

# 血清CA19-9联合外周血NLR、PLR、MLR、SII对肝外胆管癌的诊断价值

徐 豪, 马晓莹, 许 琳\*

青岛大学附属青岛市市立医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月18日

## 摘 要

目的: 探讨CA19-9、中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)、血小板淋巴细胞比率(PLR)、单核细胞淋巴细胞比率(MLR)和全身免疫炎症指数(SII)在肝外胆管癌(ECC)中的诊断价值。方法: 选取2012年1月~2021年9月青岛市市立医院收治的ECC患者150例作为ECC组及150例健康体检者作为对照组, 对其CA19-9、NLR、PLR、MLR和SII进行检测分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单独和联合检测诊断ECC的效能。结果: ECC组CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII的水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析显示, CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII诊断ECC所对应的AUC值分别为0.899、0.869、0.857、0.796、0.884, 四项炎症指标诊断敏感性分别为68.70%、74.00%、72.70%、79.30%, 特异性分别为94.00%、84.00%、76.00%、87.30%, CA19-9联合四项炎症指标进行诊断的AUC值为0.975, 敏感性和特异性为92.00%和96.70%。结论: CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII在ECC患者中升高, 对于ECC的诊断有一定价值, 联合诊断相比于单个指标具有更高的诊断效能。

## 关键词

肝外胆管癌, 中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR), 血小板淋巴细胞比率(PLR), 全身免疫炎症指数(SII), 糖类抗原19-9

## Diagnostic Value of Serum CA19-9 Combined with Peripheral Blood NLR, PLR, MLR and SII in Extrahepatic Cholangiocarcinoma

Hao Xu, Xiaoying Ma, Lin Xu\*

Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 徐豪, 马晓莹, 许琳. 血清 CA19-9 联合外周血 NLR、PLR、MLR、SII 对肝外胆管癌的诊断价值[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5132-5137. DOI: 10.12677/acm.2021.1111757

## Abstract

**Objective:** To investigate the diagnostic value of CA19-9 combined with neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), monocyte lymphocyte ratio (MLR) and systemic immune inflammation index (SII) in extrahepatic cholangiocarcinoma (ECC). **Methods:** 150 patients with ECC treated in Qingdao Municipal Hospital from January 2012 to September 2021 were selected as the cholangiocarcinoma group and 150 healthy patients as the control group. CA19-9, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), monocyte lymphocyte ratio (MLR) and systemic immune inflammation index (SII) were detected and analyzed. The diagnostic efficiency of single and combined parameters for ECC was evaluated by the ROC (receiver operating characteristic) curve. **Results:** The levels of CA19-9, NLR, PLR, MLR and SII in ECC group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curve corresponding to the diagnosis of ECC by CA19-9, NLR, PLR, MLR and SII were 0.899, 0.869, 0.857, 0.796 and 0.884 respectively. The diagnostic sensitivity of NLR, PLR, MLR and SII was 68.70%, 74.00%, 72.70% and 79.30% respectively, and the specificity was 94.00%, 84.00%, 76.00% and 87.30% respectively. The area under the curve of CA19-9 combined with NLR, PLR, MLR and SII was 0.975, and the sensitivity and specificity were 92.00% and 96.70%. **Conclusion:** CA19-9, NLR, PLR, MLR and SII are increased in patients with ECC, which is of certain value for the diagnosis of ECC. Combined diagnosis has higher diagnostic efficiency than single index.

## Keywords

Extrahepatic Cholangiocarcinoma, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Systemic Immune Inflammation Index, Carbohydrate Antigen 19-9

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胆管癌(Cholangiocarcinoma, CCA)是一种起源于胆管上皮细胞的胆道系统恶性肿瘤,是消化系统中罕见的恶性肿瘤之一,根据其解剖位置可分为肝内、肝门部和远端胆管癌,其中肝门部和远端胆管癌又统称为肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, ECC) [1]。ECC的预后普遍较差,据统计,ECC术后中位生存时间为19个月,5年生存率仅4% [2]。因缺乏敏感和特异的生物标志物,大多数CCA病例是在晚期发现的。CA19-9是目前临床最常用的诊断ECC的生物标志物,然而,血清CA19-9在诊断上缺乏特异性和敏感性[3]。最近的研究表明,炎症相关的外周细胞,如中性粒细胞、血小板和淋巴细胞,与肿瘤的进展、转移和免疫反应显著相关[4]。中性粒细胞淋巴细胞比率(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比率(platelet lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞淋巴细胞比率(monocyte lymphocyte ratio, MLR)是几种常见的炎症指标,与肿瘤密切相关[5] [6] [7]。全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)作为NLR与血小板计数的结合,其作用可能优于单一的炎症指标[8]。本研究通过探讨CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII在ECC诊断中的价值,以及它们联合诊断的意义,以为ECC早期诊断和评估提供有力数据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

收集 2012 年 1 月~2021 年 9 月在青岛市市立医院收治的 ECC 患者 150 例作为胆管癌组及 150 例健康体检者作为对照组。纳入标准：经术后病理证实为胆管恶性病变。排除标准：①合并其他组织器官肿瘤；②基础疾病如高血压、糖尿病及心血管疾病等较多且合并严重感染、免疫系统疾病等；③合并血液系统疾病或血常规异常者等。本研究通过本院伦理委员会审批且受试者同意并签署相关知情同意书。其中胆管癌组男 108 例，女 42 例；平均年龄( $54 \pm 12$ )岁。对照组男 107 例，女 43 例；年龄( $51 \pm 10$ )岁。两组间性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性。

### 2.2. 方法

收集受试者一般资料及实验室检查结果，包括患者初次入院的血常规及 CA19-9 检测结果，根据血常规结果计算出 NLR、PLR、MLR、SII。CA19-9 使用雅培 i2000 化学发光仪检测，血常规采用 SYSMEX 全自动血细胞分析仪检测。

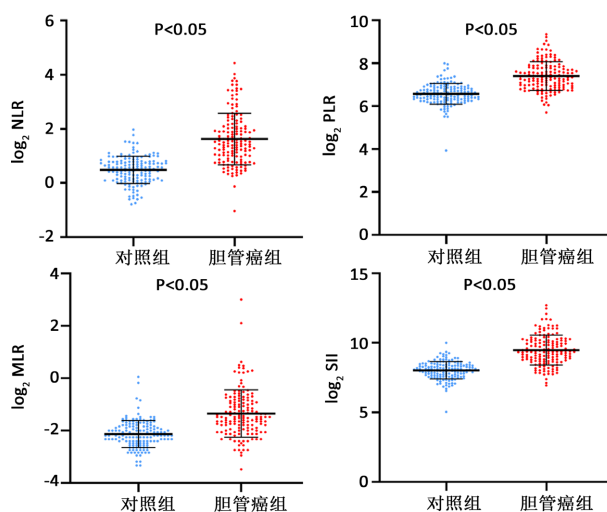
### 2.3. 分析方法

运用 SPSS 25 和 GraphPad Prism 9 进行数据处理分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间比较用独立样本 t 检验；非正态分布计量资料以[M(P25, P75)]表示，组间比较用 Mann-Whitney U 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线对血清 CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII 进行诊断分析，以 Logistic 回归对上述指标联合诊断进行综合分析。均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. ECC 组和对照组 CA19-9、NLR、MLR、PLR、SII 的比较

ECC 组 CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII 的水平均明显高于对照组，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，见图 1，表 1。



注：纵坐标以  $\log_2$  表示。

**Figure 1.** Comparison of NLR, PLR, MLR and SII between ECC group and control group

**图 1.** 胆管癌组和对照组 NLR、MLR、PLR、SII 的比较

**Table 1.** Comparison of clinical data between ECC group and control group**表 1.** 胆管癌组与对照组临床资料比较

项目	胆管癌组	对照组	P 值
年龄(岁)	65 (31, 88)	65(39,84)	0.809
性别(n)			
男	108	107	0.898
女	42	43	
NLR	3.96 (0.49, 21.61)	1.49 (0.58, 3.94)	<0.05
PLR	190.49 (52.35, 654.84)	100.78 (15.35, 256.96)	<0.05
MLR	0.52 (0.09, 8.05)	0.25 (0.10, 1.04)	<0.05
SII	964.78 (123.44, 6657.62)	287.28 (32.86, 1027.85)	<0.05
CA-199 (U/ml)	298.36 (0.60, 1000)	10.23 (0.60, 28.02)	<0.05

### 3.2. CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII 对 ECC 的诊断效能

对上述指标诊断效能运用 ROC 曲线分别进行分析, CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII 均呈现了较高的 ECC 的诊断性能, 曲线下面积(AUC)分别为 0.899、0.869、0.857、0.796、0.884, 其中 CA19-9 的诊断效能最高。根据约登指数将 CA19-9 的 Cut-off 值设为 25 U/ml 时, 其敏感性仅为 85.30%, 然而联合其余四项指标时可以显著提高 ECC 的诊断效能(AUC = 0.975), 敏感性和特异性分别可以达到 92.00%和 96.70%, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NLR、PLR、MLR、SII 的约登指数对应最大截断值分别为 2.19、125.15、0.29、403.37, 见表 2, 图 2。

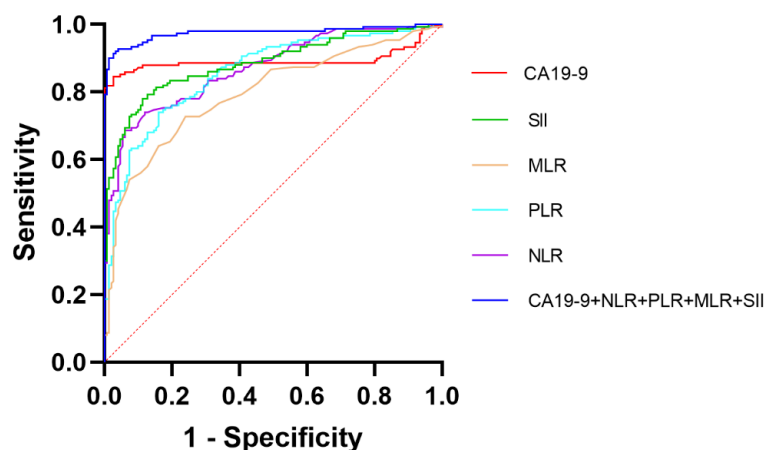
**Table 2.** Efficacy of CA19-9, NLR, PLR, MLR, SII in the diagnosis of ECC**表 2.** CA19-9, NLR, PLR, MLR and SII 对 ECC 诊断效能的分析

指标	AUC	敏感性(%)	特异性(%)
CA19-9	0.899	85.30	97.30
NLR	0.869	68.70	94.00
PLR	0.857	74.00	84.00
MLR	0.796	72.70	76.00
SII	0.884	79.30	87.30
五项联合	0.975	92.00	96.70

## 4. 讨论

胆管癌由于其非特异性症状、大多数诊断方法的敏感性和特异性低以及缺乏绝对诊断标准而难以诊断。因此, 对临床医生来说, 及时诊断胆管癌有时是一项具有挑战性的任务。CA19-9 是目前应用最广泛的用于胆管癌早期筛查的肿瘤标志物, 对胆管癌的诊断和病情监测有一定的意义, 但敏感性不强。大型荟萃分析表明, 血液 CA19-9 诊断胆管癌, 其敏感性和特异性分别为 72%和 84% [9]。因此需要联合检测, 才能提高可靠性。

目前, 人们广泛认识到全身炎症反应与肿瘤细胞的增殖、侵袭及血管的生成密切相关[10]。中性粒细胞可以分泌 TNF- $\alpha$ 、VEGF 和白细胞介素, 从而促进肿瘤细胞增殖和血管生成; 淋巴细胞可以介导细胞



**Figure 2.** The diagnostic efficiency of single and combined parameters in ECC  
**图 2.** 单个指标及联合诊断对 ECC 的诊断效能

毒性并释放细胞因子,从而表现出抑制肿瘤细胞生长、增殖和转移的抗肿瘤作用;血小板可分泌 TGF- $\beta$ 、VEGF 和血小板衍生因子,加速分化和肿瘤细胞的增殖,并在肿瘤组织的粘附和血管生成中发挥重要作用[11]。单核细胞可以分化为肿瘤相关巨噬细胞,从而对肿瘤生长、肿瘤细胞浸润和血管生成产生促进作用[12]。全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)由 $(N \times P)/L$  计算得到(N、P 和 L 分别代表中性粒细胞计数、血小板计数和淋巴细胞计数),与基于 2 种类型血细胞的比值(如 NLR 和 PLR)相比,通过 3 种类型血细胞数量计算得到的 SII 可能是一种能更均衡反映机体炎症状态的指标[13]。已有研究表明,PLR 和 NLR、SII 可作为远端胆管癌的术前预后标志物,PLR、NLR、SII 是总生存时间(overall survival, OS)独立影响因素[14] [15] [16]。因此,NLR、PLR、MLR 和 SII 在理论上是预测肿瘤及其预后有价值的生物标志物,并且这些指标都可以很容易地从常规检查中获得。

本研究结果表明,ECC 组 NLR、PLR、MLR、SII 的水平分别为 3.96 (0.49, 21.61)、190.49 (52.35, 654.84)、0.52 (0.09, 8.05)、964.78 (123.44, 6657.62),高于对照组的 1.49 (0.58, 3.94)、100.78 (15.35, 256.96)、0.25 (0.10, 1.04)、287.28 (32.86, 1027.85),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 NLR、PLR、MLR、SII 有可能成为诊断 ECC 的辅助指标。ROC 曲线分析显示,CA19-9、NLR、PLR、MLR、SII 诊断 ECC 所对应的 ROC 曲线下面积分别为 0.899、0.869、0.857、0.796、0.884,说明它们各自对 ECC 的诊断具有一定意义。其中 NLR、MLR、PLR、SII 诊断敏感性分别为 68.70%、74.00%、72.70%、79.30%,特异性分别为 94.00%、84.00%、76.00%、87.30%,虽低于 CA19-9 的 85.30%和 97.30%,但是对于 CA19-9 在诊断 ECC 时可能起到补充的作用。分析 CA19-9 联合 NLR、PLR、MLR、SII 预测 ECC 的 ROC 曲线发现,其对应的曲线下面积可达 0.975,在敏感度得到提高的同时,特异度下降不明显,提示联合检测对 ECC 诊断具有较高的临床价值,从而为 ECC 的辅助诊断、治疗监测提供参考。

## 5. 结论

综上所述,CA19-9 联合 NLR、PLR、MLR、SII 对于 ECC 的诊断有一定价值,敏感性和特异性均较高,但本研究的样本含量相对不足,仍需要大样本的前瞻性研究验证其可靠性,并且可以进一步探讨 CA19-9 及炎症指标与 ECC 病理特征的关系。

## 参考文献

- [1] Rizvi, S., Khan, S.A., Hallemeier, C.L., Kelley, R.K. and Gores, G.J. (2018) Cholangiocarcinoma—Evolving Concepts

- and Therapeutic Strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 95-111. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>
- [2] 陶连元, 何小东, 高飞, 王磊, 张锋良, 龙志华, 等. 肝外胆管癌的临床病理与预后分析[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(4): 251-253.
- [3] Wang, J.K., Hu, H.J., Shrestha, A., Ma, W.-J., Yang, Q., Liu, F., *et al.* (2017) Can Preoperative and Postoperative CA19-9 Levels Predict Survival and early Recurrence in Patients with Resectable Hilar Cholangiocarcinoma? *Oncotarget*, **8**, 45335-45344. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17336>
- [4] Zhong, J.H., Huang, D.H. and Chen, Z.Y. (2017) Prognostic Role of Systemic Immune-Inflammation Index in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 75381-75388. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18856>
- [5] Akgul, O., Cetinkaya, E., Yalaza, M., Özden, S. and Tez, M. (2017) Prognostic Efficacy of Inflammation-Based Markers in Patients with Curative Colorectal Cancer Resection. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **9**, 300-307. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v9.i7.300>
- [6] Choi, Y., Kim, J.W., Nam, K.H., Han, S.-H., Kim, J.-W., Ahn, S.-H., *et al.* (2017) Systemic Inflammation Is Associated with the Density of Immune Cells in the Tumor Microenvironment of Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **20**, 602-611. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0642-0>
- [7] Dirx, A.E.M., Egbrink, M., Wagstaff, J. and Griffioen, A.W. (2006) Monocyte/Macrophage Infiltration in Tumors: Modulators of Angiogenesis. *Journal of Leukocyte Biology*, **80**, 1183-1196. <https://doi.org/10.1189/jlb.0905495>
- [8] Lu, Y., Xin, D. and Wang, F. (2019) Predictive Significance of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index Determination in Postoperative Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 7791-7799. <https://doi.org/10.2147/OTT.S223419>
- [9] Macias, R.I. R., Kornek, M., Rodrigues, P.M., Paiva, N.A., Castro, R.E., Urban, S., *et al.* (2019) Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Cholangiocarcinoma. *Liver International*, **39**, 108-122. <https://doi.org/10.1111/liv.14090>
- [10] Diakos, C.I., Charles, K.A., McMillan, D.C. and Clarke, S.J. (2014) Cancer-Related Inflammation and Treatment Effectiveness. *Lancet Oncology*, **15**, E493-E503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)
- [11] Mantovani, A. (2009) CANCER Inflaming Metastasis. *Nature*, **457**, 36-37. <https://doi.org/10.1038/457036b>
- [12] Szebeni, G.J., Vizler, C., Kitajka, K. and Puskas, L.G. (2017) Inflammation and Cancer: Extra- and Intracellular Determinants of Tumor-Associated Macrophages as Tumor Promoters. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article ID: 9294018. <https://doi.org/10.1155/2017/9294018>
- [13] Yilmaz, A., Mirili, C., Bilici, M. and Tekin, S.B. (2019) A Novel Predictor in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors: Systemic Immune-Inflammation Index (SII). *Journal of Buon*, **24**, 2127-2135.
- [14] Hoshimoto, S., Hishinuma, S., Shirakawa, H., Tomikawa, M., Ozawa, I. and Ogata, Y. (2019) Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Poor Outcome in Patients with Distal Cholangiocarcinoma. *Oncology*, **96**, 290-298. <https://doi.org/10.1159/000499050>
- [15] Kumamoto, Y., Kaizu, T., Tajima, H., Nishizawa, N., Ei, S., Igarashi, K., *et al.* (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Postoperative Morbidity in Patients with Distal Cholangiocarcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*, **9**, 362-368. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1698>
- [16] Terasaki, F., Sugiura, T., Okamura, Y., Ito, T., Yamamoto, Y., Ashida, R., *et al.* (2021) Systemic Immune-Inflammation Index as a Prognostic Marker for Distal Cholangiocarcinoma. *Surgery Today*, **51**, 1602-1609. <https://doi.org/10.1007/s00595-021-02312-7>