

重新认识阻塞性睡眠呼吸暂停与主动脉夹层的关系

何权瀛



〔作者简介〕 何权瀛,教授,主任医师,博士生导师。1970年毕业于北京医学院(现北京大学医学部)医疗系,1982年获得医学硕士学位,1992年曾赴日本自治医科大学研修。现任北京大学人民医院主任医师,为国内公认的知名呼吸病专家和呼吸病学科带头人。目前担任中国医师协会呼吸医师分会顾问、北京医师协会常务理事、呼吸内科专科医师分会会长、美国 ACCP 资深会员,此外担任 20 余家杂志的常务编委或编委。长期致力于支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、睡眠呼吸暂停疾病的防治研究,主编医学专著 14 部,参编医学著作 30 余本,医学科普丛书 3 本,发表论文 600 余篇。获得国家自然科学基金资助项目 3 项,国家卫生健康委员会科研基金资助项目 3 项、高等学校博士点专项科研基金资助项目 1 项。先后获国家卫生健康委员会重大科技进步二等奖、中华医学科技三等奖以及国家科学技术进步二等奖等。

摘要 主动脉夹层是一种较少见的严重心血管急症,尤其是 Stanford A 型主动脉夹层患者通常预后较差,目前外科手术是其主要治疗方法,但手术创伤范围大,过程复杂,围手术期病死率高,术后神经系统、呼吸系统损害以及急性肾功能损伤会影响手术治疗效果。近年来已经认识到主动脉夹层与阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的发生、发展关系密切。本文简述了 OSA 与主动脉夹层共病的流行病学研究结果,并讨论了 OSA 促进主动脉夹层发生、发展的机制,在此基础上探讨从治疗 OSA 入手进一步提高主动脉夹层治疗水平的策略。

关键词 主动脉夹层 Stanford 分型 阻塞性睡眠呼吸暂停

中图分类号 R56 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.001

主动脉夹层动脉瘤又称主动脉夹层(aortic dissection, AD),是指主动脉腔内的血液通过内膜破口进入动脉壁中层进而剥离动脉内膜与中层,形成假腔和血肿,从而引发一系列临床症状。

一、AD 的流行病学及病死率

AD 是一种少见但不罕见的严重心血管急症,近年来随着诊断和认知水平的提高,其发生率呈逐年升高的趋势。根据 2011 年中国健康保健数据可知,中国大陆地区急性 AD 发生率为 2.8/100 万^[1]。急性 AD 病死率很高,有文献报道,AD 患者从出现症状起,如不及时给予治疗,24~48h 内每过 1h 病死率增加 1%~2%,24h 时为 33%,48h 时为 50%,1 周时达 70%~75%,3 个月时可达 90%^[2-6]。

二、AD 的病因和发病机制

AD 的病因和发病机制涉及性别、年龄、主动脉扩张、动脉粥样硬化、高血压、吸烟、主动脉炎、妊娠、创伤、药物使用、遗传因素等。

三、AD 的临床分型

最早的分型为 DeBakey 分型: I 型:起自升主动

脉扩展到弓部、降主动脉,累及或不累及腹主动脉; II 型:起自升主动脉,但仅局限于此; III 型:起自胸部降主动脉,并仅局限于此水平为 III A,或进一步扩展到腹主动脉为 III B。

目前最常应用的分型为 Stanford 分型: A 型:不论起始部位如何,夹层仅位于升主动脉; B 型:起始于降主动脉。据急性主动脉夹层国际注册数据库(International Registry of Acute Aortic Dissection, IRAD)报告,65%的内膜撕裂发生于升主动脉,10%发生于升主动脉弓,20%发生于降主动脉,5%发生于腹主动脉,即 95%发生于胸腔内的大动脉^[5]。

四、AD 的治疗原则及其疗效评价

国外对于 AD 的治疗已建立多中心协作临床研究体系,并且制定了 AD 临床诊断及治疗指南^[6]。其治疗措施包括药物治疗、血管内支架治疗和外科手术治疗。药物治疗适用于慢性病变或 B 型 AD 和应急治疗,单纯血管内支架治疗主要用于简单病变,而复杂的累及主动脉瓣或升主动脉的 AD 患者的主要治疗手段是外科手术。

Stanford A 型 AD 病死率很高,预后极差,一经确诊,外科手术则是主要治疗方法。但手术创伤范围

大,过程复杂,术中需要深低温停循环,围手术期并发症多,而且多为危重,术后病死率较高^[7]。近年来,由于外科手术、麻醉和体外循环技术的改进以及监测水平和术后管理水平的提高,Stanford A型AD手术病死率明显下降^[8,9]。但是术后神经、呼吸系统损害及急性肾功能损伤等并发症直接影响到整体治疗效果,不仅患者滞留在重症监护室(intensive care unit, ICU)的时间长,远期预后也不理想。A型患者术后低氧血症发生率较高,对机体影响较大。据报道,围手术期患者病死率高达25%。术后患者急性肾功能损伤发生率高达30%,严重者需行透析治疗,ICU治疗时间长,而且远期生存率较低^[10],此外,神经系统并发症高达18%^[11,12]。胸、腹腔主动脉置换术后的临床重要并发症是截瘫和轻瘫,严重影响AD患者生活质量和预后^[13]。据报道,Stanford A型AD一期全主动脉替换手术术后病死率为14.7%^[14]。AD患者常同时合并高血压病,而且多数比较年轻,术后如果血压控制不佳,就会导致胸、腹主动脉残余夹层逐渐扩张,向下延伸形成胸腹主动脉瘤,需要二期手术进行全胸腹主动脉替换^[15]。

五、阻塞性睡眠呼吸暂停与AD

Sampol等^[16]于2003年首次发现AD患者中阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的患病率更高,从而提出OSA与AD的发生、发展可能有关。此后,不断有文献报道OSA与AD的发病关系密切。Sampol等^[16]选择了年龄、性别、体重指数匹配的高血压患者为对照组,发现19例AD患者中41.6%合并重度OSA,显著高于对照组(20.8%),AD患者的睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)显著高于对照组(28 ± 30 次/时 vs 11 ± 10 次/时, $P = 0.032$)。Zames等^[17]在一项调查研究中发现,急性AD患者中62.4%合并OSA,其患病率显著高于一般人群,他们的平均AHI为 22.0 ± 7.5 次/时。Naito等^[18]选取了29例AD患者及59例严重打鼾对照者,发现AD患者3%慢氧饱和度下降指数明显高于对照组,认为可能与间歇性低氧有关。Yanagi等^[19]报道了95例AD患者中OSA的发生率为12.6%,并发现AD合并OSA者多为年轻肥胖者,同时合并高血压。张学民等^[20]通过Berlin问卷调查发现,AD患者中OSA的发生率较高,可能与AD的发病相关。其后他们又对比研究了82例Stanford B型AD及无主动脉疾病病史的OSA高危人群。结果显示,Stanford B型AD患者中SA的发生率(81.7%)

显著高于对照组(67.2%),同时发现AD患者的AHI、4%慢氧饱和度下降指数显著高于对照组,进一步证实AD的发生与OSA相关^[21]。

六、OSA对AD发生及预后的影响

研究发现,马方综合征患者合并OSA时更容易发生AD破裂需要手术或者导致死亡的严重事件,同时研究也显示,合并OSA的患者发生急性AD的更年轻^[19]。Delsart等^[22]研究了71例急性AD患者中81.7%存在OSA,其中43.6%为重度OSA。随访研究发现,重度OSA患者发生降主动脉假腔扩张的比例更高。另一项研究发现,151例Stanford B型AD患者中OSA的发生率为66.2%,认为OSA与AD患者的假腔血栓形成有关,而且提示OSA是Stanford B型AD患者预后不良的独立危险因素^[23]。Serizawa等^[24]研究指出,反复发生OSA对主动脉壁机械应力的损伤可影响胸主动脉瘤的大小,是独立于高血压的重要危险因素。

AD是一种致命性的心血管急危重症,而OSA是一个新近才引起人们重视的疾病。近年来,随着医学界对两种疾病研究的不断深入,有研究者提出OSA可能是AD发病的独立危险因素^[25]。Kohler等^[26]研究认为,OSA是升主动脉直径增宽的独立危险因素之一。

七、OSA促进AD发生、发展的可能机制

1. 胸腔内负压增大及波动:有报道OSA患者呼吸暂停后再用力吸气时平均胸膜腔内负压为 -53.6 ± 2.9 cmH₂O,最大可达 -147.4 cmH₂O^[27]。而健康受试者吸气时胸膜腔内负压水平只有 $-8 \sim -5$ cmH₂O,两者相差悬殊。更重要的是,OSA患者在一个昼夜睡眠过程中胸膜腔内压会反复产生巨大的波动和震荡。胸膜腔内的这种巨大负压所形成的外向牵引力与主动脉腔内压力升高共同作用,迫使主动脉管壁向外扩张,同时对血管壁产生的这种病理性剪切力的增加可破坏管壁正常结构,促使AD形成。据报道,患者发生OSA事件时产生的促使主动脉向外扩张的压力中位数可高达 22.12 cmH₂O^[28]。Baguet等^[29]已经证实上述因素均可能参与AD致病。

2. 交感神经兴奋性升高:OSA患者睡眠过程中反复发生低氧血症和睡眠过程中不断产生的呼吸事件并伴发觉醒和微觉醒也可引起交感神经兴奋。交感神经兴奋升高必然可引起儿茶酚胺释放增多、动脉血管收缩和血管内皮功能障碍,以上各种因素均可引起血压升高。长期重度血压升高可导致主动脉营养血

管痉挛、血管平滑肌缺血、变性、坏死、弹力纤维断裂、胶原沉积和内膜破裂等病理改变,血压骤然升高则是急性AD的主要诱因。有文献报道,OSA与高血压相关,30%~50%的OSA患者合并高血压。既往研究已证实,高血压是AD发生、发展最常见的危险因素,高达70%的AD患者合并高血压^[30,31]。

3. 慢性间歇性低氧:研究发现,AD组患者中3%慢氧饱和度下降指数显著高于对照组,因而认为慢性间歇性低氧是AD发生的独立危险因素。间歇性低氧可导致活性氧簇激活、黏附分子高表达,NO活性降低、血管内炎性反应增强,低氧还可以导致脂质氧化以及血管平滑肌细胞增殖,综合作用引起动脉粥样硬化,慢性间歇性低氧还可导致血压升高,因此慢性间歇低氧在OSA导致AD的作用可能是通过动脉粥样硬化及高血压共同作用的结果。

八、OSA与AD共病的治疗策略

OSA与AD的发病关系密切,这可能给AD和OSA共病的治疗带来有益的启示。Cistulli等^[32]于1997年曾报道,对于合并OSA的马方综合征患者进行持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP)通气治疗可能会改善其预后。Cistulli等^[32]研究证实了CPAP通气治疗对主动脉病变具有确切的治疗作用。CPAP治疗可有效降低高血压患者的血压水平,尤其是难治性高血压,此外还可预防动脉粥样硬化形成^[33]。

总之,OSA与AD的发生、发展关系密切,而OSA又是引起高血压及动脉粥样硬化的常见原因,而后两者正是AD发生、发展最重要的病理基础。今后仍需要大规模、多中心的临床研究来证实这两种疾病的相关性。尽管已有文献证实CPAP治疗可阻止主动脉病变的进展,但是至今尚无针对OSA合并AD患者进行CPAP治疗的临床研究^[22]。目前有关OSA与AD发生、发展问题鲜见流行病学研究。OSA是否会影响AD的预后,CPAP治疗是否可以减少AD发生和改善其预后均需要进一步验证。

九、展望

从前文中可以看出,AD患者中同时存在OSA的比例为12.6%~81.7%,可以肯定地说,由于人们对于OSA并不是很了解,而且本病的诊断需要比较复杂的检测技术,因而AD患者中OSA的患病率可能会比目前报道的数据更高。

目前鲜见关于OSA患者AD发生率的大样本研究报告。按照疾病发生机制推测OSA患者中可能会

有一定比例的AD发生。那么,人们自然会提出一个问题,AD与OSA之间的关系到底如何?据推测,两者之间的关系可能有以下3种:①AD发生在先,由AD引起OSA;②OSA在先,由OSA引起或加重AD;③两者同时发病。

本文前面已经谈到AD的发病危险因素包括性别(男性多于女性)、年龄增加主动脉扩张及主动脉炎、高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、吸烟、妊娠、创伤、药物及遗传因素(先天性血管缺陷)。而OSA的高危因素为男性、年龄增加、肥胖、颌面部畸形(下颌后缩、小颌畸形)、鼻甲肥大、鼻中隔偏曲、Ⅱ度以上扁桃腺肿大、悬雍垂肥大、腺样体增生、舌体肥大等。OSA可以引起或加重高血压、动脉粥样硬化、冠心病、恶性心律失常、慢性充血性心力衰竭、2型糖尿病及胰岛素抵抗和脑血管病等。结合这两种疾病的高危因素及同时存在的合并症,可进行以下的分析和推测:由于这两种疾病均为慢性病,很难准确地判断两者是否同时发病。但是根据发病危险因素分析,由AD引起OSA的可能性较小,相反,更可能是由OSA引发AD。因为引发AD的多种危险因素(男性、年龄增加、吸烟)同时也是引发OSA的高危因素,或OSA的合并症(如高血压、动脉粥样硬化、2型糖尿病)。其中最重要的是目前已明确高血压患者中30%~50%合并OSA,难治性高血压患者中85%同时患有OSA,而AD患者中高血压发生率高达70%~85%。

OSA患者和AD患者中动脉粥样硬化的发生率均较高,然而长期以来人们并没有认识到胸腔内负压夜间的反复大幅度波动在AD发病中的重要作用。前已述及在夜间睡眠过程中患者反复发生睡眠呼吸暂停其后重复呼吸时为了抵抗已经关闭的上气道,人体需要用很大的力量启动吸气肌,从而产生一个很大的胸腔内负压(-80~-60cmH₂O),这样一个巨大的胸内负压必然会对心脏各房室,大动脉血管产生巨大的向外牵引力和扩张力。特别是应该强调的是,患者在一个夜间内会发生数十次,甚至上百次地向外撕扯和牵引,这对大动脉无疑是一种巨大的损伤。同时,由于OSA患者多伴有不同程度的高血压,而且多发生于夜间到清晨,尤其是呼吸暂停期间收缩压和舒张压会发生一过性急剧升高,而且幅度较大,这种血管内的压力变化必然会增加主动脉向外扩张的作用,而目前大家已公认高血压是形成AD的重要条件,这样主动脉血管处于内外夹攻之中,血流动力学不断发生急剧的变化。此外,OSA患者常同时合并动脉粥

样硬化,血管很容易发生退行性变,因而容易破损,这样在内扩外拉综合作用下,血流很容易冲破主动脉内壁细胞层形成 AD,并且可以不断向下延伸。

综上所述,AD 的主要发生机制就是主动脉系统内压力升高而且反复波动,包括收缩压和舒张压,这属于血管内因素,而胸腔外的负压为造成动脉血管向外扩张牵拉撕裂的重要因素。同时主动脉又常常处于粥样硬化状态,缺乏正常的弹性和完整性,血管内膜极易被血流冲破,从而形成 AD,在这个过程中胸内负压的作用尤为重要,据 IRAD 报道,AD 患者中血管内膜撕裂发生于升主动的占 65%,发生于主动脉弓的占 10%,发生于降主动脉的占 20%,只有 5% 发生于腹主动脉,这也就是说,AD 发生于胸腔内主动脉占 95%,其实腹主动脉同样也会发生血压升高和粥样硬化,为什么绝大多数 AD 发生于胸腔内的大动脉呢?笔者认为与 AD 发生过程中胸内负压的作用相关。

AD 是一种大血管急症,自然病死率无论是短期(24~48h)、中期(1~2 个月)或后期病死率都是很高的,而且目前治疗手段还只能是心血管外科手术,手术创伤范围大,过程复杂。尽管近年来,胸外科手术、麻醉、体外循环技术不断进步,术后监护水平逐年提高,但围手术期病死率仍高达 25%,而且术后呼吸系统、神经系统、急性肾损伤等并发症严重影响到患者的近期生存率。此外,部分患者还要进行二期手术,目前的手术治疗并不能从根本上解决 AD 发病诱因,只能暂时减轻症状及改善血流动力学指标。因此,必须寻找更好的办法,从根本上解决 AD 的发病问题。从上面的分析中可以看出,OSA 很可能是 AD 发病的上游因素和根本原因。若如此,如果从 OSA 着手治疗 AD 可能是提高 AD 治疗成功率、改善其生命质量的最佳办法。所以建议心血管外科医生应当与呼吸科医生联手,术前对于全部 AD 患者进行 OSA 筛查,如果确定患有 OSA,情况允许时应当首先治疗 OSA,包括体位疗法和 CPAP 治疗。如果情况不允许,即使先行外科手术治疗,术后监测如果证明患者存在 OSA,也应进行必要的治疗。这样可以降低术后复发率,避免二期手术。总之,我们完全有理由相信,从 OSA 入手很可能使 AD 的治疗发生一个很大的甚至是根本性的改观。

参考文献

- Xia L, Li JH, Zhao K, *et al.* Incidence and in-hospital mortality of acute aortic dissection in China: analysis of China Health Insurance Research (CHIRA) Data 2011[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(5): 502-506
- Ozaki N, Yuji D, Sato M, *et al.* Medical treatment for acute type A aortic dissection [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 26(4): 696-699
- Pape LA, Awais M, Woznicki EM, *et al.* Presentation, diagnosis and outcomes of aortic dissection: 17-year trends from the international registry of acute aortic dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(4): 350-358
- De León Ayala IA, Chen YF. Acute aortic dissection: an update[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012, 28(6): 299-305
- Wen M, Han Y, Ye J, *et al.* Perioperative risk factors for in-hospital mortality in acute type A aortic dissection [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(9): 3887-3895
- 李辉, 李娟, 王振东, 等. Stanford A 型主动脉夹层术后早期发生脑血管事件相关危险因素分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(1): 44-48
- WangDJ, Fan FD, Wang Q, *et al.* Preliminary characterization of acute aortic dissection in the mainland of China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(11): 1726-1730
- Howard DP, Banerjee A, Faihead JF, *et al.* Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study[J]. *Circulation*, 2013, 127(20): 2031-2037
- Chiappini B, Schepens M, Tan E, *et al.* Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(2): 180-186
- Chioncel O, Iliescu VA. Aortic dissection. The battle starts in the front line[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 300: 115-116
- Yeh TY, Chen CY, Huang JW, *et al.* Epidemiology and medication utilization pattern of aortic dissection in Taiwan: a population-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(36): e1522
- 秦小奎, 刘晓方. 113 例主动脉夹层的危险因素报告及文献综合分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(6): 527-529
- Zoli S, Roder F, Etz CD, *et al.* Predicting the risk of paraplegia after thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(4): 1237-1244, discussion 1245
- Massimo CG, Perna AM, Cruz Quadron EA, *et al.* Extended and total simultaneous aortic replacement: latest technical modifications and improved results with thirty-four patients[J]. *J Card Surg*, 1997, 12(4): 261-269
- Ma WG, Zheng J, Dong SB, *et al.* Sun's procedure of total arch replacement using a tetrafurcated graft with stented elephant trunk implantation: analysis of early outcome in 398 patients with acute type A aortic dissection[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(5): 621-628
- Sampol G, Romero O, Salas A, *et al.* Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(12): 1528-1531
- James PA, Oparil S, Carter BL, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520

- 18 Naito R, Sakakura K, Kasai T, *et al.* Aortic dissection is associated with intermittent hypoxia and re - oxygenation [J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(3): 265 - 270
- 19 Yanagi H, Imoto K, Suzuki S, *et al.* Acute aortic dissection associated with sleep apnea syndrome [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 19(6): 456 - 460
- 20 张学民, 韩方, 蒋京军, 等. 主动脉夹层和呼吸睡眠暂停综合征的关系研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26(2): 105 - 108
- 21 Zhang X, Zhang T, Zhang X, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome; a risk factor for Stanford's type B aortic dissection [J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(8): 1901 - 1908
- 22 Delsart P, Juthier F, Clough RE, *et al.* Prognostic significance of sleep apnea syndrome on false lumen aortic expansion in post - acute aortic syndrome [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(5): 1558 - 1564
- 23 Wang L, Chen J, Li G, *et al.* The prevalence of sleep apnea in type B aortic dissection; implications for false lumen thrombosis [J]. *Sleep*, 2017, 40(3): zsw071
- 24 Serizawa N, Yumino D, Takagi A, *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with greater thoracic aortic size [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10): 885 - 886
- 26 Kohler M, Blair E, Risby P, *et al.* The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome [J]. *Thorax*, 2009, 64(2): 162 - 166
- 25 李南方, 韩瑞梅, 严治涛, 等. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心血管危险因素分析 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(4): 361 - 364
- 27 Suzuki M, Ogawa H, Okabe S, *et al.* Digital recording and analysis of esophageal pressure for patients with obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome [J]. *Sleep Breath*, 2005, 9(2): 64 - 72
- 28 Clarenbach CF, Camen G, Sievi NA, *et al.* Effect of simulated obstructive hypopnea and apnea on thoracic aortic wall transmural pressures [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 115(5): 613 - 617
- 29 Baguet JP, Minville C, Tamisier R, *et al.* Increased aortic root size is associated with nocturnal hypoxia and diastolic blood pressure in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2011, 34(11): 1605 - 1607
- 30 Peppard PE, Young T, Palta M, *et al.* Prospective study of the association between sleep - disordered breathing and hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(19): 1378 - 1384
- 31 Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, *et al.* The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease [J]. *JAMA*, 2000, 283(7): 897 - 903
- 32 Cistulli PA, Wilcox I, Jeremy R, *et al.* Aortic root dilatation in Marfan's syndrome: a contribution from obstructive sleep apnea? [J]. *Chest*, 1997, 111(6): 1763 - 1766
- 33 Jiang YQ, Xue JS, Xu J, *et al.* Efficacy of continuous positive airway pressure treatment in treating obstructive sleep apnea hypopnea syndrome associated with carotid arteriosclerosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 6176 - 6182
- (收稿日期: 2022 - 07 - 12)
(修回日期: 2022 - 08 - 02)
- (接第 169 页)
- 10 刘军, 付马墨阳. 结直肠癌肝转移瘤外科治疗现状 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(8): 1 - 4
- 11 Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, *et al.* Colorectal cancer liver metastasis; evolving paradigms and future directions [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3(2): 163 - 173
- 12 Schiergens TS, von Einem J, Thomas MN, *et al.* Multidisciplinary treatment of colorectal liver metastases [J]. *Minerva Med*, 2017, 108(6): 527 - 546
- 13 Fong Y, Fortner J, Sun RL, *et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer; analysis of 1001 consecutive cases [J]. *Ann Surg*, 1999, 230(3): 309 - 321
- 14 Wang J, Liu Y, Mi X, *et al.* The prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) for advanced non - small cell lung cancer treated with platinum - based chemotherapeutics [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(3): 967 - 978
- 15 Luo Z, Zhou L, Balde AI, *et al.* Prognostic impact of preoperative prognostic nutritional index in resected advanced gastric cancer: a multicenter propensity score analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(3): 425 - 431
- 16 Takamizawa Y, Shida D, Boku N, *et al.* Nutritional and inflammatory measures predict survival of patients with stage IV colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 1092
- 17 Gul B, Metintas S, Ak G, *et al.* The relationship between nutritional status and prognosis in patients with locally advanced and advanced stage lung cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(6): 3357 - 3365
- 18 Takamori S, Toyokawa G, Taguchi K, *et al.* The controlling nutritional status score is a significant independent predictor of poor prognosis in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(4): e303 - e313
- 19 Jian - Hui C, Iskandar EA, Cai Shi, *et al.* Significance of Onodera's prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer; a large cohort study in a single Chinese institution [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3277 - 3283
- 20 Patel DA, Xi J, Luo J, *et al.* Neutrophil - to - lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple - negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(2): 443 - 452
- 21 Kim JH, Lee JY, Kim HK, *et al.* Prognostic significance of the neutrophil - to - lymphocyte ratio and platelet - to - lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(3): 505 - 515
- 22 Kim YW, Kim SK, Kim CS, *et al.* Association of serum and intratumoral cytokine profiles with tumor stage and neutrophil lymphocyte ratio in colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(7): 3481 - 3487
- 23 Chen ZY, Raghav K, Lieu CH, *et al.* Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil - lymphocyte ratio in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(6): 1088 - 1097
- (收稿日期: 2022 - 03 - 07)
(修回日期: 2022 - 05 - 02)