

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

外周血常见炎症反应指标与非小细胞肺癌预后相关性的研究进展

李冰雪, 樊慧婷, 林洪生

引用本文:

李冰雪, 樊慧婷, 林洪生. 外周血常见炎症反应指标与非小细胞肺癌预后相关性的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(10): 946-950.

LI Bingxue, FAN Huiting, LIN Hongsheng. Advances in Prognostic Value of Peripheral Blood Inflammatory Indexes in Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(10): 946-950.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0294>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

小细胞肺癌潜在治疗靶点研究进展

Research Progress on Potential Therapeutic Targets of Small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(4): 382-386 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1360>

YB1在肿瘤发生发展中的作用研究进展

Research Advances in Functions of YB1 in Tumorigenesis and Tumor Progression

肿瘤防治研究. 2018, 45(4): 253-257 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1049>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805-810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

以下肢静脉血栓为首发症状的急性髓细胞性白血病3例报道并文献复习

Acute Myeloid Leukemia with Thrombus of Lower Extremity Veins as First Symptom: Three Cases Report and Literature Review

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 814-816 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0474>

常用血清肿瘤标志物在可手术肺癌患者预后中的价值

Role of Serum Tumor Markers in Prognosis of Operable Non-small Cell Lung Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2018, 45(1): 24-28 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0854>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0294

• 综述 •

外周血常见炎症反应指标与非小细胞肺癌预后相关性的研究进展

李冰雪^{1,2}, 樊慧婷¹, 林洪生¹

Advances in Prognostic Value of Peripheral Blood Inflammatory Indexes in Non-small Cell Lung Cancer

LI Bingxue^{1,2}, FAN Huiting¹, LIN Hongsheng¹

1. Oncology Department, Guang An Men Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Clinical Medical School, Guang An Men Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding Author: FAN Huiting, E-mail: fhuiting@126.com; LIN Hongsheng, E-mail: drlinhongsheng@163.com

Abstract: Lung cancer is a kind of malignant tumor with high morbidity and poor prognosis, and non-small cell lung cancer is in the majority. Some indications other than anatomical changes, can be helpful for monitoring disease progress. Inflammation is closely related to non-small cell lung cancer. Inflammatory indexes based on common peripheral blood cells and C-reactive protein are of great prognostic value. In this paper, we review the articles about the prognostic value of inflammation indexes in peripheral blood, to understand related research status scientifically, comprehensively and objectively.

Key words: Peripheral blood; Inflammatory indexes; Non-small cell lung cancer; Prognostic value

摘要: 肺癌是一种发病率高、预后差的恶性肿瘤, 其中非小细胞肺癌占多数。瘤体除发生解剖学变化之外, 可在体内出现其他的进展指征, 通过监测这些指征可及早了解病情。炎症反应与非小细胞肺癌的发生发展密切相关, 以常见的外周血细胞及C反应蛋白为基础的炎症反应指标具有较好的预后价值。本文通过针对临床外周血常见炎症反应指标在非小细胞肺癌患者中的预后价值进行文献梳理, 科学、全面、客观地了解其研究现状, 为临床决策提供一定的证据支持。

关键词: 外周血; 炎症反应指标; 非小细胞肺癌; 预后价值

中图分类号: R374.2

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肺癌是一种发病率高、预后差的恶性肿瘤, 对人类的健康和生命构成了严重威胁。中国肺癌的发生率为57.3/10万, 死亡率为45.8/10万^[1], 其发生率和死亡率均居各瘤种之首。肺癌主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 后者占比约84.3%^[2]。

炎症反应是肿瘤的第七大生物学特征^[3]。不可控性炎症反应是恶性肿瘤发生的主要机制之一, 长期持续的慢性炎症反应刺激可导致细胞DNA

损伤累积, 细胞突变继而肿瘤发生^[4-5]。肺上皮细胞过度增殖时, 可以通过分泌各种炎症反应细胞因子、趋化因子、酶等促进自身的增殖更新^[6-7]。与此同时, 由于其原癌基因产物可激活炎症反应通路^[8]、肿瘤环境中大量DNA损伤以及细胞衰老积累^[9], 进一步加重肿瘤炎症反应, 并可以颠覆机体免疫细胞的分化发育, 导致大量免疫抑制细胞如骨髓来源免疫抑制细胞、肿瘤相关性巨噬细胞、肿瘤相关性树突状细胞等的生成, 促进肿瘤的发生发展和转移。可见, 炎症反应与肿瘤的发生发展密切相关。

目前临床实践中最常见的血液检查为全血细胞分析和生物化学检查。其中, 白细胞、中性粒细胞、单核细胞、血小板、CRP等系统性炎症反应指标与非小细胞肺癌进展的相关性广为关注和讨论。本文旨在对这些外周血炎症反应指标在肺

收稿日期: 2019-03-12; 修回日期: 2019-05-30

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81603567)

作者单位: 1. 100053 北京, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科; 2. 100029 北京, 北京中医药大学临床医学院(广安门医院)

通信作者: 樊慧婷, E-mail: fhuiting@126.com; 林洪生, E-mail: drlinhongsheng@163.com

作者简介: 李冰雪(1993-), 女, 博士在读, 主要从事中西医结合治疗肿瘤基础与临床研究

癌中的预后价值进行综述,以期对临床决策提供一定的证据支持。

1 白细胞

白细胞 (white blood cell, WBC) 是一类无色、球形、有核的血细胞。正常成人白细胞总数为 $(4.0\sim 10.0)\times 10^9/L$, 可因每日不同时间和机体不同的功能状态而在一定范围内变化。白细胞的主要功能是防卫作用, 不同种类的白细胞以不同的方式参与机体的防御反应。循环系统中白细胞水平高者, 肺癌患者预后更差。

关于白细胞与非小细胞肺癌患者的预后相关性在一定程度上得到了证实。Jeong等^[10]对1 035例 I 期肺癌的患者进行了回顾性分析, 发现术前白细胞水平小于 $7.48\times 10^9/L$ 者无病生存时间更长 ($HR=1.487$, $95\%CI: 1.043\sim 2.121$, $P=0.028$)。一项针对366例非小细胞肺癌患者的临床研究表明^[11], 放疗后患者白细胞高者, 发生3级放射性肺炎的概率增加1.6倍 ($OR=2.6$, $95\%CI: 1.4\sim 4.9$, $P=0.003$), 发生2级放射性肺炎的概率增加1倍 ($OR=2.0$, $95\%CI: 1.2\sim 3.4$, $P=0.01$)。对辅助化疗的肺癌患者而言, 一项针对208例患者的研究表明^[12], 白细胞大于 $7\times 10^9/L$ 者疾病进展的风险为低者的1.755倍 ($HR=1.755$, $95\%CI: 1.212\sim 2.542$, $P=0.003$), 死亡风险为2.728倍 ($HR=2.728$, $95\%CI: 1.766\sim 4.212$, $P=0.000$)。

关于白细胞高低的界定, 即截断值 (cut-off value) 的选取, 不同研究中采取的方法不尽相同。Jeong等^[10]研究中选用了上四分位数, Tang等^[11]采用回归分析中的分类决策树, Hao等^[12]为ROC曲线, 但其判定的白细胞截断值均在 $7\times 10^9/L\sim 8\times 10^9/L$ 之间。尽管这些研究均为回顾性研究, 但均尽可能地规避了相关混杂因素的干扰, 如限制取血时间距离末次治疗的时间、选择未进行辅助治疗的患者进行亚组分析、限制非甾体类抗炎药的使用或用数据证实使用的患者与未使用者白细胞水平未见异常、限制感染患者和血液系统疾病或自身免疫病的患者入组, 这些均增加了研究结果的可信度。临床上我们仍可以以之为参考, 对白细胞高于 $7\times 10^9/L$ 的非小细胞肺癌患者密切关注。

2 中性粒细胞及相关复合指标

中性粒细胞 (neutrophil, NEUT) 是血液中数目最多的白细胞, 属约占外周血红细胞的50%~70%。血管中的中性粒细胞约有一半随血液

循环, 通常白细胞计数只反应了这部分中性粒细胞的数量。中性粒细胞属于小吞噬细胞, 可有杀灭肿瘤的作用——通过释放ROS和弹性蛋白酶杀伤肿瘤细胞并促进肿瘤细胞转移, 也可通过抑制TGF- β 通路抑制T细胞的抗肿瘤反应。同时, 中性粒细胞可通过释放ROS和RNS增加基因不稳定性; 通过VEGF、MMP或前动力蛋白维持血管生成; 通过释放可溶性介质增加肿瘤的侵袭性。

Teramukai等^[13]在对388例 III B~IV 期非小细胞肺癌患者进行随机对照研究的同时, 通过分析其血常规与患者生存结局的相关性发现, 治疗前升高的外周血中性粒细胞计数 ($>4.5\times 10^9/L$) 可作为患者总生存期的独立危险因素 ($HR=1.67$, $95\%CI: 1.09\sim 2.54$)。中性粒细胞计数 $>4.5\times 10^9/L$ 者, 患者中位生存期为10.2月, 明显低于中性粒细胞低者的19.3月 ($P=0.0008$)。该研究其截断值的选取采用了最小P值法及逐步回归法, 两种方法结果均为 $4.5\times 10^9/L$ 。该研究将感染列为排除标准, 排除了感染对研究结果的影响, 有一定的可信度。在临床试验中, 我们可效仿此项研究, 将中性粒细胞的多少纳入分层分析, 从新的视角重新审视研究数据。

关于中性粒细胞计数本身与非小细胞肺癌预后的相关研究较少, 而对中性粒细胞相关复合指标与非小细胞肺癌患者预后相关的研究相对较多。

中性淋巴比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 指外周血中性粒细胞与淋巴细胞的比值, 是系统性炎症反应的有效指标之一。NLR升高可能提示肿瘤组织的血管生成或促炎性状态^[14], 它反映了中性粒细胞与淋巴细胞之间的平衡, 可反映患者的免疫状态。NLR高可能与中性粒细胞升高或淋巴细胞降低有关。肿瘤发生后机体肿瘤区域处于免疫抑制状态, 淋巴细胞水平较低。NLR的升高可反映其淋巴细胞介导的免疫功能较低, 因而预后不良。一项针对10余项NLR与肺癌预后相关临床研究的Meta分析^[15]结果表明, 高的NLR水平提示不良预后 ($HR=1.18$; $95\%CI: 1.08\sim 1.29$, $P<0.0002$)。不同研究样本量在81例到1 238例不等。NLR水平高低判断的截断值不同, 最低设定为2.3^[16-17], 最高设定为5^[18-21], 其截断值的选择方法有参考既往文献、三分位数、ROC曲线等, 以ROC曲线最为常见。尽管具体统计略有差异, 不同研究均提示高NLR者预后不良。除预测患者预后之外, NLR也可用于预测治疗反应。有研究表明^[22], 基线NLR ≤ 4 或治疗中NLR低者, 其PD-1治疗疗效更好。

晚期肺癌炎症反应指数 (advanced lung cancer inflammation index, ALI) 是在NLR的基础上, 根据体重指数 (body mass index, BMI) × 白蛋白 (albumin, ALB) / NLR计算所得。临床研究表明^[23], ALI越低, 患者预后越差。一项针对173例晚期肺癌患者的研究, 利用ROC曲线获得ALI截断值为18.4, 敏感度和特异性分别为77.3%和63.9%; 最终截断值取整定为18, 以小于18者为高炎症状态; ALI < 18者中位无进展生存期和中位总生存期分别为2.4月和3.4月, 而ALI > 18者分别为5.1月和8.3月 ($P < 0.001$), 可见ALI低者生存时间较短。Tomita等利用Cutoff Finder对术后患者ALI数据进行分析, 最终以统计学意义最为明显的37.66为截断值, 小于37.66者为高炎症状态, 单因素及多因素Cox回归均提示ALI低者患者预后较差 (单因素分析 $HR=0.315$, $95\%CI: 0.206\sim 0.477$, $P < 0.001$; 多因素分析 $HR=0.436$, $95\%CI: 0.278\sim 0.679$, $P < 0.001$)^[24]。

白蛋白中性粒综合性预后分级 (albumin and neutrophil combined prognostic grade, ANPG) 是另一综合白蛋白和中性粒细胞数量的分级系统, 其诊断标准^[25]为: 1级: $ALB \geq 42.55g/L$, $NEUT \leq 2.895 \times 10^9/L$; 2级: $ALB \geq 42.55g/L$, $NEUT > 2.895 \times 10^9/L$ 或 $ALB < 42.55g/L$, $NEUT \leq 2.895 \times 10^9/L$; 3级: $ALB < 42.55g/L$, $NEUT > 2.895 \times 10^9/L$ 。ANPG等级越高, 其进展 ($HR=1.493$ (grade2/grade1), $HR=2.065$ (grade3/grade1)) 或死亡风险越大 ($HR=1.771$ (grade2/grade1), $HR=2.790$ (grade3/grade1))。

3 单核细胞相关复合指标

单核细胞是具有吞噬作用的一类炎症反应细胞, 约占外周血白细胞总数的3%, 在血液中可停留8 h左右, 在穿越毛细血管内皮后迁移到不同的组织, 分化成为组织特异性的巨噬细胞, 寿命可达数月以上, 位于组织中的巨噬细胞一般不再返回血液, 其中存在于微环境中的肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM) 对肿瘤的发展起着不可忽视的作用。单核细胞和巨噬细胞的分布和寿命差异较大, 临床较少直接通过测量单核细胞预测肺癌患者临床预后。但研究提示, 包括单核细胞在内的复合指标与患者预后有关。

淋巴单核比 (Lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) 指外周血淋巴细胞与单核细胞的比值, 是系统性炎症反应的有效指标之一。低LMR常与肿瘤患者不良预后有关。一项针对LMR与肺癌预后相关临床研究的Meta分析^[26]结果表明, 低LMR

水平的肺癌患者无进展生存期更短 ($HR=1.431$, $95\%CI: 1.29\sim 1.58$, $P < 0.001$), 总生存期也更短 ($HR=1.651$, $95\%CI: 1.31\sim 2.09$, $P < 0.001$)。

相关6项研究中均位于中国; 研究样本量分布在74例~1453例不等, 研究中LMR高低判断的截断值不同, 最低设定为2.62^[27], 最高设定为4.56^[28], 截断值的选择方法以ROC曲线为主。研究结果有一定的参考价值。

4 血小板相关复合指标

血小板可产生血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等细胞因子促进肿瘤血管生成。血小板淋巴比 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 指外周血血小板与淋巴细胞的比值, 也可反映机体炎症状态, 与肿瘤患者预后有关。肿瘤或炎症细胞可释放炎症介质刺激血小板的生成^[29]。高的PLR与血小板升高或淋巴细胞减少有关, 亦提示不良预后^[30]。一项关于PLR与肺癌患者预后的Meta分析^[18]结果表明, 低PLR水平的肺癌患者总生存期更长 ($HR=1.07$, $95\%CI: 1.01\sim 1.13$, $P=0.01$)。

相关研究样本量分布在145~678例不等; 不同研究中PLR水平高低的判断的截断值不同, 最低设定为106^[19], 最高设定为300^[31], 选取方法以ROC曲线为主, 尽管在临床应用上并未普及, 仍具有一定的参考价值。

5 CRP及相关复合指标

C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种急性期蛋白, 它由5个完全相同的球形单体以非共价形式构成的对称的环状五球体。当机体发生炎症反应时, 巨噬细胞分泌IL-6诱导肝脏合成CRP^[32], 在健康者血清中含量甚微, 但在组织损伤及坏死、感染、恶性肿瘤等情况下会急剧上升, 浓度可达正常值的几百倍甚至上千倍, 是一项敏感又可靠的系统性炎症反应指标^[33]。在肺癌患者中, 不仅肝脏组织可以生成CRP, 恶化的肺上皮细胞亦可生成CRP, 故其对肺癌的预后意义较大。Hara等^[34]报道, 在非小细胞肺癌的患者中, CRP增高者的生存率明显降低, 这说明CRP增高可提示肺癌患者预后不良。

近年来, 出现多种综合CRP和白蛋白的复合指标。白蛋白是人体血液里含量最多的蛋白质, 反应人体内蛋白质营养状况。癌症患者蛋白质分

解代谢增加,常成负氮平衡,低白蛋白者对化疗的反应及耐受力均下降。血清白蛋白与C反应蛋白的比值,即炎症反应营养指数(inflammatory-nutritional index, INI), INI<0.35者生存期更短(HR=2.56, 95%CI: 1.41~4.64)^[35]。

Glasgow预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)是基于全身炎症反应的评价体系,包括血清C反应蛋白和血清白蛋白两项指标。GPS综合了CRP与白蛋白两项指标,把患者的炎症状态分为三级,分别评为0分(CRP≤10 mg/L且ALB≥35 g/L)、1分(CRP≤10 mg/L且ALB<35 g/L或CRP>10 mg/L且ALB≥35 g/L),2分(CRP>10 mg/L且ALB<35 g/L),其预后价值在肺癌已得到多项研究证实。一项针对GPS与肺癌患者预后的Meta分析^[36]结果显示,GPS 1分的患者比2分的患者总生存期更长(HR=1.87, 95%CI: 1.18~2.97, P=0.008)。由GPS评分衍生出mGPS和HS-GPS,其评定方法较GPS稍有差异。mGPS评分时将只有ALB<35 g/L的这部分患者由1分降为0分。HS-GPS则是在mGPS的基础上,将CRP的截断点由10 mg/L降为3 mg/L,提高了对炎症反应状况判断的敏感度。

6 结语

尽管系统性炎症反应涉及不同的组织系统,涉及多种细胞和分子(如巨噬细胞、IL-6等),常用的临床实验室检测指标以外周血液中的白细胞及急性期蛋白为主^[37]。在过去十年间,多项研究表明,系统性炎症反应相关指标的升高常与患者的不良预后相关,并且这种相关性独立于肿瘤分期。白细胞及白细胞亚类(中性粒细胞、单核细胞等)计数以及急性期反应蛋白相关的单个或复合指标具有较好的应用前景和价值。

但是,由于样本量常常低于400例,且试验仅针对肺癌患者而未配对对比健康人群,故其科学性实用性有待进一步研究和考证。同时,系统性研究的影响因素较多,患者是否合并阻塞性肺炎或风湿病、是否使用糖皮质激素等免疫抑制药物等均可能对试验结果造成干扰,而目前研究多为回顾性研究或队列研究,一般仅排除了血液系统或自身免疫病及非甾体抗炎药的使用的影响,而对糖皮质激素及阻塞性肺炎等情况的考虑不足。不同研究截断值的选择有不同方法,但以ROC曲线为主。由于此种方法受研究对象具体指标情况的影响,研究对象本身的随机误差以及不同采血机构测量的系统误差均可能对研究结果的

统一造成干扰。未来还需要大样本、前瞻性的科学研究为之提供可靠数据,进一步揭示炎症反应与肿瘤的相关性,以便临床监测使用。

参考文献:

- [1] Chen W, Sun K, Zheng R, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12.
- [2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, *et al.* SEER cancer statistics review, 1975-2016[EB/OL]. (2018-11-01)[2019-04-01]. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(4): 646-674.
- [4] Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(1): 37-49.
- [5] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.
- [6] Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapid evolving new concepts[J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 677-706.
- [7] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- [8] Borrello MG, Degl'Innocenti D, Pierotti MA. Inflammation and cancer: the oncogene-driven connection[J]. Cancer Lett, 2008, 267(2): 262-70.
- [9] Nickoloff BJ, Ben-Neriah Y, Pikarsky E. Inflammation and cancer: is the link as simple as we think?[J]. J Invest Dermatol, 2005, 124(6): x-xiv.
- [10] Jeong E, Hyun SH, Moon SH, *et al.* Relation between tumor FDG uptake and hematologic prognostic indicators in stage I lung cancer patients following curative resection[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(5): e5935.
- [11] Tang C, Gomez DR, Wang H, *et al.* Association between white blood cell count following radiation therapy with radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(2): 319-325.
- [12] Hao L, Zhang J, Di Y, *et al.* Prognostic value of white blood cells detected for the first time after adjuvant chemotherapy in primary operable non-small cell lung cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17: 1533033818802813.
- [13] Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, *et al.* Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(11): 1950-1958.
- [14] Batta C, Barbieri V, Ciliberto D, *et al.* Systemic inflammation status at baseline predicts bevacizumab benefit in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14(6): 469-475.
- [15] Yang HB, Xing M, Ma LN, *et al.* Prognostic significance of neutrophil-lymphocyteratio/platelet-lymphocyteratio in lung cancers: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 76769-76778.

- [16] Zhang H, Xia H, Zhang L, *et al.* Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer[J]. *Am J Surg*, 2015, 210(3): 526-535.
- [17] Zhang H, Zhang L, Zhu K, *et al.* Prognostic significance of combination of preoperative platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio (COP-NLR) in patients with non-small cell lung cancer: based on a large cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126496.
- [18] Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(11): 864-869.
- [19] Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, *et al.* Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(8): 1930-1935.
- [20] Kacan T, Babacan NA, Seker M, *et al.* Could the neutrophil to lymphocyte ratio be a poor prognostic factor for non small cell lung cancers?[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(5): 2089-2094.
- [21] Choi JE, Villarreal J, Lasala J, *et al.* Perioperative neutrophil: lymphocyte ratio and postoperative NSAID use as predictors of survival after lung cancer surgery: a retrospective study[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(4): 825-833.
- [22] Zer A, Sung MR, Walia P, *et al.* Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio and absolute neutrophil count with outcomes with pd-1 axis inhibitors in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(5): 426-434, e1.
- [23] Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 158.
- [24] Tomita M, Ayabe T, Nakamura K. The advanced lung cancer inflammation index is an independent prognostic factor after surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 26(2): 288-292.
- [25] Sun H, Hu P, Shen H, *et al.* Albumin and neutrophil combined prognostic grade as a new prognostic factor in non-small cell lung cancer: results from a large consecutive cohort[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144663.
- [26] Li W, Ma G, Wu Q, *et al.* Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio among Asian lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(66): 110606-110613.
- [27] Cao S, Jin S, Shen J, *et al.* Selected patients can benefit more from the management of etoposide and platinum-based chemotherapy and thoracic irradiation-a retrospective analysis of 707 small cell lung cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 8657-8669.
- [28] Lin GN, Peng JW, Xiao JJ, *et al.* Prognostic impact of circulating monocytes and lymphocyte-to-monocyte ratio on previously untreated metastatic non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based doublet[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(7): 70.
- [29] Alexandrakis MG, Passam FH, Perisinakis K, *et al.* Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis[J]. *Respir Med*, 2002, 96: 553-558.
- [30] Kos M, Hoczade C, Kos FT, *et al.* Prognostic role of pretreatment platelet/lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(17-18): 635-640.
- [31] Pinato DJ, Shiner RJ, Seckl MJ, *et al.* Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(8): 1930-1935.
- [32] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(47): 48487-48490.
- [33] Kanoh Y, Abe T, Masuda T, *et al.* Progression of non-small cell lung cancer: diagnostic and prognostic utility of matrix metalloproteinase-2, C-reactive protein and serum amyloid A[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 469-473.
- [34] Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T, *et al.* Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4C): 3001-3004.
- [35] Pastore CA, Orlandi SP, Gonzalez MC. The Inflammatory-Nutritional Index; assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients[J]. *Nutr Hosp*, 2014, 29(3): 629-634.
- [36] Zhu L, Chen S, Ma S, *et al.* Glasgow prognostic score predicts prognosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *SpringerPlus*, 2016, 5: 439.
- [37] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(6): 448-454.

[编辑: 周永红; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

李冰雪: 文献梳理及文章撰写

樊慧婷: 本文的具体指导

林洪生: 整体把握本文的设计方向