

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.02.006

肿瘤 4 项联合 NLR、CEA 在结肠癌中的诊断价值 及与临床分期的相关性*

廖玮浩,张 雷[△],杜建飞,袁艳花,陈彩娟
西安长安医院肿瘤科,陕西西安 710016

摘 要:目的 探讨血清肿瘤 4 项[细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 15-3(CA15-3)、糖类抗原 19-9(CA19-9)]联合中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比率(NLR)、癌胚抗原(CEA)在结肠癌中的诊断价值,并分析血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 与结肠癌临床分期的相关性。**方法** 选取进行结肠组织活检的 284 例患者为研究对象,根据病理诊断结果,其中良性病变 203 例(良性病变组),结肠癌 81 例(病例组)。比较两组患者 CYFRA21-1、CA125、CA15-3、CA19-9、NLR、CEA 的水平。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清肿瘤 4 项(CYFRA21-1、CA125、CA15-3、CA19-9)联合 NLR、CEA 在结肠癌诊断中的价值;采用 Spearman 相关分析血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 表达与结肠癌临床分期的相关性。**结果** 病例组 CYFRA21-1、CA125、CA15-3、CA19-9 和 NLR、CEA 均高于良性病变组($P<0.05$)。NLR、CEA 联合血清肿瘤 4 项(CYFRA21-1、CA125、CA15-3、CA19-9)诊断结肠癌的灵敏度(89.71%)、特异度(90.08%)、准确率(92.31%)均高于各项指标单独检测。NLR($r=0.813, P=0.016$)、CEA($r=0.881, P=0.013$)、CYFRA21-1($r=0.853, P=0.014$)、CA125($r=0.857, P=0.014$)、CA15-3($r=0.851, P=0.014$)、CA19-9($r=0.829, P=0.015$)与临床分期呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 与结肠癌临床分期密切相关,且血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 联合检测在结肠癌早期诊断中具有较高价值,值得临床推广使用。

关键词:细胞角蛋白 19 片段; 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比率; 癌胚抗原; 结肠癌; 诊断价值
中图分类号:R735.3+5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)02-0165-04

The diagnostic value of four tumor items combined with NLR and CEA in patients with colon cancer and their correlation with clinical stage*

LIAO Weihao, ZHANG Lei[△], DU Jianfei, YUAN Yanhua, CHEN Caijuan
Department of Oncology, Xi'an Chang'an Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China

Abstract: Objective To observe the diagnostic value of serum four tumor items [cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 125 (CA125), CA15-3, CA19-9] combined with neutrophil count/lymphocyte count rate (NLR) and carcinoembryonic antigen (CEA) in colorectal cancer, and to analyze the correlation between four tumor items, NLR, CEA and clinical stage of colon cancer. **Methods** A total of 284 cases who conducted colonic biopsies were selected as the study objects, and according to the pathological diagnosis results, there were 203 cases of benign lesions (benign group), 81 cases of malignant lesions (case group). Levels of CYFRA21-1, CA125, CA15-3, CA19-9 and CEA were compared between the two groups. The value of four serum tumor items (CYFRA21-1, CA125, CA15-3, CA19-9) combined with NLR and CEA in the diagnosis of colon cancer were analyzed by ROC curve. The correlations between the expression of four serum tumor items, NLR, CEA and clinical stage of colon cancer were observed. **Results** Levels of CYFRA21-1, CA125, CA15-3, CA19-9, NLR and CEA in case group were significantly higher than those in benign group ($P<0.05$). The diagnostic sensitivity (89.71%), specificity (90.08%), accuracy (92.31%) of combined detection of CYFRA21-1, CA125, CA15-3, CA19-9, NLR and CEA were significantly higher than those of single detection of each indicator. NLR ($r=0.813, P=0.016$), CEA ($r=0.881, P=0.013$), CYFRA21-1 ($r=0.853, P=0.014$), CA125 ($r=0.857, P=0.014$), CA15-3 ($r=0.851, P=0.014$), CA19-9 ($r=0.829, P=0.015$) were positively correlated with clinical stage. **Conclusion** The four items of serum tumor, NLR and CEA may play an important role in diagnosis of colon cancer, and they are closely related to the clinical stage.

* 基金项目:陕西省咸阳市 2014 年科学技术研究计划(2014K04-10)。

作者简介:廖玮浩,男,主治医师,主要从事肿瘤综合治疗方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:610004286@qq.com。

本文引用格式:廖玮浩,张雷,杜建飞,等.肿瘤 4 项联合 NLR、CEA 在结肠癌中的诊断价值及与临床分期的相关性[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(2):165-167.

which is worthy of promotion in clinic.

Key words:cytokeratin 19 fragment; neutrophil count/lymphocyte count rate; carcinoembryonic antigen; colon cancer; diagnostic value

结肠癌是一种常见的肠道恶性肿瘤,男性患者多于女性患者,其发病年龄不但呈现年轻化趋势,且发病率在经济发达地区高于经济欠发达地区^[1]。据我国 2016 年统计数据,结肠癌发病率在我国居于第 3 位,其病死率位居所有癌症第 5 位,尤其是ⅢB 及ⅢC 期结肠癌患者的 5 年生存率不足 60%^[2]。早期结肠癌临床症状表现并不明显,常规全身影像学检查的检出率相对较低,如 X 线、CT、MRI 等方法的诊断灵敏度均较低,且 CT、MRI、PET-CT 还具有检测成本较高等缺点。而病理活检为结肠癌诊断“金标准”,但其有创性不能被患者所广泛接受^[3]。当结肠癌临床症状表现明显时,结肠癌患者大都已经处于晚期,因此对结肠癌进行早期诊断,在提升患者生活质量和降低病死率等方面具有重要意义。研究证实,癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 15-3(CA15-3)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比率(NLR)等血清学指标与结肠癌发生密切相关^[4-5],但全面评估以上指标在结肠癌早期临床诊断中的价值

及其与临床分期相关性的研究较少。鉴于此,本研究分析了经肠镜结肠组织活检病例的血清肿瘤 4 项(CYFRA21-1、CA19-9、CA125、CA15-3)及 CEA、NLR 的水平,及其联合检测在结肠癌诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1—12 月在本院进行结肠组织活检的 284 例患者为研究对象,其中男 150 例,女 134 例;年龄 38~66 岁,平均(48.70±3.04)岁;病理诊断结果:良性病变 203 例(良性病变组),其中结肠良性息肉 184 例,结肠良性溃疡 19 例;结肠癌 81 例(病例组),其中 TⅠ期 28 例,TⅡ期 26 例,TⅢ期 15 例,TⅣ期 12 例。排除标准:患有其他恶性肿瘤者;急慢性肝病、肾病、心脏病者;1 个月内曾患感染性疾病者;贫血等血液系统疾病者;近期服用激素、非甾体类药物、抗凝药物者;妊娠或哺乳期女性。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。患者或其家属均同意本研究,且本研究获取伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	体质量指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	吸烟[n(%)]	
		男	女			是	否
良性病变组	203	107(52.71)	96(47.29)	49.08±3.03	26.88±1.38	67(33.00)	136(67.00)
病例组	81	43(53.08)	38(47.92)	49.21±3.16	26.79±1.42	27(33.33)	54(66.67)
t/χ ²		0.003		0.323	0.492	0.004	
P		0.956		0.747	0.623	0.971	

组别	n	饮酒		合并症		
		是	否	心血管疾病	脑血管疾病	其他
良性病变组	203	70(34.48)	133(65.52)	16(7.88)	12(5.91)	8(3.84)
病例组	81	29(35.80)	52(64.20)	7(8.64)	5(6.17)	3(3.70)
t/χ ²		0.136		1.941		
P		0.712		0.152		

1.2 方法 所选病例在进行结肠组织活检当日,采集空腹不抗凝静脉血 5 mL,分为两份。其中 1 份采用德国全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂行血清肿瘤 4 项(CYFRA21-1、CA19-9、CA125、CA15-3)及 CEA 的检测,各血清指标检测操作严格按照试剂盒说明书进行。另 1 份以乙二胺四乙酸二钾进行血清抗凝,然后采用血细胞分析仪[维尔医疗科技有限公司,型号 BC-6800;粤食药监械(准)字 2012 第 2400134 号]及配套试剂行中性粒细胞计数、淋巴细胞计数检测,并计算 NLR。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行分析。

符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清肿瘤 4 项联合 NLR、CEA 在结肠癌诊断中的灵敏度、特异度、准确率。采用 Spearman 相关分析血清肿瘤 4 项、NLR、CEA 水平与结肠癌临床分期的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 的比较 病例组血清肿瘤 4 项、NLR、CEA 水平均高于良性病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CA125(U/mL)	CA15-3(U/mL)	CA19-9(U/mL)
病例组	81	3.86±0.48	5.62±2.08	3.51±0.79	44.38±5.01	26.56±3.01	38.72±3.72
良性病变组	203	2.46±0.30	4.23±1.81	2.44±0.59	34.21±4.25	20.21±2.63	25.51±3.15
<i>t</i>		29.565	5.594	12.468	17.278	17.614	30.261
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清肿瘤 4 项联合 NLR、CEA 在结肠癌诊断中的价值 以病理检查结果为“金标准”,绘制血清肿瘤 4 项及 NLR、CEA 单独及联合检测诊断结肠癌的 ROC 曲线,6 项指标联合诊断的灵敏度(89.71%)、特异度(90.08%)、准确率(92.31%)均高于各项指标单独诊断的灵敏度、特异度、准确率($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清肿瘤 4 项联合 NLR、CEA 在结肠癌诊断中的 ROC 曲线分析

指标	准确率(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
6 项指标联合	92.31	89.71	90.08	0.719~0.942
NLR	76.08	72.19	74.88	0.511~0.819
CEA	73.49	71.23	72.41	0.618~0.908
CYFRA21-1	80.18	79.43	77.68	0.519~0.901
CA125	72.56	72.43	72.54	0.587~0.739
CA15-3	71.88	72.71	70.66	0.485~0.809
CA19-9	72.19	72.41	73.18	0.619~0.874

2.3 血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 表达与临床分期的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,NLR($r=0.813,P=0.016$)、CEA($r=0.881,P=0.013$)、CYFRA21-1($r=0.853,P=0.014$)、CA125($r=0.857,P=0.014$)、CA15-3($r=0.851,P=0.014$)、CA19-9($r=0.829,P=0.015$)与结肠癌临床分期呈正相关($P<0.05$)。

3 讨论

近年来,随着生活水平的提升,我国居民饮食习惯和饮食结构发生了根本性的改变,导致我国结肠癌的发病率不断上升^[6]。据统计,2015—2018 年,中国结肠癌的发病人数增加了近 20 万,其中男性增加比例较高,约为 19.3%,女性增加约为 17.6%,病死率已居所有癌症的第 5 位,给人民生命健康带来了极大的影响,也耗费了我国大量医疗资源^[7-8]。目前,影像学和病理学检查均是结肠癌临床诊断和病情评估的常见方法,但均有其应用局限性。如影像学检查在结肠癌的早期诊断中灵敏度较低^[9]。而病理学检查虽然是结肠癌临床诊断“金标准”,但其有创性不被患者所接受,且检查成本较高^[10]。因此找寻实用性较高的结肠癌早期诊断方法具有重要意义。

肿瘤标志物多由肿瘤细胞产生并分泌到体液和组织中,可反映恶性肿瘤的发生、发展过程,不仅有助于结肠癌的辅助诊断,而且在结肠癌病情发展预测中也具有重要意义。CEA 作为触发机体免疫应答的糖蛋白,在多种肿瘤侵袭转移中呈高表达,尤其在多病

灶性晚期肿瘤患者中,CEA 水平可异常升高^[11]。CYFRA21-1 是来源于上皮肿瘤组织细胞蛋白的片段,可在早期结肠癌患者血清中显著升高^[12]。CA125 是肿瘤细胞单克隆抗体 125 合成的一种癌症相关糖蛋白,常见于卵巢上皮性肿瘤,但也可在肺癌、结肠癌等多种肿瘤细胞转移侵袭过程中有所表达^[13-14]。CA15-3 是一种糖类特异性抗原,在结肠癌临床诊断和预后预测中具有重要的价值,60%以上的转移性结肠癌患者的 CA15-3 表达水平明显升高,有研究者认为,当 CA15-3 表达水平高于 70 U/L 时,结肠癌患者有很高的转移风险^[15]。CA19-9 在恶性肿瘤侵袭转移过程中表达升高,其可随着恶性肿瘤细胞侵袭转移释放到血液及组织中,是临床已经证实的结肠癌转移预测的辅助指标之一。淋巴细胞在肿瘤发展中主要起到免疫监视的作用,其可促进 CD4⁺T 细胞增殖和抑制 CD8⁺T 细胞增殖,故淋巴细胞减少可使机体因炎性反应而导致抗肿瘤能力的下降^[16]。中性粒细胞在杀伤肿瘤细胞过程中发挥关键作用,但其在杀伤肿瘤细胞中可释放大量活性氧,也可分泌血管内皮生长因子,在一定程度上有助于肿瘤细胞的转移和生长^[17]。当机体处于高反应状态时,NLR 明显升高,可通过促进组织细胞浸润和肿瘤血管生成从而导致肿瘤细胞的转移^[18]。

本研究结果显示,病例组 CYFRA21-1、CA125、CA15-3、CA19-9 和 NLR、CEA 均高于良性病变组($P<0.05$)。同时,血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 与结肠癌临床分期呈正相关($P<0.05$)。上述结果提示,血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 均可能在结肠癌发生、发展过程中具有重要作用。ROC 曲线分析结果显示,血清肿瘤 4 项(CYFRA21-1、CA125、CA15-3、CA19-9)和 NLR、CEA 联合检测诊断结肠癌的灵敏度、特异度、准确率均高于各指标单独检测,提示常规 6 种指标在结肠癌早期临床诊断中具有较高的价值。

综上所述,血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 与结肠癌临床病理分期密切相关,且血清肿瘤 4 项和 NLR、CEA 联合检测在结肠癌早期诊断中具较高价值,值得临床推广使用。

参考文献

[1] 闫涛,苏俐,张星光,等.结直肠癌流行病学特征及其危险因素[J].疾病监测与控制,2017,9(4):241-243.
[2] 鲍萍萍,吴春晓,张敏璐,等.2015 年上海市恶性肿瘤流行特征分析[J].中国癌症杂志,2019,29(2):81-99.
[3] 宋微,郭桐汇,齐永海,等.多层螺旋 CT(下转第 171 页)

- 感染的病因与耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(4):467-470.
- [2] 李玲霞. 肺炎克雷伯菌的临床分离及耐药性分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2016.
- [3] YIGIT H, QUEENAN A M, ANDERSON G J, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(2):809.
- [4] MATHERS A J, PEIRANO G, PITOUT J D D. The Role of Epidemic Resistance Plasmids and International High-Risk Clones in the Spread of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae[J]. Clin Microbio Rev, 2015, 28(3):565-591.
- [5] 曲芬, 汤一苇, 毛远丽. 多重耐药菌的抗菌治疗[J]. 传染病信息, 2011, 24(2):72-74.
- [6] HUSSEIN K, SPRECHER H, MASHIACH T, et al. Carbapenem Resistance Among *Klebsiella pneumoniae* Isolates: Risk Factors, Molecular Characteristics, and Susceptibility Patterns [J]. Infect Cont Hosp Epidemiol, 2009, 30(7):666-671.
- [7] DA SILVA K E, MACIEL W G, SACCHI F P, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: watch out for surgery[J]. J Med Microbiol, 2016, 65(6):547-553.
- [8] 杜霄凌. 2004—2013 年华山医院脑脊液分离革兰阴性菌的耐药性变迁及其感染的病例对照研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [9] 陈科帆, 熊域皎, 罗飞, 等. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌感染的特征及易感因素分析[J]. 中国药业, 2018, 27(9):69-71.
- [10] 张陆岩, 舒春晖, 曹国梅, 等. 耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(6):750-752.
- [11] 方清永, 李迎丽, 邱景富. ICU 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院获得性肺炎危险因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(19):2663-2665.
- [12] MILLS J P, TALATI N J, ALBY K, et al. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Colonization and Infection among Long-Term Acute Care Hospital Residents [J]. Infect Cont Hosp Epidemiol, 2016, 37(1):55-60.
- [13] RUEDA V G, TOBÓN J J Z. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study[J]. Colomb Med, 2014, 45(2):54-60.
- [14] 马红映, 汪丽, 虞亦鸣, 等. 院内获得耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7):1456-1458.
- [15] 谭莉, 涂敏, 彭威军, 等. 新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌医院感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(1):2811-2814.
- [16] 曾凌, 邓琼, 刘鹏, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染危险因素的 Meta 分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(18):4093-4097.

(收稿日期: 2020-03-26 修回日期: 2020-08-10)

(上接第 167 页)

- 在结肠癌诊断及术前分期中的临床价值分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(23):103-105.
- [4] 韩刚, 龚航军, 曹羽, 等. 结肠癌患者血清 MACC1、CEA 表达水平与腹腔镜术后复发转移的相关性[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(10):757-760.
- [5] 李东言, 杜斌, 郑燕君, 等. 结肠癌经肠镜诊断及病理结果与 CEA、CA199 水平的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10):1744-1746.
- [6] 张永智, 王安, 王光辉, 等. 病变部位和病理分期对直肠癌根治性切除术的治疗效果影响[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(4):400-402.
- [7] AZUMA K, HIRASHIMA T, YAMAMOTO N, et al. Phase II study of erlotinib plus tivantinib (ARQ 197) in patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer just after progression on EGFR-TKI, gefitinib or erlotinib [J]. ESMO Open, 2018, 14(4):345-349.
- [8] 谭兴颖, 唐翠萍, 陈杜可, 等. 局部晚期直肠癌术前新辅助治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5):892-895.
- [9] 杨爽. MRC 联合 DCE-MRI 定量参数在结肠癌分期及分级中的应用价值[D]. 张家口: 河北北方学院, 2019.
- [10] 李胜开, 李林蔚, 代海洋, 等. 结肠癌 CT 诊断临床价值研究及展望[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(5):978-979.
- [11] 于伟, 赵娜. PG I、PG II、CEA、CA242、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12):2017-2019.
- [12] 马景训, 白玉洁, 丁向飞, 等. 新辅助化疗治疗结肠癌肝转移对患者血清 VEGF、CEA、CA199、CYFRA21-1 水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 8(28):44-45.
- [13] 张海业, 冯荣波, 陈雄发, 等. CEA、CA125、CA199 联合 CA72-4 在胃癌患者中诊断效果的临床分析[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(6):1149-1151.
- [14] 吴龙祥, 吴金东, 江晓辉, 等. 检测血清 CEA、CA199 和 CA125 在判断结肠癌患者病情方面的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(22):178-179.
- [15] 李娜, 李宏斌, 朱蕾, 等. 血清 CEA、CA199 和 CA153 检测对判定结肠癌发生发展的价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3):396-398.
- [16] 汪赛, 梁朝朝, 周骏, 等. 中性淋巴细胞比和预后营养指数在膀胱癌根治术患者预后评估中的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4):640-646.
- [17] 孙磊, 王会平, 熊术道, 等. 多发性骨髓瘤患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与预后的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(5):721-724.
- [18] 王云华, 黄灵坚. 血小板与淋巴细胞比值在上皮性卵巢癌病情监测中的价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 12(23):3517-3518.

(收稿日期: 2020-04-26 修回日期: 2020-09-03)