

DOI:10.13350/j.cjpb.220817

• 临床研究 •

# 宫颈癌根治术后患者高危型 HPV 载量与 NLR、PLR 水平及术后复发的相关性

朱辉<sup>1</sup>, 闫益芬<sup>1\*</sup>, 原孟<sup>2</sup>

(1. 十堰市人民医院妇科, 湖北十堰 442000; 2. 长春市妇产医院产科)

**【摘要】** **目的** 研究宫颈癌根治术后患者高危型人乳头瘤病毒(HPV)载量和中性粒/淋巴细胞(NLR)、血小板/淋巴细胞(PLR)水平与术后复发的相关性。**方法** 选取2018年10月-2021年2月我院112例接受根治手术的宫颈癌患者,采用聚合酶链式反应(PCR)方法及血细胞分析仪分别对其进行高危型 HPV 载量与 NLR、PLR 检测;根据随访结果分为复发组与未复发组。比较两组患者高危型 HPV 载量与 NLR、PLR 结果,分析与术后复发的关系。**结果** 112例患者中,随访期间由于病情进展死亡7例,中断随访3例,最终纳入102例患者。术后复发25例,复发率为24.51%。复发组与未复发组 FIGO 分期比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。复发组高危型 HPV 载量分布:低载量5例、中载量6例、高载量14例,未复发组高危型 HPV 载量分布分别为37例、29例、11例;复发组与未复发组的高危型 HPV 载量比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。复发组 NLR 低水平表达7例、高水平表达18例,PLR 低水平表达9例、高水平表达16例;未复发组 NLR 低水平表达40例、高水平表达37例,PLR 低水平表达45例、高水平表达22例。复发组 NLR、PLR 高水平表达多于未复发组( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示,宫颈癌 FIGO 分期>IA 期、高危型 HPV 为中高载量、NLR 与 PLR 高水平表达为宫颈癌根治术后复发的危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 高危型 HPV 中高载量与 NLR、PLR 高水平表达是宫颈癌根治术后复发的高危因素,对评估患者术后复发具有重要参考价值。

**【关键词】** 宫颈癌;人乳头瘤病毒;中性粒细胞/淋巴细胞;血小板/淋巴细胞;复发

**【中图分类号】** R373

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)08-0951-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Aug.;17(8):951-954.]

## Correlation of high-risk HPV load, NLR and PLR with postoperative recurrence in patients after radical hysterectomy

ZHU Hui<sup>1</sup>, YAN Yi-fen<sup>1</sup>, YUAN Meng<sup>2</sup> (1. Department of Gynecology, Shiyan People's Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Obstetrics, Changchun Obstetrics-Gynecology Hospital)\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate the correlation of high-risk human papillomavirus (HPV) load, neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and platelet-to-lymphocyte (PLR) with postoperative recurrence in patients after radical hysterectomy. **Methods** A total of 112 patients receiving radical hysterectomy in our hospital from October 2018 to February 2021 were enrolled; the high-risk HPV load, NLR and PLR were performed by polymerase chain reaction (PCR) and blood cell analyzer. According to postoperative follow-up results, patients were classified into recurrence group and non-recurrence group. The high-risk HPV load, NLR and PLR were compared between two groups, thereafter, the relationship of the three indicators with the postoperative recurrence was discussed. **Results** Of the 112 patients during follow-up, 7 died due to disease progression, 3 were interrupted, and 102 patients were eventually enrolled, and the postoperative recurrence rate was 24.51% (25/102). FIGO staging of recurrence group demonstrated significant difference with that of non-recurrence group ( $P < 0.05$ ). Recurrence group included 5 cases at high viral load, 6 cases at medium viral load, and 14 cases at low viral load, while non-recurrence group included 37 cases at high viral load, 29 cases at medium viral load, and 11 cases at low viral load. The high-risk HPV load in recurrence group manifested significant difference with that of non-recurrence group ( $P < 0.05$ ). In recurrence group, there were 7 cases of low NLR expression, 18 cases of high NLR expression, 9 cases of low PLR expression, and 16 cases of high PLR expression. In non-recurrence group, there were 40 cases of low NLR expression, 37 cases of high NLR expression, 45 cases of low PLR expression, and 22 cases of high PLR expression. The high expression levels of NLR and PLR were higher in recurrence group than in non-recurrence group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that FIGO stage>IA, high viral load of high-risk HPV, and high expression of NLR and PLR were risk factors for recurrence of cervical cancer after radical resection ( $P < 0.05$ ).

\* **【通讯作者】** 闫益芬, E-mail: 1553178828@qq.com

**【作者简介】** 朱辉(1984-),女,湖北人,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:妇科相关研究。E-mail: dimensiona@yeah.net

**Conclusion** High viral load of high-risk HPV and elevated expression levels of NLR and PLR are high-risk factors for recurrence after radical resection of cervical cancer, and the three parameters are of great values for evaluating the recurrence after surgery.

**【Key words】** Cervical cancer; human papillomavirus; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; recurrence

宫颈癌为常见恶性肿瘤,发病与死亡率较高<sup>[1]</sup>。宫颈癌的发生发展为渐进过程,由癌前病变发展至恶性肿瘤需经历较长病变时期,且该肿瘤发病趋于年轻化,早期诊断对患者的预后极为重要。随着医学技术的发展,其早期诊断已成为可能。宫颈癌根治术为该肿瘤有效的治疗方式,但手术对子宫切除范围广泛,涉及盆腔中多脏器,术后有较多并发症<sup>[2-3]</sup>。术后复发是患者死亡的主要原因。研究显示,宫颈癌术后5年复发率可达13%<sup>[4]</sup>。目前,高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)载量检查为宫颈癌筛查有效指标,但对术后预测价值有待验证<sup>[4]</sup>。研究显示<sup>[5]</sup>,炎症可促进肿瘤发生发展,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)等指标与胃癌、乳腺癌等多种肿瘤预后不良有关。目前临床对NLR、PLR与宫颈癌预后关系的研究报道有限,且无确切结论。本研究通过检测宫颈癌根治术后患者高危型HPV载量与NLR、PLR水平,分析其与术后复发的关系,为临床诊治与预防提供参考。

## 对象与方法

### 1 病例

经医院医学伦理委员会批准,选取2018年10月-2021年2月本院112例接受根治手术的宫颈癌患者为研究对象。患者年龄31~69岁,平均(59.16±5.12)岁;鳞癌48例、腺癌64例;FIGO分期:IA期47例,IB期38例,IIA期27例。纳入标准:符合《国际妇产科联盟2018年版子宫颈癌分期标准的解读》标准<sup>[6]</sup>,且经病理、影像检查确诊;接受宫颈癌根治术;经国际妇产科联盟分期在IA期以上,定期检查高危型HPV载量与NLR、PLR水平;未接种HPV相关疫苗;签署知情同意书。排除标准:精神疾病或意识障碍患者;免疫、凝血系统异常患者;合并其他恶性肿瘤患者。

### 2 方法

**2.1 高危型HPV载量检测**<sup>[7]</sup> 患者于宫颈癌根治术后清洁其宫颈或阴道残端表面分泌物,使用专用刷深入患者宫颈管中旋转3次,若患者术后无宫颈,则用专用刷刷阴道残端,于宫颈管收集标本。采用PCR法检测HPV载量。试剂盒购自美国DIGENE公司,按

说明书操作。

**2.2 NLR、PLR检测** 采集患者肘静脉血放置乙二胺四乙酸二钾抗凝管中,混匀后使用血细胞分析仪(迈瑞生物,型号BC-6800)及配套试剂进行血常规检测,根据血常规中中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数结果,计算NLR、PLR。NLR=中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值,PLR=血小板绝对值/淋巴细胞绝对值<sup>[8]</sup>。

**2.3 随访** 根治术后的半年中每3个月对患者进行1次随访,随访期间检查患者高危型HPV与NLR、PLR水平,根据复发结果检查确定是否继续随访,若复发则停止随访。

### 2.4 结果判断

**2.4.1 高危型HPV阳性判断标准**<sup>[9]</sup> 标本相对光单位值(RLU)/阳性定标阈值(cut off, CO)≥1.0;1~499 RLU/CO为低载量组;500~1 000 RLU/CO为中载量组;>1 000 RLU/CO为高载量组。

**2.4.2 NLR、PLR的表达水平** 根据患者NLR、PLR检测结果,NLR以中位数2.77、PLR以133.57作为临界点,NLR≥2.77、PLR≥133.57表示高水平表达,反之为低水平。

**2.4.3 术后复发** 手术区域或阴道残端再次出现肿块,且经病理活检确诊;无法行病理切片检查可通过影像学检查诊断<sup>[10]</sup>。根据复发位置分为宫颈阴道或宫体中心复发与宫旁复发,称为盆腔复发;盆腔外不同部位的转移称为远处复发。

**2.5 统计学分析** 采用SPSS 21.0进行统计学分析。计数资料用百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验,等级比较采用Ridit检验;计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验;采用Logistic多因素分析宫颈癌术后高危型HPV载量与NLR、PLR水平及术后复发的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 基线资料

112例患者中,随访期间由于病情进展死亡7例,中断随访3例,最终纳入102例患者。术后复发25例,复发率为24.51%。基线资料比较,复发组与未复发组的一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。复发组与未复发组FIGO分期比较,差异具

有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 宫颈癌患者临床资料  
Table 1 Clinical data of patients with cervical cancer

组别 Group	例数 No. of cases	年龄 Age	妊娠次数 No. of pregnancies	病理类型 Pathological type		FIGO 分期 FIGO staging		
				鳞癌 Squamous cell carcinoma	腺癌 Adenocarcinoma	IA 期 Phase IA	IB 期 Phase IB	IIA 期 Phase IIA
复发组	25	59.84±5.16	2.68±1.12	11	14	5	9	11
未复发组	77	60.19±4.37	3.14±1.08	32	45	38	26	13
$t/\chi^2/Z$		0.333	1.834		0.046		3.058	
$P$		0.740	0.070		0.830		0.002	

## 2 患者高危型 HPV 载量比较

复发组高危型 HPV 载量分布为:低载量 5 例、中载量 6 例、高载量 14 例;未复发组高危型 HPV 载量分布分别为 37 例、29 例、11 例。复发组与未复发组的高危型 HPV 载量比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 2 复发组与未复发组高危型 HPV 载量  
Table 2 High risk HPV load in relapse group and non relapse group

组别 Group	例数 No. of cases	高危型 HPV 载量 High risk HPV load		
		低载量 Low load	中载量 Medium load	高载量 High load
复发组	25	5(20.00)	6(24.00)	14(56.00)
未复发组	77	37(48.05)	29(37.66)	11(14.29)
$Z$			3.659	
$P$			<0.001	

## 3 患者 NLR、PLR 检测结果比较

复发组 NLR 低水平表达 7 例、高水平表达 18 例, PLR 低水平表达 9 例、高水平表达 16 例;未复发组 NLR 低水平表达 40 例、高水平表达 37 例, PLR 低水平表达 45 例、高水平表达 22 例。复发组 NLR、PLR 高水平表达多于未复发组( $P < 0.05$ )(表 3)。

表 3 复发组与未复发组 NLR、PLR 表达  
Table 3 Expression of NLR and PLR in recurrent group and non recurrent group

组别 Group	例数 No. of cases	NLR		PLR	
		低水平 Low-level	高水平 High-level	低水平 Low-level	高水平 High-level
复发组	25	7	18	9	16
未复发组	77	40	37	45	22
$\chi^2$			4.356		7.294
$P$			0.037		0.007

## 4 患者术后复发的多因素分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示,宫颈癌 FIGO 分期>IA 期、高危型 HPV 为中高载量、NLR 与 PLR 高水平表达为宫颈癌根治术后复发的危险因素( $P < 0.05$ )(表 4)。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis

因素 Factors	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95%CI
宫颈癌 FIGO 分期>IA 期	1.024	0.200	7.556	0.006	2.785	1.425~6.140
高危型 HPV 中高载量	0.394	0.181	4.749	0.029	1.483	1.108~2.251
NLR 高水平	0.704	0.258	7.424	0.006	2.021	1.217~3.349
PLR 高水平	0.872	0.290	9.052	0.003	2.392	1.311~4.084

## 讨论

宫颈癌发病率在女性肿瘤中仅次于乳腺癌,对妇女生命健康造成严重威胁。宫颈癌根治术为治疗早期宫颈癌的有效方式,但术后患者易并发多种疾病,且复发率较高<sup>[11]</sup>。影像学、宫颈阴道脱落细胞学检查为其术后常用随访方式,影像学检查敏感度、特异性均较高,但反复操作对患者机体有一定损伤,且检查费用较高<sup>[12-13]</sup>。患者由于手术导致其宫颈正常解剖被破坏,放化疗治疗影响宫颈阴道脱落细胞学检查结果。为提高宫颈癌患者术后复发预测与临床诊断准确性,寻找更有效和便捷的复发鉴别与预测方式对临床具有重要价值。

高危型 HPV 持续感染为宫颈癌发病的主要原因,高危型 HPV 检查是筛查宫颈癌的常规检测方式。张燕<sup>[14]</sup>等通过随访 80 例宫颈癌患者,高危型 HPV 持续阳性患者术后 3 年的生存率较低,复发率较高。本研究显示,复发组高危型 HPV 阳性率高于未复发组。高危型 HPV 持续阳性表明患者存在盆腔复发可能性,但该指标并不是有效预测患者发生远处转移的指标。其原因是高危型 HPV 检查的标本是提取于阴道残端上皮细胞,远处转移患者的检查结果呈阴性,故该指标检查结果存在局限性。高危型 HPV 载量与宫颈癌病变有密切关联,是宫颈癌发病的危险因素<sup>[15]</sup>。本研究中高危型 HPV 载量与患者术后复发有关,但对复发部位无意义,高危型 HPV 载量对复发的阴性预测值最高,可能是宫颈癌患者中的高危型 HPV 载量与病情有关,载量越高代表病情越严重,复发概率越高,此与刘渝<sup>[16]</sup>等研究结论相符。

由于血细胞检测技术方便易行、费用较低。近年来较多研究指出血液炎症细胞比值对肿瘤预后有所影响,根据全血细胞计数计算 NLR、PLR,可预测多种肿瘤结果。但目前临床中关于 NLR、PLR 对宫颈癌预后的研究较少。肿瘤微环境的重要特征为炎症,于肿瘤发生发展过程中发挥重要作用,影响肿瘤发生整个阶段<sup>[17]</sup>。慢性炎症情况下,炎症细胞产生氧自由基、氮自由基而损伤蛋白质、DNA 等,激活组织干细胞使其发生突变<sup>[18]</sup>。中性粒细胞能释放炎症因子,血小板可产生血管生成因子,对癌细胞侵袭、转移有促进作用<sup>[19]</sup>。故 NLR、PLR 是评估肿瘤患者术前评估的可靠指标。中性粒细胞能分泌大量血管内皮生长因子,进而分泌趋化因子,可诱导中性粒细胞趋化,为癌细胞生长、增殖提供环境,形成肿瘤血管而使肿瘤生长、转移。淋巴细胞为肿瘤免疫主要成员,参与癌细胞破坏与凋亡,能激活抗肿瘤免疫因子而抑制肿瘤转移、复发。NLR 是反映全身炎症状态的炎症指标,操作简便,能重复检查,在临床中广泛使用。研究显示,炎症与肿瘤发生发展有关,NLR 对恶性肿瘤预后具有重要评估价值<sup>[20]</sup>。NLR 为评估中性粒细胞依赖性的有效指标,炎症对中性粒细胞移至癌细胞周围有促进作用,释放活性氧以破坏细胞 DNA,为癌细胞生长提供适宜微环境。淋巴细胞对抗肿瘤细胞免疫发挥重要作用,PLR 是近年来发现的能评估宫颈癌生存率的有效指标。循环系统中的血小板数量提高可预测患者预后。血小板可释放血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子等,可促进癌细胞增殖、侵袭而影响肿瘤生长、转移<sup>[21]</sup>。本研究对宫颈癌的复发因素进行了分析,高危型 HPV 中高载量、NLR、PLR 高水平表达、FIGO 分期为宫颈癌复发的独立危险因素。

综上所述,宫颈癌根治术后患者高危型 HPV 呈中高载量,且 NLR、PLR 高水平表达的复发风险较高,该结果可作为评估术后复发的有效指标。由于本研究样本量相对较少,预测宫颈癌根治术后复发需扩大样本量进一步研究。

#### 【参考文献】

[1] 魏长慧,朱继存,牛媛娜,等. 2004-2016 年中国女性生殖系统恶性肿瘤死亡趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志,2019,23(5):506-511.  
[2] Fan Y, Wang MY, Mu Y, et al. Ovarian metastasis in women with cervical carcinoma in stages IA to IIB: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2020, 99(31): e21146.  
[3] 李星辰,董阳阳,杨潇,等. 宫颈癌根治性切除术后合并尿失禁的危险因素分析[J]. 国际妇产科学杂志,2019, 46(6): 706-708, 712.

[4] 贺冰洁,陈焯焯,刘立立,等. 宫颈癌发病风险预测模型的系统综述[J]. 中华流行病学杂志,2021,42(10):1855-1862.  
[5] 张科技,董世雷,范芳华,等. 杭州地区 2016-2018 年人乳头瘤病毒流行状况及其与阴道微生态的关系[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2019,46(3):180-184.  
[6] 陈志芳,赵雅文. 外周血中 NLR、PLR、LMR 与妇科恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 新疆医科大学学报,2020,43(8):1013-1015.  
[7] 鲁琦,张震宇. 国际妇产科联盟 2018 年版子宫颈癌分期标准的解读[J]. 中华妇产科杂志,2019,54(10):718-720.  
[8] 商家伟,李秋子,霍红,等. 高危型人乳头瘤病毒与液基薄层细胞学检查技术联合检测在宫颈癌前病变筛查中诊断价值[J]. 临床军医杂志,2020,48(11):1311-1313.  
[9] 朱光琼,许华斌,陈传平,等. 外周血 NLR, MLR, PLR 和 SII 在宫颈癌中的临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(10):1208-1212, 1218.  
[10] 刘娜,王英红,阿曼古丽,等. HC2 检测高危型 HPV-DNA 载量与子宫颈病变的关系[J]. 中国妇幼保健,2010,25(28):4138-4142.  
[11] 蔡晓立,邓春雷,王巍. 100 例宫颈癌患者术后复发影响因素分析[J]. 中南医学科学杂志,2019,47(01):75-77.  
[12] 张凤,杜霄勤,黄曼妮. 宫颈癌根治术调强放疗的复发模式及影响因素[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(8):569-572.  
[13] 李美波,晁远,宋安辉,等. 薄层液基细胞学联合 P16 蛋白检测对宫颈癌前病变的诊断价值[J]. 中华生物医学工程杂志,2021,27(1):19-24.  
[14] Guo F, Kong WN, Zhao G, et al. The correlation between tumor-associated macrophage infiltration and progression in cervical carcinoma[J]. Bioscience Reports, 2021, 41(5): BSR20203145.  
[15] 张燕,纪丽娜,金鸿楠. 宫颈癌患者根治术后 HPV 未清除危险因素及其对预后的影响[J]. 中国性科学,2019,28(10):37-40.  
[16] 郑建军. 宫颈癌根治术后高危型人乳头瘤病毒,鳞状细胞癌抗原及鳞状细胞癌相关抗原检测对宫颈癌复发的预测价值[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(23):58-60.  
[17] 刘渝,郑秀惠,王婉,等. 宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者术后复发与高危型人乳头瘤病毒载量和持续阳性的相关性研究[J]. 安徽医药,2018,22(11):2102-2105.  
[18] 方虹,连俊红. 外周血炎症指标在子宫颈癌变进程中的动态变化及临床意义[J]. 解放军医药杂志,2019,31(11):32-36.  
[19] 赵子骞,梁新苗,张飞跃,等. 基于生物信息学技术探讨宫颈癌肿瘤组织中 p53 突变、共表达网络及临床转归分析[J]. 中国医药生物技术,2019,14(1):27-32.  
[20] 杨军文,吴玲玲,倪观太. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在宫颈癌根治术预后评估中的价值[J]. 实用医学杂志,2015,31(16):2662-2665.  
[21] 林元,苏红娥,符春丽,等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值与宫颈癌患者术后生存和复发的关系[J]. 现代肿瘤医学,2020,29(14):142-145.  
[22] 赵晓,冯骏,张伟珍. 丽水地区中老年宫颈癌患者人乳头瘤病毒感染现状及危险因素[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2019,46(2):135-138.

【收稿日期】 2022-03-20 【修回日期】 2022-06-13