

摘要

背景与目的:

前列腺癌（Prostate cancer,PCa）为男性常见恶性肿瘤。目前临床上对前列腺癌主要采用手术、内分泌治疗、放疗及化疗等综合手段进行治疗。随着中国经济水平和医疗技术的不断提高，每年新增前列腺癌患者明显增多，且呈年轻化趋势。早期手术治疗对前列腺癌具有重要意义，能明显提高远期生存率，所以，早期诊断十分重要。前列腺特异性抗原（prostate specific antigen,PSA）为临床常用筛查方法，但缺点非常明显，易受到前列腺增生、前列腺炎、前列腺损伤及直肠指诊等的影响，由此导致对前列腺癌的诊断特异性降低。此外，随着分子生物学技术和免疫检测技术的发展，一些新型肿瘤标志物被发现并应用于临床，使得对前列腺癌有了更准确的认识，为进一步制定个体化诊疗方案提供依据。所以我们有必要寻找前列腺癌的新型生物标记物，不仅具有经济，便捷性的特点，并能提高前列腺癌的诊断准确率。系统性免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index,SII）与前列腺癌的相关报道较少，且计算 SII 的各项指标均来源于血常规，极容易获取。因此，本研究旨在探讨系统性免疫炎症指数在前列腺癌中的诊断价值，为前列腺癌的诊断提供了一个全新的思路。

方法:

回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在河南大学人民医院行前列腺穿刺的 210 例患者的临床资料。患者根据病理结果被分为前列腺癌组与非前列腺癌组。收集包括患者年龄、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、单核细胞、PSA、Gleason 评分、穿刺病理报告等资料。所有参数经正态性检验后，采用 Mann-Whitney U 检验进行差异性分析。其次，进一步完善 logistic 回归分析，评估前列腺癌的独立危险因素。研究 SII 对前列腺癌的诊断价值中，利用受试者工作特征曲线（receiver operator characteristic curve,ROC）得出 SII 最佳截断值及灵敏度与特异度。结合患者术后病理分级，探讨 SII 与前列腺癌患者术后病理分级的关联性。最后，通过对 PSA 位于 4~20ng/ml 区间内患者的研究，探讨 SII 对此区间内前列腺癌的诊断效能。

结果:

1.一般资料分析：我们分别对两组各参数进行 Mann-Whitney U 检验，其中年龄、

PSA、淋巴细胞、SII、中性粒细胞淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR）、单核细胞淋巴细胞比值（monocyte-to-lymphocyte ratio,MLR）在两组间的差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2.在进一步完善的 logistic 回归分析中，经单因素 logistic 筛选后，多因素 logistic 回归分析显示年龄（ $P<0.001$ ）、PSA（ $P=0.014$ ）、SII（ $P=0.046$ ）均是预测前列腺癌的独立危险因素。

3.利用 ROC 受试者工作曲线分析年龄、PSA、SII 等参数，其 AUC 均达到了具有预测价值的水平，SII 的 AUC 为 0.651，最佳截断值为 909.48，对应灵敏度及特异度分别为 55.8%和 71.3%。

4.在结合了 SII 与术后病理分级的相关性研究中，GS<7、GS=7、GS>7 三组间的 SII 均无明显统计学差异（ $P=0.108$ ）。

5.在特定 PSA 区间（4~20ng/ml）内的研究中，Mann-Whitney U 检验显示年龄（ $P=0.008$ ）、PSA（ $P=0.016$ ）、SII（ $P=0.004$ ）均有显著性差异，在 ROC 曲线中，SII 的曲线下面积为 0.660，SII 对于该 PSA 区间内前列腺癌患者有预测价值。

结论：

1.系统免疫炎症指数（SII）与患前列腺癌的风险有显著相关性，以 909.48 为截断值，对于高 SII 的患者，应积极监测。

2.前列腺癌患者不同病理分级组间 SII 无显著性差异。

3.在 PSA 位于 4~20ng/ml 区间，SII 对前列腺癌有预测价值。

关键词：前列腺癌，系统免疫炎症指数，诊断，单核细胞与淋巴细胞比值，中性粒细胞与淋巴细胞比值

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT	III
目 录.....	V
中英文缩略词对照表.....	VII
引 言.....	1
1 材料与方法.....	5
1.1 研究对象.....	5
1.2 纳排标准.....	5
1.1.1 纳入标准.....	5
1.1.2 排除标准.....	5
1.3 资料收集.....	5
1.3.1 临床参数收集.....	5
1.3.2 病理分级.....	6
1.4 研究方法.....	6
1.4.1 SII 的计算.....	6
1.4.2 MLR 的计算.....	6
1.4.3 NLR 的计算及 PSA 测定.....	6
1.4.4 统计学方法.....	6
2 结果.....	9
2.1 患者一般资料.....	9
2.2 前列腺癌诊断的危险因素.....	10
2.3 年龄、PSA 和 SII 对于前列腺癌的诊断价值.....	10
2.4 前列腺癌患者术后病理分级组间 SII 的比较.....	11
2.5 特定 PSA 区间（4~20ng/ml）SII 的研究.....	11
3 讨论.....	13
4 结论.....	17

参考文献.....	19
综 述.....	23
参考文献.....	32
致 谢.....	37
攻读学位期间发表的学术论文目录.....	39

中英文缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
PCa	Prostate Cancer	前列腺癌
SII	Systemic Immune-Inflammation Index	系统性免疫炎症指数
PSA	Prostate Cancer Specific Antigen	前列腺特异性抗原
ROC	Receiver Operator Characteristic Curve	受试者工作曲线
NLR	Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio	中性粒细胞与淋巴细胞比值
MLR	Monocyte-To-Lymphocyte Ratio	单核细胞与淋巴细胞比值
AUC	Area Under Curve	受试者工作曲线下面积
CI	Confidenceinterval	置信区间

引 言

前列腺癌是一种常见的恶性肿瘤。一般早期前列腺癌症状无典型特征，而当肿块堵塞尿道，或侵及膀胱颈时相关的下尿路症状才会出现，包括急性重度尿潴留、急迫性尿失禁或血尿等症状^[1]。研究显示前列腺肿瘤一般生长于前列腺的外周带。进行直肠指诊（DRE）时，如发现瘤体体积大于等于 0.2 毫升，则前列腺癌可能性较大。然而，通过单纯的 DRE 检查，仅能检出大约 18% 的前列腺癌，而且其灵敏度和特异度均不到 60%，因此 DRE 并不是一种非常有效的前列腺癌诊断手段^[2]。

PSA 是目前临床常用的一种前列腺癌筛查手段，其是一种由前列腺腺泡和导管上皮分泌的丝氨酸蛋白酶，可以以结合和游离两种形式存在于体内。血清 PSA 作为前列腺癌一种重要且可靠的肿瘤标志物，在前列腺癌的诊断、治疗效果评估以及预后预测方面具有重要意义。但有研究报道由于 PSA 缺乏足够的灵敏度和特异度，导致临床上出现很多前列腺过度穿刺的现象^[3]，因此不能只根据 PSA 结果来诊断前列腺癌。现在更多学者倾向于将 PSA 结果与 DRE 结果、年龄、家族史、游离/总 PSA 比值、PSA 前体、前列腺健康指数（PHI）等其他指标整合到一块组成预测模型，更准确地对其进行风险分析。国外一项研究显示^[4]，将血清 PSA 筛查阈值设置在 2.5-4.0ng/ml 之间，并每 2—4 年进行一次筛查，可以有效降低前列腺癌的特异性病死率。一般地，通常将血清 PSA < 4.0ng/ml 定义为正常，将血清 PSA 介于 4-10ng/ml 之间视为前列腺癌的灰区。然而，正常 PSA 并不能始终排除前列腺癌的风险，而在我国人群中，血清 PSA 介于 4-10ng/ml 之间的前列腺癌诊断率也不高。因此，为了提高对灰区前列腺癌的诊断效能，相关 PSA 衍生指标包括血清 fPSA/tPSA、前列腺特异性抗原密度（PSAD）和前列腺特异性抗原速率（PSAV）得到了广泛研究^[5]。近年来随着前列腺癌检出率的提高以及穿刺活检的广泛开展，“灰区”前列腺癌的范围有扩大的趋势，特别是在 4~20ng/ml 这一区间争议最大。此外，有研究证明此区间内前列腺癌的诊断率甚至不超过 25%。因此，本研究还将探究 SII 对 PSA 位于 4~20ng/ml 这一区间内前列腺癌的诊断价值。

前列腺穿刺活检作为临床上诊断前列腺癌的金标准，手术设备上只需要一台拥有双通道探头的超声设备即可，具有不错的经济性、便捷性，同时还具备较高的准确性。因此，前列腺穿刺活检在欧美国家得到了广泛的推广，每年手术量可达约 200 万台^[6,7]。尽

管前列腺穿刺活检术对于前列腺癌的诊断优势明显,但其作为有创操作,同时存在一些无法避免的缺点。根据临床操作中对组织破坏的范围、时间等不同,从而会引起患者生殖系统、泌尿系统、消化系统等不同的术后并发症^[8]。这就要求我们尽量避免一些不必要的穿刺活检。

前列腺癌的致病机制尚未完全阐明。已经确认的风险因素包括年龄、种族和遗传因素等。近年来,研究人员发现单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与前列腺癌的患病风险密切相关,已鉴定出 50 多个与前列腺癌发病风险相关的 SNP。随着基因测序技术的不断进步,这一数字可能会继续增长^[9]。此外,外界因素也可能对前列腺癌的发展产生影响。例如,高动物脂肪饮食、维生素 E 和硒等营养素的缺乏可能会影响前列腺癌从潜伏期到临床期的进展过程。此外,番茄红素从番茄中提取而来,具有很强的抗氧化作用,被认为是前列腺癌潜在的保护因子^[10,11]。

在多种恶性肿瘤中,炎症反应和肿瘤之间的联系正逐步为人们所了解,一些研究已经证实炎症反应细胞在肿瘤的发生发展以及转移过程中起了举足轻重的作用^[12]。Cihan 等人在 2013 年的一项研究显示,PCa 组与对照组相比,其淋巴细胞、中性粒细胞与白细胞值之间有显著性差异,并建议将其与其他参数结合起来预测前列腺癌的诊断^[13]。美国学者的一项研究^[14]对接受前列腺癌根治手术(radical prostatectomy,RP)的患者进行了分析,研究发现,中性粒细胞降低与临床分期及 Gleason 评分增高有明显相关性。这提示前列腺癌进展时,炎症反应在其中可能扮演了一个重要角色。近来大量研究还探索了以肿瘤为背景,全身炎症反应中血液成分的变化,并以此作为肿瘤发生及预后的预测指标。其中包括 NLR,MLR,SII,血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR),中性粒细胞和白细胞的比率(NWR),淋巴细胞和白细胞的比率(LWR)等。这些研究表明,炎症反应在肿瘤的发展和预后中可能起着重要的作用,因此炎症指标可以用作肿瘤的预测和诊断工具。

最近,一种新型炎症标志物—全身免疫炎症指数 SII 已被证明在多种肿瘤中具有很好的诊断和预后价值^[15]。Lolli C 等在 2016 年首次报道了 SII 是转移性前列腺癌的预后因素^[16],另有研究发现它是与多西他赛治疗转移性去势抵抗性前列腺癌疗效相关的独立因素^[15]。国内尚未有研究证明 SII 与前列腺癌诊断的相关性,SII 可以从全血细胞计数直接获取,具有经济、便捷性等特点。本研究回顾性分析了 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在河南大学人民医院收治的 210 例行前列腺穿刺活检患者的临床资料,探讨 SII 对前列腺

癌的诊断价值，进而丰富前列腺癌的诊疗方案，避免前列腺的过度穿刺，减轻给患者带来的伤害。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/018062122105007005>