

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.021

全身免疫炎症指数联合血清 SCCA、VEGF-C 对 HPV 阳性宫颈癌根治术患者术后复发风险的评估价值*

王 俊¹ 杨天卓¹ 李 珊¹ 李 好² 杜树国^{2Δ}

(1 武汉科技大学医学院医学部 湖北 武汉 430065; 2 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院妇产科 湖北 武汉 430070)

摘要 目的:探讨全身免疫炎症指数(SII)联合血清鳞状细胞癌抗原(SCCA)、血管内皮生长因子-C(VEGF-C)对人乳头状瘤病毒(HPV)阳性宫颈癌根治术患者术后复发风险的评估价值。**方法:**选取 2019 年 1 月至 2021 年 10 月华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院收治的 160 例 HPV 阳性宫颈癌患者为研究对象,根据术后 2 年随访,统计复发情况,分为复发组和非复发组,对比两组临床病理资料和 SII、SCCA、VEGF-C 水平,采用多因素 Logistic 回归分析 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的影响因素。**结果:**复发组 SII、SCCA、VEGF-C 水平明显高于非复发组($P<0.05$); FIGO 分期、淋巴结转移、SII、SCCA、VEGF-C 是 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的影响因素($P<0.05$)。**结论:**SII 及 SCCA、VEGF-C 在 HPV 阳性宫颈癌根治术复发患者中明显升高,是 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的影响因素,联合检测有助于评价患者复发风险。

关键词:人乳头状瘤病毒;宫颈癌;SII;SCCA;VEGF-C;复发

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文献标识码:1673-6273(2024)20-3887-03

Value of Systemic Immune Inflammatory Index Combined with Serum SCCA and VEGF-C in Evaluating the Risk of Postoperative Recurrence in Patients with HPV-Positive Cervical Cancer Undergoing Radical Resection*

WANG Jun¹, YANG Tian-zhuo¹, LI Shan¹, LI Hao², DU Shu-guo^{2Δ}

(1 Department of Medical, Wuhan University of Science and Technology School of Medicine, Wuhan, Hubei, 430065, China;

2 Department of Gynaecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province,

Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430070, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of systemic immune inflammation index (SII) combined with serum squamous cell carcinoma antigen (SCCA) and vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) in evaluating the risk of postoperative recurrence in patients with human papillomavirus (HPV)-positive cervical cancer undergoing radical resection. **Methods:** A total of 160 patients with HPV-positive cervical cancer in Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2019 to October 2021 were selected as the study subjects. According to the 2-year follow-up after operation, the recurrence was counted, and patients were divided into recurrence group and non-recurrence group, the clinicopathological data and levels of SII, SCCA and VEGF-C were compared between two groups. The influencing factors of postoperative recurrence in patients with HPV-positive cervical cancer were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** SII, SCCA, VEGF-C in recurrence group were significantly higher than those in non-recurrence group ($P<0.05$). FIGO stage, lymph node metastasis, SII, SCCA, VEGF-C were the influencing factors of postoperative recurrence in patients with HPV-positive cervical cancer ($P<0.05$). **Conclusions:** SII, SCCA, and VEGF-C are significantly elevated in HPV positive cervical cancer patients with recurrence after radical surgery, and are independent factors for postoperative recurrence in HPV positive cervical cancer patients, joint testing helps evaluate the risk of recurrence in patients.

Key words: Human papilloma virus; Cervical carcinoma; SII; SCCA; VEGF-C; Recurrence

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3887-03

前言

目前,临床对于 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发风险的评估主要是依赖病理分期、淋巴结转移、肌层浸润等临床病理指

标。然而,这些指标存在一定的局限性,如其主观性强,容易受到医生经验和技术的影 响,从而导致评估结果不够客观和可靠。全身免疫炎症指数(SII)与组织学类型、肿瘤浸润深度等临床病理特征密切相关,SII 是一种预测恶性肿瘤复发风险的潜

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0133)

作者简介:王俊(1995-),男,在读硕士研究生,从事妇产医学方向的研究,E-mail: wj95213110@163.com

Δ 通讯作者:杜树国(1974-),男,硕士,主任医师,从事妇产医学方向的研究,E-mail: Dushuguo520sina.com

(收稿日期:2024-04-18 接受日期:2024-05-14)

在生物标志物^[1]。鳞状细胞癌抗原(SCCA)属于卵清蛋白-丝氨酸蛋白酶抑制家族,是宫颈癌常见的肿瘤标志物之一^[2]。血管内皮生长因子-C(VEGF-C)属分泌性多肽,VEGF-C在宫颈癌转移患者体中高表达,VEGF-C水平与淋巴结转移有关,可能是宫颈癌转移的分子标志物^[3]。本研究通过检测宫颈癌患者的SII及血清中SCCA、VEGF-C水平,分析SII及血清中SCCA、VEGF-C对HPV阳性宫颈癌术后复发的影响,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年10月华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院HPV阳性宫颈癌患者160例为研究对象。FIGO分期I A-I B期79例,II A期81例,淋巴结转移74例。本研究经过华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院医学伦理委员会批准,患者或者家属同意,并签订知情同意书。

纳入标准:(1)符合诊断标准^[4];(2)经病理检查确诊为宫颈癌;(3)术前均进行HPV检测,结果均为HPV DNA阳性;(4)宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)分期为I A~II A期,接受腹腔镜手术治疗;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)自身血液系统疾病者;(2)并发肝、肾等脏器严重功能衰竭者;(3)认知障碍或精神疾病者;(4)并发其他系统恶性肿瘤者。

1.2 血清中SCCA、VEGF-C水平检测

患者入院后,收集患者清晨空腹外周血3 mL,静止30 min后,离心处理,4 000 r/min离心10 min,分离血清,保存于-20℃条件下。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清中SCCA、VEGF-C水平。取出SCCA、VEGF-C ELISA试剂盒,按照试剂盒的使用说明将其标准品配制不同浓度溶液,检测标准品的吸光度值,再将血清平衡至室温,在酶标板中加入适量的血清,置于37℃下培养,孵育45 min,加含有SCCA和VEGF-C抗体生物素工作液,37℃孵育45 min,PBS清洗,加显色液,37℃孵育30 min,酶标仪在450 nm处测各样本的吸光度,并计算血清中SCCA、VEGF-C水平。

1.3 SII计算

利用全自动血细胞分析仪检测外周静脉血小板(PLT)、中性粒细胞(NE)和淋巴细胞(Lym)数量, $SII=PLT \times NE / Lym$ 。

1.4 复发评估

术后随访2年,统计复发情况,分为复发组和非复发组。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0进行数据统计分析,计数资料用n(%)表示,分类变量采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用t检验,采用多因素Logistic回归分析HPV阳性宫颈癌患者术后复发影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV阳性宫颈癌患者术后复发情况

本研究共计纳入的160例HPV阳性宫颈癌患者,行宫颈癌根治术后随访2年,共有36例复发,复发率为22.50%(36/160),未复发124例,占比77.50%(124/160)。

2.2 两组患者SII、SCCA、VEGF-C和临床资料对比

两组年龄、肿瘤大小、病理类型、分化程度、术后辅助治疗对比无差异($P > 0.05$),两组FIGO分期、淋巴结转移、肌层浸润和血管浸润对比有差异($P < 0.05$),复发组SII、SCCA、VEGF-C水平明显高于非复发组($P < 0.05$),见表1。

2.3 影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发的多因素Logistic回归分析

以FIGO分期、淋巴结转移、肌层浸润、血管浸润、SII、SCCA、VEGF-C为自变量,以HPV阳性宫颈癌患者术后是否复发为因变量(未复发=0,复发=1),进行多因素Logistic回归分析,结果显示FIGO分期[OR95%CI=1.675(1.217-3.362), $P=0.016$]、淋巴结转移[OR95%CI=1.478(1.073-3.249), $P=0.043$]、SII[OR95%CI=2.115(1.137-4.534), $P=0.003$]、SCCA[OR95%CI=3.051(1.935-6.318), $P < 0.001$]、VEGF-C[OR95%CI=2.346(1.409-4.982), $P=0.002$]是HPV阳性宫颈癌患者术后复发的影响因素。

3 讨论

本研究结果显示,HPV阳性宫颈癌根治术后复发患者的SII明显高于未复发的患者,是影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素。SII是将血小板、中性粒细胞和淋巴细胞进行综合评估的一项新的炎症标志物,反映了机体的免疫状态^[5]。Tang R等人^[6]的研究发现,SII水平较高的患者在手术后更容易发生复发和转移。此外,SII水平与卵巢癌大小、分级、分期等也存在一定的相关性,可作为卵巢癌患者早期诊断、评估病情及预后的重要参考指标^[7]。这表明SII可能作为预测HPV阳性宫颈癌根治术复发的指标,用于指导患者的治疗和预后评价。

研究发现,SCCA的表达量与恶性肿瘤的侵袭性、转移性、复发性和耐药性等密切相关^[8]。近年来,SCCA与恶性肿瘤复发的研究取得了一些进展,抑制SCCA的表达可以降低恶性肿瘤的侵袭性和转移性,从而抑制肿瘤的复发。此外,一些药物和免疫治疗方法也被用于抑制SCCA的表达,以达到预防恶性肿瘤复发的目的^[9]。本研究结果显示,HPV阳性宫颈癌根治术术后复发患者的SCCA明显高于未复发患者,是影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发独立的危险因素,其原因可能是SCCA通过多种途径影响肿瘤细胞的生长、增殖、迁移、侵袭等生物学行为,从而促进肿瘤的发展和转移。

本研究结果显示,VEGF-C是影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发的影响因素,VEGF-C升高导致复发的原因分析如下:VEGF-C可以刺激血管内皮细胞的增殖和迁移,促进肿瘤新生血管的形成,从而为肿瘤的生长和转移提供了必要的营养和氧气^[10]。其次,VEGF-C可以诱导免疫抑制细胞的聚集,如肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤相关调节性T细胞,从而抑制机体的免疫反应,促进肿瘤的生长和转移^[11]。此外,VEGF-C还可以通过诱导肿瘤细胞上PD-L1的表达,从而抑制T细胞的活化和增殖,进一步促进肿瘤的生长和转移^[12]。

综上所述,SII及SCCA、VEGF-C水平在HPV阳性宫颈癌根治术复发患者中明显升高,是HPV阳性宫颈癌患者术后复发的影响因素,联合检测有助于评估HPV阳性宫颈癌根治术后的复发风险。

表 1 两组 SII,SCCA、VEGF-C 和临床资料对比分析

Table 1 Comparative analysis of SII, SCCA,VEGF-C and clinical data between two groups

Clinical data		Recurrence group (n=36)	Non-recurrence group (n=124)	t/χ^2	P
Age	≤ 40 years old	17(47.22%)	59(47.58%)	0.001	0.970
	>40 years old	19(52.78%)	65(52.42%)		
Tumor size	<3 cm	14(38.89%)	67(54.03%)	1.052	0.305
	≥ 3 cm	22(61.11%)	57(45.97%)		
FIGO stage	I A- I B stage	10(27.78%)	69(55.65%)	8.668	0.003
	II A stage	26(72.22%)	55(44.35%)		
Pathology type	Epidermoid carcinoma	29(80.56%)	87(70.16%)	1.512	0.219
	Adenocarcinoma	7(19.44%)	37(29.84%)		
Lymph node metastasis	Yes	31(86.11%)	43(34.68%)	29.690	<0.001
	No	5(13.89%)	81(65.32%)		
Degree of differentiation	Poorly differentiation	11(30.56%)	41(33.06%)	0.080	0.777
	Middle to high differentiation	25(69.44%)	83(66.94%)		
Muscle layer infiltration	Shallow muscle layer	9(25.00%)	85(68.55%)	21.833	<0.001
	Deep muscle layer	27(75.00%)	39(31.45%)		
Vascular infiltration	Positive	28(77.78%)	15(12.10%)	61.245	<0.001
	Negative	8(22.22%)	109(87.90%)		
Postoperative adjuvant therapy	Yes	15(41.67%)	45(36.29%)	0.081	0.776
	No	21(58.33%)	79(63.71%)		
SCCA(μg/L)		14.03±3.87	8.59±2.63	12.435	<0.001
VEGF-C(ng/mL)		9.63±1.21	3.27±0.72	50.234	<0.001
SII		665.83±142.93	470.56±81.42	13.369	<0.001

参考文献(References)

[1] 乔丽娟, 张会乐, 吴乐策. FAR、AGR、PNI 及 SII 与 I A~II A 期宫颈癌临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 682-685.

[2] 付琳, 唐西怀. SCCA、CEA、CA199 与宫颈癌的高危因素相关性分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(2): 193-195.

[3] 李琳, 邢辉, 覃小敏, 等. VEGF-C 表达与子宫颈癌前哨淋巴结转移的关系[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(1): 50-52.

[4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.

[5] 陈志军, 邓雪莉, 陈慧. 术前后周血 SII、NLR、PLR 对宫颈癌淋巴结转移的评估价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(4): 33-39.

[6] Tang R, Deng JP, Zhang L, et al. Prognostic significance of the skeletal muscle index and systemic inflammatory index in patients with lymph node-positive breast cancer after radical mastectomy[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 234.

[7] 马韦, 王晓雯, 易村隼. 术前后周血 SII、NLR 及 CA125 在卵巢癌诊断中的临床价值分析[J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34(2): 160-163.

[8] 王成双, 王华杰, 李婵婵, 等. 血清 SCCA、HE4 表达与宫颈癌 MRI 征象的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 5912-5915.

[9] 张贤雨, 马欢, 郝晓慧, 等. 预防性延伸野放疗联合同步化疗与盆腔野放疗联合同步化疗治疗局部晚期宫颈癌的近远期疗效及安全性对比[J]. 广西医学, 2023, 45(9): 1016-1021.

[10] 李杨, 李启松, 丁聪玲, 等. VEGF-C、Ki-67 及 PTEN 在皮肤恶性黑色素瘤患者中的表达及临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7): 1252-1255, 1260.

[11] 李敏捷, 刘淑红, 陈洪云, 等. 非小细胞肺癌患者血清 miR-374b-5p、VEGF-C 的表达及与预后的关系 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(26): 22-26.

[12] Qin T, Xia J, Liu S, et al. Clinical importance of VEGFC and PD-L1 co-expression in lung adenocarcinoma patients [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(5): 1139-1148.