

卵巢癌患者血液 NLR、MLR、PLR 的变化及其临床意义

陈斐

(浙江大学医学院附属妇产科医院检验科, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 探讨卵巢癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)、单核细胞淋巴细胞比率(MLR)和血小板淋巴细胞比率(PLR)的变化及临床意义。**方法** 选取2014年1月–2018年8月在浙江大学医学院附属妇产科医院收治的卵巢癌患者324例为卵巢癌组,另选取同期健康体检者821例为正常组,检测外周血常规中NLR、MLR、PLR及糖类抗原125(CA125)水平,分析NLR、MLR、PLR与卵巢癌临床病理特征(临床分期、淋巴结转移、腹水)的关系及其在卵巢癌的诊断效能。**结果** 与正常组相比,卵巢癌组NLR、MLR和PLR显著升高($P<0.05$);NLR、MLR、PLR水平与卵巢癌患者临床分期、有无淋巴结转移、有无腹水相关($P<0.05$)。ROC曲线分析表明,NLR、MLR、PLR和CA125对卵巢癌的诊断效能分别为(AUC=0.791、0.736、0.728、0.894),四项指标联合诊断较单个指标具有更高的诊断效率(AUC=0.929,Se=82.10%,Sp=92.45%)。**结论** NLR、MLR、PLR在卵巢癌患者中升高,且与临床分期、是否淋巴结转移、有无腹水相关,联合诊断相比于单个指标具有更高的诊断效能,有助于卵巢癌的诊断。

关键词: 卵巢癌;中性粒细胞淋巴细胞比率;单核细胞淋巴细胞比率;血小板淋巴细胞比率;糖类抗原125;淋巴结转移

中图分类号: R737.31;R730.43

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.17.020

文章编号: 1006-1959(2021)17-0079-04

Changes of Blood NLR, MLR and PLR in Patients with Ovarian Cancer and Their Clinical Significance

CHEN Fei

(Department of Laboratory Medicine, Obstetrics and Gynecology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of neutrophil lymphocyte ratio (NLR), monocyte lymphocyte ratio (MLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) in patients with ovarian cancer before operation. **Methods** A total of 324 ovarian cancer patients who were admitted to the Obstetrics and Gynecology Hospital of Zhejiang University School of Medicine from January 2014 to August 2018 were selected as the ovarian cancer group. In addition, 821 healthy patients during the same period were selected as the normal group, and the levels of NLR, MLR, PLR and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the routine peripheral blood were tested. Analyze the relationship between NLR, MLR, PLR and clinicopathological characteristics of ovarian cancer (clinical stage, lymph node metastasis, ascites) and its diagnostic efficacy in ovarian cancer. **Results** Compared with the normal group, NLR, MLR and PLR in the ovarian cancer group were significantly higher ($P<0.05$). The levels of NLR, MLR, and PLR were related to the clinical stage of patients with ovarian cancer, the presence or absence of lymph node metastasis, and the presence or absence of ascites ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the diagnostic efficacy of NLR, MLR, PLR and CA125 for ovarian cancer were (AUC=0.791, 0.736, 0.728, 0.894), respectively. The combined diagnosis of four indicators had a higher diagnostic efficiency than a single indicator (AUC=0.929, Se=82.10%, Sp=92.45%). **Conclusion** NLR, MLR, and PLR are elevated in patients with ovarian cancer and are related to clinical stage, lymph node metastasis, and ascites. Compared with a single index, the combined diagnosis has higher diagnostic efficiency, which is helpful for the diagnosis of ovarian cancer patients.

Key words: Ovarian cancer; Neutrophil-lymphocyte ratio; Monocyte-lymphocyte ratio; Platelet-lymphocyte ratio; Carbohydrate antigen 125; Lymph node metastasis

卵巢癌(ovarian cancer)是世界上死亡率最高的女性生殖系统恶性肿瘤,据统计,全球每年新发卵巢癌约22万例,死亡14万例^[1]。在我国,卵巢癌发病率在女性生殖系统肿瘤中占第3位,但死亡率却占妇科恶性肿瘤首位^[2]。由于卵巢体积较小,卵巢癌患者初期表现较不明显,往往确诊时即是晚期^[3],5年生生存率不到30%^[4],然而I期卵巢癌5年生生存率可高达90%^[5],提示早期诊断的重要性。CA125是目前应用最广泛的用于卵巢癌早期筛查的肿瘤标志物,对卵巢癌的诊断和病情监测有一定的意义,但敏感性不强,需要联合检测,才能提高可靠性^[6]。因此,探讨有利于卵巢癌早期诊断和病情进展相关因素对于提高卵巢癌患者总体生存率具有重要意义。近年来

越来越多的研究认为癌症相关炎症是探索肿瘤发生和发展的关键因素^[7]。目前中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)、单核细胞淋巴细胞比率(MLR)及血小板淋巴细胞比率(PLR)等全身炎症反应指标已成为肿瘤领域研究的热点。本研究通过对卵巢癌患者及健康体检者的NLR、MLR、PLR进行检测,分析其不同临床病理特征的水平变化,探讨其在卵巢癌中的临床价值,旨在为今后NLR、MLR、PLR在卵巢癌的辅助诊断、治疗监测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年1月–2018年8月在浙江大学医学院附属妇产科医院收治的卵巢癌患者324例为卵巢癌组,年龄14~80岁,平均年龄(48.26±13.46)岁。所有受试者均知情同意并签署同意书,本研究通过本院伦理委员会审批,批号:PRO2021–

作者简介:陈斐(1984.11–),女,浙江绍兴人,本科,检验技师,主要从事免疫、生化检验工作

1151。纳入标准:经术后病理证实为卵巢恶性肿瘤。排除标准:①术前采取药物、放疗或者化疗等治疗措施;②妊娠期、哺乳期女性;③心脑血管疾病、代谢性疾病,肝脏、肾脏、脾脏等重要脏器病变。按照国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)诊断标准,分为Ⅰ期155例、Ⅱ期34例、Ⅲ期119例和Ⅳ期16例。按照是否出现淋巴结转移分为淋巴结未转移组250例和淋巴结转移组74例。按照有无腹水分分为无腹水组200例和有腹水组124例。同期选取健康体检者821例为正常组,排除卵巢疾病、心脑血管疾病、代谢性疾病及重要脏器疾病。年龄18~80岁,平均年龄(48.29 ± 14.61)岁。卵巢癌组和正常组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 所有研究对象于清晨空腹状态下分别抽取外周静脉血2 ml置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝全管,3 ml置于真空采血管并充分混匀。EDTA-K₂全血标本使用日本Sysmex XN1000血液分析仪检测并计算NLR、MLR、PLR水平,试剂为原装配套试剂;真空采血管标本静置20 min,1000 xg离心10 min,取上清液检测血清CA125水平,检测仪器为瑞士Roche Cobase601全自动电化学发光免疫分析仪,试剂为原装配套试剂。所有操作均严格按照仪器操作SOP进行。

1.3 观察指标 比较NLR、MLR、PLR在卵巢癌组和

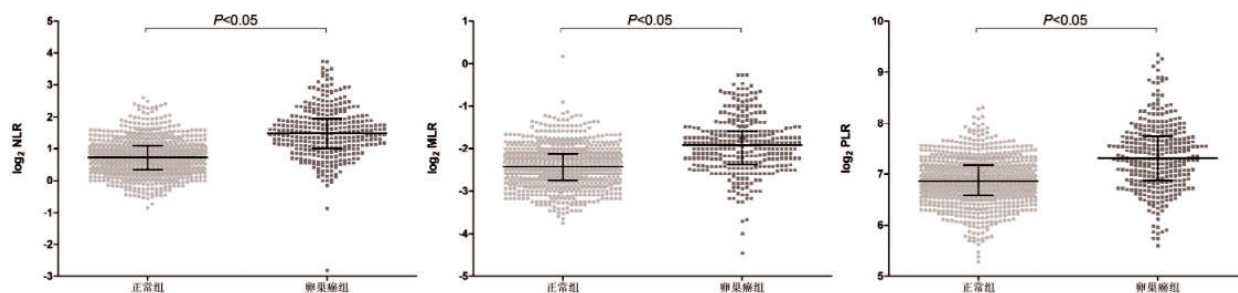
正常组的水平及不同临床病理特征(临床分期、淋巴结转移、腹水)卵巢癌患者的水平;分析CA125、NLR、MLR、PLR各自以及联合诊断的曲线下面积(area under curve, AUC)、敏感性、特异性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0和MedCalc18.2.1软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本t检验;非正态分布计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较用Wilcoxon秩和检验。通过绘制ROC来评价所观察指标的诊断效能,并计算AUC,两种AUC比较使用Delong方法。根据约登指数(Youden index, YI)得出最佳的诊断效率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

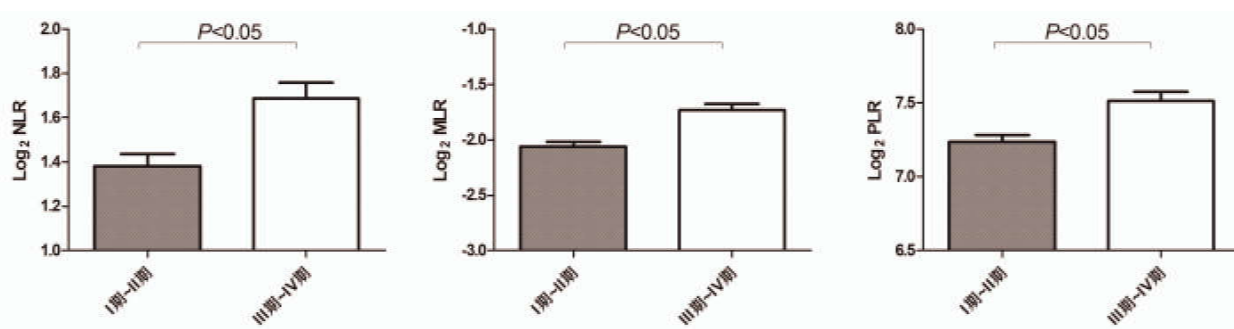
2.1 卵巢癌组和正常组NLR、MLR、PLR的比较 卵巢癌组NLR、MLR、PLR的水平分别为2.79(2.00, 3.88)、0.27(0.19, 0.33)和158.73(117.77, 215.29),高于正常组的1.67(1.27, 2.13)、0.19(0.15, 0.23)和116.84(95.90, 145.00),差异有统计学意义($P < 0.05$),见图1。

2.2 NLR、MLR、PLR与卵巢癌临床病理特征的关系 卵巢癌Ⅲ~Ⅳ期NLR、MLR、PLR水平均高于Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P < 0.05$);淋巴结发生转移患者的NLR、MLR、PLR水平相比于未发生转移患者高,差异有统计学意义($P < 0.05$);产生癌性腹水患者的NLR、MLR、PLR水平高于无腹水患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图2。



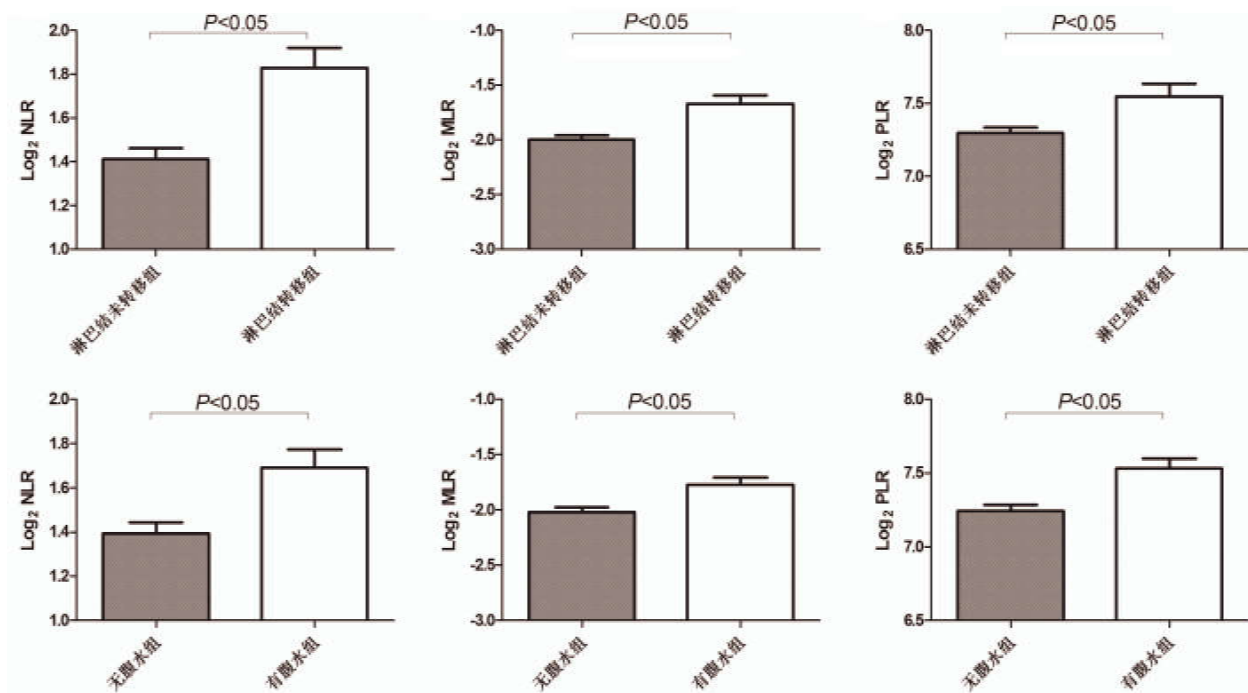
注:纵坐标以 \log_2 表示

图1 正常组和卵巢癌组NLR、MLR、PLR的水平



注:纵坐标以 \log_2 表示

图2 NLR、MLR、PLR在不同临床病理特征比较



注:纵坐标以 \log_2 表示

图 2(续)

2.3 NLR、MLR、PLR 和 CA125 诊断卵巢癌的效能评价 ROC 曲线分析表明,NLR、MLR、PLR 及 CA125 均呈现了较高的卵巢癌的诊断性能,其中 CA125 的诊断效率最高。根据约登指数将 CA125 的 Cut-off 值设为 32 U/ml 时,其敏感性仅为 76.54%,然而联

合其余三项指标时可以显著提高卵巢诊断效率 ($AUC=0.929$),且差异有统计学意义 ($P<0.05$),敏感性和特异性分别可以达到 82.10%和 92.45%,见表 1,图 3。

表 1 NLR、MLR、PLR 和 CA125 对卵巢癌的诊断价值

指标	AUC 值	Cut-off 值(U/ml)	敏感性(%)	特异性(%)	YI
NLR	0.791	2.14	71.30	76.00	0.473
MLR	0.736	0.24	58.02	79.54	0.376
PLR	0.728	146.11	60.49	76.49	0.370
CA125	0.894	32.00	76.54	95.13	0.717
四项联合	0.929	/	82.10	92.45	0.746

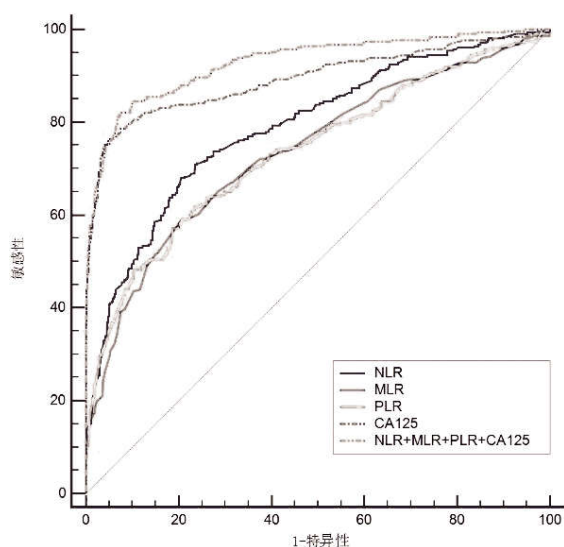


图 3 NLR、MLR、PLR 和 CA125 诊断卵巢癌的 ROC 曲线

3 讨论

1963 年, Virchow 首次将肿瘤和慢性炎症联系起来^[8]。随着肿瘤机制研究的深入,越来越多的研究证实炎症与肿瘤密切相关。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞通过分泌各类细胞因子、趋化因子募集炎症细胞,炎症细胞通过促细胞增殖、诱导血管生成、抑制细胞凋亡等方式促进肿瘤的发生、发展及远端扩散^[9]。鉴于炎症和肿瘤关系密切,近年来,肿瘤相关的炎症标志物逐渐成为研究热点,NLR、MLR、PLR 是反应全身炎症较好的指标^[10,11]。据研究报道^[12-15],NLR、MLR、PLR 在肿瘤的诊断、预后、复发方面扮演重要作用,但与卵巢癌临床价值的研究较少。目前,CA125 用于卵巢癌的诊断中应用价值广泛,然而随着研究的深入,研究者发现其诊断的敏感性相对较低,需要联合检测才能提高可靠性。故本研究探讨了 NLR、

MLR、PLR 在卵巢癌患者外周血的表达水平、临床意义以及能否联合 CA125 用于卵巢癌的诊断价值,以期寻求新的卵巢癌诊断标志物。

Xiang JD 等^[16]通过 133 例卵巢癌患者和 43 例正常对照发现 NLR、MLR、PLR 均显著高于对照组。李飞霞^[17]对 147 例卵巢癌患者和 150 例良性对照组患者进行分析,结果提示卵巢癌患者血清 PLR、NLR、MLR 均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究结果显示,卵巢癌组 NLR、MLR、PLR 的水平分别为 2.79 (2.00, 3.88)、0.27 (0.19, 0.33) 和 158.73 (117.77, 215.29),高于正常组的 1.67 (1.27, 2.13)、0.19 (0.15, 0.23) 和 116.84 (95.90, 145.00),差异有统计学意义($P<0.05$),与上述研究结果较为一致,提示 NLR、MLR、PLR 有可能成为诊断卵巢癌的辅助指标。ROC 曲线分析显示,CA125、NLR、MLR、PLR 诊断卵巢癌所对应的 ROC 曲线下面积分别为 0.894、0.791、0.736、0.728,均展现了较高的诊断性能。其中 NLR、MLR、PLR 诊断敏感性分别为 71.30%、58.02%、60.49%,特异性分别为 76.00%、79.54%、76.49%,虽低于 CA125 的 76.54% 和 95.13%,但是对于 CA125 在诊断卵巢癌时可能可以起到补充的作用。通过绘制 CA125 联合 NLR、MLR、PLR 预测卵巢癌的 ROC 曲线分析发现,CA125 联合 NLR、MLR、PLR 所对应的 ROC 曲线下面积为 0.929,其诊断卵巢癌的敏感性为 82.10%,特异性为 92.45%,两者联合诊断的敏感性较单独诊断增加。这与李飞霞^[17]研究结论一致,因此,推测 CA125 联合 PLR、NLR、MLR 对卵巢癌诊断具有较高的临床价值,即 NLR、MLR、PLR 可辅助 CA125 用于卵巢癌诊断,而敏感性的提升有助于提高卵巢癌患者的诊出率,进而达到早发现早治疗的目的。

目前根治性手术切除是卵巢癌的主要治疗方式,其中淋巴结是否发生转移可为患者手术方式、术中淋巴结清扫方式及范围提供重要参考。癌性腹水是晚期卵巢癌患者的特异性症状,腹水增加了卵巢癌的复发可能性,且合并腹水的卵巢癌患者治疗难度增加、预后不良。在本研究中发现卵巢癌Ⅲ期~Ⅳ期相比于Ⅰ期~Ⅱ期、淋巴结转移相比于未发生转移、产生腹水相比于无腹水产生的患者,其血中 NLR、MLR、PLR 水平显著升高($P<0.05$),说明 NLR、MLR、PLR 水平与卵巢癌患者的临床病理分期、淋巴结转移及有无腹水具有相关性,预示着卵巢癌病情的活动性,可以为卵巢癌的临床分期、术前患者淋巴结转移及患者预后的预测提供重要参考。

综上所述,NLR、MLR、PLR 水平在卵巢癌患者中升高,并且可以为卵巢癌患者临床分期、淋巴结转移及有无腹水提供参考。此外,NLR、MLR、PLR 是术前易获得的血液学标志,具有简单、方便、费用低等

优点,联合 CA125 后在卵巢癌诊断中具有较高的敏感性和特异性,可为卵巢癌的诊断提供重要参考。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. *Ca Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] 李宏岩, 胡玉红, 于晓迪. 错配修复基因在 Lynch 综合征及相关卵巢癌的研究[J]. *医学信息*, 2020, 33(18): 36-38.
- [3] 孙培松, 白雪, 库亚西克孜·努尔买买提, 等. 血清 HE4、B7H4 水平变化与卵巢癌分期、淋巴结转移的关系及其诊断价值[J]. *医学信息*, 2020, 33(16): 88-90.
- [4] 王学芹, 满霞霞, 刘东珍, 等. 晚期上皮性卵巢癌患者 5 年生存率的影响因素[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(24): 4837-4839.
- [5] Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016 [J]. *J Natl Compr Canc Ne*, 2016, 14(9): 1134-1163.
- [6] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 28.
- [7] Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting Inflammation in Cancer Prevention and Therapy [J]. *Cancer Prev Res*, 2016, 9(12): 895-905.
- [8] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [9] 李飞霞, 田刚, 余婷, 等. 血清 CA125、HE4 联合 PLR、NLR、MLR 诊断上皮性卵巢癌的临床价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(10): 70-72.
- [10] Shoji F, Kozuma Y, Toyokawa G, et al. Complete Blood Cell Count-Derived Inflammatory Biomarkers in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer [J]. *Ann Thorac Cardiovas*, 2020, 26(5): 248-455.
- [11] Abu-Shawar O, Abu-Shawar RM, Haimour A, et al. Hematologic markers of distant metastases in gastric cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(3): 529-536.
- [12] Chao B, Ju XL, Zhang LR, et al. A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients [J]. *Front Oncol*, 2020(10): 766.
- [13] Huang HP, Liu Q, Zhu LX, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3284.
- [14] Li Z, Hong N, Robertson M, et al. Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Sci Rep*, 2017(7): 43001.
- [15] Abu-Shawar O, Abu-Shawar M, Hirmas N, et al. Hematologic markers of distant metastases and poor prognosis in gynecological cancers [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 141.
- [16] Xiang JD, Zhou LN, Li X, et al. Preoperative Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Predicts Stages, Metastasis, and Histological Grades in Patients with Ovarian Cancer [J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(1): 33-39.
- [17] 李飞霞. 血清 CA125、HE4 联合 PLR、NLR、MLR 在上皮性卵巢癌诊断中的应用研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.

收稿日期: 2021-03-05; 修回日期: 2021-04-01

编辑/肖婷婷