

# 术前炎症指标、凝血指标及肿瘤标志物鉴别卵巢良恶性肿瘤的临床价值

杜亚丽 李鹰

**【摘要】目的** 探讨术前炎症指标、凝血指标及肿瘤标志物鉴别卵巢良、恶性肿瘤的临床价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 12 月在本院就诊的 60 例早期卵巢癌(恶性组)及 30 例卵巢良性肿瘤(良性组)患者的病例资料。比较两组患者外周血炎症指标、凝血指标及肿瘤标志物水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析联合检测对良恶性卵巢肿瘤辅助诊断的价值。**结果** 炎症指标中,恶性组患者的中性粒细胞、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)、C 反应蛋白(CPR)水平均明显高于良性组( $P<0.05$ ),而淋巴细胞水平明显低于良性组( $P<0.05$ )。凝血指标中,恶性组患者的凝血酶原时间(PT)和纤维蛋白原水平明显高于良性组( $P<0.05$ )。肿瘤标志物中,恶性组患者的 CA125 水平明显高于良性组( $P<0.05$ )。此外,联合评估 NLR、纤维蛋白原和 CA125 水平对卵巢癌诊断的 ROC 曲线下面积为 0.941,诊断价值更高。**结论** 联合评估 NLR、纤维蛋白原和 CA125 水平比单项指标检测对良恶性卵巢肿瘤具有更高的辅助诊断价值。

**【关键词】** 炎症指标; 凝血指标; 肿瘤标志物; 卵巢肿瘤

[中图分类号]R737.31 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.001

**Clinical value of preoperative inflammatory indexes, coagulation indexes and tumor biomarkers in differentiating benign and malignant ovarian tumors** Du Yali, Li Ying. Department of gynaecology and obstetrics, Wuxi people's hospital affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, China.  
Corresponding author: Du Yali, Email: duyali361@126.com.

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical value of preoperative inflammatory indexes, coagulation indexes and tumor biomarkers in differentiating benign and malignant ovarian tumors.**Methods** The clinical data of 60 samples with ovarian cancer at early stage (malignant group) and 30 benign ovarian tumor samples (benign group) treated in the affiliated Wuxi people's hospital of Nanjing Medical University from January 2018 to December 2021 were retrospectively analyzed. The levels of inflammatory indexes, coagulation indexes and tumor biomarkers in peripheral blood were compared between between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of combined detection in the auxiliary diagnosis of benign and malignant ovarian tumors.**Results** Among inflammatory indexes, the levels of neutrophil, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), and C-reactive protein (CPR) in the malignant group were significantly higher than those in the benign group. Lymphocyte levels were significantly lower than those in the benign group. Among the coagulation indexes, the prothrombin time (PT) and fibrinogen levels in the malignant group were significantly higher than those in the benign group. Among tumor biomarkers, the CA125 level in the malignant group was significantly higher than that in the benign group. In addition, the area under the ROC curve of the combined assessment of NLR, fibrinogen, and CA125 levels for the diagnosis of ovarian cancer was 0.941, indicating a higher diagnostic value.**Conclusions** Combined assessment of NLR, fibrinogen, and CA125 levels has higher auxiliary diagnostic value for benign and malignant ovarian tumors than single index detection.

**【Keywords】** Inflammatory index; Coagulation index; Tumor biomarker; Ovarian tumor

卵巢癌是目前全球最常见的妇科恶性肿瘤之一。根据最新的权威统计数据,2020 年,全球有超过 31 万例女性被诊断为卵巢癌,其中因卵巢癌死亡人数超过 20 万,表明卵巢癌是导致女性因癌症死亡的最常见原因之一<sup>[1]</sup>。由于早期卵巢癌的症状不明显,缺乏明确的指示性症状,多数在晚期才被发现,

治疗手段缺乏,同时存在易复发和获得性耐药等问题。有研究表明,诊断为早期卵巢癌的患者 5 年内生存率超过 90%,而诊断为晚期卵巢癌的患者 5 年内生存率仅为 30%<sup>[2]</sup>。糖类抗原(CA)125 是目前临床上最广泛应用的卵巢癌相关肿瘤标志物<sup>[3]</sup>。CA125 可在多种肿瘤及严重妇科疾病患者血液中升高<sup>[3-4]</sup>。单一 CA125 指标的灵敏性、特异性均有待提高。因此,寻找更多有效、便捷且特异性高的临床指标对早期鉴别卵巢恶性肿瘤具有重要的临床价值。

近年来,越来越多的研究将炎症指标作为恶性

基金项目:无锡市卫生健康委妇幼健康科研项目(FYKY202102)

作者单位:214000 江苏无锡,南京医科大学附属无锡人民医院妇产科

通信作者:李鹰,Email:liyng8696@163.com

肿瘤的诊断和治疗疗效预测的热点<sup>[5-6]</sup>。其中,中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)作为全身炎症反应的评价指标之一,不仅有助于恶性肿瘤的诊断,而且与疗效及预后密切相关,是非小细胞肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤患者的独立预后因素<sup>[7-9]</sup>。此外,有研究表明,多数恶性肿瘤患者存在凝血指标水平异常<sup>[10]</sup>。但是这些指标是否有助于卵巢恶性肿瘤的诊断有待进一步研究。本研究系统性回顾了 60 例早期卵巢恶性肿瘤和 30 例卵巢良性肿瘤患者的临床资料,探讨术前炎症指标、凝血指标及肿瘤标志物鉴别卵巢良恶性肿瘤的临床价值,并对部分诊断价值较高的指标联合用于卵巢癌的诊断,现报道如下。

### 一、资料与方法

1. 临床资料:回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 12 月在本院就诊的 60 例早期卵巢癌及 30 例卵巢良性肿瘤患者的病例资料。60 例早期卵巢癌确诊患者作为恶性组,年龄 19-81 岁,平均(52.03±12.84)岁;30 例确诊为卵巢良性肿瘤患者作为良性组,年龄 14-66 岁,平均(29.63±11.57)岁。恶性组年龄明显高于良性组,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。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)卵巢恶性肿瘤的 FIGO 分期为 I 期或 II 期;(4)入院前 1 个月内未接受影响凝血功能的药物治疗;(5)入院前 1 个月内未接受抗生素或激素等药物治疗。排除标准:(1)合并其他系统或器官肿瘤;(2)非卵巢原发的肿瘤;(3)合并其他可能影响凝血功能的因素;(4)合并感染及全身性系统疾病。本研究通过本院医学伦理委员会审批后进行。

2. 观察指标:回顾性地调阅相应病例术前的检查结果。查阅本院临床工作中常用的炎症指标、凝血指标及肿瘤标志物。炎症指标包括白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、NLR、PLR、C 反应蛋白(CPR);凝血指标包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原激酶时间(APTT)、纤维蛋白原、D-二聚体;肿瘤标志物包括甲胎蛋白、CEA、CA125、CA199。

3. 统计学处理:采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理及统计分析。对于两组间数据比较,首先采用莱文方差等同性检验比较是否方差齐,之后分别采用假定等方差或假定不等方差  $t$  检验进行差异比较;候选指标的诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,图像采用 GraphpadPrism 6.0 软件进行绘制。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

### 二、结果

1. 术前炎症指标鉴别卵巢良恶性肿瘤的临床价值:在本研究纳入的 7 项炎性指标中,恶性组患者的

中性粒细胞[(4.26±2.04) vs. (3.28±1.18)],  $P=0.017$ 、NLR[(3.75±3.11) vs. (1.56±0.51)],  $P<0.001$ 、PLR[(213.49±125.01) vs. (133.11±62.05)],  $P<0.001$ 和 CPR[(8.12±13.44) vs. (1.27±3.50)],  $P<0.001$ 水平明显高于良性组,而淋巴细胞[(1.45±0.59) vs. (2.14±0.59)],  $P<0.001$ 水平明显低于良性组。见表 1。

表 1 卵巢良恶性肿瘤患者术前炎症指标比较

项目	平均值( $\bar{x}\pm s$ )	方差齐性检验		$t$ 检验	
		F 值	P 值	t 值	P 值
白细胞( $10^9/L$ )					
恶性( $n=60$ )	6.29±2.02	0.402	0.528	0.758	0.450
良性( $n=30$ )	5.97±1.62				
中性粒细胞( $10^9/L$ )					
恶性( $n=60$ )	4.26±2.04	2.934	0.090	2.433	0.017
良性( $n=30$ )	3.28±1.18				
淋巴细胞( $10^9/L$ )					
恶性( $n=60$ )	1.45±0.59	0.041	0.841	-5.215	<0.001
良性( $n=30$ )	2.14±0.59				
血小板( $10^9/L$ )					
恶性( $n=60$ )	258.63±81.38	0.947	0.333	-0.787	0.434
良性( $n=30$ )	275.6±121.49				
NLR(比值)					
恶性( $n=60$ )	3.75±3.11	18.248	<0.001	5.318	<0.001
良性( $n=30$ )	1.56±0.51				
PLR(比值)					
恶性( $n=60$ )	213.49±125.01	6.949	0.010	4.076	<0.001
良性( $n=30$ )	133.11±62.05				
CPR(mg/L)					
恶性( $n=60$ )	8.12±13.44	19.864	<0.001	3.694	<0.001
良性( $n=30$ )	1.27±3.50				

2. 术前凝血指标鉴别卵巢良恶性肿瘤的临床价值:在本研究纳入的 4 项凝血指标中,恶性组患者的 PT[(12.24±1.50) vs. (11.66±0.69)],  $P=0.048$  和纤维蛋白原[(3.29±0.95) vs. (2.35±0.43)],  $P<0.001$  水平明显高于良性组。见表 2。

表 2 卵巢良恶性肿瘤患者术前凝血指标比较

项目	平均值( $\bar{x}\pm s$ )	方差齐性检验		$t$ 检验	
		F 值	P 值	t 值	P 值
PT(s)					
恶性( $n=60$ )	12.24±1.50	2.238	0.138	2.006	0.048
良性( $n=30$ )	11.66±0.69				
APTT(s)					
恶性( $n=60$ )	31.19±3.16	6.071	0.016	-1.887	0.066
良性( $n=30$ )	33.00±4.76				
纤维蛋白原(g/L)					
恶性( $n=60$ )	3.29±0.95	11.100	0.001	6.456	<0.001
良性( $n=30$ )	2.35±0.43				
D-二聚体(mg/L)					
恶性( $n=60$ )	1252.63±4251.67	3.356	0.070	1.384	0.170
良性( $n=30$ )	175.13±111.29				

3. 术前肿瘤标志物鉴别卵巢良恶性肿瘤的临床价值: 在本研究纳入的 4 项肿瘤标志物中, 恶性组患者的 CA125 [ (795.29±1275.5) vs. (17.47±10.12) ],  $P < 0.001$  ] 水平明显高于良性组。见表 3。

表 3 卵巢良恶性肿瘤患者术前肿瘤标志物比较

项目	平均值 ( $\bar{x} \pm s$ )	方差齐性检验		t 检验	
		F 值	P 值	t 值	P 值
甲胎蛋白 (ng/ml)					
恶性 ( $n=60$ )	3.34±4.71	1.900	0.172	0.998	0.321
良性 ( $n=30$ )	2.47±1.01				
CEA (ng/ml)					
恶性 ( $n=60$ )	35.42±156.52	4.468	0.037	1.673	0.100
良性 ( $n=30$ )	1.61±2.69				
CA125 (U/ml)					
恶性 ( $n=60$ )	795.29±1275.5	29.481	<0.001	4.723	<0.001
良性 ( $n=30$ )	17.47±10.12				
CA199 (U/ml)					
恶性 ( $n=60$ )	94.32±381.09	1.679	0.198	0.423	0.674
良性 ( $n=30$ )	64.19±113.35				

4. 术前 NLR、纤维蛋白原及 CA125 鉴别卵巢良、恶性肿瘤的联合诊断价值: NLR、纤维蛋白原和 CA125 水平分别是术前炎症指标、凝血指标及肿瘤标志物中差异最显著的指标, ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.810、0.839、0.897 (图 1A-C)。与单项指标比较, 3 项指标联合检测的 AUC 有所增加, 达到 0.941, 敏感性、特异性分别为 96.43%、88.33% (图 1D)。

**讨论** 卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 复杂的肿瘤免疫微环境是影响卵巢癌预后的重要因素<sup>[11-12]</sup>。很早就研究证实, 炎症在卵巢癌的发生、发展中起着重要作用。炎症会造成细胞损伤、氧化应激以及前列腺素释放增加, 通过导致基因突变进而影响卵巢癌的发生、发展<sup>[13]</sup>。外周血白细胞计数反映肿瘤患者系统性炎症反应程度比其他指标更简便易行且具有实际意义。因此, 常用 NLR 和 PLR 来反映肿瘤患者系统性炎症反应<sup>[14]</sup>。

大量研究认为, 恶性肿瘤患者的抗肿瘤免疫反应依赖于机体中的淋巴细胞, 患者的 NLR 水平升高意味着外周血中的淋巴细胞数量降低, 而中性粒细胞升高, 从而淋巴细胞介导的抗肿瘤反应能力下降<sup>[15]</sup>。CRP 是经典地急性期反应蛋白, 但有研究指

出在慢性炎症状态下 CRP 水平也可适度升高<sup>[16]</sup>。既往有研究报告血清 CRP 浓度与肺癌<sup>[17]</sup>、乳腺癌<sup>[18]</sup>和结直肠癌<sup>[19]</sup>的进展和预后密切相关。在本研究中, 我们发现卵巢恶性肿瘤患者的中性粒细胞、NLR、PLR 和 CPR 水平明显高于卵巢良性肿瘤患者, 而淋巴细胞水平明显低于卵巢良性肿瘤患者。

大多数恶性肿瘤患者存在凝血指标的改变。一方面, 因恶性肿瘤导致的凝血系统激活可能促进了肿瘤相关特异性静脉血栓的形成; 另一方面, 机体凝血系统的激活可能促进肿瘤生长、侵袭、免疫逃逸, 进而促进了肿瘤的进展<sup>[20]</sup>。类似地, 卵巢癌的发生、发展和机体的凝血系统可能存在相互作用。与其他指标相比, 凝血指标具有检测方便、价格低廉等优点, 将其联合用于卵巢癌的辅助诊断具有一定潜在的价值。在本研究中, 我们发现卵巢恶性肿瘤患者的 PT 和纤维蛋白原水平明显高于卵巢良性肿瘤患者, 而 APTT 和 D-二聚体水平没有显著差异, 提示 PT 和纤维蛋白原水平有助于卵巢癌的辅助诊断。

在本研究中, 我们将术前炎症指标、凝血指标及肿瘤标志物中差异最显著的 NLR、纤维蛋白原和 CA125 指标进一步用于鉴别卵巢良恶性肿瘤的评估。尽管这三个指标均可在一定程度上区分卵巢良恶性肿瘤, 但与单项指标比较, 3 项指标联合检测的 AUC 有所增加, 达到 0.941, 敏感性、特异性分别为 96.43%、88.33%。因此, 联合检测可能对卵巢癌的辅助诊断有一定参考价值。部分研究亦曾探究 CA125 联合其他血清指标辅助诊断卵巢癌的价值。有研究指出, 在血清 CA125 不升高的卵巢癌患者中, 评价 NLR 水平可以提高卵巢癌的检出率, 但未明确指出联合诊断的 AUC 值<sup>[21]</sup>。此外, 联合可溶性 EGFR、红细胞分布宽度和 CA125 检测鉴别诊断卵巢癌和卵巢良性肿瘤的 AUC 可达 0.927<sup>[22]</sup>。相比之下, 本研究提出的三项指标在临床上更易获得, 具有更强的实用性。

本研究仍具有一定的局限性。首先是本研究收集的样本量有限, 且为单中心研究。此外, 患者大多来自于同一地区, 可能影响研究结论的可推广性。下一步应进行更深入的大样本多中心的研究, 进一步明确 NLR、纤维蛋白原和 CA125 联合检测的临床价值。

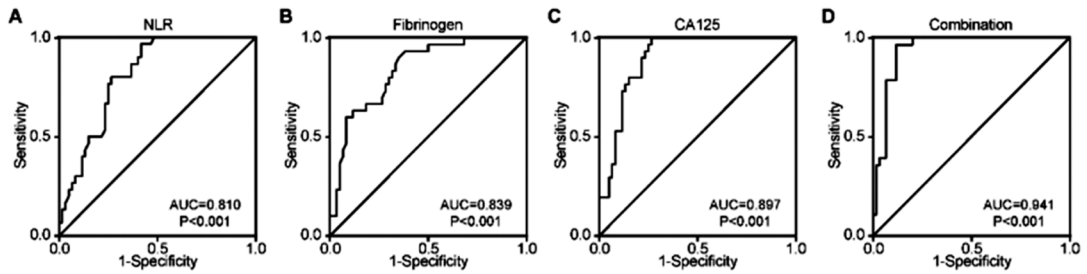


图1 术前(A)NLR、(B)纤维蛋白原、(C)CA125及(D)三指标联合在鉴别卵巢良、恶性肿瘤联合诊断价值的ROC分析

## 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Zhao Y, Hong X, Chen X, et al. Deregulation of Exo70 facilitates innate and acquired cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer by promoting cisplatin efflux[J]. *Cancers*, 2021, 13(14).
- [3] Qing X, Liu L, Mao X. A clinical diagnostic value analysis of serum CA125, CA199, and HE4 in women with early ovarian cancer; systematic review and meta-analysis[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:9339325.
- [4] Lauby A, Colombari O, Corbaux P, et al. The increasing prognostic and predictive roles of the tumor primary chemosensitivity assessed by CA-125 elimination rate constant K (KELIM) in ovarian cancer; a narrative review[J]. *Cancers*, 2021, 14(1):98.
- [5] Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8002.
- [6] Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4):206-222.
- [7] Platini H, Ferdinand E, Kohar K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy; a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(8):1069.
- [8] Koopeia M, Kolahdooz S, Fatahizadeh M, et al. Salivary biomarkers in breast cancer diagnosis: A systematic review and diagnostic meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(13):2644-2661.
- [9] 汪更胜,熊平.NLR、RDW、MPV在乳腺癌疗效跟踪中的临床应用[J]. *中国现代手术学杂志*, 2015, 19(5):329-334.
- [10] Fuellen G, Walter U, Henze L, et al. Protein biomarkers in blood reflect the interrelationships between stroke outcome, inflammation, coagulation, adhesion, senescence and cancer[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 8:1-12.
- [11] Drakes ML, Stiff PJ. Regulation of Ovarian Cancer Prognosis by Immune Cells in the Tumor Microenvironment[J]. *Cancers*, 2018, 10(9):302.
- [12] Lu W, Zhang F, Zhong X, et al. Immune subtypes characterization identifies clinical prognosis, tumor microenvironment infiltration, and immune response in ovarian cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:801156.
- [13] Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(17):1459-1467.
- [14] Delikgoz Soykut E, Kemal Y, Karacin C, et al. Prognostic impact of immune inflammation biomarkers in predicting survival and radiosensitivity in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2022, 66(1):146-157.
- [15] Sanchez-Gastaldo A, Munoz-Fuentes MA, Molina-Pinelo S, et al. Correlation of peripheral blood biomarkers with clinical outcomes in NSCLC patients with high PD-L1 expression treated with pembrolizumab[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6):2509-2522.
- [16] Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2011, 48(4):155-170.
- [17] Muller DC, Larose TL, Hodge A, et al. Circulating high sensitivity C reactive protein concentrations and risk of lung cancer; nested case-control study within lung cancer cohort consortium[J]. *BMJ*, 2019, 364:k4981.
- [18] Gunter MJ, Wang T, Cushman M, et al. Circulating adipokines and inflammatory markers and postmenopausal breast cancer risk[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(9):d169.
- [19] Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, et al. C-reactive protein and colorectal cancer risk; a systematic review of prospective studies[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(5):1133-1140.
- [20] Kacimi SEO, Moenafshar A, Haghghi S S, et al. Venous thromboembolism in cancer and cancer immunotherapy[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 178:103782.
- [21] Zhang H, Huo Q, Huang L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer Patients with Low CA125 Concentration[J]. *BioMed research international*, 2019, 2019:8107906.
- [22] 李颖,蓝婷,王悦,等.sEGFR、RDW与CA125联合检测在卵巢癌中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(16):2161-2164.

(收稿日期:2022-09-25)