

• 论 著 •

## 外周血 FAR 联合 NLR 在局部晚期或转移性胰腺癌患者预后评估中的价值\*

王海静<sup>1</sup>, 秦芳<sup>2△</sup>

1. 连云港市东海人民医院检验科, 江苏徐州 222399; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 江苏南京 210008

**摘要:**目的 探讨外周血纤维蛋白原/清蛋白比值(FAR)联合中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)在局部晚期或转移性胰腺癌患者预后评估中的价值。方法 该研究以 2017 年 1 月至 2020 年 5 月于连云港市东海人民医院诊断为胰腺癌并接受一线化疗的局部晚期或转移性胰腺癌患者作为研究对象进行回顾性分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线确定 FAR、NLR 及血小板/淋巴细胞比值(PLR)等炎症指标用于预测胰腺癌患者死亡的最佳临界值。采用 Kaplan-Meier 生存曲线及单、多变量 Cox 回归分析 FAR、NLR、PLR 等指标对患者预后的影响。结果 根据 FAR、NLR 用于预测胰腺癌患者死亡的 ROC 曲线得出:FAR 的最佳临界值为 0.08, 曲线下面积(AUC)为 0.721(95%CI:0.613~0.829);NLR 的最佳临界值为 2.69, AUC 为 0.658(95%CI:0.550~0.766)。根据最佳临界值,将 106 例胰腺癌患者分为高 FAR 组(>0.08, 63 例)与低 FAR 组(≤0.08, 43 例)。患者高 FAR 与高 CA19-9 水平(>200 U/L)、肿瘤侵犯大血管、远处转移有关( $P<0.05$ )。高 FAR 组患者的中位生存期短于低 FAR 组(10.0 个月 vs. 24.0 个月),两组预后比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多变量 Cox 分析显示,高 CA19-9 水平、远处转移、高 FAR 及高 NLR 是局部晚期或转移性胰腺癌患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。此外,FAR 联合 NLR 用于预测局部晚期或转移性胰腺癌患者死亡的 AUC 为 0.773(95%CI:0.674~0.871),灵敏度为 78.7%,特异度为 74.1%。结论 FAR 有望成为一项评估接受一线化疗的局部晚期或转移性胰腺癌患者预后的指标,而 FAR 联合 NLR 或许能够提供更为准确的预后分层。

**关键词:**胰腺癌; 纤维蛋白原/清蛋白比值; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.011

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1587-07

文献标志码:A

### The value of peripheral blood FAR combined with NLR in the evaluation of survival prognosis of patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer\*

WANG Haijing<sup>1</sup>, QIN Fang<sup>2△</sup>

1. Department of Laboratory Medicine, Donghai People's Hospital of Lianyungang City, Xuzhou, Jiangsu 222399, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China

**Abstract: Objective** To investigate the value of peripheral-blood fibrinogen-to-albumin ratio (FAR) combined with neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in the evaluation of prognosis in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. **Methods** This study retrospectively analyzed patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who were diagnosed with pancreatic cancer and received first-line chemotherapy in Donghai People's Hospital of Lianyungang City from January 2017 to May 2020. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the best cut-off values of inflammatory indicators such as FAR, NLR and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting the death of patients with pancreatic cancer. Kaplan-Meier survival curve and univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the effects of FAR, NLR, PLR and other indicators on the prognosis of patients. **Results** According to the ROC curve of FAR and NLR which were used to predict the death of patients with pancreatic cancer, it was concluded that the optimal cut-off value of FAR was 0.08, and the area under the curve (AUC) was 0.721 (95%CI:0.613-0.829); the optimal cut-off value of NLR was 2.69, and the AUC was 0.658 (95%CI:0.550-0.766). According to the optimal cut-off value, 106 pancreatic cancer patients were divided into high FAR group (>0.08, 63 cases) and low FAR group (≤0.08, 43 cases). High FAR was associated with high

\* 基金项目:江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助计划项目(WSW-039)。

作者简介:王海静,女,副主任医师,主要从事临床医学检验的相关研究。△ 通信作者,E-mail:13901598122@163.com。

CA19-9 level ( $>200$  U/L), tumor invasion into large blood vessels, and distant metastasis ( $P < 0.05$ ). The median survival time of patients in the high FAR group was shorter than that in the low FAR group (10.0 months *vs.* 24.0 months), and the difference in prognosis was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Cox analysis showed that high CA19-9 level, distant metastasis, high FAR and high NLR were independent risk factors for poor prognosis in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer ( $P < 0.05$ ). In addition, the AUC of FAR combined with NLR for predicting death in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer was 0.773 (95% CI: 0.674–0.871), with a sensitivity of 78.7% and a specificity of 74.1%. **Conclusion** FAR is expected to become an indicator of survival prognosis in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer receiving first-line chemotherapy, and FAR combined with NLR may provide a more accurate assessment of survival prognosis.

**Key words:** pancreatic cancer; fibrinogen-to-albumin ratio; neutrophil-to-lymphocyte ratio; prognosis

胰腺癌是全球第 4 位、我国第 6 位的癌症相关死亡原因,由于具有高侵袭性、易发生转移等特征,胰腺癌患者的预后极差,5 年总体生存率仅为 10%<sup>[1-3]</sup>。手术依然是胰腺癌的首选治疗方式,但仅有 20% 的患者在诊断时具备行根治性切除术的指征<sup>[4]</sup>。对于局部晚期或转移性胰腺癌患者,全身化疗是主要的治疗方法。目前的研究表明,以吉西他滨或 5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的化疗方案具有较大的生存收益,被推荐为晚期胰腺癌患者的一线治疗方案<sup>[5-8]</sup>。近年来,多学科治疗模式进一步延长了胰腺癌患者的生存时间<sup>[9]</sup>。因此,探索简便且符合成本效益原则的分子标志物可以帮助临床医师更好地评估胰腺癌患者的预后,具有重要的临床意义。

最近,越来越多的证据表明肿瘤微环境,特别是全身炎症反应,在胰腺癌等恶性肿瘤的发生、转移中发挥着至关重要的作用,通过全血细胞检测与血生化指标分析评估肿瘤患者的预后,展现了令人期待的临床应用前景<sup>[10-11]</sup>。有研究报道,外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),血小板/淋巴细胞比值(PLR),淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及 C-反应蛋白/清蛋白比值等炎症反应指标与肿瘤患者总生存期(OS)显著相关,可以作为评估患者预后的标志物<sup>[12-16]</sup>。另一方面,肿瘤往往导致患者体内呈高凝状态,作为机体重要的促凝因子之一,纤维蛋白原在维持抗凝与促凝平衡,促进机体血栓形成中发挥着关键的作用<sup>[17]</sup>。据报道,纤维蛋白原亦参与了机体的炎症反应与免疫调节,并可以直接促进肿瘤的发生与转移<sup>[18-19]</sup>,这表明纤维蛋白原或许可作为一种预后标志物。最近,有研究发现肿瘤患者外周血血浆纤维蛋白原/清蛋白比值(FAR)可发生明显变化,其测量值可作为评估胃癌、结直肠癌、膀胱癌等患者预后的重要指标<sup>[20-23]</sup>。然而,迄今为止,国内外却很少有关于 FAR 在胰腺癌患者预后评估中的价值的相关报道。此外,已有的胰腺癌患者 FAR 相关研究主要纳入的研究对象为行胰腺癌切除术的患者<sup>[24-25]</sup>,尚无研究报道 FAR 在接受全

身系统性化疗胰腺癌患者预后评估中的意义。因此,本课题组进行了回顾性分析,旨在探讨 FAR 与接受化疗的局部晚期或转移性胰腺癌患者预后的关系,进一步明确其是否可以用于这些患者的预后评估。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将 2017 年 1 月至 2020 年 5 月于连云港市东海人民医院诊断为胰腺癌并接受系统性全身化疗的患者纳入研究,进行回顾性分析。纳入标准:(1)经组织病理学或细胞学活检证实为胰腺癌,并根据临床影像学资料诊断为局部晚期或转移性肿瘤,本研究主要根据《NCCN 肿瘤学临床实践指南》的诊断标准定义局部晚期或转移性胰腺癌<sup>[8]</sup>;(2)至少完成 1 个周期的一线全身化疗;(3)具有完整的临床病理资料、实验室检查结果及随访信息。排除标准:(1)其他系统的恶性肿瘤者;(2)有血液系统疾病或急、慢性感染者;(3)治疗前接受过抗凝治疗者;(4)合并肝/肾功能不全者;(5)随访时间短于 1 个月者。基于以上标准,本研究共纳入 106 例局部晚期或转移性胰腺癌患者;年龄 45~89 岁,平均(68.9±10.2)岁;男/女各 53 例;局部晚期肿瘤 51 例(48.1%),转移性胰腺癌 55 例(51.9%);按原发肿瘤部位分类,胰头癌 53 例(50.0%),胰体癌 35 例(33.0%),胰尾癌 18 例(17.0%);按组织学类型分类,高、中分化癌 32 例(30.2%),低分化癌 74 例(69.8%)。本研究获得连云港市东海人民医院医学伦理审查委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 数据收集** 通过查阅电子病历,收集纳入患者的一般特征(年龄、性别)及临床病理资料(肿瘤位置、分化程度、肿瘤分期、辅助治疗情况等)。所有患者于接受治疗前 1 周内采集空腹静脉血标本,进行检测的项目包括血常规、血生化指标、凝血常规指标及血清肿瘤标志物。需要收集的检测指标如下:外周血中性粒细胞、淋巴细胞、血小板计数、血浆清蛋白水平,血浆纤维蛋白原水平及糖类抗原 19-9(CA19-9)水平。计算治疗前外周血 NLR、PLR、FAR。

**1.2.2 治疗与随访** 所有患者在连云港市东海人民医院行以吉西他滨或 5-FU 为基础的一线化疗,并通过查阅门诊、住院病历及电话探访等方式对患者进行随访,了解其生存状态。本研究以患者确诊为胰腺癌的时间为随访起点,主要观察的预后指标为 OS,即诊断之日至患者因任何原因死亡或最后 1 次随访的时间。在随访期内,无失访病例,中位随访时间为 15.9 个月(范围:1.0~40.6 个月)。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS21.0 软件完成数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $F/t$  检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定 FAR、NLR 及 PLR 的最佳临界值;通过 Kaplan-Meier 曲线评估 3 项指标水平高低对胰腺癌患者预后的影响,计算各组患者的累积生存率,并采用 log-rank 检验比较各组生存曲线的差异。此外,通过单、多变量 Cox 风险比例回归模型(LR 向前法)进一步明确胰腺癌患者预后不良的独立危险因素,计算风险比(HR)及 95% 置信区间(CI)。所有统计分析均为双侧检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 FAR 的最佳临界值及其与胰腺癌临床病理特征的关系** 纳入研究的患者治疗前纤维蛋白原水平为  $(3.85 \pm 0.64) \text{g/L}$ ,血浆清蛋白水平为  $(39.50 \pm 4.70) \text{g/L}$ ,外周血中性粒细胞计数为  $(4.60 \pm 1.60) \times 10^9/\text{mL}$ ,淋巴细胞计数为  $(1.50 \pm 0.50) \times 10^9/\text{mL}$ ,血小板计数为  $(200.60 \pm 79.90) \times 10^9/\text{mL}$ 。根据 ROC 曲线确定治疗前 FAR、NLR 及 PLR 用于预测胰腺癌患者死亡的最佳临界值:FAR 的最佳临界值为 0.08,曲线下面积(AUC)为 0.721(95% CI: 0.613~0.829),灵敏度为 74.7%,特异度为 65.5%;NLR 的最佳临界值为 2.69,AUC 为 0.658(95% CI: 0.550~0.766),灵敏度为 73.3%,特异度为 67.7%;PLR 的最佳临界值为 118.19,AUC 为 0.587(95% CI: 0.476~0.698),灵敏度为 58.7%,特异度为 54.8%,灵敏度和特异度较低。见图 1。

根据治疗前 FAR 用于预测的最佳临界值,将 106 例胰腺癌患者分为高 FAR 组( $\text{FAR} > 0.08$ ,63 例)与低 FAR 组( $\text{FAR} \leq 0.08$ ,43 例)。患者高 FAR 与高 CA19-9 水平( $> 200 \text{ U/L}$ )、肿瘤侵犯大血管、远处转移有关( $P < 0.05$ ),而与年龄,性别,肿瘤位置,分化程度,治疗前 NLR、PLR 等其他临床病理特征无关( $P > 0.05$ ),见表 1。

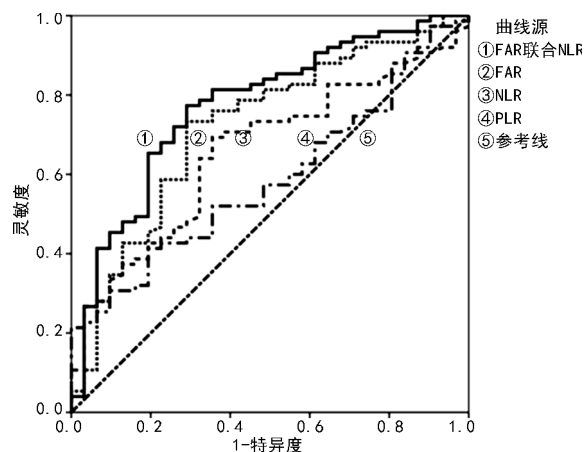


图 1 各指标用于预测胰腺癌患者死亡的 ROC 曲线

表 1 FAR 与胰腺癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

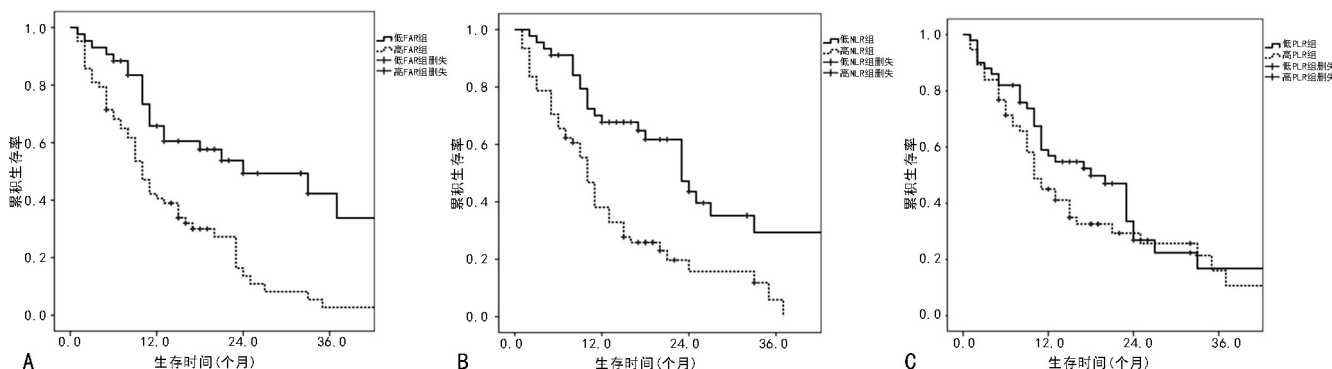
项目	FAR		$\chi^2$	P
	低 FAR 组 (n=43)	高 FAR 组 (n=63)		
年龄			0.352	0.553
≤70 岁	23(53.5)	30(47.6)		
>70 岁	20(46.5)	33(52.4)		
性别			0.978	0.323
女	24(55.8)	29(46.0)		
男	19(44.2)	34(54.0)		
肿瘤位置			1.917	0.166
胰头	18(41.9)	35(55.6)		
胰体、胰尾	25(58.1)	28(44.4)		
分化程度			0.193	0.661
高、中分化	14(32.6)	18(28.6)		
低分化	29(67.4)	45(71.4)		
治疗前 CA19-9			4.826	0.028
≤200 U/L	25(58.1)	23(36.5)		
>200 U/L	18(41.9)	40(63.5)		
肿瘤侵犯大血管			4.125	0.042
否	34(79.1)	38(60.3)		
是	9(20.9)	25(39.7)		
远处转移			13.589	<0.001
无	30(69.8)	23(33.3)		
有	13(30.2)	40(66.7)		
治疗前 NLR			0.488	0.485
≤2.69	20(46.5)	25(39.7)		
>2.69	23(53.5)	38(60.3)		
治疗前 PLR			0.463	0.496
≤118.2	22(51.2)	28(44.4)		
>118.2	21(48.8)	35(55.6)		

**2.2 治疗前 FAR 与胰腺癌患者 OS 的关系** 在随访期内,共 75 例患者死亡,中位生存期为 13.0 个月(OS

范围:9.3~16.9 个月)。Kaplan-Meier 生存曲线表明,治疗前高 FAR 提示患者预后不良,高 FAR 组与低 FAR 组患者的中位生存期分别为 10.0 个月(OS 范围:8.1~11.9 个月)和 24.0 个月(OS 范围:7.4~40.6 个月),两组患者预后比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.742, P < 0.05$ )。此外,根据治疗前 NLR、PLR 用于预测胰腺癌患者死亡的最佳临界值将胰腺癌患者分别分为高 NLR 组(NLR>2.69)、低 NLR 组(NLR≤2.69)和高 PLR 组(PLR>118.2)、低 PLR 组(PLR≤118.2)。高 NLR 组与低 NLR 组患者的中位生存期分别为 10.0 个月(OS 范围:8.5~11.5 个月)和 23.0 个月(OS 范围:17.4~28.6 个月),两组患者预后比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 15.798, P < 0.05$ )。高 PLR 组与低 PLR 组患者中位生存期分别

为 10.0 个月(OS 范围:6.9~13.1 个月)和 18.0 个月(范围:11.2~24.8 个月),但两组患者预后比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 2。

**2.3 胰腺癌患者预后影响因素的单、多变量 Cox 回归分析** 通过单、多变量 Cox 回归分析进一步确定高 FAR、NLR、PLR 是否为胰腺癌患者预后不良的独立危险因素。单因素分析结果表明,治疗前高 CA19-9 水平(>200 U/L)、肿瘤侵犯大血管、远处转移、治疗前高 FAR(>0.08)及高 NLR(>2.69)与胰腺癌患者预后不良有关( $P < 0.05$ )。将以上有统计学意义的变量进一步纳入多变量 Cox 回归模型中,结果表明:治疗前高 CA19-9 水平(>200 U/L)、有远处转移、高 FAR(>0.08)、高 NLR(>2.69)是本研究中胰腺癌患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。



注:A 为高、低 FAR 组胰腺癌患者的生存曲线;B 为高、低 NLR 组胰腺癌患者的生存曲线;C 为高、低 PLR 组胰腺癌患者的生存曲线。

图 2 高、低 FAR、NLR、PLR 胰腺癌患者的生存曲线

表 2 单、多变量 Cox 回归分析胰腺癌患者预后不良的危险因素

二分类变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(>70 岁 vs. ≤70 岁)	1.39(0.882~2.193)	0.156	—	—
性别(男 vs. 女)	1.203(0.763~1.896)	0.427	—	—
肿瘤位置(胰体、胰尾 vs. 胰头)	1.055(0.668~1.664)	0.819	—	—
分化类型(低分化 vs. 高、中分化)	0.778(0.474~1.276)	0.320	—	—
治疗前 CA19-9 水平(>200 U/L vs. ≤200 U/L)	1.826(1.147~2.908)	0.011	1.624(1.015~2.598)	0.043
侵犯大血管(是 vs. 否)	1.980(1.220~3.212)	0.006	1.087(0.623~1.896)	0.769
远处转移(有 vs. 无)	3.091(1.890~5.055)	<0.001	2.389(1.398~4.082)	0.001
FAR(>0.08 vs. ≤0.08)	2.730(1.633~4.565)	<0.001	1.907(1.096~3.318)	0.022
NLR(>2.69 vs. ≤2.69)	2.588(1.572~4.261)	<0.001	2.095(1.259~3.485)	0.004
PLR(>118.2 vs. ≤118.2)	1.311(0.830~2.071)	0.245	—	—

注:—表示此项无数据。

**2.4 FAR 联合 NLR 用于评估胰腺癌患者预后的价值分析** ROC 曲线分析显示:FAR 联合 NLR 用于评估胰腺癌患者预后的 AUC 为 0.773(95%CI: 0.674~0.871),灵敏度为 78.7%,特异度为 74.1%,见图 1。生存曲线分析表明:FAR 联合 NLR 能够准确地将本研究纳入的局部晚期或转移性胰腺癌患者

进行预后分层,见图 3。FAR≤0.08 且 NLR≤2.69 的患者中位生存期未达,即临床试验结束时还没有到一半的患者出现死亡,因而无法计算;FAR>0.08 或 NLR>2.69、FAR>0.08 且 NLR>2.69 的患者中位生存期分别为 13.0 个月(OS 范围:5.9~20.2 个月)与 9.0 个月(OS 范围:5.4~12.6 个月);各组间预后

比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.680, P = 0.006$ )。

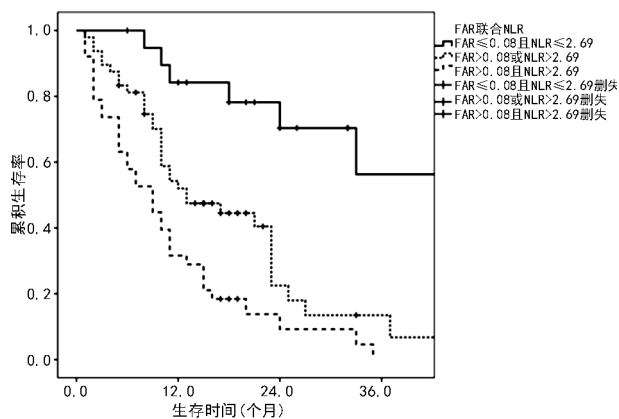


图 3 不同 FAR、NLR 胰腺癌患者的生存曲线

### 3 讨 论

既往研究已证实, 全身炎症反应与机体自身免疫功能参与了肿瘤的发生发展, 是影响肿瘤患者预后的重要因素<sup>[10]</sup>。作为一项新发现的炎症指标, 外周血 FAR 被发现与多种恶性肿瘤患者的预后相关<sup>[20-23]</sup>, 但其在胰腺癌, 特别是局部晚期或转移性胰腺癌预后评估中的价值尚不清楚。在本研究中, 本课题组回顾性分析了接受一线化疗的局部晚期或转移性胰腺癌患者的临床病理资料与随访数据, 评估了 FAR 与患者临床病理特征及预后的关系。通过 ROC 曲线确定 FAR 用于预测局部晚期或转移性胰腺癌患者死亡的最佳临界值为 0.08, 这与之前的研究报道一致<sup>[24, 26]</sup>。本课题组发现 FAR 与高 CA19-9 水平、肿瘤侵犯大血管及远处转移有关, 提示 FAR 在一定程度上反映了肿瘤细胞的高侵袭性。更为重要的是, 本研究显示胰腺癌患者的 OS 随 FAR 的升高而缩短, FAR 可作为评估局部晚期或转移性胰腺癌患者预后的一项独立预测指标。有研究报道了 FAR 在胰腺癌患者预后评估中价值, 该研究回顾性分析了 282 例接受胰腺癌 R0 切除术患者的生存资料, 结果术前血浆高 FAR ( $> 0.08$ ) 与患者不良预后显著相关<sup>[24]</sup>。FANG 等<sup>[27]</sup>的研究发现, FAR、NLR、PLR 等血液学参数在可切除胰腺癌与局部进展或转移性胰腺癌预后评估中的作用存在差异。FAR 对局部晚期或转移性胰腺癌患者预后评估的效果优于 NLR 与 PLR, 是一项有效指标。这些发现与本研究的结果一致, 证实了 FAR 在胰腺癌患者预后评估中的意义。

据报道, 纤维蛋白原可由肝细胞或恶性肿瘤细胞合成并释放入血, 而全身炎症反应可促进纤维蛋白原的进一步释放<sup>[18]</sup>。除了在凝血过程中发挥着关键作用, 研究发现在肿瘤微环境下, 纤维蛋白原亦可参与细胞外基质的形成, 并诱导上皮间质转化(EMT)和炎症因子的合成, 从而促进肿瘤细胞的增殖、转移及肿瘤血管生成<sup>[19, 28-29]</sup>。此外, 纤维蛋白原可以促进血小

板与肿瘤细胞的黏附, 使肿瘤细胞免受机体自然杀伤细胞的攻击<sup>[30]</sup>。目前的证据表明, 包括胰腺癌在内的多种恶性肿瘤患者均存在高纤维蛋白原血症, 而且与患者不良预后显著相关<sup>[31-32]</sup>。另一方面, 肿瘤细胞合成、释放的炎性细胞因子(如白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ 等)可以干扰清蛋白在肝脏中的正常合成, 导致低蛋白血症<sup>[27, 33]</sup>。血浆清蛋白水平是反映宿主全身营养状况的指标, 也是影响肿瘤患者预后的重要因素。因此, FAR 作为一项综合反映全身炎症-免疫反应的指标, 或许有助于为胰腺癌患者提供更为准确的预后分层。

外周血 NLR 是目前研究最多的全身炎症反应指标之一。中性粒细胞可通过分泌细胞因子及血管内皮生长因子(VEGF)促进肿瘤的增殖与血管生成, 而淋巴细胞作为细胞介导免疫反应的主要参与者, 在肿瘤免疫监视中发挥着至关重要的作用<sup>[33]</sup>。既往研究已证实 NLR 与胰腺癌患者预后的关系<sup>[12, 34-35]</sup>。本研究采用 2.69 作为治疗前 NLR 用于预测局部晚期或转移性胰腺癌患者死亡的最佳临界值, 发现 NLR 同样可作为患者预后评估的一项可靠指标。基于 FAR 与 NLR 在局部晚期或转移性胰腺癌患者预后评估中的意义, 本研究进一步探索了二者联合在患者预后评估中的作用。结果发现, FAR 联合 NLR 可以进一步对这些患者的预后进行分类, 二者或许可作为接受一线化疗的胰腺癌患者预后评估的工具。然而, 本研究也存在一定局限性: 首先, 回顾性的研究和相对较小的样本量可能导致潜在的偏倚; 其次, 单中心的研究数据分析无法充分代表总体人群。因此, 有必要继续开展多中心、大样本量、前瞻性研究以进一步证实目前的结论。

总之, 本研究发现 FAR 与局部晚期或转移性胰腺癌患者的不良预后有关, 有望成为一项评估患者预后的指标。此外, FAR 联合 NLR 或许能够为接受一线化疗的胰腺癌患者提供更为准确的预后分层。

### 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.
- [4] GILLEN S, SCHUSTER T, MEYER Z B C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a sys-

- tematic review and meta-analysis of response and resection percentages[J]. *PLoS Med*, 2010, 7(4): e1000267.
- [5] VON HOFF D D, ERVIN T, ARENA F P, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1691-1703.
- [6] KUNZMANN V, SIVEKE J T, ALGUL H, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2): 128-138.
- [7] ZONG Y, YUAN J, PENG Z, et al. Nab-paclitaxel plus S-1 versus nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a randomized study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(5): 1529-1536.
- [8] TEMPERO M A, MALAFA M P, AL-HAWARY M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(4): 439-457.
- [9] GROSSBERG A J, CHU L C, DEIG C R, et al. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 375-403.
- [10] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899.
- [11] PADOAN A, PLEBANI M, BASSO D. Inflammation and pancreatic cancer: focus on metabolism, cytokines, and immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 676.
- [12] SHIN K, JUNG E K, PARK S J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and carbohydrate antigen 19-9 as prognostic markers for advanced pancreatic cancer patients receiving first-line chemotherapy[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(8): 915-928.
- [13] KAWADA T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an indicator of prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(12): 1791.
- [14] NEGOI I, BEURAN M, HOSTIUC S, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and CA19-9 are simple and informative prognostic factors in patients with resected pancreatic cancer[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019, 18(3): 203-205.
- [15] TAKANO S, YOSHITOMI H, KAGAWA S, et al. Long-term outcomes and significance of preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic indicator in patients with invasive pancreatic neoplasms after repeat pancreatectomy[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 111.
- [16] ARIMA K, YAMASHITA YI, HASHIMOTO D, et al. Clinical usefulness of postoperative C-reactive protein/albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Am J Surg*, 2018, 216(1): 111-115.
- [17] CAMPELLO E, ILICH A, SIMIONI P, et al. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biological issues[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(5): 359-371.
- [18] ADAMS R A, SCHACHTRUP C, DAVALOS D, et al. Fibrinogen signal transduction as a mediator and therapeutic target in inflammation: lessons from multiple sclerosis[J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(27): 2925-2936.
- [19] ZHAO C, SU Y, ZHANG J, et al. Fibrinogen-derived fibrinostatin inhibits tumor growth through anti-angiogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(11): 1596-1606.
- [20] LIN G T, MA Y B, CHEN Q Y, et al. Fibrinogen-albumin ratio as a new promising preoperative biochemical marker for predicting oncological outcomes in gastric cancer: a multi-institutional study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(12): 7063-7073.
- [21] YING H Q, SUN F, LIAO Y C, et al. The value of circulating fibrinogen-to-pre-albumin ratio in predicting survival and benefit from chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211022886.
- [22] CLAPS F, RAI S, MIR M C, et al. Prognostic value of preoperative albumin-to-fibrinogen ratio (AFR) in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy [J]. *Urol Oncol*, 2021, 39(12): 835. e9-835. e17.
- [23] YU H, WANG M, WANG Y, et al. The prognostic value of sarcopenia combined with preoperative fibrinogen-albumin ratio in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery: a multicenter, prospective study[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(14): 4768-4780.
- [24] ZHANG L P, REN H, DU Y X, et al. Prognostic value of the preoperative fibrinogen-to-albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma patients undergoing R0 resection [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(46): 7382-7404.
- [25] TOMITA K, OCHIAI S, GUNJI T, et al. Prognostic significance of plasma fibrinogen/serum albumin ratio in the postoperative outcome of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(12): 7017-7023.
- [26] CAO X, CUI J, YU T, et al. Fibrinogen/albumin ratio index is an independent prognosis predictor of recurrence-free survival in patients after surgical resection of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1459.
- [27] FANG L, YAN F H, LIU C, et al. Systemic inflammatory biomarkers, especially fibrinogen to albumin ratio, predict prognosis in patients with pancreatic cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(1): 131-139.
- [28] ZHANG F, WANG Y, SUN P, et al. Fibrinogen promotes malignant biological tumor behavior involving epithelial-mesenchymal transition via the p-AKT/p-mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(12): 2413-2424. (下转第 1597 页)

- [2] GRACEFFA G, PATRONE R, VIENI S, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma; a retrospective analysis of 305 patients [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(Suppl 1):S26.
- [3] MOHR A M, MOTT J L. Overview of microRNA biology[J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(1):3-11.
- [4] DORRIS E R, SMYTH P, O'LEARY J J, et al. MiR141 expression differentiates hashimoto thyroiditis from PTC and benign thyrocytes in irish archival thyroid tissues[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3(1):102.
- [5] YUAN Q, LIU Y, FAN Y, et al. LncRNA HOTTIP promotes papillary thyroid carcinoma cell proliferation, invasion and migration by regulating miR-637[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 98(1):1-9.
- [6] WANG M, GAO Q, CHEN Y, et al. PAK4, a target of miR-9-5p, promotes cell proliferation and inhibits apoptosis in colorectal cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24(1):58.
- [7] SAFFAR H, SANII S, EMAMI B, et al. Evaluation of MMP2 and Caspase-3 expression in 107 cases of papillary thyroid carcinoma and its association with prognostic factors[J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209(3):195-199.
- [8] HE J, SHEN N, HUANG X. Thyroid carcinoma cells produce PLGF to enhance metastasis[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11):8601-8607.
- [9] PENTA L, COFINI M, LANCIOTTI L, et al. Hashimoto's disease and thyroid cancer in children; are they associated[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:565.
- [10] LIONTIRIS M I, MAZOKOPAKIS E E. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation[J]. *Hell J Nucl Med*, 2017, 20(1):51-56.
- [11] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis; an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(10):102649.
- [12] VASILEIADIS I, BOUTZIOS G, KARALAKI M, et al. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus; total thyroidectomy or isthmusectomy[J]. *Am J Surg*, 2018, 216(1):135-139.
- [13] MICCOLI P, BAKKAR S. Surgical management of papillary thyroid carcinoma; an overview[J]. *Updates Surg*, 2017, 69(2):145-150.
- [14] SHAO L, SUN W, ZHANG H, et al. Risk factors for right paraesophageal lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma; a meta-analysis[J]. *Surg Oncol*, 2020, 32(1):90-98.
- [15] DU Y, WANG Y. MiR-637 inhibits proliferation and invasion of hepatoma cells by targeted degradation of AKT1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2):567-575.
- [16] LI J, DING X, HAN S, et al. Mir-637 inhibits the proliferation of cholangiocarcinoma cell QBC939 through interfering CTSE expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5):1265-1276.
- [17] XU Y, ZHAO L, LIU H, et al. Diagnostic value of miR-637 in patients with atherosclerosis and its predictive significance for the future cardiovascular events[J]. *Vascular*, 2021, 29(5):704-710.
- [18] WANG H L, ZHOU P Y, ZHANG Y, et al. Relationships between abnormal MMP2 expression and prognosis in gastric cancer; a meta-analysis of cohort studies[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2014, 29(4):166-172.
- [19] ZHANG K, CHEN X, ZHOU J, et al. Association between MMP2-1306 C/T polymorphism and prostate cancer susceptibility; a meta-analysis based on 3906 subjects[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27):45020-45029.
- [20] HUANG H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors; recent advances [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(10):3249.

(收稿日期:2021-11-23 修回日期:2022-03-16)

(上接第 1592 页)

- [29] SIMPSON-HAIDARIS P J, RYBARCZYK B. Tumors and fibrinogen: the role of fibrinogen as an extracellular matrix protein[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 936:406-425.
- [30] ZHENG S, SHEN J, JIAO Y, et al. Platelets and fibrinogen facilitate each other in protecting tumor cells from natural killer cytotoxicity[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(5):859-865.
- [31] SUZUKI T, SHIMADA H, NANAMI T, et al. Prognostic significance of hyperfibrinogenemia in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(3):461-468.
- [32] NIU J Y, TIAN T, ZHU H Y, et al. Hyperfibrinogenemia is a poor prognostic factor in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(10):1841-1849.
- [33] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.
- [34] IWAI N, OKUDA T, SAKAGAMI J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts prognosis in unresectable pancreatic cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18758.
- [35] KUBO H, MURAKAMI T, MATSUYAMA R, et al. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical resection[J]. *World J Surg*, 2019, 43(12):3153-3160.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-02-22)