

肾功能相关指标对晚期非小细胞肺癌患者预后的意义

朱 君¹, 姜 军^{2*}

¹新疆第二医学院基础医学院, 新疆 克拉玛依

²青海大学附属医院临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2025年7月26日; 录用日期: 2025年8月19日; 发布日期: 2025年8月28日

摘 要

目的: 本研究分析晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者初次接受抗肿瘤治疗前的尿酸(UA)、胱抑素C (CysC)与估算的肾小球滤过率(eGFR)水平和疾病进展时上述指标的水平, 研究其预后价值。方法: 从2014年11月至2022年5月, 回顾性收集了青海大学附属医院153例患者的临床资料, 并且经过病理确诊为NSCLC, 收集其一线治疗前1周内的UA、CysC、eGFR基线水平, 以及疾病进展时的UA、CysC、eGFR水平, 通过查阅医院的病历系统、打电话等方法进行随访, 取得患者的生存数据, 包括无进展生存期(PFS)、总生存期(OS), 定义从患者一线治疗发生疾病进展时的时间开始至任何原因导致死亡的时间为OS₁, OS₁也为随访患者的生存数据之一。绘制受试者工作特征曲线(ROC), 根据UA、CysC、eGFR的最佳截断值, 将患者分为高、低水平组。采用卡方检验评估高、低水平组患者与临床分类变量是否存在关联。应用Cox比例风险模型对相关参数进行单因素、多因素生存分析, 使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 组间差异比较使用Log-rank检验; 使用配对卡方检验检查UA、CysC、eGFR水平在治疗前和疾病进展时是否有变化; 最后另收集23例患者的数据对所得出的结果进行验证。使用SPSS 27.0统计软件处理数据, 各统计结果均以 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。结果: 在治疗前: $UA \geq 292.50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 、 $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 是患者预后的独立危险因素; 在疾病进展时: $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 是患者预后的独立危险因素; 在治疗前: $UA < 292.50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 组患者的中位OS明显高于 $UA \geq 292.50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 组, 两组间的患者生存率存在差异; $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组患者的中位OS明显低于 $eGFR \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组, 两组间的患者生存率存在差异; 在疾病进展时: $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组患者的中位OS₁低于 $eGFR \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组, 两组间的患者生存率存在差异; 联合检测治疗前UA、eGFR的水平将更有助于分层评估晚期NSCLC的预后; 治疗前UA、CysC水平与患者的PFS相关, 联合检测治疗前UA与CysC的水平有助于分层预测晚期NSCLC的疗效。结论: 在治疗前: $UA \geq 292.50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 、 $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 是患者预后的独立危险因素; 在疾病进展时: $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 是患者预后的独立危险因素; 联合检测治疗前UA、eGFR的水平可能有助于分层评估晚期NSCLC的预后。

关键词

非小细胞肺癌, 尿酸, 胱抑素C, 估算的肾小球滤过率, 预后

*通讯作者。

The Prognostic Significance of Renal Function-Related Indicators in Advanced NSCLC Patients

Jun Zhu¹, Jun Jiang^{2*}

¹College of Basic Medicine, Xinjiang Second Medical College, Karamay Xinjiang

²School of Clinical Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 26th, 2025; accepted: Aug. 19th, 2025; published: Aug. 28th, 2025

Abstract

Objective: In this study, uric acid (UA), cystatin C (CysC), estimated glomerular filtration rate (eGFR) levels, and the levels of the above indicators at the time of disease progression in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) before initial antitumor therapy were analyzed, and their prognostic value was studied. **Methods:** From November 2014 to May 2022, clinical data of 153 patients who were pathologically diagnosed with NSCLC were retrospectively collected from Qinghai University Affiliated Hospital. The baseline levels of UA, CysC, and eGFR within 1 week before first-line treatment, as well as the levels at disease progression, were collected. Follow-up was conducted by reviewing the hospital's medical record system and making phone calls to obtain patient survival data, including progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). OS₁ was defined as the time from disease progression at first-line treatment to death from any cause and was also one of the survival data of the follow-up patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and patients were divided into high- and low-level groups based on the optimal cutoff values of UA, CysC, and eGFR. The chi-square test was used to evaluate the association between high and low-level groups of patients and clinical classification variables. Cox proportional hazards models were used for univariate and multivariate survival analysis of relevant parameters. Kaplan-Meier curves were used to plot survival curves, and the Log-rank test was used to compare differences between groups. The paired chi-square test was used to examine whether UA, CysC, and eGFR levels changed before treatment and at disease progression. Finally, data from 23 additional patients were collected to validate the results. SPSS 27.0 statistical software was used to process the data, and all statistical results were considered significant at $P < 0.05$. **Results:** Before treatment: $UA \geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ and $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ were independent risk factors for prognosis; At disease progression: $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ is an independent risk factor for prognosis; Before treatment, the median OS of patients in the $UA < 292.50 \mu\text{mol/L}$ group was significantly higher than that in the $UA \geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ group, and there was a difference in survival between the two groups. The median OS of patients in the $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ group was significantly lower than that in the $eGFR \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ group, and there was a difference in survival between the two groups. At the time of disease progression: the median OS₁ in the $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ group was lower than that in the $eGFR \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ group, and there was a difference in survival between the two groups; Combined detection of the levels of UA and eGFR before treatment will be more helpful to stratified assessment of the prognosis of advanced NSCLC. The levels of pretreatment UA and CysC were related to PFS, and the combined detection of UA and CysC levels before treatment helped to stratified prediction of the efficacy of advanced NSCLC. **Conclusions:** Before treatment: $UA \geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ and $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ were independent risk factors for prognosis; At disease progression: $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ is an independent risk factor for prognosis; Combined testing of the levels of UA and eGFR before treatment will be more helpful in stratified assessment of the prognosis of advanced NSCLC.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Uric Acid, Cystatin C, Estimated Glomerular Filtration Rate, Prognosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

病理类型为非小细胞肺癌约占所有肺癌的 80% [1], 在精准医学时代背景的指导下, 早期诊断和预测评估已经成为了提高肺癌预后、指导后期治疗的关键一环。肾脏损害伴随着肿瘤的发生、发展而逐渐进展, 面对确诊肿瘤的患者, 正确评估、及时明确患者肾功能的状态, 可以更好地指导临床工作, 如可以选择合适的治疗药物、合理调整药物剂量从而保证药物能达到最好的疗效, 肾功能的状态还可以判断患者的预后。因此, 本研究将通过收集并分析晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者初次接受一线治疗前一周内的 CysC、UA、eGFR 水平, 以及经影像学检查等发现患者出现疾病进展时当下 CysC、UA、eGFR 的水平, 评估这些指标与该类患者预后的关系, 探讨其临床应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集自 2014 年 11 月至 2022 年 5 月于青海大学附属医院经病理确诊, 并且进行了一线治疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料, 严格按照入、排标准筛选, 最终纳入 153 例患者为研究对象。验证组 23 例患者的临床数据收集方法同前。

2.2. 纳入标准与排除标准

2.2.1. 纳入标准

1) 经病理学明确诊断为腺癌或鳞状细胞癌并且 cTNM 分期为 IIIB 期~IV 期无法根治性切除的 NSCLC 患者; 2) 确诊前从未接受过抗肿瘤的治疗; 3) 肿瘤病灶为可经影像学评价的目标病灶; 4) KPS 评分 ≥ 60 分。

2.2.2. 排除标准

1) 非病理学诊断; 2) 有恶性肿瘤既往史; 3) 合并有两种及以上不同来源的肿瘤; 4) 既往接受过抗肿瘤治疗; 5) 存在相关内科疾病严重影响肾功能的患者。

2.3. 研究方法

2.3.1. 纳入患者的基本资料

通过信息系统门户(医生站)回顾性收集符合研究标准的患者开始进行初次一线治疗前一周内最近一次检查所获得的临床资料以及肌酐、尿酸、胱抑素 C 水平; 当患者出现疾病进展时, 进一步收集确认疾病进展时检查中的肌酐、尿酸、胱抑素 C 水平。

2.3.2. 诊断及评价标准

1) 确诊依据

经过病理学检查找到相应的肿瘤细胞:

- ① 检验标本通过组织形态学明确为 NSCLC 的腺癌或鳞状细胞癌类型;
- ② 形态学不明确的标本, 通过免疫组化染色进行诊断、鉴别亚型。

2) 疾病分期

以 IASLC 第 8 版肺癌分期指南[2]作为分期依据。

2.3.3. 相关指标计算方法

根据 Scr 和 CysC 估算的肾小球滤过率(eGFR)的公式[3]。

2.3.4. 随访

通过查询电子病历门户系统、门诊随诊、致电以及发信等方式对所有纳入研究的患者进行生存随访。

随访指标: 患者的总生存期(OS), 即患者首次进行抗肿瘤治疗开始至任何原因导致死亡的时间; 次要指标为无进展生存期(PFS), 即患者首次进行抗肿瘤治疗开始至患者发生疾病进展或发生死亡的时间; 本研究定义从患者一线治疗发生疾病进展时的时间开始至任何原因导致死亡的时间为 OS₁, OS₁ 也为随访指标之一。末次随访时间为 2022 年 5 月 31 日。在随访时, 失访的患者、随访结束时仍然存活的患者的资料均定义为删失数据。

2.4. 统计方法

使用 SPSS 27.0 统计软件对数据进行统计、分析。使用受试者工作特征曲线(ROC), 选取约登指数(即灵敏度 + 特异度 - 1)最大值时对应的值为最佳截断值, 并根据 UA、CysC、eGFR 的最佳截断值将患者进行相应的分组; 采用卡方检验评估高、低水平组患者与临床分类变量是否存在关联。应用 Cox 比例风险模型对相关的数据进行单因素、多因素生存分析, 使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 使用 Log-rank 检验对不同组间生存差异进行比较; 使用配对卡方检验检查 UA、CysC、eGFR 水平在治疗前和疾病进展时是否有变化; 各统计结果均以 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

3. 结果

3.1. 临床资料

收集自 2014 年 11 月至 2022 年 5 月于青海大学附属医院确诊并进行一线化学治疗的晚期 NSCLC 患者, 按照入、排标准筛选, 最终纳入 153 例研究对象, 患者的临床资料见表 1。截至随访结束时间, 153 例患者中共有 145 例随访到 PFS (8 例未进展), 中位 PFS (mPFS) 为 6.4 月; 共有 132 例患者随访到 OS (失访 5 例, 存活 16 例), 中位 OS (mOS) 为 17.1 月。

Table 1. General clinical data of patients (n = 153)

表 1. 患者的一般临床资料(n = 153)

临床资料		n (%)
年龄(岁)	≤60	74 (48.4)
	>60	79 (51.6)
性别(例)	男	96 (62.7)
	女	57 (37.3)
病理类型(例)	鳞癌	40 (26.1)
	腺癌	113 (73.9)

续表

吸烟史(例)	无	85 (55.6)
	有	68 (44.4)
临床分期(例)	III	41 (26.8)
	IV	112 (73.2)
原发部位(例)	左	69 (45.1)
	右	84 (54.9)
远处转移(例)	无	53 (34.6)
	有	100 (65.4)

3.2. 确定 UA、CysC、eGFR 的最佳截断值

由于引言中阐述的观点, 肿瘤在发生发展过程中会对肾功能造成损害, 但这样的损害在肿瘤发生的前期可能是隐匿的, 并不能通过现有临床指标规定的异常值反映出来, 因此本研究对 UA、CysC 与 eGFR 水平的高与低重新进行了界定。通过 SPSS 27.0 软件绘制 ROC 曲线并进行分析, 当约登指数取得最大值即说明曲线上该点的对应的检验变量值具有较佳的区分作用, 适合作为最佳截断值[4]。经分析: UA 的最佳截断值为 $292.50 \mu\text{mol/L}$, 此时曲线上的点所对应的灵敏度为 64.5%, 特异度为 70.1%, AUC 为 0.686, 根据此截断值, 将患者分为高 UA 组($\text{UA} \geq 292.50 \mu\text{mol/L}$)与低 UA 组($\text{UA} < 292.50 \mu\text{mol/L}$), 见图 1(a); CysC 的最佳截断值为 1.165 mg/L , 此时曲线上的点所对应的灵敏度为 84.2%, 特异度为 54.5%, AUC 为 0.717, 根据此截断值, 将患者分为高 CysC 组($\text{CysC} \geq 1.165 \text{ mg/L}$)与低 CysC 组($\text{CysC} < 1.165$), 见图 1(b); eGFR 的最佳截断值为 $79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$, 此时曲线上的点所对应的灵敏度为 81.6%, 特异度为 67.5%, AUC 为 0.766, 根据此截断值, 将患者分为高 eGFR 组($\text{eGFR} \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$)与低 eGFR 组($\text{eGFR} < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$), 见图 1(c)。

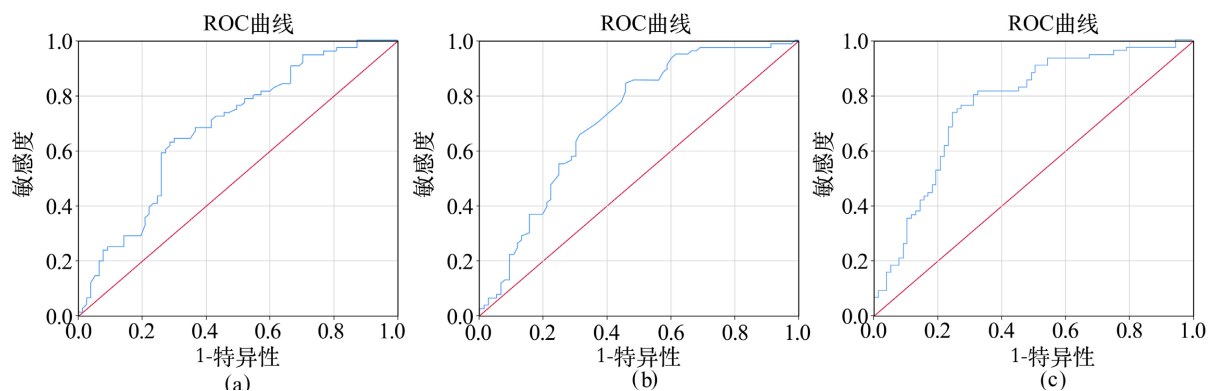


Figure 1. ROC curve analysis results of UA, CysC, and eGFR

图 1. UA、CysC、eGFR 的 ROC 曲线分析结果

3.3. 治疗前 UA、CysC、eGFR 与临床特征中潜在预后影响因素的分析

使用 Cox 回归分析将临床数据进行单因素分析, 将有统计学意义的数据纳入多因素回归分析, 经多因素回归分析后有统计学有意义的临床特征, 认为是影响患者预后的独立因素。

3.3.1. 治疗前 UA、CysC 与 eGFR 和临床特征影响 OS 的单因素及多因素分析

通过单因素回归分析发现, 性别、病理类型、UA、CysC、eGFR 均能影响患者的 OS, 见表 2。
将单因素有意义的数据纳入多因素回归分析, 结果显示 UA ≥ 292.50 $\mu\text{mol/L}$ 、eGFR < 79.43 mL/min/1.73m^2 是 OS 的独立危险因素, 见表 3。

Table 2. Results of single factor analysis affecting OS
表 2. 影响 OS 的单因素分析结果

临床资料	对照组	HR	95%CI	P
年龄(≤ 60 岁)	>60 岁	0.97	0.69~1.37	0.861
性别(女)	男	0.61	0.42~0.87	0.007
病理类型(腺癌)	鳞癌	0.46	0.31~0.68	<0.001
吸烟史(有)	无	1.29	0.91~1.82	0.157
临床分期(IV 期)	III 期	1.00	0.68~1.47	0.988
原发部位(左肺)	右肺	0.85	0.60~1.21	0.377
远处转移(无)	有	0.78	0.54~1.11	0.169
UA (<292.50 mol/L)	≥ 292.50 mol/L	0.62	0.44~0.89	0.008
CysC (<1.165 mg/L)	≥ 1.165 mg/L	0.64	0.45~0.92	0.016
eGFR (<79.43 mL/min/1.73m^2)	≥ 79.43 mL/min/1.73m^2	2.48	1.82~3.15	<0.001

Table 3. Results of multi-factor analysis affecting OS
表 3. 影响 OS 的多因素分析结果

临床资料	对照组	HR	95%CI	P
性别(女)	男	0.78	0.48~1.27	0.324
病理类型(腺癌)	鳞癌	0.54	0.34~0.84	0.006
UA (<292.50 mol/L)	≥ 292.50 mol/L	0.66	0.43~0.89	0.011
CysC (<1.165 mg/L)	≥ 1.165 mg/L	0.65	0.37~1.18	0.157
eGFR (<79.43 mL/min/1.73m^2)	≥ 79.43 mL/min/1.73m^2	2.46	1.48~4.09	<0.001

3.3.2. 治疗前 UA、CysC 与 eGFR 和临床特征影响 PFS 的单因素及多因素分析

通过单因素回归分析发现, 性别、病理类型、UA 和 CysC 均能影响患者的 PFS, 见表 4。
将单因素有意义的数据纳入多因素回归分析, 结果显示鳞癌、UA ≥ 292.50 $\mu\text{mol/L}$ 、CysC ≥ 1.165 mg/L 是 PFS 的独立危险因素, 见表 5。

Table 4. Results of single factor analysis affecting PFS
表 4. 影响 PFS 的单因素分析结果

临床资料	对照组	HR	95%CI	P
年龄(≤ 60 岁)	>60 岁	0.90	0.65~1.25	0.538
性别(女)	男	0.62	0.44~0.88	0.007
病理类型(腺癌)	鳞癌	0.48	0.33~0.71	<0.001

续表

吸烟史(有)	无	1.30	0.93~1.81	0.125
临床分期(IV 期)	III 期	1.01	0.70~1.46	0.958
原发部位(左肺)	右肺	0.98	0.70~1.36	0.901
远处转移(无)	有	0.80	0.57~1.22	0.197
UA (<292.50 mol/L)	≥292.50 mol/L	0.67	0.48~0.94	0.019
CysC (<1.165 mg/L)	≥1.165 mg/L	0.64	0.45~0.90	0.010
eGFR (<79.43 mL/min/1.73m ²)	≥79.43 mL/min/1.73m ²	1.12	0.80~1.57	0.497

Table 5. Results of multi-factor analysis affecting PFS
表 5. 影响 PFS 的多因素分析结果

临床资料	对照组	HR	95%CI	P
性别(女)	男	0.72	0.46~1.11	0.138
病理类型(腺癌)	鳞癌	0.59	0.39~0.89	0.012
UA (<292.50 mol/L)	≥292.50 mol/L	0.63	0.44~0.91	0.015
CysC (<1.165 mg/L)	≥1.165 mg/L	0.41	0.27~0.61	0.017

3.4. 治疗前 UA、CysC 与 eGFR 水平与患者预后的关系

选取 UA、CysC 与 eGFR 中被确定为独立危险因素的指标，将患者根据最佳截断值进行分组，使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，采用 Log-rank 检验不同组别患者的生存数据是否存在统计学差异。

3.4.1. 治疗前 UA、eGFR 与患者 OS 之间的关系

分析结果显示：UA < 292.50 umol/L 组患者的中位 OS 明显高于 UA ≥ 292.50 umol/L 组，两组间的患者生存率存在差异，见图 2、表 6；eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 组患者的中位 OS 明显低于 eGFR ≥ 79.43 mL/min/1.73m² 组，两组间的患者生存率存在差异，见图 3、表 7。

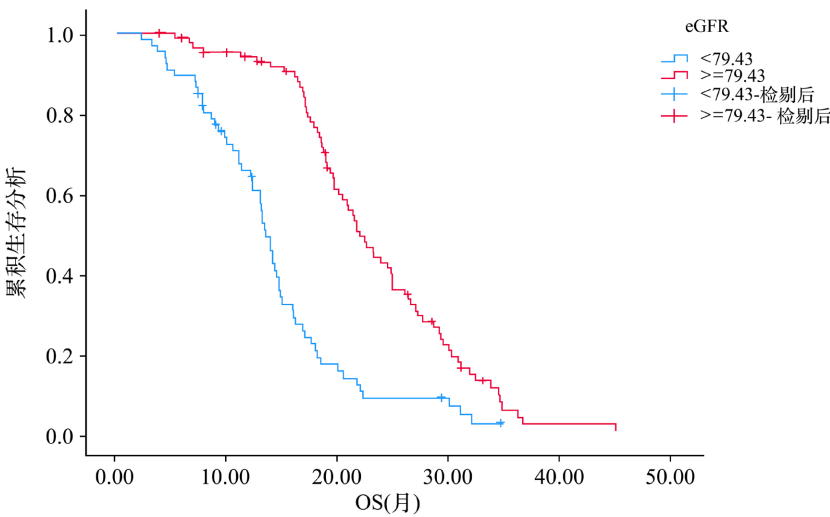


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of UA grouping with respect to OS
图 2. UA 分组关于 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

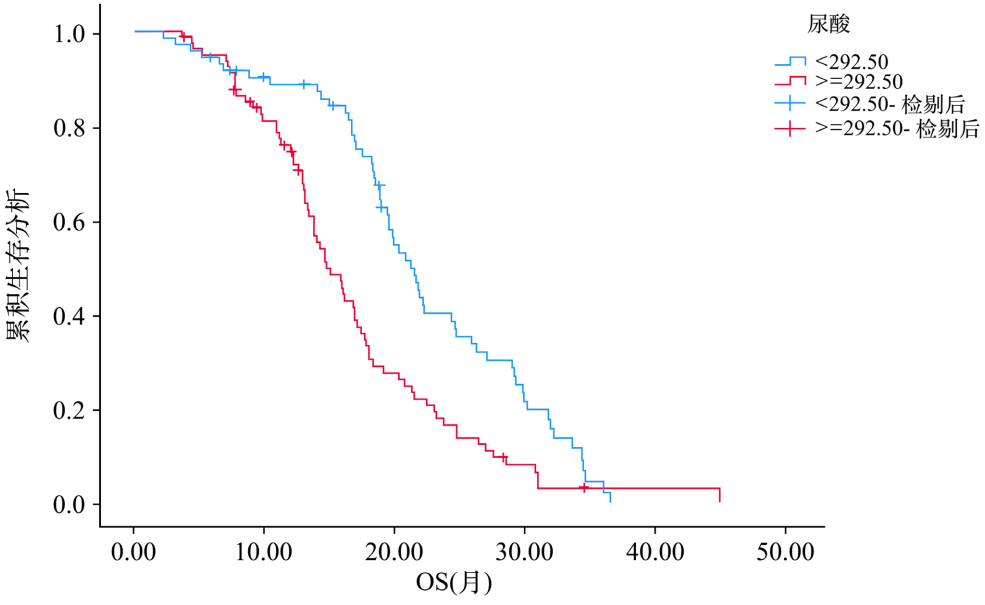


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves of eGFR grouping with respect to OS
图 3. eGFR 分组关于 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Table 6. Differences in OS between UA groups
表 6. UA 分组间 OS 的差异

分组	UA < 292.50 mol/L	UA ≥ 292.50 mol/L
MOS (月)	21.2	14.7
95%CI	19.03~23.37	12.64~16.76
χ^2		13.512
P		<0.001

Table 7. Differences in OS between eGFR groups
表 7. eGFR 分组间 OS 的差异

分组	eGFR < 79.43 mL/min/1.73m ²	eGFR ≥ 79.43 mL/min/1.73m ²
MOS (月)	13.4	21.8
95%CI	12.47~14.33	19.48~24.12
χ^2		37.495
P		<0.001

3.4.2. 治疗前 UA 与 eGFR 联合与患者 OS 的关系

多因素 Cox 回归分析结果表明, UA ≥ 292.50 umol/L、eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 是 OS 的独立危险因素。将 UA < 292.50 umol/L 且 eGFR ≥ 79.43 mL/min/1.73m² 患者记为 A 组, 共 54 人; 将 UA ≥ 292.50 umol/L 和 eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 中有任何一项满足的患者记为 B 组, 共 51 人; 将 UA ≥ 292.50 umol/L 且 eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 记为 C 组, 共 48 人。绘制每组患者的生存曲线, 见图 4, 检验 A 组、B 组和 C 组间 OS 的差异, 见表 8, 三组患者的中位 OS 存在统计学差异。统计结果提示: UA ≥ 292.50 umol/L 和(或) eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 患者的 OS 较短。

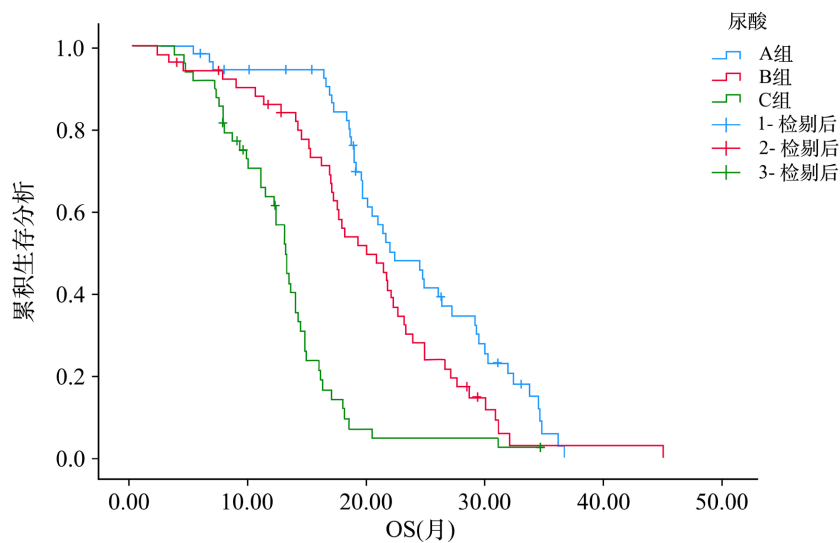


Figure 4. Kaplan-Meier survival curve for OS based on UA and eGFR combination
图 4. UA 与 eGFR 联合关于 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Table 8. Relationship between UA and eGFR combination and OS
表 8. UA 与 eGFR 联合与 OS 的关系

分组	例数	MOS (月)	95%CI	χ^2	P
A 组	54	22.2	18.05~26.35	49.577	<0.001
B 组	51	19.8	15.59~24.01		
C 组	48	13.0	11.88~14.12		

3.4.3. 治疗前 UA、CysC 与患者 PFS 的关系

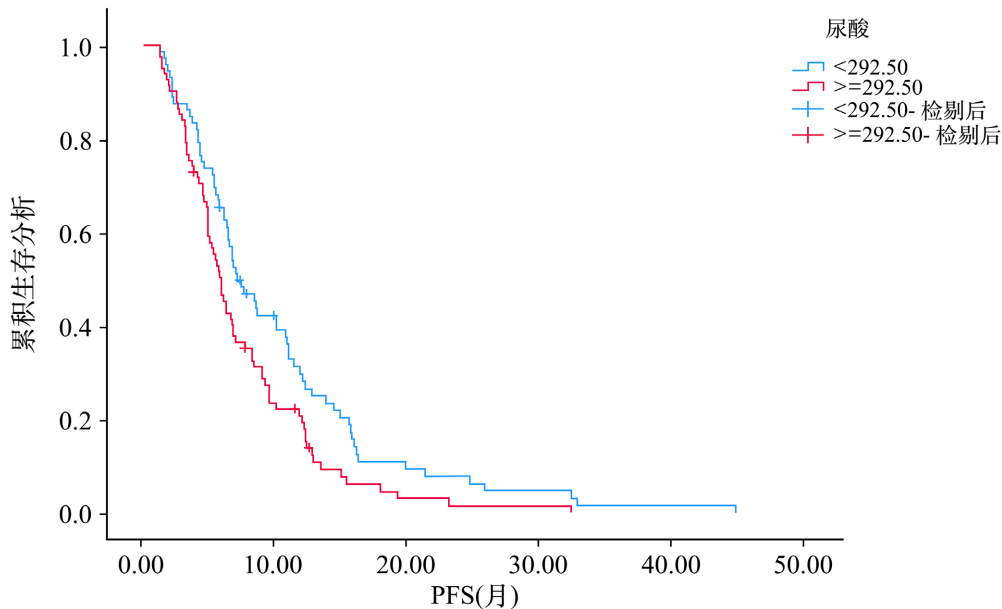


Figure 5. Kaplan-Meier survival curves of UA grouping with respect to PFS
图 5. UA 分组关于 PFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

分析结果显示: UA < 292.50 $\mu\text{mol/L}$ 组患者的中位 PFS 高于 UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 组, 两组间患者的 PFS 存在差异, 见图 5、表 9; CysC < 1.165mg/L 组患者的中位 PFS 高于 CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$ 组, 两组间的患者生存率存在差异, 见图 6、表 10。

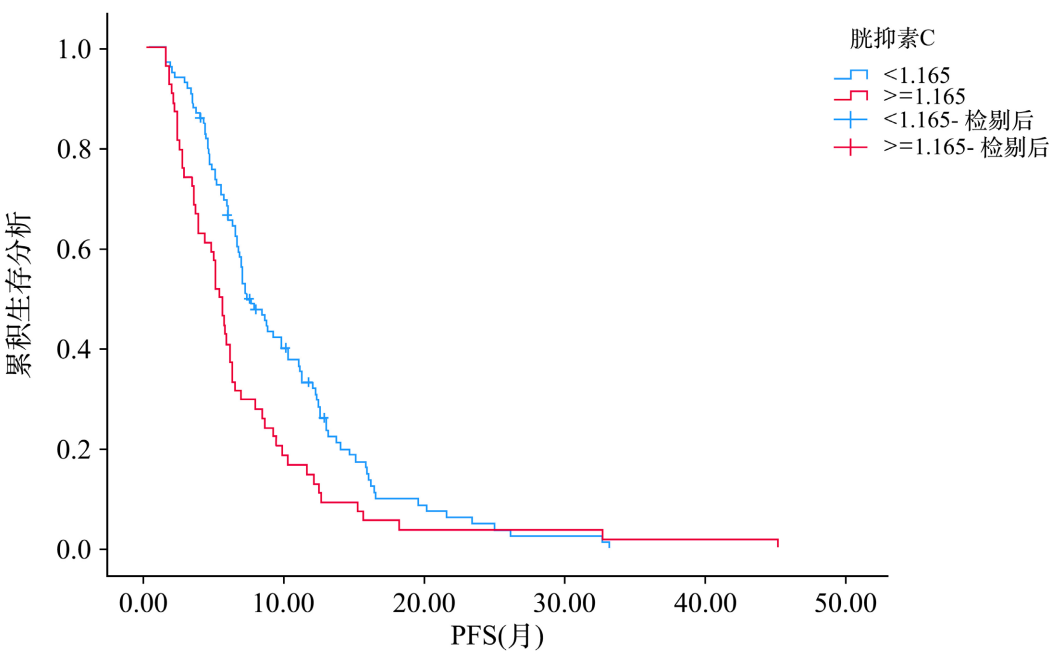


Figure 6. Kaplan-Meier survival curves of CysC grouping with respect to PFS
图 6. CysC 分组关于 PFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Table 9. Differences in PFS between UA groups
表 9. UA 分组间 PFS 的差异

分组	UA < 292.50 mol/L	UA $\geq 292.50 \text{ mol/L}$
mPFS (月)	7.1	5.9
95%CI	5.32~8.88	5.03~6.77
χ^2	5.612	
P	0.018	

Table 10. Differences in PFS between CysC groups
表 10. CysC 分组间 PFS 的差异

分组	CysC < 1.165 mg/L	CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$
mPFS (月)	7.1	5.2
95%CI	5.57~8.63	4.88~5.92
χ^2	6.942	
P	0.008	

3.4.4. 治疗前 UA 与 CysC 联合与 PFS 的关系

多因素 Cox 回归分析结果表明, UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 、CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$ 是 PFS 的独立危险因素。

将 $UA < 292.50 \text{ umol/L}$ 且 $CysC < 1.165 \text{ mg/L}$ 患者记为 A 组, 共 57 人; 将 $UA \geq 292.50 \text{ umol/L}$ 和 $CysC \geq 1.165 \text{ mg/L}$ 中有任意一项满足的患者记为 B 组, 共 81 人; 将 $UA \geq 292.50 \text{ umol/L}$ 且 $CysC \geq 1.165 \text{ mg/L}$ 记为 C 组, 共 15 人。绘制三组患者的生存曲线, 见图 7, 检验 A 组、B 组和 C 组间 PFS 的差异, 见表 11, 三组患者的中位 PFS 存在统计学差异。统计结果提示: $UA \geq 292.50 \text{ umol/L}$ 和(或) $CysC \geq 1.165 \text{ mg/L}$ 提示患者较短的 PFS。

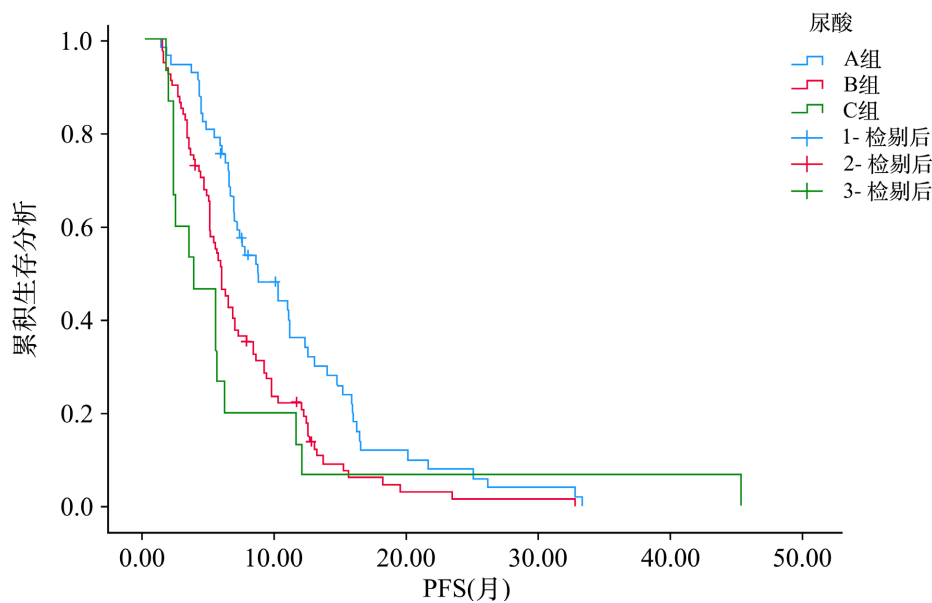


Figure 7. Kaplan-Meier survival curve for PFS based on UA and eGFR combination
图 7. UA 与 CysC 联合关于 PFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Table 11. Relationship between UA and CysC combination and PFS

表 11. UA 与 CysC 联合与 PFS 的关系

分组	例数	mPFS (月)	95%CI	χ^2	P
A 组	57	8.5	5.438~11.562	9.293	0.010
B 组	81	5.9	5.030~6.770		
C 组	15	4.6	0.765~6.635		

3.5. 疾病进展时 UA、CysC 与 eGFR 与患者预后的关系

截至随访结束, 153 例患者中共有 145 例随访到 PFS (8 例未进展), 其中 128 例患者随访到了发现疾病进展时的 UA、CysC、eGFR 水平。使用配对卡方检验检查 UA、CysC、eGFR 水平在治疗前和疾病进展时是否有变化, 结果提示: 治疗后, $UA < 292.50 \text{ umol/L}$ 的患者减少至 42.2% (54 例), $UA \geq 292.50 \text{ umol/L}$ 的患者增加至 57.8% (74 例), 采用矫正卡方检验后发现, 治疗前 UA 水平与发生疾病进展时 UA 水平无统计学差异, 见表 12; 治疗后, $CysC < 1.165 \text{ mg/L}$ 的患者减少至 51.6% (66 例), $CysC \geq 1.165 \text{ mg/L}$ 的患者增加至 48.4% (62 例), 采用矫正卡方检验后发现, 治疗前 CysC 水平与发生疾病进展时 CysC 水平存在差异, 且具有统计学意义, 见表 13; 治疗后, $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的患者增加至 54.7% (70 例), $eGFR \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 的患者降低至 45.3% (58 例), 采用矫正卡方检验发现, 治疗前 eGFR 水平与发生疾病进展时 eGFR 水平存在差异, 且具有统计学意义, 见表 14。

Table 12. Differences before UA treatment and during disease progression (n = 128)
表 12. UA 治疗前与疾病进展时的差异(n = 128)

	UA < 292.50 mol/L n (%)	UA ≥ 292.50 mol/L n (%)	P
治疗前	60 (46.9)	68 (53.1)	0.327
疾病进展时	54 (42.2)	74 (57.8)	

Table 13. Differences in CysC before treatment and during disease progression (n = 128)
表 13. CysC 治疗前与疾病进展时的差异(n = 128)

	CysC < 1.165 mg/L n (%)	CysC ≥ 1.165 mg/L n (%)	P
治疗前	82 (64.1)	46 (35.9)	0.026
疾病进展时	66 (51.6)	62 (48.4)	

Table 14. Differences in eGFR before treatment and during disease progression (n = 128)
表 14. eGFR 治疗前与疾病进展时的差异(n = 128)

	eGFR < 79.43 mL/min/1.73m ² n (%)	eGFR ≥ 79.43 mL/min/1.73m ² n (%)	P
治疗前	53 (41.4)	75 (58.6)	0.019
疾病进展时	70 (54.7)	58 (45.3)	

上述表格提示, 本组患者疾病进展时的 UA、CysC、eGFR 的水平较治疗前有所变化, 且 CysC、eGFR 的变化有统计学差异; 前文已经证明治疗前 UA、CysC、eGFR 的水平与患者预后相关, 而患者经过一线治疗发生疾病进展时的 UA、CysC、eGFR 水平是否也与患者的预后相关是本文接下来进一步探索的问题。

本研究定义从患者一线治疗发生疾病进展时的时间开始至任何原因导致死亡的时间为 OS₁, OS₁ 也为随访指标之一。

3.5.1. 疾病进展时 UA、CysC 与 eGFR 影响 OS₁ 的单因素及多因素分析

通过单因素分析发现, CysC ≥ 1.165mg/L、eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 是 OS₁ 的危险因素, 见表 15。

将单因素有意义的数据纳入多因素回归分析, 结果示, eGFR 为影响患者 OS₁ 的独立因素, eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 是影响患者预后的独立危险因素, 见表 16。

Table 15. Results of single factor analysis affecting OS₁
表 15. 影响 OS₁ 的单因素分析结果

临床资料	对照组	HR	95%CI	P
年龄(≤60 岁)	>60 岁	0.997	0.846~1.174	0.969
性别(女)	男	0.87	0.60~1.27	0.483
病理类型(腺癌)	鳞癌	0.72	0.48~1.09	0.125

续表

吸烟史(有)	无	1.12	0.78~1.61	0.534
临床分期(IV 期)	III 期	1.01	0.68~1.50	0.976
原发部位(左肺)	右肺	0.95	0.66~1.37	0.785
远处转移(有)	无	1.08	0.75~1.57	0.678
UA (<292.50 mol/L)	≥292.50 mol/L	0.87	0.60~1.25	0.450
CysC (<1.165 mg/L)	≥1.165 mg/L	0.71	0.49~0.92	0.043
eGFR (<79.43 mL/min/1.73m ²)	≥79.43 mL/min/1.73m ²	1.86	1.27~2.73	0.001

Table 16. Results of multi-factor analysis affecting OS_I

表 16. 影响 OS_I 的多因素分析结果

临床资料	参照	HR	95%CI	P
CysC (<1.165 mg/L)	≥1.165 mg/L	1.36	0.79~2.33	0.269
eGFR (<79.43 mL/min/1.73m ²)	≥79.43 mL/min/1.73m ²	2.08	1.15~3.77	0.016

3.5.2. 疾病进展时 eGFR 与患者 OS_I 之间的关系

选取独立危险因素 eGFR 对患者进行分组，使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，并采用 Log-rank 检验不同组别的患者生存数据是否存在统计学差异。分析结果显示：eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 组患者的中位 OS_I 低于 eGFR ≥ 79.43 mL/min/1.73m² 组，两组间的患者生存率存在差异，见图 8、表 17。

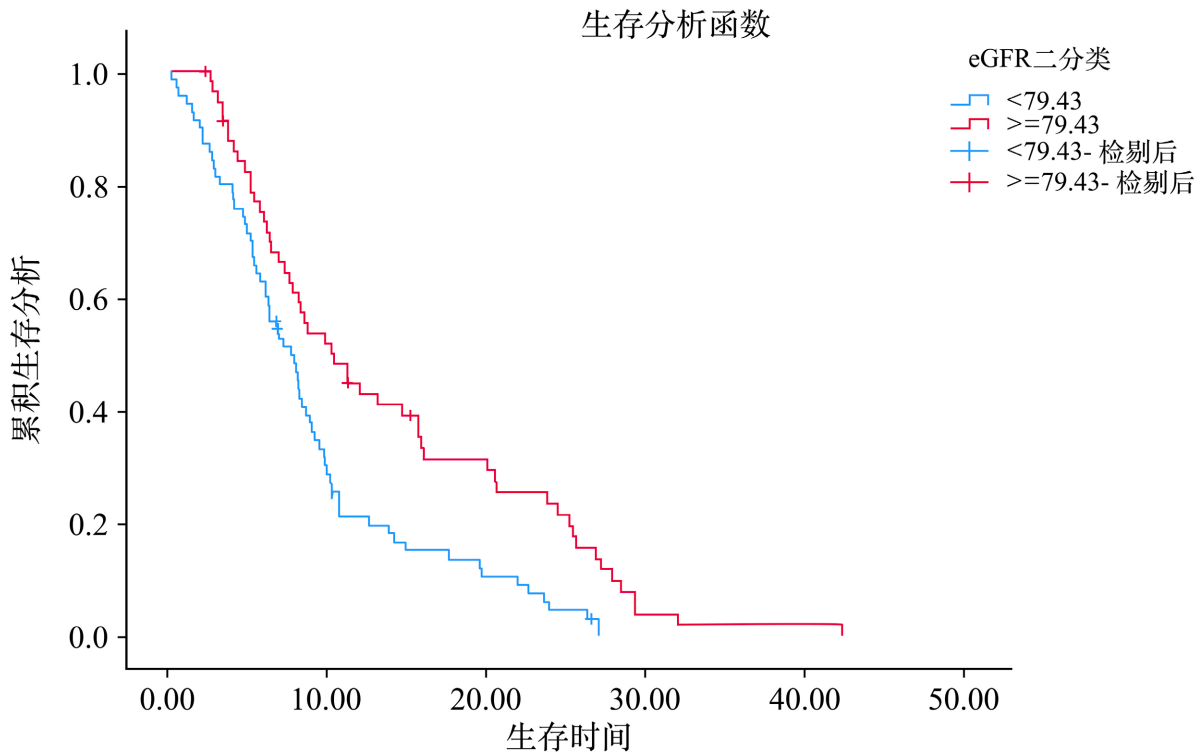


Figure 8. Kaplan-Meier survival curves of eGFR grouping with respect to OS_I

图 8. eGFR 分组关于 OS_I 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Table 17. Differences in OS₁ between eGFR groups
表 17. eGFR 分组间 OS₁ 的差异

分组	eGFR < 79.43 mL/min/1.73m ²	eGFR ≥ 79.43 mL/min/1.73m ²
MOS (月)	7.5	10.2
95%CI	5.9~8.8	7.63~15.7
χ^2	10.526	
P	0.001	

3.6. 对 UA、CysC 与 eGFR 的预测价值进行验证

前文已经得出结论: UA、CysC 与 eGFR 水平与非小细胞肺癌患者的预后有关, 为了进一步验证文中的结论, 本研究按照纳入标准及排除标准严格筛选, 收集在青海大学附属医院确诊并进行一线化学治疗的晚期 NSCLC 患者, 最终纳入了 23 例数据完整的研究对象, 患者的一般临床资料情况及根据截断值的分组如下, 见表 18。截至随访结束, 23 例患者中共有 23 例随访到 PFS, 中位 PFS (mPFS) 为 6.2 月; 共有 23 例患者随访到 OS, 中位 OS (mOS) 为 16.1 月。

Table 18. General clinical data of patients (n = 23)
表 18. 患者的一般临床资料(n = 23)

临床资料	n (%)
年龄(岁)	≤60 12 (52.1)
	>60 11 (47.9)
性别(例)	男 15 (65.2)
	女 8 (34.8)
病理类型(例)	鳞癌 8 (34.8)
	腺癌 15 (65.2)
吸烟史(例)	无 8 (34.8)
	有 15 (65.2)
临床分期(例)	III 7 (30.4)
	IV 16 (69.6)
原发部位(例)	左 12 (52.2)
	右 11 (47.8)
远处转移(例)	无 9 (39.1)
	有 14 (60.9)
治疗前的 UA (mol/L)	<292.50 12 (52.2)
	≥292.50 11(47.8)
治疗前的 CysC (mg/L)	<1.165 16 (30.4)
	≥1.165 7 (69.6)
治疗前的 eGFR (mL/min/1.73m ²)	<79.43 9 (39.1)
	≥79.43 14 (60.9)
疾病进展时的 eGFR (mL/min/1.73m ²)	<292.50 12 (52.2)
	≥292.50 11 (47.8)

选取 UA、CysC 与 eGFR 中被确定为独立危险因素的指标(OS: UA、eGFR; FPS: UA、CysC; OS_I: eGFR), 将患者根据最佳截断值进行分组, 使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并采用 Log-rank 检验不同组别的患者的生存数据是否存在统计学差异。结果显示: UA < 292.50 $\mu\text{mol/L}$ 组患者的中位 OS 高于 UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 组, 两组间的患者生存率不存在差异, 见图 9(a)、表 19; eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 组患者的中位 OS 明显低于 eGFR $\geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组, 两组间的患者生存率存在差异($\chi^2 = 5.055$, $P = 0.025$), 见图 9(b)、表 19。UA < 292.50 $\mu\text{mol/L}$ 组患者的中位 PFS 高于 UA $\geq 292.50\mu\text{mol/L}$ 组, 两组患者的无进展生存期无差异, 见图 9(c)、表 19; CysC < 1.165 mg/L 组患者的中位 PFS 高于 CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$ 组, 两组间的患者生存率不存在差异, 见图 9(d)、表 19。eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 组患者的中位 OS_I 低于 eGFR $\geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组, 两组间的患者生存率存在差异, 见图 9(e)、表 19。

Table 19. Differences in survival between groups

表 19. 各分组间生存期的差异

临床资料		生存时间(月)	95%CI	χ^2	P
治疗前 UA	<292.50 mol/L	mOS		1.890	0.169
		16.2	6.92~25.48		
		15.6	7.07~24.19		
治疗前 eGFR	<79.43 mL/min/1.73m ²	mOS		5.055	0.025
		12.1	0.64~23.62		
		18.6	10.56~26.70		
治疗前 UA	<292.50 mol/L	mPFS		0.913	0.339
		6.2	5.19~7.15		
		4.8	2.56~9.85		
治疗前 CysC	<1.165 mg/L	mPFS		1.174	0.279
		6.7	5.03~8.30		
		2.4	0.67~4.08		
进展时 eGFR	<79.43 mL/min/1.73m ²	mOS _I		5.034	0.025
		5.9	5.63~6.31		
		17.9	8.11~27.82		

在本验证组中, 我们发现, 只有根据 eGFR 的最佳截断值对患者进行分组时, 两组患者的 OS、OS_I 有统计学差异, 即在本验证集中, eGFR 分组可以很好地预测患者的预后; 而 UA 根据最佳截断值进行分组时, 患者的 OS 并没有统计学差异, 即在本验证集中, UA 分组不能有效地预测患者的预后; 分别根据 UA、CysC 的最佳截断值对患者进行分组时, 两组患者的 PFS 没有统计学差异, 即在本验证集中 UA 分组、CysC 分组不能有效地预测患者的 PFS。

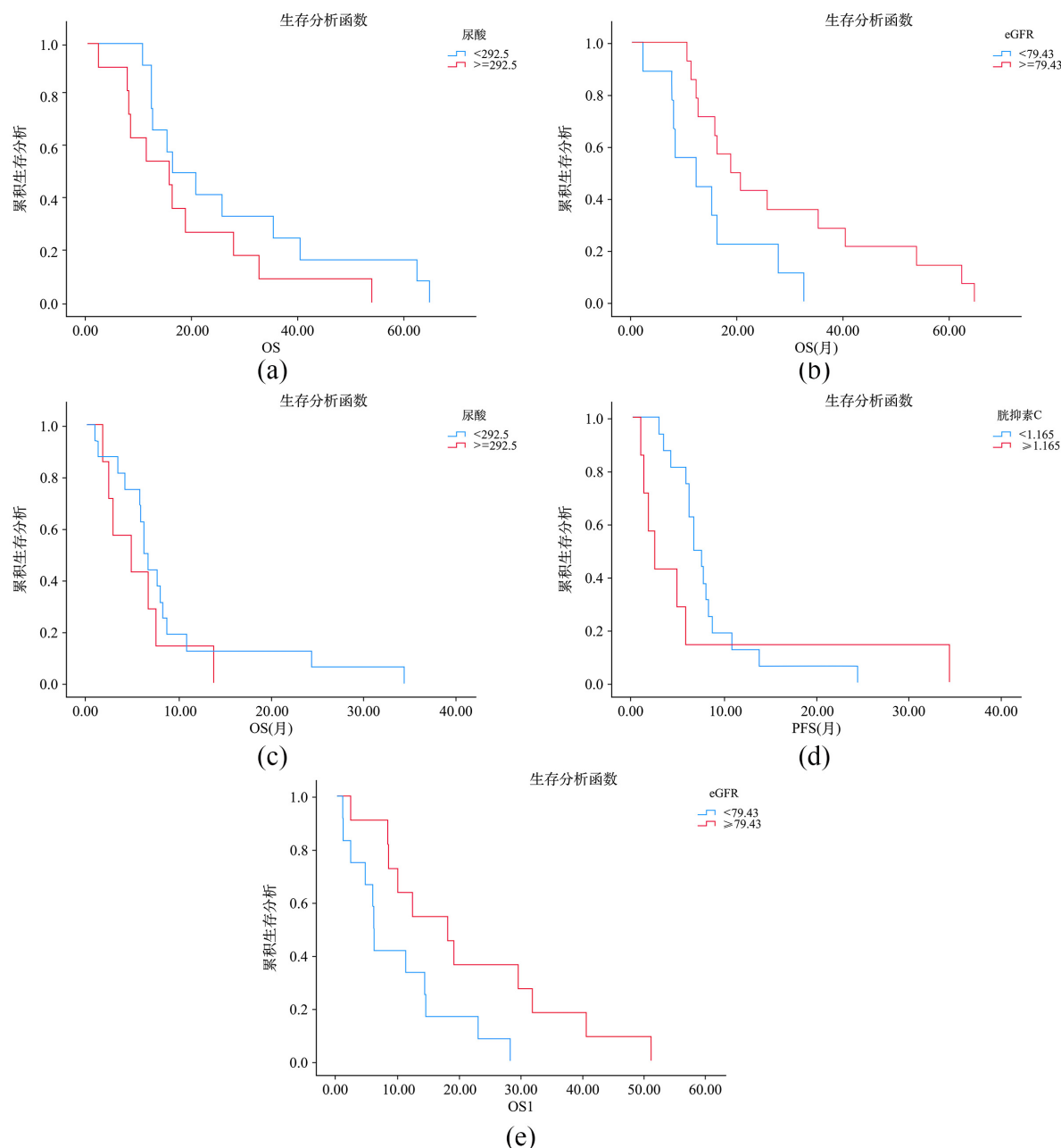


Figure 9. Kaplan-Meier survival curves of survival for each group

图 9. 各分组关于生存期的 Kaplan-Meier 生存曲线

4. 讨论

对于 NSCLC 患者, 出现肺外转移意味着进入了真正意义的临床晚期(IV 期), 治疗上仅推荐行内科治疗。部分分期较晚虽未出现转移但已不适用手术的患者(多为 IIIB、IIIC 期), 他们与 IV 期患者采用的治疗方式基本相同。据报道, 局部晚期和晚期 NSCLC 患者的长期生存率因疾病特征而异, 但普遍较低, 所有阶段的 5 年生存率在 9%至 15%之间, IIIB 期、IIIC 期和 IV 期的生存率非常相似, 均在 1%~5%之间[4] [5]。参考大量的研究预后因子的文献中, 入组标准均纳入了 IIIB 期、IIIC 期患者[6]。在本研究中, 临床分期与患者的 PFS、OS 均不存在关联, 进一步印证了 IIIB 期、IIIC 期和 IV 期的生存率非常相似这一观点。

尿酸的转运与癌症有着密不可分的关系,对未经治疗的患者的前瞻性研究表明,与尿酸转运相关的蛋白 ABCG2,其对应的编码基因在突变时降低 ABCG 的合成,影响尿酸的转运,最终使一些癌症发生的风险升高,也影响了癌症患者的预后[7][8]。一项奥地利的相关研究发现[9],尿酸水平的升高是癌症死亡风险的增加独立危险因素,血清尿酸最高与最低四分位数的调整风险比为 1.27。在另一项研究中,共收集了 5189 例癌症患者的血清尿酸水平,进一步统计学对总体癌症发病率的风险具有中等 J 型影响,尿酸水平更高时风险比在统计学上显著增加,说明尿酸水平和癌症发病率之间存在剂量关系[10]。在本研究中,为确定尿酸的最佳截断值,我们参考了同类型的研究,通过绘制 ROC 曲线并取曲线下面积最大时的数值 292.50 作为临界值,这一截断值与相关文献中提出的尿酸的正常高值 310 $\mu\text{mol/L}$ ~330 $\mu\text{mol/L}$ 接近[11]。无论是在国内外相关参考文献的研究中,还是本研究中,均提示低尿酸水平提示晚期非小细胞肺癌患者更好的预后。

一项研究研究表明,血清 CysC 水平对食管癌的诊断具有重要意义,血清 CysC 与 CTSB 的比值是食管癌患者的预后指标,且研究观察到 CysC 水平与食管癌的肿瘤负荷有关[12]。一项中国的大样本临床研究中,在恶性肿瘤患者中,相较于肌酐和其他肾功能相关指标,CysC 是早期肾损伤最敏感的标志物[13];近年来,血清肌酐/胱抑素 C 比值(CCR)作为一种新的、简单的工具,作为骨骼肌质量的生物标志物,在癌症领域作为预后标志物进行了大量的研究,发现 CCR 与患者的预后密切相关,侧面证实了胱抑素 C 与癌症预后之间的关系[14]。因此,CysC 水平升高可能预示着人类炎症和免疫反应的发生,间接反映了肿瘤的恶性和破坏能力。上述研究表明,在不同癌症中 CysC 均有预测价值,与本研究结果相同,但目前未有研究数据表明 CysC 是 NSCLC 的独立预后因素。

在 Lees 等的一项前瞻性、大样本相关研究中,发现 eGFR (肌酐 - 胱抑素 C)在 75 mL/min/1.73m² 以下与部分癌症预后之间的关系基本呈线性和负相关[15],这一研究结果与本研究 eGFR 的最佳截断值较为接近,无论是在治疗前还是在接受一线治疗发生疾病进展时,eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 均为导致患者死亡的独立危险因素,这与既往研究结果一致。

本研究发现,治疗前 UA、eGFR 为两个独立的预后危险因素,因此本研究进一步联合了 UA、eGFR 两个独立的危险因素进行了进一步探究,统计结果提示:在基线时 UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 和(或) eGFR < 79.43 mL/min/1.73m² 患者的 OS 较短;UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 、CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$ 是 PFS 的独立危险因素,因此本研究进一步联合了 UA、CysC 两个独立的危险因素进行了进一步探究,统计结果提示:UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 和(或) CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$ 提示患者较短的 PFS。上述结果提示:UA 与 eGFR 联合有预后价值,UA 与 CysC 联合有疗效预测价值。由于样本量小,调阅文献时未见其他研究有相关数据,因此,本研究还需进行大样本、多中心的临床研究进行更深入的研究。

本研究在研究 UA、CysC、eGFR 水平与预后之间的关系之外,也进一步探索了治疗前 UA、CysC、eGFR 水平的疗效预测作用。结果提示:UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 、CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$ 是 PFS 的危险因素,将单因素有意义的数据纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示 UA 和 CysC 为影响患者 PFS 的独立危险因素,即治疗前 UA 和 CysC 水平可以独立预测患者治疗的疗效;生存分析提示,UA < 292.50 $\mu\text{mol/L}$ 组患者的中位 PFS 高于 UA $\geq 292.50 \mu\text{mol/L}$ 组,两组患者间的 PFS 存在差异,CysC < 1.165 mg/L 组患者的中位 PFS 高于 CysC $\geq 1.165 \text{ mg/L}$ 组,两组间的患者生存率存在差异。在既往研究中,Wang 等[16]的有关小细胞肺癌的研究中提示,化疗前高 UA、CysC 水平提示患者的 PFS 较短,进一步统计学分析发现,化疗前 CysC 水平的高低是影响患者 PFS 的独立危险因素,UA、CysC 水平较高的患者,提示更差的预后,进一步基础研究发现,UA、CysC 水平升高会导致肿瘤患者疾病快速进展,导致肿瘤组织的增殖、浸润和快速转移,上述结论与本研究结论是一致的。本研究在进行疗效预测时未进行分组,是由于纳入患者病例数较少,是本研究的不足,因此后续应纳入更多患者进行亚组分析,从而得到更明确的结论来进行疗效预测。

本研究的最后对前文结论进行验证, 在 23 例完整病例中, 结果提示: $UA < 292.50 \text{ umol/L}$ 组患者的中位 OS 高于 $UA \geq 292.50 \text{ umol/L}$ 组, 但两组间的患者生存时间不存在差异; $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组患者的中位 OS 明显低于 $eGFR \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组, 两组间的患者生存时间存在差异; $UA < 292.50 \text{ umol/L}$ 组患者的中位 PFS 高于 $UA \geq 292.50 \text{ umol/L}$ 组, 但两组间患者的中位 PFS 不存在差异; $CysC < 1.165 \text{ mg/L}$ 组患者的中位 PFS 高于 $CysC \geq 1.165 \text{ mg/L}$ 组, 两组患者的中位 PFS 不存在差异; $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组患者的中位 OS₁ 低于 $eGFR \geq 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 组, 两组间的患者生存率存在差异。对本研究得出的结果进行进一步分析, OS 中, UA 分组没有显示出预后价值, eGFR 分组在治疗前和疾病进展时均显示出了有效的预后价值, 出现上述原因可能与验证集的样本量小相关; PFS 中, UA 和 CysC 未能显示出有效的疗效预测价值, 可能的原因是, 在 153 例患者中, 使用单纯化疗为一线治疗的有 58 人, 使用化疗联合靶向治疗、免疫治疗的有 38 人, 而在 23 例患者的验证集中, 单纯使用靶向治疗为一线治疗的有 11 人, 两组数据中治疗方式的差异导致 UA 和 CysC 的最佳截断值没有疗效预测的价值; 该验证的结论进一步提示我们, 本研究需进一步纳入更多患者, 针对不同治疗进行亚组分析才能得出更实用的结论。

本研究的局限性: 本研究为回顾性研究, 存在回顾性偏倚; 本研究样本量较小, 且研究人群局限于单一医疗机构, 因此得出的最佳截断值是否能适用于更多的人群有待进一步的验证; 本研究缺乏前瞻性数据验证结论; 本研究未对不同一线治疗方案进行亚组分析, 后续需进一步完善; 患者在后续的治疗和肿瘤的发展过程中, 还会影响到肾脏的功能, 而肾功能的损害对于患者来说有可能为一过性的, 也有可能为长期慢性的, 而本研究未能研究相关指标的动态变化与预后的关系, 需长期随访患者肾功能的连续、动态的变化, 才能更好地探索肾功能损害与预后之间的关系; 本研究在纳入人群中没有限制年龄, 而肾功能不仅与肿瘤本身的发生发展息息相关, 还与年龄有着密不可分的巨大关系, 因此, 本研究应进一步对年龄进行分层研究, 还可以针对老年人群进行相关研究, 可能在临床中能提供更大的价值; 本研究发现 UA、CysC、eGFR 水平在预后及疗效预测方面均有探索价值, 由于验证组的样本量小, 后续需大样本的验证, 并且应结合数学、统计学知识, 进一步探索, 结合临床特征等作出一个评分系统, 进而才能更好地应用于临床中。

5. 结论

在治疗前: $UA \geq 292.50 \text{ umol/L}$ 、 $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 是患者预后的独立危险因素; 在疾病进展时: $eGFR < 79.43 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 是患者预后的独立危险因素; 联合检测治疗前 UA、eGFR 的水平可能有助于分层评估晚期 NSCLC 的预后。

致 谢

感谢我的导师给予我的帮助。

参考文献

- [1] Zhang, W., Guo, N., Yu, C., Wang, H., Zhang, Y., Xia, H., *et al.* (2012) Differential Expression of ERCC-1 in the Primary Tumors and Metastatic Lymph Nodes of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma. *Tumor Biology*, **33**, 2209-2216. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0482-4>
- [2] Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., *et al.* (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project; Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 39-51.
- [3] Stämmler, F., Grassi, M., Meeusen, J., Lieske, J., Dasari, S., Dubourg, L., *et al.* (2021) Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Myo-Inositol, Valine, Creatinine and Cystatin C. *Diagnostics*, **11**, Article No. 2291. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122291>

-
- [4] Wang, T., Nelson, R.A., Bogardus, A. and Grannis, F.W. (2010) Five-Year Lung Cancer Survival: Which Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Attain Long-Term Survival? *Cancer*, **116**, 1518-1525. <https://doi.org/10.1002/cncr.24871>
- [5] Wood, R. and Taylor-Stokes, G. (2019) Cost Burden Associated with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Europe and Influence of Disease Stage. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 214. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5428-4>
- [6] Kwas, H., Guermazi, E., Khattab, A., Hrizi, C., Zendah, I. and Ghédira, H. (2017) Prognostic Factors of Advanced Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Revue de Pneumologie Clinique*, **73**, 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2017.05.002>
- [7] Korenaga, Y., Naito, K., Okayama, N., Hirata, H., Suehiro, Y., Hamanaka, Y., *et al.* (2005) Association of the BCRP C421A Polymorphism with Nonpapillary Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **117**, 431-434. <https://doi.org/10.1002/ijc.21187>
- [8] Hu, L., Wang, X., Chen, X., Chang, J., Li, C., Zhang, Y., *et al.* (2007) BCRP Gene Polymorphisms Are Associated with Susceptibility and Survival of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Carcinogenesis*, **28**, 1740-1744. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm113>
- [9] Strasak, A.M., Rapp, K., Hilbe, W., Oberaigner, W., Ruttman, E., Concini, H., *et al.* (2007) The Role of Serum Uric Acid as an Antioxidant Protecting against Cancer: Prospective Study in More than 28000 Older Austrian Women. *Annals of Oncology*, **18**, 1893-1897. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm338>
- [10] Strasak, A.M., Lang, S., Kneib, T., Brant, L.J., Klenk, J., Hilbe, W., *et al.* (2009) Use of Penalized Splines in Extended Cox-Type Additive Hazard Regression to Flexibly Estimate the Effect of Time-Varying Serum Uric Acid on Risk of Cancer Incidence: A Prospective, Population-Based Study in 78,850 Men. *Annals of Epidemiology*, **19**, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.08.009>
- [11] 庄秀芬, 向敏, 孙闻, 石林, 李小琴, 胡筱. 188 例恶性肿瘤合并高尿酸血症患者的临床研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3): 272-277.
- [12] Yan, Y., Zhou, K., Wang, L., Wang, F., Chen, X. and Fan, Q. (2017) Clinical Significance of Serum Cathepsin B and Cystatin C Levels and Their Ratio in the Prognosis of Patients with Esophageal Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 1947-1954. <https://doi.org/10.2147/ott.s123042>
- [13] Tong, Y., Liu, X., Guan, M., Wang, M., Zhang, L., Dong, D., *et al.* (2017) Evaluation of Serological Indicators and Glomerular Filtration Rate Equations in Chinese Cancer Patients. *Medical Science Monitor*, **23**, 2949-2960. <https://doi.org/10.12659/msm.902138>
- [14] Gao, J., Liang, H., Qian, Y., *et al.* (2021) Creatinine-to-Cystatin C Ratio as a Marker of Skeletal Muscle Mass for Predicting Postoperative Complications in Patients Undergoing Gastric Cancer Surgery. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 5017-5026.
- [15] Lees, J.S., Ho, F., Parra-Soto, S., Celis-Morales, C., Welsh, P., Sullivan, M.K., *et al.* (2021) Kidney Function and Cancer Risk: An Analysis Using Creatinine and Cystatin C in a Cohort Study. *eClinicalMedicine*, **38**, Article ID: 101030. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101030>
- [16] Wang, H., Shan, D., Dong, Y., Yang, X., Zhang, L. and Yu, Z. (2020) Correlation Analysis of Serum Cystatin C, Uric Acid and Lactate Dehydrogenase Levels before Chemotherapy on the Prognosis of Small-Cell Lung Cancer. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 73. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12334>