

· 临床研究 ·

术前天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶比值预测尿路上皮癌预后的 Meta 分析

鲍正清, 刘振华, 夏海缀, 王 杰, 李贵忠, 王建伟

(首都医科大学附属北京积水潭医院泌尿外科, 北京 100035)

The prognostic value of preoperative aspartate transaminase to alanine transaminase ratio in urothelial cancer: a systematic review and Meta-analysis

BAO Zhengqing, LIU Zhenhua, XIA Haizhui, WANG Jie, LI Guizhong, WANG Jianwei

(Department of Urology, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China)

ABSTRACT: Objective To explore the association between preoperative aspartate transaminase to alanine transaminase (AST/ALT) ratio and the outcomes of urothelial cancers. Methods After a systematic search of Web of Science, PubMed and Embase before Aug.2024, 14 studies were included in the Meta-analysis. The hazard ratios (HRs) with 95% confidence interval (CI) for overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), and recurrence-free survival (RFS) were analyzed using STATA 15.0 software. Results The Meta-analysis included a total of 8190 patients. Urothelial cancer patients with an elevated preoperative AST/ALT ratio had worse OS ($HR=1.92, 95\% CI: 1.38-2.67, P<0.001$), CSS ($HR=2.12, 95\% CI: 1.48-3.05, P<0.001$), and RFS ($HR=1.63, 95\% CI: 1.27-2.10, P<0.001$). In subgroup analyses, preoperative AST/ALT ratio had a better predictive value for OS, CSS, and RFS in patients with bladder cancer than in patients with upper tract urothelial carcinoma, and a better predictive value in Asian population than in Caucasian population ($P<0.001$). Conclusion A high preoperative AST/ALT ratio is associated with poor OS, CSS and RFS in urothelial cancers, particularly among the Asian population.

KEY WORDS: Meta-analysis; urothelial cancer; Asian population; aspartate transaminase to alanine transaminase ratio; prognosis; upper tract urothelial carcinoma; bladder cancer

摘要: 目的 探讨尿路上皮癌(UC)患者术前天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶(AST/ALT)比值与预后的关系。方法 系统检索 Web of Science、PubMed 和 Embase 数据库, 收集 2024 年 8 月前发表的关于术前 AST/ALT 预测 UC 预后的相关研究, 根据纳入排除标准筛选文献, 提取数据后使用 STATA 15.0 软件分析患者总生存期(OS)、肿瘤特异性生存期(CSS)和无复发生存期(RFS)的风险比(HR)及其 95% 可信区间(CI)。结果 共纳入 14 篇文献, 涉及 8190 例患者。术前 AST/ALT 比值升高的 UC 患者 OS(合并 $HR=1.92, 95\% CI: 1.38\sim 2.67, P<0.001$)、CSS(合并 $HR=2.12, 95\% CI: 1.48\sim 3.05, P<0.001$)和 RFS(合并 $HR=1.63, 95\% CI: 1.27\sim 2.10, P<0.001$)均较差。在亚组分析中, 相对于上尿路尿路上皮癌(UTUC), 术前 AST/ALT 比值对膀胱癌(BCa)患者的 OS、CSS 和 RFS 有更高的预测价值($P\leq 0.001$); 而与高加索人群相比, 术前 AST/ALT 比值对亚洲人群的 OS、CSS 和 RFS 有更高的预测价值($P<0.001$)。结论 在 UC 患者中, 特别是亚洲 UC 患者, 术前较高的 AST/ALT 比值与不良的 OS、CSS 和 RFS 显著相关。

关键词: Meta 分析; 尿路上皮癌; 亚洲人群; 天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶比值; 预后; 上尿路尿路上皮癌; 膀胱癌

中图分类号: R737.14

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2025.02.014

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)主要包括膀胱癌(bladder cancer, BCa)和上尿路尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)^[1]。2023 年, 美国约有 168 560 人被诊断为 UC, 其中约 32 590 人死于该疾病^[2]。尽管 UC 的诊断和治疗持续取得进步, 但患者的预后仍不理想。局部晚期 UC

和转移性 UC 的 5 年后生存率分别仅为 34.0% 和 5.4%^[3]。因此, 迫切需要一种适用和有效的生物标志物以帮助临床医生准确预测 UC 患者预后, 制定基于风险分层的个性化治疗方案和随访策略。

血清天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶(aspartate transaminase to alanine transaminase, AST/ALT)的比值最初由 DE RITIS 描述, 是肝脏疾病的有用生物标志物^[4]。最近, 越来越多的证据表明术前 AST/ALT 比值可作为各种恶性肿瘤患者的预后预测指标^[5], 包括 UC 如 UTUC^[6-11]和 BCa^[12-19]。HU 等^[20]

收稿日期: 2024-08-21

修回日期: 2024-10-17

通信作者: 王建伟, 副教授, 硕士研究生导师, 主任医师。

E-mail: wangjianwei77@126.com

作者简介: 鲍正清, 博士研究生, 主治医师。研究方向: 泌尿系肿瘤。

E-mail: baozq1101@bjmu.edu.cn

的研究结果发现术前 AST/ALT 比值可作为 UC 患者预后的独立预测因素,但他们的研究纳入文献数量和涉及样本量较少,且主要为亚洲人群,另外该研究明确指出因纳入文献数较少,仅针对总生存期(overall survival, OS)和肿瘤特异性生存期(cancer-specific survival, CSS)进行亚组分析,亚组分析包括研究对象数量、截点(cut-off)值和肿瘤类型,未进行不同种族人群间的亚组分析。在随后发表的一项涉及 2492 例高加索族 UTUC 患者研究的多因素分析结果表明术前 AST/ALT 比值不是患者预后的独立预测因子^[9]。因此,本研究纳入了更多的近期研究和更多的高加索种族患者,除针对 OS 和 CSS 外,还进行了无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)的亚组分析,并增加了不同种族人群的亚组分析,更加全面地评估了术前 AST/ALT 比值对 UC 患者术后预后预测价值。本研究按照流行病学观察性研究 Meta 分析(Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology, MOOSE)的标准进行。国际前瞻性系统评价注册号为 CRD42023493872。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统检索了 Web of Science, PubMed 和 Embase 数据库以获得 2024 年 8 月之前发表的所有可用的临床研究,无任何语言限制。以“UTUC”“BCa”“尿道癌”“DE RITIS 比值”和“AST/ALT 比值”等关键词进行文献检索。同时阅读了相关文章的参考文献,以期纳入可能符合条件的研究。

1.2 文献的纳入和排除标准 文献检索、研究选择和验证均由 2 位作者(鲍正清和刘振华)独立完成,如有异议,将咨询第 3 位作者(王建伟)。纳入标准:①报道了 UC 患者队列研究中术前 AST/ALT 比值与肿瘤预后(包括手术后 OS、CSS 和/或 RFS)之间的关联;②提供了足够信息以计算风险比(hazard ratios, HR)及其相应的 95% 置信区间(confidence interval, CI);③将所有患者分为低 AST/ALT 组和高 AST/ALT 组;④全文文章。排除标准:①综述、摘要、信函、案例报告、社论或基础研究;②无法获取原文或无法提取有效数据的文献;③重复或重叠的研究。

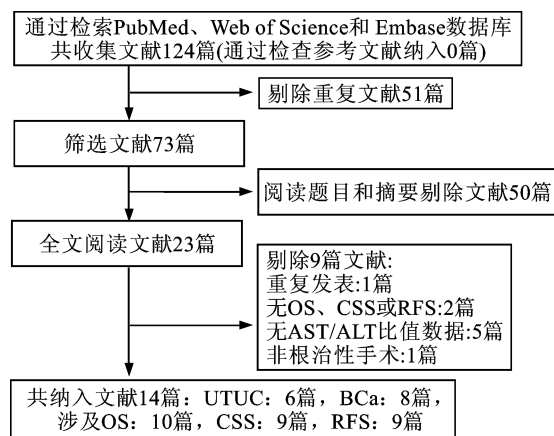
1.3 数据提取和质量评估 数据提取和质量评估由 2 位作者(鲍正清和刘振华)独立完成,并咨询第 3 位作者(王建伟)以解决任何分歧。提取的资料包括第一作者姓名、发表年份、肿瘤类型、年龄、性别、cut-off 值、随访时间、HR(95%CI)、分析方法(单因素/多因素)。如果同时进行单因素和多因素分析,从多因素

分析中获取 HR(95%CI),分析 OS、CSS 和 RFS。根据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对研究质量进行系统评价,通过 3 大模块共 8 个条目的方法评价队列研究。具体包括研究人群选择、可比性、暴露/结果评价。NOS 对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则,除可比性最高可评 2 星外,其余条目最高可评 1 星,满分为 9 颗星,分值越高提示研究质量越高。6 星以上的研究被认为是高质量研究^[21]。

1.4 统计学方法 所有统计分析均使用 STATA 15.0 软件(STATA Corporation, College Station, TX, USA)。采用 Cochran's q 检验和 Higgins I^2 统计量(I^2)评估纳入研究的异质性。当 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ 时认为存在异质性,分析采用随机效应模型(random effects model, REM),反之则使用固定效应模型(fixed effects model, FEM)。进行亚组分析和 Meta 回归分析以探讨异质性的潜在因素。敏感性分析通过“one-study removed”模型评估总体结果的稳定性。发表偏倚通过漏斗图进行视觉评估,并经过 Begg's 和 Egger's 检验验证其结果。若确定存在显著的发表偏倚,则采用修正填充(trim-and-fill)法评估调整后的效应量。当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索及一般特征汇总 通过系统的文献检索,共收集了 124 篇文献。根据纳入及排除标准进行筛选,最终纳入了 14 篇文献,共计 8190 例患者。所有纳入的研究的 NOS 评分均 ≥ 7 分,可认为系高质量研究^[21]。纳入文献的检索和筛选流程见图 1,一般特征及 NOS 评分见表 1。



OS: 总生存期; CSS: 肿瘤特异性生存期; RFS: 无复发生存期; AST/ALT: 天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶; UTUC: 上尿路尿路上皮癌; BCa: 膀胱癌。

图 1 本研究纳入文献检索和筛选流程图

表 1 纳入分析的 14 篇文献的一般特征及 NOS 评分汇总

文献	发表年份	肿瘤类型	年龄/岁	例数(男/女)	cut-off 值(高/低)	随访时间/月	HR来源	结局指标	NOS评分
LI 等 ^[6]	2019	UTUC	66.98±10.55	396/489	1.23(532/353)	61(38~102)	UV/MV	OS,CSS	8
GAO 等 ^[11]	2017	UTUC	67.53±10.43	108/72	1.3(144/115)	33.3(15.5~64.3)	UV/MV	OS,CSS	7
CHO 等 ^[7]	2017	UTUC	68.5(60.5~74.3)	759/290	1.6(264/785)	40(18.4~64.8)	UV/MV	OS,CSS,RFS	7
LEE 等 ^[8]	2017	UTUC	65(56~72)	428/155	1.5(141/442)	35(16~66)	UV/MV	OS,CSS,RFS	7
YUK 等 ^[19]	2019	BCa	64.8±10.2	652/119	1.1	84(36~275)	UV/MV	OS,CSS,RFS	8
HA 等 ^[12]	2019	BCa	69(60~74)	98/20	1.3(69/49)	中位 34.1	UV/MV	OS,CSS	7
NISHIKAWA 等 ^[10]	2016	UTUC	NA	85/24	1.3(52/57)	中位 40.8	UV/MV	RFS	7
MORI 等 ^[9]	2020	UTUC	中位 69	1596/776	1.35(985/1387)	中位 38	UV/MV	OS,CSS,RFS	7
GHAHARI 等 ^[13]	2022	BCa	60.1	83/6	1.3(33/56)	12~48	UV/MV	OS	7
FUKUI-KAWAURA 等 ^[17]	2021	BCa	74.4±9.8	109/29	1.35(57/81)	51.1±28.6	UV/MV	RFS	7
GORGEL 等 ^[14]	2017	BCa	61.65±9.13	139/10	1.3(66/83)	NA	UV/MV	OS,CSS	7
CHENG 等 ^[18]	2021	BCa	65(58~73)	165/39	1.4(102/102)	NA	UV/MV	RFS	7
ERIKSSON 等 ^[15]	2022	UTUC	70	263/84	1.3(129/218)	≤60	UV/MV	OS,CSS,RFS	8
LAUKHTINA 等 ^[16]	2021	BCa	67(58~74)	855/262	1.2(712/405)	64(26~100)	UV/MV	RFS	8

注:14 项研究均为回顾性队列研究;UTUC:上尿路尿路上皮癌;BCa:膀胱癌;cut-off:截点;HR:风险比;UV:单因素;MV:多因素;OS:总生存期;CSS:肿瘤特异性生存期;RFS:无复发发生存期;NOS:纽卡斯尔-渥太华量表;NA:表示无可用数据。

2.2 Meta 分析

2.2.1 UC 患者的 OS 分析 分析结果显示,术前较高的 AST/ALT 比值与 UC 患者不良 OS 相关($P<0.001$),研究间存在明显的异质性($I^2=91.0\%$, $P<0.001$)。按种族划分的亚组分析显示,在亚洲 UC 患者中,术前较高的 AST/ALT 比值与患者的不良 OS 相关($P<0.001$),但在高加索人群中无相关性($P=0.052$);按肿瘤类型划分的亚组分析

中,在 UTUC($P=0.021$)和 BCa($P<0.001$)中均发现了术前较高的 AST/ALT 比值与不良 OS 相关;在 AST/ALT 比值 cut-off 值的亚组分析中,仅当 AST/ALT 比值的 cut-off 值 ≤ 1.3 时,术前较高的 AST/ALT 比值才与较差的 OS 相关($P<0.001$);此外,在样本量亚组分析中,均发现了术前 AST/ALT 比值对 OS 的预后价值。详见表 2。

表 2 UC 患者的 OS 分析

指标	文献数量(患者例数)	模型	HR(95%CI)	Z 值	P 值	异质性		P 敏感值
						$I^2/\%$	P 异值	
总体	10(6622)	REM	1.92(1.38~2.67)	3.63	<0.001	91.0	<0.001	0.001
种族								
亚洲	6(3665)	FEM	2.01(1.73~2.33)	9.29	<0.001	0	0.901	
高加索	4(2957)	REM	1.72(0.99~2.96)	1.94	0.052	86.9	<0.001	0.002
肿瘤类别								
UTUC	5(5148)	REM	1.66(1.08~2.55)	2.30	0.021	92.0	<0.001	
BCa	5(1474)	FEM	2.10(1.69~2.61)	6.68	<0.001	13.0	0.331	0.003
样本量								
<400	5(962)	FEM	2.04(1.58~2.63)	5.53	<0.001	10.9	0.344	
≥400	5(5660)	REM	1.70(1.09~2.65)	2.33	0.020	94.3	<0.001	0.003
cut-off 值								
≤1.3	7(2618)	FEM	2.00(1.72~2.34)	8.87	<0.001	0.5	0.413	
>1.3	3(4004)	REM	1.53(0.86~2.72)	1.45	0.148	93.3	<0.001	

UTUC:上尿路尿路上皮癌;UC:尿路上皮癌;BCa:膀胱癌;HR:风险比;CI:置信区间;REM:随机效应模型;FEM:固定效应模型;OS:总生存期;cut-off:截点。

2.2.2 UC 患者的 CSS 分析 结果显示,术前较高的 AST/ALT 比值与 UC 患者的不良 CSS 显著相关($P<0.001$),研究之间存在明显的异质性($I^2=88.0\%$, $P<0.001$)。按种族划分的亚组分析显示,在亚洲人群中,术前较高 AST/ALT 比值与不良 CSS 较差相关($P<0.001$),但在高加索人群中无相

关性($P=0.129$); UTUC 和 BCa 患者术前较高的 AST/ALT 比值均与不良 CSS 相关($P<0.05$); 在 AST/ALT 比值 cut-off 值的亚组分析中, 术前较高

AST/ALT 比值仅在 cut-off 值 ≤ 1.3 时与不良 CSS 相关($P<0.001$); 此外, 在样本量亚组分析中, 均发现了术前 AST/ALT 比值对 CSS 的预后价值。详见表 3。

表 3 UC 患者的 CSS 分析

指标	文献数量 (患者例数)	模型	HR(95%CI)	Z 值	P 值	异质性		P 敏值
						$I^2/\%$	P 异值	
总体	9(6503)	REM	2.12(1.48~3.05)	4.08	<0.001	88.0	<0.001	0.002
种族								
亚洲	6(3635)	FEM	2.23(1.92~2.60)	10.30	<0.001	0	0.889	
高加索	3(2868)	REM	1.84(0.84~4.03)	1.52	0.129	90.2	<0.001	0.009
肿瘤类别								
UTUC	5(5118)	REM	1.92(1.11~3.05)	2.33	0.020	92.9	<0.001	0.010
BCa	4(1385)	FEM	2.25(1.62~3.13)	4.80	<0.001	45.1	0.141	
样本量								
<400	4(873)	FEM	2.73(1.39~5.33)	4.09	<0.001	43.7	0.149	0.002
≥ 400	5(5630)	REM	1.90(1.17~3.08)	2.59	0.009	92.7	<0.001	
cut-off 值								
≤ 1.3	6(2499)	FEM	2.28(1.77~2.94)	7.72	<0.001	21.1	0.275	0.002
>1.3	3(4004)	REM	1.68(0.80~3.51)	1.38	0.167	93.2	<0.001	

UTUC: 上尿路尿路上皮癌; UC: 尿路上皮癌; BCa: 膀胱癌; HR: 风险比; CI: 置信区间; REM: 随机效应模型; FEM: 固定效应模型; CSS: 肿瘤特异性生存期; cut-off: 截点。

2.2.3 UC 患者的 RFS 分析 结果显示, 术前较高 AST/ALT 比值与 UC 患者的不良 RFS 相关($P<0.001$), 各研究之间存在明显的异质性($I^2=84.7\%$, $P<0.001$)。按种族划分进行亚组分析显示, 在亚洲人群中, 术前较高的 AST/ALT 比值与不良 CSS 相关($P<0.001$), 但在高加索人群中无相关性($P=$

0.230); 在 UTUC($P=0.033$)和 BCa($P=0.001$)患者中, 均发现术前较高的 AST/ALT 比值与不良 RFS 相关; 在不同 cut-off 值亚组中均发现术前较高的 AST/ALT 比值与不良 RFS 相关; 此外, 不同样本量亚组分析也展示了术前 AST/ALT 比值对 RFS 的预后价值。详见表 4。

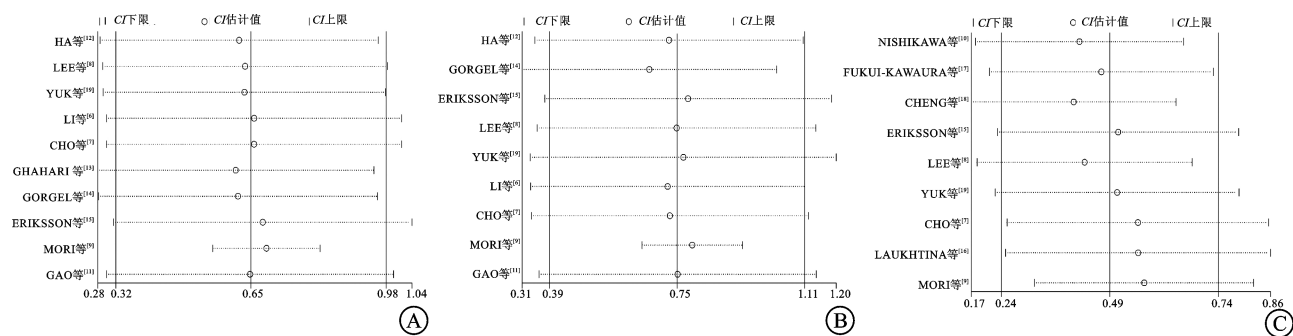
表 4 UC 患者的 RFS 分析

指标	文献数量 (患者例数)	模型	HR(95%CI)	Z 值	P 值	异质性		P 敏值
						$I^2/\%$	P 异值	
总计	9(6690)	REM	1.63(1.27~2.10)	3.81	<0.001	84.7	<0.001	0.003
种族								
亚洲	6(2854)	REM	2.05(1.43~2.94)	3.88	<0.001	81.0	<0.001	
高加索	3(3836)	REM	1.16(0.91~1.47)	1.20	0.230	72.7	0.026	0.045
肿瘤类别								
UTUC	4(4113)	REM	1.63(1.04~2.54)	2.13	0.033	90.6	<0.001	0.005
BCa	5(2577)	REM	1.66(1.24~2.23)	3.38	0.001	72.7	0.006	
样本量								
<400	4(798)	REM	2.38(1.48~3.81)	3.60	<0.001	67.7	0.026	0.072
≥ 400	5(5892)	REM	1.33(1.04~1.70)	2.28	0.023	83.6	<0.001	
cut-off 值								
≤ 1.3	4(2344)	REM	1.57(1.56~2.15)	2.88	0.004	71.7	0.014	0.072
>1.3	5(4346)	REM	1.67(1.10~2.54)	2.42	0.015	90.0	<0.001	

UTUC: 上尿路尿路上皮癌; UC: 尿路上皮癌; BCa: 膀胱癌; HR: 风险比; CI: 置信区间; REM: 随机效应模型; RFS: 无复发生存期; cut-off: 截点。

2.2.4 Meta 回归分析和敏感性分析 对 OS、CSS 和 RFS 结果的敏感性分析结果表明, 排除任何一项

研究都不会显著影响合并 HR。因此, OS、CSS 和 RFS 的结果是稳定的(图 2)。

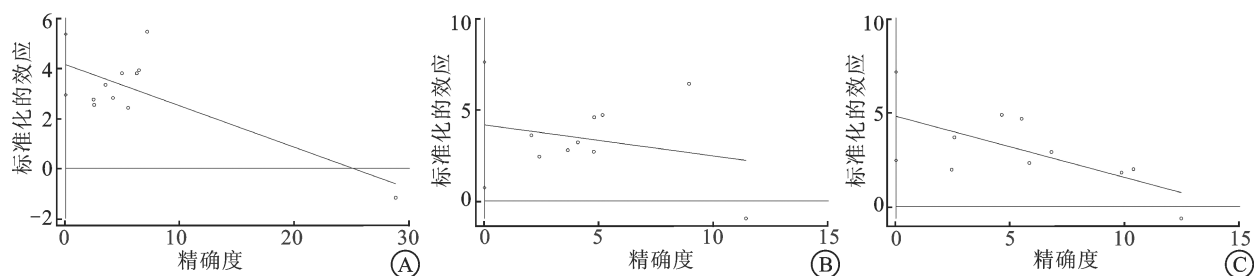


A: 总生存期; B: 肿瘤特异性生存期; C: 无复发生存期。

图2 尿路上皮癌患者总生存期、肿瘤特异性生存期、无复发生存期的敏感性分析

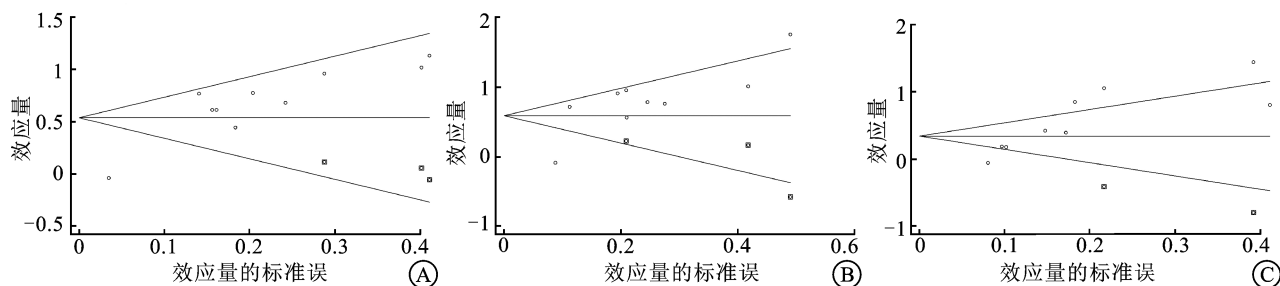
2.2.5 发表偏倚 采用 Begg 检验和 Egger 线性回归检验评估纳入研究的发表偏倚。Begg 测试中 OS 的 $P=0.592$, CSS 的 $P=0.917$, RFS 的 $P=0.029$; Egger 检验中 OS 的 $P<0.001$ (图 3A), CSS 的 $P=0.024$ (图 3B), RFS 的 $P=0.002$ (图 3C)。因此, OS、CSS 和 RFS 的合并结果中可以观察到显著的发表偏

倚。trim-and-fill 法分析表明, OS 需要 3 篇未发表的研究来平衡漏斗图 (图 4A), CSS 需要 3 篇未发表的研究来平衡漏斗图 (图 4B), RFS 需要 2 篇未发表的研究来平衡漏斗图 (图 4C)。校正后的 HR 和 95%CI 有所减弱, 但仍然显著, 表明潜在的发表偏倚对 OS、CSS 和 RFS 的影响很小, 合并结果稳定。



A: 总生存期; B: 肿瘤特异性生存期; C: 无复发生存期。

图3 Egger 线性回归检验评估纳入研究的发表偏倚



A: 总生存期; B: 肿瘤特异性生存期; C: 无复发生存期。

图4 trim-and-fill 分析评估调整后的效应量漏斗图

3 讨论

本研究纳入了 14 篇符合条件的高质量文献, 共计 8190 例患者。结果显示, 术前 AST/ALT 比值可作为预测 UC 预后的指标, 术前较高的 AST/ALT 比值与 UC 患者不良 OS、CSS 和 RFS 显著相关, 亚组分析进一步揭示了其在 BCa 中具有更高的预后预测价值。此外, 本研究还发现术前 AST/ALT 比值在亚洲人群中对于 OS、CSS 和 RFS 具有更高的预测价值, 而与之相比, 在高加索人群中其预后价值不显著。因此, 在检测 UC 患者, 特别是亚洲人群时, 可以

将术前 AST/ALT 比值作为一种经济实用且易获取的生物标志物。

已有充分证据表明泌尿系统肿瘤的治疗和预后存在基于种族的差异^[22-25], 但结论需要进一步研究来验证。虽然我们进行了全面文献检索, 但在 Meta 分析中发现了潜在的发表偏倚, 因此, 使用 trim-and-fill 法分析以评估术前 AST/ALT 比值对肿瘤预后的预测价值, 结果表明任何可能存在的发表偏倚对总体 Meta 分析结果影响较小。敏感性分析证实了合并结果的稳定性。因此, 本研究所得结论稳定可靠。

UTUC 和 BCa 具有一些共同的危险因素, 但在

生物学、实用性和临床特征上是两个不同的肿瘤类型^[26],这可能是导致2种UC术前AST/ALT比值存在预后价值差异的原因。既往研究在许多恶性肿瘤中均报道了术前AST/ALT比值与肿瘤预后之间的相关性,不仅限于UC,还包括非典型脑膜瘤^[27]、肝细胞癌^[4]、肾细胞癌^[28]、前列腺癌^[29]和胰腺癌^[30]等。然而,这些关联的潜在机制尚未清楚阐明。既往研究表明,即便在有氧条件下,大多数肿瘤细胞仍依赖糖酵解产生细胞生长和转移所需的能量,这一过程被称为“Warburg效应”^[31]。糖酵解的增加与线粒体活性、葡萄糖转运蛋白活性及与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)相关酶活性改变有关^[32]。值得注意的是,AST是苹果酸-天冬氨酸穿梭通路的重要组成部分,该通路允许NADH/NAD⁺转换^[33]。另外,在体外实验中,草氨酸盐(Oxamate)作为一种乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)抑制剂可通过调节糖酵解过程抑制乳腺癌细胞和琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)缺陷细胞的增殖^[34-35],在Oxamate存在的情况下,AST过表达可以挽救肿瘤细胞生长^[34]。研究表明,AST和ALT参与谷氨酸代谢,而谷氨酸代谢是肿瘤细胞维持核苷酸和非必需氨基酸生物合成所必需的^[36]。全身性炎症是肿瘤的重要组成部分^[37],ALT、AST作为炎症指标^[38],推测与UC患者预后相关。然而,术前AST/ALT比值升高与UC预后不良之间确切的生物学机制尚不清楚,需要进一步研究来探索。

本研究全面评估了术前AST/ALT比值对UC预后预测价值,但也存在局限性。首先,纳入的部分研究中患者数量较少,可能引入混杂偏倚。然而,排除这些研究并未显著影响总体结果。其次,我们仅评估了OS、CSS和RFS,并未考虑其他肿瘤结局。此外,我们关注的是患者术后结果,并未考虑其他治疗方法。本研究存在明显异质性和发表偏倚,提取的HR(95%CI)主要来自多因素分析结果,不同研究调整的因素有所不同,未考虑调整因素而直接合并HR(95%CI)可能影响研究结果的准确性,而在敏感性分析和trim-and-fill法分析中证实了本研究结果稳定可靠。最后,本荟萃分析纳入的所有研究存在固有结构缺陷,即均为回顾性队列研究,因此无法得出关于术前AST/ALT比值如何影响肿瘤预后的明确结论。

综上,在UC患者中,特别是亚洲UC患者中,术前较高的AST/ALT比值与患者的不良的OS、CSS和RFS显著相关,可作为UC患者预后预测的潜在

生物标志物。

参考文献:

- [1] ROUPRET M, SEISEN T, BIRTLE AJ, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma:2023 update[J]. Eur Urol, 2023, 84(1): 49-64.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA: A Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] HE W, CHEN C, LIN T, et al. Epidemiology, treatments, and related biomarkers of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in Chinese population: a scoping review[J]. Cancer Med, 2023, 12(14): 15384-15403.
- [4] MO Q, LIU Y, ZHOU Z, et al. Prognostic value of aspartate transaminase/alanine transaminase ratio in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy[J]. Front Oncol, 2022, 12: 876900.
- [5] LI D, YUAN X, YAN L, et al. De Ritis Ratio: a potent marker in cancer[J]. Clin Lab, 2023, 69(12): 2399-2407.
- [6] LI Y, FANG D, BAO Z, et al. High aspartate transaminase/alanine transaminase ratio predicts poor prognosis in patients with localized upper tract urothelial cancer: a propensity score-matched study in a large Chinese center[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 2635-2648.
- [7] CHO YH, HWANG JE, CHUNG HS, et al. The De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a predictor of oncological outcomes in patients after surgery for upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(8): 1383-1390.
- [8] LEE H, CHOI YH, SUNG HH, et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a significant prognostic factor in patients with upper tract urothelial cancer treated with surgery[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(3): e379-e385.
- [9] MORI K, JANISCH F, MOSTAFAEI H, et al. Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy[J]. Urol Oncol, 2020, 38(6): 601.e617-601.e624.
- [10] NISHIKAWA M, MIYAKE H, FUJISAWA M. De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy[J]. Urol Oncol, 2016, 34(9): 417.e9-417.e15.
- [11] GAO X, CHEN W, ZHANG R, et al. Preoperative AST/ALT ratio predicts long-term survival after radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma[J]. Int J Clin Exp Med, 2017, 10(5): 8464-8471.
- [12] HA YS, KIM SW, CHUN SY, et al. Association between De Ritis ratio (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) and oncological outcomes in bladder cancer patients after radical cystectomy[J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 10.
- [13] GHAHARI M, SALARI A, GHAFOROORI Y, et al. Association between preoperative De Ritis (AST/ALT) ratio and oncological

- outcomes following radical cystectomy in patients with urothelial bladder cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2022, 20(2): e89-e93.
- [14] GORGEL SN, KOSE O, KOC EM, et al. The prognostic significance of preoperatively assessed AST/ALT (De Ritis) ratio on survival in patients underwent radical cystectomy[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(9): 1577-1583.
- [15] ERIKSSON V, HOLMKVIST O, HUGE Y, et al. A retrospective analysis of the De Ritis ratio in muscle invasive bladder cancer, with focus on tumor response and long-term survival in patients receiving neoadjuvant chemotherapy and in chemo naïve cystectomy patients—a study of a clinical multicentre database [J]. J Pers Med, 2022, 12(11): 1769.
- [16] LAUKHTINA E, MOSTAFAEI H, D'ANDREA D, et al. Association of De Ritis ratio with oncological outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)[J]. World J Urol, 2021, 39(6): 1961-1968.
- [17] FUKUI-KAWAURA S, KAWAHARA T, ARAKI Y, et al. A higher De Ritis ratio (AST/ALT) is a risk factor for progression in high-risk non-muscle invasive bladder cancer[J]. Oncotarget, 2021, 12(9): 917-922.
- [18] CHENG X, ZHOU X, YI M, et al. Preoperative aspartate transaminase/alanine transaminase ratio as a prognostic biomarker in primary non-muscle-invasive bladder cancer; a propensity score-matched study[J]. BMC Urol, 2021, 21(1): 136.
- [19] YUK HD, JEONG CW, KWAK C, et al. De Ritis ratio (aspartate transaminase/alanine transaminase) as a significant prognostic factor in patients undergoing radical cystectomy with bladder urothelial carcinoma; a propensity score-matched study[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 6702964.
- [20] HU X, YANG WX, WANG Y, et al. The prognostic value of De Ritis (AST/ALT) ratio in patients after surgery for urothelial carcinoma; a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 39.
- [21] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [22] SCHAFER EJ, JEMAL A, WIESE D, et al. Disparities and trends in genitourinary cancer incidence and mortality in the USA[J]. Eur Urol, 2023, 84(1): 117-126.
- [23] MARINARO J, ZEYMO A, EGAN J, et al. Sex and racial disparities in the treatment and outcomes of muscle-invasive bladder cancer[J]. Urology, 2021, 151: 154-162.
- [24] KENSLER KH, PERNAR CH, MAHAL BA, et al. Racial and ethnic variation in PSA testing and prostate cancer incidence following the 2012 USPSTF recommendation[J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(6): 719-726.
- [25] JIANG C, PERIMBETI S, DENG L, et al. Medicaid expansion and racial disparity in timely multidisciplinary treatment in muscle invasive bladder cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2023, 115(10): 1188-1193.
- [26] SORI F, SHARIAT SF, LERNER SP, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC) [J]. World J Urol, 2017, 35(3): 379-387.
- [27] CHANG WI, BYUN HK, LEE JH, et al. Novel postoperative serum biomarkers in atypical meningiomas; a multicenter study [J]. Neurosurgery, 2023, 93(3): 599-610.
- [28] LI J, CAO D, PENG L, et al. Potential clinical value of pretreatment De Ritis ratio as a prognostic biomarker for renal cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 780906.
- [29] GAAL S, HUANG K, ROGASCH JMM, et al. Prognostic value of the De Ritis ratio for overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing [(177) Lu] Lu-PSMA-617 radioligand therapy [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(20): 4907.
- [30] RIEDL JM, POSCH F, PRAGER G, et al. The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts clinical outcome in patients with pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine; post hoc analysis of an Austrian multicenter, noninterventional study [J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1-12.
- [31] VANDER HMG, CANTLNY LC, THOMPSON CB. Understanding the Warburg effect; the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [32] DORWARD A, SWEET S, MOOREHEAD R, et al. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance[J]. J Bioenerg Biomembr, 1997, 29(4): 385-392.
- [33] GREENHOUSE WV, LEHNINGER AL. Occurrence of the malate-aspartate shuttle in various tumor types[J]. Cancer Res, 1976, 36(4): 1392-1396.
- [34] THORNBURG JM, NELSON KK, CLEM BF, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(5): R84.
- [35] CARDACI S, ZHENG L, MACKAY G, et al. Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis [J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(10): 1317-1326.
- [36] ELLINGER JJ, LEWIS IA, MARKLEY JL. Role of aminotransferases in glutamate metabolism of human erythrocytes[J]. J Biomol NMR, 2011, 49(3/4): 221-229.
- [37] MURATA M. Inflammation and cancer[J]. Environ Health Prev Med, 2018, 23(1): 50.
- [38] PROCYPR MJ, TALWAR D, BALMAR SM, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study[J]. Br J Cancer, 2010, 103(6): 870-876.

(编辑 钟娇娇)