

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.022

术前预后营养指数联合血清 CXCL5、YKL-40 对非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的预测价值*

袁帅 毕兴[△] 牛越 冯富鹏 毛莉 张荣

(新疆医科大学附属肿瘤医院泌尿科 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:探讨术前预后营养指数(PNI)联合血清 C-X-C 基序趋化因子配体 5(CXCL5)、壳多糖酶 3 样蛋白 1(YKL-40)对非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者经尿道膀胱肿瘤电切术(TUR-BT)后复发的预测价值。**方法:**选取 2019 年 1 月~2021 年 1 月新疆医科大学附属肿瘤医院收治的 109 例接受 TUR-BT 治疗的 NMIBC 患者,根据是否 TUR-BT 后复发分为复发组($n=32$)和未复发组($n=77$),比较两组患者临床资料、术前 PNI、CXCL5 及 YKL-40 水平。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平对 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的预测价值。**结果:**随访 3 年,109 例 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发 32 例,复发率为 29.36%。复发组多发肿瘤、肿瘤 T1 期、低分化比例和血清 CXCL5、YKL-40 水平高于未复发组,白蛋白、淋巴细胞计数、术前 PNI 水平低于未复发组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,多发肿瘤、肿瘤 T1 期、低分化肿瘤、血清 CXCL5 升高、YKL-40 升高为 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的独立危险因素,术前 PNI 升高为独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平单独与联合预测 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.781、0.792、0.780、0.955,灵敏度分别为 78.12%、53.13%、84.37%、96.87%,特异度分别为 74.03%、97.40%、59.74%、79.22%。术前 PNI 联合血清 CXCL5、YKL-40 水平预测 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的 AUC 大于三者单独预测($P<0.05$)。**结论:**血清 CXCL5、YKL-40 水平升高是 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的独立危险因素,术前 PNI 升高为独立保护因素,三者联合检测对 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的预测价值较高。

关键词:非肌层浸润性膀胱癌;经尿道膀胱肿瘤电切术;复发;预后营养指数;CXCL5;YKL-40;预测价值

中图分类号:R737.14 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)20-3912-05

Predictive Value of Preoperative Prognostic Nutritional Index Combined with Serum CXCL5 and YKL-40 for Recurrence after Transurethral Resection of Bladder Tumor of Non-Muscular Invasive Bladder Cancer*

YUAN Shuai, BI Xing[△], NIU Yue, FENG Fu-peng, MAO Li, ZHANG Rong

(Department of Urology, Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of preoperative prognostic nutritional index (PNI) combined with serum C-X-C motif chemokine ligand 5 (CXCL5) and chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) in patients with non-muscular invasive bladder cancer (NMIBC) for recurrence after transurethral resection of bladder tumor (TUR-BT). **Methods:** A total of 109 patients with NMIBC who were treated with TUR-BT from January 2019 to January 2021 in Cancer Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University were selected, and they were divided into recurrence group ($n=32$) and non-recurrence group ($n=77$) according to whether there was recurrence after TUR-BT. The clinical data, preoperative PNI, CXCL5 and YKL-40 levels of the two groups were compared. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of preoperative PNI and serum CXCL5 and YKL-40 levels for recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC. **Results:** After 3 years of follow-up, 32 of 109 patients with NMIBC had recurrence after TUR-BT, the recurrence rate was 29.36%. Multiple tumors, tumors T1 stage, low differentiation ratio and serum CXCL5 and YKL-40 levels in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group, while albumin, lymphocyte count and preoperative PNI levels were lower than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that multiple tumors, tumors T1 stage, low differentiation tumors, increased serum CXCL5 and increased YKL-40 were independent risk factors for recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC, while increased preoperative PNI was independent protective factor ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that preoperative PNI and serum CXCL5 and YKL-40 levels were 0.781, 0.792, 0.780 and 0.955 respectively for predicting recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC. The sensitivity was 78.12%, 53.13%,

* 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.19088-42)

作者简介:袁帅(1982-),男,硕士,主治医师,从事泌尿系统肿瘤方向的研究,E-mail: shawnwonder@126.com

[△] 通讯作者:毕兴(1981-),男,硕士,副主任医师,从事泌尿系统肿瘤方向的研究,E-mail: Achilles23@163.com

(收稿日期:2022-03-27 接受日期:2022-04-23)

84.37%, 96.87%, and the specificity was 74.03%, 97.40%, 59.74%, 79.22%, respectively. Preoperative PNI combined with serum CXCL5 and YKL-40 levels predicted the AUC of recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC was greater than that predicted by the three alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** The increased serum CXCL5 and YKL-40 levels are independent risk factors for recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC, and increased preoperative PNI is an independent protective factor. Combined detection of the three has a high predictive value for recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC.

Key words: Non-muscular invasive bladder cancer; Transurethral resection of bladder tumor; Recurrence; Prognostic nutritional index; CXCL5; YKL-40; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R737.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)20-3912-05

前言

膀胱癌(Bladder cancer, BC)是泌尿系统最常见恶性肿瘤, 2020 年我国 BC 发病例数和死亡病例分别为 57.3 万例、21.3 万例, 占有恶性肿瘤的 3.0% 和 2.1%^[1]。非肌层浸润性膀胱癌(non-muscular invasive bladder cancer, NMIBC)为 BC 最常见的病理类型, 目前经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TUR-BT)仍然是 NMIBC 首选治疗方案, 但术后复发率较高^[2,3]。早期预测 TUR-BT 后复发对改善 NMIBC 患者预后意义重大。有研究显示, 免疫炎症在癌细胞增殖、血管生成、迁移等方面发挥重要作用^[4]。营养不良是一种微炎症状态, 预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是一种通过营养状况评估手术并发症风险的指标^[5], 能准确评估手术患者营养状态。C-X-C 基序趋化因子配体 5 (C-X-C motif chemokine ligand 5, CXCL5)是一种新型免疫系统分子, 不仅参与炎症反应调节, 还能通过结合其受体介导膀胱癌、宫颈癌等多种肿瘤细胞增殖、生长、转移等行为^[7,8]。壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase-3-like protein 1, YKL-40)是一种高度保守的糖蛋白, 在促炎环境中大量分泌, 可能参与了膀胱癌以及多种肿瘤的发生、发展^[9,10]。目前, 关于术前 PNI、血清 CXCL5、YKL-40 与 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的关系尚不明确, 本研究通过检测 NMIBC 患者术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平, 探讨三者与 TUR-BT 后复发的关系及预测价值, 旨在为临床防治 TUR-BT 后复发提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月~2021 年 1 月新疆医科大学附属肿瘤医院收治的 109 例接受 TUR-BT 治疗的 NMIBC 患者, 其中男 69 例, 女 40 例; 年龄 41~84 (60.32±6.47) 岁; 体质指数 18.2~28.4 (23.36±1.17) kg/m²; 肿瘤直径: 36 例 ≥ 5 cm、73 例 < 5 cm; 肿瘤数量: 39 例单发、70 例多发; 肿瘤 T 分期^[11]: 33 例 Ta 期、32 例 Tis 期、44 例 T1 期; 分化程度: 32 例低分化、77 例中分化。纳入标准: ① 经术后病理检查确诊为 NMIBC; ② 初次确诊, 肿瘤 T 分期 Ta~T1 期; ③ 接受术后即刻+常规灌注; ④ 患者及家属知情并签署同意书。排除标准: ① 入组前接受其他抗肿瘤治疗者; ② 合并其他恶性肿瘤者; ③ 不具备 TUR-BT 治疗指征^[12]者; ④ 合并心脑血管疾病者; ⑤ 合并严重感染或免疫、造血系统损害者; ⑥ 合并严重心肝肾功能不全者; ⑦ 不能接受随访或中途失访者。本研究经新疆医科大学附属肿瘤医院医学

伦理委员会批准。

1.2 方法

收集 NMIBC 患者 TUR-BT 前 1 d 空腹静脉血 3 mL, 3000 r/min 离心 10 min (半径 10 cm) 分离血清, 采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司, 型号: AU680)和全自动血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司, 型号: LH750)检测白蛋白和淋巴细胞计数, 根据 PNI 公式^[5]计算 PNI [PNI = 白蛋白 (mg/L) + 5 × 淋巴细胞计数 (×10⁹/L)]。采用酶联免疫吸附法检测血清 CXCL5、YKL-40 水平, 试剂盒均购自上海臻科生物科技有限公司。

1.3 随访和分组

NMIBC 患者入院后均参考《欧洲泌尿外科学会非肌层浸润性膀胱癌指南(2016)》^[12]接受 TUR-BT 治疗, 术后通过电话或门诊复查方式随访 3 年, 患者出院后随访开始, 满三年停止随访。统计 TUR-BT 后复发情况, TUR-BT 后复发定义为膀胱镜发现新发病灶。根据是否 TUR-BT 后复发将 NMIBC 患者分为复发组 (n=32) 和未复发组 (n=77)。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件, 计数资料以 $n(\%)$ 表示并采用 χ^2 检验; 计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 分别采用 t 或 U 检验; 单因素和多因素 Logistic 回归分析 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的影响因素; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平对 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的影响因素

随访 3 年, 109 例 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发 32 例, 复发率为 29.36% (32/109)。复发组多发肿瘤、肿瘤 T1 期、低分化比例和血清 CXCL5、YKL-40 水平高于未复发组, 白蛋白、淋巴细胞计数、术前 PNI 低于未复发组 ($P < 0.05$), 而两组在性别、年龄、体质指数、肿瘤直径、肿瘤 Ta 期、肿瘤 Tis 期方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的影响因素

以肿瘤数量 (多发为 "1"; 单发为 "0")、肿瘤 T 分期 T1 期 (是为 "1"; 否为 "0")、分化程度 (低分化为 "1"; 中分化为 "0")、白蛋白、淋巴细胞计数、术前 PNI、血清 CXCL5、YKL-40 为自变量, 均为原值输入, TUR-BT 后复发 (是为 "1"; 否为 "0")

为因变量,多因素 Logistic 回归分析显示,多发肿瘤、肿瘤 T1 期、低分化肿瘤、血清 CXCL5 升高、YKL-40 升高为 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的独立危险因素,术前 PNI 升高为独立保护因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平对 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的预测价值

ROC 曲线分析显示,术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平单独与联合预测 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的 AUC 分别

表 1 单因素分析 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的影响因素

Table 1 Univariate analysis of influencing factors of recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC

Factors	Recurrence group(n=32)	Non-recurrence group(n=77)	χ^2/tU	<i>P</i>
Gender(male/female)	18/14	51/26	0.970	0.325
Age[n(%)]				
≥ 60 years	21(65.63)	41(53.25)	1.412	0.235
<60 years	11(34.38)	36(46.75)		
Body mass index[n(%)]				
≥ 24 kg/m ²	21(65.63)	49(63.64)	0.039	0.844
<24 kg/m ²	11(34.37)	28(36.36)		
Tumor diameter[n(%)]				
≥ 5 cm	12(37.50)	24(31.17)	0.410	0.522
<5 cm	20(62.50)	53(68.83)		
Number of tumors[n(%)]				
Single shot	6(18.75)	33(42.86)	5.717	0.017
Multiple	26(81.25)	44(57.14)		
Tumors T stage[n(%)]				
Ta stage	6(18.75)	27(35.06)	4.747	0.029
Tis stage	8(25.00)	24(31.17)		
T1 stage	18(56.25)	26(33.77)		
Degree of differentiation[n(%)]				
Low differentiation	15(46.87)	17(22.08)	6.702	0.010
Medium and high differentiation	17(53.13)	60(77.92)		
Albumin(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	35.87±1.88	37.10±1.57	-3.511	0.001
Lymphocyte count($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	1.00±0.17	1.21±0.31	-3.607	<0.001
Preoperative PNI($\bar{x} \pm s$)	40.89±2.03	43.14±2.16	-5.039	<0.001
CXCL5[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	1183.12(858.24,1244.31)	866.98(662.83,1003.79)	4.794	<0.001
YKL-40(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	103.72±20.79	79.79±21.44	5.353	<0.001

表 2 多因素 Logistic 回归分析 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的影响因素

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC

Factors	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Multiple tumors	0.304	0.080	4.807	0.028	1.355	1.159~1.585
Tumors T1 stage	1.068	0.388	4.359	0.037	2.909	1.360~6.220
Low differentiation tumors	0.099	0.041	4.423	0.035	1.104	1.019~1.197
Albumin	-0.172	0.099	2.445	0.118	0.842	0.693~1.023
Lymphocyte count	-0.130	0.072	3.087	0.079	0.878	0.763~1.010
Preoperative PNI	-0.510	0.123	6.534	0.011	0.600	0.472~0.764
Serum CXCL5	0.009	0.003	9.605	0.002	1.010	1.004~1.015
Serum YKL-40	0.067	0.021	10.722	0.001	1.070	1.027~1.114

表 3 术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平单独与联合对 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的预测价值

Table 3 Predictive value of preoperative PNI and serum CXCL5 and YKL-40 levels alone and in combination for recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC

Indexes	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
Preoperative PNI	0.781	0.691~0.854	41.93	78.12	74.03	0.522
CXCL5	0.792	0.704~0.864	1164.32 pg/mL	53.13	97.40	0.505
YKL-40	0.780	0.690~0.853	84.11 ng/mL	84.37	59.74	0.441
Three items combine	0.955	0.897~0.985	-	96.87	79.22	0.761

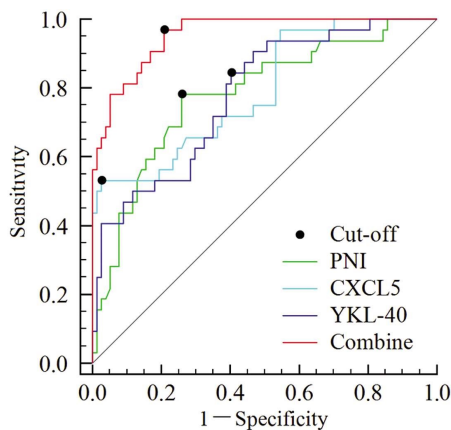


图 1 术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平单独与联合预测 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of preoperative PNI and serum CXCL5 and YKL-40 levels for predicting recurrence after TUR-BT in patients with NMIBC alone and in combination

为 0.781、0.792、0.780、0.955，灵敏度分别为 78.12%、53.13%、84.37%、96.87%，特异度分别为 74.03%、97.40%、59.74%、79.22%。术前 PNI 联合血清 CXCL5、YKL-40 水平预测 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的 AUC 大于三者单独预测 (均 $P < 0.001$)。见表 3 和图 1。

3 讨论

BC 是男性常见的恶性肿瘤之一^[1]，根据侵袭程度可分为 NMIBC 和肌层浸润性膀胱癌，NMIBC 约占所有初发 BC 的 75%^[2]。TUR-BT 因其创伤小、出血少和恢复快等优点成为 NMIBC 首选治疗方案，虽然 NMIBC 侵袭程度低，预后相对肌层浸润性膀胱癌较好，但 BC 具有多中心性、多发性和易复发的特点，导致 10%~67% 的 NMIBC 患者可在 TUR-BT 后 1 年内复发，24%~84% 的 NMIBC 患者可在 TUR-BT 后 5 年内复发，且再次复发肿瘤可能转移至其他机体组织，增加治疗难度^[3]。早期预测 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发风险，有助于及时给予辅助治疗，改善患者预后，延长患者生存期。癌症患者通常会营养不良，癌细胞在生长和分化过程中，需要消耗大量的能量，如果身体无法获得足够的营养，容易出现营养不良的问题，临床常使用 PNI 评估患者的营养状况。血清学指标因其检测方法具有高效省时、特异性强、灵敏度高的特点，已在临床肿瘤检测、鉴定中广泛应用^[4]。

近年研究表明，营养不良、免疫、炎症贯穿恶性肿瘤始终，营养不良又能通过促进炎症参与肿瘤发生、发展^[5]。研究显示，

营养支持能增加 BC 患者化疗效果，改善患者预后^[6]。白蛋白是肝脏合成和分泌的一种蛋白质，占血浆总蛋白的 40%~60%，具有维持机体营养、抗炎、增强免疫等多种功能，同时白蛋白还是一种负时相反应蛋白，感染、炎症均能影响肝脏白蛋白合成，因此白蛋白常被作为反映营养不良和炎症的指标^[17,18]。淋巴细胞是体积最小的白细胞，作为机体免疫应答功能的重要组成部分，淋巴细胞也具备蛋白质回收、营养物质运输等功能，因此淋巴细胞计数不仅能反映机体免疫功能，还能反映营养状况^[9]。PNI 是根据白蛋白和淋巴细胞计数计算得出的一种反映营养状况和炎症状况的客观指标，最早用于胃癌患者术后手术并发症风险预测^[5]。近年研究发现，PNI 还可作为结肠癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤预后评估指标^[20,21]。本研究结果显示，术前 PNI 升高是 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的独立保护因素，分析是白蛋白和淋巴细胞计数均能反映营养不良和炎症状况，PNI 若降低反映白蛋白和淋巴细胞计数降低，存在营养不良和炎症反应，营养不良导致患者对治疗的耐受性和自身免疫对抗肿瘤的作用降低，炎症也可通过促进肿瘤细胞增殖、分化、迁移等促进 NMIBC 发展，因此 TUR-BT 后复发风险更高。

趋化因子是协调免疫细胞向组织运动的小多肽，研究表明趋化因子在免疫细胞迁移至肿瘤微环境中发挥至关重要的作用，目前趋化因子网络已成为潜在的恶性肿瘤免疫治疗靶点之一^[22]。CXCL5 是 CXC 趋化家族一种膜结合趋化因子，可由多种免疫细胞和非免疫细胞分泌，作为炎症中介子，CXCL5 能通过趋化中性粒细胞参与炎症反应，并通过结合 C-X-C 基序趋化因子受体 2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)介导细胞增殖、黏附、迁移等行为^[23]。一项基于在线工具探索 CXC 趋化因子与 BC 预后和治疗靶点的研究发现，CXCL5 mRNA 在 BC 组织中表达上调，并通过影响细胞周期参与 BC 发展^[24]。在 BC 免疫治疗中，研究发现 CXCL5 在 BC 细胞中低表达与 BC 免疫治疗的有效性相关^[25]。上述研究说明 CXCL5 参与 BC 发生发展。本研究结果显示，术前血清 CXCL5 升高是 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的独立危险因素，分析与 CXCL5 能结合 CXCR2 促进 NMIBC 细胞增殖、侵袭和转移有关。研究表明，敲低 CXCL5 能抑制 CXCL5 与 CXCR2 结合，下调 CD44 表达，抑制 BC 细胞上皮-间充质转化能力，进而抑制 BC 细胞增殖、侵袭和转移行为^[26]。

YKL-40 是一种由 CHI3L1 基因编码的分泌型糖蛋白，不同于甲壳素酶样蛋白家族其他成员，YKL-40 无甲壳素酶活性，主要由嗜中性粒细胞、软骨细胞、巨噬细胞等细胞在炎症状态下产生，同时 YKL-40 能特异性识别外周 T 淋巴细胞，因此

YKL-40 被认为是炎症和免疫反应的生物标志物^[7]。近年研究发现, YKL-40 还具有多种生物学功能, YKL-40 能通过细胞外信号调节激酶途径参与肿瘤血管生成和细胞增殖、迁移、侵袭^[8]。研究显示, YKL-40 高表达与 BC 血管浸润、高组织学分级、T 分期和淋巴结转移等有关, 且 YKL-40 高表达的 BC 患者生存期更短^[9]。在吉西他滨与表柔比星序贯辅助治疗 TUR-BT 后 NMIBC 研究中, YKL-40 低表达与 NMIBC 患者疗效改善有关^[10]。本研究结果显示, 术前血清 YKL-40 升高是 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的独立危险因素, 分析与 YKL-40 能通过促进 BC 细胞上皮-间充质转化有关。上皮-间充质转化是恶性肿瘤获得更强迁移性和侵袭性, 是肿瘤细胞发生侵袭、转移的重要原因, YKL-40 能通过上调 N-钙粘蛋白、波形蛋白和下调 E-钙粘蛋白促进 BC 上皮-间充质转化^[10]。本研究结果还显示, 多发肿瘤、肿瘤 T1 期、低分化肿瘤为 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的独立危险因素, 考虑是多发肿瘤因肿瘤数目较多, 不仅分布范围较大, 且可能存在微小病灶, TUR-BT 可能无法完全清除病灶, 导致再次复发; T1 期和低分化 NMIBC 因癌细胞分化程度差且恶性程度更高, 因此 TUR-BT 后复发风险更高。本研究 ROC 曲线分析显示, 术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平单独与联合预测 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的 AUC 分别为 0.781、0.792、0.780、0.955, 术前 PNI 联合血清 CXCL5、YKL-40 水平预测的 AUC 大于三者单独预测, 说明术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平均能作为 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的辅助预测指标, 且术前 PNI 和血清 CXCL5、YKL-40 水平能提升 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的预测价值。

综上所述, NMIBC 患者 TUR-BT 后复发与术前 PNI 降低和血清 CXCL5、YKL-40 水平升高密切相关, 可作为 NMIBC 患者 TUR-BT 后复发的辅助预测指标, 且三者联合检测能提升辅助预测价值。

参考文献(References)

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249

[2] 中国研究型医院学会泌尿外科学专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会泌尿健康促进分会, 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 等. 中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018年标准版)[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(7): 516-542

[3] 吴开杰, 张兴, 贺大林. 膀胱肿瘤二次电切最适指征和操作规范的再探讨[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(7): 570-574

[4] 杜丽娟, 白文梅, 王兵. 重组人血管内皮抑制素联合胸腺肽对肺癌合并恶性胸腔积液患者血清炎症因子和免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(9): 1711-1714

[5] 赵伟光, 刘志宏. 肿瘤相关成纤维细胞调控肿瘤免疫炎症微环境的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(9): 1288-1293

[6] Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1984, 85(9): 1001-1005

[7] 豆振京, 乔玉华, 郭荣, 等. 吉西他滨灌注联合经尿道钬激光切除术对浅表性膀胱癌患者血清 CXCL5 及尿 NMP22 水平的影响[J]. 河北

医科大学学报, 2020, 41(7): 784-787, 823

[8] 鹿士振, 刘效伊, 张伟丽, 等. 趋化因子 CXCL5 对宫颈癌 HeLa 细胞恶性表型的影响及机制[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(8): 882-885

[9] 晋学飞, 张涛, 崔蕊, 等. 膀胱癌患者尿 YKL-40 蛋白与细胞角蛋白片段 19 抗原 21-1 水平变化及意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(9): 2227-2229

[10] Chen HY, Zhou ZY, Luo YL, et al. Knockdown of YKL-40 inhibits angiogenesis through regulation of VEGF/VEGFR2 and ERK1/2 signaling in endometrial cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(12): 2557-2566

[11] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 303

[12] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 447-461

[13] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会微创学组. 中国泌尿男生殖系肿瘤手术后随访方案专家共识 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(5): 369-375

[14] 李绪鲲, 刘星, 唐义权. 膀胱癌患者血清 CK-19、CYFRA21-1 的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(22): 17-21

[15] Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, et al. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1980

[16] 文小苗, 刘睿, 林妹丽, 等. 肠内结合肠外营养支持在膀胱癌化疗中的应用[J]. *中国性科学*, 2021, 30(9): 45-48

[17] Deng S, Gao J, Zhao Z, et al. Albumin/Procalcitonin Ratio Is a Sensitive Early Marker of Nosocomial Blood Stream Infection in Patients with Intra-Cerebral Hemorrhage [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2019, 20(8): 643-649

[18] Zhu L, Chen M, Lin X. Serum albumin level for prediction of all-cause mortality in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20190881

[19] 张沛荣, 罗志强, 方宁, 等. 不同途径肠内营养联合益生菌对食管癌患者术后 T 淋巴细胞的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(7): 870-874

[20] 李晋, 于海洋, 王红祿, 等. 预后营养指数对 III 期结肠癌根治术患者术后复发的预测价值及影响因素分析[J]. *癌症进展*, 2022, 20(5): 508-512

[21] Hayasaka K, Shiono S, Suzuki K, et al. Postoperative prognostic nutritional index as a prognostic factor after non-small cell lung cancer surgery[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(10): 1163-1171

[22] 崔冉亮, 任丽, 李悦国. 趋化因子 CCL15 调控肝脏肿瘤微环境的作用机制研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(26): 85-89

[23] 韩斐, 王纾宜. CXCL5 与肿瘤的相关性研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(9): 1005-1008

[24] Sun X, Chen Q, Zhang L, et al. Exploration of prognostic biomarkers and therapeutic targets in the microenvironment of bladder cancer based on CXC chemokines[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(5): 6262-6287

参考文献(References)

- [1] Berra LV, Di Rita A, Longhitano F, et al. Far lateral lumbar disc herniation part 1: Imaging, neurophysiology and clinical features[J]. World J Orthop, 2021, 12(12): 961-969
- [2] Chen BL, Guo JB, Zhang HW, et al. Surgical versus non-operative treatment for lumbar disc herniation: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Rehabil, 2018, 32(2): 146-160
- [3] Demirel A, Yorubulut M, Ergun N. Regression of lumbar disc herniation by physiotherapy. Does non-surgical spinal decompression therapy make a difference? Double-blind randomized controlled trial [J]. J Back Musculoskelet Rehabil, 2017, 30(5): 1015-1022
- [4] 邓娇, 吕志刚, 侯为林, 等. "吊松牵拉"手法联合悬吊训练治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 颈腰痛杂志, 2021, 42(1): 44-46
- [5] 陈松, 麒麟敏, 陈博来. 龙虎交战针法联合腰背部肌肉拉伸练习治疗腰椎间盘突出症临床效果观察[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(10): 99-103
- [6] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 1697-1698
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 20
- [8] Fujimori T, Okuda S, Iwasaki M, et al. Validity of the Japanese Orthopaedic Association scoring system based on patient-reported improvement after posterior lumbar interbody fusion [J]. Spine J, 2016, 16(6): 728-736
- [9] 刘绮, 麦明泉, 肖灵君, 等. 中文版 Oswestry 功能障碍指数评定慢性腰痛患者的反应度研究[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(7): 621-624
- [10] Faiz KW. VAS--visual analog scale [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323
- [11] Rogerson A, Aidlen J, Jenis LG. Persistent radiculopathy after surgical treatment for lumbar disc herniation: causes and treatment options[J]. Int Orthop, 2019, 43(4): 969-973
- [12] Cunha C, Silva AJ, Pereira P, et al. The inflammatory response in the regression of lumbar disc herniation [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 251
- [13] Zhang R, Zhang SJ, Wang XJ. Postoperative functional exercise for patients who underwent percutaneous transforaminal endoscopic discectomy for lumbar disc herniation [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(1 Suppl): 15-22
- [14] Xu J, Ding X, Wu J, et al. A randomized controlled study for the treatment of middle-aged and old-aged lumbar disc herniation by Shis spine balance manipulation combined with bone and muscle guidance [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(51): e23812
- [15] 梁振文, 余秋华, 李丹, 等. 悬吊训练激活弱链肌群对腰椎间盘突出症的疗效 [J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版), 2018, 39(4): 345-349
- [16] 钱月芳, 金敏娟, 方昊. 腰部核心肌力训练联合悬吊训练治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(9): 704-706
- [17] 成旭辉. 龙虎交战针法配合温针灸治疗腰椎间盘突出症 [J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(10): 38-39
- [18] 陈臻, 马立新, 刘兰, 等. 针刺足阳明胃经经穴治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 464-467
- [19] 倪姗姗, 孙冰, 刘华, 等. 中医针灸辨证取穴治疗老年腰椎间盘突出症的效果[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3452-3455
- [20] 张永臣, 贾红玲, 张春晓. 龙虎交战针法治疗痛证及其机理研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6): 1039-1041
- [21] 洪秋阳, 王世广, 刘音, 等. 龙虎交战针法治疗腰椎间盘突出急性期临床研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(5): 819-821, 828
- [22] 曹东波, 袁宜勤, 赵锋, 等. 龙虎交战针法对非特异性下背痛红外热像图的影响[J]. 针灸临床杂志, 2012, 28(12): 43-45
- [23] 温雁云, 袁宜勤, 赵锋, 等. 龙虎交战针法对非特异性下背痛患者血浆 P 物质的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(9): 67-69
- [24] 侯桂红, 李倩, 谢燕. 椎间盘组织中炎症因子水平、MMPs/TIMPs 表达与腰椎间盘突出症的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(5): 791-794
- [25] 袁良忠. 腰椎间盘突出组织中 IL-1、MMP-3 的水平变化及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(30): 64-65
- [26] 乔晓峰, 李长德, 解云川, 等. 腰椎间盘突出症患者髓核组织 TNF- α 、IL-8 以及 IL-10 的表达及其意义 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4276-4277
- [27] 李诚, 魏入帅, 程兆明. 腰椎间盘突出患者血清 Caspase-3、TFAR19、Apaf-1、IL-1 β 和 IL-6 水平及意义[J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2020, 17(5): 44-47
- [28] 曾佳兴, 梁斌, 尹东, 等. MMP-3、IgG 和 CD68 在青少年与中老年突出腰椎间盘突出组织中的表达分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(12): 1109-1114, 1115
- [29] 单亚娟. 针灸联合推拿治疗腰椎间盘突出症疗效及对患者疼痛程度的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(6): 789-792
- [30] 张永臣. 龙虎交战针法对腰椎间盘突出症患者 IgG、IgM 和补体 C3 的影响[J]. 针灸临床杂志, 2008, 24(11): 4-5
- [25] Özcan Y, Çağlar F, Celik S, et al. The role of cancer stem cells in immunotherapy for bladder cancer: An in vitro study [J]. Urol Oncol, 2020, 38(5): 476-487
- [26] Wang W, Zhang M, Huang Z, et al. Knockdown of CXCL5 inhibits the invasion, metastasis and stemness of bladder cancer lung metastatic cells by downregulating CD44[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(1): e103-e112
- [27] 贺元, 廖明芳, 曲乐丰. YKL-40 在炎症性疾病中的作用及其信号通路研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(8): 883-888
- [28] Lee YE, Chan TC, Tian YF, et al. High expression of Chitinase 3-like-1 is an unfavorable prognostic factor in urothelial carcinoma of upper urinary tract and urinary bladder [J]. Urol Oncol, 2019, 37(5): 299.e7-299.e18
- [29] 孟涛, 王纪科, 刘锦波, 等. 吉西他滨与表柔比星序贯辅助治疗经尿道膀胱肿瘤切除术后非肌层浸润性膀胱癌的效果研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(6): 738-741
- [30] Hao H, Chen H, Xie L, et al. YKL-40 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating epithelial mesenchymal transition[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1170-1178

(上接第 3916 页)