

红细胞分布宽度与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值联合癌胚抗原对结直肠癌的诊断价值

刘锦程, 路 亮

(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 探讨应用外周血红细胞分布宽度与淋巴细胞比值(RLR), 以及血小板与淋巴细胞比值(PLR)联合癌胚抗原(CEA)对诊断结直肠癌的价值。方法 选取2020年2月-2023年2月于安徽医科大学附属巢湖医院初次诊断结直肠癌患者116例为研究组,另选取同期的住院结直肠腺瘤性息肉患者121例为息肉组,体检中心137名健康体检者为对照组,比较三组外周血红细胞分布宽度、淋巴细胞计数、血小板计数、RLR、PLR、CEA水平。通过受试者工作特征曲线(ROC)测定并判断RLR、PLR、CEA单独及联合诊断结直肠癌的诊断价值。结果 研究组红细胞分布宽度、CEA水平高于息肉组和对照组,RLR、PLR水平高于对照组,淋巴细胞计数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.017$);息肉组RLR、PLR及CEA水平高于对照组,淋巴细胞计数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.017$);通过ROC曲线分析显示,RLR、PLR联合CEA对结直肠癌诊断的敏感性为66.67%,特异性为71.53%,AUC为0.755(95%CI:0.706~0.803),较指标单独及两两联合检测具有更高的诊断价值($P<0.05$)。结论 应用RLR、PLR、CEA对诊断结直肠癌有较高的诊断效能,RLR、PLR、CEA联合应用可提高其诊断价值。

关键词:结直肠癌;红细胞分布宽度与淋巴细胞比值;血小板与淋巴细胞比值

中图分类号:R735.3+4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.13.029

文章编号:1006-1959(2024)13-0138-04

Diagnostic Value of Red Blood Cell Distribution Width to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio Combined with Carcinoembryonic Antigen in Colorectal Cancer

LIU Jin-cheng, LU Liang

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

Abstract: **Objective** To investigate the value of red blood cell distribution width to lymphocyte ratio (RLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) combined with carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** From February 2020 to February 2023, 116 patients with colorectal cancer diagnosed for the first time in Chaohu Hospital of Anhui Medical University were selected as the study group, 121 patients with colorectal adenomatous polyps were selected as the polyp group, and 137 healthy subjects in the physical examination center were selected as the control group. The peripheral blood red blood cell distribution width, lymphocyte count, platelet count, RLR, PLR and CEA levels were compared among the three groups. The diagnostic value of RLR, PLR and CEA alone and in combination in the diagnosis of colorectal cancer was determined by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The red blood cell distribution width and CEA level in the study group were higher than those in the polyp group and the control group, the RLR and PLR levels were higher than those in the control group, and the lymphocyte count was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.017$); the levels of RLR, PLR and CEA in the polyp group were higher than those in the control group, and the lymphocyte count was lower than that in the control group ($P<0.017$). ROC curve analysis showed that the sensitivity of RLR, PLR combined with CEA in the diagnosis of colorectal cancer was 66.67%, the specificity was 71.53%, and the AUC was 0.755 (95% CI: 0.706-0.803), which was higher than that of the index alone and the combined detection ($P<0.05$). **Conclusion** The application of RLR, PLR and CEA has a high diagnostic efficiency in the diagnosis of colorectal cancer, and the combined application of RLR, PLR and CEA can improve its diagnostic value.

Key words: Colorectal cancer; Red cell distribution width and lymphocyte ratio; Platelet to lymphocyte ratio

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是威胁人类生命健康的主要癌症之一,据2020年全球癌症统计数据,我国的结直肠癌新发病例居恶性肿瘤第3位,死亡率居第5位^[1,2],且近年来发病率和死亡率呈现上升态势^[3]。已有相关实践提示结直肠癌的早

诊早治可以有效的降低结直肠癌患者的死亡率^[4],同时对降低结直肠癌患者的诊断和治疗总成本也有着重要作用^[5]。为了提高结直肠癌患者检出率,寻找一个安全经济的筛查指标,对于改善患者的预后以及合理使用医疗资源至关重要。已有研究表明^[6],炎症在肿瘤的发生、发展、转移等各阶段都扮演着关键的角色。血小板计数、淋巴细胞计数等易于获得的指标是炎症反应的生物标志物,参与了肿瘤微环境的构建^[7,8]。红细胞分布宽度(RDW)主要用于贫血类型的研究,但也被认为是炎症标志物^[9]。近年来,一些反

作者简介:刘锦程(1998.2-),男,安徽石台人,硕士研究生,住院医师,主要从事消化内科基础与临床研究

通讯作者:路亮(1967.8-),男,安徽安庆人,硕士,主任医师,主要从事消化内科基础与临床研究

映全身炎症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纳入研究,如血小板与淋巴细胞比值(PLR)^[10]、红细胞分布宽度与淋巴细胞比值(RLR)^[11]、纤维蛋白原与前白蛋白比值(FPR)等,但相关诊断价值方面的研究较少,且单个指标特异性不强。研究并提高炎症标志物在结直肠癌的诊断价值有其意义和必要。本研究探讨了应用外周血 RLR 及 PLR 联合 CEA 对诊断结直肠癌的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集安徽医科大学附属巢湖医院 2020 年 2 月-2023 年 2 月胃肠外科及消化内科收治结直肠癌的患者 116 例为研究组。纳入标准:①初次诊断结直肠癌且采样前未经治疗的患者;②根据结肠镜病理或术后病理诊断为结直肠癌的患者。排除标准:①合并其他来源的恶性肿瘤的患者;②合并急性感染的患者;③合并遗传性凝血功能障碍的患者;④合并其他重要脏器功能不全;⑤术前临床资料不完整的患者。研究组男 72 例,女 44 例;年龄 30~80 岁,平均年龄 61.82(56.00,69.00)岁;收集同期我院 121 例结直肠腺瘤性息肉患者为息肉组,其中男 75 例,女 46 例;年龄 30~75 岁,平均年龄 59.88(55.50,66.00)岁。收集同期体检中心 137 名健康体检者为对照组,其中男 85 名,女 52 名;年龄 32~79 岁,平均年龄 59.87(52.50,67.50)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。本研究经本院伦理委员会审批同意,由于采用回顾性研究方法,本研究向伦理审查委员会提出了免除知情同意的书面申请,并获得批准。

1.2 方法 从安徽医科大学附属巢湖医院计算机数据库中收集所有患者的年龄、性别、血常规指标、肿瘤标志物筛查信息。研究组和息肉组均为结肠镜检查前的清晨空腹静脉血送检结果。对照组为体检时空腹静脉血送检。收集患者血液指标,包括 RDW、

Lym、Plt、CEA 值,计算出 $RLR=RDW/Lym$ 、 $PLR=Plt/Lym$ 值。比较三组外周血 RDW、Lym、Plt、RLR、PLR 及 CEA 水平。通过受试者工作特征曲线(ROC)测定 RLR、PLR、CEA 诊断结直肠癌的临界值,并进行两两及三者的联合诊断,分析联合诊断结直肠癌的价值。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。对于呈偏态分布的计量资料,以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-whitney U 检验或 Wilcoxon 秩和检验。对于三组内的两两比较,重新调整检验水准(α),以 $P<0.017$ 为差异有统计学意义。采用 Logistic 回归分析处理 RLR、PLR 及 CEA 数据并采用 ROC 曲线分析其诊断效能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组外周血指标比较 研究组红细胞分布宽度、CEA 水平高于息肉组和对照组,RLR、PLR 水平高于对照组,淋巴细胞计数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.017$);息肉组 RLR、PLR、CEA 水平高于对照组,淋巴细胞计数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.017$),见表 1。

2.2 RLR、PLR、CEA 单独或联合检测诊断结直肠癌的 ROC 曲线 结直肠癌组患者 RLR、PLR、CEA 单独检测诊断结直肠癌的 AUC 分别为 0.673(95% CI: 0.617~0.729)、0.647 (95% CI:0.590~0.703)、0.686 (95% CI:0.631~0.741),RLR 与 PLR、RLR 与 CEA, PLR 与 CEA 联合检测诊断结直肠癌的 AUC 分别为 0.676 (95% CI:0.621~0.731)、0.752 (95% CI:0.703~0.802)、0.722 (95% CI:0.682~0.783),三者联合检测诊断结直肠癌的 AUC 为 0.755 (95% CI:0.706~0.803);联合 RLR、PLR、CEA 检测时的 AUC 大于上述指标单项及两两联合检测,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 1、图 2、表 2。

表 1 三组外周血指标比较 $[M(Q_1, Q_3)]$

组别	<i>n</i>	红细胞分布宽度(%)	淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	血小板计数($\times 10^9/L$)
对照组	137	12.72(12.30,13.20)	1.88(1.46,2.24)	185.31(150.50,222.50)
息肉组	121	12.77(12.30,13.20)	1.57(1.18,1.87) ^a	185.36(150.50,219.00)
研究组	116	13.81(12.60,14.08) ^{ab}	1.55(1.14,1.87) ^a	202.00(146.50,238.25)

组别	RLR	PLR	CEA(ng/ml)
对照组	7.64(5.72,8.65)	106.61(77.55,127.45)	1.93(0.92,2.69)
息肉组	9.12(6.69,10.70) ^a	131.50(93.68,159.15) ^a	2.95(1.40,2.96) ^a
研究组	9.99(7.33,11.45) ^a	144.45(88.61,171.77) ^a	7.85(1.94,8.23) ^{ab}

注:^a表示与对照组比较, $P<0.017$;^b表示与息肉组比较, $P<0.017$ 。

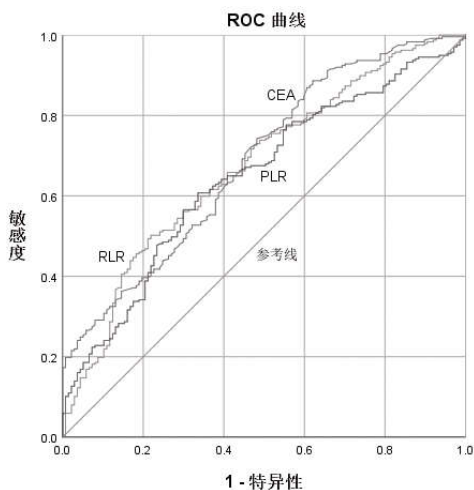


图 1 RLR、PLR、CEA 单项检测诊断结直肠癌的 ROC 曲线

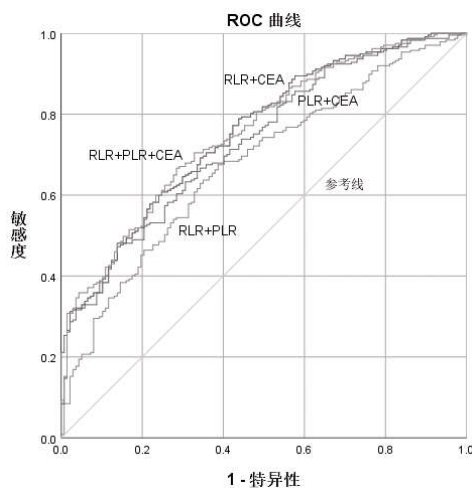


图 2 RLR、PLR、CEA 联合检测诊断结直肠癌的 ROC 曲线

表 2 RLR、PLR、CEA 单项及联合对结直肠癌的诊断效能

参数	AUC	敏感性 (%)	特异性 (%)	95%CI	P
RLR	0.673	50.21	78.10	0.617~0.729	<0.05
PLR	0.647	60.76	66.42	0.590~0.703	<0.05
CEA	0.686	88.61	37.96	0.631~0.741	<0.05
RLR+PLR	0.676	67.51	61.31	0.621~0.731	<0.05
RLR+CEA	0.752	60.75	75.18	0.703~0.802	<0.05
PLR+CEA	0.722	47.26	86.13	0.682~0.783	<0.05
RLR+PLR+CEA	0.755	66.67	71.53	0.706~0.803	<0.05

3 讨论

研究表明^[12],炎症细胞及其介质对肿瘤微环境的形成有关键作用,无论是局部还是全身炎症反应都可以通过刺激免疫微环境促进结肠癌的发生和癌症细胞的发展。而 RLR 与 PLR 已被证明与全身炎症相关,在多种疾病中具有诊断价值^[13,14]。已有较多研究报道了癌症相关炎症标志物的效能,但大多数研究都集中在评估预后方面^[15],RLR、PLR 与结直肠癌相关的确切机制目前仍然未知,可能的机制如下。淋巴细胞在对抗病毒、细菌和肿瘤细胞等免疫防御中发挥着重要作用,可通过识别肿瘤抗原介导肿瘤排斥反应并直接杀死肿瘤细胞^[16],同时可参与免疫调节,在抑制肿瘤发生、发展中发挥重要作用^[17]。无论有无血栓形成,几乎所有类型的癌症都与高凝状态有关^[18]。血小板是止血和血栓形成的关键驱动因素。近年来,越来越多的证据表明,血小板的作用超出了血栓形成和止血。在癌症中,血小板可以“遮蔽”播散的肿瘤细胞,使其免受自然杀伤细胞的识别,从而有利于逃避宿主的防御。血小板衍生的趋化因子

和生长因子促使血管生成和吸引粒细胞的结合,促进肿瘤转移巢所需的组装和稳定。另外,血小板还可通过增强肿瘤细胞-内皮细胞的相互作用直接吸引肿瘤细胞转移到新的部位^[19]。红细胞分布宽度是一种血液学参数,可测量循环红细胞大小的变化,反映红细胞生存模式的改变,并可用于提示红细胞生成障碍。最近的研究表明,升高的 RDW 与持续的炎症有关,这被认为是由细胞因子如白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的释放驱动的^[20],因而 RDW 也作为各种癌症的预后标志物被广泛研究^[21,22]。故而,癌症患者的 RLR、PLR 水平可能高于健康人群,本研究与上述研究结果一致。

本研究评估了外周血 RLR 和 PLR 在结直肠癌的诊断价值,通过 ROC 曲线分析,RLR 诊断结直肠癌的敏感度为 50.21%,特异度为 78.10%,AUC 为 0.673,95%CI:0.617~0.729。PLR 诊断结直肠癌的敏感度为 60.76%,特异度为 66.42%,AUC 为 0.647,95%CI:0.590~0.703。CEA 诊断结直肠癌的敏感度为 88.61%,特异度为 37.96%,AUC 为 0.686,95%CI:0.631~0.741,可见 RLR、PLR 有一定的辅助诊断价值。虽然 RLR、PLR 对诊断结直肠癌的灵敏度比传统指标 CEA 低,但有着良好的特异度,与相关报道一致^[23]。通过 ROC 曲线分析比较诊断效率,RLR、PLR 联合 CEA 对结直肠癌诊断的敏感性为 66.67%,特异性为 71.53%,AUC 为 0.755,(95%CI:0.706~0.803),较指标单独及两两联合诊断具有更高的诊断价值($P<0.05$),可见联合诊断后预测能力得到提高。

综上所述,RLR、PLR 对结直肠癌的诊断有较高

的敏感性,RLR、PLR、CEA 联合应用可提高其诊断效率,有助于识别结直肠癌患者。同时,RLR、PLR 等血清学指标易于获取、成本低,更易被患者接受,可为临床早期诊断结直肠癌提供重要的参考信息,有助于患者进行早期治疗并改善预后。然而本研究为回顾性、单中心研究,存在信息偏倚,且样本量不足,不适合单独用于诊断结直肠癌。因此仍需前瞻性、大样本、多中心研究来进一步验证。

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] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783–791.
- [3] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590.
- [4] Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer [J]. *BMJ*, 2021, 374: n1855.
- [5] Yu K, Qiang G, Peng S, et al. Potential diagnostic value of the hematological parameters lymphocyte–monocyte ratio and hemoglobin–platelet ratio for detecting colon cancer [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(9): 3000605221122742.
- [6] Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020, 119: 199–245.
- [7] Arbogast F, Gros F. Lymphocyte Autophagy in Homeostasis, Activation, and Inflammatory Diseases [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1801.
- [8] Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer [J]. *Blood*, 2015, 126(5): 582–588.
- [9] He Y, Liu C, Zeng Z, et al. Red blood cell distribution width: a potential laboratory parameter for monitoring inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(1): 161–167.
- [10] Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil–to–Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet–to–Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non–small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab [J]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 176–181.
- [11] Hannarici Z, Yilmaz A, Buyukbayram ME, et al. A novel prognostic biomarker for cutaneous malignant melanoma: red cell distribution width (RDW) to lymphocyte ratio [J]. *Melanoma Research*, 2021, 31(6): 566–574.
- [12] Liao DW, Hu X, Wang Y, et al. C–reactive Protein Is a Predictor of Prognosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta–Analysis [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(2): 161–171.
- [13] Fang T, Wang Y, Yin X, et al. Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 9146042.
- [14] Zhang X, Wang D, Chen Z, et al. Red cell distribution width–to–lymphocyte ratio: A novel predictor for HBV–related liver cirrhosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(23): e20638.
- [15] Park JW, Chang HJ, Yeo HY, et al. The relationships between systemic cytokine profiles and inflammatory markers in colorectal cancer and the prognostic significance of these parameters [J]. *British Journal of Cancer*, 2020, 123(4): 610–618.
- [16] van der Leun AM, Thommen DS, Schumacher TN. CD8(+) T cell states in human cancer: insights from single–cell analysis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 218–232.
- [17] Bai Z, Zhou Y, Ye Z, et al. Tumor–Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: The Fundamental Indication and Application on Immunotherapy [J]. *Frontiers In Immunology*, 2021, 12: 808964.
- [18] Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer Tissue Procoagulant Mechanisms and the Hypercoagulable State of Patients with Cancer [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(7): 756–64.
- [19] Lazar S, Goldfinger LE. Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer [J]. *Blood*, 2021, 137(23): 3192–3200.
- [20] de Gonzalo–Calvo D, de Luxán–Delgado B, Rodríguez–González S, et al. Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach [J]. *Cytokine*, 2012, 58(2): 193–198.
- [21] Hidalgo–Ríos S, Carrillo–García J, Moura DS, et al. Peripheral Inflammatory Indexes Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Red Cell Distribution Width (RDW) as Prognostic Biomarkers in Advanced Solitary Fibrous Tumour (SFT) Treated with Pazopanib [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(17): 4168.
- [22] Lu X, Huang X, Xue M, et al. Prognostic significance of increased preoperative red cell distribution width (RDW) and changes in RDW for colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(12): 13361–13373.
- [23] Fouda MS, Aljarwani RM, Aboul–Enein K, et al. Diagnostic performances of leucine–rich α –2–glycoprotein 1 and stem cell factor for diagnosis and follow–up of colorectal cancer [J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2021, 19(1): 17.

收稿日期: 2023–10–14; 修回日期: 2023–11–01

编辑/肖婷婷