

· 临床研究 ·

# 外周血 NLR、PLR 和 SCC-Ag 检测对宫颈癌的诊断价值

丁艳, 崔素芬, 周洁, 刘海燕

扬州大学附属医院妇科, 江苏 扬州 225003

**摘要:** **目的** 探讨外周血白细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)和鳞状细胞癌相关抗原(SCC-Ag)联合检测对宫颈癌的诊断价值。**方法** 选取2013年6月至2021年12月就诊于扬州大学附属医院确诊宫颈癌患者80例(宫颈癌组)、宫颈癌前病变患者80例(癌前病变组)和正常体检宫颈未见明显异常妇女80例(对照组)。检测三组白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和SCC-Ag,计算NLR和PLR并进行比较。采用ROC曲线分析NLR、PLR及SCC-Ag单独检测对宫颈癌的诊断价值;并采用logistics回归建立NLR、PLR及SCC-Ag联合诊断模型,分析模型对宫颈癌的诊断价值。**结果** 宫颈癌组NLR、PLR及SCC-Ag水平均高于癌前病变组和对照组( $P<0.05$ );通过ROC曲线分析NLR、PLR及SCC-Ag对于宫颈癌的诊断有一定的临床意义。NLR、PLR及SCC-Ag单项诊断和三者联合诊断宫颈癌的AUC分别为0.791、0.787、0.825和0.904,联合诊断效能明显高于各项单独诊断( $P<0.01$ )。**结论** 外周血NLR、PLR及SCC-Ag检测对宫颈癌具有一定的诊断价值,联合检测可提高其诊断效能。

**关键词:** 宫颈癌; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 鳞状细胞癌相关抗原

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)10-1411-04

## Diagnostic value of peripheral blood NLR, PLR and SCC-Ag in cervical cancer

DING Yan, CUI Su-fen, ZHOU Jie, LIU Hai-yan

*Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225003, China**Corresponding author: LIU Hai-yan, E-mail: liuhaiyan@yzu.edu.cn*

**Abstract: Objective** To explore the diagnostic value of combined detection of peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and squamous cell carcinoma-related antigen (SCC-Ag) in cervical cancer. **Methods** A total of 80 patients with confirmed cervical cancer (cervical cancer group), 80 patients with cervical precancerous lesions (precancerous lesions group) and 80 women with normal physical examination (control group) were selected between June 2013 to December 2021 in Affiliated Hospital of Yangzhou University. WBC, PLT, neutrophil count, lymphocyte count and SCC-Ag were detected in three groups, and NLR and PLR were calculated. ROC curve was used to analyze the diagnostic values of NLR, PLR and SCC-Ag in cervical cancer. The logistic regression model of combination of NLR, PLR and SCC-Ag was established to analyze the diagnostic value for cervical cancer. **Results** NLR, PLR and SCC-Ag in cervical cancer group were significantly higher than those in precancerous lesions group and control group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that NLR, PLR and SCC-Ag had certain clinical significance for the diagnosis of cervical cancer. The AUCs of NLR, PLR and SCC-Ag in single diagnosis and combined diagnosis of cervical cancer were 0.791, 0.787, 0.825 and 0.904, respectively. The efficacy of combined diagnosis was significantly higher than that of single diagnosis ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The combined detection of NLR, PLR and SCC-Ag can improve the diagnostic efficiency for cervical cancer.

**Keywords:** Cervical cancer; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio; Squamous cell carcinoma related antigen

**Fund program:** The Maternal and Child Health Research Project of Jiangsu (F202134)

宫颈癌作为女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,其早期临床症状并不典型,漏诊率较高,早发现、早治疗

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.10.016

基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目 (F202134)

通信作者: 刘海燕, E-mail: liuhaiyan@yzu.edu.cn

出版日期: 2022-10-20

是救治的关键。目前常用于筛查宫颈癌的方法有宫颈活检、液基细胞学检测法(TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)相关检测法及鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma-related antigen, SCC-Ag)检测等<sup>[1-3]</sup>。相关研究表明宫颈癌的发生发展与机体的炎症感染密切相关<sup>[4]</sup>,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)可以预测宫颈上皮内瘤变的发生与发展<sup>[5]</sup>,血小板/淋巴细胞比值(PLR)与 NLR 联合检测可以判断宫颈癌的预后<sup>[6]</sup>。以上这两项检查以及 SCC-Ag 均可通过常规血液检测获得。本研究旨在探讨 NLR、PLR 联合 SCC-Ag 检测对宫颈癌诊断的临床价值。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 6 月至 2021 年 12 月就诊于扬州大学附属医院妇科确诊为宫颈癌患者(宫颈癌组)及宫颈癌前病变(癌前病变组)各 80 例,另选取同期进行健康体检的妇女 80 例为对照组。纳入标准:(1)宫颈癌组及癌前病变组入院前均已通过病理活检证实,且入院后进行全程治疗;(2)宫颈癌分期与临床表型符合国际妇产科联盟 2018 年制定的 FIGO 标准;(3)入院前未进行过关于宫颈癌的任何治疗;(4)病例资料齐全,未失访;(5)对照组为正常健康女性,未合并其他疾病。排除标准:(1)近一月内患感染性疾病,和(或)服用抗感染药物;(2)合并高血压、慢性支气管炎、冠心病、脑梗死、糖尿病、血液病、免疫性疾病等慢性病病史;(3)合并其他系统的肿瘤病史;(4)已接受过相应的抗肿瘤治疗;(5)近一月服用过可引起凝血功能异常,肝、肾功能异常等系统损害的药品。本研究均征得受试者同意,并经扬州大学附属医院伦理委员会讨论通过(伦理号:2022-YKL06-28-009)。

**1.2 资料收集及方法** 所有研究对象均在入院后的 2 h 内采集静脉血 2 ml 各两份,所采集血液标本于 1 h 内送至扬州大学附属医院检验科由专业检验医师进行血常规、SCC-Ag 检测。其中,血常规检测采用日本希森美康株式会社生产的全自动模块式血液液体液分析仪进行检测,型号为 XN-[B2],记录血常规中 WBC、PLT、中性粒细胞(N)以及淋巴细胞(L)的数值,根据以上结果计算得到 PLR 及 NLR。SCC-Ag 的检测仪器为美国雅培公司生产的全自动化学发光免疫分析仪,型号: I2000,检测方法为化学发光法。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布,采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间

比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较行单因素方差分析。若不符合正态分布则以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,多组间比较行 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较采用 Mann-Whitney 检验。对 SCC-Ag、PLR 及 NLR 等指标各自绘制 ROC,并联合以上这 3 项指标建立 logistic 回归模型,绘制其 ROC 曲线,比较各曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 宫颈癌组、癌前病变组和对对照组的年龄分别为 53.5(44.0~59.7)岁、53(43.25~59.75)岁和 48(41.25~61)岁。80 例宫颈癌患者,分期属于 I~IIa 期,均接受宫颈癌根治手术;术后病理:高分化癌 45 例,中分化癌 23 例,低分化癌 12 例。癌前病变组 I 级 12 例,II 级 30 例,III 级 38 例。

**2.2 三组 SCC-Ag、PLR 及 NLR 水平比较** 宫颈癌组 SCC-Ag、PLR 及 NLR 等水平分别高于癌前病变组和对对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

**2.3 血清 NLR、PLR 及 SCC-Ag 以及三者联合对于宫颈癌的诊断价值** 采用 logistic 回归建立 NLR+PLR+SCC-Ag 的联合预测模型,得出该模型为  $\text{Logit}(P) = -5.045 + 0.615\text{NLR} + 0.033\text{PLR} + 0.334\text{SCC-Ag}$ ,相关预测模型参数见表 2,经过 Hosmer-Lemeshow(HL)验证,该模型  $\chi^2 = 15.419, P > 0.05$ ,表明该模型拟合较好。NLR+PLR+SCC-Ag 所得出的 ROC 曲线 AUC 为 0.904,95%CI 为 0.858~0.950,敏感度和特异度分别为 72.5% 和 97.5%。各指标的详细参数以及所绘制的 ROC 曲线见表 3、图 1。

表 1 三组 SCC-Ag、PLR 及 NLR 水平的比较 [ $n = 80, M(P_{25}, P_{75})$ ]

Tab. 1 Comparison of SCC-Ag, PLR and NLR levels among three groups [ $n = 80, M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	NLR	PLR	SCC-Ag( $\mu\text{g/ml}$ )
宫颈癌组	3.700(1.954, 4.695)	113.077(76.475, 169.484)	1.680(1.203, 4.175)
癌前病变组	1.480(0.697, 2.459) <sup>a</sup>	64.637(44.150, 89.000) <sup>a</sup>	0.825(0.093, 1.090) <sup>a</sup>
对照组	1.286(0.485, 2.447) <sup>a</sup>	65.000(46.142, 88.225) <sup>a</sup>	0.595(0.050, 1.058) <sup>a</sup>
<i>H</i> 值	50.181	52.249	60.601
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与宫颈癌组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 联合预测模型 logistic 回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of joint prediction model

变量	$\beta$ 值	SE	Wald 值	OR	95%CI	<i>P</i> 值
NLR	0.615	0.154	15.990	1.850	1.368~2.500	<0.001
PLR	0.033	0.008	18.716	1.034	1.018~1.049	<0.001
SCC-Ag	0.334	0.116	8.271	1.397	1.112~1.755	<0.001
常数	-5.045	0.824	37.450	0.006	—	<0.001

表3 各指标 ROC 曲线相关参数  
Tab. 3 Relevant parameters of ROC curve of each index

变量	截断值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI	P 值
SCC-Ag	1.59 $\mu\text{g/ml}$	0.825	0.812	0.825	0.759~0.892	<0.001
NLR	2.77	0.625	0.850	0.791	0.723~0.859	<0.001
PLR	97.86	0.575	0.975	0.787	0.715~0.859	<0.001
三者联合	—	0.725	0.975	0.904	0.858~0.950	<0.001

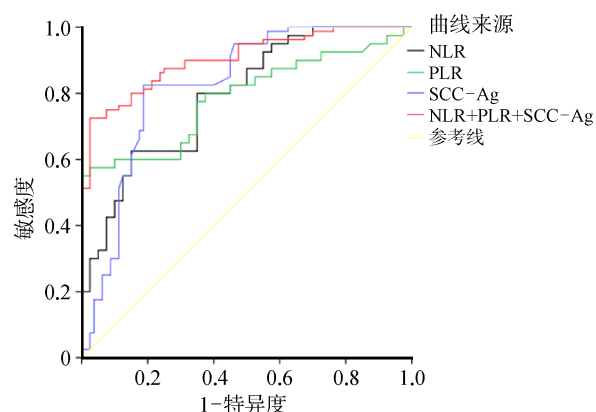


图1 SCC-Ag、NLR、PLR及SCC-Ag+NLR+PLR预测宫颈癌的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of SCC-Ag, NLR, PLR and SCC-Ag+NLR+PLR predicting cervical cancer

### 3 讨论

在发展中国家,宫颈癌发病率居女性肿瘤的第2位<sup>[7]</sup>。目前临床常用的多种筛查宫颈癌的方法漏诊率均较高,或受其自身原因局限特异性较低。TCT检测对意义不明的不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)易发生误诊,并不具有代表性。新近发展的几种HPV检测总体敏感性虽优于细胞学检测,但正因为其敏感性较高,可能会导致出现较多的假性感染者。而近些年发展起来的相关生物标志物检测<sup>[8-9]</sup>,如p16/Ki-67双染色法<sup>[10]</sup>,DNA甲基化检测以及p16检测法等项目正处于研究验证阶段,并未大量用于临床。

近年来,相关研究证实炎症、感染在肿瘤的发生发展过程中起着至关重要的作用<sup>[11]</sup>。当感染持续存在时,NLR便会上升,机体免疫功能出现失调,因此对抗恶性肿瘤的能力减弱。NLR作为肿瘤相关的生物标志物已在相关研究中得到证实,Stojkovic Lalosevic等<sup>[12]</sup>研究发现NLR可能是诊断和早期识别不同阶段结直肠癌的有用标志物。而叶金锋等<sup>[13]</sup>研究表明,NLR作为宫颈癌的标志物,其诊断灵敏度为44.62%,特异度为86.15%。在本研究中,NLR诊断宫颈癌的AUC是0.791,取截断值为2.77时,诊断宫颈癌的敏感度和特异度分别为62.5%和85.0%,与上述研究结论基本一致,可以说明NLR对宫颈癌具

有一定的诊断价值。同样,PLR作为一种炎症指标<sup>[14-15]</sup>,在判断相关肿瘤的发生、发展、预后等方面也有着重要的价值<sup>[16]</sup>。研究发现,PLR可作为宫颈癌患者根治性子宫切除术后的独立不良预后因素<sup>[17]</sup>,同时在宫颈癌的诊断中也具有着重要的临床价值。本研究发现PLR诊断宫颈癌的AUC是0.787,取截断值为97.86时,诊断宫颈癌的敏感度和特异度分别为57.5%和97.5%,说明PLR对宫颈癌的诊断也具有一定价值。

大多数宫颈癌病例起源于鳞状细胞<sup>[18]</sup>,占有病例的70%以上。SCC-Ag可在肺癌、皮肤癌等起源于鳞状细胞的肿瘤中呈现高表达。SCC-Ag是一种经过充分验证的宫颈癌生物标志物<sup>[19]</sup>。Looi等<sup>[20]</sup>发现宫颈癌患者血清中SCC-Ag异常升高,是一种比CA125更有效检测宫颈癌的肿瘤生物标志物。Benito等<sup>[21]</sup>也指出SCC-Ag水平可以作为晚期宫颈癌患者的独立预后因素。Ma等<sup>[22]</sup>指出SCC-Ag作为诊断宫颈癌的标志物尽管有一定漏诊率,但仍然有一定的诊断价值。本研究发现,SCC-Ag诊断宫颈癌的AUC是0.825,取截断值为1.59  $\mu\text{g/ml}$ 时,诊断宫颈癌的敏感度和特异度分别为82.5%和81.2%,同样说明了SCC-Ag对宫颈癌有较高诊断效能。

本研究对癌前病变组和对照组中NLR、PLR、SCC-Ag这3项指标进行了比较,其结果并未显示出统计学意义,说明这三项指标在筛查宫颈癌前病变时并没有显示出特别的优势。最后联合三项指标,通过ROC曲线得出联合诊断的AUC为0.904,其敏感度为72.5%,特异度为97.5%,95%CI为0.858~0.950。对比单独的3项指标,AUC在0.9以上,其对于宫颈癌的诊断效能得到了很好的提升。

综上所述,联合应用NLR、PLR及SCC-Ag这3项指标的诊断效能较高,且其在临床上获取方便、快捷。因此,尽早联合这3项指标可以帮助早期诊断宫颈癌,提供预警信息,避免治疗延误,改善患者预后。当然,受研究条件的限制,本研究尚有不完善之处,仅为单中心小样本、非随机对照研究,难免会存在一些误差。因此,需要更大样本的随机对照研究来进一步验证。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] Li YY, Gong YX, Wang Q, et al. Optimizing the detection of occult cervical cancer: a prospective multicentre study in China[J]. Int J Womens Health, 2021, 13: 1005-1015.

- [2] 李婷婷, 王翠峰. 高危型人乳头瘤病毒联合宫颈液基薄层细胞学检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的应用价值[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1106-1110.  
Li TT, Wang CF. High risk HPV test combined with TCT in the screening of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(9): 1106-1110.
- [3] Xing BY, Guo JF, Sheng YH, et al. Human papillomavirus-negative cervical cancer: a comprehensive review[J]. Front Oncol, 2021, 10: 606335.
- [4] 赵丽洁, 林丽红. 病原菌分布特征及血清 Toll 样受体 2 水平对宫颈癌伴阴道混合感染的预测价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(6): 715-719.  
Zhao LJ, Lin LH. The distribution characteristics of vaginal pathogens and serum TLR2 levels in patients with cervical cancer predicting development of a mixed vaginal infection[J]. J Pathog Biol, 2021, 16(6): 715-719.
- [5] Xu LN, Song JD. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Medicine, 2021, 100(28): e26335.
- [6] Santos Thuler LC, Reis Wariss B, Nogueira-Rodrigues A, et al. The utility of pretreatment systemic inflammatory response biomarkers on overall survival of cervical cancer patients stratified by clinical staging[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 264: 281-288.
- [7] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [8] Kloboves Prevodnik V, Jerman T, Nolde N, et al. Interobserver variability and accuracy of p16/Ki-67 dual immunocytochemical staining on conventional cervical smears[J]. Diagn Pathol, 2019, 14(1): 48.
- [9] Bosire C, Vidal AC, Smith JS, et al. Association between PEG3 DNA methylation and high-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. Infect Agent Cancer, 2021, 16(1): 42.
- [10] 祁昔琴, 刘婷婷, 朱伦. 宫颈脱落细胞 p16/Ki-67 双染联合 DNA 定量分析在宫颈癌筛查中的临床价值[J]. 中国临床研究, 2022, 35(2): 172-176.  
Qi XQ, Liu TT, Zhu L. Evaluation of p16/Ki-67 dual-staining of cervical exfoliated cells combined with quantitative analysis of DNA in cervical cancer screening [J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(2): 172-176.
- [11] Michels N, van Aart C, Morisse J, et al. Chronic inflammation towards cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103177.
- [12] Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 6036979.
- [13] 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, 1452.  
Ye JF, He YT, Wu LH, et al. The diagnostic value of peripheral blood NLR, PLR and platelet parameters in cervical cancer[J]. Int J Lab Med, 2020, 41(12): 1445-1447, 1452.
- [14] Kriplani A, Pandit S, Chawla A, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-monocyte ratio (LMR) in predicting systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and Sepsis after percutaneous nephrolithotomy (PNL) [J]. Urolithiasis, 2022, 50(3): 341-348.
- [15] 骆黎, 何海玲, 毛光宇. 糖尿病酮症酸中毒感染患者血清 PCT、LAC、PLR 水平及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(2): 234-237.  
Luo L, He HL, Mao GY. Serum PCT, LAC, PLR levels and clinical significance in diabetic ketoacidosis patients [J]. J Trop Med, 2021, 21(2): 234-237.
- [16] Chon S, Lee S, Jeong D, et al. Elevated platelet lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(6): 101849.
- [17] 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.
- [18] Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers [J]. Clin Chem, 2010, 56(6): e1-e48.
- [19] Markovina S, Wang SY, Henke LE, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer[J]. Br J Cancer, 2018, 118(1): 72-78.
- [20] Looi ML, M DAZH, Aishah MAS, et al. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. Int J Cancer Res, 2006, 2(3): 212-218.
- [21] Benito V, Lubrano A, Pérez-Regadera JF, et al. Posttreatment squamous cell carcinoma antigen as a survival prognostic factor in patients with locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study. The SEGO Spain-GOG group[J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(2): 407-412.
- [22] Ma X, Wu Z, Zhang J, et al. Increased ADAM12 expression predicts poor prognosis in cervical cancer patients before general anesthesia[J]. Clin Lab, 2021, 67:2.

收稿日期:2022-04-19 修回日期:2022-05-26 编辑:叶小舟