

肿瘤标志物和中性粒细胞与淋巴细胞比值联合检测 在直肠癌诊断中的意义

朱广玉,曾永庆,程元光,王家米

(安徽医科大学第三附属医院胃肠外科,安徽 合肥 230061)

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA19-9)联合检测在直肠癌诊断中的作用。**方法** 回顾性分析该院2014年1月—2016年12月52例手术切除且经术后病理证实的直肠癌患者临床病理资料。通过独立样本 *t* 检验、ROC 曲线等数据分析方法,评估各个指标在直肠癌诊断中的诊断价值。**结果** 直肠癌患者术前血清 CEA 和肿瘤大小、临床分期(TNM 分期)、淋巴结转移相关($P < 0.05$);血清 CA19-9 与临床资料及肿瘤各项特征无关($P > 0.05$);NLR 和肿瘤大小、淋巴结转移相关($P < 0.05$)。依据 ROC 曲线按照 Youden 指数确定 NLR、CEA 的临界值。并依此临界值进行进一步分组比较 ROC 曲线下面积。血清 CEA、NLR 检测肿瘤大小情况的 AUC 值分别为 0.758 和 0.804;血清 CEA、NLR 检测肿瘤淋巴结转移情况的 AUC 值分别为 0.801 和 0.741;两者联合检测的 AUC 值均高于单独检测。**结论** 直肠癌患者术前检测血清 CEA、NLR 对判断肿瘤大小、有无淋巴结转移有一定帮助,两者联合检测更有临床诊断意义。血清 CA19-9 对判断肿瘤特征意义不大。

关键词: 直肠癌;肿瘤标志物;中性粒细胞与淋巴细胞比值;ROC 曲线

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.034

Tumor markers and NLR combined detection in the diagnosis of rectal cancer

ZHU Guangyu, ZENG Yongqing, CHENG Yuanguang, WANG Jiami

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

Abstract: Objective To investigate the effect of NLR and tumor markers CEA and CA19-9 combined detection in the diagnosis of rectal cancer. **Methods** Retrospective analysis of 52 cases of surgical resection and confirmed by postoperative pathology clinical pathological data of rectal cancer patients from 2014 to 2016. Through independent sample *t* test, ROC curve data analysis methods, the diagnostic value in the various indicators in rectal cancer were evaluated. **Results** The patients with rectal cancer, preoperative serum CEA were relevant to tumor size, stage, lymph node metastasis ($P < 0.05$). Preoperative serum CA19-9 has nothing to do various pathological features and clinical data ($P > 0.05$). NLR was associated with tumor size and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The numerical of AUC for Serum CEA, NLR to detection of tumor size, respectively, were 0.758 and 0.804. Serum levels of tumor lymph node metastasis of the AUC numerical were respectively: 0.801 and 0.741 by serum CEA, NLR detecting. And combined test the AUC value was higher than single test. **Conclusions** Preoperative detection of serum CEA, NLR has the valuable to evaluate tumor size, presence of lymph node metastasis. The combined detection is more meaningful. Serum levels of CA19-9 have nothing to judging tumor characteristics.

Keywords: rectal cancer; tumor markers; NLR; the ROC curve

- [5] 汤文杰,王金辉,王满宜. 解剖锁定钢板与普通钢板内固定治疗跟骨骨折的临床疗效对比[J]. 中国矫形外科杂志,2016,24(8):706-711.
- [6] KANCZLER JM, GINTY PJ, WHITE L, et al. The effect of the delivery of vascular endothelial growth factor and bone morphogenic protein-2 to osteoprogenitor cell populations on bone formation

[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(6):1242-1250.

- [7] 姚琦,仇永辉,祝孟海,等. 跟骨骨折术后切口并发症的分析和预防策略[J]. 中华创伤骨科杂志,2015,17(9):757-760.
- [8] 徐钢,朱永,赵燕邦,等. Sanders III、IV型跟骨骨折术中复位和固定体会[J]. 实用骨科杂志,2016,22(7):650-653.

(收稿日期:2017-05-11,修回日期:2017-07-28)

直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤,淋巴结转移及术后病理较晚的分期常提示预后不良。根治性手术切除是治疗直肠癌的主要手段之一。随着医疗技术发展,增强 CT、磁共振(MRI)及超声内镜检查在直肠癌术前评估中发挥越来越重要的作用。然而肿瘤标志物及血常规检测仍是术前常规检查项目,因其具有安全、快捷、患者接受程度高等优点。在临床应用中与影像学检查具有协同作用。本研究旨在探讨术前肿瘤标志物和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)检测在直肠癌诊断中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安徽医科大学第三附属医院胃肠外科 2014 年 1 月—2016 年 12 月期间经手术切除并通过术后病理证实的直肠癌病例 52 例。其中男性 34 例,女性 18 例,平均年龄 65.38 岁。所有病例均为首次发病,术前未进行新辅助治疗。记录患者术前血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA19-9)以及血常规项目中中性粒细胞与淋巴细胞的绝对值,并计算出 NLR。同时记录患者性别、年龄、术后病理中的肿瘤大小、临床分期(TNM 分期)、淋巴结转移、分化程度等临床病理资料。

1.2 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计分析,定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用两独立样本的 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用 ROC 曲线法对有意义的指标进一步进行诊断效能分析。

2 结果

2.1 直肠癌患者血清 CEA、CA19-9、NLR 和临床病理资料的关系 直肠癌患者术前血清 CEA 和肿瘤大小、分期、淋巴结转移相关($P < 0.05$);血清 CA19-9 和临床资料及肿瘤各项特征无关($P > 0.05$);NLR 和肿瘤大小、淋巴结转移相关($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 CEA、NLR 检测肿瘤大小的检测效能

CEA、NLR 检测肿瘤大小的 AUC 值分别为 0.748 和 0.753,见图 1;依据此 ROC 曲线按照 Youden 指数确定 NLR、CEA 的临界值分别为:3.55 和 6.45 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。然后按照 $\text{CEA} \geq 6.45 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 及 $\text{CEA} < 6.45 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{NLR} \geq 3.55$ 及 $\text{NLR} < 3.55$; $\text{CEA} \geq 6.45 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 且 $\text{NLR} \geq 3.55$, $\text{CEA} \geq 6.45 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $\text{NLR} \geq 3.55$, $\text{CEA} < 6.45 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 且 $\text{NLR} < 3.55$ 分组进行 ROC 曲线下面积比较。结果显示两者联合检测的 AUC 值高于单独检测,见图 2、表 2。

表 1 直肠癌患者血清 CEA、CA19-9、NLR 和临床病理资料的关系/ $\bar{x} \pm s$

项目	例数	CEA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	P 值	CA19-9/U · mL $^{-1}$	P 值	NLR	P 值
年龄/岁							0.664
≥ 65	32	11.43 \pm 11.54	0.842	90.33 \pm 354.01	0.478	3.38 \pm 2.50	
< 65	20	10.79 \pm 10.68		33.32 \pm 37.03		3.67 \pm 2.11	
性别							0.689
男	34	12.65 \pm 11.73	0.195	88.78 \pm 343.49	0.474	3.59 \pm 2.49	
女	18	8.42 \pm 9.57		29.91 \pm 31.57		3.31 \pm 2.08	
肿瘤大小/cm							0.003
≥ 5	25	15.45 \pm 10.75	0.006	39.34 \pm 43.54	0.474	4.47 \pm 2.41	
< 5	27	7.24 \pm 10.10		95.32 \pm 385.56		2.59 \pm 1.91	
分期							0.128
T1 + T2	22	6.85 \pm 8.58	0.014	23.85 \pm 29.81	0.328	2.91 \pm 2.00	
T3 + T4	30	14.37 \pm 11.80		101.08 \pm 364.68		3.92 \pm 2.51	
分化程度							0.625
中高分化	48	11.21 \pm 11.17	0.966	71.04 \pm 289.67	0.816	3.54 \pm 2.38	
低分化	4	10.96 \pm 12.08		36.80 \pm 31.65		2.94 \pm 1.99	
淋巴结转移							0.024
有	21	15.54 \pm 12.40	0.019	134.02 \pm 434.46	0.164	4.37 \pm 2.55	
无	31	8.24 \pm 9.25		23.96 \pm 28.52		2.89 \pm 2.02	
大体类型							0.957
隆起型	14	13.76 \pm 13.12	0.316	20.38 \pm 24.85	0.456	3.46 \pm 1.84	
溃疡浸润型	38	10.24 \pm 10.32		86.10 \pm 324.62		3.50 \pm 2.52	

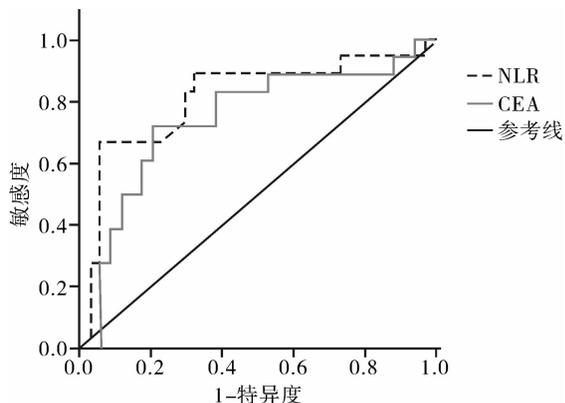


图1 CEA、NLR对直肠癌肿瘤大小的检测效能

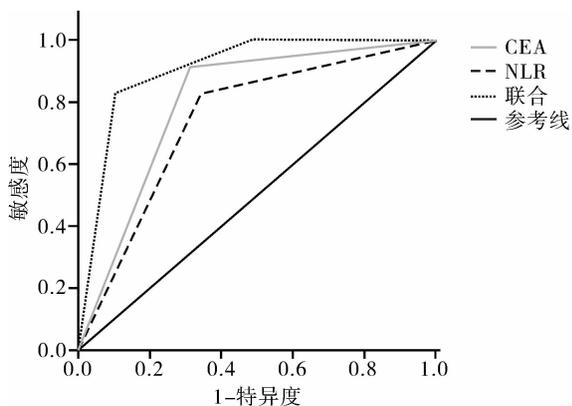


图2 CEA、NLR及两者联合对直肠癌肿瘤大小的检测效能

表2 CEA、NLR及两者联合对直肠癌肿瘤大小的检测效能

检测指标	AUC	标准误	95% 置信区间	P 值
CEA	0.758	0.074	0.613 ~ 0.903	0.002
NLR	0.804	0.073	0.662 ~ 0.946	0.000
CEA + NLR	0.915	0.044	0.828 ~ 1.000	0.000

2.3 血清 CEA、NLR 检测肿瘤淋巴结转移情况的效能 血清 CEA、NLR 检测肿瘤淋巴结转移情况的 AUC 值分别为 0.734 和 0.693, 见图 3。依据此 ROC 曲线按照 Youden 指数确定 NLR、CEA 的临界值分别为:4.03 和 9.94 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。然后按照然后按照 $\text{CEA} \geq 9.94 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 及 $\text{CEA} < 9.94 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $\text{NLR} \geq 4.03$ 及 $\text{NLR} < 4.03$; $\text{CEA} \geq 9.94 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 且 $\text{NLR} \geq 4.03$, $\text{CEA} \geq 9.94 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $\text{NLR} \geq 4.03$, $\text{CEA} < 9.94 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 且 $\text{NLR} < 4.03$ 分组进行 ROC 曲线下面积比较。两者联合检测的 AUC 值高于单独检测, 见图 4、表 3。

3 讨论

肿瘤标志物广泛应用于临床诊断中。因肿瘤生物学特征, 不同肿瘤标志物可以在多种来源的肿

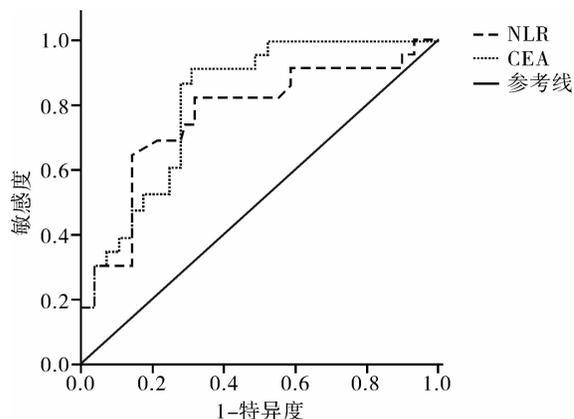


图3 CEA、NLR对直肠癌淋巴结转移的检测效能

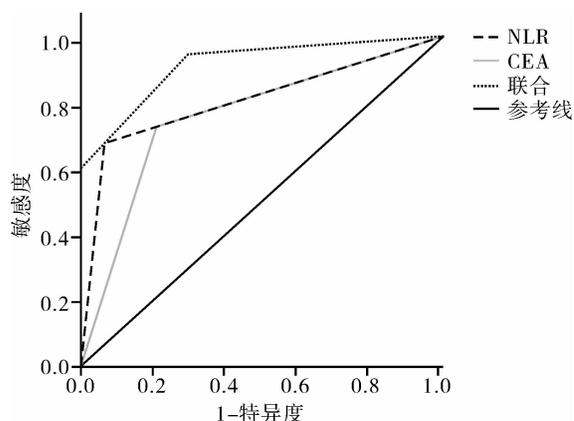


图4 CEA、NLR及两者联合对直肠癌淋巴结转移的检测效能

表3 CEA、NLR及两者联合对直肠癌淋巴结转移的检测效能

检测指标	AUC	标准误	95% 置信区间	P 值
CEA	0.801	0.063	0.677 ~ 0.926	0.000
NLR	0.741	0.070	0.603 ~ 0.879	0.003
CEA + NLR	0.906	0.042	0.823 ~ 0.990	0.000

瘤中表达; 同一起来源肿瘤也可以表达出多样的肿瘤标志物。就消化系统肿瘤而言, CEA 在胃肠道恶性肿瘤中表达较多, 而 CA19-9 更倾向于在胆道、胰腺肿瘤中表达。除了 TNM 分期外, 术前血清 CEA 水平可以作为判断直肠癌患者预后的一个重要依据^[1]。在乳腺癌患者中, CEA 水平可以作为判断腋窝淋巴结转移与否的独立因素^[2]。本研究中, 直肠癌患者术前血清 CEA 和肿瘤大小、分期、淋巴结转移相关 ($P < 0.05$); 这些因素都提示肿瘤有着较差的远期预后, 和上述报道相似。

血清 CA19-9 亦广泛应用在消化道肿瘤的诊断, 但其诊断价值尚存在一定的争议。有研究表明和正常人群相比, 肿瘤患者血清 CA19-9 明显升高,

但是其升高程度仅仅和肿瘤的分期相关,而和其他因素无关^[3]。也有研究发现 CA19-9 和结直肠癌的分化程度、分期、淋巴结转移有明显相关^[4-5]。合并有淋巴结转移及腹膜转移的胃癌患者 CA19-9 明显升高,CA19-9 可以作为胃癌术前预测有无淋巴结转移的一个指标^[6]。Akgül 等^[7]的结果表明术前炎症物质及较高的 CA19-9 表达和直肠癌远期的不良预后相关。然而,Qian 等^[8]通过分析 129 例直肠癌肝转移病例发现 CEA 和肿瘤的远处转移相关,而 CA19-9 和肿瘤的转移无关。本研究中我们发现血清 CA19-9 和临床资料及肿瘤各项特征均无关($P > 0.05$)。因此我们推测 CA19-9 可以作为诊断消化道肿瘤的一个指标,但作为判断肿瘤预后的价值需要进一步研究。

肿瘤的发生、发展是一个受多因素影响的复杂过程,其具体机制尚未明确。肿瘤在生长过程中能够引起机体的炎性反应,炎性反应反过来可以作用于肿瘤,从而引起外周血炎症细胞和炎症物质发生改变。Toriola 等^[9]通过大样本的病例分析发现结直肠癌患者外周血炎症物质明显升高,但尚不足以作为早期诊断肿瘤的一个依据。NLR 作为反映炎症的一个指标越来越受到临床医生的关注,国内学者在口腔、妇科、肺部等肿瘤中均对此做出研究。在骨肉瘤中 NLR 可以用来作为判断预后的重要因素^[10]。然而相关文献报道并不一致,Lino-Silva 等^[11]就认为 NLR 和肿瘤的预后无关。但是也有研究表明血清较高的 CEA 及 NLR 表达和肿瘤不良预后相关,这两个分子标志物联合检测更具有意义,这也和我们的结果相似^[12]。在本组资料中,我们发现 NLR 和肿瘤大小、淋巴结转移相关($P < 0.05$)。并且我们通过绘制 ROC 曲线认为术前血清 CEA、NLR 的表达水平可以为临床医生判断肿瘤的大小、有无淋巴结转移等生物学特征提供重要的参考信息。两者的联合检测较单独检测更有意义。可为临床医生在直肠癌术前评估中提供有效的参考信息。

参考文献

- [1] TARANTINO I, WARSCHKOW R, WORN M, et al. Elevated pre-operative CEA is associated with worse survival in stage I-III rectal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2012, 107(2): 266-274.
- [2] WU SG, HE ZY, REN HY, et al. Use of CEA and CA15-3 to predict axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. J Cancer, 2016, 7(1): 37-41.
- [3] 李健, 乔世铭, 史枫, 等. 联合检测血清 CEA、CA199、TGF α 和 TGF β 1 在胃癌诊断中的价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2015, 36(3): 21-26.
- [4] 邱绪文, 王祖斌. 血清 CEA、CA199、CA724、CA242 与结直肠癌关系的临床研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(4): 326-327.
- [5] VUKOBRATBIJEDIC Z, HUSICSELMOVIC A, SOFIC A, et al. Cancer antigens(CEA and CA 19-9) as markers of advanced stage of colorectal carcinoma[J]. Med Arh, 2013, 67(6): 397-397.
- [6] LAI H, JIN Q, LIN Y, et al. Combined use of lysyl oxidase, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigens improves the sensitivity of biomarkers in predicting lymph node metastasis and peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(10): 10547-10554.
- [7] AKGÜL Ö, CETINKAYA E, YALAZA M, et al. Prognostic efficacy of inflammation-based markers in patients with curative colorectal cancer resection[J]. World J Gastrointest Oncol, 2017, 9(7): 300-307.
- [8] QIAN Y, ZENG ZC, JI Y, et al. Microinvasion of liver metastases from colorectal cancer: predictive factors and application for determining clinical target volume[J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 125.
- [9] TORIOLA AT, CHENG TYD, NEUHouser ML, et al. Biomarkers of inflammation are associated with colorectal cancer risk in women but are not suitable as early detection markers[J]. International Journal of Cancer, 2012, 132(11): 2648-2658.
- [10] XIA WK, LIU ZL, SHEN D, et al. Prognostic performance of pre-treatment NLR and PLR in patients suffering from osteosarcoma[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2016, 14: 127.
- [11] LINO-SILVA LS, SALCEDO-HERNÁNDEZ RA, RUIZ-GARCÍA EB, et al. Pre-operative neutrophils/lymphocyte ratio in rectal cancer patients with preoperative chemoradiotherapy[J]. Med Arch, 2016, 70(4): 256-260.
- [12] 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 Res Int, 2017, 2017: 3809464.

(收稿日期:2017-01-18)