

循环纤维蛋白原与白蛋白比值、循环纤维蛋白原与前白蛋白比值联合癌胚抗原对结直肠癌的早期诊断价值

王 嫣,戴 夫,彭 琼

(安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院消化内科,安徽 合肥 230000)

摘要:目的 探讨应用外周血循环纤维蛋白原与白蛋白比值(FAR)及循环纤维蛋白原与前白蛋白比值(FPR)联合癌胚抗原(CEA)诊断早期结直肠癌的价值。**方法** 选取 2019 年 6 月-2021 年 6 月于我院行手术治疗的初治结直肠患者 100 例为研究组,另选取同期我院 133 例结直肠腺瘤性息肉患者为息肉组,体检中心 131 名健康体检者为对照组,比较三组外周血纤维蛋白原、白蛋白、前白蛋白、FAR、FPR 及 CEA、糖类抗原 199(CA199)水平,通过受试者工作特征曲线(ROC)测定 FAR、FPR 诊断结直肠癌的临界值,并与 CEA、CA199 联合诊断,判断 FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断结直肠癌的价值。**结果** 研究组纤维蛋白原、FAR、FPR、CEA、CA199 水平高于息肉组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组白蛋白、前白蛋白水平低于息肉组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);息肉组纤维蛋白原、FAR、FPR 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线显示,FAR、FPR 单独诊断结直肠癌的敏感度、约登指数、曲线下面积(AUC)均大于 CEA、CA199 单独诊断,差异有统计学意义($P<0.05$);FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断结直肠癌的敏感度、特异度、约登指数、AUC 均高于指标单独诊断,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用 FAR、FPR 对结直肠癌的诊断有较高的敏感性,当 FAR、FPR、CEA 和 CA199 联合应用时可显著提高结直肠癌与良性结直肠疾病的诊断效率。

关键词:纤维蛋白原;白蛋白;前白蛋白;纤维蛋白原与白蛋白比值;纤维蛋白原与前白蛋白比值

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.14.016

文章编号:1006-1959(2022)14-0075-04

Early Diagnostic Value of Circulating Fibrinogen to Albumin Ratio,Circulating Fibrinogen to Prealbumin Ratio Combined with Carcinoembryonic Antigen in Colorectal Cancer

WANG Yan,DAI Fu,PENG Qiong

(Department of Gastroenterology,the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei 230000,Anhui,China)

Abstract: Objective To investigate the value of circulating fibrinogen to albumin ratio (FAR) and circulating fibrinogen to prealbumin ratio (FPR) combined with carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of early colorectal cancer.**Methods** A total of 100 patients with newly diagnosed colorectal cancer who underwent surgical treatment in our hospital from June 2019 to June 2021 were selected as the study group, and 133 patients with colorectal adenomatous polyps in our hospital during the same period were selected as the polyp group, and 131 healthy people in the physical examination center were selected as the control group. The levels of fibrinogen, albumin, prealbumin, FAR, FPR, CEA and carbohydrate antigen 199 (CA199) in peripheral blood of the three groups were compared. The critical values of FAR and FPR in the diagnosis of colorectal cancer were determined by receiver operating characteristic curve (ROC), and combined with CEA and CA199 to determine the value of FAR and FPR combined with CEA and CA199 in the diagnosis of colorectal cancer.**Results** The levels of fibrinogen, FAR, FPR, CEA and CA199 in the study group were higher than those in the polyp group and the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of albumin and prealbumin in the study group were lower than those in the polyp group and the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of fibrinogen, FAR and FPR in the polyp group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). ROC curve showed that the sensitivity, Youden index and AUC of FAR and FPR in the diagnosis of colorectal cancer were higher than those of CEA and CA199 alone, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, Youden index and AUC of FAR, FPR combined with CEA and CA199 in the diagnosis of colorectal cancer were higher than those of single diagnosis, and the difference was statistically significant ($P<0.05$).**Conclusion** FAR and FPR have high sensitivity in the diagnosis of colorectal cancer. The combination of FAR, FPR, CEA and CA199 can significantly improve the diagnostic efficiency of colorectal cancer and benign colorectal diseases.

Key words: Fibrinogen;Albumin;Prealbumin;Fibrinogen to albumin ratio;Fibrinogen to prealbumin ratio

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是全球范围内第3大最常见的癌症,也是第2大癌症死亡的主要原因。根据GLOBOCAN报告,2020年有超过1 148 515例新的CRC病例和576 858例CRC相关死亡,几乎占癌症病例和死亡病例的10%^[1]。CRC患者5年的相对生存率只有65%,这表明CRC患者

的预后仍然很差^[2]。近年来,对结直肠癌早期诊断的标志物研究一直是国内外研究的热点之一。既往研究显示^[3,4],癌症与全身炎症反应和患者的营养状态密切相关,炎症影响着肿瘤发展的每个方面,也与肿瘤治疗的效果相关。同时,营养不良在癌症患者中也很常见,并且与发病率和死亡率的增加有关^[5]。另外,纤维蛋白原(Fib)在凝血过程中起着至关重要的作用,在直接或间接调节炎症反应中也起着突出的作用。研究显示^[6],在实体肿瘤患者中,预处理血浆纤维蛋白原水平的升高与生存率的降低显著相

作者简介:王嫣(1996.10-),女,安徽亳州人,硕士研究生,住院医师,主要从事消化内科方向的研究

通讯作者:戴夫(1961.3-),男,江苏阜宁县人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事消化系统疾病的诊治研究

关。近年来,一些反映全身炎症和营养状况的新生物标志物在癌症进展和预后的预测中被越来越多地研究,如中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)、血小板-淋巴细胞比率(PLR)、纤维蛋白原-前白蛋白比率(FPR)^[7-9],但相应的诊断价值方面研究较少。基于此,本研究旨在分析 FAR 和 FPR 对结直肠癌的诊断价值,并探讨生物标志物组合对提高结直肠癌诊断的特异性及敏感度是否有优势,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月-2021 年 6 月于安徽医科大学第三附属医院进行手术治疗的初治结直肠患者 100 例为研究组,其中男 56 例,女 44 例;年龄 28~81 岁,平均年龄(60.18±9.38)岁。选取同期我院 133 例结直肠腺瘤性息肉患者为息肉组,其中男 74 例,女 59 例;年龄 27~80 岁,平均年龄(58.72±8.10)岁。选取同期体检中心 131 名健康体检者为对照组,男 70 名,女 61 名;年龄 29~78 岁,平均年龄(58.45±9.24)岁。三组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有纳入对象均对本研究知情同意且已签署知情同意书,本研究已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:结直肠患者术前均未行放化疗,均经术前肠镜活检或术后病理确诊,临床资料完整。排除标准:非首诊结直肠患者患者、合并有凝血功能障碍、肝损害、自身免疫性疾病、急性感染或其他恶性肿瘤疾病史。

1.3 仪器与方法 所有标本均在患者入院前 3 d 未进行干预治疗前采集,在空腹状态下采集静脉血 2 ml,采用全自动生化分析仪(罗氏 Modular P800)检测生化指标,获取白蛋白、前白蛋白计数。使用 1:9 枸橼酸钠抗凝真空管采集 Fib 血凝检验标本,样本使用希森美康(Sysmex CA-7000, Japan)进行检测。计算

FAR、FPR。采用雅培 i-2000 化学发光分析仪及配套试剂检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)水平,检测过程严格遵循标准化操作程序,并在 1 h 内送检。

1.4 观察指标 比较三组外周血纤维蛋白原、白蛋白、前白蛋白、FAR、FPR 及 CEA、CA199 水平,通过受试者工作特征曲线(ROC)测定 FAR、FPR 诊断结直肠癌的临界值,并与 CEA、CA199 联合诊断,判断 FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断结直肠癌的价值。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,采用 shapiro-wilk 检验进行正态性检验,呈偏态分布的计量资料采用中位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验;采用 Logistic 回归分析处理 FAR、FPR 及 CEA、CA199 的数据并采用 ROC 曲线分析其检测性能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组外周血纤维蛋白原、白蛋白、前白蛋白、FAR、FPR 及 CEA、CA199 比较 研究组纤维蛋白原、FAR、FPR、CEA、CA199 水平高于息肉组 and 对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组白蛋白、前白蛋白水平低于息肉组 and 对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);息肉组纤维蛋白原、FAR、FPR 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 FAR、FPR、CEA、CA199 单独诊断结直肠癌的效能比较 FAR、FPR 单独诊断结直肠癌的敏感度、约登指数、AUC 均大于 CEA、CA199 单独诊断,见表 2、图 1。

2.3 FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断结直肠癌的效能比较 FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断肠癌的敏感度、特异度、约登指数、AUC 较各指标单独诊断高,见图 2、表 3。

表 1 三组外周血纤维蛋白原、白蛋白、前白蛋白、FAR、FPR 及 CEA、CA199 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	纤维蛋白原(g/L)	白蛋白(g/L)	前白蛋白(mg/L)	FAR×100
研究组	100	3.20(3.00, 3.50)*	37.85(35.05, 39.90)*	186.00(138.25, 232.75)*	8.56(7.58, 9.60)*
息肉组	133	2.72(2.56, 3.19)*	41.2(38.55, 44.08)	244.00(210.00, 277.00)	6.58(6.01, 8.06)*
对照组	131	2.65(2.39, 2.90)	41.4(40.20, 45.80)	235.00(198.00, 286.00)	6.32(5.55, 6.91)

组别	FPR	CEA(ng/ml)	CA199(IU/ml)
研究组	18.23(13.36, 23.82)*	5.06(3.93, 7.00)*	16.75(8.65, 22.77)*
息肉组	11.61(9.84, 14.31)*	2.01(1.24, 2.77)	10.20(7.15, 15.58)
对照组	10.78(8.95, 13.53)	1.99(1.22, 2.65)	9.30(6.70, 14.44)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 FAR、FPR、CEA、CA199 单独诊断结直肠癌的效能比较

指标	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	95%CI	<i>P</i>
FAR	0.821	82.00	72.30	0.543	0.768~0.874	<0.05
FPR	0.811	74.00	73.90	0.479	0.765~0.856	<0.05
CEA	0.798	54.00	89.30	0.433	0.744~0.852	<0.05
CA199	0.671	60.00	76.90	0.369	0.603~0.738	<0.05

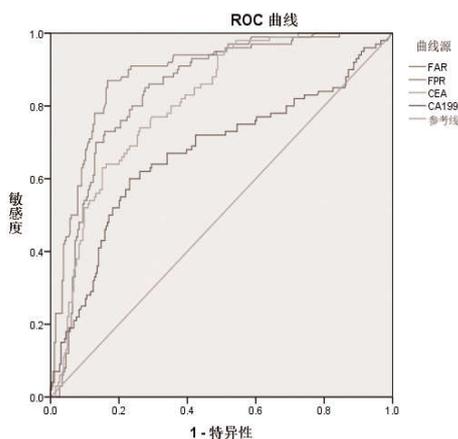


图 1 FAR、FPR、CEA、CA199 单独诊断
结肠直肠癌的 ROC 曲线

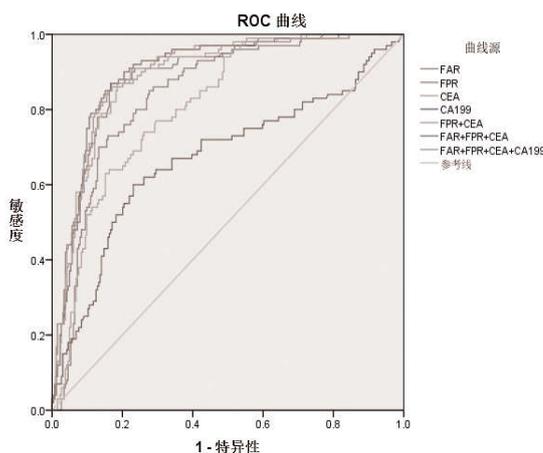


图 2 FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断结肠直肠癌的
ROC 曲线

表 3 FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断结肠直肠癌的效能比较

指标	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	95%CI	P
FAR+CEA	0.892	87.00	81.40	0.684	0.857~0.926	<0.05
FAR+FPR+CEA	0.898	87.00	83.30	0.703	0.863~0.933	<0.05
FAR+FPR+CEA+CA199	0.894	85.00	84.10	0.691	0.858~0.929	<0.05

3 讨论

结肠直肠癌作为全球范围内第 3 大最常见的癌症,因其早期诊断率较低,具有较高的死亡率及低生存率。相关研究显示^[10],早期结肠直肠癌的 5 年生存率可达 90%,而晚期患者的 5 年生存率仅有 10%,早诊断早治疗可以显著降低结肠直肠癌患者的死亡率,在延长患者的生存及改善预后中发挥着重要作用^[11]。全身炎症是结肠直肠癌的重要标志^[3,4],肿瘤微环境在很大程度上由炎症细胞协调,是肿瘤形成过程中不可或缺的参与者,促进了肿瘤细胞的增殖、存活和迁移^[3]。另外,相关研究表明^[12,13],在癌症患者的血清中可观察到纤维蛋白原水平升高,并且高纤维蛋白原血症被证明与肝癌、肺癌、食道癌和尿路上皮癌的不利预后有关。血浆纤维蛋白原是一种与止血维持相关的急性期糖蛋白,是炎症和癌症进展的关键因素^[14]。体外研究表明^[15,16],纤维蛋白原在肿瘤细胞增殖、上皮-间质转化、侵袭、血管生成和肿瘤细胞的血行播散中起重要作用。预处理血浆纤维蛋白原升高是实体肿瘤患者总体生存率下降的独立预测危险因素^[14]。凝血、炎症反应和癌症发展之间存在串扰^[17,18]。纤维蛋白原通过诱导白细胞粘附于内皮细胞和在外周血单核细胞中产生促炎细胞因子白介素-1b、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 来调节炎症反应^[19]。

血清白蛋白和前白蛋白水平是营养状况的常见指标。白蛋白通常占血液蛋白质的 50%以上,由肝

脏合成和分泌,其浓度反映了血液和内脏器官的蛋白质状态,癌症患者的预处理血清白蛋白水平通常用于评估营养状况和预测预后^[20]。前白蛋白也称为甲状腺素运载蛋白,其半衰期比白蛋白短,主要功能是结合和运输内源性蛋白质和小分子,前白蛋白比白蛋白对蛋白质-能量状态的变化更敏感,其浓度密切反映了最近的饮食摄入,而不是总体营养状态。因此,前白蛋白浓度可被视为需要营养监测的高危患者的主要标志。尽管白蛋白、前白蛋白和纤维蛋白原异常是癌症患者预后的标志,但并非所有癌症患者都存在白蛋白、前白蛋白缺乏和纤维蛋白原过多的问题。一些患者仅有白蛋白、前白蛋白缺乏或仅有纤维蛋白原过多。因此本研究使用的比率指数为 FAR 和 FPR,其能更好地反映白蛋白、前白蛋白和纤维蛋白原的水平。

本研究结果显示,研究组纤维蛋白原、FAR、FPR、CEA、CA199 水平高于息肉组 and 对照组 ($P < 0.05$),研究组白蛋白、前白蛋白水平低于息肉组和对照组 ($P < 0.05$),息肉组纤维蛋白原、FAR、FPR 水平高于对照组 ($P < 0.05$),表明 FAR、FPR 与机体良恶性疾病的严重程度相关。另外,ROC 曲线测定 FAR 诊断结肠直肠癌的敏感度为 82.00%,特异度为 72.30%,AUC 为 0.821,95%CI 为 0.768~0.874。FPR 诊断结肠直肠癌的敏感度为 74.00%,特异度为 73.90%,AUC 为 0.811,95%CI 为 0.765~0.856。CEA

诊断结直肠癌的敏感度为 54.00%，特异度为 89.30%，AUC 为 0.798，95% CI 为 0.744~0.852，可见 FAR、FPR 有一定的辅助诊断价值；但结果也显示，虽然 FAR、FPR 对结直肠癌的诊断效能比传统指标 CEA 等较高，但特异度较低。ROC 曲线显示，FPR 联合 CEA 诊断结直肠癌的敏感度为 87.00%，特异度为 81.40%，AUC 为 0.892，95% CI 为 0.857~0.926。FAR、FPR 联合 CEA 诊断结直肠癌的敏感度为 87.00%，特异度为 83.30%，AUC 为 0.898，95% CI 为 0.863~0.933。FAR、FPR 联合 CEA、CA199 诊断结直肠癌的敏感度为 85.00%，特异度为 84.10%，AUC 为 0.894，95% CI 为 0.858~0.929，可见联合诊断后预测能力得到提高。同时，研究也表明，高 FAR、FPR 在血清中的高表达与结直肠癌患者的预后不良有关^[14]。当然本研究中也存在一定的局限性，如纳入的队列研究数量相对较少，总样本量也有限，未来需要进一步的研究来证实。

综上所述，FAR、FPR 对结直肠癌的诊断有较高的敏感性，FAR、FPR、CEA 和 CA199 联合应用时可提高结直肠癌与良性结直肠疾病的诊断效能。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.

[2] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363–385.

[3] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860–867.

[4] Terzic J, Grivennikov S, Karin E, et al. Inflammation and Colon Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2101–2114.

[5] Sanz Eá, Siles MG, Fernández LR, et al. Nutritional risk and malnutrition rates at diagnosis of cancer in patients treated in outpatient settings: Early intervention protocol [J]. *Nutrition*, 2019, 57(5): 148–153.

[6] Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43–62.

[7] Li X, Guo D, Chu L, et al. Potential diagnostic value of combining inflammatory cell ratios with carcinoembryonic antigen for colorectal cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9631–9640.

[8] Zhang Y, Xiao G. Prognostic significance of the ratio of fibrinogen and albumin in human malignancies: a meta-analysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3381–3393.

[9] 陈万臣, 辛莘, 郭雅丽, 等. NLR、PLR、RDW 检测在结直肠癌诊断、预后评估中的研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6): 893–896.

[10] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177–193.

[11] 刘益, 苗进, 仲蕊, 等. SEPT9 甲基化与多种血清肿瘤标志物对结直肠癌诊断价值的比较 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(5): 42–45.

[12] Zhang Y, Cao J, Deng Y, et al. Pretreatment plasma fibrinogen level as a prognostic biomarker for patients with lung cancer [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020, 75: e993.

[13] Zhang SS, Lei YY, Cai XL, et al. Preoperative serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable esophageal cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25461–25469.

[14] Sun DW, Lin A, Lv GY. Albumin–fibrinogen ratio and fibrinogen–prealbumin ratio as promising prognostic markers for cancers: an updated meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 9.

[15] Shu YJ, Weng H, Bao RF, et al. Clinical and prognostic significance of preoperative plasma hyperfibrinogenemia in gallbladder cancer patients following surgical resection: a retrospective and in vitro study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 566.

[16] Steinbrecher KA, Horowitz NA, Blevins EA, et al. Colitis–Associated Cancer Is Dependent on the Interplay between the Hemostatic and Inflammatory Systems and Supported by Integrin α M β 2 Engagement of Fibrinogen [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2634–2643.

[17] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883–899.

[18] McMillan DC. The systemic inflammation–based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(5): 534–540.

[19] Jennewein C, Tran N, Paulus P, et al. Novel aspects of fibrin(o-gen) fragments during inflammation [J]. *Mol Med*, 2011, 17(5–6): 568–573.

[20] Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature [J]. *Nutr J*, 2010, 9: 69.

收稿日期: 2021–09–15; 修回日期: 2021–09–26

编辑/成森