

• 论 著 •

PLT、PLR、CAR 及 IL-33 与早期胃癌的相关性分析*

黄 颖¹, 王 北^{2△}

江南大学附属医院:1. 检验科;2. 中西医结合研究所, 江苏无锡 214000

摘 要:目的 探究早期胃癌患者血小板计数(PLT)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、C 反应蛋白(CRP)与清蛋白(ALB)比值(CAR)及白细胞介素 33(IL-33)水平变化,并分析各指标与早期胃癌的关系。**方法** 选取江南大学附属医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 118 例早期胃癌患者为观察组,另选取 50 例同期体检健康者为对照组。两组研究对象均进行外周血检测,对比两组 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 水平变化,分析以上指标与早期胃癌的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析各项指标对早期胃癌的诊断效能。**结果** 与对照组相比,观察组 PLT、PLR、CRP、CAR 及 IL-33 水平均升高($P<0.05$),淋巴细胞(LYM)、清蛋白(ALB)水平降低($P<0.05$)。相关性模型显示,早期胃癌与 PLT、ALB 呈弱相关($r=0.301, -0.347, P<0.05$),与 PLR、CAR、IL-33 呈中等程度相关($r=0.412, 0.419, 0.510, P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,PLT、LYM、CRP 对早期胃癌诊断效能较低,PLR、ALB、CAR、IL-33 的诊断效能一般,而 PLR、CAR 及 IL-33 3 项联合的诊断效能较高,联合诊断的曲线下面积(AUC)、约登指数、灵敏度、特异度分别为 0.905、0.669、72.88%、94.00%。**结论** 早期胃癌患者 PLT、LYM、CRP、ALB 及 IL-33 均存在异常表达,其中 PLR、CAR、IL-33 与早期胃癌相关,三者联合检测可以提高临床对早期胃癌的诊断效能。

关键词:早期胃癌; 血小板与淋巴细胞比值; C 反应蛋白与清蛋白比值; 白细胞介素 33; 相关性分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.005

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2023)17-2070-04

文献标志码:A

Correlation of PLT, PLR, CAR and IL-33 with early gastric cancer*

HUANG Yin¹, WANG Bei^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Abstract: Objective To explore the changes in platelet (PLT), platelet/lymphocyte ratio (PLR), C-reactive protein (CRP) to albumin (ALB) ratio (CAR) and interleukin 33 (IL-33) in early gastric cancer patients and analyze the relationship between various indicators and early gastric cancer. **Methods** A total of 118 patients with early gastric cancer admitted to Affiliated Hospital of Jiangnan University from June 2020 to June 2022 were selected as the observation group, and 50 healthy subjects during the same period were selected as the control group. Peripheral blood tests were performed in both groups, and PLT, PLR, CAR and IL-33 levels were compared between the two groups to analyze the relationship between the above indexes and early gastric cancer. Receiver operating characteristic (ROC) curve was established to analyze the diagnostic efficacy of each index in early gastric cancer. **Results** Compared with the control group, the levels of PLT, PLR, CRP, CAR and IL-33 were higher in observation group, while the levels of lymphocyte (LYM) and albumin (ALB) were lower ($P<0.05$). Correlation model showed that early gastric cancer was weakly correlated with PLT and ALB ($r=0.301, -0.347, P<0.05$), and moderately correlated with PLR, CAR and IL-33 ($r=0.412, 0.419, 0.510, P<0.05$). ROC curve showed that PLT, LYM and CRP had low diagnostic value for early gastric cancer, while PLR, ALB, CAR and IL-33 had average diagnostic value, while PLR, CAR and IL-33 combined had high diagnostic value. The area under the curve (AUC), Youden index, sensitivity and specificity of combined diagnosis were 0.905, 0.669, 72.88% and 94.00%, respectively. **Conclusion** There are abnormal expressions of PLT, LYM, CRP, ALB and IL-33 in peripheral blood of patients with early gastric cancer, and

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82273434)。

作者简介:黄颖,女,技师,主要从事临床医学检验技术方向的研究。△ 通信作者, E-mail: xuewuhenwang@126.com。

PLR, CAR and IL-33 are closely related to early gastric cancer. The combination of PLR, CAR and IL-33 could improve the clinical diagnostic efficiency of early gastric cancer.

Key words: early gastric cancer; platelet to lymphocyte ratio; C-reactive protein to albumin ratio; interleukin 33; correlation analysis

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居肿瘤类型首位,且患病群体仍在不断扩大。有研究发现,胃癌早期多无症状或仅有轻微症状,进入进展期胃癌后因局部复发及远处转移导致预后不理想^[1]。因此,探究早期胃癌的相关指标并及时接受诊疗,对提高患者生存质量具有重要意义。肿瘤的发生和发展与炎症、机体免疫应答功能存在密切关系,朱晓燕等^[2]通过细胞培养和免疫组织化学分析发现,白细胞介素 33(IL-33)可诱导胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。另有研究发现,经过根治性手术治疗的胃癌患者血液中 C 反应蛋白(CRP)与清蛋白(ALB)存在异常表达,二者比值(CAR)与预后质量有关^[3]。与此同时,肿瘤进展过程会产生大量新生血管,导致血小板计数(PLT)异常,其与淋巴细胞(LYM)比值(PLR)已被研究发现与胃癌术后复发转移有关^[4]。但目前鲜见研究证实各项指标在胃癌早期的有效评估价值。本研究纳入早期胃癌患者,分析其 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 水平变化,同时探究各项指标与早期胃癌的相关性,以此为早期胃癌的发现和及时治疗提供研究思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 118 例早期胃癌患者为观察组,另选取 50 例同期体检健康者为对照组。观察组中,男 72 例,女 46 例;年龄 35~80 岁,平均(57.26±11.49)岁;体质指数(BMI)16.7~27.5 kg/m²,平均(22.36±2.05)kg/m²。对照组中,男 29 例,女 21 例;年龄 34~79 岁,平均(56.68±11.28)岁;BMI 16.6~27.1 kg/m²,平均(22.16±2.11)kg/m²。两组性别比例、年龄、BMI 等一般资料对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已征得本院医学伦理委员会批准同意,符合赫尔辛基宣言。

纳入标准:(1)在本院接受病理及影像学手段确诊,病灶位于黏膜或以下,未侵及肌层,诊断结果符合《胃癌诊疗规范(2018 年版)》^[5]相关标准;(2)年龄>18 岁;(3)入组前,未经过抗肿瘤药物、放化疗或相关手术治疗;(4)各项临床指标完整无误;(5)研究对象及家属对本研究目的知情,签署知情同意书。排除标准:(1)合并较严重心脑血管疾病;(2)合并其他恶性肿瘤疾病;(3)活动性出血或自身免疫功能疾病;(4)合并血液系统疾病;(5)术前 1 个月内有感染、炎症性疾病、免疫系统疾病或其他影响 CRP、ALB 水平的病症;(6)认知功能障碍或精神疾病史。

1.2 仪器与试剂 血细胞分析仪(徐州佳音电子科技有限公司,苏械注准 20172210800),AU480 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特立公司),化学发光分析仪(美国贝克曼库尔特立公司,型号 Access 2)。

1.3 方法 观察组入院及对照组入组后,均于清晨空腹状态下抽取肘静脉血 5 mL,将收集于血清分离管的全血标本在室温放置 2 h,以 3 000 r/min 速率离心处理 10 min(半径为 10 cm),取上清液置于抗凝管,放入-20 ℃冰箱保存。2 h 内取出标本,在室温环境下平衡 15~30 min,开始相关指标检测。

采用血细胞分析仪及配套试剂盒以电阻抗法测定 PLT,采用光散射法测定 LYM,并计算 PLR^[6]。采用 AU480 全自动生化分析仪及配套试剂盒以免疫散射比浊法检测 CRP,以溴甲酚绿法检测 ALB,计算 CAR^[7]。以化学发光分析仪及配套试剂盒检测 IL-33 水平^[8]。

1.4 统计学处理 本研究数据采用 SPSS22.0 统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非多数检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 分析胃癌与 IL-15、IL-23 水平的相关性, $r \leq 0.4$ 为弱相关, $0.4 < r < 0.6$ 为中等程度相关, $r \geq 0.6$ 为强相关;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 对早期胃癌的诊断效能,曲线下面积(AUC)0.5~0.7 为诊断效能较低,AUC>0.7~0.9 为诊断效能一般,AUC>0.9 为诊断效能较高; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 水平对比 与对照组比较,观察组 PLT、PLR、CRP、CAR 及 IL-33 水平均升高($P<0.05$),LYM、ALB 水平降低($P<0.05$)。见表 1。

2.2 早期胃癌与 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 水平相关性分析 早期胃癌与 PLT、ALB 呈弱相关($r = 0.301, -0.347, P<0.05$),与 PLR、CAR、IL-33 呈中等程度相关($r = 0.412, 0.419, 0.510, P<0.05$),与 LYM 和 CRP 不存在相关性($P>0.05$)。

2.3 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 对早期胃癌的诊断分析 将各项指标纳入 ROC 曲线模型,结果显示,PLT、LYM、CRP 对早期胃癌诊断效能较低,PLR、ALB、CAR、IL-33 的诊断效能一般,而 PLR、CAR 及 IL-33 3 项联合的诊断效能较高($P<0.05$)。见表 2、

图 1。

表 1 两组研究对象 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 水平对比[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]								
组别	<i>n</i>	PLT ($\times 10^9/L$)	LYM ($\times 10^9/L$)	PLR	CRP (mg/L)	ALB (g/L)	CAR	IL-33 (ng/mL)
观察组	118	235.47 $\pm$ 55.26	1.68 $\pm$ 0.49	149.28 $\pm$ 46.23	0.71 $\pm$ 0.36	40.07 $\pm$ 4.10	0.02(0.01,0.03)	113.55 $\pm$ 19.45
对照组	50	198.62 $\pm$ 50.27	1.82 $\pm$ 0.37	110.68 $\pm$ 28.31	0.62 $\pm$ 0.33	43.01 $\pm$ 3.08	0.01(0.01,0.02)	84.10 $\pm$ 24.12
<i>t/U</i>		4.056	1.813	5.590	1.518	4.552	6.081	8.336
<i>P</i>		<0.001	0.072	<0.001	0.131	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 对早期胃癌的诊断分析									
指标	AUC	SE	<i>P</i>	约登指数	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	
								下限	上限
PLT	0.690	0.043	<0.001	0.349	253.010 $\times 10^9/L$	44.92	90.00	0.605	0.775
LYM	0.581	0.045	0.099	0.400	1.435 $\times 10^9/L$	50.00	90.00	0.493	0.668
PLR	0.760	0.039	<0.001	0.543	124.115	76.27	78.00	0.684	0.836
CRP	0.579	0.046	0.105	0.175	1.085 mg/L	23.72	92.00	0.489	0.670
ALB	0.719	0.042	<0.001	0.344	44.205 g/L	92.37	42.00	0.636	0.802
CAR	0.764	0.038	<0.001	0.361	0.010	94.07	42.00	0.689	0.840
IL-33	0.822	0.033	<0.001	0.527	109.465 ng/mL	62.71	90.00	0.757	0.887
联合检测	0.905	0.023	<0.001	0.669	—	72.88	94.00	0.860	0.949

注:联合检测表示 PLR、CAR 及 IL-33 3 项联合;—表示无数据。

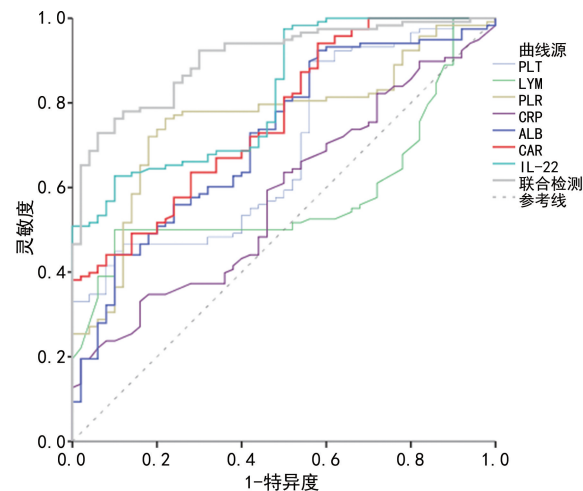


图 1 PLT、PLR、CAR 及 IL-33 诊断早期胃癌的 ROC 曲线

3 讨 论

有研究证实,肿瘤的发生与发展受多种因素影响,其中炎症反应和机体免疫扮演重要角色。在邓敏等^[9]的研究中,经过激活的 NLRP3 炎症小体会诱导细胞焦亡发生,降低细胞存活率,表明炎症反应与胃癌细胞存活之间存在密切联系。而 IL-33 也被发现可作为胃癌治疗的靶点,与胃癌进展密切相关^[10]。与此同时,研究发现,免疫检查点 PD-L1 表达也会影响胃癌患者的生存质量,在胃癌细胞中的转录调控中发挥重要生物学功能^[11]。本研究对较为简便的临床指标

进行分析,纳入炎症及免疫相关外周血指标。

血小板是从骨髓成熟巨核细胞胞浆裂解脱落下来的止血因子,在急慢性炎症状态下呈现升高状态;LYM 来源于骨髓造血干细胞,是体积最小的白细胞,参与构成机体免疫应答功能。因此,二者的比值 PLR 可更准确反映炎症状态,并且与胃癌淋巴结转移存在密切联系^[12]。CRP 是由肝脏合成的急性相蛋白,是机体非特异性免疫机制的一部分,可激活补体的经典途径,调节 LYM 或单核/巨噬系统功能;ALB 几乎均由肝脏实质细胞合成,主要负责维持人体营养状况和血浆胶体水平。朱士杰等^[13]的研究表明,恶性肿瘤患者的机体营养状态不良,血液中的蛋白质不足,并且会进一步影响肿瘤发展、淋巴结转移和肌层浸润。提示恶性肿瘤的发生发展受多方面因素影响。从结果来看,观察组 PLT、PLR、CRP、CAR 及 IL-33 水平均高于对照组,而 LYM、ALB 水平均低于对照组。早期胃癌患者外周血的 PLT、LYM、CRP、ALB 及 IL-33 水平均存在异常表达情况。在相关性模型中,早期胃癌与 PLT、ALB 呈弱相关,与 PLR、CAR、IL-33 呈中等程度相关。究其原因,PLT、LYM、CRP、ALB 等指标均非早期胃癌的特异性指标,在机体发生炎症反应并激活免疫途径的条件下出现异常表达,而基于炎症/免疫的新生物学指标(PLR 和 CAR)在一定程度上可以提高两项指标的动态表达状态稳定性。结合

魏若愚等^[14]、马亚辉等^[3]的研究来看,胃癌患者预后与中性粒细胞/LYM(NLR)、CAR 具有密切联系。而本研究结果发现,早期胃癌患者血液中的炎症、免疫指标存在异常表达,但早期胃癌与单项指标的相关性较弱,与 PLR 和 CAR 呈中等程度相关,这也可以为后续研究提供新的研究思路。IL-33 的来源途径较多,可通过结合受体 ST2 和 IL-1 受体辅助蛋白(IL1RAP)诱导辅助性 T 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞分泌 II 型细胞因子(如 IL-5 和 IL-13),细胞因子中的 NF- κ B 和 MAP 信号通路和细胞外分子可以进一步诱导破坏细胞稳定和组织修复,导致靶器官发生较严重的病理变化^[15-17]。结合本研究分析,IL-33 不仅在炎症反应中表达异常,还在早期胃癌的发生中具有重要作用。

ROC 曲线结果显示,PLT、LYM、CRP 对早期胃癌诊断效能较低,PLR、ALB、CAR、IL-33 的诊断效能一般,而 PLR、CAR 及 IL-33 3 项联合的诊断效能较高。这表明,早期胃癌患者血液中的炎症、免疫指标存在异常表达,但单项指标对早期胃癌的诊断价值大多不高。结合潘志鹏等^[18]的研究来看,单项肿瘤标志物对胃癌的诊断效能不高,而联合诊断效能较高。由此说明,选取多项同一生成途径的炎症/免疫指标,可以在一定程度上提高诊断效能。本研究中,PLR、CAR 及 IL-33 是从 3 个不同角度选取的血液指标,联合检测的 AUC 为 0.905,灵敏度仅为 72.88%,但特异度达到 94.00%。这表明,在临床早期,可以利用 PLR、CAR 及 IL-33 3 项指标及联合检测模型,初步筛选早期胃癌阴性病例,从而初步判断早期胃癌的高风险人群,以便做下一步筛查工作。

综上所述,早期胃癌患者 PLT、LYM、CRP、ALB 及 IL-33 均存在异常表达,其中 PLR、CAR、IL-33 与早期胃癌呈中等程度相关,三者联合可以提高临床对早期胃癌的诊断效能。但本研究未对 PLR、CAR、IL-33 与早期胃癌患者临床特征的关系进行综合探究,下一步需要扩大样本量,纳入患者各项病理治疗,进行相关分析。

参考文献

- [1] SONG Y, DU Y. Comparison of clinical efficacy between laparoscopic and open distal gastrectomy in the treatment of gastric carcinoma: a meta-analysis[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2021, 32(5): 522-531.
- [2] 朱晓燕, 姚冬颖, 谢瑾. IL-33 诱导的 THP-1 细胞对胃癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(6): 505-511.
- [3] 马亚辉, 杨琪, 朱洪波, 等. C 反应蛋白与前白蛋白比值在评估胃癌病人预后中的临床价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 214-217.

- [4] 张静, 单单单, 尹红梅, 等. NLR、MLR、PLR 水平对胃癌术后短期复发及转移的预测价值[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(3): 396-398.
- [5] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3): 118-144.
- [6] MORKAVUK E B, KOCAZ S, KORUKLUOLU B. Diagnostic value of Platelet/lymphocyte Ratio (PLR) for predicting sentinel axillary lymph node positivity in early-stage breast cancer compared with ultrasonography[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(12): e14939.
- [7] THOMAS R, PETER L, SOMAIAH A. HPB P26 C-reactive protein/albumin ratio may be helpful for assessing suitability for resection in patients with pancreatic head malignancy[J]. Br J Surg, 2022, 109(9): 46-58.
- [8] ALONSO-CURBELO D, HO Y J, BURDZIAK C, et al. A gene-environment-induced epigenetic program initiates tumorigenesis[J]. Nature, 2021, 590(7847): 642-648.
- [9] 邓敏, 侯滨芬, 陈晓东. 大黄酚通过激活 NLRP3 炎症小体诱导胃癌细胞焦亡的机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8): 994-999.
- [10] DU J, GUAN W, SHEN X. IL-33 in gastric metaplasia-implications for therapeutic targets[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2629-2630.
- [11] 王佩, 卢媛媛, 赵晓迪, 等. FOXJ2 转录激活胃癌细胞 PD-L1 表达并抑制 T 细胞抗肿瘤免疫的研究[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(12): 933-941.
- [12] 仓慧, 高映, 刘兵团, 等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对胃癌患者淋巴结转移联合诊断模型的优势[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(9): 1047-1050.
- [13] 朱士杰, 陈红舟, 周晓. 白蛋白、总蛋白、血红蛋白在宫颈癌患者中检测的临床意义及对预后的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(3): 335-337.
- [14] 魏若愚, 黎春红, 叶进军. 胃癌 ESD 术后 CA724、NLR、MLR、PLR 水平与术后复发的关系[J]. 海南医学, 2022, 33(18): 2337-2339.
- [15] DWYER G K, D'CRUZ L M, TURNQUIST H R. Emerging functions of IL-33 in homeostasis and immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2022, 40: 15-43.
- [16] LU H, CAO L L, SRIRMAJAYAM K, et al. Activation of NOTCH signaling via DLL1 is mediated by APE1-redox-dependent NF- κ B activation in oesophageal adenocarcinoma[J]. Gut, 2022, 72(3): 421-432.
- [17] 林建国, 姚魁武, 王擎擎, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨血府逐瘀汤治疗心肌梗死的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 885-893.
- [18] 潘志鹏, 张黎, 王安琪, 等. 全血 MLR、NLR 及血清癌胚抗原在胃癌诊断中的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(11): 1807-1810.