

· 临床研究 ·

联合检测手术前后外周血乳酸脱氢酶与白蛋白比值变化对结肠癌预后的评估价值

谢智慧¹, 吴平², 高敏国^{3*}

¹江南大学附属医院胃肠肿瘤外科, ²营养科, 江苏 无锡 214062; ³无锡市疾病预防控制中心, 江苏 无锡 214029

[摘要] 目的:探讨术前及术后乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase LDH)与白蛋白比值(LDH/albumin ratio, LAR)的动态变化对结肠癌预后的评估价值。方法:回顾性收集2013年1月—2016年12月间在江南大学附属医院胃肠外科接受手术治疗的134例结肠癌患者,收集患者临床病理特征,包括性别、年龄、TNM分期等,计算患者手术前及手术后1周以内的LAR值,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定最佳截断值,利用生存分析中的Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验进行单因素分析及Cox多因素回归分析法进行多因素分析。结果:根据术前LAR和术后LAR各自的最佳截断值,将134例患者分别分为术前高LAR组和术前低LAR组,术后高LAR组和术后低LAR组。术前高LAR组、术前低LAR组的患者5年总生存(overall survival, OS)率分别为42.9%和84.9%,5年无进展生存(progression-free survival, PFS)率为45.5%和82.6%;术后高LAR组、术后低LAR组的患者5年OS率分别为62.5%和81.9%,5年PFS率分别为70.0%和77.3%。将术前、术后LAR联合分析,134例患者进一步分为3个组,分别为LAR1组(术前和术后LAR均高)、LAR2组(术前或术后LAR高)、LAR3组(术前和术后LAR均低)。单因素及多因素分析显示,LAR1组、LAR2组、LAR3组患者5年OS率分别为33.3%、78.1%、84.5%,差异具有统计学意义($P < 0.01$);淋巴结转移与患者OS、PFS显著相关($P < 0.01$),临床分期与患者PFS显著相关($P < 0.01$)。结论:联合检测术前LAR和术后LAR动态变化有助于判断结肠癌的预后,术前和术后LAR两者均高是结肠癌患者OS独立的预后不良因素。

[关键词] 结肠癌;乳酸脱氢酶与白蛋白比值;生存分析;预后

[中图分类号] R735.35

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)09-1259-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20220910

The value of combined detection of lactate dehydrogenase and albumin ratio in peripheral blood before and after operation in evaluating the prognosis of colon cancer

XIE Zhihui¹, WU Ping², GAO Minguo^{3*}

¹Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, ²Department of Nutrition, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214062; ³Wuxi Center for Disease Control and Prevention, Wuxi 214029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the value of preoperative and postoperative changes in lactate dehydrogenase (LDH) to albumin ratio (LDH/albumin ratio, LAR) in assessing the prognosis of colon cancer. **Methods:** The clinical data of 134 colon cancer patients who underwent gastroenterology surgery at Jiangnan University Hospital from Jan. 2013 to Dec. 2016 were collected. Patients' clinical pathological characteristics were collected, including gender, age, TNM staging, etc. to calculate the LAR values before and within one week after surgery and to determine the optimal cut-off value by using the receiver operating characteristic curve (ROC). Kaplan-meier method of survival analysis was used to draw the survival curve, Log-rank test to perform univariate analysis and Cox multivariate regression analysis to conduct multivariate analysis. **Results:** According to the optimal cut-off values of preoperative and postoperative LAR, 134 patients were divided into preoperative high-LAR group, preoperative low-LAR group, postoperative high-LAR group and postoperative low-LAR group. The 5-year overall survival (OS) rate was 42.9% in the preoperative high-LAR group and 84.9% in the preoperative low-LAR group, and the 5-year progression-free survival (PFS) rate was respectively 45.5% and 82.6%;

[基金项目] 无锡市卫健委卫生适宜技术推广项目(T201653)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gaominguo@qq.com

while the 5-year OS rate was 62.5% in the postoperative high-LAR group and 81.9% in the postoperative low LAR group, and the 5-year PFS rate was 70.0% and 77.3%, respectively. Based on the joint analysis of preoperative and postoperative LAR, 134 patients were further divided into 3 groups: LAR1 group (both preoperative and postoperative high LAR), LAR2 group (either preoperative or postoperative high LAR), and LAR3 group (both preoperative and postoperative low LAR). Univariate and multivariate analysis suggested that the 5-year OS rate of LAR1 group, LAR2 group and LAR3 group was 33.3%, 78.1% and 84.5%, respectively, with statistically significant differences ($P < 0.01$). Lymph node metastasis was significantly correlated with patients' OS and PFS ($P < 0.01$), and clinical staging was significantly correlated with PFS ($P < 0.01$). **Conclusion:** Joint detection of dynamic changes of preoperative and postoperative LAR can help determine the prognosis of colon cancer and guide further individualized treatment. Preoperative and postoperative high LAR is an independent factor of poor prognosis for OS in colon cancer patients.

[Key words] colon cancer; LAR; survival analysis; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(09): 1259-1264, 1278]

结肠癌是世界第三大高发的恶性肿瘤,其发病率在我国居恶性肿瘤的第4位,病死率居第5位,严重威胁人类健康^[1-2]。临床传统使用TNM分期判断结肠癌患者的预后,但TNM分期依赖大体解剖,不能全面反映肿瘤生物学特异性,需要联合其他生物学指标多维度地进行风险分层,更精准地预估预后信息。很多研究提示,与肿瘤相关的炎症反应、机体的免疫状态与肿瘤的发生、进展及转移相关^[3-4]。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)与白蛋白比值(LDH/albumin ratio, LAR)综合了乳酸脱氢酶和白蛋白两个重要指标,在多项研究中,被认为与胰腺癌、进展期胃癌等恶性肿瘤的预后生存相关,可成为其独立的预后不良因素^[5-7]。Aday等^[8]提出LAR高值通常能够提示结直肠癌患者预后较差。笔者之前对126例结肠癌患者术前LAR值的预后意义展开分析,结果提示术前LAR值可作为结肠癌患者独立的不良预后因素^[9]。但目前这些研究都集中在探索术前LAR水平,而联合术前和术后LAR值评估结肠癌预后的价值却未见报道。本研究通过回顾性分析134例结肠癌患者临床资料,目的在于研究手术前后LAR水平动态变化对结肠癌预后的评估价值。

1 对象和方法

1.1 对象

2013年1月—2016年12月在江南大学附属医院初治的结肠癌患者共134例,根据2012年国际抗癌联盟(UICC)第7版分期标准进行分期。纳入标准包括:①临床资料记录完备(包括年龄、性别、家族史、TNM分期),术后病理学确诊的结肠癌初诊患者;②术前1周内、术后2周内均进行过血清生化检查,且数据完整;③均接受了根治性手术。排除

标准包括:①合并其他原发肿瘤;②合并严重的心、肺、肝、肾疾病;③术前或术后合并有急性或慢性的感染;④合并有肠梗阻或穿孔、大出血。本研究获得了江南大学附属医院伦理委员会的批准(伦理编号:LS2021079),所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

采集患者术前1周内、术后2周内的外周静脉血样本,使用江南大学附属医院检验科Roche cobas C702生化仪检测肝功能,记录LDH和白蛋白数值,并计算LAR值,计算公式为LDH/白蛋白。患者术后均按照2013年版NCCN指南指导治疗,I期患者术后随访观察,II期伴低危因素患者术后随访观察,伴普危因素患者术后口服卡培他滨片单药,伴高危因素患者术后行6~8疗程的mFOLFOX6辅助化疗,III期及IVA期患者术后均行6~8个疗程的mFOLFOX6辅助化疗。

1.2.2 随访

定期随访,术后3年内每3个月复查1次,3年以上每6个月复查1次,5年后每年进行1次,随访截至2021年12月;随访方式为门诊复查、住院等;随访项目包括体格检查、肿瘤标志物、头胸腹盆CT或MRI、骨扫描。总生存时间(overall survival, OS)定义为手术之日到死亡时间或者随访截止时间,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为术后病理确诊至物理检查提示发生转移或出现肿瘤标志物持续升高的时间。

1.3 统计学方法

应用R软件计算LAR的截断值;采用SPSS 26.0软件进行统计分析; t 检验计算手术前后LAR值与结肠癌临床病理特征的关系,Kaplan-Meier法计算

OS及PFS并进行Log-rank检验,应用Cox模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前LAR、术后LAR与临床病理特征之间的差异性比较

共收治接受手术治疗的结肠癌患者134例,其中男71例,女63例;中位年龄66岁(19~89岁);根据2012年国际抗癌联盟第7版分期标准:I期12例,II期45例,III期61例,IVA期16例。术前LAR水平与结肠癌患者的淋巴结转移具有相关性,有统计学意义($P < 0.01$);术后LAR水平与患者的年龄、淋巴结转移均具有相关性($P < 0.05$),患者的性别、肿瘤侵犯深度、临床分期与术前LAR、术后LAR无明显相关性(表1)。

2.2 术前LAR和术后LAR的最佳截点及分组

134例结肠癌患者,以患者死亡为终点,运用ROC曲线计算Youden指数(灵敏度+特异度-1)。

表1 术前LAR和术后LAR与结肠癌患者临床病理特征之间的相关性

Table 1 Correlation between preoperative LAR, postoperative LAR and clinicopathological features of colon cancer patients

临床特征	例数	术前LAR	P值	术后LAR	P值
性别			0.142		0.180
男	70	4.29 ± 1.70		5.26 ± 1.77	
女	64	5.38 ± 5.89		6.06 ± 4.66	
年龄			0.494		0.033
≤66岁	69	4.54 ± 2.02		5.03 ± 1.91	
>66岁	65	5.10 ± 5.78		6.30 ± 4.50	
侵犯深度			0.440		0.912
T1~3	12	3.90 ± 0.49		5.75 ± 1.70	
T4	122	4.90 ± 4.47		5.64 ± 3.60	
淋巴结转移			0.003		0.018
否	99	4.16 ± 1.12		5.23 ± 1.72	
是	35	6.65 ± 7.94		6.84 ± 6.06	
临床分期			0.205		0.269
I~II	57	4.27 ± 1.29		5.26 ± 1.58	
III~IV	77	5.21 ± 5.51		5.93 ± 4.37	

表2 术前LAR和术后LAR的最佳截断值

Table 2 Optimal cutoff values of preoperative LAR and postoperative LAR

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值
术前LAR	0.722	48.6	89.9	0.385	>4.911
术后LAR	0.623	45.7	77.8	0.235	>5.982

术前LAR的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.722,当术前LAR为4.911时,Youden指数达到最大值为0.385,此时灵敏度、特异度分别为48.6%和89.9%(表2,图1A);故将4.911作为术前LAR最佳截点,将患者分为术前高LAR组(LAR > 4.911, $n=28$)和术前低LAR组(LAR ≤ 4.911, $n=106$)。术后LAR的ROC曲线下面积AUC为0.623,当术后LAR为5.982时,Youden指数达到最大值为0.235,此时灵敏度、特异度分别为45.7%和77.8%(表2,图1B);故将5.982作为术后LAR最佳截点,将患者分为术后高LAR组(LAR > 5.982, $n=40$)和术后低LAR组(LAR ≤ 5.982, $n=94$)。选择术前、术后LAR联合分析,按术前LAR及术后LAR各自最佳截点,将134例患者进一步分为3个组,分别为LAR1组(术前和术后LAR均高, $n=18$)、LAR2组(术前或术后只有1次LAR高, $n=32$)和LAR3组(术前和术后LAR均低, $n=84$)。

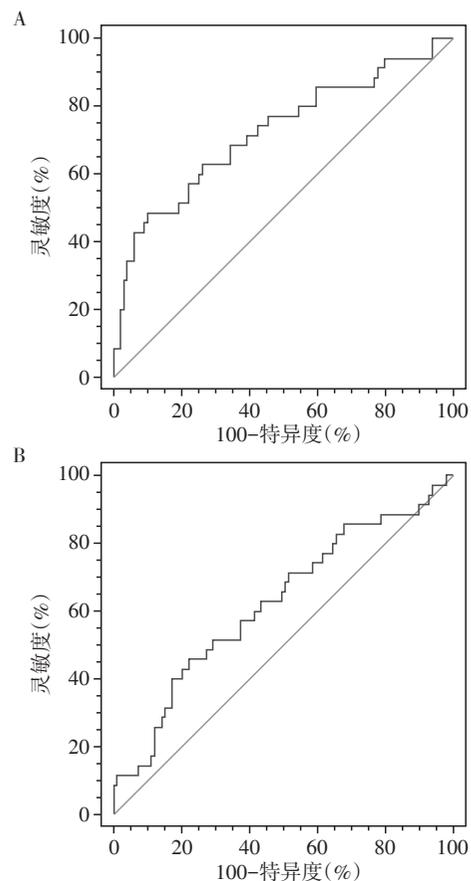


图1 134例结肠癌患者术前(A)、术后(B)LAR最佳分界点的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of the best dividing point of LAR before (A) and after (B) operation in 134 patients with colon cancer

2.3 生存分析

分析患者性别、年龄、侵犯深度、淋巴结转移、临床分期、术前和术后LAR对PFS、OS的影响,中位随访时间72个月(2~102个月),术前高LAR组、术前低LAR组的5年OS率分别为42.9%和84.9%,5年PFS率分别为45.4%和82.6%,术前高LAR组的患者OS和PFS明显短于术前LAR低组患者。术后高LAR组、术后低LAR组的术后5年OS率分别为62.5%和81.9%,5年PFS率分别为70.0%和77.3%,术后高LAR组患者的OS及PFS较术后低LAR组患者短。单因素及多因素分析结果显示,LAR1组、LAR2组LAR3组的5年OS率分别为33.3%、78.1%、84.5%,差异有统计学意义($P < 0.01$,图2),术前和术后LAR均高的患者OS最短,预后最差;5年PFS率分别为33.5%、84.0%、79.4%,但3组差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,淋巴结转移与患者的OS、PFS显著相关($P < 0.01$),临床分期与患者的PFS显

著相关($P < 0.01$),但在多因素分析中与OS无相关性($P > 0.05$)。单因素分析显示,女性患者的PFS较男性患者短,但在多因素分析中无显著相关性($P > 0.05$)。年龄、侵犯深度与患者PFS、OS均无显著相关性($P > 0.05$,表3)。

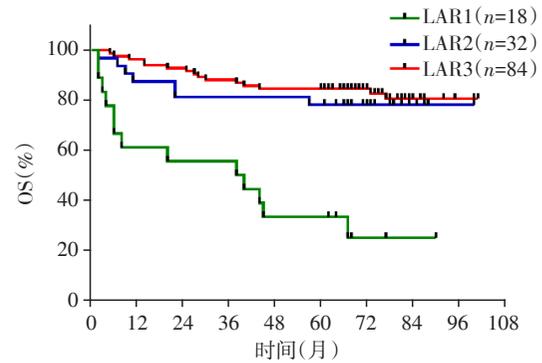


图2 LAR1组、LAR2组、LAR3组患者生存曲线的比较
Figure 2 Comparison of survival curves of patients in LAR1 group, LAR2 group and LAR3 group

表3 结肠癌患者OS和PFS的单因素及多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of OS and PFS in patients with colon cancer

临床病理特征	OS单因素分析		OS多因素分析	
	P值	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)
性别				
男 vs. 女	0.463	1.282(0.660~2.488)	—	—
年龄				
≤66岁 vs. >66岁	0.082	1.858(0.925~3.735)	—	—
侵犯深度				
T1~3 vs. T4	0.490	1.240(0.673~2.286)	—	—
淋巴结转移				
是 vs. 否	<0.001	20.211(9.034~45.217)	<0.001	17.817(7.874~40.313)
临床分期				
I~II vs. III~IV	<0.001	4.178(2.531~6.8971)	—	—
LAR1组 vs. LAR2组 vs. LAR3组	<0.001	0.396(0.264~0.596)	0.001	0.541(0.374~0.7841)
临床病理特征	PFS单因素分析		PFS多因素分析	
	P值	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)
性别				
男 vs. 女	0.007	2.790(1.320~5.897)	—	—
年龄				
≤66岁 vs. >66岁	0.373	0.728(0.362~1.464)	—	—
侵犯深度				
T1~3 vs. T4	0.073	4.828(0.862~27.045)	—	—
淋巴结转移				
是 vs. 否	<0.001	330.166(42.336~2574.856)	<0.001	299.533(34.722~2583.955)
临床分期				
I~II vs. III~IV	<0.001	6.196(3.533~10.864)	0.005	2.481(1.310~4.701)
LAR1组 vs. LAR2组 vs. LAR3组	0.005	0.534(0.345~0.828)	—	—

3 讨论

目前已有共识认为肿瘤的临床分期、淋巴结转移是影响结肠癌患者预后的危险因素^[10]。随着手术根治和综合治疗方法的开展,结肠癌的生存期已大大提高,但仍有部分患者即使处于肿瘤早期,在根治性切除术后仍出现复发转移^[11],可见仅凭物理解剖结果对个体预后评估尚有欠缺,结合有效的生化指标来分析其对恶性肿瘤患者预后的潜在影响十分必要。

在肿瘤微环境中,炎症细胞能够释出炎症细胞因子、活性介质,持续产生炎症反应,从而削弱机体的免疫防御,促进细胞的恶变、侵袭和转移^[12]。LAR值为LDH与白蛋白的比值,可以从不同角度评估肿瘤基线数据,提供更多的预后信息。在细胞代谢过程中,LDH是丙酮酸转化为乳酸所需的关键酶,肿瘤细胞异常增殖过程中,其微环境大量耗氧,通过LDH无氧酵解来提供维持其存活及增殖的能量,同时它产生的乳酸可以改变肿瘤微环境,以抑制和逃避宿主的免疫攻击^[13]。白蛋白能够反映全身营养状况,低白蛋白往往提示着患者的营养状况较差、个体免疫力下降^[14],同时,低白蛋白被认为与机体慢性炎症相关,炎症反应可刺激相关细胞释放IL-4、IL-6等促炎因子影响白蛋白的合成,从而使白蛋白水平下降^[15-16],并促成微血管的生成以及肿瘤发生转移^[17]。因此LAR值可反映肿瘤负荷、肿瘤乏氧程度、全身营养状况、炎症反应及免疫状态。

本研究显示在LAR值与临床病理特征的关系中,术前及术后LAR值与性别、侵犯深度、临床分期均无相关性。术前及术后LAR与淋巴结转移存在相关性,有淋巴结转移的患者,其LAR值更高。炎症微环境参与肿瘤的发生、发展,同时可诱导免疫抑制并介导免疫逃逸^[18-19],机体的免疫状态受损,淋巴细胞减少,导致淋巴结转移风险增加^[20]。考虑与LAR高值患者炎症反应增加、机体免疫被抑制有关。同时术后LAR值与患者的年龄相关,年龄越大的患者,术后LAR值越高,高龄患者接受手术后,往往恢复能力较年轻者差,容易发生营养摄取不足及免疫力下降。

已有研究表明,术前LAR与食管癌、结直肠癌、进展期胃癌等恶性肿瘤的预后生存密切相关,Feng等^[21]研究示346例可切除食管鳞状细胞癌患者的5年肿瘤特异性生存率为31.8%,其中LAR高值(>5.5)的患者与较低的肿瘤特异性生存率相关(13.3%vs.

38.3%, $P < 0.001$),多变量分析显示LAR是可切除食管鳞状细胞癌患者的独立预测因子。这一结果与本研究结果一致:高LAR值患者的OS相对低LAR值患者短,生存预后不佳。Aday等^[8]回顾性观察了接受根治性手术后的结直肠癌患者,LAR低值患者和LAR高值患者的5年无病生存(disease free survival,DFS)率分别为65.4%和55.2%,5年OS率分别为68.5%和55.4%,LAR高值与较差的DFS和OS显著相关($P=0.003$ 、 $P < 0.001$)。董鑫等^[6]分析术前LAR与进展期胃癌患者预后的关系,单因素结果显示高LAR组患者的OS和PFS均明显短于低LAR组($P < 0.05$),通过Cox多因素分析,LAR是影响OS及PFS的独立危险因素。虽然本研究结果中,高LAR值与患者的OS显著相关,与PFS不相关,与上述两篇文献并不一致,考虑是否为入组病例的选择、治疗方法上的差异以及样本量少造成的。

目前这些研究都集中在患者术前LAR水平,但患者的炎症反应通常贯穿整个围手术期,特别是手术创伤会对患者的免疫系统造成伤害,故笔者认为在围手术期若积极采取措施减轻炎症反应,纠正低白蛋白水平,加强营养治疗,对提高患者抗肿瘤免疫有更积极的意义。所以与以往研究不同,本研究对LAR值行动态监测,联合分析了术前及术后LAR值。本队列患者术前LAR、术后LAR的AUC分别为0.722、0.623。结合生存分析,术前高LAR组、术后高LAR组的5年OS及PFS分别短于术前低LAR组和术后低LAR组,且术前高LAR值患者的OS及PFS更短。结果分析显示,术前LAR的预测价值及敏感性要优于术后LAR,原因是术前原发肿瘤的存在,可持续刺激LDH的无氧酵解^[12],引起LDH水平升高,LDH水平升高又能使组织产生氧合障碍并加剧肿瘤乏氧,肿瘤迅速增长的风险也相应增高,同时抑制营养摄取及免疫防御;而根治性手术后的患者处于无瘤状态,术后通常进行能量支持,可一定程度改善患者的营养及免疫状态,这也许是术后LAR不如术前LAR敏感的原因。结果中术前高LAR组及术后高LAR组均出现了5年OS率低于5年PFS率的情况,这提示即使患者肿瘤未出现进展,但全身营养及免疫状态不佳,亦可影响其预后生存,LAR值在患者整个抗癌治疗周期内的变化值得重视。在联合分组中,LAR1组、LAR2组、LAR3组5年PFS率分别为33.5%、84.0%、79.4%,LAR1组较另两组更易发生肿瘤进展,但3组的差异无统计学意义($P > 0.05$)。在多因素分析中,LAR值与PFS不相

关,联系之前的结果术前和术后LAR值与淋巴结转移相关,生存分析中又与患者的PFS无关,这两者显然出现矛盾,考虑与纳入本研究的患者均行根治手术,同时除I期患者以外,其余均完成辅助化疗有关;并且此研究为回顾性分析,可能出现选择偏差,或与本研究所选取的样本量较小有关。LAR1组、LAR2组、LAR3组5年OS率分别为33.3%、78.1%、84.5%,差异有统计学意义($P < 0.01$),术前和术后LAR均高组的患者生存预后最差,这一结果可成为影响结肠癌OS的独立危险因素,提示对术前及术后LAR均高的结肠癌患者需行综合评估,制定出针对性的治疗方案,在整个围手术期全程均应积极改善其营养状况,提高免疫能力,减轻炎症反应,再行后续的手术或辅助治疗,同时考虑缩短随访时间,及时了解其肿瘤有无进展,即使在其后续的恢复生存期,同样不能忽视营养支持及提高免疫力,以期延长其生存期。

本研究生存分析中,单因素及多因素结果表明,淋巴结转移与结肠癌患者的PFS及OS存在显著相关,这与传统共识相一致^[9]。而临床分期仅与PFS相关,与OS在多因素分析中无关。临床分期作为判断恶性肿瘤预后的标准是公认的,但它依赖大体解剖与病理,会受原发肿瘤浸润的深度、淋巴结转移个数等的影响,易呈浩等^[22]发现II C期的5年生存率为44.8%,比III A期79.6%、III B期58.0%的5年生存率明显低。同时肿瘤的异质性也会导致临床分期对肿瘤预后或治疗反应不一致^[23]。本研究获得的结果中临床分期并不能全面评估结肠癌预后,除了上述原因,考虑还与OS多因素分析中纳入变量的影响相关。

本研究旨在从炎症反应、机体免疫、营养状态多角度寻找影响结肠癌患者预后的危险因素,初步提示了联合术前LAR和术后LAR值,有助于判断结肠癌的生存预后。本研究的缺陷是单中心回顾性临床研究,样本量较小,分组难以进一步细化,易出现选择性偏差。今后需设计更加合理的实验方案,进行多中心、前瞻性的研究。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33
- [2] WU C C, LI M N, MENG H B, et al. Analysis of status and counter measures of cancer incidence and mortality in China [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(5): 640-647
- [3] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454: 436-444
- [4] 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
- [5] GAO S S, WU M F, CHEN Y, et al. Lactic dehydrogenase to albumin ratio in prediction of unresectable pancreatic cancer with intervention chemotherapy [J]. *Future Oncol Lond Engl*, 2018, 14(14): 1377-1386
- [6] 董鑫,汪海岩. 术前乳酸脱氢酶/白蛋白比值在进展期胃癌中的预后分析 [J]. *科学技术与工程*, 2019, 19(29): 73-76
- [7] PENG R R, LIANG Z G, CHEN K H, et al. Nomogram based on lactate dehydrogenase-to-albumin ratio (LAR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting survival in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4019-4033
- [8] ADAY U, BOYUK A, AKKOC H. The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2020, 99(3): 161-170
- [9] XIE Z H, ZHOU H, WANG L, et al. The significance of the preoperative lactate dehydrogenase/albumin ratio in the prognosis of colon cancer: a retrospective study [J]. *Peer J*, 2022, 10: e13091
- [10] 杨冬阳,马冬,刘婉薇,等. 直肠癌患者KRAS基因突变和临床因素对术后预后的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(3): 362-366
- [11] GUNAWARDENE A, DESMOND B, SHEKOUH A, et al. Disease recurrence following surgery for colorectal cancer: five-year follow-up [J]. *N Z Med J*, 2018, 131(1469): 51-58
- [12] MAQSUDUR RASHID A, RAMALINGAM L, AL-JAWADI A, et al. Low dose radiation, inflammation, cancer and chemoprevention [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(4): 506-515
- [13] DING J, KARP J E, EMADI A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(4): 353-363
- [14] LIU C, WANG W, MENG X Y, et al. Albumin/globulin ratio is negatively correlated with PD-1 and CD25 mRNA levels in breast cancer patients [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 2131-2139
- [15] BABAEI Z, MOSLEMI D, PARSIAN H, et al. Relationship of obesity with serum concentrations of leptin, CRP and IL-6 in breast cancer survivors [J]. *J Egypt Natl Can*