

口腔鳞状细胞癌患者炎症指标分析

包振英^{1,2}, 王雅杰¹

1.首都医科大学附属北京地坛医院检验科, 北京 100015; 2.北京大学口腔医学院·口腔医院, 北京 100081

摘要: **目的** 分析口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 患者炎症指标, 为 OSCC 早期筛查和识别提供参考。**方法** 选择北京大学口腔医院就诊的 OSCC 患者 86 例、慢性牙周炎 (CP) 患者 61 例和无上述疾病者 71 人分别纳入 OSCC 组、CP 组和对照组, 检测外周血降钙素原 (PCT)、淀粉样蛋白 A (SAA)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞百分数 (NEUT%)、中性粒细胞和淋巴细胞比值 (NLR)、淋巴细胞和单核细胞比值 (LMR) 及血小板计数和淋巴细胞比值 (PLR)。采用受试者操作特征 (ROC) 曲线评价炎症指标对 OSCC 的筛查效果。**结果** OSCC 组男性 46 例, 女性 40 例, 年龄 $M(Q_R)$ 为 59.50 (18.25) 岁; CP 组男性 32 例, 女性 29 例, 年龄 $M(Q_R)$ 为 53.00 (14.50) 岁; 对照组男性 36 人, 女性 35 人, 年龄 $M(Q_R)$ 为 54.00 (16.00) 岁。与对照组和 CP 组比较, OSCC 组 PCT、SAA、CRP、WBC、NEUT%、NLR 和 PLR 升高, LMR 降低, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。PCT、SAA 和 CRP 联合鉴别 OSCC 组与对照组的效果较好, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.992, 大于 8 项指标单独鉴别 (均 $P < 0.05$); PCT、WBC 和 NLR 联合鉴别 OSCC 组与 CP 组的效果较好, AUC 值为 0.841, 大于 WBC、LMR 和 PLR 单独鉴别 (均 $P < 0.05$)。**结论** 与 CP 患者、无 OSCC 和 CP 者比较, OSCC 患者炎症指标水平存在明显差异, 可能有助于 OSCC 早期识别。

关键词: 口腔鳞状细胞癌; 炎症指标; 慢性牙周炎

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2024) 03-0247-04

Analysis of inflammatory indicators in patients with oral squamous cell carcinoma

BAO Zhenying^{1,2}, WANG Yajie¹

1.Department of Clinical Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China;

2.Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100081, China

Abstract: Objective To examine the inflammatory indicators in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC), so as to provide insights into early screening and recognition of OSCC. **Methods** A total of 86 OSCC patients, 61 patients with chronic periodontitis (CP) and 71 patients without the above diseases were selected from Peking University Hospital of Stomatology and were enrolled in the OSCC group, CP group and control group. Procalcitonin (PCT), serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), neutrophil percentage (NEUT%), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet count and lymphocyte ratio (PLR) were measured in peripheral blood. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the effectiveness of the aforementioned inflammatory indicators in OSCC screening. **Results** The OSCC group consisted of 46 males and 40 females, with a median age of 59.50 (interquartile range, 18.25) years; the CP group consisted of 32 males and 29 females, with a median age of 53.00 (interquartile range, 14.50) years; the control group consisted of 36 males and 35 females, with a median age of 54.00 (interquartile range, 16.00) years. Compared with the control group and the CP group, the PCT, SAA, CRP, WBC, NEUT%, NLR and PLR in the OSCC group were increased, and the LMR was decreased, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The combined use of PCT, SAA and CRP had a good effect in distinguishing the OSCC group from the control group, with an area under the ROC curve (AUC) of

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.03.016

作者简介: 包振英, 本科, 副主任技师, 主要从事生化和免疫方面的实验室检测和质量控制工作

通信作者: 王雅杰, E-mail: wangyajie@ccmu.edu.cn

0.992, which was higher than the individual identification of the 8 indicators (all $P < 0.05$). The combined use of PCT, WBC, and NLR also had a good effect in distinguishing the OSCC group from the CP group, with an AUC value of 0.841, which was higher than the individual identification of WBC, LMR and PLR (all $P < 0.05$). **Conclusion** Compared with patients with CP, as well as patients without OSCC and CP, patients with OSCC exhibit significant differences in inflammatory indicator levels, which may facilitate early identification of OSCC.

Keywords: oral squamous cell carcinoma; inflammatory indicator; chronic periodontitis

口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 是一种主要发生于口腔黏膜的恶性肿瘤, 其发病率近年来持续上升^[1]。炎症是肿瘤微环境的重要特征, 可以促进肿瘤的发生和发展, 炎症指标对肿瘤诊断和预后具有重要的预测价值^[2-5]。临床常用的炎症指标主要包括白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞百分数 (NEUT%)、降钙素原 (PCT)、淀粉样蛋白 A (SAA) 和 C 反应蛋白 (CRP) 等, 但并未作为 OSCC 患者术前常规监测指标。OSCC 的实验室特征尚不清晰, 开展 OSCC 患者外周血炎症指标监测有助于发现 OSCC 的生物标志物。本研究采集临床常规外周血检测常用炎症指标, 分析 OSCC 患者炎症指标情况, 并探讨多项炎症指标联合检测对辅助筛查 OSCC 的价值, 为 OSCC 早期筛查和识别提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2020 年 12 月—2022 年 3 月在北京大学口腔医院就诊的 OSCC 患者纳入 OSCC 组, 排除患有其他系统性恶性肿瘤、存在严重全身性疾病或免疫功能低下者。慢性牙周炎 (chronic periodontitis, CP) 的发病机制可能与 OSCC 类似, 为控制潜在的干扰因素, 选择同期就诊的 CP 患者纳入 CP 组, 排除过去 6 个月内有牙周治疗史或使用过抗生素者。选择同期体检或就诊的无 OSCC 且无 CP 者纳入对照组, 排除基础性疾病、感染性疾病及其他口腔癌患者。OSCC 由病理医师通过组织活检诊断, 根据 2017 年美国癌症联合委员会的 TNM 分期标准^[6]进行分期。CP 由牙周科医师通过口腔探诊诊断, 参照 2018 年牙周病国际新分类中的牙周炎分期标准^[7]。本研究通过北京大学口腔医院伦理审查委员会审查, 审批号: PKUSSIRB-202060212。

1.2 炎症指标检测

研究对象禁饮禁食 8 h 以上, 采集外周血样本 5 mL, 采用 BECKMAN COULTER 生化分析仪和柏定生物试剂检测 CRP 和 SAA; 采用 BECKMAN COULTER 化学发光分析仪和配套试剂检测 PCT; 采用 SYSMEX XN1000i 血细胞分析仪和配套试剂检测

WBC、NEUT%、中性粒细胞和淋巴细胞比值 (NLR)、淋巴细胞和单核细胞比值 (LMR) 及血小板计数和淋巴细胞比值 (PLR)。所有操作按照产品说明书执行。

1.3 炎症指标对 OSCC 的筛查效果评价

采用多因素 logistic 回归模型分析单一炎症指标、多项炎症指标组合与 OSCC 的关联, 有关联项采用受试者操作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线分析, 通过比较 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评价炎症指标对 OSCC 的筛查效果。AUC 值越接近于 1, 表示筛查效果越好; AUC 值为 0.5~0.7 有较低的准确性, 0.7~0.9 有一定的准确性, >0.9 有较高的准确性。通过计算约登指数确定最佳阈值, 找到最佳的灵敏度和特异度。

1.4 统计分析

采用 SPSS 27.0 软件统计分析。定量资料不服从正态分布, 采用中位数和四分位数间距 [$M(Q_R)$] 描述, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 秩相关分析炎症指标与 OSCC 的 TNM 分期的相关性。采用多因素 logistic 回归模型和 ROC 曲线分析炎症指标对 OSCC 的筛查效果, 不同炎症指标的 AUC 值比较采用 Delong 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

OSCC 组 86 例, 其中男性 46 例, 女性 40 例, 年龄 15~82 岁, $M(Q_R)$ 为 59.50 (18.25) 岁; CP 组 61 例, 其中男性 32 例, 女性 29 例, 年龄 22~84 岁, $M(Q_R)$ 为 53.00 (14.50) 岁。对照组 71 人, 其中男性 36 人, 女性 35 人, 年龄 25~81 岁, $M(Q_R)$ 为 54.00 (16.00) 岁。

2.2 炎症指标比较

OSCC 组 PCT、SAA、CRP、WBC、NEUT%、NLR 和 PLR 高于对照组, LMR 低于对照组 (均 $P < 0.05$); OSCC 组 PCT、SAA、CRP、WBC、NEUT%、NLR 和 PLR 高于 CP 组, LMR 低于 CP 组 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组炎症指标比较 [M(Q_n)]

Table 1 Comparison of levels of inflammatory indicators in three groups [M(Q_n)]

炎症指标	OSCC组 (n=86)	CP组 (n=61)	对照组 (n=71)	OSCC组 vs. CP组		OSCC组 vs. 对照组	
				Z值	P值	Z值	P值
PCT/ (μg/L)	0.03 (0.03)	0.01 (0.02)	0.01 (0.01)	-5.470	<0.001	-7.998	<0.001
SAA/ (mg/L)	5.35 (9.63)	2.02 (4.02)	1.26 (1.10)	-4.761	<0.001	-9.826	<0.001
CRP / (mg/L)	3.04 (4.83)	0.91 (3.35)	0.57 (0.82)	-4.248	<0.001	-7.655	<0.001
WBC/ (×10 ⁹ /L)	7.25 (2.47)	6.04 (1.61)	5.65 (1.71)	-3.868	<0.001	-4.707	<0.001
NEUT%/%	64.10 (14.23)	54.70 (12.78)	54.00 (10.30)	-5.519	<0.001	-6.040	<0.001
NLR	2.35 (1.99)	1.53 (1.01)	1.52 (0.84)	-5.294	<0.001	-5.389	<0.001
LMR	3.94 (2.10)	5.12 (2.58)	4.58 (2.17)	-4.246	<0.001	-2.714	0.028
PLR	138.91 (71.41)	117.72 (70.41)	123.94 (49.85)	-2.412	0.034	-3.291	0.004

2.3 炎症指标与 OSCC 的 TNM 分期的相关性分析

PCT、SAA、CRP、WBC 与 OSCC 的 TNM 分期呈正相关 (均 P<0.05), 而 NEUT%、NLR、LMR、PLR 与 OSCC 的 TNM 分期不存在相关性 (均 P>0.05)。见表 2。

表 2 不同分期 OSCC 患者炎症指标水平 [M(Q_n)]

Table 2 Levels of inflammatory indicators in OSCC patients with different stages [M(Q_n)]

炎症指标	I/II期 (n=40)	III/IV期 (n=46)	r _s 值	P值
PCT/ (μg/L)	0.02 (0.02)	0.03 (0.04)	0.297	0.005
SAA/ (mg/L)	4.93 (5.27)	8.29 (34.28)	0.221	0.041
CRP / (mg/L)	1.60 (2.88)	4.77 (7.48)	0.397	<0.001
WBC/ (×10 ⁹ /L)	6.50 (2.34)	7.45 (2.27)	0.227	0.035
NEUT%/%	63.55 (16.00)	64.20 (13.93)	-0.009	0.935
NLR	2.30 (1.94)	2.54 (2.00)	0.028	0.800
LMR	4.12 (2.27)	3.84 (2.34)	-0.143	0.190
PLR	136.44 (71.21)	143.15 (78.56)	-0.007	0.952

2.4 炎症指标筛查 OSCC 的 ROC 曲线分析结果

以 OSCC 为因变量 (0=对照组, 1=OSCC 组), 以炎症指标为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 8 项炎症指标均与 OSCC 存在统计学关联 (均 P<0.05)。PCT、SAA、CRP、WBC、NEUT%、NLR、LMR 和 PLR 的 AUC 值分别为 0.871、0.956、0.855、0.719、0.780、0.750、0.626 和 0.653。上述指标 2 项及以上进行组合, 经多因素 logistic 回归模型和 ROC 曲线分析筛选, 结果显示 PCT、SAA 和 CRP 联合的 AUC 值最大, 为 0.992, 灵敏度为 0.965, 特异度为 0.972。DeLong 检验结果显示, PCT、SAA 和 CRP 联合的 AUC 值大于 8 项单一指标 (均 P<0.05)。

以 OSCC 为因变量 (0=CP 组, 1=OSCC 组), 以炎症指标为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结

果显示, PCT、WBC、NEUT%、NLR、LMR、PLR 与 OSCC 存在统计学关联 (均 P<0.05)。上述 6 项指标的 AUC 值分别为 0.818、0.688、0.769、0.758、0.707 和 0.618; 指标组合后通过多因素 logistic 回归模型和 ROC 曲线分析筛选, 结果显示 PCT、WBC 和 NLR 联合的 AUC 值最大, 为 0.841, 灵敏度为 0.872, 特异度为 0.702。DeLong 检验结果显示, PCT、WBC 和 NLR 联合的 AUC 值大于 WBC、LMR 和 PLR 单一指标 (均 P<0.05)。

3 讨论

本研究分析了 86 例 OSCC 患者、61 例 CP 患者和 71 名对照人群外周血中的炎症指标, 结果显示, 相较于对照组和 CP 组, OSCC 组患者 PCT、SAA、CRP、WBC、NEUT%、NLR 和 PLR 升高, LMR 降低。PCT、CRP 和 SAA 是临床常用的监测感染和炎症反应的指标, 在感染和炎症性疾病的诊断和治疗中具有重要作用 [8-14]。中性粒细胞、血小板、淋巴细胞等免疫和炎症细胞不仅促进肿瘤过度生长、侵袭和产生化学抗性, 还通过协助肿瘤细胞外渗、在远处部位播种以促进肿瘤转移 [15-16]。研究表明, 与健康对照组相比, OSCC 患者 NLR 升高, 且 NLR 水平对 OSCC 的预后具有重要意义 [17-18]。

本研究结果显示, PCT、SAA、CRP、WBC 和 NLR 的 AUC 值较大, 对 OSCC 具有较好的筛查效果。多指标联合相较于单一指标能够更准确地识别 OSCC 患者, 其中 PCT、SAA 和 CRP 联合能较好地鉴别 OSCC 患者和无 OSCC 且无 CP 人群, PCT、WBC 和 NLR 联合能较好地鉴别 OSCC 患者和 CP 患者。

此外, 炎症指标与 OSCC 的 TNM 分期的相关性分析发现, PCT、SAA、CRP、WBC 与 OSCC 的 TNM 分期呈正相关, 这 4 项指标在 OSCC 晚期升高

趋势明显,提示以上炎症指标与疾病的严重程度和预后相关,需在 OSCC 的诊断和预后中重点关注。

参考文献

- [1] NGUYEN T T H, SODNOM-ISH B, CHOI S W, et al. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2020, 46 (5): 301-312.
- [2] 李壮,周欣悦,刘夏阳,等.肿瘤微环境对肿瘤细胞上皮-间质转化的多重作用研究进展 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (10): 866-870.
- [3] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (1): 31-46.
- [4] CHEN Y L, CONG R, JI C J, et al. The prognostic role of C-reactive protein in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2020, 9 (24): 9541-9553.
- [5] 崔莹珊,陈小林,周航亮,等.术前外周血 NLR 和 d-NLR 水平与结直肠癌手术患者预后的相关性研究 [J]. *预防医学*, 2016, 28 (4): 362-367.
- [6] LAWRENCE S, BUI C, MAHINDRA V, et al. Assessing a modified-AJCC TNM staging system in the New South Wales Cancer Registry, Australia [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1): 1-11.
- [7] CATON J G, ARMITAGE G, BERGLUNDH T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-introduction and key changes from the 1999 classification [J]. *J Periodontol*, 2018, 89 (Suppl.1): S1-S8.
- [8] 郝颖,曾佳,翟连臣.炎症指标联合检测在诊断不同病原菌血流感染中的临床价值 [J]. *实用医技杂志*, 2019, 26 (9): 1136-1138.
- [9] COVINGTON E W, ROBERTS M Z, DONG J. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38 (5): 569-581.
- [10] ZHANG Y T, GU D S. Prognostic impact of serum CRP level in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1-9.
- [11] AARSTAD H H, MOE S E E, BRUSERUD Ø, et al. The acute phase reaction and its prognostic impact in patients with head and neck squamous cell carcinoma: single biomarkers including C-reactive protein versus biomarker profiles [J]. *Biomedicines*, 2020, 8 (10): 1-26.
- [12] ZHANG Y, ZHANG J, SHENG H M, et al. Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases [J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 90: 25-80.
- [13] YU H, JOVE R. The STATS of cancer: new molecular targets come of age [J]. *Nature Rev Cancer*, 2004, 4 (2): 97-105.
- [14] CHAN T, GU F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2011, 11 (5): 487-496.
- [15] DIAO P F, WU Y P, LI J, et al. Preoperative systemic inflammation index predicts prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma after curative resection [J]. *J Transl Med*, 2018, 16 (1): 1-11.
- [16] WU X, YAO Y, DAI Y B, et al. Identification of diagnostic and prognostic signatures derived from preoperative blood parameters for oral squamous cell carcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (15): 1-16.
- [17] PHULARI R G S, RATHORE R S, SHAH A K, et al. Neutrophil: lymphocyte ratio and oral squamous cell carcinoma: a preliminary study [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2019, 23 (1): 78-81.
- [18] WANG B, LIU J W, ZHONG Z R. Prediction of lymph node metastasis in oral tongue squamous cell carcinoma using the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-neutrophil ratio [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35 (6): 1-5.

收稿日期: 2023-10-30 修回日期: 2024-02-06 本文编辑: 徐文璐