

术前外周血SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125在卵巢透明细胞癌诊断中的临床价值分析

张雯丽¹, 宋文静¹, 贺艺璇¹, 王丽杉¹, 陈爱平^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

目的: 探讨术前外周血系统性免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、纤维蛋白原-白蛋白比值(FAR)、单核细胞-淋巴细胞比值(MLR)及血清糖类抗原125(CA125)在卵巢良性肿瘤及卵巢透明细胞癌(OCCC)中的差异, 分析其诊断价值。方法: 选取青岛大学附属医院2014年1月~2023年9月收治的114例卵巢透明细胞癌(卵巢透明细胞癌组)和119例卵巢良性肿瘤(卵巢良性肿瘤组)患者的临床资料进行回顾性分析。检测术前外周血中SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125水平, 对每组病例所对应的SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125进行对比分析, 运用受试者工作特征(ROC)曲线分析SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125在卵巢透明细胞癌中诊断价值。结果: OCCC组术前外周血SII、NLR、PLR、MLR及CA125水平高于卵巢良性肿瘤组, FAR水平低于卵巢良性肿瘤组, 差异有统计学意义。SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.729、0.720、0.708、0.869、0.719、0.696。结论: 术前外周血SII、NLR、PLR、FAR、MLR可作为辅助临床评估与诊断OCCC的指标。

关键词

卵巢透明细胞癌, SII, NLR, PLR, FAR, MLR及CA125

Analysis of the Preoperative Clinical Value of Peripheral Blood SII, NLR, PLR, FAR, MLR, and CA125 in the Diagnosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma

*通讯作者。

文章引用: 张雯丽, 宋文静, 贺艺璇, 王丽杉, 陈爱平. 术前外周血 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 在卵巢透明细胞癌诊断中的临床价值分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4650-4655. DOI: 10.12677/acm.2024.142644

Wenli Zhang¹, Wenjing Song¹, Yixuan He¹, Lishan Wang¹, Aiping Chen^{2*}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the diagnostic value of preoperative systemic immune inflammation index (SII), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), fibrinogen-albumin ratio (FAR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and serum glucose antigen 125 (CA125) in benign ovarian tumors and ovarian clear cell carcinoma (OCCC). **Methods:** The clinical data of 114 ovarian clear cell carcinoma (ovarian clear cell carcinoma group) and 119 ovarian benign tumors (ovarian benign tumor group) admitted from January 2014 to September 2023 were selected for retrospective analysis. SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125 in peripheral blood, SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125 in each group were analyzed to analyze the value of SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125 in ovarian clear cell carcinoma. **Results:** The SII, NLR, PLR, MLR and CA125 levels in OCCC group were higher than the benign ovarian tumor group, and the FAR level was lower than the benign ovarian tumor group. The area under the ROC curve (AUC) for SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125 were 0.729, 0.720, 0.708, 0.869, 0.719 and 0.696, respectively. **Conclusion** SII, NLR, PLR, FAR and MLR in preoperative peripheral blood can be used for auxiliary clinical evaluation and diagnosis of OCCC.

Keywords

Ovarian Clear Cell Carcinoma, SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，发病率居妇科肿瘤第三位，易复发、预后差，其病死率居妇科肿瘤之冠[1]。卵巢癌中的一个特殊组织学类型是卵巢透明细胞癌，是上皮性卵巢癌中恶性程度最高、预后最差的亚型，且发展迅速，容易发生浸润、转移及复发[2]。目前临床上应用筛查卵巢癌的血清血标志物最广泛是CA125，有研究表明其只在57.2%的OCCC病例中表达异常[3]，且因其受如年龄、吸烟和肥胖等多种因素的影响，并且在多种良性疾病中也有异常表达，应用血清CA125诊断OCCC特异性和敏感性均有所欠缺[4]。目前还没有明确的OCCC生物标记，还需进一步的探究。炎症与肿瘤的发生发展密切相关，炎症标志物SII、NLR、PLR、FAR、MLR被证实对多种恶性肿瘤如乳腺癌、胃癌、子宫内膜癌、卵巢癌的诊断具有指导价值[5]，但其在OCCC中的研究较少。本文通过回顾性研究探讨术前外周血SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125在OCCC临床诊断中的价值，以期为OCCC的诊断提供指导。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析青岛大学附属医院2014年1月~2023年9月收治的114例卵巢透明细胞癌(卵巢透明细胞

癌组)和 119 例卵巢恶性肿瘤(卵巢恶性肿瘤组)患者的临床资料。卵巢透明细胞癌组患者年龄 27~72 岁,平均年龄 51 (46, 56)岁; FIGO 分期为 I~II 期 93 例, III~IV 期 21 例。卵巢恶性肿瘤组患者年龄 17~69 岁,平均年龄 32 (27, 40)岁; 病理类型包括成熟型囊性畸胎瘤 13 例, 浆液性囊腺瘤 22 例, 黏液性囊腺瘤 16 例, 卵巢巧克力囊肿 54 例, 卵巢囊肿 14 例。恶性组年龄明显高于良性组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。纳入标准: 1) 入院前未接受卵巢手术、放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗; 2) 术后病理检查确诊卵巢恶性肿瘤或良性肿瘤; 3) 临床病历资料完整; 4) OCCC 患者接受全面分期手术或肿瘤细胞减灭术; 卵巢恶性肿瘤患者行附件切除术或卵巢囊肿剥除术。排除标准: 1) 合并其他系统或器官肿瘤; 2) 非卵巢原发恶性肿瘤; 3) 严重肝肾功能不全、血液系统疾病或风湿免疫系统疾病等; 4) 合并感染性疾病。

2.2. 资料收集

观察指标: 收集患者术前 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 等资料。如患者术前有多次检查, 以术前最近那一次检查结果为准。

2.3. 统计学方法

计算 SII、NLR、PLR、FAR、MLR。所有数据均使用 SPSS 27 软件进行处理。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析连续数据是否符合正态分布, 符合正态分布者采用方差分析及 t 检验, 不符合正态分布者采用 Mann-Whitney U 秩和检验。使用 ROC 曲线评估术前血清 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 诊断 OCCC 的价值, 确定相应的最佳临界值, 通过曲线下面积(the area under the ROC curve, AUC)与 95% 置信区间(confidence interval, CI)判断诊断的准确度; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 卵巢恶性肿瘤与 OCCC 患者术前各指标比较

经 Kolmogorov-Smirnov 检验, OCCC 患者及卵巢恶性肿瘤患者术前 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 均不符合正态分布, 故选用 Mann-Whitney U 秩和检验, 比较中位数(四分位数, $M(P_{25}-P_{75})$)如下表 1 所示。

Table 1. Comparison of SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125 between OCCC group and benign ovarian tumor group [$M(P_{25}, P_{75})$]

表 1. OCCC 与卵巢恶性肿瘤患者术前 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 的比较

检验指标	OCCC 组	卵巢恶性肿瘤组	Z	<i>p</i>
SII	686.0 (507.2, 1126.4)	474.1 (353.3, 644.8)	5.689	<0.01
PLR	177.4 (132.4, 236.4)	138.2 (117.3, 167.8)	4.950	<0.01
NLR	2.3 (1.9, 3.6)	1.8 (1.4, 2.3)	5.403	<0.01
MLR	0.24 (0.19, 0.31)	0.18 (0.15, 0.24)	5.726	<0.01
FAR	0.57 (0.51, 0.65)	0.09 (0.07, 0.11)	9.692	<0.01
CA125	47.98 (23.4, 196.2)	22.65 (13.0, 53.7)	5.042	<0.01

与卵巢恶性肿瘤相比, OCCC 患者的术前 SII、PLR、NLR、MLR、FAR、CA125 明显升高, 两组间具有显著的统计学差异($p < 0.01$)。

3.2. 术前 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 诊断卵巢癌的效能评价

对 OCCC 组与卵巢恶性肿瘤组患者术前 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 水平通过 ROC 曲

线进行分析, 见图 1, 通过 ROC 曲线, 得出 SII = 502.46, NLR = 1.90, PLR = 193.36, FAR = 0.072、MLR = 0.22 及 CA125 = 19.99 为最佳截点。SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 的 AUC 值分别为 0.729、0.720、0.708、0.869、0.719、0.696, 灵敏度分别为 0.784、0.757、0.477、0.712、0.631、0.838, 特异度分别为 0.591、0.582、0.9、0.891、0.727、0.455。见表 2。

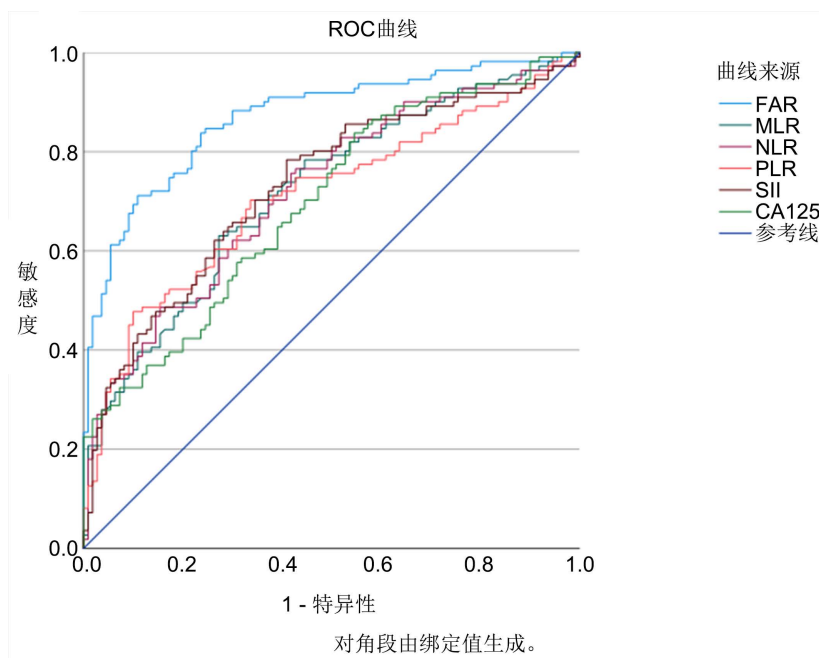


Figure 1. Efficacy analysis of SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125 in diagnosis of OCCC

图 1. 术前外周血 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 诊断卵巢透明细胞癌效能分析

Table 2. Efficacy analysis of SII, NLR, PLR, FAR, MLR and CA125 in diagnosis of OCCC

表 2. 术前外周血 SII、NLR、PLR、FAR、MLR 及 CA125 诊断卵巢透明细胞癌效能分析

指标	AUC 值(95%CI)	Cut-off 值	灵敏度	特异度	约登指数
SII	0.729 (0.663~0.796)	502.46	0.784	0.591	0.375
NLR	0.720 (0.653~0.787)	1.90	0.757	0.582	0.339
PLR	0.708 (0.639~0.777)	193.36	0.477	0.9	0.377
FAR	0.869 (0.821~0.917)	0.07	0.712	0.891	0.603
MLR	0.719 (0.652~0.758)	0.22	0.631	0.727	0.358
CA125	0.696 (0.628,0.765)	19.99	0.838	0.455	0.293

4. 讨论

卵巢透明细胞癌是上皮性卵巢癌的一种特殊类型, 约占上皮性卵巢癌的 10%~20%。肿瘤多发生于单侧, 双侧发病少见, 以盆腔大包块为主, 早期无明显症状且对铂类化疗灵敏度低, 易复发, 因此早发现、早诊断、早治疗是关键[2]。寻求特异度高、安全可靠的生物学指标对于 OCCC 患者的诊断具有重要价值。研究表明, 炎症指标与多种肿瘤, 如甲状腺癌、食管癌、卵巢癌、宫颈癌的病理特征密切相关。而 OCCC 与炎症指标的相关性仍不十分明确。多项研究证实, 肿瘤相关的炎症细胞可参与肿瘤发生及发展, 肿瘤

微环境中炎性介质与炎症细胞可促进肿瘤新生血管生成、肿瘤细胞增殖,造成肿瘤细胞迁移、扩散,接着破坏与入侵正常组织,进而产生更多的炎症介质与炎症细胞,引起恶性循环形成,促进肿瘤进展[6]。有研究指出凝血系统的激活是卵巢癌的早期征兆[7]。纤维蛋白原是反映机体凝血状态的标志物,通过与血小板的共同作用,促进肿瘤细胞的增殖、浸润和迁徙[8]。白蛋白(albumin, ALB)在临床上常用于机体的营养状况[9],也在炎症反应中起重要作用。有报道发现慢性炎症反应中白蛋白水平是降低的[10]。FAR将FIB、ALB联系起来可以更好的反映机体营养状况、凝血系统和全身性炎症情况。外周血单核细胞计数与淋巴细胞计数比值(monocyte-to-lymphocyteratio)可反映全身炎症反应。另有研究证实,MLR与卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等多种恶性肿瘤的发生发展密切相关[11]。

本研究通过回顾性分析方式,对比了卵巢良恶性肿瘤术前外周血SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125水平,结果显示,卵巢透明细胞癌组SII、NLR、PLR、MLR及CA125水平高于良性肿瘤组,FAR水平低于良性肿瘤组差异有统计学意义,提示SII、NLR、PLR、FAR、MLR及CA125水平在卵巢透明细胞癌的诊断方面具有一定的临床价值。通过ROC曲线分析,得出SII、NLR、PLR、FAR、MLR的AUC均 >0.7 ,可推测这些血清学指标在一定程度上具有较高的诊断价值。FAR检测特异度、AUC最高,这说明该指标运用于卵巢透明细胞癌患者鉴别诊断具有较好的特异性。何咏梅等研究提示:FAR在卵巢癌中表达水平较对照组高[12],在OCCC患者中,VTE估计发病率为11%~42%,相当于其他类型的上皮性卵巢癌发病率的2倍[2],卵巢透明细胞癌细胞可在肝脏外异位表达凝血因子和TF。使患者体内凝血因子增多,促进血小板的募集,激活凝血因子的上调,形成凝血刺激反馈环:凝血因子-血小板募集-凝血因子,加重卵巢癌患者体内高凝状态。除了直接上调凝血因子的表达,其他机制包括:肿瘤组织分泌炎性细胞因子(如白细胞介素、肿瘤坏死因子- α)和促血管生成因子(如血管内皮生长因子),这些分子可激活宿主的凝血系统,导致高凝状态[13]。血清肿瘤标志物CA125被用于区分良恶性卵巢肿瘤,监测治疗反应,并预测肿瘤的复发[14]。90%以上的晚期卵巢癌患者血清CA125水平升高[15]。研究表明,CA125在75.6%浆液性卵巢癌病例中升高,但在OCCC病例中为57.6% [3]。本研究中CA125 $\geq 35\text{U/mL}$,有67例,占58.7%,CA125的特异度只有0.455,说明CA125与其他的指标相比对于卵巢透明细胞癌的诊断价值不高。

本研究也存在一些局限性:首先,此项研究属于回顾性研究,病例的选择、临床数据的收集可能存在一定的选择和信息的偏移。其次,由于本研究为一项单中心研究,收集的病例数量较少,样本量较小,后期需要扩大样本量进一步验证。

综上所述,术前血清学指标简便易得,能够较好地反映患者的血液、营养及免疫状态,术前外周血SII、NLR、PLR、FAR、MLR检测一定程度上可成为卵巢透明细胞癌患者早期诊断的重要参考指标。

参考文献

- [1] 张国楠, 向阳, 王登凤, 等. 卵巢透明细胞癌临床诊治中国专家共识(2022年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5): 515-523. <https://doi.org/10.19538/j.fk2022050110>
- [2] 金燕露, 于爱军, 段萍, 等. 卵巢透明细胞癌的诊断及治疗研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(7): 544-553.
- [3] Chen, W., Zhong, S., Shan, B., Zhou, S., Wu, X., Yang, H. and Ye, S. (2020) Serum D-Dimer, Albumin and Systemic Inflammatory Response Markers in Ovarian Clear Cell Carcinoma and Their Prognostic Implications. *Journal of Ovarian Research*, 13, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00693-w>
- [4] 马韦, 王晓雯, 易村隼. 术前外周血SII、NLR及CA125在卵巢癌诊断中的临床价值分析[J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34(2): 160-163.
- [5] 李梦晴. 术前CA125联合炎症、凝血指标在EOC中的诊断与预测价值[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2022. <https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2022.005819>
- [6] Vitale, I., Manic, G., Coussens, L.M., Kroemer, G. and Galluzzi, L. (2019) Macrophages and Metabolism in the Tumor

- Microenvironment. *Cell Metabolism*, **30**, 36-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.001>
- [7] Falanga, A., Santoro, A., Labianca, R., *et al.* (2016) Hypercoagulation Screening as an Innovative Tool for Risk Assessment, Early Diagnosis and Prognosis in Cancer: The HYPERCAN Study. *Thrombosis Research*, **140**, S55-S59. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30099-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30099-8)
- [8] 张巧云, 林发全. 子宫内膜癌患者术前 FIB、FAR、CA125、CA199 的水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(12): 1695-1699.
- [9] 张雪, 张革红. 白蛋白、前白蛋白与纤维蛋白原的比值在肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(20): 3880-3884.
- [10] 马勇, 陈善勤, 傅军, 等. 血清纤维蛋白原及白蛋白/球蛋白比值水平与胃癌患者生存预后的关系[J]. 中华全科医学, 2023, 21(6): 945-949. <https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.003021>
- [11] Xu, M., Wu, Q., Cai, L., Sun, X., Xie, X. and Sun, P. (2021) Systemic Inflammatory Score Predicts Overall Survival in Patients with Cervical Cancer. *Journal of Cancer*, **12**, 3671-3677. <https://doi.org/10.7150/jca.56170>
- [12] 何永梅, 金海红, 陈思思, 等. 外周血纤维蛋白原与白蛋白比值对卵巢癌预后的评估[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(4): 413-415. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2021.04.022>
- [13] 张萌, 孔为民. 卵巢癌患者高凝状态的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(4): 434-436. <https://doi.org/10.13390/j.issn.1672-1861.2023.04.028>
- [14] Meyer, T. and Rustin, G.J. (2000) Role of Tumour Markers in Monitoring Epithelial Ovarian Cancer. *British Journal of Cancer*, **82**, 1535-1538.
- [15] Tuxen, M.K., Sölétormos, G. and Dombernowsky, P. (1995) Tumor Markers in the Management of Patients with Ovarian Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **21**, 215-245. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(95\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0305-7372(95)90002-0)