

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.008  
文章编号: 1005-8982(2020)06-0041-06

## IL-6 联合中性粒细胞与淋巴细胞比值对三阴性乳腺癌的预后评估价值

杨棋智, 阮晓晓, 徐丹丹

(徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221006)

**摘要:目的** 探究IL-6联合中性粒细胞与淋巴细胞比值对三阴性乳腺癌预后的价值。**方法** 选取2013年1月—2016年5月徐州医科大学附属医院甲乳外科收治的经术后病理确诊为三阴性乳腺癌的患者127例。患者均进行为期3年的随访,根据随访结果绘制生存曲线;利用单因素和多因素回归分析筛选出影响三阴性乳腺癌预后的独立危险因素;绘制ROC曲线,评价各潜在指标对三阴性乳腺癌预后的影响。利用Logistic回归模型探索联合诊断评估三阴性乳腺癌预后的可行性。**结果** 患者的不良预后率为14.96%。TNM分期 $[\hat{R}R=0.036(95\text{ CI}:1.498,3.883),P=0.036]$ 、癌胚抗原 $[\hat{R}R=2.151(95\text{ CI}:1.120,4.131),P=0.000]$ 、糖类抗原125 $[\hat{R}R=1.775(95\text{ CI}:1.073,2.937),P=0.008]$ 、中性粒细胞与淋巴细胞比值 $[\hat{R}R=1.641(95\text{ CI}:1.279,2.105),P=0.032]$ 及IL-6 $[\hat{R}R=1.305(95\text{ CI}:1.120,1.521),P=0.017]$ 是三阴性乳腺癌预后的影响因素。癌胚抗原 $[\hat{R}R=2.115(95\text{ CI}:1.353,3.307),P=0.002]$ 、中性粒细胞与淋巴细胞比值 $[\hat{R}R=1.851(95\text{ CI}:1.783,1.921),P=0.027]$ 及IL-6 $[\hat{R}R=1.344(95\text{ CI}:1.081,1.671),P=0.018]$ 是影响预后的独立危险因素。中性粒细胞与淋巴细胞比值联合IL-6预测三阴性乳腺癌预后的AUC最高(0.740),高于两者单独诊断的AUC。**结论** 中性粒细胞与淋巴细胞比值和IL-6对三阴性乳腺癌的预后具有一定的评估价值,两者联合诊断可作为三阴性乳腺癌预后的诊断指标。

**关键词:** 乳腺肿瘤;白细胞介素6;淋巴细胞;预后

**中图分类号:** R737.9

**文献标识码:** A

## Value of preoperative interleukin-6 combined with neutrophil-lymphocyte ratio in evaluating the prognosis of triple-negative breast cancer

Qi-zhi Yang, Xiao-xiao Ruan, Dan-dan Xu

(Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China)

**Abstract: Objective** To explore the value of interleukin-6 combined with neutrophil-lymphocyte ratio in evaluating the prognosis of triple-negative breast cancer. **Methods** One hundred and twenty-seven patients with triple-negative breast cancer admitted to our hospital from January 2013 to May 2016 were enrolled for a 3-year follow-up. Survival curves were drawn based on follow-up results. Single-factor and multivariate regression analysis were used to screen out independent risk factors affecting the prognosis of triple-negative breast cancer. ROC curves were established to evaluate the predictive power of each potential indicator for the prognosis of triple-negative breast cancer. Logistic regression model was used to establish a joint diagnosis, and the feasibility of combined diagnosis to evaluate the prognosis of triple-negative breast cancer was explored. **Results** The patient's poor prognosis rate was 14.96%; TNM stage  $[\hat{R}R = 0.036(95\text{ CI}:1.498,3.883),P=0.036]$ , CEA  $[\hat{R}R = 2.151(95\text{ CI}:1.120,4.131),P=0.000]$ , Ca 125  $[\hat{R}R = 1.775(95\text{ CI}:1.073,2.937),P=0.008]$ , NLR  $[\hat{R}R = 1.641(95\text{ CI}:1.279,2.105),P=0.032]$

收稿日期: 2019-09-17

and IL-6 [ $\hat{R}R = 1.305$  (95 CI: 1.120, 1.521),  $P = 0.017$ ] are independent risk factors for prognosis; CEA [ $\hat{R}R = 2.115$  (95 CI: 1.353, 3.307),  $P = 0.002$ ], NLR [ $\hat{R}R = 1.851$  (95 CI: 1.783, 1.921),  $P = 0.027$ ] and IL-6 [ $\hat{R}R = 1.344$  (95 CI: 1.081, 1.671),  $P = 0.018$ ] were independent risk factors for prognosis. The ratio of neutrophils to lymphocytes combined with IL-6 was the highest (0.740) in predicting the prognosis of triple negative breast cancer, which was higher than the AUC diagnosed separately. **Conclusions** NLR and IL-6 have appraisal value for the prognosis of triple-negative breast cancer, and the combined diagnosis can be used as a diagnostic indicator for the prognosis of triple-negative breast cancer.

**Keywords:** breast neoplasms; interleukin-6; lymphocytes; prognosis

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 严重降低了女性的健康水平<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌是乳腺癌中的一种特殊类型, 其具有恶性程度高、侵袭力强、易复发和易转移等特点<sup>[2]</sup>。目前对三阴性乳腺癌患者预后的评估主要通过 TNM 分期、淋巴结转移等指标, 然而上述指标并不具有特异性。近年来有研究发现, 慢性炎症对肿瘤发生、发展有促进作用, 肿瘤相关的慢性炎症过程会破坏机体的免疫反应, 引起免疫反应失衡, 导致肿瘤的发生。中性粒细胞与淋巴细胞比值是评估系统炎症反应简单且较为可靠的因子, 目前有研究证实其与多种恶性肿瘤的预后相关, 包括胃癌、肝癌、直肠癌、胰腺癌等<sup>[3-4]</sup>。IL-6 是另一种可以预测肿瘤预后的炎症因子, SHIMURA 等<sup>[5]</sup> 研究发现术前血清 IL-6 可能是三阴性乳腺癌预后的独立影响因素。为了进一步提高三阴性乳腺癌预后评估的准确性, 本研究拟联合检测三阴性乳腺癌患者术前血清中性粒细胞与淋巴细胞的比值和 IL-6 水平, 评估其与三阴性乳腺癌患者预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2016 年 5 月徐州医科大学附属医院甲乳外科收治的经术后病理确诊为三阴性乳腺癌的患者 127 例。患者均为女性, 年龄 27 ~ 53 岁, 平均 (45.65 ± 6.58) 岁。纳入标准: ①术前未行放疗及其他辅助治疗; ②无远处转移; ③术前 3 个月内无急慢性感染病史; ④术前 6 个月内无激素药物服用史; ⑤病史记录及随访资料完整。排除标准: ①严重心血管、内分泌等内科合并症; ②凝血功能异常; ③其他恶性肿瘤病史。患者及家属均签署知情同意书, 本研究获医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料** 详细记录患者入院时的基本资料,

为所有三阴性乳腺癌患者建立档案, 记录年龄、性别、体重指数 (BMI)、病史、合并症、病程、肿瘤大小、病理学类型、TNM 分期等情况。

**1.2.2 血清中性粒细胞与淋巴细胞比值和 IL-6 的测定** 患者均于手术当日清晨空腹抽取静脉血 2 ml, 采用 LH7501850 全自动五类血液分析仪 (美国贝克曼库尔特公司) 检测血常规, 试剂及质控品均为原装配套, 严格按照标准操作规程执行。

采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测外周血 IL-6, ELISA 试剂盒购自泉州蓝图生物科技有限公司, 按照试剂盒说明书将样品血清加入 ELISA 反应板中测定 IL-6 水平, 每个样品重复 3 次。

**1.2.3 手术方式** 患者入院后予以二级护理, 低脂饮食并积极术前准备, 控制血压; 择期在全身麻醉下行乳腺癌改良根治术。术后密切观察患者的生命体征变化和伤口渗血情况, 予以一级护理, 禁食, 吸氧, 心电监护, 静脉输注抗炎、保肝、抑酸、抑酶及止咳化痰药物, 维持水电解质平衡。

**1.2.4 随访** 对所有患者进行为期 3 年的随访, 首次随访为术后 3 个月, 之后每隔 3 个月门诊或电话随访 1 次。终点事件定义为患者随访期间发生不良预后事件, 包括三阴性乳腺癌复发、TNM 分期上升、肿瘤出现转移及三阴性乳腺癌并发症导致的死亡。患者拒绝随访、中途退出、死于其他与研究无关的原因定义为失访。根据随访结果, 将出现终点事件的患者定义为预后不良组, 其余患者定义为预后良好组。分析两组的一般资料、中性粒细胞与淋巴细胞比值。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。单因素 Cox 回归分析筛选三阴性乳腺癌预后差异有统计学意义的因素, 影响因素的分析用多因素 Cox 回归模型, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic ROC) 曲线评估潜

在指标对三阴性乳腺癌预后的预测能力, 利用 Logistic 回归模型建立联合诊断,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料分析

患者平均肿瘤直径 ( $3.62 \pm 0.72$ ) cm; TNM 分期 I 期 32 例, II 期 64 例, III、IV 31 例; 无淋巴结转移 76 例, 伴淋巴结转移 51 例; 浸润性导管癌 85 例, 浸润性小叶癌 24 例, 其他浸润性癌 18 例。

### 2.2 随访结果

7 例患者失访, 101 例患者到随访结束未发生终点事件, 19 例患者出现了终点事件, 其中三阴性乳腺癌复发 11 例、分期上升 4 例、转移 3 例及死亡 1 例。Kaplan-Meier 生存曲线显示, 随着时间延长, 患者中不良预后例数增多, 在随访第 29 个月产生不良预后的例数增长较为明显, 患者的不良预后率为 14.96%。见图 1。

### 2.3 三阴性乳腺癌预后的单因素 Cox 回归分析

将可能影响三阴性乳腺癌患者预后的因素 (年龄、BMI、家族史、肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期、绝经、癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 153、中性粒细胞与淋巴细胞比值及 IL-6) 逐个纳入 Cox 比例风险模型中进行单因素 Cox 回归分析, 因变量为不良预后事件, 结果显示: TNM 分期、癌胚抗原、糖类抗原 125、中性粒细胞与淋巴细胞比值及 IL-6 是三阴性乳腺癌预后的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 1、2。

### 2.4 三阴性乳腺癌预后的多因素 Cox 回归分析

筛选单因素 Cox 回归分析中差异有统计学意义的因素进行多因素 Cox 回归分析, 因变量为不良预后事件, 结果显示: 癌胚抗原、中性粒细胞与淋巴细胞比值及

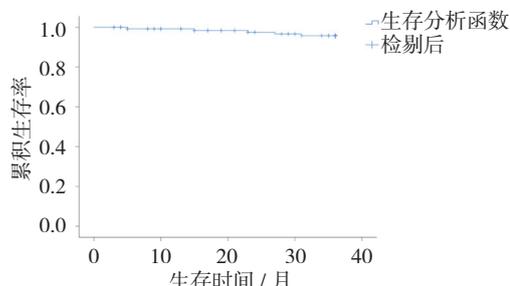


图 1 患者不良预后生存曲线

表 1 单因素 Cox 回归分析影响因素赋值

因素	1	0
年龄	≥ 60 岁	<60 岁
BMI	≥ 21.5 kg/m <sup>2</sup>	<21.5 kg/m <sup>2</sup>
家族史	有	无
肿瘤大小	≥ 2 cm	<2 cm
淋巴结转移	有	无
TNM 分期	III、IV 期	I、II 期
绝经	已绝经	未绝经
癌胚抗原	阳性	阴性
糖类抗原 125	阳性	阴性
糖类抗原 153	阳性	阴性
中性粒细胞与淋巴细胞比值	<3.0	≥ 3.0
IL-6	≥ 45.5 pg/ml	<45.5 pg/ml

表 2 三阴性乳腺癌预后的单因素 Cox 回归分析参数

变量	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	P 值	$\hat{RR}$	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.700	1.622	2.018	0.088	2.014	0.084	48.388
BMI	0.679	1.446	1.654	0.145	1.972	0.116	33.556
家族史	-0.538	0.643	2.651	0.513	0.584	0.166	2.059
肿瘤大小	0.518	1.452	0.861	0.061	1.679	0.098	28.908
淋巴结转移	0.747	0.886	3.458	0.263	2.110	0.372	11.980
TNM 分期	0.880	0.243	4.851	0.036	2.412	1.498	3.883
绝经	-0.082	0.541	0.625	0.268	0.921	0.319	2.659
癌胚抗原	0.766	0.333	9.574	0.000	2.151	1.120	4.131
糖类抗原 125	0.574	0.257	7.112	0.008	1.775	1.073	2.937
糖类抗原 153	0.206	1.641	0.812	0.146	1.229	0.049	30.648
中性粒细胞与淋巴细胞比值	0.495	0.127	4.129	0.032	1.641	1.279	2.105
IL-6	0.266	0.078	5.106	0.017	1.305	1.120	1.521

IL-6 是影响预后的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3、4。

### 2.5 各因素单独或联合预测三阴性乳腺癌预后的评估

中性粒细胞与淋巴细胞比值与 IL-6 联合预测三阴性乳腺癌预后的 AUC 最高, 高于两者单独诊断, IL-6 的 AUC 高于中性粒细胞与淋巴细胞的比值。见表 5 和图 2。

表 3 多因素 Cox 回归分析影响因素赋值

因素	1	0
TNM 分期	Ⅲ、Ⅳ期	I、II 期
癌胚抗原	阳性	阴性
糖类抗原 125	阳性	阴性
中性粒细胞与淋巴细胞比值	<3.0	≥ 3.0
IL-6	≥ 45.5 pg/ml	<45.5 pg/ml

表 4 三阴性乳腺癌预后的多因素 Cox 回归分析参数

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{RR}$	95% CI	
						下限	上限
TNM 分期	0.143	0.876	0.221	0.091	1.154	0.207	6.425
癌胚抗原	0.749	0.228	7.117	0.002	2.115	1.353	3.307
糖类抗原 125	-0.286	1.113	0.982	0.449	0.751	0.085	6.653
中性粒细胞与淋巴细胞比值	0.616	0.019	4.613	0.027	1.851	1.783	1.921
IL-6	0.296	0.111	6.021	0.018	1.344	1.081	1.671

表 5 各因素单独或联合预测三阴性乳腺癌预后的能力评估

因素	AUC	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	95% CI	
				下限	上限
中性粒细胞与淋巴细胞比值	0.649	0.069	0.039	0.514	0.784
IL-6	0.717	0.069	0.003	0.582	0.853
两者联合诊断	0.740	0.08	0.001	0.584	0.896

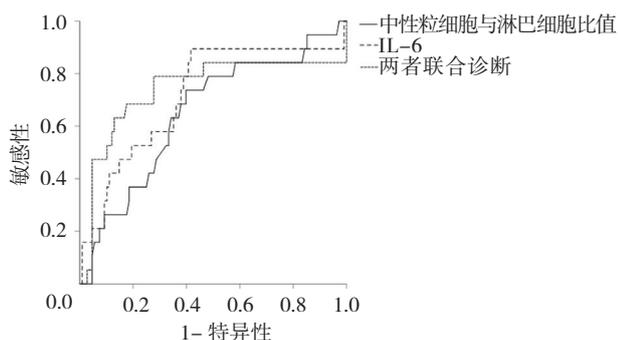


图 2 各因素单独或联合预测三阴性乳腺癌预后的 ROC 曲线

## 3 讨论

三阴性乳腺癌与其他类型乳腺癌患者相比预后差、易转移且死亡率高<sup>[6]</sup>。因为其雌激素受体、孕激素受体和原癌基因 *Her-2* 均为阴性, 具有特殊的生物学行为, 内分泌治疗效果欠佳<sup>[7]</sup>。目前有研究发现,

炎症反应伴随肿瘤进展的整个过程, 炎症反应会诱发 DNA 突变, 进而加强肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移; 另一方面, 肿瘤也会促进机体的炎症反应, 两者相互作用, 互为因果, 形成一种恶性反应过程<sup>[8]</sup>。因此, 如果能够准确评估炎症的严重程度, 在一定程度上也可以预测肿瘤的严重程度及预后。中性粒细胞与淋巴细胞是主要的炎症反应细胞, 并且易于检测, 近年来已成为肿瘤预测指标的研究热点。IL-6 是另一种炎症因子细胞, 在炎症反应过程中发挥着重大作用。SANGUINETTI 等<sup>[9]</sup>研究发现 IL-6 与乳腺癌的微环境相关, 这一理论提示 IL-6 有望为诊断和治疗提供一定的依据。单一指标评估疾病的预后容易受其他因素的干扰。本研究探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值联合 IL-6 对三阴性乳腺癌预后的预测能力, 旨在提高预测三阴性乳腺癌预后的准确性, 为临床评估

病情提供依据。

为了准确收集三阴性乳腺癌患者的预后情况, 本研究对参与研究的 127 例三阴性乳腺癌患者进行了为期 3 年的随访, 随访结果显示 7 例患者失访, 101 例患者到随访结束未发生终点事件, 19 例患者出现了终点事件, 其中三阴性乳腺癌复发 11 例、分期上升 4 例、转移 3 例、死亡 1 例, 在随访第 29 个月产生不良预后的例数增长较为明显, 患者的不良预后率为 14.96%。这一结果与 QIU 等<sup>[10]</sup>在三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌预后比较中的研究结果基本相符合, 说明本研究中三阴性乳腺癌患者基本符合三阴性乳腺癌的流行病学特征。

当人体出现肿瘤时, 机体的多个因素都会发生变化。因此本研究将可能影响三阴性乳腺癌预后的因素均纳入 Cox 单因素分析。结果显示 TNM 分期、癌胚抗原、糖类抗原 125、中性粒细胞与淋巴细胞比值及 IL-6 对三阴性乳腺癌预后影响显著。CHEN 等<sup>[11]</sup>的研究也证实了血清中癌胚抗原水平越高, 三阴性乳腺癌预后越差; LIU 等<sup>[12]</sup>在中性粒细胞与淋巴细胞比值和乳腺癌预后关系的 Meta 分析中发现, 当中性粒细胞与淋巴细胞比值升高时预示乳腺癌预后较差, 这两项研究结果与本研究基本相符合。为进一步筛选影响三阴性乳腺癌预后的独立危险因素, 本研究将单因素分析有意义的因素进一步纳入多因素 Cox 回归分析中, 结果显示癌胚抗原、中性粒细胞与淋巴细胞比值和 IL-6 是影响预后的独立危险因素; 根据 RR 值, 对患者预后的影响从大到小依次是癌胚抗原、中性粒细胞与淋巴细胞的比值、IL-6。CLAUDIO 等<sup>[13]</sup>也证实中性粒细胞和淋巴细胞比值对三阴性乳腺癌化疗预后也有一定的价值。

为进一步评估中性粒细胞与淋巴细胞比值和 IL-6 对三阴性乳腺癌预后的评估效能, 本研究绘制中性粒细胞与淋巴细胞比值、IL-6 和两者联合诊断预测三阴性乳腺癌预后的 ROC 曲线, 结果发现中性粒细胞与淋巴细胞比值与 IL-6 联合预测三阴性乳腺癌预后的 AUC 最高。JIN 等<sup>[14]</sup>的研究发现, 阻断 IL-6 信号通路可以抑制三阴性乳腺癌的进展和转移, 该结果从侧面反映了 IL-6 对三阴性乳腺癌的预后有一定的诊断价值, 与本研究结果基本一致。

然而, 本研究也存在一定的不足之处, 研究结

果仅能代表当地的情况, 为了使研究结果更具有推广性及代表性, 未来仍需要多中心大样本的临床研究, 从而为三阴性乳腺癌预后的评估提供更加可靠的依据。

综上所述, 本研究证实中性粒细胞与淋巴细胞比值和 IL-6 对三阴性乳腺癌的预后具有一定的评估价值, 两者联合诊断可作为三阴性乳腺癌预后的诊断指标。

#### 参 考 文 献:

- [1] NICOLINI A, FERRARI P, DUFFY M J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: past, present and future[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(1): 56-73.
- [2] HWANG S Y, PARK S, KWON Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer[J]. *Pharmacol Therapeut*, 2019, 199(5): 30-57.
- [3] DUDANI S, MARGINEAN H, TANG P A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictive and prognostic markers in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation[J]. *Bmc Cancer*, 2019, 19: 1123-1127.
- [4] HU J, WANG N Y, YANG Y F, et al. Diagnostic value of alpha-fetoprotein combined with neutrophil-to-lymphocyte ratio for hepatocellular carcinoma[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2018, 18(10): 117-122.
- [5] SHIMURA T, SHIBATA M, GONDA K, et al. Prognostic impact of interleukin-6 and C-reactive protein on patients with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5139-5146.
- [6] HWANG S Y, PARK S, KWON Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer[J]. *Pharmacol Therapeut*, 2019, 199: 30-57.
- [7] HAN W, SEMMES E, JONES F E. The HER4 BH3-only protein and tumor suppressor is epigenetically silenced in endocrine refractory and triple negative breast cancers[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): DOI : 10.1158/1538-7445.CC2115-A02.
- [8] WILLUMSEN N, THOMSEN L B, BAGER C L, et al. Quantification of altered tissue turnover in a liquid biopsy: a proposed precision medicine tool to assess chronic inflammation and desmoplasia associated with a pro-cancerous niche and response to immuno-therapeutic anti-tumor modalities[J]. *Cancer Immunol Immun*, 2018, 67(1): 1-12.
- [9] SANGUINETTI A, SANTINI D, BONAFÈ M, et al. Interleukin-6 and pro inflammatory status in the breast tumor microenvironment[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13(1): 129-137.
- [10] QIU J, XUE X, HU C, et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis in Triple-Negative and Non-Triple negative breast cancer[J]. *J Cancer*, 2016, 7(2): 167-173.

- [11] CHEN Y, WANG J. Expression and significance of carcinoembryonic antigen, cancer antigen 153, and cyclooxygenase-2 in breast cancer[J]. *Oncology and Translational Medicine*, 2017, 3(1): 25-30.
- [12] LIU X, QU J K, ZHANG J, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in breast cancer patients: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(45): 8101-8109.
- [13] CLAUDIO V, ALESSIA M, MICHELE P, et al. The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer[J]. *SCI REP-UK*, 2018, 8(1): 8703-8711.
- [14] JIN K, PANDEY N B, POPEL A S. Simultaneous blockade of IL-6 and CCL5 signaling for synergistic inhibition of triple-negative breast cancer growth and metastasis[J]. *Breast Cancer Research Bcr*, 2018, 20(1): 54-62.

(李科 编辑)

本文引用格式：杨棋智，阮晓晓，徐丹丹. IL-6 联合中性粒细胞与淋巴细胞比值对三阴性乳腺癌的预后评估价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 41-46.