

• 论 著 •

外周血 NLR、HCT、SCC、CA125 在宫颈癌诊疗中的应用*

万惠敏¹, 魏修奇¹, 师 维¹, 王 晖^{2△}

华中科技大学同济医学院附属协和医院: 1. 肿瘤中心检验科, 2. 检验科, 湖北武汉 430021

摘 要:目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血细胞比容(HCT)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、糖类抗原 125(CA125)联合检测在宫颈癌辅助诊断和放、化疗中的应用价值。**方法** 比较 291 例宫颈癌初诊患者和 200 例健康女性体检者 NLR、HCT、SCC、CA125 水平, 分析单一指标及各指标联合对宫颈癌的诊断价值及与病理类型、分期之间的关系。观察 HCT、SCC、CA125 联合检测对人乳头瘤病毒阴性宫颈癌患者的诊断效能。分析 40 例宫颈癌患者放、化疗前后 SCC、CA125 的差异。**结果** 宫颈癌组较对照组的 NLR、SCC、CA125 水平升高、HCT 水平降低($P < 0.05$); 受试者工作特征曲线分析显示联合检测 HCT、SCC、CA125 诊断宫颈癌的曲线下面积、灵敏度、特异度分别为 95.26%、89.06%、92.63%; 宫颈癌Ⅲ~Ⅳ期患者较Ⅰ~Ⅱ期患者的 NLR、SCC、CA125 水平升高, HCT 水平降低($P < 0.05$)。联合检测 HCT、SCC、CA125 对 HPV 阴性宫颈癌患者诊断的灵敏度为 40.00%。宫颈癌患者放化疗后 SCC、CA125 水平降低($P < 0.05$)。**结论** HCT、SCC、CA125 联合检测可提高宫颈癌诊断的灵敏度, 有助于宫颈癌的早期诊断、临床分期及病理类型的鉴别; SCC、CA125 可作为宫颈癌放、化疗疗效评估的指标。

关键词: 宫颈癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血细胞比容; 鳞状上皮细胞癌抗原; 糖类抗原 125

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.011

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)04-0434-05

文献标志码:A

The application of detection of peripheral blood NLR, HCT, SCC and CA125 in the diagnosis and treatment of cervical cancer*

WAN Huimin¹, WEI Xiuqi¹, SHI Wei¹, WANG Hui^{2△}

1. Department of Laboratory Medicine, Cancer Center; 2. Department of Laboratory Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, WuHan, HuBei 430021, China

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), hematocrit (HCT), squamous cell carcinoma antigen (SCC), carbohydrate antigen 125 (CA125) in adjuvant diagnosis and radiotherapy and chemotherapy of cervical cancer. **Methods** The levels of NLR, HCT, SCC, and CA125 in 291 patients who were preliminarily diagnosed cervical cancer and 200 healthy people were compared, and analyze of the diagnostic value of single indicators and combined indicators for cervical cancer and its relationship with pathological type and stage. Observe the diagnostic efficacy of combine HCT, SCC and CA125 to diagnose human papillomavirus negative cervical cancer patients. Compare the differences between the the detection results of SCC and CA125 in 40 patients with cervical cancer which have radiotherapy and chemotherapy treatment. **Results** The levels of NLR, SCC and CA125 in cervical cancer group were higher, and lower levels of HCT than those in healthy people group ($P < 0.05$); the receiver operating characteristic analysis showed that the area under curve, sensitivity and specificity of combined HCT, SCC and CA125 were 95.26%, 89.06%, and 92.63%; The patients who have cervical cancer stage Ⅲ—Ⅳ had higher levels of NLR, SCC, and CA125, and lower levels of HCT than the patients who have cervical cancer stage Ⅰ—Ⅱ ($P < 0.05$). Combine HCT, SCC and CA125 to diagnose HPV negative cervical cancer patients sensitiv-

* 基金项目: 湖北省卫生健康科研基金项目(WJ2019M158)。

作者简介: 万惠敏, 女, 技师, 主要从事临床医学检验的研究。△ 通信作者, E-mail: m18971574342@163.com。

本文引用格式: 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):

ity was 40.00 %. The levels of SCC and CA125 in cervical cancer patients after radiotherapy and chemotherapy lower ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of HCT, SCC, and CA125 can effectively improve the sensitivity of cervical cancer diagnosis and contribute to the early diagnosis of cervical cancer, auxiliary in staging and identification of pathological types; SCC and CA125 can be used as indicators for evaluating the therapeutic effect of radiotherapy and chemotherapy of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; neutrophil to lymphocyte ratio; hematocrit; squamous cell carcinoma antigen; carbohydrate antigen 125

中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)近年来备受关注,越来越多的研究者探讨了NLR在宫颈癌中的应用^[1],有研究表明NLR与宫颈癌的FIGO分期、肿瘤大小及淋巴结转移等临床特征相关^[2-3]。肿瘤与慢性炎症相关的假设中认为肿瘤是由原癌基因或抑癌基因突变引起的,而炎症形成的微环境对于肿瘤的发生、发展起触发、支持和促进作用^[4-6]。贫血是宫颈癌常见的合并症,宫颈癌相关性贫血以小细胞低色素性贫血为主^[7-8],而血细胞比容(HCT)降低是贫血的主要表现之一。鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)和糖类抗原125(CA125)是宫颈癌辅助诊断、疗效监测常用的血清标志物^[9-10],但NLR、HCT、SCC、CA125联合检测在宫颈癌的辅助诊断、临床分期及疗效监测中的意义的研究较少。本研究回顾性分析了宫颈癌患者外周血中的NLR、HCT、SCC、CA125水平及联合检测的意义,并进一步分析了联合检测HCT、SCC、CA125对人乳头瘤病毒(HPV)阴性宫颈癌患者的检出率及对宫颈癌放、化疗疗效评估的价值,旨在为临床提供宫颈癌辅助诊断与放、化疗疗效评估的新途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院2014年1月9日至2019年11月19日经病理检查确诊的291例宫颈癌初诊患者(已排除合并其他疾病者)作为宫颈癌组。另外,将2019年10月28日至2019年12月12日于本院体检的200例健康女性体检者作为对照组。宫颈癌组中,患者年龄(52.93 ± 9.73)岁;临床分期Ⅰ~Ⅱ期的患者164例(占56.36%),Ⅲ~Ⅳ期的患者127例(占43.64%);鳞癌257例(占88.32%),腺癌24例(占8.25%),其他癌10例(占3.43%),其他癌包括腺鳞癌、小细胞癌、透明细胞癌、神经内分泌癌、高级别浆液性癌;行HPV检测者共81例,阳性71例(占87.65%)、阴性10例(占12.35%)。对照组年龄(51.26 ± 10.79)岁,与宫颈癌组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 NLR、HCT使用EDTA-K₂抗凝真空采血管采血2 mL,上下颠倒混匀8~10次,采用贝克曼LH750血球分析仪进行全血检测,CA125、SCC使用不含添加剂的红色真空采血管采血3~5 mL,待血液

凝固后使用白洋BY-300A离心机以3 000 r/min离心10 min,并采用雅培i2000免疫分析仪进行检测。以上项目均在本院检验科进行检测,所用试剂、耗材均为原厂产品。

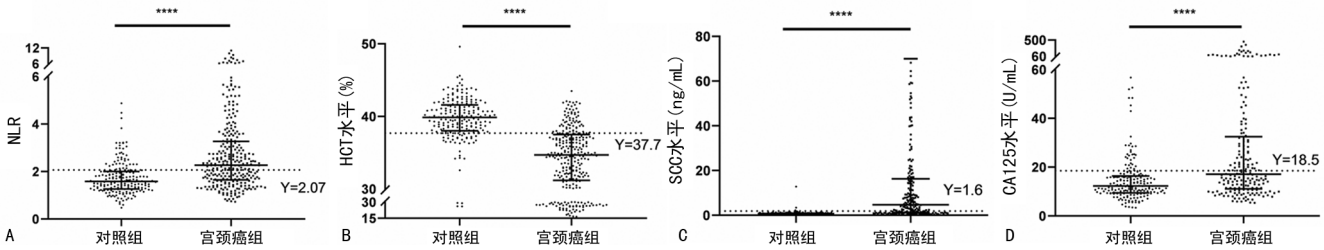
1.3 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用独立样本秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;受试者工作特征曲线(ROC曲线)应用Graphpad prism 8软件进行绘制; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NLR、HCT、SCC、CA125用于宫颈癌诊断的效能 NLR在宫颈癌组中的水平显著升高($P < 0.05$),见图1A;以 ≥ 2.07 作为标准诊断宫颈癌的曲线下面积(AUC)为71.93%,灵敏度为58.42%,特异度79.00%,见图2A、表1。HCT在宫颈癌组中的水平显著降低($P < 0.05$),见图1B;以 $< 37.7\%$ 作为标准诊断宫颈癌的AUC为86.28%,灵敏度为77.66%,特异度为82.50%,见图2B、表1。SCC在宫颈癌组中的水平显著升高($P < 0.05$),见图1C;以 ≥ 1.6 ng/mL作为标准诊断宫颈癌的AUC为88.16%,灵敏度为69.37%,特异度为97.37%,见图2C、表1。CA125在宫颈癌组中的水平显著升高($P < 0.05$),见图1D;以 ≥ 18.5 U/mL为标准诊断宫颈癌的AUC为66.62%,灵敏度为46.19%,特异度为82.63%,见图2D、表1。HCT、SCC、CA125联合检测以HCT $< 37.5\%$ 、SCC ≥ 1.4 ng/mL且CA125 ≥ 14.6 U/mL为标准用于诊断宫颈癌的AUC为95.26%,灵敏度为89.06%,特异度为92.63%;灵敏度较单一指标诊断时显著增高($P < 0.05$),见图2E、表1。

2.2 NLR、HCT、SCC、CA125在宫颈癌不同分期、不同肿瘤类型中的差异 NLR在Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌中较Ⅰ~Ⅱ期显著升高($P < 0.05$),见图3A;在鳞癌、腺癌间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图4A。HCT在Ⅲ~Ⅳ期中较Ⅰ~Ⅱ期显著降低($P < 0.05$),见图3B;在鳞癌、腺癌间比较差异无统计学意义($P >$

0.05),见图 4B。SCC 在Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌中较Ⅰ~Ⅱ期显著升高($P<0.05$),见图 3C;在鳞癌、腺癌间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4C。CA125 在Ⅲ~Ⅳ期中较Ⅰ~Ⅱ期显著升高($P<0.05$),见图 3D;在鳞癌、腺癌间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图 4D。



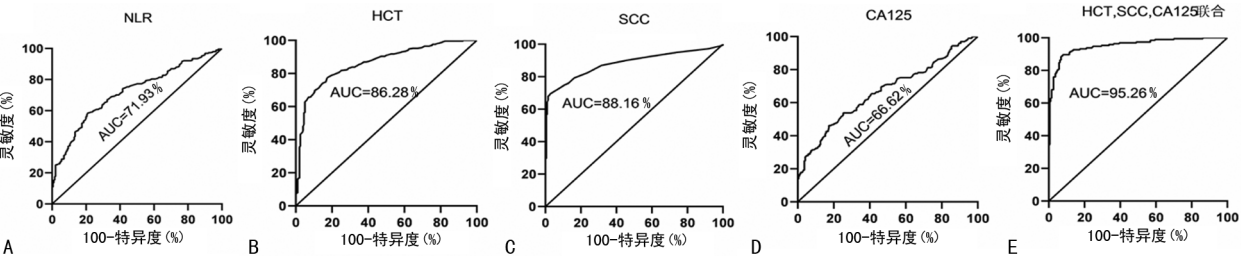
注:****表示 $P<0.0001$;Y是最佳截断值;A、B、C、D分别为NLR、HCT、SCC、CA125水平在两组间的比较。

图1 NLR、HCT、SCC、CA125在宫颈癌组与对照组中的水平

表1 NLR、HCT、SCC、CA125诊断宫颈癌的ROC曲线相关参数

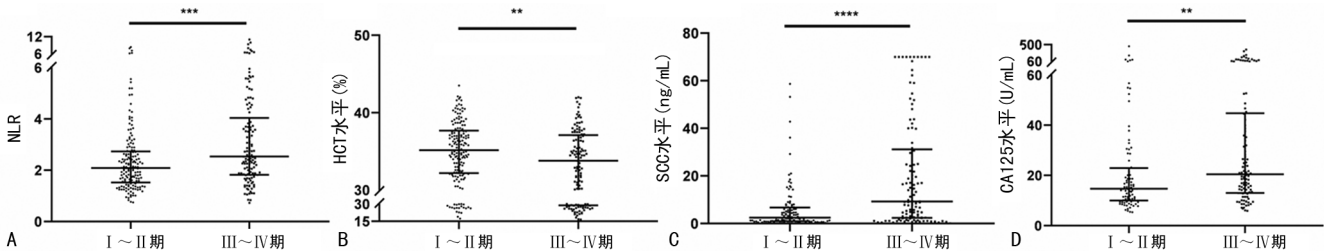
项目	NLR	HCT	SCC	CA125	HCT、SCC、CA125联合检测	χ^2	P
截断值	2.07	37.7%	1.6 ng/mL	18.5 U/mL	HCT<37.5%,SCC≥1.4 ng/mL,CA125≥14.6 U/mL	—	—
灵敏度	58.42%	77.66%	69.37%	46.19%	89.06%	20.79	<0.001
特异度	79.00%	82.50%	97.37%	82.63%	92.63%	3.11	0.539

注:—表示该项未做。



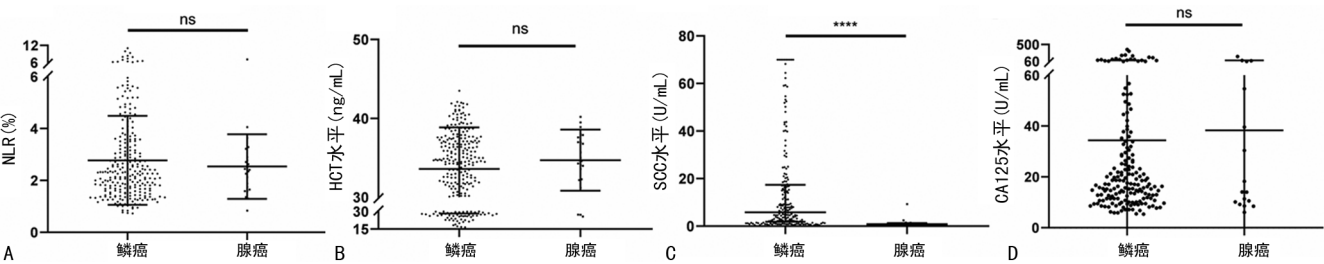
注:A、B、C、D和E分别为NLR、HCT、SCC、CA125和HCT、SCC、CA125联合检测诊断宫颈癌的ROC曲线。

图2 NLR、HCT、SCC、CA125诊断宫颈癌的ROC曲线



注:****表示 $P<0.0001$;**表示 $P<0.001$;*表示 $P<0.01$;A、B、C、D分别为NLR、HCT、SCC、CA125水平在宫颈癌Ⅰ~Ⅱ期与Ⅲ~Ⅳ期间的比较。

图3 NLR、HCT、SCC、CA125在宫颈癌Ⅰ~Ⅱ期与Ⅲ~Ⅳ期中水平的比较

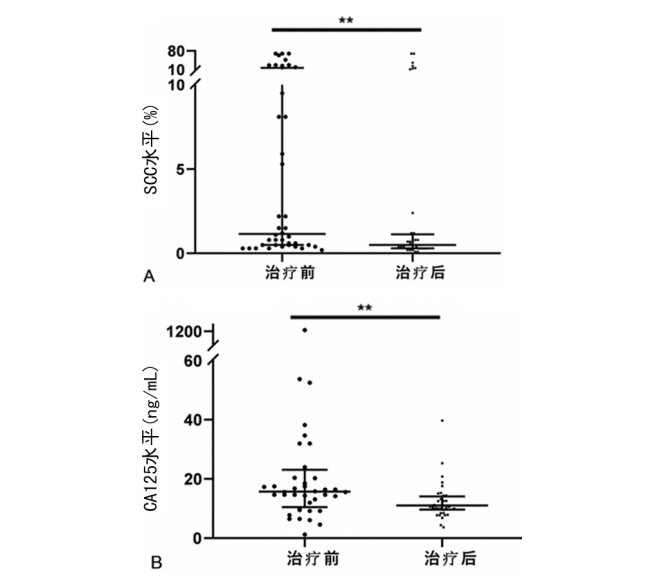


注:****表示 $P<0.0001$;ns表示 $P>0.05$;A、B、C、D分别为NLR、HCT、SCC、CA125水平在鳞癌和腺癌间的比较。

图4 NLR、HCT、SCC、CA125在鳞癌与腺癌中的水平比较

2.3 联合 HCT、SCC、CA125 对 HPV 阴性宫颈癌患者的诊断 以 $HCT < 37.5\%$ 、 $SCC \geq 1.4\text{ ng/mL}$ 且 $CA125 \geq 14.6\text{ U/mL}$ 为诊断标准时,诊断 HPV 阴性的宫颈癌患者的灵敏度为 $40.00\%(4/10)$,联合检测 HCT、SCC、CA125 有助于提高宫颈癌患者的检出率。

2.4 SCC、CA125 对宫颈癌患者放、化疗疗效监测的价值 SCC 水平在治疗后显著降低($P < 0.05$),见图 5A;CA125 水平在治疗后显著降低($P < 0.05$),见图 5B。



注: ** 表示 $P < 0.01$; A、B 分别为 SCC、CA125 水平在治疗前后的比较。

图 5 SCC、CA125 在放、化疗前后的水平变化

3 讨论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤,大量研究发现,宫颈癌患者的年龄段正朝着年轻化趋势发展^[11-12]。自宫颈癌筛查普及以来,宫颈癌患者的病死率已大幅度降低,目前薄层液基细胞学检查、高危性 HPV 检测、阴道镜检查已经广泛应用于宫颈癌的筛查中,且有较好的应用效果^[13]。2018 年美国预防服务工作组颁布了新的宫颈癌筛查指南,指南中指出年龄不同所筛查的频率也不同,例如 30~65 岁的女性可每 3 年行 1 次单纯宫颈细胞学检查,每 5 年行 1 次高危性 HPV 检测,或者每 5 年进行 1 次两者的联合检测^[14-15],然而在筛查的间隙及 HPV 检测阴性的患者也有宫颈癌发生的风险。有研究表明,HPV 阴性患者宫颈癌的首发症状不典型,发现时已是中晚期,腺癌所占比例较大且患者预后较差^[16-19]。因此,研究能够用于宫颈癌及 HPV 阴性宫颈癌患者的辅助诊断的指标尤为重要。宫颈癌的发生、发展过程中会导致血液中的 NLR、HCT、SCC、CA125 结果异常。在肿瘤发生发展的早期,血液中的某些肿瘤标志物会有不同程度的升高,检测这些标志物可作为早期发现肿瘤的一个

重要方法^[20]。

本研究中 NLR 的 AUC 为 71.93% ,最佳截断值 2.07 ,灵敏度 58.42% ,特异度 79.00% ,在宫颈癌中水平显著升高,Ⅲ~Ⅳ期中水平比 I~Ⅱ期显著升高,鳞癌、腺癌间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与已有的研究结果相符合^[6,21]。HCT 是指红细胞在全血中所占的体积百分比,在各种原因所引起的贫血患者中水平降低,宫颈癌患者中 HCT 水平显著降低,Ⅲ~Ⅳ期患者水平比 I~Ⅱ期患者降低,AUC 为 86.28% ,最佳截断值为 37.7% ,灵敏度为 77.66% ,特异度为 82.5% 。SCC 是糖蛋白的一种,主要表达于子宫、肺及头颈等鳞状上皮细胞胞质内,当这些细胞出现癌变后,SCC 释放到血液导致其水平增高,SCC 是宫颈癌的首选肿瘤标志物,还可以对宫颈癌患者进行辅助分期^[22-23]。本研究中 SCC 诊断宫颈癌的 AUC 为 88.16% 灵敏度 69.37% ,特异度 97.37% ,与暴晓琳等^[24]的研究相符,该研究指出 SCC 水平随临床分期的增加而增加,诊断的灵敏度为 68.08% ,特异度为 89.22% 。CA125 是从卵巢囊腺癌细胞中筛选的抗原,有研究显示宫颈腺癌中 CA125 水平比鳞癌显著升高^[9-10],本研究中显示腺癌中 CA125 水平与鳞癌比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与腺癌样本量较少有关。本研究发现 HCT、SCC、CA125 三者联合检测诊断宫颈癌的 AUC 为 95.26% ,灵敏度为 89.06% ,特异度为 92.63% ,与单独应用各项指标比较诊断效能得到了较大的提高。HCT、SCC、CA125 联合检测能提高 HPV 阴性的宫颈癌患者的检出率,这对于 HPV 检测阴性的人群是宫颈癌筛查的一个很好的补充项目。对于宫颈癌的治疗,原则上早期宫颈癌以手术治疗为主,中晚期宫颈癌以放疗为主,化疗为辅^[25]。化疗药物采用以铂类(主要是顺铂,顺铂不耐受者可采用卡铂)为基础的单药或联合化疗,放疗采用远距离体外照射(体外照射)和近距离腔内照射(后装治疗),根据分期不同宫颈癌的放疗剂量也不同,对于早期 I、ⅡA 期宫颈局部肿瘤小的患者,A 点总剂量为 $75\sim 80\text{ Gy}$,局部肿瘤大或晚期(Ⅲ期以上)患者 A 点总剂量 $\geq 85\text{ Gy}$ (A 点总剂量为盆腔体外照射联合后装治疗换算后的总的生物等效剂量)^[26]。本研究中宫颈癌的治疗以盆腔调强放疗联合奈达铂化疗(每周 1 次,奈达铂不耐受者采用顺铂)为主。SCC、CA125 的水平在患者进行放疗、化疗后显著降低,说明其可以作为宫颈癌患者放、化疗疗效观察的指标。

本研究通过将 HCT、SCC、CA125 联合检测应用于宫颈癌的诊断、治疗及肿瘤分期、病理类型判断,发现其具有很高的实用价值,且这 3 项指标均为临床常用的检查项目,应用起来简单便捷,适合在临床推广,

从而有助于宫颈癌的早期诊断,提高 HPV 阴性宫颈癌的检出率,并能够辅助病理分期及作为放化疗疗效评估的有效指标。

参考文献

- [1] WANG L, JIA J, LIN L, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (27): 44824-44832.
- [2] HUANG Q T, MAN Q Q, HU J, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):16755-16764.
- [3] 黄丹,崔树娜,李士华.中性粒细胞与淋巴细胞比值影响妇科恶性肿瘤预后的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2019, 39 (6):500-504.
- [4] THAM T, BARDASH Y, HERMAN S W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Head Neck*, 2018, 40(11):2546-2557.
- [5] 邵嘉艺,刘倩,唐丽萍.中性粒细胞与淋巴细胞比值和妇科系统恶性肿瘤患者预后关系的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(7):560-564.
- [6] 王燕萍,吴素慧.中性粒细胞与淋巴细胞比值在妇科恶性肿瘤中的应用[J]. *医学综述*, 2020, 26(7):1304-1308
- [7] 邓窈窕,李晓珺,姜愚.重视癌症患者贫血,早期筛查与治疗铁缺乏——欧洲《成年癌症患者铁缺乏的管理意见书》解读[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(3):249-255.
- [8] 徐漫漫,姚书忠.从妇科角度解读《肿瘤相关性贫血临床实践指南》(2015—2016 版)[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(3):179-182.
- [9] 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.
- [10] 张蕾,曾凡清.血清中 SCC-Ag、CEA 和 CA125 联合检测在宫颈癌诊断中的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21 (10):1708-1710.
- [11] 陈楠,姚英武,周燕,等.宫颈癌发病年轻化趋势分析与对策[J]. *中医药管理杂志*, 2016, 24(1):7-8.
- [12] 谢珊珊,任鹏.宫颈癌发病年轻化的趋势分析与相应对策[J]. *中医药管理杂志*, 2018, 26(5):10-12.
- [13] 由月兰,初悦美,荆翠红,等. TCT、高危 HPV 分型检测联合阴道镜检查在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(2):452-454.
- [14] CURRY S J, KRIST A H, OWENS D K, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2018, 320 (7): 674-686.
- [15] 李霞,黄文倩,陈婷婷,等. 2018 美国预防服务工作组《宫颈癌筛查》指南解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(04):435-437.
- [16] 李智敏,曾俐琴,彭秀红,等. 高危型 HPV 阴性子宫颈癌患者的临床病理特点[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(9): 683-687.
- [17] 刘常燕,肖琳,王宇,等. 高危型人乳头状瘤病毒阴性子宫颈癌患者的临床病理特征分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(11):1329-1332.
- [18] 黄山,杨英捷. HPV 阴性宫颈癌的实验室验证及临床分析[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(5):673-678.
- [19] 邹莲英,尹娣,吕佩. HPV 阴性和 HPV 阳性子宫颈癌的临床特点及预后比较[J]. *华夏医学*, 2018, 31(2):53-57.
- [20] DASARI S, WUDAYAGIRI R, VALLURU L. Cervical cancer: biomarkers for diagnosis and treatment [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 445(1):7-11.
- [21] AS M, YAVUZ A, AK M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in discriminating precancerous pathologies from cervical cancer [J]. *J Oncol*, 2019, 2019:2476082.
- [22] 惠玉洁,尉艳芹,李卫民,等. 宫颈上皮内瘤变患者血清鳞状细胞癌抗原、巨噬细胞集落刺激因子、趋化素水平变化及意义[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(1):119-121.
- [23] 黄玮,孔德华,程文婷. 血清 SCC、CEA、CA125 与 CA19-9 水平联合检测对早期宫颈癌患者诊断应用价值[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(18):3123-3125.
- [24] 暴晓琳. 血清糖类抗原-125、癌胚抗原、鳞状上皮细胞癌抗原水平联合检测对宫颈癌患者诊断效能的影响[J]. *临床研究*, 2019, 27(10):157-158.
- [25] 周晖,白守民,林仲秋.《2019 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(9):1002-1009.
- [26] 周琦,吴小华,刘继红,等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(6):613-622.

(收稿日期:2020-06-30 修回日期:2020-12-13)