

NLR 和 PNI 与胃癌放疗联合热疗预后的相关性

张燕¹, 齐青², 范蕾¹, 刘睿¹, 霍忠超²

1. 河北工程大学临床医学院, 河北 邯郸 056000; 2. 河北工程大学附属医院肿瘤科, 河北 邯郸 056000

摘要: **目的** 探讨放疗联合热疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、预后营养指数(PNI)与无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者总生存时间(OS)的相关性。**方法** 选取2014年至2019年12月河北工程大学附属医院收治的39例无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者进行回顾性研究,在治疗前采集外周血及临床特征资料,计算NLR与PNI,采用受试者工作曲线(ROC),确定治疗前NLR及PNI预测患者预后的最佳截断值,分析治疗前NLR、PNI水平与临床特征变量的关系。绘制不同NLR、PNI的生存曲线,使用Cox回归模型进行OS的单因素与多因素分析,分析影响无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗的OS的因素。**结果** NLR预测患者预后的最佳截断值为2.6,PNI的最佳截断值为49.33,并根据NLR的最佳截断值分组为高NLR组($NLR \geq 2.6$),低NLR组($NLR < 2.6$);根据PNI的最佳截断值分组为高PNI组($PNI \geq 49.33$),低PNI组($PNI < 49.33$)。放疗联合热疗前高NLR组与低NLR组患者性别、病变部位、病理类型、TNM分期、年龄、序贯化疗方案上差异无统计学意义($P > 0.05$),是否同步化疗差异有统计学意义($P < 0.05$)。放疗联合热疗前高PNI组与低PNI组患者在性别、病变部位、病理类型、TNM分期、年龄、序贯化疗方案、是否同步化疗上差异无统计学意义($P > 0.05$)。单因素分析发现放疗联合热疗前PNI、KPS评分、NLR、否同步化疗与无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗的OS有关($P < 0.05$, $P < 0.01$),多因素分析发现放疗联合热疗前KPS评分、NLR是影响无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者OS的独立预后因素($P < 0.05$)。**结论** 放疗联合热疗前KPS评分、NLR是无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者OS的独立预后因素。

关键词: 进展期胃癌; 预后; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 营养预后指数; 放疗; 热疗

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0781-06

Associations of NLR and PNI with prognosis of gastric cancer after radiotherapy and hyperthermia

ZHANG Yan*, QI Qing, FAN Lei, LIU Rui, HUO Zhong-chao

* Medical College, Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056000, China

Corresponding author: HUO Zhong-chao, E-mail: Huozhong_chao@126.com

Abstract: Objective To explore the associations of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and prognostic nutritional index (PNI) before radiotherapy and hyperthermia with total overall survival (OS) in the patients with inoperable advanced gastric cancer. **Methods** Thirty-nine patients with unresectable and advanced gastric cancer treated with radiation therapy and hyperthermia from December 2014 to December 2019 were retrospectively studied. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the optimum cut-off value of NLR and PNI for predicting the prognosis of patients before radiation therapy and hyperthermia and to analyze the relationship between the levels of NLR and PNI and the clinical characteristic variables. The survival curves of NLR and PNI were drawn. The COX regression model was used to do the univariate analysis and multivariate analysis, and to analyze the factors influencing OS of radiotherapy combined with hyperthermia for inoperable advanced gastric cancer. **Results** According to the optimal cut-off values of NLR (2.6) and PNI (49.33) for predicting the prognosis of patients, there were high NLR group ($NLR \geq 2.6$), low NLR group ($NLR < 2.6$), high PNI group ($PNI \geq 49.33$) and low PNI group ($PNI < 49.33$). There were no significant differences in gender, lesion site, pathological type, TNM classification, age, whether concurrent chemotherapy or not and sequential chemotherapy

regimen between high NLR group and low NLR group before treatment (all $P > 0.05$). Between high PNI group and low PNI group, there was no significant difference in gender, lesion site, pathological type, TNM classification, whether concurrent chemotherapy or not, sequential chemotherapy regimen and age before treatment (all $P > 0.05$). Univariate analysis showed that Karnofsky Performance Score (KPS), whether concurrent chemotherapy or not, PNI and NLR levels were significantly correlated with OS ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that KPS score and NLR were the independent prognostic factors for overall survival ($P < 0.05$). **Conclusion** KPS score and NLR are the independent prognostic factors for patients with inoperable advanced gastric cancer treated with radiation therapy and hyperthermia.

Keywords: Advanced gastric cancer; Prognosis; Neutrophil to lymphocyte ratio; Prognostic nutritional index; Radiation therapy; Hyperthermia

Fund program: WU Jie-ping Special Fund for Clinical Research (320.6750.17057)

根据2019年国家癌症中心发布的数据显示,胃癌的发病率位居我国恶性肿瘤发病第二。因为胃癌早期症状不典型,大部分胃癌发现时已经是进展期,大多数已丧失手术机会,目前放疗与热疗是进展期胃癌的治疗方法,但患者的预后各不相同,因此有必要寻找能够预测进展期胃癌放疗联合热疗预后的指标。肿瘤炎性微环境促进肿瘤发生的方式是促进血管生成、逃离机体免疫机制,促进肿瘤的侵袭与转移^[1]。有很多研究发现炎性相关指标中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)、预后营养指数(PNI)与癌症的预后有关^[2-4],但目前关于无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者的预后相关性研究相对较少,本研究的目的是探讨NLR及PNI与无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年至2019年12月河北工程大学附属医院收治的39例经内镜病理证实为进展期胃癌并接受调强放射治疗与腹部微波热疗的患者进行回顾性研究。33例男性,6例女性;中位年龄70岁;发病部位:贲门29例,胃体6例,胃窦4例;临床分期:ⅡB期7例,Ⅲ期20例,ⅣA期12例;同步化疗21例,未同步化疗18例。序贯化疗方案为奥沙利铂+替吉奥(SOX)有22例,序贯化疗方案为奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)有17例。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:经胃镜活检、内镜超声(EUS)、CT、PET-CT证实为进展期胃癌,并且失去手术机会或者因个人原因拒绝手术的患者,根据美国癌症联合会(AJCC)来确定胃癌的TNM分期,筛选出临床分期为ⅡB~Ⅲ及ⅣA的患者,无并发其他肿瘤,无远处转移,未行手术治疗,KPS \geq 60分,治疗前肝、肾功能,生化、心电图均无明显异常,无放疗、化疗、热疗禁忌证;均签订治疗方案知情同意书。均接受放疗及热疗。排除标准:既往接受胃癌手术治疗,

有肺、肝、脑等远处转移,其他器官同时并发肿瘤,急性感染状态,严重肝功能、肾功能不全,临床病理资料不全。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.3 治疗方法

1.3.1 放疗 使用6M-X线调强放疗,靶区:大体肿瘤体积(GTV)包括胃原发肿瘤和转移淋巴结,临床靶区体积(CTV)为胃原发肿瘤及可能侵犯的亚临床肿瘤区域和区域淋巴结引流区,GTV加上1cm的均匀外放界线生成CTV,计划靶区体积(PTV)为CTV加上0.5cm的均匀外放界线。勾画危及器官,包括肝脏、双肾脏、小肠与脊髓。放疗剂量50~56Gy,每次剂量为2Gy。

1.3.2 热疗 微波热疗于放疗开始的3d内进行,直至放疗终止,热疗面积25cm \times 25cm,预设温度41.5~43.5℃,每周2次热疗。

1.3.3 化疗 放疗的第一天开始同步化疗,同步化疗时间:1周期为28d,同步化疗方案:替吉奥(体表面积 $<1.25\text{ m}^2$ 给药40mg,口服,每天2次, $d_1 \sim d_{14}$; $1.25\text{ m}^2 \leq$ 体表面积 $<1.5\text{ m}^2$ 给药50mg,口服,每天2次, $d_1 \sim d_{14}$;体表面积 $\geq 1.5\text{ m}^2$ 给药60mg,口服,每天2次, $d_1 \sim d_{14}$)或者卡培他滨(1000mg/m²口服,每日2次, $d_1 \sim d_{14}$)。放疗终止后3~4周进行序贯化疗4~6周期,序贯化疗21d为1个周期;序贯化疗方案:奥沙利铂(130mg/m²静脉滴注 d_1) + 替吉奥(40mg/m²口服,每天2次, $d_1 \sim d_{14}$)或者奥沙利铂(130mg/m²静脉滴注 d_1) + 卡培他滨(1000mg/m²口服,每日2次, $d_1 \sim d_{14}$)。

1.4 放疗联合热疗前NLR及PNI的计算 治疗前1周进行血常规、肝功能、肾功能、生化、CT等检查,收集中性粒细胞绝对值、白蛋白值、淋巴细胞绝对值,计算NLR及PNI,PNI定义为血清白蛋白浓度(g/L) + $5 \times$ 外周淋巴细胞计数($10^9/\text{L}$)。

1.5 随访 通过查阅病历系统,获取患者联系方式,

进行电话随访,并统计生存情况及总生存期(OS)。

1.6 统计学分析 采用SPSS 22.0处理数据。计数资料采用 χ^2 检验和Fisher精确概率法检验。绘制受试者工作曲线(ROC),确定治疗前NLR及PNI预测预后(生存或死亡)最佳截断值并进行分组,获取最大曲线下面积(AUC),统计NLR及PNI与临床特征变量的相关性。分别绘制高低NLR组及高低PNI组的Kaplan-Meier生存曲线图,使用Cox回归模型进行OS影响因素的单因素与多因素分析,将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素分析,分析影响进展期胃癌放疗联合热疗患者的OS的因素。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 ROC曲线及生存曲线 依据治疗前收集的外周血的NLR、PNI数值,绘制预测预后(生存或死亡)的ROC(图1、图2),获得预测预后的NLR的最佳截断值为2.60,NLR的AUC为0.778(95%CI:0.617~0.939, $P=0.005$),根据截断值分组为高NLR组($NLR \geq 2.60$),低NLR组($NLR < 2.60$);PNI预测预后的最佳截断值为49.33,PNI的AUC为0.710

(95%CI:0.533~0.887, $P=0.034$),根据截断值分为高PNI组($PNI \geq 49.33$),低PNI组($PNI < 49.33$)。高NLR组与低NLR组的OS相比,差异有统计学意义($P=0.003$)。见图3。高PNI组与低PNI组的OS相比差异有统计学意义($P=0.013$)。见图4。

2.2 治疗前NLR、PNI与临床特征变量的相关性 高PNI组有13例,低PNI组有26例,治疗前高PNI组与低PNI组患者在性别、病变部位、病理类型、TNM分期、年龄、序贯化疗方案、是否同步化疗、NLR差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。高NLR组有18例,低NLR组有21例,治疗前高NLR组与低NLR组患者性别、病变部位、病理类型、TNM分期、年龄、序贯化疗方案、NLR差异均无统计学意义($P>0.05$),高NLR组与低NLR组患者在是否同步化疗差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 影响进展期胃癌放疗联合热疗患者OS的单因素和多因素分析 Cox回归单因素分析发现,PNI、KPS评分、NLR、是否同步化疗与无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗的OS有关($P<0.05$, $P<0.01$)。见表3。再将PNI、KPS评分、NLR、是否同步化疗纳入Cox回归多因素分析,发现KPS评分、NLR是影响

表1 PNI与临床特征变量的相关性 [例(%)]

临床变量	低PNI组 (n=26)	高PNI组 (n=13)	χ^2 值	P值
性别				1.000 ^a
男	22(84.6)	11(84.6)		
女	4(15.4)	2(15.4)		
年龄				0.501 ^a
≤70岁	12(46.2)	8(61.5)		
>70岁	14(53.8)	5(38.5)		
部位			2.767	0.251
贲门	19(73.1)	10(76.9)		
胃体	3(11.5)	3(23.1)		
胃窦	4(15.4)	0		
病理类型				1.000 ^a
腺癌	21(80.8)	11(84.6)		
鳞癌	5(19.2)	2(15.4)		
TNM分期			2.743	0.254
II B	6(23.1)	1(7.7)		
III	14(53.8)	6(46.2)		
IV A	6(23.1)	6(46.2)		
NLR				0.734 ^a
<2.6	13(50.0)	8(61.5)		
≥2.6	13(50.0)	5(38.5)		
KPS评分				0.290 ^a
≤70分	19(73.1)	7(53.8)		
>70分	7(26.9)	6(46.2)		
是否同步化疗				0.051 ^a
否	15(57.7)	3(23.1)		
是	11(42.3)	10(76.9)		
序贯化疗方案				0.740 ^a
SOX	14(53.8)	8(61.5)		
XELOX	12(46.2)	5(38.5)		

注:^a为Fisher精确概率法检验。

表2 NLR与临床特征变量的相关性 [例(%)]

临床变量	低NLR组 (n=21)	高NLR组 (n=18)	χ^2 值	P值
性别				0.387 ^a
男	19(90.5)	14(77.8)		
女	2(9.5)	4(22.2)		
年龄				0.527 ^a
≤70岁	12(57.1)	8(44.4)		
>70岁	9(42.9)	10(55.6)		
部位			2.485	0.289
贲门	14(66.7)	15(83.3)		
胃体	5(23.8)	1(5.6)		
胃窦	2(9.5)	2(11.1)		
病理类型				0.215 ^a
腺癌	19(90.5)	13(72.2)		
鳞癌	2(9.5)	5(27.8)		
TNM分期			2.058	0.357
II B	3(14.3)	4(22.2)		
III	13(61.9)	7(38.9)		
IV A	5(23.8)	7(38.9)		
PNI				0.734 ^a
<49.33	13(61.9)	13(72.2)		
≥49.33	8(38.1)	5(27.8)		
KPS评分				0.520 ^a
≤70分	15(71.4)	11(61.1)		
>70分	6(28.6)	7(38.9)		
是否同步化疗				0.026 ^a
否	6(28.6)	12(66.7)		
是	15(71.4)	6(33.3)		
序贯化疗方案				0.528 ^a
SOX	13(61.9)	9(50.0)		
XELOX	8(38.1)	9(50.0)		

注:^a为Fisher精确概率法检验。

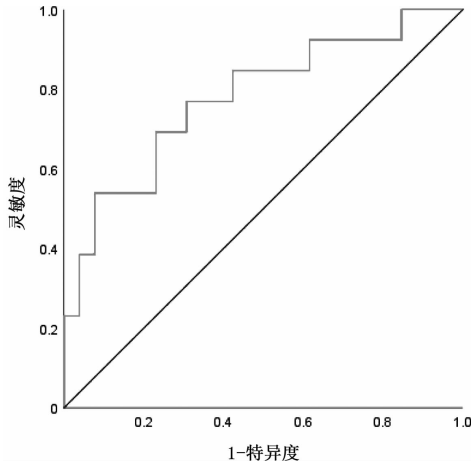


图 1 NLR 预测预后的 ROC 曲线图

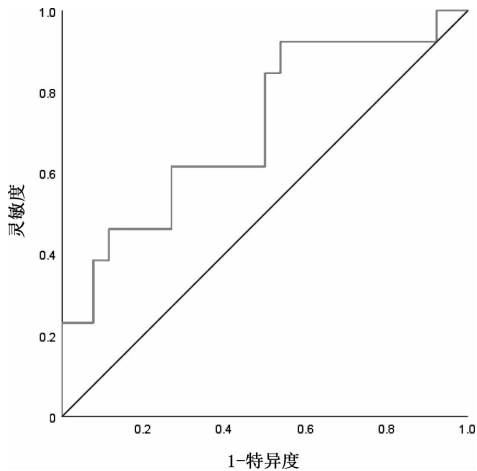


图 2 PNI 预测预后的 ROC 曲线图

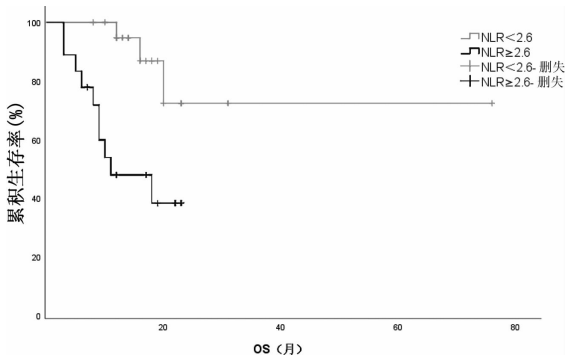


图 3 高低 NLR 组的生存曲线图

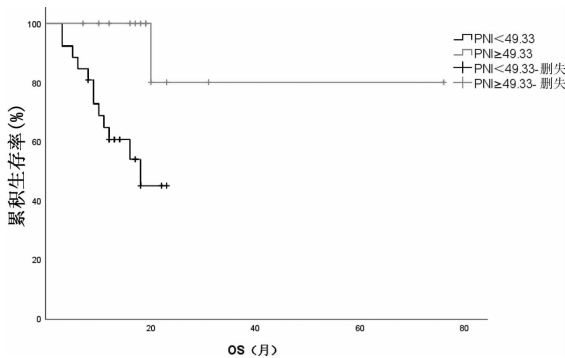


图 4 高低 PNI 组的生存曲线图

表 3 影响进展期胃癌放疗联合热疗患者 OS 的

Cox 单因素分析			
变量	P 值	OR 值	95% CI
年龄(≤70 岁 vs >70 岁)	0.860	0.906	0.303 ~ 2.708
KPS 评分(≤70 分 vs >70 分)	0.029	0.101	0.013 ~ 0.795
NLR(<2.6 vs ≥2.6)	0.009	5.582	1.529 ~ 20.388
PNI(<49.33 vs ≥49.33)	0.038	0.115	0.015 ~ 0.891
性别(男 vs 女)	0.509	1.547	0.424 ~ 5.647
部位			
贲门	0.110	-	-
胃体	0.054	0.265	0.069 ~ 1.023
胃窦	0.109	0.155	0.016 ~ 1.514
病理类型(腺癌 vs 鳞癌)	0.724	1.262	0.347 ~ 4.595
TNM 分期			
II B	0.975	-	-
III	0.906	0.905	0.17 ~ 4.812
IV A	0.824	0.873	0.264 ~ 2.888
是否同步化疗(否 vs 是)	0.003	0.102	0.022 ~ 0.470
序贯化疗方案(SOX vs XELOX)	0.600	1.342	0.446 ~ 4.040

表 4 影响进展期胃癌放疗联合热疗患者 OS 的

Cox 多因素分析			
变量	P 值	OR 值	95% CI
KPS 评分(≤70 分 vs >70 分)	0.019	0.057	0.005 ~ 0.622
PNI(<49.33 vs ≥49.33)	0.211	0.257	0.031 ~ 2.161
NLR(<2.6 vs ≥2.6)	0.036	5.212	1.112 ~ 24.422
是否同步化疗(否 vs 是)	0.195	0.291	0.045 ~ 1.885

无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗的患者 OS 的独立预后因素($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

近年来有研究发现机体炎性反应与肿瘤的发生发展有密切关系^[5]。炎性反应是肿瘤微环境中的重要组成部分,肿瘤细胞、炎性细胞、免疫细胞成纤维细胞等以及细胞外因子、细胞外基质等构成肿瘤微环境,而肿瘤的增殖、转移可能与肿瘤微环境有关^[6],肿瘤微环境中的炎症细胞通过激活诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、髓过氧化物酶(MPO)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶和黄嘌呤氧化酶等氧化生成酶,上调环氧合酶 2 和脂氧合酶来去除和破坏生物、化学和物理因子,从而产生大量的活性氧(ROS),ROS 的大量积累也会对 DNA、RNA、蛋白质、脂质和线粒体产生氧化损伤^[7]。有文献表明肿瘤相关中性粒细胞在肿瘤微环境中可分泌大量的 ROS^[8]。ROS 在癌症的发生、发展起着重要作用,ROS 水平的升高可能激活致癌基因和致癌信号,包括组成活性突变的 Ras、Bcr-Abl 和 c-Myc,这些信号与肿瘤细胞的增殖和抑制基因的失活、血管生成和线粒体功能障碍有关^[9]。

炎性反应与胃癌的联系紧密,胃癌的发生是个渐变的过程,一般由幽门螺旋杆菌感染导致胃黏膜的IL-7增加,IL-7增加可推动IL-8的分泌,IL-8可通过中性粒细胞增进胃黏膜炎症反应^[10]。在炎症反应刺激下,胃黏膜上皮细胞出现凋亡与增生,长期刺激下胃黏膜基因会出现损伤,进而促使上皮细胞发生不典型增生,若得不到有效控制与治疗,则可发展为胃癌^[11]。近些年来,炎症反应与肿瘤之间的关系成为了研究热点,并为肿瘤的诊疗提供了参照。因炎症反应可使外用血中炎症细胞的数量发生改变,若外周血中淋巴细胞减少或者中性粒细胞增多,NLR则升高,反之,NLR降低。中性粒细胞为肿瘤的生长提供良好的环境,中性粒细胞可能包含或者分泌血管内皮生长因子、IL-18、基质金属蛋白酶,这些对肿瘤的发生发展及转移起着促进作用^[12-14]。活化的T细胞及自然杀伤细胞产生的肿瘤的抗免疫应答可被中性粒细胞抑制^[15]。细胞免疫是肿瘤免疫中主要的免疫方式,而淋巴细胞参与细胞免疫,可通过免疫监视来消除肿瘤细胞,故可通过NLR等反映。

有研究显示NLR影响肿瘤的预后^[16]。Zhang等^[17]收集182名胃癌患者治疗前的外周血中性粒细胞、淋巴细胞数值及临床病理参数等,发现胃癌患者治疗前NLR和血小板淋巴细胞比值(PLR)升高与预后不良有关,NLR是OS的独立预后因素。Zhang等^[18]对904例接受根治性全切除或次全胃切除术的胃癌患者的研究,结果显示,NLR、PLR可能是淋巴结转移有价值的指标,PLR和NLR都可能对胃癌患者具有预后价值,但NLR比PLR更好地预测了总生存期。NLR是OS的独立预后因素,但是PLR的价值有限。故此NLR可作为根治性全切除或次全胃切除术的胃癌患者的独立预后因素,但其以接受过胃切除术的患者作为入组标准,与无法手术的进展期胃癌这一特殊人群有着明显差别,而本研究针对无法手术的接受放疗联合热疗的进展期胃癌患者。Zhao等^[19]报道了110例接受姑息化疗的IV期转移性胃癌患者,单变量分析表明较高的NLR、较高的PLR与OS不良预后有关;多因素分析表明较高的NLR是整体生存的独立预后因素;研究表明,治疗前NLR可作为转移性胃癌姑息性化疗患者的预后生物标记物。而本研究入组人群是无法手术的进展期胃癌患者,且接受放疗与热疗,单因素分析发现放疗联合热疗前NLR与无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者的OS有关,多因素分析发现放疗联合热疗前NLR是无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者OS的独立预后因素。

PNI与外周血白蛋白水平及外周血淋巴细胞计数有关,有研究发现白蛋白水平、淋巴细胞与肿瘤的预后有关^[20-21]。近年来许多研究显示PNI与肿瘤的预后存在关联^[22-24],Hua等^[2]对380名接受乳腺切除术的乳腺癌患者进行回顾性研究,发现高PNI患者的OS明显高于低PNI的患者。根据PNI和放射治疗进行亚组分析,在接受放疗的患者中低PNI患者的OS比高PNI患者的OS低;在高PNI患者中,接受放疗患者的OS要比未接受放疗患者的OS高;在低PNI中,接受放疗患者的OS要比未接受放疗患者的OS低。PNI与肿瘤预后差的相关原因可能为,PNI由血清白蛋白水平与淋巴细胞计数计算而来,因此它可体现营养状况及免疫状况。而机体免疫力受到营养状况的影响,营养状况降低可导致机体免疫力失调,对肿瘤的增殖与转移起到促进的作用,导致肿瘤的迅速发展^[25]。本研究单因素分析发现放疗联合热疗前PNI与无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗的OS有关,多因素分析却未能说明放疗联合热疗前PNI是无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗OS的独立预后因素。可能是因为本研究样本量较小,而且是单中心的研究,再加上统计过程中可能会发生误差,结果可能会受到影响,仍有待进一步增加临床病例数,得到更具说服力的结果。

综上所述,本研究对血清NLR及PNI与无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗患者的相关性进行研究,发现放疗联合热疗前无法手术的进展期胃癌患者NLR及KPS评分是无法手术的进展期胃癌放疗联合热疗的OS的独立预后因素。外周血NLR检测简单、实用、廉价,参考意义较大。

参考文献

- [1] 葛婷雯,崔久嵬. 肿瘤与肿瘤炎症微环境相互促进机制研究进展[J]. 临床检验杂志,2017,35(11):832-835.
- [2] Hua X, Long ZQ, Huang X, et al. The value of prognostic nutritional index (PNI) in predicting survival and guiding radiotherapy of patients with T1-2N1 breast cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9:1562.
- [3] Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):672.
- [4] Lu C, Zhou L, Ouyang J, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(24):e15876.
- [5] Coffelt SB, de Visser KE. Cancer: inflammation lights the way to metastasis[J]. Nature, 2014, 507(7490):48-49.
- [6] 魏智民,孙玉发,李刚,等. 癌症相关性炎症与肿瘤微环境相关

- 研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(21): 1117-1121.
- [7] Aggarwal V, Tuli HS, Varol A, et al. Role of reactive oxygen species in cancer progression; molecular mechanisms and recent advancements[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(11): E735.
- [8] 刘德锋, 孟翔凌. 肿瘤相关中性粒细胞的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(2): 797-798.
- [9] Kumari S, Badana AK, Murali Mohan G, et al. Reactive oxygen species; a key constituent in cancer survival[J]. *Biomark Insights*, 2018, 13: 1177271918755391.
- [10] 沈秉正, 宋金春, 彭燕, 等. IL-17 在幽门螺旋杆菌感染相关消化道疾病中的作用[J]. 海南医学, 2016, 27(1): 100-103.
- [11] 杜三军, 张娅娟, 孙晓冉, 等. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌患者血清 IL-32、IL-1 β 、TNF- α 的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(24): 4740-4743.
- [12] Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor [J]. *Angiogenesis*, 2003, 6(4): 283-287.
- [13] Jablonska E, Puzewska W, Grabowska Z, et al. VEGF, IL-18 and NO production by neutrophils and their serum levels in patients with oral cavity cancer[J]. *Cytokine*, 2005, 30(3): 93-99.
- [14] Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI, et al. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(51): 20262-20267.
- [15] Sun J, Chen X, Gao P, et al. Can the neutrophil to lymphocyte ratio be used to determine gastric cancer treatment outcomes? A systematic review and meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 7862469.
- [16] Wang SC, Chou JF, Strong VE, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(2): 292-297.
- [17] Zhang Y, Lu JJ, Du YP, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer[J]. *Medicine*, 2018, 97(12): e0144.
- [18] Zhang LX, Wei ZJ, Xu A, et al. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor marker retrospective study[J]. *Int J Surg*, 2018, 56: 320-327.
- [19] Zhao G, Liu N, Wang S, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(10): e19405.
- [20] Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival; a systematic review of the epidemiological literature[J]. *Nutr J*, 2010, 9: 69.
- [21] Liang L, Zhu J, Jia HX, et al. Predictive value of pretreatment lymphocyte count in stage II colorectal cancer and in high-risk patients treated with adjuvant chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 1014-1028.
- [22] Li D, Yuan X, Liu J, et al. Prognostic value of prognostic nutritional index in lung cancer; a meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(9): 5298-5307.
- [23] Nakatani M, Migita K, Matsumoto S, et al. Prognostic significance of the prognostic nutritional index in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(8): 1-7.
- [24] Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, et al. Prognostic nutritional index as a predictor of survival in resectable gastric cancer patients with normal preoperative serum carcinoembryonic antigen levels; a propensity score matching analysis[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 285.
- [25] 宋腾, 张亚瑞, 赵可, 等. 预后营养指数评估弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后的临床价值[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(17): 903-908.

收稿日期: 2020-10-29 编辑: 王海琴

(上接第 780 页)

- [7] 范小兵, 汪斌. 胸腔镜手术后患者的镇痛方式及其研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(9): 53-55.
- [8] 梁涛, 刘娜, 尹东涛, 等. 一次性术后局部麻醉镇痛系统与静脉自控镇痛泵对常规开胸术后镇痛效果和安全性比较[J]. 海军医学杂志, 2016, 37(2): 139-142.
- [9] 曹前. 超声引导下胸椎旁神经阻滞与硬膜外阻滞对全麻下单侧肺癌开胸手术患者镇痛效果、血流动力学的影响[J]. 四川解剖学杂志, 2018, 26(3): 84-87.
- [10] 张海燕, 李崎, 朱涛, 等. 胸椎旁阻滞的临床应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(12): 1117-1122, 1127.
- [11] 辜晓岚, 何建华, 顾连兵. 超声引导下胸椎旁神经阻滞对食管癌手术患者应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(1): 18-21.
- [12] 徐杨, 刘开超, 冀赛光, 等. 改良术中直视下椎旁神经阻滞在胸腔镜肺癌手术中的应用[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(21): 3556-3559.
- [13] 冀赛光, 强勇, 徐杨, 等. 微创食管癌根治术后行持续性椎旁阻滞的回顾性分析[J]. 广东医学, 2019, 40(2): 238-241.
- [14] 王琦, 张文胜. 局部麻醉药心脏毒性不良反应的研究进展[J]. 华西医学, 2017, 32(10): 1597-1601.
- [15] 黄燕娟, 曾建业, 邹建平, 等. 不同浓度布比卡因椎旁阻滞用于剖胸术后镇痛的临床研究[J]. 广西医科大学学报, 2007, 24(1): 67-69.

收稿日期: 2020-10-30 修回日期: 2020-12-04 编辑: 王宇