

结直肠癌发生的影响因素及预测模型的建立

徐丹 陈景锋 高鹏

[摘要] **目的** 分析结直肠癌发生的影响因素及建立预测模型。**方法** 选取80例结直肠癌患者作为研究组,另选取40例同期住院的非恶性肿瘤患者作为对照组。分别收集两组患者一般资料、外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、红细胞分布宽度(RDW)以及癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)结果,采用logistic回归分析结直肠癌发生的因素,构建Nomogram列线图,采用受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线评估Nomogram列线图的准确性。**结果** 两组患者体重指数、文化程度、高脂饮食摄入、新鲜蔬菜摄入、情绪自我调节能力、阑尾炎病史、恶性肿瘤家族史比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=2.72、4.27、5.19、8.12、5.76、4.81、5.28, P 均 <0.05)。研究组患者的NLR、PLR、RDW、CEA、CA199水平均高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=25.09、27.22、11.05、27.78、65.05, P 均 <0.05)。logistic回归分析显示,高体重指数、高脂饮食摄入、新鲜蔬菜摄入不足、恶性肿瘤家族史、高RDW、高CA199是结直肠癌发生的独立危险因素(OR 分别=1.32、1.36、1.34、1.42、1.46、1.49, P 均 <0.05)。Nomogram列线图预测发生结直肠癌的AUC为0.86(95%CI 0.79~0.94)。**结论** 高体重指数、高脂饮食摄入、新鲜蔬菜摄入不足、恶性肿瘤家族史、高RDW、高CA199水平是结直肠癌发生的危险因素,构建的列线图风险预测模型经内部及外部验证效能良好。

[关键词] 结直肠癌; 影响因素; 预测模型; 列线图

Influencing factors of colorectal cancer and the establishment of prediction model XU Dan, CHEN Jingfeng, GAO Peng. Department of Anal Surgery, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the risk factors of colorectal cancer and build a predictive model. **Methods** A total of 80 patients with colorectal cancer were selected as the study group, and 40 patients with non-malignant tumor who were hospitalized during the same period were selected as the control group. General data, peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), red blood cell distribution width (RDW), carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199) results of the two groups were collected, and the factors of colorectal cancer occurrence were analyzed by logistic regression. Nomogram was constructed and the accuracy of the Nomogram was evaluated with receiver operating characteristic curve (ROC) and calibration curve. **Results** There were significant differences in body mass index (BMI), education level, intake of high-fat diet, intake of fresh vegetables, emotional self-regulation ability, history of appendicitis and family history of malignant tumor between the two groups ($\chi^2=2.72, 4.27, 5.19, 8.12, 5.76, 4.81, 5.28, P<0.05$). The levels of NLR, PLR, RDW, CEA and CA199 in study group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($t=25.09, 27.22, 11.05, 27.78, 65.05, P<0.05$). The logistic regression analysis showed that high BMI, high fat diet intake, insufficient intake of fresh vegetables, family history of malignant tumor, high RDW and CA199 were independent risk factors for colorectal cancer ($OR=1.32, 1.36, 1.34, 1.42, 1.46, 1.49, P<0.05$). The AUC predicted by the nomogram was 0.86 (95%CI 0.79-0.94). **Conclusion** High BMI, high fat diet intake, insufficient intake of fresh vegetables, family history of malignant tumors, high RDW and CA199 levels are risk factors for colorectal cancer. The constructed columniogram risk prediction model has been validated internally and externally.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.008.006

作者单位: 323000 浙江丽水, 丽水市中心医院肛肠外科

通讯作者: 高鹏, Email: 762026103@qq.com

[Key words] colorectal cancer; influencing factors; prediction model; nomogram

随着人们生活规律的改变,结直肠癌的发病率也在逐年上升。据统计,结直肠癌发病率、死亡率居于全国的第二、五位,高发人群主要集中在40~50岁以上^[1-3]。研究结直肠癌发生的影响因素,建立预测模型,对于预防和治疗结直肠癌具有重要的意义。目前对于结直肠癌发生的影响因素及预测模型的研究仍然较为有限。本次研究旨在探究结直肠癌发生的相关因素,并建立一个可靠的预测模型,以提供准确的风险评估和预防措施。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2023年1月丽水市中心医院肛肠外科收治的80例结直肠癌患者作为研究组,另选取同期住院的40例非恶性肿瘤患者作为对照组。纳入标准:①研究组患者临床诊断符合结直肠癌诊断标准^[4]且临床资料齐全;②对照组经影像学诊断不合并恶性肿瘤;③年龄45~60岁;④体重指数 $>18.50\text{ kg/m}^2$;⑤意识清楚可进行无障碍交流;⑥患者及家属均了解本次研究内容并签署知情同意书。排除标准:①存在全身感染;②合并重要脏器功能不全;③合并肺结核等传染性疾病。本次研究通过我院伦理委员会审批。

1.2 诊断标准 结直肠癌患者均经过影像学检查及病理学证实,患者以及亲属中有恶性肿瘤病史则视为有恶性肿瘤家族史。

1.3 方法 收集患者一般资料、外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelets-to-lymphocyte ratio, PLR)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)以及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)结果。一般资料包括:性别、体重指数、文化程度、运动锻炼、高脂饮食摄入、新鲜蔬菜摄入、被动吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高血脂、情绪自我调节能力、阑尾炎病史、恶性肿瘤家族史。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间计量资料比较采用 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归分析结直肠癌发生的影响因素,构建Nomogram列线图,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线评估Nomogram列线图的准确性。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及结直肠癌相关指标比较见表1

表1 两组患者一般资料及结直肠癌相关指标比较

组别		研究组 (n=80)	对照组 (n=40)
性别/例(%)	男	49(61.25)	26(65.00)
	女	31(38.75)	14(35.00)
体重指数 /例(%)	$\leq 26\text{ kg/m}^2$	46(57.50)	33(82.50)
	$> 26\text{ kg/m}^2$	34(42.50)	7(17.50)
文化程度 /例(%)	高中以上	36(45.00)	26(65.00)
	高中及以下	44(55.00)	14(35.00)
运动锻炼 /例(%)	≥ 2 次/周	53(66.25)	30(75.00)
	< 2 次/周	27(33.75)	10(25.00)
高脂饮食 摄入/例(%)	≥ 7 次/周	35(43.75)	9(22.50)
	< 7 次/周	45(56.25)	31(77.50)
新鲜蔬菜 摄入/例(%)	≥ 7 次/周	36(45.00)	29(72.50)
	< 7 次/周	44(55.00)	11(27.50)
被动吸烟 /例(%)	是	21(26.25)	9(22.50)
	否	59(73.75)	31(77.50)
饮酒/例(%)	是	24(30.00)	8(20.00)
	否	56(70.00)	32(80.00)
高血压/例(%)	是	55(68.75)	23(57.50)
	否	25(31.25)	17(42.50)
糖尿病/例(%)	是	23(28.75)	7(17.50)
	否	57(71.25)	33(82.50)
高血脂/例(%)	是	31(38.75)	9(22.50)
	否	49(61.25)	31(77.50)
情绪自我调节 能力/例(%)	差	56(70.00)	19(47.50)
	强	24(30.00)	21(52.50)
阑尾炎病 史/例(%)	是	22(27.50)	4(10.00)
	否	58(72.50)	36(90.00)
恶性肿瘤家 族史/例(%)	是	17(21.25)	2(5.00)
	否	63(78.75)	38(95.00)
NLR		5.03 \pm 0.84	1.58 \pm 0.31
PLR		171.08 \pm 19.43	83.27 \pm 8.66
RDW/fl		16.85 \pm 3.36	10.24 \pm 2.45
CEA/ng/mL		7.93 \pm 1.31	2.12 \pm 0.23
CA199/U/mL		39.75 \pm 3.28	5.74 \pm 0.51

由表1可见,两组患者性别、运动锻炼、被动吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高血脂比较,差异均无统

统计学意义(χ^2 分别=0.16、0.96、0.20、1.36、1.48、1.80、3.17, P 均 >0.05);两组在体重指数、文化程度、高脂饮食摄入、新鲜蔬菜摄入、情绪自我调节能力、阑尾炎病史、恶性肿瘤家族史的比较,差异均有统计学意义(χ^2 分别=2.72、4.27、5.19、8.12、5.76、4.81、

5.28, P 均 <0.05)。研究组患者的NLR、PLR、RDW、CEA、CA199水平均高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=25.09、27.22、11.05、27.78、65.05, P 均 <0.05)。

2.2 结直肠癌发生的多因素分析见表2

表2 结直肠癌发生的多因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
体重指数	0.28	0.09	9.68	<0.05	1.32	1.17~1.49
文化程度	0.09	0.08	1.27	>0.05	1.09	1.00~1.19
高脂饮食摄入	0.31	0.14	4.90	<0.05	1.36	1.13~1.65
新鲜蔬菜摄入	0.29	0.12	5.84	<0.05	1.34	1.14~1.57
情绪自我调节能力	0.10	0.15	0.44	>0.05	1.11	0.94~1.30
阑尾炎病史	0.14	0.10	1.96	>0.05	1.15	1.03~1.29
恶性肿瘤家族史	0.35	0.12	8.51	<0.05	1.42	1.20~1.68
NLR	0.12	0.17	0.50	>0.05	1.13	0.93~1.37
PLR	0.15	0.34	0.19	>0.05	1.16	0.78~1.73
RDW	0.38	0.15	6.42	<0.05	1.46	1.17~1.82
CEA	0.13	0.12	1.17	>0.05	1.14	0.99~1.31
CA199	0.40	0.21	3.63	<0.05	1.49	1.09~2.04

由表2可见,高体重指数、高脂饮食摄入、新鲜蔬菜摄入不足、恶性肿瘤家族史、高RDW、高CA199水平是结直肠癌发生的独立危险因素(P 均 <0.05)。

2.3 构建结直肠癌发生的列线图预测模型 根据多因素逐步logistic回归结果中保留下来的变量,构建一个Nomogram列线图预测结直肠癌的发生风险。依据评分卡对每个患者进行评分,将每个变量获得的分值相加,得到一个总得分,从而评估结直肠癌发生的风险,见封二图2。

2.4 验证列线图模型效能见封二图3

由封二图3可见,列线图ROC曲线AUC为0.86(95%CI 0.79~0.94)。校准曲线分析结果显示,结直肠癌发生的风险预测模型的预测结果与实际观察结果吻合度较高。

3 讨论

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,其发生与多种因素有关,包括年龄、遗传、环境、生活习惯等,有研究发现及时诊断并治疗早期结直肠癌,其5年生生存率高达99%,一旦发生转移,即便经手术切除,仍有复发风险,因而早发现、早治疗有利于提升患者生存率^[5]。本次研究旨在探讨结直肠癌发生的影响因素,包括生活习惯、饮食结构、家族史、病史以及相关临床指标等。炎症反应与结直肠癌的发生与

发展联系紧密,且血清炎症因子检测方便快捷,因此可应用于早期的结直肠癌筛查。另外张程程等^[6]研究发现CEA、CA199在胃癌、卵巢癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中均呈现明显高表达状态。因此本次研究选取NLR、PLR、RDW以及CEA、CA199水平作为探讨指标,进一步探索其与结直肠癌的关系。

随着年龄的增长,机体内的脂肪分布发生变化,更多的脂肪堆积在腹部,腹部脂肪组织会释放出许多激素和细胞因子,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 和睾酮等,这些激素和细胞因子的过量分泌可能会促进结直肠癌的发生^[7]。另外,饮食结构的改变也可能增加患结直肠癌的风险。结直肠癌是一个多因素疾病,其发生机制非常复杂,如遗传、生活习惯、饮食结构等共同作用于结直肠癌的发生与发展。肥胖会引起慢性炎症和代谢紊乱,从而促进癌细胞的生长。个人文化水平不同,会造成知识面断层、生活方式不健康、医疗系统利用不充分等,影响结直肠癌的及时诊断及治疗。高脂饮食会导致体内的炎症反应和氧化应激,而过少的新鲜蔬菜摄入会致使机体膳食纤维、维生素等摄入不足,机体抗氧化功能降低,抗癌作用减弱,从而促进癌细胞的生成和生长。

有研究发现结直肠癌患者机体炎症反应增

加^[8]。癌症微环境中存在着慢性炎症反应,这会引起来免疫细胞的活化和增加,炎症细胞(如中性粒细胞)的增加,血管中炎症病灶处血小板大量激活、聚集,致使NLR水平升高^[9]。另外,肿瘤细胞释放的细胞因子和化学物质可以抑制免疫系统的功能,特别是淋巴细胞的活化和增殖,这导致淋巴细胞数量减少,进一步刺激NLR分泌^[10]。PLR是指血小板与淋巴细胞的比值,通常用于评估体内的炎症反应程度和预测肿瘤患者的预后。结直肠癌患者的PLR水平通常升高,这与肿瘤的发生、发展相关^[11]。RDW是一项反映红细胞体积分布的指标,其升高可能反映机体的炎症反应或贫血情况。结直肠癌患者常伴随贫血,造成红细胞的异常分布。肿瘤引发的炎症反应导致红细胞生成障碍,其分泌细胞因子干扰红细胞生成,使红细胞的大小和形态发生变异, RDW增加。另外结直肠癌患者常伴随着铁代谢异常,包括体内铁储备不足和红细胞内铁利用障碍。铁代谢异常可导致红细胞产生贫血和异常分布,进而增加RDW。陈万臣等^[12]通过绘制ROC曲线发现外周血NLR、PLR、RDW诊断早期结直肠癌的特异度分别为69.67%、74.59%、72.95%,与本次研究结果相似。但RDW升高并不是结直肠癌的特异度指标,如贫血、炎症性疾病和某些营养缺乏症等也可引起RDW的升高,因此诊断中通常需要联合其他指标。CEA、CA199属于糖蛋白,是临床中较为常用的肿瘤标志物。有研究发现,在消化道恶性肿瘤中,CEA、CA199水平升高较为明显^[13]。王峰等^[14]同样发现CEA、CA199联合检测对于结直肠癌诊断的价值更高,CEA、CA199单独预测ROC曲线下面积分别为0.92、0.91,而联合检测ROC曲线下面积为0.95。本次研究使用列线图进行模型预测,通过量化各个变量的比重计算结直肠癌的发生风险,通过ROC曲线及校准曲线进行预测评价模型的敏感性和精准度。本次研究结果显示,所建立的列线图风险预测模型的AUC为0.86(95%CI 0.79~0.94),该模型预测结直肠癌患病率与实际结直肠癌发生率基本吻合,校准曲线分析结直肠癌发生的风险预测模型的预测结果与实际观察结果基本吻合,提示该模型具有较好的校准度。

综上所述,高体重指数、高脂饮食摄入、新鲜蔬菜摄入不足、恶性肿瘤家族史、高RDW、高CA199水平是结直肠癌发生的主要影响因素,构建的列线图

风险预测模型经内部及外部验证效能良好,有助于结直肠癌的预防并提高个体化预测。但本次研究仍存在一定不足之处,影响因素的选择应该基于先前的研究和理论基础,以确保选择的因素与预后结果之间存在相关性,本次研究有可能未搜集完整影响因素。为了提高研究的可信度和推广性,进一步的工作应该对这些问题进行充分的考虑和解决。

参考文献

- 1 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[S].协和医学杂志,2023,14(4):706-733.
- 2 Zopf EM, Schulz H, Poeschko J, et al. Effects of supervised aerobic exercise on cardiorespiratory fitness and patient-reported health outcomes in colorectal cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A pilot study[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(3): 1945-1955.
- 3 杨瑞梅,王小瑜.聚焦解决模式在结直肠癌化疗患者护理中的应用及对其心理状态与不良反应风险的影响[J].临床医学工程,2024,31(1):81-82.
- 4 陈万青,李霓,兰平,等.中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[S].中国肿瘤,2021,30(1):1-28.
- 5 梁哲,李康.G-CSF在结直肠癌患者血清中的表达及与肠道菌群失调、临床特征的关系[J].检验医学与临床,2023,20(19):2834-2837,2842.
- 6 张程程,费素娟.血清胱抑素C、癌胚抗原、抗原199联合检测在结直肠癌诊断中的价值研究[J].安徽医药,2022,26(10):2038-2041.
- 7 Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50-59 years of age[J]. Am J Epidemiol, 2021, 190(3): 365-375.
- 8 Van ASC, Aversa JG, Santo L, et al. Association between abo and duffy blood types and circulating chemokines and cytokines[J]. Genes Immun, 2021, 22(3): 161-171.
- 9 Ciardiello D, Famiglietti V, Napolitano S, et al. Final results of the cave trial in ras wild type metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab plus avelumab as rechallenge therapy: Neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival[J]. Clin Colorectal Cancer, 2022, 21(2): 141-148.
- 10 Rizvanović N, Nesek AV, Kalajdžija M, et al. Effects of preoperative oral carbohydrate loading on neutrophil/lymphocyte ratio and postoperative complications following colorectal cancer surgery: A randomized controlled study [J]. Eur Surg Res, 2023, 64(2): 278-285.

(下转第697页)

示,ME-NBI联合血清CEA、CA72-4、CA199、CA242诊断灵敏度、特异度及AUC最高,表明ME-NBI联合血清CEA、CA72-4、CA199、CA242检测能弥补单一检查手段诊断局限性,弥补ME-NBI诊断中灵敏度不足,血清CEA、CA72-4、CA199、CA242特异度不足,从而提高联合检测的诊断效能。

综上所述,ME-NBI技术联合血清CEA、CA72-4、CA199、CA242可更高效地筛查早期胃癌,具有较高灵敏度、特异度,具有较好诊断价值,能作为筛查早期胃癌的辅助手段。

参考文献

- 1 谢德金,王小忠,孙晓丹,等.窄带成像技术结合放大内镜在早期胃癌诊断中的应用价值[J].中国医师杂志,2019,21(1):36-39.
- 2 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等.2000-2019年中国胃癌流行病学趋势分析[J].中华消化外科杂志,2021,20(1):102-109.
- 3 王月兴,邓丽娟,胡静,等.智能分光比色放大胃镜联合胃泌素-17在早期胃癌及其癌前病变诊断中的应用[J].武警医学,2022,33(11):957-959,963.
- 4 赵慧金,尔丽绵,李晓明,等.普通白光联合窄带成像放大内镜对早期胃癌浸润深度的诊断价值[J].中国肿瘤临床,2022,49(19):994-1000.
- 5 贺春燕,张全卯,王寰,等.NBI联合放大内镜诊断胃癌的临床价值分析[J].癌症进展,2018,16(6):783-786.
- 6 吕润泽.四项血清肿瘤标志物在胃癌早期诊断中联合检验的价值评价[J].医药论坛杂志,2020,41(12):126-129.
- 7 Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragnath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer[J].Endoscopy,2009,41(5):462-467.
- 8 Yao K, Takaki Y, Matsui T, et al. Clinical application of magnification endoscopy and narrow-band imaging in the upper gastrointestinal tract: New imaging techniques for detecting and characterizing gastrointestinal neoplasia [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2008, 18(3): 415-433.
- 9 杜雄,李延新,赵建芳,等.窄带成像内镜技术联合血清胃蛋白酶原、外周血循环肿瘤细胞在早期胃癌诊断中的价值[J].中国临床医生杂志,2021,49(10):1196-1199.
- 10 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- 11 肖佛义,陈秀玲,张庆.PG I、PG II联合CEA、CA72-4在早期联合诊断胃癌中的应用价值[J].临床和实验医学杂志,2018,17(23):2508-2511.
- 12 陈志娟,卢彩侠,李艳艳,等.血清胃功能三项联合癌胚抗原和癌抗原72-4在胃癌早期筛查中的价值[J].中国肿瘤临床与康复,2022,29(2):218-221.
- 13 康毓芝.检测血清肿瘤标志物对诊断胃癌的临床意义[J].实用癌症杂志,2019,34(5):721-723.
- 14 王菲,李迎,李新锋.CEA联合CA242检测对胃癌诊断及预后判断的效果[J].实用癌症杂志,2020,35(8):1298-1301.
- 15 苏法,杨莉芳.NBI放大内镜联合超声内镜在早期食管癌及癌前病变中的诊断价值[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(1):91-93.
- 16 庄惠军,沈许德,陈进忠,等.窄带光成像放大内镜在早期胃癌中的临床价值[J].中华消化内镜杂志,2019,36(11):836-838.

(收稿日期 2023-12-21)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第693页)

- 11 韦斌,钟晓刚,麦威,等.术前预后营养指数、炎症标志物与结直肠癌患者预后及术后并发症的关系研究[J].现代生物医学进展,2022,22(4):746-751.
- 12 陈万臣,辛莘,郭雅丽,等.术前外周血NLR、PLR、RDW水平检测对结直肠癌早期诊断的应用价值[J].解放军医药杂志,2022,34(5):15-17.
- 13 毛建荣,徐萍萍,王成刚.血清糖类抗原125等肿瘤标志物联合磁共振成像对卵巢巧克力囊肿的诊断价值[J].中国妇幼保健,2023,38(11):1962-1965.
- 14 王峰,李春梅,李南阳,等.血清AGR、CEA、CA199及MIC-1表达在老年结直肠癌诊断及预后评估中的应用价值[J].现代生物医学进展,2023,23(18):3591-3595.

(收稿日期 2024-01-29)

(本文编辑 高金莲)