

文章编号 1006-8147(2018)06-0566-05

综述

膀胱癌外周血生物标志物研究进展

刘莉 康家旗 综述, 刘晓强 审校

(天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211)

摘要 近年来, 关于外周血生物标志物如外周血细胞计数、白蛋白、C 反应蛋白等在各系统肿瘤治疗、预后方面的应用受到了广泛关注, 其检测方法简单易行。膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 容易复发和进展, 临床诊治比较棘手。本文就外周血生物标志物在膀胱癌中应用的研究进展作一综述。

关键词 膀胱癌; 中性粒细胞; 淋巴细胞; C 反应蛋白; 白蛋白; 预后

中图分类号 R737.14

文献标志码 A

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 世界范围内膀胱癌发病率居恶性肿瘤的第十一位, 在男性中排名第七位^[1]。按肿瘤浸润深度, 膀胱癌分为非肌层浸润性膀胱癌 (non muscle-invasive bladder cancer, NMIBC) 和肌层浸润性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC), 二者的治疗与预后存在差别。NMIBC 约占膀胱癌的 75%^[2], 首选的治疗方式是经尿道膀胱肿瘤电切术 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT), 术后 5 年复发率和进展率分别为 30%~80% 和 1%~45%^[3], NMIBC 术后较高的复发率和进展率影响着患者的预后。对于 MIBC, 根治性膀胱切除术 (radical cystectomy, RC) 同时行盆腔淋巴结清扫术是其标准治疗^[4], 但 RC 术后生存率近 30 年未得到提高^[5], 术后 5 年生存率为 26%~64%^[6]。膀胱癌较差的生存结局促使研究者开展术前危险分层的研究, 旨在找到有效的预测方法, 进而针对不同风险的患者制定正确的治疗方案及随访策略, 是改善肿瘤患者预后的关键。

1863 年, 德国病理学家 Rudolf Virchow 在肿瘤组织中发现白细胞, 提出了肿瘤在炎症部位发生的假说^[7]。炎症与肿瘤的关系逐渐成为人们研究的热点, 肿瘤的相关炎性细胞分泌的一系列炎症介质如白细胞介素、肿瘤坏死因子等, 引起氧化应激损伤及肿瘤微环境的改变, 对肿瘤的侵袭或转移起到重要作用^[8]。这种肿瘤与炎症反应之间的联系可通过外周血液指标反映出来, 如中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)。现已证明, NLR 等是多种肿瘤的独立预后因素^[9-11]。作为一种与全身炎症反应关系密切的肿瘤, 膀胱癌与血液炎

症指标的相关研究呈增加趋势。本文就近年来外周血相关指标在膀胱癌中的研究进展做一综述。

1 NLR 与膀胱癌的相关研究

许多肿瘤晚期患者会出现白细胞水平的改变, 具体表现为中性粒细胞的升高和淋巴细胞的减少^[12]。中性粒细胞是机体外周血数量最多的白细胞, 浸润在肿瘤微环境中的中性粒细胞通过释放多种细胞因子对肿瘤的增殖和迁移起到重要作用, 如通过释放血管内皮生长因子促进肿瘤微血管的生成^[13]。淋巴细胞是机体免疫系统的重要成员, 淋巴细胞减少则反映出患者免疫低下, 抗肿瘤能力减低。一些研究证实, 中性粒细胞出现在肿瘤基质中往往提示预后不良, 而淋巴细胞在肿瘤周围的浸润则与肿瘤的预后改善相关^[14]。与单一的中性粒细胞或淋巴细胞计数相比, NLR 代表了肿瘤炎症反应与机体抗炎反应的平衡状态。由于其检测方便、廉价, 许多研究试图将其应用于辅助指导膀胱癌的预后。

D'Andrea 等^[15]最近的研究回顾分析 918 例行 TURBT 的 NMIBC 患者的临床资料, 发现术前 NLR 越高, 患者临床结局越差, 特别是高危 NMIBC 患者, NLR 可以预测患者无复发生存期 (recurrence free survival, RFS) 和无进展生存期 (progression free survival, PFS), 并且识别出膀胱内卡介苗灌注治疗可能失败的患者。在此之前, Mano 等^[16]亦证实术前 NLR 水平是 NMIBC 患者术后肿瘤复发和进展的独立预测因素, 此外高 NLR 值与男性、T1 期肿瘤、高级别肿瘤具有相关性。2016 年韩国学者的研究显示, 术前 NLR 水平是原发 NMIBC 患者总生存期 (overall survival, OS) 和肿瘤特异性生存期 (cancer-specific survival, CSS) 的独立预测因子^[17]。日本学者将研究对象设定为具有吸烟史的膀胱癌患者, 发现术前 NLR 水平是该类患者术后肿瘤复发和进展的独立危

基金项目 天津市自然科学基金重点项目 (16JCZDJC34600)

作者简介 刘莉 (1981-), 女, 主管技师, 硕士, 研究方向: 泌尿外科临床与基础研究; 通信作者: 刘晓强, E-mail: xiaoliangliu1@163.com。

险因素(无论是当前吸烟还是既往吸烟),而对于261例非吸烟患者而言,NLR水平与肿瘤复发和进展并无相关性^[18]。在NMIBC中,高级别T1期膀胱尿路上皮癌具有高复发率、高进展率的特点,秦川等^[19]回顾分析307例高级别T1期膀胱癌患者的资料,发现术前NLR是影响患者术后生存时间的独立危险因素,高NLR的膀胱癌患者术后复发率和进展率更高。

关于NLR与MIBC患者预后之间的相关性,美国梅奥诊所的泌尿外科团队曾做过大样本的临床研究,回顾分析899例RC术后膀胱癌患者的临床病理资料,发现较高的术前NLR值预示着术后病理出现膀胱外浸润[OR(odds ratio):1.07; $P=0.03$]和淋巴结转移[OR:1.09; $P=0.02$]的风险显著增加;而将NLR=2.7作为截点,单因素分析结果显示,术前NLR ≥ 2.7 组患者10年CSS明显低于NLR < 2.7 组($P<0.001$);多变量分析结果显示,术前NLR水平升高与肿瘤复发[HR(hazard ratio):1.04, $P=0.02$]、死于膀胱癌[HR:1.04, $P=0.01$]以及各种死因[HR:1.03, $P=0.01$]的风险增加相关^[20]。一项日本的研究显示,术前NLR水平与RFS[HR:2.61, $P=0.023$]、CSS[HR:2.58, $P=0.08$]及OS[HR:2.77, $P=0.004$]具有相关性,68例无复发患者的NLR在随访过程中保持低水平,而其余42例复发患者的NLR在复发前最后一次随访中显著增加,揭示NLR对肿瘤复发具有潜在提示作用^[21]。另一项来自日本的研究同样证明术前NLR能够预测MIBC患者的预后,此外与低级别、非肌层浸润膀胱癌相比,高级别、肌层浸润的膀胱癌组织中CD8+淋巴细胞明显降低,表明CD8+淋巴细胞可能与肿瘤病理级别和分期相关^[22]。韩国的研究同样提示术前NLR越高的患者出现更高病理分期、分级及淋巴管浸润的概率越大,与其他研究不同的是,作者发现与具有较低NLR的患者相比,具有较高NLR的患者RC术后基线及1年的生存结局更差,但术后2年及以后生存无差异,提示在评估RC治疗的膀胱癌患者的预后时应考虑NLR的动态观察^[23]。

目前的研究表明,对于MIBC患者新辅助化疗可以明显提高肿瘤完全反应率及延长患者总生存期^[24]。但对于新辅助化疗无反应的患者而言,副作用远大于收益,因此需要寻找一个标记物来评估MIBC对新辅助化疗的反应。一项来自荷兰的研究表明,较高的dNLR[derived NLR,计算方法:中性粒细胞计数/(白细胞总数-中性粒细胞计数)]与以铂类为基础的新辅助化疗的无反应率相关[OR:2.70,95%

CI:1.15–6.38, $P=0.02$),但矫正淋巴结阳性及临床分期后,二者并无相关性,具有较高dNLR的患者PFS和OS均较短,但无显著性差异^[25]。另一项研究显示,NLR可以预测新辅助化疗患者RC术后病理反应率,以NLR=2.26为阈值时可以更好地预测CSS和OS^[26]。而后,该团队将研究对象设定为具有鳞状细胞特征的膀胱尿路上皮癌患者,发现较低的NLR可以提高该类患者4倍的生存期,并提高其对新辅助化疗的反应率^[27]。以色列的学者发现,对新辅助化疗有反应的患者其淋巴细胞计数明显高于无反应患者($P=0.003$),换言之,化疗前患者淋巴细胞计数越高,术后获得病理完全缓解的可能就越大,提示免疫系统的应答可能会影响化疗敏感性^[28]。NLR与新辅助化疗病理缓解率的相关性仍需进一步研究,未来这些研究结果或可与已确定的预测因子相结合,提供一种简便、廉价的方法来改善MIBC新辅助化疗反应率的预测模型。

综上所述,术前NLR值对评估膀胱癌患者预后具有指导价值。与低水平NLR患者相比,较高NLR水平的膀胱癌患者(包括NMIBC和MIBC)预后较差,术后肿瘤病理分期和分级也更高,也更容易从新辅助化疗中受益。

2 淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)与膀胱癌的相关研究

免疫系统在肿瘤中扮演重要角色,它既能破坏肿瘤细胞,又能帮助建立肿瘤微环境以促进肿瘤细胞增殖。单核细胞也是一种重要的免疫细胞,它们被招募到肿瘤组织中,通过局部免疫抑制及血管生成作用促进肿瘤的发展^[29]。血小板是由骨髓中的巨核细胞分化而来,据报道恶性肿瘤患者常伴有血小板增多^[30]。最近的发现表明,活化的血小板是肿瘤血管稳态的关键调节因子,可以阻止肿瘤出血^[31]。故肿瘤患者表现为LMR降低,PLR升高,二者与肿瘤患者预后之间的关系已在其他肿瘤中得到验证^[32–33]。

Temraz等^[34]的研究显示,LMR较低的膀胱尿路上皮癌患者具有更差的OS及因复发再次治疗的时间(time to recurrence, TTR),但该研究纳入病例较少,且未排除可能存在急性炎症反应等影响血细胞计数的因素。另一项纳入124例RC术后的膀胱癌患者的研究显示,相比NLR、PLR,LMR是膀胱癌患者行根治性膀胱切除术后更好的独立预后因素^[35]。日本学者回顾分析188例RC术后患者的临床资料发现,相比于高LMR组,低LMR组患者5年OS明

显更差,多因素分析证实 LMR 是患者 OS 的独立预测因子,作者将术前 LMR 与肿瘤病理分期、淋巴结分期及切缘状态纳入到新的危险分层中,可以有效地预测 RC 术后膀胱癌患者的 OS^[36]。D'Andrea 等组织了一项大型的多中心研究,以进一步证实 LMR 与 NLR 在 RC 术后的膀胱癌患者中的预后价值^[37],结果显示 LMR 与 NLR 均能独立预测患者 RFS、CSS 及 OS,此外,LMR ≤ 3.5 与 NLR > 2.7 的患者分别有 20%和 90%的 RC 后出现淋巴结受累的风险,作者建议将 LMR 和 NLR 纳入到膀胱癌风险预测模型中,以协助进行术前危险分层及临床决策。目前暂无 PLR 与膀胱癌预后之间关系的研究,2013 年国内一项研究表明,在上尿路上皮癌 (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) 中,术前 PLR 是判断非器官局限性肿瘤的潜在因素,高 PLR 组更易发生器官非局限性肿瘤^[38]。

3 血清 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、纤维蛋白原与膀胱癌的相关研究

CRP 是一种反映机体组织损伤的急性期产物,通过与外来病原体及受损细胞结合等方式,在宿主防御和凋亡细胞清除中有重要作用,肿瘤患者血清 CRP 水平升高可能是继发于肿瘤组织损伤或坏死的一种反应。在肿瘤微环境中,炎症细胞产生的细胞因子,尤其是 IL-6,随血液循环到达肝脏,诱导肝脏产生 CRP,CRP 又通过血液循环到达肿瘤组织而发挥作用^[39]。纤维蛋白原产生于肝脏,也是一种急性期反应蛋白,在机体凝血过程中发挥重要作用。肿瘤患者常常伴有凝血功能异常,可能与肿瘤细胞导致纤维蛋白原合成增加有关^[40];此外,纤维蛋白原能帮助癌细胞粘附于血管内皮或血小板上,通过血流协助肿瘤发生转移^[41]。

Shrotriya 等^[42]系统回顾了关于 CRP 与人实体肿瘤预后关系的文献,发现约 90%的文献显示原发实体肿瘤患者 CRP 越高,死亡率越高,特别是在胃肠道和肾脏恶性肿瘤中;在其他实体肿瘤中,包括膀胱肿瘤,CRP 也能提示肿瘤预后;此外,CRP 亦能预测治疗反应及肿瘤复发。Huang 等^[43]和 Saito 等^[44]的综述均指出,泌尿系恶性肿瘤(包括肾细胞癌、尿路上皮癌和前列腺癌)患者升高的 CRP 水平与更短的生存期相关。Gakis 等^[45]研究发现 CRP、肿瘤 T 分期、淋巴结密度和切缘状态是 RC 患者 CSS 的独立预测因素,将其纳入到预后评估模型中可以很好地预测 CSS。日本学者通过回顾分析 88 例接受放化疗的 MIBC 患者的临床资料发现,治疗前 CRP 水平与 CSS 相关,且接受放化疗后 CRP 不能恢复正常

水平的患者预后更差^[46]。对于已发生转移的膀胱尿路上皮癌患者,化疗前 CRP 水平同样与预后相关,CRP 水平高者预后较差^[47]。关于纤维蛋白原与膀胱癌预后的研究非常少,国内学者曾报道纤维蛋白原 > 3.17 g/L 的 Ta-T1 期膀胱癌患者有 58%的可能被术后证实肿瘤为浸润性,若将纤维蛋白原与 NLR 联合用于鉴别 NMIBC 与 MIBC,则敏感度为 86%,特异度为 42%,此研究未涉及纤维蛋白原与膀胱癌预后的相关性^[48]。

4 白蛋白 (albumin, ALB) 与膀胱癌的相关研究

ALB 由肝脏合成,半衰期为 19~21 d,属于非急性时相蛋白,在维持血液胶体渗透压、体内代谢物质转运等方面起着重要作用。ALB 水平反映了机体营养状况,与围术期出现不良结局相关^[49-50]。Gibbs 等^[51]分析了超过 54 000 例非心脏手术的案例,发现 ALB ≥ 4.6 g/dL 的患者 30 d 内死亡率仅为 1%,而 ALB ≤ 2.1 g/dL 的患者 30 d 内死亡率高达 28%。

大样本回顾性分析显示,对于行 RC 的患者,较低的 ALB 水平与肿瘤术后复发和 OS 相关,该指标对 RC 术后患者预后的评价具有指导意义^[52]。Lambert 等^[53]发现较低的术前 ALB 水平 (< 3.5 g/dL) 能够使总死亡风险增加 2 倍,肿瘤特异性死亡风险增加 1.5 倍,术后并发症的发生率也会增加。香港学者回顾 117 例患者的临床资料,发现年龄、肿瘤分期及术前白蛋白水平均为 RC 术后的存活预测因子^[54]。球蛋白与机体免疫相关,ALB 降低、球蛋白升高反映了机体慢性炎症^[55]。Liu 等^[56]研究了 ALB 与球蛋白比值 (albumin-globulin ratio, AGR) 对于膀胱尿路上皮癌患者 RC 术后的预后价值,发现 AGR 与 RFS 和 CSS 相关,此外即便 ALB 水平正常 (> 40 g/L),但球蛋白升高导致 AGR 下降,该类患者的预后较差。

5 结语

综上,近年大量关于上述指标在膀胱癌患者复发与进展、生存结局、判断疗效等方面的研究得到了相对一致的结论。值得注意的是,这些指标并非特异性,其检测受多种因素影响,且各研究所报道的临界值并不统一。但各类肿瘤在发生、发展上存在共性,这些指标与肿瘤发生、发展之间的关系及其中的机制仍需进一步的基础研究,这些指标与膀胱癌预后等方面的相关性也需要多中心、大规模的临床研究来验证。外周血相关指标多是肿瘤患者术前的常规检查,通过检测这些指标,并联合其他临床病理、分子与遗传等相关因素,有望建立可靠的疾病预后模型,对肿瘤患者的预后生存做出参考性的评估,从而为制定临床决策提供指导与建议。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. GLOBOCAN 2012 v.1.0, estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012[J]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (2013)
- [2] Burger M, Catto J W, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer[J]. Eur Urol, 2012,63(2):234
- [3] van Rhijn B W, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy[J]. Eur Urol, 2009,56(3):430
- [4] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014: 435
- [5] Zehnder P, Studer U E, Skinner E C, et al. Unaltered oncological outcomes of radical cystectomy with extended lymphadenectomy over three decades[J]. BJU Int, 2013,112(2):E51
- [6] Stein J P, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients[J]. J Clin Oncol, 2001,19(3):666
- [7] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow[J]. Lancet, 2001,357(9255):539
- [8] Maletzki C, Emmrich J. Inflammation and immunity in the tumor environment[J]. Dig Dis, 2010,28(4-5):574
- [9] Azab B, Bhatt V R, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2011,19(1):217
- [10] Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, et al. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2013, 109(2):401
- [11] Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer[J]. Oncology, 2007,73(3/4):215
- [12] Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2002,9(3): 287
- [13] Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer[J]. Cancer Immun, 2007, 7:4.
- [14] Xue T C, Zhang L, Xie X Y, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014,9(5):e96072
- [15] D'Andrea D, Moschini M, Gust K, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Primary Non-muscle-invasive Bladder Cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017,15(5):e755
- [16] Mano R, Baniel J, Shoshany O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Urol Oncol, 2014,33(2): 67.e1
- [17] Kang M, Jeong C W, Kwak C, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio can significantly predict mortality outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor[J]. Oncotarget, 2017,8(8): 12891
- [18] Ogihara K, Kikuchi E, Yuge K, et al. The Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio is a Novel Biomarker for Predicting Worse Clinical Outcomes in Non-muscle Invasive Bladder Cancer Patients with a Previous History of Smoking[J]. Ann Surg Oncol, 2016,23 (Suppl 5):1039
- [19] 秦川,杜智勇,申忠华,等. 术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值评估高级别T1期膀胱癌预后的临床价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016,37(9):685
- [20] Viers B R, Boorjian S A, Frank I, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy[J]. Eur Urol, 2014,66(6):1157
- [21] Morizawa Y, Miyake M, Shimada K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a detection marker of tumor recurrence in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy[J]. Urol Oncol, 2016,34(6): 257.e11
- [22] Kawahara T, Furuya K, Nakamura M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in bladder cancer patients after radical cystectomy[J]. BMC Cancer, 2016,16:185.
- [23] Kang M, Balpukov U J, Jeong C W, et al. Can the Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Significantly Predict the Conditional Survival Probability in Muscle-invasive Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(3):e411
- [24] Grossman H B, Natale R B, Tangen C M, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer[J]. N Engl J Med, 2003,349(9):859
- [25] van Kessel K E, de Haan L M, Fransen V D PE, et al. Elevated Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Corresponds With Poor Outcome in Patients Undergoing Pre-Operative Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer[J]. Bladder Cancer, 2016,2(3):351
- [26] Buisan O, Orsola A, Areal J, et al. Low Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts for Good Outcomes in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Before Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15 (1):145
- [27] Buisan O, Orsola A, Oliveira M, et al. Role of Inflammation in the Perioperative Management of Urothelial Bladder Cancer With Squamous-Cell Features: Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Outcomes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017,15(4):e697
- [28] Leibowitz-Amit R, Israel A, Gal M, et al. Association between the Absolute Baseline Lymphocyte Count and Response to Neoadjuvant Platinum-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016,28(12):790
- [29] Chanmee T, Ontong P, Konno K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment[J]. Cancers (Basel), 2014,6(3):1670
- [30] Tranum B L, Haut A. Thrombocytosis: platelet kinetics in neoplasia[J]. J Lab Clin Med, 1974,84(5):615
- [31] Ho-Tin-Noe B, Goerge T, Wagner D D. Platelets: guardians of tumor vasculature[J]. Cancer Res, 2009,69(14):5623
- [32] Nishijima T F, Muss H B, Shachar S S, et al. Prognostic value of

- lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015,41(10):971
- [33] Kwon H C, Kim S H, Oh S Y, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(3):216
- [34] Temraz S, Mukherji D, Farhat Z A, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts clinical outcome in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective analysis[J]. *BMC Urol*, 2014,14:76
- [35] Zhang G M, Zhu Y, Luo L, et al. Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy[J]. *Tumour Biol*, 2015,36(11):8537
- [36] Yoshida T, Kinoshita H, Yoshida K, et al. A novel risk stratification model, involving preoperative lymphocyte-monocyte ratio and standard pathological factors, for overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015,45(12):1162
- [37] D'Andrea D, Moschini M, Gust K M, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as biomarkers for predicting lymph node metastasis and survival in patients treated with radical cystectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2017,115(4):455
- [38] 李健,叶定伟,姚旭东,等. 术前血小板淋巴细胞比值判断上尿路尿路上皮癌临床分期及预后的价值[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(6):457
- [39] 刘霄,唐菁,李笃军. C-反应蛋白在肿瘤发生发展中的作用[J]. *生命的化学*, 2011,31(6):868
- [40] Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, et al. Plasma D-dimer levels show correlation with number of lymph node metastases in patients with esophageal cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2005,202(1):139
- [41] Palumbo J S, Talmage K E, Massari J V, et al. Platelets and fibrin (ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells[J]. *Blood*, 2004,105(1):178
- [42] Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, et al. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review[J]. *PLoS One*, 2015,10(12):e143080.
- [43] Huang J, Baum Y, Alemozaffar M, et al. C-reactive protein in urologic cancers[J]. *Mol Aspects Med*, 2015,45:28
- [44] Saito K, Kihara K. Role of C-reactive protein in urological cancers: a useful biomarker for predicting outcomes[J]. *Int J Urol*, 2012,20(2):161
- [45] Gakis G, Todenhofer T, Renninger M, et al. Development of a new outcome prediction model in carcinoma invading the bladder based on preoperative serum C-reactive protein and standard pathological risk factors: the TNR-C score[J]. *BJU Int*, 2011,108(11):1800
- [46] Yoshida S, Saito K, Koga F, et al. C-reactive protein level predicts prognosis in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with chemoradiotherapy[J]. *BJU Int*, 2008,101(8):978
- [47] Eggers H, Seidel C, Schrader A J, et al. Serum C-reactive protein: a prognostic factor in metastatic urothelial cancer of the bladder[J]. *Med Oncol*, 2013,30(4):705.
- [48] Ma C, Lu B, Diao C, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and fibrinogen level in patients distinguish between muscle-invasive bladder cancer and non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2016,9:4917
- [49] Karl A, Staehler M, Bauer R, et al. Malnutrition and clinical outcome in urological patients[J]. *Eur J Med Res*, 2011,16(10):469
- [50] Gregg J R, Cookson M S, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer[J]. *J Urol*, 2011,185(1):90
- [51] Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study[J]. *Arch Surg*, 1999,134(1):36
- [52] Djaladat H, Bruins H M, Miranda G, et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2013,113(6):887
- [53] Lambert J W, Ingham M, Gibbs B B, et al. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer[J]. *Urology*, 2013,81(3):587
- [54] Chan E S, Yip S K, Hou S M, et al. Age, tumour stage, and preoperative serum albumin level are independent predictors of mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer in Hong Kong Chinese[J]. *Hong Kong Med J*, 2013,19(5):400
- [55] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation[J]. *N Engl J Med*, 1999,340(6):448
- [56] Liu J, Dai Y, Zhou F, et al. The prognostic role of preoperative serum albumin/globulin ratio in patients with bladder urothelial carcinoma undergoing radical cystectomy[J]. *Urol Oncol*, 2016,34(11):481.e1

(2018-06-07 收稿)