

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.012

术前 C 反应蛋白与清蛋白比值在上尿路尿路上皮癌根治术后预后中的评估价值*

王翔宇,冀家源,崔 腾,肖 荆

首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科,北京 100050

摘要:目的 探讨术前 C 反应蛋白与清蛋白比值(CAR)与接受根治性肾输尿管切除术(RNU)的上尿路尿路上皮癌(UTUC)患者肿瘤特征的关系及其对无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的影响。方法 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 12 月该院因 UTUC 进行 RNU 的 219 例患者资料。采用约登指数确定 CAR 诊断 UTUC 的 Cut-off 值,按 Cut-off 值将 219 例患者分为高 CAR 组与低 CAR 组。比较高 CAR 组与低 CAR 组的年龄、性别、合并症、术前肾积水、局部肿瘤分期、淋巴结分期、淋巴血管浸润、病理分级、肿瘤位置,并使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析高 CAR 组与低 CAR 组的 PFS 和 OS。采用单因素和多因素 COX 比例风险回归分析 PFS 和 OS 的影响因素。结果 高 CAR 组男性比例高于低 CAR 组,肾积水比例低于低 CAR 组,局部肿瘤分期为 T3、T4 比例高于低 CAR 组,病理分级为高级别比例高于低 CAR 组,有淋巴血管浸润比例高于低 CAR 组,肾盂肿瘤比例高于低 CAR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。高 CAR 与低 CAR 组平均 PFS 分别为 35.4、51.4 个月,平均 OS 分别为 40.1、60.6 个月,低 CAR 组 PFS 及 OS 明显长于高 CAR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术前高 CAR 是较短 PFS($HR = 2.450, 95\%CI: 1.579 \sim 3.756, P < 0.001$)和 OS($HR = 2.121, 95\%CI: 1.417 \sim 3.173, P < 0.001$)的独立危险因素。结论 接受 RNU 的 UTUC 患者术前高 CAR 是较短 PFS 和 OS 的独立危险因素, CAR 有望作为独立的 UTUC 预后评估指标。

关键词:上尿路上皮癌; 生物学标志物; 根治性肾输尿管切除术; C 反应蛋白; 清蛋白

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)17-2523-06

Prognostic value of preoperative C-reactive protein/albumin ratio in patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy*

WANG Xiangyu, JI Jiayuan, CUI Teng, XIAO Jing

Department of Urology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between preoperative C-reactive protein/albumin ratio (CAR) and tumor characteristics, and the impact of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) undergoing radical nephroureterectomy (RNU). **Methods** The data of 219 cases patients who underwent RNU for UTUC in Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from January 2017 to December 2020 were analyzed retrospectively. The Youden index was used to determine the Cut-off value of CAR, and the 219 cases patients were divided into high CAR group and low CAR group. Age, gender, comorbidities, preoperative hydronephrosis, T stage, lymph node stage, lymphovascular invasion, pathological grade and tumor location were compared between the high CAR group and the low CAR group. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze PFS and OS between the high CAR group and the low CAR group. Univariate and multivariate COX proportional hazards regression were used to evaluate the effect factors of PFS and OS. **Results** Male ratio in the high CAR group was higher than that in the low CAR group, hydronephrosis rate was lower than that in the low CAR group, local tumor staging for T3, T4 ratios were higher than those in the low CAR group, the ratio of high level pathologic stage was higher than that in the CAR group, lymphovascular invasion ratio was higher than that in the low CAR group, renal pelvis tumor ratio was higher than that in the low CAR group, the differences were statistical significant ($P < 0.05$). The average PFS of the high CAR group and the low CAR group were 35.4 and 51.4 months respec-

* 基金项目:首都医科大学附属北京友谊医院启动资金资助项目(yyqdk2017-2)。

作者简介:王翔宇,男,医师,主要从事尿路上皮癌的机制及临床诊治研究。

tively, and the average OS were 40.1 and 60.6 months respectively. The PFS and OS of the low CAR group were significantly higher than those of the high CAR group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). High preoperative CAR was an independent risk factor for poor PFS ($HR = 2.450, 95\%CI: 1.579 - 3.756, P < 0.001$) and poor OS ($HR = 2.121, 95\%CI: 1.417 - 3.173, P < 0.001$). **Conclusion** High preoperative CAR was an independent risk factor for poor PFS and OS in UTUC patients undergoing RNU. CAR is expected to be an independent prognostic factor for UTUC patients.

Key words: upper tract urothelial carcinoma; biomarker; radical nephroureterectomy; C-reactive protein; albumin

上尿路尿路上皮癌(UTUC)起源于肾盂和输尿管的尿路上皮, 占所有尿路上皮癌的 10%^[1]。目前, UTUC 的金标准治疗方法为根治性肾输尿管切除术(RNU)联合膀胱袖套状切除术^[2]。然而, UTUC 5 年癌症特异性生存率较低, pT2、pT3 肿瘤患者生存率 $< 50\%$, pT4 肿瘤患者生存率 $< 10\%$ ^[3-4], 而且大约 60% 的患者在初诊时肿瘤已经侵犯肌层(pT2 或更高)^[5]。目前, 影像学检查无法确定术前肿瘤浸润深度, 寻找能准确预测患者预后的参数对 UTUC 患者的适当治疗至关重要。癌症进展是肿瘤发病和宿主免疫反应之间相互作用的结果^[6]。虽然一些临床病理因素已被用于评估 UTUC 患者采用 RNU 后的预后, 但它们主要反映的是肿瘤相关情况, 而不是宿主相关因素^[7-8]。全身炎症反应和慢性营养状况是与癌症发生、发展的宿主相关因素^[9-10]。由于术前常规实验室检查中炎症指标的重要性, 学者们尝试探索生物标志物在各种恶性肿瘤预后评估中的作用, 如中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、C 反应蛋白(CRP)^[11]。由于 CRP 水平能反映急性期炎症情况^[12], 在标准化测量和可靠性方面更具有优势, 同时低清蛋白血症被认为是慢性全身炎症反应和营养状况的指标, 因此, CRP 与清蛋白比值(CAR)具有提示急性和慢性全身炎症反应及癌症相关恶病质的潜力。CAR 在多种恶性肿瘤中的预后评估价值已被研究^[13-14], 尤其在肾癌^[15]和膀胱癌^[16]中应用较多。然而, 很少有研究探讨 CAR 在 UTUC 预后评估中的价值^[17]。本研究探讨了 CAR 对采用 RNU 后 UTUC 患者的肿瘤分期及无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2017 年 1 月至 2020 年 12 月因 UTUC 进行 RNU 的患者资料。排除标准: 临床资料不完整; 接受新辅助化疗及术前存在明确活动性感染。所有患者在 RNU 术前 1 个月内均进行了常规实验室检查及影像学检查, 包括 CRP、清蛋白水平和 CT 检查。术中根据需要, 部分患者进行了输尿管镜检查或病理活检; 对临床怀疑有淋巴结阳性病变的患者进行区域淋巴结清扫。共纳入 219

例患者, 其中男 116 例, 女 103 例; 年龄 (66.40 ± 0.77) 岁; CRP 为 (5.80 ± 0.53) mg/L, 清蛋白为 (43.26 ± 0.54) g/L; 随访时间为 (40.54 ± 1.76) 月, 最长随访时间为 83 个月; 合并糖尿病 69 例(31.5%), 高血压 165 例(75.3%), 肾积水 178 例(81.3%); 局部肿瘤分期 T1、T2、T3、T4 期分别为 94 例(42.9%)、60 例(27.4%)、40 例(18.3%)、25 例(11.4%); 淋巴结分期 N1~N2 期 15 例(6.8%), NX 或 N0 期 204 例(93.2%); 病理高级别 169 例(77.2%); 有淋巴血管浸润 40 例(18.3%); 肿瘤位置包括肾盂 66 例(30.1%), 输尿管 136 例(62.1%), 多发 17 例(7.8%)。本研究通过本院医学伦理委员会批准(批号: 2023-P2-086-01)。

1.2 数据收集 回顾性收集患者的基线资料, 包括年龄、性别、合并症(糖尿病、高血压)、术前肾积水等信息。采用 CRP 除以清蛋白水平计算术前 CAR。收集病理标本有关 T 分期、淋巴结阳性、淋巴血管浸润、肿瘤级别、肿瘤位置等信息。

1.3 随访方案 由于本研究为回顾性研究, 术后随访方案在实验室检查和 CT 扫描频率方面略有不同, 并取决于术者选择。大多数患者在术后第 1 年每 3 个月复查膀胱镜、腹部及盆腔增强 CT、胸部 CT 平扫, 之后 3 年内每半年进行 1 次评估, 以后每年复查 1 次。在进展期或既往 CT 检查发现异常的病例中, 复查 CT 的频率更高。主要终点是 PFS, 即从接受 RNU 的日期到 CT 检查结果提示出现转移或疾病复发的时间。次要终点为 OS, 即从接受 RNU 开始至患者死亡的时间。随访截止时间 2023 年 12 月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CAR 诊断 UTUC 的 Cut-off 值, 根据 Cut-off 值, 将 UTUC 患者分为高 CAR 组($\geq$ Cut-off 值)与低 CAR 组($<$ Cut-off 值)^[18]。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 曲线分析高 CAR 组与低 CAR 组的 PFS 和 OS; 采用单因素和多因素 COX 比例风险回归分析 PFS 和 OS 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高 CAR 组与低 CAR 组各项临床资料比较 根据 ROC 曲线的约登指数确定 CAR 诊断 UTUC 的 Cut-off 值为 0.062, 依此将 UTUC 患者分为高 CAR 组 107 例(48.9%), 低 CAR 组 112 例(51.1%)。高

CAR 组男性比例高于低 CAR 组, 肾积水比例低于低 CAR 组, 局部肿瘤分期为 T3、T4 比例高于低 CAR 组, 病理分级为高级别比例高于低 CAR 组, 有淋巴血管浸润比例高于低 CAR 组, 肾盂肿瘤比例高于低 CAR 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 高 CAR 组与低 CAR 组各项临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性	合并症			淋巴结分期	
				糖尿病	高血压	肾积水	N1~N2	NX 或 N0
高 CAR 组	107	66.99±13.31	72(67.3)	32(29.9)	80(74.7)	77(72.0)	10(9.3)	97(90.7)
低 CAR 组	112	65.84±9.23	44(39.3)	37(33.0)	85(75.9)	101(90.2)	5(4.5)	107(95.5)
<i>t/χ²</i>		0.74	17.23	0.25	0.37	11.93		2.04
<i>P</i>		0.460	<0.001	0.664	0.876	<0.001		0.186

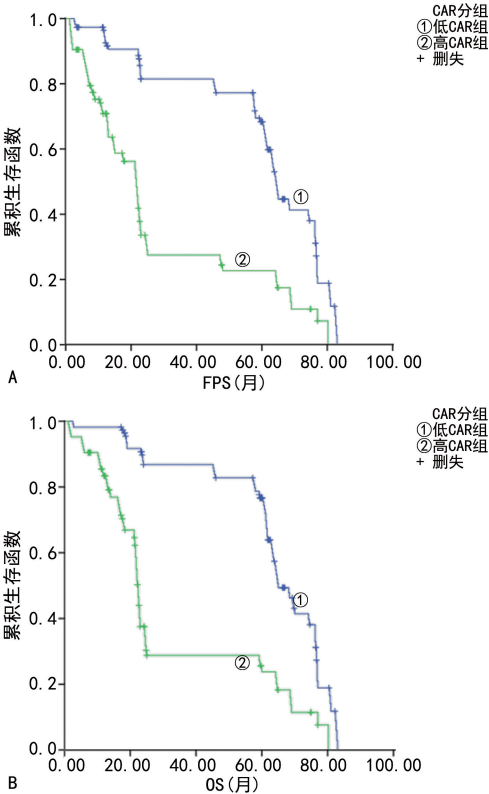
组别	<i>n</i>	局部肿瘤分期				病理分级 (高级别)	有淋巴血管 浸润	肿瘤位置		
		T1	T2	T3	T4			肾盂	输尿管	多发
高 CAR 组	107	25(23.4)	32(29.9)	25(23.4)	25(23.4)	97(90.7)	25(23.4)	36(33.6)	69(64.5)	3(2.8)
低 CAR 组	112	69(61.6)	28(25.0)	15(13.4)	0(0.0)	72(64.3)	15(13.4)	30(26.8)	67(59.8)	15(13.4)
<i>t/χ²</i>			48.27			21.60	3.65		7.65	
<i>P</i>			<0.001			<0.001	0.041		0.022	

2.2 高 CAR 组与低 CAR 组 Kaplan-Meier 生存曲线分析 随访过程中, 104 例(47.4%)患者出现疾病进展(肿瘤复发或转移), 109 例(49.7%)患者死亡。高 CAR 组和低 CAR 组出现疾病进展比例分别为 56 例(53.8%)、48 例(46.2%), 高 CAR 组和低 CAR 组出现随访过程中死亡人数分别为 59 例(占死亡人数的 54.1%)、50 例(占死亡人数的 45.9%), Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。高 CAR 与低 CAR 组平均 PFS 分别为 35.4、51.4 个月, 平均 OS 分别为 40.1、60.6 个月, 低 CAR 组 PFS 及 OS 明显长于高 CAR 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析 分别对术前 CAR 分组、局部肿瘤分期、淋巴结阳性、淋巴血管浸润、肿瘤病理分级、肿瘤位置进行单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析, 以评估这些指标对 PFS 和 OS 的影响。各参数使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析, 曲线无交叉, 符合风险比率恒定假设。在单因素 Cox 比例风险回归分析中, 术前高 CAR、淋巴血管浸润、淋巴结阳性、肾盂肿瘤、高局部肿瘤分期、病理分级高与较短的 PFS 相关, 见表 2。而进一步多因素 Cox 比例风险回归分析显示, 术前高 CAR、淋巴结阳性、高局部肿瘤分期是较短 PFS 的独立危险因素($P<0.05$), 见表 3。

在单因素 Cox 比例风险回归分析中, 术前高 CAR、淋巴血管浸润、淋巴结阳性、肾盂肿瘤及高局部肿瘤分期与较短的 OS 相关, 见表 4。而进一步多因

素 Cox 比例风险回归分析显示, 术前高 CAR、肾盂肿瘤、高局部肿瘤分期是较短 OS 的独立危险因素($P<0.001$)。见表 5。



注: A 为高 CAR 组与低 CAR 组的 PFS; B 为高 CAR 组与低 CAR 组的 OS。

图 1 高 CAR 组与低 CAR 组 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 PFS 的单变量 Cox 比例风险回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	HR	HR 的 95%CI	P
高 CAR	1.093	0.178	37.815	2.983	2.106~4.228	<0.001
淋巴血管浸润	1.447	0.236	37.561	4.250	2.676~6.754	<0.001
淋巴结阳性	2.265	0.368	37.819	9.631	4.680~19.834	<0.001
肾盂肿瘤	-0.580	0.180	10.377	0.560	0.393~0.797	0.001
局部肿瘤分期						
T1	—	—	—	—	—	—
T2	1.675	0.245	46.860	5.339	3.305~8.625	<0.001
T3	2.314	0.310	55.867	10.115	5.514~18.559	<0.001
T4	3.802	0.386	96.942	44.791	21.013~95.473	<0.001
病理分级高	0.368	0.204	3.247	1.445	0.968~2.156	0.042

注：T1 作为参考；—为无数据。

表 3 PFS 的多变量 Cox 比例风险回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	HR	HR 的 95%CI	P
高 CAR	0.896	0.218	16.851	2.450	1.579~3.756	<0.001
淋巴血管浸润	0.694	0.377	3.380	2.002	0.955~4.193	0.066
淋巴结阳性	1.217	0.432	7.924	3.377	1.447~7.877	0.005
肾盂肿瘤	-0.384	0.219	3.058	0.681	0.443~1.047	0.080
局部肿瘤分期						
T1	—	—	—	—	—	—
T2	1.874	0.259	52.205	6.514	3.919~10.835	<0.001
T3	1.721	0.459	14.056	5.590	2.273~13.737	<0.001
T4	2.889	0.491	34.631	17.975	6.866~47.022	<0.001
病理分级高	-0.391	0.260	2.268	0.676	0.406~1.125	0.132

注：T1 作为参考；—为无数据。

表 4 OS 的单变量 Cox 比例风险回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	HR	HR 的 95%CI	P
高 CAR	1.165	0.178	42.864	3.206	2.263~4.546	<0.001
淋巴血管浸润	1.532	0.236	42.030	4.627	2.913~7.358	<0.001
淋巴结阳性	2.207	0.359	37.707	9.088	4.493~18.383	<0.001
肾盂肿瘤	-0.582	0.180	10.442	0.559	0.393~0.795	0.001
局部肿瘤分期						
T1	—	—	—	—	—	—
T2	1.669	0.252	43.855	5.307	3.238~8.697	<0.001
T3	2.470	0.314	62.029	11.822	6.396~21.871	<0.001
T4	5.212	0.526	98.006	183.461	63.350~514.561	<0.001
病理分级高	0.237	0.203	1.367	1.267	0.852~1.888	0.242

注：T1 作为参考；—为无数据。

表 5 OS 的多变量 Cox 比例风险回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	HR	HR 的 95%CI	P
高 CAR	0.752	0.206	13.361	2.121	1.417~3.173	<0.001
淋巴血管浸润	0.627	0.408	2.363	1.872	0.842~4.164	0.124
淋巴结阳性	0.464	0.459	1.124	1.590	0.662~3.995	0.289

续表 5 OS 的多变量 Cox 比例风险回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	HR	HR 的 95%CI	P
肾盂肿瘤	-0.626	0.205	9.328	0.535	0.358~0.799	0.002
局部肿瘤分期						
T1	—	—	—	—	—	—
T2	1.806	0.264	46.817	6.086	3.627~10.204	<0.001
T3	1.869	0.485	14.872	6.482	2.507~16.755	<0.001
T4	4.171	0.639	42.660	64.780	18.530~226.481	<0.001

注:T1 作为参考;—为无数据。

3 讨 论

UTUC 缺乏有效的生物学标志物进行随访及预后分析,术后随访依然依靠影像学检查,既往研究表明术前 CAR 对很多肿瘤预后提示意义^[16-18],但在 UTUC 中应用不多,本研究探讨了 CAR 对 UTUC 患者接受 RNU 后的预后评估价值。

本研究分析了术前 CAR 对 UTUC 术后肿瘤疾病分期及预后的临床意义。高 CAR 组男性比例高于低 CAR 组,肾积水比例低于低 CAR 组,局部肿瘤分期为 T3、T4 比例高于低 CAR 组,病理分级为高级别比例高于低 CAR 组,有淋巴血管浸润比例高于低 CAR 组,肾盂肿瘤比例高于低 CAR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。同时 Cox 比例风险回归分析结果显示,高 CAR 为较短的 PFS 和 OS 的独立危险因素($P<0.05$),因此,高 CAR 可能提示肿瘤更高的临床分期和更差的预后。

系统性炎症反应和慢性营养状况在癌症发生和发展中的作用已得到充分证实^[9]。慢性炎症通过信号传导与转录激活因子 3 和核转录因子- κ B 通路促进肿瘤细胞增殖和侵袭^[19]。癌细胞通过趋化因子和新抗原的生成调节肿瘤微环境,抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞活性^[20]。癌细胞和肿瘤微环境之间的相互作用导致循环血细胞和蛋白质水平改变^[9]。一篇包含 80 项研究的综述得出结论,血液生物标志物与全身炎症反应指标相结合可预测许多癌症患者的生存期^[9]。全身炎症反应与癌症相关恶病质相关,其特征是营养不良、体质量减轻和体能的下降。慢性营养不良与几种恶性肿瘤(包括 UTUC 和肾细胞癌)的生存期呈负相关^[21-22]。CRP 反映全身炎症情况,清蛋白评估慢性营养状况,而结合二者的 CAR 可能对预测 UTUC 的肿瘤学结局具有重要意义。

CAR 最初被用于早期预测院内病死率,CRP 水平可反映炎症反应的严重程度,而清蛋白水平较低与慢性疾病消耗及营养不良相关^[23]。后续研究表明 CAR 对多种恶性肿瘤的预后评估具有良好效能^[13-14]。由于 UTUC 发病率相对较低,病例较少,CAR 在 UTUC 患者接受 RNU 后的预后评估价值尚

未得到广泛研究。本研究发现高 CAR 与 UTUC 侵袭性相关。多项研究表明肿瘤局部分期^[24]、病理分级^[24]、淋巴血管浸润^[25]、淋巴结阳性^[17]与肿瘤进展有关,本研究也证明高 CAR 组与低 CAR 组在这些参数上差异均有统计学意义($P<0.05$),且高 CAR 是较短 PFS 和 OS 的独立危险因素($P<0.05$)。

本研究的优势在于纳入了相对较多的 UTUC 患者且进行了较长时间的随访,但是仍存在一些局限:(1)单中心回顾性研究可能导致了选择偏倚,随访时间和结局与患者依从性有很大关系;(2)患者之间的随访方案、随访时间和影像学检查的方法略有差异;(3)限于 UTUC 发病率低,研究样本量小,也可能导致结果出现偏倚。因此,需要进一步的大样本、多中心研究来建立统一的阈值。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[2] ROUPRET M, BABJUK M, BURGER M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update[J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 62-79.

[3] MORRISS S, ZARGAR H, DIAS B H. Management of the distal ureter during nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a comprehensive review of literature[J]. Urol J, 2021, 18(6): 585-599.

[4] JELDRES C, SUN M, ISBARN H, et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma[J]. Urology, 2010, 75(2): 315-320.

[5] REMZI M, HAITEL A, MARGULIS V, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients[J]. BJU Int, 2009, 103(3): 307-311.

[6] MCALLISTER S S, WEINBERG R A. Tumor-host interactions: a far-reaching relationship[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(26): 4022-8.

[7] WANG Q, ZHANG T, WU J, et al. Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial car-

cinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China[J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 24.

[8] KIM H S, JEONG C W, KWAK C, et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 7464-7476.

[9] ROXBURGH C S, MCMILLAN D C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer[J]. Future Oncol, 2010, 6(1): 149-163.

[10] ZHAO H, WU L, YAN G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 263.

[11] SYLMAN J L, MITRUGNO A, ATALLAH M, et al. The Predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis[J]. Front Oncol, 2018, 8: 78.

[12] SAITO K, KIHARA K. C-reactive protein as a biomarker for urological cancers [J]. Nat Rev Urol, 2011, 8(12): 659-666.

[13] FANG Y, ZHENG T, ZHANG C. Prognostic role of the c-reactive protein/albumin ratio in patients with gynecological cancers: a Meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 737155.

[14] ZHOU L, CAI X, LIU Q, et al. Prognostic role of c-reactive protein in urological cancers: a Meta-analysis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12733.

[15] 张大为, 张桂铭, 刘勇. 局部进展期肾癌术前 CRP/Alb 比值对预后的价值[J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(4): 413-416.

[16] GUO Y, CAI K, MAO S, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio is a significant predictor of survival in bladder cancer patients after radical cystectomy: a retrospective study[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 4789-4804.

[17] BITARAF M, GHAFoori Y M, AMINI E. Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC) diagnosis and risk stratification: a comprehensive review [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(20): 4987.

[18] RUOPP M D, PERKINS N J, WHITCOMB B W, et al. Youden index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection[J]. Biom J, 2008, 50(3): 419-430.

[19] ELINAV E, NOWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(11): 759-771.

[20] DOLINA J S, VAN BRAECKEL-BUDIMIR N, THOMAS G D, et al. CD8⁺ T cell exhaustion in cancer[J]. Front Immunol, 2021, 12: 715234. .

[21] PENG L, MENG C, LI J, et al. The prognostic significance of controlling nutritional status (CONUT) score for surgically treated renal cell cancer and upper urinary tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Nutr, 2022, 76(6): 801-810.

[22] WANG A, HE Z, CONG P, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score as a new indicator of prognosis in patients with hilar cholangiocarcinoma is superior to NLR and PNI: a single-center retrospective study [J]. Front Oncol, 2020, 10: 593452.

[23] FAIRCLOUGH E, CAIRNS E, HAMILTON J, et al. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome[J]. Clin Med (Lond), 2009, 9(1): 30-33.

[24] MBEUTCHA A, ROUPRET M, KAMAT A M, et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review [J]. World J Urol, 2017, 35(3): 337-353.

[25] STANGL-KREMSER J, MUTO G, GROSSO A A, et al. The impact of lymphovascular invasion in patients treated with radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an extensive updated systematic review and meta-analysis[J]. Urol Oncol, 2022, 40(6): 243-261.

(收稿日期: 2024-01-07 修回日期: 2024-05-10)

(上接第 2522 页)

[24] LI J L, WANG K Y, LIU M N, et al. Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. J Mol Histol, 2023, 54(3): 173-181.

[25] 蔡根深, 张晶, 王汝朋. 下调 PHLPP1 表达通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路改善高糖诱导的人足细胞自噬抑制和凋亡促进作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(1): 8-15.

[26] 王伊凡, 李思远, 张姣. 右美托咪定预处理通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对心肌缺血再灌注大鼠心脏损伤和心肌组织自噬的影响[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(10): 1299-1303.

(收稿日期: 2024-01-19 修回日期: 2024-04-22)