叶酸受体阳性循环肿瘤细胞与止凝血功能联合检测 对提高消化道肿瘤转移诊断的价值初探

肖彦琳¹, 季杜欣², 冯青青¹, 何慧丹¹, 卞茂红¹

(¹ 安徽医科大学第一附属医院输血科, 合肥 230022;

² 安徽医科大学附属宿州市立医院神经内科, 宿州 234000)

摘要 目的 探讨叶酸受体阳性循环肿瘤细胞(FR⁺-CTCs)和止凝血功能指标联合检测对提高消化道肿瘤(GITs)转移的诊断价值。方法 收集年龄18~80岁、经病理学确诊为GITs的115例患者的FR⁺-CTCs、止凝血功能指标和病理分期等临床资料进行回顾性分析。采用t检验、 χ^2 检验、Fisher确切概率法、Logistic回归分析及受试者工作曲线(ROC)评估FR⁺-CTCs联合凝血指标对消化道肿瘤转移的诊断价值。结果 FR⁺-CTCs水平及阳性率与GITs患者的临床病理特征(性别、病理类型、N分期)存在相关性($P < 0.05$)。转移组患者纤维蛋白原(FIB)水平升高,血小板(PLT)水平在N₁~N₃期明显增加($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示PLT和抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)是GITs转移的独立危险因素($P < 0.05$),其预测GITs转移的ROC曲线下面积分别为0.678(95% CI: 0.540~0.816)和0.664(95% CI: 0.512~0.815)。将FR⁺-CTCs、PLT、AT-Ⅲ、病理类型、FIB、TT以及性别等多因素联合用于GITs转移的诊断时,ROC曲线下面积为0.757(95% CI: 0.621~0.893),相较于各指标单一检测具有更高的灵敏度和特异度。结论 FR⁺-CTCs联合止凝血功能指标检测对于GITs的诊断具有更高的诊断价值,并为GITs的早期诊断特别是转移监测提供依据。

关键词 循环肿瘤细胞; 叶酸受体; 消化道肿瘤; 液体活检; 止凝血功能; 诊断

中图分类号 R 446.11

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)09-1755-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.025

消化道肿瘤(gastrointestinal tumors, GITs)约占世界各国肿瘤新发病例和死亡病例的50%以上^[1],且患者对内窥镜等常规筛查的低依从性进一步影响肿瘤早期诊断、患者预后和生存率。叶酸受体阳性循环肿瘤细胞(folate receptor-positive circulating tumor cells, FR⁺-CTCs)水平检测是一种新型的液体活检方法,不依赖传统的肿瘤标志物,在非小细胞肺癌和胰腺癌等疾病的诊断中已经显示出较高的灵敏度^[2-3]。与以上皮细胞黏附分子为核心的传统循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)相比,FR⁺-CTCs检测可识别更广泛的CTCs类型,尤其可以捕获上皮-间质转化的CTCs亚群,显著提高检测的特异度^[3-4]。然而,关于FR⁺-CTCs在GITs中的诊断价值尚不明确。同时,GITs患者常伴有止凝血功能障碍,其与肿瘤的进展和转移密切相关^[5]。基于

此,该研究旨在探讨血清FR⁺-CTCs联合止凝血功能检测在GITs转移中的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2023年7月至2024年2月于安徽医科大学第一附属医院就诊的GITs患者115例。纳入标准:①年龄18~80岁;②GITs患者;③未确诊其他任何系统恶性肿瘤。排除标准:①使用影响止凝血功能的药物;②合并严重心、肝和/或肾功能不全;③处于妊娠或哺乳期;④有血栓栓塞、严重感染或有相关病史;⑤相关资料不全。该研究通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(批号:安医一附院伦审-PJ2024-12-81)

1.2 标本采集与检测

1.2.1 FR⁺-CTCs 采用含EDTA抗凝剂管抽取患者静脉血4 mL,使用FR⁺-CTCs检测试剂盒(江苏格诺思生物科技有限公司)进行检测。

1.2.2 血小板(platelet, PLT)计数 采用含EDTA抗凝剂管抽取患者静脉血1 mL,使用全自动血细胞分析仪XN-1000(日本希森美康株式会社)及配套试剂检测。

2025-04-09 接收

基金项目:国家发展和改革委员会专项子课题项目(编号:2019X000G125)

作者简介:肖彦琳,女,硕士研究生;

卞茂红,男,教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: mhbian@126.com

1.2.3 止凝血功能指标 D-二聚体(D-dimer, D-D)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(prothrombin time-International normalized ratio, PT-INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)和纤维蛋白降解产物(fibrinogen degradation products, FDP)采用含枸橼酸钠抗凝剂试管抽取患者静脉血 3 mL,使用全自动血凝分析仪 CA-700(日本希森美康株式会社)及配套试剂检测。

1.3 诊断标准及检测值

1.3.1 FR⁺-CTCs 阳性的诊断标准 FR⁺-CTCs ≥ 8.7 FU/3 mL。凝血指标的参考范围: D-D: 0 ~ 0.50 μg/mL; PT: 11.0 ~ 16.0 s; PT-INR: 0.85 ~ 1.15; APTT: 28 ~ 42 s; FIB: 2.00 ~ 4.00 g/L; TT: 14.0 ~ 21.0 s; AT-Ⅲ: 75% ~ 125%; FDP: 0 ~ 5.00 μg/mL; PLT: (125 ~ 350) × 10⁹/L。

1.3.2 各类消化道肿瘤的分期和术后病理诊断标准 均参照美国癌症委员会(AJCC)第八版病理分期标准进行^[6]。

1.4 统计学处理 连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量采用 $n(\%)$ 进行表示。依据性别、年龄、病理类型、TNM 分期和是否转移进行分组分析,当样本量 ≥ 40 且理论频数 ≥ 5 时,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;若理论频数 < 5 时,采用 Fisher 确切概率法进行组间比较,正态分布的计量资料使用 t 检验或单因素方差分析(ANOVA)进行组间比较,非正态分布的计量资料使用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验进行组间比较。采用单因素及多因素 Logistics 回归分析确定 FR⁺-CTCs 联合止凝血功能指标和临床基础信息对肿瘤转移的预测价值。进一步绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,利用 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)评估指标的预测能力,Youden 检验用于确定截断值,DeLong 检验用于 ROC 曲线的差异性检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有分析均采用 R 4.2.1 完成。

2 结果

2.1 患者一般资料 共纳入符合标准的 GITs 患者 115 例,男性 86 例,女性 29 例,男女比例 3 : 1,患者的基本临床信息见表 1。

2.2 FR⁺-CTCs 在各亚组的水平分析 女性 FR⁺-

表 1 患者基本临床信息 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 1 Basic clinical information of patients [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Variables	Total
Gender	
Male	86 (74.80)
Female	29 (25.20)
Age (years)	61.86 ± 8.82
T stage	
T ₁	2 (1.70)
T ₂	3 (2.60)
T ₃	96 (83.50)
T ₄	14 (12.20)
N stage	
N ₀	29 (25.20)
N ₁	34 (29.60)
N ₂	30 (26.10)
N ₃	22 (19.10)
M stage	
M ₀	79 (68.70)
M ₁	36 (31.30)
Clinical stage	
Stage I	0
Stage II	16 (13.90)
Stage III	63 (54.80)
Stage IV	36 (31.30)
Diagnosis	
Gastric tumor	52 (45.20)
Colon tumor	30 (26.20)
Rectal tumor	15 (13.00)
Others	
Esophageal tumor	8 (7.00)
Small intestinal tumor	2 (1.70)
Liver tumor	3 (2.60)
Appendiceal tumor	2 (1.70)
Pancreatic tumor	3 (2.60)
FR ⁺ -CTCs (FU/3 mL)	9.49 (8.60, 11.35)
D-D (μg/mL)	0.75 (0.39, 1.72)
PT (s)	11.30 (10.80, 12.40)
PT-INR	0.95 (0.87, 1.02)
APTT (s)	26.30 (24.80, 28.70)
FIB (g/L)	3.04 (2.55, 3.62)
TT (s)	17.00 (16.30, 17.80)
AT-Ⅲ (%)	92.40 (84.60, 101.00)
FDP (μg/mL)	2.43 (1.50, 4.27)
PLT (× 10 ⁹ /L)	175.00 (136.00, 222.00)

CTCs 水平明显高于男性 ($Z = -2.438, P < 0.05$); 腺癌的 FR⁺-CTCs 水平 ($Z = -2.406, P = 0.016$) 和 FR⁺-CTCs 阳性率 ($P = 0.014$) 均明显高于其他类型; N 分期中 N₀ 期 FR⁺-CTCs 水平高于 N₁ ~ N₃ 期 ($Z = 2.006, P = 0.045$)。其余分组 FR⁺-CTCs 水平和 FR⁺-CTCs 阳性率均无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表2 FR⁺-CTCs水平及阳性率在不同组间的比较 [n(%), M(P₂₅, P₇₅)]Tab.2 Comparison of FR⁺-CTCs levels and positive rates between different groups [n(%), M(P₂₅, P₇₅)]

Variables	FR ⁺ -CTCs positive rate (%)	t/Z/χ ² value	P value	FR ⁺ -CTCs level (FU/3 mL)	t/Z value	P value
Gender		0.566	0.452		-2.438	0.015
Male	60 (69.8)			9.29 (8.53, 10.86)		
Female	23 (79.3)			10.90 (9.19, 13.70)		
Age(years)		-	1.000		-0.229	0.819
<45	3 (75.5)			9.46 (9.20, 9.81)		
≥45	80 (72.1)			9.49 (8.62, 11.41)		
Pathological type		-	0.014		-2.406	0.016
Adenocarcinoma	80 (75.5)			9.50 (8.73, 11.44)		
Others	3 (33.3)			7.14 (6.63, 9.77)		
Metastasis		-	0.776		-0.173	0.862
Yes	13 (76.5)			9.19 (8.75, 11.03)		
No	70 (71.4)			9.50 (8.60, 11.44)		
T stage		-	0.061		3.485	0.175
T ₁	0			7.87 (7.87, 7.87)		
T ₂	3 (100.0)			10.00 (9.85, 10.47)		
T ₃ -T ₄	80 (72.7)			9.49 (8.62, 11.44)		
N stage		-	0.058		2.006	0.045
N ₀	25 (86.2)			9.85 (9.14, 12.06)		
N ₁ -N ₃	58 (67.4)			9.34 (8.24, 11.16)		
M stage		0.464	0.496		-0.956	0.339
M ₀	55 (69.6)			9.40 (8.61, 11.15)		
M ₁	28 (77.8)			9.81 (9.05, 11.62)		
Clinical stage		2.171	0.338		1.011	0.603
Stage II	13 (81.2)			9.30 (9.00, 11.04)		
Stage III	42 (66.7)			9.43 (8.45, 11.17)		
Stage IV	28 (77.8)			9.81 (9.05, 11.62)		
Diagnosis		0.488	0.784		0.847	0.655
Colorectal tumor	3 (71.1)			9.50 (8.62, 11.17)		
Gastric tumor	34 (75.6)			9.40 (8.78, 12.29)		
Others	17 (68.0)			9.40 (7.86, 11.09)		

“-” no test statistic.

2.3 止凝血功能与消化道肿瘤转移的关系 GITs患者转移组的FIB水平高于未转移组($Z = -2.20$, $P < 0.05$), N₀期TT水平高于N₁~N₃期($Z = 3.03$, $P < 0.05$), N₀期PLT水平低于N₁~N₃期($Z = -2.17$, $P < 0.05$),其他各组别的止凝血功能指标对比均无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 化疗对FR⁺-CTCs水平的影响为明确FR⁺-CTCs水平及其阳性率在GITs化疗患者中的作用,筛选所有化疗患者102例,分为转移和未转移组,进一步分析,发现FR⁺-CTCs水平及阳性率在不同组间均未见明显差异($P > 0.05$)。见表4。

2.5 FR⁺-CTCs单独及联合止凝血功能指标对GITs转移诊断的价值以GITs患者是否转移为因变量,对转移和未转移组的FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、FIB、TT、年龄、性别和病理类型进行单因素Logistics回归分析,结果显示PLT和AT-III是GITs转移的危

险因素(表5)。根据单因素Logistics回归进一步分析,建立模型6:包括FR⁺-CTCs、PLT、AT-III;模型7:包括FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、病理类型;模型8:包括FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、病理类型、FIB和TT;模型9:包括FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、病理类型、FIB、TT和性别,并分析各指标单独及联合应用时ROC曲线的AUC、敏感度和特异度,以评价其对GITs转移的预测价值。同时,因本研究的因变量(转移)包括淋巴结转移和/或远处转移,为避免自变量(N分期)与因变量重叠导致模型解释混淆,N分期未纳入模型分析。结果提示:FR⁺-CTCs、止凝血功能、病理类型和性别等多指标联合评估(模型9)后AUC、敏感性和特异性相较于单一指标检测提高($P < 0.05$)(表6)。为评估FR⁺-CTCs对模型预测价值的贡献,构建不含FR⁺-CTCs的替代模型(模型10),即仅纳入AT-III、PLT、病理类型、FIB、TT和性别作为

表3 止凝血功能与 GITs 转移的关系 [M (P₂₅, P₇₅)]

Tab.3 Correlation between coagulation function and GITs metastasis [M (P₂₅, P₇₅)]

Variables	Metastasis		t/Z value	P value	N stage		t/Z value	P value	M stage		t/Z value	P value
	Yes	No			N ₀	N ₁ -N ₃			M ₀	M ₁		
D-D(μg/mL)	0.74 (0.38, 1.61)	0.77 (0.51, 1.84)	0.90	0.37	0.77 (0.49, 1.84)	0.74 (0.39, 1.49)	0.78	0.44	0.75 (0.41, 1.60)	0.73 (0.30, 1.79)	0.09	0.93
PT(s)	11.30 (10.80, 12.40)	11.20 (10.80, 11.90)	-0.53	0.60	11.30 (10.80, 12.40)	11.30 (10.72, 12.47)	0.20	0.84	11.20 (10.70, 12.40)	11.60 (10.88, 12.53)	-1.24	0.22
PT-INR	0.95 (0.88, 1.02)	0.93 (0.87, 1.02)	-0.52	0.61	0.95 (0.89, 1.02)	0.95 (0.87, 1.02)	0.27	0.78	0.95 (0.88, 1.02)	0.96 (0.88, 1.03)	-0.83	0.41
APTT(s)	26.30 (24.65, 28.87)	26.50 (25.40, 27.50)	-0.42	0.67	26.50 (25.60, 27.80)	26.25 (24.60, 28.87)	0.36	0.72	26.30 (24.60, 28.25)	26.70 (25.60, 29.48)	-1.35	0.18
FIB(g/L)	3.11 (2.71, 3.66)	2.44 (2.20, 3.27)	-2.20	0.03	2.82 (2.36, 3.47)	3.11 (2.71, 3.61)	-1.30	0.19	3.04 (2.45, 3.44)	3.10 (2.75, 3.97)	-1.66	0.10
TT(s)	16.95 (16.30, 17.70)	17.40 (16.70, 18.00)	1.51	0.13	17.50 (17.00, 18.50)	16.80 (16.20, 17.60)	3.03	<0.01	17.00 (16.30, 17.95)	17.00 (16.28, 17.52)	0.35	0.72
AT-Ⅲ(%)	93.12 (11.50)	86.78 (11.37)	-1.51	0.13	89.24 (10.47)	93.18 (11.91)	-1.58	0.12	91.72 (11.95)	93.21 (11.05)	-0.63	0.53
FDP(μg/mL)	2.46 (1.54, 3.77)	2.40 (1.50, 4.67)	-1.51	0.13	2.50 (1.64, 5.05)	2.17 (1.45, 3.75)	-0.90	0.37	2.10 (1.40, 4.14)	2.50 (1.69, 3.95)	-1.20	0.23
PLT(×10 ⁹ /L)	184.50 (149.25, 228.00)	140.00 (112.00, 184.00)	-1.50	0.13	150.00 (117.00, 203.00)	187.50 (152.25, 228.00)	-2.17	0.03	169.00 (135.50, 224.00)	184.00 (136.75, 218.25)	-0.35	0.72

表4 化疗对 FR⁺-CTCs 水平的影响 [M (P₂₅, P₇₅), n (%)]

Tab.4 Effects of chemotherapy on FR⁺-CTCs levels [M (P₂₅, P₇₅), n (%)]

Variables	Non-metastasis (n = 17)	Metastasis (n = 85)	Z/χ ² value	P value
FR ⁺ -CTCs level(FU/3 mL)	9.19 (8.75, 11.03)	9.39 (8.22, 11.13)	0.355	0.723
FR ⁺ -CTCs positive rate(%)	13.00 (76.47)	57.00 (67.06)	0.228	0.633

表5 FR⁺-CTCs、PLT、AT-Ⅲ及病理类型在 GITs 转移诊断中的单因素 Logistics 回归分析

Tab.5 Univariate Logistics regression analysis of FR⁺-CTCs, PLT, AT-Ⅲ, and pathological type in diagnosing GITs metastasis

Variables	β	SE	Z value	P value	OR(95% CI)
Age	-0.020	0.030	-0.668	0.500	0.98 (0.92 - 1.04)
Gender	0.107	0.617	0.174	0.862	1.11 (0.33 - 3.72)
FR ⁺ -CTCs	0.024	0.108	0.218	0.821	1.02 (0.89 - 1.23)
PLT	0.013	0.006	2.222	0.026	1.01 (1.00 - 1.02)
AT-Ⅲ	0.056	0.025	2.212	0.027	1.06 (1.00 - 1.10)
Pathological type					
Others	-	-	-	-	-
Adenocarcinoma	-1.109	1.205	0.920	0.351	0.33 (0.04 - 4.23)

“ - ” denotes the reference group.

预测因子,进行 GITs 转移风险的 ROC 分析(表6),提示模型9的 AUC 和敏感性更高。采用 DeLong 检验对相关的 ROC 曲线进行差异性检验,结果显示,拟合的 ROC 6 ~ ROC 10 之间无显著差异 (P > 0.05),但纳入 FR⁺-CTCs 后 AUC 与敏感性呈上升趋势,显示其在联合模型中具有一定的互补价值。

提示 FR⁺-CTCs 在联合其他临床参数时,能够提升整体诊断的敏感性和特异性,体现了其在 GITs 转移

表6 多指标单独及联合评估 GITs 转移的 ROC 特征分析

Tab.6 ROC characteristic analysis of individual and combined multi-parameter assessment for GITs metastasis

Group	AUC	95% CI	Cutoff value	Specificity	Sensitivity
ROC 1	0.513	0.380 - 0.647	9.200	0.529	0.612
ROC 2	0.678	0.540 - 0.816	166.500	0.706	0.592
ROC 3	0.664	0.512 - 0.815	83.700	0.529	0.816
ROC 4	0.489	0.425 - 0.552	-	-	-
ROC 5	0.510	0.397 - 0.623	-	-	-
ROC 6	0.723	0.579 - 0.867	0.791	0.588	0.816
ROC 7	0.741	0.601 - 0.880	0.768	0.588	0.867
ROC 8	0.745	0.602 - 0.888	0.750	0.588	0.908
ROC 9	0.757	0.621 - 0.893	0.762	0.588	0.908
ROC 10	0.748	0.608 - 0.888	0.752	0.588	0.888

ROC 1: FR⁺-CTCs; ROC 2: PLT; ROC 3: AT-Ⅲ; ROC 4: Pathological type; ROC 5: Gender; ROC 6: FR⁺-CTCs + PLT + AT-Ⅲ; ROC 7: FR⁺-CTCs + PLT + AT-Ⅲ + Pathological type; ROC 8: FR⁺-CTCs + PLT + AT-Ⅲ + Pathological type + FIB + TT; ROC 9: FR⁺-CTCs + PLT + AT-Ⅲ + Pathological type + FIB + TT + Gender; ROC 10: PLT + AT-Ⅲ + Pathological type + FIB + TT + Gender.

风险评估中的重要价值。

3 讨论

与世界各国相比,中国的 GITs 特别是食管癌、胃癌、结直肠癌和肝癌的发病率和病死率高,且发生转移时,传统治疗手段难以发挥有效作用,这是导致大多数患者死亡的主要原因^[7]。尽管糖类抗原 125、癌胚抗原和糖类抗原 19-9 等血清肿瘤标志物被广泛应用于 GITs 的筛查^[8],但因肿瘤的异质性及肿瘤标志物特异度和灵敏度差异,对 GITs 转移的监测作用较弱, GITs 转移检出率远远低于预期,从而影响患者的生存及预后。基于这一现状,探索新型生物标志物以准确诊断 GITs 的早期转移至关重要。

CTCs 从原发性肿瘤部位脱离,进入血液或淋巴循环系统^[4],通过血液循环系统在体内游走,离开血流便可作为播散性肿瘤细胞定居于其他器官,形成转移灶^[9]。叶酸受体在胃肠道、乳腺和肺部等肿瘤中过度表达,但在正常人的组织中几乎不表达^[10]。同时,肿瘤细胞能够通过多种机制影响凝血、抗凝和纤溶等止血系统功能,最终可能因血栓或出血导致患者死亡^[11-12]。据此推断 FR⁺-CTCs 联合止血功能的检测,对于 GITs 转移诊断具有重要价值。

研究表明,女性患者 FR⁺-CTCs 水平高于男性患者,这可能与雌激素通过调节叶酸受体的表达、血管生成及免疫微环境等因素有关,从而影响肿瘤细胞的侵袭^[13],促进 CTCs 的释放并延长循环时间。腺癌患者 FR⁺-CTCs 水平高于其他病理类型患者,同时,FR⁺-CTCs 水平和阳性率在 N 分期分组中存在差异,因此,可进一步探究 FR⁺-CTCs 在预测 GITs 转移中的应用价值。

化疗对患者 FR⁺-CTCs 阳性率和 FR⁺-CTCs 水平检测可能造成影响^[3,14-15],使得结果呈假阴性。本研究分析所有进行化疗的 GITs 患者,发现 FR⁺-CTCs 水平及阳性率在化疗患者转移和未转移组间均未见明显差异($P > 0.05$),据此,能够排除化疗对本研究的影响,因此 FR⁺-CTCs 阳性率和水平仍可作为 GITs 患者肿瘤转移诊断的重要指标。考虑到回顾性分析受限于病例选择和数量等因素影响,后续研究应做大样本量的前瞻性研究,以明确化疗用药对于 FR⁺-CTCs 检测的影响。

GITs 转移与止血功能改变之间存在显著相关性,特别是 FIB、TT 和 PLT 在转移组与非转移组间存在差异,提示止血功能改变可能是肿瘤转移

过程中的重要环节。因此,在日常肿瘤的诊疗和随访中增加止血功能指标的检测显得尤为重要。

本研究显示,FR⁺-CTCs 联合止血功能指标的 AUC 明显高于各指标单独检测,且联合检测对于 GITs 转移诊断的灵敏度和特异度均提高。这一结果可能与肿瘤微环境中止血功能改变和 CTCs 的释放入血密切相关^[16-17]。肿瘤细胞进入血液循环时会激活凝血系统,而止血功能的改变又可能为 CTCs 存活和转移提供有利条件,且 CTCs 阳性将降低患者远期生存率^[18-19]。在比较不同模型的性能时,采用 DeLong 检验对相关的 ROC 曲线进行比较,结果显示拟合的 ROC 6~ROC 10 之间均无显著差异($P > 0.05$),但 ROC 9 和 ROC 10 取得了较高且稳定的 AUC,能够提供较好的预测或分类效果。与传统的单一指标检测相比,联合检测能为临床医生提供更全面的疾病评估信息,有助于及早发现 GITs 转移并制定个体化治疗方案。

总之,FR⁺-CTCs 联合止血功能指标检测对 GITs 转移的诊断具有更高的 AUC 值、灵敏度和特异度,这为高效、精准和便捷的临床诊治提供依据,进一步改善患者的预后和生存率。由于 GITs 种类较多,本研究的样本量较少,后续研究将扩大样本量,完善随访数据并进行多中心研究,分析化疗等因素对 FR⁺-CTCs 与止血功能的影响,构建更加完善的 GITs 转移的诊断方式。

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): 209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Cheng H, He W, Yang J, et al. Ligand-targeted polymerase chain reaction for the detection of folate receptor-positive circulating tumour cells as a potential diagnostic biomarker for pancreatic cancer [J]. Cell Prolif, 2020, 53(9): e12880. doi: 10.1111/cpr.12880.
- [3] Yan S, Guo W, Liu Y, et al. The role of folate receptor-positive circulating tumor cell analysis in the diagnosis of colorectal cancer: a retrospective cohort study [J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27(3): 538-44. doi: 10.1007/s10147-021-02097-2.
- [4] Lin D, Shen L, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 404. doi: 10.1038/s41392-021-00817-8.
- [5] 刘利,曹培杰,代怀杰,等. 胃肠道恶性肿瘤患者凝血功能改变的临床分析 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(1): 80-2. doi: 10.3969/j.issn.1671-301X.2021.01.029.
- [5] Liu L, Cao P J, Dai H J, et al. Clinical analysis of coagulation function changes in patients with gastrointestinal malignant tumor

- [J]. *Lingnan J Emerg Med*, 2021, 26(1): 80–2. doi: 10.3969/j.issn.1671–301X.2021.01.029.
- [6] Weiser M R. *AJCC 8th edition: colorectal cancer* [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1454–5. doi: 10.1245/s10434–018–6462–1.
- [7] Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. *Metastasis* [J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1564–79. doi: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
- [8] He Y, He X, Zhou Y, et al. Clinical value of circulating tumor cells and hematological parameters in 617 Chinese patients with colorectal cancer: retrospective analysis [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 707. doi: 10.1186/s12885–023–11204–7.
- [9] Zhou Q, He Q, He W, et al. Clinical value of folate receptor-positive circulating tumor cells in patients with esophageal squamous cell carcinomas: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1171. doi: 10.1186/s12885–023–11565–z.
- [10] Young O, Ngo N, Lin L, et al. Folate receptor as a biomarker and therapeutic target in solid tumors [J]. *Curr Probl Cancer*, 2023, 47(1): 100917. doi: 10.1016/j.cupr.2022.100917.
- [11] 黄远玲, 李纯团, 王少雄, 等. 胃癌患者凝血功能、D二聚体、血小板计数的变化与肿瘤临床特征的关系 [J]. *血栓与止血学*, 2019, 25(6): 906–8, 912. doi: 10.3969/j.issn.1009–6213.2019.06.003.
- [11] Huang Y L, Li C T, Wang S X, et al. Relationship between clotting function, D-dimer, changes in platelet count and clinical characteristics of tumor [J]. *Chin J Thromb Hemostasis*, 2019, 25(6): 906–8, 912. doi: 10.3969/j.issn.1009–6213.2019.06.003.
- [12] Tawil N, Rak J. Blood coagulation and cancer genes [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2022, 35(1): 101349. doi: 10.1016/j.beha.2022.101349.
- [13] Subramanyan L V, Rasheed S A K, Wang L, et al. GNA13 suppresses proliferation of ER+ breast cancer cells *via* ER α dependent upregulation of the MYC oncogene [J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 113. doi: 10.1186/s13058–024–01866–x.
- [14] 黄于庭, 施险峰, 汪超, 等. 循环肿瘤细胞在局部晚期食管癌放疗化疗中的价值研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(2): 290–5. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2022.02.024.
- [14] Huang Y T, Shi X F, Wang C, et al. The value of circulating tumor cells in chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinomas [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(2): 290–5. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2022.02.024.
- [15] Shen J, Zhao J, Jiang T, et al. Predictive and prognostic value of folate receptor-positive circulating tumor cells in small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49044–52. doi: 10.18632/oncotarget.17039.
- [16] Rubio-Jurado B, Sosa-Quintero L S, Guzmán-Silahuá S, et al. The prothrombotic state in cancer [J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 105: 213–42. doi: 10.1016/bs.acc.2021.03.001.
- [17] Shi Q, Ji T, Tang X, et al. The role of tumor-platelet interplay and micro tumor thrombi during hematogenous tumor metastasis [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(3): 521–32. doi: 10.1007/s13402–023–00773–1.
- [18] Okabe H, Tsunoda S, Hosogi H, et al. Circulating tumor cells as an independent predictor of survival in advanced gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12): 3954–61. doi: 10.1245/s10434–015–4483–6.
- [19] Wang S, Zheng G, Cheng B, et al. Circulating tumor cells (CTCs) detected by RT-PCR and its prognostic role in gastric cancer: a meta-analysis of published literature [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99259. doi: 10.1371/journal.pone.0099259.

Preliminary exploration of the value of combined detection of folate receptor-positive circulating tumor cells and hemostatic function in improving metastasis diagnosis of gastrointestinal tumor

Xiao Yanlin¹, Ji Duxin², Feng Qingqing¹, He Huidan¹, Bian Maohong¹

(¹Dept of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Neurology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Suzhou 234000)

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of folate receptor-positive circulating tumor cells (FR⁺-CTCs) and hemostatic function indicators in improving the diagnosis of gastrointestinal tumors (GITs) metastasis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 115 patients aged 18 to 80 years who were diagnosed with gastrointestinal tumors *via* pathology and received treatment, including data on FR⁺-CTCs, hemostatic function indicators, and pathological staging. The collected data encompassed FR⁺-CTCs levels, coagulation parameters, and pathological staging. Statistical analysis included t-tests, chi-square tests, fisher's exact test, Logistic regression analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curves to assess the diagnostic value of combined FR⁺-CTCs and coagulation parameters in detecting tumor metastasis. **Results** FR⁺-CTCs levels and positive rates demonstrated significant associations with clinicopathological characteristics (gender, histological type, N staging) in GITs patients ($P < 0.05$). In patients with metastasis, elevated fibrinogen levels were

营养-免疫-炎症联合指标评估肺结核患者病情严重程度

夏文娟¹, 王东萍², 原洪旭³, 刘盛盛⁴(安徽省胸科医院¹呼吸与危重症医学科、²检验科、³体检中心、⁴结核科, 合肥 230022)

摘要 目的 探讨预后营养指数(PNI)、营养风险筛查2002量表(NRS2002)、身体质量指数(BMI)和单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)联合指标对肺结核(PTB)患者病情严重程度的评估价值。方法 选取175例肺结核患者为研究组,175例同期健康体检者为对照组。根据肺部病灶范围将患者分为轻中度组(<3个肺野, $n=110$)和重度组(≥ 3 个肺野, $n=65$),比较两组患者PNI、NRS2002、BMI及外周血MLR、PLR、NLR水平,采用Spearman秩相关分析探讨其与病情严重程度的相关性,并建立多因素Logistic回归模型,绘制列线图,通过ROC曲线校准曲线、决策曲线评估模型的效能。结果 研究组PNI、BMI、外周血淋巴细胞、白蛋白水平均低于对照组($P < 0.05$),MLR、PLR、NLR水平均高于对照组($P < 0.05$)。重度组NRS2002、MLR、PLR、NLR水平均高于轻中度组($P < 0.05$),而PNI、BMI水平均低于轻中度组($P < 0.05$)。NRS2002、MLR、PLR、NLR与病情严重程度呈正相关($r=0.250、0.509、0.431、0.488$),而PNI、BMI与病情严重程度呈负相关($r=-0.516、-0.231$)。Logistic回归显示NRS2002、NLR为重度肺结核的独立危险因素,PNI为保护因素。NRS2002、NLR、PNI及三者联合预测的AUC分别为0.692、0.777、0.786、0.860,联合预测灵敏度81.54%、特异度76.36%,联合检测对重度肺结核的评价效能优于单项指标($P < 0.05$)。结论 NRS2002、NLR为肺结核病严重程度的独立危险因素,PNI为保护因素,联合预测模型拟合较好,可提高评估效能,具有临床应用潜力。

关键词 肺结核; 营养风险筛查2002; 预后营养指数; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 炎症指标; 营养状态; 病情严重程度; 联合预测模型

中图分类号 R 521

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)09-1761-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.026

肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)发病率和

病死率在全球传染病中居高^[1]。我国2024年报告肺结核患者70.25万,作为结核病高负担国家^[2],早期识别重症患者并精准治疗对疫情防控意义重大。既往评估肺结核严重程度主要依赖于临床表现、影像学 and 病原学检测^[3],存在主观差异与量化困难。近年来,宿主营养、炎症和免疫状况在疾病严重程度

2025-07-01 接收

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:2208085MH193)

作者简介:夏文娟,女,副主任医师;

刘盛盛,男,博士,副主任医师,通信作者, E-mail: liushengsheng1014@163.com

observed. Additionally, platelet counts showed significant increases in $N_1 - N_3$ stages ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that PLT and antithrombin III (AT-III) were independent risk factors for GITs metastasis ($P < 0.05$). The areas under the ROC curves for predicting GITs metastasis were 0.678 (95% CI: 0.540 - 0.816) and 0.664 (95% CI: 0.512 - 0.815), respectively. When combining multiple factors, including FR^+ -CTCs, PLT, AT-III, pathological type, FIB, TT, and gender, for the diagnosis of GITs metastasis, the AUC increased to 0.757 (95% CI: 0.621 - 0.893), indicating higher sensitivity and specificity compared to using each indicator alone. **Conclusion** The combined detection of FR^+ -CTCs and anticoagulation function indicators has a higher diagnostic value for the diagnosis of GITs, providing a valuable basis for the early diagnosis of GITs, especially in metastasis surveillance.

Key words circulating tumor cells; folate receptor; gastrointestinal tumors; liquid biopsy; hemostatic function; diagnosis

Fund program Sub-Project of The Special Program of The National Development and Reform Commission (No. 2019X000G125)

Corresponding author Bian Maohong, E-mail: mhbian@126.com