

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.034

术前中性粒细胞绝对值 / 淋巴细胞比值联合血清瘦素、睾酮 对前列腺癌根治术后生化复发的评估价值*

赵旭伟 刘红耀[△] 马 丁 王 超 朱联锴

(山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院)山西医科大学第三医院泌尿外科 山西 太原 030032)

摘要 目的:探讨术前中性粒细胞绝对值 / 淋巴细胞比值(NLR)联合血清瘦素、睾酮对前列腺癌(PCa)根治术后生化复发的评估价值。**方法:**选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月于我院接受根治性切除术治疗的 82 例 PCa 患者。术前均检测 NLR、血清瘦素、睾酮水平。术后对所有患者均进行 2 年随访观察,按照是否发生生化复发分为复发组(n=34)以及无复发组(n=48)。比较两组 NLR、血清瘦素、睾酮水平差异。收集患者临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析 PCa 根治术后生化复发的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR 以及血清瘦素、睾酮预测 PCa 根治术后生化复发的评估价值。**结果:**复发组术前 NLR 以及瘦素水平均高于无复发组($P<0.05$),而睾酮水平低于无复发组($P<0.05$)。复发组术前前列腺特异抗原(PSA) ≥ 10 ng/mL、TNM 分期 T2 期人数占比以及 Gleason 评分均高于无复发组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,术前 PSA ≥ 10 ng/mL、TNM 分期 T2 期、Gleason 评分较高、术前 NLR 较高、瘦素水平较高、睾酮水平较低是 PCa 根治术后生化复发的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,联合检测术前 NLR、血清瘦素、睾酮水平预测 PCa 根治术后生化复发的 ROC 曲线下面积为 0.897,高于三项指标单独检测的 0.678、0.712、0.733。**结论:**PCa 根治术后生化复发受术前 PSA、NLR、血清瘦素、睾酮水平、TNM 分期、Gleason 评分等因素影响,术前 NLR 联合血清瘦素、睾酮对 PCa 根治术后生化复发的预测价值较高。

关键词:前列腺癌根治术;中性粒细胞绝对值 / 淋巴细胞比值;瘦素;睾酮;生化复发;预测价值

中图分类号:R737.25 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)23-4572-04

Evaluation Value of Preoperative Neutrophil Absolute Value / Lymphocyte Ratio Combined with Serum Leptin and Testosterone on Biochemical Recurrence after Radical Resection of Prostate Cancer*

ZHAO Xu-wei, LIU Hong-yao[△], MA Ding, WANG Chao, ZHU Lian-kai

(Department of Urology Surgery, Shanxi Bethune Hospital(Shanxi Academy of Medical Sciences Tongji Shanxi Hospital)Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the evaluation value of preoperative neutrophil absolute value / lymphocyte ratio (NLR) combined with serum leptin and testosterone on biochemical recurrence after radical resection of prostate cancer (PCa). **Methods:** 82 patients with PCa who underwent radical resection in our hospital from January 2018 to January 2020 were select. The Level of NLR, serum leptin and testosterone were detected before operation. All patients were followed up for 2 years after operation. According to whether biochemical recurrence occurred, they were divided into recurrence group (n=34) and non recurrence group (n=48). NLR, serum leptin and testosterone levels were compared between the two groups. The clinical data of patients were collected and the influencing factors of biochemical recurrence after radical resection of PCa radical operation were analyzed by multivariate logistic regression. The evaluation value of NLR, serum leptin and testosterone in predicting biochemical recurrence after radical resection of PCa was analyzed by using receiver operating characteristi(ROC) curve. **Results:** The preoperative NLR and leptin levels in recurrence group were higher than those in non recurrence group ($P<0.05$), The testosterone level was lower than that in recurrence group ($P<0.05$). The preoperative prostate specific antigen (PSA) ≥ 10 ng/mL, the proportion of TNM stage T2 and Gleason score in the recurrence group were higher than those in the non recurrence group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that preoperative PSA ≥ 10 ng/mL, TNM stage T2, Gleason score, preoperative NLR, high leptin level and low testosterone level were the risk factors for biochemical recurrence after radical resection of PCa ($P<0.05$). The area under the ROC curve of predicting biochemical recurrence after PCa radical operation by combined detection of preoperative NLR, serum leptin and testosterone levels was 0.897, which was higher than 0.678, 0.712 and 0.733 detected by three indicators alone. **Conclusion:** Biochemical recurrence after radical resection of PCa was affected by preoperative PSA, NLR, leptin, testosterone level, TNM stage and Gleason score, Preoperative NLR combined with serum leptin and testosterone has high

* 基金项目:山西省自然科学基金项目(2016011042-2)

作者简介:赵旭伟(1990-),男,硕士,住院医师,从事泌尿系统肿瘤方向的研究,E-mail: zhaoxuwei126@126.com

[△] 通讯作者:刘红耀(1965-),男,博士,主任医师,从事泌尿系统肿瘤方向的研究,E-mail: 983002926@qq.com

(收稿日期:2022-04-30 接受日期:2022-05-25)

predictive value for biochemical recurrence after radical resection of PCa.

Key words: Radical resection of prostate cancer; Neutrophil absolute value/lymphocyte ratio; Leptin; Testosterone; Biochemical recurrence; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R737.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)23-4572-04

前言

前列腺癌(PCa)属于临床上较为常见的一种特发于男性的恶性肿瘤,是导致男性癌因性死亡的第5大原因^[1]。PCa根治术是目前治疗PCa的最有效方法,通过对前列腺及其周围部分输精管、射精管等组织的切除,可显著改善患者预后^[2,3]。随着近年来临床PCa早期筛查以及诊断技术的日益提升,越来越多的PCa患者得到根治性手术治疗的机会,预后普遍较佳。然而,相关研究报道显示^[4,5],PCa根治术后患者仍存在一定的复发风险,亦是导致该病患者死亡的关键因素之一。因此,寻找客观可靠的血清学指标对PCa患者根治术后生化复发进行评估显得尤为重要,可为临床针对性干预措施的制定以及实施提供参考依据,最终达到改善患者预后转归的目的。近年来有研究表明,中性粒细胞绝对值/淋巴细胞比值(NLR)可有效反映机体肿瘤炎症反应以及抗肿瘤免疫之间的平衡状态,与多种恶性肿瘤预后转归有关^[6,7]。有研究报道发现,脂肪因子在PCa细胞中存在异常表达,而瘦素属于脂肪因子之一,可能与PCa发生发展有关^[8,9]。另有研究学者发现血清睾酮可能介导了PCa的进展^[10,11]。鉴于此,本文通过研究术前NLR联合血清瘦素、睾酮对PCa根治术后生化复发的评估价值,以期对PCa患者术后的预后评估提供一定的参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月~2020年1月于我院接受根治切除治疗的82例PCa患者。年龄41~82岁,平均(63.99±4.28)岁;病程1~8年,平均(3.81±0.62)年;TNM分期^[12]:T1b期27例,T2期55例;体质指数(BMI)18~32 kg/m²,平均(23.52±2.13)kg/m²。我院医学伦理委员会已批准本研究。纳入标准:(1)均符合《欧洲泌尿学会更新前列腺癌诊疗指南》相关诊断标准^[13],且经病理检查确诊;(2)纳入研究前并未接受抗癌治疗;(3)符合手术指征,均接受PCa根治术治疗;(4)所有患者均知

情且签署同意书;(5)资料完善。排除标准:(1)合并其他器质性病变者;(2)存在重大脏器功能严重障碍者;(3)存在手术禁忌症者;(4)伴有严重感染性疾病或免疫系统疾病者;(5)神志异常或合并精神疾病者。

1.2 研究方法

(1)血清学指标检测:术前1d采集所有患者的晨起空腹静脉血5 mL,采用日本Sysmex公司生产的XN-3000全自动血细胞分析仪以及配套试剂检测外周血中性粒细胞与淋巴细胞水平,并计算NLR。采用美国BeckmanCoulter公司生产的DX-1800全自动化学发光仪检测血清前列腺特异抗原(PSA)水平。以酶联免疫吸附法检测血清瘦素、睾酮水平,具体操作遵循试剂盒(购自深圳晶美生物科技有限公司)说明书完成。(2)临床资料收集:借助病历系统收集患者的年龄、病程、TNM分期、BMI以及Gleason评分^[14]。

1.3 随访与分组

对所有患者均进行为期2年的随访,随访起始为术后出院时,随访截止日为2年随访期满或发生生化复发。随访方式为定期复查。将连续2次血清PSA水平≥0.2 ng/mL作为判定生化复发的标准。随访2年,无失访病例,术后发生生化复发34例(复发组),48例未复发(无复发组)。

1.4 统计学方法

数据处理方式由SPSS 22.0软件完成,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,分析采用独立样本t检验。计数资料用n(%)表示,采用 χ^2 检验。以多因素Logistic回归分析PCa根治术后生化复发的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR以及血清瘦素、睾酮预测PCa根治术后生化复发的价值。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前NLR以及血清瘦素、睾酮水平对比

复发组术前NLR以及血清瘦素水平均高于无复发组,而睾酮水平低于无复发组($P < 0.05$),见表1。

表1 两组术前NLR以及血清瘦素、睾酮水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of preoperative NLR, serum leptin and testosterone levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NLR	Leptin(ng/mL)	Testosterone(μ g/dL)
Recurrence group	34	3.74±1.22	22.51±4.56	422.41±56.29
Non recurrence group	48	2.34±0.45	15.17±3.28	601.78±62.34
t	-	7.295	8.484	13.355
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 两组临床资料对比

复发组术前PSA≥10 ng/mL、TNM分期T2期人数占比以及Gleason评分均高于无复发组,而两组年龄、病程、BMI比较

无统计学差异($P > 0.05$),见表2。

2.3 PCa根治术后生化复发影响因素的多因素Logistic回归分析

以PCa根治术后是否发生生化复发为因变量,赋值如下:

生化复发 =1, 无生化复发 =0。以术前 PSA 水平、TNM 分期、Gleason 评分、术前 NLR 以及血清瘦素、睾酮水平为自变量,赋值如下: 术前 PSA <10 ng/mL=0, ≥10 ng/mL=1; TNM 分期 T1b 期 =0, T2 期 =1; Gleason 评分、术前 NLR、血清瘦素、睾酮均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析发现,术前 PSA ≥10 ng/mL、TNM 分期 T2 期、Gleason 评分较高、术前 NLR 较高、瘦素水平较高、睾酮水平较低是 PCa 根治术后生化复发的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组临床资料对比
Table 2 Comparison of clinical data between the two groups

Index	Recurrence group (n=34)	Non recurrence group (n=48)	χ^2/t	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	64.28± 4.27	63.79± 4.30	0.510	0.612
Course of disease(years, $\bar{x} \pm s$)	3.79± 0.61	3.82± 0.62	0.217	0.829
Preoperative PSA(ng/mL)	<10 7(20.59%)	20(41.67%)	4.004	0.045
	≥10 27(78.41%)	28(58.33%)		
TNM stage	T1b 6(17.65%)	21(43.75%)	6.140	0.013
	T2 28(82.35%)	27(56.25%)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.47± 2.10	23.55± 2.14	0.168	0.867
Gleason scores(scores, $\bar{x} \pm s$)	7.42± 1.03	6.35± 0.87	5.082	0.000

表 3 PCa 根治术后生化复发影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果
Table 3 Results of multivariate logistic regression analysis of factors influencing biochemical recurrence after radical resection of PCa

Factor	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Preoperative PSA ≥ 10 ng/mL	1.305	0.405	7.495	0.002	1.489	1.105~1.879
TNM stage T2	2.397	0.318	9.170	0.000	1.531	1.178~2.032
Higher Gleason score	2.173	0.216	6.201	0.012	1.789	1.250~2.178
NLR were high	1.534	0.353	10.045	0.000	2.307	1.537~4.203
Leptin levels were high	1.628	0.179	12.478	0.000	2.487	1.622~4.289
Testosterone levels were low	1.730	0.166	16.890	0.000	2.550	1.794~5.287

2.4 术前 NLR 以及血清瘦素、睾酮水平预测 PCa 根治术后生化复发价值的 ROC 曲线分析 联合预测 PCa 根治术后生化复发的效能明显优于上述三项指标单独检测,见表 4 和图 1。

ROC 曲线分析可得,术前 NLR 以及血清瘦素、睾酮水平

表 4 术前 NLR 以及血清瘦素、睾酮水平预测 PCa 根治术后生化复发价值的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of preoperative NLR as well as serum leptin and testosterone levels in predicting the value of biochemical recurrence after radical resection of PCa

Index	Area under the curve	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index	Threshold	95%CI
NLR	0.678	70.45	64.73	0.352	4.55	0.594~0.765
Leptin	0.712	73.45	68.26	0.417	26.34 ng/ml	0.623~0.790
Testosterone	0.733	75.12	71.90	0.470	420.15 μ g/dL	0.641~0.812
Three items combination	0.897	91.48	87.56	0.790	-	0.750~0.956

3 讨论

随着生活环境和饮食结构的不断变化,生活、工作压力的增加,PCa 发病率逐年升高,已受到全世界范围内的广泛关注。

PCa 根治术是目前公认的 PCa 最有效治疗手段,但患者术后的远期预后差异明显,其中术后 10 年内发生生化复发的几率高达 17%~53%^[15]。生化复发的发生常伴有远处转移,患者预后普遍较差。迄今为止,关于 PCa 根治术后复发的具体机制尚且存在一定的争议,可能和肿瘤性质、术中肿瘤组织切除彻底与否以及微小转移灶未及时发现等有关^[16,17]。目前,临床上主要是通过病理分期、年龄等实现对 PCa 根治术后生化复发的预测,但存在主观性强,灵敏性以及特异性不足的缺陷^[18]。因此,寻求有效预测 PCa 根治术后生化复发发生的特异性标志物显得尤为重要,是目前广大医务工作者关注的热点。

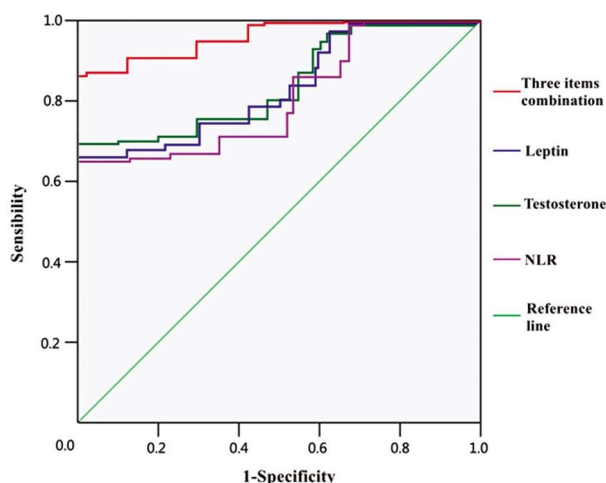


图 1 术前 NLR 以及血清瘦素、睾酮水平预测 PCa 根治术后生化复发价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of preoperative NLR as well as serum leptin and testosterone levels in predicting the value of biochemical recurrence after radical resection of PCa

本文结果发现,复发组术前 NLR 以及血清瘦素水平均高于无复发组,而睾酮水平低于无复发组。且经多因素 Logistic 回归分析发现,术前 NLR 升高、瘦素升高以及睾酮降低均是 PCa 根治术后生化复发的危险因素。提示了随着术前 NLR、瘦素水平的升高以及睾酮水平的降低,增加了患者发生生化复发的风险。中性粒细胞可通过分泌血管内皮生长因子(VEGF),为肿瘤的生长以及增殖提供有利条件,有助于肿瘤血管新生,进一步加速肿瘤的进展以及转移^[19,20]。淋巴细胞则是肿瘤免疫重要组成之一,介导了肿瘤细胞破坏以及凋亡过程,可直接或间接激活抗肿瘤免疫因子,进一步抑制肿瘤的转移以及复发^[21,22]。而 NLR 是反映上述两项指标平衡状态的炎症指标,NLR 升高,炎症反应加剧,增加了术后生化复发的风险。在 PCa 患者机体内血清瘦素可通过与 PCa 组织中相关受体结合,进一步促使 JAK-STAT3 旁路的异常激活,调控肿瘤细胞活化基因的表达,进一步影响肿瘤细胞的生长以及侵袭,因此血清瘦素水平越高预示着复发的风险越高^[23]。睾酮属于人体内重要的雄性激素之一,于 PCa 的发生、发展过程中起着至关重要的作用,其表达的降低往往反映了机体性激素平衡被打破,进一步促进了 PCa 的发生、发展以及侵袭^[24-26]。此外,复发组术前 PSA ≥ 10 ng/mL、TNM 分期 T2 期人数占比以及 Gleason 评分均高于无复发组。经多因素 Logistic 回归分析发现,PCa 根治术后生化复发的危

险因素包括术前 PSA ≥ 10 ng/mL、TNM 分期 T2 期以及 Gleason 评分升高。PSA 具有一定的组织特异性,于 PCa 的诊断以及病情评估中具有较高的应用价值^[27,28]。PSA 属于 PCa 的肿瘤标志物之一^[29,30],其表达水平的升高往往反映了患者病情以及 TNM 分期的增加,临床治疗难度较大,发生生化复发的几率较高。TNM 分期为 T2 期的患者较 T1b 期患者病情更重,临床治疗难度较大,手术治疗效果相对不理想,预后不良。而 Gleason 评分可有效反映 PCa 患者的恶性程度,两者之间关系呈正比,该评分的升高往往提示预后风险较高。另外,经 ROC 曲线分析发现,术前 NLR 以及血清瘦素、睾酮水平联合检测预测 PCa 根治术后生化复发的效能更佳,可为临床医生提供相对全面、可靠的依据,从而有助于预测准确性的提升。

综上所述,PCa 根治术后生化复发的危险因素包括术前 PSA ≥ 10 ng/mL、TNM 分期 T2 期、Gleason 评分升高、NLR 升高、血清瘦素升高、睾酮降低,术前 NLR 联合血清瘦素、睾酮预测 PCa 根治术后生化复发的价值较高。

参考文献(References)

- [1] 李星,曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 98-102
- [2] Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(3): 177-188
- [3] Devos G, Devlies W, De Meerleer G, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy in high-risk prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2021, 18(12): 739-762
- [4] 庞国福,叶啸. 经尿道前列腺切除术与前列腺癌根治术后生化复发的相关性[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(6): 965-968
- [5] 吴静,蔡利娟,李想. 前列腺癌患者 3 年生存情况随访调查及其影响因素[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(3): 419-420, 423
- [6] 刘万清,赖曾珍,魏琴. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在外阴鳞癌与外阴鳞状上皮内瘤变术前鉴别诊断中的临床意义 [J]. 河北医药, 2017, 39(23): 3546-3549
- [7] Naszai M, Kurjan A, Maughan TS. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Med, 2021, 10(17): 5983-5997
- [8] 王启辉,周洁. 瘦素与前列腺癌激素依赖性关系的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(6): 30-34
- [9] Rios-Colon L, Chijioke J, Nitire S, et al. Leptin modulated microRNA-628-5p targets Jagged-1 and inhibits prostate cancer hallmarks[J]. Sci Rep, 2022, 16;12(1): 10073
- [10] 黎舵,徐光勇,葛成国,等. 血清睾酮值对提高前列腺癌诊断率及预测前列腺癌 Gleason 评分的临床意义 [J]. 中国男科学杂志, 2017, 31(6): 50-53
- [11] Peixoto GA, Korkes F, Pazeto CL, et al. The influence of testosterone suppression on HER2 immunoexpression in prostatic neoplastic tissue [J]. Mol Clin Oncol, 2021, 15(3): 185
- [12] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474
- [13] 《中国全科医学》编辑部. 欧洲泌尿学会更新前列腺癌诊疗指南[J]. 中国全科医学, 2005, 8(18): 1512-1513
- [14] 赵立. 前列腺癌的 Gleason 评分及临床意义 [J]. 临床外科杂志, 2012, 20(2): 87-88

(下转第 4564 页)

- [14] Liu H, Zhu Y, Gao Y, et al. NR1D1 modulates synovial inflammation and bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 129
- [15] Auréal M, Machuca-Gayet I, Coury F. Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology[J]. *Biomolecules*, 2020, 11(1): 48
- [16] Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, et al. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons[J]. *Front Med*, 2020, 7(1): 601618
- [17] Rehling T, Björkman AD, Andersen MB, et al. Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 20(1): 6324348
- [18] Yu XH, Yang YQ, Cao RR, et al. Rheumatoid arthritis and osteoporosis: shared genetic effect, pleiotropy and causality [J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(21): 1932-1940
- [19] 徐晓作, 朱小春. 前臂骨密度与骨代谢指标对绝经后女性类风湿性关节炎合并骨质疏松的诊断价值 [J]. *温州医科大学学报*, 2020, 50(3): 241-244
- [20] 许环顺, 侯平, 邢忠, 等. 四烯甲基酮胶囊联合鲑鱼降钙素治疗老年性骨质疏松症疗效及安全性分析[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(7): 665-669
- [21] Cusano NE. Evaluation and Management of Elevated Parathyroid Hormone Levels in Normocalcemic Patients [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(6): 1135-1150
- [22] Kilav-Levin R, Hassan A, Nechama M, et al. Post-transcriptional mechanisms regulating parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism[J]. *FEBS J*, 2020, 287(14): 2903-2913
- [23] Li T, Wang H, Lv C, et al. Intermittent parathyroid hormone promotes cementogenesis via ephrinB2-EPHB4 forward signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 2070-2086
- [24] Eastman K, Gerlach M, Piec I, et al. Effectiveness of parathyroid hormone (PTH) analogues on fracture healing: a meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(8): 1531-1546
- [25] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 28
- [26] Tong W, Gao H, Wei X, et al. Correlation of serum CA199 levels with glycemic control and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3302-3308
- [27] Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, et al. CA724 Predicts Tumor Regression Grade in Locally Advanced Gastric Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy[J]. *J Cancer*, 2021, 12(21): 6465-6472
- [28] Kuang J, Gong Y, Xie H, et al. The prognostic value of preoperative serum CA724 for CEA-normal colorectal cancer patients [J]. *PeerJ*, 2020, 8(2): e8936
- [29] Figus FA, Piga M, Azzolin I, et al. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102776
- [30] Cao R, López-de-Ullibarri I. ROC Curves for the Statistical Analysis of Microarray Data [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 15(2): 245-253

(上接第 4575 页)

- [15] 徐礼臻, 朱再生, 徐昱. 前列腺癌组织中驱动蛋白 5 的表达及其与 5 年进展和生化复发的关系[J]. *浙江医学*, 2020, 42(24): 2628-2630
- [16] 夏圻儿, 顾斌, 李军, 等. E-cadherin 和 Snail 在前列腺癌组织中的表达及其与根治术后生化复发的相关性分析[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(6): 1113-1118
- [17] Matti B, Reeves F, Prouse M, et al. The impact of the extent and location of positive surgical margins on the risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancers[J]. *Prostate*, 2021, 81(16): 1428-1434
- [18] Zhang B, Wu S, Zhang Y, et al. Analysis of risk factors for Gleason score upgrading after radical prostatectomy in a Chinese cohort [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(21): 7772-7780
- [19] 乐翔, 胡可义, 陈仁富. 血管内皮生长因子及中性粒细胞与淋巴细胞比值在膀胱癌中的临床意义 [J]. *徐州医科大学学报*, 2020, 40(8): 575-578
- [20] Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173
- [21] 邓建忠, 刘秀玲, 刘迁, 等. 术前纤维蛋白原和中性粒细胞与淋巴细胞比值的评分对胃癌术后患者预后的评价意义[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(5): 351-356
- [22] Xu Z, Zhang J, Zhong Y, et al. Predictive value of the monocyte-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of prostate cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(38): e27244
- [23] 陈号, 陈韬, 吴静. IL-6/JAK/STAT3 信号通路在前列腺癌发展和治疗中的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(1): 159-162
- [24] 黄琳. 性激素与前列腺癌病理分级及临床分期相关性分析 [J]. *医药前沿*, 2018, 8(5): 171-172
- [25] Van Winden LJ, van Rossum HH. Testosterone analysis in prostate cancer patients[J]. *Adv Clin Chem*, 2022, 108: 73-104
- [26] Robles LA, Harrison S, Tan VY, et al. Does testosterone mediate the relationship between vitamin D and prostate cancer progression? A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Causes Control*, 2022, 33(8): 1025-1038
- [27] 古志聪, 陈南辉, 杨日辉, 等. 前列腺 PI-RADS V2.1 评分联合血清 PSA 相关指标对灰区前列腺癌的的诊断价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(7): 1387-1390, 1400
- [28] Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients[J]. *BMC Med*, 2022, 7(1): 54
- [29] 孙雪骐, 黄麒麟, 孙彦珍, 等. 不同级别前列腺癌中 HK II 和 PSA 的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(6): 692-695, 701
- [30] 徐法仁, 杨南南, 梁铁军, 等. GPC-3, PAP, EPCA-2 及联合 PSA 检测在前列腺癌中的诊断价值[J]. *广东医学*, 2020, 41(15): 4