

• 论 著 •

血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 联合检测 对非小细胞肺癌的预后价值分析

郑良建¹, 荣丽雯¹, 袁梦珍¹, 凌 华¹, 张红艳^{2△}

1. 成都市第三人民医院肿瘤二科, 四川成都 610031; 2. 四川省医学科学院/四川省
人民医院(东院)检验科, 四川成都 610101

摘 要:目的 探讨血清谷胱甘肽 S 转移酶 P1(GSTP1)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)联合检测预测非小细胞肺癌(NSCLC)预后的价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 7 月成都市第三人民医院收治的 131 例 NSCLC 患者作为观察组,另选取同期在成都市第三人民医院体检的 60 例健康者作为对照组。比较两组血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 水平,比较不同临床病理特征及预后患者血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 预测 NSCLC 患者随访 3 年死亡的价值。结果 观察组血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同性别、年龄、病理类型的患者血清 PLR、NLR 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);肿瘤最大径 ≥ 3 cm 的患者血清 PLR、NLR 水平均高于肿瘤最大径 <3 cm 的患者,TNM 分期为 II 期的患者血清 PLR、NLR 水平均高于 TNM 分期为 I 期的患者,随访 3 年死亡患者血清 PLR、NLR 水平均高于存活患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同性别、年龄、肿瘤最大径、病理类型的患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);TNM 分期为 II 期的患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平均高于 TNM 分期为 I 期的患者,随访 3 年死亡患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平均高于存活患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 联合检测预测 NSCLC 患者随访 3 年死亡的 ROC 曲线下面积为 0.878(95%CI:0.752~1.000),灵敏度为 76.9%,特异度为 94.9%,准确度为 85.9%。结论 血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 联合检测对 NSCLC 发病、进展及预后均有一定预测价值。

关键词:谷胱甘肽 S 转移酶 P1; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 鳞状上皮细胞癌抗原; 非小细胞肺癌; 预后; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.014

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2021)16-1987-05

文献标志码:A

Prognostic value of serum PLR,NLR,GSTP1 and SCC-Ag for non-small cell lung cancer

ZHENG Liangjian¹, RONG Liwen¹, YUAN Mengzhen¹, LING Hua¹, ZHANG Hongyan^{2△}

1. Second Department of Oncology, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610031, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Academy of Medical Sciences/ Sichuan Provincial People's Hospital (Eastern Branch), Chengdu, Sichuan 610101, China

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of serum glutathione S-transferase P1 (GSTP1), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 131 NSCLC patients admitted in Chengdu Third People's Hospital from January 2016 to July 2017 were taken as the observation group and another 60 healthy individuals were taken as control group. Serum levels of PLR, NLR, GSTP1 and SCC-Ag were detected and compared between two groups. Comparison of levels of PLR, NLR, GSTP1 and SCC-Ag was also carried out among patients with different clinicopathological features and prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of PLR, NLR, GSTP1 and SCC-Ag in predicting the death of patients with non-small cell lung cancer during the 3-year follow-up period. **Results** Serum levels of PLR, NLR, GSTP1 and SCC-Ag in the observation group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum PLR and NLR levels showed no significant differ-

作者简介:郑良建,男,主治医师,主要从事肿瘤放疗化疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail:441783755@qq.com。

本文引用格式:郑良建,荣丽雯,袁梦珍,等.血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 联合检测对非小细胞肺癌的预后价值分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(16):1987-1991.

ence among patients with different gender, age, pathological type ($P > 0.05$). The levels of PLR and NLR in patients with tumor maximum diameter ≥ 3 cm were higher than those with tumor maximum diameter < 3 cm, the levels of PLR and NLR in patients with TNM stage II were higher than those in patients with TNM stage I, the levels of PLR and NLR in patients who died in 3-year follow-up were higher than those in patients who survived in 3-year follow-up, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum GSTP1 and SCC-Ag levels showed no significant difference among patients with different gender, age, tumor maximum diameter, pathological type ($P > 0.05$). The levels of GSTP1 and SCC-Ag in patients with TNM stage II were higher than those in patients with TNM stage I, the levels of GSTP1 and SCC-Ag in patients who died in 3-year follow-up were higher than those in patients who survived in 3-year follow-up, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under ROC curve of serum PLR, NLR, GSTP1 combined with SCC-Ag in predicting death of NSCLC patients during 3-year follow-up was 0.878 (95% CI: 0.752—1.000), the sensitivity was 76.9%, specificity was 94.9%, and accuracy was 85.9%, respectively. **Conclusion** The combined detection of serum PLR, NLR, GSTP1 and SCC-Ag has certain predictive value for the pathogenesis, progression and prognosis of NSCLC.

Key words: glutathione S-transferase P1; neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio; squamous cell carcinoma antigen; non-small cell lung cancer; prognosis; predictive value

肺癌是肺部原发性恶性肿瘤,列中国乃至全球恶性肿瘤发病和死亡之首^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)为肺癌常见病理类型,占肺癌全部病例的 80%~85%^[2]。目前,NSCLC 预后判断依赖于 TNM 分期,但是现有的分期系统不够完善,具有相同分期的患者仍会出现不同的预后结局。因此,临床上迫切需要有效的辅助指标来预测患者的预后情况,以实现患者治疗前的风险分层,精确指导其个体化治疗^[3]。谷胱甘肽 S 转移酶 P1(GSTP1)是肺重要的解毒酶,可以参与维持体内氧化还原状态平衡,并参与对致癌物质的降解和排泄^[4]。鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)是一种新型的肿瘤标志物,在多种恶性肿瘤发病过程中其水平可异常升高^[5]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)均为新型炎症指标,在诸多炎症性疾病和恶性肿瘤中有十分重要的评估价值^[6]。但目前国内少见 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 与 NSCLC 预后关系的研究,为此,本研究分析了血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 预测 NSCLC 预后的价值,希望为临床工作提供借鉴和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究符合医学伦理学标准,并征得成都市第三人民医院医学伦理委员会批准。选取 2016 年 1 月至 2017 年 7 月成都市第三人民医院收治的 131 例 NSCLC 患者作为观察组,其中男 78 例,女 53 例;年龄 18~80 岁,平均(61.10±5.63)岁;平均体质质量指数(22.34 ± 2.91)kg/m²;吸烟史 52 例。另选取同期在成都市第三人民医院体检的 60 例健康者作为对照组,其中男 37 例,女 23 例;年龄 20~78 岁,平均(62.36±5.07)岁;平均体质质量指数(22.47 ± 2.38)kg/m²;吸烟史 23 例。两组受试者性别、年龄、体质质量指数、吸烟史等一般资料比较,差异均无统计学意义

($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)NSCLC 经病理活检确诊^[1];(2)无远处纵隔淋巴结转移和远处转移;(3)无凝血系统及骨髓造血系统疾病;(4)精神正常,无认知功能障碍;(5)纳入本研究之前未接受与 NSCLC 有关的治疗;(6)依从性好,可配合完成随访;(7)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)转移癌;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并自身免疫性疾病;(4)心、肝、肾、肺、脑等重要功能障碍;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)随访期间失访;(7)病历资料不完整。

1.3 研究方法 受试者临床资料包括性别、年龄、体质质量指数、吸烟史等,入院次日清晨采集肘静脉血 5 mL,采用 Hitachi 日立超速离心机(上海实维实验仪器技术有限公司),3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 GSTP1、SCC-Ag 水平。GSTP1 试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,SCC-Ag 试剂盒由上海梵态生物科技有限公司提供。采用 MEK-7222K 全自动血液分析仪(上海聚慕医疗器械有限公司)检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数,计算 PLR、NLR,试剂盒由上海钰博生物科技有限公司提供。所有操作严格按照操作说明书执行。所有患者出院后进行 3 年电话和门诊相结合的随访,统计随访期间的存活和死亡人数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;生存分析采用 Kaplan-Meier 法;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 预测 NSCLC 患者随访 3 年死亡的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 水平比较 观察组血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	PLR	NLR	GSTP1 (ng/mL)	SCC-Ag (ng/mL)
对照组	60	83.59±28.80	1.53±0.80	0.65±0.13	0.78±0.21
观察组	131	141.36±76.60	3.38±2.17	2.53±1.01	2.78±1.12
<i>t</i>		−7.546	−8.569	−20.929	−19.697
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征及预后患者血清 PLR、NLR 水平比较 不同性别、年龄、病理类型的患者血清

PLR、NLR 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);肿瘤最大径 ≥ 3 cm 的患者血清 PLR、NLR 水平均高于肿瘤最大径 <3 cm 的患者,TNM 分期为Ⅱ期的患者血清 PLR、NLR 水平均高于 TNM 分期为Ⅰ期的患者,随访 3 年死亡患者血清 PLR、NLR 水平均高于存活患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同临床病理特征及预后的患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平比较 不同性别、年龄、肿瘤最大径、病理类型的患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);TNM 分期为Ⅱ期的患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平均高于 TNM 分期为Ⅰ期的患者,随访 3 年死亡患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平均高于存活患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同临床病理特征及预后患者血清 PLR、NLR 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)							
临床病理特征	<i>n</i>	PLR	<i>t</i>	<i>P</i>	NLR	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			−0.267	0.790		0.264	0.792
男	78	139.47±75.63			3.32±2.05		
女	53	142.33±76.96			3.42±2.23		
年龄(岁)			0.027	0.978		0.129	0.897
<60	53	140.49±75.70			3.35±2.12		
≥60	78	142.86±77.11			3.40±2.21		
肿瘤最大径(cm)			2.213	0.029		−2.834	0.005
<3	91	125.11±65.34			2.95±1.80		
≥3	40	155.01±83.23			4.38±2.96		
TNM 分期			2.465	0.015		−2.886	0.004
I 期	86	124.02±64.27			2.88±1.82		
II 期	45	156.77±85.52			4.25±2.90		
病理类型			0.291	0.772		0.070	0.945
腺癌	97	138.96±75.50			3.36±2.15		
非腺癌	34	143.36±77.41			3.39±2.19		
随访 3 年生存情况			2.198	0.030		−2.206	0.027
存活	118	123.00±60.01			2.81±1.75		
死亡	13	163.30±85.02			4.47±2.65		

表 3 不同临床病理特征及预后患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)							
临床病理特征	<i>n</i>	GSTP1	<i>t</i>	<i>P</i>	SCC-Ag	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.903	0.368		0.202	0.840
男	78	2.45±0.95			2.76±1.10		
女	53	2.61±1.06			2.80±1.13		
年龄(岁)			0.281	0.779		1.042	0.299
<60	53	2.50±0.97			2.72±1.09		
≥60	78	2.55±1.02			2.93±1.16		

续表 3 不同临床病理特征及预后的患者血清 GSTP1、SCC-Ag 水平比较($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	GSTP1(ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>	SCC-Ag(ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
肿瘤最大径(cm)			0.276	0.783		0.347	0.729
<3	91	2.49±1.00			2.75±1.11		
≥3	40	2.54±1.03			2.82±1.15		
TNM 分期			7.286	<0.001		-4.640	<0.001
I 期	86	2.00±0.78			2.30±0.90		
II 期	45	3.38±1.39			3.45±1.53		
病理类型			0.349	0.728		0.228	0.820
腺癌	97	2.48±0.99			2.75±1.09		
非腺癌	34	2.55±1.05			2.80±1.13		
随访 3 年生存情况			-2.347	0.019		-2.321	0.020
存活	118	2.40±0.98			2.43±0.97		
死亡	13	3.38±1.47			3.43±1.52		

2.4 血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 预测 NSCLC 患者随访 3 年死亡的价值 血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 联合检测预测 NSCLC 患者随访 3 年死亡的 ROC 曲线下面积为 0.878 (95% CI: 0.752~1.000), 灵敏度为 76.9%, 特异度为 94.9%, 阳性预测值为 93.8%, 阴性预测值为 80.4%, 准确度为 85.9%, 见图 1、图 2。

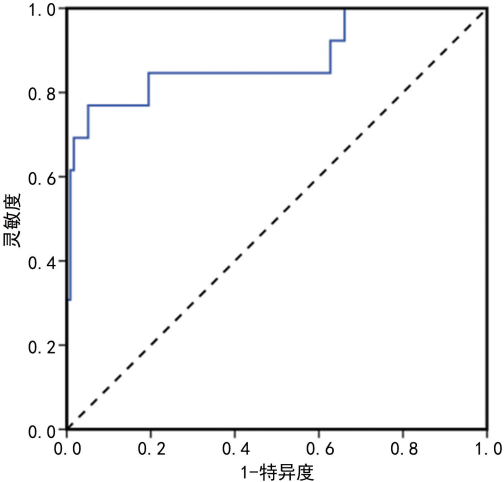


图 1 血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 预测 NSCLC 患者随访 3 年死亡的 ROC 曲线

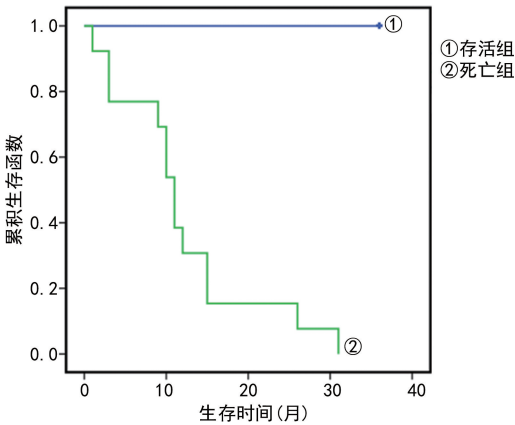


图 2 131 例 NSCLC 患者随访 3 年期间的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

NSCLC 的发病涉及吸烟、结核、职业暴露、肺部慢性炎症、大气污染、基因突变等, 手术是目前治疗 NSCLC 的重要手段, 术后 5 年生存率为 36%~82%^[7], 预后差异大, 早期评估患者预后对于制订个性化治疗方案有重要意义。

GSTP1 是体内生物转化的 II 相代谢酶之一, 也是抗癌变和细胞抗损伤的主要解毒系统, 能够参与机体内抗氧化过程及保护细胞内物质的合成、储存、转运过程, 其主要存在于肝脏内, 在肾脏、睾丸、卵巢、小肠等组织中也有少量存在。有研究显示, GSTP1 基因多态性会引起其表达的相应酶的不同活性, 造成解毒功能改变, 增加特定肿瘤发病风险^[8]。有研究发现, GSTP1 在乳腺癌、NSCLC、前列腺癌、卵巢癌、胃癌等肿瘤组织中存在异常表达, 提示 GSTP1 与肿瘤发病及进展关系密切^[9]。有报道显示, GSTP1 低表达可促进肿瘤发生, GSTP1 过表达可增强癌细胞的抗药性, 表明 GSTP1 与肿瘤发生和化疗耐药相关^[10]。本研究结果显示, GSTP1 在 NSCLC 中呈高表达, 并且与患者 TNM 分期及随访 3 年生存情况有关, 猜测 GSTP1 影响 NSCLC 发生、发展及预后的机制可能与其“CpG 岛”甲基化或 GSTP1 基因多态性有关^[11]。SCC-Ag 是重要肿瘤标志物, 当恶性肿瘤发生时, SCC-Ag 可通过细胞增殖释放入血, 引起外周血中 SCC-Ag 水平异常升高。SCC-Ag 水平在临床上升高多见于宫颈癌、肺癌等。本研究结果显示, SCC-Ag 在 NSCLC 中呈高表达, 并且与患者 TNM 分期及随访 3 年生存情况有关, 这与既往研究有符合之处^[12-13], 提示 SCC-Ag 有望成为评估 NSCLC 发病、进展及预后的生物标志物。PLR、NLR 是反映炎症状态的有效指标, 其数值升高与多种癌症预后较差有关。NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 中性粒细胞代表机体炎症, 淋巴细胞代表机体免疫反应, 恶性肿瘤发生时,

机体处于一个慢性炎症状态,机体淋巴细胞比例明显下降,中性粒细胞比例明显升高,中性粒细胞和淋巴细胞比例严重失衡。PLR 为血小板与淋巴细胞的比值,血小板来源于巨噬细胞,可参与炎症、免疫、肿瘤形成等多个病理生理过程。机体在炎症状态下巨噬细胞产生的血小板会增多,机体的淋巴细胞会大量凋亡,故 PLR 作为一种新型炎症指标,远远优于单个血小板计数和淋巴细胞计数。有研究证实,PLR、NLR 在食管癌、卵巢癌、口腔癌等预后评估中有一定价值^[14-15]。本研究结果显示,PLR、NLR 在 NSCLC 中呈升高趋势并且与患者肿瘤最大径、TNM 分期及随访 3 年生存情况有关,这与上述研究中的报道结果有相似之处。本研究的 ROC 曲线分析结果显示,血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 联合检测预测 NSCLC 患者随访 3 年死亡的 ROC 曲线下面积为 0.878(95% CI:0.752~1.000),灵敏度为 76.9%,特异度为 94.9%,准确度为 85.9%,提示血清 PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 联合检测对 NSCLC 预后较好的预测价值。

综上所述,PLR、NLR、GSTP1、SCC-Ag 在 NSCLC 患者外周血中水平较高,其联合检测对 NSCLC 的发病、进展及预后较好的预测价值。

参考文献

- [1] 毛莉,李金密,任晓东,等.循环肿瘤细胞检测在肺癌中的应用[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2147-2150.
- [2] 张成.祛毒扶正汤联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效及对患者癌因性疲乏、化疗耐受性的影响[J].四川中医,2019,37(1):107-109.
- [3] KIM Y H. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2019, 11(8):880-885.
- [4] REZAEI M, SAADAT M. Association between GSTP1 ile105Val genetic polymorphism and dependency to heroin and opium[J]. Biochem Genet, 2019, 57(2):214-221.
- [5] XU F, LI Y, FAN L, et al. Preoperative SCC-Ag and thrombocytosis as predictive markers for pelvic lymphatic metastasis of squamous cervical cancer in early FIGO stage[J]. J Cancer, 2018, 9(9):1660-1666.
- [6] DEAN A, HIGGS D, DAS A, et al. P-133 the use of NLR,

PLR and CA19-9 as prognostic markers for locally advanced pancreatic cancer[J]. Ann Oncol, 2018, 29(5):1213-1215.

- [7] 喻欣,刘文艺,杜隆德,等. lncRNA GPC3-AS1 在非小细胞肺癌中的表达及对癌细胞生物学行为的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2020, 26(3):200-206.
- [8] 陈小恩,林白浪. GSTP1 基因多态性与直肠癌化疗短期疗效及毒副反应的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(1):24-28.
- [9] DONG X, YANG Y, ZHOU Y, et al. Glutathione S-transferases P1 protects breast cancer cell from adriamycin-induced cell death through promoting autophagy[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(10):2086-2099.
- [10] MORI M, FUJIKAWA Y, KIKKAWA M, et al. A highly selective fluorogenic substrate for imaging glutathione S-transferase P1: development and cellular applicability in epigenetic studies[J]. Chem Commun (Camb), 2019, 55(56):8122-8125.
- [11] ANURADHA A, KALPANA V L, KIRMANI N. Multiple logistic regression analysis predicts cancer risk among tobacco usage with glutathione S-transferase p1 genotyping in patients with head and neck cancer[J]. Indian J Cancer, 2019, 56(1):24-28.
- [12] 朱超男,陆学荣,郑贤根,等.非小细胞肺癌患者中 SCC-Ag、ProGRP 及 CYFRA21-1 的表达水平及诊断价值分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(15):1796-1799.
- [13] 倪然,黄永杰.血清 CA125、Cyfra21-1、SCCAg、NSE 水平监测在非小细胞肺癌晚期患者靶向治疗疗效评估中的应用价值[J]. 中国卫生工程学, 2018, 17(3):410-412.
- [14] KUMARASAMY C, SABARIMURUGAN S, MADURAN-TAKAM R M, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(24):e14834.
- [15] NAMUCHE F, FLORES C J, LEON J, et al. Prognostic value of neutrophil-(NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with KRAS, BRAF: a peruvian point of view[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15):15550-15551.

(收稿日期:2020-11-13 修回日期:2021-04-20)