

• 论 著 •

# NLR 和肿瘤标志物与结直肠癌患者临床的相关性分析

李健敏<sup>1</sup>, 贺化霖<sup>2△</sup>

(1. 泰安市中心医院检验科, 山东泰安 271000; 2. 泰安市中医医院输血科, 山东泰安 271000)

**摘 要:** **目的** 了解不同 TNM 分期结直肠癌患者术前血清中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和肿瘤标志物水平与结直肠癌预后的关系。 **方法** 收集病理诊断为结直肠癌的患者 179 例, 同期体检健康人群 107 例。收集患者的临床资料, 包括性别、年龄、血常规结果、血清癌胚抗原(CEA)、糖类蛋白(CA)19-9 及 CA72-4 检查结果和病理诊断结果。比较不同 TNM 分期和病理组织分型的结直肠癌患者血清中 NLR 及 3 种肿瘤标志物的水平, 对结果进行相关统计学分析。 **结果** CEA、CA19-9、NLR 的变化与结直肠癌患者临床分期、有无淋巴结转移及有无远端转移、病理分化程度有关( $P < 0.05$ ), 与患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润程度无关( $P > 0.05$ )。CA72-4 水平的变化与结直肠癌患者临床分期、有无淋巴结转移及有无远端转移、病理分化程度、肿瘤大小有关( $P < 0.05$ ), 与患者的性别、年龄、肿瘤浸润程度无关( $P > 0.05$ )。TNM 分期越高, CEA、CA19-9、CA72-4 和 NLR 水平升高得越明显。 **结论** 肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA72-4 及 NLR 可以作为判断结直肠癌预后的检测指标。

**关键词:** 结直肠癌; 癌胚抗原; 糖类蛋白 19-9; 糖类蛋白 72-4; 中性粒细胞/淋巴细胞比值

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.022

**中图法分类号:** R735.3+5

**文章编号:** 1673-4130(2020)24-3031-06

**文献标识码:** A

## Correlation analysis of NLR, tumor markers and clinical stage in patients with colorectal cancer

LI Jianmin<sup>1</sup>, HE Hualin<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Tai'an Central Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China; 2. Department of Blood Transfusion, Tai'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Tai'an, Shandong 271000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relevance of preoperative level of serum neutrophil and lymphocyte ratio (NLR) and tumor markers to the prognosis of colorectal cancer patients with different TNM stages. **Methods** A total of 179 colorectal cancer patients and 107 healthy people were included in this study, whose clinical data, including sex, age, blood routine results, serum CEA, CA19-9 and CA72-4 examination results and pathological diagnosis results were collected. Statistical analysis was used to compare the expression levels of colorectal cancer patients with different TNM stages and different pathological types. **Results** The serum levels of CEA, CA19-9 and NLR were related to the clinical stage, lymph node metastasis, distal metastasis and pathological differentiation degree of colorectal cancer patients ( $P < 0.05$ ), but not related to the gender, age, tumor sizes and tumor infiltration degree of patients ( $P > 0.05$ ). The changes of CA72-4 values were related to the clinical stage, lymph node metastasis, distal metastasis, pathological differentiation degree and tumor size of patients with colorectal cancer ( $P < 0.05$ ), but not related to the gender, age and tumor infiltration degree of patients ( $P > 0.05$ ). The higher the TNM stage, the more obvious of the increase of CEA, CA19-9, CA72-4 and NLR. **Conclusion** The tumor markers of CEA, CA19-9 and CA72-4 and NLR can be used to evaluate the prognosis of colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer; carcinoembryonic antigen; glycoprotein 19-9; glycoprotein 72-4; neutrophil and lymphocyte ratio

作者简介: 李健敏, 女, 主管技师, 主要从事免疫学方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: 233101030@qq.com。

本文引用格式: 李健敏, 贺化霖. NLR 和肿瘤标志物与结直肠癌患者临床的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 3031-3036.

结直肠癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一，其发病率和病死率居所有恶性肿瘤的第 4 和第 5 位<sup>[1]</sup>。然而到目前为止，结直肠癌的病因与发病机制尚不十分明确。肿瘤标志物检测作为临床最方便常用的检测方法，已被广泛应用于临床肿瘤的辅助诊断、疗效观察、预后判断及病情监测。随着近年来对肿瘤细胞和免疫机制的研究，炎性反应与癌症的相关性被临床试验所验证<sup>[2]</sup>。在肿瘤的发生、发展过程中，炎性反应能够促进肿瘤细胞的增殖和转移，是影响肿瘤患者预后的重要因素<sup>[3]</sup>。本研究主要探讨不同 TNM 分期结直肠癌患者术前血清中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和肿瘤标志物水平与结直肠癌预后的关系，现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017—2018 年来泰安市中医医院就诊，临床病理切片结果确诊为结直肠癌的患者 179 例作为观察组。排除标准：多部位原发肿瘤；术前曾接受放化疗治疗；伴有其他严重致死性疾病；术前无癌胚抗原(CEA)、糖类蛋白(CA)19-9、CA72-4、血常规检测结果；术前存在感染或严重出血；合并血液系统疾病、结缔组织病。观察组中男 114 例，女 65 例；年龄 31~86 岁，平均(62.5±10.1)岁。其中Ⅰ期+Ⅱ期患者 81 例，Ⅲ期+Ⅳ期患者 98 例。随机抽取同期来泰安市中医医院体检未见明显异常的健康人群作为对照组。对照组中男 66 例，女 41 例；年龄 24~70 岁，平均(46.0±12.5)岁。

**1.2 仪器与试剂** 主要仪器：Cobas e601 电化学发光免疫分析仪，XE-2100 血液分析仪。主要试剂：CEA、CA19-9、CA72-4 检测试剂盒，STORMATOL-YSER 4DL FFD-200A WBC 四分类试剂。

**1.3 方法** 收集研究对象的信息，包括年龄、性别、血常规结果、CEA、CA19-9、CA72-4 结果，以及结直肠癌患者肿瘤组织的病理切片结果。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计分析，对计量资料用 Shapiro-wilk 检验，服从正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 *t* 检验；不服从正态分布以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示，组间比较采用 Kruskal-wallis 秩和检验；计数资料以频数或百分比表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线，兼顾灵敏度和特异度选取 NLR 的截断值为 1.98，CEA、CA19-9、CA72-4 的截断值以试剂说明书的阳性标准判断，CEA 的截断值为 5.00 ng/mL、CA19-9 的截断值为 39.00 U/mL、CA72-4 的截断值为 6.90 U/mL。将 179 例结直肠癌患者分为≤截断值组和>截断值组，分别分析结直肠癌患者在不同分组下的诊断价值。

### 2 结果

**2.1 观察组与对照组术前 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 结果比较** 观察组术前 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 明显高于对照组，差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

**2.2 不同分期结直肠癌患者 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 结果比较** 结直肠癌患者分期越晚，CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 升高越明显。临床分期Ⅳ期患者 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 明显高于Ⅲ期患者，差异均有统计学意义(*P* < 0.05)；Ⅲ期患者 NLR 高于Ⅱ期患者，差异有统计学意义(*P* < 0.05)。其余不同期患者各指标比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 观察组与对照组术前 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 比较[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

| 分组  | <i>n</i> | CEA(ng/mL)                    | CA19-9(U/mL)                   | CA72-4(U/mL)                 | NLR                          |
|-----|----------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 107      | 1.61(1.18~2.25)               | 8.54(6.14~10.35)               | 1.09(0.77~2.45)              | 1.55(1.33~1.78)              |
| 观察组 | 179      | 3.75(2.17~12.87) <sup>a</sup> | 15.89(8.24~29.51) <sup>a</sup> | 3.34(1.50~8.72) <sup>a</sup> | 2.32(1.68~3.49) <sup>a</sup> |

注：与对照组比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

表 2 不同分期结直肠癌患者 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 比较[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

| 分期 | CEA(ng/mL)                      | CA19-9(U/mL)                     | CA72-4(U/mL)                  | NLR                          |
|----|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Ⅰ期 | 2.98(0.72~4.61)                 | 7.34(5.97~23.97)                 | 1.69(1.06~3.56)               | 2.34(1.77~2.43)              |
| Ⅱ期 | 3.45(1.97~9.67)                 | 15.76(7.94~24.40)                | 2.40(1.42~7.71)               | 1.97(1.50~2.53)              |
| Ⅲ期 | 3.29(2.25~8.21)                 | 14.92(7.90~27.96)                | 3.86(1.70~8.46)               | 2.51(1.65~3.66) <sup>b</sup> |
| Ⅳ期 | 34.33(2.54~274.00) <sup>a</sup> | 54.17(15.60~463.50) <sup>a</sup> | 7.12(2.30~46.92) <sup>a</sup> | 4.11(2.83~5.20) <sup>a</sup> |

注：与Ⅲ期比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05；与Ⅱ期比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 结直肠癌患者 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 的

ROC 曲线分析 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 诊断结

直肠癌的 ROC 曲线下面积(AUC)分别是 0.836、0.757、0.728、0.756。利用 ROC 曲线得出约登指数所对应的 NLR 为 1.98。见图 1。

**2.4 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 单项和联合检测的诊断效能** 根据 ROC 曲线,计算得到 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 单项检测的灵敏度分别为 67.5%、64.3%、86.7%、64.5%,特异度分别为 92.5%、83.2%、53.3%、86.9%。CA72-4 的灵敏度最高,CEA 的特异度最高。而 4 项联合检测的灵敏度和特异度为 85.5%和 93.5%,高于单独检测和两项联合检测。见表 3。

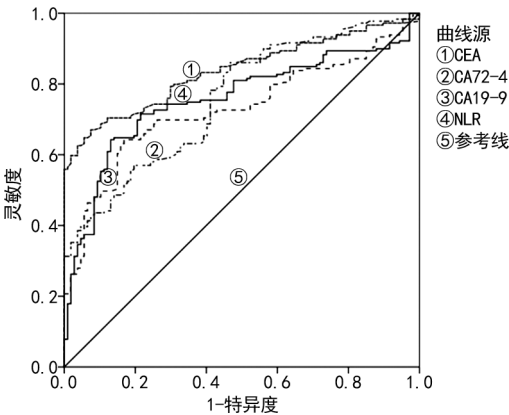


图 1 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 的 ROC 曲线

**2.5 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 与不同临床病理因素的相关性分析** CEA、CA19-9、NLR 的变化与结直肠癌患者临床分期、有无淋巴结转移、有无远端转移、病理分化程度有关( $P<0.05$ ),与患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润程度无关( $P>0.05$ )。CA72-4 的变化与结直肠癌患者临床分期、有无淋巴结转移、有无远端转移、病理分化程度、肿瘤大小有关( $P<0.05$ ),与患者的性别、年龄、肿瘤浸润程度无关( $P>0.05$ )。见表 4~7。

表 3 CEA、CA19-9、CA72-4、NLR 联合检测的诊断效能

| 检测项目                  | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-----------------------|--------|--------|
| CEA                   | 67.5   | 92.5   |
| CA19-9                | 64.3   | 83.2   |
| CA72-4                | 86.7   | 53.3   |
| NLR                   | 64.5   | 86.9   |
| CEA+CA19-9            | 65.4   | 96.3   |
| CEA+CA72-4            | 77.1   | 93.5   |
| CEA+NLR               | 75.4   | 67.3   |
| CA19-9+CA72-4         | 84.9   | 86.9   |
| CA19-9+NLR            | 66.5   | 90.7   |
| CA72-4+NLR            | 63.1   | 90.7   |
| CEA+CA19-9+CA72-4+NLR | 85.5   | 93.5   |

表 4 CEA 水平与结直肠癌临床病理的相关性(n)

| 项目       | n   | CEA≤<br>5.00 ng/mL | CEA><br>5.00 ng/mL | $\chi^2$ | P      |
|----------|-----|--------------------|--------------------|----------|--------|
| 性别       |     |                    |                    | 0.806    | 0.369  |
| 男        | 114 | 20                 | 94                 |          |        |
| 女        | 65  | 15                 | 50                 |          |        |
| 年龄(岁)    |     |                    |                    | 0.016    | 0.898  |
| ≤60      | 107 | 48                 | 59                 |          |        |
| >60      | 72  | 33                 | 39                 |          |        |
| 病理分化程度   |     |                    |                    | 14.120   | 0.003  |
| 高分化腺癌    | 13  | 12                 | 1                  |          |        |
| 中分化腺癌    | 136 | 73                 | 63                 |          |        |
| 低分化腺癌    | 10  | 2                  | 8                  |          |        |
| 其他       | 20  | 14                 | 6                  |          |        |
| 肿瘤大小(cm) |     |                    |                    | 0.068    | 0.794  |
| >4.5     | 64  | 36                 | 28                 |          |        |
| ≤4.5     | 115 | 67                 | 48                 |          |        |
| 浸润程度     |     |                    |                    | 1.263    | 0.738  |
| T1       | 5   | 3                  | 2                  |          |        |
| T2       | 5   | 4                  | 1                  |          |        |
| T3       | 48  | 28                 | 20                 |          |        |
| T4       | 121 | 67                 | 54                 |          |        |
| 淋巴结转移    |     |                    |                    | 77.500   | <0.001 |
| 有        | 92  | 0                  | 92                 |          |        |
| 无        | 87  | 52                 | 35                 |          |        |
| 远端转移     |     |                    |                    | 24.440   | <0.001 |
| 有        | 27  | 3                  | 24                 |          |        |
| 无        | 152 | 95                 | 57                 |          |        |
| TNM 分期   |     |                    |                    | 7.744    | 0.008  |
| I期+II期   | 81  | 49                 | 32                 |          |        |
| III期+IV期 | 98  | 53                 | 45                 |          |        |

表 5 CA19-9 水平与结直肠癌临床病理的相关性(n)

| 项目     | n   | CA19-9≤<br>39.00 U/mL | CA19-9><br>39.00 U/mL | $\chi^2$ | P     |
|--------|-----|-----------------------|-----------------------|----------|-------|
| 性别     |     |                       |                       | 0.254    | 0.614 |
| 男      | 114 | 26                    | 88                    |          |       |
| 女      | 65  | 17                    | 48                    |          |       |
| 年龄(岁)  |     |                       |                       | 2.729    | 0.099 |
| ≤60    | 107 | 52                    | 55                    |          |       |
| >60    | 72  | 26                    | 46                    |          |       |
| 病理分化程度 |     |                       |                       | 13.291   | 0.004 |
| 高分化腺癌  | 13  | 11                    | 2                     |          |       |
| 中分化腺癌  | 136 | 78                    | 58                    |          |       |
| 低分化腺癌  | 10  | 1                     | 9                     |          |       |

| 续表 5 CA19-9 水平与结直肠癌临床病理的相关性( <i>n</i> ) |          |                       |                       |          |          |
|-----------------------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|----------|----------|
| 项目                                      | <i>n</i> | CA19-9≤<br>39.00 U/mL | CA19-9><br>39.00 U/mL | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| 其他                                      | 20       | 10                    | 10                    | 2.983    | 0.084    |
| 肿瘤大小(cm)                                |          |                       |                       |          |          |
| >4.5                                    | 64       | 27                    | 37                    |          |          |
| ≤4.5                                    | 115      | 64                    | 51                    | 3.499    | 0.321    |
| 浸润程度                                    |          |                       |                       |          |          |
| T1                                      | 5        | 2                     | 3                     |          |          |
| T2                                      | 5        | 4                     | 1                     | 41.800   | <0.001   |
| T3                                      | 48       | 18                    | 30                    |          |          |
| T4                                      | 121      | 54                    | 67                    |          |          |
| 淋巴结转移                                   |          |                       |                       | 24.442   | <0.001   |
| 有                                       | 92       | 10                    | 82                    |          |          |
| 无                                       | 87       | 49                    | 38                    |          |          |
| 远端转移                                    |          |                       |                       | 9.901    | 0.002    |
| 有                                       | 27       | 1                     | 26                    |          |          |
| 无                                       | 152      | 84                    | 68                    |          |          |
| TNM分期                                   |          |                       |                       | 81       | 53       |
| I期+II期                                  | 81       | 53                    | 28                    |          |          |
| III期+IV期                                | 98       | 41                    | 57                    |          |          |

| 表 6 CA72-4 水平与结直肠癌临床病理的相关性( <i>n</i> ) |          |                      |                      |          |          |
|----------------------------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|----------|
| 项目                                     | <i>n</i> | CA72-4≤<br>6.90 U/mL | CA72-4><br>6.90 U/mL | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| 性别                                     |          |                      |                      | 1.899    | 0.168    |
| 男                                      | 114      | 56                   | 58                   | 1.338    | 0.247    |
| 女                                      | 65       | 25                   | 40                   |          |          |
| 年龄(岁)                                  |          |                      |                      |          |          |
| ≤60                                    | 107      | 54                   | 53                   | 12.433   | 0.006    |
| >60                                    | 72       | 30                   | 42                   |          |          |
| 病理分化程度                                 |          |                      |                      |          |          |
| 高分化腺癌                                  | 13       | 10                   | 3                    | 5.363    | 0.021    |
| 中分化腺癌                                  | 136      | 89                   | 47                   |          |          |
| 低分化腺癌                                  | 10       | 4                    | 6                    |          |          |
| 其他                                     | 20       | 6                    | 14                   | 0.786    | 0.853    |
| 肿瘤大小(cm)                               |          |                      |                      |          |          |
| >4.5                                   | 64       | 30                   | 34                   |          |          |
| ≤4.5                                   | 115      | 34                   | 81                   | 41.425   | <0.001   |
| 浸润程度                                   |          |                      |                      |          |          |
| T1                                     | 5        | 2                    | 3                    |          |          |
| T2                                     | 5        | 2                    | 3                    | 41.259   | <0.001   |
| T3                                     | 48       | 14                   | 34                   |          |          |
| T4                                     | 121      | 43                   | 78                   |          |          |
| 淋巴结转移                                  |          |                      |                      | 41.259   | <0.001   |

| 续表 6 CA72-4 水平与结直肠癌临床病理的相关性( <i>n</i> ) |          |                      |                      |          |          |
|-----------------------------------------|----------|----------------------|----------------------|----------|----------|
| 项目                                      | <i>n</i> | CA72-4≤<br>6.90 U/mL | CA72-4><br>6.90 U/mL | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| 有                                       | 92       | 8                    | 84                   | 11.208   | 0.001    |
| 无                                       | 87       | 46                   | 41                   |          |          |
| 远端转移                                    |          |                      |                      |          |          |
| 有                                       | 27       | 3                    | 24                   | 18.138   | <0.001   |
| 无                                       | 152      | 69                   | 83                   |          |          |
| TNM分期                                   |          |                      |                      |          |          |
| I期+II期                                  | 81       | 54                   | 27                   | 98       | 34       |
| III期+IV期                                | 98       | 34                   | 64                   |          |          |

| 表 7 NLR 水平与结直肠癌临床病理的相关性( <i>n</i> ) |          |          |          |          |          |
|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 项目                                  | <i>n</i> | NLR≤1.98 | NLR>1.98 | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| 性别                                  |          |          |          | 1.899    | 0.168    |
| 男                                   | 114      | 56       | 58       | 0.059    | 0.808    |
| 女                                   | 65       | 25       | 40       |          |          |
| 年龄(岁)                               |          |          |          |          |          |
| ≤60                                 | 107      | 54       | 53       | 9.413    | 0.024    |
| >60                                 | 72       | 35       | 37       |          |          |
| 病理分化程度                              |          |          |          |          |          |
| 高分化腺癌                               | 13       | 11       | 2        | 0.090    | 0.764    |
| 中分化腺癌                               | 136      | 69       | 67       |          |          |
| 低分化腺癌                               | 10       | 5        | 5        |          |          |
| 其他                                  | 20       | 6        | 14       | 6.890    | 0.828    |
| 肿瘤大小(cm)                            |          |          |          |          |          |
| >4.5                                | 64       | 22       | 42       |          |          |
| ≤4.5                                | 115      | 37       | 78       | 43.161   | <0.001   |
| 浸润程度                                |          |          |          |          |          |
| T1                                  | 5        | 2        | 3        |          |          |
| T2                                  | 5        | 2        | 3        | 11.208   | 0.001    |
| T3                                  | 48       | 13       | 35       |          |          |
| T4                                  | 121      | 40       | 81       |          |          |
| 淋巴结转移                               |          |          |          | 41.659   | <0.001   |
| 有                                   | 92       | 8        | 84       |          |          |
| 无                                   | 87       | 47       | 40       |          |          |
| 远端转移                                |          |          |          | 27       | 3        |
| 有                                   | 27       | 3        | 24       |          |          |
| 无                                   | 152      | 69       | 83       |          |          |
| TNM分期                               |          |          |          | 81       | 64       |
| I期+II期                              | 81       | 64       | 17       |          |          |
| III期+IV期                            | 98       | 30       | 68       |          |          |

3 讨 论

恶性肿瘤在全球的病死率仅次于心脑血管疾病，

癌症相关病死率在过去 40 年中增加了近 40%，预计未来 15 年还会有 60% 的增长率<sup>[4-5]</sup>。近年来我国消化道肿瘤和肺部肿瘤的增长趋势加快，这主要与我国经济发展迅速、环境恶化、生活方式和饮食习惯改变有关<sup>[6]</sup>。早期结直肠癌患者经过有效治疗后，其 5 年生存率可达到 97% 以上，而在就诊时已经发现淋巴结及远距离转移的患者其 5 年生存率仅为 10% 左右<sup>[7]</sup>。

目前，临床上常用的检测结直肠癌的肿瘤标志物有 CEA、CA19-9、CA72-4。CEA 是结直肠癌最常用的肿瘤标记物，为诊断肿瘤复发转移和判断预后提供依据。对于早期结肠癌患者，CEA 的灵敏度较低，随着分期的增加，灵敏度升高。在 358 例手术诊断为结肠癌患者的研究中，只有 4% 的 I 期患者 CEA 水平升高 ( $>5 \mu\text{mg/mL}$ )，而 II 期为 25%，III 期为 44%，IV 期为 65%<sup>[8]</sup>。GROSSMANN 等<sup>[9]</sup>分析了 CEA 诊断不同阶段结肠癌的灵敏度和特异度，在 I 期和 II 期结肠癌患者中，CEA  $>2.5 \text{ ng/mL}$  时的灵敏度为 36%，特异度为 87%，III 期和 IV 期患者中 CEA 的灵敏度为 74%，特异度为 83%。因此，在早期结直肠癌诊断中，CEA 的可靠性较差。

CA19-9 在结直肠癌、胰腺癌和胆道癌的预测诊断中起着重要的作用，胃肠道和卵巢原发肿瘤也与 CA19-9 分泌有关。在一项对 1 109 例结直肠癌患者的研究中发现，术前血清 CA19-9 高水平是患者预后不良的标志<sup>[10]</sup>，与 CEA 水平是一致的，血清 CEA 和 CA19-9 水平可以作为判断结直肠癌患者术后复发和不良预后的标志物。也有研究表明，CEA 和 CA19-9 水平对患者预后的影响无明显差异<sup>[11]</sup>。考虑可能原因是 CA19-9 水平与肿瘤的分期相关，对疾病早期患者的预后判断效果相对较差。

血清 CA72-4 水平可能对结直肠癌，特别是对其临床分期有预测价值。有研究者比较了不同分期结直肠癌患者的 CA72-4 水平，认为其与淋巴结转移阶段、组织学分型相关，血清中高水平 CA72-4 对结直肠癌术前评估和预后预测有重要意义<sup>[12]</sup>。

NLR 已被建议作为判断全身炎症反应的一项指标。全身炎症反应发生时，中性粒细胞水平升高，而淋巴细胞被认为是抑制细胞免疫的标志物。NLR 升高可能抑制淋巴因子激活的杀伤细胞，从而增加肿瘤转移的可能性。肿瘤微环境中的炎症细胞在肿瘤进展中起重要作用。由肿瘤诱导产生的中性粒细胞有助于肿瘤内血管生成活性增加，而淋巴细胞与疾病的严重程度、肿瘤浸润及肿瘤细胞免疫逃逸相关。有报道称术前 NLR 是结直肠癌的特异性生存率相关因素之一<sup>[13]</sup>。

在常规血液检查结果中易获得 NLR 结果。有研究将 5 作为 NLR 的截断值，数据分析结果显示 NLR=5 在病理肿瘤反应和生存分析中有最高的预测能力<sup>[14]</sup>。但是，到目前为止，有关 NLR 的截断值并没有达成共识。截断值为 3 或 5 的 NLR 作为一个连续变量已经在直肠癌中被广泛研究<sup>[15]</sup>。确定最佳的截断值对准确预测结肠癌病理肿瘤反应和患者预后非常重要。本研究结果得出 NLR 的最佳截断值为 1.98，这与国内的研究结果近似<sup>[16]</sup>。

本研究中，结直肠癌患者的 CEA、CA19-9、CA72-4 和 NLR 明显高于健康者，并且在 IV 期患者中，各项指标水平明显高于 III 期患者。根据 ROC 曲线分析显示，CEA、CA19-9、CA72-4 和 NLR 诊断结直肠癌的 AUC 分别为 0.836、0.757、0.728 和 0.756。说明诊断的准确性高，有实际的临床意义。同时，4 项联合检测能提高检测的灵敏度和特异度，在实际工作中参考价值较高。此外，本研究也证实，CEA、CA19-9、NLR 的变化与结直肠癌患者临床分期、有无淋巴结转移及有无远端转移、病理分化程度有关 ( $P < 0.05$ )，与患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润程度无关 ( $P > 0.05$ )。CA72-4 的变化与结直肠癌患者临床分期、有无淋巴结转移及有无远端转移、病理分化程度、肿瘤大小有关 ( $P < 0.05$ )，与患者的性别、年龄、肿瘤浸润程度无关 ( $P > 0.05$ )。

## 4 结 论

综上所述，NLR 与肿瘤标志物的联合检测明显提高了诊断结直肠癌的灵敏度和特异度。本研究证实，NLR 和肿瘤标志物水平与肿瘤 TNM 分期等临床病理因素密切相关，这为深入理解结直肠癌的发病机制，建立较为完善的个性化早期诊断和治疗方案提供了理论和临床试验的依据。

## 参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] ABU-REMAILEH M, BENDER S, RADDATZ G A, et al. Chronic inflammation induces a novel epigenetic program that is conserved in intestinal adenomas and in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2015, 75(10): 2120-2130.
- [3] ZHU J, CHEN R, MO L, et al. Expression of fibulin-1 predicted good prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(2): 339-347.
- [4] MAEDA K, SHIBUTANI M, OTANI H, et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(8):

- 111-117.
- [5] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. The incidences and mortalities of major cancers in China, 2009[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(3):106-112.
- [6] 周晓梅, 刘杰, 林洪生. 国内外癌症康复研究现状[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(9):1148-1149.
- [7] 刘佳, 春梅. 结直肠癌早期诊断筛查热点问题[J]. 癌症进展, 2011, 33(5):524-527.
- [8] YANG K L, YANG S H, LIANG W Y, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery [J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1):43-45.
- [9] GROSSMANN I, VERBERNE C, DE BOCK G, et al. The role of high frequency dynamic threshold (HiDT) serum carcinoembryonic antigen (CEA) measurements in colorectal cancer surveillance: a (revisited) hypothesis paper [J]. Cancers (Basel), 2011, 3(2):2302-2315.
- [10] PARK I J, CHOI G S, JUN S H. Prognostic value of serum tumor antigen CA19-9 after curative resection of colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2009, 29(10):4303-4308.
- [11] ICHIHARA T, NAGURA H, NAKAO A, et al. Immunohistochemical localization of CA19-9 and CEA in pancreatic carcinoma and associated diseases [J]. Cancer, 2015, 61(2):324-333.
- [12] 韩晓颖, 王劲松, 李小芬, 等. 血清 CRP、CA72-4 水平变化与结直肠癌发生发展的关系[J]. 癌症进展, 2017, 15(6):657-659.
- [13] CHOI C H, KIM W D, LEE S J, et al. Clinical predictive factors of pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer[J]. Radiat Oncol J, 2012, 30(3):99-107.
- [14] MALLAPPA S, SINHA A, GUPTA S, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(3):323-328.
- [15] CAPUTO D, COPPOLA A, LA VACCARA V, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of nodal involvement in T1 colorectal cancer patients[J]. Minerva Chir, 2018, 73(5):475-481.
- [16] 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.

(收稿日期:2020-02-21 修回日期:2020-06-10)

(上接第 3030 页)

- [6] 张妍, 宋翔, 时立新. 1 型糖尿病小鼠体内树突状细胞亚群变化的初步研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(6):420-426.
- [7] JUAN S, YIMING Y, XIAONA H, et al. Efficient therapeutic function and mechanisms of human polyclonal CD8<sup>+</sup> CD103<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells on collagen-induced arthritis in mice[J]. J Immunol Res, 2019, 2019(2):1-12.
- [8] CATHERINE H, PARTH N, ROBERT C A, et al. Qualitative study of barriers to clinical trial retention in adults with recently diagnosed type 1 diabetes[J]. Bmj Open, 2018, 8(7):e022353.
- [9] 李雪莉, 姜亚云, 张景玲, 等. WHO 与美国糖尿病学会糖尿病诊断标准异同的探讨[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(2):87-90.
- [10] TRACY L, RAGHU L I, KATE L, et al. Parent-reported prevalence and persistence of 19 common child health conditions[J]. Arch Dis Child, 2018, 103(6):191-194.
- [11] ELIANA M, JAMES L R, KEIRAN H M, et al. Erratum: Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes[J]. Nat Immunol, 2017, 18(8):951.
- [12] WILLIAM H P, JOYCE A, LAWRENCE F, et al. Initiating insulin: how to help people with type 2 diabetes start and continue insulin successfully [J]. Int J Clin Pract, 2017, 71(1):895-899.
- [13] BARTOSZ H, ILONA K, JANUSZ S, et al. Prognostic impact of multimorbidity in patients with type 2 diabetes and ST-elevation myocardial infarction[J]. Oncotarget, 2017, 8(61):467-477.
- [14] TINGTING C, YIMIN C, WENTING B, et al. T-lymphocyte subsets and Th1/Th2 cytokines in convalescent patients with Epstein-Barr virus-associated aplastic anemia [J]. Hematology, 2020, 25(1):11-16.
- [15] JEFFREY T K, BRADLEY Y, SHAINA S, et al. Forging new paths in diabetes prevention (FINDIT): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2017, 18(1):167-170.
- [16] YANJUE S, RONGRONG C, JIE S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and Meta-analysis [J]. Endocrine, 2017, 55(1):66-76.

(收稿日期:2020-03-19 修回日期:2020-08-10)