

• 论 著 •

GP73、AFP 和 CEA 联合检测对早期肝癌的诊断价值

李三喜, 吕 杨, 王 森

(中国人民解放军第一八七中心医院检验科, 海口 570206)

摘要:目的 分析高尔基体糖蛋白 73(GP73)、甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)联合检测对早期肝癌的诊断价值。方法 选取该院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 127 例早期肝癌患者(早期肝癌组)。定量检测 127 例早期肝癌患者、90 例良性肝病组(良性肝病组)及 90 例健康体检者(对照组)血清肿瘤标志物 GP73、AFP、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)和 CEA 的水平;采用 ROC 曲线分别评价以上 5 项指标单独检测和联合检测阳性在早期肝癌诊断中的灵敏度和特异度。结果 在早期肝癌患者中,GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 的血清水平明显高于良性肝病组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.017$)。单独检测 GP73、AFP 和 CEA 的灵敏度、特异度高于 CA19-9 和 CA125。与单独检测相比,GP73、AFP 和 CEA 联合检测可显著提高早期肝癌的检出率,其联合检测的灵敏度和特异度最高,依次为 99.56% 和 100.00%。结论 GP73、AFP 和 CEA 联合检测对早期肝癌的辅助诊断有较高的灵敏度和特异度,可在临床推广使用。

关键词:高尔基体糖蛋白 73; 甲胎蛋白; 癌胚抗原; 肿瘤标志物; 早期肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)15-2241-04

Value of combined detection of GP73, AFP and CEA in the diagnosis of early stage liver cancer

LI Sanxi, LV Yang, WANG Sen

(Department of Clinical Laboratory, the 187th Hospital of PLA, Haikou, Hainan 570206, China)

Abstract:Objective To analyze the diagnostic value of combined detection of Golgi glycoprotein 73(GP73), alpha fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen(CEA) in early stage liver cancer. **Methods** A total of 127 cases of early liver cancer patients of our hospital from January 2014 to December 2015 were collected. The levels of serum GP73, AFP, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 125(CA125) and CEA were quantitatively detected among 127 cases with early liver cancer patients, 90 cases benign liver diseases patients, and 90 healthy persons(control group), and then the differences were compared among the three groups. Then, the sensitivity and specificity of the above five indicators of single detection and combined detection were evaluated by ROC curve in the early diagnosis of early liver cancer, respectively. **Results** The serum levels of GP73, AFP, CA19-9 and CEA in patients with early liver cancer were significantly higher than that of the patients with benign liver disease and control group($P < 0.017$). The sensitivity and specificity of single detection of GP73, AFP and CEA were higher than CA19-9 and CA125. Furthermore, combined detection of GP73, AFP and CEA improved the detection rate of early liver cancer compared with the single detection, in addition, the sensitivity and specificity of GP73 + AFP + CEA detection were the highest, followed by 99.56% and 100.00%. **Conclusion** The combined detection of tumor marker GP73, AFP and CEA has higher sensitivity and specificity in the diagnosis of early liver cancer, which can be popularized.

Key words: Golgi glycoprotein 73; alpha fetoprotein; carcinoembryonic antigen; tumor markers; early liver cancer

原发性早期肝癌是消化系统最常见恶性肿瘤之一,其发病率一直高居同类癌症的第 3 位^[1]。早期肝癌的病理特征主要是肝细胞型肝癌,其具有起病隐匿、侵袭性高、诊断困难、治疗难度大、疾病进展快、转移率高、预后差以及复发率和病死率极高等特点^[2-3]。因此,早期诊断是选择早期肝癌的治疗手段和改善预后的关键。在早期肝癌的诊断中,肿瘤标志物血清检测有很大的应用价值,该类检测不仅可以提高早期肝癌的诊断效率,而且还可以综合评估早期肝癌的病理特征及临床治疗效果,如对早期肝癌进行病理分型评估和预后分析等^[4]。故肿瘤标志物的血清检测已成为临床上诊断早期肝癌的常用辅助手段^[5]。近年来,各种肿瘤标志物的研究层出不穷,更是有许多性能良好的新的标志物被发现,但是对于采用肿瘤血清标志物诊断早期肝癌的综合评价,特别是各种标志之间的比较以及联合检测的评估研究甚少。故本研究选择在本院接受治疗的 127 例早期肝癌患者为对象,探讨高尔基体糖蛋白 73(GP73)、甲胎

蛋白(AFP)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 125(CA125)和癌胚抗原(CEA)单一检测以及联合检测对早期肝癌的辅助诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 127 例早期肝癌患者,所有患者综合肿瘤、肝功能和全身情况,且否认肝部其他疾病,根据巴塞罗那分期,符合早期或极早期诊断标准。患者中男 79 例,女 48 例;年龄 31~81 岁,平均年龄(52.6±14.5)岁。选取 90 例良性肝病组作为良性病变组,其中男 55 例,女 35 例;年龄 30~81 岁,平均(51.2±12.9)岁。以上患者均无恶性疾病史且经常规性检查均可排除恶性疾病。选取 90 例健康受试者作为对照组,其中男 45 例,女 45 例;年龄 31~81 岁,平均(51.7±12.9)岁。在以上所有受试者中,检查肿瘤标志物之前将伴有免疫系统、血液系统或内分泌系统等可能对肿瘤标志物的检测有干扰的患者予以排除。3

组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试者均于清晨空腹采集静脉血液标本3 mL,离心析出血清后置于-20℃冰箱保存备用。肿瘤标志物 AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 的测定采用全自动蛋白芯片化学发光仪(型号: ELECSY2010, 瑞士罗氏公司)进行,并采用生物芯片阅读仪进行分析(型号: LU-07, 上海铭源数康生物芯片有限公司)。GP73 采用酶联免疫吸附试验试剂盒(北京华夏远洋科技有限公司),操作过程严格按照说明书的操作规范进行。

1.3 指标判定 血清相关性肿瘤标志物 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 的参考范围如下: GP73 为 0~100 ng/mL; AFP 为 0.0~10.9 ng/mL; CA19-9 为 0~37 U/mL; CA125 为 0~35 U/mL; CEA 为 0~15 ng/mL。检测值超出参考范围上限者即定为阳性;多指标联合检测中有 1 项为阳性则表示阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计处理。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较先做方差分析,有差异后组间比较采用 LSD-*t* 检验。以病理学检测的结果作为标准,采用 ROC 曲线分析标志物多项联合检测与单项检测对于早期肝癌患者的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 各组血清中 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 的比较 早期肝癌组血清中 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 水平高于良性肝病组 and 对照组,差异有统计学意义($P<0.017$)(3 组研究对象两两比较时,检验水准 $\alpha=0.05/3=0.017$);而 CA125 表达在 3 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 单独检测 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 诊断肝癌阳性率比较 采用单独检测 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA,进行早期肝癌诊断。结果显示,GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 检测肝癌阳性率分别是 84.72%、69.51%、34.65% 和 48.03%,明显高于对照组和良性肝病组,差异有统计学意义($P<0.017$),提示 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 单独检测的阳性率对早期肝癌的诊断有一定的指导意义。然而,CA125 的阳性率在 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 单独检测诊断早期肝癌的 ROC 曲线分析 ROC 分析结果显示,GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 诊断早期肝癌的曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度见表 3。其中 GP73 和 AFP 的灵敏度和特异性显著高于 CA19-9 和 CA125($P<0.05$),但 GP73 和 AFP 之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组血清中 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GP73(ng/mL)	AFP(ng/mL)	CA19-9(U/mL)	CA125(U/mL)	CEA(ng/mL)
对照组	90	42.8±4.5*	7.2±3.2*	10.1±5.0*	11.2±3.7	2.1±0.6*
良性肝病组	90	51.8±7.0*	8.9±2.4*	12.8±7.1*	12.6±3.5	3.4±1.0*
早期肝癌组	127	131.8±11.5	72.9±13.4	28.8±11.7	14.7±4.1	29.6±15.6

注:与早期肝癌组比较,* $P<0.017$

表 2 单独检测 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 诊断肝癌阳性情况[n(%)]

分组	n	GP73	AFP	CA19-9	CA125	CEA
对照组	90	0(0.00)*	0(0.00)*	1(1.11)*	3(3.33)	0(0.00)*
良性肝病组	90	1(1.11)*	2(2.22)*	6(6.10)*	4(4.44)	4(4.44)*
早期肝癌组	127	108(84.72)	88(69.51)	44(34.65)	11(8.66)	61(48.03)

注:与早期肝癌组比较,* $P<0.017$

表 3 单独检测 5 种肿瘤标志物在早期肝癌诊断中的 ROC 曲线分析

指标	cut-off 值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
GP73	100.0	0.830	0.718~0.942	81.9	91.8
AFP	10.9	0.793	0.673~0.913	75.3	86.8
CA19-9	37.0	0.643	0.492~0.794	61.8	71.3
CA125	35.0	0.584	0.441~0.728	55.7	68.0
CEA	15.0	0.733	0.595~0.870	72.5	83.9

2.4 联合检测 GP73、AFP 和 CEA 诊断肝癌阳性率的比较 由结果 2.3 可知,在早期肝癌的诊断中,GP73、AFP 和 CEA 3 种肿瘤标志物的灵敏度和特异度相对较高,故在此选择 GP73、AFP 和 CEA 进行联合检测。结果显示,2 种肿瘤标志物联合检测(GP73+AFP、GP73+CEA、AFP+CEA)诊断早期肝癌的阳性率分别为 95.28%、85.83% 和 76.38%。3 种肿瘤标志

物联合检测(GP73+AFP+CEA)的阳性率是 100.00%。见表 4。

表 4 联合检测 GP73、AFP 和 CEA 诊断早期肝癌的阳性情况[n(%)]

分组	n	GP73+ AFP	GP73+ CEA	AFP+ CEA	GP73+AFP+ CEA
对照组	90	0(0.00)*	0(0.00)*	0(0.00)*	0(0.00)*
良性肝病组	90	3(3.33)*	5(5.56)*	6(6.67)*	7(7.78)*
早期肝癌组	127	121(95.28)	109(85.83)	97(76.38)	127(100.00)

注:与早期肝癌组比较,* $P<0.017$

2.5 联合检测 GP73、AFP 和 CEA 诊断早期肝癌的 ROC 曲线分析 在早期肝癌诊断中,GP73+AFP+CEA 联合检测的 AUC 高于 GP73+AFP、GP73+CEA 和 AFP+CEA 的 AUC,提示 3 指标联合检测的可靠性较高。与单独检测相比,3 指标联合检测的灵敏度和特异度均显著提高。见表 5。

表 5 联合检测 3 种肿瘤标志物诊断早期肝癌的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
GP73+AFP	0.932	0.870~0.994	91.28	97.14
GP73+CEA	0.920	0.847~0.992	88.45	96.91
AFP+CEA	0.874	0.778~0.969	86.73	91.72
GP73+AFP+CEA	0.991	0.950~1.000	99.56	100.00

3 讨论

肝癌防治的关键为及时、早期诊断。近年来,随着各种检测手段和技术的不断发展,早期肝癌的诊断率有了明显提高^[6-7],其中肿瘤标志物的血清检测具有重要的临床价值,有利于早期肝癌的早期诊断和病理特征的准确预测,是实施肝癌辅助治疗手段和改善早期肝癌患者生存情况的重要前提^[8]。一般而言,由于原发性肝癌早期症状极具隐蔽性,故这类恶性肿瘤的早期诊断效率较低,患者就医时常为中晚期,往往丧失了治疗机会^[9]。肿瘤标志物的发掘和应用对于提高早期肝癌的早期诊断率、治疗和预后评估都具有重要意义。血清肿瘤标志物就其本质而言就是肿瘤细胞在增殖过程中分泌的一类物质,其存在于患者的肿瘤组织中,或分泌到机体的体液内,主要包括蛋白质类、糖类、酶类等。通过对患者体液肿瘤标志物的分析,可在一定程度上反映肿瘤的存在与否。

GP73 是高尔基 II 型跨膜蛋白,内含唯一开放读码框^[10]。在稳定状态下,GP73 是高尔基体顺面膜囊上的一种整合膜蛋白,这使得其最初看起来不太可能成为肝细胞肝癌的血清标记。但是,有研究表明,GP73 具有特殊的分泌和转移机制,其可以从高尔基体顺面膜囊上循环出来然后到达细胞表面^[11]。研究发现,在正常的情况下,GP73 的表达水平很低^[12],但是在肝癌患者血清中,GP73 表达水平显著升高^[13]。AFP 是在人胎儿血清中发现的一种球蛋白^[14],后来研究在原发性肝癌患者的血清中可检测出 AFP,现已认为 AFP 是一种特异性较强的早期肝癌血清标志物^[15]。CA19-9 是一种低聚糖类相关抗原,在多数消化系统肿瘤的鉴别和诊断中具有较大意义^[16],但在消化系统恶性肿瘤诊断中,其灵敏度、特异度不理想^[17]。CEA 是一种酸性糖蛋白抗原,其基因位于 19 号染色体上,属于肿瘤细胞表面的结构抗原,包含复杂的抗原决定簇和多种异构型。凡来自内胚层的恶性肿瘤,如肝癌、胰腺癌、食管癌等均可引起 CEA 表达异常^[18-19],故 CEA 是消化系统恶性肿瘤的可靠标志物。除了 CEA 和 CA19-9 以外,CA125、CA72-4 和 CA15-3 也是重要的肝癌相关肿瘤标志物^[20]。故本研究综合 GP73、AFP、CA19-9、CA125 和 CEA 5 种肿瘤标志物,评价其单独检测和联合检测对早期肝癌的诊断价值。

本研究表明,在早期肝癌患者中,血清 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 的水平显著高于良性肝病组和对照组 ($P < 0.017$),而 CA125 的表达在 3 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这与以往的研究结论相一致^[21],说明在早期肝癌患者当中,血清 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 呈现出异常表达。其次,本研究分析了单独检测 5 种指标与早期肝癌的关系,结果显示,在早期肝癌患者中,GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 诊断肝癌阳性率明显高于对照组和良性肝病组 ($P < 0.017$),提示 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 单独检测的阳性率对早期肝癌的诊断有一定的指导意义,同时 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 有

可能成为早期肝癌的潜在诊断指标。有研究表明,对于早期肝癌的诊断,GP73 的灵敏度显著优于 AFP,而 CA19-9 和 CEA 又不及 AFP^[22]。提示肝癌患者血清中 GP73 水平明显增高,并且对于诊断早期肝癌 GP73 可能优于其他标志物。本研究表明,单独检测 GP73 诊断早期肝癌的灵敏度为 81.9%,AFP 的灵敏度为 75.3%;两者的特异度依次为 91.8% 和 86.8%,GP73 与 AFP 的灵敏度和特异度显著高于 CA19-9 和 CA125 ($P < 0.05$),但 GP73 和 AFP 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示单独检测 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 有可能预测早期肝癌,其中 GP73 和 AFP 的灵敏度、特异度相对较高。

进一步研究 GP73、AFP 和 CEA 联合检测对早期肝癌的诊断价值,结果表明,GP73+AFP、GP73+CEA 和 AFP+CEA 联合检测的阳性率分别为 95.28%、85.83% 和 76.38%,而 GP73+AFP+CEA 的阳性率是 100.00%。与对照组和良性肝病组相比,各个联合检测组的阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.017$)。联合检测 GP73+AFP、GP73+CEA 和 AFP+CEA 的 ROC 曲线下面积分别位 0.932、0.920 和 0.874,GP73+AFP+CEA 的 ROC 曲线下面积为 0.991,提示两指标联合检测和 3 指标联合检测的可靠性均比较高。其中 GP73+AFP、GP73+CEA 和 AFP+CEA 的灵敏度分别为 91.28%、88.45% 和 86.73%;特异度分别为 97.14%、96.91% 和 91.72%。与单独检测相比,GP73+AFP、GP73+CEA 和 AFP+CEA 联合检测的灵敏度和特异度均显著提高。其中,GP73+AFP+CEA 的灵敏度和特异度更高,依次为 99.56% 和 100.00%。因此推荐在临床中应用多指标的联合检测。如果考虑到实用性和经济因素,GP73+AFP 检测对早期肝癌诊断的可行性更高。

综上所述,肿瘤标志物 GP73、AFP、CA19-9 和 CEA 血清表达水平在早期肝癌患者中明显高于良性肝病患者和健康人群,以上 4 种指标血清水平对于早期肝癌的诊断具有较高的临床价值。单独检测时 GP73 和 AFP 的灵敏度与特异度较高。而联合检测则具有互补的作用,可明显提高早期肝癌患者的检出率,同时提高了诊断的灵敏度和特异度,以 GP73+AFP+CEA 联合检测最为可靠。

参考文献

- [1] Llovet JM. Liver cancer: time to evolve trial design after everolimus failure[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(9): 506-507.
- [2] Cannon R, Ellis S, Hayes D, et al. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures[J]. J Surg Oncol, 2013, 107(5): 544-549.
- [3] Yin C, Evason KJ, Asahina K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer[J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 1902-1910.
- [4] Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers; European group on tumor markers 2014 guidelines update[J]. Int J Cancer, 2014, 134(11): 2513-2522.
- [5] Zhao YJ, Ju Q, Li GC. Tumor markers for hepatocellular carcinoma(Review)[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(4): 593-

- 598.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5-29.
- [7] Borena W, Strohmaier S, Lukanova AA, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578, 700 adults[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1):193-200.
- [8] Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(1):13-21.
- [9] Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer[J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(3):271-285.
- [10] Norton PA, Comunale MA, Krakover JA, et al. N-Linked glycosylation of the liver cancer biomarker GP73 [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1):136-149.
- [11] Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(6):1007-1012.
- [12] Ifitikhar R, Kladney RD, Havlioglu N, et al. Disease- and cell-specific expression of GP73 in human liver disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(6):1087-1095.
- [13] Zhang XM, Meng SL, Zhang R, et al. GP73-regulated oncolytic adenoviruses possess potent killing effect on human liver cancer stem-like cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20):29346-29358.
- [14] Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(1):91-99.
- [15] Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Serum markers of hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2006, 26(4):385-390.
- [16] Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7):1713-1722.
- [17] Emoto S, Ishigami H, Yamashita HA, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(2):154-161.
- [18] Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(2):138-143.
- [19] Kaplan I, Bulut M, Atli A, et al. Serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with bipolar disorder [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2015, 27(3):177-181.
- [20] Stemp M, Roberts P, McClements A, et al. Serum concentrations of the biomarkers CA125, CA15-3, CA72-4, tPSA and PAPP-A in natural and stimulated ovarian cycles [J]. *Asian Pacific J Reproduc*, 2014, 3(2):90-96.
- [21] 梁洁红. 血清 AFP、CEA、CA199 联合检测对诊断原发性肝癌的临床意义探讨 [J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16(3):71-72.
- [22] 许可银, 张弘, 朱郁飞. AFP 与 AFU 和 CA19-9 联合检测对原发性肝癌的诊断意义 [J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(24):3686-3688.

(收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-05-20)

(上接第 2240 页)

的方法早期诊断、及时评估 COPD 病情严重程度及预后成为医学工作者面临的严峻的课题。本研究发现检测简单便捷的李R与PLR与炎症相关指标成正相关,说明李R和PLR可以反映机体的炎性反应程度,可广泛应用于临床。

参考文献

- [1] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8):753-760.
- [2] Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever; neutrophil-to-lymphocyte ratio [J]. *Inflammation*, 2013, 36(6):1357-1362.
- [3] Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 10(6):747-752.
- [4] Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients [J]. *Hemodial Int*, 2013, 17(3):391-396.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年)修订版 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4):1-10.
- [6] Ietomi K. A study on the role of granulocytes in carcinoma-bearing hosts-G/L as a new indicator [J]. *Nihon Gan Chiryo Gakkai Shi*, 1990, 25(3):662-671.
- [7] Grivnenkov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6):883-899.
- [8] De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit [J]. *Critic Care*, 2010, 14(5):R192.
- [9] Fenyó IM, Gafencu AV. The involvement of the monocytes/macrophages in chronic inflammation associated with atherosclerosis [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(11):1376-1384.
- [10] De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The Neutrophil-lymphocyte Count Ratio in Patients with community-acquired Pneumonia [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46561.

(收稿日期:2017-03-08 修回日期:2017-05-16)