

全血 MLR、NLR 及血清癌胚抗原在胃癌诊断中的价值

潘志鹏¹ 张黎¹ 王安琪¹ 崔杰¹ 刘全超² 谢慧敏² 朱晨文¹ 孙国平¹

摘要 目的 探索中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)及癌胚抗原(CEA)在胃癌诊断中的价值。方法 回顾性分析99例胃恶性肿瘤及101例健康对照者临床资料,对其血常规、CEA等指标进行检测分析,同时利用ROC曲线分析NLR、MLR及CEA单独或联合检测在胃癌中诊断的作用,并得出其最佳截断值。结果 胃癌组患者外周血MLR及CEA中位值均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),外周血NLR与对照组差异无统计学意义($P = 0.485$);另外,MLR、NLR、CEA及三者联合的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.668、0.529、0.834、0.852,其诊断最佳截点值分别为0.255、3.125、2.31 ng/ml、4.552 9,敏感度分别为50.5%、23.2%、72.7%、56.6%,特异度分别为84.2%、95.0%、77.2%、98.0%。结论 外周血MLR、NLR有助于鉴别健康者与胃恶性肿瘤,MLR、NLR及血清CEA联合检测可提高对胃癌的诊断效能。

关键词 胃癌;中性粒细胞/淋巴细胞比值;单核细胞/淋巴细胞比值;癌胚抗原

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)11-1807-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.11.025

胃癌诊断的金标准是胃镜病理活检,但可引发胃黏膜出血、溃疡甚至穿孔和感染等并发症^[1]。目前临床上筛查胃癌的主要方法为血清肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),其作为一种简便、非介入性的诊断方法在胃癌的病情诊断、病情检测等方面有着重要的临床价值;但其特异性不强,尚难以做到胃癌的早期诊断。因此探寻一种新的或多种检测指标与CEA联合检测,以提高胃癌的早期诊断率很有必要。目前已有研究^[2]表明炎性指标外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(eutrophile to lymphocyteratio, NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值

(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)对胃癌的诊断有辅助价值和意义,该研究通过探讨MLR、NLR及CEA在胃癌诊断中的价值,以及它们联合诊断的意义,以期对胃癌的诊断和早期评估提供基础数据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2019年9—12月于安徽医科大学第一附属医院高新分院肿瘤内科就诊并确诊胃癌且行胃大部切除术99例,男72例,女27例,年龄26~84岁,中位年龄64岁,纳入胃癌组,患者术前X线钡餐、上腹部增强CT、电子白光胃镜活检及术后病理检查均证实胃恶性肿瘤;同时于安徽医科大学第一附属医院体检中心按年龄和性别频数匹配收集健康体检者101例为对照组,男71例,女30例,年龄25~88岁,中位年龄61岁。排除标准:①合并其他组织器官肿瘤;②基础疾病如高血压、糖尿病及心血管疾病等较多且合并严重感染、免疫系统疾病等;③患者临床资料(如血常规、肝肾功能、消化道肿瘤五项指标等不全者);④合并血液系统疾病或血常规异常者等。两组间性别($\chi^2 = 0.15$, $P = 0.703$)、年龄($t = 1.048$, $P = 0.295$)等比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 病理资料 胃癌组均行胃大部切除术,术后患者基本临床病理资料(肿瘤大小、分期、有无淋巴结转移、远处转移等)通过查询医院病理科或患者病历信息得到,病例排除标准:①年龄较大且患有严重的心肺基础疾病;②伴随严重并发症;③未按临床诊疗标准进行正规治疗等。将胃癌患者术后的病检结果按照美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟共同建立颁布的国际性TNM分期系统标准分期,其中I期8例,II期29例,III期62例。

1.2.2 获集血样指标 收集调查对象刚入院完善相关检查时血常规的相关指标,如中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血清CEA以及糖原199(CA199)等指标,通过Excel软件分析并计算得到NLR及MLR。

1.3 统计学处理 采用SPSS 16.0等软件进行数

2021-03-11 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81872047)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,合肥 230022

²安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,合肥 230032

作者简介:潘志鹏,男,硕士研究生;

孙国平,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: sunguoping@ahmu.edu.cn

据统计分析处理,计数资料(如性别等)用 χ^2 检验,计量资料若符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组采用独立样本 t 检验的方法进行比较。不满足正态分布的资料用中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对上述单个指标进行诊断分析。以 Logistic 回归对 MLR、NLR、CEA 联合诊断进行综合分析。

2 结果

2.1 胃癌组和对照组 NLR、MLR、CEA 等检测指标比较 胃癌组的术前血常规相关指标经过统计计算,所得 MLR 值水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 NLR 中位值虽高于对照组,但差异无统计学意义($P = 0.485$),见图 1;对于消化道肿瘤标志物,胃癌组 CEA 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过对两组人群的比较,胃癌组的 MLR、CEA 值均高于对照组,见表 1。

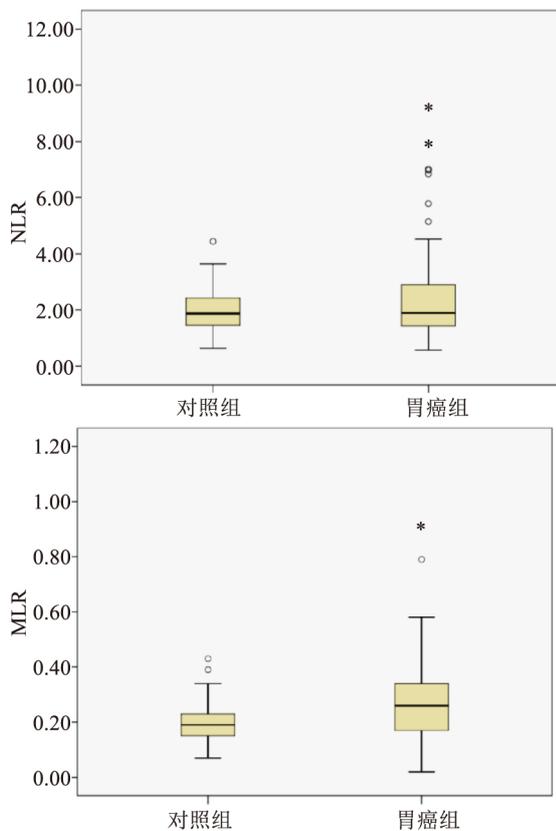


图 1 两组 NLR、MLR 之间的比较

2.2 胃癌的诊断分析中 NLR、MLR、CEA 检测 对上述指标诊断效能运用 ROC 曲线分别进行分析

(图 2A),全血 MLR、NLR 及血清 CEA 曲线下面积(AUC)分别为 0.668、0.529、0.834;约登指数对应最大截断值分别为 0.255、3.125、2.31 ng/ml;关于诊断的灵敏度比较 CEA > MLR > NLR,诊断的特异度 NLR > MLR > CEA,见表 2。

表 1 两组基本临床资料分析 [$M(P_{25}, P_{75})$]

类别	胃癌组	对照组	Z/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	64(53, 70)	61(54, 67)	1.048	0.295
性别(n)				
男	72	71	0.150	0.703
女	27	30		
NLR	1.90(1.43, 2.94)	1.88(1.45, 2.44)	0.699	0.485
MLR	0.26(0.17, 0.37)	0.19(0.15, 0.23)	4.120	<0.05
CEA(ng/ml)	3.29(2.11, 16.07)	1.50(0.80, 2.20)	8.169	<0.05

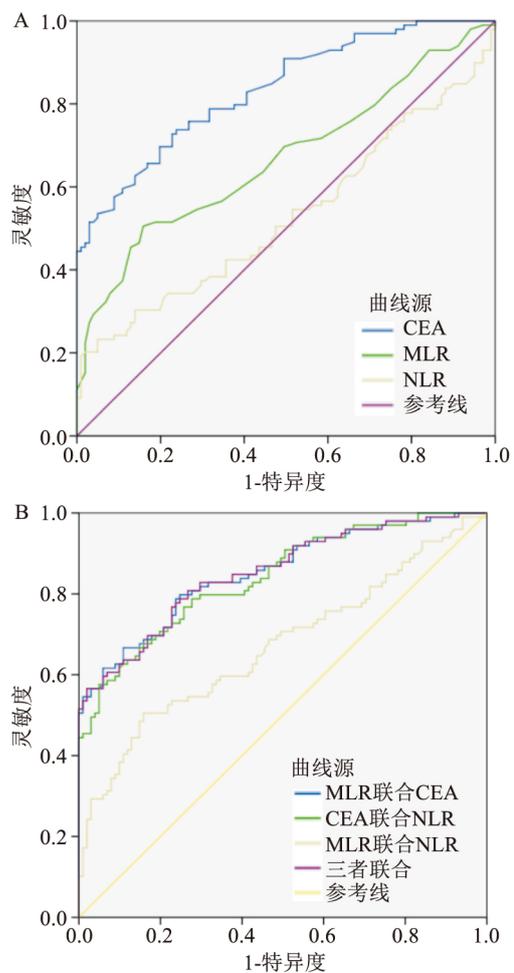


图 2 CEA、MLR、NLR 单独或联合诊断胃癌效能分析

A: 3 个指标单独诊断胃癌效能; B: 3 个指标两两联合和三者联合诊断效能

2.3 NLR、MLR、CEA 两两检测 对胃癌诊断效能分析: 在三项指标两两联合对胃癌组与对照组检

测的比较分析中,结果(图 2B)显示 CEA + MLR 联合检测所对应的 ROC 曲线下面积最高,为 0.852,其最佳截断值所对应的灵敏度和特异度分别为 66.7% 和 89.1%。三项指标联合检测对胃癌的诊断特异度最高,为 98.0%,CEA 联合 MLR 检测的诊断敏感度最高,为 66.7%,见表 2。

表 2 CEA、MLR、NLR 在诊断胃癌效能分析

类别	AUC(95% CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CEA	0.834(0.780~0.888)	72.7	77.2
MLR	0.668(0.594~0.744)	50.5	84.2
NLR	0.529(0.447~0.610)	23.2	95.0
CEA + MLR	0.852(0.800~0.904)	66.7	89.1
CEA + NLR	0.841(0.787~0.894)	57.6	95.0
CEA + MLR + NLR	0.852(0.799~0.904)	56.6	98.0

2.4 全血 MLR、NLR 及 CEA 与胃癌病理特征的相关分析 对 99 例患者的全血 MLR、NLR 以及肿瘤指标 CEA 的分析显示,NLR、MLR、CEA 与肿瘤是否具有远处转移,以及肿瘤分期差异有统计学意义($P < 0.05$);而与是否有淋巴结转移之间差异无统计学意义。且数据显示肿瘤分期越晚,各项指标值就越高。见表 3。

表 3 CEA、NLR 及 MLR 与胃癌病理特征关系 [$M(P_{25}, P_{75})$]

病理特征	n	CEA	NLR	MLR
分期				
I 期 + II 期	37	2.59(2.33)	1.56(0.78)	0.20(0.13)
III 期	62	5.57(20.56)	2.30(2.37)	0.29(0.16)
Z 值		3.248	4.018	3.066
P 值		0.001	<0.001	0.002
有无淋巴结转移				
有	23	3.35(18.74)	1.83(2.49)	0.28(0.19)
无	76	3.29(12.94)	1.92(1.42)	0.25(0.17)
Z 值		0.650	0.348	0.050
P 值		0.515	0.728	0.96
有无远处转移				
有	64	2.82(6.47)	1.67(1.10)	0.21(0.15)
无	35	5.29(42.71)	2.51(2.69)	0.32(0.17)
Z 值		2.368	3.426	2.561
P 值		0.018	0.001	0.01

3 讨论

肿瘤标志物是肿瘤生长、发展、迁徙及转移过程中,由癌细胞本身分泌或由机体本身免疫反应产生,包括酶、多胺、激素、蛋白质等,是反映肿瘤生长与存活的一类物质,通常在患者的血液或体液中能检出^[3]。目前,临床上常用的肿瘤标志物有 CEA、

CA125、CA724、CA153、AFP 等。作为一种微创、安全、方便、非介入性的诊断方法,肿瘤标志物在胃癌的病情诊断、病情检测及药物的疗效评价等方面具有重要的临床价值。

CEA 是肿瘤细胞膜上的一种酸性糖蛋白,在人体的消化道及胚胎的肝肠胰腺组织中可检出,因其在恶性肿瘤中表达水平明显高于良性肿瘤和正常组织,是当前研究范围最广的消化道肿瘤指标之一。本研究中胃癌患者的血清 CEA 阳性率高达 39.39%,这与以往研究^[4]的平均阳性检出率 23%~45% 相符。CEA 是一种具有人类胚胎抗原特性的高度糖化的糖蛋白,糖比例高达 60%~70%,由于糖链分子比例和结构的多样性导致了 CEA 的多样性^[5],从而影响其对于胃癌诊断的特异性,以至于在很多炎症性疾病及良性肿瘤中可发现 CEA 的过量表达。因此炎症指标与 CEA 的联合诊断价值也逐渐体现出来。炎症在恶性肿瘤的发生、发展及存活发挥重要作用,有研究^[6-7]表明在肿瘤微环境中,由炎症细胞产生的相关炎症因子及分泌的介质可调控肿瘤的生长、侵袭、转移及凋亡。

中性粒细胞作为血液中相对占比最高的白细胞类型,在病毒入侵的防御反应中总是率先发挥作用,抵抗并杀灭病原体。淋巴细胞是机体免疫应答体系的重要组成部分,在分泌免疫球蛋白、抗原提呈、分泌细胞内因子及细胞毒效应等方面起重要作用。目前对于 NLR 与胃癌关系的研究有很多,韩文秀等^[8]以比值 2.4 为 NLR 的分界值,通过研究 NLR 值的高表达与胃癌患者的预后关系,揭示出 NLR 为胃癌预后的独立预测因子。本研究中,虽然胃癌组与对照组 NLR 的差异无统计学意义,这可能与样本含量等因素有关,但本研究结果表明 NLR 明显提高了联合检测的特异性,并且在预测胃癌分期以及是否有远处转移方面,NLR 显示差异有统计学意义($P < 0.05$),这也与蔡军等^[9]的研究结果类似。

单核细胞可以在肿瘤部位通过诱导分化增殖成为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),TAMs 是肿瘤微环境的重要组成部分^[10],在肿瘤的发生发展起重要作用。TAMs 能够促进肿瘤周围微血管生成,调节人体免疫的多条通路,推进肿瘤的扩散与转移^[11]。目前,已有大量研究探讨关于单核细胞与淋巴细胞计数特征在妇女恶性肿瘤、食管鳞癌以及结直肠癌等方面的关系。本次研究结果显示胃癌组血清 CEA、MLR 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时,CEA、MLR、NLR 所对应的 ROC 曲线下面积分

别为 0.834、0.668、0.529,这也说明了它们各自对胃癌的诊断都具有一定意义。本研究结果显示 CEA 与 MLR 的联合诊断所对应的 ROC 曲线下面积最高,为 0.852,其约登指数最大所对应的截断值的灵敏度与特异度分别为 66.7% 和 89.1%,说明 MLR 和 CEA 的联合检测对胃癌的诊断效能较 CEA 单独诊断有所提升。关于诊断的灵敏度比较: CEA > MLR > NLR,诊断的特异度: NLR > MLR > CEA,说明 NLR 和 MLR 相对于 CEA 在诊断胃癌方面具有较高的特异度,其中 CEA 单独诊断的灵敏度最高,为 72.7%;而三者联合诊断所对应的特异度最高,为 98.0%;同时,CEA 联合 MLR 特异度为 89.1%,NLR 联合 CEA 为 95%,另外在胃癌的分期预测以及是否有远处转移方面,MLR、NLR、CEA 各组差异均有统计学意义,这说明了 MLR、NLR 及 CEA 在预测胃癌的分期以及病理特征等方面也有一定的意义。本研究的不足之处是样本含量有待于进一步加大,同时下一步可以开展对于胃癌不同分期的鉴别诊断价值研究。

参考文献

- [1] 曾 骞,周业江. 外周血 NLR、PLR 及血清 CEA 检测在 I-III 期胃癌中的临床诊断意义[J]. 西南军医 2018, 20(6): 627-31.
[2] 姚 娟,师传帅,续 薇. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与消化系

- 统肿瘤的临床研究进展[J]. 实用检验医师杂志 2016, 8(1): 48-50.
[3] 杜翠霞. 血清肿瘤标志物检测对胃癌的诊断价值[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(6): 540-1.
[4] 沈萍萍,蒋素敏,吴益群,等. 血清 CEA、CA199 及 SLPI 联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 中国现代医生 2019, 57(22): 13-6.
[5] 甘建春,白铁成. 胃癌血清肿瘤标志物的研究进展[J]. 安徽医药, 2013, 17(9): 1464-6.
[6] Balkwill F R, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(1): 33-40.
[7] 葛婷雯,崔久嵬. 肿瘤与肿瘤炎症微环境相互促进机制研究进展[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(11): 832-5.
[8] 韩文秀,徐阿曼,张理想,等. 胃癌患者术前中性粒细胞与淋巴细胞比与临床病理特征及预后关系[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(10): 1397-401.
[9] 蔡 军,尹 杰,宋建宁,等. 胃癌患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值的临床意义研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(12): 996-8.
[10] Krstic J, Santibanez J F. Transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases: functional interactions in tumor stroma-infiltrating myeloid cells [J]. *Scientific World J*, 2014, 2014: 521754.
[11] Shand F H, Ueha S, Otsuji M, et al. Tracking of intertissue migration reveals the origins of tumor-infiltrating monocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, 111(21): 7771-6.

The value of whole blood MLR , NLR and serum CEA in the diagnosis of gastric cancer

Pan Zhipeng , Zhang Li , Wang Anqi , et al

(Dept of Oncology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the clinical value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) , monocyte to lymphocyte ratio (MLR) and carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosing gastric cancer. **Methods** A retrospective analysis was made to the clinical data of 99 cases with gastric malignancy (cancer group) and 101 patients with benign gastric diseases (control group) while the indexes of routine blood tests and CEA detection were analyzed as well; receiver operating characteristic (ROC) curve was applied in evaluating the value of single or combined detection of NLR , MLR and CEA in the diagnosis of gastric cancer so as to find out the best cut - off value. **Results** The value of MLR and CEA in cancer group were higher than those in the control group and the difference was statistically significant ($P < 0.05$) . The difference of NLR between the cancer group and the control group had no statistical significant ($P = 0.485$) . The area of ROC curve (AUC) of MLR , NLR , CEA and the combination of them was 0.668 , 0.529 , 0.834 and 0.852 respectively; the best cut-off was 0.255 , 3.125 , 2.31 ng/ml and 4.552 9 respectively; the sensitivity was 50.5% , 23.2% , 72.7% and 56.6% , and the specificity was 84.2% , 95.0% , 77.2% and 98.0% respectively. **Conclusion** There is a certain correlation between MLR , NLR , CEA and gastric cancer , and the combination of them can promote the diagnostic efficacy of gastric cancer.

Key words gastric cancer; neutrophil to lymphocyte ratio; monocyte to lymphocyte ratio; carcinoembryonic antigen