

免疫炎症联合肝脏功能血液学指标对结直肠癌转移的预测价值

褚雪镭¹, 安宸¹, 席玲泽², 谢虹亭², 宗铭桐², 薛鹏¹, 朱世杰¹

Predictive Value of Immune Inflammation Combined with Liver Function Hematological Indicators for Metastasis of Colorectal Cancer

CHU Xuelei¹, AN Chen¹, XI Lingze², XIE Hongting², ZONG Mingtong², XUE Peng¹, ZHU Shijie¹

1. Department of Oncology, Wang Jing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 2. Graduate school, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding Author: ZHU Shijie, E-mail: zhushijie@hotmail.com

Abstract: Objective To explore the predictive value of immune inflammation combined with liver function hematological indicators for the metastasis of colorectal cancer. **Methods** A retrospective analysis of clinical data of 133 patients with colorectal cancer was conducted. The patients were divided into three groups based on disease progression after 24 months of postoperative follow-up: non-metastasis group ($n=38$), liver metastasis group ($n=43$), and non-liver distant metastasis group ($n=52$). The immune inflammatory markers and liver function hematological indicators of progression-free survival were analyzed. Nomogram prediction models were constructed using univariate and multivariate logistic regression analyses to identify risk factors for metastasis of colorectal cancer. The accuracy of the nomogram was validated using receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve, and the clinical predictive efficacy was evaluated through decision curve and clinical impact curve. **Results** Univariate and multivariate logistic regression analyses showed that pan-immune-inflammatory value (PIV), prognostic nutritional index (PNI), and bile acid (BA) were independent predictors of colorectal cancer metastasis. The area under the ROC curve of the combined prediction of metastasis was 0.84; neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and BA were independent predictors of liver metastasis from colorectal cancer. The area under the ROC curve of the combined prediction of liver metastasis was 0.83; PIV and PNI were independent predictive factors for the occurrence of non-liver distant metastasis from colorectal cancer. The area under the ROC curve for the combined prediction of non-liver distant metastasis was 0.83. The calibration curve, decision curve, and clinical impact curve showed that the three models had good accuracy and net benefit value. **Conclusion** The nomogram constructed based on immune inflammation and liver function hematological indicators can predict the metastasis of patients with colorectal cancer and has high predictive efficacy and clinical application prospects.

Key words: Immune inflammation; Liver function; Hematological indicators; Colorectal cancer; Metastasis; Predictive value

Funding: Scientific and Technological Innovation Project of China Academy of Chinese Medical Sciences (No. CI2021B009, No. CI2022C002)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 探讨免疫炎症联合肝脏功能血液学指标对结直肠癌转移的预测价值。**方法** 回顾性分析133例结直肠癌患者临床资料, 根据术后随访24个月的疾病进展情况, 将其分为无转移组($n=38$)、肝转移组($n=43$)和非肝远处转移组($n=52$), 分析无进展生存期的免疫炎症指标和肝脏功能血液学指标, 单因素和多因素Logistic回归分析结直肠癌发生转移的风险因素, 构建列线图预测模型。

采用受试者工作特征曲线(ROC)和校准曲线验证列线图的准确度, 通过决策曲线和临床影响曲线评价列线图的临床预测效能。**结果** 单因素及多因素Logistic回归分析显示泛免疫炎症值(PIV)、预后营养指数(PNI)与胆汁酸(BA)是结直肠癌发生转移的独立预测因素, 三者联合预测转

收稿日期: 2024-03-13; 修回日期: 2024-06-19

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程(CI2021B009, CI2022C002)

作者单位: 1. 100102 北京, 中国中医科学院望京医院肿瘤科; 2. 100029 北京, 北京中医药大学研究生院

通信作者: 朱世杰(1972-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗恶性肿瘤的临床研究, E-mail: zhushijie@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7843-0746

作者简介: 褚雪镭(1995-), 女, 博士, 主要从事中西医结合肿瘤学的研究, ORCID: 0000-0002-1311-3907

移的ROC曲线下面积为0.84;中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和BA是结直肠癌发生肝转移的独立预测因素,二者联合预测肝转移的ROC曲线下面积为0.83;PIV和PNI是结直肠癌发生非肝远处转移的独立预测因素,二者联合预测非肝远处转移的ROC曲线下面积为0.83;校准曲线、决策曲线和临床影响曲线显示该三种模型具有良好的准确度及净效益值。**结论** 基于免疫炎症和肝脏功能血液学指标构建的列线图可预测结直肠癌患者的转移情况,具有较高的预测效能及临床应用前景。

关键词: 免疫炎症; 肝脏功能; 血液学指标; 结直肠癌; 转移; 预测价值

中图分类号: R735.3⁺5; R730.45

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

结直肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。根据国际癌症研究机构2022年的报告,结直肠癌的全球发病率和死亡率在所有癌症中分别排名第三和第二^[1]。在中国,结直肠癌是第二高发恶性肿瘤,相关的疾病负担在急剧增加^[2]。肿瘤转移是导致癌症治疗失败和预后不良的重要因素,转移造成了约90%的癌症相关性死亡^[3]。超过50%的结直肠癌患者在病程中发生肝转移,5年生存率只有8%~15%,中位生存期16.7个月^[4-5]。分析结直肠癌术后患者无进展生存期的血液学指标,挖掘转移前期的危险因素有重要意义。

临床中转移的诊断往往依靠影像学手段,然而术后通过CT、MRI、超声等手段定期复查监测转移时,往往需要病灶形成一定的可视化规模,但对于微小转移难以诊断,亟需简便的检测方法早期发现复发转移的迹象。有研究显示,酶学改变出现在形态学改变之前^[6],有诊断效用的生物标志物最符合现实临床环境下的转移监测,基于血液学的复合指标可能成为转移的早期筛查指标。本研究采用单因素和多因素Logistic回归分析分析结直肠癌术后发生转移的风险因素,构建列线图预测模型。采用受试者工作特征曲线(operating characteristic curve, ROC)和校准曲线(calibration curve, CC)验证列线图的准确度,通过决策曲线(decision curve analysis, DCA)和临床影响曲线(clinical impact curve, CIC)评价列线图的临床预测效能,探讨无进展生存期的免疫炎症和肝脏功能血液学指标对结直肠癌转移的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究。回顾性分析中国中

医科学院望京医院肿瘤科2016年1月至2023年1月收治的133例结直肠癌患者的临床资料。根据术后随访24个月发生转移情况,将患者分为无转移(non-metastasis, NM)组、肝转移(liver metastasis, LM)组、非肝远处转移(non-liver distant metastasis group, NLM)组。本研究通过中国中医科学院望京医院伦理委员会审批(WJEC-YSJ-2023-006-P002)。

1.2 纳排标准

纳入标准: (1)确诊时病理学诊断为非转移性结直肠腺癌;(2)接受结直肠癌根治性切除手术;(3)接受标准辅助化疗4~8周期;(4)实验室血常规、生化检查及肿瘤标志物检测记录齐全;(5)有术后24个月疾病进展情况的详细记录。**排除标准:** (1)术前诊断为远处转移或诊断为同时性转移;(2)既往有其他恶性肿瘤病史;(3)严重心、肝、肾、肺和血液系统基础疾病;(4)既往肝炎、肝硬化、脂肪肝、高脂血症及肝脏功能异常患者。

1.3 资料收集

通过电子病历系统收集患者临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、既往史、吸烟史、饮酒史、肿瘤部位、病理类型、手术方式、辅助化疗情况、远处转移部位和发生时间,以及无进展生存期时的实验室检查(选择辅助化疗结束后至少一个月至远处转移发生前的资料,且全身无活动性炎症反应)。实验室检查包括中性粒细胞(neutrophil, NEUT)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、单核细胞(monocytes, MONO)、血小板(platelet, PLT)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆汁酸(bile acid, BA)、胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-lymphocyte ratio, MLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、系统免疫炎症指数(systematic immune inflammation index, SII)=(中性粒细胞×血小板)/淋巴细胞、泛免疫炎症值(pan-immune-inflammation value, PIV)=[中性粒细胞计数($10^9/L$)×血小板计数($10^9/L$)×单核细胞计数

($10^9/L$)]淋巴细胞计数($10^9/L$)、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)=白蛋白(g/L)+5×淋巴细胞计数($10^9/L$)、天冬氨酸氨基转移酶/淋巴细胞比值(aspartate aminotransferase to lymphocyte ratio index, ALRI)、天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0及R 4.3.1软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均值±标准差表示,两组间比较采用*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验。计数资料采用例数(百分数)表示,组间比较采用卡方检验。采用单因素及多因素Logistic回归分析结直肠癌肝转移的影响因素。采用“rms”、“rmda”、“pROC”、“ggplot2”包绘制列线图。绘制ROC曲线,计算ROC曲线下面积(area under curve, AUC),应用CC、DCA、CIC分析其校准度和临床获益。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料比较

共纳入133例结直肠癌患者,男性82例,女性51例;年龄 65.96 ± 10.40 岁。无转移组38例,肝转移组43例,非肝远处转移组52例。三组患者年龄、性别、高血压病史、高血糖病史、吸烟史、饮酒史、肿瘤部位、BMI水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表1。三组MONO、PLT、TC、HDL-C、LDL-C、ApoB值比较,差异无统计学意义(均*P*>0.05);NEUT、LYM、ALB、ALT、AST、BA、ApoA1、CEA值比较,差异有统计学意义(均*P*<0.05);复合指标NLR、MLR、PLR、SII、PIV、PNI、ALRI、

APRI值比较,差异有统计学意义(均*P*<0.05),见表2。

2.2 结直肠癌患者术后转移的影响因素分析

将纳入患者分为无转移组(*n*=38)和转移组(*n*=95),考虑Logistic回归分析对样本量和无多重共线性的要求,精简因素后仅纳入PIV、PNI、ALRI、BA、TC、ApoB、ApoA1进行单因素分析,见表3。将经单因素分析*P*<0.05的因素作为自变量,患者是否发生转移作为因变量,纳入多因素Logistic回归分析,结果显示PIV、PNI、BA是结直肠癌术后转移的独立预测因素(*P*<0.05),见表4。

2.3 结直肠癌患者术后转移的列线图模型构建

根据多因素Logistic回归分析结果绘制列线图模型,见图1。列线图中每一个变量(PIV、PNI、BA)分别在第一条评分轴上获得单项评分,累加获得总分,在第五条总分轴上找到相应位置,垂直投射至预测轴获得对应的转移风险。ROC曲线显示PIV、PNI、BA三者联合预测结直肠癌转移的AUC为0.84,诊断效能最高,高于任一单一指标,见图2A。校准曲线斜率接近1,提示该模型准确度较高,见图2B。当阈值概率处于0~0.93时,列线图模型表现为更高的净获益水平,DCA曲线和CIC曲线显示该模型具有较高的净效益值,提示列线图具有较好的临床适用性,见图2C~D。

2.4 结直肠癌患者术后肝转移的影响因素和列线图模型构建

将纳入患者分为无转移组(*n*=38)和肝转移组(*n*=43),经单因素分析,两组ApoA1、BA、CEA、APRI、ALRI、PNI、ALB、PIV、SIRI、SII、MLR、PLR、NLR值差异具有统计学意义(均*P*<0.05)。考虑Logistic回归分析对样本量和无多重共线性的要求,参考结直肠癌转移的列线图预测模型,精简免疫炎症和肝脏功能因素,纳入NLR、PNI、BA作为自变量,患者是否发生肝转移作为因

表 1 结直肠癌无转移组、肝转移组、非肝远处转移组的一般资料比较
Table 1 Comparison of general data among the non-metastasis group, liver metastasis group, and non-liver distant metastasis group of patients with colorectal cancer

Factors	NM group(<i>n</i> =38)	LM group(<i>n</i> =43)	NLM group(<i>n</i> =52)	χ^2/F	<i>P</i>
Age($\bar{x}\pm s$, years)	65.55 ± 7.89	65.35 ± 12.22	66.77 ± 10.51	1.178	0.555
Gender(male/female, <i>n</i>)	26/12	28/15	28/24	2.295	0.317
Hypertension(yes/no, <i>n</i>)	19/19	17/26	22/30	0.957	0.620
Hyperglycemia(yes/no, <i>n</i>)	10/28	14/29	13/39	0.729	0.694
Drinking(yes/no, <i>n</i>)	14/24	12/31	16/36	0.771	0.680
Smoking(yes/no, <i>n</i>)	14/24	14/29	19/33	0.216	0.898
Position(colon/rectum, <i>n</i>)	20/18	25/18	28/24	0.285	0.867
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.57 ± 3.05	22.49 ± 3.72	22.82 ± 3.93	0.934	0.396

Notes: NM: Non-metastasis; LM: Liver metastasis; NLM: Non-liver distant metastasis.

表 2 结直肠癌无转移组、肝转移组、非肝远处转移组的血液学资料比较

Table 2 Comparison of hematological data among the non-metastasis group, liver metastasis group, and non-liver distant metastasis group of patients with colorectal cancer

Factors	NM group(n=38)	LM group(n=43)	NLM group(n=52)	χ^2/F	P
NEUT	3.00(1.11)	3.88(2.94)	4.26(2.92)	10.592	0.005
LYM	1.52(0.77)	1.10(1.06)	1.34(0.52)	7.058	0.029
MONO	0.33±0.11	0.43±0.26	0.45±0.22	5.687	0.058
PLT	175.00(51.00)	201.00(113.00)	208.00(144.50)	3.834	0.147
ALB	42.52±4.03	37.93±5.33	38.10±5.73	10.303	<0.001
ALT	16.40(13.43)	16.90(11.70)	12.20(10.05)	12.274	0.002
AST	17.40(10.88)	24.80(27.70)	17.10(11.73)	14.329	0.001
BA	2.67(2.69)	5.46(7.55)	3.48(2.86)	10.680	0.005
TC	4.27±0.92	4.44±1.37	4.44±1.02	0.330	0.719
HDL-C	1.13(0.35)	1.18(0.49)	1.07(0.43)	2.309	0.315
LDL-C	2.77±0.87	3.02±1.32	3.00±0.98	0.653	0.522
ApoB	0.91(0.44)	0.98(0.34)	0.98(0.44)	2.121	0.346
ApoA1	1.35(0.25)	1.21(0.44)	1.16(0.31)	15.882	<0.001
CEA	2.60(2.04)	40.12(126.65)	15.42(113.48)	48.968	<0.001
NLR	2.01(1.22)	3.33(3.65)	3.17(3.50)	17.222	<0.001
MLR	0.21(0.13)	0.29(0.38)	0.32(0.21)	12.162	0.002
PLR	124.93(61.67)	154.78(161.30)	157.96(150.78)	11.637	0.003
SII	352.76(197.03)	585.66(851.08)	739.99(966.08)	17.152	<0.001
PIV	123.26(84.58)	229.32(384.18)	299.03(520.59)	13.683	0.001
PNI	51.25(8.56)	45.97(11.10)	45.09(8.85)	20.665	<0.001
ALRI	12.88(10.31)	19.49(38.61)	13.27(16.90)	12.613	0.002
APRI	0.10(0.06)	0.14(0.11)	0.08(0.08)	15.064	0.001

表 3 结直肠癌术后转移影响因素的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of factors influencing postoperative metastasis of colorectal cancer

Factors	NM group(n=38)	M group(n=95)	HR(95%CI)	t/z	P
PIV	123.26(84.58)	261.63(401.42)	0.995(0.992-0.998)	-3.651	0.003
PNI	50.51±5.76	44.53±6.73	1.167(1.084-1.255)	-4.811	<0.001
ALRI	12.88(10.31)	15.28(17.34)	0.957(0.920-0.995)	-2.107	0.027
BA	2.67(2.69)	4.15(4.60)	0.802(0.678-0.947)	-2.782	0.010
TC	4.27±0.92	4.44±1.19	0.864(0.609-1.226)	0.816	0.414
ApoB	0.91(0.44)	0.98(0.40)	0.328(0.093-1.155)	-1.455	0.083
ApoA1	1.36±1.19	1.16±0.28	26.080(4.385-155.107)	-4.708	<0.001

Note: M group: metastasis group.

表 4 结直肠癌术后转移影响因素的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of factors influencing postoperative metastasis of colorectal cancer

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
PIV	-0.004	0.002	6.246	0.012	0.996	0.992-0.999
PNI	0.105	0.047	5.037	0.025	1.110	1.013-1.216
ALRI	-0.015	0.024	0.374	0.541	0.985	0.940-1.033
BA	-0.216	0.099	4.795	0.029	0.806	0.664-0.978
ApoA1	0.861	1.117	0.595	0.440	2.366	0.265-21.112
Constant	-4.964	2.665	3.470	0.062	0.007	—

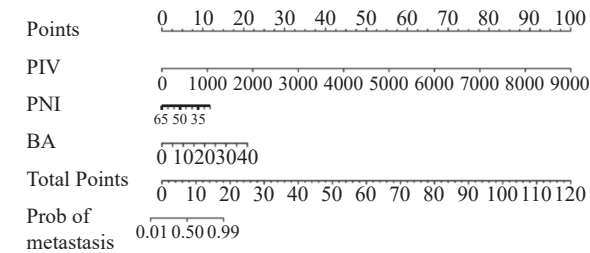
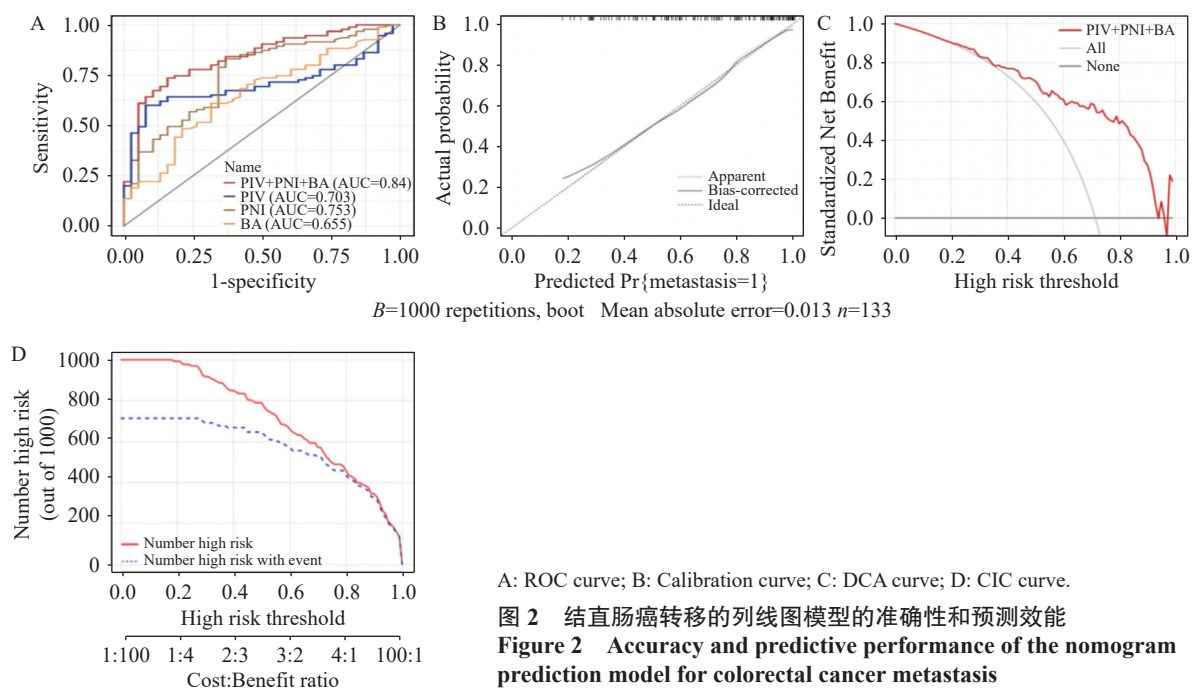


图 1 结直肠癌转移的列线图预测模型

Figure 1 Nomogram prediction model for colorectal cancer metastasis

变量，进行多因素Logistic回归分析，结果显示NLR和BA是结直肠癌术后肝转移的独立预测因素（ $P<0.05$ ），见表5。

根据多因素Logistic回归分析结果绘制列线图模型，见图3。通过计算列线图中NLR和BA的总评分，即可得到肝转移的风险。ROC曲线显示NLR和BA联合预测结直肠癌肝转移的AUC为0.832，诊断效能最高，高于任一单一指标，见图4A。校准曲线提示该模型准确度较高，见图4B。DCA曲线提



A: ROC curve; B: Calibration curve; C: DCA curve; D: CIC curve.
图2 结直肠癌转移的列线图模型的准确性和预测效能
Figure 2 Accuracy and predictive performance of the nomogram prediction model for colorectal cancer metastasis

表5 结直肠癌患者术后肝转移较无转移影响因素的多因素分析
Table 5 Multivariate analysis of factors influencing postoperative liver metastasis compared with non-metastasis in colorectal cancer patients

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NLR	-0.538	0.257	4.389	0.036	0.584	0.353-0.966
PNI	0.096	0.058	2.709	0.100	1.101	0.982-1.234
BA	-0.292	0.103	7.967	0.005	0.747	0.610-0.915
Constant	-1.833	3.198	0.328	0.567	0.160	

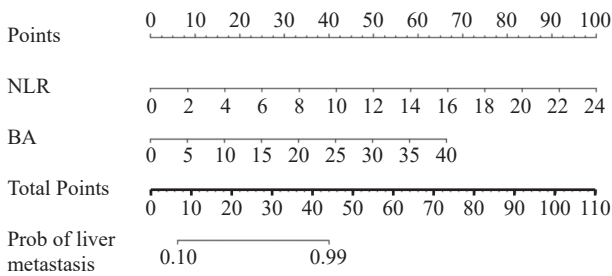


图3 结直肠癌肝转移的列线图预测模型
Figure 3 Nomogram prediction model for colorectal cancer liver metastasis

示在全阈值范围内，列线图模型表现为更高的净获益水平，见图4C。CIC曲线提示列线图具有较好的临床适用性，见图4D。

2.5 结直肠癌术后非肝远处转移的影响因素和列线图模型构建

将纳入患者分为无转移组（n=38）和非肝远处转移组（n=52），经单因素分析，两组ApoA1、CEA、PNI、ALB、PIV、SIRI、SII、MLR、PLR、NLR值差异有统计学意义（均P<0.05）。考虑Logistic回归分析对样本量和无多重共线性的要求，参考结直肠癌转移的列线图预测模型，精简免疫炎症和肝脏功

能因素，纳入PIV、PNI、ApoA1作为自变量，患者是否发生非肝远处转移作为因变量，进行多因素Logistic回归分析，结果显示PIV和PNI是结直肠癌术后非肝远处转移的独立预测因素（P<0.05），见表6。

根据多因素Logistic回归分析结果绘制列线图模型，见图5。通过计算列线图中PIV和PNI的总评分，即可得到非肝远处转移的风险。ROC曲线显示PIV和PNI联合预测结直肠癌非肝远处转移的AUC为0.832，诊断效能最高，高于任一单一指标，见图6A。校准曲线提示该模型准确度较高，见图6B。DCA曲线提示在0~0.93的阈值概率范围内，列线图模型表现为更高的净获益水平，见图6C。CIC曲线提示列线图具有较好的临床适用性，见图6D。

3 讨论

本研究发现泛免疫炎症值、预后营养指数与胆汁酸是结直肠癌发生转移的独立预测因素，中性粒细胞/淋巴细胞比值和胆汁酸是肝转移的独立预测因素，泛免疫炎症值和预后营养指数是非肝远处转移的独立预测因素，联合预测的检验效能高，具有

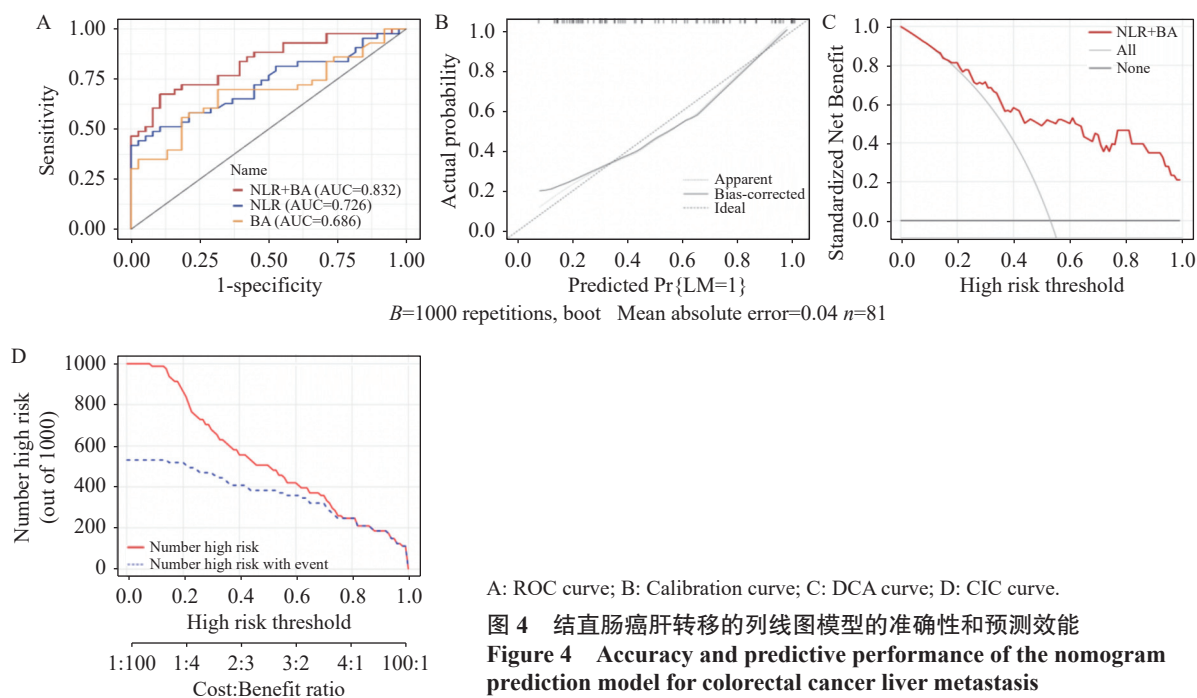


表 6 结直肠癌患者术后非肝远处转移较无转移影响因素的多因素分析

Table 6 Multivariate analysis of factors influencing non-hepatic distant metastasis compared with non-metastasis in colorectal cancer patient after surgery

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
PIV	0.005	0.002	6.535	0.011	1.005	1.001-1.009
PNI	-0.107	0.047	5.230	0.022	0.898	0.820-0.985
ApoA1	-1.106	1.189	0.866	0.352	0.331	0.032-3.400
constant	5.800	2.380	5.940	0.015	330.350	—

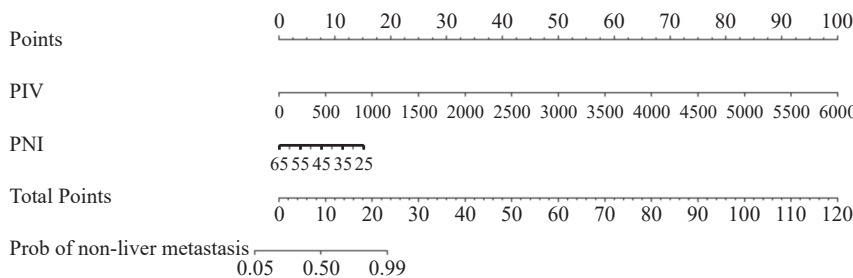


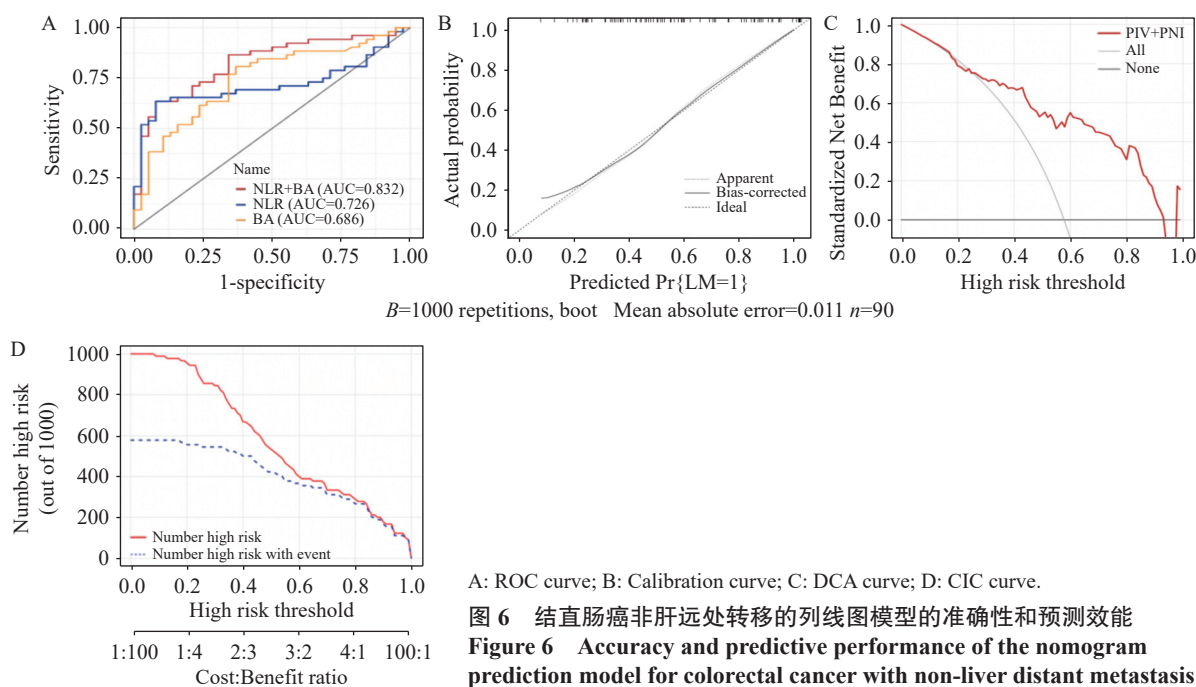
图 5 结直肠癌非肝远处转移的列线图预测模型

Figure 5 Nomogram prediction model for colorectal cancer with non-liver distant metastasis

较好的临床指导价值。免疫炎症指标为肝转移和非肝远处转移共同的监测重点，此外，肝转移的监测应重点关注胆汁酸水平，非肝远处转移的监测应重点关注营养状态。

炎症反应在肿瘤的进展和转移中起着关键作用，免疫炎症的复合指标代表了肿瘤炎症途径和免疫系统抗肿瘤功能之间的平衡。NLR为中性粒细胞与淋巴细胞的比值，能够提示肿瘤患者的炎症反应水平和免疫状态。其中，中性粒细胞能够产生趋化因子、炎症介质以及胞外陷阱等塑造转移前微环境，促进结直肠癌转移^[7-8]，同时抑制T淋巴细胞活性，促进肿瘤细胞发生免疫逃逸^[9]。Lin等纳入2 522例结直肠癌肝转移患者进行荟萃分析，发现NLR升

高与总生存期和无病生存期较差相关^[10]。Tang等汇总了7项研究，纳入1 491例结直肠癌肝转移患者评价NLR的预测价值，研究发现当NLR的截断值为5，高NLR与结直肠癌肝转移患者的总生存期和无进展生存期下降有关，当NLR的截断值为2.5，高NLR与无进展生存期下降有关^[11]。本研究中三组患者NLR水平均低于5，无转移组在无进展生存期的NLR低于2.5，但肝转移组和非肝远处转移组患者在无进展生存期的NLR均超过2.5，这与Tang等的研究结果一致。提示对NLR进行常规监测，有助于术后肝转移的预测，并指导早期治疗。术前阶段高NLR患者与高CEA水平显著相关，NLR联合CEA对结直肠癌同时性肝转移预后不良具有很好的预测价



值^[12]。PIV为中性粒细胞、血小板、单核细胞和淋巴细胞组成的复合指标，融合了参与肿瘤转移的多种白细胞，循环巨噬细胞是肿瘤相关巨噬细胞的主要来源，外周单核细胞是单核细胞样髓源性抑制细胞（M-MDSCs）的主要来源，中性粒细胞样髓源性抑制细胞（PMN-MDSCs）是循环中性粒细胞的特殊表型^[13-14]，而髓源性抑制细胞为转移前微环境中免疫抑制特征形成的关键^[10]。此外，血小板及血小板衍生的微粒被认为可以改变结直肠癌细胞的活性和侵袭性，促进转移发生^[15]。PIV在临床试验中被证明是一种新的转移性结直肠癌预后生物标志物，对总生存和无进展生存均有独立预测作用，比较SII、NLR等表现为更优的性能^[16]。Yang等综合了6项研究进行系统评价，探讨PIV对结直肠癌预后的预测价值，纳入1 879名受试者，研究发现高水平PIV组的患者生存更差，PIV的截断值范围为209~492^[17]。本研究发现无转移组患者在无进展生存期的中位PIV水平为123.26，肝转移组患者的中位PIV水平为229.32，非肝远处转移组患者的中位PIV水平为299.03，这与Yang等研究中的PIV值一致。

营养不良是结直肠癌患者的常见问题，PNI为白蛋白和淋巴细胞的复合指标，反映机体的营养与炎症反应状态，营养状态与机体炎症反应水平密切相关，肿瘤恶病质的关键特征为持续的系统炎症反应^[18]。低白蛋白浓度与结直肠癌中系统性炎症反应的激活、营养不良风险、低BMI、低皮下和内脏脂肪以及低骨骼肌质量有关^[19]。白蛋白是肝脏合成功能的体现，系统性炎症反应能够损害肝细胞，导致肝

脏功能受损。此外，癌细胞产生的分解代谢因素和宿主的促炎反应可以诱发能量消耗，导致体重减轻和营养不良^[20]。PNI被证明是结肠癌患者总生存和无进展生存的重要独立预后因素，以45为截断值指导预后，研究发现PNI ≥ 45 的患者表现出更优的总生存和无进展生存^[21]。本研究结果也发现在术后无进展生存期PNI下降至45与转移潜力相关。

脂质代谢失调是恶性肿瘤最突出的代谢改变之一，脂质代谢重编程能够影响肿瘤生物学的典型特征，包括增殖、迁移、局部侵袭、凋亡等生物学行为^[22]。肝脏的脂质代谢异常有助于转移性癌细胞在肝内定植和生长^[23]。肝脏是机体脂质代谢的中心器官，通过调节胆固醇从头合成和胆固醇逆向转运等机制调节脂质稳态。胆汁酸是内源性胆固醇衍生代谢物，过度暴露的胆汁酸是肝转移脂质代谢紊乱的特征。研究发现在临床诊断前的血液高胆汁酸水平与结肠癌风险呈正相关^[24]。肝脏转移与结合胆汁酸有关，有研究发现牛胆酸的吸收增加促进了成纤维细胞激活和髓源性抑制细胞比例增加，诱导肝脏形成有利的微环境进而促进肝转移^[25]。本研究发现肝转移组患者在无进展生存期的胆汁酸中位水平为5.46 $\mu\text{mol/L}$ ，非肝远处转移组患者的胆汁酸中位水平为3.48 $\mu\text{mol/L}$ ，无转移组患者的胆汁酸中位水平为2.67 $\mu\text{mol/L}$ ，三组患者的血清胆汁酸均为正常范围，但随着胆汁酸水平升高，转移潜力表现得更为明显，尤其是肝转移。本研究也发现胆汁酸与免疫结合的多因素指标能够更好地预测肝转移发生。

CEA被广泛用作结直肠癌患者的诊断、监测和

预后肿瘤标志物。研究发现,在临床前CEA需有较大幅度增长才更有价值,CEA升高的阳性病例平均准备时间为17~24个月,32.5%的病例CEA在诊断时有所上升,26.3%的病例在诊断前3~4年CEA提高到2.5 ng/ml以上,当CEA>5 ng/ml时,临床诊断前1年和4年检测的敏感性分别为25%和13%,特异性为95%^[26]。CEA与肝脏转移潜力之间存在直接关系^[27],首先在血液中保护循环肿瘤细胞免于凋亡,其次CEA与Kupffer细胞受体蛋白结合,改变肝脏微环境以有利于肿瘤细胞转移,此外上调细胞黏附分子促进转移进程^[28]。CEA对结直肠癌转移的监测具有重要意义。本研究中,在无转移组、肝转移组和非肝远处转移组CEA的表达差异最为显著,其中肝转移组最高,非肝远处转移组次之,无转移组最低,中位水平为2.6 ng/ml。

单一生物标志物的临床效用性因其较低的鉴别能力而受到限制,临床复合指标的研究越发重要。本研究基于免疫炎症和肝脏功能血液学指标进行探索,发现对结直肠癌术后转移具有较好的预测价值,用于指导结直肠癌术后的血液学随访,便于早期发现转移倾向。但研究也存在一定的局限性,采用回顾性设计,病例数有限,不能完全排除检测时间等选择偏差,在后续研究中可进行扩增队列进行完善。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] Chaffer C L, Weinberg R A. A perspective on cancer cell metastasis[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1559-1564.
- [4] Hernandez-Alejandro R, Ruffolo L I, Sasaki K, *et al.* Recipient and Donor Outcomes After Living-Donor Liver Transplant for Unresectable Colorectal Liver Metastases[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(6): 524-530.
- [5] Masi G, Vasile E, Loupakis F, *et al.* Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(1): 21-30.
- [6] 苏卓力, 张补文. 血清酶活性联检在肝病中的应用[J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(14): 2435-2436. [Su FL, Zhang BW. Application of combined detection of serum enzyme activity in liver disease[J]. *Shi Yong Yi Ji Za Zhi*, 2006, 13(14): 2435-2436.]
- [7] Tian S, Chu Y, Hu J, *et al.* Tumour-associated neutrophils secrete AGR2 to promote colorectal cancer metastasis via its receptor CD98hc-xCT[J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2489-2501.
- [8] Khan U, Chowdhury S, Billah MM, *et al.* Neutrophil Extracellular Traps in Colorectal Cancer Progression and Metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7260.
- [9] Wang H, Zhang B, Li R, *et al.* KIAA1199 drives immune suppression to promote colorectal cancer liver metastasis by modulating neutrophil infiltration[J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): 967-981.
- [10] Lin N, Li J, Yao X, *et al.* Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer liver metastasis: A meta-analysis of results from multivariate analysis[J]. *Int J Surg*, 2022,

- 107: 106959.
- [11] Tang H, Li B, Zhang A, *et al.* Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Liver Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159447.
- [12] Kim H, Jung HI, Kwon SH, *et al.* Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and CEA is associated with poor prognosis in patients with synchronous colorectal cancer liver metastasis[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2019, 96(4): 191-200.
- [13] Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, *et al.* The peripheral monocyte count is associated with the density of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment of colorectal cancer: a retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 404.
- [14] Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(10): 601-620.
- [15] Kassassir H, Papiewska-Pajak I, Kryczka J, *et al.* Platelet-derived microparticles stimulate the invasiveness of colorectal cancer cells via the p38MAPK-MMP-2/MMP-9 axis[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 51.
- [16] Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, *et al.* The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(3): 403-409.
- [17] Yang XC, Liu H, Liu DC, *et al.* Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1036890.
- [18] Argilès JM, Busquets S, Stemmler B, *et al.* Cancer cachexia: understanding the molecular basis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 754-762.
- [19] Almasaudi AS, Dolan RD, Edwards CA, *et al.* Hypoalbuminemia Reflects Nutritional Risk, Body Composition and Systemic Inflammation and Is Independently Associated with Survival in Patients with Colorectal Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1986.
- [20] Hu Z, Li Y, Mao W, *et al.* Impact of Nutritional Indices on the Survival Outcomes of Patients with Colorectal Cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2279-2289.
- [21] Jung SH, Hao J, Shivakumar M, *et al.* Development and validation of a novel strong prognostic index for colon cancer through a robust combination of laboratory features for systemic inflammation: a prognostic immune nutritional index[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(11): 1539-1547.
- [22] Bian X, Liu R, Meng Y, *et al.* Lipid metabolism and cancer[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [23] Zhang KL, Zhu WW, Wang SH, *et al.* Organ-specific cholesterol metabolic aberration fuels liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6560-6572.
- [24] Kühn T, Stepien M, López-Noguerolles M, *et al.* Prediagnostic Plasma Bile Acid Levels and Colon Cancer Risk: A Prospective Study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(5): 516-524.
- [25] Zheng Z, Wei J, Hou X, *et al.* A High Hepatic Uptake of Conjugated Bile Acids Promotes Colorectal Cancer-Associated Liver Metastasis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3810.
- [26] Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, *et al.* Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 268-274.
- [27] Pakdel A, Malekzadeh M, Naghibalhossaini F. The association between preoperative serum CEA concentrations and synchronous liver metastasis in colorectal cancer patients[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(2): 245-252.
- [28] Lee JH, Lee SW. The Roles of Carcinoembryonic Antigen in Liver Metastasis and Therapeutic Approaches[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 7521987.

[编辑: 刘红武; 校对: 安凤]

作者贡献:

褚雪镭: 研究分析和撰写论文

安宸、席玲泽、谢虹亭、宗铭桐: 数据整理

薛 鹏: 数据校对

朱世杰: 研究设计和资金支持