

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.016

炎症评分与晚期胰腺癌患者预后相关性研究*

徐 熙^{1,2} 马洪生^{3Δ} 刘蓉安⁴ 向 露⁵ 张 维⁵ 陈 韵⁶

(1 四川大学华西医院消化科 四川 成都 610041; 2 四川省人民医院消化科 四川 成都 610041;

3 四川大学华西医院消化内科 四川 成都 610041; 4 四川省人民医院外科 ICU 四川 成都 610041;

5 四川省人民医院老年内科 四川 成都 610041; 6 四川省人民医院老年消化科 四川 成都 610041)

摘要 目的:评估炎症评分对接受放疗化疗(CRT)的局部晚期胰腺癌患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的预测价值。**方法:**选取 235 例晚期胰腺癌患者,接受治疗前,所有患者均进行临床评估、实验室检查和影像学检查。比较两组患者的 PFS 和 OS;评估与患者预后差、肿瘤减少率、6 个月内肿瘤转移相关的预测因子。**结果:**患者平均 PFS 和 OS 分别为 10.2 个月和 18.8 个月。格拉斯哥预后评分(GPS)2、血浆纤维蛋白原(FIB)≥ 400 mg/dL 为 PFS 和 OS 较差的独立预测因素;小野寺预后营养指数(OPNI)是 CRT 后肿瘤减少率提高的预测因子($P<0.05$);GPS 2、FIB≥ 400 mg/dL 的患者的早期转移发生率显著提高($P<0.05$)。**结论:**格拉斯哥预后评分、纤维蛋白原、小野寺预后营养指数是评估接受放疗化疗治疗的局部晚期胰腺癌患者有效的治疗和预后预测因子。

关键词:晚期胰腺癌;炎症评分;预后**中图分类号:**R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1663-04

The Correlation between Inflammatory Score and Prognosis of Patients with Advanced Pancreatic Cancer*

XU Xi^{1,2}, MA Hong-sheng^{3Δ}, LIU Rong-an⁴, XIANG Lu⁵, ZHANG Wei⁵, CHEN Yun⁶

(1 Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 2 Department of Gastroenterology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 3 Department of Internal Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 4 ICU of surgical department, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 5 Department of Geriatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 6 Department of Geriatrics Gastroenterology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the predictive value of the inflammatory score for the progression free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with locally advanced pancreatic cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy (CRT). **Methods:** 235 patients with advanced pancreatic cancer were selected. All patients underwent clinical evaluation, laboratory examination and imaging examination before treatment. The PFS and OS were compared between the two groups, and the predictive factors were evaluated on the prognosis of patients with poor prognosis, tumor reduction rate, and tumor metastasis within 6 months. **Results:** The average PFS and OS of the patients were 10.2 months and 18.8 months, respectively. Glasgow prognosis score (GPS) 2 and plasma fibrinogen (FIB)≥ 400mg/dL were independent predictors of poor PFS and OS. Onokazu Temple prognostic index (OPNI) was a predictor of increased tumor reduction rate after CRT ($P<0.05$). Patients with GPS 2 and FIB≥ 400mg/dL had early metastasis rate increased significantly ($P<0.05$). **Conclusions:** Glasgow prognosis score, fibrinogen, and OPNI are effective predictors for prognosis of patients with locally advanced pancreatic cancer treated with radiotherapy and chemotherapy.

Key words: Advanced pancreatic cancer; Inflammation score; Prognosis**Chinese Library Classification(CLC):** R735.9 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2017)09-1663-04

前言

胰腺癌是我国 2010 年因癌症死亡的第四大病因。胰腺癌在疾病发现并确诊时患者经常已经到疾病晚期,尽管检测和治疗手段不断进步,但患者的 5 年生存率仅有 4%。即使施行根治性切除手术,仍有超过 50%的患者会出现局部或远处复发,这

更加凸显了开发一种更为有效的治疗方法的紧迫性^[1-3]。放疗化疗(CRT)结合各种抗癌药物如吉西他滨、顺铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)等联合治疗对于治疗局部晚期胰腺癌取得了一些临床疗效^[4]。

炎症和免疫营养状况与各种恶性肿瘤患者的术后并发症、长期预后密切相关。因此,本研究对肿瘤患者的几个预后潜在

* 基金项目:四川省卫生厅科研课题(130236)

作者简介:徐熙(1983-),女,主治医师,主要研究方向:消化系统临床

Δ 通讯作者:马洪生,电话:028-8555332, E-mail: liukejunxn@163.com

(收稿日期:2016-10-25 接受日期:2016-11-20)

预测因子进行评估,这些因子包括格拉斯哥预后评分(GPS)、小野寺预后营养指数(OPNI)、血浆纤维蛋白原(FIB)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)^[56]。GPS纳入了白蛋白和C反应蛋白(CRP)的因素;OPNI结合了白蛋白水平和淋巴细胞数量;FIB是一种重要的止血因子,它可以由活化的凝血酶转化为纤维蛋白。研究表明,这些因素是各类的肿瘤患者预后的临床预测因子。但这些炎症因素对于接受放化疗治疗的胰腺癌患者治疗效果和预后的预测价值还不清楚^[78]。因此,本研究评估炎症评分对接受CRT的局部晚期胰腺癌患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月至2016年6月在我院消化内科治疗的晚期胰腺癌患者。纳入标准:^① 患者经病理诊断或临床诊断为局部晚期胰腺癌,临床分期为III或IV期;^② 患者功能状态评分(KPS)为60-90分。排除标准:^① 严重心、肝、肾疾病患者或有其他恶性肿瘤患者;^② 合并全身感染患者或凝血功能障碍患者;^③ 妊娠期或哺乳期妇女。本研究经过我院伦理委员会批准,患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 临床检查

接受治疗前,所有患者均进行临床评估、实验室检查和影像学检查。GPS的计算方法为:CRP值升高(≥ 10 mg/L)和低蛋白血症(血清白蛋白 <25 g/L)的患者评分为2分(GPS 2);不具有这两种指征的患者评分为0分(GPS 0);只具有以上两种异常中的一种的患者评分为1分(GPS 1)。OPNI的计算公式为: $10 \times \text{白蛋白(g/dL)} + 0.005 \times \text{总淋巴细胞计数(/mm}^3\text{)}$,OPNI的临界值设为45^[9]。FIB水平 ≥ 400 mg/dL定义为高纤维蛋白原血症^[10]。所有的检测指标均在CRT开始前几天进行测量。

1.3 治疗和评估

采用三维适形放疗,分割量2Gy/次,每天1次,每周5天,连续4周。放疗期间进行同步5-FU联合奥沙利铂化疗,具体方

法:5-FU 250 mg/($\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1}$),静滴至放疗结束,奥沙利铂 40-50 mg/ m^2 ,于第1、8、15、22、29天静滴。肿瘤采用多层螺旋CT进行评估,时间为CRT之后的1个月。OS和PFS则从CRT起始日期便开始计算,直至死亡或末次随访日期。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价患者疗效。

1.4 统计学分析

患者的OS和PFS曲线绘制采用Kaplanmeyer方法并使用对数秩检验进行分析。连续变量的比较采用Mannwhitney-U检验、配对t检验或方差分析。OS和PFS的多元分析采用Cox回归分析,风险系数(HR)的置信区间以95%CI表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特性和临床预后

共纳入局部晚期胰腺癌患者235例,原发肿瘤的平均减少率为25.5%。64(27.2%)例患者病情缓解,137(58.3%)例患者病情稳定,34(14.5%)例患者疾病进展。24(10.2%)患者在CRT治疗后,接受了手术切除。患者平均PFS和OS分别为10.2个月和18.8个月。140(59.6%)例患者发生肿瘤转移。CRT后转移的位置分别为肝($n=74$),腹膜($n=42$),肺($n=17$),淋巴($n=7$)。74(31.5%)例在CRT后6个月内发生了转移。CRT后的随访期为5-93个月。在这一分析周期内,有193(82.1%)例患者死亡。

2.2 患者预后预测因素分析

单因素分析表明,GPS 2,OPNI <45 及FIB ≥ 400 mg/dL为PFS和OS较差的独立预测因素。多因素分析表明,GPS 2、FIB ≥ 400 mg/dL为PFS和OS较差的独立预测因素(表1)。GPS 0/1且纤维蛋白原 <400 mg/dL的患者的平均PFS分别为10.3个月和11.1个月。GPS 2且FIB ≥ 400 mg/dL的患者的平均PFS分别为4.5个月和5.7个月。GPS 0/1且FIB <400 mg/dL的患者的平均OS分别为19.9个月和21.0个月。GPS 2且FIB ≥ 400 mg/dL的患者的平均OS分别为7.7个月和12.6个月。

表1 患者PFS、OS相关因素分析
Table 1 The correlation factors analysis of PFS and OS of patients

Factors	PFS				OS			
	Univariate analysis		Multi factor analysis		Univariate analysis		Multi factor analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Gender, Male	9.1 (7.3-10.8)	≥ 0.05			17.1 (14.3-19.9)	≥ 0.05		
Age ≥ 75 years	11.1 (6.4-15.8)	≥ 0.05			19.6 (17.3-20.9)	≥ 0.05		
BMI ≥ 20	10.2 (8.5-11.7)	≥ 0.05			19.5 (16.7-21.5)	≥ 0.05		
DM	10.5 (7.8-12.2)	≥ 0.05			18.1 (14.2-21.8)	≥ 0.05		
Tumor position, Head	9.1 (6.6-11.6)	≥ 0.05			16.4 (13.1-19.2)	≥ 0.05		
GPS 2	4.1 (2.5-5.7)	<0.001	3.43 (1.36-8.64)	0.007	7.1 (4.5-9.7)	<0.001	4.68 (1.81-12.2)	0.003
OPNI ≥ 45	11.1 (9.4-12.8)	0.018	1.13 (0.65-1.95)	≥ 0.05	20.2 (17.3-23.1)	0.008	1.26 (0.73-2.17)	≥ 0.05
NLR <3	10.3 (7.4-12.8)	≥ 0.05			19.3 (15.3-22.9)	≥ 0.05		
FIB ≥ 400 mg/dL	5.3 (1.4-8.8)	<0.001	1.88 (1.12-3.25)	0.017	12.9 (8.4-15.8)	<0.001	2.3 (1.14-3.53)	0.017
CA 19-9 ≥ 37 U/mL	9.1 (6.8-11.4)	≥ 0.05			17.1 (13.8-20.2)	≥ 0.05		

2.3 提高肿瘤减少率的预测因子

只有OPNI是CRT后肿瘤减少率提高的预测因子(表2)。

OPNI ≥ 45 的患者肿瘤减少率为 32.1%;而 OPNI <45 的患者的这一比率仅为 12.1%。达到最大减少率的平均时间为术后 4 个月。接受 CRT 后切除手术的患者肿瘤减少率显著提高(平均 57.3%);未接受切除手术的患者减少率为 21.7%。接受手术切除的 10 例中有 8 例患者的 OPNI ≥ 45 。

表 2 单因素分析影响肿瘤的减少率的相关因素

Table 2 The univariate analysis on risk factors of tumor reduction

Factors		n	Maximum reduction rate (%)	P value
Gender	Male	125	25.3 $\pm$ 4.1	≥ 0.05
	Female	110	23.9 $\pm$ 3.8	
Age (years)	<75	191	24.4 $\pm$ 3.2	≥ 0.05
	≥ 75	44	30.7 $\pm$ 5.6	
BMI	<20	81	20.2 $\pm$ 4.6	≥ 0.05
	≥ 20	154	28.4 $\pm$ 3.5	
DM	Yes	100	25.9 $\pm$ 4.5	≥ 0.05
	No	135	25.3 $\pm$ 3.6	
Tumor position	Head	157	24.1 $\pm$ 3.3	≥ 0.05
	Body-tail	78	22.1 $\pm$ 3.8	
GPS	0/1	128	26.6 $\pm$ 2.9	≥ 0.05
	2	107	12.1 $\pm$ 8.8	
OPNI	<45	78	12.2 $\pm$ 4.7	<0.001
	>45	157	32.2 $\pm$ 3.2	
NLR	<3	176	26.8 $\pm$ 3.1	≥ 0.05
	≥ 3	59	21.7 $\pm$ 5.8	
Fibrinogen (mg/dL)	<400	166	26.8 $\pm$ 2.6	≥ 0.05
	≥ 400	69	14.8 $\pm$ 5.6	
CA 19-9 (U/mL)	<37	44	27.9 $\pm$ 6.6	≥ 0.05
	≥ 37	191	25.3 $\pm$ 4.1	

2.4 患者炎症评分的组合分析

为了有效区分 CRT 后患者的预后情况,对 GPS 和 FIB 进行了组合分析(图 1)。将所有患者分为 3 组:A 组(n=162),GPS 0/1 且 FIB <400 mg/dL;B 组(n=61),GPS 2 且 FIB ≥ 400

mg/dL;C 组(n=12),GPS 值 2 且 FIB ≥ 400 mg/dL。组 A、B、C 患者的平均 PFS 分别为 12.1、7.3、4.5 个月,差异有统计学意义($P<0.001$)(图 1A)。组 A、B、C 患者的平均 OS 分别为 21.1、12.3、8.6 个月,差异有统计学意义($P<0.001$)(图 1B)。

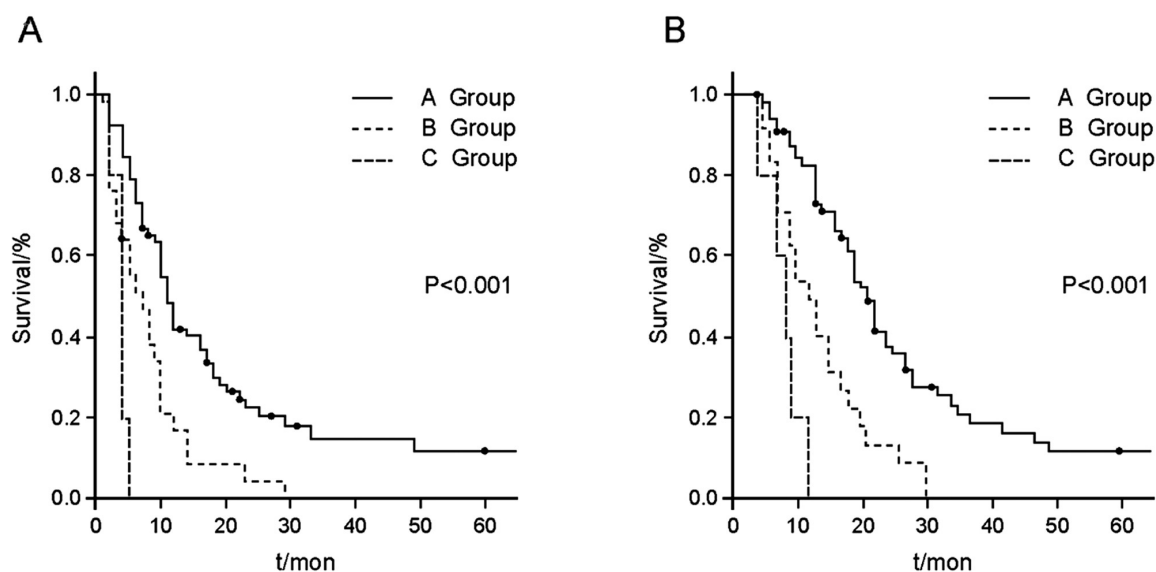


图 1 采用 GPS、FIB 分组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线。A:PFS;B:OS

Fig.1 Kaplan-Meier survival curves of patients in GPS and FIB subgroups. A:PFS;B:OS

2.5 CRT 后 6 个月内肿瘤转移的预测因子

本研究分析了 CRT 后 6 个月内临床病理因素与肿瘤转移

之间的关联,以确定早期转移的预测因子(表 3)。GPS 2、FIB $\geq$ 400 mg/dL 的患者的早期转移发生率显著提高($P<0.05$)。

表 3 肿瘤早期转移的预测因子分析

Table 3 Analysis on predictors of tumor metastasis in early stage

Factors		n	Metastasis (n=30)	No metastasis (n=66)	P value
Fibrinogen (mg/dL)	<400	166	15	15	0.015
	$\geq$ 400	69	15	51	
GPS	0/1	217	26	63	0.009
	2	18	4	3	

3 讨论

同步放化疗常用于局部晚期胰腺癌的治疗。本研究采用 5-FU、奥沙利铂联合放疗治疗晚期胰腺癌患者。结果表明患者 PFS 和 OS 分别为 10.3 个月和 18.8 个月。74(31.5%)例患者在术后 6 个月内发生肿瘤转移。对于接受 CRT 局部晚期胰腺癌患者,OPNI $\geq$ 45 是原发肿瘤的减少率提高的显著预测因子。GPS 2 和 FIB $\geq$ 400 mg/dL 是 PSF 和 OS 较差的独立预后因素。此外,GPS 0/1 且 FIB<400 mg/dL、GPS 2 或 FIB $\geq$ 400 mg/dL 及 GPS 值为 2 且 FIB $\geq$ 400 mg/dL 的患者的预后具有显著差异。GPS 2、FIB $\geq$ 400 mg/dL 的患者在 CRT 后 6 个月内发生转移的概率明显提高。对于 GPS 2、FIB $\geq$ 400 mg/dL 的患者,早期肿瘤转移可能是导致 PFS 和 OS 较差的原因之一。FIB $\geq$ 400 mg/dL 和 GPS 2 表明患者需要更密集的化疗而不是采用 CRT 来改善 PFS 和 OS。

炎症在胰腺癌的发生、发展中起着举足轻重的作用,而致密的、纤维间质丰富的炎性细胞、成纤维细胞和细胞外基质(ECM)蛋白是胰腺癌的特点。由进行性肿瘤造成的营养不良以及胃肠道梗阻,胰腺炎和癌性疼痛造成的口服摄入降低则为另一个特点^[11,12]。因此,许多学者对炎症/免疫营养因素与预后之间的关系进行了研究。但很少有研究比较炎症/免疫营养因素彼此之间的关系。GPS 值高是晚期胰腺癌预后不良和吉西他滨化疗疗效不佳的预测因子^[13,14]。低蛋白血症和 CRP 水平升高预示着肿瘤患者的全身炎症反应。FIB 水平升高是胰腺癌远处转移的一个有效预测因子。沉积在 ECM 中的纤维蛋白原作为支持生长因子结合的支架,并促进血管生成和肿瘤生长过程中的粘附、增殖和迁移。纤维蛋白原也是一种急性期反应物,其血浆水平在炎症条件下会升高。有报道指出 OPNI 与 OS 及胰腺癌患者的术后并发症之间的联系。虽然造成抗肿瘤作用提高的机制尚未阐明,免疫营养状态可通过改变蛋白结合和 P450 酶活性,进而影响许多抗癌药物的药代动力学^[15,16]。

近年来,也有关于新辅助 CRT 对于胰腺癌的疗效的报道。虽然接受新辅助 CRT 的患者切缘阴性的概率更高且淋巴结阳性概率更低,但新辅助 CRT 是否能提高患者的生存期仍存在争议^[17]。治疗前的正常 CA 19-9 水平、新辅助 CRT 之后的正常 CA 19-9 水平与患者的良好预后有关^[18]。在新辅助 CRT 设定中,对原发性肿瘤减少率和早期转移的预测是治疗策略的关键。对于 OPNI $\geq$ 45、GPS 0/1 且 FIB<400 mg/dL 的局部晚期胰腺癌患者可以从新辅助 CRT 治疗中获益。在新辅助治疗对局部晚期胰腺癌的疗效中,OPNI、GPS 和 FIB 的具体效应还需前

瞻性研究来进行证实。这些炎症/免疫营养因素对 CRT 疗效的贡献机制尚有待阐明。CRT 疗效的预测因子评估对局部晚期胰腺癌具有重要意义^[19,20]。

综上所述,本研究表明,对于接受放化疗治疗的局部晚期胰腺癌患者,格拉斯哥预后评分、纤维蛋白原、小野寺预后营养指数是有效的治疗性和预后预测因子。

参考文献(References)

- [1] Ying JE, Zhu LM, Liu BX. Developments in metastatic pancreatic cancer: is gemcitabine still the standard?[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(8): 736-745
- [2] Shinchi H, Maemura K, Mataka Y, et al. A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012, 19(2): 152-158
- [3] Estrella JS, Rashid A, Fleming JB, et al. Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation[J]. Cancer, 2012, 118(1): 268-277
- [4] Yang Jia-cheng, Cai Xun, Song Wei-feng, et al. The relationship between C-reactive protein kinetics and efficacy, prognosis of patients with advanced pancreatic cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2014, 19(12): 1097-1102
- [5] Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer [J]. HPB (Oxford), 2014, 16(5): 430-438
- [6] Vashist YK, Loos J, Dedow J, et al. Glasgow Prognostic Score is a predictor of perioperative and long-term outcome in patients with only surgically treated esophageal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(4): 1130-1138
- [7] Kanda M, Fujii T, Kodera Y, et al. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2011, 98(2): 268-274
- [8] Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer [J]. World J Surg, 2013, 37(11): 2688-2692
- [9] Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI) [J]. Br J Cancer, 2012, 106(8): 1439-1445
- [10] Zhu Xuan-gui, Jiang Fu-ping, Xie Hong-bo, et al. The Effects of Diabetes Mellitus Complication on Prognosis of Pancreatic Cancer Patients after Radical Operation [J]. Anti-tumor Pharmacology, 2016, 6(3): 217-220

(下转第 1614 页)

- gosity of the migration and invasion inhibitory protein (MIIP) gene in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6): 2771-2778
- [7] Higashi M, Kolla V, Iyer R, et al. Retinoic acid-induced CHD5 upregulation and neuronal differentiation of neuroblastoma[J]. *Mol Cancer*, 2015, 150(14): 150
- [8] Janoueix-Lerosey, Novikov E, Monteiro M, et al. Gene expression profiling of 1p35-36 genes in neuroblastoma[J]. *Oncogene*, 2004, 23(35): 5912-5922
- [9] Yamaguchi Y, Takenobu H, Ohira M, et al. Novel 1p tumour suppressor Dnmt1-associated protein 1 regulates MYCN/ataxia telangiectasia mutated/p53 pathway[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(8): 1555-1565
- [10] Wang X, Liu H, Wang X, et al. Clinical significance of migration and invasion inhibitor protein expression in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(6): 2417-2422
- [11] Lee M, Nam ES, Jung SH, et al. 1p36.22 region containing PGD gene is frequently gained in human cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(2): 545-553
- [12] Wen J, Fu J, Ling Y, et al. MIIP accelerates epidermal growth factor receptor protein turnover and attenuates proliferation in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9118-9134
- [13] Wen J, Liu QW, Luo KJ, et al. MIIP expression predicts outcomes of surgically resected esophageal squamous cell carcinomas[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10141-10148
- [14] Song SW, Fuller GN, Khan A, et al. Ilp45, an insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) binding protein, antagonizes IGF-BP-2 stimulation of glioma cell invasion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(24): 13970-13975
- [15] Ji P, Smith SM, Wang Y, et al. Inhibition of gliomagenesis and attenuation of mitotic transition by MIIP [J]. *Oncogene*, 2010, 29(24): 3501-3508
- [16] Li M, Fang X, Wei Z, et al. Loss of spindle assembly checkpoint-mediated inhibition of Cdc20 promotes tumorigenesis in mice [J]. *J Cell Biol*, 2009, 185(6): 983-994
- [17] Michel L, Benezra R, Diaz-Rodriguez E, et al. MAD2 dependent mitotic checkpoint defects in tumorigenesis and tumor cell death: a double edged sword[J]. *Cell Cycle*, 2004, 3(8): 990-992
- [18] Sun Y, Ji P, Chen T, et al. Haploinsufficiency of miip disables APC/CCdc20-securin/topoisomerase IIa rheostat and induces chromosomal instability in colorectal cancer [J]. *Asia-Pacific Journal of clinical oncology*, 2014, 109(SI): 261-261
- [19] Haggarty SJ, Koeller KM, Wong JC, et al. Domain-selective small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(8): 4389-4394
- [20] Wu Y, Song SW, Sun J, et al. Ilp45 inhibits cell migration through inhibition of HDAC6[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(6): 3554-3560

(上接第 1666 页)

- [11] Kurahara H, Takao S, Kuwahata T, et al. Clinical significance of folate receptor β -expressing tumor-associated macrophages in pancreatic cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(7): 2264-2271
- [12] Son HJ, Park JW, Chang HJ, et al. Preoperative plasma hyperfibrinogenemia is predictive of poor prognosis in patients with nonmetastatic colon cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 2908-2913
- [13] Sun Xiang, Gan Xiao-qing, Wang Qiong. Clinical observation of high intensity focused ultrasound in the treatment of pancreatic carcinoma [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2011, 15 (9): 1093-1094
- [14] Colbert LE, Hall WA, Nickleach D, et al. Chemoradiation therapy sequencing for resected pancreatic adenocarcinoma in the National Cancer Data Base[J]. *Cancer*, 2014, 120(4): 499-506
- [15] Maemura K, Shintchi H, Noma H, et al. Comparison of hyper-fractionated accelerated and standard fractionated radiotherapy with concomitant low-dose gemcitabine for unresectable pancreatic cancer[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(4C): 2369-2372
- [16] Farrow B, Sugiyama Y, Chen A. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development [J]. *Ann Surg*, 2004, 239(6): 763-769
- [17] Hu Wei, Zhang Juan. Clinical observation on the effect of three dimensional-conformal radiotherapy combined with Gemcitabine chemotherapy for advanced pancreatic cancers [J]. *Hainan Medical Journal*, 2012, 23(8): 21-23
- [18] Huang J, Xu L, Luo Y, et al. The inflammation-based scores to predict prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4): 883
- [19] Shimoda M, Katoh M, Kita J, et al. The Glasgow Prognostic Score is a good predictor of treatment outcome in patients with unresectable pancreatic cancer[J]. *Chemotherapy*, 2010, 6(6): 501-506
- [20] Luo G, Guo M, Liu Z, et al. Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(2): 670-676