

• 论 著 •

外周血细胞和肿瘤标志物在非小细胞肺癌临床分期及病理分型中的变化^{*}

张利改,何 远,陈 鸣,吴 宇[△]

陆军军医大学第一附属医院检验科,重庆 400038

摘 要:**目的** 探讨外周血细胞和肿瘤标志物在非小细胞肺癌(NSCLC)早期诊断、病情判断和预后评估中的意义。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在该院住院治疗的经组织病理学确诊的 NSCLC 患者 131 例(NSCLC 组)作为研究对象。另选取同期在该院体检的健康者 70 例作为对照组,检测两组研究对象的外周血细胞和肿瘤标志物水平并进行比较。**结果** 与对照组相比,NSCLC 组白细胞、中性粒细胞、单核细胞、血小板(PLT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)明显升高,而 NSCLC 组淋巴细胞、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组中腺癌患者白细胞、中性粒细胞、单核细胞、CYFRA21-1 水平与鳞癌患者相比均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,NSCLC 组Ⅰ期患者白细胞、中性粒细胞、NLR、PLR 明显升高,而 LMR 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将 NLR、PLR、LMR、CYFRA21-1、CEA、NSE 进行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,结果显示 NLR 的 ROC 曲线下面积、灵敏度、约登指数较高,6 项指标联合检测的临床诊断效能最佳。**结论** 外周血细胞与 NSCLC 的临床分期及病理分型关系密切,外周血细胞与肿瘤标志物的联合检测的临床诊断效能较高,可以为 NSCLC 的早期诊断和病情严重程度和预后的评估提供新的思路。

关键词: 外周血细胞; 肿瘤标志物; 非小细胞肺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.001

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2022)14-1665-07

文献标志码: A

Changes of peripheral blood cells and tumor markers in clinical staging and pathological typing of non-small cell lung cancer^{*}

ZHANG Ligai, HE Yuan, CHEN Ming, WU Yu[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract:**Objective** To explore the significance of peripheral blood cells and tumor markers in the early diagnosis, disease judgment and prognosis evaluation of non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods** A total of 131 histopathologically confirmed NSCLC patients(NSCLC group) hospitalized in this hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the study subjects. In addition, 70 healthy subjects who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group, and the levels of peripheral blood cells and tumor markers of the two groups were detected and compared. **Results** Compared to the control group, leukocytes, neutrophils, monocytes, platelets(PLT), neutrophils to lymphocyte ratio(NLR), platelets to lymphocyte ratio(PLR), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1(CYFRA21-1), carcino-embryonic antigen(CEA) and neuron specific enolase(NSE) were significantly increased in NSCLC group, while the ratio of lymphocyte and lymphocyte to monocyte(LMR) in NSCLC group was significantly decreased, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The levels of white blood cells, neutrophils, monocytes and CYFRA21-1 in patients with adenocarcinoma in NSCLC group were significantly lower than those in patients with squamous cell carcinoma, with statistical significance($P < 0.05$). Compared with the control group, leukocytes, neutrophils, NLR and PLR in NSCLC group stage I were significantly increased,

^{*} 基金项目:国家自然科学基金重点项目(82030066)。

作者简介:张利改,女,主管技师,主要从事感染免疫和肿瘤免疫相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: 594190699@qq.com。

while LMR was significantly decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curve (ROC curve) of NLR, PLR, LMR, CYFRA21-1, CEA and NSE were analyzed. The results showed that the area under ROC curve, sensitivity and Youden index of NLR were higher, and the combined detection of the six indexes had the best clinical diagnostic efficacy. **Conclusion** There is a close relationship between peripheral blood cells and clinical stage and pathological classification of NSCLC, and the combined detection of peripheral blood cells and tumor markers has a high clinical diagnostic efficiency, which can provide a new idea for the early diagnosis of NSCLC and the evaluation of disease severity and prognosis.

Key words: peripheral blood cells; tumor markers; non-small cell lung cancer

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 80%以上,其发病率和病死率均居于首位^[1]。早发现、早治疗对其治疗效果和预后改善至关重要^[2]。肿瘤标志物虽然应用广泛,但单纯的肿瘤标志物检测不能兼顾灵敏度和特异性^[3-4]。外周血细胞与肿瘤关系密切,中性粒细胞、单核细胞和血小板可以增强肿瘤的侵袭力和转移能力^[5-7],淋巴细胞在抗肿瘤方面发挥重要作用^[8];中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)和淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)则与多种实体瘤的发生、发展密切相关,是比较理想的评估肿瘤预后的生物学标志物^[9-11]。本研究旨在分析外周血细胞和肿瘤标志物水平在不同临床分期和不同病理分型的 NSCLC 中的差别,研究其在 NSCLC 的早期诊断和判断预后中的价值,探讨外周血细胞和肿瘤标志物是否能为 NSCLC 的早期诊断、病情的严重程度和预后评估提供新的临床思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本院住院治疗的经组织病理学确诊的 NSCLC 患者 131 例(NSCLC 组)作为研究对象,平均年龄为 (58.44 ± 10.36) 岁。NSCLC 组患者按照文献^[12]分为 I 期 36 例、II 期 22 例、III 期 43 例、IV 期 30 例 4 期。NSCLC 组患者按照不同病理类型分为腺癌 91 例、鳞癌 34 例和其他(包括腺鳞癌、大细胞癌、肉瘤样癌等类型)6 例 3 类^[13]。NSCLC 组以 TNM 分期^[12]的原发肿瘤浸润程度(T)分为 T1 期 51 例、T2 期 42 例、T3 期 18 例、T4 期 20 例 4 期,根据区域淋巴结转移情况(N)分为 N0 期 57 例、N1 期 17 例、N2 期 34 例、N3 期 23 例 4 期,根据远处转移情况(M)分为 M0 期 100 例、M1 期 31 例。另选取同期在本院体检的健康者 70 例作为对照组,平均年龄为 (56.09 ± 10.58) 岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究对象均符合文献^[14]制定的关于 NSCLC 诊断标准。排除标准:(1)合并血液系统疾病;(2)心脑血管、肝、肾等重要脏器异常;(3)近期有严重感染、创伤或手术史;(4)合并其他部位肿瘤。本研究获得陆军军医大学第

一附属医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 全自动血液常规分析仪及其配套试剂(日本 Sysmex, XN-1000);全自动化学发光免疫分析系统及其配套试剂(中国 luminex Tesmi, F3999);仪器和试剂检测均严格按照说明书进行操作。

1.3 方法 NSCLC 组和对照组均分别用乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝剂的紫头管和含惰性分离胶、促凝剂的黄头管各抽取清晨空腹静脉血 2 mL,并在 2 h 内测定获得白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板(PLT)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,并计算获得 NLR、PLR、LMR。

1.4 各指标正常参考范围 白细胞: $(3.5 \sim 9.5) \times 10^9/L$, 中性粒细胞: $(1.8 \sim 6.3) \times 10^9/L$, 淋巴细胞: $(1.1 \sim 3.2) \times 10^9/L$, 单核细胞: $(0.1 \sim 0.6) \times 10^9/L$, PLT: $(125 \sim 350) \times 10^9/L$, CEA: $0 \sim 5 \text{ ng/mL}$, CYFRA21-1: $0 \sim 5 \mu\text{g/L}$, NSE: $0 \sim 25 \text{ ng/mL}$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示。非正态分布或方差不齐的连续性资料,两组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验,多组间比较采用独立 Kruskal-Wallis H 检验。并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组和对照组外周血细胞和肿瘤标志物水平比较 与对照组相比,NSCLC 组白细胞、中性粒细胞、单核细胞、PLT、NLR、PLR、CYFRA21-1、CEA、NSE 明显升高,而 NSCLC 组淋巴细胞、LMR 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 NSCLC 组不同病理类型患者外周血细胞和肿瘤标志物水平比较 NSCLC 组中腺癌患者白细胞、中性粒细胞、单核细胞、CYFRA21-1 水平与鳞癌患者相比均明显降低,而 CEA 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);腺癌患者白细胞、中性粒细胞、单核细胞水平与其他类型患者相比均明显降低,而 LMR 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);NSCLC 组鳞

癌患者上述指标与其他类型患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 NSCLC 组与对照组外周血细胞和肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]						
组别	<i>n</i>	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	单核细胞($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
对照组	70	5.57(4.87,6.38)	3.30(2.88,4.05)	1.68(1.34,2.01)	0.39(0.31,0.49)	178.50(159.00,223.75)
NSCLC 组	131	7.36(5.68,10.41)	5.14(3.83,8.12)	1.29(1.02,1.75)	0.50(0.36,0.63)	213.00(171.50,262.50)
<i>Z</i>		−5.83	−6.95	−4.36	−3.80	−2.85
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	NLR	PLR	LMR	CYFRA21-1($\mu g/L$)	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)
对照组	70	2.03(1.57,2.58)	112.91(89.97,142.09)	4.28(3.22,5.63)	1.96(1.44,2.68)	1.48(1.13,2.08)	15.55(12.00,17.81)
NSCLC 组	131	3.79(2.47,7.24)	165.33(116.81,208.13)	2.81(1.77,3.93)	2.84(1.94,5.92)	3.01(1.69,9.32)	16.80(13.55,21.00)
<i>Z</i>		−7.60	−5.54	−5.98	−4.34	−5.78	−2.76
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.006

表 2 NSCLC 组不同病理类型患者外周血细胞和肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]						
项目	<i>n</i>	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	单核细胞($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
腺癌	91	6.80(5.39,9.57) ^{ab}	4.48(3.45,6.82) ^{ab}	1.27(0.99,1.69)	0.44(0.33,0.57) ^{ab}	207.00(162.00,261.00)
鳞癌	34	8.96(7.27,10.90)	6.43(4.88,8.86)	1.51(1.09,1.82)	0.59(0.45,0.90)	230.00(185.25,264.50)
其他	6	11.02(7.41,15.19)	9.40(5.75,13.43)	1.28(0.93,1.71)	0.65(0.61,0.78)	191.00(147.00,217.75)
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.114	<0.001	0.133

项目	<i>n</i>	NLR	PLR	LMR	CYFRA21-1($\mu g/L$)	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)
腺癌	91	3.50(2.33,6.87)	165.04(115.23,200.83)	3.12(1.90,4.34) ^b	2.42(1.73,4.37) ^a	3.35(2.20,11.97) ^a	17.35(13.35,22.00)
鳞癌	34	4.84(2.91,7.51)	166.00(121.50,216.90)	2.58(1.76,3.76)	4.26(2.43,9.37)	2.01(1.52,3.67)	16.75(13.93,19.23)
其他	6	7.15(5.86,8.26)	208.13(115.92,220.32)	1.48(1.20,1.82)	3.95(2.74,4.61)	7.41(2.34,79.47)	17.95(15.53,19.63)
<i>P</i>		0.108	0.898	0.025	0.024	0.042	0.778

注:与鳞癌患者比较,^a $P<0.05$;与其他病理类型患者比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 NSCLC 组不同 TNM 分期患者外周血细胞和肿瘤标志物水平比较 NSCLC 组 T1 期至 T4 期白细胞、中性粒细胞、PLT、NLR、PLR 和 CYFRA21-1 呈现趋势性增高,而 LMR 呈现趋势性降低 ($P<0.05$),见表 3;N0 期至 N3 期 PLR、CYFRA21-1、CEA、NSE 呈现趋势性增高 ($P<0.05$),见表 4;M1 期 PLT、PLR、CYFRA21-1、CEA 较 M0 期明显增高,而 LMR 明显降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

表 3 NSCLC 组不同 T 分期患者外周血细胞和肿瘤标志物水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]						
项目	<i>n</i>	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	单核细胞($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
T1 期	51	6.79(5.26,8.39)	4.24(3.22,6.12)	1.31(1.07,1.82)	0.43(0.34,0.56)	200.00(160.00,229.50)
T2 期	42	7.12(5.84,9.71)	4.83(4.05,7.90)	1.22(1.02,1.66)	0.48(0.34,0.59)	211.00(173.50,229.50)
T3 期	18	8.55(7.07,10.77)	6.06(4.87,8.74)	1.33(1.08,1.62)	0.61(0.34,0.90)	252.00(173.00,319.25)
T4 期	20	8.78(6.89,13.46)	6.60(4.72,10.94)	1.36(0.94,1.73)	0.61(0.54,0.95)	267.00(242.50,363.00)
<i>P</i>		0.036	0.030	0.735	0.002	<0.001

项目	<i>n</i>	NLR	PLR	LMR	CYFRA21-1($\mu g/L$)	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)
T1 期	51	2.92(2.27,6.59)	141.67(111.73,182.16)	3.65(2.30,4.25)	2.22(1.59,2.97)	2.85(1.55,3.93)	15.50(13.15,18.30)
T2 期	42	4.00(2.47,6.69)	152.37(113.66,221.99)	3.10(1.80,4.33)	3.37(1.94,6.01)	3.63(2.17,16.78)	17.75(13.78,19.63)
T3 期	18	5.17(3.43,7.04)	187.06(132.78,237.70)	2.24(1.73,3.13)	5.04(2.72,7.17)	4.08(1.88,10.59)	16.70(11.63,21.10)
T4 期	20	5.76(3.57,7.64)	201.32(163.42,359.15)	1.79(1.55,2.61)	5.07(2.50,14.91)	2.60(1.52,9.74)	21.95(15.30,30.48)
<i>P</i>		0.046	0.006	0.003	0.001	0.237	0.006

2.4 NSCLC 组不同临床分期患者外周血细胞和肿瘤标志物水平与对照组比较 与对照组相比, NSCLC 组 I 期患者白细胞、中性粒细胞、NLR、PLR 明显升高, 而 LMR 明显降低, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05); 与 I 期相比, III 期和 IV 期患者白细胞、中性粒细胞、单核细胞、PLT、NLR、PLR、CYFRA21-1、CEA 均明显升高, 而 LMR 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 4 NSCLC 组不同 N 分期患者外周血细胞和肿瘤标志物水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	<i>n</i>	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	单核细胞($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	
N0 期	57	6.92(5.13,10.30)	4.48(3.12,8.05)	1.31(1.06,1.75)	0.49(0.33,0.60)	204.00(162.00,251.00)	
N1 期	17	7.52(6.33,8.93)	5.48(4.65,6.67)	1.29(1.00,1.94)	0.51(0.40,0.63)	183.00(153.00,280.00)	
N2 期	34	7.48(6.13,10.79)	5.83(4.21,8.82)	1.21(0.93,1.74)	0.49(0.35,0.60)	211.00(179.25,250.50)	
N3 期	23	7.55(5.70,8.49)	4.97(4.27,6.19)	1.55(1.05,1.73)	0.57(0.45,0.81)	258.00(195.00,333.00)	
<i>P</i>		0.446	0.376	0.459	0.159	0.038	
项目	<i>n</i>	NLR	PLR	LMR	CYFRA21-1($\mu g/L$)	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)
N0 期	57	3.44(2.12,7.40)	138.64(108.05,188.89)	3.10(2.08,4.41)	2.16(1.66,2.89)	2.21(1.49,3.03)	15.70(11.90,19.30)
N1 期	17	5.13(2.63,7.51)	144.90(122.350,200.93)	2.50(1.60,3.79)	3.38(1.80,5.07)	3.95(0.94,34.68)	17.50(15.20,19.80)
N2 期	34	4.60(2.95,8.22)	176.47(145.70,229.68)	2.75(1.46,3.96)	4.03(2.42,9.55)	5.33(2.80,19.20)	18.10(15.20,19.53)
N3 期	23	3.59(2.98,6.09)	184.70(140.09,221.0709)	2.07(1.63,3.68)	6.45(3.78,15.84)	8.28(2.38,18.23)	21.20(14.35,25.65)
<i>P</i>		0.283	0.031	0.225	<0.001	<0.001	0.017

表 5 NSCLC 组不同 M 分期患者外周血细胞和肿瘤标志物水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	<i>n</i>	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	单核细胞($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	
M0 期	100	7.38(5.66,10.59)	5.18(3.66,8.23)	1.31(1.04,1.78)	0.47(0.34,0.61)	205.00(165.00,255.25)	
M1 期	31	7.35(5.82,9.09)	4.95(4.24,7.10)	1.26(1.02,1.66)	0.53(0.45,0.66)	234.00(190.00,318.50)	
<i>P</i>		0.762	0.931	0.523	0.082	0.024	
项目	<i>n</i>	NLR	PLR	LMR	CYFRA21-1($\mu g/L$)	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)
M0 期	100	3.56(2.40,7.55)	155.69(112.17,200.78)	3.16(1.81,4.34)	2.44(1.92,4.34)	2.67(1.63,4.48)	16.50(13.45,19.70)
M1 期	31	4.14(3.12,6.14)	181.82(147.13,220.22)	2.35(1.60,3.11)	5.07(2.73,8.73)	8.28(2.68,47.61)	18.20(13.95,27.80)
<i>P</i>		0.735	0.035	0.049	0.005	<0.001	0.071

表 6 NSCLC 组不同临床分期患者外周血细胞和肿瘤标志物水平与对照组比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	<i>n</i>	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	单核细胞($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	
I 期	36	6.30(4.85,9.70) ^a	3.83(2.93,7.95) ^a	1.30(1.06,1.76) ^a	0.42(0.32,0.55)	197.50(152.25,223.25)	
II 期	22	7.75(6.02,10.64) ^a	5.21(4.23,8.06) ^a	1.32(1.02,1.77) ^a	0.41(0.34,0.62) ^a	188.50(148.50,270.25)	
III 期	43	7.73(6.62,11.22) ^{ab}	5.34(4.35,9.00) ^{ab}	1.29(0.97,1.78) ^a	0.58(0.37,0.77) ^{ab}	222.00(186.50,279.50) ^{abc}	
IV 期	30	7.40(5.77,9.22) ^a	4.96(4.23,7.38) ^a	1.28(1.01,1.67) ^a	0.52(0.44,0.64) ^{ab}	231.00(185.00,314.25) ^{abc}	
对照组	70	5.57(4.87,6.38)	3.30(2.88,4.05)	1.68(1.34,2.01)	0.39(0.31,0.49)	185.00(162.00,232.00)	
项目	<i>n</i>	NLR	PLR	LMR	CYFRA21-1($\mu g/L$)	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)
I 期	36	2.73(1.86,7.61) ^a	124.48(102.47,181.06) ^a	3.35(2.18,4.52) ^a	2.10(1.62,2.38)	2.20(1.49,3.02)	15.45(12.05,18.00)
II 期	22	3.89(2.73,7.20) ^a	130.16(110.24,186.95) ^a	3.31(1.99,4.19) ^a	2.65(1.63,5.62)	2.58(0.96,3.86)	16.35(13.70,19.78)
III 期	43	3.79(2.88,7.96) ^{ab}	170.54(131.87,248.81) ^{ab}	2.59(1.45,4.02) ^{ab}	3.62(2.43,6.71) ^{ab}	3.93(2.01,12.91) ^{ab}	18.10(14.35,19.75) ^a
IV 期	30	4.19(3.07,6.17) ^{ab}	180.72(145.70,214.07) ^{ab}	2.43(1.62,3.12) ^{ab}	5.13(2.63,9.37) ^{ab}	8.12(2.59,49.89) ^{ab}	18.80(14.30,28.85) ^a
对照组	70	1.96(1.53,2.55)	112.91(89.97,142.09)	4.42(3.25,5.64)	1.99(1.44,2.88)	1.47(1.09,2.06)	15.60(11.50,17.88)

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与 I 期患者比较，^b $P < 0.05$ ；与 II 期患者比较，^c $P < 0.05$ 。

2.5 外周血细胞对 NSCLC 的临床诊断效能 将 NLR、PLR、LMR、CYFRA21-1、CEA、NSE 进行 ROC 曲线分析,结果显示 NLR 的 AUC、灵敏度、约登指数较高。与单项肿瘤标志物检测结果比较, CYFRA21-1+CEA+NSE 的 AUC 和约登指数较高。与其他单项指标和 CYFRA21-1+CEA+NSE 检测结果比较,6 项指标联合检测的 AUC、灵敏度、约登指数较高,且 6 项指标联合检测的准确度、阳性预测值和阴性预测值与 CYFRA21-1+CEA+NSE 检测结果比较也均较高,综合评价 6 项指标联合检测的临床诊断效能最佳。见表 7、8、图 1。

表 7 外周血细胞和肿瘤标志物联合检测诊断 NSCLC 的临床效能

项目	AUC	灵敏度	特异度	约登指数
NLR	0.83	0.71	0.80	0.51
PLR	0.74	0.53	0.89	0.42
LMR	0.75	0.50	0.94	0.44
CYFRA21-1	0.69	0.37	0.94	0.31
CEA	0.75	0.68	0.76	0.44
NSE	0.62	0.26	0.98	0.24
CYFRA21-1+CEA+NSE	0.80	0.63	0.84	0.47
6 项指标联合检测	0.90	0.74	0.96	0.70

表 8 外周血细胞和肿瘤标志物联合检测的预测效能

项目	准确度	阳性预测值	阴性预测值
CYFRA21-1+CEA+NSE	0.72	0.79	0.60
6 项指标联合检测	0.82	0.85	0.76

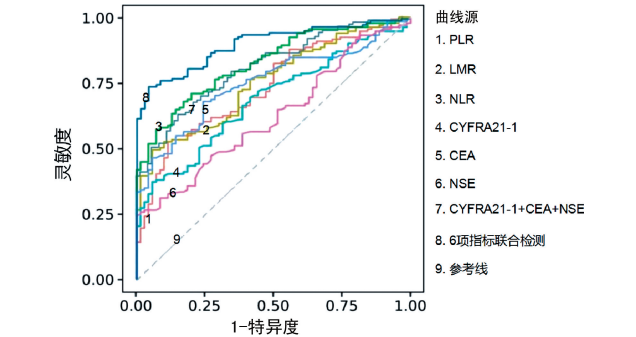


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

炎症反应和肿瘤之间存在很强的相关性,炎症细胞如中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板等可上调细胞因子和产生炎症介质,在肿瘤的微环境中与肿瘤细胞和其他基质细胞相互作用,促进肿瘤的发生、发展、侵袭和转移^[15-16]。中性粒细胞是评估机体炎症反应最常用的指标,与肿瘤发生、发展关系密切^[17]。淋巴细胞是免疫系统的重要组成部分,与肿瘤的免疫功能高度相关,有研

究表明肿瘤组织中有淋巴细胞浸润,淋巴细胞通过识别和破坏恶性细胞起到预防肿瘤的作用^[18]。NLR 可以反映炎症反应和免疫反应的相对平衡,中性粒细胞升高,淋巴细胞降低,NLR 升高,炎症反应和免疫反应状态失衡,机体向着促肿瘤的方向发展,高 NLR 提示预后不良^[19]。本研究结果显示,与对照组相比, NSCLC 组白细胞、中性粒细胞和 NLR 明显增高,淋巴细胞明显降低。NSCLC 组中腺癌患者白细胞、中性粒细胞、单核细胞、CYFRA21-1 水平与鳞癌患者相比均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,NSCLC 组 I 期患者白细胞、中性粒细胞、NLR、PLR 明显升高,而 LMR 明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。该结果提示白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和 NLR 在 NSCLC 与健康人之间差异明显,而且随着肿瘤分期的进展,白细胞、中性粒细胞和 NLR 会进一步升高,说明白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和 NLR 对 NSCLC 的早期诊断和判断预后有重要意义,并且白细胞和中性粒细胞与其病理分型也关系密切。单核细胞和中性粒细胞一样是机体固有免疫的重要组成部分,是炎症反应的主要驱动者,并可以通过释放细胞因子和产生免疫反应加速肿瘤的进展^[20],高单核细胞是恶性肿瘤预后差的危险因素之一^[21-22]。LMR 反映的是促肿瘤的炎症反应和抗肿瘤的免疫反应的平衡状态,LMR 和 NLR 都可以从系统性炎症反应上反映炎症细胞的促肿瘤作用。已有多项研究表明,LMR 与肺癌、鼻咽癌、乳腺癌、卵巢癌等多种实体肿瘤的预后密切相关^[23]。本研究结果提示,单核细胞和 LMR 与 NSCLC 的病理分型和临床分期均密切相关,并且随着肿瘤的进展,单核细胞是升高的,LMR 是逐渐降低的,晚期 NSCLC 的单核明显升高,LMR 明显降低,高单核细胞和低 LMR 可以作为 NSCLC 病情严重程度的一个预测指标。肿瘤患者常会出现 PLT 数量增高和活化程度增强的情况,肿瘤首先会引起 PLT 的数量增加和活化,然后活化的 PLT 会促进肿瘤的生长、血管的生成和肿瘤的转移。PLR 也是一个可以反映全身系统性炎症的指标,理论上,肿瘤患者淋巴细胞降低,PLT、PLR 升高,很多的研究也证实了这样的结果^[24-27]。本研究结果显示,与对照组相比,NSCLC 组的 PLT 和 PLR 明显增高。与对照组相比,NSCLC 组 I 期患者 PLR 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。该研究结果提示,PLR 在 NSCLC 患者早期就有明显升高,可以作为 NSCLC 早期诊断的一个重要指标,并且 PLT 和 PLR 随着 NSCLC 肿瘤的浸润程度、淋巴结转移和远端转移的变化而进一步增高,PLT 和 PLR 可以用于辅助判断 NSCLC 的严重程度,可以作为判

断预后的一个有效的预测因子。

通过 ROC 曲线分析显示,单项肿瘤标志物中 NLR 的 AUC、灵敏度、约登指数较高。6 项指标联合检测的 AUC、灵敏度、约登指数较高,说明由 6 项指标联合检测建立的 NSCLC 预测模型准确度高,误诊率低,可以作为一个有效的 NSCLC 预测模型。但该研究标本量较少,还需多中心大样本量来验证该模型的预测效能。

综上所述,外周血细胞与 NSCLC 的临床分期、原发肿瘤的大小及浸润程度、淋巴结转移及远端转移关系密切,提示炎症反应在 NSCLC 中发挥重要作用,但 TNM 分期不同,不同外周血细胞发挥的作用也不同。NSCLC 组不同病理分型患者外周血细胞水平差异明显,提示不同病理分型的 NSCLC 与炎症反应的关系密切程度不同。高 NLR、PLR 和低 LMR 都可以辅助判断 NSCLC 病情严重程度和预后。外周血细胞与肿瘤标志物联合检测用于 NSCLC 的临床诊断的灵敏度和准确度高,有助于 NSCLC 的早期筛查。

本研究虽然明确了外周血细胞和肿瘤标志物检测对于 NSCLC 在早期诊断和判断预后中的价值,但是作为一项回顾性研究,仍存在一些局限性,首先本研究标本量较小,外周血细胞中白细胞、中性粒细胞和 PLR 随着分期变化而变化的趋势不明显,需要多中心大样本来证实其对于 NSCLC 的临床诊断效能;其次,回顾性研究样本的选择性偏倚可能会影响白细胞、中性粒细胞和 PLR 随着分期的变化而变化。下一步将扩大样本量,深入研究外周血细胞在 NSCLC 临床分期和病理分型中的变化,并将外周血细胞、肿瘤标志物和一些新的 NSCLC 检测靶点 circ-RNA、microRNA 等进行多维度的联合检测,建立预测模型,以更好的辅助 NSCLC 的早期诊断,疗效评估和预后判断,提高 NSCLC 患者的诊疗质量和生存质量。

参考文献

- [1] 邹小农,贾漫漫,王鑫,等.《2020 全球癌症报告》要点解读[J].中国胸心血管外科临床杂志,2021,28(1):11-18.
- [2] DETTERBECK F C,BOFFA D J,KIM A W,et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2017,151(1):193-203.
- [3] 周彩存.循环肿瘤标志物在肺癌中的应用[J].中国肺癌杂志,2015,18(12):770-780.
- [4] QI W,LI X,KANG J. Advances in the study of serum tumor markers of lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2014,10(2):95-101.
- [5] WU L Y,SAXENA S,SINGH R K. Neutrophils in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1224(1):1-20.
- [6] GOUVEIA-FERNANDES S. Monocytes and macropha-

- ges in cancer: unsuspected roles[J]. Adv Exp Med Biol, 2020,1219(1):161-185.
- [7] SCHLESINGER M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):125.
- [8] STANTON S E,DISIS M L. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer[J]. J Immunother Cancer, 2016,4(1):59.
- [9] CRUZ-RAMOS M,PUERTO-NEVADO L D,ZHENG B B,et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in older patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Geriatr Oncol, 2019,10(5):742-748.
- [10] BUETTNER S,SPOLVERATO G,KIMBROUGH C W,et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Surgery, 2018,164(3):411-418.
- [11] LI T,XU H,YANG L,et al. Predictive value of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio for patients with upper tract urothelial carcinoma[J]. Clin Chim Acta, 2019, 492(1):50-56.
- [12] 杨龙海,叶波,魏星,等.最新国际肺癌 TNM 分期标准(第 8 版)修订稿解读[J].中国医刊,2016,51(9):22-25.
- [13] 许春伟,张博,林冬梅. WHO(2015) 肺肿瘤组织学分类[J]. 诊断病理学杂志,2015,22(12):815-816.
- [14] GOLDSTRAP P,CHANSKY K,CROWLEY J,et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016,11(1):39-51.
- [15] SINGH N,BABY D,RAJGURU J P,et al. Inflammation and cancer[J]. Ann Afr Med, 2019,18(3):121-126.
- [16] GOMES M,TEIXEIRA A L,COELHO A,et al. The role of inflammation in lung cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2014,816(1):1-23.
- [17] LEHMAN H K,SEGAL B H. The role of neutrophils in host defense and disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020,145(6):1535-1544.
- [18] WU E S,ODUYEBO T,COBB L P,et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2016, 140(1):76-82.
- [19] 徐坤保,李忠诚. 外周血 NLR、PLR 对非小细胞肺癌诊断价值的研究进展[J]. 临床荟萃, 2020,35(12):1137-1141.
- [20] CHANMEE T,ONTONG P,KONNO K,et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor micro-environment[J]. Cancers(Basel), 2014,6(3):1670-1690.
- [21] LEE Y Y,CHOI C H,SUNG C O,et al. Prognostic value of pre-treatment circulating monocyte count in patients with cervical cancer: comparison with SCC-Ag level[J]. Gynecol Oncol, 2012,124(1):92-97. (下转第 1674 页)

参考文献

[1] 陈闻达,李懿晔,朱晶,等. 免疫抑制法检测肌酸激酶同工酶 MB 临床应用评价[J]. 临床检验杂志,2021,39(2):86-89.

[2] 庞丹凤,冯献光,林芝锋,等. CK-MB/CK 比值倒置 56 例 CK-MB 质量检测结果分析[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(10):59-60.

[3] 闫焱,姜林娣. 巨肌酸激酶引起肌酸激酶-MB 活性大于总肌酸激酶 1 例报告[J]. 中国临床医学,2018,25(1):152-153.

[4] 李硕,李成华,靳温. 血清肌酸激酶同工酶质量联合活性检测在诊断急性心肌梗死的应用价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(1):48-50.

[5] 李慧娟,赵志华,石丰月,等. 脑脊液 CK-BB、ADA 和 IgM 在脑膜炎患者中的表达及意义[J]. 实验与检验医学,2019,37(3):447-449.

[6] 吕为萍,李建友,王洁,等. 新生儿缺氧缺血性脑病血清肌酸激酶及其同工酶动态变化的临床研究[J]. 中国实用儿科杂志,2007,11(1):28-30.

[7] ZHENG J B,ZHENG H Q,GUPTA R K,et al. Interrelationship of rotavirus infection and creatine kinase-MB isoenzyme levels in children hospitalized with acute gastroenteritis in Guangzhou,China,2012-2015[J]. Sci Rep,2017,7(1):7674.

[8] BODENSTEINER J B. Macro creatine kinase type 1: a cause of spuriously elevated serum creatine kinase associated with leukoencephalopathy in a child[J]. J Child Neurol,2014,29(7):973-976.

[9] RISHARD A,MICHAEL O,SHIVANANDA N,et al. A case of spuriously high CK-MB: contemplate beyond cardiac[J]. Australas Med J,2017,10(10):890-893.

[10] ZHANG L,HAN F J,LIU X,et al. Macro creatine kinase in an asymptomatic patient: a case report[J]. Clin Chem Lab Med,2020,59(2):61-64.

[11] HOFFMANN K M,GRILLITSCH M,DEUTSCHMANN A,et al. Serum macromolecular creatine kinase type 1 as a diagnostic clue in inflammatory bowel disease[J]. Eur J Pediatr,2013,172(5):699-701.

[12] 张宁宁,陆伟. 肿瘤患者血清线粒体肌酸激酶水平变化及其诊断意义研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(4):445-448.

[13] SCHATTNER A,DUBIN I. Significance of macro creatine kinase in admitted patients[J]. Eur J Intern Med,2018,51(1):14-15.

[14] 朱莉,邓飞. 185 例肌酸激酶同工酶异常结果分析[J]. 青海医药杂志,2013,43(3):49-50.

[15] 王洋,田佳勋,余宪,等. 恶性肿瘤患者血清肌酸激酶同工酶高于肌酸激酶原因分析[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(5):676-677.

[16] 肖春梅,郭东,李富荣. 60 例肌酸激酶、肌酸激酶同工酶结果倒置与临床疾病关系分析[J]. 宁夏医科大学学报,2020,42(12):1271-1274.

[17] 朱文秀,杨桂英. 血清肌酸激酶同工酶活性大于肌酸激酶的病例分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(1):104-105.

(收稿日期:2021-08-17 修回日期:2022-05-30)

(上接第 1670 页)

[22] KOH Y W,SHIN S J,PARK C,et al. Absolute monocyte count predicts overall survival in mantle cell lymphomas: correlation with tumour-associated macrophages[J]. Hematol Oncol,2014,32(4):178-186.

[23] 张爱岐,金时,曹守波,等. 淋巴细胞/单核细胞比值对恶性肿瘤患者预后评估的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2017,31(2):188-192.

[24] PELIZZARO F,SARTORI A,IMONDI A,et al. Prognostic role of platelets-to lymphocytes ratio (PLR) and neutrophils-to-lymphocytes ratio(NLR) in hepatocellular carcinoma patients[J]. Digest Liver Dis,2021,53(1):32-33.

[25] LALOSEVIC M S,MARKOVIC A P,STANKOVIC S,et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR),platelet-to-lymphocyte ratio(PLR),

and mean platelet volume(MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer[J]. Dis Markers,2019,17(1):6036979.

[26] TRINH H,DZUL S P,HYDER J,et al. Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy(dCRT)[J]. Clin Chim Acta,2020,510(1):711-716.

[27] DIEM S,SCHMID S,KRAPF M,et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio(NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio(PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) treated with nivolumab[J]. Lung Cancer,2017,111(1):176-181.

(收稿日期:2021-12-20 修回日期:2022-05-30)