

LDH、PLR、NLR、SII及D-二聚体对子宫肉瘤的联合诊断价值分析

朱荣坤^{1,2}, 袁芳³

¹青岛大学, 山东 青岛

²潍坊市临朐县海浮山医院妇产科, 山东 潍坊

³青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月1日; 录用日期: 2023年1月25日; 发布日期: 2023年2月3日

摘要

目的: 探讨术前乳酸脱氢酶(LDH)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、系统性免疫性炎症指数(SII)水平及 D-二聚体对子宫肉瘤的联合诊断价值。方法: 回顾性分析 2018 年 12 月至 2021 年 12 月在青岛大学附属医院经手术治疗的 63 例子宫肉瘤患者的临床资料。按 1:2 比例选取同期经手术病理证实的 126 例子宫肌瘤患者作为子宫肌瘤组。统计分析所有患者术前一般资料, 1 周内外周血常规、D-二聚体、LDH 结果, 计算 NLR、PLR、SII 值, 比较各指标数值在两组间的差异。检测 LDH、D-二聚体、NLR、PLR 和 SII 5 个指标及其联合检测对子宫肉瘤的诊断价值。结果: 子宫肉瘤组外周血 LDH、D-二聚体、NLR、SII 值水平均高于子宫肌瘤组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。但子宫肉瘤组 PLR 水平均小于子宫肌瘤组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 LDH、D-二聚体、NLR、PLR 和 SII 诊断子宫肉瘤的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.664、0.746、0.851、0.597、0.597, 五指标联合诊断的 AUC 为 0.949, 其灵敏度和准确度均高于单项检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 术前 LDH、D-二聚体、NLR、PLR 和 SII 对子宫肉瘤的早期诊断及鉴别诊断具有临床实用价值。其联合检测优于单项检测, 具有较好的临床诊断价值。

关键词

子宫肉瘤, D-二聚体, 乳酸脱氢酶, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR), 血小板/淋巴细胞比值(PLR), 系统性免疫性炎症指数(SII)

Analysis of Combined Diagnostic Value of LDH, PLR, NLR, SII and D-Dimer in Uterine Sarcoma

Rongkun Zhu^{1,2}, Fang Yuan³

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Weifang Linqu County Haifushan Hospital Obstetrics and Gynecology, Weifang Shandong

³Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 1st, 2023; accepted: Jan. 25th, 2023; published: Feb. 3rd, 2023

Abstract

Purpose: To investigate the combined diagnostic value of lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammatory index (SII) and D-dimer in uterine sarcoma. **Methods:** The clinical data of 63 patients with uterine sarcoma who underwent surgical treatment in the Affiliated Hospital of Qingdao University from December 2018 to December 2021 were retrospectively analyzed. 126 patients with hysteromyoma confirmed by surgery and pathology during the same period were selected as the hysteromyoma group in a ratio of 1:2. Preoperative general data of all patients, peripheral blood routine, D-dimer and LDH results within 1 week were statistically analyzed, and the values of NLR, PLR and SII were calculated to compare the differences of each index value between the two groups. LDH, D-dimer, NLR, PLR and SII were detected and their combined detection value in the diagnosis of uterine sarcoma was compared. **Results:** The levels of LDH, D-dimer, NLR and SII in peripheral blood of uterine sarcoma group were higher than those of uterine fibroids group, with statistical significance ($P < 0.05$). However, PLR levels in the uterine sarcoma group were lower than those in the uterine fibroids group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The areas under the receiver operating characteristic curve (AUC) of serum LDH, D-dimer, NLR, PLR and SII in the diagnosis of uterine sarcoma were 0.664, 0.746, 0.851, 0.597 and 0.597, respectively, and the AUC of the combined diagnosis of the five indicators was 0.949, which showed higher sensitivity and accuracy than that of single detection. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Preoperative LDH, D-dimer, NLR, PLR and SII have clinical value in the early diagnosis and differential diagnosis of uterine sarcoma. Its combined detection is superior to single detection and has good clinical diagnostic value.

Keywords

Uterine Sarcoma, D-Dimer, Lactate Dehydrogenase, Neutrophils/Lymphocytes Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR), Systemic Immune Inflammation Index (SII)

Copyright © 2023 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

子宫肉瘤(uterine sarcoma, US)是一种罕见的间充质来源的恶性肿瘤,早期缺乏特异性临床症状及体征,早期发现困难,导致干预治疗延迟,具有早期诊断困难、恶性程度高、易远处转移、易复发、预后差等特点[1]。早期诊断和手术治疗是改善预后的关键因素,因此术前对子宫肉瘤的诊断和分期有重大的临床意义。

目前,已发现慢性炎症指标,如中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)与系统性免疫性炎症指数(systemic immune-inflammation

index, SII)等对胃癌、肝癌、肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤的早期诊断具有重要参考意义[2] [3] [4]。血浆D-二聚体是人体脉管系统中纤维蛋白原降解后的相关产物, 研究证实, 恶性肿瘤患者血栓分子标志物D-二聚体等均会出现异常表达, 化疗后该指标得到改善, 加强血栓分子标志物变化监测可为肿瘤进展及病情评估提供参考[5]。有研究发现, LDH、D-二聚体和CRP联合检测对子宫平滑肌肉瘤与子宫平滑肌瘤的鉴别诊断是有用的[6]。

为进一步明确LDH、D-二聚体、PLR、NLR及SII这五种指标对子宫肉瘤的诊断价值, 本研究分析术前LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII五种指标联合在子宫肉瘤和子宫肌瘤中的变化, 为子宫肉瘤的早期诊断及鉴别诊断提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析2018年12月至2021年12月在青岛大学附属医院经手术治疗的63例子宫肉瘤患者的临床资料。按1:2比例选取同期经手术病理证实的126例子宫肌瘤患者作为子宫肌瘤组。研究获得青岛大学附属医院伦理委员会批准, 各项研究符合法律及医院各项规章制度要求。依据纳入标准和排除标准对病例资料进行整理、分析。

纳入标准: ①在青岛大学附属医院初次完成肿瘤切除或全子宫切除手术; ②均经术后病理诊断明确; ③术前已完成盆腔超声或盆腔磁共振检查, 以及血常规、生化等检测; ④病例相关资料完整。

排除标准: ①子宫肉瘤复发的患者; ②外院完成初次手术, 本院就诊补充子宫切除或附件切除手术; ③合并其他恶性肿瘤者; ④严重肝肾功能损害、自身免疫性疾病、血栓及出血性疾病、近2周内患感染性疾病者。

2.2. 研究方法

收集子宫肉瘤患者术前1周内外周血常规、D-二聚体、LDH检查结果, 计算NLR、PLR、SII值。计算公式: $PLR = \text{血小板计数} / \text{淋巴细胞绝对值}$, $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞绝对值}$, $SII = P \times N / L$ (其中P、N、L分别是血常规中的血小板绝对值、中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值)。收集患者年龄、孕次、产次、组织病理学类型、临床表现、病灶大小等数据。子宫肉瘤组织病理学类型以切除术后免疫组化检测结果为准。

2.3. 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数比较采用独立样本t检验; 偏态分布计量资料采用M (P25, P75)描述, 组间比较使用Mann-Whitney U检验; 计数资料用频数和率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, Logistic回归分析5种指标、绘制受试者工作曲线(ROC)和曲线下面积(AUC)评价相关指标对子宫肉瘤的诊断效能, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般临床资料比较

子宫肉瘤组癌肉瘤25例、子宫内膜间质肉瘤16例、平滑肌肉瘤16例、腺肉瘤3例、未分化肉瘤3例; 子宫肉瘤组平均年龄、平均产次高于子宫肌瘤组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 子宫肉瘤组以单发为主及绝经例数与子宫肌瘤组比较, 差异有统计学意义($P < 0.001$); 子宫肉瘤组平均孕次、最大直径及是否有异常阴道出血, 与子宫肌瘤组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

Table 1. General data comparison of patients between uterine sarcoma group and uterine fibroids group
表 1. 子宫肉瘤组与子宫肌瘤组患者一般资料比较

指标	子宫肉瘤组(n = 63)	子宫肌瘤组(n = 126)	t/x ² 值	P 值
年龄(岁)	54.02 ± 9.98	47.34 ± 4.45	5.062	<0.001
孕次(次)	2.78 ± 1.38	2.55 ± 1.30	1.084	0.280
产次(次)	1.54 ± 0.86	1.29 ± 0.62	2.093	<0.05 (0.039)
肿瘤最大直径(cm)	6.56 ± 3.73	7.48 ± 2.98	1.708	0.091
单发	44	24	47.043	<0.001
多发	19	102	47.043	<0.001
绝经(例)	33	17	32.647	<0.001
异常阴道流血(例)	39	72	0.393	0.531

3.2. 两组患者术前外周血标志物

LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII 的比较: 子宫肉瘤组患者术前 LDH、D-二聚体 NLR、SII 均高于子宫肌瘤组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。但 PLR 水平子宫肉瘤组均小于子宫肌瘤组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

Table 2. Comparison of the levels of preoperative peripheral blood-related indicators in the two groups
表 2. 两组患者术前外周血相关指标水平的比较

指标	子宫肉瘤组(n = 63)	子宫肌瘤组(n = 126)	Z 值	P 值
LDH	201.00 (178.00, 240.00)	181.00 (165.00, 202.00)	-3.666	<0.001
D-二聚体	400.00 (300.00, 630.00)	320.00 (250.00, 360.00)	-5.510	<0.001
PLR	138.67 (119.07, 148.13)	168.02 (153.23, 203.79)	-7.860	<0.001
NLR	2.02 (1.62, 3.02)	1.89 (1.46, 2.33)	-2.175	<0.05
SII	627.48 (462.05, 875.16)	552.88 (400.58, 713.31)	-2.168	<0.05

注: LDH 为乳酸脱氢酶, PLR 为血小板/淋巴细胞比值, NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值, SII 为系统性免疫性炎症指数。

3.3. 术前血清

LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII 联合检测对子宫肉瘤的诊断价值绘制血清 LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII 诊断子宫肉瘤的 ROC 曲线, 单项检测的 AUC 分别为 0.664、0.746、0.851、0.597、0.597, 五指标联合诊断的 AUC 为 0.949, 灵敏度和准确度高于单项检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3、图 1。

Table 3. The diagnostic value of serum LDH, D-dimer, PLR, NLR, and SII on the combination for uterine sarcoma
表 3. 血清 LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII 联合对子宫肉瘤的诊断价值

指标	AUC	P	特异度(%)	准确度(%)
LDH	0.664	<0.001	87.3	28.6
D-二聚体	0.746	<0.001	96	54.7

Continued

PLR	0.851	<0.001	84.1	60.3
NLR	0.597	0.030	88.1	19.8
SII	0.597	0.030	88.9	20.6
联合指标	0.949	<0.001	91.3	75.4

注: -表示无数据。

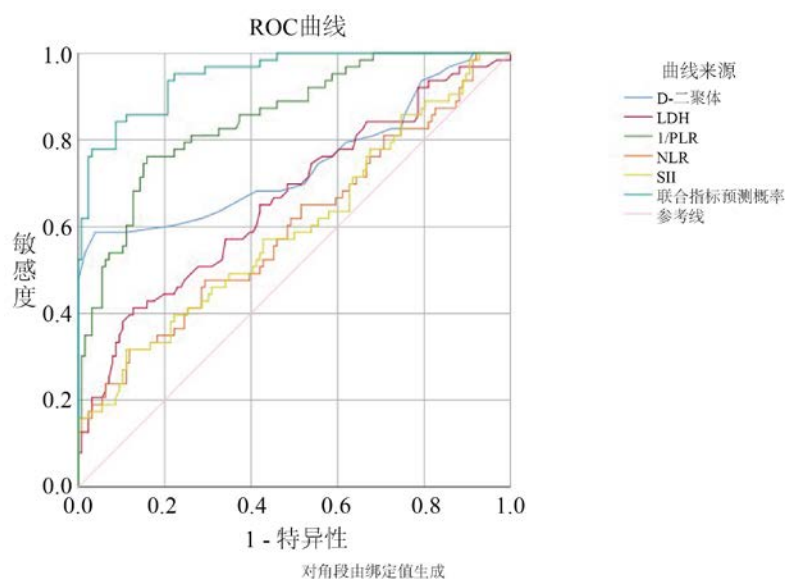


Figure 1. ROC curves of serum LDH, D-dimer, PLR, NLR, and SII for the diagnosis of uterine sarcoma

图 1. 血清 LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII 诊断子宫肉瘤的 ROC 曲线

4. 讨论

子宫肉瘤缺少特异性的肿瘤标志物, 与子宫肌瘤的鉴别诊断困难, 早期诊断和手术治疗是改善预后的关键因素, 因此术前对子宫肉瘤的诊断和分期有重大的临床意义。根据最新指南, 癌肉瘤被归于子宫内膜癌, 但因癌肉瘤比其他常见子宫内膜癌的恶性程度高, 所以大部分研究仍把癌肉瘤患者纳入子宫肉瘤一起分析[7] [8]。

近年来, 有研究发现慢性炎症反应在恶性肿瘤的发生及进展中具有关键作用, 在慢性炎症状态下, 炎症使组织长期处于损伤修复过程中, 炎症因子造成组织与细胞的破坏, 长此以往细胞不正常化出现变异而癌变[3]。慢性炎症会加速癌症的发展, 肿瘤诱发的炎症会产生“雪球”效应使肿瘤持续发展[9]。冯淑杰等[10]通过回顾性分析 57 例子宫肉瘤患者及 114 例子宫肌瘤患者的术前临床资料, 子宫肉瘤组 NLR 显著高于子宫肌瘤组($P = 0.002$), NLR 对子宫肉瘤具有一定的诊断价值, 子宫肿瘤患者当 $NLR > 2.937$ 应警惕子宫肉瘤的可能。徐燕等[3]对 208 例宫颈癌患者开展 5 年随访研究, 结果显示宫颈癌分期与 NLR 和 PLR 呈正相关, NLR 及 PLR 是宫颈癌预后的影响因素, NLR 和 PLR 高水平患者的 5 年累积生存率低于 NLR 和 PLR 低水平患者。在本研究中, NLR、SII 子宫肉瘤组均高于子宫肌瘤组, 而 PLR 水平子宫肉瘤组均小于子宫肌瘤组, 提示 PLR、NLR、SII 对子宫肉瘤和子宫肌瘤的鉴别诊断提供了一定的参考价值。

血浆 D-二聚体是一种小分子降解产物, 是人体脉管系统中最简单的纤维蛋白原降解产物, 其含量增高或阳性反映机体凝血和纤溶系统的激活。纤维蛋白在溶解时可在一定程度上刺激正常内皮细胞, 同时

对肿瘤细胞的生长因子产生一定的刺激, 从而促使肿瘤细胞不断转移和生长。近年来, 有研究发现血浆中 D-二聚体的含量变化与恶性肿瘤患者的病情变化特别是晚期肿瘤患者的预后有一定关系, 且在各种恶性肿瘤的诊断、预后评估及治疗等方面的指导作用已受到临床越来越多的重视[11] [12] [13]。有学者研究发现术前 D-二聚体水平不仅是检测静脉血栓栓塞的有用参数, 也是预测根治术后非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后的指标[14]。游盛俊等[11]对 71 例子宫内膜癌患者及 83 例子宫内膜良性病变患者的临床资料进行回顾性分析, 发现子宫内膜癌组血浆 D-二聚体表达水平均显著高于子宫内膜良性肿瘤组。马亚宁等[15]以 80 例妇科恶性肿瘤患者为研究对象, 其中子宫颈癌 28 例, 子宫癌 25 例, 卵巢癌 23 例, 结果发现恶性肿瘤患者 D-二聚体水平均高于健康对照组, 且妇科恶性肿瘤患者随 FIGO 分期的升高, D-二聚体水平也随之升高, 提示恶性肿瘤患者均存在活动性的血栓形成。进一步说明了恶性肿瘤患者机体常常处于相对性高凝状态, 这为肿瘤患者抗凝治疗提供依据。同为女性恶性生殖系统肿瘤, 本研究发现子宫肉瘤组中同样存在血浆 D-二聚体高表达的现象, 且该现象发生率显著高于子宫肌瘤患者, 提示 D-二聚体对于子宫肉瘤和子宫肌瘤的鉴别诊断有一定的参考价值。

LDH 是参与糖酵解代谢重要辅酶之一, 其广泛存在于人体细胞内, 在组织代谢过程中具有重要作用。LDH 同工酶可将丙酮酸转化为乳酸, 恶性肿瘤代谢的特点之一为肿瘤细胞中 LDH 表达增加和细胞外液酸化。依据 Warburh 效应, 恶性肿瘤细胞迅速增殖, 代谢旺盛, 有氧糖酵解过程增多, 可为快速增殖的恶性细胞提供能量和必要的营养物质。近期研究都提示 LDH 可作为子宫肉瘤潜在肿瘤标志物的重要候选指标。严毅军等[16]对 98 例子宫肉瘤患者的临床资料进行分析, 发现 LDH 对子宫肉瘤有较高的诊断预测价值。于晓妮等[17]通过免疫组织化学染色对比了 30 例子宫肉瘤组织样品、20 例正常子宫平滑肌组织样品、36 例良性子宫平滑肌瘤组织样品及 2 例交界性肿瘤组织样品中乳酸脱氢酶 LDH 的表达情况, 结果显示, 子宫肉瘤组中 LDH 水平明显高于子宫肌瘤组($P < 0.05$)。在本研究中, 子宫肉瘤组患者术前血清 LDH 明显高于子宫肌瘤组, 同样证实 LDH 对于子宫肉瘤的诊断存在参考价值。

子宫肉瘤的临床诊断, 病理为金标准, 但早期发现、与子宫肌瘤进行鉴别诊断分析, 对于高度怀疑的子宫肉瘤患者, 早期进行全子宫 + 双侧附件切除术, 仍然是治疗的关键。

在临床工作中, 现有检测方式均存在不足, 因此进行联合检测成为新的研究方向, 本研究中, 术前对血清 LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII 进行联合检测能够提高对子宫肉瘤诊断的预测价值, 可作为病情监测参考指标, 且 PLR、NLR、SII 值根据血常规结果计算, 方法简单, 成本低廉, 可重复性强, 对于预测预后, 优化临床诊治方案都有一定的意义。有利于采取合适的治疗手段, 改善患者生活质量, 具有重要意义。

本研究存在以下不足:

1) 只单纯分析了血清 LDH、D-二聚体、PLR、NLR、SII 对术前诊断的评估效能, 在患者治疗后上述指标是否发生变化, 以及能否将其作为治疗效果的判断指标仍需要探讨。

2) 研究样本量偏少, 且均来自于同一家医院, 使得结果可能存在偏倚。本研究作为一项回顾性研究, 仍需要多中心大样本前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] 陈思蕾, 王光伟, 赵万成, 杨清. 子宫肉瘤的术前诊断[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(3): 257-260.
- [2] 袁木发, 王捷鹏, 费素娟, 外周血 NLR、PLR、MLR 和 CEA 对胃癌的诊断价值[J]. 江苏医药, 2022, 48(1): 40-44.
- [3] 徐燕, 等. 术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对宫颈癌患者预后的评估价值[J]. 现代实用医学, 2022, 34(1): 46-49, 封 4.
- [4] 梁丽红, 王维, 杨芳. 肺癌患者血清淋巴细胞 - 单核细胞比值、中性粒细胞 - 淋巴细胞比值及血小板 - 淋巴细胞

- 比值变化及对预后的预测价值[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2): 126-130.
- [5] 赵夏丰, 刘庆峰, 杨小华. 血栓分子标志物在恶性肿瘤患者中的检测价值[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(3): 417-419.
- [6] Nishigaya, Y., Kobayashi, Y., Matsuzawa, Y., *et al.* (2019) Diagnostic Value of Combination Serum Assay of Lactate Dehydrogenase, D-Dimer, C-Reactive Protein for Uterine Leiomyosarcoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **45**, 189-194. <https://doi.org/10.1111/jog.13792>
- [7] 周虎, 等. 术前外周血标志物对子宫肉瘤的联合诊断价值分析[J]. 安徽医学, 2020, 41(7): 751-754.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫肉瘤诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 513-519.
- [9] 陈楠楠, 戴德. 慢性炎症在恶性肿瘤中的作用研究进展[J]. 中国医学创新, 2020, 17(14): 169-172.
- [10] 冯淑杰. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对子宫肉瘤诊断和预后的意义分析[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [11] 游盛俊, 等. 术前 NLR、CA125 及血浆 D-二聚体在子宫内膜癌诊断中的临床价值[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(6): 76-79.
- [12] 马玉, 葛华. 血清 CA125、HE4 及 D-二聚体联合 T 淋巴细胞亚群在诊断上皮性卵巢癌中的临床价值[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(6): 37-41.
- [13] 刘英超. 晚期恶性肿瘤患者凝血功能指标检测的临床意义[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14(1): 9-12.
- [14] 张凯, 李树建, 陈小乐. 血浆 D-二聚体水平在非小细胞肺癌患者预后评估中的价值[J]. 医学综述, 2022, 28(5): 1032-1035.
- [15] 马亚宁, 李艳. 子宫颈癌、子宫癌、卵巢癌患者血 D 二聚体的差异及临床意义[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(5): 823-824, 827.
- [16] 严毅军, 郁文燕, 雷卫勇. 血清 CA125 及 LDH 在子宫肉瘤妇女中的检测价值分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(8): 1022-1025.
- [17] 于晓妮. 乳酸脱氢酶(LDH)在子宫肌瘤及子宫肉瘤患者外周血及病理组织中的表达研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2016.