

# 血清学标志物与结直肠癌相关性研究进展

姚聚易, 张文斌\*

新疆医科大学第一附属医院胃肠(肿瘤)外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月13日

## 摘要

癌症早已成为影响人类健康和生活不可忽视的原因。结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)作为消化道最常见肿瘤之一, 其发病率和死亡率近年来均保持上升趋势。结直肠癌早期无明显症状并且发病过程漫长, 大多患者诊断时已中晚期, 因其临床病理分期分型差, 恶性程度高, 总体生存期不佳。如能早期发现并及时采取相关治疗可提高患者预后。目前研究表明, 血清生物标志物可作为监测和早期诊断结直肠癌的有效工具。本文就结直肠癌相关血清生物学指标进行综述, 以为临床提供参考。

## 关键词

结直肠癌, 中性粒细胞与淋巴细胞比值, 血小板与淋巴细胞比值, 癌胚抗原, D-二聚体

# Research Progress on the Correlation between Serological Markers and Colorectal Cancer

Juyi Yao, Wenbin Zhang\*

Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 13<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Cancer has already been a non-negligible cause affecting human health and life. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common tumors of digestive tract, and its incidence rate and mortality rate have been on the rise in recent years. The early stage of colorectal cancer is asymptomatic and the course of disease is long. Most patients are diagnosed in the middle and late stage. Due to

\*通讯作者。

its poor clinicopathological staging and classification, high degree of malignancy, and poor overall survival time, early detection and timely treatment can improve the prognosis of patients. Current studies have shown that serum biomarkers can be used as effective tools for monitoring and early diagnosis of CRC. This article reviews the serum biological indexes related to colorectal cancer in order to provide reference for clinical practice.

## Keywords

Colorectal Cancer, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Carcinoembryonic Antigen (CEA), D-Dimer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

在世界范围内, 癌症作为人类首要死亡原因和提高预期寿命的重要阻碍越发威胁人类健康。其中结肠直肠癌发病率与死亡率分别位于第三位和第二位[1]。纵观国内, 2018 中国癌症统计报告指出, 我国已经成为全世界范围结肠直肠癌每年新发和死亡病例数最多的国家[2]。目前临床上对于结肠直肠癌的诊断筛查常规方法有粪便隐血实验、影像学检查、消化内镜检查等相关检测。对于结肠直肠癌的治疗则包括手术治疗、化学治疗、放射治疗、生物靶向治疗、免疫治疗等治疗方式。其中外科根治性手术仍是最重要治疗方法, 而生物靶向、免疫治疗则成为近年新兴治疗手段[3]。

随着研究的不断深入, 越来越多学者发现炎症细胞、相关肿瘤标志物、凝血纤溶产物水平等相关血清生物标志物与结肠直肠癌临床病理分期分型、浸润程度、淋巴转移等生物学行为及预后情况密切相关, 由此为免疫治疗提供新方向, 有望打破传统治疗理念, 使得相关血清标志物在肿瘤诊治中备受瞩目。因此可通过术前对相关血清标志物的检测, 对结肠直肠癌患者进行早诊早筛, 指导相关治疗, 预测疾病预后[4] [5] [6] [7]。近年以中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR), 术前血小板与淋巴细胞比值(Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR), 癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA), 血浆 D-二聚体水平等相关血清标志物为主的研究取得一定成果。本文综合整理国内外相关文献, 拟从上述指标与结肠直肠癌研究进展予以综述。

## 2. 炎症细胞与结肠直肠癌相关性

炎症反应与肿瘤关系是一个很早就被学者们研究的话题, 早在 19 世纪就有学者发现肿瘤与炎症有关。同期, 研究者发现肿瘤组织中炎性细胞浸润这一现象, 自此炎症与肿瘤相关性这一问题逐渐出现在人们视野, 这些发现在肿瘤增殖、治疗及预后方面有深刻意义。随着研究的进一步深入, 有研究者发现在肿瘤中的炎症细胞和细胞因子可能会加速肿瘤的转化, 而并非产生相对有效的宿主抗肿瘤反应[8]。越来越多研究证实, 肿瘤相关的全身炎症反应是肿瘤进展的关键指标之一[9]。更有研究认为: 在结肠直肠癌患者中, 肿瘤细胞释放炎性介质之后, 这些介质将促进肿瘤细胞的增殖和迁移, 所以炎症指标可能预示着肿瘤分期[10]。不仅如此, 一项纳入了 40,599 例患者的 Meta 分析[11]与一项美国多中心的回顾性研究[12]同样证实炎性细胞标志物与肿瘤患者预后有关。由此可见, 炎症细胞在结肠直肠癌发生发展及预后等多方面相关联。其中, 以中性粒细胞 - 淋巴细胞比率(NLR)、血小板 - 淋巴细胞比率(PLR)为代表的相关血清

学生物标志物因其方便获得及检测经济、性价比高等原因成为近年来研究热点话题。

## 2.1. NLR

NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞计数比率, 关于 NLR 对结直肠癌具体影响机制说法不一, 其中被广泛接受的学说指出: 中性粒细胞作为白细胞重要组成成分, 其中存在于肿瘤组织中的中性粒细胞称肿瘤相关中性粒细胞(Tumor-Associated Neutrophils, TANs) [13]。肿瘤细胞释放相关细胞因子首先促进 TANs 进一步增殖, 进而产生活性氧(ROS)毁坏 DNA 结构, 从而引起肿瘤无限增殖。其次, TANs 还可以释放大量细胞效应分子如血管内皮生长因子(VEGF)调控肿瘤血管生成、生长和转移, 从而诱导肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移[14]。Fridlender ZG 等[15]研究也证实了以上结论。而淋巴细胞作为 NLR 另一组成部分, 作为机体正常免疫系统内重要免疫细胞, 通过细胞免疫产生相应细胞因子干扰素(IFN)- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素-2(IL-2)等产物进而发挥抗肿瘤效应, 抑制肿瘤细胞进一步增殖与转移[16] [17]。因此可以推测, 当血清 NLR 增高时, 即中性粒细胞增多, 淋巴细胞减少, 可能表示体内促瘤与抑瘤系统失去平衡, 造成肿瘤进一步增殖与转移而导致预后不佳。越来越多学者经过大量临床研究后验证了这一推测。例如 Mazaki J 等[18]对接受根治性手术的 357 名结直肠癌患者进行回顾性分析, 以术前 NLR 水平分组, 结果表明高 NLR 组与低 NLR 组相比更容易发生淋巴结转移, 而低 NLR 组患者的 5 年总生存期(OS)与无复发生存期(RFS)均高于高 NLR 组, 且差异具有统计学意义, 因此其认为 NLR 是晚期结肠癌患者重要的预后影响因素( $P < 0.05$ )。赵贺等[19]选取 CRC 患者 NLR、PLR 在内的相关研究指标, 同时选取同等健康体检患者作为对照组, 以受试者工作特征曲线(ROC)确定相关指标对 CRC 患者预后判断的最佳截断值, 结果显示指标越高的患者病理分期分型越差, 死亡率越高, 预后越差。Kang Y 等[20]以 783 例结直肠癌患者作为研究对象并将 1232 名年龄匹配的非肿瘤患者作为对照, 比较两组患者术前血清 NLR 等标志物水平, 发现直肠癌患者的 NLR 水平显著高于对照组, 高 NLR 组与临床病理特征中 T 的分期( $P = 0.048$ )和肿瘤大小( $P = 0.004$ )相关, 有明显统计学意义。毛富巍等[21]研究综合 NLR、PLR 白细胞与淋巴细胞的比值(Ratio of White Blood Cell to Lymphocyte, WLR)及单核细胞与淋巴细胞比值(Ratio of Monocyte to Lymphocyte, MLR)等指标截断值来构建炎症标志物评分(Systemic Inflammatory Marker Score, SIMS), 满足  $NLR > 3.04$ 、 $PLR > 155.26$ 、 $WLR > 4.38$ 、 $MLR > 0.358$  上述指标一个记作 1 分, 结果显示, SIMS 评分为 3 分和与 4 分是 CRC 患者预后的独立危险因素( $P$  均 $<0.05$ )。大多数文章仅围绕术前 NLR 水平展开研究, 对于其术前术后指标动态监测的研究却较少。Yasui 等[22]研究者则根据术前术后 NLR 水平将 568 名 CRC 患者分为三组: 术前低组、术前高术后低组、持续升高组, 结果表明前两组患者的预后优于第三组。这一结论为进一步研究提供了方向, 使得越来越多学者开始动态关注术前术后 NLR 水平, 希望从这一方向获得新的研究成果。

## 2.2. PLR

PLR 为血小板与淋巴细胞比率, 是反映血小板和淋巴细胞计数变化的相关标志物。其中血小板最为熟知的作用是作为止血和血栓形成的重要物质, 事实上血小板不仅与凝血途径的激活有关, 还参与了炎症反应。随后研究发现血小板数目的增加预示患者患有肿瘤概率增加, 特别是对结直肠癌和肺癌的预测尤为敏感[23]。在早期研究中, 血小板已被证实可加速肿瘤细胞的发展与转移。肿瘤细胞一方面诱导血小板聚集, 另一方面, 浸润到肿瘤微环境中的血小板也可直接与肿瘤细胞产生相互作用[24]。此外, 血小板还可协助肿瘤逃避免疫监视从而避免被破坏[25]。这些研究让我们对血小板的作用有了更深入认识。对于其另一组分淋巴细胞而言, 它与机体免疫作用在上文中已经提及, 所以当机体的 PLR 水平增加时, 即血小板数目增多, 淋巴细胞数目下降, 可能表明机体的免疫稳态被破坏, 肿瘤转移的风险可能增加, 提示

预后不良[26]。杨战锋等[27]研究者发现,术前高水平的 PLR 是行根治性手术结直肠癌患者的独立预后因素。有意思的是,也有学者[28]发现 PLR 升高仅与左半结肠癌患者预后相关,却与右半结肠癌患者预后无关。还有部分研究者联合其他指标认为 PLR 与结直肠癌病理特征方面相关。其中 Yang Q 等[29]研究发现,血清 NLR、PLR 结合淀粉样蛋白 A (SAA)可有效预测结直肠癌分期,对临床治疗有一定的辅助功能。李东等[30]研究证实结合 NLR 的 PLR 评分与结直肠癌患者的肿瘤浸润程度、肿瘤直径、TNM 分期、Dukes 分期和远处转移呈现正相关,术前 NLR-PLR 评分是评估结直肠癌患者预后的独立危险因素且评分越高的患者平均生存期则越短。当然对于预后结果的研究也有不同观点,一项包含 4001 名结直肠癌患者的 Meta 分析指出:在 CRC 患者中,PLR 升高与 OS 差有关,但与 DFS 无关,其次高 PLR 仅是行根治术后的患者的预后因素,不是非手术治疗的患者的预后因素。这项研究还指出:PLR 升高与肿瘤分化差、T 分期和复发有关[31]。这一点与前文所述研究者研究结果一致。

### 3. CEA 与结直肠癌相关性

肿瘤标志物是一种特异存在于肿瘤细胞或由肿瘤细胞异常产生的物质,也有可能是机体对肿瘤的刺激反应从而产生的相关效应产物。可存在于机体细胞、组织、体液等环境中,被检测出异常升高可提示肿瘤细胞的增殖分化。在对于结直肠癌早筛早诊以及预后监测等方面有重要意义[32]。临床上与结直肠癌相关的常用肿瘤标志物有癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)、糖类抗原(Carbohydrate Antigen, CA)等。早期就有研究表明 CEA 是表达在胎儿组织和成年人肿瘤组织中的一类蛋白,在不同肿瘤中都有表达,在结直肠癌中更为明显[33]。因此 CEA 是结直肠癌最重要肿瘤标志物。一项纳入了 2281 名受试者的病例对照研究中,观察到病例组相比对照组 CEA 水平明显升高,且 CEA 敏感性高于同期检测的其他肿瘤标志物[34]。也有研究指出 CEA 联合其他生物标志物在结直肠癌患者诊断及预后方面敏感性及特异性更高。结直肠癌生物标志物联合检测的研究已成为国内外的研究热门,但其组合方式暂时没有统一标准。一项选取 NLR、PLR 联合 CEA 诊断结直肠癌患者的回顾性研究表明:即使对于早期 CRC 患者,上述三种生物学指标联合检测也可显著提高诊断效能[35]。除了上述提及 CEA 在诊断方面的重要作用,学者发现术前 CEA 水平在评估结直肠癌患者预后方面相关[36]。Becerra A Z 等[37]证实这一论点,其研究显示与 CEA 水平正常的患者相比,CEA 水平升高的患者死亡风险升高了 62% (HR 1.62, 95% CI 1.53~1.74),认为术前 CEA 水平是所有阶段总生存期的独立预测因素。这与 Ming-Sheng F 等[38]研究者的研究结果一致。也有学者通过术前术后连续监测 CEA 水平变化展开研究。Fenqi D 等[39]证实术后早期 CEA 是 II 期 CRC 患者预后优于 T 分期和术前 CEA 的生物标志物,有可能成为指导 II 期 CRC 患者预后和治疗的独立危险因素。另有研究报道[40]术后 CEA 升高与 II~III 期 CRC 患者的不良预后相关。还有研究者联合多种肿瘤标志物观察其与 CRC 关联,如 Lakemeyer L 等[41]回顾性分析术前 CEA 联合 CA19-9 对于结直肠癌诊断和预后的价值,发现二者均升高的患者的 5 年生存期及 5 年无复发生存期明显缩短,认为术前联合测量 CEA 和 CA19-9 可用作预后判断指标。因此 CEA 水平可作为 CRC 患者诊断、进展及预后的有效预测指标。

### 4. D-二聚体水平与结直肠癌相关性

D-二聚体作为一种可溶性纤维蛋白降解产物[42],早期主要应用于诊断高凝性血液系统疾病和动静脉血栓栓塞[43]。D-二聚体水平升高是产生血栓的高危因素[44]。表示机体内活动血栓形成,具有高灵敏度及特异度,是临床上用于反应凝血与纤溶系统异常的常用指标。恶性肿瘤患者由于某些原因使得自身血液处于高凝状态,进而激活凝血及纤溶系统,导致 D-二聚体增高。研究表明机体的持续高凝状态在肿瘤的生长和转移中有极大的影响[45]。对于结直肠癌患者,刘应超[46]、梁等[47]通过回顾性病例对照研

究均发现病例组 D-二聚体水平升高, 推测其可能有助于临床诊断。随着研究深入开展, 也有学者发现 D-二聚体水平与结直肠癌病理特征存在一定关联。一项纳入 165 例结直肠癌患者的前瞻性研究发现: D-二聚体与 CRC 患者肿瘤的浸润深度, 有无淋巴结转移, 有无远处转移等多个病理特征中有关, 且与 T 分期的升高呈正相关( $P$  均 $<0.05$ ) [48]。更有研究发现 D-二聚体水平在 CRC 转移复发及预后方面明显相关。张成大等[49]通过一项回顾性病例对照研究, 发现 D-二聚体水平与肿瘤分布和肿瘤大小无关( $P > 0.05$ ), 而与肿瘤分期( $F = 120.500, P < 0.001$ )和是否转移 ( $t = 2.356, P = 0.020$ )有关, 术后复发转移组 D-二聚体水平明显高于未复发或转移患者, 并且有统计学差异( $t = 6.282, P < 0.001$ ), 相关性分析结果显示, D-二聚体水平与生存率呈负相关( $r = -0.59, P < 0.001$ )。由此认为术前 D-二聚体水平可预测结直肠癌病理分期, 而术后 D-二聚体水平则对结直肠癌复发转移有监测作用。芦婷婷等[50]通过对 308 例行根治性手术的 CRC 患者进行随访, 发现术前 D-二聚体水平与患者年龄、肿瘤部位、大小、分化程度相关( $P < 0.05$ ), 是影响 CRC 总生存期的独立因素(校正后  $HR = 1.87, 95\% CI: 1.20\sim 2.92, P < 0.01$ )。一项 meta 分析认为结直肠癌患者的 D-二聚体升高与总生存期缩短相关[51]。因此可以认为 D-二聚体水平与结直肠癌密切相关, 可以作为临床诊断、评估结直肠癌生物学行为及预后监测的可靠指标。

## 5. 小结、思考及展望

综上, 本文重点梳理了国内外近年 NLR, PLR, CEA, D-二聚体水平等热点血清生物标志物与结直肠癌的潜在关联相关文献, 大量研究证明, 上述血清标志物在结直肠癌临床筛查诊断、病理特征、预后评估等多方面存在相关性, 具有研究潜力与价值。

但仍然存在诸多疑惑值得深思: 第一, 目前炎症反应与肿瘤的关系具体机制仍不明确, 现存指标未必可评估真实情况。其次, 当下相关研究多为单中心回顾性研究, 且样本容量较小, 关于炎性标志物相关截断值缺乏统一标准。再次, 部分研究没有排除感染、血液系统疾病等可能造成炎症指标异常的情况, 因此存在一定偏倚。CEA 作为最常见的肿瘤标志物之一, 在临床中应用广泛, 但同一肿瘤可以分泌不同种类肿瘤标志物, 不同的肿瘤也可分泌相同的肿瘤标志物, 其升高临界阈值各研究间存在差异, 造成 CEA 敏感度和特异性受限, 现有标准阳性检出率低。对于 D-二聚体, 其浓度水平可能受疾病等多种因素影响, 灵敏度及特异度受限, 与结直肠癌相关具体研究机制不明确, 大多研究属于临床观察性研究, 其正常参考值是否适用于肿瘤患者仍需进一步研究。

因此在未来的研究中, 需要更多大规模、多中心、前瞻性的基础及临床研究, 继续探索相关分子和基因层面机制与结直肠癌的关系、制定相关标志物的截断值、寻找新的高敏高特异度的标志物、多种血清学标志物联合检测等有望成为新的突破口, 为结直肠癌临床诊治提供更有利手段, 使更多患者获益。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版) [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- [3] 杨盈, 孟文建, 王自强. 结直肠癌的综合治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(6): 753-765.
- [4] 陈健, 陈波, 王东等. 术前中性粒细胞淋巴细胞比、血小板淋巴细胞比和炎症营养指数对结直肠癌根治术患者预后的预测价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(6): 514-519.
- [5] 韦斌, 钟晓刚, 麦威, 等. 术前预后营养指数、炎症标志物与结直肠癌患者预后及术后并发症的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 746-751.
- [6] 邱丽, 谭翠莲, 刘华. 术前 NLR、PLR 联合血清肿瘤标志物评估结直肠癌患者预后的临床价值[J]. 中国普通外

- 科杂志, 2020, 29(12): 1533-1538.
- [7] 赵爽, 王彬潘, 阳莎, 等. 外周血炎症相关指标联合癌胚抗原对结直肠癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(5): 513-518.
- [8] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *The Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- [9] Yamamoto, T., Kawada, K. and Obama, K. (2021) Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 8002. <https://doi.org/10.3390/ijms22158002>
- [10] Stojkovic, L.M., Pavlovic, M.A., Stankovic, S., et al. (2019) Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Disease Markers*, **2019**, Article ID: 6036979. <https://doi.org/10.1155/2019/6036979>
- [11] Templeton, A.J., McNamara, M.G., Šeruga, B., et al. (2014) Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>
- [12] Alessi, J.V., Ricciuti, B., Alden, S.L., et al. (2021) Low Peripheral Blood Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (dNLR) Is Associated with Increased Tumor T-Cell Infiltration and Favorable Outcomes to First-Line Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e003536. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003536>
- [13] Kim, J. and Bae, J.S. (2016) Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 6058147. <https://doi.org/10.1155/2016/6058147>
- [14] Howard, R., Kanetsky, P.A. and Egan, K.M. (2019) Exploring the Prognostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 19673. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56218-z>
- [15] Fridlender, Z.G., Sun, J., Kim, S., et al. (2009) Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, **16**, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
- [16] Chiou, S.H., Sheu, B.C., Chang, W.C., et al. (2005) Current Concepts of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Malignancies. *Journal of Reproductive Immunology*, **67**, 35-50. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2005.06.002>
- [17] Shankaran, V., Ikeda, H., Bruce, A.T., et al. (2001) IFNgamma and Lymphocytes Prevent Primary Tumour Development and Shape Tumour Immunogenicity. *Nature*, **410**, 1107-1111. <https://doi.org/10.1038/35074122>
- [18] Mazaki, J., Katsumata, K., Kasahara, K., et al. (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Factor for Colon Cancer: A Propensity Score Analysis. *BMC Cancer*, **20**, 922. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07429-5>
- [19] 赵贺, 王冲, 张文静, 等. 术前 LSR、NLR 及 PLR 检测评估结直肠癌预后的应用价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 228-231+236.
- [20] Kang, Y., Zhu, X., Lin, Z., et al. (2021) Compare the Diagnostic and Prognostic Value of MLR, NLR and PLR in CRC Patients. *Clinical Laboratory*, **67**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.201130>
- [21] 毛富巍, 曹英豪, 邓胜和, 等. 基于 NLR、PLR、WLR、MLR 的系统炎症标志物评分与结直肠癌患者术后生存时间的相关性[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(2): 229-234.
- [22] Yasui, K., Shida, D., Nakamura, Y., et al. (2021) Postoperative, but Not Preoperative, Inflammation-Based Prognostic Markers Are Prognostic Factors in Stage III Colorectal Cancer Patients. *British Journal of Cancer*, **124**, 933-941. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01189-6>
- [23] Bailey, S.E., Ukoumunne, O.C., Shephard, E., et al. (2017) How Useful Is Thrombocytosis in Predicting an Underlying Cancer in Primary Care? A Systematic Review. *Family Practice*, **34**, 4-10. <https://doi.org/10.1093/fampra/emw100>
- [24] Goubran, H.A., Stakiw, J., Radosevic, M., et al. (2014) Platelets Effects on Tumor Growth. *Seminars in Oncology*, **41**, 359-369. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.04.006>
- [25] Xu, X.R., Yousef, G.M. and Ni, H. (2018) Cancer and Platelet Crosstalk: Opportunities and Challenges for Aspirin and Other Antiplatelet Agents. *Blood*, **131**, 1777-1789. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-743187>
- [26] Lu, C., Gao, P., Yang, Y., et al. (2017) Prognostic Evaluation of Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Colorectal Cancer. *Oncotarget*, **8**, 86287-86295. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21141>
- [27] 杨战锋, 郭晓磊, 郭魁元, 等. 炎症标志物对结直肠癌患者预后影响的临床研究[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(1): 143-147+142.
- [28] Yang, L., He, W., Kong, P., et al. (2017) Clinical Baseline and Prognostic Difference of Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *BMC Cancer*, **17**, 873. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3862-8>
- [29] Yang, Q., Sun, C. and Zhao, L. (2022) Expression and Predictive Value of Serum NLR, PLR Combined with SAA in

- Patients with Different Stages of Colorectal Cancer. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 906074. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.906074>
- [30] 李东, 盛伟伟, 史晓洋, 等. 术前 NLR-PLR 评分与结直肠癌临床病理特征及预后关系的研究[J]. 中华消化外科杂志, 2020(3): 308-314.
- [31] Tan, D., Fu, Y., Su, Q., *et al.* (2016) Prognostic Role of Platelet-Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e3837. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003837>
- [32] 黄利军, 方佳峰, 吴珏堃, 等. 术前血清肿瘤标志物联合血常规指标对结直肠癌患者预后评估的价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(12): 1421-1426.
- [33] 刘炬, 徐志坚, 张凯, 等. 体检人员常见肿瘤标志物异常的临床意义[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(12): 1029-1032.
- [34] Rao, H., Wu, H., Huang, Q., *et al.* (2021) Clinical Value of Serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in Patients with Colorectal Cancer. *Clinical Laboratory*, **67**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200828>
- [35] Peng, H.X., Yang, L., He, B.S., *et al.* (2017) Combination of Preoperative NLR, PLR and CEA Could Increase the Diagnostic Efficacy for I-III Stage CRC. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **31**, e22075. <https://doi.org/10.1002/jcla.22075>
- [36] Duffy, M.J. (2001) Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? *Clinical Chemistry*, **47**, 624-630. <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.4.624>
- [37] Becerra, A.Z., Probst, C.P., Tejani, M.A., *et al.* (2016) Evaluating the Prognostic Role of Elevated Preoperative Carcinoembryonic Antigen Levels in Colon Cancer Patients: Results from the National Cancer Database. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 1554-1561. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5014-1>
- [38] Fu, M.-S., *et al.* (2022) Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and CEA as the Potential Prognostic Biomarkers for Colorectal Cancer. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2022**, Article ID: 3109165. <https://doi.org/10.1155/2022/3109165>
- [39] Du, F.Q., *et al.* (2022) Early Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Is a Stronger Independent Prognostic Factor for Stage II Colorectal Cancer Patients than T4 Stage and Preoperative CEA. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 758509. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.758509>
- [40] Sonoda, H., Yamada, T., Matsuda, A., *et al.* (2021) Elevated Serum Carcinoembryonic Antigen Level after Curative Surgery Is a Prognostic Biomarker of Stage II-III Colorectal Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 2880-2887. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.041>
- [41] Lakemeyer, L., Sander, S., Wittau, M., *et al.* (2021) Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. *Diseases*, **9**, 21. <https://doi.org/10.3390/diseases9010021>
- [42] Weitz, J.I., Fredenburgh, J.C. and Eikelboom, J.W. (2017) A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [43] Riva, N., Camporese, G., Iotti, M., *et al.* (2018) Age-Adjusted D-Dimer to Rule Out Deep Vein Thrombosis: Findings from the Palladio Algorithm. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 271-278. <https://doi.org/10.1111/jth.13905>
- [44] Wada, H., Kobayashi, T., Abe, Y., *et al.* (2006) Elevated Levels of Soluble Fibrin or D-Dimer Indicate High Risk of Thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 1253-1258. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01942.x>
- [45] Clouston, H.W., Rees, P.A., Shaker, H., *et al.* (2016) PO-32-Patient, Tumour and Operative Factors Influencing Perioperative Hypercoagulability in Colorectal Cancer. *Thrombosis Research*, **140**, S188. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30165-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30165-7)
- [46] 刘应超. 结直肠癌患者 D-二聚体检测的临床意义[J]. 结直肠肛门外科, 2018, 24(S2): 101-102.
- [47] 梁巍, 胡雨薇, 应媛媛. 联合检测 D-二聚体、糖类抗原-199、癌胚抗原在结直肠癌患者中的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(1): 83-85.
- [48] Tekeşin, K., Bayrak, S., Esatoğlu, V., *et al.* (2016) D-Dimer and Carcinoembryonic Antigen Levels: Useful Indicators for Predicting the Tumor Stage and Postoperative Survival. *Gastroenterology Research and Practice*, **2016**, Article ID: 4295029. <https://doi.org/10.1155/2016/4295029>
- [49] 张成大, 何君, 黄婷, 等. 结直肠癌患者血清 CEA 和 D-二聚体检测临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(4): 282-286.
- [50] 芦婷婷, 王治博. 术前血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平与结直肠癌预后的关系[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(6): 513-518.
- [51] Lin, Y., Liu, Z., Qiu, Y., *et al.* (2018) Clinical Significance of Plasma D-Dimer and Fibrinogen in Digestive Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 1494-1503. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.052>