿瘤微环境，进而影响肿瘤的发生发展^[8-9]。炎症指标已和肿瘤发生发展密切联系，成为近些年来临床诊断领域的热点之一，而 NLR、PLR、S II、MLR 等在肿瘤中作用越来越受到关注，并且已在鼻咽癌^[10]和宫颈癌^[11]等多种肿瘤中被证实存在相关性，同时，在甲状腺癌中，高水平的 NLR、PLR 被证实存在显著相关性^[12-18]。

研究表明，炎症可以作为加速肿瘤发生发展的病理生理基础^[19]。NLR、PLR、S II、MLR 在肿瘤诊断及预测等方面具有重要价值。林琳^[20]等人通过 ROC 曲线分析发现，NLR、MLR、S II 单独诊断甲状腺髓样癌患者的 ROC 曲线下面积分别为 0.620、0.681、0.634，三者联合检测 ROC 曲线下面积为 0.726，联合检测指标的灵敏度及特异度分别为 64%和 75%。这提示 NLR、MLR、S II 指标对于甲状腺髓样癌的诊断具有一定指导意义。潘志鹏^[21]等人发现胃癌组患者外周血 MLR 中位值高于对照组。MLR、NLR、CEA 及三者联合的 ROC 曲线下面积分别为 0.668、0.529、0.834、0.852，灵敏度分别为 50.5%、23.2%、72.7%、56.6%，特异度分别为 84.2%、95.0%、77.2%、98.0%。外周血 MLR、NLR 有助于鉴别健康者与胃恶性肿瘤，MLR、NLR 以及血清 CEA 联合检测可提高对胃癌的诊断效能。除此之外，NLR、PLR、S II、MLR 对于疾病的分期预测及预后也具有临床意义。颜波^[22]等人发现 Gensini 积分三分位数值高分位组 STEMI 患者 NLR 水平明显高于低分位组和中分位组，NLR 与 Gensini 积分呈正相关，且

是患者术后1年内发生主要不良心脑血管事件(MACCE)的独立危险因素;ROC曲线分析,NLR预测MACCE的曲线下面积为0.649(95%CI:0.532~0.766),敏感度为77.8%,特异度为57.9%。表明外周血NLR水平辅助预测PCI术后发生MACCE的价值较高。NLR、MLR、PLR在胃癌术后复发转移预测中也具有一定应用价值^[23]。

本研究结果显示,NLR、PLR、SII、MLR在鉴别甲状腺良恶性结节方面意义较为显著,且NLR、PLR、SII、MLR水平在甲状腺癌组中显著低于良性结节组($P<0.05$)差异具有统计学意义,这可能有助于鉴别甲状腺良性结节和甲状腺癌。PLR炎症指标ROC曲线下面积为0.743,大于其他单独指标,其灵敏度及特异度分别为85.6%、49.3%。NLR、PLR、SII、MLR联合指标检测ROC曲线下面积为0.775,诊断效能大于NLR、PLR、SII、MLR单独检测。有研究表明,NLR对于肿瘤大小及预后具有诊断价值。本研究发现,肿瘤组NLR水平低于良性结节组,有助于鉴别良恶性结节。PLR、SII、MLR在肿瘤诊断及预后方面同样具有重要预测作用^[24-26]。本研究表明,PLR、SII、MLR水平差异均具有统计学意义($P<0.05$)。NLR、PLR、SII、MLR水平主要通过血细胞相关分析计算并验证,具有方便快捷且无创伤性的优点,未来可能会成为诊断肿瘤及验证预后的指标。

综上所述,炎症指标NLR、PLR、SII、MLR在诊断甲状腺良恶性结节方面可能具有一定的临床价值,联合指标诊断效能高于单独指标诊断效能。然而,本研究选取样本量较小,在选取中可能存在偏倚,同时对于NLR、PLR、SII、MLR在肿瘤预后等方面是否具有相关性需要进一步探索和验证。

参考文献

- [1]王宁,刘硕,杨雷,等.2018全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(01):87-97.
- [2]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3]刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020全球癌症统计报告解读[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(02):1-14.
- [4]Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F, et al. Altered Epigenetic Mechanisms in Thyroid Cancer Subtypes[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(1): 41-56.
- [5]Fang T, Wang Y, Yin X, et al. Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer[J]. Journal of Immunology Research, 2020, 2020(5): 1-9.
- [6]Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammatory index for predicting prognosis of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34): 6261-6272.
- [7]Zhai M, Zhang D, Long J, et al. The global burden of thyroid cancer and its attributable risk factor in 195 countries and territories: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Cancer Med, 2021, 10(13): 4542-4554.
- [8]Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4413.
- [9]Birbrair A. Tumor microenvironment hematopoietic cells-part A[M]. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020: 1-20.
- [10]LIN Z, Zhang X, Luo Y, et al. The value of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (Hb/RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for the diagnosis of nasopharyngeal cancer[J]. Medicine, 2021, 100(28): e26537.
- [11]Prabawa IPY, Bhargah A, Liwang F, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(3): 863-868.
- [12]Ceylan Y, Kumanlioglu K, ORAL A, et al. The Correlation of Clinicopathological Findings and Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. Mol Imaging Radionucl Ther, 2019, 28(1): 15-20.
- [13]Chen W, WEI T, LI Z, et al. Association of the Preoperative Inflammation-Based Scores with TNM Stage and Recurrence in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective, Multicenter Analysis[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 1809-1818.
- [14]林帅,高砚春.术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值对甲状腺癌预后的影响[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(11):1017-1020.
- [15]Feng J, Wang Y, Shan G, et al. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer: A meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(20): e19686.
- [16]赵跃,黄景昊,孙甲甲,等.术前NLR、PLR、SII与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系[J].中华全科医学,2019,17(5):716-719.
- [17]Jiang K, Lei J, Li C, et al. Comparison of the prognostic values of selected inflammation based scores in patients with medullary thyroid carcinoma: A pilot study[J]. J Surg Oncol, 2017, 116(3): 281-287.
- [18]Ari A, Gunver F. Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in patients with thyroiditis and papillary tumors[J]. J Int Med Res, 2019, 47(5): 2077-2083.
- [19]Brugarolas J, Rajaram S, Christie A, et al. The Evolution of Angiogenic and Inflamed Tumors: The Renal Cancer Paradigm[J]. Cancer Cell, 2020, 38(6): 771-773.
- [20]林琳,李娜,吴丽娜,等.外周血NLR、MLR、SII在甲状腺髓样癌中的应用价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(10):1753-1757.
- [21]潘志鹏,张黎,王安琪,等.全血MLR、NLR及血清癌胚抗原在胃癌诊断中的价值[J].安徽医科大学学报,2021,56(11):1807-1810.
- [22]颜波,滕圣敏,牛家林,马正金,徐强.中性粒细胞与淋巴细胞比值评估老年急性ST段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变程度及预后[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(04):385-388.
- [23]张静,单单单,尹红梅,等.NLR、MLR、PLR水平对胃癌术后短期复发及转移的预测价值[J].实用癌症杂志,2022,37(03):396-398+403.
- [24]房忠卫,周宪伟,曹志强,宋艳芳,任更朴.外周血NLR、PLR、SII在甲状腺结节中的诊断价值[J].山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报,2021,42(09):675-679.
- [25]赵爽,王彬潘,阳莎,等.外周血炎症相关指标联合癌胚抗原对结肠直肠癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2022,43(05):513-518.
- [26]高娟,范红星,吴博,等.术前系统免疫炎症指数对远端胆管癌患者术后预后的评估价值[J].中国普通外科杂志,2022,31(02):217-224.

作者简介:白云峰,男,汉族,1996年02月,河北承德,本科生,研究方向:普通外科学。