

摘要

目的:

探讨外周血中性粒细胞与载脂蛋白 A1 比值 (Neutrophils to Apolipoprotein A1 ratio, NAR) 是否为前列腺癌 (Prostate cancer, PCa) 发病的危险因素, 同时评估其在 PCa 初诊断中的应用价值, 以此获取可有效预测 PCa 发病的血液学指标。

方法:

收集 2019 年 1 月至 2022 年 10 月在河南大学人民医院接受前列腺穿刺活检的所有患者信息, 并收集以下临床相关资料: 年龄、病史、血清前列腺特异性抗原 (Prostate-specific antigen, PSA) 检查结果、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、载脂蛋白 A1 (Apolipoprotein A1, ApoA1) 值、高密度脂蛋白 (High density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL)、胱抑素 C (Cystatin C, CysC)、组织病理学结果和 Gleason 评分, 从中筛选出 PSA 在 4 - 20 ng/mL 的患者。定义 NAR、NLR、LMR 分别为“中性粒细胞计数/载脂蛋白 A-1 值”、“中性粒细胞计数/淋巴细胞计数”、“淋巴细胞计数/单核细胞计数”。以上所有外周血指标均在活检前两周内获得。排除患有其他恶性肿瘤和血液病、近期局部感染或全身感染并行相关治疗、病理诊断为不典型小腺泡增生、前列腺上皮内瘤变、导管内癌、导管腺癌等其他病理类型以及相关临床资料不完整的患者。根据病理结果将收集到的患者分为实验组及对照组, 实验组为 PCa 组、对照组为良性前列腺增生 (Benign prostatic hyperplasia, BPH) 组。采用统计学方法分析评估相关指标在 PCa 诊断中的预测价值。

结果:

1. 从基线资料可以得出: PCa 组的中性粒细胞计数、NAR、NLR、LMR、PSA 均高于 BPH 组, 且均有统计学意义 ($P < 0.05$); PCa 组的 ApoA1、HDL、LDL 均低于 BPH 组, 且均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. 单因素分析后得出: 中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、ApoA1、NAR、NLR、LMR、HDL、LDL、CysC、PSA 与 PCa 发病相关, 是 PCa 的风险因素, 均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3. 多因素分析后得出: NAR 和 PSA 是 PCa 的独立危险因素 [OR (95%CI) = 1.557

(1.263- 1.920)、1.098 (1.028- 1.174)]，均具有统计学意义 ($P<0.05$)；LDL 和 CysC 是 PCa 的保护因素[OR (95%CI) =0.677 (0.461- 0.994)、0.264 (0.088- 0.793)]，均具有统计学意义 ($P<0.05$)。

4.由 ROC 曲线可知，NAR 的截断值为 4.31，ROC 曲线下面积为 0.696，敏感性为 0.764，特异性为 0.567；LDL 的最佳截断值为 2.255，ROC 曲线下面积为 0.589，敏感性为 0.547，特异性为 0.640；CysC 的最佳截断值为 1.055，ROC 曲线下面积为 0.538，敏感性为 0.679，特异性为 0.457；PSA 的最佳截断值为 9.935，ROC 曲线下面积为 0.653，敏感性为 0.594，特异性为 0.701；NAR+PSA 的 ROC 曲线下面积为 0.710，敏感性为 0.774，特异性为 0.610；NAR+CysC 的 ROC 曲线下面积为 0.724，敏感性为 0.764，特异性为 0.652；PSA+LDL 的 ROC 曲线下面积为 0.668，敏感性为 0.528，特异性为 0.799；PSA+CysC 的 ROC 曲线下面积为 0.665，敏感性为 0.500，特异性为 0.793；LDL+CysC 的 ROC 曲线下面积为 0.607，敏感性为 0.811，特异性为 0.378；NAR+PSA+CysC 的 ROC 曲线下面积为 0.728，敏感性为 0.717，特异性为 0.720；PSA+LDL+CysC 的 ROC 曲线下面积为 0.687，敏感性为 0.547，特异性为 0.774；NAR+PSA+LDL+CysC 的 ROC 曲线下面积为 0.740，敏感性为 0.708，特异性为 0.713。

5.通过 ROC 曲线两两比较可知，总体预测模型 (NAR+PSA+LDL+CysC) 对 PCa 的诊断价值最大；通过列线图、校准曲线、决策曲线可知，总体预测模型 (NAR+PSA+LDL+CysC) 具有良好的临床应用价值。

6.不同 PSA 区间分组、不同 Gleason 评分分组、不同风险分组下的 NAR 水平有显著差异 ($P<0.05$)。

结论：

1. NAR 与 PCa 发病风险显著相关，是 PCa 的独立危险因素，当 $NAR>4.31$ 时患前列腺癌的风险更高，可以作为前列腺穿刺活检前的参考诊断指标。

2.将 NAR 纳入预测模型可以增加模型的诊断效能，NAR+PSA+LDL+CysC 联合预测模型的诊断效能最高，可以作为 PCa 的诊断预测模型，具有较高的临床使用价值。

3.NAR 水平与 Gleason 评分分级分组、PCa 风险分组呈正相关，对评估 PCa 的预后有一定价值。

关键词：中性粒细胞与载脂蛋白 A1 比值，前列腺活检，诊断，前列腺癌

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT	III
目 录.....	VII
中英文缩略词对照表.....	IX
前 言.....	1
1 材料与方法.....	5
1.1 研究对象及纳排标准.....	5
1.2 活检方法和病理检查.....	5
1.3 数据管理.....	5
1.4 统计分析.....	6
2 结果.....	7
2.1 前列腺癌组与前列腺增生组一般资料比较.....	7
2.2 单因素 Logistic 回归分析影响前列腺癌的风险因素.....	8
2.3 多因素 Logistic 回归分析影响前列腺癌的危险因素.....	9
2.4 NAR、LDL、胱抑素 C、PSA 单变量对前列腺癌的诊断价值.....	9
2.5 NAR、LDL、胱抑素 C、PSA 两两相互联合对前列腺癌的诊断价值.....	11
2.6 NAR、LDL、胱抑素 C、PSA 三变量相互联合对前列腺癌的诊断价值.....	14
2.7 各优势变量预测模型对前列腺癌诊断价值的比较.....	15
2.8 总体预测模型诺模图的建立.....	16
2.9 不同 PSA 区间下前列腺癌患者 NAR 水平比较.....	18
2.10 不同 Gleason 评分分组下前列腺癌患者 NAR 水平比较.....	19
2.11 不同风险分组下前列腺癌患者 NAR 水平比较.....	19
3 讨论.....	21

4 结论.....	27
参考文献.....	29
综述.....	35
参考文献.....	45
致 谢.....	53
攻读学位期间发表的学术论文目录.....	55

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
4Kscore	Four kallikrein protein bio-markers score	4-激肽释放酶评分
ADT	Androgen Deprivation Therapy	雄激素剥夺疗法
Ang-1	Angiopoietin -1	血管生成素 1
ApoA1	Apolipoprotein A1	载脂蛋白 A1
BCR	Biochemical recurrence	生化复发
BPH	Benign prostatic hyperplasia	良性前列腺增生
CRPC	Castrate resistant prostate cancer	去势抵抗性前列腺癌
CSPC	Clinically significant prostate cancer	临床显著性前列腺癌
CSS	Cancer-specific survival	癌症特异性生存期
CysC	Cystatin C	胱抑素 C
DFS	Disease Free Survival	无病生存期
DSM	Disease-specific mortality	疾病特异性死亡率
HDL	High density lipoprotein	高密度脂蛋白
HGF	Hepatocyte growth factor	肝细胞生长因子
IL-1	Interleukin-1	白细胞介素 1
IL-6	Interleukin-6	白细胞介素 6
LDL	Low density lipoprotein	低密度脂蛋白
LMR	Lymphocyte to Monocyte ratio	淋巴细胞与单核细胞比值
LPCa	Localised prostate cancer	局限性前列腺癌
mCRPC	Metastatic Castration resistant prostate cancer	转移性去势抵抗性前列腺癌
MFS	Metastasis-Free Survival	无转移生存期
MIBC	Muscle- invasive bladder cancer	肌层浸润型膀胱癌
MLR	Monocyte to Lymphocyte ratio	单核细胞与淋巴细胞比值
MMP-9	Matrix metalloproteinase-9	基质金属蛋白酶 9
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma	转移性肾细胞癌
NAR	Neutrophil to Apolipoprotein A1 ratio	中性粒细胞与载脂蛋白 A1 比值
NLR	Neutrophil to Lymphocyte ratio	中性粒细胞与淋巴细胞比值

英文缩写	英文全称	中文全称
NMIBC	Non-muscle- invasive bladder cancer	非肌层浸润型膀胱癌
nmRCC	Non-metastatic renal cell carcinoma	非转移性肾细胞癌
OS	Overall Survival	总生存期
PCa	Prostate cancer	前列腺癌
PCA3	Prostate cancer antigen 3	前列腺抗原 3
PCSM	Prostate cancer-specific mortality	前列腺癌特异性死亡率
PFS	Progression Free Survival	无进展生存期
PHI	Prostate Health Index	前列腺健康指数
PLR	Platelet to Lymphocyte ratio	血小板与淋巴细胞比值
PSA	Prostate-specific antigen	前列腺特异性抗原
RCC	Renal-cell carcinoma	肾细胞癌
RFS	Recurrence-free survival	无复发生存期
RNS	Reactive nitrogen species	活性氮
ROS	Reactive oxygen species	活性氧
RP	Radical prostatectomy	根治性前列腺切除术
SII	Systemic immune inflammatory index	全身免疫炎症指数
SRP	Salvage radical prostatectomy	挽救性根治性前列腺切除术
TAMs	Tumor-associated Macrophages	肿瘤相关巨噬细胞
TANs	Tumor-associated neutrophils	肿瘤相关中性粒细胞
TURBT	Transurethral resection of bladder tumor	经尿道膀胱肿瘤电切术
VEGF-A	Vascular endothelial growth factor-A	血管内皮生长因子-A

前 言

前列腺癌（Prostate cancer,PCa）是泌尿男性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一，已成为影响全球中老年男性生活质量和身体健康的重要疾病。2020 年全球约有 140 万例初诊 PCa、37 万例前列腺癌相关死亡病例^[1]，PCa 成为全球男性发病率第二高的恶性肿瘤，居男性癌症死因的第五位^[2]。我国 PCa 发病率虽然低于欧美国家，但是随着我国经济水平、医疗水平以及生活水平的提高导致饮食结构、健康观念与社会人口结构的转变，人均寿命大大延长、老龄化程度愈发严重，PCa 发病率也随之逐渐升高^[3]。目前，已超过膀胱癌，位居我国泌尿男性生殖系统恶性肿瘤发病率第一位^[4, 5]。

虽然我国 PCa 发病率近几年呈上升趋势，但我国初诊 PCa 患者的临床分期与西方欧美发达国家相比仍有较大差异。相关文献显示，我国初诊 PCa 患者中位 PSA 水平为 26.1ng/mL，而西方国家为 10.4ng/mL，仅 1/3 的患者属于临床局限性 PCa 即早期 PCa，大多数患者发病时已是中晚期 PCa，已有骨转移或者远处转移，其治疗方案较早期患者的可选择性更少；与之对应的是，我国 PCa 患者的整体预后远远差于西方发达国家，死亡率远远高于西方发达国家^[6, 7]。

至今为止，PCa 的发病原因尚不明确，普遍认为是多种危险因素导致的，而引起 PCa 的危险因素也不明确，已经被确定的危险因素只有种族、年龄和家族史^[8, 9]。在生活条件差距不大的情况下，欧美国家的发病率高于亚洲国家，美国黑人的发病率高于美国白人；大于 50 岁的男性发病率急剧上升；有 PCa 家族史的男性发病率大大提高。近年来研究发现，雄激素、雌激素、睾酮等性激素会调控前列腺相关细胞的生长及分化，而这些激素的分泌、代谢异常与 PCa 的发病有很紧密的关系^[10]。病毒、细菌、支原体、衣原体、寄生虫等多种微生物感染人体后可导致炎症的发生，炎症与 PCa 的发生、发展有很大的关系，那么病原体感染也可能与 PCa 存在一定的关系。吸烟、饮酒等不良生活方式，动物脂肪、维生素及微量元素的摄入，化工原料、重金属和放射性物质的接触史也与 PCa 的发病有关。文献显示，我国 PCa 的发病年龄前移，55-65 岁男性的发病率呈上升趋势，意味着危险因素可能出现某种变化^[11, 12]。因此，想要实现对 PCa 早期诊断、更早发现、早期治疗的目的，那么就要对本身具有高危因素的大范围人群进行广泛筛查，这样才可以提高早期 PCa 的检出率，从而可以给予患有早期 PCa 的患者合适的、个体化治疗方

案及改善预后。

血清前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen,PSA)于 20 世纪 70 年代末被提纯、90 年代初期被正式批准用于 PCa 的筛查,至此,PCa 的筛查、诊断和治疗步入“PSA 时代”^[13]。PCa 的筛查策略是以 PSA 为主要检测手段对无临床症状的男性进行系统性检查,使用 PSA 筛查 PCa 的目标是在早期干预阶段发现 PCa,以便能够提供治愈性治疗并降低总体疾病特异性死亡率(Disease-specific mortality,DSM)^[14,15]。有大型研究表明,以 PSA 检查为基础进行 PCa 筛查可使被筛查人群生存获益,死亡率降低约 21%^[16,17];但有的研究结果与之相反,筛查并没有显著降低 PCa 死亡率^[18],上述这些结论相反的研究使得 PSA 筛查成为争议的话题。

PSA 异常升高的人群在后续的诊疗过程中需要接受前列腺穿刺活检来确诊或排除 PCa,虽然 PSA 异常升高可以更好的预测 PCa,但 PSA 作为前列腺器官特异性生物标记物而不是前列腺癌特异性生物标志物,在某些良性疾病的影响下也可以升高,同时,在性生活、膀胱镜检查、导尿操作、前列腺直肠指诊后均可升高。单纯的 PSA 检查虽能更早发现 PCa 的存在以减少漏诊,但其特异性、敏感性较低,易造成较多的阴性穿刺导致过度诊断^[19],且过度诊断会随着年龄的增长而增多^[20]。过度诊断的同时会造成过度治疗,而前列腺的生理位置较为特殊,穿刺过程中有可能损伤尿道、精囊、直肠等临近组织,引起泌尿、生殖、肠道甚至全身症状,包括感染、血尿、血精、排尿困难、尿失禁、勃起功能障碍和便血等一系列并发症^[21-24],这样会增加患者的痛苦、增加医疗人员的工作量,同时也是对医疗资源的浪费。

随着科学理论及医学技术的进步,PSA 相关衍生指标、各种新型检查手段相继应用于 PCa 的诊断中,虽说能够提高 PCa 的诊断效能,但是由于各种原因,并没有在全国大范围展开。基于以上原因,一种新的、简单易得的、可以避免不必要的穿刺的辅助检查手段是我们所迫切需要的。

当前研究表明,炎症与癌症的发生、发展存在联系。炎症细胞,如活化的中性粒细胞激活 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、诱导型一氧化氮合酶和髓过氧化物酶等物质产生活性氧(Reactive oxygen species,ROS)^[25],ROS 可以直接攻击正常细胞 DNA,导致 DNA 单链或双链断裂以及嘧啶和嘌呤的损伤,这两种损伤都会造成基因组的不完整性和不稳定性,造成原癌基因的激活和抑癌基因的失活^[26];ROS 还可以通过影响某些信号通路,如 MAPK 和 PI3K/Akt 通路,介导细胞的增殖、分化、侵袭和血管生成,从而促

进肿瘤的发生、发展^[27,28]。中性粒细胞是炎症细胞的重要组成部分，在癌症的不同阶段发挥着重要作用。在肾细胞癌、头颈部癌、食管癌等实体肿瘤中，较高的中性粒细胞水平往往预示着较差的结果^[29-31]。

脂质在恶性肿瘤的发生和发展中也起着重要作用，越来越多的证据表明载脂蛋白可能与某些癌症的发生有关。载脂蛋白 A1 (Apolipoprotein A1,ApoA1)是高密度脂蛋白 (High density lipoprotein,HDL) 的主要蛋白质形式，具有抗炎、抗凋亡和抗氧化特性，并抑制肿瘤血管的形成^[32]。ApoA1 的异常表达可能对于卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌等癌症的诊断有预测作用^[33-35]；较高的 ApoA1 可能降低男性患者甲状腺乳头状癌的发病率^[36]；高水平的 ApoA1 与乳腺癌的高发病率有关^[37]；随着 ApoA1 水平升高，结直肠癌的风险会降低^[38]。有研究表明，ApoA1 在 PCa 患者中的表达水平更高^[39]，但其他研究却获得了相反的结论，低水平的 ApoA1 可能增加 PCa 患病风险^[40]。

有研究认为 ApoA1 和中性粒细胞计数可能反映肿瘤的免疫状态，并将二者结合观察相关指标对疾病的影响。中性粒细胞与载脂蛋白 A-1 比值 (Neutrophils to Apolipoprotein A1 ratio,NAR) 被确定为接受经动脉栓塞化疗的肝细胞癌患者的独立预后因素，在接受经动脉栓塞化疗的肝细胞癌患者中，低 NAR 水平的患者总生存期 (Overall Survival,OS) 显著增加^[41]。NAR 也被证明是鼻咽癌患者 OS 和无进展生存期 (Progression Free Survival,PFS) 的危险因素，较高的 NAR 水平意味着较低的 OS 和 PFS^[42]。目前，血清 ApoA1 和中性粒细胞计数联合在前列腺癌诊断中的临床意义尚未见报道，本研究将探讨 NAR 在 PCa 患者诊断中的临床意义。

本研究收集 2019 年 1 月至 2022 年 10 月在河南大学人民医院行前列腺穿刺活检患者的临床资料，并进行回顾性分析。分析了中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、ApoA1、HDL、低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein,LDL)、胱抑素 C (Cystatin C,CysC)、PSA 等指标在 PCa 诊断中的意义，结果发现 NAR 和 PSA 是 PCa 的独立危险因素，LDL 和 CysC 是 PCa 的保护因素。并着重探讨了中性粒细胞、ApoA1 对 PCa 的诊断作用，并将二者结合，探讨外周血 NAR 是否为 PCa 发病的危险因素，同时评估其在 PCa 初诊断中的价值以及预后作用，以期为 PCa 的诊断提供一个可靠的参考指标。

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/185330341112012010>