

外周血炎症比值：口腔鳞癌经济便捷的预后预测因子——机制、证据与临床转化前景

邵佳锐, 黄程*, 周卫华

吉首大学医学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年8月23日; 录用日期: 2025年9月17日; 发布日期: 2025年9月26日

摘要

口腔鳞状细胞癌是目前全球常见的恶性肿瘤之一, 目前临床上主要是依靠TNM分期来评估患者的预后, 但是这种方法有着敏感性不高、不能根据个体实际情况来反映个体差异的问题。目前外周血炎症比值, 如NLR、PLR、LMR、SII、SIRI作为一种简单、低成本的工具, 逐渐受到大家的关注。有研究发现, 这些比值反映了中性粒细胞、淋巴细胞、血小板和单核细胞在肿瘤发展中分别起着不同的作用, 从而帮助我们评估炎症与机体免疫之间的失衡关系。目前有大量临床数据表明, 高NLR ≥ 2.22 使死亡风险增加2.3倍, ≥ 5.7 时远处转移风险上升3.12倍; 高PLR (HR = 1.58~1.62) 也与不良结局有关。此外, 口腔的菌群如具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌可能通过特定炎症通路增强这种关联。尽管临界值不统一、机制尚不完全明确, 但这些炎症比值因为便捷、经济的优势, 有望与TNM分期结合, 用于优化临床风险分层。

关键词

口腔鳞状细胞癌, 外周血炎症比值(NLR/PLR/LMR/SII/SIRI), 预后预测, 肿瘤微环境

Peripheral Blood Inflammatory Ratios: Economical and Accessible Prognostic Predictors for Oral Squamous Cell Carcinoma—Mechanisms, Evidence, and Clinical Translation Prospects

Jiarui Shao, Cheng Huang*, Weihua Zhou

School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

*通讯作者。

文章引用: 邵佳锐, 黄程, 周卫华. 外周血炎症比值: 口腔鳞癌经济便捷的预后预测因子——机制、证据与临床转化前景[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1940-1948. DOI: 10.12677/acm.2025.1592704

Abstract

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) ranks among the most common malignant tumors globally, and current clinical practice primarily relies on TNM staging to assess patient prognosis; however, this approach suffers from low sensitivity and an inability to account for individual heterogeneity based on actual patient circumstances. Peripheral blood inflammatory ratios—including the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), and Systemic Inflammation Response Index (SIRI)—have gained increasing attention as simple, low-cost tools. Studies reveal that these ratios reflect the distinct roles of neutrophils, lymphocytes, platelets, and monocytes in tumor progression, thereby aiding in evaluating the imbalance between systemic inflammation and immune response. Substantial clinical evidence demonstrates that high NLR (≥ 2.22) increases mortality risk by 2.3-fold, while NLR ≥ 5.7 elevates distant metastasis risk by 3.12-fold, and elevated PLR (HR = 1.58~1.62) correlates with adverse outcomes. Furthermore, oral microbiota such as *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* may amplify these associations through specific inflammatory pathways. Despite non-standardized cut-off values and incompletely elucidated mechanisms, the convenience and cost-effectiveness of these inflammatory ratios support their potential integration with TNM staging to optimize clinical risk stratification.

Keywords

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC), Peripheral Blood Inflammatory Ratios (NLR, PLR, SII, SIRI), Prognostic Prediction, Tumor Microenvironment (TME)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

口腔癌是一种发生在嘴唇或口腔上的恶性肿瘤，其可发生于口腔多个解剖部位，包括嘴唇、口腔底部、舌头、颊粘膜、牙龈等，晚期可侵犯临近结构如咽喉或颌面部组织[1]。其中超过 90%为口腔鳞状细胞癌(OSCC) [2]，其余包括腺癌、恶性黑色素瘤等罕见类型。典型临床表现包括为口腔内持续不愈的溃疡、肿块或组织破坏。随着吸烟、咀嚼槟榔以及人乳头瘤病毒(HPV)感染等危险因素的流行，全球口腔癌的发病率呈上升趋势。目前口腔癌在世界上是第六大最常见的癌症类型，其中，南亚及东南亚地区负担最重，占全球病例近三分之一，印度是发病率最高的国家之一[3]。在中国，1990 年至 2017 年，中国口腔癌的新增病例数增长 280%，年龄标准化发病率(ASIR)上升了 79.7%，死亡人数和年龄标化死亡率分别上升了 196.8%和 29% [4]。口腔癌尤其是晚期患者，预后较差，治疗反应存在个体差异，区域淋巴结的转移或复发与生存率低有关，多数国家的报告的 5 年生存率仍低于 50% [5] [6]，其主要治疗手段包括手术治疗、放疗、化疗以及免疫治疗，具体的治疗方式主要取决于疾病的严重程度，目前主要的治疗方式为手术治疗，是局限性肿瘤的主要治疗方式[7]。TNM 分期是目前评估口腔癌预后的主要临床指标，较晚的 TNM 分期通常提示治疗效果不佳或者短期内会存在复发。但是，在临床中常常发现一些早期口腔癌患者出现了复发，而一些晚期患者表现出良好的治疗反应，相同分期的患者临床结局常存在显著差异，挽救性治

疗可能会导致严重的并发症,包括吞咽困难、构音障碍和毁容。因此,亟需寻找更敏感、经济、易获取的预后标志物,以优化风险分层。大量研究表明,目前已有许多研究都表明许多癌症与炎症有关,全身炎症反应与晚期和局限性癌症的诊断和预后有关[8]。有越来越多的研究发现,血液的炎症指标,例如中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR),血小板与淋巴细胞比值(PLR),淋巴细胞与单核细胞比值(LMR),中性粒细胞×血小板与淋巴细胞的比值(SII),中性粒细胞×单核细胞与淋巴细胞的比值(SIRI)与宫颈癌[9]、胃癌[10]、胰腺癌[11]、肺癌[12]、前列腺癌[13]、乳腺癌[14]预后相关。本文旨在综述外周血炎症比值(NLR, PLR, LMR, SII, SIRI)在 OSCC 预后预测中的作用机制、临床证据及其转化应用前景。

2. 炎症与口腔癌之间的关系

OSCC 的发生、发展与慢性炎症之间密切相关。在 160 年前,德国病理学家 Rudolf Virchow 提出“慢性刺激理论”,第一次把慢性炎症和癌症联系起来[15],肿瘤形成始于致癌基因的突变与表观遗传变化逐渐积累,或者两个因素共同作用。炎症微环境在这个过程中很重要。活化的免疫细胞如 M1 巨噬细胞和中性粒细胞会产生活性氧(ROS)和活性氮(RNS),他们可以伤害 DNA 并引起染色体异常,导致基因不稳定[16]。恶性肿瘤也会自己制造促炎环境,他们会分泌一些趋化因子,通过化学吸引让巨噬细胞和中性粒细胞等先天免疫细胞聚集过来。肿瘤快速增长会损伤周围组织,使大量损伤相关分子模式(DAMPs)释放出来,这些分子被识别受体捕捉后不断激活免疫系统。活化的免疫细胞会释放炎症因子(如 sPLA2s、白介素),引发连锁反应,进一步加强炎症[17]。肿瘤细胞异常的增殖以及炎症反应会增加机体的耗氧量,但是新生血管生成相对而言滞后,导致肿瘤中心逐渐形成慢性缺氧的微环境。这种缺氧和代谢压力会激活缺氧诱导因子(HIF-1 α)通路,让血管内皮生长因子(VEGF)大量分泌,VEGF 在促进肿瘤血管新生血管形成的同时,又吸引肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)浸润[18]。肿瘤恶化的主要表现是细胞变得更容易侵袭和转移,最终导致治疗抵抗和全身性扩散。上皮-间质转化(EMT)是关键步骤,促使上皮细胞去分化获得间质表型,进而显著增强其运动和侵袭能力[19]。炎症微环境通过募集免疫抑制细胞(如 Tregs, TAMs)并分泌抑制性因子(如 IL-10, TGF- β),形成免疫耐受,抑制免疫监视[20]。炎症信号可上调 PD-L1 等免疫检查点分子,诱导 CD8⁺ T 细胞耗竭[18]。

在口腔癌中,慢性牙周炎是一个相对常见的局部风险因素。慢性牙周炎长期的炎症状态可能导致遗传变化,从而导致癌变的发生[21]。目前有研究发现,牙菌斑生物膜长时间的存在,会不断引起细菌感染,最终引发慢性牙周炎,而这种持续感染又会反复刺激先天免疫,导致防御素、S100 蛋白等免疫分子不断的被释放。有研究指出,这类慢性炎症反应与口腔癌的发生和发展有着密切相关[22]。此外,口腔菌群失调也可以通过产生像细胞因子、趋化因子一样的促炎因子,直接促进肿瘤细胞的增殖和存活[23]。比如,牙周致病菌可以激活 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞,通过 IL-17/STAT3 的信号通路,促进 OSCC 细胞周期进展并抑制凋亡[24]。炎症和肿瘤之间的关系是相互的, NF- κ B, STAT3 等一些特定的转录因子,在口腔癌中可以被炎症信号激活,这些因子又同时会影响炎症介质、血管生成、免疫逃逸和转移相关基因的表达[25]。

3. 中性粒细胞与口腔癌的关系

中性粒细胞是外周血中数量最多的白细胞,被我们认为是抵抗感染的第一道防线[26]。但在肿瘤微环境中,它们既可以促进肿瘤,也可以起到抑制作用。中性粒细胞过度活化时,会大量释放中性粒细胞胞外陷阱(NETs)和蛋白酶(如 NE、MPO),这些物质可以破坏口腔上皮屏障,加重牙周炎,这种情况与 OSCC 风险增加有关[27]。在 OSCC 的肿瘤微环境中,肿瘤细胞分泌 CXCL6 和 CXCL8 等趋化因子,通过 CXCR1 吸引并激活中性粒细胞,使它们表达更多的 CD54 和 B7-H2。同时,肿瘤细胞释放的 TNF- α 可以通过 ERK 和 NF- κ B 信号通路进一步激活中性粒细胞,并且增强 B7-H2 的表达,被激活的中性粒细胞再通过 B7-H2

驱动 Th17 细胞分化, 分泌 IL-17A, 从而推动肿瘤细胞增殖和生长, 加速肿瘤恶化。肿瘤相关中性粒细胞(TANs)可通过表达 B7-H2、CD54 抑制 T 细胞功能, 造成免疫抑制[28]。炎症状态下释放的中性粒细胞前体以及肿瘤分泌的趋化因子, 像促动力素 2, 也会引发更多粒细胞的浸润, 促动力素 2 能通过其受体促进肿瘤细胞迁移, 而粒细胞分泌的 MMP9 能诱导 VEGF, 促进肿瘤血管的生成[29]。在肿瘤转移的过程中, 中性粒细胞尤其在器官定植阶段发挥着关键的作用, 在转移灶, 中性粒细胞可以抑制局部的抗肿瘤免疫, 制造免疫抑制的微环境, 帮助播散肿瘤细胞(DTC)定植和生长。中性粒细胞胞外陷阱(NETs)还能促进 DTC 外渗、分泌营养因子并激活休眠的 DTC, 有助于形成转移前和转移生态位[30]。在 OSCC 的微环境中, 中性粒细胞的功能也同样不一样: 促瘤的 N2 型 TANs 通过分泌 MMP-9、VEGF、TGF- β 等因子, 促进血管生成、细胞外基质降解、转移以及免疫抑制; 而具有细胞毒性的抗癌 N1 型常常被抑制, 中性粒细胞浸润程度像 NLR 与 OSCC 的不良预后密切相关, 且其形成的 NETs 可通过捕获癌细胞, 激活炎症通路, 从而加速转移。需要注意的是, 口腔致病菌, 如牙龈卟啉单胞菌, 可以特异性招募并极化 N2 型中性粒细胞, 这种作用进一步促进了 OSCC 进展[31]。

4. 血小板与口腔癌的关系

血小板除了有参与止血的功能之外, 在肿瘤转移中发挥重要作用。肿瘤细胞与血小板的相互作用是血行转移的关键进入循环的肿瘤细胞激活血小板, 形成保护性微栓, 促进其在血管壁滞留。血小板源性生长因子(PDGF 等)可诱导肿瘤细胞发生 EMT, 并增强其穿透血管内皮的能力[32]。血小板通过激活 YAP1 等信号通路赋予肿瘤细胞抵抗失巢凋亡(脱离基质引发的程序性死亡)的能力, 同时肿瘤细胞通过分泌 ADP、凝血酶等血小板激活因子诱导血小板活化, 协同促进血管新生与转移进程。循环肿瘤细胞-血小板-白细胞聚集体的形成, 通过阻塞微血管和介导内皮黏附, 是远处转移定植的关键步骤[33]。在 TME 中, 血小板通过释放 VEGF、PDGF 等直接促血管生成, 同时, 还能通过与肿瘤细胞相互作用, 诱导其分泌更多的促血管生成因子。肿瘤血管渗漏促进血小板-肿瘤细胞互作, 通过“血小板活化-因子释放-血管重塑”正反馈环路驱动肿瘤生长和血管异常增生[34]。另外, 在 OSCC 中, 缺氧诱导的血小板 METTL4 过表达可介导线粒体 DNA (mtDNA) 6mA 甲基化, 抑制其降解导致胞质累积。过量的 mtDNA 激活 cGAS-STING 通路, 引起血小板过度活化、中性粒细胞-血小板聚集及 NETs 形成, 加剧局部炎症并可能促进肿瘤发生[35]。

5. 淋巴细胞与口腔癌的关系

在口腔鳞状细胞癌的肿瘤微环境中, 免疫抑制状态明显, 淋巴细胞功能的失调是肿瘤逃避免疫监视的主要原因。83%的 OSCC 细胞会表达程序性死亡配体-1 (PD-L1), 当 PD-L1 与 T 细胞上的程序性死亡受体 1 (PD-1)结合时, 可抑制 T 细胞的功能, 使免疫系统无法有效反应。CTLA-4 在 OSCC 中表达增加, 它通过与抗原呈递细胞(APC)上的 CD80/86 结合, 竞争性地阻断共刺激分子 CD28 的信号, 从而抑制 T 细胞的分化[36]。淋巴细胞在 OSCC 的 TME 中的作用复杂, 而且具有双重性。调节性 T 细胞(Tregs)通过免疫抑制促进肿瘤生长, 如 Foxp3⁺ Tregs 浸润与淋巴结转移及不良预后相关, 虽然细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)虽具有抗肿瘤的潜能, 但是它们常常因 PD-1/TIM-3 等检查点分子过表达, 以及糖酵解活跃, 导致功能的耗竭。相反, 肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)中较高比例的 CD45RO⁺记忆性细胞通常与较好的预后相关。因此, 逆转 T 细胞耗竭比如 PD-1/PD-L1 阻断是重要的治疗策略[37]。研究发现, 肿瘤细胞特异性表达高水平的 PD-L1 是局部晚期 OSCC 患者不良预后的独立预测因素。在这种肿瘤微环境中富含 Tregs、M1 巨噬细胞和 CD8⁺ T 细胞, 这种免疫抑制的特点与肿瘤的冷或热状态无关[38]。另外 Tregs 是免疫抑制的关键因素, 它们通过抑制自然杀伤(NK)细胞、CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)和 M1 巨噬细胞的抗肿瘤的活性, 同时会分泌 IL-10、TGF- β 等免疫抑制性细胞因子, 来损害树突状细胞(DCs)功能。它们与髓

系来源的抑制性细胞(MDSCs)、肿瘤相关中性粒细胞(TANs)及 M2 巨噬细胞共同形成促进癌症发展的网络。Tregs 的功能维持依赖于独特的代谢调节: 缺氧通过 HIF-1 α 驱动糖酵解; 在营养缺乏的时候, 通过 CD36 介导脂肪酸氧化(FAO)和线粒体的功能; 色氨酸 - 犬尿氨酸-AHR 通路及 PI3K-Akt-mTOR 信号则有助于 Treg 分化和代谢适应。对于口腔癌这种特殊类型来说, 口腔微生物, 比如具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌通过如乳酸的代谢物和外膜囊泡(OMVs)进一步影响 Treg 的代谢模式, 增强它们的免疫抑制功能[39]。

6. 单核细胞与口腔癌的关系

肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是 OSCC 肿瘤微环境中主要的免疫细胞群, 对肿瘤进展起着至关重要。在 OSCC 中, 单核细胞尤其肿瘤相关巨噬细胞 TAMs 在 IL-4/IL-10/TGF- β 诱导下极化为促癌 M2 表型, 通过分泌外泌体 miR-23a-3p 抑制磷酸酶和张力蛋白同系物(PTEN)促进癌细胞侵袭, 并抑制细胞死亡, M2 型 TAMs 受 OSCC 细胞分泌的 GM-CSF 激活, 经过 JAK2/STAT3 级联反应上调 PD-L1 表达, 从而抑制 CD8⁺T 细胞活性, 并且诱导 Tregs 扩增, 形成免疫抑制的微环境。同时, TAMs 内源性高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)通过 IL-6/STAT3/PD-L1 轴可以进一步放大 PD-L1 介导的免疫抑制, 从而促进 OSCC 进展[37]。另外, 对于口腔癌的患者而言, 口腔菌群失调, 特别是核梭杆菌(Fn)和牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*), 在 OSCC 发生和发展中扮演重要角色。有的研究表明 Fn 感染通过激活 OSCC 细胞和巨噬细胞的 NF- κ B 通路, 显著上调趋化因子 CXCL2 的表达, CXCL2 介导 OSCC 细胞与巨噬细胞之间的双向串扰: 一方面, CXCL2 促进单核细胞向肿瘤部位募集并分化为 M2 型巨噬细胞; 另一方面, M2 巨噬细胞通过分泌因子进一步加速 OSCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。这种由 Fn 增强的正反馈循环, 最终形成促癌的免疫微环境[40]。另外, 也有研究表明, 肿瘤相关巨噬细胞, 尤其是 M2 型巨噬细胞(CD206⁺), 在牙龈卟啉单胞菌感染的 OSCC 微环境中显著浸润, 并与不良预后密切相关, 此研究发现, 牙龈卟啉单胞菌通过上调关键分子 DOK3 促进 M2-TAM 的浸润, 且临床样本验证表明, 牙龈卟啉单胞菌高表达组中 M2-TAM 的浸润程度显著增加, 且 M2-TAM 的高表达是 OSCC 患者 10 年生存率的独立危险因素(HR = 1.649, 95% CI 0.824~3.082, P = 0.034)。这些机制共同形成促癌免疫微环境, 加速 OSCC 进展[41]。

7. 将 NLR、PLR、LMR、SII、SIRI 用于口腔癌的关系

综上所述, 中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板在 OSCC 发生、转移及免疫调节中发挥核心作用。但是单一血细胞计数易受感染等非肿瘤因素干扰, 而 NLR、PLR、LMR、SII、SIRI 等比值指标通过数学整合, 能够更稳定地去反映系统炎症 - 免疫状态, 放大与肿瘤之间相关的病理信号。

NLR 反映了促肿瘤炎症细胞与抗肿瘤免疫细胞之间的动态平衡。在之前的论述中我们可知, 高 NLR 通常提示身体处于炎症状态, 比如 TANs 浸润、NETs 释放、促血管生成、T 细胞抑制或者耗竭, 这些变化常常与 OSCC 患者的不良预后相关联。

目前有回顾性研究分析了 433 例口腔癌患者, 结果发现, 高中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(NLR)是日本口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者预后的独立预测因子。多变量分析显示, 高 NLR (NLR $\geq$ 2.22)与较差的疾病特异性生存(DSS)显著相关(HR = 2.87, 95% CI: 1.59~5.19, P < 0.001), 并且也与较低总生存率(OS)相关(HR = 2.30, 95% CI: 1.42~3.72, P < 0.001)。此外, 中分化组织学类型和淋巴结外侵犯(ENE)也是独立预后因素[42]。Zanoni 的研究 2015 例接受手术治疗的侵袭性 OSCC 患者进行了分析, 结果发现术前 NLR $\geq$ 5.7、转移淋巴结数量 $\geq$ 5 个和 ENE 是 OSCC 远处转移(DM)的最强独立预测因子。多变量分析显示, NLR $\geq$ 5.7 的患者发生远处转移的风险是 NLR $\leq$ 2.9 患者的 3.12 倍(aHR 3.12, 95% CI: 1.74~5.59, P < 0.001); 转移淋巴结 $\geq$ 5 个的风险为 2.06 倍(aHR 2.06, 95% CI: 1.18~3.60, (P = 0.011)); ENE 阳性患者的风险高达 4.68 倍(aHR 4.68, 95% CI: 2.67~8.20, P < 0.001) [43]。Wei Sun 等回顾性纳入了同济医院接受放化疗的 111 例

原发性 OSCC 患者, 结果表明, 接受放化疗的 OSCC 患者中, 术前 $NLR > 3.1$ 是总生存期的独立预测因子($HR=2.08$, 95% CI: 1.03~4.19, $P=0.040$)。高 NLR 组患者的中位生存期显著低于低 NLR 组($HR=2.39$, 95% CI: 1.24~4.61, $P=0.009$) [44]。一项荟萃分析证实: 高 $NLR >$ 临界值显著降低患者生存率, 无病生存期风险增加 73% ($HR=1.73$, 95% CI: 1.44~2.07), 总生存期风险增加 61% ($HR=1.61$, 95% CI: 1.39~1.86), NLR 与肿瘤侵袭性病理特征相关联, 高 NLR 预示更差的临床病理状态: 淋巴结转移概率升高 62% ($OR=1.62$, 95% CI: 1.32~1.98), 晚期肿瘤(III/IV 期)风险升高 163% ($OR=2.63$, 95% CI: 2.12~3.25), 局部侵袭, T3-T4 分期风险升高 222% ($OR=3.22$, 95% CI: 2.59~4.01), 神经侵犯阳性风险升高 83% ($OR=1.83$, 95% CI: 1.4~2.39) [45]。

虽然 NLR 已确立为 OSCC 预后的有效指标, 但是一些复合炎症比值比如: PLR 、 SII 、 LMR 、 $SIRI$ 通过整合多种细胞的协同作用, 进一步提高对预后的判断。 PLR 是血小板与淋巴细胞的比值, 而 SII 是中性粒细胞 $\times$ 血小板再与淋巴细胞的比值, 这两项指标能反应血小板介导的肿瘤细胞血管侵犯、淋巴细胞减少和中性粒细胞浸润的之间的相互作用; LMR 是淋巴细胞与单核细胞的比值, 可以直接表示抗肿瘤免疫与促瘤作用比如单核细胞向 M2 型肿瘤相关巨噬细胞转化之间的平衡; 而 $SIRI$ 是用中性粒细胞 $\times$ 单核细胞, 再与淋巴细胞之间的比值, 反映髓系炎症负荷与免疫抑制的程度。这些指标能够够从不同的角度更加全面地分析肿瘤周围的免疫和炎症情况。

Cho 回顾性地研究分析了 269 名在首尔圣玛丽医院接受手术切除的口腔和活动舌鳞状细胞癌的患者, 结果提示高 $PLR > 159.45$ 被证实是 OSCC 手术患者 DSS 和 PFS 的独立不良预后因素(DSS: $HR=2.36$, 95% CI 1.28~4.36; PFS: $HR=1.80$, 95% CI 1.06~3.06), 而且其预测价值在晚期口腔癌的患者中尤为显著。 PLR 与生存率呈现 J 型非线性关联, 极端低或高 PLR 均可能提示不良结局。与 NLR 、 SII 和 $SIRI$ 相比, PLR 在多变量分析中展现出更稳定的预后效果, 支持其作为 OSCC 常规预后工具的潜力[46]。近期一项荟萃分析, 结合了 20 项研究共 5714 例患者, 结果提示高 PLR 比值是 OSCC 患者不良预后的独立预测因子。高 PLR 与总生存期(OS: $HR=1.58$, 95% CI 1.29~1.94, $p < 0.0001$)、无病生存期(DFS: $HR=1.71$, 95% CI 1.20~2.42, $p < 0.003$)及疾病特异性生存期(DSS: $HR=2.41$, 95% CI 1.79~3.25, $p < 0.00001$)显著相关。研究发现, 当 PLR 阈值 ≤ 150 时, 其对 OS 的预测价值显著($HR=1.49$, $p=0.0003$), 但是阈值 > 150 时无统计学意义($p > 0.05$)。因此, 研究者认为未来的预后模型应使用 $PLR \leq 150$ 的临界值[47]。Yang 和 Fei 通过系统综述整合 17 项研究 SII :14 项, $SIRI$:3 项, 共 4508 例患者, 发现高 SII ($HR=1.62$, 95% CI 1.26~2.08, $I^2=88\%$)和高 $SIRI$ ($HR=1.60$, 95% CI 1.31~1.94, $I^2=0\%$)均是口腔癌总生存率(OS)的独立预测因子, 且 SII 对无病生存率(DFS)的预测效能更显著($HR=1.62$, 95% CI 1.25~2.27)。另外, SII 的预后价值在阈值 >500 时更加稳定, 而 <500 时出现异质性升高, 这就意味着在不同地区的研究中, 需我们结合地域人群特征从而设定阈值[48]。另外, Ruiz-Ran 等的研究表明, $NLR > 4.08$ 是多因素分析中总生存期(OS)的独立不良预测因子($HR=1.626$, $p=0.04$), 且与肿瘤体积增大($p < 0.001$)和晚期临床分期($p=0.009$)显著相关。且 NLR 和 SII 升高与肿瘤微环境中 $CD8^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD20^+$ 淋巴细胞浸润减少呈现负相关, 而淋巴细胞 - 单核细胞比值(LMR)升高则与抗肿瘤免疫细胞如, $CD8^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD20^+$ 淋巴细胞、 $CD68^+$ 、 $CD163^+$ 巨噬细胞浸润增加正相关, 提示全身炎症反应可能通过抑制局部抗肿瘤免疫促进 OSCC 进展[49]。Mikami 等通过回顾性队列研究提出, 基于术前血液炎症指标, 比如结合了 LMR 、 NLR 和 PLR , 构建的 IRB 评分系统具有重要预测价值。研究发现, 高 IRB 评分(2~3 分)是延迟性颈淋巴结转移的独立风险因素($HR=4.885$, 95% CI 1.525~15.651, $P=0.0076$)。尽管该评分对疾病特异性生存(DSS)的预测中间没有达到多因素显著性, 但单因素分析显示高 IRB 评分与 DSS 下降显著相关(5 年生存率 84.5% vs. 低分组 100%, $P=0.041$) [50]。

值得注意的是, NLR 、 PLR 、 LMR 、 SII 、 $SIRI$ 等比值在宫颈癌[9]、胃癌[10]、胰腺癌[11]、肺癌[12]、前列腺癌[13]、乳腺癌[14]等多个恶性肿瘤中都被证实具有预后价值, 这就表明这些比值反映的系统性炎

症和免疫状态是很多癌症的共同特点。

本篇综述主要论述了血液的炎症指标与口腔癌之间的作用机制,以及外周血炎症比值,比如 NLR、PLR、LMR、SII、SIRI 在 OSCC 中的临床价值。目前有的研究显示,这些比值可以通过综合促进肿瘤的要素,比如中性粒细胞介导的血管生成与转移、血小板引起的肿瘤细胞栓子形成、M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化,与抑制肿瘤的要素,要素比如淋巴细胞耗竭的变化,为 OSCC 提供了与 TNM 分期完全不一样的评估。这些临床研究都一致表明,高炎症比值与不良预后显著相关,比如当 $\text{NLR} \geq 2.22$ 时,死亡风险增加 2.3 倍; $\text{NLR} \geq 5.7$ 时,使远处转移风险提升 3.12 倍;高 PLR ($\text{HR} = 1.58 \sim 2.41$)及 SII、SIRI ($\text{HR} = 1.60 \sim 1.62$)也与较差的生存预后相关,而且口腔的菌群,如具核梭杆菌可以通过 CXCL2-NF- κ B 通路、牙龈卟啉单胞菌通过 DOK3-M2-TAM 轴,能特异性地加强局部的炎症与全身炎症比值之间的关系。但是目前的研究相对局限,主要集中在不同阈值的差异性,如 NLR 的阈值范围为 2.22 至 5,和非肿瘤因素的干扰机制目前尚不明确。未来可以开展前瞻性研究,构建并验证一个整合多种外周血炎症指标和特定口腔微生物丰度的复合预后模型。针对当前炎症比值临界值不统一的问题,建议倡导基于大规模、多中心队列数据,确立标准化的临界值,或进一步开发动态监测炎症比值变化的评估体系,突破依赖单一时间点的静态值,从而来推动临床应用实践转化,为口腔鳞状细胞癌患者的个体化预后判断与治疗策略优化提供可靠的工具。

参考文献

- [1] Chen, R., Wang, Q. and Huang, X. (2024) Intelligent Deep Learning Supports Biomedical Image Detection and Classification of Oral Cancer. *Technology and Health Care*, **32**, 465-475. <https://doi.org/10.3233/thc-248041>
- [2] Yang, T., Tang, S., Peng, S. and Ding, G. (2022) The Effects of Mesenchymal Stem Cells on Oral Cancer and Possible Therapy Regime. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 949770. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.949770>
- [3] Das, M., Dash, R. and Mishra, S.K. (2023) Automatic Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma from Histopathological Images of Oral Mucosa Using Deep Convolutional Neural Network. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article No. 2131. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032131>
- [4] Yang, Y., Zhou, M., Zeng, X. and Wang, C. (2021) The Burden of Oral Cancer in China, 1990-2017: An Analysis for the Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *BMC Oral Health*, **21**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01386-y>
- [5] Najafi, S., Mohammadkhah, F., Harsini, P.A., Sohrabpour, M. and Jeihooni, A.K. (2023) Effect of Educational Intervention Based on Theory of Planned Behaviour on Promoting Preventive Behaviours of Oral Cancer in Rural Women. *BMC Women's Health*, **23**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02411-2>
- [6] D'Silva, N.J., Perez-Pacheco, C. and Schmitt, L.B. (2022) The 3d's of Neural Phenotypes in Oral Cancer: Distance, Diameter, and Density. *Advanced Biology*, **7**, e2200188. <https://doi.org/10.1002/adbi.202200188>
- [7] Silva, J.P.N., Pinto, B., Monteiro, L., Silva, P.M.A. and Bousbaa, H. (2023) Combination Therapy as a Promising Way to Fight Oral Cancer. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 1653. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061653>
- [8] Dupré, A. and Malik, H.Z. (2018) Inflammation and Cancer: What a Surgical Oncologist Should Know. *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 566-570. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.209>
- [9] Huang, H., Liu, Q., Zhu, L., Zhang, Y., Lu, X., Wu, Y., et al. (2019) Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 3284. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39150-0>
- [10] He, M., Chen, Z., Zhang, L., Gao, X., Chong, X., Li, H., et al. (2023) Associations of Subcutaneous Fat Area and Systemic Immune-Inflammation Index with Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer Receiving Dual PD-1 and HER2 Blockade. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e007054. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007054>
- [11] Jomrich, G., Gruber, E.S., Winkler, D., Hollenstein, M., Gnant, M., Sahora, K., et al. (2020) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **24**, 610-618. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04187-z>
- [12] Gao, Y., Zhang, H., Li, Y., Wang, D., Ma, Y. and Chen, Q. (2018) Preoperative Increased Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Poor Prognosis in Patients with Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **484**, 272-277. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.059>

- [13] Meng, L., Yang, Y., Hu, X., Zhang, R. and Li, X. (2023) Prognostic Value of the Pretreatment Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03924-y>
- [14] Dong, J., Sun, Q., Pan, Y., Lu, N., Han, X. and Zhou, Q. (2021) Pretreatment Systemic Inflammation Response Index Is Predictive of Pathological Complete Response in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 700. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08458-4>
- [15] Antonucci, L. and Karin, M. (2024) The Past and Future of Inflammation as a Target to Cancer Prevention. *Cancer Prevention Research*, **17**, 141-155. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-23-0423>
- [16] Hibino, S., Kawazoe, T., Kasahara, H., Itoh, S., Ishimoto, T., Sakata-Yanagimoto, M., *et al.* (2021) Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5421. <https://doi.org/10.3390/ijms22115421>
- [17] Galdiero, M.R., Mormile, I., Granata, F., Loffredo, S., Detoraki, A., Della Casa, F., *et al.* (2022) Functional Modulation of Human Macrophages by Secreted Phospholipases A2: Implications in Cancer. *Biomedicines*, **10**, Article No. 2763. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112763>
- [18] Shi, S., Ou, X., Liu, C., Wen, H. and Ke, J. (2025) Research Progress of Hif-1 α on Immunotherapy Outcomes in Immune Vascular Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1549276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1549276>
- [19] Tabei, Y. and Nakajima, Y. (2024) IL-1 β -Activated PI3K/AKT and MEK/ERK Pathways Coordinately Promote Induction of Partial Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 392. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01775-8>
- [20] Scott, E.N., Gocher, A.M., Workman, C.J. and Vignali, D.A.A. (2021) Regulatory T Cells: Barriers of Immune Infiltration into the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 702726. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.702726>
- [21] Kavarthapu, A. and Gurumoorthy, K. (2021) Linking Chronic Periodontitis and Oral Cancer: A Review. *Oral Oncology*, **121**, Article ID: 105375. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105375>
- [22] Winter, J. and Jepsen, S. (2024) Role of Innate Host Defense Proteins in Oral Cancerogenesis. *Periodontology 2000*, **96**, 203-220. <https://doi.org/10.1111/prd.12552>
- [23] Rai, A.K., Panda, M., Das, A.K., Rahman, T., Das, R., Das, K., *et al.* (2020) Dysbiosis of Salivary Microbiome and Cytokines Influence Oral Squamous Cell Carcinoma through Inflammation. *Archives of Microbiology*, **203**, 137-152. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02011-w>
- [24] Wei, W., Li, J., Shen, X., Lyu, J., Yan, C., Tang, B., *et al.* (2022) Oral Microbiota from Periodontitis Promote Oral Squamous Cell Carcinoma Development via $\gamma\delta$ T Cell Activation. *mSystems*, **7**, e0046922. <https://doi.org/10.1128/msystems.00469-22>
- [25] Feller, L., Altini, M. and Lemmer, J. (2013) Inflammation in the Context of Oral Cancer. *Oral Oncology*, **49**, 887-892. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.003>
- [26] Silvestre-Roig, C., Braster, Q., Ortega-Gomez, A. and Soehnlein, O. (2020) Neutrophils as Regulators of Cardiovascular Inflammation. *Nature Reviews Cardiology*, **17**, 327-340. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0326-7>
- [27] Wang, Z., Saxena, A., Yan, W., Uriarte, S.M., Siqueira, R. and Li, X. (2025) The Impact of Aging on Neutrophil Functions and the Contribution to Periodontitis. *International Journal of Oral Science*, **17**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00332-w>
- [28] Shan, Z., Chen, J., Liu, J., Zhang, J., Wang, T., Teng, Y., *et al.* (2021) Activated Neutrophils Polarize Protumorigenic Interleukin-17a-Producing T Helper Subsets through TNF- α -B7-H2-Dependent Pathway in Human Gastric Cancer. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e484. <https://doi.org/10.1002/ctm2.484>
- [29] Gabrilovich, D.I., Ostrand-Rosenberg, S. and Bronte, V. (2012) Coordinated Regulation of Myeloid Cells by Tumours. *Nature Reviews Immunology*, **12**, 253-268. <https://doi.org/10.1038/nri3175>
- [30] Li, P., Lu, M., Shi, J., Hua, L., Gong, Z., Li, Q., *et al.* (2020) Dual Roles of Neutrophils in Metastatic Colonization Are Governed by the Host NK Cell Status. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4387. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18125-0>
- [31] Hadjigol, S., Shah, B.A. and O'Brien-Simpson, N.M. (2022) The “Danse Macabre”—Neutrophils the Interactive Partner Affecting Oral Cancer Outcomes. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 894021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.894021>
- [32] Schlesinger, M. (2018) Role of Platelets and Platelet Receptors in Cancer Metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0669-2>
- [33] Xue, J., Deng, J., Qin, H., Yan, S., Zhao, Z., Qin, L., *et al.* (2024) The Interaction of Platelet-Related Factors with Tumor Cells Promotes Tumor Metastasis. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 371. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05126-6>

- [34] Filippelli, A., Del Gaudio, C., Simonis, V., Ciccone, V., Spini, A. and Donnini, S. (2022) Scoping Review on Platelets and Tumor Angiogenesis: Do We Need More Evidence or Better Analysis? *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 13401. <https://doi.org/10.3390/ijms232113401>
- [35] Zhu, Y., Wan, M., Fu, Y., Gu, J., Ren, Z., Wang, Y., *et al.* (2025) Platelet Methyltransferase-Like Protein 4-Mediated Mitochondrial DNA Metabolic Disorder Exacerbates Oral Mucosal Immunopathology in Hypoxia. *International Journal of Oral Science*, **17**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1038/s41368-025-00373-9>
- [36] Tan, Y., Wang, Z., Xu, M., Li, B., Huang, Z., Qin, S., *et al.* (2023) Oral Squamous Cell Carcinomas: State of the Field and Emerging Directions. *International Journal of Oral Science*, **15**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00249-w>
- [37] Li, C., Dong, X. and Li, B. (2024) Tumor Microenvironment in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1485174. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1485174>
- [38] Wang, M., Qin, L., Thia, K., Nguyen, T., MacDonald, S., Belobrov, S., *et al.* (2024) Cancer Cell-Specific PD-L1 Expression Is a Predictor of Poor Outcome in Patients with Locally Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e009617. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009617>
- [39] Gan, M., Liu, N., Li, W., Chen, M., Bai, Z., Liu, D., *et al.* (2024) Metabolic Targeting of Regulatory T Cells in Oral Squamous Cell Carcinoma: New Horizons in Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 273. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02193-7>
- [40] Nie, F., Zhang, J., Tian, H., Zhao, J., Gong, P., Wang, H., *et al.* (2024) The Role of CXCL2-Mediated Crosstalk between Tumor Cells and Macrophages in Fusobacterium Nucleatum-Promoted Oral Squamous Cell Carcinoma Progression. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 277. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06640-7>
- [41] Li, C., Li, M., Wei, W., Wang, Z., Yu, J. and Gong, Z. (2024) Association of DOK3 and Infiltrated Tumor-Associated Macrophages with Risk for the Prognosis of Porphyromonas Gingivalis-Infected Oral Cancer: A 12-Year Data Analysis of 200 Patients from a Tertiary Teaching Hospital, Urumqi, China. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 534. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12300-y>
- [42] Hasegawa, T., Iga, T., Takeda, D., Amano, R., Saito, I., Kakei, Y., *et al.* (2020) Neutrophil-Lymphocyte Ratio Associated with Poor Prognosis in Oral Cancer: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 568. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07063-1>
- [43] Zandoni, D.K., Valero, C., McGill, M.R., Montero, P.H., Shah, J.P., Wong, R.J., *et al.* (2022) Distant Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma: Does the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Act as a Surrogate of the Host Immune Status? *Oral Oncology*, **124**, Article ID: 105641. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105641>
- [44] Sun, W., Gao, M., Hu, G. and Yuan, X. (2020) Inflammatory Marker Predicts Outcome of Oral Squamous Cell Carcinoma Receiving Chemo-Radiotherapy. *Cancer Management and Research*, **12**, 12329-12335. <https://doi.org/10.2147/cmar.s277927>
- [45] Yang, Y., Liu, R., Ren, F., Guo, R. and Zhang, P. (2018) Prognostic and Clinicopathological Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Oral Cancer. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20181550. <https://doi.org/10.1042/bsr20181550>
- [46] Cho, U., Sung, Y., Kim, M. and Lee, Y. (2022) Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Patients Undergoing Surgical Resection for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomedicines*, **10**, Article No. 1268. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061268>
- [47] Huang, L., Wu, W. and Hu, G. (2024) Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Oral Health*, **24**, Article No. 1262. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05026-7>
- [48] Yang, S. and Fei, C. (2024) Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index for Oral Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, **29**, e822-e831. <https://doi.org/10.4317/medoral.26779>
- [49] Ruiz-Ranz, M., Lequerica-Fernández, P., Rodríguez-Santamarta, T., Suárez-Sánchez, F.J., López-Pintor, R.M., García-Pedrero, J.M., *et al.* (2022) Prognostic Implications of Preoperative Systemic Inflammatory Markers in Oral Squamous Cell Carcinoma, and Correlations with the Local Immune Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 941351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941351>
- [50] Mikami, T., Funayama, A., Niimi, K., Haga, K., Kawaharada, M., Nakamura, A., *et al.* (2022) Prognostic Value of Preoperative Systemic Inflammatory Response as a Prognostic Indicator in Patients with Early-Stage Oral Squamous Cell Carcinoma. *Medicine*, **101**, e30855. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000030855>