

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

周 婷 吴克俭

摘要 目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中的预测作用。方法 收集徐州医科大学附属医院2016年1月~2017年12月收治CRC患者459例,另外选取同期结直肠息肉患者203例及正常健康体检者214例,比较3组患者NLR、PLR、FIB与CEA水平,利用受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR、PLR、FIB、CEA对CRC的诊断效力。利用Kruskal-Wallis检验及单因素方差分析NLR、PLR、FIB、CEA与CRC临床分期的关系。结果 CRC组NLR、PLR、FIB、CEA均明显高于结肠息肉组和健康对照组($P < 0.05$),结直肠息肉组与健康对照组4种指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。NLR、PLR、FIB、CEA诊断CRC的ROC曲线下面积(AUC)分别为:0.73、0.65、0.71、0.76。NLR、PLR、FIB、FIB均与CRC的分期有关,且与CEA、PLR、FIB比较,NLR显示出较早期的升高,在预测CRC I期的ROC曲线下面积明显高于PLR、FIB、CEA曲线下面积,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 外周血NLR、PLR、FIB升高对预测CRC具有一定的意义,NLR、PLR、FIB与CRC的临床分期相关,与CEA比较,NLR可能有助于更早期的预测CRC。

关键词 结直肠癌 中性粒细胞与淋巴细胞比值 纤维蛋白原 血小板与淋巴细胞比值

中图分类号 R735.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.034

Predictive Effect of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio, Platelet-to-lymphocyte Ratio and Fibrinogen on Colorectal Cancer. Zhou Ting, Wu Kejian. Department of Digestive System, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the prediction effect of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and fibrinogen (FIB) from peripheral blood in colorectal cancer. **Methods** Totally 459 cases of colorectal cancer in affiliated hospital of xuzhou medical university from January 2016 to December 2017 were collected, and 203 patients with same stage colorectal polyps and normal health examiners were selected. The levels of NLR, PLR, FIB and CEA in the 3 groups were compared. The effectiveness of NLR, PLR, FIB and CEA in the diagnosis of colorectal cancer was analyzed by ROC curve. The relationship between NLR, PLR, FIB, CEA and clinical staging of colorectal cancer was analyzed by Kruskal-Wallis test and single factor variance. **Results** NLR, PLR, FIB, CEA in colorectal cancer group was significantly higher than that in colon polyp group and healthy control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in four indexes between colorectal polyp group and healthy control group ($P > 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) for NLR, PLR, FIB, CEA diagnosis of colorectal cancer was 0.73, 0.65, 0.71 and 0.76 respectively. NLR, PLR, FIB and CEA were all related to CRC staging. Compared with CEA, PLR, FIB, NLR increased earlier, and the area under ROC curve was significantly higher than that under PLR, FIB, CEA curve in CRC I stage ($P < 0.05$). **Conclusion** The increase of NLR, PLR and FIB in peripheral blood has a certain significance to the prediction of colorectal cancer. And the NLR, PLR and FIB are related to the clinical stages of colorectal cancer. Compared with CEA, high NLR may help to predict CRC earlier.

Key words Colorectal cancer; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Fibrinogen; Platelet-to-lymphocyte ratio

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一,占全球所有恶性肿瘤的10%,每年大约有40万患者死于CRC^[1]。由于CRC早期症状隐匿,患者就诊时往往已处于中晚期,预后较差。目前术前诊断CRC的金标准是结肠镜和病理活检^[2],然而,由于

结肠镜是一种侵入性检查,存在出血穿孔风险,且费用较高,因此作为CRC常规筛查项目受到了限制。另外,临床上常用于筛查CRC的肿瘤标志物,如癌胚抗原(CEA)和糖类抗原(CA-199)等,也因敏感度和特异性不足,使其临床应用价值受限^[3]。因此,需要探索新的用于筛查CRC的临床检测指标。

既往研究表明,炎症在恶性肿瘤的发生、发展中起着至关重要作用^[4]。中性粒细胞与淋巴细胞比值

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院消化内科

通讯作者:吴克俭,电子邮箱:laomike2002@163.com

(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、纤维蛋白原(FIB)是全身炎症反应的标志物,据文献报道,NLR、PLR和FIB与CRC及其他恶性肿瘤的预后密切相关。然而,NLR、PLR和FIB对于CRC的预测价值及其与临床分期的关系尚有待于进一步研究^[5,6]。

该研究旨在探讨NLR、PLR和FIB对CRC的预测价值,并进一步分析NLR、PLR和FIB与CRC的临床分期是否相关。

对象与方法

1. 研究对象:本研究回顾性分析2016年1月~2017年12月期间徐州医科大学附属医院收治的CRC患者459例,结直肠息肉患者203例,同时选取同期体检肠镜检查无明显异常214例作为对照组。男女性别比例为1.43:1;患者年龄20~92岁,中位年龄为59岁;3组患者间年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①经病理检查明确诊断;②首次发现者。排除标准:①1个月内有炎症反应或急性感染病史;②合并内科慢性疾病者;③有免疫、血液系统疾病史者;④术前接受新辅助治疗者;⑤近期使用抗生素、抗炎药物者;⑥合并其他可能引起应激反应疾病者。

2. 资料收集:收集患者入院后首次外周血常规、FIB、CEA的资料,收集每位CRC患者术后的病理

报告,并依据病理报告进行TNM分期(根据第7版UICC/AJCC结直肠癌TMN分期系统)。同时从结直肠息肉患者及健康对照组收集了血常规、FIB及CEA的数据。并依据血常规计算出NLR、PLR的结果。

3. 统计学方法:采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步采用LSD法对各组间有统计学意义的指标进行两两比较。不符合正态分布的数据均采用中位数(四分位数间距)表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,进一步采用Nemenyi检验对各组间有统计学意义的指标进行两两比较。采用ROC曲线对相关指标诊断CRC和CRC I期的效能进行分析,采用Z检验对各指标ROC曲线下面积进行对比,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NLR、PLR、FIB、CEA比较: CRC组NLR、PLR、FIB、CEA明显高于结直肠息肉组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);结直肠息肉组与对照组NLR、PLR、FIB、CEA比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 各组NLR、PLR、FIB、CEA比较[中位数(四分位数间距)]

指标	对照组(n=214)	结直肠息肉组(n=203)	结直肠癌组(n=459)	χ^2	P
NLR	1.71(1.32,2.45)	2.32(1.76,3.19)	1.73(1.34,2.20) **	90.867	0.01
PLR	111.4(89.55,138.00)	141.33(107.73,188.75)	114.23(90.74,145.06) **	41.337	0.01
FIB	2.59(2.18,3.06)	3.26(2.62,3.91)	2.59(2.12,3.05) **	75.736	0.01
CEA	1.91(1.20,2.83)	3.63(2.00,8.87)	1.79(1.10,2.54) **	116.568	0.01

与结直肠息肉组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

2. NLR、PLR、FIB、CEA对结直肠癌的预测作用:建立诊断CRC为目标的受试者工作特征(ROC)曲线(图1)。NLR、PLR、FIB以及CEA的曲线下面积分别为0.73、0.65、0.71、0.76。各指标曲线下面积经Z检验结果显示,NLR、PLR、CEA曲线下面积明显高于PLR曲线下面积,且NLR、PLR、CEA曲线下面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NLR、FIB和CEA对CRC的预测作用相当,且明显高于PLR对CRC的预测作用。

3. NLR、PLR、FIB、CEA与结直肠癌TNM分期的关系:NLR、PLR、FIB、CEA在不同结直肠癌TNM分期中比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与I期比

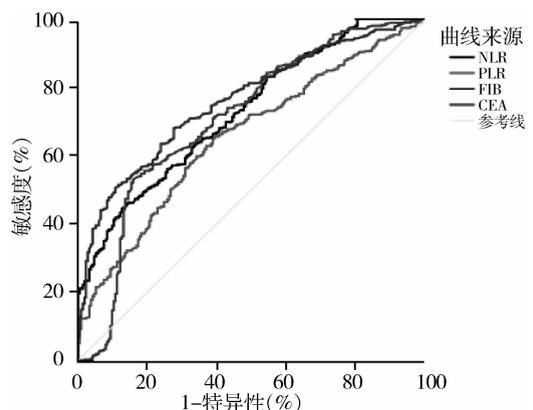


图1 NLR、PLR、FIB、CEA诊断CRC的ROC曲线

较, NLR、PLR、FIB、CEA 在 II ~ IV 期的变化趋势各不相同。PLR 在 II 期、IV 期中的水平显著高于 I 期, 在 II ~ IV 期间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。FIB 在 III 期、IV 期中的水平显著高于 I 期, 且在 IV 期中的水平显著高于 II 期。CEA 在 II 期、III 期、IV 期中的水平显著高于 I 期, 在 II ~ IV 期间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

义 ($P > 0.05$)。NLR 在 IV 期中的水平显著高于 I 期, 在 I ~ III 期间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

与对照组比较, NLR 值在 CRC I 期开始明显升高 ($P < 0.05$), 而 PLR、FIB、CEA 与对照组比较, I 期差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 从 II 期开始明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 结直肠癌不同 TMN 分期与 NLR、PLR、FIB、CEA 的关系 [中位数 (四分位数间距), $\bar{x} \pm s$]

组别	n	NLR	PLR	FIB	CEA
对照组	203	1.73 (1.34, 2.20)	114.23 (90.74, 145.06)	2.86 ± 1.25	1.79 (1.10, 2.54)
CRC I 期	89	2.13 (1.67, 2.95) *	131.91 (105.78, 156.55)	3.03 ± 0.77	2.05 (1.49, 3.96)
CRC II 期	190	2.33 (1.77, 3.19) *	138.33 (106.58, 195.47) *	3.28 ± 0.89 *	3.80 (2.07, 8.66) **
CRC III 期	165	2.34 (1.79, 3.39) *	150.59 (108.14, 201.04) **	3.44 ± 0.95 **	4.99 (2.58, 11.97) **
CRC IV 期	15	2.84 (2.32, 4.29) **	184.00 (141.67, 260.00) **	3.95 ± 1.03 ** ^Δ	4.50 (3.12, 35.46) **
χ^2/F	-	99.651	55.086	10.643	159.409
P	-	0.01	0.01	0.01	0.01

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 CRC I 期比较, # $P < 0.05$; 与 CRC II 期比较, ^Δ $P < 0.05$

4. NLR、PLR、FIB 和 CEA 对 CRC I 期的预测作用

建立诊断 CRC I 期为目的的 ROC 曲线, 见图 2。NLR、PLR、FIB 以及 CEA 的曲线下面积分别为 0.70、0.59、0.56、0.61。各指标曲线下面积经 Z 检验结果显示: NLR 曲线下面积明显高于 PLR、FIB、CEA 曲线下面积 ($P < 0.05$)。CEA 曲线下面积明显高于 PLR、FIB 曲线下面积 ($P < 0.05$)。PLR 与 FIB 曲线下面积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

10% [8]。

近年来, 越来越多的研究证实, 炎症在肿瘤的发生、发展中起关键作用 [9]。该研究通过分析 CRC 及其不同临床分期 CRC 患者外周血中 NLR、PLR、FIB 的变化, 探究 NLR、PLR、FIB 对 CRC 预测的提示性意义。CRC 患者 NLR、PLR、FIB 水平均显著高于结直肠息肉患者及健康者, 而结直肠息肉患者与健康者比较, 差异无统计学意义, 提示 NLR、PLR 和 FIB 用于初步区分良、恶性肿瘤有一定的临床价值。Jing 等 [10] 通过分析健康人群和 CRC 患者的 NLR、PLR 值发现, CRC 患者中 NLR 和 PLR 值较高, 且 NLR、PLR 值显示出对 CRC 诊断的潜在价值。在该研究中 NLR、PLR、FIB 这 3 种炎症指标也同样显示出对 CRC 有一定的预测作用。且 NLR、FIB 与 CEA 比较, 对 CRC 的预测价值相当, 而 PLR 则低于 NLR、FIB 和 CEA 对 CRC 的预测价值。这与 Peng 等 [11] 通过分析 559 例 I ~ III 期的 CRC 患者得到的结论一致。

NLR、PLR、FIB 值的升高与肿瘤 TNM 分期的发展有关, NLR 分别在 I 期和 IV 期两相升高, PLR 则从 II 期开始显著升高, 后期没有进一步变化, FIB 从 II 期开始显著升高, 而后逐期升高。这些结果表明, 中性粒细胞、血小板和纤维蛋白原参与的炎症反应可能参与癌症进展的不同阶段。值得注意的是, 该研究还发现, NLR 在肿瘤进展过程中表现出比较早的升高, 且与众所周知的肿瘤标志物 CEA 比较, NLR 对于 I 期 CRC 的检测显示出更好的预测能力。Li 等 [12] 研究表明, CEA 主要与 CRC 的预后及预测肿瘤的复发

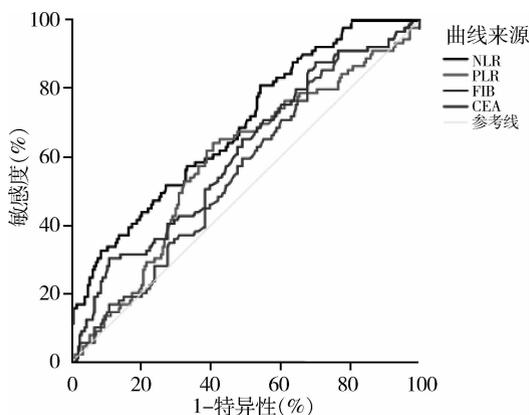


图 2 NLR、PLR、FIB、CEA 诊断 CRC I 期的 ROC 曲线

讨 论

CRC 是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 2018 年美国癌症协会 (American Cancer Society) 最新的统计结果显示: CRC 的发生率和病死率在男性和女性中均位于第 3 位 [7]。约有 20% ~ 25% 的 CRC 患者发现时已为晚期出现远处转移, 5 年生存率仅约为

有关。Yi等^[13]研究表明,CEA对早期CRC的检测敏感度较低。因此,高NLR可能有助于更早地预测CRC。

NLR在肿瘤进展过程中表现出比较早的升高,这支持了炎症反应在早期CRC发生、发展中起重要作用的新假说^[14]。中性粒细胞在遇到炎症信号时被迅速激活并迁移到炎症部位。在慢性炎症的持续刺激下,中性粒细胞释放大量活性氧(ROS)引起细胞DNA损伤和遗传不稳定性,导致肿瘤的发生。淋巴细胞在免疫中起着重要作用,慢性炎症时CD4⁺细胞减少,CD8⁺细胞增加,导致肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤发生^[11]。血小板通过分泌炎症介质和生长因子促进肿瘤血管的生成,促进肿瘤的生长和转移^[15]。FIB通过与成纤维细胞生长因子-2和血管内皮生长因子的相互作用促进肿瘤细胞生长和血管生成。多项研究已经证明,纤维蛋白原的升高可增强恶性肿瘤的侵袭性,包括食管癌、胃癌和结直肠癌,与肿瘤的进展有关^[16, 17]。

综上所述,外周血炎症指标NLR、PLR、FIB对CRC有一定的预测作用,且与CEA比较,NLR的升高可能有助于更早地预测CRC。NLR、PLR、FIB可通过血常规、凝血功能获取,检测经济、方便,为今后筛查CRC提供了一个新的视角。由于该研究为回顾性研究,还需要开展多中心的前瞻性研究进一步证实这些初步结果。

参考文献

- 1 Swiderska M, Choromanska B, Dabrowska E, *et al.* The diagnostics of colorectal cancer [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014, 18(1): 1-6
- 2 Ribeiro MS, Wallace MB. Endoscopic treatment of early cancer of the colon [J]. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2015, 11(7): 445-452
- 3 Aran V, Victorino AP, Thuler LC, *et al.* Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(3): 195-203
- 4 Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, *et al.* Inflammation - induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 759-771
- 5 Li Y, Jia H, Yu W, *et al.* Nomograms for predicting prognostic value

- of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(1): 220-231
- 6 Pedrazzani C, Mantovani G, Fernandes E, *et al.* Assessment of neutrophil - to - lymphocyte ratio, platelet - to - lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long - term outcome after R0 resection for colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1494
- 7 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30
- 8 Kilincalp S, Coban S, Akinci H, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2015, 24(4): 328-333
- 9 Sevinc MM, Gunduz UR, Kinaci E, *et al.* Erratum: preoperative neutrophil - to - lymphocyte ratio and platelet - to - lymphocyte ratio as new prognostic factors for patients with colorectal cancer [J]. *J Buon*, 2016, 21(6): 1572
- 10 Jing J, Zheng X, Ying C, *et al.* Stage - dependent changes of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in colorectal cancer [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(12): 9319-9325
- 11 Peng HX, Yang L, He BS, *et al.* Combination of preoperative NLR, PLR and CEA could increase the diagnostic efficacy for I ~ III stage CRC [J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 31(5): 1-6
- 12 Li M, Li JY, Zhao AL, *et al.* Comparison of carcinoembryonic antigen prognostic value in serum and tumour tissue of patients with colorectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2010, 11(3): 276-281
- 13 Yi JH, Kim H, Jung M, *et al.* Prognostic factors for disease - free survival after preoperative chemotherapy followed by curative resection in patients with colorectal cancer harboring hepatic metastasis: a single - institute, retrospective analysis in Asia [J]. *Oncology*, 2013, 85(5): 283-289
- 14 Mariani F, Sena P, Roncucci L. Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29): 9716-9731
- 15 Goubran HA, Stakiw J, Radosevic M, *et al.* Platelet - cancer interactions [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(3): 296-305
- 16 Hong T, Shen D, Chen X, *et al.* Preoperative plasma fibrinogen, but not D - dimer might represent a prognostic factor in non - metastatic colorectal cancer: a prospective cohort study [J]. *Cancer Biomarkers*, 2017, 19(1): 103
- 17 Zhang F, Wang Y, Sun P, *et al.* Fibrinogen promotes malignant biological tumor behavior involving epithelial - mesenchymal transition via the p - AKT/p - mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(12): 1-12

(收稿日期:2018-11-25)

(修回日期:2018-11-26)

(接第188页)

- 11 冯玉华,余世宁,张翠瑜. 一次性宫颈扩张棒应用于早孕人工流产术中临床效果观察[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(8): 1148-1150
- 12 王树鹤,李红,王永来,等. 宫腔镜手术前经阴道予米索前列醇行宫颈预处理的临床观察[J]. *中国医科大学学报*, 2002, 31(5): 380-381
- 13 王海波. 米索前列醇应用于宫腔镜检查预处理256例效果评价

[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(13): 2159-2161

- 14 向清华,黄伟,李春妮,等. 宫腔镜手术患者应用一次性宫颈扩张棒预处理的效果观察[J]. *护理学报*, 2017, 24(11): 49-51
- 15 刘芳,胡旦红. 绝经后宫腔积液并自发性子宫穿孔一例[J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(4): 443-444

(收稿日期:2018-09-28)

(修回日期:2018-10-08)