

论著·临床研究

中性粒细胞/淋巴细胞比值与凝血参数对恶性肿瘤患者血液高凝状态的诊断价值研究^{*}

祝艺华, 刘 华

(宜昌市第二人民医院检验科, 湖北宜昌 443000)

摘要:**目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与凝血参数诊断恶性肿瘤患者血液高凝状态的临床价值。**方法** 选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月该院收治的 683 例恶性肿瘤患者和 200 例良性肿瘤患者分别作为恶性肿瘤组和良性肿瘤组,其中恶性肿瘤组按是否合并血液高凝状态进一步分为高凝亚组和非高凝亚组,同时选取 143 例健康体检者作为对照组,观察各组中性粒细胞计数(NC)、淋巴细胞计数(LY)、NLR、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)水平变化,以及 NLR 与凝血参数诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度。**结果** 恶性肿瘤组 NC、NLR 水平高于良性肿瘤组和对照组,而 LY 水平低于良性肿瘤组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。恶性肿瘤组 D-D、Fib 和 PDW 水平高于良性肿瘤组和对照组,而 PLT 水平低于良性肿瘤组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高凝亚组 NC、NLR 水平高于非高凝亚组,而 LY 水平低于非高凝亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高凝亚组 D-D、Fib 和 PDW 水平高于非高凝亚组,而 PLT 水平低于非高凝亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NLR 联合凝血参数诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度高于各项单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 恶性肿瘤患者血液高凝状态下,NLR 水平升高,凝血参数存在明显异常,且 NLR 与凝血参数联合诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度较高。

关键词: 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 凝血参数; 恶性肿瘤; 高凝状态

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.007

中图法分类号:R730.43

文章编号:1673-4130(2018)06-0661-04

文献标识码:A

Value of neutrophil lymphocyte ratio and coagulation parameters for diagnosing hypercoagulable state in patients with malignant tumor^{*}

ZHU Yihua, LIU Hua

(Department of Clinical Laboratory, Yichang Municipal Second People's Hospital, Yichang, Hubei 443000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of neutrophil lymphocyte ratio(NLR) and coagulation parameters for diagnosing hypercoagulable state in the patients with malignant tumor. **Methods** A total of 683 cases of malignant tumor and 200 cases of benign tumor in this hospital from December 2014 to December 2016 were selected as the malignant tumor group and benign tumor group respectively. The malignant tumor group was further divided into the hypercoagulability group and non hypercoagulable group according to the combination of hypercoagulability. Meanwhile 143 individuals undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The changes of neutrophil count(NC), lymphocyte count(LC), NLR, D-dimer, fibrinogen(Fib), platelet count(PLT) and platelet distribution width(PDW) were observed. The sensitivity and specificity of NLR and coagulation parameters for diagnosing hypercoagulable state were analyzed. **Results** The NC level and NLR in the malignant tumor group were higher than those in the benign tumor group and control group, while the LC level was lower than that in the benign tumor group and control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The D-D, Fib and PDW levels in the malignant tumor group were higher than those in the benign tumor group and control group, while the PLT level was lower than that in the benign tumor group and control group, the difference was statistically significant($P<0.05$).

^{*} 基金项目:湖北省自然科学基金项目(2015CFB575)。

作者简介:祝艺华,女,主管技师,主要从事血液细胞形态、临检、生化等研究。

本文引用格式:祝艺华,刘华.中性粒细胞/淋巴细胞比值与凝血参数对恶性肿瘤患者血液高凝状态的诊断价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(6):661-663.

The NC and NLR levels in the hypercoagulability group were higher than those in the non hypercoagulable group, while the LC level was lower than that in the non hypercoagulable group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the D-D, Fib and PDW levels in the hypercoagulability group were higher than those in the non hypercoagulable group, while the PLT level was lower than that in the non hypercoagulable group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of NLR combined with coagulation parameters for diagnosing malignant tumor were higher than those of single indicator detection. **Conclusion** In hypercoagulable state patients with malignant tumor, the NLR level increase and the coagulation parameters are obviously abnormal. Therefore NLR combined coagulation parameters has higher the sensitivity and higher specificity for diagnosing malignant tumor.

Key words: neutrophil lymphocyte ratio; coagulation parameters; malignant tumor; hypercoagulable state

恶性肿瘤是我国一种主要的公共健康问题。调查显示,近年来恶性肿瘤发病率呈不断上升趋势,且在我国,肿瘤死亡占全部死因的 1/4^[1]。大多数恶性肿瘤患者发现时已属中晚期,若能够在早期发现且进行治疗,则可在很大程度上增加患者的生存率^[2-3]。近年来的研究报告显示,恶性肿瘤早期诊断标志物一直为国内外研究热点之一^[4-5]。而最新研究显示,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、凝血参数的变化与一系列恶性肿瘤发病和不良预后关系紧密^[6-8]。因此,本研究探讨 NLR 与凝血参数对恶性肿瘤患者血液高凝状态的诊断价值,旨在为临床提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月本院收治的 683 例恶性肿瘤患者和 200 例良性肿瘤患者分别作为恶性肿瘤组和良性肿瘤组。恶性肿瘤组:男 435 例,女 248 例;年龄 40~75 岁,平均(60.39±5.47)岁;肺癌 272 例,胃癌 246 例,肝癌 94 例,其他 71 例。按患者是否合并血液高凝状态,将恶性肿瘤组进一步分为:高凝亚组 123 例,非高凝亚组 560 例。良性肿瘤组:男 137 例,女 63 例;年龄 40~75 岁,平均(59.74±6.13)岁;卵巢囊肿 89 例,胃炎 48 例,肺纤维化 39 例,其他 24 例。纳入标准:均经临床和病理学证实;年龄 40~75 岁。排除标准:急慢性感染;精神疾病;自身免疫性疾病、骨髓及血液疾病等影响白细胞数量。高凝状态判断标准:以恶性肿瘤患者凝血因子 V 和凝血因子 VⅢ活性升高为高凝状态。同时,选取健康体检者 143 例作为对照组,其中男 93 例,女 50 例,年龄 40~75 岁,平均(60.83±6.41)岁。所有研究对象均知情并签署知情同意书。各组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 LH750 型全自动血液分析仪及配套试剂购自美国 Beckman 公司,D-二聚体(D-D)试剂盒购自南京基蛋生物科技有限公司,纤维蛋白原(Fib)试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,

CA7000 全自动凝血分析仪购自日本 Sysmex 公司。

1.3 方法

1.3.1 血常规指标检测方法 于清晨空腹采血 3 mL,采用聚维酮碘消毒采血部位周围皮肤,手指末梢穿刺采集末梢血样,采集完毕后,将其置于抗凝管中,于-20℃条件下保存待测。

1.3.2 凝血指标检测方法 于清晨空腹采集外周静脉血 3 mL,以离心半径 15 cm、转速 3 000 r/min 分离血浆,于-20℃条件下保存待测。采用免疫比浊法测定 D-D 水平,采用 CA7000 全自动凝血分析仪测定 Fib 水平。

1.4 观察指标 (1)观察各组中性粒细胞计数(NC)、淋巴细胞计数(LY)及 NLR 变化;(2)观察各组凝血参数变化,包括 D-D、Fib、血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW),(3)分析 NLR 与凝血参数诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度,灵敏度=真阳性例数/总例数×100%,特异度=真阴性例数/总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以百分率或频数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 NC、LY、NLR 及凝血参数水平比较 恶性肿瘤组 NC、NLR 水平高于良性肿瘤组和对照组,而 LY 水平低于良性肿瘤组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。恶性肿瘤组 D-D、Fib 和 PDW 水平高于良性肿瘤组和对照组,而 PLT 水平低于良性肿瘤组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各亚组 NC、LY、NLR 及凝血参数水平比较 高凝亚组 NC、NLR 水平高于非高凝亚组,而 LY 水平低于非高凝亚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);高凝亚组 D-D、Fib 和 PDW 水平高于非高凝亚组,而

PLT 水平低于非高凝亚组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 各组 NC、LY、NLR 及凝血参数水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NC($\times 10^9$ /L)	LY($\times 10^9$ /L)	NLR	D-D(ng/L)	Fib(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)	PDW(%)
恶性肿瘤组	683	6.17 \pm 1.28* [#]	1.19 \pm 0.26* [#]	5.18 \pm 0.87* [#]	743.29 \pm 84.29* [#]	4.19 \pm 0.76* [#]	131.80 \pm 14.39* [#]	17.35 \pm 1.56* [#]
良性肿瘤组	200	4.35 \pm 0.84*	1.54 \pm 0.31*	2.82 \pm 0.46*	564.31 \pm 65.78*	3.04 \pm 0.61*	158.94 \pm 16.47*	14.64 \pm 1.41*
对照组	143	3.21 \pm 0.71	1.87 \pm 0.42	1.72 \pm 0.37	230.97 \pm 41.47	2.13 \pm 0.46	179.42 \pm 18.03	11.83 \pm 1.10
<i>F</i>		23.415	26.791	21.458	74.289	49.731	32.564	25.879
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与良性肿瘤组比较,[#] $P<0.05$

表 2 各亚组 NC、LY、NLR 及凝血参数水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NC($\times 10^9$ /L)	LY($\times 10^9$ /L)	NLR	D-D(ng/L)	Fib(g/L)	PLT($\times 10^9$ /L)	PDW(%)
高凝亚组	123	6.98 \pm 1.37	0.87 \pm 0.19	8.02 \pm 1.13	819.30 \pm 95.31	4.93 \pm 0.85	116.52 \pm 12.84	19.48 \pm 1.70
非高凝亚组	560	5.32 \pm 1.20	1.32 \pm 0.31	4.03 \pm 0.81	670.38 \pm 67.59	3.65 \pm 0.52	142.13 \pm 15.54	15.79 \pm 1.58
<i>t</i>		13.529	15.468	45.743	20.394	21.685	17.041	23.129
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 NLR 及凝血参数诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度 NLR 联合凝血参数诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度高于各项单独检测, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 NLR 及凝血参数诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度 (%)

检测指标	灵敏度	特异度
NLR	51.39	47.28
凝血参数	58.97	52.13
NLR 联合凝血参数	78.48	71.45

3 讨 论

近年来研究显示, NLR 与恶性肿瘤预后存在明显相关性^[9]。肿瘤相关炎症反应主要是伴恶性肿瘤进展的一种重要免疫学机制, 并且其造成的炎症反应能够抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤血管形成, 增加肿瘤转移概率。NLR 水平上升主要由中性粒细胞增多和(或)淋巴细胞降低协同引起。目前, 临床上对于中性粒细胞参与恶性肿瘤进展的相关机制尚不十分清楚, 推测可能是由于肿瘤周围组织浸润的中性粒细胞能够分泌大量血管内皮生长因子, 从而为肿瘤浸润转移提供良好的微环境^[10]。淋巴细胞是肿瘤免疫机制的一个主要成员, 参与肿瘤细胞的凋亡和破坏。NC 水平升高有利于肿瘤的侵袭和转移, 而 LY 水平降低能够抑制机体对肿瘤组织的免疫反应, 因此 NLR 水平升高说明肿瘤的侵袭性较强及机体免疫应答抑制^[11-13]。本研究结果显示:恶性肿瘤组 NC、NLR 水平高于良性肿瘤组和对照组, 而 LY 水平低于良性肿瘤组和对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$);高凝

亚组 NC、NLR 水平高于非高凝亚组, 而 LY 水平低于非高凝亚组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。这表明恶性肿瘤患者 NLR 水平会升高, 且在高凝状态下其上升更明显。

恶性肿瘤发生、发展中存在不同程度的凝血异常, 并且高凝状态是凝血机制异常的初始表现, 多种因素在其中起重要作用^[14]。高凝状态主要以凝血因子活性上升为具体表现, 而促凝活性增强和抗凝功能下降致使继发纤溶亢进, 是恶性肿瘤凝血机制异常的因素^[15]。作为传统凝血参数, Fib 和 D-D 均为评价血液高凝状态的重要指标。本研究结果显示:恶性肿瘤组 D-D、Fib 和 PDW 水平高于良性肿瘤组和对照组, 而 PLT 水平低于良性肿瘤组和对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$);高凝亚组 D-D、Fib 和 PDW 水平高于非高凝亚组, 而 PLT 水平低于非高凝亚组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。这表明恶性肿瘤患者存在凝血异常, 高凝状态下凝血异常明显。由于健康人机体并不处于高凝状态, 其体内并未出现凝血酶原大量激活和继发性纤溶亢进, 因此血浆 D-D 水平极低。

综上所述, 恶性肿瘤患者血液高凝状态下, NLR 水平升高, 凝血参数存在明显异常, NLR 联合凝血参数诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度较高。本研究不足之处是观察例数相对较少, 因此还需在后续研究中进一步增加观察例数, 以为临床提供更可靠的参考价值。

参考文献

[1] 胡小倩, 周国芹, 王素霞, 等. 联合检测外(下转第 667 页)

综上所述, lncRNA AK057037 在肝癌组织和血液中水平明显升高, 可用于肝癌的临床检测。

参考文献

[1] ASHHAB A A, RODIN H, POWELL J, et al. Hepatocellular carcinoma diagnosis and surveillance: socioeconomic factors don't seem to matter, unless you are an immigrant [J]. J Hepatol, 2017, 67(3): 648-649.

[2] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-based diagnosis, staging and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): 835-853.

[3] ZHU P, WANG Y, HUANG G, et al. Inc-beta-Catm elicits EZH2-dependent beta-catenin stabilization and sustains liver CSC self-renewal [J]. Nat Struct Mol Biol, 2016, 23(7): 631-639.

[4] ZHU P, WANG Y, WU J, et al. LncBRM initiates YAP1 signalling activation to drive self-renewal of liver cancer stem cells [J]. Nat Commun, 2016, 7: 13608.

[5] 闰慧, 薛冰. 血清肿瘤标志物 CA125、CEA 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(1): 134-135.

[6] 盛红玲, 姜元培, 马燕, 等. 血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白及白细胞介素 6 在小儿急性上呼吸道感染中的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9): 1207-1209.

[7] 陈玉, 韩刚. 冠心病合并糖尿病患者的血脂检验的结果研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(1): 98-99.

[8] ZHU P, WANG Y, HE L, et al. ZIC2-dependent OCT4 activation drives self-renewal of human liver cancer stem cells [J]. J Clin Invest, 2015, 125(10): 3795.

[9] RACK B, SCHINDLBECK C, JUCKSTOCK J, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(5): 2504-2511.

[10] THIERRY A R, MOULIERE F, EL MESSAOUDI S, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA [J]. Nat Med, 2014, 20(4): 430-435.

[11] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15016.

[12] 张伟, 董政, 荣义辉. MicroRNA 与肝癌诊治研究进展 [J]. 肝脏, 2017, 22(2): 159-161.

[13] CHEN Z Z, HUANG L, WU Y H, et al. LncSox4 promotes the self-renewal of liver tumour-initiating cells through Stat3-mediated Sox4 expression [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12598.

[14] GEZE U, OZGUR E, CETINKAYA M, et al. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes [J]. Cell Biol Int, 2014, 38(9): 1076-1079.

(收稿日期: 2017-06-06 修回日期: 2017-09-06)

(上接第 663 页)

周血 T 淋巴细胞及 DNT 细胞在恶性肿瘤早期诊断中的应用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(2): 139-142.

[2] TAMURA K, KAWAI Y, KIGUCHI T, et al. Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy: a phase III, randomized, multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(5): 996-1003.

[3] 钱香, 马建锋. 血清降钙素原与 C-反应蛋白联合检测对恶性肿瘤患者早期感染诊断的临床价值 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(3): 399-402.

[4] 王智, 马晋平, 林建伟, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值与结直肠癌患者预后的关系 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2011, 3(4): 246-250.

[5] 刘永成, 李书红, 双泽宇, 等. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝内胆管细胞癌术后预后的影响 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(2): 160-165.

[6] 王静, 陆晓媛. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值与子宫内膜癌分期术患者预后的关系 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2016, 8(6): 377-380.

[7] 李晓惠, 徐冰清, 高劲, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对鼻咽癌放射敏感性及其预后影响的研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(5): 432-436.

[8] 马晓路, 吴炯, 周琰, 等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值对肝细胞肝癌根治性切除术后肿瘤早期复发的影响 [J].

检验医学, 2016, 31(10): 863-868.

[9] 邵嘉艺, 刘倩, 唐丽萍. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和妇科系统恶性肿瘤患者预后关系的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(7): 560-564.

[10] 张兴, 李森, 郭忠武, 等. 75 岁以上老年胃癌患者术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值的临床意义 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(5): 526-529.

[11] 姚娟, 师传师, 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.

[12] 庄肃非, 孟光冉, 王恩龙, 等. 结直肠癌患者术前术后中性粒细胞与淋巴细胞比值的变化及意义 [J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(5): 414-416.

[13] 宋杨梅, 樊勇, 艾比拜·玉素甫, 等. 甲状腺癌术前中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值与临床病理特征及预后关系研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 4(15): 1748-1752.

[14] 陈本均, 何茂兰, 冉约曼, 等. 宫颈癌患者凝血指标与肿瘤临床病理特征的相关性研究 [J]. 河北医学, 2015, 13(1): 39-42.

[15] 朱莉, 张静琼. 恶性肿瘤患者凝血和纤溶指标的临床分析以及相关护理对策 [J]. 血栓与止血学, 2016, 22(5): 588-589.

(收稿日期: 2017-08-22 修回日期: 2017-11-03)