

术前超敏C反应蛋白对评估宫颈鳞癌预后的价值

王丽娟¹, 卢淮武¹, 韦丽娅², 李晶¹, 林仲秋^{1*}

(中山大学孙逸仙纪念医院 1.妇科肿瘤专科, 2.体检中心 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨术前血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平是否可作为评价宫颈鳞癌患者预后的因素。【方法】对2005年6月至2013年10月在中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科进行初始治疗的989例宫颈鳞癌患者的临床病理资料进行回顾性研究,分析术前血清hs-CRP水平与临床病理参数、无瘤生存期及总生存期的相关性,同时分析hs-CRP水平与SCCA的相关性。对照组为我院同期的体检人群989例。【结果】研究组术前血清hs-CRP平均秩次高于对照组[中位数(四分位间距)分别为2.72(2.48)mg/L和1.76(4.92)mg/L, $P=0.011$],其与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移、宫颈间质浸润深度、宫旁受累以及患者年龄有关。单因素分析显示,肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移、宫颈间质浸润深度、宫旁受累、患者年龄及治疗前hs-CRP和SCCA水平与宫颈鳞癌患者的无瘤生存期及总生存期相关;多因素分析显示仅肿瘤分期、淋巴结转移及治疗前hs-CRP水平与无瘤生存期及总生存期有关。秩和相关分析结果显示,术前血清hs-CRP与SCCA呈正相关[Spearman相关系数 $r_s=0.206$, $P<0.000$ (双侧)]。【结论】术前血清hs-CRP水平有可能作为判断宫颈鳞癌预后的指标,但其价值需要进一步评估。

关键词:宫颈鳞癌;超敏C反应蛋白;血清;预后

中图分类号:R71

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2014)06-0901-06

Prognostic Value of Preoperative Serum High Sensitivity C-reactive Protein in Patients with Squamous Cervical Cancer

WANG Li-juan¹, LU Huai-wu¹, WEI Li-ya², LI Jing¹, LIN Zhong-qiu^{1*}

(1.Department of Gynecological Oncology, 2.Department of Physical Examination Center, Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract:【Objective】To evaluate whether high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is a predictive factor in patients with squamous cervical cancer. 【Methods】We retrospectively analyzed the records of 989 patients with squamous cervical cancer treated in our institution for their initial serum hs-CRP level before therapy. Mann-Whitney U and K independent samples test were used to evaluate the association of the hs-CRP levels with variables associated with a poor prognosis. Kaplan-Meier analysis and Cox proportional hazards model were used to perform univariate and multivariate analyses. Healthy control group was 989. 【Results】The median hs-CRP serum level in patients with squamous cervical cancer was higher than the control group (2.72(2.48) mg/L vs 1.76(4.92) mg/L, $P=0.011$). Hs-CRP serum levels were significantly associated with advanced tumor stage, histological grade, lymph node involvement, the depth of cervical stromal invasion, parametrial involvement, and patients' age. Tumor stage, histological grade, lymph node involvement, the depth of cervical stromal invasion, parametrial involvement, patients' age, hs-CRP and SCCA serum levels were correlated with overall and disease-free survival; tumor stage, lymph node involvement, and hs-CRP serum level were independently prognostic factors. The rank correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum hs-CRP and SCCA [$r_s=0.206$, $P<0.000$ (two-sides)]. 【Conclusion】Hs-CRP serum levels may work as a prognostic parameter in patients with cervical cancer. Further investigation is deserved to validate its value.

Key words: squamous neoplasm of cervix; high sensitivity C-reactive protein; serum; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(6):901-906]

收稿日期:2014-07-03

基金项目:2012年广东省医学科研基金(B2012105)

作者简介:王丽娟,主治医师,硕士研究生, E-mail: lijuanwangsysu@126.com; *通信作者:林仲秋,教授,主任医师,博士生导师, E-mail: lin-zhongqiu@163.com

宫颈癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤^[1]。我国每年新发病例约为 13.15 万,占全球新发总数的 1/4^[2]。目前临床上用于宫颈癌治疗前后监测的指标有限,其中鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCCA)是经典的宫颈鳞癌的血清学标志物,可用于评价宫颈鳞癌的治疗效果和预后^[3-4],但其仅在 28%~88%的宫颈鳞癌患者中有升高^[4],且 SCCA 与宫颈癌预后的关系目前尚存在争议^[3,5-6]。因此,有必要寻找新的宫颈癌肿瘤标志物。近年来,大量研究表明,循环中的 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平与人类多种恶性肿瘤有关^[7-13],致使人们对这一炎症因子的关注度逐渐增加。随着检测方法的不断发展,较 CRP 敏感度更高的超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)被广泛应用^[14]。但目前关于 hs-CRP 与肿瘤的研究尚不多且较分散,包括与肿瘤相关的远期死亡^[15]、在肿瘤早期筛查中的应用^[16]、作为肿瘤对治疗反应的指标^[17-18]。hs-CRP 与宫颈鳞癌的研究更少^[19],且缺乏中国人的资料。故本研究旨在通过回顾性研究来评价宫颈鳞癌患者术前血清 hs-CRP 水平与临床病理等情况之间的关系,并将其与经典的宫颈鳞癌肿瘤标志物 SCCA 比较,探讨其是否可以作为宫颈鳞癌的预后指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究组选取 2005 年 6 月至 2013 年 10 月在中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科进行初始治疗且资料完整的宫颈鳞癌患者 989 例,均经病理证实,且均有治疗前 hs-CRP、SCCA 数据及完整的随访资料。根据 2009 年国际妇产科联盟(International Federation of Obstetrics and Gynecology, FIGO)分期标准进行分期。治疗主要根据 FIGO 和 NCCN 指南制定,Ⅰa1 期患者行宫颈锥切或筋膜外全子宫切除术,如脉管有侵犯则行改良根治性子宫切除加盆腔淋巴结切除术;Ⅰa2 期、Ⅰb1 期、Ⅱa1 期患者及部分 Ⅰb2 和 Ⅱa2 期行根治性子宫切除,同时行盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结切除术,术后根据高危因素追加辅助治疗;Ⅱb 期患者行同期放化疗,部分患者辅以手术治疗;Ⅲ期和Ⅳ期患者行同期放化疗或姑息性化疗。对照组选取同期在我院体检中心进行体检的女性,以年龄为匹配指标,共入

选 989 例。研究组及对照组入选者血常规检查示白细胞总数及中性粒比值正常,且排除各种感染、外伤、结缔组织疾病。

1.2 血清 hs-CRP 及 SCCA 检测

患者入院次日清晨采空腹血,测血清上清液的 hs-CRP 及 SCCA 水平。hs-CRP 用乳胶增强透射免疫比浊法测定(日立 7600 全自动生化分析仪),正常参考值为 0~3 mg/L,>3 mg/L 为异常。SCCA 用酶联免疫法测定(BioTek ELx808 酶标仪),正常参考值为 0~1.5 μg/L,>1.5 μg/L 为异常。

1.3 随访

我院妇科肿瘤专科有专人进行随访并建立完善的随访资料。治疗完成后的第 1 个月进行第 1 次随访,以后每 3~6 个月随访 1 次至第 3 年底;之后每半年随访 1 次至第 5 年底;治疗完成 5 年之后每年随访 1 次。随访方式为门诊随访、电话及信件随访。随访的内容包括盆腔检查,B 超,血 SCCA、胸部 X 线检查,必要时行 MR/CT/PET-CT 检查。本组 989 例患者随访至 2013 年 12 月 31 日,均有完整的随访资料。

1.4 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计学软件进行统计分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 One-way ANOVA 分析;非正态分布的计量资料用中位数和百分位数间距来表示,采用秩和检验;单因素分析用 Kaplan-Meier 分析;多因素分析用 Cox 回归模型进行分析;hs-CRP 与 SCCA 相关分析采用秩和相关分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈鳞癌患者与体检人群资料的比较

宫颈鳞癌组患者的年龄为(47±10)岁,对照组为(48±11)岁,两组相比,无统计学差异($P=0.161$),宫颈鳞癌组的 hs-CRP 平均秩次高于对照组[中位数(四分位间距)分别为 2.72(2.48)mg/L 和 1.76(4.92)mg/L, $P=0.011$]。宫颈癌患者随访时间为(45.5±22.5)月,治疗后到复发时间为(21.0±9.2)月。宫颈鳞癌患者患者的一般资料见表 1。

2.2 hs-CRP 水平与宫颈鳞癌临床病理参数之间的相关性

宫颈鳞癌治疗前 hs-CRP 水平在不同的肿瘤分期、病理分化程度、淋巴结转移、宫颈间质浸润

表 1 989 例宫颈鳞癌患者的一般资料
Table 1 The characteristics of 998 patients

Variable	n
Tumor stage	
FIGO I A1	67
FIGO I A2	11
FIGO I B1	297
FIGO I B2	177
FIGO II A1	113
FIGO II A2	82
FIGO II B	143
FIGO III A	23
FIGO III B	51
FIGO IV A	18
FIGO IV B	7
Histological grade	
G1	184
G2	373
G3	432
Lymph node involvement	
No	518
Yes	199
Unknown	272
Depth of cervical stromal invasion	
≤1/2	344
>1/2	399
Unknown	245
Parametrial involvement	
No	672
Yes	55
Unknown	261
Lymph-vascular space involvement	
No	501
Yes	242
Unknown	246
No. of patients with recurrent disease	270
Status at last observation	
Alive with no evidence of disease or stable disease	708
Progressive disease	165
Tumor-related death	115
Dead as a result of other causes	1

深度、宫旁受累以及患者年龄(≤50 岁 vs >50 岁)之间的差异有统计学差异,而在有无脉管受累亚组之间的差异没有统计学差异(表 2)。

表 2 术前血清 hs-CRP 水平与宫颈癌临床病理情况的关系
Table 2 The relationship between preoperative level of hs-CRP and variables of cervical cancer

Median (Interquartile Range)			
Variable	hs-CRP	χ ² / Z value	P-value
Tumor stage			
FIGO I A1	0.91(1.34)	71.816	0.000 ¹⁾
FIGO I A2	3.17(16.11)		
FIGO I B1	1.23(2.84)		
FIGO I B2	1.45(4.00)		
FIGO II A1	1.68(5.10)		
FIGO II A2	2.65(7.64)		
FIGO II B	2.86(6.45)		
FIGO III A	1.70(25.90)		
FIGO III B	5.51(10.74)		
FIGO IV A	3.5(6.76)		
FIGO IV B	5.50(1.27)		
Histological grade			
G1	1.08(2.35)	13.91	0.002 ¹⁾
G2	1.89(4.94)		
G3	1.87(5.10)		
Lymph node involvement			
No	1.46(3.41)	-3.03	0.003
Yes	1.93(5.84)		
Depth of cervical stromal invasion			
≤1/2	1.28(2.58)	-3.14	0.002
>1/2	1.69(4.95)		
Parametrial involvement			
No	1.42(3.51)	-2.73	0.006
Yes	2.99(8.13)		
Lymph-vascular space involvement			
No	1.54(3.71)	-0.12	0.906
Yes	1.42(3.01)		
Patients' age			
≤50 years	1.34(3.55)	-2.73	0.006
>50 years	2.67(5.84)		

1)P-Value was calculated among every subgroup of Tumor stage or histological grade.

2.3 各临床病理参数对无瘤生存期及总生存期的影响

单因素分析显示,肿瘤分期、病理分化程度、淋巴结转移、宫颈间质浸润深度、宫旁受累、患者年龄(≤50 岁 vs >50 岁)、治疗前 hs-CRP 及 SCCA 水平与宫颈鳞癌 的无瘤生存期 (disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)有

表 3 宫颈鳞癌患者各参数的单因素和多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate survival analysis in patients with squamous cervical cancer

Variable	Disease-free survival			Overall survival		
	Univariate	Multivariate		Univariate	Multivariate	
	<i>P</i>	<i>P</i>	HR(95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i>	HR(95%CI)
Tumor stage	0.000	0.003	1.38(1.11–1.70)	0.000	0.002	1.40(1.14–1.72)
Histological grade	0.021	0.872	1.04(0.64–1.69)	0.016	0.983	0.994(0.60–1.64)
Lymph node involvement	0.000	0.002	3.28(1.56–6.89)	0.000	0.002	3.08(1.49–6.39)
Depth of cervical stromal invasion	0.000	0.897	1.06(0.45–2.52)	0.000	0.848	1.09(0.46–2.58)
Parametrial involvement	0.000	0.645	1.21(0.53–2.76)	0.000	0.767	1.13(0.49–2.61)
Lymph-vascular space involvement	0.691	0.493	0.77(0.37–1.63)	0.562	0.617	0.83(0.39–1.75)
Patients' age	0.000	0.308	1.42(0.73–2.76)	0.000	0.22	1.52(0.78–2.97)
HsCRP(3 mg/L)	0.000	0.000	4.35(2.08–9.07)	0.000	0.001	3.69(1.76–7.74)
SCCA(1.5 μg/L)	0.000	0.536	1.24(0.62–2.48)	0.000	0.406	1.34(0.68–2.65)

关。但纳入以上单因素的各个变量进行多因素分析的结果显示,仅肿瘤分期、淋巴结转移及治疗前 hs-CRP 水平与 DFS 和 OS 有关(表 3)。不同血清水平的 hs-CRP 与宫颈鳞癌总生存期的关系见图 1。

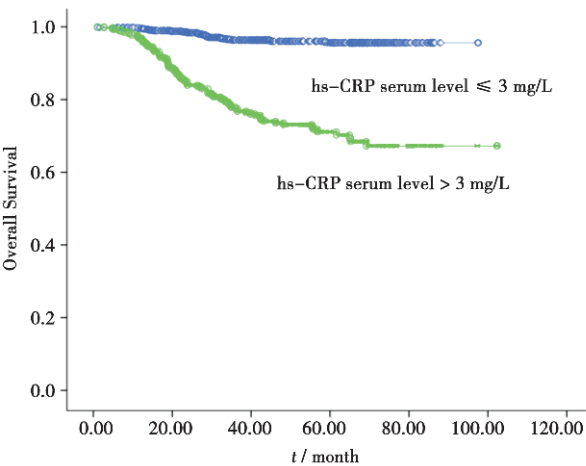


图 1 不同血清水平 hs-CRP 宫颈癌患者的生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier analysis of overall survival in patients with cervical cancer broken down by hs-CRP serum levels

2.4 治疗前宫颈鳞癌血清 hs-CRP 及 SCCA 水平的关系

对 989 例宫颈鳞癌患者的 hs-CRP、SCCA 的双变量相关分析显示,Spearman 相关系数 $r_s = 0.206, P < 0.000$ (双侧),即 hs-CRP 与 SCCA 之间存在正相关关系。

3 讨 论

CRP 是一个重要的急性期蛋白,当发生细菌感染、炎性疾病、创伤、手术时可以升高^[20]。它主要由肝脏产生,是对炎症刺激的一种反应。在肿瘤患者中,也会出现血清 CRP 的升高,但是因果关系尚不明确^[21]。关于肿瘤与 CRP 的这些相关性有以下几种原因^[22]:①肿瘤导致 CRP 升高;②CRP 和肿瘤都是炎症反应的结果,也即炎症导致 CRP 升高以及肿瘤的发生发展。Johnson 等^[23]用免疫组化方法对 95 例原位肾细胞癌患者进行检测,发现肿瘤 CRP 表达水平与总生存期有关,CRP 表达高、中、低组的生存期分别为 31.6 月、40.5 月和 44.2 月,差异有统计学意义。Nakastu 等^[13]在食管癌中的研究也发现肿瘤细胞表达的 CRP 可以作为独立预后因子。关于炎症与肿瘤的发生发展的密切关系^[21],也逐渐被大家所接受。当机体处于炎症前状态时,其标志物 CRP、TNF- α 、IL-6 的表达量会随着疾病严重程度的上升而增加。当这些炎症因子与相应受体结合后,可导致 NF- κ B 通路、JAK 通路或转录活化因子 3 通路启动,从而促进细胞增殖、抗凋亡及促进肿瘤转移。同时,慢性炎症前状态时,患者的氧化应激水平提高,可为肿瘤提供适宜的微环境,利于肿瘤生长和转移。另外,过表达状态的多种炎症因子,还可通过干扰胰岛素信号转导、降低过氧化物酶增殖活化以及对胰岛素 B 细胞代谢的干扰,形成细胞因子与蛋白质激素

间的恶性循环。

Hs-CRP 作为较 CRP 更加敏感的炎症因子,同样引起研究者的关注。Koenig 等^[15]的研究表明,循环中增加的 hs-CRP 浓度可以导致包括恶性肿瘤在内的慢性疾病的死亡率增加,因此作者建议 hs-CRP 可作为一个敏感且有价值的非特异性指标引起重视。Chung 等^[16]的研究认为 hs-CRP 可以与其他指标联合用于胃癌高发人群的筛查,从而挑选出高危对象进行进一步的检查。另外,hs-CRP 还可以作为肿瘤治疗的监测指标。在放疗期间,hs-CRP 作为肿瘤组织对放疗诱导的炎症反应会升高,在放疗结束后下降^[17];Hs-CRP 在手术及药物治疗有效的乳腺癌患者中会下降^[18]。但是,hs-CRP 如此敏感,是否容易出现假阳性。对健康人群进行重复测定包括 hs-CRP 在内的数项炎症因子,发现 hs-CRP 的组内相关系数是 0.73,表明对 hs-CRP 的检测具有良好的稳定性。在我们这项回顾性研究中,通过血常规检查结果,以及回顾其病史排除各种感染、外伤、结缔组织疾病,尽量减少可能干扰 hs-CRP 的因素。

Hoogendam 等^[19]对包括 hs-CRP、SCCA 在内的 9 项血清标志物与宫颈癌预后间的关系进行研究,发现当血清 hs-CRP 与 SCCA 升高时,宫颈癌复发风险增加。但在此项研究中,仅纳入 63 例鳞癌患者,且并未得到所有患者在治疗前的血清标本。我们的研究纳入的宫颈鳞癌例数较多,且 hs-CRP 及 SCCA 均为进行治疗前的数据,并分析了 hs-CRP 与宫颈癌患者的临床病理资料以及 hs-CRP 与 SCCA 的相关性。本研究显示,宫颈鳞癌患者术前的血清 hs-CRP 水平高于以年龄匹配的体检人群,且升高的 hs-CRP 水平与肿瘤分期、病理分化程度、淋巴结转移、宫颈间质浸润深度、宫旁受累以及患者年龄(≤ 50 岁 vs > 50 岁)有关,与脉管是否受累无关。进一步的单因素及多因素分析发现,肿瘤分期、淋巴结转移及血清 hs-CRP 水平与无瘤生存期及总生存期有关,即 hs-CRP 可以和肿瘤分期、淋巴结转移一样作为宫颈鳞癌的独立预后因素。

SCCA 作为宫颈癌经典的肿瘤标志物,其血清水平在 28% ~ 88% 的宫颈鳞癌患者中有升高^[4]。在早期宫颈鳞癌患者中,升高的 SCCA 水平与高危临床病理因素有关,如淋巴结转移、深部间质浸润、淋巴脉管受侵以及巨块型癌灶有关。有些研究

显示^[6],血清 SCCA 水平可以预测是否发生淋巴结转移,但不能作为宫颈鳞癌复发的独立预后因素。而在另一些研究中,有相反的结果^[3,5],发现局部晚期宫颈鳞癌患者的 SCCA 水平高于早期患者,且 SCCA 水平是 DFS 和 OS 的预后因素。在本研究中,血清 SCCA 以 1.5 ug/L 为界值,在单因素分析中,其与 DFS 和 OS 有关,但多因素分析显示血清 SCCA 不能作为 DFS 和 OS 的独立预后因子。而 hs-CRP 在单因素及多因素分析时,均与 DFS 和 OS 有关。说明在我们的研究中,术前血清 hs-CRP 水平较 SCCA 水平能更好地预测宫颈鳞癌的预后。秩和分析发现,hs-CRP 与 SCCA 之间存在正相关关系,说明 hs-CRP 与 SCCA 具有一致性和稳定性,更进一步说明 hs-CRP 有一定的临床研究和应用价值。

随着现代分子生物技术的快速发展,准确的评估癌症患者的预后将有助于指导临床个体化治疗。我们的研究显示 hs-CRP 可能成为判断宫颈鳞癌病情严重程度及预后的指标,且其检测既简便经济又快捷敏感,在许多医疗单位是临床常规检测的项目,故 hs-CRP 的应用前景值得期待。但本研究也存在一定的局限性,未对血清 hs-CRP 及 SCCA 检测的阳性预测值及阴性预测值进行研究,且为横断面的回顾性研究,下一步可考虑进行前瞻性病例对照研究,以更好的探讨 hs-CRP 在宫颈鳞癌中的应用价值。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Shi JF, Canfell K, Lew JB, et al. The burden of cervical cancer in China: synthesis of the evidence [J]. Int J Cancer, 2012, 130(3): 641-652.
- [3] Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, et al. Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(1): 111-118.
- [4] Gadducci A, Tana R, Fanucchi A, et al. Biochemical prognostic factors and risk of relapses in patients with cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2007, 107(1 Suppl 1): S23-S26.
- [5] Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, et al. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix [J].

- Eur J Cancer, 2002, 38(15): 1987–1991.
- [6] Bolger BS, Dabbas M, Lopes A, et al. Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 1997, 65(2): 309–313.
- [7] Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Kozłowski M, et al. Comparative evaluation of serum C-reactive protein (CRP) levels in the different histological subtypes of esophageal cancer (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus) [J]. J Clin Lab Anal, 2012, 26(2): 73–81.
- [8] Minamiya Y, Miura M, Hinai Y, et al. The CRP 1846T/T genotype is associated with a poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Tumour Biol, 2010, 31(6): 673–679.
- [9] Cocos R, Schipor S, Nicolae I, et al. Role of COX-2 activity and CRP levels in patients with non-melanoma skin cancer. -765G>C PTGS2 polymorphism and NMSC risk [J]. Arch Dermatol Res, 2012, 304(5): 335–342.
- [10] Dossus L, Jimenez-Corona A, Romieu I, et al. C-reactive protein and postmenopausal breast cancer risk: results from the E3N cohort study [J]. Cancer Causes Control, 2014, 25(4): 533–539.
- [11] Wen W, Cai Q, Xiang YB, et al. The modifying effect of C-reactive protein gene polymorphisms on the association between central obesity and endometrial cancer risk [J]. Cancer, 2008, 112(11): 2409–2416.
- [12] Ito H, Shioi K, Murakami T, et al. C-reactive protein in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma: usefulness in identifying patients most likely to benefit from initial nephrectomy [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 337.
- [13] Nakatsu T, Motoyama S, Maruyama K, et al. Tumoral CRP expression in thoracic esophageal squamous cell cancers is associated with poor outcomes [J]. Surg Today, 2012, 42(7): 652–658.
- [14] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C反应蛋白与超敏C反应蛋白的检测及其临床意义 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 05(1): 74–79.
- Zhang XH, Li GT, Zhang ZL. Clinical significances of C-reactive protein and hypersensitive C-reactive protein [J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2011, 05(1): 74–79.
- [15] Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, et al. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984–1998 [J]. Clin Chem, 2008, 54(2): 335–342.
- [16] Chung HW, Kim JW, Lee JH, et al. Comparison of the validity of three biomarkers for gastric cancer screening: carcinoembryonic antigen, pepsinogens, and high sensitive C-reactive protein [J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(1): 19–26.
- [17] Ehrsson YT, Hellstrom PM, Brismar K, et al. Explorative study on the predictive value of systematic inflammatory and metabolic markers on weight loss in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy [J]. Support Care Cancer, 2010, 18(11): 1385–1391.
- [18] Higgins MJ, Prowell TM, Blackford AL, et al. A short-term biomarker modulation study of simvastatin in women at increased risk of a new breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(3): 915–924.
- [19] Hoogendam JP, Zaal A, Rutten EG, et al. Detection of cervical cancer recurrence during follow-up: a multivariable comparison of 9 frequently investigated serum biomarkers [J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(3): 655–660.
- [20] Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation [J]. Clin Immunol, 2005, 117(2): 104–111.
- [21] Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer [J]. Oncology (Williston Park), 2002, 16(2): 217–226, 229–232.
- [22] Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2011, 48(4): 155–170.
- [23] Johnson TV, Ali S, Abbasi A, et al. Intratumor C-reactive protein as a biomarker of prognosis in localized renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2011, 186(4): 1213–1217.

(编辑 孙慧兰)