

• 临床经验与技术交流 •

术前 NLR 联合 SII 在鉴别甲状腺良、恶性结节中的价值评估*

刘芮吟, 张睿, 吴梦鸽, 孟艳飞, 吴华杰, 费继敏[△]

650118 昆明, 昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院 头颈外二科(刘芮吟、吴梦鸽、孟艳飞、吴华杰、费继敏), 头颈外一科(张睿)

[摘要] 目的: 探讨中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)联合系统性炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)在鉴别甲状腺良、恶性结节中的价值及其与甲状腺结节患者的临床病理特征的关联, 为临床诊治提供参考。方法: 回顾性收集 2018 年 5 月至 2018 年 7 月云南省肿瘤医院头颈外科收治的 323 例甲状腺结节患者的临床病理资料及 259 例健康体检者的临床体检资料, 按照纳入与排除标准, 同时为避免样本量差异对研究结果造成干扰, 最后选取了 122 例甲状腺乳头状癌患者(恶性组)、122 例结节性甲状腺肿患者(良性组)、122 例健康体检结果正常者(正常组)纳入此次研究。进行各组间比较, 并以良、恶性组间比较绘制 ROC 曲线计算术前 NLR + SII 鉴别诊断最佳截断值, 分析不同 NLR + SII 组别与甲状腺结节临床病理特征的关系。结果: 良性组与恶性组间的年龄、白细胞、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞计数绝对值、NLR、SII、血小板-淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞-单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、甲状腺球蛋白、甲状腺球蛋白抗体、原发肿瘤大小、是否靠近甲状腺被膜的差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$), NLR + SII ROC 曲线面积为 0.792 [95% CI (0.736 - 0.848)], NLR + SII 鉴别诊断良恶性结节最佳截断值为 0.375, 其灵敏度为 89.34%, 特异度为 58.20%, 阳性预测值 68.10%, 阴性预测值 84.50%, 阳性似然比 2.14, 阴性似然比 0.18。术前高 NLR + SII 组与术前低 NLR + SII 组之间良恶性患者比例、年龄、肿瘤大小、是否靠近甲状腺被膜及甲状腺球蛋白抗体的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论: 术前高 NLR + SII 对于甲状腺结节有一定的鉴别诊断价值, 同时可辅助临床医生早期及时对甲状腺结节患者及健康人群进行相对准确的风险评估及制定个体化的随访方案, 实现疾病的早诊早治。

[关键词] 中性粒细胞-淋巴细胞比值; 系统性炎症指数; 甲状腺乳头状癌; 结节性甲状腺肿

[中图分类号] R736.1; R730.43 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.10.010

引文格式: Liu RY, Zhang R, Wu MG, *et al.* Assessment of preoperative NLR combined with SII in differentiating benign and malignant thyroid nodules[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(10):877-884. [刘芮吟, 张睿, 吴梦鸽, 等. 术前 NLR 联合 SII 在鉴别甲状腺良、恶性结节中的价值评估[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(10):877-884.]

Assessment of Preoperative NLR Combined with SII in Differentiating Benign and Malignant Thyroid Nodules

Liu Ruiyin, Zhang Rui, Wu Mengge, Meng Yanfei, Wu Huajie, Fei Jimin

Second Department of Head and Neck Surgery, Yunnan Cancer Hospital & The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Yunnan Cancer Center, Kunming 650118, Yunnan, China (Liu Ruiyin, Wu Mengge, Meng Yanfei, Wu Huajie, Fei Jimin); First Department of Head and Neck Surgery, Yunnan Cancer Hospital & The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Yunnan Cancer Center, Kunming 650118, Yunnan, China (Zhang Rui)

Corresponding author: Fei Jimin, E-mail: jiminfei2015@163.com

This study was supported by grants from Health and Family Planning Commission of Yunnan Province (NO. D-201659).

[收稿日期] 2020-02-17 **[修回日期]** 2020-09-10

[基金项目] * 云南省卫计委高层次卫生技术人才培养项目(编号: D-201659)

[通讯作者] [△] 费继敏, E-mail: jiminfei2015@163.com

[Abstract] **Objective:** The present study was designed to explore the significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) combined with systemic immune-inflammation index

(SII) in differentiating benign and malignant thyroid nodules and its association with clinicopathological features of patients with thyroid nodules, so as to provide experience for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** Clinicopathological data of 323 patients with thyroid nodules treated in the Department of Head and Neck Surgery in Yunnan Cancer Hospital from May 2018 to July 2018 and physical examination data of 259 healthy subjects were collected retrospectively according to inclusion and exclusion criteria. In order to avoid inaccurate results caused by the difference in sample size, 122 patients with thyroid papillary carcinoma (the malignant group), 122 patients with nodular goiter (the benign group) and 122 patients with normal physical examination results (the normal group) were included in this study. Differences among groups were compared. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to calculate the optimal cutoff value of preoperative NLR + SII for differential diagnosis. Moreover, the relationship between clinicopathological features of patients with thyroid nodules in different NLR + SII groups was analyzed. **Results:** There were significant differences between the benign group and malignant group in age, white blood cells, lymphocytes, monocytes and neutrophils, NLR, SII, platelet-to-neutrophil ratio (PLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), thyroglobulin (Tg), thyroglobulin antibodies (TG-Ab), primary tumor size and the distance from nodule to thyroid capsule ($P < 0.05$). The area under the curve of NLR + SII was 0.792 (95% CI: 0.736 - 0.848). The optimal cutoff value of NLR + SII for the differential diagnosis of benign and malignant nodules was 0.375, with sensitivity of 89.34%, specificity of 58.20%, positive predictive value of 68.1%, negative predictive value of 84.5%, positive likelihood ratio of 2.14 and negative likelihood ratio of 0.18. Additionally, the benign/malignant ratio, age, size of primary cancer, the distance from nodule to thyroid capsule and Tg-Ab were significantly different between the high preoperative NLR + SII group and the low preoperative NLR + SII group ($P < 0.05$). **Conclusion:** High preoperative NLR + SII exerts a certain value in the differential diagnosis for patients with thyroid nodules. In addition, it can also assist to timely and early establish a relatively accurate risk assessment and an individualized follow-up plan for patients with thyroid nodules and healthy people, thereby achieving early diagnosis and treatment of the disease.

[**Key words**] NLR; Systemic immune-inflammation index; Papillary thyroid carcinoma; Nodular goiter

甲状腺癌作为人体最常见的内分泌系统实体恶性肿瘤,近年来在全球范围内的发病率呈逐年攀升态势^[1-2]。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)在甲状腺癌中最为常见,其恶性程度较低、病程发展缓慢、预后相对较好,但早期易发生淋巴结转移,尤以中央区淋巴结转移常见^[3]。随着分子生物标记物的不断发展完善,炎性微环境在肿瘤发生、发展中的影响得到医学界普遍共识,许多研究表明中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、系统性免疫性炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)和血小板-淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)^[4-11]等炎症反应指标是影响多种恶性肿瘤的独立预后因素,并且NLR还可作为实体恶性肿瘤的辅助鉴别手段^[12-13],在甲状腺肿瘤鉴别中有一定优势。SII计算方式的特殊性使其更为科学和稳定,有较好的研究前景,但其对肿瘤良恶性的鉴别作用却鲜有提及。本研究通过探讨NLR联合SII在甲状腺结节中的诊断价值及其与病理特征的关联性,旨在将简单易得的炎症指标科学地应用于临床实践,为甲状腺结节良、恶性鉴别诊断及风险评估提供一定的价值参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2018年5月至2018年7月就诊于云南省肿瘤医院头颈外科的甲状腺结节患者的临床病理资料及健康体检的临床体检资料。恶性组纳入标准:1)术后病理诊断明确证实为PTC;2)就诊前未行甲状腺手术、放化疗等相关治疗;3)病史记录完整,检查结果完善;4)无合并其它恶性肿瘤的病史。良性组纳入标准:1)术后病理诊断明确证实是结节性甲状腺肿;2)就诊前未行甲状腺手术、放化疗等相关治疗;3)病史记录完整,检查结果完善;4)未合并其它恶性肿瘤病史。正常组纳入标准:1)体检前无甲状腺疾病病史;2)未合并其它恶性肿瘤病史;3)检查结果完善。排除标准:1)采血前有感染、输血史、心肌梗死、高血压、糖尿病、血液系统疾病等可造成血常规异常者;2)近期使用抗凝药物、激素类、白介素等药物影响血常规结果者。所收集的临床资料均已通过了云南省肿瘤医院伦理委员会的医学伦理审查,已获得所有研究对象的知情同意。

1.2 方法

详细记录患者的年龄、性别、肿瘤位置及其与甲状腺被膜是否靠近、肿瘤大小等临床病理参数,收集所有甲状腺结节患者手术前1周内及我院健康体检正常人的血常规报告单,包括白细胞计数、中性粒细

胞计数、淋巴细胞计数和单核细胞计数绝对值等,并计算得出 NLR (NLR = 中性粒细胞计数绝对值/淋巴细胞计数绝对值)、SII (SII = 血小板计数绝对值 × 中性粒细胞计数绝对值/淋巴细胞计数绝对值)、PLR (PLR = 血小板计数绝对值/淋巴细胞计数绝对值)和淋巴细胞-单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) (LMR = 淋巴细胞计数绝对值/单核细胞计数绝对值)。利用 SPSS 22.0 构建基于两个临床指标 NLR 和 SII 的 Logistic 回归模型,并计算两指标联合预测概率,以预测概率画受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线,并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 并得出判别甲状腺结节良恶性的最佳 cut-off 值 (约登指数最大时)。利用 cut-off 值将良、恶性甲状腺结节患者分为两组,将其与甲状腺结节临床病理指标进行统计学分析。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS 22.0 软件进行分析。符合正态定量指标通过 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间差异通过 *t* 检验进行统计推断,非正态定量指标通过 Kruskal-Wallis 秩和检验,定性资料通过频数统计描述,组间差异通过卡方检验或 Fisher 推断。通过 ROC 曲线计算预测 NLR + SII 鉴别甲状腺良、恶结节的最佳截断值。设检验水准为 $\alpha = 0.05$, 双侧。

表 1 正常组与恶性组患者外周血指标差异性分析

Table 1. Differences in Peripheral Blood Indicators between the Normal Group and the Malignant Group

| Variable | Normal group (n = 122) | Malignant group (n = 122) | Statistics | P |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|------------|---------------------|
| Gender (male/female) | 61/61 | 25/97 | 23.272 | <0.001 ^a |
| Age (year) | 42.98 ± 15.00 | 44.30 ± 9.34 | 0.825 | 0.410 ^b |
| White blood cell (10 ⁹ /L) | 5.70 (6.56 - 5.03) | 6.68 (7.75 - 5.43) | -4.585 | <0.001 ^c |
| Lymphocyte (10 ⁹ /L) | 2.63 ± 0.58 | 1.88 ± 0.55 | -10.318 | <0.001 ^b |
| Monocyte (10 ⁹ /L) | 0.33 ± 0.10 | 0.33 ± 0.14 | 0.005 | 0.996 ^b |
| Neutrophil (10 ⁹ /L) | 2.62 (3.07 - 2.27) | 4.20 (5.15 - 3.39) | -10.959 | <0.001 ^c |
| Red blood cell (10 ¹² /L) | 4.99 ± 0.49 | 5.03 ± 0.56 | 0.551 | 0.582 ^b |
| Blood platelet (10 ⁹ /L) | 230.23 ± 53.47 | 261.68 ± 73.26 | 11.753 | <0.001 ^b |
| SII | 230.48 (280.38 - 191.35) | 548.71 (751.81 - 426.36) | -13.103 | <0.001 ^c |
| NLR | 1.05 (1.13 - 0.91) | 2.18 (2.70 - 1.89) | -13.306 | <0.001 ^c |
| PLR | 84.66 (112.23 - 73.03) | 133.54 (170.81 - 108.40) | -9.331 | <0.001 ^c |
| LMR | 8.33 (9.83 - 6.85) | 5.88 (7.42 - 4.50) | -7.326 | <0.001 ^c |
| TSH (mIU/L) | 2.82 (3.94 - 1.79) | 2.90 (4.30 - 1.70) | -0.653 | 0.514 ^c |
| Tg (ng/mL) | 10.49 (16.74 - 6.28) | 12.18 (30.14 - 2.56) | -0.104 | 0.917 ^c |
| Tg-Ab (IU/mL) | 10.00 (10.00 - 10.00) | 17.49 (58.78 - 14.07) | -10.150 | <0.001 ^c |
| TPO-Ab (IU/mL) | 2.00 (2.00 - 2.00) | 14.72 (27.69 - 10.89) | -13.017 | <0.001 ^c |
| FT3 (pmol/L) | 5.66 (6.06 - 5.41) | 5.04 (5.34 - 4.73) | -8.952 | <0.001 ^c |
| FT4 (pmol/L) | 15.27 (16.67 - 14.17) | 15.32 (16.60 - 13.95) | -0.065 | 0.948 ^c |

2 结果

2.1 入组患者资料

本研究共收集到 323 例甲状腺结节患者及 259 例健康体检者的临床资料。由于既往未检索到有关 NLR 联合 SII 诊断分析文献,为达严谨,初期收集了各 69 例良、恶性结节患者临床资料进行预实验,得 AUC1 = 0.69, 设 AUC0 = 0.50, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$, $R = 1$ 。利用 PASS 11 软件计算得到至少需要纳入 45 例病例及对照。按照纳入与排除标准,同时为避免样本量差异对研究结果造成干扰,最后有 122 例 PTC 患者 (恶性组)、122 例结节性甲状腺肿患者 (良性组)、122 例健康体检结果正常者 (正常组) 纳入此次研究。

2.2 正常组与恶性组外周血相关指标比较

正常组与恶性组,在性别、白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞计数绝对值、血小板、NLR、SII、PLR、LMR、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibodies, Tg-Ab)、甲状腺过氧化物酶抗体 (antithyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 指标的差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$),而在年龄、单核细胞、红细胞计数绝对值、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg)、游离甲状腺激素 (free thyroxine, FT4) 指标的差异均不具有统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

^a Chi-square test; ^b Student's *t* test; ^c Rank sum test.

SII: Systemic immune-inflammation index; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: Platelet-to-neutrophil ratio; LMR: Lymphocyte-to-monocyte ratio; TSH: Thyroid stimulating hormone; Tg: Thyroglobulin; Tg-Ab: Thyroglobulin antibodies; TPO-Ab: Thyroid peroxidase antibodies; FT3: Free triiodothyronine; FT4: Free thyroxine.

SII = absolute platelet count × absolute neutrophil count/absolute lymphocyte count; NLR = absolute neutrophil count/absolute lymphocyte count; PLR = absolute platelet count/absolute neutrophil count; LMR = absolute lymphocyte count/absolute monocyte count.

2.3 良恶性结节分组与临床病理指标比较:

良性组与恶性组在年龄、白细胞、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞计数绝对值、NLR、SII、PLR、LMR、Tg、Tg-Ab、原发肿瘤大小及靠近甲状腺被膜差

异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),在性别、红细胞、血小板计数绝对值、TSH、TPO-Ab、FT3、FT4、肿瘤位置方面的差异均不具有统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 2)。

表 2 甲状腺良、恶性组患者临床病理特征差异性分析

Table 2. Clinicopathological Features in Patients with Benign and Malignant Thyroid Disease

| Variable | Benign group (n = 122) | Malignant group (n = 122) | Statistics | P |
|--|--------------------------|---------------------------|------------|---------------------|
| Age (year) | 49.66 ± 10.76 | 44.30 ± 9.34 | 4.156 | <0.001 ^b |
| Gender (male/female) | 23/99 | 25/97 | 0.104 | 0.747 ^a |
| Size of primary cancer (cm) | | | 59.159 | <0.001 ^a |
| < = 1 | 34 | 94 | | |
| > 1 | 88 | 28 | | |
| Pole | | | 0.675 | 0.714 ^a |
| Upside | 39 | 43 | | |
| Middle | 38 | 40 | | |
| Lower | 45 | 39 | | |
| Nodule close to the thyroid capsule (yes/no) | 5/117 | 21/101 | 11.020 | 0.001 ^a |
| White blood cell (10 ⁹ /L) | 6.00 (3.01 - 5.16) | 6.68 (7.75 - 5.43) | -2.975 | 0.003 ^c |
| Lymphocyte (10 ⁹ /L) | 2.13 ± 0.53 | 1.88 ± 0.55 | 3.644 | <0.001 ^b |
| Monocyte (10 ⁹ /L) | 0.28 ± 0.11 | 0.33 ± 0.14 | -3.172 | 0.002 ^b |
| Neutrophil (10 ⁹ /L) | 3.36 (4.26 - 2.80) | 4.20 (5.15 - 3.39) | -5.097 | <0.001 ^c |
| Red blood cell (10 ¹² /L) | 4.93 ± 0.45 | 5.03 ± 0.56 | -1.542 | 0.124 ^b |
| Blood platelet (10 ⁹ /L) | 247.23 ± 66.30 | 248.57 ± 72.95 | -0.150 | 0.881 ^b |
| SII | 391.30 (515.99 - 288.38) | 548.71 (751.81 - 426.36) | -6.603 | <0.001 ^c |
| NLR | 1.63 (2.03 - 1.38) | 2.18 (2.70 - 1.89) | -7.757 | <0.001 ^c |
| PLR | 119.07 (146.37 - 92.99) | 133.54 (170.81 - 108.40) | -3.537 | <0.001 ^c |
| LMR | 7.90 (9.73 - 5.90) | 5.88 (7.42 - 4.50) | -5.749 | <0.001 ^c |
| TSH (mIU/L) | 2.52 (3.71 - 1.41) | 2.90 (4.30 - 1.70) | -1.745 | 0.081 ^c |
| Tg (ng/mL) | 19.97 (43.94 - 7.76) | 12.18 (30.14 - 2.56) | -2.571 | 0.010 ^c |
| Tg-Ab (IU/mL) | 13.62 (18.28 - 10.31) | 17.49 (58.78 - 14.07) | -5.294 | <0.001 ^c |
| TPO-Ab (IU/mL) | 14.23 (20.72 - 10.89) | 14.72 (27.69 - 10.89) | -1.090 | 0.276 ^c |
| FT3 (pmol/L) | 5.09 (5.40 - 4.68) | 5.04 (5.34 - 4.73) | -0.335 | 0.738 ^c |
| FT4 (pmol/L) | 15.62 (16.85 - 14.63) | 15.32 (16.60 - 13.95) | -1.280 | 0.201 ^c |

^a Chi-square test; ^b Student's *t* test; ^c Rank sum test.

Abbreviations as indicated in Table 1.

2.4 NLR + SII 对鉴别甲状腺良恶性效果的临床价值分析

利用 SPSS 构建基于两个临床指标 NLR 和 SII

的 Logistic 回归模型,计算两指标联合预测概率,发现 NLR 联合 SII 预测曲线的 β 值为 -3.965, SE 值为 0.632, EXP(β) 值为 0.019, $P < 0.001$ 。分别绘制

NLR、SII、PLR、LMR、NLR + SII 鉴别诊断甲状腺良恶性结节的 ROC 曲线(图 1),从图中可以得到本研究中 NLR + SII 曲线下面积 > NLR 曲线下面积 > SII 曲线下面积 > PLR 曲线下面积 > LMR 曲线下面积。NLR + SII ROC 曲线下面积为 0.792, [95% CI (0.

736, 0.848)] (表 3), 计算得 NLR + SII 鉴别诊断良恶性结节最佳截断值为 0.375, 其灵敏度为 89.34%, 特异度为 58.20%, 阳性预测值 68.1%, 阴性预测值 84.5%, 阳性似然比 2.14, 阴性似然比 0.18 (表 4)。

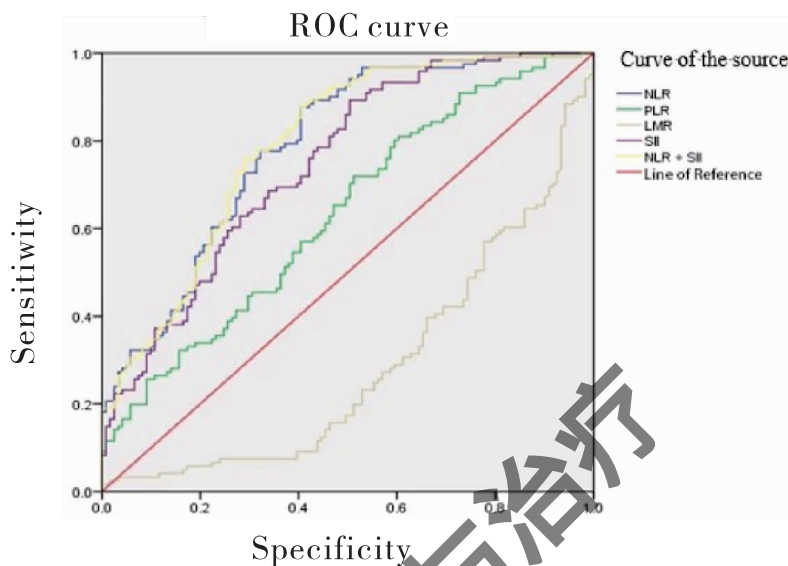


图 1 NLR、SII、PLR、LMR、NLR + SII 诊断甲状腺良、恶性结节的 ROC 曲线

Figure 1. ROC Curve Showing NLR, SII, PLR, LMR and NLR + SII for the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules

ROC: Receiver operating characteristic; other abbreviations as indicated in Table 1.

表 3 NLR、SII、PLR、LMR、NLR + SII 诊断曲线 AUC 值

Table 3. AUC Values of NLR, SII, PLR, LMR and NLR + SII

| Variable | AUC | 95% CI | P | Standard error |
|-----------|-------|---------------|--------|----------------|
| NLR | 0.787 | 0.730 – 0.843 | <0.001 | 0.029 |
| SII | 0.748 | 0.687 – 0.808 | <0.001 | 0.031 |
| PLR | 0.633 | 0.564 – 0.703 | <0.001 | 0.035 |
| LMR | 0.286 | 0.221 – 0.351 | <0.001 | 0.033 |
| NLR + SII | 0.792 | 0.736 – 0.848 | <0.001 | 0.029 |

AUC: Area under the curve; other abbreviations as indicated in Table 1.

表 4 不同 NLR + SII cut-off 值鉴别诊断甲状腺结节的效度

Table 4. Validity of Different NLR + SII Cut-off Values in the Differential Diagnosis of Thyroid Nodules

| Cut-off value | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Youden index | + PV (%) | - PV (%) | + LR | - LR |
|---|-----------------|-----------------|--------------|----------|----------|------|------|
| Cut-off value when the Youden index was maximum (0.375) | 89.34 | 58.20 | 0.475 | 68.1 | 84.5 | 2.14 | 0.18 |
| Cut-off value when the sensitivity was 90% (0.363) | 90 | 56.56 | 0.467 | 67.5 | 85.2 | 2.08 | 0.17 |
| Cut-off value when the specificity was 90% (0.713) | 34.43 | 90 | 0.246 | 77.8 | 57.9 | 3.50 | 0.73 |

+ PV: Positive predictive value; - PV: Negative predictive value; + LR: Positive likelihood ratio; - LR: Negative likelihood ratio; other abbreviations as indicated in Table 1.

2.5 不同 NLR + SII 分组与甲状腺结节患者的临床病理特征关系

将 244 例甲状腺结节患者通过最佳 NLR 截断值分为术前高 NLR + SII 组 (NLR + SII > 0.375) 和术前低 NLR + SII 组 (NLR ≤ 0.375)。术前高 NLR + SII 组与术前低 NLR + SII 组之间良性率 (或恶性率)、年龄分组、肿瘤大小分组、是否与甲状腺被膜

靠近及 Tg-Ab 的差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 而与性别、肿瘤位置、是否合并桥本氏甲状腺炎、TPO-Ab 之间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05) (表 5)。术前高 NLR + SII 组患者的恶性组患者、肿瘤大小在小于 2 cm 区间内占比较多, TG-Ab 值明显更高, 年龄偏小。

表 5 NLR + SII 分组与甲状腺结节患者病理特征差异性分析

Table 5. Pathological Characteristics of Patients with Thyroid Nodules in Different Groups

| Variable | Low NLR + SII group (n = 84) | High NLR + SII group (n = 160) | Statistics | P |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------------|
| Severity (benign/malignant) | 71/13 | 51/109 | 61.073 | <0.001 ^a |
| Gender (male/female) | 14/70 | 34/126 | 0.732 | 0.392 ^a |
| Age (year) | | | 5.753 | 0.016 ^a |
| <55 | 60 | 135 | | |
| ≥55 | 24 | 25 | | |
| Size of primary cancer (cm) | | | 26.530 | <0.001 ^a |
| <1 | 27 | 98 | | |
| 1 - <2 | 11 | 26 | | |
| ≥2 | 46 | 36 | | |
| Pole | | | 0.426 | 0.808 ^a |
| Upside | 28 | 54 | | |
| Middle | 25 | 53 | | |
| Lower | 31 | 53 | | |
| Nodule close to the thyroid capsule (yes/no) | 4/80 | 22/138 | 4.674 | 0.031 ^a |
| With Hashimoto thyroiditis (yes/no) | 1/83 | 10/150 | - | 0.103 ^c |
| Tg-Ab (IU/ml) | 30.57 | 112.74 | -3.651 | <0.001 ^d |
| TPO-Ab (IU/ml) | 31.50 | 47.08 | -1.129 | 0.259 ^d |

^a Chi-square test; ^b Student's *t* test; ^c Fisher's exact test; ^d Rank sum test.

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨论

甲状腺癌是全球最常见的实体内分泌恶性肿瘤,以乳头状癌的病理亚型较为多见。有研究表明,部分结节性甲状腺肿具有向甲状腺癌发展的恶性潜能^[14],但因其早期发展隐匿并且疾病的相关检查存在局限,患者常常在早期未能及时得到针对治疗,从而增加了后期淋巴结远处转移风险。为早期及时对结节性甲状腺肿患者进行相对准确的风险评估及制定个体化的随访方案,实现疾病的早诊早治,本文就 NLR 联合 SII 指标在甲状腺结节中的良恶性鉴别效果及与其临床病理特征关系进行探讨。

3.1 外周血指标在各组间的差异

肿瘤炎性反应微环境的组成成分与肿瘤细胞之间存在相互刺激作用,在基因层面上(内途径),不同种类的致癌基因的激活干扰了细胞周期的正常调节,进一步激活了 DNA 损伤反应,导致炎性相关程序的表达,指导炎性环境的构建,反过来这样持续的炎性环境又增加了 DNA 双链断裂和基因组不稳定;在细胞层面上(外途径),一方面肿瘤细胞通过自身分泌产生大量蛋白水解酶和生长因子影响细胞外基质组成,或通过旁分泌产生细胞因子促进血管新生,促进炎性反应进程,一方面肿瘤炎性反应微环境内的炎性代谢环境可以协助肿瘤细胞增殖、迁移、黏

附^[15-16]。如此这般,肿瘤细胞在慢性炎症反应过程中长期受到激惹,陷入恶性死循环。肿瘤炎性微环境伴随肿瘤发生发展的各个阶段,外周血指标常能直观监测机体的免疫功能状态。

本研究中,恶性组与良性组及正常组的外周血指标相比,恶性组 NLR、PLR、SII 均值显著高于良性组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$),与正常组的对比差异更佐证了此结果。这与既往研究^[13]结果一致。究其原因,主要归结于中性粒细胞、血小板的升高和淋巴细胞的减低。中性粒细胞在白细胞中占比最高,是应对内外部刺激,免疫系统打响的第一枪。在肿瘤发展过程中,中性粒细胞表现出既促肿瘤又抗肿瘤的特性,其在宿主炎症进程中扮演何种角色,主要取决于炎性微环境中细胞因子的刺激作用的强弱及持续时间。众所周知,在肿瘤发展转移阶段,中性粒细胞分泌大量的可溶性促炎因子,增加肿瘤细胞的黏附和转移可能^[17]。血小板与肿瘤细胞之间的关系,同样存在这样的交互性^[18],在肿瘤炎性反应滋生的“温床”下,肿瘤细胞对血管内皮的损伤作用,使得血小板得以迅速增殖,但同时血小板与肿瘤细胞形成癌栓定植,加速了肿瘤细胞的对机体的进一步侵袭。淋巴细胞是白细胞中体积最小的细胞,由淋巴器官产生,是参与机体免疫应答功能的重要细胞成分,恶性肿瘤的长期炎性刺激将造成亚群减少失衡,进而引起机体免疫功能紊乱,淋巴细胞减低,导致肿瘤细胞免疫逃逸可能性增加。

3.2 NLR 联合 SII 的在良恶性鉴别中的诊断价值及截断值

单因素分析发现,本研究正常组与恶性组、良性组与恶性组间的 NLR、SII、PLR、LMR 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。根据 ROC 曲线下面积比较结果,NLR 诊断效能 $>$ SII 诊断效能 $>$ PLR 诊断效能 $>$ LMR 诊断效能,笔者认为 NLR 在良恶性肿瘤鉴别作用方面具备一定开发潜力,值得研究者进一步对其内在机理进行深入探索。与其他指标相比,SII 的公式原理较为特殊,更具有稳定性,在减少测量误差方面独具优势。本文创新性地联合 SII 指标进行检测,以期达到更稳定的理想检测状态,及“1 + 1 $>$ 1”的检测效能。研究结果显示,NLR 联合 SII 指标检测 ROC 曲线下面积达 0.792 (95% CI 0.736 ~ 0.848, $P < 0.001$)。NLR 联合 SII 指标诊断效能明显优于单项指标。针对目前无特异性诊断甲状腺癌指标的困局,炎性肿瘤标志物的异军突起无疑为新的辅助鉴别手段的开发打开了新的

大门,当彩超、细针穿刺细胞学检查(fine needle aspiration, FNA)等检测手段无法对甲状腺结节性质做出预判时,联合炎性指标辅助检测未尝不是一个具有可行性的好办法。本研究中 NLR 联合 SII 鉴别甲状腺良恶性结节的最佳截断值 0.375,可以达到较高灵敏度(89.34%)和阴性预测值(84.5%)的同时特异度并无明显下降,在临床筛查中或避免漏诊患者。

3.3 NLR + SII 高低与甲状腺结节患者临床病理特征的关联

随医疗卫生规范的全面推进,过度诊疗是目前亟待解决的医患难题。甲状腺结节的诊疗体系主要由甲状腺癌影像定位-细胞病理-分子靶标构成^[19]。但就大多数患者而言,基因检测价格昂贵,并不普及,所以针对那些彩超难以明确,地域局限无法实施开展 FNA 的患者,医疗工作者应在早期及时进行良、恶性结节甄别,提高疾病诊断效率,有效减轻患者痛苦及经济负担。故 NLR + SII 更加表现出潜在辅助诊断价值。本研究依据 AJCC 第八版将 55 岁作为年龄的分界,分析结果表明 NLR + SII 的升高与良恶性组别、年龄、肿瘤大小、是否靠近甲状腺被膜、TG-Ab 均有统计学意义,高 NLR + SII 组患者提示结节恶性风险增大,年龄、肿瘤直径偏小, TG-Ab 偏大,结节位置靠近甲状腺被膜。已有研究发现年龄、肿瘤大小及甲状腺特异性抗体均是甲状腺结节向恶性进展过程中的危险因素^[20]。NLR + SII 升高代表机体的免疫平衡被打破,一定程度上预示更加侵袭性的临床生物学行为,所以 NLR + SII 升高的甲状腺结节患者应加强定期随访,不能轻易忽视直径较小的结节,尤其是靠近甲状腺被膜且呈 Tg-Ab 阳性的小结节。同时针对那些健康人群,若甲状腺特异性抗体升高,辅助监测 NLR + SII 指标的发展趋势显得意义明显,若 NLR + SII 有明显飙升,机体免疫内环境的平衡可能被打破,可通过加强免疫力等预防措施降低患病风险。

本研究存在一些局限性。首先,本研究是一项对 PTC 及结节性甲状腺肿患者的回顾性分析,难以避免存在一些残留的混杂因素,研究结果可能会有一定程度的偏差。其次,研究个体来自同一个医院群体,结果可能不代表其他区域群体。最后,关于 NLR + SII 诊断价值的研究较少,我们需要更大样本量多中心和前瞻性研究来验证 NLR + SII 与甲状腺癌的关联。组织病理学评估是诊断甲状腺疾病的金标准,单独的 NLR + SII 并不是决定性因素,应结合

其他预测指标如彩超、CT 等综合考量,本文旨在为 PTC 的早期发现和诊断提供了一定价值参考。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 谢林宏,黄恒艺,钟贤君. 中国甲状腺癌发病趋势[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(60):44-45.
- [2] Du L, Wang Y, Sun X, *et al.* Thyroid cancer: Trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 291.
- [3] Forest VI, Clark JR, Ebrahimi A, *et al.* Central compartment dissection in thyroid papillary carcinoma[J]. Ann Surg, 2011, 253(1):123-130.
- [4] Elyasinia F, Keramati MR, Ahmadi F, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio in different stages of breast cancer[J]. Acta Med Iran, 2017, 55(4):228-232.
- [5] Chen L, Hao Y, Cong X, *et al.* Peripheral venous blood platelet-to-lymphocyte ratio (plr) for predicting the survival of patients with gastric cancer treated with sox or xelox regimen neoadjuvant chemotherapy[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18: 1533033819829485.
- [6] Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, *et al.* Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(34):6261-6272.
- [7] Qi Q, Geng Y, Sun M, *et al.* Clinical implications of systemic inflammatory response markers as independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer[J]. Pancreatology, 2015, 15(2): 145-150.
- [8] Berckelaer CV, Geyt MV, Linders S, *et al.* A high neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are associated with a worse outcome in inflammatory breast cancer[J]. Breast, 2020, 53:212-220.
- [9] Powell AGMT, Eley C, Chin C, *et al.* Prognostic significance of serum inflammatory markers in esophageal cancer[J]. Esophagus, 2020. doi:10.1007/s10388-020-00772-3.
- [10] Wang L, Xiao J, Li MZ, *et al.* Performance of a nomogram based on the integration of inflammation markers with tumor staging in prognosis prediction of stage III colorectal cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:7077-7085.
- [11] Zhang XL, Zhao WJ, Yu Yang, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: An updated meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1):191.
- [12] Kocer D, Karakukcu C, Karaman H, *et al.* May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9): 3875-3879.
- [13] 赵跃, 郭永刚, 孙甲甲, 等. 术前 SII、NLR、PLR 在分化型甲状腺癌中的诊断价值分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2018, 44(06):54-60.
- [14] Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, *et al.* Do benign thyroid nodules have malignant potential? An evidence-based review[J]. World J Surg, 2008, 32(7):1237-1246.
- [15] Gaillard H, Garcia-Muse T, Aguilera A. Replication stress and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(5):276-289.
- [16] Soria-Valles C, López-Soto A, Osorio FG, *et al.* Immune and inflammatory responses to DNA damage in cancer and aging[J]. Mech Ageing Dev, 2016, 165:10-16.
- [17] Jablonska J, Lang S, Sionov RV, *et al.* The regulation of pre-metastatic niche formation by neutrophils[J]. Oncotarget, 2017, 8(67):112132-112144.
- [18] T FA, Adam C, Jerry W. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer[J]. Blood, 2015, 126(5):582-588.
- [19] Perros P, Boelaert K, Colley S, *et al.* Guidelines for the management of thyroid cancer[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81:1-122.
- [20] Zhu C, Li S, Gao X, *et al.* Retrospective analysis of thyroid nodules; Thyroid cancer risk factors in Suzhou, China[J]. Clin Lab, 2018, 64(3):333-338.