

- [8] 丛晨阳,毕宏生,温莹. 干眼症发病机制和治疗方法的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2012,12(3):464-467.
- [9] 张岳剑. 更昔洛韦凝胶联合碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗单纯疱疹性角膜炎 17 例[J]. 解放军药科学学报,2011,27(3):280-281.
- [10] 罗莉蓉. 新泪然滴眼液联合贝复舒滴眼液治疗干眼症 132 例临床分析[J]. 中国疗养医学,2010,19(12):1120-1121.
- [11] Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Effect of drug treatment combined with eye health education on senile pafien with xerophthalmia[J]. Chin J Mod Nurs,2012,18(31):3785-3787.
- [12] 宋绪华,邢健强,陈梨萍,等. 2 型糖尿病患者干眼症相关

- 指标的分析[J]. 海南医学院学报,2010,16(4):501-502.
- [13] 徐君. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼凝胶辅助治疗外伤性角膜上皮缺损 63 例效果观察[J]. 山东医药,2012,52(27):80-81.
- [14] 潘岳松,彭晓霞. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗眼角膜上皮缺损的药物经济学评价[J]. 中国药师,2010,13(7):1002-1005.
- [15] 张若英,张俊杰. 纤维细胞生长因子滴眼液治疗外伤性角膜上皮缺损的临床观察[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(4):323-324.

(收稿日期:2015-05-12 修回日期:2015-06-29)

• 临床探讨 •

炎症指标在乳腺癌术前诊断和预后评估中的价值

钱 鹏,恽华忠,朱 玲,张越越(南京市红十字医院外科 210001)

【摘要】 目的 评价乳腺癌患者术前 C 反应蛋白(CRP)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对患者诊断和预后的影响。**方法** 将 82 例南京市红十字医院收治的乳腺癌患者作为观察组,另选取 41 例女性志愿者作为对照组,对两组 CRP 和 NLR 结果进行比较。**结果** 乳腺癌患者术前 CRP 和 NLR 明显高于对照组。CRP 与患者淋巴结转移数、瘤体大小相关;NLR 与患者淋巴结转移数、瘤体大小、临床分期和 Her-2 表达相关。CRP 和 NLR 的受试者工作特征曲线下面积为 0.704、0.802,对乳腺癌诊断均有较好的准确率。单因素分析结果显示,NLR 升高是影响乳腺癌无病生存期的危险因素。**结论** 术前 CRP 和 NLR 检测有助于乳腺癌的早期诊断,高 NLR 可能是影响乳腺癌预后的危险因素。

【关键词】 乳腺癌; C 反应蛋白; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.24.065 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)24-3765-03

乳腺癌是危害妇女健康极为凶险的恶性肿瘤,发病率居女性各种恶性肿瘤首位。目前认为,早诊断和早治疗是提高乳腺癌患者生存的关键^[1]。慢性炎性反应对肿瘤的发生和发展有促进作用,如血清 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白酶 A、血清清蛋白等炎性介质是影响肿瘤患者预后的独立因素^[2]。本研究通过测定乳腺癌患者术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和 CRP 水平,分析炎症指标对乳腺癌诊断和预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 1 月至 2013 年 1 月本院行手术治疗的乳腺癌患者 82 例作为观察组,均为女性,年龄 32.0~74.0 岁,中位年龄 53.5 岁。术后组织经病理检查确诊为乳腺癌,肿瘤小于或等于 2 cm 者 38 例,>2 cm 者 44 例;无淋巴结转移者 30 例,1~3 个淋巴结转移者 22 例;>3 个淋巴结转移者 30 例。根据 AJCC 乳腺癌分期标准^[3]:临床 I 期 30 例,临床 II 期 25 例,临床 III 期 27 例。入组标准:(1)已行乳腺癌根治术、乳腺癌改良根治术或保乳根治术;(2)术前 KPS 评分大于 85 分;(3)术前无感冒或其他可影响血常规计数结果的疾病;(4)排除伴有其他严重疾病的患者。另选取同期在本院体检的女性志愿者 41 例作为对照组,两组在年龄、月经状态等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法 (1)所有患者均于术前抽取静脉血,CRP 采

用特定蛋白分析仪根据速率散射比浊法进行检测;血常规采用希森美康 XT-1800i 全自动血细胞分析仪检测,NLR 通过中性粒细胞计数与淋巴细胞计数获得。(2)生存期随访以无病生存期为预后指标,无病生存时间的计算从患者手术至病情进展或复发的时间。随访采用回院治疗、复查、走访、邮件或电话询问等方式,随访截止时间为 2013 年 5 月。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 进行数据分析。组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 NLR 和 CRP 结果 乳腺癌组 NLR 为 1.20~9.50,中位数为 4.85,对照组 NLR 为 1.10~3.90,中位数为 3.10,两组比较差异有统计学意义($F=5.5, P<0.05$)。乳腺癌组 CRP 值为 5.0~31.0 mg/L,中位数为 15.0 mg/L,对照组 CRP 为 4.0~26.0 mg/L,中位数为 11.0 mg/L,两组比较差异有统计学意义($F=1.9, P<0.05$)。

2.2 ROC 曲线及截断点选择理论分析 见图 1。将乳腺癌组和对照组 NLR 和 CRP 结果绘制 ROC 曲线。NLR 的 ROC 曲线下面积为 0.802,95%可信区间为 0.724~0.879($P<0.05$)。灵敏度、特异度之和为最大时,测得值为最佳临床诊断临界点。NLR 最佳临界值为 4.50,这时灵敏度为 70.7%,特异度为 81.0%。CRP 的 ROC 曲线下面积为 0.714,95%可信区间为

0.620~0.808($P<0.05$)。CRP 最佳临界值为 12.5 mg/L, 这时灵敏度为 75.6%, 特异度为 71.9%。

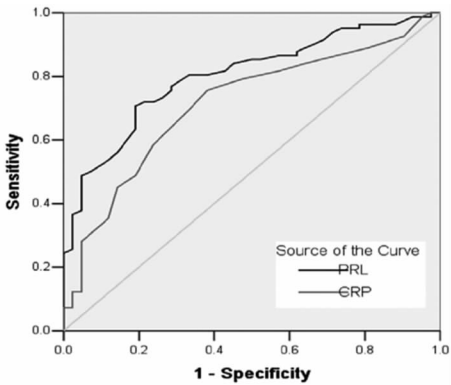


图 1 乳腺癌术前 NLR、CRP 的 ROC 曲线

2.3 术前 NLR、CRP 与乳腺癌临床病理特征参数的关系 见表 1。根据 ROC 曲线获得的截断点, 以 NLR 为 4.50 时, 将患者分为低 NLR 组和高 NLR 组; 以 CRP 为 12.5 mg/L 时, 将患者分为低 CRP 组和高 CRP 组。乳腺癌患者术前 NLR 与淋巴结转移数、瘤体大小、临床分期和 Her-2 表达相关($P<0.05$), 与年龄、ER、PR 等参数无关($P>0.05$)。CRP 与淋巴结转移数、瘤体大小相关($P<0.05$), 与年龄、ER、PR、临床分期和 Her-2 等参数无关($P>0.05$)。

表 1 乳腺癌术前 NLR、CRP 与患者临床病理参数的关系

病理参数	NLR		χ^2	P	CRP		χ^2	P
	高	低			高	低		
年龄(岁)								
<50	25	13	0.17	0.678	30	8	0.42	0.513
>50	27	17			32	12		
ER								
阳性	23	10	0.93	0.332	26	7	0.30	0.582
阴性	29	20			36	13		
PR								
阳性	30	14	0.89	0.352	34	10	0.14	0.706
阴性	22	16			28	10		
淋巴结(个)								
0	14	16	11.3	0.003	23	7	7.2	0.027
1~3	12	10			20	1		
>4	26	4			29	1		
瘤体大小(cm)								
≤2	19	19	5.40	0.02	24	14	5.95	0.015
>2	33	11			38	6		
临床分期								
I	13	17	8.40	0.015	25	5	1.10	0.606
II	18	7			23	2		
III	21	6			24	3		
Her-2								
阳性	20	5	4.20	0.030	16	9	2.62	0.105
阴性	32	25			46	11		

2.4 术前 NLR、CRP 与乳腺癌患者预后的关系 乳腺癌患者术前 NLR 和 CRP 的 Kaplan-Meier 生存曲线见图 2、3。82 例患者均随访至患者病情复发、进展或患者失访。所有患者中位无病生存(DFS)为 42.3 个月, 95% 可信区间为 39.3~45.3 个月。术前低 NLR 患者 DFS 中位数为 49.2 个月, 高 NLR 患者 DFS 中位数为 38.3 个月, 用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-Rank 检验比较差异有统计学意义($\chi^2=9.2, P=0.002$)。术前低 CRP 患者低 DFS 中位数为 46.0 个月, 高 NLR 患者 DFS 中位数为 41.2 个月, 用 Kaplan-Meier 生存分析和 Log-Rank 检验比较差异无统计学意义($\chi^2=2.0, P=0.155$)。

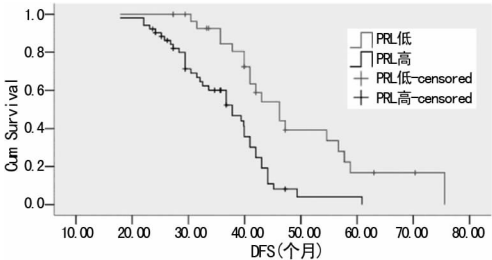


图 2 乳腺癌患者术前 NLR 的 Kaplan-Meier 生存曲线

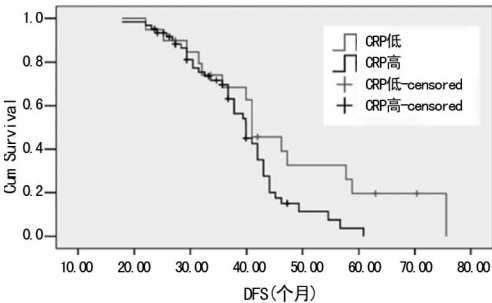


图 3 乳腺癌患者术前 CRP 的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

CRP 是一种急性期蛋白, 常用于感染性疾病和自身免疫性疾病的诊断和监测, CRP 并非肿瘤标记物, 但是在肿瘤发生时往往显著升高, 在肿瘤微环境中能抑制肿瘤细胞凋亡, 促进其增殖, 且水平高低直接影响到疾病的预后, 与生存期呈负相关^[4]。中性粒细胞和淋巴细胞也是反映机体炎症反应和免疫状态的指标, 单纯中性粒细胞和淋巴细胞计数受多种因素影响, 极不稳定。而 NLR 相对稳定, 反映的是中性粒细胞和淋巴细胞在机体中此消彼长的变化, 已经证实这种变化对于肿瘤的生物行为有明显影响^[5]。本研究结果显示, 82 例乳腺癌患者术前中位 NLR 和 CRP 明显高于对照组, 差异有统计学意义。ROC 曲线分析法通常用来评估实验室检测方法的诊断效果, ROC 曲线下面积在 0.700~0.900 时, 有一定的准确性。本研究采用 ROC 曲线评价术前 NLR 和 CRP 对乳腺癌的诊断价值, 结果显示, NRL 的 ROC 曲线下面积为 0.802, 最佳临界值为 4.5 时, 灵敏度和特异度分别为 70.7%、81.0%。CRP 的 ROC 曲线下面积为 0.714, 最佳临界值为 12.5 mg/L 时, 灵敏度和特异度分别为 75.6%、71.9%。术前 NRL 对乳腺癌的诊断价值可能优于 CRP。本研究 Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 术前低 NLR 患者 DFS 中位数为 49.2 个月, 明显高于高 NLR 患者的 38.3 个月, 差异有统计学意义。术前 CRP 与淋巴结转移数、瘤体大小相关, 但 Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 虽然低 CRP 患者较高 CRP 患者有生存获益的趋势, 但差

异无统计学意义。可能由于 CRP 受其他因素影响较多,干扰了由于肿瘤原因引起的 CRP 升高。另外本研究中低 CRP 组患者仅有 20 例,病例数较少可能影响了统计学结果。

综上所述,乳腺癌患者 NLR 与术后 DFS 有一定的相关性,有可能作为预后的监测指标。另外,NLR 和 CRP 临床检测方便、费用低,具有一定的推广优势。但本研究是回顾性分析,标本量也较小,仍需大量标本随机对照研究来验证。

参考文献

[1] DeSantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 52-62.
[2] Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, et al. Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer [J]. Eur Cytokine Netw, 2013, 24(3): 106-113.

[3] 张毅,张颖,修海清,等.三阴性乳腺癌 TNM 分期的临床特点及影响预后的危险因素[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2012,6(2):168-177.
[4] Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kozłowski M, et al. Comparative evaluation of serum C-reactive protein (CRP) levels in the different histological subtypes of esophageal cancer (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus)[J]. J Clin Lab Anal, 2012, 26(2): 73-81.
[5] Cedres S, Torrejon D, Martinez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(11): 864-869.

(收稿日期:2015-06-12 修回日期:2015-08-26)

• 临床研究 •

18 602 例高同型半胱氨酸血症患者分布分析

才淑芳¹, 笪思颖¹, 卢玉娟¹, 王金权¹, 戎 瑶², 赵立冬³, 刘 晶¹, 戎秀格^{1△} (1. 河北省唐山市工人医院检验科 063000; 2. 开滦总医院肿瘤科, 河北唐山 063000; 3. 大连医科大学 116044)

【摘要】 目的 通过对唐山地区 18 602 例高同型半胱氨酸(Hcy)血症患者的数据分布进行分析,探讨高同型半胱氨酸血症患者在不同年龄、不同性别的分布差异,以及高同型半胱氨酸血症在各类相关疾病中的分布情况。**方法** 收集 2014 年 1 月至 2015 年 4 月男性 Hcy>9.5 μmol/L、女性 Hcy≥8.5 μmol/L 的 18 602 例高同型半胱氨酸血症患者的血清标本。**结果** 男性患者高同型半胱氨酸水平段高峰在大于 15.0~30.0 μmol/L,女性患者高同型半胱氨酸水平段高峰在小于 14.0 μmol/L;男女患者高同型半胱氨酸水平年龄高峰集中分布在大于 60~70 岁。高同型半胱氨酸血症主要疾病分布依次为不稳定型心绞痛、脑梗死、冠心病、椎基底动脉供血不足、糖尿病、心肌梗死、肺炎、心律失常、乳腺癌、高血压、脑出血、肾衰竭、胃炎、冠状动脉粥样硬化等。**结论** 多种疾病可以出现同型半胱氨酸水平升高,而心脑血管病、糖尿病、高血压患者是高同型半胱氨酸血症的高发人群;应特别关注大于 60~70 岁的高同型半胱氨酸血症人群,及早干预治疗,预防疾病发生。

【关键词】 高同型半胱氨酸血症; 分布分析; 血管损伤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.24.066 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)24-3767-02

各种原因导致的空腹血清总同型半胱氨酸(Hcy)水平升高称为高同型半胱氨酸血症(HHcy)^[1]。2004 年,在 Toole 等^[2]进行的著名“预防脑卒中的维生素干预 RCT 试验”(VISP 试验)中明确定义男性 Hcy>9.5 μmol/L、女性 Hcy≥8.5 μmol/L 即可确诊为轻到中度 HHcy,并纳入受试人群。HHcy 能够导致血管内皮损伤,引起炎症反应,还可使血管平滑肌细胞受到损伤,从而引起脑梗死、心肌梗死、糖尿病、肿瘤等 HHcy 相关疾病,Hcy 也是一种反应性血管损伤氨基酸,糖尿病肾病患者血清中 Hcy 水平升高与糖尿病大血管和微血管病变的发病有关^[3]。本文通过回顾分析河北省唐山市工人医院 2014 年 1 月至 2015 年 4 月 18 602 例 HHcy 患者的数据,分析 HHcy 患者男女、年龄及疾病分布情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河北省唐山市工人医院 2014 年 1 月至 2015 年 4 月住院男性 Hcy>9.5 μmol/L、女性 Hcy≥8.5

μmol/L 的 HHcy 患者 18 602 例,其中男 9 724 例,女 8 878 例;年龄 30~79 岁,平均(60.64±14.60)岁。

1.2 仪器与试剂 采用循环酶法进行检测,使用 Olympus AU5400 全自动生化分析仪,试剂由四川迈克生物科技股份有限公司提供,所用试剂、标准品均为相应公司配套产品,检测全程均严格按照试剂说明书进行,每天在测定标本前,先测定质控结果,质控结果在控才开始测定标本。

1.3 方法 清晨抽取患者空腹静脉血 3 mL 置于普通真空管中,待凝固后离心机 4 200 r/min 离心 5 min,分离血清。

1.4 主要疾病诊断标准 (1)不稳定型心绞痛:根据中华医学会心血管分会 2000 年制定的“不稳定型心绞痛诊断和治疗建议”;(2)脑梗死:符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议修订的急性脑梗死诊断标准,并经头颅 CT 和/或 MRI 检查确诊;(3)椎基底动脉供血不足:参照 1996 年全国脑血管会议分类及诊断标准;(4)2 型糖尿病:诊断依据 1999 年 WHO 制定

△ 通讯作者, E-mail:gyrongxiuge@163.com。