

# 中性粒细胞、白蛋白和纤维蛋白原在喉癌中的作用研究进展

久拉莱·居尔艾提, 雍军\*

新疆医科大学第一附属医院耳鼻喉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

## 摘要

喉癌被认为是头颈部最常见的恶性肿瘤类型之一, 为了提高喉癌患者的生存机会, 及时识别高风险患者并为他们提供个性化的治疗是至关重要的。目前对其发生发展机制的认识尚不清楚, 因此寻找新的生物学标志物成为研究热点。近几年, 血液来源的生物标志物变得越来越吸引人, 这是因为血液是一种容易获取、成本低廉、创伤小且容易接受的生物标志物。这些标志物可以通过检测肿瘤相关细胞或体液而间接反映疾病状态。例如, 中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)在恶性肿瘤治疗中的重要性已被广泛认可。目前临床上主要依靠病理学检查方法判断癌肿性质并以此作为治疗决策依据。因此, 对于喉癌患者, 我们可以通过寻找新的生物标志物来进行早期的预测和鉴别诊断。近年来, 国内外学者对上述标志物及其相互关系展开了大量的实验研究, 并取得了一些进展。研究表明, 中性粒细胞、白蛋白和纤维蛋白原都与恶性肿瘤的形成有一定的关联, 这种关联可能与肿瘤微环境中的炎症反应、营养缺乏和高凝状态有关。此外, 还可以推测这些标志物在癌肿生长过程中所起的作用。因此, 深入研究这三者在喉癌中的作用原理和它们之间的关联性变得尤其关键。另外, 对这些标志物的深入研究, 有助于进一步了解喉癌发病机制及其临床治疗方法的选择。本篇文章将对中性粒细胞、白蛋白和纤维蛋白原在喉癌中的角色及其研究进展进行全面回顾。

## 关键词

中性粒细胞, 白蛋白, 纤维蛋白原, 喉癌

# Advances in the Study of the Role of Neutrophils, Albumin and Fibrinogen in Laryngeal Cancer

Jiulalai Jueraiti, Jun Yong\*

E.N.T. Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

\*通讯作者。

文章引用: 久拉莱·居尔艾提, 雍军. 中性粒细胞、白蛋白和纤维蛋白原在喉癌中的作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1612-1619. DOI: 10.12677/acm.2024.141232

## Abstract

Laryngeal cancer is considered to be one of the most common types of malignant tumors in the head and neck region, and in order to improve the chances of survival of laryngeal cancer patients, timely identification of high-risk patients and provision of personalized treatment for them are crucial. The mechanism of its development is still poorly understood, so the search for new biomarkers has become a hot research topic. In recent years, blood-derived biomarkers have become increasingly attractive due to the fact that blood is a readily available, inexpensive, less invasive, and accessible biomarker. These markers can indirectly reflect disease status by detecting tumor-associated cells or body fluids. For example, the importance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in the treatment of malignant tumors has been widely recognized. At present, the clinic mainly relies on pathological examination methods to determine the nature of cancer and use it as the basis for treatment decisions. Therefore, for laryngeal cancer patients, we can find new biomarkers for early prediction and differential diagnosis. In recent years, scholars at home and abroad have carried out a large number of experimental studies on the above markers and their interrelationships, and some progress has been made. It has been shown that neutrophils, albumin and fibrinogen are all associated with the formation of malignant tumors, and this association may be related to the inflammatory response, nutritional deficiencies and hypercoagulable state in the tumor microenvironment. In addition, it is possible to speculate on the role these markers play in the growth of cancerous tumors. Therefore, it becomes particularly crucial to investigate in depth the rationale for the roles of these three in laryngeal cancer and the correlation between them. In addition, an in-depth study of these markers can help to further understand the pathogenesis of laryngeal cancer and the selection of its clinical treatments. In this article, a comprehensive review of the roles of neutrophils, albumin and fibrinogen in laryngeal cancer and their research progress will be presented.

## Keywords

Neutrophils, Albumin, Fibrinogen, Laryngeal Carcinoma

Copyright © 2024 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

喉癌被认为是最常见的恶性肿瘤类型之一，其在呼吸系统的肿瘤发病率排名第二，仅落后于肺癌。与女性相比，男性更容易患上喉癌，其中鳞状细胞癌的比例高达 96%~98% [1]。在当前的喉癌治疗策略，特别是在早期喉癌的治疗中，手术是最主要的治疗手段。手术治疗的核心理念是在彻底切除肿瘤的基础上，最大限度地保留或重建喉部功能，如吞咽和发声等，从而提升患者的生活品质。喉癌手术的种类较多，包括喉显微激光手术、各类喉部部分切除手术以及喉全切除手术[2]；喉癌经常伴随着淋巴结的转移，因此，对颈部淋巴结的彻底清除成为喉癌手术的核心环节，在保证肿瘤完全切除的情况下行双侧颈淋巴结切除术可提高声门上型喉鳞癌患者的生存率[3]。除此之外，喉癌的治疗手段还涵盖了放疗、化疗和生物疗法。对于早期的喉癌，单纯的根治性放疗是可行的；而对于中晚期的喉癌，计划性的术前和/或术后

放射治疗是可行的, 如有需要, 还可以结合化学治疗; 而对于晚期喉癌, 姑息性放疗则是一个可行的选择, 以减缓病情的恶化, 但其仍与患者的年龄、有无淋巴结转移、临床分期和分化程度密切相关[4]。在最近的几年中, 与喉癌预后有关的生物标记物受到了越来越多的关注。众所周知, 组织病理学检查是肿瘤诊断的金标准。但在某些情况下, 术前使用电子喉镜进行病理检查可能因为取材太小或表面太浅而受到限制。再加上病理检查结果的反馈时间较长和基层医疗水平的限制, 因此寻找经济、简便且有效的生物标志物来早期识别喉恶性肿瘤变得尤为重要。

至今, 手术疗法依然是一种能有效延长喉癌患者生存时间的方法, 然而, 手术后的复发和转移显著地减少了患者的生存时间。因此, 在手术前需要准确地识别出肿瘤患者, 并进行早期的干预措施, 以便提升患者的生存时间和生活质量。在日常的临床实践中, 患者在手术前可以迅速获得血常规、生化和凝血的关键数据。由于这些数据成本低廉、伤害小并且容易获得, 它们已经在多种恶性肿瘤的研究中得到了广泛的应用。关于头颈部鳞状细胞癌以及其他各类癌症的肿瘤微环境, 已经进行了深入的研究。这一领域的最新研究揭示了肿瘤生态系统中的多种成分在预后中的关键作用, 包括但不限于中性粒细胞和血小板等血细胞的数量, 此外还有肿瘤相关因素, 如血管和神经周围侵袭、缺氧和癌症代谢方面, 以及转移前生态位、外泌体等[5]。还有研究表明, 纤维蛋白原是评估喉癌预后的一个重要指标[6]。因此, 本篇文章将对中性粒细胞和纤维蛋白原结合白蛋白在喉癌研究中的最新进展进行全面回顾。

## 2. 中性粒细胞在喉癌中的作用

### 2.1. 炎症反应与癌症的相关性

全身炎症反应是人体对有害条件产生的一种急性、短暂免疫反应, 有益于人体, 能促进受损组织的修复、周转及适应; 但大量事实证明炎症反应对恶性肿瘤发生发展及转移起至关重要的作用。炎症与肿瘤之间的关系从 19 世纪起就有了研究, 流行病学调查研究已证实大约 25% 的肿瘤是由炎症引起的, 而肿瘤内发现的炎症细胞及细胞因子对肿瘤生长的促进作用较大、加重和免疫抑制, 而不是启动有效的宿主抗肿瘤反应[7]。2009 年 COLLOTA 等[8]将肿瘤相关性炎症(cancer-related inflammation, CRI)列为继维持增值信号传导、逃避生长抑制因子、抵御细胞凋亡、无限的复制能力、诱导血管生成以及组织浸润和移后的肿瘤的第七大特征; 2011 年, Hanahan 教授等学者也将 CRI 列入被重新定义的肿瘤十大特征之一[9]。在近年研究中殷坤等[10]研究显示 CRI 和消化道肿瘤密切相关, 不管是食管癌还是胃癌和直肠癌, 它们均对肿瘤发生和发展起着至关重要的作用。Queen 等[11]研究发现, 中性粒细胞产生的 oncostatin M 可诱导乳腺癌细胞释放血管内皮生长因子。陈少昀等[12]在总结和归纳前人研究的基础上, 发现肺部损伤后炎症在体内的继续存在可以加快肺组织“炎-癌症”的转化过程, 并能促进肺癌的发展。

### 2.2. 中性粒细胞与喉癌的相关性

肿瘤的发生发展是周围微环境和癌细胞共同作用的产物, 炎症微环境则是肿瘤微环境中最主要的构成因素。从初始遗传或者表观遗传的改变到肿瘤发生发展及转移扩散过程中, 慢性炎症对各个阶段均起到了至关重要的作用[13]。中性粒细胞作为炎症微环境中的主要免疫细胞, 同时也是参与机体细胞免疫的主要细胞, 约占所有白细胞比例的 50%~70%, 能清除侵入的病毒、细菌, 保护人体。季洁等[14]研究发现炎症活化中性粒细胞可促进血管生成而促进癌细胞苏醒, 对肿瘤有利, 而高水平 NLR 则与喉癌患者的预后密切相关, NLR 被认为是导致多种恶性肿瘤复发和不良预后的关键独立风险因子[15], 它可做为喉癌早期预后之关键性指标, 操作简单, 效果良好。一些研究指出, NLR、PLR、LMR 和 SII 等技术指标在喉癌的鉴别诊断中具有重要价值[16], 而这些指标的结合则展现出更为出色的诊断效果[17]。在一项围绕华西医院 361 例喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)患者的研究当中, 术前 NLR

增高与 LSCC 生存率差及癌症进展有明显关系, 术前 NLR 可作为手术切除 LSCC 病人总生存率及无进展生存期独立预后指标[18] [19] [20]。中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil extracellular traps, NETs)对头颈部恶性肿瘤的不良影响也已得到证实, 它可以作为生物学标志物对癌症进展及转移风险较高的头颈部恶性肿瘤病人进行筛选与鉴定, 早期发现此类病人将有助于相关疗法的早期使用及疾病预后的改善[21]。中性粒细胞也能产生大量蛋白酶来重塑细胞外基质, 释放血管内皮生长因子以促进头颈部鳞状细胞癌生长与侵袭[22]。

### 3. 白蛋白在喉癌中的作用

#### 3.1. 营养不良与癌症的相关性

营养不良已经成为困扰恶性肿瘤患者治疗效果和肿瘤患者预后差的主要原因之一。营养不良会使人体免疫功能受损, 使人体抗病能力下降, 进而引起并发症, 与治疗有关的不良反应和抗癌能力下降。所以, 及早, 迅速, 准确的鉴别肿瘤患者的营养状况对于治疗和预后都是非常重要的。白蛋白是血浆蛋白中含量最高的蛋白质, 占血浆蛋白总量的 50%左右, 也是评价机体营养状况的常用指标之一, 术前病人血浆白蛋白水平低下与营养不良及恶性肿瘤消耗引起白蛋白合成障碍有关[23]。肿瘤细胞增殖时白蛋白消耗过多, 使得人体处于负担平衡, 破坏了人体免疫功能, 进而增加了感染风险及并发症的发生, 最终造成患者预后差。肿瘤患者常伴有全身慢性炎症, 而促炎细胞因子又可进一步影响白蛋白合成, 使其抑制肿瘤细胞进一步受阻[24]。据有关研究报告, 低白蛋白水平者细胞免疫, 体液免疫及吞噬细胞功能差, 免疫系统显著下降, 使感染几率升高, 可使病情加重, 预后差。以往的研究显示白蛋白浓度越高越可能导致乳腺癌的发病危险和其肿瘤的特异性死亡率越高[25]; 反之, 低白蛋白血症则是弥漫大 B 细胞淋巴瘤生存期缩短预后的一个重要因素[26]。

#### 3.2. 白蛋白与喉癌的相关性

白蛋白(ALB)和球蛋白(GLB)为系统性炎症中两个重要部分, 其比值(AGR)已经被证明对多种类型恶性肿瘤有重要意义[27] [28] [29] [30]。一些研究表明>60 岁、非声门型喉癌白蛋白水平较低, 白蛋白水平随 N 分期升高而下降, 白蛋白水平下降与喉癌患者的不良病理特征成正相关; 低白蛋白还与喉癌淋巴结转移具有相关性, 可以在某种程度上反映淋巴结转移的程度, 从而间接地预测喉癌预后, 并为临床治疗提供宝贵参考依据[31]。Zhou 等人[32]的研究指出, AGR 是比 NLR、PLR 和 LMR 更优越的预后因素, AGR 是能够更好地预测喉鳞状细胞癌患者预后的生物标志物。Chen 等[33]的研究表明, 术前低 AGR 可作为预测喉鳞状细胞癌患者预后的有价值且易于评估的血液学指标。还有人指出 C 反应蛋白与白蛋白之比(CAR)亦是喉鳞状细胞癌总生存期与无病生存期之间新的独立预后因素[34]。

### 4. 纤维蛋白原在喉癌中的作用

#### 4.1. 高凝状态与癌症的相关性

高凝状态与许多实体恶性肿瘤低生存期有密切关系, 95%以上转移性癌伴有凝血功能异常, 癌症导致机体高凝状态可加速肿瘤进展及蔓延, 而炎症反应正是导致癌症患者高凝状态出现的重要因素。临床上反映人体血液纤溶凝血状态最重要的指标有凝血酶原时间(PT), 激活某些凝血活酶时间(APTT), 纤维蛋白原(FIB)和 D-二聚体, 其中纤维蛋白原(FIB)对这一过程起着重要的作用, 它是反映机体高凝状态特异性指标。FIB 是一种在肝脏产生的糖蛋白, 是参与止血和血栓形成的重要成分之一, 在血管生成和肿瘤细胞生长过程中作为支架与生长因子结合, 促进细胞黏附、增殖和迁移反应[35]。与肿瘤有关的研究发现血浆纤维蛋白原对炎症及癌症的发生发展具有促进作用, 炎症反应可能通过引起肿瘤细胞白介素-6 等



炎症因子的释放, 如成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)等, 以及与基质细胞和炎症细胞的相互作用, 从而促进纤维蛋白原的高表达[36]。因此 FIB 增高被认为是人体血栓形成之前的状态, 而 FIB 又是肿瘤血管形成的支架, 能促进癌栓形成及癌细胞远处转移[37] [38]。

## 4.2. 纤维蛋白原与喉癌的相关性

目前极少有研究表明喉癌和纤溶指标间存在着联系, Sheng 等[39]研究显示喉鳞状细胞癌病人术前高纤维蛋白原血症与预后下降相关, FIB 作为喉鳞癌预后预测的一个重要生物标志物可以间接地为临床医生个体化治疗策略提供诊断和治疗依据。Cai 等[40]研究发现, 术前高 FIB 与喉癌患者生存时间缩短有关。但鉴于研究样本量的有限性, 凝血纤溶相关指标在喉癌中的影响仍需进一步研究以探索两者之间的联系。

## 5. 中性粒细胞、白蛋白与纤维蛋白原在癌症中的作用

通过以上阐述可知中性粒细胞, 白蛋白及纤维蛋白原对喉癌发生、发展均有影响, 且均和喉癌预后具有相关性, 但是, 用单一指标检测时, 缺少一定灵敏度及特异度。因此, 试图通过综合肿瘤各指标的特征及其组合指标, 以提高 NLR, PLR, FAR, NAR 及 FNAR 对各指标预测能力; NLR 首次被提出作为一种组合指标, 对多种肿瘤的预测效果明显好于单一因素预测。随着研究的不断深入, 其他指标组合被挖掘出来, 其功能也逐渐被理解。Mingxuan Li 等[41]通过颅底脊索瘤病人的一项研究认为白蛋白与病人总生存期及无进展生存期有关, 纤维蛋白原则与其无关; 但是, 纤维蛋白原与白蛋白构成 FAR 联合应用时 FAR 能独立地预测无总生存期及进展生存期, 支持纤维蛋白原或白蛋白对颅底脊索瘤生存期预测的影响。也有 Rui Li 等人[42]的研究结果显示, NAR 有助于预测胃肠道间质肿瘤的预后, 而新型的 FNAR 评分(NAR 与纤维蛋白原浓度联合使用)在预测预后方面优于单个因素。这些研究为今后喉癌临床试验开拓了一个新方向, 可望与易于获取和经济有效的指标联合使用。

## 6. 结语与展望

肿瘤通过全身免疫反应影响身体的不同部位, 包括激素水平、白细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白和白蛋白等指标的变化, 以及神经内分泌、造血功能、蛋白质和能量代谢的变化。尽管肿瘤学在最近几年有了显著的进步, 但我们仍然缺乏能够预测治疗效果或评估预后的有效临床标志物, 因此我们迫切需要基于生物体液样本(如血液或尿液)的非侵入性检测来对患者进行快速诊断和治疗监测。外周血的检测方法既简便又经济, 并且具有可重复性。因此, 全面了解血液学标志物有助于肿瘤的诊断、有针对性的治疗干预、监测疗效和耐药性、规划个体随访和评估预后。

从上述分析可以看出, 中性粒细胞、白蛋白以及纤维蛋白原在喉癌的形成、进展和扩散中都起到了至关重要的角色。鉴于肿瘤具有显著的异质性特点, 因此在临床实践中, 迅速识别高风险人群并为他们提供针对性的治疗变得尤为关键。上述三者作为术前常规检测, 检测方法具有简便易行、经济有效、可重复获取等优点, 符合临床实际需求。因此, 血液生化指标目前在肿瘤研究中的重要意义。然而, 单个指标也有缺点。首先, 它们的灵敏度和特异性不高, 难以在临床实践中推广。其次, 这些指标存在偏差, 并可能受到炎症、药物以及患者的基本疾病所带来的影响。因此, 对各种指标特性的深入分析显示, 将这些指标融合在一起的综合指标具有更多的优点, 这为我们提供了一个全新的研究方向。近年来的研究也进一步确认了这些组合指标所带来的优越性。随着我国喉癌的发病率年年攀升和患者年龄趋于年轻化, 因此, 鉴于我国对基层医疗的日益关注, 寻找有效的生物标志物变得尤为关键。

考虑到中性粒细胞、白蛋白和纤维蛋白原在喉癌中的关键作用, 我们有可能进一步探索将这三者结

合的潜在优势, 从而找到有效的生物标记物, 这将有助于早期识别高风险患者, 为他们提供个性化的治疗方案, 并最终提高他们的生存期。然而, 血液学的标记物与喉癌之间的联系在未来的大规模、多中心的前瞻性研究中还需要进一步的确认。

## 参考文献

- [1] 孙虹, 张罗, 等. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 343-351.
- [2] 丁永丽, 李小静, 王少英. 喉部分切除术与喉部全切除术对喉癌患者生存质量及预后的影响分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(10): 1600-1603.
- [3] 袁润生, 程忠强, 詹晓东. 声门上型喉鳞状细胞癌行双侧颈淋巴清扫术的预后分析[J]. 安徽医学, 2023, 44(10): 1208-1212.
- [4] 李冬雷, 肖跃华, 王永宝, 张旭宇. 局部中晚期喉癌术后辅助放疗短期疗效及影响因素分析[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(4): 63-67.
- [5] Karpathiou, G., Dumollard, J.M. and Peoc'h, M. (2020) Laryngeal Tumor Microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1296**, 79-101. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59038-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59038-3_5)
- [6] 刘谕昆. 喉鳞状细胞癌患者术前纤维蛋白原值对预后生存的影响[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [7] 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)
- [8] Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C. and Mantovani, A. (2009) Cancer-Related Inflammation, the Seventh Hallmark of Cancer: Links to Genetic Instability. *Carcinogenesis*, **30**, 1073-1081. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp127>
- [9] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [10] 殷坤, 权昕, 等. 肿瘤相关性炎症在消化道肿瘤中的作用及机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(19): 3684-3688.
- [11] Queen, M.M., Ryan, R.E., Holzer, R.G., Keller-Peck, C.R. and Jorcyk, C.L. (2005) Breast Cancer Cells Stimulate Neutrophils to Produce Oncostatin M: Potential Implications for Tumor Progression. *Cancer Research*, **65**, 8896-8904. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1734>
- [12] 陈少昫, 马纯政, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网与肺“炎-癌”转化及肺癌之间相关性的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(5): 380-385.
- [13] Ostan, R., Lanzarini, C., Pini, E., Scurti, M., Vianello, D., Bertarelli, C., Fabbri, C., Izzi, M., Palmas, G., Biondi, F., Martucci, M., Bellavista, E., Salvioli, S., Capri, M., Franceschi, C. and Santoro, A. (2015) Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. *Nutrients*, **7**, 2589-2621. <https://doi.org/10.3390/nu7042589>
- [14] 季洁, 陈亚军. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与喉癌预后相关性的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(7): 473-476.
- [15] 王川, 刘盼, 神平, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值以及血小板与淋巴细胞比值评估声门型喉癌患者预后的价值[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(3): 300-304.
- [16] 席恺, 蔡欣欣. 术前外周血 NLR、PLR、LMR 和 SII 对喉鳞癌的 diagnostic 价值研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(1): 73-77.
- [17] Li, P., Li, H., Ding, S. and Zhou, J. (2022) NLR, PLR, LMR and MWR as Diagnostic and Prognostic markers for Laryngeal carcinoma. *American Journal of Translational Research*, **14**, 3017-3027.
- [18] Chen, L., Zeng, H., Yang, J., Lu, Y., Zhang, D., Wang, J., Kuang, C., Zhu, S., Wang, M. and Ma, X. (2018) Survival and Prognostic Analysis of Preoperative Inflammatory Markers in Patients Undergoing Surgical Resection for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 816. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4730-x>
- [19] Sizer, B., Yılmaz, Ü. and Kınış, V. (2021) Comparison of Patients with Malignant or Benign Laryngeal Lesions and Healthy Individuals in Terms of Haematological Inflammatory Parameters. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e14236. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14236>
- [20] Atasever Akkas, E. and Yucel, B. (2021) Prognostic Value of Systemic Immune Inflammation Index in Patients with Laryngeal Cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **278**, 1945-1955. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06798-2>

- [21] Decker, A.S., Pylaeva, E., Brenzel, A., Spyra, I., Droegge, F., Hussain, T., Lang, S. and Jablonska, J. (2019) Prognostic Role of Blood NETosis in the Progression of Head and Neck Cancer. *Cells*, **8**, Article 946. <https://doi.org/10.3390/cells8090946>
- [22] Marur, S. and Forastiere, A.A. (2016) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, **91**, 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.12.017>
- [23] Gupta, D. and Lis, C.G. (2010) Pretreatment Serum Albumin as a Predictor of Cancer Survival: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Nutrition Journal*, **9**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-69>
- [24] Jiang, Y.M., Huang, S.T., Pan, X.B., Ma, J.L. and Zhu, X.D. (2023) The Prognostic Nutritional Index Represents a Novel Inflammation-Nutrition-Based Prognostic Factor for Nasopharyngeal Carcinoma. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article 1036572. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1036572>
- [25] Kühn, T., Sookthai, D., Graf, M.E., Schübel, R., Freisling, H., Johnson, T., Katzke, V. and Kaaks, R. (2017) Albumin, Bilirubin, Uric Acid and Cancer Risk: Results from a Prospective Population-Based Study. *British Journal of Cancer*, **117**, 1572-1579. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.313>
- [26] Wei, X., Zheng, J., Zhang, Z., Liu, Q., Zhan, M., Huang, W., Chen, J., Wei, Q., Wei, Y. and Feng, R. (2021) Consecutive Hypoalbuminemia Predicts Inferior Outcome in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 610681. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.610681>
- [27] Deng, Y., Pang, Q., Miao, R.C., Chen, W., Zhou, Y.Y., Bi, J.B., Liu, S.S., Zhang, J.Y., Qu, K. and Liu, C. (2016) Prognostic Significance of Pretreatment Albumin/Globulin Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncotargets and Therapy*, **9**, 5317-5328. <https://doi.org/10.2147/OTT.S109736>
- [28] Du, X.J., Tang, L.L., Mao, Y.P., Sun, Y., Zeng, M.S., Kang, T.B., Jia, W.H., Lin, A.H. and Ma, J. (2014) The Pretreatment Albumin to Globulin Ratio Has Predictive Value for Long-Term Mortality in Nasopharyngeal Carcinoma. *PLOS ONE*, **9**, e94473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094473>
- [29] Suh, B., Park, S., Shin, D.W., Yun, J.M., Keam, B., Yang, H.K., Ahn, E., Lee, H., Park, J.H. and Cho, B. (2014) Low Albumin-to-Globulin Ratio Associated with Cancer Incidence and Mortality in Generally Healthy Adults. *Annals of Oncology*, **25**, 2260-2266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu274>
- [30] Zhou, T., He, X., Fang, W., Zhan, J., Hong, S., Qin, T., Ma, Y., Sheng, J., Zhou, N., Zhao, Y., Huang, Y. and Zhang, L. (2016) Pretreatment Albumin/Globulin Ratio Predicts the Prognosis for Small-Cell Lung Cancer. *Medicine*, **95**, e3097. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003097>
- [31] 元卉. 从护理评估视角探究血液学标志物对喉癌预后的预测价值[D]: [博士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [32] Zhou, T., Yu, S.T., Chen, W.Z., Xie, R. and Yu, J.C. (2019) Pretreatment Albumin Globulin Ratio Has a Superior Prognostic Value in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Patients: A Comparison Study. *Journal of Cancer*, **10**, 594-601. <https://doi.org/10.7150/jca.28817>
- [33] Chen, W.Z., Yu, S.T., Xie, R., Lv, Y.X., Xu, D.B. and Yu, J.C. (2017) Preoperative Albumin/Globulin Ratio Has Predictive Value for Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 48240-48247. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18443>
- [34] Yu, S.T., Zhou, Z., Cai, Q., Liang, F., Han, P., Chen, R. and Huang, X.M. (2017) Prognostic Value of the C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Oncotargets and Therapy*, **10**, 879-884. <https://doi.org/10.2147/OTT.S128391>
- [35] Simpson-Haidaris, P.J. and Rybarczyk, B. (2001) Tumors and Fibrinogen: The Role of Fibrinogen as an Extracellular Matrix Protein. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **936**, 406-425. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03525.x>
- [36] Albrecht, U., Yang, X., Asselta, R., Keitel, V., Tenchini, M.L., Ludwig, S., Heinrich, P.C., Häussinger, D., Schaper, F. and Bode, J.G. (2007) Activation of NF- $\kappa$ B by IL-1 $\beta$  Blocks IL-6-Induced Sustained STAT3 Activation and STAT3-Dependent Gene Expression of the Human  $\gamma$ -Fibrinogen Gene. *Cellular Signalling*, **19**, 1866-1878. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.04.007>
- [37] Palumbo, J.S., Talmage, K.E., Massari, J.V., La Jeunesse, C.M., Flick, M.J., Kombrinck, K.W., Hu, Z., Barney, K.A. and Degen, J.L. (2007) Tumor Cell-Associated Tissue Factor and Circulating Hemostatic Factors Cooperate to Increase Metastatic Potential through Natural Killer Cell-Dependent and-Independent Mechanisms. *Blood*, **110**, 133-141. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-065995>
- [38] Martino, M.M., Briquez, P.S., Ranga, A., Lutolf, M.P. and Hubbell, J.A. (2013) Heparin-Binding Domain of Fibrin(Ogen)Binds Growth Factors and Promotes Tissue Repair When Incorporated within a Synthetic Matrix. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 4563-4568. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221602110>
- [39] Sheng, X., Zhang, H., Ge, P., Chen, L. and Zhang, S. (2019) A Retrospective Study of the Prognostic Significance of

- 
- Preoperative Plasma Fibrinogen, Mean Platelet Volume, and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Medical Science Monitor*, **25**, 4527-4534. <https://doi.org/10.12659/MSM.914426>
- [40] Cai, H., Zhang, Z.H., Zhou, Y.J., Liu, J., Chen, H.Q. and Lin, R.Y. (2021) The Prognostic Value of Preoperative Plasma Fibrinogen and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Ear, Nose & Throat Journal*, **100**, 731-736. <https://doi.org/10.1177/0145561320920746>
- [41] Li, M., Bai, J., Wang, S., Zhai, Y., Zhang, S., Li, C., Du, J. and Zhang, Y. (2020) Prognostic Value of Cumulative Score Based on Preoperative Fibrinogen and Albumin Level in Skull Base Chordoma. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 8337-8346. <https://doi.org/10.2147/OTT.S257779>
- [42] Li, R., Sun, Z., Song, S., He, X., Shi, X., Li, Z. and Song, J. (2020) NARFIB: A Novel Prognostic Score Based on the Neutrophil-to-Albumin Ratio and Fibrinogen Can Predict the Prognosis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Management and Research*, **12**, 11183-11190. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S281375>