

# 外周血淋巴细胞水平对血清CEA正常的结直肠癌患者的预后监测价值

## ——淋巴细胞影响结直肠癌预后

蔡雅诗<sup>1</sup>, 周敏仪<sup>2</sup>, 王佳<sup>3</sup>, 鲁伟群<sup>3</sup>, 沈西凌<sup>3\*</sup>, 黄志良<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>广州医科大学预防医学系, 广东 广州

<sup>2</sup>中山大学中山眼科中心国家重点实验室, 广东 广州

<sup>3</sup>广州医科大学附属肿瘤医院胃肠肿瘤外科, 广东 广州

收稿日期: 2021年10月22日; 录用日期: 2021年11月17日; 发布日期: 2021年11月24日

### 摘要

目的: 探讨外周血常规指标对血清CEA水平正常的结直肠癌患者预后的监测价值。方法: 收集广州医科大学附属肿瘤医院2015年1月至2018年12月收治的327例接受根治性手术的结直肠癌患者进行相关性和回归性分析。分析与血清CEA水平高低相关的临床资料, 以及在血清CEA水平正常的结直肠癌患者中影响无复发生存期(Disease-free survival, DFS)的因素, 筛选出血常规指标中该类患者临床预后有价值的监测指标。结果: 血清CEA水平与结直肠癌患者的肿瘤分化程度( $P = 0.047$ )、外周血中性粒细胞百分比(Neu%) ( $P = 0.022$ )、淋巴细胞百分比(Lym%) ( $P = 0.008$ )、淋巴细胞绝对值(Lym#) ( $P = 0.004$ )、中性粒细胞/淋巴细胞值(NLR) ( $P = 0.002$ )、淋巴细胞/单核细胞值(LMR) ( $P = 0.030$ )、血小板/淋巴细胞值(PLR) ( $P = 0.005$ )均有明显相关性。Logistic回归分析结果显示, 外周血Lym# ( $P = 0.005$ )是血清CEA水平的独立影响因素( $P < 0.05$ )。Cox回归分析结果显示, Lym# ( $P = 0.031$ )是影响血清CEA水平正常结直肠癌患者预后的独立因素( $P < 0.05$ )。Lym#  $\geq 1.805 \times 10^9/L$ 的患者DFS差于Lym#  $< 1.805 \times 10^9/L$ 的患者( $P = 0.016$ )。结论: 外周血Lym#计数可用于评估血清CEA水平正常结直肠癌患者的临床预后。

### 关键词

结直肠癌, 癌胚抗原, 预后, 淋巴细胞, 血常规

## Prognosis Value of Peripheral Lymphocytes Count in Colorectal Cancer Patients with Normal Serum CEA

### —Lymphocytes Predict Prognosis of Colorectal Cancer

\*通讯作者。

Yashi Cai<sup>1</sup>, Minyi Zhou<sup>2</sup>, Jia Wang<sup>3</sup>, Weiqun Lu<sup>3</sup>, Xiling Shen<sup>3\*</sup>, Zhiliang Huang<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>College of Preventive Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou Guangdong

<sup>3</sup>Department of Gastrointestinal Surgical Oncology, Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong

Received: Oct. 22<sup>nd</sup>, 2021; accepted: Nov. 17<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 24<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To investigate the prognosis value of routine blood indicators in colorectal cancer (CRC) patients with normal serum CEA level. **Methods:** A total of 327 patients with CRC and who received curative resection in the Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University from January 2015 to December 2018 were analyzed by retrospective analysis. Relations of clinical data and different serum CEA levels were compared. Predictive factors of disease-free survival (DFS) in patients with normal serum CEA levels were analyzed, in order to select predictive marker(s) from routine blood test. **Results:** Serum CEA levels were revealed to relate to tumor differentiation ( $P = 0.047$ ), percentage of peripheral neutrophils (Neu%) ( $P = 0.022$ ), percentage of lymphocytes (Lym%) ( $P = 0.008$ ), count of lymphocytes (Lym#) ( $P = 0.004$ ), neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) ( $P = 0.002$ ), lymphocytes to monocytes ratio (LMR) ( $P = 0.030$ ) and platelet to lymphocytes ratio (PLR) ( $P = 0.005$ ). Logistic regression analysis showed Lym# was an independent impact factor of serum CEA level ( $P = 0.031$ ). Cox regression analysis indicated that Lym# was an independent prognostic factor of DFS in patients with normal serum CEA level ( $P < 0.05$ ). In the population of CRC with normal serum CEA, DFS of patients with  $\text{Lym\#} \geq 1.805 \times 10^9/\text{L}$  was worse than that of patients with  $\text{Lym\#} < 1.805 \times 10^9/\text{L}$  ( $P = 0.016$ ). **Conclusions:** Peripheral Lym# can be a useful prognostic predictor of CRC patients with normal serum CEA level.

## Keywords

Colorectal Cancer, CEA, Prognosis, Lymphocyte, Blood Routine Indicators

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. 研究背景

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的《2020年全球癌症报告》显示,结直肠癌在全球癌症中发病率位居第三位,死亡率位居第二位,并呈不断上升趋势。而结直肠癌在我国也是发病率位居第三位、死亡率位居第五位的恶性肿瘤[1]。结直肠癌的预后监测主要依靠动态的血清癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)评估、影像学 and (或)结肠镜检查,其中血清CEA也是目前临床最简便的监测指标。CEA蛋白是1965年由Gold和Freedman首先从结肠肿瘤和胚胎组织中提取的一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面,是细胞膜的结构蛋白[2][3]。目前血清CEA已作为结直肠癌患者诊断

和监测最常用的肿瘤标志物，但其检测阳性率也仅为 60%~70%，存在大量血清 CEA 正常的结直肠癌患者无法利用血清 CEA 进行动态和评估病情变化的情况。

血常规分析作为临床最常用的检查方法，其具有方便、快捷、便宜、可重复的优点。目前研究表明，外周血常规中某些细胞成分的变化与多种肿瘤患者的治疗反应、临床预后密切相关：如血常规中的中性粒细胞/淋巴细胞比例(neutrophils to lymphocytes ratio, NLR)已证实与多种实体肿瘤的临床预后密切相关 [4] [5] [6] [7]，且其动态变化也有助于预测治疗效果。而中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等也均有研究报告与肿瘤患者的治疗效果和临床预后有一定相关性[8] [9]。由于免疫-炎症反应参与了结直肠癌的发生、侵袭和转移等多个过程，也对肿瘤的归转有重要影响，因此通过免疫-炎症因子有可能替代传统血清肿瘤标志物对肿瘤进行动态监测、疗效评价和预后预测。

因此，为探讨在临床上如何对血清 CEA 正常的结直肠癌患者进行病情监测和预后评估，本研究拟分析外周血常规指标在血清 CEA 水平正常的结直肠癌患者预后监测中的应用价值。

## 2. 研究方法

### 2.1. 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2018 年 12 月于广州医科大学附属肿瘤医院连续收治的结直肠癌患者的临床资料。纳入标准：① 年龄为 18~80 岁的经肠镜活检确诊的结直肠腺癌患者；② 接受结直肠癌根治性切除术，术后病理分期为 pTNM II-III 期；③ 手术前未接受过相关抗肿瘤治疗；④ 临床和随访资料较完整。排除标准：① 术前接受过放疗、化疗、靶向治疗等辅助治疗；② 术前未进行血常规检测或血常规检测时间超出 1 个月；③ 合并其他肿瘤。根据纳入和排除标准，本研究共纳入 327 例结直肠癌患者，其中，男 168 例，女 159 例。所有患者的年龄范围为 24~80 岁，平均年龄为(59.61 ± 11.71)岁。以血清 CEA = 5.00 ng/ml 为临界值(参考 2018 中华人民共和国国家卫生健康委员会临床常用免疫学检验项目参考区间 WS/T645.2-2018)，CEA 异常(CEA > 5.00) 149 例，CEA 正常 178 例。血清 CEA 正常的结直肠癌患者中，有 130 例患者的随访资料较完整。本研究所有纳入患者均已签署《广州医科大学附属肿瘤医院标本采样收集知情同意书》，研究方案经广州医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批通过。

### 2.2. 资料收集

#### 2.2.1. 临床资料的收集

收集全部患者的性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤细胞分化程度、淋巴结转移情况、肿瘤最大直径、TNM 分期等临床资料。

#### 2.2.2. 标本的采集

所有结直肠癌患者入院后采集次日清晨空腹静脉血 5 ml，分为两份。一份用于外周血常规检测，向其加入枸橼酸钠抗凝剂 3 ml，并置于二乙胺四乙酸二钾抗凝采集管中，采用 BC-2300 全自动血细胞分析仪检测各项血常规指标；另一份室温静置 20~30 分钟，用罗氏 CO-BAS6000 生化分析仪以 3000 r/min 离心 10 分钟，分离上层血清用 ELISA 法检测血清 CEA 的表达水平。

### 2.3. 随访方法

手术后通过门诊复查或电话的方式对患者进行随访，截止日期为 2020 年 8 月 1 日。术后 1~2 年每 3 个月随访 1 次，术后 2 年以上每半年随访 1 次。无瘤生存期 DFS 定义为自术后至肿瘤复发或发生转移(经影像学检查确认)或患者死亡时间。

## 2.4. 统计学分析

采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计学分析。对于计量资料,若收集的数据服从正态分布则采用均数  $\pm$  标准差进行统计描述;若收集的数据呈非正态分布则选择中位数(四分位数间距)进行统计描述。计量资料经方差齐性检验后采用独立样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验。对于计数资料,则采用例数和率(%)进行统计描述,并采用卡方检验进行组间比较。患者血清 CEA 水平的多因素分析采用 Logistic 回归模型;血清 CEA 水平正常结直肠癌患者预后的多因素分析采用 Cox 回归模型。采用 ROC 曲线对相关指标评估血清 CEA 正常患者预后的效能进行分析。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制,生存情况的比较采用 Log-rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. CEA 正常组与异常组结直肠癌患者临床资料的比较

不同 CEA 分组结直肠癌患者的性别、年龄、肿瘤位置、淋巴结转移、脉管侵犯及血常规中的白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(Plt)、中性粒细胞绝对值(Neu)、单核细胞绝对值(Mon)及其百分比(Mon%)比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );但患者的肿瘤分化程度外周血中性粒细胞百分比(Neu%)、淋巴细胞百分比(Lym%)、淋巴细胞绝对值(Lym#)、中性粒细胞比淋巴细胞值(NLR)、淋巴细胞比单核细胞值(LMR)、血小板比淋巴细胞值(PLR)与血清 CEA 水平有明显相关性(表 1)。

**Table 1.** Comparisons of clinical data between normal and elevated serum CEA colorectal cancer patients (n = 327)

**表 1.** CEA 正常组与异常组结直肠癌患者临床资料的比较(n = 327)

临床资料	例数	CEA $\leq$ 5.0 (n = 178)	CEA $>$ 5.0 (n = 149)	$X^2/T/Z$ 值	P 值
性别				0.587 <sup>b</sup>	0.443
男	168	88	80		
女	159	99	69		
年龄(岁)				1.195 <sup>b</sup>	0.274
$<60$	171	98	73		
$\geq 60$	156	80	76		
肿瘤位置				1.878 <sup>b</sup>	0.171
左半结肠	229	119	110		
右半结肠	98	59	39		
分化程度 <sup>a</sup>				5.615 <sup>b</sup>	0.047 <sup>*</sup>
低分化	75	32	43		
中分化	235	135	100		
高分化	4	3	1		
淋巴结转移				1.731 <sup>b</sup>	0.188
有	156	79	77		
无	171	99	72		
脉管侵犯				0.536 <sup>b</sup>	0.464
有	56	28	28		
无	271	150	121		

Continued

肿瘤直径(cm) <sup>a</sup>				3.228 <sup>b</sup>	0.072
<4	111	67	44		
≥4	98	47	51		
WBC		6.64 (2.97)	6.72 (2.34)	-0.328 <sup>c</sup>	0.743
Hb		124 (34.25)	119.00 (37.50)	-1.703 <sup>c</sup>	0.089
Plt		263.00 (115.50)	275.00 (144.50)	-1.742 <sup>c</sup>	0.458
Neu#		3.78 (2.08)	4.03 (1.96)	-0.990 <sup>c</sup>	0.322
Neu%		59.88 ± 10.38	62.70 ± 11.71	-2.309 <sup>d</sup>	0.022 <sup>*</sup>
Lym#		1.85 (0.81)	1.65 (0.72)	-2.904 <sup>c</sup>	0.004 <sup>*</sup>
Lym%		29.15 ± 13.30	26.26 ± 10.00	2.651 <sup>d</sup>	0.008 <sup>*</sup>
Mon#		0.47 (0.22)	0.43 (0.23)	-0.462 <sup>c</sup>	0.644
Mon%		6.60 (2.15)	6.78 (2.25)	-0.440 <sup>c</sup>	0.660
NLR		2.07 (1.57)	2.42 (1.84)	-3.025 <sup>c</sup>	0.002 <sup>*</sup>
LMR		4.44 (2.55)	3.74 (2.29)	-2.166 <sup>c</sup>	0.030 <sup>*</sup>
PLR		143.25 (84.05)	170.48 (92.91)	-2.835 <sup>c</sup>	0.005 <sup>*</sup>

注：<sup>a</sup>数据收集不全，分化程度缺失 13 例，肿瘤直径缺失 118 例；<sup>b</sup>采用  $\chi^2$  检验；<sup>c</sup>不符合正态分布，采用 Wilcoxon 秩和检验；<sup>d</sup>采用 t 检验；\*表示差异有统计学意义。

### 3.2. 结直肠癌患者血清 CEA 水平高低的影响因素分析

单因素分析结果显示，外周血中性粒细胞百分比(Neu%)、淋巴细胞绝对值(Lym#)、淋巴细胞百分比(Lym%)、中性粒细胞比淋巴细胞值(NLR)、血小板比淋巴细胞值(PLR)与血清 CEA 水平相关。将单因素分析中有统计学差异的因素纳入多因素分析，结果显示，外周血淋巴细胞绝对值(Lym#)是结直肠癌患者血清 CEA 水平高低的独立影响因素(P = 0.005) (表 2)。

**Table 2.** Logistic analysis of impact factors between normal and elevated serum CEA colorectal cancer patients  
**表 2.** 结直肠癌患者 CEA 正常组与异常组影响因素的 Logistic 回归分析

临床资料	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
性别	0.843	0.545~1.304	0.444	-	-	-
年龄	1.275	0.824~1.973	0.275	-	-	-
肿瘤位置	1.398	0.865~2.261	0.171	-	-	-
中分化 <sup>a</sup>	2.222	0.228~21.680	0.492	-	-	-
低分化 <sup>b</sup>	4.031	0.401~40.571	0.237	-	-	-
淋巴结转移	1.340	0.866~2.074	0.189	-	-	-
脉管侵犯	1.240	0.697~2.205	0.465	-	-	-
肿瘤直径	1.652	0.954~2.862	0.073	-	-	-
WBC	1.002	0.913~1.099	0.972	-	-	-
Hb	0.993	0.984~1.002	0.112	-	-	-

## Continued

Plt	1.001	0.999~1.004	0.264	-	-	-
Neu#	1.061	0.954~1.180	0.278	-	-	-
Neu%	1.024	1.003~1.046	0.023*	-	-	0.422
Lym#	0.639	0.451~0.904	0.011*	0.602	0.421~0.861	0.005*
Lym%	0.970	0.947~0.993	0.010*	-	-	0.488
Mon#	1.056	0.354~3.150	0.922	-	-	-
Mon%	0.976	0.913~1.042	0.459	-	-	-
NLR	1.153	1.006~1.322	0.040*	-	-	0.656
LMR	0.905	0.807~1.014	0.086	-	-	-
PLR	1.004	1.001~1.006	0.010*	-	-	0.393

注：<sup>ab</sup>相对于高分化腺瘤；\*表示该因素的P值 < 0.05；各因素的赋值为性别(男 = 0, 女 = 1)，年龄(<60 = 0, ≥60 = 1)，肿瘤位置(右半结肠 = 0, 左半结肠 = 1)，肿瘤细胞分化程度(高分化 = 0, 中分化 = 1, 低分化 = 2)，器官转移(否 = 0, 是 = 1)，淋巴结转移(否 = 0, 是 = 1)，脉管侵犯(否 = 0, 是 = 1)，肿瘤直径(<4 = 0, ≥4 = 1)，其余为连续性变量。

### 3.3. CEA 正常组结肠直肠癌患者预后的 Cox 回归分析

对血清 CEA 水平正常的病例进行进一步单独分析，单因素分析结果显示，外周血淋巴细胞绝对值(Lym#)和淋巴细胞比单核细胞值(LMR)均与患者预后相关(P < 0.05) (表 3)；而多因素相关分析结果显示，仅淋巴细胞绝对值(Lym#)为患者预后的独立相关因素(P = 0.031)。

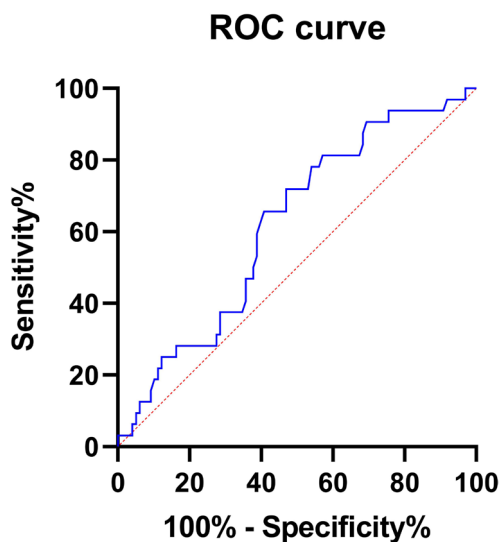
**Table 3.** Cox regression analysis of prognostic impact factors in 130 normal serum CEA colorectal cancer patients  
**表 3.** 130 例 CEA 正常组结肠直肠癌预后影响因素的 Cox 回归分析

血常规指标	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
WBC	0.968	0.822~1.139	0.693	-	-	-
Hb	0.995	0.981~1.008	0.445	-	-	-
Plt	1.002	0.997~1.006	0.420	-	-	-
Neu	0.895	0.724~1.107	0.306	-	-	-
Neu%	0.970	0.938~1.004	0.083	-	-	-
Lym#	1.616	1.046~2.497	0.031*	1.616	1.046~2.497	0.031*
Lym%	1.029	0.994~1.066	0.109	-	-	-
Mon	0.604	0.094~3.883	0.596	-	-	-
Mon%	0.951	0.802~1.128	0.564	-	-	-
NLR	0.722	0.510~1.024	0.068	-	-	-
LMR	1.171	1.013~1.354	0.033*	-	-	0.263
PLR	0.998	0.992~1.003	0.346	-	-	-

注：\*表示该因素的P值 < 0.05。

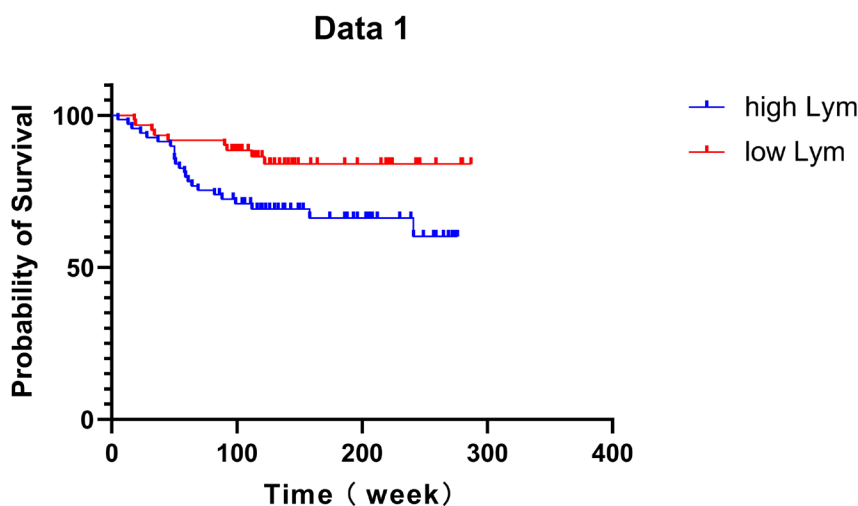
### 3.4. Lym#对血清 CEA 正常结直肠癌患者预后的监测价值

ROC 曲线分析结果显示, 当以  $1.805 \times 10^9/L$  为最佳临界值时, Lym#预测结直肠癌患者 DFS 的灵敏度为 71.9%, 特异度为 53.1%, 曲线下面积 AUC 为 0.617 (95%CI: 0.511~0.724) ( $P < 0.05$ ) (图 1)。Lym#  $\geq 1.805 \times 10^9/L$  的血清 CEA 正常结直肠癌患者的 DFS 情况差于 Lym#  $< 1.805 \times 10^9/L$  的患者, 差异有统计学意义(Log-rank = 5.803,  $P = 0.016$ ) (图 2)。



**Figure 1.** ROC curve of prognostic evaluation of peripheral lymphocytes count in 130 normal serum CEA colorectal cancer cases

**图 1.** 外周血淋巴细胞计数评估 130 例血清 CEA 正常结直肠癌患者预后的 ROC 曲线



**Figure 2.** Kaplan-Meier curve of disease-free survival (DFS) of peripheral lymphocytes count in normal serum CEA colorectal cancer cases

**图 2.** 外周血淋巴细胞计数评估血清 CEA 正常结直肠癌患者 DFS 的 Kaplan-Meier 曲线

## 4. 讨论

血清 CEA 一直是结直肠癌患者最常用的血液标志物, 但临床上仍有 30% 以上的患者为血清 CEA 水平正常, 为临床治疗评价和预后随访带来困难。本研究从该部分患者外周血常规指标中进行分析, 结果



发现外周血淋巴细胞绝对值偏高(截断值  $\geq 1.805 \times 10^9/L$ )是血清 CEA 水平正常的结直肠癌患者术后复发的独立危险因素。

结直肠癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,由于其早期症状隐匿,患者出现症状就诊时已属中晚期,预后较差。根据世界卫生组织癌症研究中心的 GLOBOCAN 项目估计,2018 年全球范围内的结直肠癌新发病例数约为 180 万,死亡人数约为 88 万,并呈逐步升高的趋势[10]。对于治疗前血清 CEA 水平异常升高的患者,通常可通过血液 CEA 的动态变化评估其在治疗后的病情变化和临床预后。但对于血清 CEA 一直在正常水平的病例,则无法通过 CEA 这一指标进行监测,而目前临床上也缺乏有效和简便的监测指标对该部分患者进行动态评估。

研究表明,外周血常规中一些细胞成分的变化与多种肿瘤患者的预后相关。免疫系统参与结直肠癌的发生、侵袭和转移等过程被普遍认可,同时机体对癌细胞的炎症反应也影响肿瘤的进展[11]。如外周血 NLR、PLR 值升高对预测结直肠息肉癌变具有一定的意义,并且 NLR 相比于 CEA 可能更有助于预测早期结直肠癌[5]。而在接受根治性手术的结直肠癌患者中发现,高 NLR 和高 PLR 水平(截断值为 $\geq 5.26$ )患者的总体生存期(overall survival, OS)明显差于低 NLR 水平患者,并且是评判结直肠癌预后的独立危险因素[6]。此外,术前外周血单核细胞  $\geq 0.45 \times 10^9/L$  的结直肠癌患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著差于单核细胞数  $< 0.45 \times 10^9/L$  的患者[9]。因此,目前相关的研究结论均认为,治疗前或术前外周血中淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、血小板等数量和比值均与结直肠癌临床预后相关,且可能为独立影响因素[8] [12]。

本研究表明,血清 CEA 水平正常组病例外周血淋巴细胞水平显著高于 CEA 异常组的病例,提示外周血淋巴细胞与血清 CEA 水平具有一定的相关性;由于血清 CEA 水平升高可用于评估患者肿瘤病情进展,因此外周血淋巴细胞绝对值降低也可能提示患者病情进展和预后不良。但针对血清 CEA 水平正常的结直肠癌病例进行分析,结果发现接受根治术后疾病复发组与无复发组病例的外周血淋巴细胞绝对值存在统计学差异:无复发组病例的淋巴细胞绝对值均值低于复发组的平均数。既往研究中认为淋巴细胞作为抗肿瘤免疫细胞的主要组成部分,淋巴细胞减少提示机体免疫功能异常及淋巴细胞介导的抗肿瘤效应减弱,进而导致肿瘤在机体内发生和发展。但本研究结果在针对血清 CEA 正常的结直肠癌病例时却发现相反的结论,与其他文献所得出的结论不同可能是由于外周血淋巴细胞不同亚群间组成变化所引起:如 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞除辅助性 T 细胞-1 (T-helper cells-1, Th1)亚群介导肿瘤局部免疫反应以抑制肿瘤生长外,还存在 Th2 亚群,其主要分泌的 IL-4 因子能够活化促肿瘤作用的巨噬细胞而造成肿瘤的增殖和转移[13];其次,还有部分淋巴细胞亚群可以通过促进肿瘤血管生成从而诱导肿瘤细胞增殖,或抑制抗肿瘤免疫应答,通过不同机制促进肿瘤进展与扩散[14]。根据本研究中血清 CEA 水平正常的结直肠癌患者的淋巴细胞绝对值 Lym#作出 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.617 ( $P < 0.05$ ),灵敏度为 71.9%、特异度为 53.1%,可以认为 Lym#能够作为监测血清 CEA 水平正常的结直肠癌患者预后的指标。

综上所述,外周血淋巴细胞绝对值对血清 CEA 水平正常的结直肠癌患者预后有一定的监测价值,可以为结直肠癌治疗的临床实践提供新的思路。本研究作为回顾性研究,并存在样本量偏小等缺陷,可能导致结论存在一定的偏差。未来还需要开展大样本量的前瞻性研究以及针对淋巴细胞亚群分析,以进一步验证该结果。

## 5. 结论

外周血淋巴细胞绝对值与血清 CEA 水平呈负相关,外周血淋巴细胞绝对值降低可能提示患者预后不良。而在血清 CEA 水平正常的情况下,外周血淋巴细胞绝对值偏高是患者预后不良的独立危险因素,并且能够较好地评估和监测血清 CEA 水平正常患者术后复发转移的风险,对临床治疗有一定的指导意义。



## 基金项目

2018 年国家自然科学基金面上项目(81872035)、2018 年广东省医学科研基金指令性课题项目(C2018089)。

## 参考文献

- [1] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 武瑞仙, 孟群. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
- [2] Hao, C., Zhang, G. and Zhang, L. (2019) Serum CEA Levels in 49 Different Types of Cancer and Noncancer Diseases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **162**, 213-227. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.12.011>
- [3] 李会平, 代爱军. 结直肠癌患者术前血清癌胚抗原及糖类抗原 19-9 阳性与临床病理学特征的关系[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(1): 1-3.
- [4] Huang, Z.L., Luo, J., Chen, M.S., Li, J.Q. and Shi, M. (2011) Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **22**, 702-709. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.12.041>
- [5] 周婷, 吴克俭. 中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞和纤维蛋白原在结直肠癌中的预测作用[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(8): 154-157.
- [6] 彭维忠, 杨浩洁, 张克兰, 秧茂盛. 术前外周血 NLR 和 PLR 在结直肠癌预后评估中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 471-475.
- [7] 姚青林, 王景杰, 李欢, 王成, 赵曙光. 中性粒细胞/淋巴细胞比率、C 反应蛋白/白蛋白比率、血小板/淋巴细胞比率与结直肠癌患者预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(6): 595-598+616.
- [8] Tanio, A., Saito, H., Uejima, C., et al. (2019) A Prognostic Index for Colorectal Cancer Based on Preoperative Absolute Lymphocyte, Monocyte, and Neutrophil Counts. *Surgery Today*, **49**, 245-253. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1728-6>
- [9] 崔美琦, 杨涛, 徐睿, 杨彤欣, 薛天慧, 颜兵. 术前单核细胞计数对海南省结直肠癌患者预后的预测价值分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(11): 1155-1158+1162.
- [10] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [11] Grivnennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, **140**, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- [12] Zhang, J., et al. (2017) The Elevated NLR, PLR and PLT May Predict the Prognosis of Patients with Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 68837-68846. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18575>
- [13] 王琰, 卢斌峰, 蒋敬庭. 肿瘤浸润淋巴细胞及其亚群在肿瘤免疫中的作用[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(11): 854-857.
- [14] Kitayama, J., Yasuda, K., Kawai, K., Sunami, E. and Nagawa, H. (2010) Circulating Lymphocyte Number Has a Positive Association with Tumor Response in Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Advanced Rectal Cancer. *Radiation Oncology*, **5**, 47. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-47>