

NLR、PLR、MLR、SII 在结直肠癌诊断中的应用价值

徐 松, 豆正莉

(安徽医科大学附属巢湖医院消化内科, 安徽 巢湖 238000)

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、系统炎症指数(SII)在结直肠癌的诊断中的应用价值。方法 回顾性分析 2021 年 1 月–2023 年 5 月安徽医科大学附属巢湖医院住院的结直肠癌(CRC)、结直肠癌前病变及结直肠息肉患者分别作为 CRC 组、癌前病变组、息肉组,检测三组 NLR、PLR、MLR、SII 水平,并分析 NLR、PLR、MLR、SII 在 CRC 中的诊断价值。结果 CRC 组 NLR、PLR、MLR、SII 水平均高于癌前病变组及息肉组 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,PLR 敏感度最高,MLR 特异度最高,NLR 诊断 CRC 与非 CRC 的最佳取值为 2.77,ROC 曲线下面积为 0.638(0.570~0.705),敏感度为 51.60%,特异度为 76.10%;PLR 诊断 CRC 与非 CRC 的最佳取值为 143.49,ROC 曲线下面积为 0.648(0.581~0.714),敏感度为 57.10%,特异度为 70.70%。NLR、PLR、MLR、SII 四项指标综合诊断 CRC 的 ROC 曲线下面积均大于血清标志物单独及联合应用,且敏感度最高;Logistic 回归分析显示,PLR、MLR 是预测 TNM I + II 期 CRC 的独立危险因素。结论 NLR、PLR、MLR、SII 可提高 CRC 的检出率,对 CRC 分期诊断有预测价值。

关键词:结直肠恶性肿瘤;中性粒细胞和淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值;单核细胞与淋巴细胞比值;系统炎症指数

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.13.016

文章编号:1006-1959(2024)13-0085-05

Application Value of NLR, PLR, MLR and SII in the Diagnosis of Colorectal Cancer

XU Song, DOU Zheng-li

(Department of Digestive Medicine, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and systemic inflammatory index (SII) in the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** Patients with colorectal cancer (CRC), colorectal precancerous lesions and colorectal polyps hospitalized in Chaohu Hospital of Anhui Medical University from January 2021 to May 2023 were retrospectively analyzed as CRC group, precancerous lesion group and polyp group. The levels of NLR, PLR, MLR and SII in the three groups were detected, and the diagnostic value of NLR, PLR, MLR and SII in CRC was analyzed. **Results** The levels of NLR, PLR, MLR and SII in CRC group were higher than those in precancerous lesion group and polyp group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that PLR had the highest sensitivity and MLR had the highest specificity. The best value of NLR for diagnosing CRC and non-CRC was 2.77, the area under the ROC curve was 0.638 (0.570–0.705), the sensitivity was 51.60%, and the specificity was 76.10%. The optimal value of PLR in the diagnosis of CRC and non-CRC was 143.49, the area under the ROC curve was 0.648 (0.581–0.714), the sensitivity was 57.10%, and the specificity was 70.70%. The area under the ROC curve of NLR, PLR, MLR and SII in the comprehensive diagnosis of CRC was greater than that of serum markers alone and in combination, and the sensitivity was the highest. Logistic regression analysis showed that PLR and MLR were independent risk factors for predicting TNM stage I + II CRC. **Conclusion** NLR, PLR, MLR and SII can improve the detection rate of CRC and have predictive value for CRC staging diagnosis.

Key words: Colorectal cancer; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio; Monocyte-to-lymphocyte ratio; Systemic inflammatory index

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为消化科常见恶性肿瘤,是全球癌症死亡的主要原因之一,严重危害人类健康^[1]。研究表明^[2],早期 CRC 预后较好,死亡率远低于晚期 CRC。因此,CRC 的早期诊断极为重要。近年来,有研究表明^[3],全身炎症反应与肿瘤进展有关,炎症反应会引起淋巴细胞减少、

中性粒细胞和血小板增多。中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞-淋巴细胞比率(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)和系统炎症指数(systemic inflammatory index, SII)作为炎症反应的代表性血液标志物,已被证实是胃肠道肿瘤的预后指标^[4],但目前该类指标在 CRC 中的诊断研究较少。本研究通过回顾分析不同病理及 TNM 分期的结直肠癌病变患者血中 NLR、PLR、MLR、SII 的变化,其目的在于探讨其对 CRC 的诊断及分期的预测价值,现报道如下。

作者简介:徐松(1996.4–),男,安徽蚌埠人,硕士研究生,主要从事消化内科研究

通讯作者:豆正莉(1981.8–),女,安徽巢湖人,硕士,主任医师,主要从事消化内科及消化内镜方向研究

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2021年1月–2023年5月安徽医科大学附属巢湖医院接受治疗的253例患者作为研究对象,其中CRC患者(CRC组)161例(TNM I+II期33例、TNM III+IV期128例)、结直肠癌前病变患者(癌前病变组)28例和结直肠息肉患者(息肉组)64例。三组性别、年龄、TNM分期、部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:符合《中国结直肠癌诊疗规范(2023版)》^[5]中CRC诊断标准的患者;经内镜手术及外科手术后,病理证实为结直肠腺瘤性息肉及息肉患者;入组患者术前血常规、肝肾功能、肿瘤指标物及术后病理等实验室检查齐全。排除标准:既往炎症、多发肿瘤、血液系统功能障碍、糖皮质激素类药物药物治疗患者;术前放化疗患者、反复手术患者。

1.3 方法 收集患者入院后清晨空腹静脉血,应用全自动五分类血液分析仪检测白细胞计数、淋巴

细胞计数、中性粒细胞计数和血小板计数,应用全自动生化分析仪检测白蛋白计数,入组患者均接受术前常规检查并完善术后病理,收集并记录患者相关资料及临床病理资料(包括肿瘤最大直径、位置、有无转移及病理诊断)。炎症指标的计算公式见表2。

1.4 统计学方法 本研究使用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较使用邦弗伦尼检验;计数资料以(n)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标及联合检查对CRC患者的诊断价值,Logistic回归分析影响早期CRC诊断的独立因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组炎症标志物比较 CRC组NLR、PLR、MLR、SII水平均高于癌前病变组及息肉组,差异有统计学意义($P<0.05$);息肉组与癌前病变组NLR、PLR、MLR、SII水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表1 三组一般资料比较($n, \bar{x}\pm s$)

项目	CRC组($n=161$)	癌前病变组($n=28$)	息肉组($n=64$)	统计值	P
性别(男/女)	108/53	15/13	43/21	$\chi^2=2.023$	>0.05
年龄(岁)	68.87 ± 10.39	67.36 ± 9.48	67.35 ± 8.43	$F=1.993$	>0.05
部位				$\chi^2=4.118$	>0.05
结肠	94	11	39		
直肠	67	17	25		

表2 炎症指标的计算公式

炎症指标	计算公式
PLR	中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(Neu/Lym)
NLR	血小板计数/淋巴细胞计数(Plt/Lym)
MLR	单核细胞计数/淋巴细胞计数(Neu/Lym)
SII	血小板计数 \times 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数($Neu/Lym\times Plt$)

表3 三组炎症标志物比较($\bar{x}\pm s$)

项目	CRC组($n=161$)	癌前病变组($n=28$)	息肉组($n=64$)	F	P
NLR	2.79 ± 1.13^a	2.09 ± 0.93^b	2.49 ± 0.97^c	7.854	<0.05
PLR	156.52 ± 56.25^a	112.35 ± 38.98^b	131.01 ± 46.88^c	9.725	<0.05
MLR	0.29 ± 0.09^a	0.19 ± 0.06^b	0.22 ± 0.07^c	19.737	<0.05
SII	541.71 ± 376.52^a	359.61 ± 155.90^b	485.45 ± 265.96^c	7.703	<0.05

注:与息肉组比较,^a $P<0.05$;与CRC组比较,^b $P<0.05$;与癌前病变组比较,^c $P>0.05$ 。

2.2 NLR、PLR、MLR、SII 在 CRC 中的诊断价值 将癌前病变组与息肉组合并为非 CRC 组，制作 ROC 曲线并进行分析，结果显示 PLR 敏感度最高，MLR 特异度最高，见表 4、图 1。

2.3 PLR、NLR、MLR、SII 联合在 CRC 中的诊断价值 ROC 曲线分析显示，四项指标联合应用诊断 CRC 的特异度最高，且 ROC AUC 大于血清标志物单独

及两两、三三联合诊断，见表 5。

2.4 NLR、PLR、MLR 和 SII 临床资料比较 为了明确 NLR、PLR、LMR 和 SII 在 CRC 中的诊断价值，根据临界值将 CRC 组患者分为高或低 NLR、PLR、LMR、SII 组，使用二元 Logistic 回归分析这些组别与 TNM 分期的关系，结果显示 PLR、MLR 是预测早期 CRC 的独立危险因素 ($P<0.05$)，见表 6、表 7。

表 4 NLR、PLR、MLR 及 SII 预测 CRC 的 ROC 分析

指标	AUC	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	截断值
NLR	0.638	0.276	51.60	76.10	2.77
PLR	0.648	0.278	57.10	70.70	143.49
MLR	0.749	0.446	56.50	88.00	0.28
SII	0.649	0.335	46.60	87.00	644.32

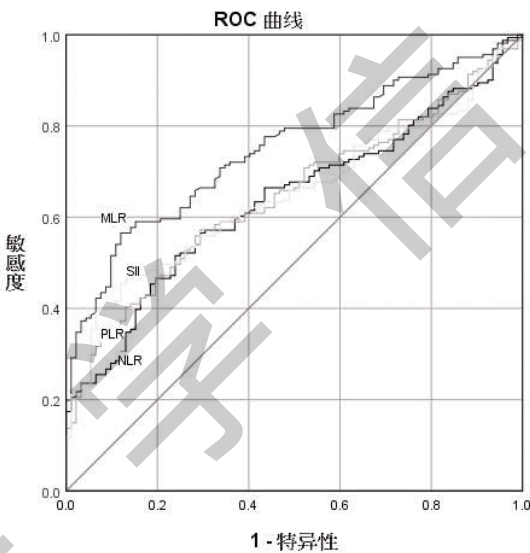


图 1 NLR、PLR、MLR 及 SII 在 CRC 诊断中的 ROC 曲线图

表 5 NLR、PLR、MLR、SII 联合诊断 CRC 的 ROC 曲线分析

检测指标	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)
NLR+PLR	0.650	0.583~0.716	49.10	83.70
NLR+MLR	0.750	0.691~0.809	56.50	88.00
NLR+SII	0.649	0.583~0.715	45.30	85.90
PLR+MLR	0.748	0.689~0.807	55.90	89.10
PLR+SII	0.652	0.585~0.718	48.40	87.00
MLR+SII	0.749	0.690~0.808	58.40	87.00
NLR+PLR+MLR	0.751	0.692~0.810	57.10	89.10
NLR+PLR+SII	0.651	0.584~0.717	44.10	90.13
NLR+MLR+SII	0.758	0.699~0.816	55.90	90.10
PLR+MLR+SII	0.748	0.689~0.807	55.30	89.10
NLR+PLR+MLR+SII	0.757	0.699~0.816	56.50	90.20

表6 预测CRC分期的Logistic回归分析变量赋值表

变量	赋值
因变量	TNM I+II期=1,TNM III+IV期=2
NLR	$<2.77=1, \geq 2.77=2$
PLR	$<143.49=1, \geq 143.49=2$
LMR	$<0.28=1, \geq 0.28=2$
SII	$<644.32=1, \geq 644.32=2$

表7 预测CRC分期多因素Logistic回归分析

变量	Wald值	OR(95%CI)	P
PLR	10.67	0.22(0.08~0.54)	<0.05
MLR	10.37	13.15(3.86~48.92)	<0.05

3 讨论

CRC作为消化系统常见的恶性肿瘤,因其发病率高且预后较差,危害全球人类的健康^[1]。有研究发现^[6],I、II期CRC患者的5年存活率远高于III、IV期。因此,早期诊断CRC是降低患者死亡率及改善预后的关键。外周血中NLR、PLR、MLR、SII作为炎症标志物,有望提高CRC的诊断率。

本研究发现,CRC组NLR、PLR、MLR、SII水平均高于癌前病变组及息肉组,差异有统计学意义($P<0.05$);息肉组与癌前病变组NLR、PLR、MLR、SII水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明这4种血清标志物对CRC预测有一定价值,与既往研究结果一致^[7],证明各炎症因子和肿瘤的发展、演化有密切联系。其中,中性粒细胞可能直接参与循环肿瘤细胞相互作用,能促进血管生成和加速肿瘤进展^[8];淋巴细胞通过诱导肿瘤细胞凋亡和产生细胞因子,抑制癌细胞增殖和转移,从而在抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用;血小板在炎症反应中释放肿瘤生长因子,促进癌症进展^[9-11]。此外,本研究通过对NLR、PLR、MLR、SII诊断CRC的ROC曲线进行分析,结果发现MLR的AUC最大,为0.749,特异度最高,为88.00%;PLR诊断敏感度最高,为57.10%,提示MLR、PLR的诊断价值高于其他炎症标志物;单一血清指标对CRC的诊断价值有限,但联合其他指标(如CEA^[12]、CA199^[13]、粪便钙卫蛋白^[14])可显著提高诊断CRC效能。本研究发现,NLR、PLR、MLR、SII联合应用诊断CRC特异度达90.20%,且AUC大于相关标志物单独及两两联合诊断,提示联合诊断有

助于提高CRC的检出。Logistic回归分析发现,PLR、MLR为CRC TNM分期的独立影响因素,说明由血小板、单核细胞、淋巴细胞参与的炎症反应是推动肿瘤发生、发展的重要因素,并对肿瘤的分期预测有一定价值,这与既往研究结果相近^[15-17]。同时本研究发现癌前病变组和息肉组上述炎症标志物无明显区别,这说明在绒毛状腺瘤-早期癌症的进展中炎症标志物的预测价值有限。近年来,有研究指出^[18-20],纤维蛋白原、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白、铁蛋白等与肿瘤的发生具有一定关系,有望进一步联合上述相关指标提高CRC的检测水平。

综上所述,NLR、PLR、MLR、SII在CRC的诊断中具有积极意义,且NLR、PLR、MLR、SII联合检测可以提高CRC的诊断效能;MLR、PLR水平升高对CRC患者分期预测有一定作用;然而,CRC引起的炎症反应并不具有特异性,任何炎症或恶性因素都可能导致这些指标的增加。因此,在进行大规模筛查时单独使用上述标记物可能不具有特异性,需要对大规模无症状患者进行前瞻性研究,比较上述炎症标志物与其他诊断指标的性能以确定其诊断效能。

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]Sinicrope FA.Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer [J].N Engl J Med,2018,379(8):764-773.

- [3]Carethers JM,Jung BH.Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer [J].Gastroenterology,2015,149 (5): 1177-1190.
- [4]Hamid HKS,Emile SH,Davis GN.Prognostic Significance of Lymphocyte-to-Monocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Rectal Cancer: A Systematic Review,Meta-analysis,and Meta-regression[J].Dis Colon Rectum,2022,65(2):178-187.
- [5]国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J].协和医学杂志,2023,14(4):706-733.
- [6]Hernandez-Ainsa M,Velamazán R,Lanas A,et al.Blood-Cell-Based Inflammatory Markers as a Useful Tool for Early Diagnosis in Colorectal Cancer[J].Front Med (Lausanne),2022,9: 843074.
- [7]Atretkhany KN,Drutskaya MS,Nedospasov SA,et al. Chemokines,cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory microenvironment[J].Pharmacol Ther,2016,168:98-112.
- [8]Cools-Lartigue J,Spicer J,Mc Donald B,et al.Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis[J].J Clin Invest,2013,123(8):3446-3458.
- [9]Okugawa Y,Toyama Y,Yamamoto A,et al.Lymphocyte-C-reactive Protein Ratio as Promising New Marker for Predicting Surgical and Oncological Outcomes in Colorectal Cancer[J].Ann Surg,2020,272(2):342-351.
- [10]Del Prete M,Giampieri R,Loupakis F,et al.Prognostic clinical factors in pretreated colorectal cancer patients receiving regorafenib: implications for clinical management [J].Oncotarget, 2015,6(32):33982-33992.
- [11]Chen JH,Zhai ET,Yuan YJ,et al.Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol,2017,23(34):6261-6272.
- [12]王茜,王一菲,付海龙.术前 NLR、PLR 结合 CEA 表达水平与结直肠癌 TNM 分期相关性分析[J].中国血液流变学杂志,2019,29(4):404-408.
- [13]唐阳,贾逸文,彭琼.血清和粪便 CEA、CA199、AFP 辅助诊断结直肠癌的研究[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10): 1665-1668.
- [14]郭宗全,李艳梅,陈新华.粪便 FCP 与血清 CEA 联合检测对大肠癌的诊断价值[J].山东医药,2019,59(31):83-85.
- [15]周婷,吴克俭.中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞和纤维蛋白原在结直肠癌中的预测作用[J].医学研究杂志, 2019,48(8):154-157.
- [16]陈万臣,辛莘,郭雅丽,等.术前外周血 NLR、PLR、RDW 水平检测对结直肠癌早期诊断的应用价值[J].解放军医药杂志, 2022,34(5):15-17.
- [17]李亚男,熊枝繁,周琦,等.外周血纤维蛋白原、血小板与淋巴细胞比值、癌胚抗原在老年结直肠癌中的预测作用研究[J].临床内科杂志,2022,39(9):602-606.
- [18]Zhan X,Sun X,Hong Y,et al.Combined Detection of Pre-operative 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 Res Int,2017,2017:3809464.
- [19]Bhardwaj M,Weigl K,Tikk K,et al.Multiplex screening of 275 plasma protein biomarkers to identify a signature for early detection of colorectal cancer[J].Mol Oncol,2020,14(1):8-21.
- [20]Bayo Calero J,Castaño López MA,Casado Monge PG,et al. Analysis of blood markers for early colorectal cancer diagnosis[J]. J Gastrointest Oncol,2022,13(5):2259-2268.
- 收稿日期:2023-07-28;修回日期:2023-10-17
编辑/杜帆