

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.002

外周血 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 在早期宫颈鳞癌诊断中的价值*

李小琴¹, 宋楠昊², 石永军¹, 侯玉磊¹

1. 重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学检验医学院, 重庆 400016

摘 要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、糖类抗原 125(CA125)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)在早期宫颈鳞癌诊断中的价值。方法 比较 163 例早期宫颈鳞癌患者(试验组)和 171 例健康对照者(对照组)的 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平,分析各指标对早期宫颈鳞癌的诊断效能及其与肿瘤大小、肿瘤界限之间的关系。结果 试验组 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平高于对照组($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示, NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 5 项指标中单一诊断早期宫颈鳞癌以 SCC 诊断效能最大,曲线下面积为 0.710,5 项指标联合检测的曲线下面积、灵敏度、特异度分别为 0.832、66.46%、93.57%。早期宫颈鳞癌肿瘤最大径 ≥ 2 cm 组较肿瘤最大径 <2 cm 组的 SCC 和 CA125 水平升高,肿瘤超越子宫组较肿瘤未超越子宫组的 SCC 和 CYFRA21-1 水平升高($P<0.05$)。结论 早期宫颈鳞癌患者 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平升高,联合检测可提高诊断效能,SCC 和 CA125 有助于早期宫颈鳞癌肿瘤大小的鉴别,SCC 和 CYFRA21-1 有助于肿瘤界限的鉴别。

关键词:宫颈癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 鳞状上皮细胞癌抗原; 糖类抗原 125; 细胞角蛋白 19 片段

中图法分类号:R737.33;R730.43

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)10-1302-04

Value of peripheral blood NLR, PLR, SCC, CA125 and CYFRA21-1 in diagnosis of early cervical squamous cell carcinoma*

LI Xiaoqin¹, SONG Nanhao², SHI Yongjun¹, HOU Yulei¹

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. School of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract:Objective To investigate the value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), squamous cell carcinoma antigen (SCC), carbohydrate antigen 125(CA125) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in the diagnosis of early cervical squamous cell carcinoma. **Methods** The levels of NLR, PLR, SCC, CA125 and CYFRA21-1 in 163 patients with early cervical squamous cell carcinoma (experimental group) and 171 healthy controls(control group) were compared, and the diagnostic efficacy of each indicator, their combined detection for early cervical squamous cell carcinoma and its relationship with tumor size and tumor boundary were analyzed. **Results** The NLR, PLR, SCC, CA125 and CYFRA21-1 in experimental group were higher than those in control group ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that among NLR, PLR, SCC, CA125 and CYFRA21-1, the single diagnostic efficacy of SCC was the highest, with an area under the curve (AUC) was 0.710. The AUC, sensitivity and specificity of combined detection of these five indicators was 0.832, 66.46%, and 93.57% respectively. The levels of SCC and CA125 in early cervical squamous cell carcinoma with maximum diameter ≥ 2 cm were higher than those in the group with maximum diameter <2 cm, and the levels of SCC and CYFRA21-1 were higher in the group with tumor boundaries beyond uterus than those in the group without tumor boundaries ($P<0.05$). **Conclusion** The NLR, PLR, SCC, CA125 and CYFRA21-1 are increased in patients with early cervical squamous cell carcinoma, and their combined detection could improve the diagnostic efficiency. SCC and CA125 are

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM095)。

作者简介:李小琴,女,技师,主要从事宫颈癌发病机制及分子诊断研究。

helpful for the identification of tumor size in early cervical squamous cell carcinoma, while SCC and CY-FRA21-1 are helpful for the identification of tumor boundaries.

Key words:cervical cancer; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; squamous cell carcinoma antigen; carbohydrate antigen 125; cytokeratin 19 fragment

宫颈癌是影响女性健康的一个主要公共卫生问题,其发病率居女性常见恶性肿瘤第 4 位,仅次于乳腺癌、结肠直肠癌和肺癌^[1]。近期研究显示,宫颈癌病理类型仍以鳞癌为主,分期以早期居多^[2],加强早期筛查对宫颈癌的早期诊治具有重要意义。肿瘤的发生往往伴随炎症进展,中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR)为全身炎症反应的非特异性标志物,近年来在多个领域中已有研究,有报道其对宫颈癌的临床分期和预后判断具有一定的价值^[3]。鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、糖类抗原 125(CA125)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)是宫颈癌治疗监测和预后判断常用的血清标志物^[4],但关于 NLR、PLR、SCC、CA125、CYFRA21-1 联合检测在早期宫颈鳞癌的辅助诊断中的研究较少。本研究分析外周血炎症标志物 NLR、PLR 与肿瘤标志物 SCC、CA125、CYFRA21-1 在早期宫颈鳞癌患者中的水平,以及这 5 项指标联合检测对早期宫颈鳞癌的诊断效能,分析不同病理特征的宫颈鳞癌患者 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平变化,以期为早期宫颈鳞癌的筛查和诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月就诊于重庆医科大学附属第一医院(下称本院)并行手术治疗的 163 例早期宫颈鳞癌患者作为试验组,同期本院体检中心 171 例女性体检健康者作为对照组。试验组纳入标准:(1)术后结果证实国际妇产科联盟(FIGO)分期为 I A、I B1、I B2、II A1 期宫颈鳞癌;(2)近期内无急、慢性感染,未使用抗菌药物。排除标准:(1)近期接受过影响血常规结果的治疗,如放化疗、激素治疗等;(2)合并血液病或其他恶性肿瘤;(3)合并感染性或免疫性疾病;(4)合并其他部位鳞状细

胞癌,如肺、口腔、食管、直肠、结肠、皮肤等。试验组年龄 27~79 岁,平均(50.94±9.92)岁;临床分期:I A 期 23 例(14.1%),I B1 期 19 例(11.7%),I B2 期 52 例(31.9%),II A1 期 69 例(42.3%)。对照组年龄 26~79 岁,平均(50.00±10.78)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过本院伦理委员会审批,所有研究对象签署研究知情同意书。

1.2 方法 血常规指标检测:采用 BD 公司乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管采血,采用 SYSMEX XE-5000 全自动血细胞分析仪和配套试剂进行检测。根据检测结果计算 NLR、PLR。SCC、CA125 和 CY-FRA21-1 水平检测:均采用成都瑞琦公司促凝管采血,分离血清后,采用罗氏 Cobas e 602 电化学发光分析仪和配套试剂进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。计量资料先进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较;呈非正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验进行组间比较;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标单独或联合应用对早期宫颈鳞癌的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平比较 试验组 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 在早期宫颈鳞癌诊断中的效能 NLR、PLR、SCC、CA125、CYFRA21-1 及 5 项联合检测诊断早期宫颈鳞癌的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.622、0.618、0.710、0.691、0.675、0.832。见表 2。

表 1 试验组与对照组 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	NLR	PLR	SCC(ng/mL)	CA125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
对照组	171	1.65(1.33,2.08)	115.56(91.27,142.54)	0.80(0.60,1.00)	11.30(8.60,15.40)	1.80(1.40,2.20)
试验组	163	1.89(1.48,2.67)	130.36(108.46,164.74)	1.10(0.80,1.20)	16.40(11.05,29.30)	2.30(1.60,3.50)
Z		3.867	3.633	6.575	6.132	5.545
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同病理特征早期宫颈鳞癌外周血 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平比较 NLR 和 PLR 在肿瘤最大径<2 cm 和≥2 cm 组,以及肿瘤是否超

越子宫组间差异均无统计学意义($P>0.05$);SCC 在肿瘤最大径≥2 cm 组明显高于肿瘤最大径<2 cm 组($P<0.05$),肿瘤超越子宫组明显高于肿瘤未超越子

宫组($P<0.05$);CA125 在肿瘤最大径 ≥ 2 cm 组明显高于肿瘤最大径 <2 cm 组($P<0.05$),在肿瘤是否超越子宫组间差异无统计学意义($P>0.05$);CY-

FRA21-1 在肿瘤超越子宫组高于肿瘤未超越子宫组($P<0.05$);肿瘤最大径 <2 cm 和 ≥ 2 cm 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 诊断早期宫颈鳞癌的 ROC 曲线相关参数

项目	截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	P
NLR	2.18	0.622	40.30	81.90	0.561~0.683	<0.001
PLR	108.12	0.618	76.10	43.30	0.558~0.679	<0.001
SCC	1.35 ng/mL	0.710	42.80	98.80	0.652~0.768	<0.001
CA125	14.95 U/mL	0.691	57.90	73.70	0.633~0.748	<0.001
CYFRA21-1	2.95 ng/mL	0.675	33.30	99.40	0.616~0.734	<0.001
NLR+PLR	—	0.646	42.94	81.87	0.587~0.705	<0.001
SCC+CA125	—	0.814 [*]	63.35	91.23	0.766~0.862	<0.001
SCC+CYFRA21-1	—	0.740	51.53	93.57	0.685~0.795	<0.001
CA125+CYFRA21-1	—	0.772 [*]	50.92	94.15	0.721~0.823	<0.001
SCC+CA125+CYFRA21-1	—	0.823 [*]	65.84	92.40	0.777~0.870	<0.001
SCC+CA125+CYFRA21-1+NLR+PLR	—	0.832 [#]	66.46	93.57	0.787~0.877	<0.001

注:—表示此项无数据;^{*}表示联合检测与单项相比, $P<0.05$;[#]表示 5 项联合与 NLR+PLR 联合相比, $P<0.05$ 。

表 3 不同病理特征早期宫颈鳞癌患者 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	NLR	PLR	SCC(ng/mL)	CA125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
肿瘤最大径					
<2 cm 组	1.84(1.44,2.29)	127.59(110.45,155.41)	0.80(0.60,1.20)	15.20(9.00,25.50)	2.20(1.50,2.70)
≥ 2 cm 组	1.95(1.54,2.79)	108.17(91.27,174.12)	1.40(0.90,4.15)	18.00(12.05,36.10)	2.40(1.70,3.85)
Z	1.141	0.632	3.873	2.094	1.831
P	0.254	0.528	<0.001	0.036	0.067
肿瘤是否超越子宫					
未超越子宫组	1.88(1.48,2.36)	127.10(105.27,163.57)	0.90(0.60,1.68)	17.35(10.78,28.45)	2.20(1.50,2.95)
超越子宫组	1.98(1.51,3.19)	134.12(110.13,174.38)	1.85(1.00,5.08)	15.80(11.75,34.40)	2.90(1.73,3.90)
Z	1.273	1.026	4.324	0.276	2.947
P	0.203	0.305	<0.001	0.782	0.003

3 讨 论

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一,在肿瘤的发生、发展过程中,血液中的某些肿瘤标志物,包括炎症标志物和肿瘤标志物等,可出现不同程度升高,在宫颈癌早期发生变化的标志物有助于临床医生对宫颈癌进行早期诊断,预测临床疗效和病情监测^[5],探索可用于早期宫颈鳞癌的辅助诊断指标尤为重要。

NLR 和 PLR 作为常见的全身炎性反应标志物,对肿瘤的诊断、预后判断及疗效监测有重要意义。有研究报道,宫颈癌组 NLR 高于健康对照组($P<0.05$),与癌前病变组比较差异无统计学意义($P>0.05$),宫颈癌组 PLR 高于健康对照组和癌前病变组($P<0.05$),且 PLR 诊断宫颈癌的效能高于 NLR^[6]。赵雅文等^[7]研究表明,早期宫颈癌患者 NLR 和 PLR 在年龄 >50 岁或肿块最大径 ≥ 4 cm 组高于年龄 ≤ 50

岁或肿块最大径 <4 cm 组,NLR 和 PLR 还与 5 年生存率相关,高 NLR 和 PLR 常提示预后不良,且 NLR 对预后的判断更有意义。

SCC 主要存在于宫颈、肺和口腔等鳞状上皮细胞的细胞质中,是宫颈鳞癌的首选肿瘤标志物,其增高的程度与肿瘤的恶性程度相关。CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 的可溶性片段,对肺癌的诊断有重要意义,有研究表明,CYFRA21-1 在宫颈癌中的水平升高^[8]。CA125 常用于卵巢癌的诊断,与肿瘤大小和分期相关,宫颈癌患者 CA125 水平也可能升高^[9]。有研究显示,宫颈癌患者 SCC、CA125 和 CYFRA21-1 水平高于宫颈上皮内瘤变患者和健康者,宫颈鳞癌中 SCC 和 CYFRA21-1 水平明显高于腺癌、腺鳞癌,CA125 在腺癌中的水平高于鳞癌、腺鳞癌^[4]。进一步的研究表明,在高临床分期、有脉管浸润、有淋巴结转移、肿

瘤浸润深度大于 1/2 肌层的宫颈癌患者中血清 SCC 和 CYFRA21-1 水平均更高,高水平的 SCC 和 CYFRA21-1 是宫颈癌患者不良预后的危险因素^[10]。万惠敏等^[9]研究显示,宫颈癌组 NLR、SCC 和 CA125 高于对照组,Ⅲ~Ⅳ期患者高于Ⅰ~Ⅱ期患者;这 3 项联合检测可提高子宫颈癌的诊断效能;SCC 和 CA125 还可用于宫颈癌放化疗的疗效评估,其水平在放化疗后降低。

本研究结果显示,试验组 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 均高于对照组($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,SCC 作为宫颈癌的特异诊断标志物,其诊断效能 5 项指标中最大,AUC 为 0.710;NLR 和 PLR 作为非特异性炎症标志物,在早期宫颈鳞癌中二者联合检测与单独检测相比,诊断效能无明显增加;肿瘤标志物 SCC、CA125 和 CYFRA21-1 联合检测的诊断效能高于单独检测。非特异炎症标志物(NLR 和 PLR)与肿瘤标志物(SCC、CA125 和 CYFRA21-1)联合检测可提高诊断效能。有研究显示,早期宫颈癌患者的肿瘤大小和宫颈间质浸润深度与低危早期患者的判断有关,肿瘤间质浸润深度 $\geq 1/2$ 全层且肿瘤最大径 ≥ 2 cm 者,存在更高的影响预后高危因素的发生率^[11]。FIGO 2018 年癌症报告表明,早期宫颈癌肿瘤最大径 <2 cm 者其复发率明显低于肿瘤最大径 >2 cm 者,在最新的 2018 年分期中增加了早期宫颈癌肿瘤最大径 2 cm 为新的临界点^[12]。本研究以肿瘤最大径 2 cm 为临界点,发现早期宫颈鳞癌患者 SCC 水平在肿瘤最大径 ≥ 2 cm 组高于最大径 <2 cm 组,且肿瘤超越子宫组高于未超越子宫组($P<0.05$);CA125 在肿瘤最大径 ≥ 2 cm 组明显高于肿瘤最大径 <2 cm 组($P<0.05$);CYFRA21-1 在肿瘤超越子宫组明显高于肿瘤未超越子宫组($P<0.05$);表明 SCC 和 CA125 水平与早期宫颈鳞癌的肿瘤最大径相关,SCC 和 CYFRA21-1 水平与肿瘤界限相关。NLR 和 PLR 在不同肿瘤最大径及肿瘤是否超越子宫间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,早期宫颈鳞癌患者 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 明显升高,这 5 项指标均可作为宫颈癌辅助诊断指标,联合检测可提高诊断效能。肿瘤标志物 SCC 和 CA125 有助于早期宫颈鳞癌肿瘤大小的鉴别,SCC 和 CYFRA21-1 有助于肿瘤界限的鉴别。本研究不足之处在于的样本量较小,可能使结果出现偏倚,后续研究有待于更大样本量和更全面的

研究以阐明 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 在早期宫颈鳞癌中的价值。

参考文献

[1] ARBYN M,WEIDERPASS E,BRUNI L,et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018; a worldwide analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e191-e203.

[2] 苏丰丽,孔为民. 首都医科大学附属北京妇产医院近 40 年宫颈癌发病特点及趋势分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(2): 60-63.

[3] PRABAWA I Y, BHARGHAH A, LIWANG F, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictive value of hematological markers in cervical cancer[J]. Asian Pac J Cancer P, 2019, 20(3): 863-868.

[4] 王晓娟,散琴,王月明,等. CEA、CA125、SCC-Ag、CA199 及 CYFRA21-1 等肿瘤标志物在宫颈癌中诊断的价值和意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2573-2576.

[5] DASARI S, WUDAYAGIRI R, VALLURU L. Cervical cancer: biomarkers for diagnosis and treatment[J]. Clin Chim Acta, 2015, 445: 7-11.

[6] 叶金锋,何宇婷,吴立红,等. 外周血 NLR、PLR 及血小板参数对宫颈癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1445-1447.

[7] 赵雅文,董岷,薛茜文,等. 术前外周血中 NLR、PLR、LMR 与早期宫颈癌患者预后的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(8): 997-1003.

[8] 唐珍. 血清 SCC-Ag 与 CYFRA21-1 在宫颈癌患者体内的表达水平及其联合检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1213-1215.

[9] 万惠敏,魏修奇,师维,等. 外周血 NLR、HCT、SCC、CA125 在宫颈癌诊疗中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(4): 434-438.

[10] 林元,苏红娥,符春丽,等. 血清 SCC-Ag、CYFRA21-1 及 VEGF 水平与宫颈癌临床病理特征及预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(8): 1395-1399.

[11] 宋亮,谢思遐,战军,等. 652 例早期宫颈癌患者临床病理特征分析及选择低危患者条件探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(2): 126-129.

[12] 李静,索红燕,孔为民. 《国际妇产科联盟(FIGO)2018 癌症报告:宫颈癌新分期及诊治指南》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 646-649.