

PLR、NLR 参数联合肿瘤标志物在非小细胞肺癌诊断中的价值

卢兴兵, 石佳, 李勤, 刘波, 陈娟, 曾素根, 谢轶[△]

(四川大学华西临床医学院/华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

摘要:目的 探讨血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(Cyfra21-1)和癌胚抗原(CEA)联合检测在非小细胞肺癌(NSCLC)患者辅助诊断中的临床应用价值。方法 选择 2016 年 4 月至 2017 年 12 月该院收治的 NSCLC 患者 364 例作为研究组,选择同期收治的肺部良性疾病患者 209 例作为对照组。采用血常规分析仪和电化学发光法检测两组患者 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 5 项参数并进行比较。结果 研究组患者 5 项参数检测结果均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肺鳞癌患者 PLR、Cyfra21-1 检测结果均明显高于腺癌,CEA 检测结果低于腺癌,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Ⅲ/Ⅳ期患者 NSE、Cyfra21-1、CEA 检测结果均明显高于 I/Ⅱ期, T3、T4 期患者 5 项指标检测结果均明显高于 T1、T2 期,差异均有统计学意义($P < 0.05$);5 项参数均与 NSCLC 具有一定相关性,5 项指标联合检测对 NSCLC 诊断的受试者工作特征曲线下面积最大(0.829),且联合检测灵敏度和准确性均最高,明显高于任何单项指标检测,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但特异性有所降低,与其他单项检测比较,差异均有统计学意义表($P < 0.05$)。结论 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 5 项参数在 NSCLC 中高表达,且与临床病理和 TNM 分期具有一定相关性。联合检测可显著提高 NSCLC 辅助诊断的诊断效能、灵敏度和准确性,同时可为 NSCLC 的辅助诊断、治疗评估和预后监测提供一定的临床依据。

关键词:血液; 诊断试验,常规; 肿瘤标记,生物学; 癌,非小细胞肺/诊断; 实验室技术和方法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.017

中图法分类号:R734.2;R446.11

文章编号:1673-4130(2019)10-1223-04

文献标识码:A

The value of PLR, NLR parameters combined with tumor markers in the diagnosis of non-small cell lung cancer

LU Xingbing, SHI Jia, LI Qin, LIU Bo, CHEN Juan, ZENG Sugeng, XIE Yi[△]

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital/West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To explore the clinical value of partial blood cell parameters (PLR), neutrophils and lymphocyte ratio (NLR), neuron-specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragments (Cyfra21-1) and carcino-embryonic antigen (CEA) to the auxiliary diagnosis of non small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of 364 cases of NSCLC patients, who were received in the hospital from April 2016 to December 2017, were collected as the study group, simultaneously 209 patients with benign lung diseases were collected as control group. Blood routine analyzer and electrochemiluminescence immunoassay were adopted to detect the parameters of PLR, NLR, NSE, Cyfra21-1 and CEA and the five parameters in the two groups were compared. **Results** The five parameters in the study group were higher than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The results of PLR and Cyfra21-1 in patients with lung squamous cell carcinoma were significantly higher than those in patients with adenocarcinoma, but the result of CEA in patients with lung squamous cell carcinoma lower than that in patients with adenocarcinoma, the difference showed statistical significance ($P < 0.05$). The results of NSE, Cyfra21-1 and CEA in the clinical III/IV period were higher than those in the I/II stage, and the whole results of the T3, T4 stages were higher than those of T1, T2 stages, the difference had statistical significant ($P < 0.05$). The five parameters were correlated with NSCLC, the area ROC curve of combination detection of 5 parameters was the largest (0.829) and the sensitivity and accuracy of the combination detection were significantly higher than any single index, with statistically significant difference ($P < 0.05$), however, the specificity of combination was significantly lower than sin-

作者简介:卢兴兵,男,检验医师,主要从事临床免疫及肺癌的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: xie_yi_77@163.com。

本文引用格式:卢兴兵,石佳,李勤,等. PLR、NLR 参数联合肿瘤标志物在非小细胞肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1223-1226.

gle detection, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The five parameters of PLR, NLR, NSE, Cyfra21-1 and CEA are over-expression in patients with NSCLC, and there is correlation with clinical pathology and TNM stage. The combination detection can significantly improve the detection efficiency, sensitivity, accuracy and positive rate in the auxiliary diagnosis of NSCLC, and provide reliable clinical predictive value for NSCLC early diagnosis, treatment and prognosis monitoring.

Key words: blood; diagnostic tests, routine; tumor markers, biological; carcinoma, non-small-cell lung/diagnosis; laboratory techniques and procedures

肺癌是恶性肿瘤中发病率和病死率居首位的癌症,具有高发病率、高病死率和高度恶性等特点,且发病率逐年增加,其主要病理类型为非小细胞肺癌(NSCLC),约占 80%,由于早期缺乏特异性临床症状和体征,致大部分肺癌患者在确诊时已处于中、晚期而错过了最佳治疗时间,导致患者预后、生活质量和生存期受到严重影响^[1-2]。因此,如何早期诊断和防治是目前有效降低 NSCLC 患者发病率和病死率的关键^[3-4]。本研究分析了 NSCLC 与肺部良性疾病患者血小板与淋巴细胞比率(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白(Cyfra21-1)和癌胚抗原(CEA)水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线探讨了 5 项指标联合检测在 NSCLC 患者早期辅助诊断、临床病理分型及 TNM 分期中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 4 月至 2017 年 12 月本院肺癌中心收治的经临床、手术病理和影像学确诊的 NSCLC 患者 364 例作为研究组,其中男 217 例,女 147 例;平均年龄(56.12±8.43)岁;腺癌 199 例,鳞癌 165 例。对照组选取同期收治的肺部良性疾病患者 209 例(剔除胸部及其他系统肿瘤患者),其中男 137 例,女 72 例;平均年龄(51.31±9.47)岁。两组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 SysmexXE-2100 血细胞分析仪、罗氏 E601 电化学发光仪及其试剂、校准品、质控品等。

1.3 方法 所有标本要求无溶血、脂血等。采集两组研究对象入院次日早晨空腹血,采血前未接受任何放、化疗。血常规参数采血后 2 h 内采用 SysmexXE-2100 血细胞分析仪检测,计算 PLR、NLR;肿瘤标志

物项目参数均离心分离血清后保存于-25℃,后期统一采用罗氏 E601 电化学发光仪检测并记录数据。检测试剂、校准品、质控品均为原装配套产品且在有效期内使用。以上检测相关步骤均严格按照标准操作规程及美国病理学家协会(CAP)管理文件执行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行分析,所有数据均符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 5 项参数(指标)检测结果比较 研究组患者 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 5 项参数(指标)均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病理类型 NSCLC 患者 5 项参数(指标)检测结果比较 肺鳞癌组患者 PLR 和 Cyfra21-1 检测结果均明显高于腺癌组,CEA 检测结果明显低于腺癌,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Ⅲ/Ⅳ期患者 NSE、Cyfra21-1、CEA 检测结果均明显高于Ⅰ/Ⅱ期, T3、T4 期患者 5 项参数(指标)检测结果均明显高于 T1、T2 期,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 5 项参数(指标)对 NSCLC 诊断的 logistic 回归模型分析和 ROC 诊断效能评价 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 5 项参数(指标)均与 NSCLC 具有一定相关性,且 5 项参数(指标)联合检测对 NSCLC 诊断的 ROC 曲线下面积最大(0.829),明显大于任何单项参数(指标)检测的 ROC 曲线下面积,且联合检测灵敏度和准确性最高,分别为 90.71%和 85.35%,而特异性有所降低,与任何单项参数(指标)检测比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、4,图 1。

表 1 两组患者 5 项参数(指标)检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NSE(g/L)	Cyfra21-1(g/L)	CEA(g/L)	PLR(%)	NLR(%)
研究组	364	18.23±7.49	4.34±1.23	9.32±2.51	189.79±3.79	4.13±1.53
对照组	209	8.55±2.39	1.97±0.29	2.63±0.71	116.10±2.34	2.34±0.84
t		8.206	6.407	17.705	35.527	19.476
P		0.000	0.002	0.000	0.000	0.000

表 2 不同病理类型 NSCLC 患者 5 项参数(指标)检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NSE(g/L)	Cyfra21-1(g/L)	CEA(g/L)	PLR(%)	NLR(%)
病理类型						
鳞癌	165	9.12±5.57	13.91±8.36	28.31±11.38	204.03±8.39	3.48±1.95
腺癌	199	8.67±5.45	7.97±3.86	67.66±33.57	171.12±7.51	3.02±2.73
t		0.471	5.852	26.713	4.341	0.016
P		0.738	0.018	0.000	0.028	0.137
临床分期						
I/II 期	190	13.58±6.52	5.08±3.59	11.29±9.64	177.67±5.28	2.46±1.38
III/IV 期	174	19.53±11.46	9.37±6.43	67.84±30.36	227.72±4.99	2.52±1.08
t		7.544	6.181	19.852	0.008	0.403
P		0.029	0.024	0.010	0.795	0.763
TNM 分期						
T1、T2 期	203	14.60±3.56	7.99±3.23	16.96±10.49	165.19±4.74	2.52±1.52
T3、T4 期	161	20.31±11.54	12.4±9.56	78.56±38.89	218.74±6.73	3.43±2.17
t		6.958	24.703	23.175	20.146	22.959
P		0.035	0.000	0.011	0.000	0.000

表 3 5 项参数(指标)对 NSCLC 诊断的 logistic 回归模型分析

项目	NSE	Cyfra21-1	CEA	PLR	NLR
回归系数	-0.077	-0.076	-0.172	-0.138	-0.608
标准误	0.028	0.040	0.053	0.057	0.47
Wald 值	7.597	4.587	10.629	6.882	4.981
P	0.006	0.043	0.001	0.015	0.031

表 4 5 项参数(指标)联合应用在 NSCLC 中的 ROC 曲线相关参数

检测项目	最佳诊断 ROC 曲线		P	灵敏度 (%)	特异性 (%)	准确性 (%)
	临界值	下面积				
NSE(ng/mL)	17.8	0.666	0.000	77.32	84.02	63.41
Cyfra21-1(ng/mL)	3.87	0.728	0.000	65.14	81.67	62.33
CEA(ng/mL)	4.53	0.748	0.000	81.14	86.41	58.09
PLR(%)	162.21	0.671	0.000	70.79	88.12	71.31
NLR(%)	3.42	0.683	0.000	72.03	90.22	76.54
5 项指标联合		0.829	0.000	90.71*	76.69*	85.35*

注:与各单项检测比较,* P<0.05

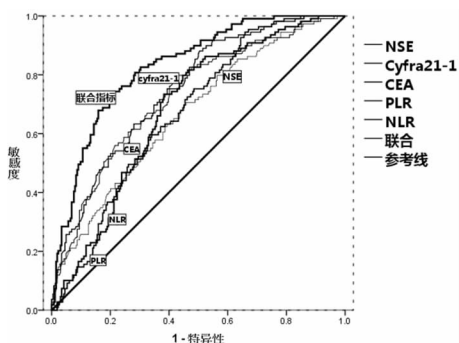


图 1 5 项参数(指标)及联合检测诊断 NSCLC 的 ROC 曲线

3 讨论

已有研究表明,血清 PLR 和 NLR 是评估患者炎症反应的非特异性炎症指标之一,是机体免疫系统的应激性反应,可在一定程度提示肿瘤患者机体的全身炎症和抗肿瘤免疫状态,具有非特异性^[5]。

肺癌等肿瘤患者体内的中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等炎症细胞会释放一定的炎症介质和趋化因子,所形成的微环境可帮助肿瘤细胞的生长、侵袭和逃避机体自身免疫系统,对肿瘤细胞的发生、发展具有一定促进作用,但其与肿瘤发生、发展相关性的具体机制尚有待于进一步研究^[6]。

目前,有研究表明,NLR 和 PLR 可反映体内一定程度炎症状态,是影响肺癌、乳腺癌、肾上腺癌等预后的独立危险因素,与 NSCLC 的预后呈负相关,同时,血清肿瘤标志物虽已成熟用于肺癌高危人群的筛查,但由于单项标志物检测的特异性和灵敏度具有一定缺陷^[7-9]。因此,通过联合 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 5 项参数(指标)在 NSCLC 中不同临床分期、病理类型中的表达差异,为 NSCLC 的鉴别诊断、病理分型、治疗监测和预后评估提供重要的参考价值^[10-12]。

本研究结果显示,NSCLC 患者 5 项参数(指标)检测结果均明显高于肺部良性疾病患者,差异均有统计学意义(P<0.05)。其原因可能是由于肿瘤细胞的发展不仅与其本身有关,且还与所处的微环境相关。外周血中的中性粒细胞、淋巴细胞及血小板等在炎症反应和免疫过程中引起机体发生应激反应,可能引起细胞氧化损伤,改变微环境状态,对肿瘤细胞的转变、生长和侵袭、转移具有一定的促进作用^[13]。因此,在肿瘤高危人群筛查或高度怀疑肿瘤患者的诊治过程中出现 PLR 和 NLR 参数及 NSE、Cyfra21-1 和 CEA

血清肿瘤指标异常增高,怀疑是机体有关免疫介导的抗肿瘤反应出现一定程度下降,可能会加速肿瘤细胞发展和转移。有助于 NSCLC 患者早期高危人群筛查及肺部良、恶性疾病的鉴别,为 NSCLC 的鉴别诊断和及时治疗提供了临床参考依据。此外,本研究对 5 项参数(指标)采用 logistic 回归模型分析表明,PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 在 NSCLC 的辅助诊断中具有相关性,且 5 项参数(指标)联合检测 NSCLC 辅助诊断的 ROC 曲线下面积最大(0.829),说明联合诊断效能也是最高的,同时,灵敏度和准确性也最高,分别为 90.71%、85.35%,明显优于任何单项参数(指标)检测,同时,5 项参数(指标)联合检测的特异性(76.69%)低于任何单项参数(指标)检测。因此,5 项参数(指标)联合检测有效提高了 NSCLC 的诊断效能、灵敏度和准确性,可缩短肺癌诊断的周期,显著提高 NSCLC 辅助诊断率,可对肺癌高危人群进行简便、快捷、可靠的定期筛查和疗效评估监测,有助于 NSCLC 患者整体预后水平的提高^[14]。

本研究进一步分析发现,肺鳞癌患者 PLR 和 Cyfra21-1 检测结果均明显升高且明显高于腺癌,而 CEA 检测结果明显低于腺癌,提示肺腺、鳞癌细胞在机体中的生长、发展可引起炎性细胞因子水平、免疫功能状态和肿瘤指标分泌的差异化,促使机体微环境状态发生改变,以利于肿瘤细胞的生长,与相关研究结果相一致^[15]。同时,本研究结果显示,Ⅲ/Ⅳ期患者 NSE、Cyfra21-1、CEA 检测结果均明显高于 I/Ⅱ期, T3、T4 期患者 5 项参数(指标)检测结果均明显高于 T1、T2 期,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示随 NSCLC 患者的临床和 TNM 分期增加,机体 PLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 含量异常增高。同时,不同参数水平在 NSCLC 患者不同分期中具有差异化表达特点,表明上述参数与肺癌患者不同的病理分型和临床分期具有较好的正相关和较高的特异性。因此,通过早期检测高危人群或实时监测肺癌患者 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 水平,将有助于 NSCLC 患者的辅助筛查、病理分型、临床分期及治疗监测等。

4 结 论

本研究通过合理运用血清 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 5 项参数(指标)在 NSCLC 患者与肺部良性疾病组中的表达差异,以及在 NSCLC 的不同病理类型、临床分期和 TNM 分期中的价值,且运用 logistic 回归模型分析和 ROC 曲线分析了 PLR、NLR、NSE、Cyfra21-1 和 CEA 与 NSCLC 诊断的相关性及 5 项参数(指标)联合检测可有效提高 NSCLC 诊断的效能、灵敏度和准确性,为高危人群的早期筛查诊断及 NSCLC 患者的临床病理分期和预后监测提供了一定的临床依据。在后续的相关研究中将增大样

本量,更加全面地探讨其在 NSCLC 患者手术、放、化疗等治疗监测和预后评估方面的价值。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 卢兴兵, 石佳, 李勤, 等. 血清肿瘤标志物在诊断转移性肺癌中的临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(2): 179-182.
- [3] XU L, LI L, LI J, et al. Overexpression of miR-1260b in Non-small Cell Lung Cancer is Associated with Lymph Node Metastasis [J]. Aging Dis, 2015, 6(6): 478-485.
- [4] 高利常, 赵振兴, 裴银辉, 等. 非小细胞肺癌患者血清 miR-133b 表达变化及其意义 [J]. 山东医药, 2017, 57(23): 61-63.
- [5] KANO S, HOMMA A, HATAKEYAMA H, et al. Pre-treatment lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck cancer [J]. Head Neck, 2017, 39(2): 247-253.
- [6] 潘颖, 管世鹤, 杨凯, 等. 外周血血小板/淋巴细胞比值在非小细胞肺癌诊断中的价值 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(12): 1683-1686.
- [7] 李鹏, 闫涛涛, 张国伟, 等. 血小板与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌患者预后评估中的价值 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(13): 5-7.
- [8] 黄焱, 刘丹, 李为民, 等. 小细胞肺癌患者中性粒细胞淋巴细胞比值与临床预后的相关因素分析 [J]. 西部医学, 2016, 28(1): 109-112.
- [9] CHEN J, DENG Q, PAN Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer [J]. FEBS Open Bio, 2015, 5: 502-507.
- [10] 尹竺晟, 戈伟, 罗卫. 肿瘤标志物在非小细胞肺癌患者诊断中的价值 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(23): 102-105.
- [11] 童天夫. 血清 CEA 和 CYFRA21-1 检测对ⅢB、Ⅳ期非小细胞肺癌患者化疗疗效的评估 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(3): 361-363.
- [12] 陈一超, 鞏伟奇, 冉静, 等. 肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 29(1): 32-37.
- [13] 王琳, 张冠男, 周莉, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值对小细胞肺癌患者预后的评估价值 [J]. 承德医学院学报, 2017, 34(1): 28-30.
- [14] 何兴, 黄钦蓉, 刘瑛, 等. 肺癌化疗患者 CEA、NSE、SCC-Ag 与血小板相关性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1228-1231.
- [15] 赵松林, 聂秀红. 血清 CEA、CYFRA21-1 和 SCC 对晚期非小细胞肺癌化疗效果的评估价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(5): 620-623.