

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.010

血常规炎症指标联合血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值分析*

谢惠杰¹, 邹红¹, 吴康², 杨蓉³, 黄慧芳^{4△}

1. 福建医科大学附属协和医院检验科, 福建福州 350001; 2. 福建医科大学医学技术与工程学院, 福建福州 350001; 3. 福建医科大学附属协和医院医务部信息随访中心, 福建福州 350001;
4. 福建医科大学附属协和医院中心实验室, 福建福州 350001

摘要:目的 从血常规炎症指标和血清肿瘤标志物中寻找能诊断肺癌的血液学指标组合。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2021 年 4 月在福建医科大学附属协和医院就诊的 289 例肺癌患者(肺癌组)、93 例肺良性病变患者(肺良性病变组)和 89 例健康体检人员(体检组)的血液检验数据,包括血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、血小板压积(PCT)、粒细胞绝对值(Neu#)、粒细胞百分比(Neu%)、淋巴细胞绝对值(Lym#)、淋巴细胞百分比(Lym%)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、红细胞体积分布宽度变异系数(RDW-CV)和红细胞体积分布宽度标准差(RDW-SD)等血常规炎症指标,癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、甲胎蛋白(AFP)、细胞角蛋白 19 的可溶性片段(CYFRA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)、总前列腺特异性抗原(tPSA)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)和 CA125 等血清肿瘤标志物,以及乳酸脱氢酶(LDH)。采用秩和检验比较这些指标在 3 组间的差异,选取组间差异有统计学意义的指标用于下一步的 ROC 曲线诊断分析,再选择曲线下面积(AUC)较大的指标用于进一步的联合诊断分析,最后应用二分类 Logistic 回归联合 ROC 曲线综合分析不同指标联合模式对肺癌的诊断能力。**结果** (1)PLT、MPV、PCT、Lym#、RDW-CV、RDW-SD、LDH、Neu%、CEA、CYFRA 在 3 组间的水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(2)ROC 曲线分析 PLT、MPV、PCT、Lym#、RDW-CV、RDW-SD、LDH、Neu%、CEA、CYFRA 对肺癌的诊断效能,结果显示仅 PCT、RDW-CV、CYFRA、LDH 诊断肺癌的 $AUC > 0.6$,分别为 0.626、0.603、0.707、0.630。(3)将 PCT、RDW-CV、CYFRA、LDH 相互联合,进行二分类 Logistic 回归和 ROC 曲线综合分析,结果显示,各种联合模式中,RDW-CV+LDH+CYFRA 诊断肺癌的 AUC 最大,为 0.823,而 PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA 诊断肺癌的 AUC 为 0.821,PCT+RDW-CV 诊断肺癌的特异度最高(92.0%);PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA 诊断肺癌的灵敏度最高(76.5%)。**结论** 在所检测的血液指标中,诊断肺癌效能最高的单项指标为 CYFRA,CYFRA 与 RDW-CV、PCT、LDH 中的一项或多项联合诊断肺癌的效能优于单项指标,其中 RDW-CV+LDH+CYFRA 及 PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA 模式的诊断效能较大。

关键词: 肺癌; 血常规炎症指标; 肿瘤标志物

中图法分类号:R734.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)06-0758-06

Analysis on value of blood routine inflammatory indexes combined with serum tumor markers in diagnosis of lung cancer*

XIE Huijie¹, ZOU Hong¹, WU Geng², YANG Rong³, HUANG Hui Fang^{4△}

1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China; 2. School of Medical Technology and Engineering, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China; 3. Information Follow-up Center, Department of Medical Affairs, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001; 4. Central Laboratory, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

Abstract: Objective To seek the hematological indexes combination from the blood routine inflammatory indexes and serum tumor markers for diagnosing lung cancer. **Methods** The blood test data of 289 patients with lung cancer (lung cancer group), 93 patients with lung benign disease (lung benign disease group) and 89 healthy subjects undergoing the physical examination (physical examination group) in the Affiliated Union

* 基金项目:福建省高水平实验研究平台建设项目[闽 201704]。

作者简介:谢惠杰,男,技师,主要从事血液分子检验相关研究。△ 通信作者,E-mail:huanghui@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230203.1135.002.html\(2023-02-03\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230203.1135.002.html(2023-02-03))

Hospital of Fujian Medical University from January 2018 to April 2021 were collected, including the blood routine inflammatory indicators such as platelet count (PLT), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), platelet hematocrit (PCT), absolute value of granulocyte (Neu #), percentage of granulocytes (Neu %), absolute value of lymphocytes (Lym #), percentage of lymphocytes (Lym %), neutrophils to lymphocytes ratio (NLR), coefficient of variation of red blood cell volume distribution width (RDW-CV), standard deviation of red blood cell volume distribution width (RDW-SD), serum tumor markers such as carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), alpha-fetoprotein (AFP), soluble fragment of cytokeratin 19 (CYFRA), neuron-specific enolase (NSE), gastrin-releasing peptide precursor (pro-GRP), total prostate specific antigen (tPSA), free prostate specific antigen (fPSA), CA125 as well as lactate dehydrogenase (LDH). The rank sum test was used to compare the differences of these indicators among the three groups. The indicators with statistically significance between the groups were selected for the diagnosis and analysis of ROC curve of the next step, and the indicators with larger area under the curve (AUC) were selected for conducting the further joint diagnostic analysis. Finally, the binary classification Logistic regression combined with ROC curve were used to comprehensively analyze the diagnostic ability of different indicators combined mode for lung cancer. **Results** (1) PLT, MPV, PCT, Lym #, RDW-CV, RDW-SD, LDH, Neu %, CEA and CYFRA had statistically significant differences among the three groups ($P < 0.05$). (2) The ROC curve was used to analyze the diagnostic efficiency of PLT, MPV, PCT, Lym #, RDW-CV, RDW-SD, LDH, Neu %, CEA, and CYFRA for lung cancer. The results showed that only PCT, RDW-CV, CYFRA, and LDH for diagnosing lung cancer had $AUC > 0.6$, which were 0.626, 0.603, 0.707 and 0.630, respectively. (3) The mutual combination of PCT, RDW-CV, CYFRA and LDH was carried out for conducting the comprehensive analysis of binary logistic regression and ROC curve. The results showed that among the various combination modes, AUC of RDW-CV+LDH+CYFRA in diagnosing lung cancer was the largest, which was 0.823, while AUC of PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA in diagnosing lung cancer was 0.821, and the specificity of PCT+RDW-CV in diagnosing lung cancer was the highest (92.0%); the sensitivity of PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA in diagnosing lung cancer was the highest (76.5%). **Conclusion** Among the detected blood indicators, the single indicator with the highest diagnostic efficacy for lung cancer is CYFRA. The combined diagnostic efficacy of CYFRA and one or more of RDW-CV, PCT, and LDH in lung cancer is superior to the single indicator, with RDW-CV+LDH+CYFRA and PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA modes having greater diagnostic efficacy.

Key words: lung cancer; blood routine inflammatory markers; tumor markers

肺癌是癌症患者死亡的首要原因^[1]。现阶段肺癌的诊断多是在出现疑似症状后结合影像学手段,对病变部位进行活检。但病理活检对患者创伤大,且诊断周期长,因此,利用简单易行、可反复取样检测的血液检验指标建立肺癌的诊断模型具有较好的临床价值与应用前景。肿瘤标志物在部分早期肺癌患者血清中会升高,但并不特异,在部分肺部良性病变中也会异常升高,因此,在肺癌诊断中的特异度与灵敏度有限,需结合其他指标以提高诊断效能。癌症与炎症密切相关^[2]。血常规中的炎症指标有血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、粒细胞绝对值(Neu #)、粒细胞百分比(Neu %)、淋巴细胞绝对值(Lym #)、淋巴细胞百分比(Lym %)与红细胞分布宽度(RDW)等。乳酸脱氢酶(LDH)可反映肿瘤细胞代谢状态,有助于临床肿瘤的早期诊断^[3]。因此,本文拟结合血清肿瘤

标志物、血常规炎症指标和 LDH 等常规血液检测指标,初步探讨肺癌诊断的常规检验指标联合应用方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2021 年 4 月在福建医科大学附属协和医院初次就诊、经组织病理学确诊、未进行放化疗或肺部手术等治疗的肺癌患者 289 例作为肺癌组;同期被确诊为肺炎、肺部良性结节、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等肺部良性病变的患者 93 例作为肺良性病变组;来自体检中心的健康体检者 89 例作为体检组。排除标准:其他恶性肿瘤(除外肺癌);急慢性炎症(除外肺炎);对血常规、血清肿瘤标志物以及 LDH 指标有影响的疾病,如血液系统疾病、术前急性损伤及肝、肾等器官器质性病变等。本研究经福建医科大学附属协和医院伦理委员会批准(2020KY053)。肺癌组中男 123 例(42.6%)、女

166 例(57.4%),年龄 52(44,61)岁,小细胞型肺癌 16 例(5.5%)、肺腺癌 245 例(84.8%)、肺鳞状细胞癌 18 例(6.2%)、其他 10 例(3.5%)。肺良性病变组中男 57 例(61.3%)、女 36 例(38.7%),年龄 51(45,62)岁,肺部感染 41 例(44.1%)、COPD4 例(4.3%)、肺部良性结节 11 例(11.8%)、其他 37 例(39.8%)。体检组中男 46 例(51.7%)、女 43 例(48.3%),年龄 48(39,58)岁。性别构成在肺癌组与肺良性病变组间差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄构成在 3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法 收集所有研究对象的血液检验数据,包括 PLT、PDW、MPV、PCT、Neu #、Neu %、Lym #、Lym %、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、红细胞体积分布宽度变异系数(RDW-CV)和红细胞体积分布宽度标准差(RDW-SD)等血常规炎症指标,癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、甲胎蛋白(AFP)、细胞角蛋白 19 可溶性片段(CYFRA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)、总前列腺特异性抗原(tPSA)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)和 CA125 等血清肿瘤标志物,以及 LDH 的数据。比较这些血液指标在 3 组间的差异,选取组间差异有统计学意义的指标进行受试者工作特征(ROC)曲线诊断分析,再选择曲线下面积(AUC)较大的指标用于进一步的联合诊断分析,最后应用二分类 Logistic 回归联合 ROC 曲线综合分析不同指标联合模式对肺癌的诊断能力。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验分析,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验分析;采用 ROC 曲线分析单项检测指标对肺癌的诊断效能,多个指标联合的诊断则先用二分类 Logistic 回归得出预测概率,再利用预测概率做 ROC 曲线

分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间血液检验指标的差异分析 PLT、MPV、PCT、Lym #、RDW-CV、RDW-SD、LDH、Neu %、CEA、CYFRA 在体检组、肺良性病变组、肺癌组之间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血液学检验指标对肺癌的诊断效能 将肺良性病变组与体检组合并为对照组,应用 ROC 曲线分别评价在表 1 中组间差异有统计学意义的 10 项指标(PLT、MPV、PCT、Lym #、RDW-CV、RDW-SD、LDH、Neu %、CEA、CYFRA)对肺癌的诊断效能,见表 2。结果显示只有 CYFRA、LDH、PCT 与 RDW-CV 4 项指标的 AUC > 0.6 ,由于 AUC < 0.5 没有诊断价值,在 0.5~0.7 时有较低的准确性,因此选择这 4 项指标作进一步的联合分析。

2.3 PCT、RDW-CV、CYFRA、LDH 联合对肺癌的诊断效能 将 PCT、RDW-CV、CYFRA、LDH 进行相互联合,先对联合指标建立 Logistic 回归模型,再用形成的预测概率作为分析指标作 ROC 曲线,分析各种组合模式对肺癌的诊断效能。在 2 项指标联合模式中,LDH + CYFRA 诊断肺癌的 AUC 最大,为 0.803,回归方程为 $\text{Logit}(P) = 0.256 - 0.014 \times X_{\text{LDH}} + 0.704 \times X_{\text{CYFRA}}$ 。3 项指标联合模式中,RDW-CV + LDH + CYFRA 诊断肺癌的 AUC 最大,为 0.823,回归方程为 $\text{Logit}(P) = -5.417 + 0.431 \times X_{\text{RDW-CV}} - 0.013 \times X_{\text{LDH}} + 0.689 \times X_{\text{CYFRA}}$,灵敏度为 74.5%,特异度为 88.0%。PCT + RDW-CV + LDH + CYFRA 检测的回归方程为 $\text{Logit}(P) = -5.032 + 3.185 \times X_{\text{PCT}} + 0.350 \times X_{\text{RDW-CV}} + 0.706 \times X_{\text{CYFRA}} - 0.014 \times X_{\text{LDH}}$,AUC 为 0.821,灵敏度为 76.5%,特异度为 86.7%。PCT + RDW-CV 诊断肺癌的特异度最高,为 92.0%;PCT + RDW-CV + LDH + CYFRA 诊断肺癌的灵敏度最高。见表 3。

表 1 血液检验指标在各组间的差异分析 [$M(P_{25}, P_{75})$]

检测指标	体检组($n=289$)	肺良性病变组($n=93$)	肺癌组($n=89$)	H	P
PLT($\times 10^9/L$)	243(209,285)	229(181,256)	246(209,289)	11.699	0.003
PDW(fL)	11.50(10.75,12.65)	11.60(10.25,15.80)	11.75(10.7,13.50)	1.879	0.391
MPV(fL)	10.20(9.70,10.80)	9.60(9.00,10.20)	10.20(9.60,10.90)	28.865	< 0.001
PCT(%)	0.25(0.22,0.28)	0.22(0.18,0.24)	0.25(0.22,0.29)	31.521	< 0.001
Neu # ($\times 10^9/L$)	3.21(2.74,3.98)	3.32(2.63,4.20)	3.27(2.58,4.32)	0.194	0.908
Lym # ($\times 10^9/L$)	1.78(1.53,2.05)	1.94(1.59,2.53)	1.80(1.53,2.25)	8.135	0.017
NLR	1.77(1.46,2.23)	1.72(1.25,2.12)	1.76(1.33,2.50)	3.383	0.184
RDW-CV(%)	12.20(11.90,12.67)	12.50(12.15,13.00)	12.60(12.10,13.20)	14.331	0.001
RDW-SD(fL)	40.30(38.75,42.40)	41.20(39.80,43.35)	41.80(39.90,43.70)	11.866	0.003
LDH(U/L)	194(174,214)	212(195,253)	184(157,207)	10.981	0.004

续表 1 血液检验指标在各组间的差异分析 [$M(P_{25}, P_{75})$]

检测指标	体检组 ($n=289$)	肺良性病变组 ($n=93$)	肺癌组 ($n=89$)	H	P
Neu% (%)	59.10(54.40, 63.10)	55.10(49.00, 62.00)	57.40(51.40, 65.00)	6.460	0.040
Lym% (%)	33.20(27.90, 37.40)	32.50(29.10, 38.20)	33.00(25.9, 38.70)	1.163	0.559
CEA(ng/mL)	1.70(1.30, 2.38)	3.15(2.45, 5.50)	2.60(1.40, 4.45)	20.695	<0.001
CA199(U/mL)	10.17(6.92, 14.01)	10.58(8.14, 21.30)	9.80(7.15, 19.08)	1.025	0.599
AFP(ng/mL)	2.64(1.95, 3.62)	3.48(2.27, 5.03)	2.53(1.79, 3.43)	2.748	0.253
CYFRA(ng/mL)	1.93(1.51, 2.74)	1.87(1.53, 2.44)	2.75(1.91, 4.24)	25.858	<0.001
NSE(ng/mL)	10.57(10.57, 10.57)	10.00(9.25, 10.01)	13.92(11.02, 16.65)	4.570	0.102
pro-GRP(ng/L)	41.41(32.34, 49.34)	40.53(27.74, 62.10)	42.94(36.02, 53.64)	2.844	0.241
TPSA(ng/mL)	0.91(0.58, 1.11)	0.86(0.55, 0.96)	0.75(0.45, 1.30)	0.515	0.773
FPSA(ng/mL)	0.26(0.17, 0.39)	0.25(0.15, 0.33)	0.38(0.22, 0.45)	2.755	0.252
CA125(U/mL)	9.95(8.00, 13.80)	14.16(8.38, 19.71)	12.60(7.48, 25.97)	5.542	0.063

表 2 3 组间存在差异的血液学检验指标对肺癌的诊断效能

检测项目	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)	正确指数	cut-off 值
CYFRA	0.707	0.636~0.767	<0.001	58.6	73.1	0.317	2.52 ng/mL
LDH	0.630	0.548~0.692	0.001	81.1	37.5	0.186	153 U/L
PCT	0.626	0.567~0.672	<0.001	52.4	34.3	0.133	0.24%
RDW-CV	0.603	0.550~0.689	<0.001	43.2	72.5	0.157	12.70%
RDW-SD	0.597	0.558~0.695	0.001	45.5	69.1	0.146	42.10 fL
MPV	0.596	0.523~0.646	<0.001	43.1	70.8	0.139	10.30 fL
PLT	0.571	0.505~0.648	0.010	45.3	67.4	0.127	$253 \times 10^9/L$
Neu%	0.523	0.443~0.586	0.411	25.6	84.8	0.104	64.85%
Lym#	0.486	0.405~0.548	0.203	31.5	69.7	0.012	$2.14 \times 10^9/L$
CEA	0.445	0.389~0.503	0.139	35.2	87.7	0.229	3.40 ng/mL

表 3 实验室指标联合对肺癌的诊断效能

联合模式	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)	正确指数
PCT+CYFRA	0.708	0.640~0.769	<0.001	57.0	77.3	0.343
LDH+CYFRA	0.803	0.708~0.876	<0.001	75.9	81.0	0.569
PCT+LDH	0.630	0.576~0.673	0.001	38.9	80.9	0.198
PCT+RDW-CV	0.660	0.597~0.652	<0.001	33.0	92.0	0.250
RDW-CV+CYFRA	0.761	0.690~0.814	<0.001	71.0	76.2	0.472
RDW-CV+LDH	0.692	0.620~0.727	<0.001	67.5	65.5	0.330
PCT+CYFRA+LDH	0.802	0.721~0.886	<0.001	75.9	81.0	0.569
PCT+RDW-CV+CYFRA	0.761	0.695~0.819	<0.001	69.0	77.4	0.464
PCT+RDW-CV+LDH	0.693	0.640~0.747	<0.001	71.7	63.2	0.349
RDW-CV+LDH+CYFRA	0.823	0.748~0.903	<0.001	74.5	88.0	0.625
PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA	0.821	0.745~0.899	<0.001	76.5	86.7	0.632

3 讨 论

鉴于血液具有窗口及镜像效应和易于取材的特点,可以反映人类机体的生理与病理状况,中国科学院血液病医院的程涛所长提出了“血液生态”这一概念^[4]。从这一概念出发,本研究团队对肺癌的各

种常规血液指标进行研究,以期能找到辅助肺癌早期诊断的简单、便捷的指标组合。

肿瘤与炎症密切相关,慢性持续性炎症可导致通常静止的支气管肺泡干细胞增殖,并导致肺上皮细胞癌变^[5]。近年来,血常规炎症指标在肿瘤中的应用备

受关注。已有多项研究将血常规炎症指标如 PLT、PCT、MPV、PDW、Neu #、Neu%、Lym #、Lym% 与 RDW 等应用于肺癌的诊断、进展及预后判断^[6-13]。本研究结果显示, PLT、MPV、PCT、Lym #、RDW-CV、RDW-SD、LDH、Neu%、CEA 和 CYFRA 在 3 组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。ONCEL 等^[7]回顾性分析了 44 例肺癌患者的 PLT、PCT、MPV 和 PDW 值, 并与 47 例健康受试者对比分析显示, 肺癌组的 PDW 值明显高于对照组, 而 PCT 和 MPV 的值低于对照组, PLT 在两组间则没有差异, 这与本研究结果不符。丛玉隆等^[14]的调查表明, PLT 在健康人群中与 MPV 呈反比, 这从侧面验证了本研究的分析结果。NLR 反映了中性粒细胞相关的促肿瘤炎症和淋巴细胞依赖的抗肿瘤免疫之间的潜在平衡, 高 NLR 可能反映了肿瘤免疫的失衡^[15-16]。XU 等^[8]在非小细胞肺癌(NSCLC)人群中研究发现, 术前 NLR 值明显高于健康对照人群, 是早期诊断 NSCLC 的有效标志物, 而本研究结果却显示 NLR 在 3 组间无明显差异。可能原因在于, 该研究只分析了 NSCLC 患者与健康人群, 而本研究的研究对象包含所有病理分型的肺癌患者、健康体检者与肺良性病变者。此外, RDW 被证实可以作为胃癌、甲状腺癌、乳腺癌和前列腺癌等肿瘤筛查的辅助诊断指标^[17-20]; 关于 RDW 与肺癌, 有研究报道 RDW 是肺癌的独立预后因素且与其分期、转移等病理特征相关^[11-12, 21-22], 也有研究报道 RDW 可用于肺癌的早期诊断^[23], 与本研究结果基本一致。

ROC 曲线分析 PLT、MPV、PCT、Lym #、RDW-CV、RDW-SD、LDH、Neu%、CEA 和 CYFRA 对肺癌的诊断效能, 但只有 PCT、CYFRA、LDH、RDW-CV 的 AUC > 0.6, 其中 CYFRA 的 AUC 最高也仅有 0.707, 说明单项指标对肺癌的诊断效能均不理想。CEA、CA19-9、AFP、CYFRA、NSE、PSA 和 CA125 是临床常用的肺癌标志物。血清肿瘤标志物是由肿瘤细胞自身合成、释放或机体对肿瘤细胞反应而升高的一类物质, 对肿瘤的诊断、疗效判断和复发监测具有一定价值。由于肿瘤标志物的敏感性、特异性和器官定位作用均不理想, 主要用于疗效监测^[24], 对癌症的诊断价值有限。结合血常规炎症指标与血清肿瘤标志物或可提高对肺癌的早期诊断率。LDH 是糖酵解途径中的关键酶, LDH 升高是预后不良的一种生物标志物^[25]。一篇包含 28 项研究的 Meta 分析显示血清 LDH 升高与 NSCLC 患者总体生存率之间存在显著相关性^[26]。本研究结果也显示 LDH 在肺癌诊断中具有一定的价值, 但 LDH 是否可用于肺癌的早期诊断尚未可知。

联合多项检测指标是提高疾病诊断准确度的有效措施。本研究将 PCT、CYFRA、LDH、RDW-CV 相

互联合, 在 11 种联合模式中, RDW-CV+LDH+CYFRA 诊断肺癌的 AUC 最高, 可达 0.823, 高于 PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA 诊断肺癌的 AUC (0.821), RDW-CV+LDH+CYFRA 诊断的灵敏度、特异度分别为 74.5%、88.0%。但特异度最高的模式为 PCT+RDW-CV, 达 92.0%; 灵敏度最高的模式为 PCT+RDW-CV+LDH+CYFRA, 达 76.5%。为何 PCT+RDW-CV 的特异度最高, 甚至超过了 3 项或 4 项指标的联合检测模式? 2018 年发表于《Nature》的一篇文章报道, 研究人员分析了 37 例“前白血病患者”和 262 例健康人的血常规和生化检查数据, 发现 RDW 升高是急性髓系白血病(AML)的风险因素, 基于上面的血液常规数据, 他们用机器学习算法开发了一套预测模型, 这个以 RDW 为主要指标的模型可以提前 6~12 个月预测 AML 的发生, 灵敏度为 25.7%, 特异度则为 98.2%^[27]。这与本研究结果类似, 即 PCT+RDW-CV 诊断肺癌的特异度高(92.0%), 但是灵敏度却只有 33.0%。RDW 是反映人体内数量最大的红细胞大小不一的参数。从血液生态的角度来看, 血液系统是各组织器官之间互相合作的纽带和信息传递的“使者”, 而血常规是最能代表血液生态的一种检测, 因此, 鉴于血液生态的统一整体性, RDW 这一指标能在疾病早期就发生变化, 特异度高。Logistic 回归属于概率型非线性回归, 可客观地实现灵敏度与特异度的平衡。因此联合 CYFRA 与 LDH 这两项灵敏度较好的指标, 通过 Logistic 回归构建的模型与 ROC 曲线结合, 建立联合新指标的模型可提高诊断的综合效能。

本研究存在的局限性: 为单中心回顾性分析, 会存在选择偏倚的问题; 因收集数据不够全面, 未能收集肺癌患者的病理学数据及诊疗随访信息, 不能进一步分析这些血液学指标与肺癌患者病理学特征, 如病理分型、分期或转移等的关系, 也没有采用独立的验证队列来验证诊断的效能。不可否认的是血液学指标对肺癌的诊断效能不及影像学和病理活检技术, 但是血液学指标有廉价易得、可重复操作的优势, 且肿瘤标志物的灵敏度极高, 或可对肺癌的早诊早治起一定的作用。

综上所述, 在众多常规血液学检验指标中, 只有 RDW-CV、PCT、LDH、CYFRA 对肺癌具有一定的诊断效能, 其中联合 RDW-CV、LDH、CYFRA 这 3 项指标对肺癌的临床诊断价值最大。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].

- CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] ANDREJEVA G, RATHMELL J C. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors[J]. Cell Metab, 2017, 26(1):49-70.
- [3] JURISIC V, RADENKOVIC S, KONJEVIC G. The actual role of ldh as tumor marker, biochemical and clinical aspects[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 867:115-124.
- [4] 程涛. 全面解析血液生态 助力疾病精准防治[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(1):1-4.
- [5] MCFARLAND D C, JUTAGIR D R, MILLER A H, et al. Tumor mutation burden and depression in lung cancer: association with inflammation[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4):434-442.
- [6] ZHU X, CHEN Y, CUI Y. Absolute neutrophil count and mean platelet volume in the blood as biomarkers to detect lung cancer[J]. Dis Markers, 2020, 2020:1371964.
- [7] ONCEL M, KIYICI A, ONCEL M, et al. Evaluation of platelet indices in lung cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17):7599-7602.
- [8] XU F, XU P, CUI W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios may aid in identifying patients with non-small cell lung cancer and predicting tumor-node-metastasis stages [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1):483-490.
- [9] KANG J, CHANG Y, AHN J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of lung cancer mortality in a low-risk population: a cohort study[J]. Int J Cancer, 2019, 145(12):3267-3275.
- [10] WANG J J, WANG Y L, GE X X, et al. Prognostic values of platelet-associated indicators in resectable lung cancers [J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18:1-11.
- [11] XIE D, MARKS R, ZHANG M, et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(8):1213-1220.
- [12] ZHAO W, SHI M, ZHANG J. Preoperative hemoglobin-to-red cell distribution width ratio as a prognostic factor in pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: a retrospective cohort study [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2):42.
- [13] MA C, WANG X, ZHAO R. Associations of lymphocyte percentage and red blood cell distribution width with risk of lung cancer [J]. J Int Med Res, 2019, 47(7):3099-3108.
- [14] 丛玉隆, 金大鸣, 王鸿利, 等. 中国人群血小板各项参数的调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(6):368-370.
- [15] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. Cell, 2010, 140(6):883-899.
- [16] DUAN J, PAN L, YANG M. Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(49):e13340.
- [17] 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.
- [18] AKTAS G, SIT M, KARAGOZ I, et al. Could red cell distribution width be a marker of thyroid cancer? [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(9):556-558.
- [19] HUANG T B, ZHU L Y, ZHOU G C, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width as a predictor of clinically significant prostate cancer [J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(9):1765-1771.
- [20] SUN H, YIN C Q, LIU Q, et al. Clinical significance of routine blood test-associated inflammatory index in breast cancer patients [J]. Med Sci Monit, 2017, 23:5090-5095.
- [21] ZHAN Z, FEI Z, XU B, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in advanced non-small cell lung cancer patients [J/OL]. Clin Lab, [2022-09-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865247/>.
- [22] MA C, WANG X, ZHAO R. Associations of lymphocyte percentage and red blood cell distribution width with risk of lung cancer [J]. J Int Med Res, 2019, 47(7):3099-3108.
- [23] WARWICK R, MEDIRATTA N, SHACKCLOTH M, et al. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 45(1):108-113.
- [24] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 肿瘤标志物的临床应用建议 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2):103-116.
- [25] AGRAWAL A, GANDHE M B, GUPTA D, et al. Preliminary study on serum lactate dehydrogenase (LDH)-prognostic biomarker in carcinoma breast [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(3):Bc06-Bc08.
- [26] WANG L, CAO L, JIANG R, et al. Prognostic significance of combined biomarkers in small cell lung cancer [J]. Clin Lab, [2022-09-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902217/>.
- [27] ABELSON S, COLLORD G, NG S W K, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals [J]. Nature, 2018, 559(7714):400-404.