

凝血参数 中性粒细胞/淋巴细胞比值和前列腺抗原在转移性前列腺癌诊断中的临床意义*

向代军, 王璐, 刘军, 刘培培, 刘晓婷, 王成彬[△](解放军总医院临床检验科, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨凝血参数、中性粒细胞/淋巴细胞比值等血细胞参数及前列腺抗原等项目在转移性前列腺癌患者中的诊断意义。**方法** 对 2011 年 8 月至 2013 年 6 月解放军总医院 36 例良性前列腺增生患者、36 例前列腺癌患者以及 30 例转移性前列腺癌患者的凝血功能、血细胞参数、前列腺抗原、碱性磷酸酶及 C 反应蛋白进行检测分析。**结果** 转移性前列腺癌患者组的纤维蛋白原和 D-二聚体等指标高于良性前列腺增生组和前列腺癌患者组; 前列腺癌转移患者组的中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值指标高于良性前列腺增生组和前列腺癌患者组; 前列腺癌转移患者中总前列腺抗原、游离前列腺抗原及 C 反应蛋白水平明显高于其他两组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。前列腺癌转移患者的碱性磷酸酶水平明显高于其他两组($P < 0.01$)。凝血功能、细胞参数及生化免疫指标在前列腺癌患者与良性前列腺增生患者间有一定差别, 但其差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 纤维蛋白原、D-二聚体、中性粒细胞/淋巴细胞比值等的联合检测对转移性前列腺癌患者的诊断有一定的临床价值。

【关键词】 转移性前列腺癌; 纤维蛋白原; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; D-二聚体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.004 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0586-03

The clinical role of cruor parameter, neutrophil to lymphocyte ratio and prostate antigen in diagnosis of the metastatic prostate cancer* XIANG Dai-jun, WANG Lu, LIU Jun, LIU Pei-pei, LIU Xiao-ting, WANG Cheng-bin[△] (Department of Clinical Laboratory, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To explore the role of cruor parameter, blood cell parameters, prostate antigen in clinical diagnosis of metastatic prostate cancer. **Methods** The cruor parameter, neutrophil /lymphocyte ratio, prostate antigen, alkaline phosphatase and C reaction protein were analyzed in 30 metastatic prostate cancer patients, 36 prostate cancer patients and 36 benign prostatic hyperplasia patients admitted to our hospital from August 2011 to June 2013. **Results** The level of the prothrombin time, international normalization ratio, fibrinogen, D-dimer in metastatic prostate cancer group were significantly higher than those in the benign prostatic hyperplasia group and prostate cancer group ($P < 0.01$). The value of the prothrombin activity in metastatic prostate cancer group was significantly lower than that in the benign prostatic hyperplasia group and prostate cancer group ($P < 0.01$). The level of the neutrophil, neutrophil-lymphocyte ratio in metastatic prostate cancer group were significantly higher than those in the benign prostatic hyperplasia group and prostate cancer group ($P < 0.01$). The concentration of alkaline phosphatase in metastatic prostate cancer group was significantly higher than that in the other two groups. There were no significant differences between the benign prostatic hyperplasia group and prostate cancer group with the cruor parameter, blood cell parameters, biochemistry immunological index. **Conclusion** The prothrombin time, fibrinogen, D-dimer, neutrophil /lymphocyte ratio and C reaction protein play important roles in clinical diagnosis of the metastatic prostate cancer.

【Key words】 metastatic prostate cancer; plasma fibrinogen; neutrophil to lymphocyte ratio; D-dimer

前列腺癌是男性最常见的上皮恶性肿瘤, 其病死率居各种癌症的第二位, 亚洲发病率低于西方国家, 但近年来呈迅速上升趋势。目前, 特异性前列腺抗原(PSA)定量检测广泛应用于评价前列腺癌患者的进展中, 但其存在一定的局限性。病理学、流行病学与临床证据显示, 慢性炎症在前列腺癌的发生中起到了一定作用, 中性淋巴细胞/淋巴细胞比值(NLR)是一项经济、简便易测且重复性好的检测指标, 是全身性炎症反应的有效指标, 近来报道 NLR 增高与肿瘤的不良预后相关^[1]。另外, 肿瘤患者体内往往出现静脉血栓的高凝状态, 凝血参数与

前列腺癌病情程度有关。目前关于凝血参数、PSA 与 NLR 用于评价前列腺癌进展与转移情况的相关报道较为少见。本研究比较凝血参数、NLR 及 PSA 在前列腺腺良性疾、前列腺癌和前列腺癌转移患者的水平差异, 分析其在前列腺癌转移中的诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 8 月至 2013 年 6 月本院诊断的良性前列腺增生(BPH)患者 36 例, 年龄 50~85 岁, 平均 64.8 岁。前列腺癌(PC)患者 36 例, 年龄 56~84 岁, 平均 67.1 岁。

* 基金项目: 国家科技支撑计划(2013BAI17B05)。

作者简介: 向代军, 男, 主管技师, 博士, 主要从事实验诊断学研究。 △ 通讯作者, E-mail: wangcb301@126.com。

转移性前列腺癌(MPC)患者 30 例。年龄 55~89 岁,平均 70.2 岁。诊断标准参照 2011 年卫生部公布的前列腺癌诊断标准^[2]。前列腺癌转移患者中,包括前列腺癌骨转移 24 例(80.0%),前列腺癌肝转移 4 例(13.3%)和前列腺癌肺转移 2 例(6.7%)。各组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 PSA 检测 血清 PSA 采用 ADVIA 自动分析仪(Siemens 公司)检测,双夹心免疫法及化学发光法检测,按操作说明进行操作,使用配套试剂进行定标和质控品检测。

1.2.2 凝血功能检测 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体(D-D)采用 STA compact 全自动凝血分析仪测定,检测用配套试剂和质控品为 STA compact 专用试剂。使用德国 Date Behring 公司的 BN-II 特种蛋白分析仪测定 C 反应蛋白(CRP),检测方法为免疫散射比浊法。

1.2.3 血细胞分析 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪进行血细胞参数检测,其配套试剂、血细胞质控品及校准品,由日本 Sysmex 公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间方差分析采用 LSD 法,曲线下面积(AUC)计算利用 SPSS15.0 软件处理,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 凝血指标的比较 MPC 组的 PT、国际标准化比值(INR)、FIB 和 D-D 等指标高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.01$)。MPC 组的凝血酶原活动度(PTA)低于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PC 组患者与 BPH 组患者凝血参数间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 血细胞参数的比较 MPC 组的中性粒细胞(Neu)、NLR 高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.01$)。PC 组与 BPH 组间血细胞参数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 生化免疫指标比较 MPC 组患者总前列腺抗原(tP-SA)、游离前列腺抗原(fPSA)、碱性磷酸酶(AKP)、CRP 水平明显高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.01$)。BPH 组和 PC 组在生化免疫指标间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 各组患者凝血指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	PTA(%)	INR	FIB(g/L)	D-D($\mu\text{g/L}$)
BPH 组	36	12.69±0.57	107.61±10.64	0.96±0.05	3.16±0.62	0.40±0.21
PC 组	36	12.59±0.67	110.56±13.32	0.95±0.07	3.31±0.52	0.58±0.42
MPC 组	30	13.65±1.07 ^a	92.27±15.23 ^a	1.06±0.11 ^a	5.06±1.30 ^a	3.45±2.78 ^a

注:与其他两组比较,^a $P<0.01$ 。

表 2 各组患者血细胞参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	Neu(%)	Lym(%)	NLR(%)	PLT($\times 10^9/L$)
BPH 组	36	6.18±0.81	60.65±6.37	28.64±6.79	2.29±0.80	189.89±37.25
PC 组	36	7.11±1.81	61.22±10.18	29.32±9.32	2.46±1.31	211.78±59.00
MPC 组	30	5.87±1.78	73.09±12.74 ^a	17.59±11.59 ^a	6.40±4.11 ^a	211.6±105.05

注:与其他两组比较,^a $P<0.01$ 。

表 3 各组患者生化免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	tPSA($\mu\text{g/L}$)	fPSA($\mu\text{g/L}$)	AKP(IU/L)	CRP($\mu\text{g/L}$)
BPH 组	36	7.80±14.44	0.85±1.15	75.72±23.42	0.32±0.10
PC 组	36	10.05±11.41	1.87±2.44	84.59±70.66	0.47±0.15
MPC 组	30	184.19±167.97 ^a	29.89±33.90 ^a	345.65±313.43 ^a	3.72±3.60 ^a

注:与其他两组比较,^a $P<0.01$ 。

表 4 各检测指标 AUC 计算

项目	AUC	95%CI	项目	AUC	95%CI
PT	0.795	0.692~0.898	Lym	0.197	0.080~0.314
PTA	0.186	0.083~0.290	NLR	0.800	0.679~0.919
INR	0.794	0.691~0.898	tPSA	0.952	0.913~0.990
FIB	0.869	0.761~0.976	fPSA	0.939	0.881~0.997
D-D	0.980	0.956~1.003	CRP	0.947	0.904~0.991
Nue	0.775	0.652~0.898	AKP	0.822	0.730~0.914

2.4 各检测指标 AUC 比较 以 MPC 组为判断标准,评价凝血指标、血细胞参数及生化免疫指标中的 AUC,其中 FIB、D-D、NLR、tPSA、fPSA、CRP 及 AKP 的 AUC 值均大于或等于 0.80,表明其对 MPC 有较高的诊断价值。见表 4。

3 讨 论

肿瘤转移过程中,释放大量抗凝物质,直接引起 TT、PTA、INR、FIB 的增加^[3],同时也与前列腺癌转移过程中肿瘤细胞产生的半胱氨酸蛋白酶有关,半胱氨酸蛋白酶可以活化凝血因子 X,从而激活凝血途径。血浆中出现 D-D 是纤溶后凝

血活化的间接标志^[4]。D-D 是交联纤维蛋白的降解产物, D-D 的增加对凝血酶有抑制作用, 可导致 TT 延长, 血浆 D-D 升高可见于肿瘤患者。纤维蛋白交联后构成恶性肿瘤细胞的保护层, 可形成肿瘤细胞的内源性防护机制, 促进血管再生, 肿瘤浸润和转移^[5]。在本研究中, MPC 患者的 FIB 与 D-D 水平分别为 (5.06 ± 1.30) g/L、(3.45 ± 2.78) μg/L, 其结果明显高于其他两组, 提示 D-D 与 FIB 水平的增加对 MPC 有一定的提示作用。

NLR 参数反映体内系统性炎症及患者的营养状态^[6], 可以预测肿瘤患者的生存时间和预后情况^[7]。本研究结果显示, MPC 患者 NLR 明显增高, 说明 NLR 对 PC 癌患者的转移情况有一定的提示作用。另外, 大部分 MPC 患者的 CRP 增高, 可能提示此部分患者存在肿瘤炎症反应及不良预后, 但此结论尚有待扩大病例观察验证。本研究为横断面研究, 进行连续性纵向研究可能会更好地评价 NLR 对 PC 诊断的临床价值。另外, 在其他肿瘤研究的最新报道中 (如肝癌、胃癌、肺癌等), NLR 被用于肿瘤转移与患者生存质量与预后的判断^[8-10], 佐证了本研究选用 NLR 用于 MPC 判断的可行性。

在本研究组中, MPC 患者较多, 选用了 AKP 指标进行研究。Moslehi 等^[11]认为使用血浆 AKP 联合 PSA 可以提高 PC 患者骨转移的诊断率。在本研究中 MPC 患者的 AKP 与 PSA 明显高于 BPH、PC 患者, 与以往的报道一致^[12]。

总之, 本研究通过比较 BPH、PC、MPC 患者的凝血参数、血细胞指标和生化免疫项目的水平差异, 认为此 3 类指标联合检测对 MPC 患者的诊断有一定的临床价值。

参考文献

[1] Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(6): 653-657.
 [2] 王行环, 刘同族. 提高认识规范诊疗——《前列腺癌诊断标准》解读[J]. 中国卫生标准管理, 2011, 2(4): 25-27.
 [3] Langer F, Chun FK, Amirkhosravi A, et al. Plasma tissue factor antigen in localized prostate cancer: distribution, clinical significance and correlation with haemostatic activation markers[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(3): 464-

470.

[4] Haubold K, Rink M, Spath B, et al. Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles is increased in patients with early-stage prostate cancer[J]. Thromb Haemost, 2009, 101(6): 1147-1155.
 [5] Langer F, Spath B, Haubold K, et al. Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles in patients with cancer-associated disseminated intravascular coagulation[J]. Ann Hematol, 2008, 87(6): 451-457.
 [6] Avanzas P, Quiles J, López de Sá E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2004, 97(1): 155-159.
 [7] Fock RA, Blatt SL, Beutler B, et al. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition[J]. Nutrition, 2010, 26(10): 1021-1028.
 [8] Zheng YB, Zhao W, Liu B, et al. The blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(9): 5527-5531.
 [9] Balta S, Unlu M, Arslan Z, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio in prognosis of gastric cancer[J]. J Gastric Cancer, 2013, 13(3): 196-200.
 [10] Balta S, Demirkol S, Kucuk U, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio May predict mortality in breast cancer patients[J]. J Breast Cancer, 2013, 16(3): 354-358.
 [11] Moslehi M, Cheki M, Salehi-Marzizarani M, et al. Predictors of bone metastasis in pre-treatment staging of asymptomatic treatment-naïve patients with prostate cancer[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2013, 32(5): 286-289.
 [12] Williams SA, Jelinek CA, Litvinov I, et al. Enzymatically active prostate-specific antigen promotes growth of human prostate cancers[J]. Prostate, 2011, 71(15): 1595-1607.

(收稿日期: 2013-09-30 修回日期: 2013-11-10)

(上接第 585 页)

[7] Fukuda M, Yokozaki H, Shiba M, et al. Genetic and epigenetic markers to identify high risk patients for multiple early gastric cancers after treatment with endoscopic mucosal resection[J]. J Clin Biochem Nutr, 2007, 40(3): 203-209.
 [8] Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19

infection in human pregnancy[J]. BJOG, 2011, 118(2): 175-186.

[9] 古丽娜·沙丁, 段玲, 阿依古丽·力提甫, 等. 185 例孕妇 TORCH 系列病原体及人细小病毒 B19 感染的检测[J]. 中华医学杂志, 2004, 28(6): 371.

(收稿日期: 2013-10-16 修回日期: 2013-11-12)

