

• 论 著 •

乳腺癌患者部分外周血生化指标的变化及其意义

张 慧, 赵瑞珂, 顾国浩[△], 吴丽丽, 李翔翔, 黄宝丽, 彭群新

(苏州大学附属第一医院检验科, 江苏苏州 215006)

摘要:目的 研究乳腺癌患者红细胞体积分布宽度(RDW)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标的变化和意义。方法 对 104 例确诊乳腺癌患者组和 50 例健康对照组女性做血常规和生化检查, 并对其结果进行统计分析。结果 乳腺癌患者组的 RDW、NLR、LDL-C 水平均显著高于健康对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 乳腺癌伴淋巴结转移患者的 RDW、NLR、LDL-C 水平也高于健康对照组, 而伴淋巴结转移者的 RDW 高于无淋巴结转移者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); RDW、NLR、LDL-C 判断乳腺癌患者受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积(AUC)分别为 0.77、0.72、0.78。结论 乳腺癌患者 RDW、NLR、LDL-C 等指标水平增加; RDW 增加与乳腺癌淋巴结转移有一定关系。

关键词:乳腺癌; 红细胞分布宽度; 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.031 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2153-03

Change and significance of partial peripheral blood biochemical indicators in breast cancer patients

ZHANG Hui, ZHAO Ruike, GU Guohao[△], WU Lili, Li Xiangxiang, HUANG Baoli, PENG Qunxin

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of cell volume distribution width(RDW), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and lower density lipoprotein(LDL-C) in the patients with breast cancer. **Methods** A total of 104 cases of breast cancer and 50 healthy controls were performed the blood routine and biochemical examination. The results were statistically analyzed. **Results** The levels of RDW, NLR and LDL-C in the patients with breast cancer were higher than those in the healthy control group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The RDW, NLR and LDL-C levels in the patients with breast cancer complicating axillary lymph node metastasis were higher than those in the healthy control, while RDW in the patients with complicating lymph node metastasis was higher than that in the patients without complicating lymph node metastasis, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). The areas under curve(AUC) of ROC curve judged by RDW, NLR and LDL in the patients with breast cancer patients were 0.77, 0.72 and 0.78 respectively. **Conclusion** The levels of RDW, NLR, LDL-C in breast cancer patients are increased and the RDW increase may have a certain relationship with the axillary lymph node metastasis of breast cancer.

Key words: breast cancer; red cell volume distribution width; neutrophil/lymphocyte ratio; ROC curve

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 部分城市报告乳腺癌为女性恶性肿瘤之首。由于治疗措施的不断提高, 从 1990 年起乳腺癌的病死率下降很多, 但它仍然是世界上导致女性死亡的癌症主要原因^[1-2]。红细胞容积分布宽度(RDW)是反映红细胞体积异质性的参数^[3], 宽度越大, 说明红细胞形状大小越不一致, RDW 增加提示各种贫血、造血异常或者先天性红细胞异常。近年来有研究报道 RDW 与局部缺血性心脏病、急性和慢性心衰、动脉粥样硬化、血管闭塞性疾病、高血压、炎症肠病、风湿性关节炎等密切相关^[4]。有报道 RDW 增加($> 13.45\%$)或者中性粒细胞计数和淋巴细胞计数比值(NLR)增加(> 2.57)的乳腺癌患者比 RDW $\leq 13.45\%$ 和(或) NLR ≤ 2.57 的乳腺癌患者总生存率低^[5]。本研究通过比较和分析乳腺癌患者和健康对照组 RDW、NLR、血小板计数(PLT)、红细胞压积(HCT)、平均血小板体积(MPV)、血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板分布宽度(PDW)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平变化, 评估其在乳腺癌中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3~11 月本院经病理学检查并确诊为乳腺癌的女性患者 104 例, 年龄 22~71 岁, 平均(51.08 ± 10.21)岁, 依据 2012 年 4 版《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》^[6]进行分类, 其中浸润性导管癌 89 例, 浸润性小叶癌 11 例, 黏液癌 4 例。依据第 8 版美国肿瘤联合会乳腺癌的 TNM 分期法^[7], 其中 I~II 期 69 例, III~IV 期 35 例; 伴有淋巴结转移者 37 例, 无淋巴结转移者 67 例。对照组为同期来本院行健康体检的女性 50 例, 年龄 25~77 岁, 平均(45.68 ± 11.37)岁。两组年龄间差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 应用德国 SYSMEX XE-5000 全自动血细胞分析仪检测血常规, 血常规体外诊断试剂盒(希森美康, 日本); 同时应用德国 SYSMEX ADVIA 2400 全自动生化分析仪检测生化各项指标, 所用的试剂是上海蓝怡科技有限公司生产。所用检测仪器均在控。

1.3 检测方法 所有研究对象均于清晨空腹采血, 2 mL 静脉血以乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝用于血常规检测, 用促凝管收集 4 mL 静脉血检测其生化指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示。两组之间均数比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺癌患者组和健康对照组各项指标的比较 乳腺癌患者组的 RDW、HCT、LYM、NLR、PLT、PLR、TC、TG、HDL-C、LDL-C 的检测值与健康对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);NEU、PLT、MPV、PDW 的检测值差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 乳腺癌患者组与健康对照组各项指标均值的检测结果比较($\bar{x}\pm s$)		
指标	乳腺癌患者组	健康对照组
年龄(岁)	50.79±11.04	45.68±11.37
RDW(%)	13.24±1.20 ^a	12.26±0.49
HCT(×10 ⁹ /L)	0.38±0.49 ^a	0.41±0.03
NEU(×10 ⁹ /L)	3.60±2.30	3.64±1.41
LYM(×10 ⁹ /L)	1.51±0.46 ^a	2.15±0.62
NLR	2.55±1.69 ^a	1.76±0.70
PLT(×10 ⁹ /L)	214.93±58.10	220.58±59.81
PLR	152.84±56.16 ^a	107.68±33.92
MPV(fL)	10.83±1.19	11.11±0.84
PDW(%)	13.23±2.68	13.27±1.84
TC(mmol/L)	4.77±1.00 ^a	3.99±0.48
TG(mmol/L)	1.79±1.14 ^a	0.90±0.44
HDL-C(mmol/L)	1.38±0.27 ^a	1.49±0.22
LDL-C(mmol/L)	3.06±0.80 ^a	2.32±0.50

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 乳腺癌患者 I~II 期与 III~IV 期各项指标均值的检测结果比较($\bar{x}\pm s$)		
指标	I~II 期	III~IV 期
RDW(%)	13.13±1.19	13.48±1.20
HCT(×10 ⁹ /L)	0.39±0.03	0.37±0.07
NEU(×10 ⁹ /L)	3.25±1.17	4.40±3.46
LYM(×10 ⁹ /L)	1.46±0.44	1.61±0.48
NLR	2.35±0.91	2.95±2.60
PLT(×10 ⁹ /L)	207.55±56.40	229.49±59.48
PLR	153.29±59.5	151.94±49.56
MPV(fL)	10.82±1.09	10.83±1.37
PDW(%)	13.28±2.36	13.13±3.26
TC(mmol/L)	4.79±0.97	4.74±1.07
TG(mmol/L)	1.70±0.83	1.98±1.59
HDL-C(mmol/L)	1.40±0.27	1.37±0.26
LDL-C(mmol/L)	3.05±0.76	3.08±0.88

2.2 乳腺癌患者 I~II 期与 III~IV 期各项指标比较 I~II 期与 III~IV 期在 RDW、HCT、NEU、LYM、NLR、PLT、PLR、

MPV、PDW、TC、TG、HDL-C、LDL-C 指标的检测值上差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 乳腺癌有淋巴结转移组与无淋巴结转移组各项指标比较 无淋巴结转移组 RDW、NEU、NLR、PLR、MPV、PDW 指标检测值与有淋巴结转移组之间差异均有统计学意义($P<0.05$),HCT、LYM、PLT、TC、TG、HDL-C、LDL-C 检测值差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 乳腺癌有无淋巴结转移组和健康对照组各项指标检测结果($\bar{x}\pm s$)		
指标	无淋巴结转移组	有淋巴结转移组
RDW(%)	13.13±1.23 ^b	13.44±1.14
HCT(×10 ⁹ /L)	0.39±0.28	0.38±0.07
NEU(×10 ⁹ /L)	3.53±1.68 ^b	3.83±3.08
LYM(×10 ⁹ /L)	1.52±0.47	1.48±0.44
NLR	2.47±1.52 ^b	2.69±1.58
PLT(×10 ⁹ /L)	207.84±58.5	220.58±59.81
PLR	146.48±57.20 ^b	164.34±53.04
MPV(fL)	10.76±1.15 ^b	10.95±1.27
PDW(%)	13.43±2.55 ^b	12.87±2.91
TC(mmol/L)	4.77±0.98	4.79±1.05
TG(mmol/L)	1.74±0.94	1.89±1.45
HDL-C(mmol/L)	1.39±0.26	1.37±0.29
LDL-C(mmol/L)	3.04±0.79	3.09±0.83

注:与有淋巴结转移组相比,^b $P<0.05$ 。

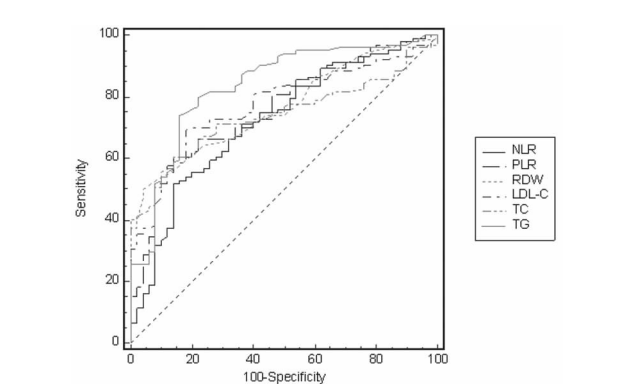


图 1 NLR、PLR、RDW、LDC-C、TC、TG 各指标判断乳腺癌患者的 ROC 曲线图

2.4 NLR、PLR、RDW、LDC-C、TC、TG 各指标 ROC 曲线法判断乳腺癌患者 RDW 判断乳腺癌患者 ROC 曲线的 AUC 为 0.77,敏感度为 50.00%,特异度为 96.00%,95%CI 为 0.69~0.83。NLR 判断乳腺癌患者 ROC 曲线的 AUC 为 0.72,敏感度为 51.92%,特异度为 86.00%,95%CI 为 0.64~0.79。PLR 判断乳腺癌患者受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的 AUC 为 0.76,敏感度为 60.58%,特异度为 86.00%,95%CI 为 0.69~0.83。LDL-C 判断乳腺癌患者 ROC 曲线的 AUC 为 0.78,敏感度为 69.23%,特异度为 82.00%,95%CI 为 0.70~0.84。TC 判断乳腺癌患者 ROC 曲线的 AUC 为 0.78,敏感度为 60.58%,特异度为 86.00%,95%CI 为 0.67~0.82。TG 判断乳腺癌患者 ROC 曲线的 AUC 为 0.83,敏感度为

79.81%, 特异度为 78.00%, 95%CI 为 0.77~0.90。

3 讨 论

本研究发现乳腺癌患者 I~II 期和 III~IV 期 RDW、NLR、PLR、TC、TG、LDL-C 检测值均值均高于健康对照组, 这些指标水平的升高可能与乳腺癌有一定的关系; 但乳腺癌患者 LYM 低于健康对照组, 可能与乳腺癌患者的肿瘤免疫有关。RDW 是通过血细胞分析仪很容易获得一项血常规检测的常见参数, 它反应红细胞体积大小异质性, RDW 增加表示红细胞体积大小变异增加。RDW 和一些其他表示红细胞的参数如血红蛋白(Hb)、HCT、红细胞平均容量(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)等用于贫血的评估和鉴别诊断, Baicus 等^[8]研究发现在不同类型的恶性肿瘤中 RDW 的值均高于健康对照组。此外, HCT、NEU、LYM、TC、TG、HDL-C、LDL-C 等都是成本效益低、广泛应用并且易获得常规检测指标, 这些指标和乳腺癌也有一定的关系, 但具体机制尚不清楚, 有待于进一步研究。最近有研究表明 NLR 和 PLR 可以预测多种癌症的病死率, 包括乳腺癌、结肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、食管癌等^[5]。这为研究低成本的血常规各项指标与乳腺癌的预后和转移提供了研究方向。本研究乳腺癌伴淋巴结转移患者其 RDW 高于无淋巴结转移患者, 这与张丽红等^[9]报道的一致。Seitanides 等^[10]研究表明 RDW 增加与恶性肿瘤的骨转移有显著的相关性。Seretis 等^[4]证明 RDW 增加是区分良性和恶性乳腺癌的生物指标, RDW 增加与原发肿瘤的大小和浸润性腋窝淋巴结数显著相关。

另外, Okuturlar 等^[11]研究表明乳腺癌患者 NLR 显著高于健康对照组, 与本研究结果报道一致。中性粒细胞是诱导肿瘤进展和趋化因子, 并能加速肿瘤血管生成。已经发现外周血中 NLR 可以估计和预测肿瘤进展、转移和预后情况, 许多肿瘤都显示 NLR 升高^[11]。尽管大量研究表明高 NLR 与癌症的预后不良具有相关性, 但具体机制尚不清楚, 一种可能的假设是癌症相关的炎症反应, 也就是全身炎症反应影响患者的生存。炎症涉及全身激活循环因子和细胞因子参与反应, 比如 NEU 和 PLT 增加, LYM 减少, 肿瘤相关的中性粒细胞在肿瘤血管生成增加和肿瘤转移中起到重要作用^[12]。本研究在 NLR、PLR、RDW、LDC-C、TC、TG 各指标判断乳腺癌患者的 ROC 曲线中, TC 的 AUC 最大, 其次是 TG 和 RDW, 在这些指标中 RDW 判断乳腺癌患者的特异度最高。本研究发现 RDW 可能与乳腺癌淋巴结转移有一定的关系, 虽然 RDW 不是乳腺癌的一个特异度指标, 但本研究为 RDW 在乳腺癌的病情监测、淋巴结转移情况、预后评估等方面提供了一些线索, 据此线索本研究将扩大乳腺癌患者样本量、增加乳腺癌随访患者的血

常规参数和生化指标的水平变化, 做进一步的验证。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Desantis C, Ma JM, Bryan L, et al. Breast Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 52-62.
- [3] Föhrhéc Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function and nutritional state[J]. Am Heart J, 2009, 158(4): 659-666.
- [4] Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, et al. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? data from a pilot study[J]. J Clin Med Res, 2013, 5(2): 121-126.
- [5] Yao M, Liu Y, Jin H, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7(9): 1743-1752.
- [6] Gobbi H. Classification of tumours of the breast: An update based on the new 2012 World Health Organization classification[J]. J Bras Patol Med Lab, 2012, 48(6): 463-474.
- [7] Egner JR. AJCC cancer staging manual[J]. J Am Med Assoc, 2010, 304(15): 1726-1727.
- [8] Baicus C, Caraiola S, Rimbas M, et al. Utility of routine hematological and inflammation parameters for the diagnosis of cancer in involuntary weight loss[J]. J Investig Med, 2011, 59(6): 951-955.
- [9] 张丽红, 董学君, 王宏斌. 应用红细胞分布宽度判断乳腺癌转移[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(18): 3133-3134.
- [10] Seitanides B, Giakoumakis G, Tsakona C. Increased red cell volume distribution width in patients with bone marrow metastases[J]. J Clin Pathol, 1988, 41(11): 1246.
- [11] Okuturlar Y, Gunaldi M, Tiken EE, et al. Utility of peripheral blood parameters in predicting breast cancer risk[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(6): 2409-2412.
- [12] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and Cancer: back to Virchow[J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.

(收稿日期: 2016-02-02 修回日期: 2016-04-26)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序, 可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键, 包括医学专业设计和统计学设计, 医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查, 要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析, 包括进行统计描述和统计推断。