

· 论 著 ·

脑胶质瘤病人SII、血清Fib和AGR水平变化及意义

孙瑞迅 李琳坤 董辉 刘飒

【摘要】目的 探讨脑胶质瘤病人全身免疫炎症指数(SII)、血清纤维蛋白原(Fib)、血清白蛋白/球蛋白比值(AGR)水平变化及临床意义。**方法** 回顾性分析2012年12月至2017年7月收治的128例脑胶质瘤的临床资料,以同期健康体检者68例为对照组。SII为外周静脉血液中性粒细胞和血小板的乘积与淋巴细胞的比值。**结果** 脑胶质瘤病人SII、血清Fib水平明显高于对照组($P<0.05$),而血清AGR明显低于对照组($P<0.05$)。SII、血清Fib与胶质瘤病理级别呈明显正相关($P<0.05$),而血清AGR胶质瘤病理级别呈明显负相关($P<0.05$)。ROC曲线结果示,对判断胶质瘤恶性程度:SII曲线下面积为0.757,敏感度和特异度分别为0.844和0.789;血清Fib曲线下面积为0.706,敏感度和特异度分别为0.875和0.737;血清AGR曲线下面积为0.715,敏感度和特异度分别为0.813和0.632;三者联合检测曲线下面积为0.875,敏感度和特异度分别为0.906和0.842。**结论** 脑胶质瘤病人SII、血清Fib水平升高,而血清AGR水平降低;三者水平变化对脑胶质瘤恶性程度具有一定的诊断价值。

【关键词】 脑胶质瘤;全身免疫炎症指数;纤维蛋白原;白蛋白/球蛋白比值;血清

【文章编号】 1009-153X(2020)04-0209-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Changes of SII, serum levels of Fib and AGR and their clinical significances in patients with gliomas

SUN Rui-xun, LI Lin-kun, DONG Hui, LIU Sa. Department of Neurosurgery, The Second People's Hospital of Nanyang City, Nanyang 473300, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of systemic immunoinflammatory index (SII), serum fibrinogen (Fib), and serum albumin/globulin ratio (AGR) in the patients with gliomas and their clinical significances. **Methods** The clinical data of 128 patients with brain gliomas who were admitted to our hospital from December, 2012 to July, 2017 were retrospectively analyzed. Sixty-eight healthy subjects were served as the control group. SII was the ratio of the product of peripheral venous blood neutrophils and platelets to lymphocytes. **Results** The levels of SII and serum Fib in the patients with glioma were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while the serum AGR was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The SII and serum Fib were significantly positively correlated with the glioma pathological grade ($P<0.05$), while the serum AGR was significantly negatively correlated with the glioma pathological grade ($P<0.05$). The results of the ROC curve showed that, for assessing the malignant degree of glioma, the area under curve (AUC) of SII was 0.757, with a sensitivity of 0.844 and a specificity of 0.789, respectively; the AUC of serum Fib was 0.706, with a sensitivity of 0.875 and a specificity of 0.737, respectively; the AUC of serum AGR was 0.715, with a sensitivity of 0.813 and a specificity of 0.632, respectively; the AUC of the combination of these three factors was 0.875, with a sensitivity of 0.906 and a specificity of 0.842, respectively. **Conclusion** The levels of SII and serum Fib in patients with gliomas increase, while the level of serum AGR decreases. The changes in the levels of these three factors have certain diagnostic value for the glioma.

【Key words】 Human glioma; Systemic immunoinflammatory index; Fibrinogen; Albumin/Globulin Ratio; Serum

脑胶质瘤为最常见的颅内原发性肿瘤,具有发致残率高、病死率高等特点^[1,2]。胶质瘤多呈浸润性生长,恶性程度较高,具有较强的侵袭力,即使采用手术治疗联合术后放化疗和免疫治疗等综合治疗,术后生存期并未有明显提升^[3,4]。早诊断、早治疗对提高胶质瘤病人生存质量和预后具有重要意义。机体慢性炎症反应在恶性肿瘤的发生、进展和转移中起着重要作用。全身免疫炎症指数(systemic immunoinflammatory index, SII)为外周血中性粒细胞

和血小板的乘积与淋巴细胞的比值^[4],是一个恶性肿瘤的标志物^[5,6]。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)是一种340 kD的肝脏糖蛋白,是一个炎症反应和恶性肿瘤进展过程中的关键调节因子;而且Fib在肿瘤细胞增殖、迁移和血管生成中起重要作用^[7]。血清白蛋白水平降低和球蛋白水平升高是反映机体慢性炎症和营养状态的重要指标,而机体的慢性炎症和营养状态差对肿瘤的发生、发展具有促进作用^[8],血清白蛋白水平降低与胶质母细胞瘤病人的生存期缩短显著相关^[9]。本文探讨脑胶质瘤病人SII、Fib、白蛋白/球蛋白比值(albumin to globulin ratio, AGR)水平变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2012 年 12 月至 2017 年 7 月收治脑胶质瘤 128 例,其中男性 73 例,女性 55 例;年龄 18~79 岁,平均(45.73±8.85)岁;肿瘤位于幕上 52 例、幕下 76 例;WHO 分级 I 级 28 例,II 级 31 例,III 级 35 例,IV 级 34 例。所有病人术前均未行放化疗及其他抗肿瘤药物治疗;无心脑血管疾病、肝肾疾病;无其他器官恶性肿瘤;无血液系统及自身免疫性疾病等。选取同期健康体检者 68 例为对照组,其中男性 41 例,女性 27 例;年龄 25~72 岁,平均(40.28±6.15)岁。两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法 胶质瘤病人术前 3 d 采集空腹静脉血 5 ml,检测血常规、肝肾功能及凝血功能。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;采用 Spearman 相关系数分析相关性;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标的敏感度、特异度及曲线下面积(area under curve, AUC);以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤病人 SII、Fib、AGR 变化 胶质瘤组 SII、血清 Fib 均明显高于对照组($P<0.05$),而血清 AGR 明显低于对照组($P<0.05$)。随胶质瘤病理级别增高, SII 和血清 Fib 均明显增高($P<0.05$),而血清 AGR 明显降低($P<0.05$)。见表 1。

2.2 SII、Fib、AGR 水平对脑胶质瘤恶性程度的判断价值 ROC 曲线结果显示, SII、血清 Fib 和血清 AGR 对脑胶质瘤恶性程度均有良好的诊断价值,三者连用诊断效能更高。见表 2、图 1。

3 讨论

胶质瘤为最常见的原发性颅内肿瘤^[10]。虽然,手术、化疗和放疗在治疗胶质瘤方面取得了重大进展,但是胶质瘤的高侵袭性特性,导致病人生存率较

低,特别是胶质母细胞瘤,其 5 年病死率高于 95%^[11]。组织病理学检查是诊断胶质瘤的金标准,但是需要手术取材,可造成正常脑组织损伤。因此,选择一种操作简单、可靠、创伤性小的预测标志物对了解胶质瘤病人的病情进展和对症治有重要意义。

机体慢性炎症可促进恶性肿瘤发生和发展,炎症反应也被认为是癌症发生的重要标志之一。有研究表明肿瘤相关的炎性细胞与肿瘤病理生理学密切

表 1 各组 SII、血清 Fib、血清 AGR 比较

分组	SII($\times 10^9/L$)	血清 Fib(g/L)	血清 AGR
对照组	184.67±21.87	2.25±0.65	2.21±0.61
胶质瘤组	436.69±32.56*	3.51±0.82*	1.31±0.57*
I 级胶质瘤	324.67±11.34*	2.42±0.51*	2.01±0.21*
II 级胶质瘤	377.85±18.29#	3.11±0.42#	1.54±0.27#
III 级胶质瘤	458.13±25.47**	3.53±0.47**	1.23±0.54**
IV 级胶质瘤	546.59±28.76***	3.85±0.72***	1.16±0.13***

注:与对照组相应值比较,* $P<0.05$;与 I 级胶质瘤组相应值比较,# $P<0.05$;与 II 级胶质瘤组相应值比较,& $P<0.05$;与 III 级胶质瘤组相应值比较,▲ $P<0.05$;SII. 全身免疫炎症指数;Fib. 纤维蛋白原;AGR. 白蛋白/球蛋白比值

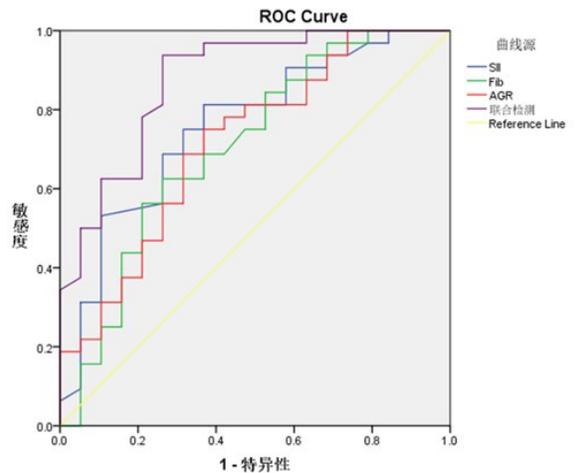


图 1 SII、血清 Fib、血清 AGR 水平预测脑胶质瘤恶性程度的 ROC 曲线

SII. 全身免疫炎症指数;Fib. 纤维蛋白原;AGR. 白蛋白/球蛋白比值

表 2 SII、血清 Fib、血清 AGR 水平对脑胶质瘤恶性程度的预测价值

评估指标	曲线下面积	P 值	95%置信区间	敏感度	特异度	截断值
SII($\times 10^9/L$)	0.757	0.002	0.619~0.896	0.844	0.789	397.59
血清 Fib(g/L)	0.706	0.015	0.550~0.861	0.875	0.737	2.83
血清 AGR	0.715	0.011	0.568~0.863	0.813	0.632	2.11
三者联合	0.875	0.000	0.774~0.976	0.906	0.842	-

注:SII. 全身免疫炎症指数;Fib. 纤维蛋白原;AGR. 白蛋白/球蛋白比值

相关,机体炎症严重程度可能与肿瘤的分级有关^[12]。此外,炎症可以为肿瘤微环境提供生物活性分子,炎症产物也被认为是潜在的肿瘤生物标志物。中性粒细胞可通过激活内皮细胞,增强循环肿瘤细胞对肿瘤远处转移的粘附作用;也可通过抑制免疫细胞的细胞溶解活性来抑制淋巴细胞、活化T细胞和自然杀伤细胞^[13]。血小板和内皮细胞粘附蛋白也可通过增加肿瘤细胞外渗来促进肿瘤转移^[14]。血小板可促进肿瘤血管生成和转移,并保护肿瘤细胞免受抗肿瘤免疫反应。SII是中性粒细胞、血小板和淋巴细胞绝对值的比值,其水平变化可反映病人体内免疫平衡状态。有研究发现SII水平升高可预测胶质瘤病人的生存预后^[4]。约50%的恶性肿瘤病人存在血液高凝状态^[5]。Fib作为参与机体凝血机制的重要物质之一,可通过刺激肿瘤血管生成、抑制多种生长因子、抑制自然杀伤细胞等功能来促进肿瘤生长及局部侵袭和转移^[15,16]。有研究报道血清Fib水平升高可作为非小细胞肺癌的肿瘤转移、浸润的预测指标^[17]。血清白蛋白和球蛋白是肝脏合成反应功能的重要指标。血清白蛋白水平降低和球蛋白水平升高(即低水平AGR)提示机体的炎性反应增强、肿瘤免疫的低下,打破原有的平衡状态,表现出促进肿瘤生长的作用^[18]。范仕兵等^[19]报道称术前血清AGR升高或降低与脑胶质母细胞瘤病人的生存预后有关。本文结果显示,胶质瘤病人SII、血清Fib明显增高,而血清AGR明显降低;而且,SII和血清Fib与胶质瘤病理级别呈正相关,而血清AGR与胶质瘤病理级别呈负相关。这与既往文献^[5,20]报道相一致。另外,本文ROC曲线结果显示,SII、血清Fib、血清AGR对脑胶质瘤的恶性程度具有一定的诊断价值。

【参考文献】

[1] Wu C, Su J, Wang X, *et al.* Overexpression of the phospholipase A2 group V gene in glioma tumors is associated with poor patient prognosis [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3139-3152.

[2] 杜金龙. 长链非编码RNA DANCR在神经胶质瘤中的表达水平和临床意义[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(2): 210-214.

[3] 张佩佩, 曾强, 黄宁, 等. 动态对比增强MRI在脑胶质瘤分级中计算模型的选择及应用研究[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 49(13): 1341-1344.

[4] 张立志, 刘平, 吉慧军, 等. 全身免疫炎症指数(SII)对

胶质瘤患者临床预后的影响及与P53突变的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(24): 3937-3943.

[5] 李巍, 王雅茹, 宋雯, 等. 胶质瘤患者凝血指标的变化及其与胶质瘤恶性程度相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(5): 336-339.

[6] Tomita M, Ayabe T, Maeda R, *et al.* Systemic inflammation index predicts survival of patients after curative resection for non-small cell lung cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32: 663-667.

[7] Perisanidis C, Psyrris A, Cohen EE, *et al.* Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41: 960-970.

[8] Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(S1): S79-S84.

[9] Borg N, Guilfoyle MR, Greenberg DC, *et al.* Serum albumin and survival in glioblastoma multiforme [J]. *J Neurooncol*, 2011, 105: 77-81.

[10] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, *et al.* The epidemiology of glioma in adults: a 'state of the science' review [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16: 896-913.

[11] Wang JL, Xiao WJ, Chen WY, *et al.* Prognostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glioma [J]. *EXCLI J*, 2018, 17: 505-512.

[12] Kemerdere R, Akgun MY, Toklu S, *et al.* Preoperative systemic inflammatory markers in low- and high-grade gliomas: a retrospective analysis of 171 patients [J]. *Heliyon*, 2019, 5(5): e01681.

[13] Gao YB, Guo W, Cai SH, *et al.* Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2019, 10: 3188-3196.

[14] Stanger BZ, Kahn ML. Platelets and tumor cells: a new form of border control [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24: 9-11.

[15] Adams GN, Rosenfeldt L, Frederick M, *et al.* Colon cancer growth and dissemination relies upon thrombin, stromal PAR-1, and fibrinogen [J]. *Cancer Res*, 2015, 75: 4235-4243.

[16] Martino MM, Briquez PS, Ranga A, *et al.* Heparin-binding domain of fibrin(ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(12): 4563-4568.

C 水平进行测定,结果显示,缺血性脑卒中病人治疗后血清 Cys-C 水平明显低于治疗前,显示血清 Cys-C 检测,可作为缺血性脑卒中病人治疗效果及预后评估的参考指标。血清 Cys-C 变化可能通过以下几点影响缺血性脑卒中病人病理生理过程:①促进动脉血管粥样硬化发生或进展;②直接对血管壁造成损害;③发生急性缺血性脑卒中时,脑脊液与血脑屏障通透性增加,Cys-C 大量析出进入血液循环,导致血清 Cys-C 浓度升高^[14]。通过动态监测缺血性脑卒中病人血清 Cys-C 浓度,能有效监测认知功能障碍,评估已发认知功能障碍者的治疗效果,对减轻认知功能损害,提高病人预后具有积极意义。

综上所述,血清 Cys-C 阳性率及水平检测,可作为评估缺血性脑卒中后认知功能障碍的参考指标。

【参考文献】

[1] Gallinoro E, D'Elia S, Prozzo D, et al. Cognitive function and atrial fibrillation: from the strength of relationship to the dark side of prevention: is there a contribution from sinus rhythm restoration and maintenance [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 9(55): 9-13.

[2] 颜 博. 阿司匹林在不同年龄段脑梗死病人中的二级预防[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(3): 189-190.

[3] 何继勇,路百民. 脑功能障碍治疗仪联合康复训练治疗脑卒中后轻度认知功能障碍[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(10): 115-118.

[4] 张红梅,杜大勇,石艳超,等. 血清胱抑素 C 与缺血性卒中病人脑血管造影下脑动脉狭窄的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 8(6): 60-63.

[5] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.

[6] 詹 青,王丽晶. 2016 AHA/ASA 成人脑卒中康复治疗指

南解读[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2017, 13(1): 1-9.

[7] Wang DP, Yin H, Kang K, et al. The potential protective effects of cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 on cognitive dysfunction is associated with the suppression of autophagy and inflammation in an experimental model of vascular dementia [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 9(12): 281-288.

[8] 张红豆,刘晓加,艾佩莹,等. 卒中后失语病人认知功能障碍的康复特点及影响因素[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(6): 519-523.

[9] 郭建伟,宁 瑶,刘海龙,等. 胱抑素 C 对脑卒中高危人群心血管事件的预测价值[J]. *医学研究杂志*, 2018, 9(12): 50-53.

[10] 张小芳,龚旭芳. 自拟补肾益聪方治疗脑卒中后轻度认知功能障碍的效果观察[J]. *中国中医药科技*, 2018, 7(5): 49-53.

[11] Tao L, Yu Q, Zhao P, et al. Preconditioning with hydrogen sulfide ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury in a mouse model of transient middle cerebral artery occlusion [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 8(12): 156-162.

[12] 杨秀生. 丁苯酞联合胞磷胆碱钠治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(10): 40-43.

[13] 隆凤丹. 对脑卒中后认知功能障碍病人进行早期认知功能训练的效果探析[J]. *当代医药论丛*, 2017, 8(12): 40-43.

[14] 熊 益,蒋 森,茹 姗,等. 非糖尿病急性缺血性脑卒中病人认知功能障碍特点及其危险因素研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(26): 33-37.

[15] 张 鹏. 老年脑卒中认知功能障碍病人的康复治疗研究[J]. *中国实用医药*, 2018, 7(4): 41-44.

(2019-08-14 收稿, 2019-10-22 修回)

(上接第 211 页)

[17] 郝 玮,郭彩虹,李 莉,等. 老年非小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体与纤维蛋白原的临床意义及其与化疗的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(23): 3472-3475.

[18] 李生平,周业江. 手术前后白蛋白与球蛋白比值变化对结肠癌预后的评估价值[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(5): 783-388.

[19] 范仕兵,冉住国,李 骥,等. 术前血清白蛋白与球蛋白比

值与脑胶质母细胞瘤预后的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(7): 412-418.

[20] 张海茂,赵风雪,田可港,等. 急性白血病患者血浆 D-二聚体、血管性血友病因子、抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白原水平表达及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(17): 2126-2130.

(2019-12-12 收稿, 2019-12-24 修回)