

乳腺癌患者术前炎症指标与腋窝淋巴结转移的研究进展

霍帅杰

延安大学附属医院腺体血管外科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

乳腺癌作为全球女性发病率最高的恶性肿瘤, 虽然目前综合性治疗的方法显著降低了患者的死亡率, 但仍有一部分患者因乳腺癌术后并发症而严重影响自己的生活质量。炎症已被认为与乳腺癌的发生发展、复发转移相关, 且大量学者通过对乳腺癌患者术前炎症指标的深入研究, 发现了术前炎症指标评估疗法有望预测是否发生腋窝淋巴结转移, 同时对各不同分子分型乳腺癌的治疗现状及预后也可产生深远的影响。本文旨在通过对乳腺癌患者术前炎症指标与腋窝淋巴结转移相关性的最新进展做一综述。

关键词

乳腺癌, 炎症指标, 腋窝淋巴结, 前哨淋巴结活检, 肿瘤微环境

Research Progress of Preoperative Inflammatory Indicators and Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Breast Cancer

Shuaijie Huo

Glandular Vascular Surgery Department, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Breast cancer, as the most prevalent malignancy among women globally, has seen a significant

reduction in mortality rates due to comprehensive treatment approaches. However, a subset of patients still experience severe impairment in quality of life due to postoperative complications. Inflammation has been recognized as closely associated with the development, progression, recurrence, and metastasis of breast cancer. Extensive research by scholars on preoperative inflammatory indicators in breast cancer patients has revealed that preoperative inflammatory marker assessment may predict the likelihood of axillary lymph node metastasis. This approach could also profoundly influence treatment strategies and prognosis across different molecular subtypes of breast cancer. This article aims to review recent advances in understanding the correlation between preoperative inflammatory indicators and axillary lymph node metastasis in breast cancer patients.

Keywords

Breast Cancer, Inflammatory Index, Axillary Lymph Nodes, Sentinel Lymph Node Biopsy, Tumor Microenvironment

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

据国家癌症中心最新发布统计数据报告显示,乳腺癌已成为危害女性健康的第二大杀手,而腋窝淋巴结转移(Axillary Lymph Node Metastasis, ALNM)状态是影响乳腺癌临床分期、治疗决策及预后的关键因素。前哨淋巴结活检(Sentinel lymph node biopsy, SLNB)和腋窝淋巴结清扫是评估腋窝淋巴结状态的金标准,但其有创性和术后并发症风险促使研究者探索无创预测方法。近年来,术前炎症指标中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)、血小板计数/淋巴细胞计数比值(PLR)、淋巴细胞计数/单核细胞计数比值(LMR)、系统免疫炎症指数(SII)及 C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)等作为一种低成本、易获取的生物标志物,逐渐成为预测腋窝淋巴结转移的研究热点。本文旨在综述乳腺癌术前炎症指标与腋窝淋巴结转移关系的研究进展,探讨这些指标在预测腋窝淋巴结转移中的潜在应用价值。

2. 炎症指标与肿瘤微环境的生物学关联

炎症与肿瘤的关系已成为当今肿瘤研究的热点之一,炎症指标近年来也被许多国内外研究证实与肿瘤的发生发展相关。肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)由周围血管、细胞外基质、成纤维细胞、淋巴细胞、信号分子、免疫细胞和骨髓来源的炎症细胞组成,是肿瘤存在的细胞环境[1]。慢性炎症可通过释放细胞因子(如白细胞介素 IL-6、肿瘤坏死因子 TNF- α)、促进血管生成和免疫抑制微环境,促进肿瘤的发生和发展,而 TME 中的炎症细胞和因子又可加速肿瘤的进展和转移。

肿瘤微环境中的炎症反应不仅影响原发肿瘤的生长,还在淋巴转移过程中发挥重要作用。炎症细胞和因子可改变淋巴结微环境,为转移的肿瘤细胞提供适宜的生存条件。除此之外,有研究表明[2]。肿瘤淋巴结结外侵犯是影响乳腺癌腋窝淋巴结转移的重要独立因素之一[3]。

3. 炎症指标与乳腺癌腋窝淋巴结转移的关联机制

术前炎症指标通过外周血检测反映全身炎症状态,在乳腺癌中,炎症反应通过多种机制和信号通路影响肿瘤生物学行为。炎症细胞如肿瘤相关巨噬细胞(Tumor associated Macrophages, TAMs)可分泌多种细

胞因子和生长因子,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和血管生成[4]。且近年研究[5]-[7]显示,PI3K/AKT/mTOR信号通路与乳腺癌的发生发展也密切相关[8],在促进乳腺癌细胞的存活和转移中该信号通路活性可高达70%[6]。癌细胞通过细胞外囊泡(EV)将突变线粒体转移至肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)中[9]。这些突变的线粒体携带自噬抑制分子,导致TIL线粒体功能异常,加速衰老并丧失抗癌活性。中性粒细胞可通过释放活性氧(ROS)[10]和基质金属蛋白酶(MMPs)[10]破坏细胞外基质,促进肿瘤细胞侵袭[10];淋巴细胞(尤其是CD8⁺T细胞)的减少则削弱抗肿瘤免疫应答[11]。

炎症因子(如IL-6、TNF- α)通过激活NF- κ B和STAT3信号通路,上调VEGF表达,促进血管生成和肿瘤转移[12]。VEGF通过增加血管通透性,促进炎症细胞浸润,进一步加剧炎症反应,形成正反馈循环,加速肿瘤进展。炎症因子和VEGF协同作用,重塑肿瘤微环境,促进EMT、血管生成和免疫逃逸,为肿瘤转移提供多重支持[13]。

4. 术前炎症指标在乳腺癌中的研究意义

4.1. NLR

研究表明,肿瘤微环境中的中性粒细胞可通过释放细胞因子、趋化因子及活性氧等物质,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。此外,中性粒细胞还可通过释放MMP-9、IL-8等促转移因子促进血管生成和细胞外基质重塑;淋巴细胞,特别是T细胞和自然杀伤(NK)细胞,在抗肿瘤免疫中起着至关重要的作用。淋巴细胞通过识别和杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤的生长和扩散。然而,肿瘤微环境中的免疫抑制机制可导致淋巴细胞功能失调,从而削弱抗肿瘤免疫反应,淋巴细胞减少反应机体抗肿瘤免疫抑制。NLR是通过外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值计算得出的。杨柳等研究[14]显示,腋窝淋巴结转移组NLR高于无腋窝淋巴结转移组,以NLR截断值为2.65分组,高NLR通常反映全身炎症状态的增强和免疫抑制环境的形成,这与肿瘤的进展和不良预后密切相关。

4.2. PLR

血小板不仅是凝血系统的重要组成部分,还在肿瘤微环境中发挥多种作用。研究表明,血小板可通过释放生长因子(如VEGF、PDGF)和细胞因子(如TGF- β),促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。此外,血小板还可通过与肿瘤细胞直接相互作用,促进其逃避免疫监视。一项对17,079例乳腺癌个体的荟萃分析[15]发现:高PLR组乳腺癌患者的肿瘤分期、OS及DFS都差于低PLR组;王成等[16]研究表明,乳腺癌患者的PLR水平显著高于健康对照组。高PLR可能与乳腺癌的某些亚型(如激素受体阴性或三阴性乳腺癌)相关,提示其在乳腺癌早期筛查中的潜在价值。现有研究临界值的范围导致敏感度波动,这种离散型源于血小板计数受抗凝治疗、月经周期等混杂因素影响,但目前仅部分研究进行了分层矫正。

4.3. LMR

单核细胞是人体免疫系统中一类重要白细胞,在肿瘤微环境中可分化为TAMs,TAMs通常分为M1型和M2型,其中M2型巨噬细胞通过分泌免疫抑制因子(如IL-10和TGF- β)促进肿瘤的免疫逃逸、血管生成和转移[17]。LMR是通过外周血中淋巴细胞计数与单核细胞计数的比值计算得出的。徐维琳等[18]将LMR应用于乳腺癌新辅助治疗疗效的评估,可表明高水平的LMR意味着乳腺癌腋窝及前哨淋巴结转移概率越低,低LMR通常反映全身炎症状态的增强和免疫抑制环境的形成,这与肿瘤的进展和不良预后密切相关。

4.4. CAR

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的

急性相蛋白。白蛋白(albumin, ALB)是血清蛋白的主要成分,反映机体营养状态。CPR/ALB 比值(CAR)可综合反映炎症、营养状况,经证实与乳腺癌患者预后亦具有相关性, Han 等[19]研究回顾分析与 CRP 相关的乳腺癌病例,证明 CRP 与乳腺癌患者总生存期、癌症特异性死亡率以及无病生存期具有密切关系,CRP 升高者的总生存期和无病生存期预后更差,且癌症特异性死亡率更高。王锴等[20]在一项纳入 82 例乳腺癌患者的研究中评估了 CAR 对预后的影响,发现术前高 CAR 是乳腺癌患者 OS 较差的独立危险因素。上述研究提示,乳腺癌患者进行围术期营养支持有助于减少术后并发症,并改善远期预后。

除此之外,预后营养指数(PNI):是由患者血清白蛋白水平和血清淋巴细胞数量计算所得的营养状况评价指标,血清白蛋白低提示存在慢性炎症,陈惠等[21]研究显示 PNI 降低与乳腺癌患者 OS 呈显著负相关。据 ROC 曲线分析显示, PNI 的最佳截断值为 50.41。PNI 水平与乳腺癌患者年龄、淋巴结转移及肿瘤分期相关(均 $P < 0.05$)。高 PNI (≥ 50.41)组患者的 5 年无瘤生存率和 5 年总生存率分别高于相应的低 PNI (< 50.41)组(81.00% vs. 55.00%, 89.49% vs. 76.65%), 差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。SII = (血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数)/淋巴细胞计数,相比于其他炎症指标,它更能体现宿主炎症和免疫状态的平衡,近年来 SII 与乳腺癌相关性的研究也越来越多。

4.5. 联合炎症指标与临床病理特征的预测模型

多项研究尝试将炎症指标与影像学或分子标志物结合以提高预测精度,有研究[22]表明,超声造影参数及外周血 NLR 水平与乳腺癌患者腋窝淋巴结转移数目呈正相关($r = 0.467, 0.395, P < 0.05$)。基于 MRI 的影像组学特征[23] (如瘤周水肿、肿瘤强化方式)联合 NLR,可提升 AUC。分子分型与炎症指标联合也与 ALNM 风险相关,三阴性乳腺癌(TNBC)中,高 NLR 组与 ALNM 风险显著相关,可能与 TNBC 的免疫抑制微环境有关。由于检测人群的基线免疫状态存在差异,所以不同的联合模型在外部验证中仍存在一定的诊断局限性,诊断效能仍低于超声引导下穿刺的侵入性检查,通过 Meta 分析数据展示地域,人群、方法学差异的具体影响程度,采用决策曲线分析证明联合模型可减少不必要穿刺。

5. 争议与挑战

目前不同研究中 NLR、PLR 的临界值差异较大(NLR: 1.5~3.0; PLR: 120~200),可能与人群异质性或检测方法有关,当前大多数研究为单中心回顾性设计,存在选择偏倚,且各炎症指标参考范围不同,仍需多中心研究统一标准,即阈值标准化问题。关于炎症指标与 ALNM 的预测的局限性,不同的研究出现不同的预测稳定性,术前应激反应可使患者 NLR 升高,其次是炎症指标的非特异性,由于感染、慢性疾病等良性疾病中炎症指标也会升高,全身炎症状态可能干扰结果解读,所以仍需结合其他标志物(如 Ki-67、HER-2、Ki-67、ER、PR 等)综合评估,且多数研究停留在相关性分析,缺乏炎症指标直接促进 ALNM 的分子机制证据。

6. 结论

术前炎症指标作为无创、经济的生物标志物,在预测乳腺癌腋窝淋巴结转移中展现出重要潜力。但其机制尚未完全阐明,且存在阈值标准化等挑战。因此,我们可以采取分层应用策略,推荐用于 cT1-2N0 患者的术前风险分层来减少预测干扰。未来也可开展多组学研究,将炎症指标与 ctDNA、循环肿瘤细胞联合分析;开发动态监测系统,结合可穿戴设备连续监测体温、白细胞亚群变化,可利用类器官模型解析中性粒细胞外诱捕网在淋巴管侵袭中的作用来探索机制。另外,我们仍需在研究中完善标准化建设需求,制定肿瘤炎症标志物检测规范。除此之外,联合影像组学、分子分型等多模态数据也可显著提升预测效能。未来通过多组学整合分析、动态监测及干预、人工智能辅助预测及大样本前瞻性研究可验证其临床价值,实现个体化风险分层,提升 ALNM 风险评估的精准度并探索靶向炎症微环境的治疗策略。

参考文献

- [1] Giraldo, N.A., Sanchez-Salas, R., Peske, J.D., Vano, Y., Becht, E., Petitprez, F., *et al.* (2018) The Clinical Role of the TME in Solid Cancer. *British Journal of Cancer*, **120**, 45-53. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0327-z>
- [2] 张玲玲, 蔡丽静, 邓会岩, 等. 乳腺癌腋窝淋巴结结外侵犯程度分级初步探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(20): 1551-1557.
- [3] 蒋英杰, 刘湘林, 丁丹, 等. 肿瘤淋巴结结外侵犯组织学诊断及临床应用进展[J]. 临床军医杂志, 2025, 53(1): 95-98.
- [4] 邹晓雨, 李娟, 李金田, 等. 中药干预肿瘤微环境相关细胞抗肿瘤耐药的作用机制[J]. 中医学报, 2025, 40(2): 357-365.
- [5] 廖明娟, 陈红风. PI3K-Akt 信号通路 with 乳腺癌关系研究进展[J]. 癌症进展, 2012, 10(2): 160-164.
- [6] 吴子鑫, 吴申伟. PI3K/AKT/mTOR 信号通路及其与乳腺癌关系的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(16): 107-110.
- [7] 阎婷婷, 李里, 姜秋颖. PI3K-Akt 信号通路 with 乳腺癌关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2012, 10(1): 41-46.
- [8] 武星星, 王伏生, 胡耀峰, 等. 乳腺癌内分泌治疗耐药相关信号通路的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(12): 1380-1384.
- [9] Su, Y., Sun, X., Liu, X., Qu, Q., Yang, L., Chen, Q., *et al.* (2022) hUC-EVs-ATO Reduce the Severity of Acute GVHD by Resetting Inflammatory Macrophages toward the M2 Phenotype. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 99. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01315-2>
- [10] 李雪梅, 杨琴. NLR 与急性脑梗死并发症及预后关系的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(1): 128-131.
- [11] Okano, M., Sugata, Y., Fujiwara, T., Matsumoto, R., Nishibori, M., Shimizu, K., *et al.* (2006) E Prostanoid 2 (EP2)/EP4-mediated Suppression of Antigen-Specific Human T-Cell Responses by Prostaglandin E₂. *Immunology*, **118**, 343-352. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02376.x>
- [12] 陈凤霞, 浦飞飞. 叶酸修饰脂质体槲皮素经 JAK2/STAT3 信号通路介导的线粒体凋亡途径诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(7): 554-560.
- [13] 刘焱, 宋璐, 林敏. 乳腺癌组织内 VEGF-C、HIF-1 α 表达与血管生成的相关性研究[J]. 中外医学研究, 2024, 22(28): 73-77.
- [14] 杨柳, 涂剑宏, 陈月霞, 等. 术前 NLR 对浸润性乳腺癌腋窝淋巴结转移预测价值研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(23): 2280-2284.
- [15] Guo, W., Lu, X., Liu, Q., Zhang, T., Li, P., Qiao, W., *et al.* (2019) Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Breast Cancer Patients: An Updated Meta-Analysis of 17079 Individuals. *Cancer Medicine*, **8**, 4135-4148. <https://doi.org/10.1002/cam4.2281>
- [16] 王成. 血小板/淋巴细胞比例和中性粒细胞/淋巴细胞比例预测三阴性乳腺癌新辅助化疗效果的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 陆军军医大学外科学, 2024.
- [17] 赵娟, 陈君君, 周阳云, 等. 肿瘤相关巨噬细胞对乳腺癌的作用及其靶向治疗研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(11): 1035-1043.
- [18] 徐维琳, 周树, 唐金海, 等. 淋巴细胞/单核细胞比值在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的预测价值研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(1): 1-6.
- [19] Han, Y., Mao, F., Wu, Y., Fu, X., Zhang, W., Zhu, X., *et al.* (2011) Prognostic Role of C-Reactive Protein in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Biological Markers*, **26**, 209-215. <https://doi.org/10.5301/ijbm.2011.8872>
- [20] 王锴, 郭向婷, 宗守凯. C 反应蛋白/白蛋白、血小板/淋巴细胞比率与乳腺癌患者病理特征、新辅助化疗疗效的相关性[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(8): 1032-1036.
- [21] 陈惠, 林慧, 余昌威, 等. 预后营养指数对乳腺癌患者预后的影响[J]. 中国医药科学, 2024, 14(24): 148-152.
- [22] 陈雪, 李健, 张明, 等. 超声造影联合 NLR 在乳腺癌合并淋巴结转移中的应用分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2024, 22(6): 104-106.
- [23] 马红玉, 曹琳, 刘爽, 等. 多参数 MRI 联合炎症因子指标对乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞的预测价值[J]. 临床放射学杂志, 2025, 44(2): 259-265.