

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.009

基于炎症指标和肿瘤标志物的肺癌治疗前远处转移预测模型的构建和验证*

颜 晰¹, 牛英豪², 郭秀娟¹, 冯军花¹, 李 燕¹, 张金艳^{1△}

1. 河北医科大学第四医院检验科, 河北石家庄 050011; 2. 河北医科大学第一医院
临床生物样本库, 河北石家庄 050031

摘 要:目的 探讨炎症指标及肿瘤标志物联合检测对肺癌远处转移的预测价值。方法 选取河北医科大学第四医院肺癌患者 133 例作为研究组, 根据转移情况分为转移组、未转移组, 检测外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、细胞因子及肿瘤标志物, 筛选肺癌远处转移的危险因素, 以 Logistic 回归分析构建模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析评估该模型对肺癌远处转移的预测效能, 并以河北医科大学第一医院 98 例肺癌患者作为验证组进行验证。结果 转移组 NLR、白细胞介素(IL)-8、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平均明显高于未转移组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, IL-8 ($OR=1.008, P=0.014$)、CYFRA21-1 ($OR=1.067, P=0.035$) 水平升高是预测肺癌远处转移的独立危险因素, 联合二者建立的风险预测模型为 $Logit(P)=-2.217+0.008X_{IL-8}+0.081X_{CYFRA21-1}$, 对预测肺癌远处转移有良好的效能, 在研究组、验证组中曲线下面积分别为 0.820 和 0.744, 灵敏度分别为 91.2% 和 80.0%, 准确率分别为 78.9% 和 72.4%。结论 IL-8、CYFRA21-1 水平升高是肺癌远处转移的独立危险因素, 二者联合构建的风险预测模型预测肺癌远处转移具有良好的性能。

关键词:肺癌; 远处转移; 白细胞介素-8; 细胞角蛋白 19 片段
中图法分类号:R734.2; R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)04-0470-06

Construction and verification of distant metastasis prediction model of lung cancer based on inflammatory markers and tumor markers before treatment*

YAN Xi¹, NIU Yinghao², GUO Xiujuan¹, FENG Junhua¹, LI Yan¹, ZHANG Jinyan^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; 2. Department of Clinical Biobank, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China

Abstract:Objective To explore the value of combined detection of inflammatory markers and tumor markers in predicting distant metastasis of lung cancer. **Methods** A total of 133 patients with lung cancer in the Fourth Hospital of Hebei Medical University were selected as the study group, and divided into metastatic group and non-metastatic group. Peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), cytokines and tumor markers were detected to screen the high risk factors of distant metastasis of lung cancer. The model was constructed by Logistic regression analysis, and the predictive efficiency of the model was evaluated by receiver operation characteristic (ROC) curve analysis. A total of 98 patients with lung cancer in the First Hospital of Hebei Medical University were used as verification group. **Results** The levels of NLR, interleukin (IL)-8, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in metastatic group were significantly higher than those in non-metastatic group, the differences were statistical significance ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that increased IL-8 ($OR=1.008, P=0.014$) and CYFRA21-1 ($OR=1.067, P=0.035$) were independent risk factors for identifying distant metastasis of lung cancer. The risk prediction model $Logit(P)=-2.217+0.008X_{IL-8}+0.081X_{CYFRA21-1}$ was effective in predicting distant metastasis of lung cancer. The areas under the curve of the study group and verification group were 0.820 and 0.744 respectively, the sensitivities were 91.2% and 80.0%, the accuracies were 78.9% and 72.4% respectively. **Conclusion** IL-8 and CYFRA21-1 are independ-

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20170757)。
作者简介: 颜晰, 女, 主管技师, 主要从事肿瘤诊断研究。 △ 通信作者, E-mail: jingyanzhang66@163.com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230202.0912.001.html\(2023-02-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230202.0912.001.html(2023-02-02))

ent risk factors of distant metastasis of lung cancer,the risk prediction model of them has good performance for distant metastasis of lung cancer.

Key words:lung cancer; distant metastasis; interleukin-8; cytokeratin 19 fragment

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤^[1],其侵袭性强,易发生远处转移,导致病死率居高不下^[2-3]。研究表明,肺癌患者在诊断阶段的转移率达 75%,尽早识别转移对肺癌患者临床治疗方案的选择及改善预后具有重要意义^[4]。目前,临床评估实体肿瘤转移通常依赖于 CT、MRI 和 PET-CT 等影像学技术,但这些项目价格昂贵且不能频繁检查,在一定程度上限制了其应用。此外,基因检测、液体活检等有很大应用前景,但检测技术要求较高,且这方面的研究主要集中于肺癌与对照之间的差异或与临床病理特征的关系,而对于肺癌转移方面的研究较少。基于血液标本的生物标志物检测作为一种无创、快速的检查手段,已广泛用于肿瘤的诊断及疗效评估^[5-6]。有研究发现,炎症可通过多种机制促进肿瘤的发生和转移,是目前癌症治疗研究的靶点和热点^[7-9]。本研究通过对肺癌患者临床资料、外周血炎症因子及肿瘤标志物进行对比分析,建立多项指标联合预测模型,探讨其在肺癌发生远处转移中的应用价值,以期对肺癌的临床诊疗提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 5 月确诊为肺癌的初治患者 231 例为研究对象,其中河北医科大学第四医院收治的 133 例肺癌患者作为研究组,

河北医科大学第一医院收治的 98 例肺癌患者作为验证组。纳入标准:所有患者经组织病理学或细胞学检查诊断为肺癌,无其他恶性肿瘤病史,且未接受过抗肿瘤治疗。排除标准:既往诊断为肺癌且已接受过肺癌相关药物或手术治疗者;发生严重感染,或使用免疫抑制剂等药物者;有其他系统恶性肿瘤史者;病历信息不完整者。根据美国癌症联合委员会第 8 版指南明确患者是否发生远处转移,将研究组患者分为转移组和未转移组。转移组为在首次就诊期间确诊为肺癌且已有远处转移的患者,包括脑转移、骨转移、肝转移、肾转移、多发转移等;未转移组为在首次就诊期间确诊为肺癌但未发现远处转移的患者。研究组和验证组性别、年龄、病理类型、临床分期比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经河北医科大学第四医院和河北医科大学第一医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者在接受治疗前空腹采集静脉血约 2 mL,注入含乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)的抗凝管中,用于血常规检测,约 4 mL 注入生化促凝管中,静置凝固后,以 4 000 r/min 离心 10 min,用于肿瘤标志物及细胞因子检测。

表 1 研究组与验证组肺癌临床、病理特征比较[n(%)]

组别	n	性别		年龄(岁)		病理类型		临床分期	
		男	女	≤60	>60	NSCLC	SCLC	I~Ⅱ期	Ⅲ~Ⅳ期
研究组	133	81(60.9)	52(39.1)	51(38.3)	82(61.7)	106(79.7)	27(20.3)	62(46.6)	71(53.4)
验证组	98	69(70.4)	29(29.6)	22(22.4)	76(77.6)	84(85.7)	14(14.3)	33(33.7)	65(66.3)
χ ²		2.239		3.545		1.398		3.302	
P		0.135		0.060		0.237		0.069	

注:NSCLC 为非小细胞肺癌;SCLC 为小细胞肺癌。

1.2.2 检测方法 采用美国贝克曼库尔特公司 LH750 全自动血细胞分析仪进行血常规分析并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)(NLR=外周血中性粒细胞计数/淋巴细胞计数);采用德国罗氏公司 Cobase 602 全自动电化学发光分析仪及相应配套试剂(电化学发光法)检测血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、鳞状细胞癌抗原(SCC)水平;采用美国贝克曼库尔特公司 Navios 流式细胞仪和青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司细胞因子试剂盒检测白细胞介素(IL)-1β、IL-6 和 IL-8 水平。

所有检测严格按照标准操作规程及相应试剂说明书执行,检测仪器状态稳定,室内质控在控。各项检测结果参考区间按照卫生行业标准或试剂盒说明书执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用两独立样本 Mann-Whitney U 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;将两组比较差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,筛选出肺癌远处转移的独立危险因子建立联合预测模型,并分别绘制各指标及预测模型的受试者工作特征(ROC)曲线,

以 Youden 指数最大时的阈值作为最佳截断值,计算相应灵敏度、特异度、准确率,分析检测指标及模型对肺癌发生转移的预测价值,最后在验证组中验证模型效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 转移组和未转移组基线资料和实验室检查指标比较 转移组与未转移组年龄分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$);转移组与未转移组性别、病理类型分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。转移组

NLR、IL-8、CEA、NSE 及 CYFRA21-1 水平均明显高于未转移组,差异有统计学意义($P<0.05$);而未转移组与转移组 IL-1 β 、IL-6、ProGRP 及 SCC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 肺癌远处转移的危险因素分析 将患者年龄、NLR、IL-8、CEA、NSE、CYFRA21-1 纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,IL-8、CYFRA21-1 水平升高是肺癌发生远处转移的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 转移组和未转移组基线资料和实验室检查指标比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)		病理类型	
		男	女	≤ 60	> 60	NSCLC	SCLC
转移组	34	23(67.6)	11(32.4)	5(14.7)	29(85.3)	27(79.4)	7(20.6)
未转移组	99	58(58.6)	41(41.4)	46(46.5)	53(53.5)	79(79.8)	20(20.2)
χ^2/Z		0.873		10.797		0.002	
<i>P</i>		0.350		0.001		0.961	

组别	<i>n</i>	实验室指标				
		NLR	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	CEA(ng/mL)
转移组	34	4.09(3.02,6.64)	0.78(0.00,3.10)	8.86(2.35,19.93)	57.37(38.11,111.59)	8.63(5.07,48.94)
未转移组	99	3.02(2.14,4.16)	0.54(0.00,6.00)	4.20(2.08,14.68)	26.20(12.42,49.16)	3.55(2.24,7.25)
χ^2/Z		−3.092	−0.464	−1.197	−4.529	−3.923
<i>P</i>		0.002	0.643	0.231	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	实验室指标			
		ProGRP(pg/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC(μ g/L)
转移组	34	49.82(40.43,64.99)	17.83(14.04,25.41)	7.31(4.09,14.99)	0.80(0.50,1.10)
未转移组	99	45.59(36.29,60.23)	14.95(13.11,19.30)	2.79(2.07,5.17)	0.80(0.60,1.10)
χ^2/Z		−1.073	−2.202	−4.286	−0.557
<i>P</i>		0.283	0.028	<0.001	0.578

注: NSCLC 为非小细胞肺癌; SCLC 为小细胞肺癌。

表 3 肺癌远处转移的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.033	0.029	1.281	0.258	1.033	0.976	1.094
NLR	0.119	0.104	1.303	0.254	1.127	0.918	1.382
IL-8	0.008	0.003	6.094	0.014	1.008	1.002	1.014
CEA	0.001	0.001	1.329	0.249	1.001	0.999	1.003
NSE	0.008	0.007	1.088	0.297	1.008	0.993	1.022
CYFRA21-1	0.065	0.031	4.450	0.035	1.067	1.005	1.133

2.3 肺癌远处转移预测模型的建立及验证 将研究组 IL-8、CYFRA21-1 两个变量纳入二元 Logistic 回归方程,建立肺癌远处转移回归模型, $\text{Logit}(P) = -2.217 + 0.008X_{\text{IL-8}} + 0.081X_{\text{CYFRA21-1}}$, Hosmer-Lemeshow 统计量为 14.371, $P = 0.073$, 认为此模型拟合优度较高。此外,分别以 IL-8、CYFRA21-1 及二

者联合模型预测肺癌远处转移的概率值绘制 ROC 曲线,以 Youden 指数最大时的阈值作为最佳截断值,计算相应灵敏度、特异度、准确率。研究组 IL-8、CYFRA21-1 的最佳截断值分别为 30.76 pg/mL 和 4.00 ng/mL,单项指标及二者联合的预测模型对肺癌远处转移均有统计学意义($P<0.05$),且 AUC 均在 0.70

以上,诊断价值较高,在验证组中观察到了与研究组相似的结果;IL-8、CYFRA21-1 联合模型在研究组和验证组中的 AUC 分别为 0.820 和 0.744,准确率分别

为 78.9%和 72.4%,均高于 IL-8、CYFRA21-1 单项检测,见表 4 及图 1、2。

表 4 血清 IL-8、CYFRA21-1 及二者联合检测预测肺癌远处转移的效能

项目	截断值	AUC	P	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)	Youden 指数
研究组							
IL-8	30.76 pg/mL	0.761	< 0.001	88.2	59.6	74.4	0.478
CYFRA21-1	4.00 ng/mL	0.747	< 0.001	82.4	65.7	75.9	0.481
IL-8+CYFRA21-1	—	0.820	< 0.001	91.2	61.6	78.9	0.528
验证组							
IL-8	15.44 pg/mL	0.706	0.001	81.5	54.5	66.3	0.360
CYFRA21-1	5.05 ng/mL	0.696	0.002	60.0	75.8	66.3	0.358
IL-8+CYFRA21-1	—	0.744	< 0.001	80.0	63.6	72.4	0.436

注:—为无数据。

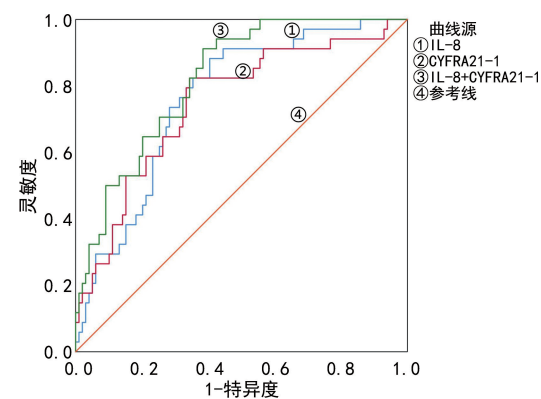


图 1 研究组血清 IL-8、CYFRA21-1 单独及联合检测预测肺癌远处转移的 ROC 曲线

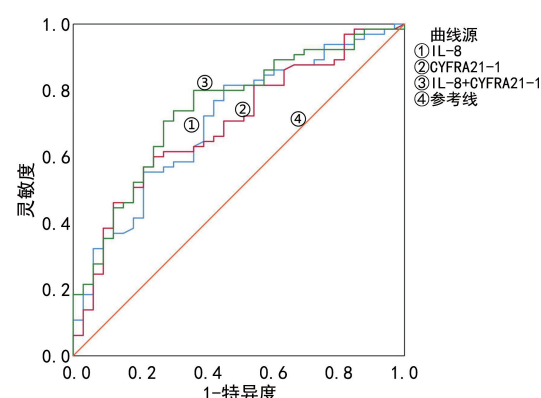


图 2 验证组血清 IL-8、CYFRA21-1 单独及联合检测预测肺癌远处转移的 ROC 曲线

3 讨 论

近年来,不断发展的综合治疗方式使肺癌治疗效果明显提升,但其生存率依然很低,复发和转移增加了肺癌患者的死亡风险^[10]。因此,探索肺癌发生远处转移的影响因素及预测模型对改善肺癌预后至关重要。本研究通过分析炎症、肿瘤相关实验室检查结果,进一步发掘炎症指标和肿瘤标志物对肺癌远处转

移的预测价值。本研究比较了转移组与未转移组患者的基线资料和实验室检查指标,结果发现两组患者年龄分布存在明显差异,转移组 85.3%的患者年龄>60 岁,而未转移组>60 岁患者比例仅为 53.5%,但多因素 Logistic 回归分析结果显示年龄并不是发生远处转移的独立危险因素,这可能与本研究样本量较小有关,因此在将来的研究中应扩大样本量,并进行多中心研究进一步探讨。未转移组与转移组的性别、病理类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),因此在后续研究中统一分析所有肺癌病例,并未区分病理类型。

肿瘤标志物检测是用于肺癌患者早期诊断、治疗监测及预后评估的一种简单、快速而经济的方法^[11-12]。研究发现,CEA 是一种非特异性的肿瘤相关抗原,在多种类型肿瘤中均有表达^[13]。CYFRA21-1、SCC 被认为可以作为 NSCLC 诊断和预后判断的指标^[14],而 NSE 被认为可以作为 SCLC 诊断和预后判断的指标^[15],ProGRP 是近年来发现的一种新的 SCLC 肿瘤标志物^[16]。本研究比较了转移组与未转移组肿瘤标志物水平,发现转移组血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 水平均明显高于未转移组($P<0.05$),而 ProGRP 在未转移组与转移组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示,CYFRA21-1 水平升高是肺癌远处转移的独立危险因素($P<0.05$),这与 TANG 等^[17]研究一致。有研究证实,炎症因子和肿瘤标志物联合检测在胰腺癌、结直肠癌辅助诊断及预后评估中有较高价值^[18-19]。因此,本研究同时分析了炎症相关指标对肺癌远处转移的预测价值。

IL-6、IL-8 和 IL-1 β 是 IL 家族中具有广泛生物学活性的炎症相关细胞因子,参与了包括肺癌在内的多

种肿瘤的发生和转移。CHENG 等^[20]发现,肿瘤细胞通过自分泌 IL-6 激活 IL-6/JAK2/STAT3 信号,增强上皮间质转化(EMT)和细胞运动性,从而促进癌细胞的恶性转化。CURY 等^[21]在肺癌中观察到 IL-8 的高表达与预后较差有关。LILIS 等^[22]在小鼠模型中发现肥大细胞分泌的 IL-1 β 可能诱导 KRAS,导致突变肺腺癌的发生。此外,NLR 作为常用的炎症指标,在肿瘤诊断及预后中的作用逐渐突显^[23-24],但主要集中在肺癌预后评估的研究,对于肺癌转移方面的研究较少。本研究结果显示,转移组 NLR、IL-8 水平明显高于未转移组,IL-8 水平升高是预测肺癌发生远处转移的独立危险因素。有研究指出,多项标志物联合检测比单项检测的预测效能更高^[25],因此本研究进一步对具有独立预测意义的 CYFRA21-1、IL-8 及二者联合预测模型进行 ROC 曲线分析,发现研究组中 CYFRA21-1 与 IL-8 联合检测预测肺癌远处转移的 AUC 为 0.820,高于 IL-8、CYFRA21-1 单项检测,且其预测肺癌远处转移的准确率与单项检测相比,均有明显提高,这一结果在验证组中(AUC=0.744)已得到验证,说明此模型预测肺癌远处转移具有一定可靠性。

综上所述,IL-8 和 CYFRA21-1 水平升高是肺癌远处转移的独立危险因素,二者联合检测具有良好的预测肺癌远处转移的能力,是评估肺癌远处转移有效、可靠的方法,对临床评估肺癌预后具有一定指导价值。然而,由于本研究样本量相对较少,研究结果可能具有一定局限性,并且没有将不同肺癌转移部位的患者分别进行研究,未来需要进行多中心大样本量的队列研究,提高预测模型的普适性。

参考文献

- [1] TAN Z, XUE H, SUN Y, et al. The role of tumor inflammatory microenvironment in lung cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 688625.
- [2] ZOU J, GUO S, XIONG M T, et al. Ageing as key factor for distant metastasis patterns and prognosis in patients with extensive-stage small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(6): 1575-1582.
- [3] YIN K, LI Y S, ZHENG M M, et al. A molecular graded prognostic assessment (molGPA) model specific for estimating survival in lung cancer patients with leptomeningeal metastases[J]. *Lung Cancer*, 2019, 131: 134-138.
- [4] BALLA M M, PATWARDHAN S, MELWANI P K, et al. Prognosis of metastasis based on age and serum analytes after follow-up of non-metastatic lung cancer patients[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(1): 100933.
- [5] CHEN Z, WANG Y, FANG M. Analysis of tumor markers in pleural effusion and serum to verify the correlations between serum tumor markers and tumor size, TNM stage of lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(4): 1392-1329.
- [6] WANG J, CHU Y, LI J, et al. Development of a prediction model with serum tumor markers to assess tumor metastasis in lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(15): 5436-5445.
- [7] MCDOWELL S A, QUAIL D F. Immunological regulation of vascular inflammation during cancer metastasis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1984.
- [8] ARCHER M, DOGRA N, KYPRIANOU N. Inflammation as a driver of prostate cancer metastasis and therapeutic resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2984.
- [9] HIBINO S, KAWAZOE T, KASAHARA H, et al. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5421.
- [10] VAN H G, DIAB G P. Lung cancer screening: targeting the hard to reach-a review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(5): 2309-2322.
- [11] HING J X, MOK C W, TAN P T, et al. Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance[J]. *Breast*, 2020, 52: 95-101.
- [12] CACHO-DIAZ B, SPINOLA-MARON H, MENDOZA-OLIVAS L G, et al. Association of neurologic manifestations and CEA levels with the diagnosis of brain metastases in lung cancer patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(11): 1538-1542.
- [13] SONG X, LIANG B, WANG C, et al. Clinical value of color Doppler ultrasound combined with serum CA153, CEA and TSGF detection in the diagnosis of breast cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1822-1828.
- [14] 吴克林, 吴天英, 许海. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年肺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、基质金属蛋白酶 9 表达及肿瘤生长转移的影响[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(20): 2830-2833.
- [15] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, ALAMA A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 74.
- [16] DU J, LI Y, WANG L, et al. Selective application of neuroendocrine markers in the diagnosis and treatment of small cell lung cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 509: 295-303.
- [17] TANG J, GE Q M, HUANG R, et al. Clinical significance of CYFRA21-1, AFP, CA-153, CEA, and CA-199 in the diagnosis of lung cancer ocular metastasis in hypertension population[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 670594.
- [18] NASZAI M, KURJAN A, MAUGHAN T S. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(17): 5983-5997.
- [19] 万惠敏, 魏修奇, 师维, 等. 外周血 NLR、(下转第 480 页)

viral infections in hospitalised paediatric patients in the tropics[J]. *J Paediatr Child Health*, 2021, 57(4): 559-565.

[4] AZAR M M, LANDRY M L. Detection of influenza A and B viruses and respiratory syncytial virus by use of clinical laboratory improvement amendments of 1988 (CLIA)-waived point-of-care assays: a paradigm shift to molecular tests[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(7): e00367-18.

[5] TAM C C, YEO K T, TEE N, et al. Burden and cost of hospitalization for respiratory syncytial virus in young children, Singapore[J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26(7): 1489-1496.

[6] LEMAITRE M, FOUAD F, CARRAT F, et al. Estimating the burden of influenza-related and associated hospitalizations and deaths in France: an eight-season data study, 2010—2018[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2022, 16(4): 717-725.

[7] 田玉婷, 熊攀, 范华玉, 等. COPD 急性加重期并发呼吸道感染的影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(3): 375-379.

[8] BREALEY J C, SLY P D, YOUNG P R, et al. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2015, 362(10): fnv062.

[9] KURZ H, GÖPFRICH H, HUBER K, et al. Spectrum of pathogens of in-patient children and youths with community acquired pneumonia: a 3 year survey of a community hospital in Vienna, Austria[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2013, 125(21/22): 674-679.

[10] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 240-253.

[11] 吕园, 郭兰, 张秀梅, 等. 13 种呼吸道病原体多重检测试剂的性能验证[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(6): 470-472.

[12] 罗小娟, 蔡德丰, 任振敏, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情前后急性呼吸道感染儿童支原体、衣原体和常见病毒谱分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(4): 296-300.

[13] 徐佳楠, 潘明, 李天舒, 等. 运用多重 PCR 检测技术快速诊断儿童急性呼吸道病毒感染[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(12): 1468-1471.

[14] 王丽, 周光, 王磊利, 等. 2013—2016 年 14 383 例呼吸道感染患者 9 种病原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(17): 2579-2582.

[15] HIRVE S, CRAWFORD N, PALEKAR R, et al. WHO RSV surveillance Group. Clinical characteristics, predictors, and performance of case definition-interim results from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance pilot[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, 14(6): 647-657.

[16] 郑辉, 彭亮, 卓广超. 儿童呼吸道感染病原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(1): 235-237.

[17] 李长振, 饶菁菁, 黄永国, 等. 武汉地区 12 125 例呼吸道感染患儿非细菌病原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(8): 749-752.

[18] 花盛浩, 邵雪君, 徐俊. 新型冠状病毒肺炎常态化防控下儿童常见呼吸道病毒感染谱的变化[J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(10): 621-625.

[19] BOSCH A A, BIESBROEK G, TRZCINSKI K, et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(1): e1003057.

[20] JUNG J, SEO E, YOO R N, et al. Clinical significance of viral-bacterial codetection among young children with respiratory tract infections: findings of RSV, influenza, adenoviral infections[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(2): e18504.

(收稿日期: 2022-07-06 修回日期: 2022-11-03)

(上接第 474 页)

HCT、SCC、CA125 在宫颈癌诊疗中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(4): 434-438.

[20] CHENG M, LIU P, XU L X. Iron promotes breast cancer cell migration via IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathways in a paracrine or autocrine IL-6-rich inflammatory environment[J]. *J Inorg Biochem*, 2020, 210: 111159.

[21] CURY S S, DE MORAES D, FREIRE P P, et al. Tumor transcriptome reveals high expression of il-8 in non-small cell lung cancer patients with low pectoralis muscle area and reduced survival[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1251.

[22] LILIS I, NTALIARDA G, PAPALEONIDOPOULOS V, et al. Interleukin-1beta provided by KIT-competent mast cells is required for KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(7): 1593802.

[23] STOJKOVIC L M, PAVLOVIC M A, STANKOVIC S, et al. 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[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 6036979.

[24] ZURLO I V, SCHINO M, STRIPPOLI A, et al. Predictive value of NLR, TILs (CD4⁺/CD8⁺) and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(1): 45-55.

[25] LIN Q, CHEN X Y, LIU W F, et al. Diagnostic value of CA-153 and CYFRA 21-1 in predicting intraocular metastasis in patients with metastatic lung cancer[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(4): 1279-1286.

(收稿日期: 2022-07-13 修回日期: 2022-10-25)