

术前纤维蛋白原与淋巴细胞比值在胃癌神经侵犯预测价值研究

王承霞^a, 侯 宁^b, 杨翊柠^a, 莫冬萍^a

(江苏省肿瘤医院 / 南京医科大学附属肿瘤医院 / 江苏省肿瘤防治研究所 a. 检验科; b. 病理科, 南京 210009)

摘要: **目的** 探索术前纤维蛋白原与淋巴细胞比值(fibrinogen lymphocyte ratio, FLR)在胃癌神经侵犯(perineural invasion, PNI)中的临床意义。**方法** 收集2020年10月~2022年2月在江苏省肿瘤医院接受手术切除且经病理学检查证实为胃癌并符合入组的患者360例,同时收集临床病理资料。受试者工作曲线(ROC)确定术前FLR判断胃癌神经侵犯发生的最佳截断值。采用二分类Logistic回归进行单因素和多因素分析,确定与神经侵犯发生相关的危险因素。**结果** 神经侵犯阳性患者的FLR水平(2.37 ± 1.31)明显高于神经侵犯阴性组的FLR水平(1.87 ± 0.90),差异有统计学意义($t=4.184, P<0.05$);同时神经侵犯阳性组患者的恶性程度(肿瘤浸润程度,淋巴结转移,TNM分期)更显著,差异有统计学意义($t=162.110, 70.530, 142.910$, 均 $P<0.05$)。ROC曲线分析,FLR曲线下面积为0.650(95% CI: 0.592 ~ 0.707),最佳截断值为1.82,灵敏度和特异度分别为64.4%, 62.4%。Logistic多因素分析显示FLR >1.82 (OR=2.155, 95% CI: 1.086 ~ 4.277, $P=0.028$),肿瘤浸润程度(OR=6.405, 95% CI: 2.040 ~ 20.107, $P=0.001$),II期(OR=7.002, 95% CI: 1.614 ~ 30.374, $P=0.009$)和III期(OR=10.718, 95% CI: 1.809 ~ 63.498, $P=0.009$)是胃癌患者发生神经侵犯的独立危险因素。在淋巴结发生转移组中,多因素分析显示,FLR >1.82 (OR=2.311, 95% CI: 1.074 ~ 4.974, $P=0.032$)和肿瘤浸润程度(OR=12.401, 95% CI: 4.549 ~ 33.806, $P<0.001$)是患者发生神经侵犯的独立危险因素。**结论** 术前监测FLR水平对预测胃癌患者发生神经侵犯有一定参考价值。

关键词: 胃癌; 神经侵犯; 纤维蛋白原与淋巴细胞比值; 淋巴结转移

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 02-160-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.030

Predictive Value of Preoperative Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer with Perineural Invasion

WANG Cheng-xia^a, HOU Ning^b, YANG Yi-ning^a, MO Dong-ping^a

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Pathology, Jiangsu Cancer Hospital & the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China)

Abstract: Objective To determine the clinical significance of fibrinogen lymphocyte ratio (FLR) in gastric cancer (GC) patients with or without perineural invasion (PNI). **Methods** A total of 360 patients who underwent surgical resection in Jiangsu Cancer Hospital from October 2020 to February 2022 and were confirmed to be GC by pathological examination and were eligible for inclusion were collected. The receiver operating curve (ROC) was used to determine the optimal cut-off value of preoperative FLR for judging PNI in GC. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to calculate the independent predictors. **Results** Compared with the PNI(-) group (1.87 ± 0.90), the PNI(+) patients had significantly higher levels of FLR (2.37 ± 1.31), and the difference was statistically significant ($t=4.184, P<0.05$). A higher degree of malignancy (degree of tumor invasion, lymph node metastasis and TNM stage), and the differences were statistically significant ($t=162.110, 70.530, 142.910$, all $P<0.05$). The area under the ROC curve of FLR diagnosis for PNI(+) was 0.650 (95% CI: 0.592 ~ 0.707), the best cut-off value was 1.82, the sensitivity and specificity was 64.4%, 62.4%. Logistic multivariate analysis showed that FLR >1.82 (OR=2.155, 95% CI: 1.086 ~ 4.277, $P=0.028$), degree of tumor invasion (OR=6.405, 95% CI: 2.040 ~ 20.107, $P=0.001$), stage II (OR=7.002, 95% CI: 1.614 ~ 30.374, $P=0.009$) and stage III (OR=10.718, 95% CI: 1.809 ~ 63.498, $P=0.009$) were an independent risk factor for PNI(+) in patients with GC. In the lymph node metastasis group, multivariate analysis showed that FLR >1.82 (OR=2.311, 95% CI: 1.074 ~ 4.974, $P=0.032$) and degree of tumor invasion (OR=12.401,

基金项目: 国家自然科学基金(82002225); trf-17-79MP99PP 作为乳腺癌新型诊断标志物的价值及其作用机制研究。

作者简介: 王承霞(1973-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床检验, E-mail: newwxcx@163.com。

通讯作者: 莫冬萍(1986-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: modongping1223@163.com。

95% CI: 4.549 ~ 33.806, $P < 0.001$) were an independent risk factors for PNI(+) in patients with lymph node metastasis.

Conclusion Preoperative monitoring of FLR levels has a certain reference value for predicting the occurrence of PNI(+) in patients with GC.

Keywords: gastric cancer; perineural invasion; fibrinogen-to-lymphocyte; lymph node metastasis

胃癌 (gastric cancer) 是消化道肿瘤中最常见的类型, 是我国癌症死亡的主要原因之一^[1]。患者早期症状不明显, 80% ~ 90% 的患者确诊时多为进展期。由于胃癌较高的复发率和转移率, 五年总生存率不超过 30%^[2]。肿瘤大小、组织学类型、患者年龄、淋巴血管侵犯和神经侵犯 (perineural invasion) 是胃癌的重要预后因素^[3]。神经侵犯被认为是一种新的肿瘤转移途径, 是指肿瘤侵犯至神经周围且至少累积 33% 的神经周径或者肿瘤细胞侵及神经外膜、神经鞘膜和神经内膜的任何一层, 从而造成肿瘤转移扩散^[4]。越来越多的研究表明, 肿瘤患者存在全身免疫反应、炎症因子及免疫系统的作用与肿瘤进展相关^[5-6]。有观点认为, 纤维蛋白原参与肿瘤特异性炎症反应, 可能与肿瘤细胞的增殖有关^[7]。淋巴细胞作为抗肿瘤免疫应答中关键免疫细胞, 其数量减少或功能异常导致机体免疫系统对肿瘤细胞的监视能力下降, 为肿瘤的复发、转移提供微环境^[8]。文献报道, 纤维蛋白原与淋巴细胞比值 (fibrinogen-lymphocyte ratio, FLR) 可以作为非小细胞肺癌^[9]、头颈部腺样囊性癌^[10] 预后新指标, 是胃癌发生腹膜播散的独立危险因素^[11]。为进一步了解 FLR 在胃癌患者伴神经侵犯中的临床意义, 本研究回顾性分析 360 例胃癌患者的临床和病理资料, 旨在探讨外周血 FLR 对胃癌患者发生神经侵犯的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2020 年 10 月 ~ 2022 年 2 月在江苏省肿瘤医院收治并手术治疗的胃癌患者 360 例, 纳入标准: ①术前均经胃镜检查, 术后病理明确诊断为胃癌; ②所有患者之前未行放疗、化疗、手术等抗肿瘤治疗; ③临床资料和病理资料能够完整收集; ④无肝、肺、腹腔等远处转移。排除标准: ①并发有其他恶性肿瘤或既往恶性肿瘤病史; ②伴随其他严重基础疾病; ③临床或者病理资料不能完整收集。术后病理组织标本由 2 名病理诊断医师共同审核, 病理 TNM 分期根据第 8 版美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 的分期标准, I 期 115 例, II 期 92 例, III 期 153 例。

1.2 仪器与试剂 希森美康 XE-2100 血液分析仪及配套试剂, 希森美康 CS-5100 血凝分析仪及配套试剂, 罗氏 Cobas E601 电化学发光免疫分析仪及配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 所有患者于术前 1 周采集空腹静脉血, EDTA 抗凝管的血样用于血细胞检测, 枸橼酸钠抗凝管血样用于凝血指标检测, 分离胶真空管血样用于肿瘤标志物检测。

1.3.2 比值计算: 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR), 血小板与淋巴细胞比值 (platelet-lymphocyte ratio, PLR) 以及 FLR。

1.4 统计学分析 采用 SPSS20.0 和 GraphPad Prism v8.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料用例或率表示, 率的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。受试者工作特征 (ROC) 曲线确定 FLR 最佳截断值, 使用约登指数确定敏感度 - 特异度关系。二分类 logistic 回归进行单因素和多因素分析, 计算优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI), 将单因素分析中 $P < 0.05$ 的临床变量纳入多因素分析, 以确定影响神经侵犯的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者的临床病理特征分析 见表 1。根据患者有无神经侵犯分为神经侵犯阴性 ($n=172$, 47.78%) 和神经侵犯阳性 ($n=188$, 52.22%)。两组患者的年龄、NLR, PLR, FLR, CEA, CA72-4, CA199 水平以及肿瘤浸润程度、淋巴结转移和 TNM 分期情况差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 两组间性别以及 D-二聚体水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 术前 NLR, PLR, FLR 判断神经侵犯的 ROC 曲线 以 NLR, PLR, FLR 为检验变量, 以是否发生神经侵犯为检测结果变量, 绘制 ROC 曲线。NLR 的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.607 (95% CI: 0.549 ~ 0.665), NLR 的最佳截断值为 2.18, 灵敏度和特异度分别为 52.1%, 66.5%; PLR 的 AUC 为 0.594 (95% CI: 0.535 ~ 0.653), PLR 的最佳截断值为 165.29, 灵敏度和特异度分别为 36.7%, 77.6%; FLR 的 AUC 为 0.650 (95% CI: 0.592 ~ 0.707), FLR 的最佳截断值为 1.82, 灵敏度和特异度分别为 64.4%, 62.4%。

表1 胃癌患者的临床病理特征比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

类别		神经侵犯阴性	神经侵犯阳性	χ^2 值	P 值
		($n=172$)	($n=188$)		
年龄 (岁)		62.24 \pm 10.85	64.81 \pm 9.63	2.375	0.018
性别	男	122 (70.93)	136 (72.34)	0.088	0.815
	女	50 (29.07)	52 (28.66)		
D-二聚体		0.69 \pm 1.08	0.79 \pm 1.34	0.822	0.411
NLR		2.14 \pm 1.50	2.61 \pm 1.64	2.818	0.005
PLR		134.2 \pm 57.40	157.2 \pm 74.75	3.253	0.001
FLR		1.87 \pm 0.90	2.37 \pm 1.31	4.184	< 0.001
CEA (ng/ml)		2.71 \pm 3.35	3.94 \pm 5.03	2.688	0.007
CA72-4 (U/ml)		4.03 \pm 6.36	10.31 \pm 28.39	2.825	0.005
CA19-9 (U/ml)		17.83 \pm 41.22	32.54 \pm 82.24	2.113	0.035
肿瘤浸润程度	T1 ~ 2	123 (71.51)	12 (6.38)	162.110	< 0.001
	T3 ~ 4	49 (28.49)	176 (93.62)		
淋巴结转移	无	116 (67.44)	44 (23.40)	70.530	< 0.001
	有	56 (32.56)	144 (76.60)		
TNM 分期	I	109 (63.37)	6 (3.19)	142.910	< 0.001
	II	33 (19.19)	59 (31.38)		
	III	30 (17.44)	123 (65.43)		

2.3 神经侵犯发生的单因素和多因素分析 见表2。以发生神经侵犯为因变量 (阴性=0, 阳性=1), 以年龄 (≤ 65 岁=0, >65 岁=1), 性别 (女=0, 男=1), CEA (≤ 5 ng/ml=0, >5 ng/ml=1), CNLR (≤ 2.18 =0, >2.18 =1), PLR (≤ 165.29 =0, >165.29 =1), FLR (≤ 1.82 =0, >1.82 =1) A72-4 (≤ 6.9 U/ml=0, >6.9 U/ml=1), CA199 (≤ 30 U/ml=0, >30 U/ml=1), T 分期 (T1 ~ 2=0, T3 ~ 4=1), 淋巴结有无转移 (否=0, 是=1), TNM 分期 (I 期=1, II 期

=2, III 期=3) 为自变量进行单因素 logistic 回归分析, 结果显示: NLR >2.18 , PLR >165.29 , FLR >1.82 以及肿瘤浸润程度 T3 ~ 4、淋巴结发生转移、II 期和 III 期与神经侵犯形成有关。将单因素分析中有统计学意义指标纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示 FLR >1.82 (OR=2.155, $P=0.028$)、肿瘤浸润程度 (OR=6.405, $P=0.001$)、II 期 (OR=7.002, $P=0.009$) 和 III 期 (OR=10.718, $P=0.009$) 是胃癌患者发生神经侵犯的独立危险因素。

表2 影响胃癌患者发生神经侵犯的单因素及多因素分析

类别		单因素分析			多因素分析		
		OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
年龄 (岁)	≤ 65 vs >65	1.308	0.8640 ~ 1.981	0.204			
性别	男 vs 女	0.976	0.616 ~ 1.544	0.767			
NLR	≤ 2.18 vs >2.18	2.098	1.370 ~ 3.213	0.001	0.995	0.503~1.968	0.988
PLR	≤ 165.29 vs >165.29	2.029	1.272 ~ 3.237	0.003	0.839	0.396~1.775	0.645
FLR	≤ 1.82 vs >1.82	2.969	1.933 ~ 4.561	< 0.001	2.155	1.086~4.277	0.028
CEA (ng/ml)	≤ 5 vs >5	1.061	0.547 ~ 1.889	0.959			
CA72-4 (U/ml)	≤ 6.9 vs >6.9	1.001	0.568 ~ 1.764	0.998			
CA199 (U/ml)	≤ 30 vs >30	1.534	0.812 ~ 2.898	0.188			
肿瘤浸润程度	T1 ~ 2 vs T3 ~ 4	37.797	19.281 ~ 74.095	< 0.001	6.405	2.040~20.107	0.001
淋巴结转移	否 vs 是	6.950	4.363 ~ 11.072	< 0.001	1.057	0.453~2.465	0.898
TNM 分期	I						
	II	32.062	13.478 ~ 86.084	< 0.001	7.002	1.614~30.374	0.009
	III	74.483	29.872 ~ 185.718	< 0.001	10.718	1.809~63.498	0.009

2.4 根据淋巴结转移分组分析胃癌神经侵犯发生的临床因素 见表3。根据淋巴结是否发生转移将患者分为两组,对两组患者发生神经侵犯的临床因素分别进行分析。结果显示,无淋巴结转移组患者共160例,神经侵犯阳性患者44例,单因素分析结果显示,NLR>2.18(OR=2.248, $P=0.025$), FLR>1.82(OR=2.114, $P=0.037$)以及肿瘤浸润程度(OR=46.143, $P<0.001$), II期(OR=42.5, $P<0.001$)和 III期(OR=68, $P<0.001$)与神经侵犯形成有关。多因素分析显示,肿瘤浸润程度(OR=67.027,

表3

淋巴结发生转移的胃癌患者发生神经侵犯的多因素分析

类别	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P值	EXP(B)	EXP(B)的95%CI	
						下限	上限
FLR	0.838	0.391	4.589	0.032	2.311	1.074	4.974
NLR	0.070	0.397	0.031	0.860	1.073	0.493	2.336
肿瘤浸润程度	2.518	0.512	24.211	< 0.001	12.401	4.549	33.806

3 讨论

神经侵犯是一种独立于血管、淋巴管浸润的病理表现,常见于多种恶性肿瘤,是肿瘤转移和侵袭的标志,提示患者预后不良^[12]。文献报道,神经侵犯与肿瘤浸润程度、淋巴结转移密切相关^[4,13]。本文发现神经侵犯阳性的胃癌患者,其恶性程度(包括浸润程度、淋巴结转移,TNM分期)更显著。一项Meta分析表明胃癌神经侵犯发生率为31.7%~65.0%^[14]。本研究胃癌神经侵犯发生率为52.22%(188/360),这可能和胃癌的高度异质性有关。越来越多的证据表明,全身炎症反应与肿瘤、肿瘤微环境存在相关性,全身炎症反应导致中性粒细胞、淋巴细胞及血小板等血液指标的异常。中性粒细胞在杀伤肿瘤细胞过程中释放大活性氧,分泌血管内皮生长因子,在一定程度上有助于肿瘤细胞的转移和生长,这可能是肿瘤患者NLR水平升高的一个原因。血小板可以分泌各种生长因子刺激肿瘤细胞分化,特别是晚期恶性肿瘤患者常伴有血小板增高^[15]。淋巴细胞是体液免疫及细胞免疫系统的核心,较低水平的淋巴细胞则预示着机体抗肿瘤的免疫反应不足,延缓癌细胞浸润的作用减弱^[16]。有学者发现卵巢癌患者NLR和PLR检测值水平明显高于良性卵巢肿瘤组,且III+IV期患者上述检测值水平也是高于I+II期卵巢癌患者^[17]。本研究发现神经侵犯阳性患者NLR和PLR水平显著高于神经侵犯阴性患者。

纤维蛋白原是纤维蛋白的重要来源,参与凝血过程,而且在循环肿瘤细胞外渗、细胞黏附和远处转移发展中发挥关键作用,高水平的纤维蛋白血症

($P<0.001$)是淋巴结未转移的胃癌患者发生神经侵犯的独立危险因素。淋巴结转移组患者共200例,神经侵犯阳性患者144例,单因素分析结果显示,NLR>2.18(OR=1.957, $P=0.039$), FLR>1.82(OR=2.752, $P=0.002$)以及肿瘤浸润程度(OR=13.800, $P<0.001$)与神经侵犯形成有关。多因素分析显示,FLR>1.82(OR=2.311, $P=0.032$)以及肿瘤浸润程度(OR=12.401, $P<0.001$)是淋巴结转移组胃癌患者发生神经侵犯的独立危险因素。

是凝血和纤维蛋白溶解活化的指标,几乎所有的肿瘤类型都存在凝血及纤维蛋白溶解异常从而促进机体处于高凝状态^[18]。本研究应用FLR值,将纤维蛋白原与淋巴细胞水平联合,评估其对胃癌患者发生神经侵犯的临床价值。我们发现高水平的FLR更易出现在神经侵犯阳性的患者。在姚若愚等^[19]的研究中,FLR高水平的老年食管癌患者生存时间明显低于FLR低水平者,提示放疗前FLR比值可作为放疗患者预后及放疗敏感度的临床指标。神经侵犯可作为反映胃癌生物学行为的重要参考指标,对于改进肿瘤分期、合理选择治疗方案以及评估预后具有重要意义^[20]。此外,有学者认为神经侵犯可能与手术切缘阳性有关,如果术前能预判神经侵犯,术中适当扩大肿瘤切除范围,进而减少肿瘤复发^[21]。本研究发现,术前NLR>2.18, PLR>165.29, FLR>1.82以及肿瘤浸润程度、淋巴结发生转移、TNM分期与胃癌神经侵犯发生有关,同样的结果在殷凯等^[22]研究中有报道。logistic多因素分析发现,FLR>1.82(OR=2.155, $P=0.028$)、肿瘤浸润程度(OR=6.405, $P=0.001$)、II期(OR=7.002, $P=0.009$)和III期(OR=10.718, $P=0.009$)是胃癌患者发生神经侵犯的独立危险因素。相似的结果在刘书豪等^[20]的研究中也有发现,遗憾的是本文没有发现与之相同的结论之一,即常用肿瘤指标CEA>5ng/ml是胃癌患者发生神经侵犯的独立危险因素。分析原因:其一刘书豪等^[20]的研究对象是进展期胃癌,而本文还包括早期患者;其二可能与患者人群差异以及数据分布不同有关。

淋巴结转移是胃癌最常见且最主要的转移方

式,是导致胃癌患者复发、预后不良的重要因素之一。本研究将研究对象分为无淋巴结转移组和淋巴结转移组,分别对两组患者发生神经侵犯的临床因素进行 logistic 单因素和多因素分析,结果显示,FLR>1.82 与两组患者神经侵犯形成都有关。有趣的是,多因素分析发现,在淋巴结发生转移组中 FLR>1.82(OR=2.311,95%CI: 1.074 ~ 4.974, $P=0.032$) 是患者发生神经侵犯的独立危险因素,在无转移组中并未有此发现。结果提示 FLR>1.82 是胃癌患者发生神经侵犯的独立危险因素,特别是针对有淋巴结转移的患者。有研究发现,FLR>2.56(OR: 1.266, 95% CI: 1.031 ~ 1.555 $P=0.024$) 是胃癌发生腹膜播散的独立危险因素^[11]。由此可见,FLR 水平在一定程度与胃癌的发生发展密切相关。FLR 是纤维蛋白原和淋巴细胞水平的测定,在临床检测过程中方便、易操作,简单实用,具有较好的临床应用价值。

本研究存在一定局限性,其一:本文为单中心回归性研究,在选择入组及提取患者临床资料方面存在偏倚,制约本研究结论的准确性;其二:纳入病人可能存在其他未知影响因素;其三:FLR 判断胃癌患者发生神经侵犯的 ROC 曲线下面积为 0.650,说明该指标有一定的诊断效果,但是效果不佳。因此对于 FLR 最佳截断值以及诊断神经侵犯的灵敏度和特异度需要多中心、大样本进一步验证。但总的来说,目前尚无 FLR 值与伴有神经侵犯的胃癌相关性报道,希望本研究能为临床早期预测胃癌神经侵犯提供新的思路,以提高治疗效果,改善患者预后。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6):394-424.
- [2] LIU Xiaosun, SHAO Li, LIU Xia, et al. Alterations of gastric mucosal microbiota across different stomach microhabitats in a cohort of 276 patients with gastric cancer [J]. EBio Medicine, 2019, 40: 336-348.
- [3] CHANG K, SONG B, DO I G, et al. Venous invasion and perineural invasion as upstaging and poor prognostic factors in N0 gastric cancers[J]. Anticancer Research, 2021, 41(11):5803-5810.
- [4] LIU Jungang, HUANG Xiaoliang, CHEN Shaomei, et al. Nomogram based on clinical characteristics for preoperative prediction of perineural invasion in gastric cancer[J]. The Journal of International Medical Research, 2020, 48(1):030006051989513.
- [5] SONG Xinda, WANG Yani, ZHANG Aili, et al. Advances in research on the interaction between inflammation and cancer[J]. The Journal of International Medical Research, 2020, 48(4):300060519895347.
- [6] CHAKRABORTY C, SHARMA A R, SHARMA G, et al. The interplay among miRNAs, major cytokines, and cancer-related inflammation[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20:606-620.
- [7] ZHANG Yi, CAO Junyan, DENG Yinan, et al. Pretreatment plasma fibrinogen level as a prognostic biomarker for patients with lung cancer [J]. Clinics (Sao Paulo), 2020, 75: e993.
- [8] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. Nature, 2018, 554(7693): 544-548.
- [9] LIU Meifang, YANG Jie, WAN Lagen, et al. Elevated pretreatment fibrinogen-to-lymphocyte percentage ratio predict tumor staging and poor survival in non-small cell lung cancer patients with chemotherapy or surgery combined with chemotherapy[J]. Dove Press, 2021, 13: 4921-4933.
- [10] BRKIC F F, STOIBER S, FRIEDL M, et al. The potential prognostic value of a novel hematologic marker fibrinogen-to-lymphocyte ratio in head and neck adenoid-cystic carcinoma[J]. Journal of Personalized Medicine, 2021, 11(11): 1228.
- [11] HUANG Chao, LIU Zitao, XIAO Li, et al. Clinical significance of serum CA125, CA19-9, CA72-4, and fibrinogen-to-lymphocyte ratio in gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. Frontiers in Oncology, 2019, 9: 1159.
- [12] MELGAREJO DA ROSA M, CLARA SAMPAIO M, VIRGÍNIA CAVALCANTI SANTOS R, et al. Unveiling the pathogenesis of perineural invasion from the perspective of neuroactive molecules [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 188:114547.
- [13] ESPAÑA-FERRUFINO A, LINO-SILVA L S, SALCEDO-HERNÁNDEZ R A. Extramural perineural invasion in pT3 and pT4 gastric carcinomas[J]. Journal of Pathology and Translational Medicine, 2018, 52(2): 79-84.
- [14] ZHAO Bochao, LÜ Wu, MEI Di, et al. Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Clinical Pathology, 2020, 73(9): 544-551.
- [15] 李卿英. 膀胱尿路上皮细胞癌患者外周血 NLR,PLR,MLR 和 RDW 水平表达及在临床分期评估中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35 (4): 89-93.
- LI Qingying. Expression of NLR, PLR, MLR and RDW in serum of bladder urothelial cell carcinoma and its value in clinical staging [J]. Journal of Modern

- Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 89-93.
- [16] FENG Fan, ZHENG Gaozan, WANG Qiao, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. BMC Gastroenterology, 2018, 18(1): 148.
- [17] 徐金良, 杜丹丹, 翟志敏, 等. 卵巢良恶性肿瘤患者血液 NLR, LMR, RDW, PLR 四项参数的变化及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 16-18, 22. XU Jinliang, DU Dandan, ZHAI Zhimin, et al. Changes and clinical significance of four parameters of NLR, LMR, RDW and PLR in patients with benign and malignant ovarian tumors [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 16-18, 22.
- [18] MITSUI S, TANAKA Y, DOI T, et al. Prognostic value of preoperative plasma fibrinogen levels in resected stage I non-small cell lung cancer[J]. Thoracic Cancer, 2022, 13(10): 1490-1495.
- [19] 姚若愚, 展浩, 鲍强, 等. 纤维蛋白原与淋巴细胞比值在评估老年食管鳞癌放疗预后中的价值[J]. 安徽医药, 2021, 25(10): 1972-1976. YAO Ruoyu, ZHAN Hao, BAO Qiang, et al. The value of fibrinogen to lymphocyte ratio in evaluating the prognosis of elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2021, 25(10): 1972-1976.
- [20] 刘书豪, 侯新月, 张宪祥, 等. 进展期胃癌神经侵犯列线图预测模型的构建与验证[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(11): 1059-1066. LIU Shuhao, HOU Xinyue, ZHANG Xianxiang, et al. Establishment and validation of a predictive nomogram model for advanced gastric cancer with perineural invasion [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2020, 23(11): 1059-1066.
- [21] DE FRANCO L, MARRELLI D, VOGLINO C, et al. Prognostic value of perineural invasion in resected gastric cancer patients according to lauren histotype [J]. Pathol Oncol Res, 2018, 24(2): 393-400.
- [22] 殷凯, 瞿建国, 陈吉祥, 等. 胃癌神经侵犯的相关临床病理因素: 单中心 509 例分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4): 396-400. YIN Kai, QU Jianguo, CHEN Jixiang, et al. Clinicopathologic factors related to perineural invasion of gastric cancer: analysis of 509 cases in a single center [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(4): 396-400.

收稿日期: 2022-07-12

修回日期: 2022-08-02

(上接第 149 页)

- [9] CARLSSON L, LIND L, LARSSON A. Reference values for 27 clinical chemistry tests in 70-year-old males and females[J]. Gerontology, 2010, 56(3): 259-265.
- [10] 杨本善, 舒杨, 文江平, 等. 北京市老年人群血清铁、总铁结合力参考区间调查[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 138-140. YANG Benshan, SHU Yang, WEN Jiangping, et al. Investigation for the reference intervals of serum Iron and total Iron binding capacity among 60+ years people in Beijing[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 138-140.
- [11] HARRIS E K. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges[J]. Clinical Chemistry, 1974, 20(12): 1535-1542.
- [12] WANG Shuo, ZHAO Min, SU Zihan, et al. Annual biological variation and personalized reference intervals of clinical chemistry and hematology analytes[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2022, 60(4): 606-617.
- [13] 段敏, 赵海建, 王薇, 等. 临床检验参考区间和决定限的质量要求[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32 (5): 148-151. DUAN Min, ZHAO Haijian, WANG Wei, et al. Quality requirements for reference intervals and decision limits in clinical laboratory [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 148-151.
- [14] RICÓS C, CAVA F, GARCÍA-LARIO J V, et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2004, 64(3): 175-184.
- [15] HARRIS E K, YASAKA T. On the calculation of a reference change for comparing 2 consecutive measurements[J]. Clinical Chemistry, 1983, 29(1): 25-30.
- [16] HAECKEL R, CAROBENE A, WOSNIOK W. Problems with estimating reference change values (critical differences) [J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 437-440.
- [17] COLLINS F S, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(9): 793-795.
- [18] BARTLETT W A, BRAGA F, CAROBENE A, et al. A checklist for critical appraisal of studies of biological variation[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2015, 53(6): 879-885.
- [19] AARSAND A K, RØRAAS T, FERNANDEZ-CALLE P, et al. The biological variation data critical appraisal checklist: a standard for evaluating studies on biological variation[J]. Clinical Chemistry, 2018, 64(3): 501-514.

收稿日期: 2022-11-03

修回日期: 2022-12-24