

中性粒细胞与淋巴细胞比值和血浆纤维蛋白原联合检测诊断胃癌的价值

曹晨亮, 王 馨

作者单位: 215000 江苏, 南京医科大学姑苏学院, 南京医科大学附属苏州医院, 苏州市立医院胃肠外科

作者简介: 曹晨亮, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 胃肠道肿瘤的诊治。E-mail: 15950677642@163.com

通信作者: 王 馨, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠道肿瘤的诊治。E-mail: 949337414@qq.com

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血浆纤维蛋白原(FIB)联合检测诊断胃癌的价值。**方法** 选取2019年6月至2022年3月苏州市立医院收治的胃癌患者116例(胃癌组),另选择同期健康体检者82名(对照组)。比较两组NLR、FIB水平。分析NLR、FIB水平与胃癌患者TNM分期、淋巴结转移情况的关联性。采用ROC曲线法评估NLR、FIB及两者联合诊断胃癌的效能。**结果** 胃癌组NLR、FIB水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌患者NLR、FIB水平与其TNM分期及淋巴结转移情况的关联性不显著($P > 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,NLR、FIB以及两者联合诊断胃癌的AUC值分别为0.692、0.650和0.738。两指标联合诊断胃癌的灵敏度和特异度分别为69.80%、70.70%,诊断效能优于单项指标检测。**结论** NLR、FIB联合检测对胃癌的诊断具有一定价值,可提高胃癌的诊断效能,有助于胃癌的早期筛查。

[关键词] 胃癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 纤维蛋白原; 诊断价值

[中图分类号] R 735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)05-0432-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.05.12

The diagnostic value of combined detection of neutrophil to lymphocyte ratio and plasma fibrinogen in gastric cancer CAO Chen-liang, WANG Qing. Department of Gastrointestinal Surgery, Gusu College of Nanjing Medical University, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Jiangsu 215000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the value of combined detection of neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) and plasma fibrinogen(FIB) in diagnosis of gastric cancer. **Methods** One hundred and sixteen gastric cancer patients admitted to Suzhou Municipal Hospital from June 2019 to March 2022 were selected as the gastric cancer group, and 82 healthy people receiving physical examination were selected as the control group during the same period. The NLR and FIB levels were compared between the two groups. The correlations of the NLR and FIB levels with TNM stage and lymph node metastasis in the gastric cancer patients were analyzed. The receiver operator characteristic(ROC) curve method was used to evaluate the efficiency of NLR, FIB and their combination in diagnosing gastric cancer. **Results** The levels of NLR and FIB in the gastric cancer group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). For the gastric cancer patients, there were no significant correlations of the NLR and FIB levels with their TNM stages and lymph node metastases($P > 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve(AUC) values of NLR, FIB and their combination in the diagnosis of gastric cancer were 0.692, 0.650 and 0.738, respectively. The sensitivity and specificity of the combined diagnosis of the two indicators for gastric cancer were 69.80% and 70.70%, respectively, and their diagnostic efficiency was better than that of each indicator alone. **Conclusion** The combined detection of NLR and FIB has certain value in the diagnosis of gastric cancer, which can improve the diagnostic efficiency of gastric cancer and is helpful for the early screening of gastric cancer.

[Key words] Gastric cancer; Neutrophil to lymphocyte ratio(NLR); Fibrinogen(FIB); Diagnostic value

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,其病死率位居所有恶性肿瘤的第2位^[1]。多数胃癌患者早期症状不明显,确诊时已至中晚期。尽管手术技术的发

展以及新型靶向药物的应用使胃癌患者的生存率有所提高,但进展期胃癌患者的总体预后仍较差^[2]。目前,胃癌的诊断主要依靠胃镜检查,但因其具有有创

性,患者依从性较差。因此,发展诊断效能高且无创的检查方式对于提高胃癌的早期诊断率具有重要的临床意义。近年的研究表明,炎症指标中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)与肿瘤的发生、发展密切相关^[3-4]。血浆纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)由肝脏合成,近年来被证明与肿瘤的发生、肿瘤血管的生成以及肿瘤的转移有着密切联系^[5-6]。鉴此,本研究旨在通过比较健康体检人群与胃癌患者的 NLR、FIB 水平,探讨两者联合检测对胃癌的诊断价值。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 6 月至 2022 年 3 月我院收治的胃癌患者 116 例(胃癌组),其中男 67 例,女 49 例,年龄 31 ~ 88(68.71 ± 9.69)岁;根据国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control,UICC)及美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer,AJCC)的 TNM 分期标准^[7],I 期 31 例,II 期 20 例,III 期 58 例,IV 期 7 例。淋巴结转移 78 例,无淋巴结转移 38 例;病理类型:腺癌 105 例,印戒细胞癌 11 例。另选取同期在我院进行体检的健康者 82 名作为对照组。其中男 46 名,女 36 名,年龄 17 ~ 82(65.15 ± 12.87)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准(批号:KL901249),所有研究对象知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)胃癌组患者均经胃镜活检或术后病理检查明确诊断;(2)未进行化疗、抗凝、输血等影响血液检查的治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并严重肝、肾疾病;(3)合并感染、血栓性疾病、血液系统疾病;(4)服用免疫抑制剂;(5)免疫功能异常。

1.3 方法 采集两组空腹静脉血,胃癌组在治疗前采集。应用美国 BeckmanCoulter 公司 ACL-9000 全自动凝血/纤溶分析仪及其原装试剂以凝固法检测血浆 FIB 浓度。应用迈瑞全自动血细胞分析流水线 CAL8000 及其原装试剂以核酸荧光法检测外周血中性粒细胞与淋巴细胞计数,计算 NLR。

1.4 统计学方法 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线法分析 NLR、FIB 及两者联合检测诊断胃癌的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NLR、FIB 水平比较 胃癌组 NLR、FIB 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 NLR、FIB 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25},P_{75})$]

组 别	例数	NLR	FIB(g/L)
胃癌组	116	2.40(1.83,3.16)	3.84 ± 0.77
对照组	82	1.76(1.36,2.33)	3.49 ± 0.55
t/Z	—	4.598	3.775
P	—	0.000	0.000

2.2 不同 TNM 分期胃癌患者 NLR、FIB 水平比较 TNM 分期为 I ~ II 期的胃癌患者,其 NLR、FIB 水平与 III ~ IV 期胃癌患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 TNM 分期胃癌患者 NLR、FIB 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25},P_{75})$]

TNM 分期	例数	NLR	FIB(g/L)
I ~ II 期	51	2.36(1.81,2.95)	3.84 ± 0.82
III ~ IV 期	65	2.40(1.84,3.30)	3.84 ± 0.73
t/Z	—	0.239	0.057
P	—	0.811	0.955

2.3 有无淋巴结转移胃癌患者 NLR、FIB 水平比较有淋巴结转移胃癌患者与无淋巴结转移胃癌患者的 NLR、FIB 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 有无淋巴结转移胃癌患者 NLR、FIB 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25},P_{75})$]

淋巴结转移情况	例数	NLR	FIB(g/L)
无	38	2.39(1.81,3.07)	3.94 ± 0.85
有	78	2.40(1.84,3.27)	3.79 ± 0.73
t/Z	—	0.009	1.007
P	—	0.993	0.316

2.4 NLR、FIB 及两者联合诊断胃癌的效能分析结果 ROC 曲线分析结果显示,NLR、FIB 指标均具有诊断胃癌的效能[曲线下面积(area under the curve,AUC) = 0.692、0.650; $P < 0.05$]。两指标联合诊断胃癌的效能提高($AUC = 0.738$, $P = 0.000$),灵敏度和特异度分别为 69.80%、70.70%。见表 4,图 1。

表 4 NLR、FIB 及两者联合诊断胃癌的 ROC 曲线分析结果

检测指标	AUC(95% CI)	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
NLR	0.692(0.619 ~ 0.765)	0.000	2.067	66.40	67.10
FIB	0.650(0.574 ~ 0.725)	0.000	4.015	43.10	86.60
NLR + FIB	0.738(0.669 ~ 0.807)	0.000	—	69.80	70.70

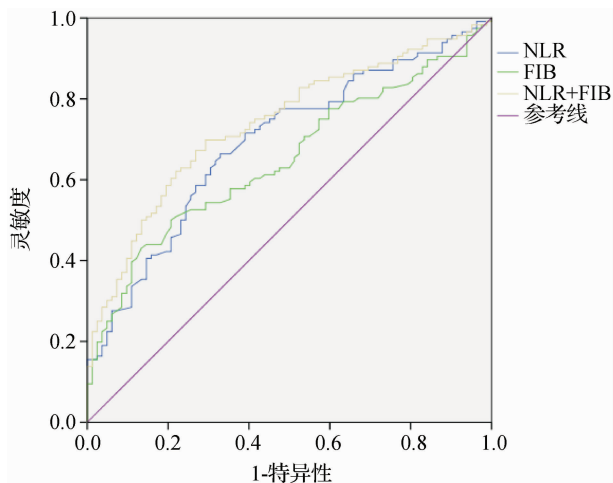


图1 NLR、FIB及两者联合诊断胃癌的ROC曲线图

3 讨论

3.1 肿瘤的发生、发展与慢性炎症有着密切联系。免疫细胞以及炎症因子是肿瘤微环境的重要组成部分,炎症给予肿瘤适宜的生存微环境,而肿瘤的破坏又加重了炎症反应^[8-9]。肿瘤组织产生白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等炎症趋化因子,吸引循环中的中性粒细胞聚集到肿瘤组织中,而中性粒细胞本身又可以通过分泌这类炎症趋化因子,加剧肿瘤微环境的炎症反应,促进肿瘤细胞增殖^[10-11]。此外,相关研究表明,中性粒细胞可以分泌血管内皮生长因子,促进肿瘤血管生成,还可通过分泌蛋白酶降解细胞外基质,从而促进肿瘤细胞侵袭、转移^[12]。淋巴细胞对肿瘤细胞具有免疫监视作用,能够抑制肿瘤的发生、发展。当淋巴细胞数减少或淋巴细胞功能受抑制时,引起肿瘤细胞免疫逃逸,进而导致肿瘤发生。此外,在肿瘤微环境中,中性粒细胞的聚集及其分泌的各种炎症因子,可能抑制淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应。因此,NLR的升高可能对肿瘤有一定的预测价值。本研究结果显示,胃癌组NLR水平显著高于对照组,且ROC曲线分析结果提示NLR具有诊断胃癌的价值。陈学敏^[13]的研究显示,NLR诊断结直肠癌的灵敏度为83.13%,特异度为62.00%。陈羽等^[14]的研究结果显示,NLR诊断结直肠癌的灵敏度和特异度分别为77.59%和63.41%。本研究结果显示,NLR诊断胃癌的灵敏度为66.40%,特异度为67.10%,与上述文献结果相比,灵敏度稍低,但特异度更高。有研究结果显示,NLR与肿瘤淋巴结转移情况、TNM分期等临床病理特征具有关联性^[15-16]。但本研究结果显示,胃癌患者NLR水平与其TNM分期及淋巴结转移情况的关联性不显著。这可能与本研究样

本量较小,外周血中性粒细胞半衰期较短,易受某些潜在混杂因素的影响有关。

3.2 正常情况下,FIB由肝脏合成分泌,主要参与机体的凝血过程。相关研究显示,大多数恶性肿瘤患者的血液处于高凝状态,凝血与纤溶系统失衡^[17]。肿瘤细胞可诱导血管内皮细胞分泌纤溶酶原激活物,激活纤维蛋白溶解形成FIB。升高的FIB与血管内皮生长因子及成纤维细胞生长因子结合,促进肿瘤血管生成,有利于肿瘤细胞生长,诱导肿瘤侵袭、转移^[18-19]。本研究结果显示,胃癌组FIB水平显著高于对照组,与李敏等^[20]的研究结果相似,且ROC曲线分析结果提示FIB也具有作为胃癌诊断指标的应用价值。国内外相关研究显示,TNM分期晚、有淋巴结转移的肿瘤患者,其FIB水平更高^[21-23]。但本研究结果并未发现FIB水平与TNM分期和淋巴结转移情况具有关联性。这可能与本研究样本量相对较小有关。ROC曲线分析结果显示,FIB诊断胃癌的灵敏度为43.10%,特异度为86.60%,灵敏度虽较低,但保持了较高的特异度。

3.3 在诊断某种疾病时,单项指标检测可能会出现灵敏度或特异度较低的情况,故常需联合多项指标进行检测,彼此相互补充,以提高疾病诊断效能。本研究显示,NLR、FIB两者联合诊断胃癌的灵敏度可提升至69.80%,特异度仍保持在70%以上,诊断效能高于单项指标。此外,NLR、FIB具有检测快捷、费用经济、无创等优点,联合检测对于提高胃癌的早期诊断率具有重要的临床意义。

综上所述,NLR、FIB对胃癌的诊断具有一定价值,两者联合检测可提高胃癌的诊断效能,有助于胃癌的早期筛查。但本研究也存在样本量相对较少、病例来源单位单一等缺陷,且NLR、FIB易受到其他因素的影响,故研究结论仍需进一步验证。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015,65(1):5-29.
- [2] 张艳,沈建军,沈琦,等.胃癌术后同步放化疗与单纯化疗疗效及毒副反应的Meta分析[J].中国临床新医学,2019,12(4):396-401.
- [3] Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? [J]. Carcinogenesis, 2012,33(5):949-955.
- [4] Dumitru CA, Lang S, Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression[J]. Semin Cancer Biol, 2013,23(3):141-148.
- [5] 李颖,李大伟,于洋力,等.纤维蛋白原与肿瘤相关性及其机制[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(4):282-284.

- [6] 张 扬,于静波. 血浆纤维蛋白原含量对胃癌患者的诊断价值[J]. 中国现代药物应用,2021,15(11):88-90.
- [7] Sun Z, Wang ZN, Zhu Z, et al. Evaluation of the seventh edition of American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer: results from a Chinese monoinstitutional study[J]. Ann Surg Oncol, 2012,19(6):1918-1927.
- [8] Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. Carcinogenesis, 2009,30(7):1073-1081.
- [9] Laconi E. The evolving concept of tumor microenvironments[J]. Bioessays, 2007,29(8):738-744.
- [10] Spicer JD, McDonald B, Cools-Lartigue JJ, et al. Neutrophils promote liver metastasis via Mac-1-mediated interactions with circulating tumor cells[J]. Cancer Res, 2012,72(16):3919-3927.
- [11] Dymicka-Piekarska V, Koper-Lenkiewicz OM, Zińczuk J, et al. Inflammatory cell-associated tumors. Not only macrophages (TAMs), fibroblasts (TAFs) and neutrophils (TANs) can infiltrate the tumor microenvironment. The unique role of tumor associated platelets (TAPs) [J]. Cancer Immunol Immunother, 2021,70(6):1497-1510.
- [12] De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8 [J]. Clin Cancer Res, 2004,10(15):4895-4900.
- [13] 陈学敏. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合癌胚抗原对结直肠癌诊断的研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2019.
- [14] 陈 羽,张毅敏,叶柳青. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、纤维蛋白原、CA199 和 CEA 的联合检测对结肠癌的诊断价值[J]. 中国当代医药,2021,28(2):146-148,封4.
- [15] 张海鑫,苏 琪. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在Ⅱ、Ⅲ期中低位直肠癌评估中的临床价值[J]. 中国医科大学学报,2019,48(1):75-77,84.
- [16] 李 石,周 杰,赵 平,等. cNO 期胃癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比血小板淋巴细胞比和 C 反应蛋白白蛋白比与术后淋巴结转移的关系[J]. 中国肿瘤临床,2021,48(5):230-234.
- [17] 李春海,李克勤. 肿瘤微血管生成的机制与肿瘤侵袭和转移[J]. 中华肿瘤杂志,2000,22(3):181.
- [18] Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin (ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells[J]. Blood,2005,105(1):178-185.
- [19] Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression[J]. Physiology (Bethesda), 2010,25(2):85-101.
- [20] 李 敏,綦晓龙,唐国富,等. D-二聚体、纤维蛋白原及其降解产物对胃癌诊断价值分析[J]. 实用医院临床杂志,2019,16(2):101-103.
- [21] 王玉颖,朱晓峰,薛玉玲,等. 联合检测凝血4项和肿瘤标志物在结直肠癌中的临床意义和诊断价值[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(4):615-618.
- [22] 覃 罗,姚 晖,徐 亮,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合检测纤维蛋白原对结直肠癌预后的判断价值[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(4):527-532.
- [23] Son HJ, Park JW, Chang HJ, et al. Preoperative plasma hyperfibrinogenemia is predictive of poor prognosis in patients with nonmetastatic colon cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2013,20(9):2908-2913.
- [收稿日期 2022-04-09][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

曹晨亮,王 馨. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血浆纤维蛋白原联合检测诊断胃癌的价值[J]. 中国临床新医学,2022,15(5):432-435.