

• 论 著 •

基于中性粒细胞-淋巴细胞比值与血清 C 反应蛋白-清蛋白比值的
累积评分在胶质母细胞瘤患者中的预后意义*

王 华,王欢景[△],何卫春,闻 峰,陆 明,郭春华
南京中医药大学附属张家港医院神经血管外科,江苏张家港 215600

摘 要:目的 探讨联合中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)与血清 C 反应蛋白-清蛋白比值(CAR)在多形性胶质母细胞瘤(GBM)患者中的预后潜力。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 1 月于该院诊断并接受系统治疗的 123 例成年 GBM 患者的临床病理资料与实验室检查数据,通过受试者工作特征曲线确定 NLR 与 CAR 的最佳截断值,曲线下面积(AUC)评价两种炎症-免疫标志物的对患者总生存率的预测价值。Kaplan-Meier 生存分析评估 NLR、CAR 及 NLR-CAR 评分与 GBM 患者预后的关系。采用 Cox 比例风险回归分析确定具有独立预后意义的临床变量并构建预测 GBM 患者总生存率的列线图模型。通过一致性指数和校准曲线评价模型的预测能力。结果 CAR 的最佳截断值为 0.06, AUC 为 0.710 (95%CI:0.619~0.802),而 NLR 的最佳截断值为 2.23, AUC 值为 0.696 (95%CI:0.596~0.796)。生存分析表明治疗前高 CAR($\chi^2=7.964$, $P=0.005$)与高 NLR($\chi^2=15.625$, $P<0.001$)均与 GBM 患者不良预后有关。基于 CAR 和 NLR 的最佳截断值构建累积评分系统,0、1 和 2 分患者的中位总生存期分别为 43.6 个月(95%CI:26.5~60.9)、24.4 个月(95%CI:11.2~37.6)和 10.0 个月(95%CI:7.4~12.6),评分越高,患者预后越差(2 分 vs. 0 分: $\chi^2=22.557$, $P<0.001$; 2 分 vs. 1 分: $\chi^2=6.816$, $P=0.009$; 1 分 vs. 0 分: $\chi^2=9.964$, $P=0.002$)。单、多变量 Cox 回归分析证实,全切除与高 CAR-NLR 评分是 GBM 患者死亡的独立风险因子,而辅助放疗和 IDH1 突变是患者的保护因素。基于上述 4 个独立预后变量构建预测 GBM 患者总生存率的列线图模型,结果展示该模型的一致性指数为 0.775 (95%CI:0.746~0.803),校准曲线表明预测生存概率与患者实际生存概率具有高度一致性,提示该列线图具有较好的预测能力。结论 基于 CAR 与 NLR 的累积评分为 GBM 患者的预后提供了更为详尽的风险分层,可作为一项客观有效的预后评估工具。

关键词:多形性胶质母细胞瘤; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白-清蛋白比值; 预后; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.018 中图法分类号:R739.41
文章编号:1673-4130(2023)05-0604-07 文献标志码:A

Prognostic significance of a cumulative scoring system based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and serum C-reactive protein-to-albumin ratio for glioblastoma patients*

WANG Hua, WANG Huanjing[△], HE Weichun, WEN Feng, LU Ming, GUO Chunhua
Department of Neurovascular Surgery, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China

Abstract: Objective To investigate the prognostic potential of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and serum C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. **Methods** The clinicopathological data and laboratory test of 123 adult GBM patients who underwent systematical treatment in a hospital from January 2015 to January 2020 were retrospectively analyzed. The best cut-off values of NLR and CAR for the survival prediction were identified using receiver operation characteristics curves, and the area under curve (AUC) value was used to evaluate the predictive value of immune-inflammatory markers. Kaplan-Meier survival analysis evaluated the relationship between NLR, CAR, and CAR-NLR score and prognosis in patients with GBM. Cox proportional hazard regression analysis was used to identify clinical variables with independent prognostic significance and to construct a nomogram model for predicting overall survival rate of GBM patients. The prediction ability of the nomogram model was evaluated by consistency index and calibration curve. **Results** The best cut-off value of CAR was 0.06, with an AUC value of 0.710 (95%

* 基金项目:江苏省 2019 年高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目(LGY201948)。
作者简介:王华,男,主治医师,主要从事神经血管外科相关临床诊疗工作研究。 [△] 通信作者, E-mail:wupeng188cz@163.com。

CI:0.619–0.802). The best cut-off value of NLR was 2.23 and its AUC value was 0.696 (95%CI:0.596–0.796). Survival analysis indicated that pretreatment high CAR ($\chi^2=7.964, P=0.005$) and high NLR ($\chi^2=15.625, P<0.001$) were associated with poor prognosis in GBM patients. The cumulative scoring system were constructed by combining these hematological parameters. The Kaplan-Meier curves showed that the median overall survival of patients with 0, 1 and 2 point were 43.6 months (95%CI:26.5–60.9), 24.4 (95%CI:11.2–37.6) months and 10.0 months (95%CI:7.4–12.6), respectively. The higher point for the cumulative scoring system, the worse the prognosis for GBM patients (2 point vs. 0 point: $\chi^2=22.557, P<0.001$; 2 point vs. 1 point: $\chi^2=6.816, P=0.009$; 1 point vs. 0 point: $\chi^2=9.964, P=0.002$). The univariate and multivariate Cox regression analysis demonstrated that gross total resection and high point of CAR-NLR were independent risk factors for death in GBM patients, while adjuvant radiotherapy and IDH1 mutation were significant protective factors. A nomogram model for predicting overall survival rate of GBM patients was developed based on the above four independent prognostic variables. The data revealed that the consistency index of the nomogram for survival prediction was 0.775 (95%CI:0.746–0.803), suggesting that the nomogram model had a strong predictive ability. In addition, the calibration plots showed an excellent consistency between predicted survival probabilities and actual observations. **Conclusion** The cumulative scoring system based on CAR and NLR provides a good prognostic stratification for GBM patients, and it could be a reliable tool of prognostic assessment.

Key words: glioblastoma multiforme; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; C-reactive protein-to-albumin ratio; prognosis; predictive

多形性胶质母细胞瘤(GBM)是成人最常见的恶性原发性脑肿瘤类型,被世界卫生组织归类为Ⅳ级胶质瘤^[1-2]。尽管标准治疗措施包括手术、放疗、替莫唑胺化疗等多种选择,但 GBM 患者的总体预后仍然很差^[3]。据报道,几乎所有的 GBM 患者最终都会发生肿瘤复发转移,预计中位总生存期仅为 15 个月左右^[4-5]。目前已经确定的 GBM 预后因素包括异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)突变、O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化等^[6-8]。这些分子生物标志物已广泛应用于临床实践,但这些信息通常只能在术后获知。因此,探讨预测 GBM 患者预后的术前生物标志物对评估临床结局,协助指导个体化治疗具有重要的临床意义。

长期以来,系统炎症与免疫反应一直被认为是恶性肿瘤的特征之一,在癌变、肿瘤进展和转移中发挥着至关重要的作用^[9-10]。最近,一些血液学炎症-免疫标志物被广泛报道可作为 GBM 患者复发与长期生存的预测因子,这些血液学参数便于从血常规、血生化检验中获得,为其在临床中的进一步推广应用提供了可能。外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)是综合反映机体炎症反应与免疫状态的有效标志物。有可靠的证据表明,NLR 升高与 GBM 治疗后复发及低总生存率显著相关,预示 GBM 患者预后不佳^[11-13]。C 反应蛋白(CRP)和清蛋白是血生化检验中的常规检测指标。作为一种新的炎症反应标志物,血清 CRP-清蛋白比值(CAR)亦被证实在肺癌、结直肠癌和泌尿系统实体肿瘤中具有良好的预后价值^[14-16]。然而,较少有研究探讨 CAR 对 GBM 患者预后的预测作用。另一方面,由于每个炎症-免疫标志物可能通过

不同的机制影响肿瘤的发生与进展,建立不同标志物联合的评分系统或许能够更为准确地预测患者的生存结局。因此,在这项回顾性队列分析中,研究者首先评价了 NLR、CAR 在 GBM 患者中的预后价值,并基于这两种炎症-免疫标志物构建了一个血液学参数评分系统,以及结合肿瘤分子特征与临床治疗开发了一个新的列线图模型,以期 GBM 患者提供准确的预后风险分层。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性分析了 2015 年 1 月至 2020 年 1 月于本院诊断并接受系统治疗的 123 例成年 GBM 患者。所有研究对象应同时满足以下条件:(1)经手术病理证实为 GBM,诊断标准符合文献[1];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分:0~2;(4)有完整的临床病理资料及治疗前实验室检查数据。主要排除标准:(1)术前接受化疗和/或头颅放疗;(2)复发性 GBM;(3)有其他恶性肿瘤或慢性病史(包括自身免疫性疾病、血液系统疾病、慢性炎症性疾病、严重肝肾功能不全等);(4)既往 3 个月内有急、慢性感染史,或有与炎症状况相关的任何药物使用史;(5)失访或院内死亡。这项研究的设计与执行已获得本院医学伦理审查委员会的批准,所有患者在开始治疗前均已签署书面知情同意书,授权匿名使用其临床病理数据用于未来的医学研究。

1.2 数据收集与相关指标的定义 从每位患者的电子病例中提取以下人口统计学信息、临床病理资料及治疗数据:诊断时(即治疗前)年龄、性别、ECOG 评分、手术切除范围、IDH1 突变、MGMT 启动子甲基化

状态、术后放疗、化疗。患者的实验室数据为入院 48 h 内的检测结果,对于血常规检测,主要记录外周血中性粒细胞计数和淋巴细胞计数,血生化检查主要记录血清 CRP 和血清清蛋白。通过外周血中性粒细胞计数除以淋巴细胞计数来计算 NLR,而 CAR 由血清 CRP 除以血清清蛋白计算得出。

1.3 治疗与随访方法 所有 GBM 患者最初均接受手术切除治疗,以最大限度地实现肿瘤的完整切除,同时尽可能保留神经功能。如果术中探查发现肿瘤不可切除,则对病灶进行立体定向活检。术后进行三维定向放疗,总剂量控制在 60~70 Gy(2.0 Gy/fx,每周 5 d),共 6 周。化疗为口服替莫唑胺维持治疗,剂量为每天 150~200 mg/m²,5 d 为 1 个周期。所有患者被建议接受术后辅助放、化疗,具体情况根据每位患者的身体状况和个人意愿进行。随访于初次治疗后启动,通过查阅患者门诊、住院病例和电话随访获知其生存状态。生存分析的主要观察事件为总生存期(OS),从患者入院当天开始计算,观察终点为因任何原因死亡的日期。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和统计分析,R 软件 4.2.1 版(<http://www.r-project.org>)用于列线图的绘制与评估。正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 描述,非正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。分类变量的分布采用频数和百分比表示。根据受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的最大约登指数确定 NLR 与 CAR 预测患者 OS 的最佳截断值,并采用曲线下面积(AUC)评价两种炎症-免疫标志物的预测价值、灵敏度及特异度。基于最佳截断值将所有患者分为高、低比值组,Kaplan-Meier 曲线估算生存概率,组间生存率的比较使用 log-rank 检验。采用 Cox 比例风险模型进行单变量和多变量分析,多变量回归模型中仅包括单变量分析中具有显著性的因素,并采用向前逐步选择的方法确定与 GBM 患者预后相关的独立因子,计算其风险比(HR)和 95%置信区间(CI)。基于多变量 Cox 分析的结果,将具有独立预后价值的变量整合建立预测不同时间点(1、2、3 年)总生存率的列线图,模型的预测能力采用一致性指数和校正曲线进行评价。以上所有统计检验均为双侧, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的一般特征 本研究最终共纳入接受系统治疗的 GBM 患者 123 例,其中男 54 例(43.9%),女 69 例(56.1%),平均年龄为(63.0±13.2)岁;在这些患者中,53.7%(66/123)达到肿瘤全切除,84.6%(104/123)在术后接受辅助放疗,75.6%(93/123)接受化疗。中性粒细胞计数为[5.0(3.0,8.4)]×10⁹/L、淋巴细胞计数为[1.7(1.1,2.3)]×10⁹/L,C 反应蛋白为[4.4(1.6,13.3)]mg/L,血清清蛋白为(39.8±5.2)g/L。就肿瘤的分子特征而言,5.7%(7/

123)的 GBM 患者携带 IDH1^{R132H} 突变(简称 IDH1 突变),而 MGMT 启动子甲基化占有所有患者的 34.1%(42/123),见表 1。

表 1 123 例 GBM 患者的临床病理资料		
临床病理变量	<i>n</i>	占比(%)
年龄(岁)		
<65	61	49.6
≥65	62	50.4
性别		
女	69	56.1
男	54	43.9
ECOG 评分		
0 分	38	30.9
1 分	78	63.4
2 分	7	5.7
手术切除范围		
活检	14	11.4
次全切除	43	35.0
全切除	66	53.7
辅助放疗		
否	19	15.4
是	104	84.6
辅助化疗		
否	30	24.4
是	93	75.6
IDH1 突变		
无	116	94.3
有	7	5.7
MGMT 启动子甲基化		
无	52	42.3
有	42	34.1
未知	29	23.6

2.2 CAR 联合 NLR 对 GBM 患者 OS 的预测价值

ROC 曲线确定 CAR 预测 OS 的最佳截断值为 0.06,AUC 为 0.710(95%CI:0.619~0.802),灵敏度为 73.7%,特异度为 63.8%。以 2.23 作为 NLR 的最佳截断值,其 AUC 为 0.696(95%CI:0.596~0.796),预测灵敏度与特异度分别为 80.3%和 57.4%。见图 1。

根据每个预测参数的最佳截断值将 GBM 患者分为两个亚组进行生存分析。Kaplan-Meier 曲线显示,高 CAR 组(CAR≥0.06, $n=74$)与低 CAR 组(CAR<0.06, $n=49$)患者的中位 OS 分别为 11.8 个月(95%CI:7.0~16.6)和 28.7 个月(95%CI:20.1~37.3),差异有统计学意义($\chi^2=7.964,P=0.005$),见图 2A。与低 NLR 组(NLR<2.23, $n=42$)患者的中位 OS(43.6 个月,95%CI:32.5~64.8)相比,高 NLR 组(NLR≥2.23, $n=81$)患者的中位 OS(11.8 个月,95%CI:9.3~14.2)明显更短,差异有统

计学意义($\chi^2=15.625, P<0.001$), 见图 2B。生存分析表明治疗前高 CAR 与高 NLR 均与 GBM 患者不良预后有关。根据 CAR 和 NLR 的最佳截断值构建 CAR-NLR 评分系统, 其中 $CAR<0.06, NLR<2.23$, CAR-NLR 评分计为 0 分; $CAR\geq 0.06, NLR<2.23$ 或 $CAR<0.06, NLR\geq 2.23$, CAR-NLR 评分计为 1 分; $CAR\geq 0.06, NLR\geq 2.23$, CAR-NLR 评分计为 2 分。生存分析的结果表明 CAR-NLR 评分越高, 患者中位 OS 越短, CAR-NLR 评分为 0、1 和 2 分患者的中位 OS 分别为 43.6 个月(95%CI: 26.5~60.9)、24.4 个月(95%CI: 11.2~37.6)和 10.0 个月(95%CI: 7.4~12.6), 两两比较差异均有统计学意义(2 分 *vs.* 0 分: $\chi^2=22.557, P<0.001$; 2 分 *vs.* 1 分: $\chi^2=6.816, P=0.009$; 1 分 *vs.* 0 分: $\chi^2=9.964, P=0.002$), 见图 2C。

在单因素分析中, 有 6 个变量与患者 OS 显著有关, 分别为年龄($P=0.025$)、手术切除范围($P<0.001$)、辅助放疗($P<0.001$)、IDH1 突变($P=0.031$)、MGMT 启动子甲基化($P=0.048$)和 CAR-NLR 评分(1 分 *vs.* 0 分: $P=0.005$; 2 分 *vs.* 0 分: $P<0.001$)。见表 2。多变量分析进一步证实, 全切除与高 CAR-NLR 评分(2 分)是 GBM 患者死亡的独立风

险因子, 而辅助放疗和 IDH1 突变是患者的保护因素。
2.3 预测 GBM 患者总生存率的列线图 根据多变量 Cox 分析确定的 4 个独立预后因素, 构建了预测 GBM 患者总生存率的列线图。IDH1 突变和辅助放疗对患者预后的影响最为显著, 其次是 CAR-NLR 评分和手术切除范围。该列线图模型的一致性指数为 0.775 (95%CI: 0.746~0.803), 表明其对 GBM 患者预后具有较好的预测能力。见图 3。校准曲线展示 1 年、2 年和 3 年的预测总生存率与患者实际总生存率的曲线几乎重合, 提示该列线图模型具有较高的预测准确性, 见图 4。

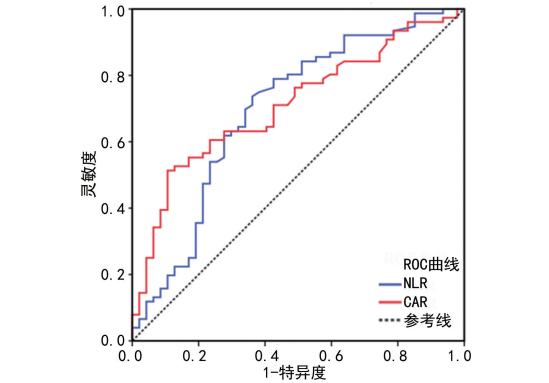
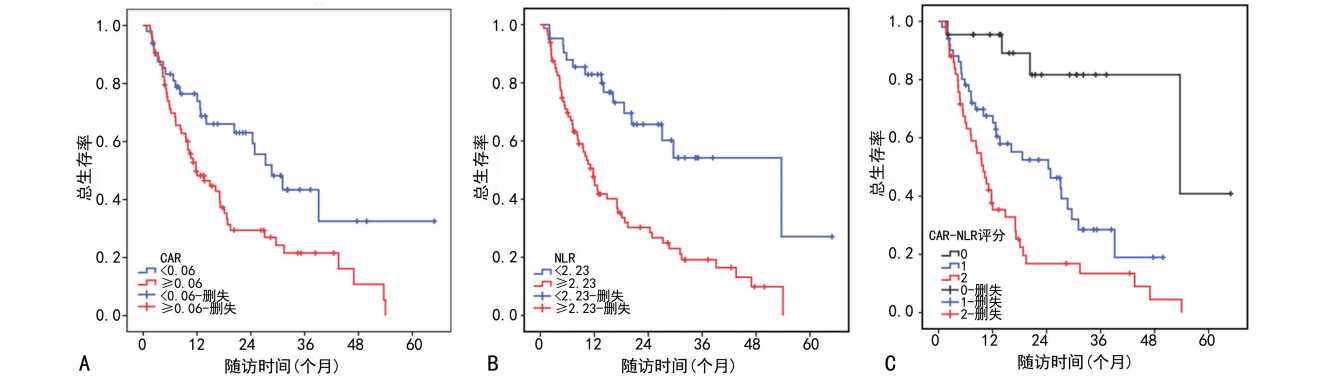


图 1 CAR、NLR 预测 GBM 患者 OS 的 ROC 曲线



注: A 为 GBM 不同 CAR 患者的总生存率比较; B 为 GBM 不同 NLR 患者的总生存率比较; C 为 GBM 不同 CAR-NLR 评分患者的总生存率比较。

图 2 GBM 不同 CAR、NLR 和 CAR-NLR 评分患者的总生存率比较

临床病理变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄				
≥65 岁 <i>vs.</i> <65 岁	1.696(1.068~2.693)	0.025	1.544(0.950~2.511)	0.080
性别				
男 <i>vs.</i> 女	1.112(0.700~1.767)	0.652	—	—
ECOG 评分				
≥1 分 <i>vs.</i> 0 分	1.412(0.876~2.276)	0.156	—	—
手术切除范围				
非全切除 <i>vs.</i> 全切除	3.116(1.923~5.050)	<0.001	2.245(1.311~3.846)	0.003
辅助放疗				
是 <i>vs.</i> 否	0.100(0.051~0.199)	<0.001	0.127(0.060~0.266)	<0.001
辅助化疗				

临床病理变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
是 vs. 否	0.921(0.608~1.396)	0.699	—	—
IDH1 突变				
是 vs. 否	0.112(0.015~0.814)	0.031	0.120(0.016~0.886)	0.038
MGMT 启动子甲基化				
是 vs. 否	0.599(0.361~0.996)	0.048	0.742(0.432~1.274)	0.072
CAR-NLR 评分				
1 分 vs. 0 分	4.513(1.580~12.894)	0.005	2.174(0.738~6.403)	0.159
2 分 vs. 0 分	8.325(2.969~23.342)	<0.001	5.576(1.952~15.933)	0.001

注：—表示无数据。

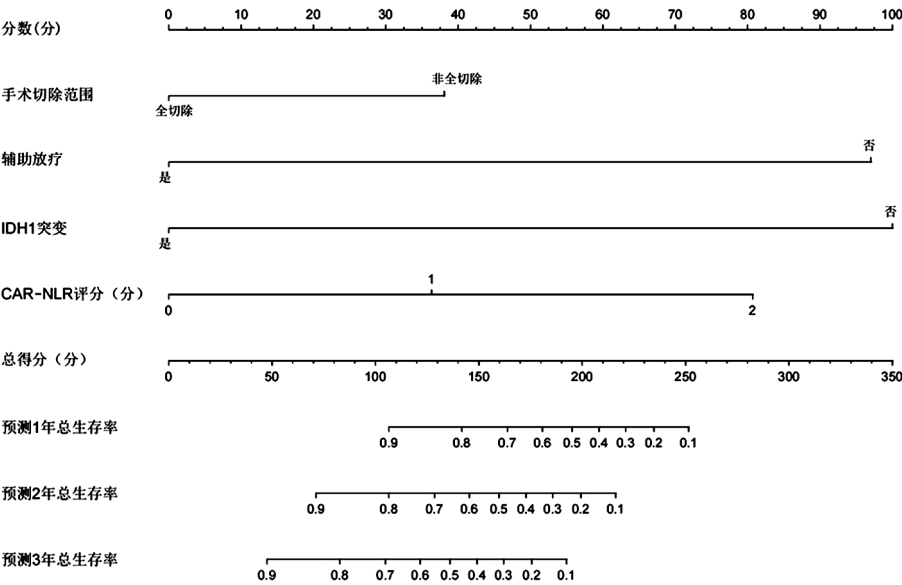
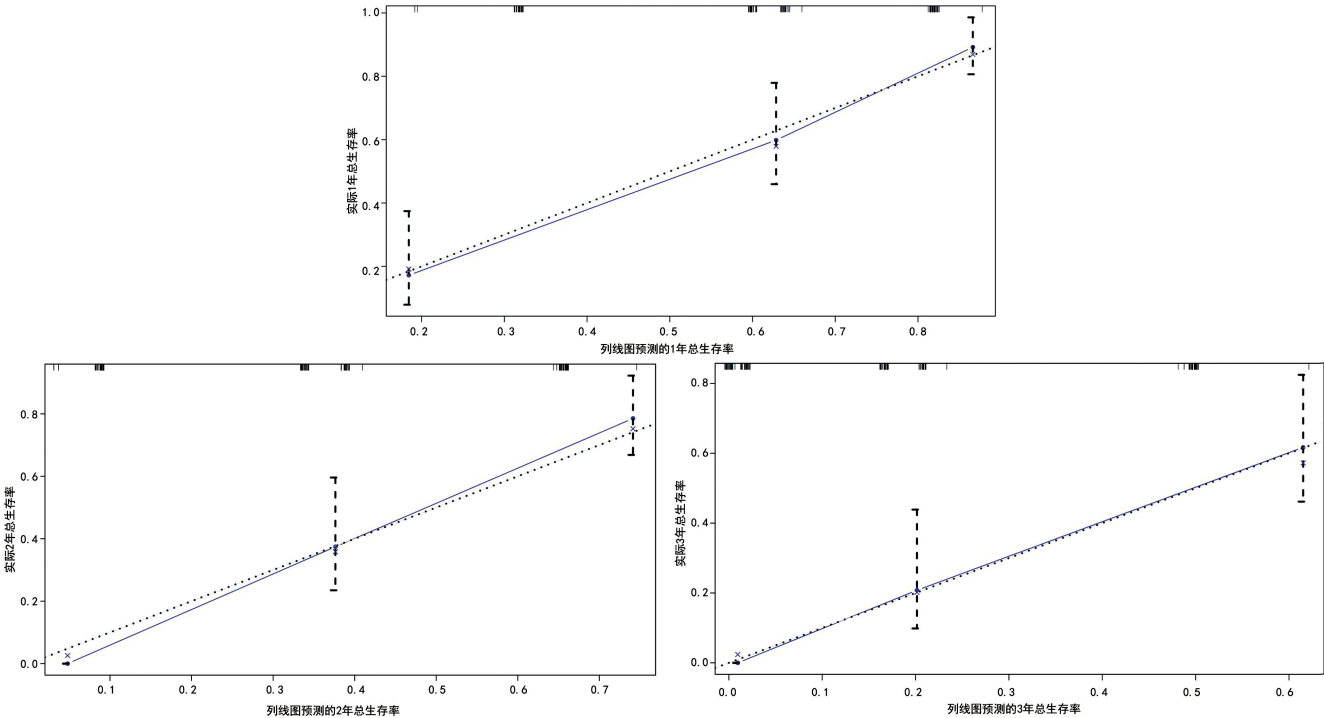


图 3 基于 CAR-NLR 评分的列线图



注：虚线代表理想曲线，实线代表模型校正曲线，纵向虚线代表标准差。

图 4 列线图预测 GBM 患者 1、2 和 3 年总生存率的校准曲线

3 讨 论

中性粒细胞与淋巴细胞是介导炎症与免疫反应的主要细胞类型,活化的中性粒细胞可以产生和分泌多种炎症因子,促进肿瘤的进展、转移和血管生成^[17]。一些研究发现,随着胶质瘤分级的增加,中性粒细胞浸润明显增加,二者呈正相关^[18]。此外,中性粒细胞能够抑制淋巴细胞和细胞毒性 T 细胞的活性,而外周血淋巴细胞数量的减少,可导致机体对肿瘤免疫反应的抑制^[19]。因此,NLR 综合反映了机体的炎症反应程度与免疫状态,在包括脑胶质瘤等多种人类肿瘤的研究中受到越来越多的关注。本研究结果显示,治疗前高 NLR(NLR $\geq$ 2.23)与 GBM 患者不良预后有关。有学者报道,研究人员通过对 187 例 GBM 患者的回顾性分析,发现治疗前高 NLR(NLR $\geq$ 2.0)者的中位 OS 较低 NLR(NLR $<$ 2.0)者明显缩短,NLR 对 GBM 的预后具有独立预测价值^[20]。有学者对纳入的 13 篇文献进行系统回顾,发现多数研究报道了高 NLR 与低 NLR 的显著生存差异,随着 NLR 增高,GBM 患者的死亡风险亦明显升高^[21]。本研究结果与文献[20-21]报道一致。NLR 可能代表了促肿瘤炎症反应与机体抗肿瘤免疫反应之间的平衡,本研究数据进一步支持了 NLR 作为 GBM 患者预后标志物的价值。

CAR 是一种与炎症和营养相关的血液学指标,尽管之前的研究证实了 CAR 在多种人类癌症中的预后意义,但很少有研究评估其对 GBM 患者预后的重要性。本研究发现,高 CAR 组患者中位 OS 显著短于低 CAR 组患者。同样, TOPKAN 等^[22]报道了 CAR 在 GBM 中的预后效用,在接受放疗联合替莫唑胺化疗患者中,高 CAR(CAR $\geq$ 0.75)提示预后不良。CRP 是一种急性期炎症反应标志物,多项研究发现血清 CRP 水平升高与肿瘤侵袭、转移和不良预后有关^[23-24]。血清清蛋白是反映患者营养状况的重要参数之一,肿瘤的慢性耗竭与炎症反应通常会导致患者血清清蛋白水平降低,而营养不良有进一步抑制机体的免疫防御机制,促进肿瘤进展与转移^[25-26]。因此,CAR 可以更加全面地反映患者的炎症和营养状况,是评估肿瘤患者预后的有效血清标志物。

基于 CAR 与 NLR 在 GBM 患者中的预后意义,对两种血液学标志物的联合预测价值进行了评估。通过构建 CAR-NLR 评分将患者分为不同风险组,结果展示基于两种指标的累积评分系统进一步分层了不同 GBM 患者的预后。单、多因素 Cox 分析亦支持 CAR-NLR 评分可作为 GBM 患者的独立预测因子。为了更好地实现对 GBM 患者预后的个体化评估,本研究还综合考虑了 GBM 分子特征与治疗方式的影响,构建了一个基于 CAR-NLR 评分的列线图模型。值得注意的是,该模型对 GBM 患者预后展示了较高预测准确性,为预后风险分层与个体化治疗提供了一

个客观、有效的临床决策工具。

目前研究的主要局限性是小样本、回顾性设计可能导致的选择性偏移。其次,尽管构建了一个预测 GBM 患者预后的列线图模型,但由于样本量的限制,模型的预测效能尚缺乏来自内、外部队列的独立验证。这些缺陷需要通过未来更多前瞻性、大规模、多中心临床研究加以解决。另外,CAR 与 NLR 的最佳截断值尚无统一标准,不同的最佳截断值可能导致不一致的研究结果与结论,这或许会限制这些血液学标志物在临床实践中的进一步推广与应用。

总之,这项研究的结果表明,治疗前 CAR 与 NLR 升高与 GBM 患者不良预后相关,而基于两种血液学标志物的累积评分进一步为患者的预后提供了风险分层。这些发现表明 CAR 联合 NLR 可作为一项客观有效的预后评估工具,强调了抑制机体炎症反应与提高免疫营养状态对改善 GBM 患者预后的重要性。

参考文献

- [1] WESSELING P, CAPPER D. WHO 2016 classification of gliomas[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2018, 44(2): 139-150.
- [2] OSTROM Q T, PATIL N, CIOFFI G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2013-2017[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1-iv96.
- [3] STUPP R, HEGI M E, MASON W P, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459-466.
- [4] HANIF F, MUZAFFAR K, PERVEEN K, et al. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(1): 3-9.
- [5] ALEXANDER B M, CLOUGHESY T F. Adult glioblastoma[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(21): 2402-2409.
- [6] CHEN X, YAN Y, ZHOU J, et al. Clinical prognostic value of isocitrate dehydrogenase mutation, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation, and 1p19q co-deletion in glioma patients [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 541.
- [7] AYOUB Z, GEARA F, NAJJAR M, et al. Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) promoter methylation and isocitrate dehydrogenase-1 (IDH-1) mutation in glioblastoma multiforme patients: a single-center experience in the middle east region[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 182(1): 92-97.
- [8] KURDI M, SHAFIQUE BUTT N, BAEESA S, et al. The impact of IDH1 mutation and mgmt promoter methylation on recurrence-free interval in glioblastoma patients

- treated with radiotherapy and chemotherapeutic agents [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27(1): 1609778.
- [9] DIAKOS C I, CHARLES K A, MCMILLAN D C, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 493-503.
 - [10] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454 (7203): 436-444.
 - [11] GUO X, JIAO H, ZHANG T, et al. Pre-treatment and preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognostic value of glioblastoma: a meta-analysis [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 675.
 - [12] FIGUEROA J M, SEMONCHE A, MAGOON S, et al. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting overall survival in patients undergoing laser interstitial thermal therapy for glioblastoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 72(1): 108-113.
 - [13] CHIM S T, SANFILIPPO P, O'BRIEN T J, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte/monocyte-to-lymphocyte ratio as prognostic biomarkers in glioma patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 361(1): 577754.
 - [14] WU M, ZHOU Y, CHEN Q, et al. Prognostic role of pre-treatment C-reactive protein to albumin ratio in urological cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1): 879803.
 - [15] JIANG Y, GU H, ZHENG X, et al. Pretreatment C-reactive protein/albumin ratio is associated with poor survival in patients with 2018 FIGO stage IB-IIA HPV-positive cervical cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27 (1): 1609946.
 - [16] ZHOU J, WEI W, HOU H, et al. Prognostic value of C-reactive protein, glasgow prognostic score, and C-reactive protein-to-albumin ratio in colorectal cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1): 637650.
 - [17] LIANG J, PIAO Y, HOLMES L, et al. Neutrophils promote the malignant glioma phenotype through S100A4 [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1): 187-198.
 - [18] WANG Z L, ZHANG C B, LIU Y Q, et al. Peripheral blood test provides a practical method for glioma evaluation and prognosis prediction [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(8): 876-883.
 - [19] MANTOVANI A, PONZETTA A, INFORZATO A, et al. Innate immunity, inflammation and tumour progression: double-edged swords [J]. *J Intern Med*, 2019, 285 (5): 524-532.
 - [20] YANG C, LAN T, WANG Y, et al. Cumulative scoring systems and nomograms for predicating survival in patients with glioblastomas: a study based on peripheral inflammatory markers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12 (1): 716295.
 - [21] DOS SANTOS A G, DE CARVALHO R F, DE MORAIS A, et al. Role of neutrophil-lymphocyte ratio as a predictive factor of glioma tumor grade: a systematic review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 163(1): 103372.
 - [22] TOPKAN E, BESEN A A, MERTSOYLU H, et al. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in glioblastoma multiforme patients treated with concurrent radiotherapy and temozolomide [J]. *Int J Inflam*, 2020, 2020 (1): 6947382.
 - [23] BUNEVICIUS A, RADZIUNAS A, TAMASAUSKAS S, et al. Prognostic role of high sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in glioma and meningioma patients [J]. *J Neurooncol*, 2018, 138(2): 351-358.
 - [24] KIM E S, KIM S Y, KOH M, et al. C-reactive protein binds to integrin $\alpha 2$ and Fc γ receptor I, leading to breast cell adhesion and breast cancer progression [J]. *Oncogene*, 2018, 37(1): 28-38.
 - [25] MANTZOROU M, KOUTELIDAKIS A, THEOCHARIS S, et al. Clinical value of nutritional status in cancer: what is its impact and how it affects disease progression and prognosis? [J]. *Nutr Cancer*, 2017, 69 (8): 1151-1176.
 - [26] GUPTA D, LIS C G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature [J]. *Nutr J*, 2010, 9(1): 69.

(收稿日期: 2022-07-19 修回日期: 2023-01-11)

(上接第 603 页)

- [14] 赵珂, 郭玉刚, 霍正, 等. 食管鳞癌患者血清中 lncRNA-TUSC7 的表达及与细胞侵袭转移的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(5): 661-669.
- [15] GUO Z, WANG X, YANG Y, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal long noncoding RNA UCA1 promotes angiogenesis via miR-96-5p/AMOTL2 in pancreatic cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 25(22): 179-195.
- [16] WANG C J, ZHU C C, XU J, et al. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 115.
- [17] LUAN Y, LI X, LUAN Y, et al. Circulating lncRNA UCA1 promotes malignancy of colorectal cancer via the miR-143/MYO6 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19(1): 790-803.
- [18] ZHANG H, SONG Y, YANG C, et al. Overexpression of lncRNA TUSC7 reduces cell migration and invasion in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(6): 3386-3392.

(收稿日期: 2022-07-13 修回日期: 2023-01-23)