

中性粒细胞与淋巴细胞比值联合癌胚抗原对结直肠癌早期诊断的研究

陈学敏, 彭 琼

(安徽医科大学第三附属医院消化内科, 安徽 合肥 230061)

摘要:目的 探讨应用外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)联合癌胚抗原(CEA)对结直肠癌早期诊断的意义。方法 选取 2016 年 1 月~2018 年 1 月来我院初治的结直肠癌患者 103 例为研究组,选取同期我院 147 例结直肠腺瘤性息肉患者为息肉组,体检中心 150 例健康体检者为对照组。通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)测定 NLR 诊断结直肠癌的临界值,并与 CEA 联合诊断判断 NLR 联合 CEA 对提高结直肠癌的诊断的特异度及敏感度是否有优势。结果 研究组中性粒细胞、NLR 和 CEA 的表达量高于息肉组和对照组($P<0.05$);对照组淋巴细胞的表达量高于研究组和息肉组,息肉组淋巴细胞的表达量高于研究组(P 均 <0.05);息肉组 NLR 和 CEA 的表达量均高于对照组 ($P<0.05$)。通过 ROC 曲线测定 NLR 诊断结直肠癌的最佳截点值 1.760,敏感度 83.13%,特异度 62.00%,AUC 为 0.80,95%CI 为 0.75~0.86。NLR 联合 CEA 诊断结直肠癌的敏感度 75.90%,特异度 93.35%,AUC 为 0.89,95%CI 为 0.84~0.94。结论 应用 NLR 对结直肠癌的诊断有较高的敏感性与特异性,所以当 NLR 联合 CEA 诊断的时候,结直肠癌早期的敏感性和特异性会有所提高。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值;癌胚抗原;结直肠癌;早期诊断

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.02.022

文章编号:1006-1959(2019)02-0075-04

Early Diagnosis of Colorectal Cancer by Neutrophil-lymphocyte Ratio Combined with Carcinoembryonic Antigen

CHEN Xue-min, PENG Qiong

(Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, Anhui, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) combined with carcinoembryonic antigen (CEA) in the early diagnosis of colorectal cancer. Methods A total of 103 patients with colorectal cancer who were admitted to our hospital from January 2016 to January 2018 were enrolled in the study group. A total of 147 patients with colorectal adenomatous polyps in the same period were enrolled in the polyp group, and 150 physical examinations in the physical examination center. The control group. NLR was used to determine the critical value of colorectal cancer by receiver operating characteristic curve (ROC curve), and combined with CEA to determine whether NLR combined with CEA has an advantage in improving the specificity and sensitivity of colorectal cancer diagnosis. Results The expression of neutrophil, NLR and CEA in study group was higher than that in polyp group and control group ($P<0.05$). The expression of lymphocytes in the control group was higher than that in the study group and polyp group, and the expression of NLR and CEA in the polyp group was higher than that in the control group ($P<0.05$), and the expression of NLR and CEA in the polyp group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The best cut-off value of NLR for the diagnosis of colorectal cancer by ROC curve was 1.760, the sensitivity was 83.13%, the specificity was 62.00% and the AUC was 0.80, 95% CI is 0.75~0.86. The sensitivity of NLR combined with CEA in the diagnosis of colorectal cancer was 75.90%, the specificity was 93.35%, the AUC was 0.89, and the 95% CI was 0.84~0.94. Conclusion The application of NLR has a high sensitivity and specificity for the diagnosis of colorectal cancer. Therefore, when NLR is combined with CEA diagnosis, the sensitivity and specificity of early colorectal cancer will be improved.

Key words: Neutrophil to lymphocyte ratio; Carcinoembryonic antigen; Colorectal cancer; Early diagnosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床上常见的恶性肿瘤之一,随着人们生活方式、饮食结构的改变加上现在加剧的人口老龄化速度,我国结直肠癌的发病率和死亡率逐年增加。通过 2012 年国际癌症研究组织(IARC)统计结果我们了解到,2012 年有 136 万例的结直肠癌在全球范围内被发现,大概有 69 万例的患者死于结直肠癌,在癌症谱中排第三位,早期结直肠癌的 5 年生存率可达到 90%,而晚期则不足 10%^[1]。故近年来 CRC 早期诊断标志物的研究一直是国内外研究的热点之一。目前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是美国国立癌症综合网络唯一推荐用于 CRC 监测的肿瘤标志物,由

Gold 和 Freeman 等于 1965 年从结直肠癌中发现。CRC 的发生是多因素综合作用的结果,但其具体的发病机制目前仍未阐明^[2-3]。研究发现,大量的炎症细胞和免疫信号分子在机体内参与肿瘤发生、发展,其中就包括比较重要的中性粒细胞和淋巴细胞^[4,5]。由于宿主的免疫状态和肿瘤的发生、发展存在着重要的关系,因此可以通过其外周血监测全身炎症指标中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)联合 CEA 的变化来研究在 CRC 早期诊断方面的敏感性和特异性。为此,本研究通过检测 2016 年 1 月~2018 年 1 月于安徽医科大学第三附属医院就诊的 CRC 患者 103 例、结直肠腺瘤性息肉患者 147 例、健康对照组 150 例的 NLR 和 CEA 水平,探讨二者在 CRC 早期诊断的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月~2018 年 1 月于安

作者简介:陈学敏(1992.4-),女,安徽舒城县人,硕士研究生,主要从事胃肠疾病诊治

通讯作者:彭琼(1966.8-),女,安徽合肥人,硕士,硕士研究生导师,教授,主任医师,主要从事胃肠疾病诊治

徽医科大学第三附属医院进行手术治疗的结直肠癌患者 103 例作为研究组,其中男 62 例,女 41 例,年龄 31~79 岁,平均年龄(60.20 ± 7.21)岁;选取我院同期结直肠腺瘤性息肉患者 147 例作为息肉组,其中男 78 例,女 69 例,年龄 33~75 岁,平均年龄(57.89 ± 6.93)岁;选取同期在我院体检中心进行体检的健康者 150 例作为对照组,其中男 80 例,女 70 例,年龄 30~78 岁,平均年龄(59.32 ± 7.82)岁。三组在性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有受试者均知情同意,经过安徽医科大学第三附属医院伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①术前均未行放化疗;②均经术前活检或术后病理确诊。排除标准:患有活动性传染病、血液病或实体器官肿瘤、阻塞性或溃疡性病变的患者,既往有肿瘤病史、存在感染或严重出血者、伴有其他严重致死性疾病。

1.3 仪器与方法 CEA 检测使用雅培 i-2000 化学发光分析仪(简称 i-2000)及配套试剂。血常规检测使用 Sysmex XN-1000 血液分析仪(简称 XN-1000)及配套试剂。所有患者采集空腹静脉血标本 2 份,一份静脉血标本 2 ml,用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝,在 XN-1000 上检测血常规;另一份静脉血 3 ml,无抗凝剂,1500 g 离心 10 min,取血清在 i-2000 上自动检测。所有项目检测前均保证室内质控在控,收集手术前患者的血常规指标(包括中性粒细胞计数和淋巴细胞计数)和 CEA、对照组的血常规指标和 CEA,最后计算出 NLR。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 16.0 统计软件进行所有数据的分析处理, ($\bar{x} \pm s$) 表示正态分布的计量资料,采用单因素方差来进行组间的比较,用 LSD-*t* 检验进行组内的比较。用四分位数进行表述非正态分布的计量资料,用非参 Kruskal-Wallis *H* 检验来检验组间的比较,运用非参 Mann-Whitney *U* 检验做组内的比较。采用 Logistic 回归分析处理 NLR 以及 CEA 的数据并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲

线)进行分析以上独立和联合检测性能的指标。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间外周血 NLR 及 CEA 的比较 研究组中性粒细胞的表达量高于息肉组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),息肉组与对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组淋巴细胞的表达量高于研究组和息肉组,息肉组淋巴细胞的表达量高于研究组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组 NLR 和 CEA 的表达量均高于息肉组和对照组,息肉组 NLR 和 CEA 的表达量均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 NLR、CEA 对结直肠癌的诊断结果比较 用 NLR 作为标志物用于区分结直肠癌与结直肠腺瘤性息肉与健康人群,诊断效能评价采用 ROC 曲线表示,临界值是综合了特异度和灵敏度两者之和的最大截断点。用 NLR 诊断结直肠癌的最佳截点值 1.760,敏感度为 83.13%,特异度为 62.00%,AUC 为 0.80,95% CI 为 0.75~0.86。根据目前对 CEA 的研究,以 5 ng/ml 为诊断界值,即血清 CEA ≥ 5 ng/ml 被诊断为阳性,血清 CEA < 5 ng/ml 为阴性。NLR 联合 CEA 诊断结直肠癌的敏感度 75.90%,特异度 93.35%,AUC 为 0.89,95% CI 为 0.84~0.94。见表 2,图 1。

3 讨论

结直肠癌起病隐匿,早期无明显症状,发现时大多已发生远处转移,导致其高死亡率及低生存率,且患者生活质量低。从大量研究证据中发现:疾病的发病率和死亡率可以通过结直肠癌筛查进行降低,患者的医疗成本也可以得到降低^[6,7]。目前对 CRC 的早期诊断标志物以及筛查手段的研究较多,比如粪便潜血试验(FOBT)、结肠镜检查、血清肿瘤标志物等都属于筛查的手段。FOBT 虽然简便、经济、无创,但结果易受饮食、药物的影响而出现假阳性。且在病理组织出血的情况下才能检测出来,多数 FOBT 阳性者肿瘤已是中晚期,很少能发现早期肿瘤,故该法的

表 1 三组中性粒细胞、淋巴细胞、NLR 及 CEA 的表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	NLR	CEA(ng/ml)
研究组	103	$4.11 \pm 1.73^*$	$1.42 \pm 0.57^*$	$2.61(1.92, 4.09)^*$	$5.64(2.29, 9.58)^*$
息肉组	147	3.20 ± 1.01	$1.77 \pm 0.55^*$	$1.70(1.40, 2.30)^*$	$3.54(1.95, 5.86)^*$
对照组	150	3.42 ± 0.94	2.09 ± 0.51	$1.24(1.60, 2.15)$	$1.97(1.22, 3.20)$

注:与健康对照相比, * $P < 0.05$

表 2 NLR、CEA 对结直肠癌的诊断结果比较

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	AUC	<i>P</i>
NLR	83.13	62.00	0.75~0.86	0.80	< 0.001
CEA	53.01	95.33	0.72~0.85	0.79	< 0.001
NLR 联合 CEA	75.90	93.33	0.84~0.94	0.89	< 0.001

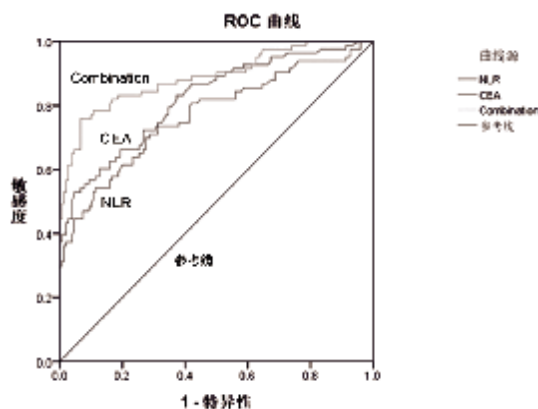


图 1 外周血 NLR 及 CEA 诊断 CRC 的 ROC 曲线

筛查效能并不高。结肠镜检查被认为是结直肠疾病筛查的金标准,但其价格相对昂贵,而且检查前的准备工作很繁琐、费时,在操作过程中可能出现出血或者肠瘘等并发症的风险,因其存在一定的风险性,是一种侵袭性的检查方法,故选择进行筛查的人依然不多。而研究也发现结肠镜的依从性比 iFOBT 降低了约 28%^[8]。

恶性肿瘤细胞在增殖过程中产生或分泌的生化物质是肿瘤的标志物,其有生物学特性,并且可以作为标志物进行肿瘤的早期诊断^[9],其中 CEA 应用最广泛。CEA 是一类糖类蛋白由正常结肠细胞进行分泌,CRC 患者的血清中 CEA 的含量明显升高,当患者的 CEA 质量浓度高于 5 ng/ml 时,患有结直肠恶性肿瘤可能性很大^[10]。研究指出,CEA 诊断结直肠癌敏感性为 43%~69%,随肿瘤进展,敏感性逐渐增加,Dukes D 期患者敏感性为 89%,特异性均在 90%以上^[11]。由此确定检测 CRC 的首选肿瘤标志物是 CEA,但是仅仅通过 CEA 检测的话,将会有 40%左右的 CRC 患者未能被发现。CEA 由于其低敏感性 & 特异性,无法单独作为一种癌症筛查的肿瘤标志物。不同类型的恶性肿瘤可以产生同一种肿瘤标志物,但是恶性肿瘤也可产生多种肿瘤标志物,因此肿瘤标志物种类是很多的。如果单纯依据一种肿瘤标志物,是不能将其作为诊断某一肿瘤的准确依据,而且多项肿瘤标志物联合检测也会对恶性肿瘤诊断的敏感度有很大提高。有关研究说明^[4,12,13],炎症反应对肿瘤的发生、发展以及转移有至关重要的作用。通过炎症细胞释放炎症介质、上调各种细胞因子、改变肿瘤微环境等因素,肿瘤局部的炎症反应会对肿瘤细胞增殖有促进作用、抑制凋亡、对肿瘤细胞侵袭与转移进行诱导。另一方面,机体在炎症反应时可释放一系列能导致机体免疫功能紊乱以及肿瘤免疫逃避的抑制性的免疫介质;而这些直接体现在肿瘤患者外周血 NLR 的变化上^[14]。

本研究结果显示,研究组 NLR 和 CEA 表达量

均高于息肉组和对照组 ($P < 0.05$),息肉组 NLR 和 CEA 的表达量均高于对照组 ($P < 0.05$),提示 NLR 和 CEA 的变化趋势与机体良恶性的病变程度相关。ROC 曲线测定显示 NLR 最佳临界值为 1.760,其敏感度、特异度分别为 83.13%、62.00%,AUC 为 0.80,提示外周血 NLR 对 CRC 有一定的诊断价值,但与国外人群中结直肠癌的诊断临界值 2.2 不同^[15],仍需更大的样本进行研究。NLR 与 CEA 联合对结直肠癌诊断的敏感度、特异度分别为 75.90%、93.33%,AUC 为 0.89,故可提高 CEA 诊断结直肠癌的敏感度。研究也表明 NLR 与 CEA 在血清中的高表达和 CRC 预后不良相关,两者联合检测更具有意义^[16]。

NLR 作为细胞的绝对值计数,是因为它具有相对的稳定性、能反映机体炎症反应和肿瘤免疫反应之间的相对平衡状态等优点。NLR 在医学领域内备受关注,对结直肠癌的早期筛查有重要意义,是由于它具有一定的敏感度和特异度,而且作为常规检查还具有简便、易行、快速、经济的优点。我们未来需要更高标准化 NLR 临界值、还要通过大样本多中心前瞻性随机研究来为临床提供更为充足的科学理论依据,才能进一步地促进在临床实践中 NLR 的实际应用和验证在消化道肿瘤中 NLR 预测预后的价值。

参考文献:

- [1]杨姣,傅健飞,袁瑛,等.老年结直肠癌的临床病理特征和预后[J].实用肿瘤杂志,2018,33(3):228-233.
- [2]Yilmazlar T,Zorluoglu A,Ozgug H,et al.Colorectal cancer in young adults[J].Dig Dis Sci,2015,74(3):920-924.
- [3]Yan WJ,Guo MZ.Epigenetics of colorectal cancer[J].Springer New York,2015,1238(1238):405-424.
- [4]Coffelt SB,Wellenstein MD,de Visser KE.Neutrophils in cancer:neutral no more[J].Nat Rev Cancer,2016,16(7):431-446.
- [5]Eo WK,Chang HJ,Kwon SH,et al.The lymphocyte - monocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of ovarian cancer[J].J Cancer,2016(7):289-296.
- [6]Siegel RL,Miller KD,Jemal A.Cancer statistics,2015 [J].CA Cancer J Clin,2015,65(1):5-29.

- [7]Meester RG,Doubeni CA,Lansdorp -Vogelaar I,et al.Colorectal cancer deaths attributable to nonuse of screening in the United States[J].Ann Epidemiol,2015,25(3):208-213.
- [8]Yuan P,Gu J.Meta-analysis of the compliance of colorectal cancer screening in China,2006-2015 [J].China Cancer,2017,26(4):241-248.
- [9]Huo YR,Huang Y,Liauw W,et al.Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA),AFP,CA19-9 and CA125 for patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy[J].Anticancer Res,2016,36(3):1041-1049.
- [10]冯怡锐,蒋玉涵,刘维伟,等.371 例结直肠息肉患者临床特征及其与粪便隐血和血 CEA 之间的关系 [J].重庆医学,2018,47(9):1183-1185.
- [11]程卫,邱辉忠.结直肠癌的分子生物学诊断进展[J].癌症进展,2013,11(1):24-30.
- [12]Li Y,Wang C,Xu M,et al.Preoperative NLR for predicting survival rate after radical resection combined with adjuvant immunotherapy with CIK and postoperative chemotherapy in gastric cancer[J].J Cancer Res Clin Oncol,2017,143(5):861-871
- [13]Treffers LW,Hiemstra IH,Kuijpers TW,et al.Neutrophils in cancer[J].Immunol Rev,2016,273(1):312-328.
- [14]Qi Q,Geng Y,Sun M,et al.Clinical implications of systemic inflammatory response markers as Independent prognostic factors for advanced pancreatic cancer[J].Pancreatol,2015,15(2):145-150.
- [15]Ucmak F,Tuncel ET,et al.Relationship between lesions in adenomatous polyp-dysplasia-colorectal cancer sequence and neutrophil-to-lymphocyte ratio[J].Med Sci Monit,2016,24(22):4536-4541.
- [16]Zhan X,Sun X,Hong Y,et al.Combined detection of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and CEA as an independent prognostic factor in nonmetastatic patients undergoing colorectal cancer resection is superior to NLR or CEA alone[J].Biomed ResInt,2017(8):3809464.

收稿日期:2018-9-13;修回日期:2018-9-23

编辑/杨倩