

• 综 述 •

胃癌诊断相关血清学标志物的研究进展

石小凤^{1,2} 综述,李学锋^{2△},周卫华³ 审校

(1. 吉首大学医学院,湖南 吉首 416000;2. 吉首大学第一附属医院消化内科,湖南 吉首 416000;
3. 吉首大学第一附属医院产前诊断中心,湖南 吉首 416000)

[摘 要] 胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,是常见的消化道恶性肿瘤之一,但因缺乏特异性标志物,早期诊断困难,其发病率及死亡率均居高不下,严重影响人类身心健康。目前有多种标志物诊断体系,但无统一标准,该文对胃癌相关的血清学标志物做一综述,为胃癌患者的临床诊治提供参考。

[关键词] 胃癌; 血清学标志物; 传统肿瘤标志物; 炎症标志物; 诊断; 综述

DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 23. 026 **中图法分类号:**R735. 2

文章编号:1009-5519(2023)23-4084-06 **文献标识码:**A

Research progress of serological markers related to the diagnosis of gric cancer

SHI Xiaofeng^{1,2}, LI Xuefeng^{2△}, ZHOU Weihua³

(1. Jishou University School of Medicine, Jishou, Hunan 416000, China; 2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou, Hunan 416000, China; 3. Prenatal Diagnosis Center, the First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou, Hunan 416000, China)

[Abstract] Gastric cancer(GC) is a malignant tumor originatingfrom gastric mucosal epithelium. It is one of the common malignant tumors ofthe digestive tract. However, due to the lack of specific markers, early diagnosis is difficult, and its morbidity and mortality are high, which seriously affects human physical and mental health. At present, there are various diagnostic systems of markers, but there is no uniform standard. This article reviewed the serological markers related to gastric cancer, and provided a reference for the clinical diagnosis and treatment of gastric cancer patients.

[Key words] Gastric cancer; Serological markers; Traditional tumor markers; Inflammatory markers; Diagnosis; Review

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,因发病率高、早期诊断困难,确诊时多处于进展期^[1],往往预后欠佳。2020 全球癌症统计显示,新发胃癌占癌症新发病例数的 5.6%,其中 43.9%在我国^[2]。近年来,由于幽门螺杆菌感染率下降、根治率提高,人们饮食结构及习惯的改变,部分地区的胃癌发病率及死亡率开始出现降低,但整体仍居高不下^[3]。胃癌的预后与临床分期息息相关,早期胃癌 5 年生存率可达 90%以上,而中晚期胃癌的 5 年生存率通常低于 30%^[4]。但由于我国早期胃癌的诊断率长期偏低,患者一经诊断通常处于进展期^[1]。因此,需建立简单有效的标志物体系和适用于普通人群筛查的方法,来提高早期胃癌的诊断率。

1 传统肿瘤标志物

肿瘤标志物是由肿瘤组织细胞产生、分泌,可经淋巴引流进入全身血液循环的生物活性物质^[5],其是

肿瘤存在、生长及侵袭的间接证据,也能侧面反映出肿瘤的负荷及分化类型,所以通过检测血清学肿瘤标志物是否异常,对肿瘤的诊断、临床分期和预后具有重要价值^[6]。

1.1 癌胚抗原(CEA) CEA 是具有人类胚胎抗原特性的一种血清糖蛋白聚合物,在 1965 年首先由 GOLD 和 FREEDMAN 报道,是从结肠腺癌的肝转移和胚胎消化道黏膜分离提取而来^[6],在程序性细胞死亡和细胞黏附中起作用^[7],主要存在于消化系统,如胃肠、肝胰组织,也可见于卵巢组织中,在多种恶性肿瘤中均有升高,其升高水平与肿瘤负荷密切相关^[5],同时也影响着肿瘤的发生发展^[8],常用于消化道恶性肿瘤的预测及诊断^[1]。多项研究表明,胃癌患者血清中 CEA 与 TNM 分期、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移等密切相关^[8-9],并具有较高的敏感性和

△ 通信作者, E-mail:longs9877@aliyun. com。

特异性,是早期胃癌预后不良的独立危险因素^[10],常用于胃癌预后预测、术后随访及复发监测等^[7]。

1.2 糖类抗原 19-9(CA19-9) CA19-9 是由腺癌细胞分泌,最初于 1979 年作为结直肠肿瘤相关抗原被发现^[11],是一种与 Lewis A 血型相连的黏蛋白糖蛋白。CA19-9 存在于正常上皮组织中很多器官,包括胰腺、胆道系统、胃、结直肠、子宫内膜等^[11],其水平通常在胰腺癌患者中显著升高,因此 CA19-9 主要用于胰腺癌患者的预测及随访,在胃癌患者中,其表达主要取决于肿瘤分期,与淋巴结转移、脉管浸润、血管侵犯、肝转移等^[9,11]显著相关,虽然诊断早期胃癌特异性不足,但有研究显示,在胃癌患者合并转移时,其血清 CA19-9 水平显著升高^[11],最合理的解释可能是 CA19-9 作为 E-选择素的配体和细胞间黏附分子,在肿瘤细胞与血管内皮细胞的细胞间黏附中起着至关重要的作用,进而促进肿瘤的侵袭和转移^[12],导致预后不良。一项纳入 1 900 余名胃癌患者的研究证实 CA19-9 是胃癌独立的预后预测因子,在胃癌复发预测和转移监测中起重要作用^[13]。尽管血液中 CA19-9 水平也可在多种非恶性疾病中升高,如胰腺炎、胆石症、胃溃疡等,但在恶性肿瘤中通常要高得多^[11,14]。因此,CA19-9 仍可作为胃癌筛查和诊断的良好标志物^[11],尤其是在合并肝脏和腹膜转移患者中敏感性更高^[12]。

1.3 CA72-4 CA72-4 最初由 COLCHER 在 1981 年描述,是一种存在于肿瘤细胞表面黏蛋白样的高分子蛋白质,被指定为肿瘤相关糖蛋白-72(TAG-72)抗原^[15]。TAG-72 抗原在不同的上皮源性癌症中被发现,其生长的肿瘤谱除胃癌外,还包括胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌和结直肠肿瘤等多种肿瘤。CA72-4 的血清水平升高主要见于胃腺癌患者,常被用作消化系统肿瘤指标,尤其在胃癌中有较高的敏感性和特异性^[16]。CA72-4 在胃癌早期不增高或轻度增高,晚期则明显升高,是晚期胃癌较好的监测指标^[17]。ASSMAR 等^[18]认为,血清 CA72-4 水平与肿瘤分期紧密相关,可反映胃癌患者体内肿瘤负荷大小,在胃癌的诊断及复发监测中有着较大的意义,但其敏感性不高,并不是筛查胃癌的首选方法,通常用于晚期胃癌的分期和胃癌术后复发监测,临床中常与其他肿瘤标志物,如 CEA 等联合检测增加其诊断价值^[9]。

1.4 CA125 CA125 来源于胚胎发育期的体腔上皮,是一种名为 MUC16 的跨膜黏蛋白的大分子糖蛋白抗原,最早用于卵巢癌的诊断和预测,在包括胃癌在内的多种恶性肿瘤中均有阳性报道^[19]。NAMI-KAWA 等^[20]相关研究显示 CA125 对胃癌的敏感性

较低,在胃癌早期升高不明显,但其升高可能与胃癌的转移有关,尤其在合并腹膜转移时呈显著升高趋势^[21],为胃癌腹膜转移的一个强有力的预测因子^[22]。EMOTO 等^[22]研究证实 CA125 与胃癌腹膜转移及癌性腹水程度显著相关,并在多因素分析中将其定义为总生存期的独立预后因素。可能原因与癌细胞表面膜上的 CA125 通过与间皮细胞表面分子间皮素结合,引发细胞附着在间皮细胞上,从而促进其向腹膜转移的形成^[19]。因此,CA125 可能是晚期不可切除的或复发性胃癌患者的有用生物标志物。国内外的多项研究也证实了这一观点^[23-24]。

2 炎症标志物

机体炎症反应与肿瘤是近年研究的热点话题^[25-26],有研究揭示,肿瘤的生长和转移与全身炎症反应有着密不可分的联系^[27]。通过促血管生成、诱导细胞突变和诱发 DNA 损伤,全身炎症反应在肿瘤的增殖、侵袭和转移中起着至关重要的作用^[26]。肿瘤的侵袭性和转移行为受到微环境的影响,肿瘤微环境不仅由肿瘤本身决定,还由宿主的全身免疫炎症反应决定^[28]。大量的炎症介质可以诱导炎症级联反应和组织萎缩,并促进肿瘤进展和侵袭^[25]。

2.1 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR) 炎症与恶性肿瘤的发生、发展紧密相连^[26]。中性粒细胞是白细胞的主要成分之一,其升高程度通常反映身体的炎症水平,不仅通过产生包括血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-8(IL-8)等在外的多种细胞因子促进肿瘤血管生成和远处转移,还能增加细胞外基质中的一氧化氮(NO)和活性氧的水平,降低 T 淋巴细胞免疫反应,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤发展^[29]。淋巴细胞是机体免疫应答功能的重要细胞成分,是肿瘤根除的积极参与者^[30]。NLR 是一种众所周知的全身炎症生物标志物,可以很容易地从血常规中获得,其反映了中性粒细胞的有害作用和淋巴细胞介导的免疫的有益作用之间的平衡,可以间接测量肿瘤患者的炎症/免疫状态,从而推断癌症的生物学行为和预后。既往荟萃分析显示,NLR 是胃癌患者的独立预后因素,是胃切除术后及辅助治疗评估的一个重要因素^[31]。NLR 越高,可能反映了中性粒细胞依赖性炎症反应增加和淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应降低,导致肿瘤进展和预后不良^[32]。另外 NLR 值越高,营养和免疫状况越差,更确切地说,可能涉及自然杀伤细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞和抗原提呈细胞调节功能的一些影响^[33]。NLR 的增加也与局部复发时间的缩短有关,总体生存率较低。这些患者依赖于白细胞的免疫状态受损,这可能解释了 NLR 升高、肿瘤分期较晚和

预后不良之间的相互关系^[33]。WANG 等^[34]研究也进一步证实了这一观点。

2.2 血小板与淋巴细胞比值(PLR) PLR 是近年来出现的一种预测恶性肿瘤预后的全身免疫炎症指标,反映了炎症反应和免疫反应之间平衡。血小板计数的升高可能是对肿瘤或循环炎症细胞炎症介质的反应,其被认为是调节肿瘤血管生成而导致肿瘤进展^[35]。高血小板数与预后不良相关,这种现象可能是由促血管生成因子和促肿瘤因子分泌引起的,但也可能是由危及生命的血栓栓塞事件风险增加引起的,通过降低自然杀伤淋巴细胞的活性^[36],刺激深静脉血栓的形成^[35-36]。淋巴细胞在肿瘤免疫应答中起着重要作用,其计数升高与癌症的良好预后相关^[37]。淋巴细胞降低提示机体抗肿瘤免疫能力下降,反过来又促进了肿瘤细胞的逃逸,创造了一个有利于肿瘤细胞增殖和转移的环境,并最终产生耐药性。PLR 越高,预后越差,WANG 等^[38]研究也证实了这点。尽管具体的机制还有待阐明,然而,恶性细胞触发骨髓刺激细胞因子[即 IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等]的产生,从而导致血小板增多,促进肿瘤增殖、血管生成、转移和癌症相关血栓形成^[39]。

2.3 淋巴细胞与单核细胞比值(LMR) LMR 是指淋巴细胞与单核细胞比值,表达肿瘤微环境中的免疫反应,是淋巴细胞和单核细胞变化的综合反映个体免疫的指标^[40]。淋巴细胞是机体免疫应答的重要组成部分,参与免疫复合物生成,通过诱导细胞毒性细胞死亡,减少肿瘤细胞增殖和转移,发挥抗肿瘤免疫效应^[41]。此外,淋巴细胞分泌多种细胞因子,如 γ 干扰素和 TNF- α 等,通过细胞及体液免疫机制参与肿瘤细胞的增殖和扩散^[42]。淋巴细胞计数升高已被证实与多种癌症的良好预后相关^[37]。单核细胞被认为是促肿瘤细胞,外周血中的单核细胞迁移到组织中,在肿瘤细胞诱导下分化为肿瘤相关巨噬细胞^[40],通过释放血管生成因子和抑制细胞毒 T 细胞来抑制肿瘤免疫,促进癌细胞增殖及转移^[43]。LMR 血清学水平与预后呈显著相关性已在多种类型癌症中被证实^[43-44],较低的 LMR 通常预示肿瘤具有更高侵袭性及较差的生存期^[45]。有研究证明,在胃癌放化疗疗效预测、淋巴结及远处转移预测中 LMR 均有重要价值^[45],可作为预测胃癌转移、预后及术后复发的生物标志物。

2.4 预后营养指数(PNI)、全身免疫炎症指数(SII)、泛免疫炎症值(PIV) 炎症和免疫在胃癌的发生和发展中起着重要作用,PNI 是一项基于血清清蛋白和淋巴细胞数水平评估身体营养状况的指标,最早由日本学者创立,最初是用来评估外科患者术前营养、手术

风险和术后并发症^[46],目前已被应用于癌症患者的临床评价^[47]。通过检查患者术前营养状况和免疫情况,以确定患者是否能接受手术治疗和评价患者术后并发症、术后复发、转移、化疗耐受性和长期进展^[48]。有研究表明,PNI 与传统的炎症指标(NLR、LMR 等)相比,可以反映身体营养状况、炎症和免疫情况,在胃癌预后预测中显示出一定优势^[49]。

中性粒细胞、淋巴细胞及血小板等全身免疫炎症细胞被报道与肿瘤生长、浸润、转移明显相关^[50]。SII 是由 HU 等^[51]在肝癌根治性切除术后复发或死亡高风险患者预后评分的基础上,结合了上述 3 种免疫炎症细胞,提出的一个新指数,系统反映出肿瘤患者免疫与炎症反应的平衡状态^[50],SII 的预测价值在多种肿瘤中均有报道^[52-53]。近年来,随着肿瘤相关免疫炎症反应的研究热度增加,临床医生应该多关注患者免疫状态,特别是肿瘤分期相对较早、能够从根治性手术中获益的患者^[50]。在 SII 基础上,一种新的炎症反应标志物 PIV 被提出^[54],PIV 评分的创建是为了将免疫系统中的几种介质结合起来更精确地模拟和反映炎症压力,防止碎片化关于全身炎症^[50]的信息,更为综合地反映了宿主炎症和免疫反应状态,在胃癌转移、增殖及术后监测中显示出预测价值。

2.5 其他 纤维蛋白原(FIB)已被证实参与全身炎症反应、促进肿瘤发展^[55]。有研究表明,FIB 升高参与了许多类型癌症的恶性行为^[56],并促进癌细胞的生长、侵袭和转移^[55],其水平升高与晚期胃癌的肿瘤进展和转移密切相关^[57]。淋巴细胞肿瘤增殖中的作用已被证实^[26]。目前已有相关研究分析显示 FIB-NLR 联合评分及 FIB 淋巴细胞比值与胃癌预后相关,尤其在晚期胃癌合并转移患者中已被证实为独立预测因子。

3 小结与展望

胃癌的发生、发展及 5 年生存率与多种因素相关,临床中,由于胃癌异质性大、发病机制复杂、影响因素较多,虽然目前已有众多研究表明多种肿瘤标志物及炎症免疫标志物在胃癌诊断中具有重要意义,但单一的标志物敏感性及特异性较低,在胃癌的诊断中存在一定的局限性,多种血清标志物联合检测可提高胃癌诊断率,但对早期胃癌检测价值有限。因此,急需进一步探索更有临床诊断价值的标志物,为胃癌的个体化、精准化治疗提供新策略。

参考文献

[1] WANG K,JIANG X,REN Y,et al. The significance of preoperative serum carcinoembryonic

- antigen levels in the prediction of lymph node metastasis and prognosis in locally advanced gastric cancer: A retrospective analysis [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1):100.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [3] 韩光锋. 晚期胃癌的内科治疗现状和进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(6):569-574.
- [4] PYO J H, LEE H, MIN B H, et al. Long-term outcome of endoscopic resection *vs.* surgery for early gastric cancer: A non-inferiority-matched cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(2):240-249.
- [5] 姜小英. 肿瘤标志物水平对胃癌的临床诊断价值研究[J/CD]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(5):103-106.
- [6] 康维权. 胃癌相关肿瘤血清标志物研究进展[J]. 甘肃科技, 2022, 38(9):109-111.
- [7] CĂINAP C, NAGY V, GHERMAN A, et al. Classic tumor markers in gastric cancer. Current standards and limitations[J]. Clujul Med, 2015, 88(2):111-115.
- [8] 马逸婷, 周新华, 周向阳. 胃癌患者血清 CEA、AFP、CA724、CA125 的检测联合病理学检查的临床诊断效果[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(2):312-315.
- [9] 王才友, 安立, 王才会. Her-2、CA199、CA242、CA724、CEA 单项检测及联合检测在胃癌诊断中的应用价值[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(10):52-53.
- [10] FENG F, TIAN Y, XU G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):737.
- [11] SONG Y X, HUANG X Z, GAO P, et al. Clinicopathologic and prognostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in gastric cancer: A meta-analysis [J]. Dis Markers, 2015, 2015:549843.
- [12] LOWE J B, STOOLMAN L M, NAIR R P, et al. ELAM-1: Dependent cell adhesion to vascular endothelium determined by a transfected human fucosyltransferase cDNA [J]. Cell, 1990, 63(3):475-484.
- [13] FENG F, SUN L, LIU Z, et al. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(36):58459-58469.
- [14] KODAMA T, SATOH H, ISHIKAWA H, et al. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases [J]. J Clin Lab Anal, 2007, 21(2):103-106.
- [15] JOHNSON V G, SCHLOM J, PATERSON A J, et al. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3[J]. Cancer Res, 1986, 46(2):850-857.
- [16] XU Y, ZHANG P, ZHANG K, et al. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(2):188634.
- [17] SHIMADA H, NOIE T, OHASHI M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(1):26-33.
- [18] ASSMAR M, YEGANEH S, MANSOURGHAN AEI F, et al. Combined Evaluation of AFP, CA15-3, CA125, CA19-9, and CEA tumor markers in patients with hepatitis B and C [J]. Iran J Public Health, 2016, 45(12):1645-1651.
- [19] RUMP A, MORIKAWA Y, TANAKA M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion [J]. J Biol Chem, 2004, 279(10):9190-9198.
- [20] NAMIKAWA T, KAWANISHI Y, FUJISAWA K, et al. Serum carbohydrate antigen 125 is a significant prognostic marker in patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer [J]. Surg Today, 2018, 48(4):388-394.
- [21] POLAT E, DUMAN U, DUMAN M, et al. Pre-operative serum tumor marker levels in gastric cancer [J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(1):145-149.

[22] EMOTO S, ISHIGAMI H, YAMASHITA H, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2): 154-161.

[23] LUO T, CHEN W, WANG L, et al. CA125 is a potential biomarker to predict surgically incurable gastric and cardia cancer: A retrospective study [J]. *Medicine*, 2016, 95(51): e5297.

[24] ZHAO J, ZHOU R, ZHANG Q, et al. Establishment of risk evaluation model of peritoneal metastasis in gastric cancer and its predictive value [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2017, 20(1): 47-52.

[25] 系统性炎症反应与肿瘤恶液质不良预后的关系 [J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(3): 327.

[26] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.

[27] 王进, 许莉, 王洋, 等. 血小板淋巴细胞比值对小细胞肺癌预后价值的 meta 分析 [J]. *华西医学*, 2022, 37(1): 40-47.

[28] MCMILLAN D C. Cancer and systemic inflammation: Stage the tumour and stage the host [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 529.

[29] ZHA C, MENG X, LI L, et al. Neutrophil extracellular traps mediate the crosstalk between glioma progression and the tumor microenvironment via the HMGB1/RAGE/IL-8 axis [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 154-168.

[30] HOWARD R, KANETSKY P A, EGAN K M. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19673.

[31] KIM M R, KIM A S, CHOI H I, et al. Inflammatory markers for predicting overall survival in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS one*, 2020, 15(7): e0236445.

[32] ZHU Y, ZHOU S, LIU Y, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 443.

[33] KUBOTA T, HIKI N, NUNOBE S, et al. Significance of the inflammation-based Glasgow prognostic score for short- and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(11): 2037-2044.

[34] WANG S C, CHOU J F, STRONG V E, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2016, 263(2): 292-297.

[35] SUZUKI S, AKIYOSHI T, OBA K, et al. Comprehensive comparative analysis of prognostic value of systemic inflammatory biomarkers for patients with stage II/III colon cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(3): 844-852.

[36] PALACIOS-ACEDO A L, MÈGE D, CRES-CENCE L, et al. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: Collaborating with the enemy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1805.

[37] ZHAO G, LIU N, WANG S, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer [J]. *Medicine*, 2020, 99(10): e19405.

[38] WANG W, TONG Y, SUN S, et al. Predictive value of NLR and PLR in response to preoperative chemotherapy and prognosis in locally advanced gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 936206.

[39] MEZOUAR S, FRÈRE C, DARBOUSSET R, et al. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences [J]. *Thromb Res*, 2016, 139: 65-76.

[40] MANTOVANI A, SCHIOPPA T, PORTA C, et al. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(3): 315-322.

[41] 王朝坤, 李新阳, 陈静, 等. 淋巴细胞与单核细胞比值对食管癌患者预后相关性的 Meta 分析 [J]. *食管疾病*, 2020, 2(2): 136-140.

[42] HODGE G, BARNAWI J, JURISEVIC C, et al. Lung cancer is associated with decreased expression of perforin, granzyme B and interferon (IFN)- γ by infiltrating lung tissue T cells, natural killer (NK) T-like and NK cells [J]. *Clin*

Exp Immunol, 2014, 178(1):79-85.

[43] LI H, HUANG N, ZHU W, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):579.

[44] VALERO C, PARDO L, LÓPEZ M, et al. Pre-treatment count of peripheral neutrophils, monocytes, and lymphocytes as independent prognostic factor in patients with head and neck cancer[J]. Head Neck, 2017, 39(2):219-226.

[45] PAN Y C, JIA Z F, CAO D H, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients[J]. Medicine, 2018, 97(52):e13896.

[46] ONODERA T, GOSEKI N, KOSAKI G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients[J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1984, 85(9):1001-1005.

[47] SHI H, JIANG Y, CAO H, et al. Nomogram Based on systemic immune-inflammation index to predict overall survival in gastric cancer patients[J]. Dis Markers, 2018, 2018:1787424.

[48] FUJIYA K, KAWAMURA T, OMAE K, et al. Impact of malnutrition after gastrectomy for gastric cancer on long-term survival[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(4):974-983.

[49] WANG L, MIAO Y, CHEN T, et al. Value of the preoperative prognostic nutritional index for the evaluation of patient prognosis after radical gastrectomy[J]. Mol Clin Oncol, 2020, 12(3):196-201.

[50] 张宇, 汪亦民, 薛英威. 全身免疫炎症指数(SII)与胃癌患者临床病理因素及预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(3):441-445.

[51] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23):6212-6222.

[52] GENG Y, SHAO Y, ZHU D, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: A propensity score-matched analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6:39482.

[53] ZHANG Y, LIN S, YANG X, et al. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with gastrointestinal cancers[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):5555-5563.

[54] 房钰, 费素娟, 陈智良, 等. 泛免疫炎症值及全身免疫炎症指数对胃癌预后的评估价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(1):65-68.

[55] PERISANIDIS C, PSYRRI A, COHEN E E, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(10):960-970.

[56] THURNER E M, KRENN-PILKO S, LANG-SENLEHNER U, et al. The association of an elevated plasma fibrinogen level with cancer-specific and overall survival in prostate cancer patients[J]. World J Urol, 2015, 33(10):1467-1473.

[57] LEE S E, LEE J H, RYU K W, et al. Preoperative plasma fibrinogen level is a useful predictor of adjacent organ involvement in patients with advanced gastric cancer [J]. J Gastric Cancer, 2012, 12(2):81-87.

(收稿日期:2023-06-20 修回日期:2023-09-18)