

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.02.005
文章编号: 1005-8982 (2026) 02-0031-05

综述

淋巴细胞相关炎症指数在甲状腺乳头状癌 淋巴结转移中的研究进展*

闵楠¹, 胡军², 朱武飞³

(1. 三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院 肝胆胰外科, 湖北 宜昌 443003;
2. 三峡大学附属第二人民医院 肝胆胰外科, 湖北 宜昌 443008; 3. 三峡大学第一
临床医学院 宜昌市中心人民医院 内分泌科, 湖北 宜昌 443003)

摘要: 近年来炎症与肿瘤的相互作用机制成为研究热点, 尤其为甲状腺乳头状癌 (PTC) 淋巴结转移 (LNM) 患者的预测提供了新视角。该文系统评价了中性粒细胞/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值、血小板/淋巴细胞比值及全身免疫炎症指数 (SII) 与肿瘤细胞相互作用的分子机制, 揭示了SII通过整合血小板介导的血管生成、中性粒细胞源性炎症级联及淋巴细胞耗竭动态, 精准反映肿瘤免疫反应全过程。同时基于这些炎症指标构建术前决策树模型使中央区淋巴结清扫阳性率提高, 为临床上实现PTC患者LNM风险的精准分层及个体化治疗策略的优化提供了理论依据。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 中央区淋巴结转移; 炎症指标

中图分类号: R736.1

文献标识码: A

Research progress on lymphocyte-related inflammatory indices in lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma*

Min Nan¹, Hu Jun², Zhu Wu-fei³

(1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China;
2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443008, China; 3. Department of Endocrinology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China)

Abstract: In recent years, the interplay between inflammation and tumors has become a research focus, particularly offering new perspectives for predicting lymph node metastasis (LNM) in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). This review systematically summarized the molecular mechanisms linking neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammation index (SII) with tumor cells. It revealed that SII accurately reflects the entire tumor immune response by integrating platelet-mediated angiogenesis, neutrophil-driven inflammatory cascades, and dynamic lymphocyte depletion. Moreover, a preoperative decision tree model based on these inflammatory indices improved the positive rate of central lymph node dissection, providing a theoretical basis for precise risk stratification and optimization of individualized treatment strategies for PTC patients with LNM.

收稿日期: 2025-04-08

* 基金项目: 湖北省自然科学基金指导性项目 (No: 2023AFC003)

[通信作者] 朱武飞, E-mail: 64223872@qq.com

Keywords: papillary thyroid carcinoma; central lymph node metastasis; inflammatory indices

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 是最常见的内分泌恶性肿瘤, 其中甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 占比最高 (80%~90%)^[1]。PTC 虽然总体预后较好, 但颈部淋巴结转移 (lymph node metastasis, LNM) 是影响其复发率和远期生存率的重要因素。研究表明, 30%~80% 的 PTC 患者在确诊时存在不同程度的 LNM^[2]。

近年来, 炎症与肿瘤的相互作用机制成为研究热点^[3]。血液中的炎性介质包括中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板等, 其比值变化能够反映机体免疫炎症状态。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、血小板/淋巴细胞比值 (platelet-lymphocyte ratio, PLR) 和全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII) 等炎症指标在多种恶性肿瘤的诊断、预后评估中显示出重要价值^[4]。

本文旨在系统综述这些淋巴细胞相关炎症指数在 PTC 淋巴结转移预测中的研究进展, 分析其临床应用价值和局限性, 为临床决策提供参考。

1 NLR

NLR 升高反映了机体炎症反应的失衡状态。早在 19 世纪, VIRCHOW 首次观察到肿瘤组织中存在白细胞浸润现象, 并提出炎症可能与肿瘤发生存在关联^[5]。炎症与肿瘤的关联主要通过两条通路实现: ①外源性通路, 由外部炎症刺激引发肿瘤发生。在慢性炎症下, 炎症细胞和上皮细胞均可产生活性氧/氮种 (reactive oxygen species/nitrogen species, ROS/RNS), ROS/RNS 在炎症器官中造成 DNA 损伤, 导致癌症发展^[5-6]。②内源性通路, 由基因突变引起的持续性炎症反应, 促进肿瘤发生。中性粒细胞会释放活性氧及其他分子促进肿瘤细胞生长和扩散, 而淋巴细胞诱导穿孔素等细胞毒素发挥抗肿瘤作用, 两者的平衡与肿瘤增殖转移密切相关^[7]。高 NLR 可能与炎症存在关联, 中性粒细胞在炎症微环境中的异常增殖会抑制淋巴细胞、T 细胞及自然杀伤细胞等免疫效应细胞的细胞活性, 进而导致机体免疫功能处于抑制状态^[8]。

在临床研究方面, WANG 等^[9]评估 NLR 与 cNO 激素受体阳性乳腺癌患者淋巴结转移的关系, 纳入 220 例患者, 使用受试者工作特征曲线确定 NLR 最佳临界值为 2.4, 发现腋窝淋巴结转移的患者 NLR 较高 ($P < 0.05$)。HE 等^[10]开发并验证了一款重点分析 NLR 在 2 型糖尿病患者发生中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 风险的列线图, 纳入 456 例患者的分析结果显示, NLR 最佳截断值为 2.9204, 是发生淋巴结转移的独立预测因子。该模型在训练数据集中的一致性指数为 0.728, 在外部验证数据集中为 0.618。GU 等^[11]对 268 例 PTC 患者进行了回顾性分析, 发现年龄 ≤ 43 岁、男性、肿瘤直径 ≥ 7 mm、多灶性以及 NLR 升高是 CLNM 的独立危险因素。

2 LMR

循环中单核细胞可转化为髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs), 加速上皮-间质转化, 最终作用于肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[12]。LMR 与 TC 相关预后的关联可能与肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 有关。全身性炎症反应会导致包括 TC 在内的多种恶性肿瘤预后恶化^[13]。其中源自循环单核细胞的肿瘤相关巨噬细胞和髓源抑制细胞在促进肿瘤进展和转移方面起着至关重要的作用。研究表明 TILs 与多种亚型乳腺癌的化疗敏感性和更好的长期生存率有关^[14]。而 LMR 代表了 TILs、循环 MDSCs 和 TAMs 的前体单核细胞, 这表明 LMR 在富集复发高危患者方面具有巨大潜力。

在临床应用中, LI 等^[15]研究发现炎症指数与中高风险 PTC 的临床病理特征及复发风险之间的关系。研究对象为 212 例中高风险 PTC 患者, 研究结果表明, LMR 能够预测肿瘤包膜浸润 (曲线下面积 0.595, $P = 0.017$)。进一步的多因素回归分析发现, $PLR \leq 128.1$ 是复发的独立危险因素。YOKOTA 等^[16]对 764 例初诊为 PTC 的患者进行深入研究, 结果显示 LMR 与肿瘤体积、病变、淋巴结转移情况以及淋巴结转移比例等具有侵袭性的临床病理表

征存在显著关联,并与患者术后复发风险紧密相连。多变量分析结果进一步证实,LMR可被视为独立的复发预后预测指标,较高的NLR和PLR值提示较高的复发风险,而较高的LMR值则提示较低的复发风险。

3 PLR

血小板活化后可分泌多种细胞因子,如血小板衍生生长因子、血小板激活因子、血管内皮生长因子等,这些因子能够促进肿瘤相关血管的生成以及细胞外基质的降解^[17]。目前,肿瘤患者血小板聚集率改变的潜在原因仍不明确。事实证明,血小板升高可能会保护癌细胞不被自身免疫系统发现或攻击。此外,血小板可促进肿瘤细胞黏附于血管内皮,或通过其配体与癌细胞相互作用^[18]。PLR由于其获得方式简单,成本低廉,已被广泛应用于肺癌、结直肠癌、食管癌等肿瘤的预后评估^[19]。

临床研究显示,TAN等^[20]通过系统综述和Meta分析发现,PLR在结直肠癌患者中具有重要的预后价值,高PLR与较差的总生存期和无病生存期相关。TANG等^[21]构建了1个预测PTC中央淋巴结转移的预测模型,通过回顾性分析1392例PTC患者,分析了炎症指标、超声特征和病理特征与中央淋巴结转移之间的关系。多变量逻辑回归分析表明,多发性病灶、包膜侵犯、 $PLR \leq 130.34$ 、大肿瘤以及肿瘤位于中下段是CLNM的独立危险因素。宋创业等^[22]对347例甲状腺乳头状微癌患者的研究显示,PLR与中央区颈部淋巴结转移存在显著关联,PLR>150的患者淋巴结转移风险明显增加。

4 SII

SII整合了中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数,是一种新颖的炎症生物标志物。SII最初被提出用于预测肝细胞癌根治性切除术后患者的预后^[23]。近期的研究表明,SII与某些癌症的发病率密切相关,而SII在预测多种癌症类型的生存率上其预后价值优于NLR和PLR^[24]。SII绝对值综合反映了血小板、中性粒细胞、淋巴细胞计数,是免疫功能的体现,并能在某种程度上预示TC淋巴结转移的风险:①PTC患者常伴随血小板计数上升。而血小板能诱导内皮细胞增殖、其因子及血小板

内皮生长因子水平的提升亦会刺激肿瘤细胞的增殖与分化^[25]。②PTC患者中性粒细胞数量的激增,伴随着多种炎性介质释放、促进了肿瘤发展及微环境改变,是肿瘤发展的因素^[26]。③PTC患者的淋巴细胞计数呈现降低趋势。肿瘤免疫研究领域,实体肿瘤内淋巴细胞数量的萎缩,削弱了机体抑制肿瘤发展的防御机制^[27]。

临床应用方面,GU等^[28]对547例PTC患者进行研究,采用单变量和多变量逻辑回归分析确定PTC患者侧颈淋巴结转移(lateral lymph node metastasis, LLNM)的独立风险因素。结果发现,肿瘤直径和SII是区分PTC患者LLNM的独立危险因素,该研究中SII的最佳截断值为580。CAI等^[29]通过叙述性综述分析了血液炎症指标与PTC预后的关系,发现SII在预测淋巴结转移方面具有显著优势,其预测效能优于单独的NLR或PLR。

5 各指标临床应用的局限性

尽管淋巴细胞相关炎症指数在PTC淋巴结转移预测中显示出一定价值,但其临床应用仍存在诸多局限性^[30]。首先,截断值的争议性是主要问题,不同研究中各炎症指数的最佳截断值存在显著差异,例如NLR的截断值在不同研究中为1.915 0~2.920 4,这种差异可能与研究人群的种族、年龄、性别构成以及检测方法的不同有关,缺乏统一的标准化截断值限制了这些指标在临床中的广泛应用。其次,影响因素的复杂性不容忽视,炎症指数容易受到多种非肿瘤因素的影响,包括感染性疾病(如上呼吸道感染、泌尿系统感染等)可显著影响白细胞计数及其亚群比例,自身免疫性疾病(如桥本甲状腺炎、系统性红斑狼疮等),药物因素(如糖皮质激素、化疗药物等),以及生理因素(如年龄、性别、妊娠状态等),这些混杂因素可能导致假阳性或假阴性结果。再次,研究结果的不一致性也是重要限制因素,不同研究中各炎症指数与PTC淋巴结转移关系的结论并不完全一致,部分研究显示某些指数具有显著预测价值,而另一些研究则未发现显著关联,这种不一致性可能与样本量大小、研究设计、患者选择标准以及随访时间的差异有关。此外,预测精度的限制也不可忽视,目前大多数研究显示,单一炎症指

数的预测精度有限, 曲线下面积通常在 0.6 ~ 0.8, 尚未达到理想的临床应用标准, 即使是多指标联合模型, 其预测精度也需要进一步提高。最后, 前瞻性验证的缺乏限制了研究结果的可靠性和推广性, 现有研究大多为回顾性分析, 缺乏大规模、多中心的前瞻性验证研究, 也使得这些指标在临床实践中的应用价值存在不确定性。

6 结论

综上所述, PTC 的发生、转移及预后评估中, 临床实践日益重视淋巴细胞相关炎症指数, 即 NLR、PLR、LMR 以及 SII 的重要价值。有研究者将炎症指数与影像学、形态学特征综合运用, 评估预后、转移风险的准确性远超单一指标, 这些指标在引导个体化治疗和术前决策时具有重要作用^[31]。对于多灶性 PTC, 全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术已成为重要的治疗策略, 炎症指标在术前评估中发挥着重要作用^[32]。然而, 这些炎症指数在临床应用中仍存在截断值争议、影响因素复杂、预测精度有限等局限性。随着肿瘤微环境研究日渐深入, 血液学指标有望成为早期预警的利器, 助力临床决策。同时, 血清标志物如甲状腺球蛋白、甲状腺球蛋白抗体等在甲状腺癌根治术联合 I 治疗后的随访期间复发/转移评估中也显示出重要价值^[33]。大规模临床研究与多中心验证亟待开展, TC 及其他恶性肿瘤的广泛应用潜力尚待充分挖掘, 医生有望借助这些便捷的血液学指标及早甄别高危人群、制订精细化治疗策略。

参 考 文 献 :

- [1] CHEN D W, LANG B H H, MCLEOD D S A, et al. Thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2023, 401(10387): 1531-1544.
- [2] LUO Y, ZHAO Y, CHEN K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(2): 227-236.
- [3] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. *Ann Afr Med*, 2019, 18(3): 121-126.
- [4] ZHAO L Q, ZHOU T H, ZHANG W H, et al. Blood immune indexes can predict lateral lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 995630.
- [5] ZARRIN A A, BAO K, LUPARDUS P, et al. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 39-63.
- [6] SALVATORE D, SANTORO M, SCHLUMBERGER M. The importance of the *RET* gene in thyroid cancer and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(5): 296-306.
- [7] RUSSO E, GUIZZARDI M, CANALI L, et al. Preoperative systemic inflammatory markers as prognostic factors in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, 24(6): 1205-1216.
- [8] MOTOMURA T, SHIRABE K, MANO Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 58-64.
- [9] WANG M F, CAI J R, XIA H, et al. Predictive efficacy of the preoperative neutrophil - lymphocyte ratio in lymph node metastasis of cN0 hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 14216.
- [10] HE C, LU Y Q, WANG B Q, et al. Development and validation of a nomogram for preoperative prediction of central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma and type 2 diabetes mellitus[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 2499-2513.
- [11] GU J H, ZHAO Y N, XIE R L, et al. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a study of 268 patients[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 124.
- [12] KIM J Y, PARK T, JEONG S H, et al. Prognostic importance of baseline neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced papillary thyroid carcinomas[J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 526-531.
- [13] MEI P P, FENG W Z, ZHAN Y R, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1321584.
- [14] DENKERT C, LOIBL S, NOSKE A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 105-113.
- [15] LI C X, LI J T, LI S J, et al. Prognostic significance of inflammatory markers LMR, PLR, MPV, FIB in intermediate- and high-risk papillary thyroid carcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 984157.
- [16] YOKOTA M, KATO H, NISHIMIYA H, et al. Lymphocyte-monocyte ratio significantly predicts recurrence in papillary thyroid cancer[J]. *J Surg Res*, 2020, 246: 535-543.
- [17] ZHANG J D, WANG P, DYKSTRA M, et al. Platelet-derived growth factor receptor- α promotes lymphatic metastases in papillary thyroid cancer[J]. *J Pathol*, 2012, 228(2): 241-250.
- [18] ADEWUYI E E, DESCHENES J, LOPEZ-CAMPISTROUS A, et al. Autocrine activation of platelet-derived growth factor receptor α in metastatic papillary thyroid cancer[J]. *Hum Pathol*, 2018, 75: 146-153.

- [19] YODYING H, MATSUDA A, MIYASHITA M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(2): 646-654.
- [20] TAN D W, FU Y, SU Q, et al. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3837.
- [21] TANG Z W, LI X X, LUO J. Development and validation of the nomogram based on ultrasound, thyroid stimulating hormone, and inflammatory marker in papillary thyroid carcinoma: a case-control study[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(3): 490-501.
- [22] 宋创业, 孟艳林, 刘冰, 等. 中性粒细胞淋巴细胞计数比值和血小板淋巴细胞计数比值与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(9): 944-948.
- [23] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [24] NØST T H, ALCALA K, URBAROVA I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK biobank[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(8): 841-848.
- [25] HE J, ZHOU M X, YIN J, et al. METTL3 restrains papillary thyroid cancer progression via m⁶A/c-Rel/IL-8-mediated neutrophil infiltration[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1821-1837.
- [26] KUCUK S, OLTULU P. The relationship between types of inflammatory cells located at the micro-environment of papillary thyroid microcarcinoma prognostic factors[J]. *J BUON*, 2021, 26(5): 2157-2168.
- [27] CHENG F, CHEN Y Y, ZHU L, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma: a single-center retrospective study[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 8579828.
- [28] GU Y H, YU M, DENG J Q, et al. The association of pretreatment systemic immune inflammatory response index (SII) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) with lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 2887-2897.
- [29] CAI Y, ZHAO L Q, ZHANG Y, et al. Association between blood inflammatory indicators and prognosis of papillary thyroid carcinoma: a narrative review[J]. *Gland Surg*, 2024, 13(6): 1088-1096.
- [30] SONG J L, YAN T, QIU W W, et al. Clinical analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study of 3686 patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2523-2530.
- [31] JIANG K, LEI J Y, CHEN W J, et al. Association of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with lymph node metastasis and recurrence in patients with medullary thyroid carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40): e5079.
- [32] 王健, 孙伟, 胡启鸿, 等. 全甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫术治疗多灶性甲状腺乳头状癌的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 92-96.
- [33] 谢磊, 柴凡, 鲍刚, 等. 血清Tg、TgAb对甲状腺癌根治术联合¹³¹I治疗后随访期间复发/转移的评估价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(19): 74-79.

(李科 编辑)

本文引用格式: 闵楠, 胡军, 朱武飞. 淋巴细胞相关炎症指数在甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(2): 31-35.

Cite this article as: MIN N, HU J, ZHU W F. Research progress on lymphocyte-related inflammatory indices in lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(2): 31-35.