

· 循证医学 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.19.028

C 反应蛋白/清蛋白比值对消化系统肿瘤患者预后评估价值的 Meta 分析*

金晓东¹, 应东建², 曹 阳^{3△}

(1. 浙江省海宁市人民医院普外科, 浙江海宁 314400; 2. 浙江省宁波市医疗中心李惠利医院微创外科, 浙江宁波 315040; 3. 浙江大学附属第二医院外科, 杭州 310009)

[摘要] **目的** 探讨治疗前 C 反应蛋白/清蛋白比值(CAR)对消化系统肿瘤患者预后的评估价值。**方法** 通过检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据和生物医学文献数据库, 搜索国内外公开发表的关于 CAR 与消化系统肿瘤患者预后相关的研究数据, 检索时间范围从建库至 2019 年 3 月, 采用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析, 计算合并风险比(HR)。**结果** 共纳入 16 项回顾性研究, 包括 3 977 例消化系统肿瘤患者。Meta 分析结果显示, 治疗前 CAR 水平与患者的总生存时间显著相关(HR=2.18, 95%CI:1.81~2.63)。基于 CAR 临界值、肿瘤类型、治疗方案、样本量和肿瘤分期的亚组分析进一步表明, CAR 高表达与消化系统肿瘤患者的不良预后存在相关性。**结论** 治疗前 CAR 水平可作为消化系统肿瘤患者的预后指标。

[关键词] 消化系统肿瘤; C 反应蛋白; 清蛋白; 预后; Meta 分析

[中图分类号] R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)19-3268-06

Meta-analysis of the prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in patients with digestive system carcinoma*

JIN Xiaodong¹, YING Dongjian², CAO Yang^{3△}

(1. Department of General Surgery, Haining People's Hospital, Haining, Zhejiang 314400, China; 2. Department of Minimal Invasive Surgery, Ningbo Medical Center Lihuili Hospital, Ningbo, Zhejiang 315040, China; 3. Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310009, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of C-reactive protein/albumin ratio (CAR) before treatment in evaluating the prognosis of patients with digestive system carcinoma. **Methods** Search PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and China Biomedical Literature Database to search for relevant data on the relationship between CAR and the prognosis of patients with digestive system carcinoma published at home and abroad, and the search time range From the establishment of the database to March 2019, STATA 12.0 software was used for Meta analysis to calculate the combined risk ratio (HR). **Results** A total of 16 retrospective studies were included, including 3 977 patients with digestive system carcinoma. The meta-analysis results show that the CAR level before treatment is significantly related to the patient's overall survival time (HR=2.18, 95%CI:1.81-2.63). Subgroup analysis based on CAR cut-off value, tumor type, treatment plan, sample size, and tumor stage further showed that high CAR expression is related to the poor prognosis of patients with digestive system carcinoma. **Conclusion** CAR level before treatment can be used as a prognostic indicator for patients with digestive system carcinoma.

[Key words] digestive system neoplasms; c-reactive protein; albumin; prognosis; meta-analysis

消化系统肿瘤发病率在全球范围内位于恶性肿瘤首位, 亦是癌症相关死亡的主要原因^[1]。近年来,

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81702381); 浙江省医药卫生科技计划项目(2019334001); 宁波市自然科学基金项目(2019A610208); 宁波市医学科技计划项目(2019Y06)。 作者简介: 金晓东(1985-), 主治医师, 硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。 △ 通信作者, E-mail: cmueycaoyangcmu@163.com。

消化系统肿瘤的筛查和诊疗技术得到快速发展,但患者的总体生存时间仍没有得到显著改善^[2]。大量研究表明,系统性炎症反应和患者的营养状况对肿瘤的发生、发展有重要影响^[3]。多种炎症相关的评分被开发用于评价肿瘤患者的预后,如中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、预后营养指数等^[4-5]。利用血清 C 反应蛋白和清蛋白水平计算的格拉斯哥预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)、改良 GPS 和 C 反应蛋白/清蛋白比值(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)已成为消化系统肿瘤重要的预后指标;在肝癌、胃癌和胰腺癌的研究中发现,与其他炎症预后评分相比, CAR 能更准确地预测患者的预后^[6-9]。目前,已有数篇文献探讨了 CAR 在消化系统肿瘤中的预后价值,但各项研究间存在一定的差异,且研究样本量较少,不能有效地对临床工作进行指导。因此,本研究旨在收集有关 CAR 与预后的已发表文献进行 Meta 分析,进一步验证治疗前 CAR 在消化系统肿瘤患者预后中的作用。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据和 中国生物医学文献数据库收集的相关文献,检索时限均为建库至 2019 年 3 月。采用主题词和自由词相结合的方式 进行文献检索,检索词包括:“C-reactive protein Albumin ratio”“C-reactive protein to Albumin ratio”“C-reactive protein/Albumin ratio”“CAR”“cancer”“carcinoma”“neoplasm”“tumor”“digestive system”“alimentary system”“prognosis”“survival”。此外,追溯 纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。纳入标准:(1)研究对象为经临床诊断和病理学诊断确诊的消化系统肿瘤患者;(2)国内外公开发表的有关治疗前 CAR 与患者总生存期或无病生存期的研究;(3)文献提供了风险比(HR)及 95%可信区间(CI),或提供的原始数据可以用来计算上述指标;(4)对于重复发表的研究,仅纳入可获得有效数据的高质量研究。排除标准:纳入文献须排除以下情形:(1)综述、述评、会议摘要、病例报道以及实验性研究等类型的文献;(2)数据不完整或无法获取有效数据的文献;(3)重复发表文献或数据来源于同一篇文章;(4)提供的为治疗后 CAR 数据的文献。(5)未提供有关生存预后数据的文献。

1.2 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核 对,若有分歧经讨论决定或交由第 3 名研究者协助判 断。首先根据文献标题和摘要进行初筛,然后阅读全文 进行排除,最终根据纳入和排除标准决定文献是否

被纳入。提取的数据包括:第一作者、发表年份、国 家、肿瘤类型、样本量、研究设计方案、CAR 的临界 值、临界值选择方法、肿瘤分期、年龄、治疗方案、随访 时间、结局指标、HR 及其 95%CI。

1.3 纳入文献的质量评价

根据纽卡斯尔-渥太华质量评价量表(Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS)对纳入文 献进行质量评价。从以下 3 个方面进行评估:研究对象 的选择、组间可比性和结局事件的随访。NOS 满 分为 9 分,评分≥6 分认为是高质量研究,可纳入该 Meta 分析。

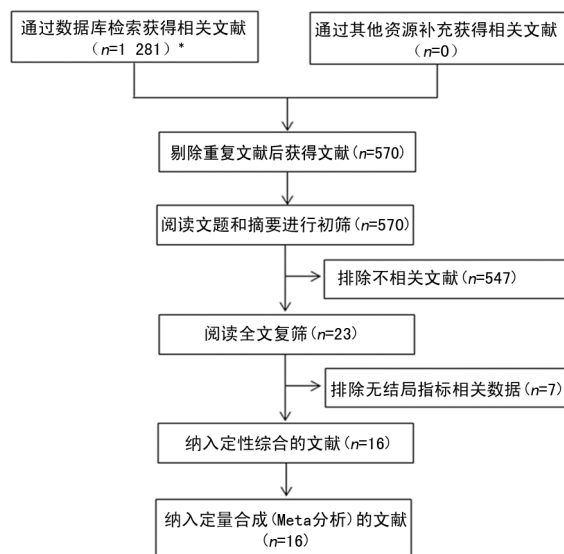
1.4 统计学处理

采用 Stata12.0 统计软件进行 Meta 分析,计算合 并 HR 值及相应 95%CI,绘制森林图。纳入研究的 异质性采用 Cochran Q 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.10$),并结合 I^2 统计量判断异质性的 大小。若异质性检验结果 $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$,则采用固定效 应模型进行 Meta 分析;若异质性检验结果 $P < 0.10, I^2 > 50\%$,则进一步分析异质性来源,采用随机效 应模型进行 Meta 分析。通过逐项剔除单个研究文献来 进行敏感性分析,评估剔除后结果与原合并结果的差 异。采用 Begger 法、Egger 法和漏斗图评价纳入文献 的发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果

根据上述检索策略初步检出相关文献 1 281 篇, 剔除 711 篇重复文献后,经阅读标题和摘要,按照纳 入和排除标准逐层筛选,最终纳入 16 篇进行 Meta 分 析,文献筛选流程及结果见图 1。



*:所检索的数据库及检出文献数 PubMed(n=445)、Embase(n=278)、Web of Science(n=359)、Cochrane Library(n=16)、中国知网(n=96)、万方数据(n=54)、中国生物医学文献数据库(n=33)。

图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入文献的基本特征及质量评分

纳入研究	发表年份	国家	肿瘤类型	样本量 (n)	研究设计类型	CAR 临界值	临界值选择方法	肿瘤分期	年龄 (岁)	治疗方案	结局指标	随访时间 (月)	NOS 质量评分(分)
XU 等 ^[7]	2015	中国	ESCC	468	R	0.5	ROC	I~III	58	手术	OS	49.9(10.9~88.0)	8
HARUKI 等 ^[9]	2016	日本	PC	113	R	0.03	ROC	I~IV	27~85	手术	OS/DFS	NR	8
KINOSHITA 等 ^[10]	2015	日本	HCC	186	R	0.037	ROC	I~IV	43~91	手术	OS	1~88	9
PANG 等 ^[11]	2017	中国	HCC	247	R	0.09	ROC	I~IV	NR	手术	OS/DFS	0.4~103.2	8
WEI 等 ^[12]	2015	中国	ESCC	423	R	0.095	Cutoff Finder	I~IV	24~88	手术	OS	35.7(0.6~95.6)	8
OTOWA 等 ^[13]	2017	日本	ESCC	149	R	0.03	ROC	II~III	66.9	手术	OS	NR	6
LIU 等 ^[14]	2015	中国	GC	455	R	0.025	ROC	I~III	19~86	手术	OS	1~76	8
TOIYAMA 等 ^[15]	2016	日本	GC	384	R	0.058	ROC	I~III	32~88	手术	OS/DFS	47.6	7
HARUKI 等 ^[16]	2017	日本	CRC	106	R	0.04	ROC	IV	39~87	手术	OS	NR	6
ISHIZUKA 等 ^[17]	2016	日本	CRC	627	R	0.038	ROC	I~IV	NR	手术	OS	29.97	8
NI 等 ^[18]	2016	中国	CRC	148	R	0.671 2	ROC	IV	20~74	化疗	OS	0.4~67	7
SHIBUTANI 等 ^[19]	2016	日本	CRC	99	R	0.183	ROC	IV	27~86	化疗	OS	2.6~73.2	7
IDE 等 ^[20]	2017	日本	CRC	115	R	0.049	ROC	I~III	33~83	手术+化疗	OS/DFS	NR	6
LEE 等 ^[21]	2016	韩国	PC	82	R	0.5	ROC	IV	63.5	化疗	OS/PFS	NR	6
WU 等 ^[22]	2016	中国	PC	233	R	0.54	Cutoff Finder	I~IV	26~85	化疗	OS	NR	8
HANG 等 ^[23]	2017	中国	PC	142	R	0.156	ROC	III~IV	34~86	化疗	OS	NR	6

HCC: 肝细胞癌; ESCC: 食管鳞状细胞癌; GC: 胃癌; CRC: 结直肠癌; PC: 胰腺癌; R: 回顾性研究; OS: 总生存期; DFS: 无病生存期; NR: 未报告。

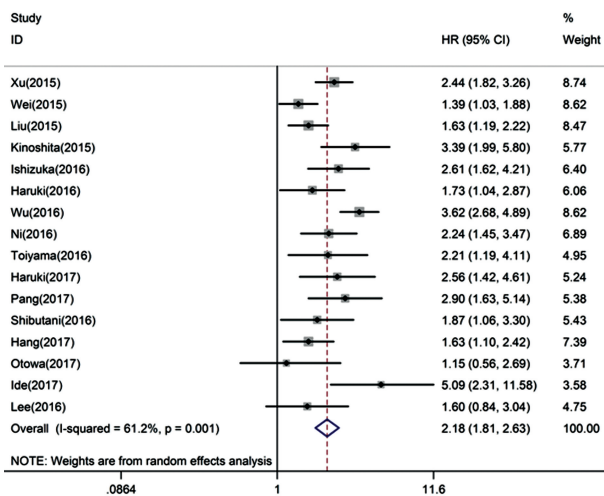


图 2 治疗前 CAR 与消化系统肿瘤患者总生存期的 Meta 分析森林图

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

本 Meta 分析共纳入 16 项回顾性研究, 3 977 例消化系统肿瘤患者, 包括肝细胞癌^[10-11]、食管鳞状细胞癌^[7, 12-13]、胃癌^[14-15]、结直肠癌^[16-20]及胰腺癌^[9, 21-23]。研究对象均来自亚洲国家, 包括中国、日本和韩国。所有研究均提供了总生存期的 HR 值及 95% CI, 其中 14 项研究采用 ROC 曲线分析确定 CAR 临界值, 2 项研究通过 Cutoff Finder 法确定。CAR 临界值为 0.025 0~0.671 2, 中位值为 0.074 0。文献质量评分均大于或等于 6 分, 属于高质量研究, 均可进行 Meta 分析。各研究的基本特征和质量评分见表 1。

2.3 Meta 分析结果

各研究间存在统计学异质性 ($I^2 = 61.2\%$, $P = 0.001$), 故采用随机效应模型进行合并分析, 结果显示, 治疗前 CAR 水平与患者的总生存期存在显著相关性, 且 CAR 水平升高可增加消化系统肿瘤患者的不良预后风险 ($HR = 2.18$, 95% CI: 1.81~2.63, $P < 0.001$), 见图 2。

为了减少异质性的影响, 基于 CAR 临界值、临界值选择方法、肿瘤类型、国家、治疗方案、样本量, 以及肿瘤分期, 进一步进行亚组分析。如表 2 所示, 以 CAR 临界值中位值 0.074 为分界线, 合并分析临界值 ≥ 0.074 的 8 个研究, 结果显示高 CAR 与低 OS 呈正相关 ($HR = 2.13$, 95% CI: 1.63~2.78), 在低临界值组也得到了相同的结果 ($HR = 2.18$, 95% CI: 1.81~2.63)。根据临界值选择方法进行亚组分析表明, 仅在 ROC 曲线分析组可见治疗前 CAR 高水平预示着较差的 OS ($HR = 2.15$, 95% CI: 1.83~2.53)。根据肿瘤类型进行亚组分析, 结果显示治疗前 CAR 高表达与各种消化系统肿瘤患者的不良预后存在显著相关性, 结直肠癌 ($HR = 2.49$, 95% CI: 1.94~3.20)、胰腺癌 ($HR = 2.08$, 95% CI: 1.29~3.34)、食管鳞状细胞癌 ($HR = 1.68$, 95% CI: 1.05~2.67)、肝细胞癌 ($HR = 3.15$, 95% CI: 2.13~4.66), 以及胃癌 ($HR = 1.73$, 95% CI: 1.31~2.29)。根据国家进行亚组分析, 仅在日本 ($HR: 2.35$, 95% CI: 1.81~3.04) 和中国 ($HR: 2.13$, 95% CI: 1.61~2.82) 患者

中高水平 CAR 与低 OS 呈正相关。根据治疗方案进行亚组分析,手术组 ($HR = 2.01, 95\% CI: 1.67 \sim 2.43$) 和非手术组 ($HR = 2.60, 95\% CI: 1.79 \sim 3.79$) 患者均显示治疗前 CAR 与 OS 的相关性。根据样本量和肿瘤分期进行亚组分析,均能获得类似的研究结果。

表 2 各亚组总体生存期的 Meta 分析结果

亚组	研究 患者 数量 数量 (n) (n)	HR(95%CI)	异质性检验		Meta 回归 分析 P
			P	I ² (%)	
CAR 临界值					
低值组	8 2 135	2.18(1.81~2.63)	0.046	51.0	0.805
高值组	8 1 842	2.13(1.63~2.78)	0.004	71.2	
CAR 临界值选择方法					
ROC	14 3 321	2.15(1.83~2.53)	0.122	31.7	0.800
Cutoff Finder	2 656	2.24(0.88~5.73)	<0.001	94.9	
肿瘤类型					
CRC	5 1 095	2.49(1.94~3.20)	0.370	6.5	0.104
PC	4 570	2.08(1.29~3.34)	0.003	78.6	
ESCC	3 1 040	1.68(1.05~2.67)	0.016	75.8	
HCC	2 433	3.15(2.13~4.66)	0.697	0	
GC	2 839	1.73(1.31~2.29)	0.390	0	
国家					
日本	8 1 779	2.35(1.81~3.04)	0.146	35.4	0.762
中国	7 2 116	2.13(1.61~2.82)	<0.001	72.2	
韩国	1 82	1.60(0.84~3.04)			
治疗方案					
手术组	11 3 273	2.01(1.67~2.43)	0.034	48.7	0.318
非手术组	5 704	2.60(1.79~3.79)	0.029	62.9	
样本量大小					
<300	11 1 620	2.33(1.83~2.97)	0.009	57.6	0.806
≥300	5 2 357	1.94(1.49~2.51)	0.044	59.3	
肿瘤分期					
转移组	5 577	1.93(1.54~2.41)	0.666	0	0.212
非转移组	5 1 571	2.21(1.33~3.68)	0.003	75.2	
混合组	6 1 829	2.40(1.82~3.16)	0.009	67.2	

2.4 敏感性分析及发表偏倚

逐项剔除单个研究后,再对余下的研究进行 Meta 分析以评价结果的稳定性。结果显示,剔除任意一个研究前后合并效应值均未见明显改变,说明本研究结果较为稳定(图 3)。Begg 漏斗图未见明显不对称(图 4),且 Egger 线性回归分析进一步证实纳入文献未发现发表($P > 0.05$)。

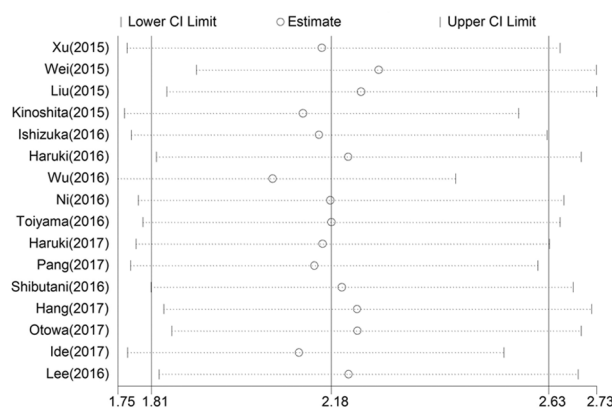


图 3 敏感性分析结果

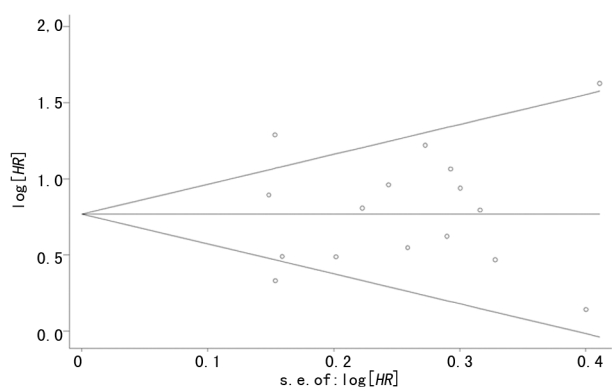


图 4 Begg 漏斗图

3 讨论

本研究采用 Meta 分析的方法系统性评估治疗前 CAR 在消化系统肿瘤患者中的预后价值,结果表明治疗前 CAR 水平与多种消化系统肿瘤患者的 OS 显著相关;而且,基于 CAR 临界值、肿瘤类型、治疗方案、样本量和肿瘤分期的亚组分析进一步证实了高水平 CAR 与消化系统肿瘤患者的不良预后存在明显相关性。此外,敏感性分析和发表偏倚检验均提示本 Meta 分析结果的稳定性较好。

既往研究表明,肿瘤相关炎症反应可介导多种炎症介质和细胞因子的释放,调控肿瘤细胞的侵袭转移能力^[24-25]。C 反应蛋白是由肝细胞合成的急性时相蛋白,与多种实体肿瘤患者的预后密切相关^[26]。血清清蛋白是反映机体营养状态的重要临床评估指标,清蛋白水平降低常因进行性体重减轻和恶病质所引起。最近研究发现,基于血清 C 反应蛋白和清蛋白的预后评分模型如 GPS、改良 GPS 和 CAR 在消化系统肿瘤及其他恶性肿瘤中具有较好的预后价值;而且,在多种消化系统肿瘤中的研究发现,相较于 GPS、改良 GPS 等炎症预后评分,CAR 可更准确地预测患者的不良预后^[8-9]。但目前,CAR 与肿瘤患者预后相关性的分子机制尚未完全阐明。部分研究表明,这可能与肿瘤相关炎症反应引起的炎症信号通路异常、微血管通透性增强、肝脏蛋白合成障碍、新生血管形成等因

素相关^[27-28]。

本研究还存在一些局限性:(1)CAR 体现 C 反应蛋白和清蛋白的变化水平,但血清中 C 反应蛋白和清蛋白表达易受机体炎症感染、营养状态等因素的影响。纳入研究均未对该方面进行分层分析,可能是本 Meta 分析中各研究间异质性的混杂因素。(2)纳入研究的 CAR 临界值范围为 0.025 0~0.671 2,需要更多大样本试验来确定 CAR 的最佳临界值,有效地对临床工作进行指导。(3)研究对象均来自中国、日本、韩国等亚洲国家,CAR 在其他国家和种族患者中的预后价值有待于进一步验证。(4)所有纳入文献均为回顾性分析,研究样本量差异较大,且部分研究的病例数较少,可能存在一定偏倚。

综上所述,本研究通过 Meta 分析发现,治疗前 CAR 与多种消化道系统肿瘤患者的不良预后显著相关,可以作为消化道系统肿瘤的预后指标。然而,本研究结果受纳入研究的数量和质量的限制,还需进一步进行大样本、多中心和长期随访的高质量 RCT 研究加以验证。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (1): 7-34.

[2] MILLER K D, NOGUEIRAL L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (5): 363-385.

[3] SHALAPOUR S, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (9): 3347-3355.

[4] ITOH S, YUGAWA K, SHIMOKAWA M, et al. Prognostic significance of inflammatory biomarkers in hepatocellular carcinoma following hepatic resection [J]. *BJS Open*, 2019, 3 (4): 500-508.

[5] WANG D, BAI N, HU X, et al. Preoperative inflammatory markers of NLR and PLR as indicators of poor prognosis in resectable HCC [J]. *Peer J*, 2019, 7: e7132.

[6] KUNIZAKI M, TOMINAGA T, WAKATA K, et al. Clinical significance of the C-reactive protein-to-albumin ratio for the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 8(2): 370-374.

[7] XU X L, YU H Q, HU W, et al. A novel inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the prognosis of patients with operable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0138657.

[8] LI Y J, YANG X, ZHANG W B, et al. Clinical implications of six inflammatory biomarkers as prognostic indicators in Ewing sarcoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9: 443-451.

[9] HARUKI K, SHIBA H, SHIRAI Y, et al. The C-reactive protein to albumin ratio predicts long-term outcomes in patients with pancreatic cancer after pancreatic resection [J]. *World J Surg*, 2016, 40(9): 2254-2260.

[10] KINOSHITA A, ONODA H, IMAI N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (3): 803-810.

[11] PANG S, ZHOU Z, YU X, et al. The predictive value of integrated inflammation scores in the survival of patients with resected hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2017, 42: 170-177.

[12] WEI X L, WANG F H, ZHANG D S, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 350.

[13] OTOWA Y, NAKAMURA T, YAMAMOTO M, et al. C-reactive protein to albumin ratio is a prognostic factor for patients with cStage II / III esophageal squamous cell cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(12): 1-5.

[14] LIU X C, SUN X W, LIU J J, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer [J]. *Transl Oncol*, 2015, 8 (4): 339-345.

[15] TOIYAMA Y, SHIMURA T, YASUDA H, et al. Clinical burden of C-reactive protein/albumin ratio before curative surgery for patients with gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (12): 6491-6398.

[16] HARUKI K, SHIBA H, HORIUCHI T, et al.

- Impact of the C-reactive protein to albumin ratio on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases[J]. *Am J Surg*, 2017, 214(4):752-756.
- [17] ISHIZUKA M, NAGATA H, TAKAGI K, et al. Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3):900-907.
- [18] NI X F, WU P, WU J, et al. C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of survival of metastatic colorectal patients receiving chemotherapy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9: 5525-5534.
- [19] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. The significance of the C-reactive protein to albumin ratio as a marker for predicting survival and monitoring chemotherapeutic effectiveness in patients with unresectable metastatic colorectal cancer[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1798.
- [20] IDE S, TOIYAMA Y, OKUGAWA Y, et al. Clinical significance of C-reactive protein to albumin ratio with rectal cancer patient undergoing chemoradiotherapy followed by surgery [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10):5797-5804.
- [21] LEE J M, LEE H S, HYUN J J, et al. Prognostic value of inflammation-based markers in patients with pancreatic cancer administered gemcitabine and erlotinib[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(1):555-562.
- [22] WU M, GUO J, GUO L, et al. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):12525-12533.
- [23] HANG J, XUE P, YANG H, et al. Pretreatment C-reactive protein to albumin ratio for predicting overall survival in advanced pancreatic cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2993.
- [24] SANGHERA C, THE J J, PINATO D J. The systemic inflammatory response as a source of biomarkers and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2019, 39(11): 2008-2023.
- [25] DESHMUKH S K, SRIVASTAVA S K, POOSARLA T, et al. Inflammation, immunosuppressive microenvironment and breast cancer: opportunities for cancer prevention and therapy [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20):593.
- [26] SHROTRIYA S, WALSH D, NOWACKI A S, et al. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202555.
- [27] BACI D, BRUNO A, CASCINI C, et al. Acetyl-L-Carnitine downregulates invasion (CXCR4/CXCL12, MMP-9) and angiogenesis (VEGF, CXCL8) pathways in prostate cancer cells: rationale for prevention and interception strategies [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):464.
- [28] TUOMISTO A E, MÄKINEN M J, VÄYRYNEN J P. Systemic inflammation in colorectal cancer: underlying factors, effects, and prognostic significance[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(31):4383-4404.

(收稿日期:2020-02-21 修回日期:2020-06-19)