

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.006

NLR 联合血清 CA15-3、NGF、BSP 对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的预测价值*

单世胜,王华龙[△],王 飞,王健雄,王 冰

陕西省咸阳市中心医院甲乳外科,陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)联合血清糖类抗原 15-3(CA15-3)、神经生长因子(NGF)、骨唾液酸蛋白(BSP)对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的预测价值。**方法** 选择 2017 年 2 月至 2020 年 3 月该院收治并进行手术治疗的三阴性乳腺癌患者 132 例为研究对象,术后随访 24 个月,根据患者是否出现骨转移分为骨转移组和无骨转移组。比较两组术前 NLR 及血清 CA15-3、NGF、BSP 水平,纳入临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的危险因素及建立回归预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR 联合血清 CA15-3、NGF、BSP 对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的预测价值。**结果** 术后随访 24 个月,根据患者是否出现骨转移分为骨转移组 28 例和无骨转移组 104 例。骨转移组术前 NLR、CA15-3、NGF、BSP 水平明显高于无骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。骨转移组有淋巴结转移、TNM 分期 III 期比例高于无骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,NLR、CA15-3、NGF、BSP 水平升高及有淋巴结转移是三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示 NLR 联合血清 CA15-3、NGF、BSP 预测三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的曲线下面积最大,为 0.828。**结论** 三阴性乳腺癌术后发生骨转移患者的术前 NLR、CA15-3、NGF、BSP 水平升高,4 项指标联合对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移具有较高的预测价值。

关键词:三阴性乳腺癌; 骨转移; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 糖类抗原 15-3; 神经生长因子; 骨唾液酸蛋白

中图法分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1369-05

Predictive value of NLR combined with serum CA15-3, NGF and BSP on the occurrence risk of bone metastasis in triple negative breast cancer patients after operation*

SHAN Shisheng, WANG Hualong[△], WANG Fei, WANG Jianxiong, WANG Bing

Department of Thyroid and Breast Surgery, Xianyang Central Hospital,

Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) combined with serum carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), nerve growth factor (NGF) and bone sialoprotein (BSP) on the occurrence risk of bone metastasis in triple negative breast cancer patients after operation. **Methods** A total of 132 cases of triple negative breast cancer patients who underwent surgical treatment in Xianyang Central Hospital from February 2017 to March 2020 were selected. The patients were followed up for 24 months after operation, according to whether the patients had bone metastasis or not, they were divided into bone metastasis group and non-bone metastasis group. The preoperative NLR, serum CA15-3, NGF and BSP levels were compared between the two groups, and the clinical data were included. Multivariate Logistic regression was used to analysis the risk factors of bone metastasis in triple negative breast cancer patients after operation and establish the regression prediction model. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of NLR combined with serum CA15-3, NGF and BSP on the occurrence risk of bone metastasis in triple negative breast cancer patients after operation. **Results** The patients were followed up for 24 months after operation, according to whether the patients had bone metastasis or not, they were divided into bone metastasis group with 28 cases and non-bone metastasis group with 104 cases. The preoperative NLR, CA15-3, NGF and BSP levels in the bone metastasis group were significantly higher than those in the non-bone

* 基金项目:陕西省卫生健康科研项目(2018C0367)。

作者简介:单世胜,男,副主任医师,主要从事甲状腺、乳腺疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: whl197502@163.com。网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230428.1128.002.html\(2023-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230428.1128.002.html(2023-04-28))

metastasis group ($P < 0.05$). The proportion of lymph node metastasis and TNM stage III in the bone metastasis group were higher than those in the non-bone metastasis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased NLR, CA15-3, NGF, BSP levels, lymph node metastasis were risk factors for postoperative bone metastasis in triple negative breast cancer patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of NLR combined with serum CA15-3, NGF and BSP for predicting postoperative bone metastasis in triple negative breast cancer was the largest (0.828). **Conclusion** The preoperative NLR, serum CA15-3, NGF and BSP levels increase in triple negative breast cancer patients with bone metastasis after operation, combined detection of the four indexes has a high predictive value for bone metastases in triple negative breast cancer patients after operation.

Key words: triple negative breast cancer; bone metastasis; neutrophil/lymphocyte ratio; carbohydrate antigen 15-3; nerve growth factor; bone sialoprotein

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率位居女性恶性肿瘤的第 1 位^[1]。三阴性乳腺癌是指癌组织免疫组化检测结果显示孕激素受体、雌激素受体和人表皮生长因子受体 2 均为阴性的乳腺癌,其预后较其他类型乳腺癌更差,肿瘤转移率和临床病死率均较高^[2]。骨转移是三阴性乳腺癌常见的转移类型之一,可引起患者病理性骨折、疼痛等骨相关事件,不仅影响患者的生存质量,也增加了患者短期病死率^[3]。如何对三阴性乳腺癌患者骨转移早期进行诊断及防治是临床普外科医生对该类疾病关注的重点。血清学诊断具有操作简便、成本低、标本可反复采集等优势,对各类肿瘤的发生、发展具有很好的筛查作用。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)是炎症反应相关的标志物之一,是反映机体免疫学功能的重要指标^[4]。研究表明,恶性肿瘤的发生、发展过程中,NLR 表达异常^[5]。糖类抗原 15-3(CA15-3)是临床常用的肿瘤标志物,对乳腺癌的诊断和预后评估有一定价值^[6]。神经生长因子(NGF)是蛋白酶家族的重要成员之一,具有促进中枢和外周神经元生长、发育、分化和成熟的功能^[7]。研究发现,NGF 与乳腺癌恶性程度关系密切^[8]。骨唾液酸蛋白(BSP)是细胞外基质中常见的一种糖蛋白,其水平可以反映破骨细胞活性和骨吸收情况^[9]。研究表明,BSP 过表达可以促进乳腺癌细胞增殖和骨转移^[10]。本研究探讨了 NLR 联合血清 CA15-3、NGF、BSP 对三阴性乳腺癌患者术后骨转移发生风险的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2020 年 3 月本院收治的三阴性乳腺癌患者 132 例为研究对象。纳入标准:(1)均符合乳腺癌诊断标准^[11],并经穿刺活检、免疫组化检测确认孕激素受体、雌激素受体和人表皮生长因子受体 2 阴性;(2)临床资料完整,并接受乳腺癌根治手术治疗;(3)术前无远处转移,预计生存期超过 3 个月。排除标准:(1)合并其他肿瘤;(2)合并其他神经系统疾病、原发性骨代谢疾病、骨折等;(3)入组前已接受过放疗、化疗和内分泌治疗;(4)未完成随访。患者均为女性;年龄 31~69 岁,平均

(50.42±6.03)岁;肿瘤部位包括单侧 116 例,双侧 16 例;肿瘤最大径为 1~6 cm,平均(3.52±1.59)cm;组织分化程度包括低分化 83 例,高、中分化 49 例;有淋巴结转移 60 例,无淋巴结转移 72 例;乳腺癌 TNM 分期(AJCC 第 7 版)I~II 期 76 例,III 期 56 例。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 本研究患者均接受同一组医师进行乳腺癌根治术治疗。收集患者临床资料,包括年龄、肿瘤部位、肿瘤最大径、组织分化程度、淋巴结转移情况、TNM 分期等。

1.2.2 NLR 及血清 CA15-3、NGF、BSP 水平检测 患者于入院后次日清晨采集空腹外周静脉血 6 mL,其中 2 mL 血液标本于 30 min 内采用 Unicel DxH 800 血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司生产)检测中性粒细胞计数和淋巴细胞计数,并计算 NLR。其余 4 mL 血液标本以离心速率 3 500 r/min,离心半径 12 cm,离心 10 min 分离血清,采用电化学发光法检测血清 CA15-3 水平,仪器为 Elecsys 2000 全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏公司生产),试剂盒为仪器配套试剂盒。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 NGF、BSP 水平,仪器为 DG5035A ELISA 检测仪(美国赛默飞公司生产),试剂盒购自上海基因科技有限公司(产品批号 NGF:EU2391, BSP:EU2708)。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 随访 所有患者术后随访 24 个月,随访方式为门诊复查,随访期间评估患者骨转移情况,随访截至 2022 年 3 月 31 日。

1.2.4 骨转移的判断^[11] 患者有骨疼痛症状时进行骨扫描检查,如 X 线片或计算机断层扫描(CT)检查显示成骨性或溶骨性病灶则考虑有骨转移可能,可进行单光子发射计算机断层成像术(SPECT)检查,应用飞利浦 Skylight SPECT 系统进行骨扫描,显影剂为亚甲基二磷酸盐,如出现放射性浓缩病灶或缺损区可进行骨穿刺活检确诊肿瘤骨转移。根据患者有无骨转移分为骨转移组与无骨转移组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 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;采用多因素 Logistic 回归分析三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的危险因素,并建立多指标联用的回归风险评估预测模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR 联合血清 CA15-3、NGF、BSP 对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的单因素分析 随访 24 个月,无失访病例,132 例患者中出现骨转移 28 例,纳入骨转移组,骨转移发生率为 21.21%,未出现骨转移患者 104 例纳入无骨转移组。骨转移组有淋巴结转移、TNM 分期 III 期比例,以及术前 NLR、CA15-3、NGF、BSP 水平高于无骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组年龄、肿瘤部位、肿瘤最大径、组织分化程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生骨转移为因变量,以表 1 中差异有统计学意义的指标为自变量,采用逐步后退法进行 Logistic 回归分析,结果显示 NLR、CA15-3、NGF、BSP 水平升高及有淋巴结转移均是三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各项指标对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的预测价值 以骨转移组为阳性样本,无骨转移组为阴性样本,建立 ROC 曲线预测分析模型。NLR 和血清 CA15-3、NGF、BSP 单独应用时各指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算 cut-off 值(适当取整),并计算灵敏度、特异度、准确度。NLR 和血清

CA15-3、NGF、BSP 联合应用时以前述 Logistic 回归结果,建立风险评估/预测模型,回归方程为 $\text{Log}(P/1-P) = -0.205 + 0.098 \times X_{\text{NLR}} + 0.052 \times X_{\text{血清CA15-3}} + 0.275 \times X_{\text{血清NGF}} + 0.069 \times X_{\text{血清BSP}} + 0.669$ 。ROC 曲线分析结果显示:NLR 和血清 CA15-3、NGF、BSP 4 项指标单独及联合应用时预测三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的曲线下面积(AUC, 95% CI)分别为 0.722(0.486~0.936)、0.771(0.551~0.970)、0.685(0.434~0.926)、0.727(0.534~0.923)、0.828(0.706~0.952)。见表 3 和图 1。

表 1 三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的单因素分析[n(%)]

项目	骨转移组 (n=28)	无骨转移组 (n=104)	χ^2/t	P
年龄(岁)			0.089	0.765
<50	13(46.43)	45(43.27)		
≥50	15(53.57)	59(56.73)		
肿瘤部位			0.005	0.945
单侧	24(85.71)	92(88.46)		
双侧	4(14.29)	12(11.54)		
肿瘤最大径(cm)			1.152	0.283
<5	20(71.43)	84(80.77)		
≥5	8(28.57)	20(19.23)		
组织分化程度			1.113	0.291
低分化	20(71.43)	63(60.58)		
高、中分化	8(28.57)	41(39.42)		
淋巴结转移			5.083	0.024
有	18(64.29)	42(40.38)		
无	10(35.71)	62(59.62)		
TNM 分期			9.411	0.002
I~II 期	9(32.14)	67(64.42)		
III 期	19(67.86)	37(35.58)		
NLR	3.51±0.88	2.45±0.51	6.140	<0.001
CA15-3(U/mL)	50.21±11.56	28.83±7.28	9.302	<0.001
NGF(μg/L)	0.67±0.08	0.55±0.07	7.807	<0.001
BSP(g/L)	37.27±8.26	18.28±4.21	11.761	<0.001

表 2 三阴性乳腺癌患者术后骨转移的多因素 Logistic 回归分析

指标/因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
常数	-0.205	0.093	4.863	0.027	-	-
NLR	0.098	0.033	8.638	0.003	1.103	1.033~1.177
CA15-3	0.052	0.019	7.797	0.005	1.053	1.016~1.093
NGF	0.275	0.078	12.485	0.000	1.316	1.130~1.533
BSP	0.069	0.026	7.215	0.007	1.071	1.019~1.127
淋巴结转移	0.669	0.261	6.561	0.010	1.952	1.170~3.257

注:—为无数据。

表 3 各项指标对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的预测价值

指标	AUC(95%CI)	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	准确度(%)
NLR	0.722(0.486~0.936)	3	71.4	68.3	0.397	68.9
CA15-3	0.771(0.551~0.970)	40.0 U/mL	75.0	74.0	0.490	74.2
NGF	0.685(0.434~0.926)	0.6 μg/L	71.4	65.4	0.368	66.7
BSP	0.727(0.534~0.923)	25.0 g/L	75.0	72.1	0.471	72.7
联合应用	0.828(0.706~0.952)	-	85.7	81.7	0.674	82.6

注:—为无数据。

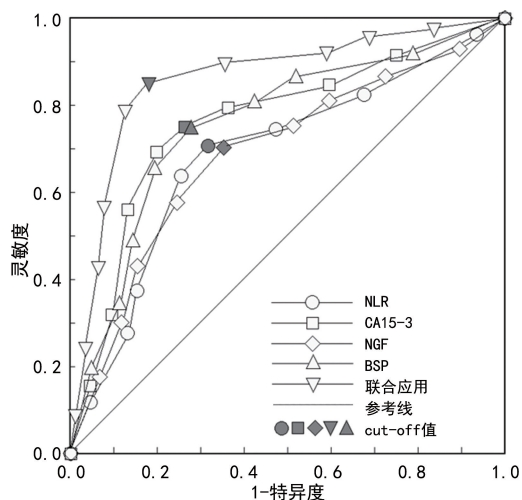


图1 各项指标预测三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的ROC曲线

3 讨论

与其他类型的乳腺癌相比,三阴性乳腺癌肿瘤转移出现更早,复发率更高,临床预后较差,尤其是肿瘤转移会明显缩短三阴性乳腺癌患者的生存期,影响患者的生存质量^[12]。骨骼是三阴性乳腺癌常见的远处转移部位,肿瘤通常通过血液转移途径进入骨骼,并生成多个子瘤,转移灶生长可以引起溶骨性病变,可表现为骨痛、高钙血症、病理性骨折等^[3]。早期诊断并予以及时有效的治疗有助于改善三阴性乳腺癌患者的预后。临床上主要通过CT、SPECT及穿刺活检等方式对乳腺癌骨转移进行诊断,但CT灵敏度和特异度较低,而SPECT虽然对肿瘤骨转移有较高的灵敏度和特异度,但费用较高。穿刺活检是有创性检查,对技术要求较高,如操作不当有引起肿瘤扩散的风险。近年来血清学检测在肿瘤诊断、严重程度评估及预后判断上得到了广泛应用,寻找能够预测三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的血清标志物有助于对该类患者进行早期的预测和早期诊断,从而为临床治疗提供依据。

NLR指机体外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值,中性粒细胞和淋巴细胞均为机体免疫系统的主要细胞类型,NLR可以反映机体炎症反应情况,也可以反映机体免疫功能^[4]。近年来研究发现,恶性肿瘤患者会出现免疫功能失调,而免疫功能失调与肿瘤患者的预后密切相关^[13]。ITO等^[14]研究发现,淋巴细胞能够有效地杀灭血液中的肿瘤细胞,抑制肿瘤的转移。YANG等^[15]发现,中性粒细胞能够与循环血液中的肿瘤细胞结合促进肿瘤细胞转移^[15]。崔浩等^[16]报道,NLR升高为三阴性乳腺癌患者预后不良的独立危险因素。CA15-3是临床常用的乳腺癌标志物,能够评估乳腺癌的预后情况^[6]。NGF以往被认为是与神经生长相关的因子,近年来研究发现,NGF能够通过激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (PI3K/Akt)信号通路,进而激活丝裂原活化单倍激

酶,导致肿瘤细胞脱氧核糖核苷酸(DNA)转录,细胞异常增殖^[17]。相关研究报道,NGF还可以通过影响乳腺癌细胞表面糖蛋白活性,抑制细胞间黏附,增加肿瘤转移风险^[18]。BSP主要由成骨细胞和破骨细胞分泌,广泛分布于骨骼、牙齿和钙化的软骨等组织^[19]。研究表明,BSP可以反映骨吸收过程和破骨细胞活性,BSP与肿瘤骨转移关系密切^[20]。邓立春等^[21]报道,前列腺癌患者血清BSP水平会明显升高,且BSP对肿瘤骨转移预测有一定价值。本研究发现骨转移组NLR及血清CA15-3、NGF、BSP水平明显高于无骨转移组,表明在骨转移患者中存在NLR及血清CA15-3、NGF、BSP水平异常升高,提示NLR及血清CA15-3、NGF、BSP可能参与了三阴性乳腺癌患者术后骨转移。

本研究结果还显示,NLR、CA15-3、NGF、BSP水平升高及有淋巴结转移是三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的危险因素。NLR升高的患者免疫功能失调,血液中淋巴细胞计数降低,中性粒细胞计数升高,而中性粒细胞能够与循环血液中的肿瘤细胞结合促进肿瘤细胞转移,从而增加三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的风险^[22]。CA15-3水平升高的乳腺癌患者癌组织恶性程度更高,术后发生转移的风险也增加^[23]。NGF能够通过激活PI3K/Akt信号通路,促进肿瘤增殖,通过抑制细胞间黏附,促进肿瘤转移^[17-18],因此,血清NGF水平升高也增加了术后发生骨转移的风险。术前血清BSP水平升高的患者可能存在骨骼的破坏,甚至存在乳腺癌细胞的浸润,术后发生转移的风险也增加^[24]。淋巴结转移是乳腺癌的常见转移途径,出现淋巴结转移的患者,肿瘤侵袭性更强,因此术后发生骨转移的风险也增加^[25]。当然,本研究结果显示TNM分期升高不是三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的危险因素,可能是由于本研究的阳性样本量较小,导致Logistic回归分析结果受样本偏倚影响而出现误差,另有研究认为TNM分期是临床指导乳腺癌治疗的重要分期方法,TNMⅢ期属于中期,肿瘤大多已出现了区域淋巴结转移,以及侵犯胸壁或周围组织等情况,因此术后发生骨转移的风险也较高^[26]。

本研究结果显示,NLR及血清CA15-3、NGF、BSP对预测三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移均有一定的价值,其中NLR联合血清CA15-3、NGF、BSP的预测价值最高,预测三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的灵敏度、特异度均高于80.0%,表明NLR联合血清CA15-3、NGF、BSP检测对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移具有较高的预测价值,本研究结果仍有待大样本研究证实。

综上所述,三阴性乳腺癌术后发生骨转移患者的NLR及血清CA15-3、NGF、BSP水平升高,NLR、CA15-3、NGF、BSP水平升高及有淋巴结转移均是三

阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的危险因素($P < 0.05$),联合检测三阴性乳腺癌患者术前 NLR、CA15-3、NGF、BSP 水平对患者术后发生骨转移具有较高的预测价值。

参考文献

[1] SANCHO-GARNIER H, COLONNA M. Épidémiologie des cancers du sein breast cancer epidemiology[J]. Presse Med, 2019, 48(10):1076-1084.

[2] LI X, YANG J, PENG L, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 161(2):279-287.

[3] 樊英, 丁晓燕, 马飞, 等. 三阴性乳腺癌首发骨转移患者的临床特征、治疗及预后分析[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(19):5926-5930.

[4] 赵之标, 毕明宏, 李国祥. 非小细胞肺癌免疫治疗前后 NLR 和 PLR 变化及对免疫治疗疗效的预测价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4):613-618.

[5] CUPP M A, CARIOLOU M, TZOULAKI I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. BMC Med, 2020, 18(1):360.

[6] RUSWENDRO D, SYAMSU S A, THABRY R, et al. Association between molecular subtype of local advanced breast cancer with CA15-3 level[J]. Breast Dis, 2021, 40(S1):S119-S122.

[7] IULITA M F, CUELLO A C. The NGF metabolic pathway in the CNS and its dysregulation in Down Syndrome and Alzheimer's Disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2016, 13(1):53-67.

[8] CHAKRAVARTHY R, MNICH K, GORMAN A M. Nerve growth factor (NGF)-mediated regulation of p75 (NTR) expression contributes to chemotherapeutic resistance in triple negative breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(4):1541-1547.

[9] BOUDIFFA M, WADE-GUEYE N M, GUIGNANDON A, et al. Bone sialoprotein deficiency impairs osteoclastogenesis and mineral resorption in vitro[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(8):1617.

[10] 王沛芳. 骨唾液酸蛋白对乳腺癌细胞增殖、浸润转移及其骨转移的影响[D]. 苏州:苏州大学, 2019.

[11] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9):692-754.

[12] 陈莉娜. 三阴性乳腺癌概述[J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(6):470-472.

[13] 李玉婷, 丁军利, 王惠宇, 等. 免疫评分在肿瘤预后及疗效

预测中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(8):809-813.

[14] ITO Y, ONODA N, KIHARA M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiated thyroid carcinoma having distant metastasis: a comparison with thyroglobulin-doubling rate and tumor volume-doubling rate[J]. In Vivo, 2021, 35(2):1125-1132.

[15] YANG L, WANG H, MA J, et al. Association between the platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and axillary lymph node metastasis in cT1N0 breast cancer patients[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(3):1854-1861.

[16] 崔浩, 吴瑶瑶, 章龙珍. 术前 NLR、PLR 与三阴性乳腺癌患者预后的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(12):2087-2091.

[17] JIANG J, BAI J, QIN T, et al. NGF from pancreatic stellate cells induces pancreatic cancer proliferation and invasion by PI3K/AKT/GSK signal pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10):5901-5910.

[18] 王文慧, 温媛媛, 陈豪. 血清神经生长因子及细胞免疫水平在乳腺癌中的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. 中国医药导报, 2020, 17(11):88-92.

[19] 崔勇霞, 罗执芬, 白冰. 乳腺癌患者血清 NTx 和 BSP 表达水平与骨转移及预后的关系[J]. 安徽医学, 2021, 42(11):1285-1288.

[20] 马宇光, 赵芳, 王梦, 等. 三阴性乳腺癌术后骨转移与血清 PRL、IL-1 β 以及 BSP 表达之间的关联探索[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(4):403-405.

[21] 邓立春, 姜藻, 沈伟生, 等. 血清 NTx、BSP 和 PSA 检测在前列腺癌骨转移诊断中的意义[J]. 现代医学, 2013, 41(8):546-549.

[22] 刘贺, 张磊, 曹恒, 等. 术前 CA125、OPN、CXCL8、NLR 联合检测对乳腺癌改良根治术患者术后复发转移风险的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(9):1718-1723.

[23] 朱娟娟, 胡志军, 沈国栋, 等. HER2 ECD 和 CA15-3 联合检测对乳腺癌复发转移的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(9):1378-1381.

[24] WANG L, SONG L, LI J, et al. Bone sialoprotein- $\alpha\beta 3$ integrin axis promotes breast cancer metastasis to the bone [J]. Cancer Sci, 2019, 110(10):3157-3172.

[25] TO B, ISAAC D, ANDRECHEK E R. Studying lymphatic metastasis in breast cancer: current models, strategies, and clinical perspectives[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2020, 25(3):191-203.

[26] CSERNI G, CHMIELIK E, CSERNI B, et al. The new TNM-based staging of breast cancer[J]. Virchows Arch, 2018, 472(5):697-703.