

• 论 著 •

术前全身炎症反应指数和纤维蛋白原/清蛋白比值联合分析对乳腺癌患者的意义*

王三六

宣城市中心医院检验科,安徽宣城 242000

摘要:**目的** 探讨术前全身炎症反应指数(SIRI)和纤维蛋白原/清蛋白比值(FAR)联合分析对乳腺癌诊断和预后判断的价值。**方法** 将该院 2017—2022 年收治的乳腺癌患者共 252 例纳入研究作为乳腺癌组,另外选取同期体检健康女性 206 例作为对照组。收集两组人群的一般资料及相关指标的检测结果,计算 SIRI 和 FAR。收集乳腺癌组患者的病理诊断、是否转移、肿瘤最大径、分期、免疫组化等资料。比较乳腺癌组和对照组一般资料及相关检测指标及 SIRI、FAR。将所有研究对象根据 SIRI 和 FAR 高低进行排序,按四分位数分为 4 组,观察随着 SIRI 和 FAR 的增高,乳腺癌组患者所占比例的变化。利用受试者工作特征(ROC)曲线评估 SIRI 和 FAR 用于区分乳腺癌患者和健康人群的诊断效能并获得截断值。根据截断值对乳腺癌患者进行 SIRI-FAR 评分。分析 SIRI-FAR 评分与乳腺癌临床病理特征及生存预后的关系。**结果** 乳腺癌组 FAR 和 SIRI 高于对照组($P<0.05$)。随着 SIRI 和 FAR 的增高,乳腺癌组患者所占比例也升高($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, SIRI、FAR 联合分析对乳腺癌的诊断效能高于 FAR 或 SIRI 单独使用。高 SIRI-FAR 评分的患者肿瘤最大径较大,乳腺癌分期较高,易发生淋巴结转移,且患者平均生存时间明显缩短($P<0.05$)。**结论** 术前 SIRI-FAR 评分与乳腺癌患者临床病理参数密切相关,可作为乳腺癌诊疗及预后评估的重要检测指标。

关键词:乳腺癌; 全身炎症反应指数; 纤维蛋白原/清蛋白比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.014 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2023)03-0326-06 **文献标志码:**A

The significance of combined preoperative systemic inflammatory response index and fibrinogen/albumin ratio analysis in breast cancer patients*

WANG Sanliu

Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Xuancheng City,
Xuancheng, Anhui 242000, China

Abstract:**Objective** To investigate the value of combined preoperative systemic inflammatory response index (SIRI) and fibrinogen/albumin ratio (FAR) analysis for the diagnosis and prognosis of breast cancer. **Methods** A total of 252 breast cancer patients admitted to the hospital from 2017—2022 were enrolled in the study as the breast cancer group, in addition to that, 206 healthy women who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled as the control group. General data and test results of related indicators were collected from both groups, and SIRI and FAR were calculated. Data of patients in the breast cancer group such as pathological diagnosis, whether metastasis, maximum tumor diameter, stage, and immunohistochemistry results were collected. The general data and related detection indicators, SIRI and FAR were compared between the breast cancer group and the control group. All subjects were sorted according to the level of SIRI and FAR, and divided into four groups according to the quartile. The changes in the proportion of breast cancer patients were observed with the increase of SIRI and FAR. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of SIRI and FAR in distinguishing breast cancer patients from healthy people and the cut-off values were obtained. The SIRI-FAR score of breast cancer patients was performed according to the cut-off value. The relationship between SIRI-FAR score and clinico-

* 基金项目:蚌埠医学院自然科学重点项目(2021byzd153)。
作者简介:王三六,男,主管技师,主要从事医学检验的相关研究。

pathological characteristics and survival prognosis of breast cancer was analyzed. **Results** FAR and SIRI were higher in the breast cancer group than those in the control group ($P<0.05$). The proportion of patients with breast cancer increased with higher SIRI and FAR($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the diagnostic efficacy of combined SIRI and FAR analysis for breast cancer was higher than that of FAR or SIRI used alone. Patients with high SIRI-FAR scores had larger maximum tumor diameter, higher breast cancer stage, were prone to lymph node metastasis, and the mean survival time of patients was significantly shorter($P<0.05$). **Conclusion** Preoperative SIRI-FAR score is closely related to the clinicopathological parameters of breast cancer patients, which can be used as an important index for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of breast cancer.

Key words: breast cancer; systemic inflammation response index; fibrinogen/albumin ratio

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤类型,也是全球女性癌症死亡的第二大原因。我每年国新诊断为乳腺癌的患者占全球所有新诊断乳腺癌的 12.2%,占全球乳腺癌死亡总数的 9.6%,严重威胁我国女性的健康^[1-2]。在乳腺癌的实验室诊断中,人表皮生长因子受体-2(HER-2)、Ki-67、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)是重要的检测指标,但是通过穿刺及活检获得这些指标既昂贵又耗时,因此有必要找到一种方便、可行的新的标志物。近年来,越来越多的研究表明,炎症反应和营养状况在癌症的发生和进展中发挥了重要作用^[3-4],血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、纤维蛋白原/清蛋白比值(FAR)及全身炎症反应指数(SIRI)等非特异性指标与癌症进展和预后之间存在密切联系^[5-6]。本研究旨在探讨 SIRI、FAR 对乳腺癌患者诊断价值及预后评估的价值。

1 材料及方法

1.1 一般资料 将 2017—2022 年于本院就诊并在术后经病理检查最终确诊乳腺癌的 252 女性患者纳入研究作为乳腺癌组,年龄 30~80 岁。纳入标准:无血液病、急慢性炎症、自身免疫性疾病及其他肿瘤史;无放化疗史;围术期无严重并发症;患者术后病理诊断为乳腺癌。另外,选取同期体检健康女性 206 例作为对照组,年龄 30~80 岁。

1.2 方法 收集两组人群的一般资料,包括年龄、是否绝经,以及相关指标的检测结果,包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MONO)、血浆纤维蛋白原浓度(CFib)、清蛋白(ALB)。计算 SIRI 和 FAR;SIRI=NEU×MONO/LYM, FAR=CFib/ALB。收集乳腺癌患者的病理诊断、是否转移、肿瘤最大径、分期、免疫组化等资料。(1)将所有研究对象根据 SIRI 和 FAR 高低进行排序,按四分位数分为 4 组,观察随着 SIRI 和 FAR 的增高,乳腺癌组患者所占比例的变化。

(2)利用受试者工作特征(ROC)曲线评估 SIRI 和 FAR 用于区分乳腺癌患者和健康人群的诊断效能。(3)根据 ROC 曲线分析获得的截断值,对乳腺癌患者进行 SIRI-FAR 评分;分析 SIRI-FAR 评分与乳腺癌临床病理特征及生存预后的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料及检测指标的比较 乳腺癌组与对照组年龄和 WBC 比较差异无统计学意义($P>0.05$);乳腺癌组 LYM 和 ALB 水平显著低于对照组($P<0.05$);乳腺癌组 MONO、NEU 及 CFib 等指标明显高于对照组($P<0.05$),且 FAR 和 SIRI 也明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组间一般资料及检测指标的比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

项目	对照组 (n=206)	乳腺癌组 (n=252)	χ^2/Z	P
年龄(岁)	48(41~53)	51(44~57)	-1.017	0.670
绝经(n)			8.221	0.004
是	139	144		
否	67	108		
WBC($\times 10^9/L$)	5.24(4.56~5.90)	5.85(5.21~6.90)	-7.113	<0.001
NEU($\times 10^9/L$)	2.78(2.28~3.26)	3.52(2.92~4.33)	-9.515	<0.001
LYM($\times 10^9/L$)	1.82(1.53~2.06)	1.70(1.42~2.00)	-4.547	<0.001
MONO($\times 10^9/L$)	0.39(0.33~0.50)	0.45(0.38~0.54)	-2.071	0.016
CFib(g/L)	2.25(1.90~2.57)	3.08(2.47~3.62)	-9.261	<0.001
ALB(g/L)	47.1(45.15~46.35)	44.1(42.1~46.35)	-8.829	<0.001
FAR	0.052(0.044~0.058)	0.062(0.050~0.077)	-7.057	<0.001
SIRI	0.62(0.45~0.87)	0.89(0.67~1.25)	-8.908	<0.001

2.2 SIRI 和 FAR 与乳腺癌发病风险的关系 将所

有研究对象根据 SIRI 和 FAR 高低进行排序,按四分位数分为 4 组后发现,随着 SIRI 和 FAR 的增高,乳腺癌组患者所占比例均呈现逐渐升高的趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2~3。

2.3 SIRI 和 FAR 对乳腺癌的诊断效能

SIRI 和

FAR 均有较高的诊断价值,而将 SIRI 和 FAR 联合进行分析,其诊断效率高于单独使用 SIRI 或 FAR,因此 SIRI、FAR 联合对乳腺癌患者的临床诊断具有重要价值。见图 1、表 4。

表 2 SIRI 与乳腺癌发病风险的关系[n(%)]

组别	SIRI 0.34~<0.58(n=136)	SIRI 0.58~<0.78(n=112)	SIRI 0.78~<1.08(n=106)	SIRI 1.08~1.62(n=104)
对照组	91(66.91)	49(43.75)	38(35.85)	28(26.92)
乳腺癌组	45(33.09)	63(56.25)	68(64.15)	76(73.08)

表 3 FAR 与乳腺癌发病风险的关系[n(%)]

组别	FAR 0.036~<0.046 (n=120)	FAR 0.046~<0.056 (n=117)	FAR 0.056~<0.069 (n=111)	FAR 0.069~0.087 (n=110)
对照组	76(63.33)	57(48.72)	42(37.84)	31(28.18)
乳腺癌组	44(36.67)	60(51.28)	69(62.16)	79(71.82)

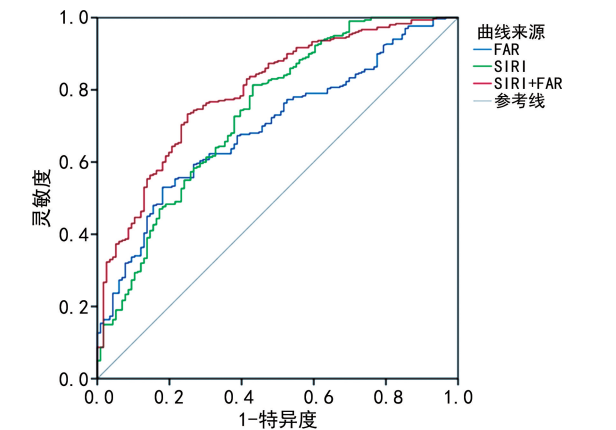


图 1 SIRI、FAR 对乳腺癌患者诊断效能的 ROC 曲线

2.4 SIRI-FAR 评分与乳腺癌临床病理特征的关系

SIRI $\geq$ 0.64 且 FAR $\geq$ 0.06 的患者 SIRI-FAR 评分为 2 分;SIRI $\geq$ 0.64 且 FAR $<$ 0.06 的患者 SIRI-FAR 评分为 1 分;SIRI $<$ 0.64 的患者 SIRI-FAR 评分为 0 分。乳腺癌患者高 SIRI-FAR 评分与肿瘤最大径、淋巴结转移、Ki-67 高表达、肿瘤分期有关($P<0.05$);肿瘤最大径 $\geq$ 2 cm 的患者中,SIRI-FAR 评分为 2 分的患者比例明显高于 SIRI-FAR 评分为 1 分和 0 分的患者($P<0.05$);SIRI-FAR 评分为 2 分的乳腺癌患者中 Ki-67 高表达的比例最高($P<0.05$),提示此类

患者肿瘤生长快,组织分化能力越差,易发生转移;发生淋巴结转移的患者中,SIRI-FAR 评分为 2 分的患者比例明显高于 SIRI-FAR 评分为 1 分或者 0 分者($P<0.05$);SIRI-FAR 评分较高的患者,肿瘤分期越高($P<0.05$)。见表 5。

2.5 SIRI-FAR 评分与乳腺癌患者生存预后的关系

Kaplan-Meier 生存分析见图 2。126 例 SIRI-FAR 评分为 0 分的乳腺癌患者平均生存时间为 57.3 个月,109 例 SIRI-FAR 评分为 1 分的乳腺癌患者平均生存时间为 51.2 个月,而 65 例 SIRI-FAR 评分为 2 分的乳腺癌患者平均生存时间为 40.6 个月。SIRI-FAR 评分为 1 分的患者生存时间明显长于 SIRI-FAR 评分为 2 分的患者($\chi^2=17.201,P<0.001$),说明 SIRI-FAR 评分越高的患者预后越差,平均生存时间越短。见图 2。

表 4 SIRI、FAR 对乳腺癌患者诊断效能分析

组别	AUC	截断值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
SIRI	0.735	0.64	0.681~0.793	81.3	55.0
FAR	0.695	0.06	0.642~0.748	53.7	80.3
SIRI+FAR	0.796	—	0.750~0.843	73.3	75.0

表 5 SIRI-FAR 评分与乳腺癌临床病理特征的关系

项目	SIRI-FAR 0 分(n=109)	SIRI-FAR 1 分(n=89)	SIRI-FAR 2 分(n=54)	χ^2/Z	P
年龄(岁)	47(44~51)	51(47~54)	51(49~57)	-1.096	0.718
绝经[n(%)]				7.886	0.019
是	57(52.29)	51(57.30)	35(64.81)		

续表 5SIRI-FAR 评分与乳腺癌临床病理特征的关系

项目	SIRI-FAR 0 分(<i>n</i> = 109)	SIRI-FAR 1 分(<i>n</i> = 89)	SIRI-FAR 2 分(<i>n</i> = 54)	χ^2/Z	<i>P</i>
否	52(47.71)	38(42.70)	19(35.19)		
肿瘤大小[<i>n</i> (%)]				19.660	<0.001
<2 cm	69(63.30)	50(56.18)	19(35.19)		
≥2 cm	40(36.70)	39(43.82)	35(64.81)		
TNM 分期[<i>n</i> (%)]				12.788	0.002
0~Ⅱ	71(64.14)	49(55.06)	21(38.89)		
Ⅲ~Ⅳ	38(34.86)	40(44.94)	33(61.11)		
淋巴结转移[<i>n</i> (%)]				18.333	<0.001
否	64(58.72)	51(57.30)	19(35.19)		
是	45(41.28)	38(42.70)	35(64.81)		
ER[<i>n</i> (%)]				5.880	0.058
阴性	27(24.77)	27(30.34)	16(29.63)		
阳性	82(75.23)	62(69.66)	38(70.37)		
PR[<i>n</i> (%)]				5.871	0.053
阴性	23(21.10)	23(25.84)	17(31.48)		
阳性	86(78.90)	66(74.16)	37(68.52)		
HER-2[<i>n</i> (%)]				13.408	0.001
阴性	88(80.73)	61(68.54)	30(55.56)		
阳性	21(19.27)	28(31.46)	24(44.44)		
Ki-67[<i>n</i> (%)]				29.680	<0.001
低表达	89(81.65)	63(70.79)	19(35.19)		
高表达	20(18.35)	26(29.21)	35(64.81)		

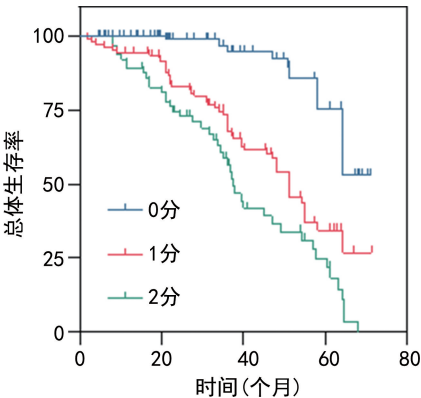


图 2不同 SIRI-FAR 评分乳腺癌患者的生存分析

3 讨 论

机体的炎症免疫状态与肿瘤的发生和进展密切相关,内源性和外源性炎症都可导致免疫抑制,增加癌症风险,并可通过炎症细胞的招募和激活促进恶性进展,为癌细胞提供支持,因此肿瘤微环境中的炎症标志物可以预测肿瘤的发展及预后。

与 NLR、LMR 和 PLR 等传统炎症指标相比,SIRI 由血液中 NEU、MONO 和 LYM 计算得出,可以更全面地反映机体炎症和免疫状态。研究证实,在多种癌症模型中,中性粒细胞通过 CXCR2 配体 CXCL1、CXCL2 和 CXCL5 被募集到肿瘤组织^[7],而 CXCR2 缺陷小鼠中性粒细胞运输受损,可防止乳头状瘤或腺瘤形成^[8]。此外白细胞介素(IL)-8 可通过将中性粒细胞招募到肿瘤病灶,引起中性粒细胞胞外陷阱(NET)的挤压,改变肿瘤微环境,进而促进肿瘤细胞免疫逃逸^[9-10]。单核细胞可分化为肿瘤相关巨噬细胞(TAM),相关炎症因子如 IL-10、IL-6 诱导巨噬细胞的 M2 型极化,增加 CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)的表达和分泌,促进肿瘤细胞增殖^[11-12]。而淋巴细胞主要在肿瘤免疫中发挥重要作用,T 淋巴细胞通过调节肿瘤微环境以及刺激自然杀伤(NK)细胞发挥作用,调节抗肿瘤免疫系统,发挥抗肿瘤效应。在胃癌患者中,SIRI 越高,患者肿瘤体积越大,TNM 分期越高,

且 SIRI 与 CD44⁺ 肿瘤干细胞(CSCs)评分之间呈正相关, SIRI 高的患者 CD44⁺ CSCs 的比例也较高, 表明 SIRI 可以很好地反映肿瘤的侵袭性; 而低 SIRI 与术后辅助化疗患者无病生存期(DFS)、无进展生存期(PFS)和疾病特异性生存期(DSS)的风险降低相关, 因此 SIRI 是能较好预测胃癌患者的炎症指标^[13]。此外, 在不同分子亚型的乳腺癌患者中, 低 SIRI 组患者 DFS 和总体生存期(OS)长于高 SIRI 组, 提示 SIRI 可以作为乳腺癌预后的独立预测因子。本研究结果发现, 相较于对照组, 乳腺癌患者的 SIRI 更高, 且随着 SIRI 的增高, 乳腺癌患者所占比例呈现逐渐升高的趋势。

纤维蛋白原作为一种急性期反应蛋白, 也是维持凝血功能的重要指标。在恶性肿瘤发生和进展过程中会释放多种产物, 使血管内皮细胞受损, 造成机体凝血功能改变, 促进血栓形成, 使机体处于高凝状态。研究发现, 纤维蛋白原沉积到细胞外基质(ECM)中, 可作为支撑生长因子结合的支架, 促进血管生成, 以及肿瘤细胞的细胞黏附、增殖和迁移等过程^[14]。此外纤维蛋白原可促进血小板的黏附功能, 进而使更多纤维蛋白原聚集在肿瘤细胞周围, 保护肿瘤细胞免受自然杀伤^[15]。而 ALB 是一种常用的评估患者营养和免疫状态的指标, 它可以稳定 DNA 复制, 降低药物诱导的细胞毒性, 从而抑制肿瘤进展^[16]。基于此, FAR 作为新兴炎症指标和营养状态指标, 被证实与多种肿瘤的进展密切相关, 近年来受到越来越多的关注。有学者发现, 在肝癌患者中, 高 FAR 与肿瘤体积、浸润深度和肿瘤分级密切相关, 并且与低 FAR 患者相比, 高 FAR 患者预后更差, 术后生存期更短, 表明 FAR 是判断肝癌患者预后的独立预测指标^[17]。此外, 国内有研究发现高 FAR 是卵巢癌 5 年 PFS 及 OS 缩短的危险因素, FAR 可用于对卵巢癌人群的预后预测^[18]。本研究证实, 乳腺癌组患者的纤维蛋白原水平明显高于对照组, 提示乳腺癌患者可能存在机体高凝状态, 而乳腺癌患者血浆清蛋白水平低于健康人群, 提示患者可能因恶性肿瘤过度消耗而出现恶病质和机体免疫系统低下。此外与对照组相比, 乳腺癌患者的 FAR 更高, 且随着 FAR 的增高, 乳腺癌的发病率逐渐升高。

此外本研究结果还证实 SIRI(AUC=0.735)和 FAR(AUC=0.695)对乳腺癌患者均有较高的诊断价值, 而将 SIRI 与 FAR 进行联合分析的诊断效率(AUC=0.796)高于 SIRI 和 FAR 单独使用。根据 SIRI 和 FAR 截断值将乳腺癌患者进行 SIRI-FAR 评分, 评分 2 分的患者, 肿瘤最大径较大, Ki-67 高表达者所占比例最高, 淋巴结转移和高 TNM 分期患者比

例也更高, 患者生存时间也较短, 说明 SIRI-FAR 评分增高与乳腺癌的恶性程度升高有关, 并提示高 SIRI-FAR 评分患者预后较差。联合 SIRI 和 FAR 进行分析, 可评估患者的生存预后, 有较好的预测效能。但本研究仍具有一定的局限性, 如患者例数较少且在病例选择上存在一定偏倚, 可能影响结果的稳定性, 因此仍需开展大规模临床研究, 进一步探讨 SIRI、FAR 对乳腺癌患者的诊断及预后判断价值。

参考文献

- [1] LEI S, ZHENG R, ZHANG S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2021, 41(11):1183-1194.
- [2] 张蒙, 崔永春, 王春平, 等. 1990—2019 年中国女性乳腺癌疾病负担及其危险因素变化趋势分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(7):456-462.
- [3] ERSHAID N, SHARON Y, DORON H, et al. NLRP3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis[J]. *Nat commun*, 2019, 10(1):4375.
- [4] QIAN B Z. Inflammation fires up cancer metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47:170-176.
- [5] 王坤英, 张蓬杰, 苏兵, 等. 乳腺癌患者血常规及 PLR、NLR、LMR 特征分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(1):84-89.
- [6] NOST T H, ALCALA K, URBAROVA I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(8):841-848.
- [7] JAMIESON T, CLARKE M, STEELE C W, et al. Inhibition of CXCR2 profoundly suppresses inflammation-driven and spontaneous tumorigenesis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9):3127-3144.
- [8] KATOH H, WANG D, DAIKOKU T, et al. CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis[J]. *Cancer cell*, 2013, 24(5):631-644.
- [9] SCHALPER K A, CARLETON M, ZHOU M, et al. Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors. [J]. *Nat Med*, 2020, 26(5):688-692.
- [10] NIE M, YANG L, BI X, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL8 promote diffuse large B-cell lymphoma progression via the TLR9 signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6):1867-1879.
- [11] PIAO H, FU L, WANG Y, et al. A positive feedback loop between gastric cancer cells and tumor-(下转第 335 页)

- [9] ARVAND M, MOSER V, SCHWEHN C, et al. High prevalence of *Clostridium difficile* colonization among nursing home residents in Hesse, Germany [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30183.
- [10] GALDYS A L, NELSON J S, SHUTT K A, et al. Prevalence and duration of asymptomatic *Clostridium difficile* carriage among healthy subjects in Pittsburgh, Pennsylvania [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(7): 2406-2409.
- [11] MANZOOR S E, MCNULTY C A M, NAKIBONEKA-SSENABULYA D, et al. Investigation of community carriage rates of *Clostridium difficile* and *Hungatella* hathe-wayi in healthy volunteers from four regions of England [J]. *J Hosp Infect*, 2017, 97(2): 153-155.
- [12] MIYAJIMA F, ROBERTS P, SWALE A, et al. Characterisation and carriage ratio of *Clostridium difficile* strains isolated from a community-dwelling elderly population in the United Kingdom [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22804.
- [13] ZIAKAS P D, ZACHARIOUDAKIS I M, ZERVOU F N, et al. Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117195.
- [14] TRUONG C, SCHROEDER L F, GAUR R, et al. *Clostridium difficile* rates in asymptomatic and symptomatic hospitalized patients using nucleic acid testing [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 87(4): 365-370.
- [15] ZHANG X, WANG X, YANG J, et al. Colonization of toxigenic *Clostridium difficile* among ICU patients: a prospective study [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 397.
- [16] 祁琪, 高洁, 石荃, 等. 神经外科患者入院时产毒性艰难梭菌定植率及其危险因素研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(6): 872-877.
- [17] 田甜甜. 健康人群携带艰难梭菌的分子流行病学及其耐药性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [18] HALSTEAD F D, RAVI A, THOMSON N, et al. Whole genome sequencing of toxigenic *Clostridium difficile* in asymptomatic carriers: insights into possible role in transmission [J]. *J Hosp Infect*, 2019, 102(2): 125-134.
- [19] SONG J H, KIM Y S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: risk factors, treatment, and prevention [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(1): 16-24.
- [20] CLABOTS C R, JOHNSON S, OLSON M M, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection [J]. *J Infect Dis*, 1992, 166(3): 561-567.
- [21] HOWELL M D, NOVACK V, GRGURICH P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(9): 784-790.
- [22] HENRICH T J, KRAKOWER D, BITTON A, et al. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(3): 415-422.
- [23] HUANG H, WU S, CHEN R, et al. Risk factors of *Clostridium difficile* infections among patients in a university hospital in Shanghai, China [J]. *Anaerobe*, 2014, 30: 65-69.

(收稿日期: 2022-09-11 修回日期: 2022-12-28)

(上接第 330 页)

- associated macrophage induces malignancy progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 174.
- [12] WU W, ZHOU S, LIU T, et al. Mitochondrial transcription factor B2 overexpression increases M2 macrophage infiltration via cytosolic mitochondrial DNA-stimulated Interleukin-6 secretion in ovarian cancer [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12211-12223.
- [13] LI S, LAN X, GAO H, et al. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(12): 2455-2468.
- [14] DZIKOWSKI L, MIRZAEI R, SARKAR S, et al. Fibrinogen in the glioblastoma microenvironment contributes to the invasiveness of brain tumor-initiating cells [J]. *Brain Pathol*, 31(5): e12947.
- [15] ZHENG S, SHEN J, JIAO Y, et al. Platelets and fibrinogen facilitate each other in protecting tumor cells from natural killer cytotoxicity [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(5): 859-865.
- [16] IEDA S, MIYAMOTO T, HOSOMI K, et al. Identification of remaining life expectancy less than two weeks by C-reactive protein/albumin ratio, prognostic nutritional index, fibrosis-4 index, and albumin-bilirubin score in terminal cancer patients [J]. *J Palliat Med*, 2022, 25(4): 570-576.
- [17] MAI R Y, BAI T, LUO X L, et al. Preoperative fibrinogen-to-albumin ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma subjected to hepatectomy [J]. *BMC gastroenterol*, 2022, 22(1): 261.
- [18] 何永梅, 金海红, 陈思思, 等. 外周血纤维蛋白原与白蛋白比值对卵巢癌预后的评估 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(4): 413-415.

(收稿日期: 2022-08-23 修回日期: 2022-12-22)