

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.18.013

全身炎症反应指数、血清 TK1、CRP/ALB 比值与三阴性乳腺癌患者术后复发转移的关系*

刘宇莹¹ 魏思雨¹ 樊丽颖¹ 魏 缙¹ 张家新^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属医院普外科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:探讨全身炎症反应指数(SII)、血清胸苷激酶 1(TK1)、C 反应蛋白/白蛋白(CRP/ALB)比值与三阴性乳腺癌(TNBC)患者术后复发转移的关系。**方法:**选取 2018 年 1 月~2020 年 5 月徐州医科大学附属医院收治 268 例 TNBC 患者,根据术后 3 年是否复发转移分为复发转移组和无复发转移组。计算术前 SII、CRP/ALB 比值和检测血清 TK1 水平。多因素 Logistic 回归分析 TNBC 患者术后复发转移的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值对 TNBC 患者术后复发转移的预测价值。**结果:**随访 3 年,268 例 TNBC 患者术后复发转移率为 25.00%(67/268)。与无复发转移组比较,复发转移组 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值升高($P<0.05$)。TNBC 患者术后复发转移的独立危险因素为 TNM 分期 III 期、淋巴结转移和 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值升高($P<0.05$)。SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值联合预测 TNBC 患者术后复发转移的曲线下面积为 0.917,大于 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值单独预测的 0.789、0.779、0.781。**结论:**SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值升高与 TNBC 患者术后复发转移密切相关,联合 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值对 TNBC 患者术后复发转移的预测价值较高。

关键词:三阴性乳腺癌;全身炎症反应指数;胸苷激酶 1;C 反应蛋白/白蛋白比值;复发转移

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)18-3470-05

Relationship between Systemic Inflammatory Response Index, Serum TK1, CRP/ALB Ratio and Postoperative Recurrence and Metastasis in Patients with Triple Negative Breast Cancer*

LIU Yu-ying¹, WEI Si-yu¹, FAN Li-ying¹, WEI Ji¹, ZHANG Jia-xin^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between systemic inflammatory response index (SII), serum thymidine kinase 1 (TK1), C-reactive protein/albumin (CRP/ALB) ratio and postoperative recurrence and metastasis in patients with triple negative breast cancer (TNBC). **Methods:** 268 TNBC patients admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2018 to May 2020 were selected and divided into recurrent metastasis group and non recurrent metastasis group according to whether they had recurrent metastasis 3 years after surgery. Calculated preoperative SII, CRP/ALB ratio and detected serum TK1 level. The factors of postoperative recurrence and metastasis in TNBC patients were analyzed by multivariate Logistic regression, the predictive value of SII, serum TKI and CRP/ALB ratio for postoperative recurrence and metastasis in TNBC patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** After 3 years of follow-up, the recurrence and metastasis rate of 268 TNBC patients was 25.00% (67/268). Compared with non recurrence and metastasis group, the SII, serum TKI and CRP/ALB ratio in recurrence and metastasis group increased ($P<0.05$). Independent risk factors for postoperative recurrent metastasis in TNBC patients were TNM stage III, lymph node metastasis and SII, serum TKI, and an elevated CRP/ALB ratio ($P<0.05$). The area under the curve of SII, serum TKI and CRP/ALB ratio in predicting postoperative recurrence and metastasis of TNBC patients was 0.917, which was greater than 0.789, 0.779 and 0.781 predicted by SII, serum TKI and CRP/ALB ratio alone. **Conclusions:** The increase of SII, serum TKI and CRP/ALB ratio are closely related to the recurrence and metastasis of TNBC patients after operation, the combination of SII, serum TKI and CRP/ALB ratio has a high predictive value for the recurrence and metastasis of TNBC patients after operation.

Key words: Triple negative breast cancer; Systemic inflammatory response index; Thymidine kinase 1; C-reactive protein/albumin ratio; Recurrence and metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)18-3470-05

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划面上项目(MS2021101);中国乳腺肿瘤青年学者科研项目(CYBER-2021-010);徐州市重点研发计划社会发展项目(KC21218);国家自然科学基金青年基金项目(81602321);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX22_1266)
作者简介:刘宇莹(1995-),女,硕士,从事乳腺肿瘤方向的研究,E-mail: 13273867297@163.com
Δ 通讯作者:张家新(1971-),男,硕士,主任医师,从事甲状腺肿瘤和乳腺肿瘤方向的研究,E-mail: zhangjiaxin1969@163.com
(收稿日期:2024-02-18 接受日期:2024-03-12)

前言

乳腺癌是全球首位癌症病因和第 5 位癌症死亡原因^[1]。通常以乳房肿块 / 溢液、乳晕或乳头异常等局部症状为主要表现^[2]。三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 是乳腺癌常见类型, 占有乳腺癌的 10%~17%, 手术切除虽然是 TNBC 最有效的治疗方式, 但术后复发转移率仍然较高, 严重影响患者的生存期^[3]。及时预测术后复发转移的风险, 对延长 TNBC 患者生存期非常重要。研究表明, TNBC 复发转移与多种基因异常表达和炎症反应密切相关^[4,5]。全身炎症反应指数 (systemic inflammatory response index, SII) 和 C 反应蛋白 / 白蛋白 (C-reactive protein/albumin, CRP/ALB) 比值是新近开发的炎症生物标志物, 能通过反映免疫炎症状态影响乳腺癌进展^[6,7]。据报道, SII 能影响肝细胞癌术后复发转移^[8], CRP/ALB 比值能影响甲状腺乳头状癌术后复发转移^[9]。胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1) 是一种 DNA 合成酶, 能通过调控细胞增殖参与乳腺癌进展^[10]。研究报道, 血清 TKI 与胸段食管癌术后复发转移有关^[11]。但关于 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值与 TNBC 患者术后复发转移的关系尚不清楚, 基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月~2020 年 5 月徐州医科大学附属医院收治的 268 例 TNBC 患者, 本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。年龄范围 34~65 岁, 平均(48.50±5.05)岁; 病理类型: 浸润性导管癌者 245 例、髓样癌者 15 例、其他者 8 例; 患侧: 左侧者 128 例、右侧者 140 例; 肿瘤直径: >2 cm 者 149 例、≤2 cm 者 119 例; TNM 分期^[12]: I 期 91 例、II 期 142 例、III 期 35 例; 132 例淋巴结转移。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 患者或家属已知情并签署同意书; (3) 通过术后病理检查确诊, 初次诊断为 TNBC^[12]; (4) 接受改良根治术或保留乳房手术; (5) TNM 分期 I 期~III 期。排除标准: (1) 拒绝随访或在医院内死亡; (2) 处于妊娠或哺乳期; (3) 在入院前已接受任何抗肿瘤治疗; (4) 存在精神障碍的患者; (5) 有其他恶性肿瘤或有肿瘤病史的患者; (6) 患有自身免疫性疾病; (7) 存在手术禁忌症 (如不能耐受手术、全身情况差、重要器官功能障碍、乳房皮肤水肿、肿瘤侵犯胸肌等); (8) 合并急慢性感染; (9) 临床资料不完整。

1.2 方法

1.2.1 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值检测与计算 采集 TNBC 患者术前 4 mL 空腹外周静脉血, 2 mL 标本抗凝后使用全自动血细胞分析仪 (深圳迈瑞 BC-31 型) 检测淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数。剩余 2 mL 标本经 3000×g 离心 (半径 15 cm) 25 min 后, 收集上层血清使用上海科顺生物科技有限公司提供的 TKI、CRP、ALB 酶联免疫吸附法试剂盒 (编号: KS14902、K-F3103、K-F4869) 检测 TKI、CRP、ALB 水平。然后计算 SII [中性粒细胞计数 (× 10⁹/L) × 血小板计数 (× 10⁹/L) / 淋巴细胞计数 (× 10⁹/L)]^[9] 和 CRP/ALB 比值。

1.2.2 临床资料收集 收集 TNBC 患者年龄、病理类型、有无妇科肿瘤家族史、绝经、患侧、肿瘤直径、TNM 分期、有无淋巴结转移、手术方式、淋巴结清扫方式 (前哨淋巴结切除或腋窝淋巴结清扫) 等资料。

1.3 术后复发转移判断和分组

TNBC 患者入院后参考《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017 年版)》^[12] 接受手术治疗, 术后通过门诊、互联网和电话等方式进行为期 3 年的随访 (6 个月 / 次), 随访截止 2023 年 5 月, 统计复发 (切除病灶范围内发现新的病灶) 和转移 (远处转移病灶) 情况。根据是否复发转移分为复发转移组和无复发转移组。

1.4 统计学分析

使用 SPSS28.0 软件。计量资料正态分布时行 t 检验, 用 t 表示, 偏态分布时行 U 检验, 用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 例 (%) 表示计数资料行 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归和受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 TNBC 患者术后复发转移的因素和 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值对 TNBC 患者术后复发转移的预测价值, DeLong 检验比较 SII、血清 TKI、CRP/ALB 单独与联合预测的曲线下面积 (area under the curve, AUC); 检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值对比

268 例 TNBC 患者术后随访 3 年, 复发 42 例、转移 25 例, 复发转移率为 25.00% (67/268)。复发转移组 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值高于无复发转移组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值比较

Table 1 Comparison of SII, serum TKI and CRP/ALB ratio between two groups

Groups	n	SII[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	TKI (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CRP/ALB ratio ($\bar{x} \pm s$)
Recurrence and metastasis group	67	886.60(728.13, 983.62)	3.97± 1.52	0.85± 0.12
Non recurrence and metastasis group	201	555.40(326.49, 766.88)	2.65± 0.84	0.72± 0.12
t/U	-	-7.092	6.791	7.852
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组临床资料比较

复发转移组肿瘤直径 > 2 cm、淋巴结转移、改良根治术比例、TNM 分期 III 期高于无复发转移组 ($P<0.05$), 年龄、病理类型、淋巴结清扫方式等其他资料对比无统计学意义 ($P>0.05$)。

见表 2。

2.3 TNBC 患者术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

以术后复发转移 (赋值: 是 / 否 = 1/0) 为因变量, 表 1、2 单因素分析有差异项目 [肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、手术

方式、SII、TKI、CRP/ALB] 为自变量，进行 Logistic 回归分析。 高为 TNBC 患者术后复发转移的独立危险因素($P<0.05$)。见 TNM 分期III期、淋巴结转移和 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值升 表 3。

表 2 两组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between two groups

Projects	Recurrence and metastasis group(n=67)	Non recurrence and metastasis group(n=201)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Age(years old, $\bar{x} \pm s$)	48.37± 5.40	48.54± 4.94	-0.237	0.813
Pathology type [n(%)]				
Invasive ductal carcinoma	63(94.03)	182(90.55)	0.933	0.627
Medullary carcinoma	3(4.48)	12(5.97)		
Others	1(1.49)	7(3.48)		
Family history of gynecologic tumors [n(%)]				
Yes	5(7.46)	12(5.97)	0.021	0.885
No	62(92.54)	189(94.03)		
Menopause [n(%)]				
Yes	28(41.79)	85(42.29)	0.005	0.943
No	39(58.21)	116(57.71)		
Affected side [n(%)]				
Left side	36(53.73)	92(45.77)	1.276	0.259
Right side	31(46.27)	109(54.23)		
Tumor diameter [n(%)]				
>2 cm	46(68.66)	103(51.24)	6.172	0.013
≤2 cm	21(31.34)	98(48.76)		
TNM stage [n(%)]				
I stage	5(7.46)	86(42.79)	-6.196	<0.001
II stage	42(62.69)	100(49.75)		
III stage	20(29.85)	15(7.46)		
Lymph node metastasis [n(%)]				
Yes	46(68.66)	86(42.79)	13.456	<0.001
No	21(31.34)	115(57.21)		
Operation methods [n(%)]				
Modified radical surgery	64(95.52)	172(85.57)	4.732	0.030
Reserve breast surgery	3(4.48)	29(14.43)		
Lymph node dissection method [n(%)]				
Sentinel lymph node resection	3(4.48)	21(10.45)	2.197	0.138
Axillary lymph node dissection was performed	64(95.52)	180(89.55)		

2.4 SII、血清 TKI、CRP/ALB 对 TNBC 患者术后复发转移的预测价值

以 Logistic 回归拟合 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值联合预测概率 $[\ln (P/1-P)=-14.320+0.004 \times SII+0.896 \times TKI+0.095 \times CRP/ALB \text{ 比值}]$ 。绘制 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值单独与联

合预测 TNBC 患者术后复发转移的 ROC 曲线，计算和比较 AUC。SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值联合预测的 AUC 为 0.917，大于 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值单独预测的 0.789、0.779、0.781。见表 4 和图 1。

表 3 TNBC 患者术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of postoperative recurrence and metastasis in TNBC patients

Variables	Assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Tumor diameter > 2 cm	> 2 cm=1, \leq 2 cm=0	0.248	0.455	0.297	0.586	1.281	0.525~3.124
TNM stage	I-II stage=0, III stage=1	1.669	0.611	7.457	0.006	5.309	1.602~17.591
Lymph node metastasis	Yes=1, no=0	1.458	0.483	9.127	0.003	4.300	1.669~11.075
Operation methods	Modified radical surgery=1, reserve breast surgery=0	0.390	0.814	0.229	0.632	1.476	0.299~7.281
Elevated SII	Original value input	0.004	0.001	19.469	<0.001	1.004	1.002~1.006
Elevated TKI	Original value input	1.023	0.212	23.294	<0.001	2.782	1.836~4.215
Elevated CRP/ALB ratio	Original value input	0.091	0.020	19.650	<0.001	1.095	1.052~1.140

表 4 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值对 TNBC 患者术后复发转移的预测价值

Table 4 The predictive value of SII, serum TKI and CRP/ALB ratio for postoperative recurrence and metastasis in TNBC patients

Indexes	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index number
SII	0.789	0.736~0.837	727.50	77.61	72.64	0.503
TKI	0.779	0.725~0.827	3.46 pmol/L	64.18	85.07	0.493
CRP/ALB ratio	0.781	0.727~0.829	0.75	77.61	64.68	0.423
Combination	0.917	0.878~0.947	0.37	80.60	91.54	0.721

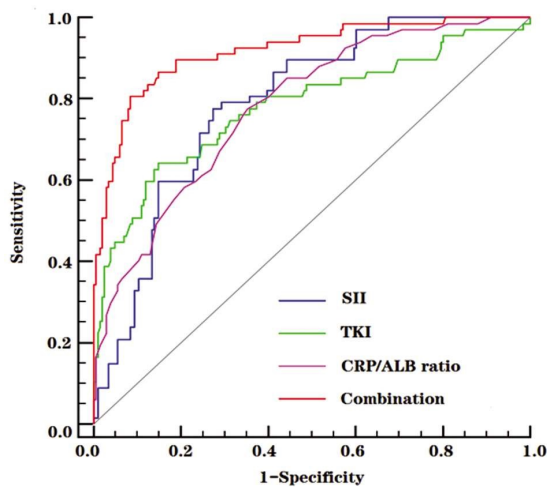


图 1 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值预测 TNBC 患者术后复发转移的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of SII, serum TKI and CRP/ALB ratio in predicting postoperative recurrence and metastasis of TNBC patients

3 讨论

TNBC 是指人表皮生长因子受体 2、孕激素受体和雌激素受体均为阴性的乳腺癌,由于激素受体阴性,故阻断表皮生长因子受体 2 的靶向和内分泌治疗均无效,因缺乏针对该类乳腺癌的分类治疗方式,导致 TNBC 预后较其他乳腺癌类型更差^[13,14]。对于非晚期 TNBC 患者,手术切除是最佳治疗选择,但由于 TNBC 异质性高和侵袭性强,仍有部分患者在术后 2~3 年内复发,出现复发转移的患者 5 年生存率仅 1/5^[5]。目前尚无公认的可靠指标能够预测 TNBC 术后的复发与转移。因此,寻

找 TNBC 术后的复发与转移的预测因子,对于提高患者的生存率具有重要意义。

TNBC 的复发转移涉及多种因素和机制,术后残留病灶在受到免疫炎症因素影响后,可通过改变肿瘤微环境或抑制免疫系统的杀伤作用,继续增殖、分化、迁移和侵袭,导致术后复发转移^[5]。中性粒细胞在固有免疫系统中扮演核心角色,它们会受到炎症的引导而迁移,并释放有害物质来促进炎症的发展;血小板在炎症状态下被激活,形成聚集并释放多种炎症介质,推动炎症的进展;淋巴细胞是免疫调节的关键细胞,它们在对抗炎症反应中被大量消耗,与炎症反应密切相关;SII 综合考虑了中性粒细胞、血小板和淋巴细胞与免疫炎症的作用关系,能有效地反映炎症与免疫之间的平衡状态^[6]。近年来,SII 已被报道与结直肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等恶性肿瘤复发转移及预后相关^[7,18]。有研究报道,SII 与 TNBC 患者新辅助化疗疗效较差及预后不良有关^[9]。本研究结果显示,SII 升高是 TNBC 患者术后复发转移的危险因素。考虑原因是 SII 升高反映了中性粒细胞和血小板数量的增加,以及淋巴细胞数量的数量,表明炎症与免疫之间的失衡。这种失衡导致持续增强的炎症反应,其通过改变肿瘤微环境、诱导基因突变、抑制抑癌基因表达、诱导血管新生、抑制细胞凋亡等途径促进了术后残留 TNBC 细胞的增殖、分化、迁移和侵袭,从而增加了术后复发转移的风险^[16,20]。

细胞增殖改变能引起癌细胞不受控制地增殖、生长,是癌症发生、发展及复发转移的重要原因^[21]。TK1 是存在于细胞质的一种 DNA 激酶,能通过催化胸苷为 DNA 合成所必须的胸苷三磷酸,通过影响 DNA 合成而参与细胞增殖调控,TK1 浓度与细胞增殖程度呈正相关关系^[10]。Bitter 等^[22]实验报道,TK1

能通过 p21 和蛋白激酶 3 介导的机制促进乳腺癌细胞周期阻滞、细胞迁移和细胞存活。在 TNBC 细胞模型中,TK1 也能通过激活增殖途径促进 TNBC 细胞增殖,敲低 TK1 则能抑制 TNBC 细胞增殖、迁移和侵袭^[23]。据报道,血清 TK1 水平升高与食管癌、非小细胞肺癌患者术后复发转移有关^[11,24]。且研究指出,血清 TK1 水平与 TNBC 病理参数不良有关,并对 TNBC 具有一定的诊断价值^[25]。故推测 TK1 可能与 TNBC 患者术后复发转移有关。本研究结果显示,血清 TK1 水平升高是 TNBC 患者术后复发转移的危险因素。考虑原因是,血清 TK1 水平升高可以催化更多的胸苷三磷酸形成,促进细胞周期内 DNA 大量合成,导致 TNBC 细胞周期停滞,促使术后残留 TNBC 细胞不受控制地增殖、迁移和侵袭,从而导致术后复发转移风险增加^[10]。

营养不良是一种营养不足状态,它通过降低免疫水平和增强炎症反应等途径,有助于促进癌症的发生和发展,营养状态直接影响乳腺癌治疗效果、复发和生存质量^[26]。CRP 是由肝脏产生的急性期反应物,参与了炎症反应和免疫调节等生理过程,并会损害营养物质合成导致营养不良^[27]。ALB 也是由肝脏产生的急性期反应物,炎症反应阶段由于其 mRNA 转录降低导致白蛋白合成减少,白蛋白减少又会进一步降低其抗炎作用,因 ALB 也参与营养维持,故 ALB 减少与炎症增强和营养不良有关^[28]。CRP/ALB 比值通过结合 CRP、ALB 与炎症、营养的作用,可以很好地反映炎症与抗炎间的平衡和营养状态^[7]。既往研究报道,CRP/ALB 比值与甲状腺乳头状癌术后复发转移相关^[9]。且 CRP/ALB 比值有助于预测乳腺癌改良根治术后感染^[29]。故推测 CRP/ALB 比值可能影响 TNBC 患者术后复发转移。本研究结果显示,CRP/ALB 升高会增加 TNBC 患者术后复发转移风险。考虑原因是,CRP/ALB 比值升高说明炎症与抗炎间失衡,炎症反应增强能影响肿瘤微环境促进术后残留 TNBC 细胞持续进展导致复发转移风险增加^[20]。同时,CRP/ALB 比值升高也说明 TNBC 患者存在营养不良,营养不良通过增强炎症、抑制免疫系统功能等途径促进 TNBC 细胞恶性进展,增加术后复发转移风险^[30]。

结果还显示,TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移会增加 TNBC 患者术后复发转移风险,考虑是 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移说明 TNBC 细胞的恶性程度更高,术后残留的 TNBC 细胞更易持续增殖、迁移和侵袭,进而增加术后复发转移风险^[13]。ROC 曲线显示,SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值预测 TNBC 患者术后复发转移的 AUC 为 0.789、0.779、0.781,SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值联合预测的 AUC 为 0.917,大于 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值单独预测。说明联合 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值有助于 TNBC 患者术后复发转移预测。

综上所述,TNBC 患者 SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值升高是术后复发转移的独立危险因素,SII、血清 TKI、CRP/ALB 比值联合预测 TNBC 患者术后复发转移的价值较高。

参考文献(References)

[1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
 [2] 中国研究型医院学会乳腺专业委员会,中国女性乳腺癌预防共识专家组. 中国女性乳腺癌预防专家共识[J]. 中国研究型医院, 2022, 9(4): 5-13.

[3] 李林容,李炎,孙强. 三阴性乳腺癌临床治疗进展[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(1): 177-183.
 [4] Tran J, Thaper A, Lopetegui-Lia N, et al. Locoregional recurrence in triple negative breast cancer: past, present, and future [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2023, 23(10): 1085-1093.
 [5] Liubomirski Y, Lerrer S, Meshel T, et al. Tumor-stroma-inflammation networks promote pro-metastatic chemokines and aggressiveness characteristics in triple-negative breast cancer [J]. Front Immunol, 2019, 4(10): 757.
 [6] 许召君,张成武,马晓明. 全身免疫炎症指数在实体癌中的应用研究进展[J]. 新医学, 2023, 54(2): 110-114.
 [7] 林鑫,翟泰宇,孙秩华. 血清 C-反应蛋白与血清白蛋白的比值与恶性肿瘤患者预后评估的关系 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(10): 1778-1781.
 [8] 胡潘宜,钱叶本. 术前纤维蛋白原和全身炎症反应指数与可切除肝细胞癌的临床病理特征及预后的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(5): 599-603, 606.
 [9] 王声,夏书官,任阳光. C 反应蛋白与清蛋白比值变化与甲状腺乳头状癌患者切除术后复发转移的关系[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(6): 941-945.
 [10] Velazquez EJ, Brindley TD, Shrestha G, et al. Novel monoclonal antibodies against thymidine kinase 1 and their potential use for the immunotargeting of lung, breast and colon cancer cells [J]. Cancer Cell Int, 2020, 4(20): 127.
 [11] 陈婷,秦永辉,刘凯. 血清 DKK1、TK1 水平预测老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2): 239-243.
 [12] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
 [13] 黎立喜,马飞. 三阴性乳腺癌复发、转移模式和危险因素:一项单中心回顾性研究[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2021, 15(3): 137-142.
 [14] 中国妇幼保健协会乳腺保健专业专家委员会,中国医师协会精准治疗委员会乳腺癌专业委员会. 三阴性乳腺癌含铂方案临床应用专家共识(2021 版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(12): 885-890.
 [15] 北京乳腺病防治学会中西医结合专业委员会,万冬桂,马飞,等. 三阴性乳腺癌中西医结合辅助强化治疗专家共识(2022 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2023, 15(9): 21-29.
 [16] 刘婷. 全身免疫炎症指数与心血管疾病相关性的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2023, 16(6): 628-631.
 [17] 向迪,寇丽娜,杜春玲,等. 全身免疫炎症指数与结直肠癌预后的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2023, 37(4): 377-382.
 [18] 张泽雪,陈秀玮. 全身免疫炎症指数与卵巢癌、子宫内膜癌及宫颈癌预后相关性的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(24): 4623-4626.
 [19] 庞健,王守满,廖立秋,等. 全身免疫炎症指数与三阴性乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的相关性 [J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(9): 958-965.
 [20] Pęczek P, Gajda M, Rutkowski K, et al. Cancer-associated inflammation: pathophysiology and clinical significance [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(6): 2657-2672.
 [21] Jamasbi E, Hamelian M, Hossain MA, et al. The cell cycle, cancer development and therapy [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(11): 10875-10883.

- [12] 李玲, 刘杨, 夏凡, 等. 吴茱萸碱对肺癌荷瘤小鼠生长及 HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响 [J]. 世界中医药, 2023, 18(13): 1867-1871.
- [13] Fouzder C, Mukhty A, Mukherjee S, et al. Trigonelline inhibits Nrf2 via EGFR signalling pathway and augments efficacy of Cisplatin and Etoposide in NSCLC cells[J]. Toxicol In Vitro, 2021, 70(1): 105038.
- [14] 姚刘旭, 滕文彬, 黄素琴, 等. mTOR/P70S6K/HIF-1 α 信号通路在脂多糖诱导 Caco-2 细胞屏障损伤中的作用及机制[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(1): 122-129.
- [15] Wang H, Jia R, Lv T, et al. Resveratrol Suppresses Tumor Progression via Inhibiting STAT3/HIF-1 α /VEGF Pathway in an Orthotopic Rat Model of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(6): 7057-7063.
- [16] Khalili M, Alavi M, Esmail-Jamaat E, et al. Trigonelline mitigates lipopolysaccharide-induced learning and memory impairment in the rat due to its anti-oxidative and anti-inflammatory effect [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 61(1): 355-362.
- [17] 王玉龙, 滕文彬, 单跃, 等. HIF-1 α 激动剂或拮抗剂对腺毒蛙大鼠肠道黏膜通透性的影响 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41(11): 1618-1623.
- [18] Song JM, Molla K, Anandharaj A, et al. Triptolide suppresses the in vitro and in vivo growth of lung cancer cells by targeting hyaluronan-CD44/RHAMM signaling [J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 26927-26940.
- [19] Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4): 412-441.
- [20] 辜正策, 邓小婧, 李璐池. 赤芍总苷对肺癌大鼠肺组织的作用机制 [J]. 世界中医药, 2022, 17(2): 177-181.
- [21] 林涛, 耿慧春, 陈兴连, 等. 葫芦巴碱标准物质的研制[J]. 化学分析计量, 2018, 27(4): 1-5.
- [22] 翟润, 厉冰, 张海洋, 等. 葫芦巴碱对荷胆囊癌小鼠抑制作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(12): 2410-2413.
- [23] Pirpour Tazehkand A, Salehi R, Velaei K, et al. The potential impact of trigonelline loaded micelles on Nrf2 suppression to overcome oxaliplatin resistance in colon cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(8): 5817-5829.
- [24] 陈水龄, 元泽峰, 褚文丽, 等. 姜黄素通过 AKT/HIF-1 α /VEGF 信号通路在体外抑制脉络膜新生血管的机制 [J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(4): 541-548.
- [25] 刘黎, 杨帆, 张匠, 等. 下调 miR-155 通过抑制 HIF-1 α /VEGF 通路增强人结直肠癌细胞的放射敏感性 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(7): 1356-1362.
- [26] 姚菲菲, 王富霞, 李增艳. 重组人 Rab17 通过调节 STAT3/HIF- α /VEGF 信号通路影响非小细胞肺癌增殖和侵袭[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(10): 1473-1477.

(上接第 3474 页)

- [22] Bitter EE, Skidmore J, Allen CI, et al. TK1 expression influences pathogenicity by cell cycle progression, cellular migration, and cellular survival in HCC 1806 breast cancer cells[J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0293128.
- [23] Huang P, Zhou X, Zheng M, et al. Regulatory T cells are associated with the tumor immune microenvironment and immunotherapy response in triple-negative breast cancer [J]. Front Immunol, 2023, 9(14): 1263537.
- [24] 郭军华, 陈检明, 宋志明, 等. 血清 sCD 105、Periostin、TK1 在 III A-N2 期非小细胞肺癌患者根治性切除术后复发中的临床应用价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(6): 1095-1099.
- [25] 刘晶晶, 丁琼, 高明, 等. 人生长分化因子 3 白细胞介素 -1 β 及胸苷激酶 1 在乳腺癌患者中的表达及意义 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2700-2702.
- [26] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 乳腺癌患者的营养治疗专家共识 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(4): 374-379.
- [27] Sambataro D, Politi MR, Messina A, et al. Relationship of inflammatory parameters and nutritional status in cancer patients[J]. Anticancer Res, 2023, 43(6): 2821-2829.
- [28] Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease [J]. Eur J Intern Med, 2022, 8(102): 24-39.
- [29] 祝保奎, 王锐, 任小伟, 等. CD64 指数、C 反应蛋白与清蛋白比值对乳腺癌改良根治术后感染的预测价值 [J]. 肿瘤研究与临床, 2023, 35(2): 124-127.
- [30] 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.