

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.032

PIV、NLR、PLR、MLR 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗近期疗效和预后的评估价值 *

耿一凡^{1,2} 吴 萌¹ 江 波¹ 韩正祥¹ 杜秀平^{1Δ}

(1 徐州医科大学 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属医院肿瘤科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:评价泛免疫炎症值(PIV)、中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)、血小板与淋巴细胞的比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞的比值(MLR)对接受程序性细胞死亡受体-1(PD-1)抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者近期疗效和预后的评估价值。**方法:**收集徐州医科大学附属医院2018年1月至2020年1月使用PD-1抑制剂治疗的132例晚期NSCLC患者的临床资料,根据免疫治疗前的PIV、NLR、PLR、MLR最佳阈值分组,分析其与疾病控制率(DCR)的关系。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,通过COX回归分析确定影响生存预后的危险因素。**结果:**PIV、NLR、PLR、MLR最佳阈值分别为286.17、3.07、250.97、0.33。NLR≤3.07的患者DCR更高($P<0.05$)。PIV≤286.17组、NLR≤3.07组、PLR≤250.97组和MLR≤0.33组患者的中位总生存期(OS)更长。COX回归分析结果显示:PIV、NLR、PLR、MLR是影响患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**NLR≤3.07的患者近期疗效更好,PIV、NLR、PLR、MLR低水平的患者预后更佳,检测PIV、NLR、PLR、MLR对晚期NSCLC患者的近期疗效和预后评估具有一定的指导意义。

关键词:晚期;非小细胞肺癌;免疫治疗;疗效;预后;PIV;NLR;PLR;MLR

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)01-163-05

Evaluation Value of PIV, NLR, PLR and MLR in the Short-Term Efficacy and Prognosis of Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*

GENG Yi-fan^{1,2}, WU Meng¹, JIANG Bo¹, HAN Zheng-xiang¹, DU Xiu-ping^{1Δ}

(1 Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China; 2 Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the short-term efficacy of pan-immune-inflammatory value (PIV), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who were treated with programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors and the evaluation value of prognosis. **Methods:** The clinical data of 132 patients with advanced NSCLC who were treated with PD-1 inhibitors in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2018 to January 2020 were collected. According to the optimal threshold grouping of PIV, NLR, PLR and MLR before immunotherapy, the relationship between them and disease control rate (DCR) was analyzed. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve, and Cox regression analysis was used to determine the risk factors affecting survival and prognosis. **Results:** The optimal thresholds of PIV, NLR, PLR and MLR were 286.17, 3.07, 250.97 and 0.33 respectively. Patients with NLR ≤ 3.07 had higher DCR ($P<0.05$). The median overall survival (OS) were longer in PIV ≤ 286.17 group, NLR ≤ 3.07 group, PLR ≤ 250.97 group and MLR ≤ 0.33 group. Cox regression analysis showed that PIV, NLR, PLR and MLR were the risk factors affecting the prognosis of patients ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with NLR ≤ 3.07 have better short-term efficacy, and patients with low levels of PIV, NLR, PLR and MLR have better prognosis. Detection of PIV, NLR, PLR and MLR has certain guiding significance for the short-term efficacy and prognosis evaluation of patients with advanced NSCLC.

Key words: Advanced; Non-small cell lung cancer; Immunotherapy; Efficacy; Prognosis; PIV; NLR; PLR; MLR

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)01-163-05

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌患者的85%,且半数以上的NSCLC患者在确诊时已处于局部进展期或晚期,5年生

* 基金项目:江苏省2020年高层次人才"六个一工程"拔尖人才科研项目(LGT2020006)

作者简介:耿一凡(1995-),女,硕士,住院医师,从事肺癌综合治疗方向的研究,E-mail: haiyangeng0909@163.com

Δ 通讯作者:杜秀平(1960-),男,博士,主任医师,从事肺癌综合治疗方向的研究,E-mail: xzmccch@163.com

(收稿日期:2022-04-07 接受日期:2022-04-28)

存率极低^[1]。近年来免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗已成为晚期 NSCLC 患者的主要治疗手段,并表现出显著的疗效^[2]。然而,并不是所有患者都能够从免疫治疗中获益^[3],加上免疫治疗价格昂贵,且有着较多的毒副作用。如何评价治疗效果,并筛选出能够获益的患者是当前有待解决的难题。程序性细胞死亡配体(PD-L1)定量和肿瘤突变负荷(TMB)是目前 ICIs 治疗中应用最广泛的生物标志物,但由于肿瘤的时空异质性,它们可能无法全面或准确预测 NSCLC 的免疫治疗效果^[4,5]。近期相关报道研究了血液指标对 NSCLC 免疫治疗患者预后的影响,如中性粒细胞与淋巴细胞的比率(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比率(MLR)、血小板与淋巴细胞的比率(PLR)^[6,7]。泛免疫炎症值(PIV)是最近发现的一种新的免疫炎症生物标志物,由中性粒细胞、血小板、单核细胞和淋巴细胞计算得出,在黑色素瘤^[8]、乳腺癌^[9]、结直肠癌^[10]等癌症患者中都显示出较好的预后相关性,但目前还没有研究评估基线 PIV 在接受 PD-1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者中的预后价值。因此,本研究进一步探讨 PIV、NLR、MLR、PLR 对晚期 NSCLC 免疫治疗近期疗效和预后的评估价值,为晚期 NSCLC 的个体治疗和精准治疗提供简便且实用的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月徐州医科大学附属医院收治的接受 PD-1 抑制剂治疗的 132 例晚期 NSCLC 患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 2 分;(3)经病理学或细胞组织学确诊为不可切除 IIIB~IV 期的 NSCLC,至少有 1 个可经影像学测量的病灶;(4)驱动基因检测如表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、C-ros 原癌基因 1-受体酪氨酸激酶(ROS1)等阴性;驱动基因检测阳性且接受过相关靶向药物治疗后出现耐药或无法耐受者;(5)预计生存时间超过 8 周;(6)免疫治疗大于 2 周期。排除标准:(1)小细胞肺癌;(2)双免疫联合治疗;(3)免疫治疗前存在严重感染及血液系统疾病;(4)驱动基因检测阳性且未使用相关靶向药物治疗者;(5)合并其他恶性肿瘤;(6)合并严重心、肝、肾功能损害。本研究已经得到徐州医科大学附属医院医学伦理委员会的批准。

1.2 研究方法

通过电子病历记录系统收集患者临床基线资料:吸烟史、

ECOG 评分、治疗线数、免疫检查点抑制剂、治疗方案、性别、年龄、病理类型、TNM 分期,收集首次治疗前 1 周内的乳酸脱氢酶(LDH)、PIV、NLR、MLR、PLR 的数据。PIV 的计算方法为中性粒细胞计数 $\times$ 血小板计数 $\times$ 单核细胞计数/淋巴细胞计数;NLR 的计算方法为中性粒细胞计数/淋巴细胞计数;MLR 的计算方法为单核细胞计数/淋巴细胞计数;PLR 的计算方法为血小板计数/淋巴细胞计数。

1.3 疗效评价和预后评估

(1)近期疗效评价:免疫治疗期间每隔 4-6 周行影像学检查,根据实体瘤免疫疗效评价标准^[11]评估近期疗效,分别为完全缓解(CR):肿瘤病灶消失,且持续 1 个月以上;部分缓解(PR):所有可测量病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;疾病进展(PD):所有可测量病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或者出现新病灶;疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间。疾病控制率(DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。(2)预后评价:采用总生存期(OS)评估预后,OS 是指从开始使用免疫治疗到任何原因死亡的时间。所有患者随访日期截止为 2022 年 1 月 31 日。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计分析。通过受试者工作曲线特征(ROC)曲线获得最佳阈值。卡方检验比较不同组间无序分类资料。Kaplan-Meier 法绘制患者 OS 生存曲线,组间比较使用 Log-rank 检验。利用 COX 回归分析影响患者预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群基线资料

132 例患者男性 96 例,女性 36 例;年龄 < 60 岁 62 例, ≥ 60 岁 70 例;病理类型为腺癌 69 例,鳞癌 63 例;吸烟史 85 例;TNM 分期 IIIB-C 29 例,IV 103 例;ECOG 0-1 分 77 例,2 分 55 例;1 线治疗 70 例, ≥ 2 线治疗 62 例;使用帕博利珠单抗治疗 50 例,信迪利单抗治疗 53 例,替雷利珠单抗治疗 29 例;抗 PD-1 单药方案 21 例,联合化疗方案 76 例,联合抗血管生成药物方案 19 例,联合化疗和抗血管生成药物方案 16 例;中位治疗周期为 8 个周期。

2.2 PIV、NLR、MLR、PLR 的最佳阈值确定

通过 ROC 曲线分析可知,PIV、NLR、PLR、MLR 对晚期 NSCLC 诊断的最佳阈值分别为 286.17、3.07、250.97、0.33。ROC 曲线分析结果见表 1,ROC 曲线见图 1。

表 1 PIV、NLR、PLR、MLR 对晚期 NSCLC 诊断的 ROC 曲线相关指标

Table 1 ROC curve related indexes of PIV, NLR, PLR and MLR for diagnosis of advanced NSCLC

Index	AUC(0.95CI)	Optimal threshold	Sensitivity	Specificity	Jordan index
PIV	0.765(0.590~0.916)	286.17	0.727(96/132)	0.757(53/70)	0.484
NLR	0.678(0.369~0.988)	3.07	0.644(85/132)	0.714(50/70)	0.358
PLR	0.727(0.476~0.985)	250.97	0.803(106/132)	0.671(47/70)	0.474
MLR	0.697(0.434~0.958)	0.33	0.674(89/132)	0.714(50/70)	0.388

2.3 PIV、NLR、MLR、PLR 与近期疗效的关系

根据实体瘤免疫疗效评价标准评估近期疗效:CR 0 例,PR

40 例,SD 72 例,PD 20 例,132 例患者的 DCR 为 84.85% (112/132)。根据结果 2.2 的最佳阈值分组,结果显示:基线 $\text{NLR} \leq 3.07$ 组的患者 DCR 更优,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

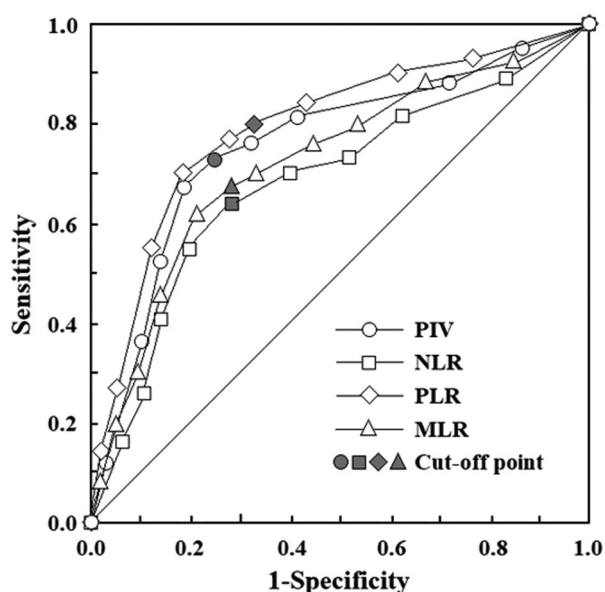


图 1 PIV、NLR、PLR、MLR 对晚期 NSCLC 诊断的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of PIV, NLR, PLR and MLR for diagnosis of advanced NSCLC

2.4 PIV、NLR、MLR、PLR 与预后的关系

132 例晚期 NSCLC 患者,均进行 2 年的随访追踪,发现不同 PIV、NLR、MLR、PLR 高低水平组的预后均有显著性差异($P < 0.05$),见表 3;Kaplan-Meier 曲线显示, $\text{PIV} \leq 286.17$ 组、 $\text{NLR} \leq 3.07$ 组、 $\text{PLR} \leq 250.97$ 组和 $\text{MLR} \leq 0.33$ 组的患者有更长的中位 OS。见图 2。

2.5 影响患者预后的危险因素

建立 COX 回归分析模型,以晚期 NSCLC 患者生存预后为因变量,赋值 1=死亡,0=生存, t =生存期。以 PIV、NLR、MLR、PLR 等 4 个指标为自变量。回归过程采用逐步后退法, $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10, \alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。回归结果显示:4 个变量均被保留入回归模型,PIV、NLR、MLR、PLR 均是晚期 NSCLC 患者预后的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

目前,多种生物标记物被应用于预测 NSCLC 免疫治疗的疗效,例如 PD-L1 表达量和 TMB,但其仅与肿瘤相关,较少关注宿主相关因素,在不同患者中很难达到一致的预测结果^[12-14]。在恶性肿瘤的发生、发展过程中,机体的炎性应答起着非常关键的作用,在全球范围内,约 20% 的癌症与慢性炎症有关^[15]。炎症可以在一定程度上通过对免疫反应、血管和淋巴管生成以及肿瘤基质重塑的抑制作用达到使正常细胞向癌症发展的结果^[16]。在过去的十余年里,作为参与炎症反应的重要组成部分,

表 2 不同水平 PIV、NLR、PLR、MLR 组的近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term efficacy of PIV, NLR, PLR and MLR groups at different levels

Groups		n	DCR	χ^2	P
PIV	≤ 286.17	65	58(89.23%)	1.913	0.167
	> 286.17	67	54(80.60%)		
NLR	≤ 3.07	60	55(91.67%)	3.978	0.046
	> 3.07	72	57(79.17%)		
PLR	≤ 250.97	90	79(87.78%)	1.888	0.169
	> 250.97	42	33(78.57%)		
MLR	≤ 0.33	58	51(87.93%)	0.765	0.382
	> 0.33	74	61(82.43%)		

表 3 不同水平 PIV、NLR、PLR、MLR 组的预后比较

Table 3 Comparison of prognosis of PIV, NLR, PLR and MLR groups at different levels

Groups	n	Survival rate	Median survival time(month)	Logrank	χ^2	P
PIV	≤ 286.17	65	29(44.62%)	22	30.15	0.000
	> 286.17	67	1(1.49%)	12		
NIR	≤ 3.07	60	27(45.00%)	19	26.06	0.000
	> 3.07	72	3(4.17%)	12		
PLR	≤ 250.97	90	30(33.33%)	20	17.59	0.000
	> 250.97	42	0(0.00%)	11		
MLR	≤ 0.33	58	28(48.28%)	22	32.52	0.000
	> 0.33	74	2(2.70%)	10		

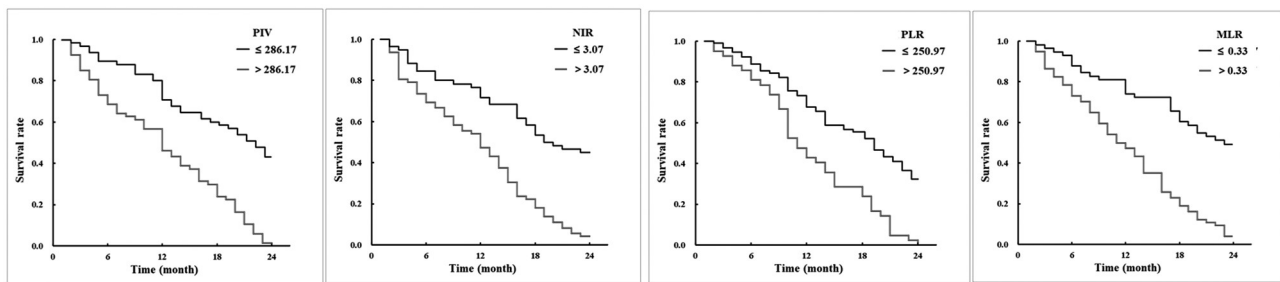


图 2 PIV、NLR、MLR、PLR 对晚期 NSCLC 免疫治疗预后影响的生存曲线(OS)

Fig.2 Survival curve of the effect of PIV, NLR, MLR, PLR on the prognosis of immunotherapy for advanced NSCLC(OS)

表 4 晚期 NSCLC 患者预后影响因素的 COX 回归分析结果

Table 4 COX regression analysis of prognostic factors in patients with advanced NSCLC

Variable	Evaluation	β	Se	Wald χ^2	P	HR	0.95CI
Constant	-	-0.077	0.035	4.949	0.026	-	-
PIV	1=>286.17, 0= $\leq$ 286.17	0.781	0.207	14.245	0.000	2.184	1.456~3.276
NLR	1=>3.07, 0= $\leq$ 3.07	0.658	0.223	8.696	0.003	1.931	1.247~2.990
MLR	1=>250.97, 0= $\leq$ 250.97	0.430	0.177	5.870	0.015	1.537	1.086~2.177
PLR	1=>0.33, 0= $\leq$ 0.33	0.838	0.205	16.653	0.000	2.011	1.546~3.457

中性粒细胞、血小板、单核细胞、巨噬细胞等各种炎性细胞已经成为医学领域研究的主流,其在肿瘤中潜在的分子机制逐渐被阐明;① 中性粒细胞可刺激肿瘤细胞存活的转化生长因子 β 、L 精氨酸酶分泌,并增强肿瘤细胞增殖的肿瘤抑制素 M、中性粒细胞弹性蛋白酶分泌,此外,其也可通过肿瘤微环境释放血管生成因子,促进肿瘤血管生成^[17]。② 血小板通过结合肿瘤细胞,从而保护肿瘤细胞不受机体免疫系统的侵袭,促使转移的发生,并通过分泌 TGF- β 24、TGF- β 25 等多种因子来支持肿瘤生长^[18]。③ 单核细胞能有效地抑制肿瘤内效应细胞,例如:细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞^[19]。④ 淋巴细胞通过调控自身的免疫反应,包括 T 淋巴细胞肿瘤浸润和细胞毒性 T 淋巴细胞介导的抗肿瘤活性来抑制肿瘤的增殖,进而减缓肿瘤的进展^[20]。PIV、NLR、PLR、MLR 可以通过外周血常规中的全血细胞计数轻松计算,在晚期癌症患者中显示出预后相关性^[21,22]。在本研究中,NLR 与 DCR 紧密相关,基线 NLR $\leq$ 3.07 的患者有更好的近期疗效。炎症反应发生时,中性粒细胞升高,抑制自然杀伤细胞、淋巴细胞等免疫细胞,继而抑制免疫系统^[23]。基线 NLR $\leq$ 3.07 的患者提示其炎症反应程度更轻,可缓解肿瘤细胞凋亡速度,抑制病灶生长;此外,基线 NLR $\leq$ 3.07 的患者其中性粒细胞数量下降,淋巴细胞数量升高,可影响肿瘤微环境平衡,抑制肿瘤细胞增殖、生长。

炎性细胞和炎性介质是肿瘤微环境的重要组成部分,其中中性粒细胞可反映全身或局部的炎性状态,血小板可通过 Toll 样受体与病原体结合活化后分泌和表达促炎细胞因子,进而发挥抗原呈递左右^[24]。淋巴细胞则具有一定的抗肿瘤活性,不仅可阻止癌细胞的增殖和扩散,还可诱导肿瘤细胞毒性死亡^[25,26]。单核细胞则可促进肿瘤生长和肿瘤血管生成,导致肿瘤的侵袭和转移^[27]。故 NLR、PLR、MLR 能同时反映机体的免疫、炎性状态和肿瘤的负荷情况,基线较低水平提示炎症反应更低,免疫力提高,肿瘤生存环境恶化,更有利于预后的改善,本研究

COX 回归分析的结论也证实 NLR、MLR、PLR 升高均是晚期 NSCLC 患者预后的危险因素($P<0.05$)。PIV 是最近发现的外周血液学生物标志物,它通过结合中性粒细胞、血小板、单核细胞和淋巴细胞,全面定义了患者的全身炎症和免疫系统激活状态^[28]。因此 PIV 不仅可以避免单一炎性细胞对预后的偏差,还能放大单个细胞计数对患者预后的贡献。Zeng R 等^[29]人在一项关于广泛期小细胞肺癌的研究表明接受免疫联合化疗前低 PIV 组患者,其在 PFS 和 OS 获益上显著高于高 PIV 组。类似的结果也在一项接受一线免疫治疗的微卫星不稳定性结直肠癌患者患者中得到了证实,Corti F^[30]发现,高基线 PIV 与较差的 OS 独立相关。本研究通过对 132 例接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者进行 COX 回归分析后也发现,PIV 是影响患者预后的最显著的危险因素。

综上所述,外周血炎症指标 PIV、NLR、MLR、PLR 可以通过血常规数据计算,具有价格低廉、安全、快捷、高重复率等优点,对晚期 NSCLC 的免疫治疗的疗效和预后评估具有一定的指导意义,但本研究是一项单中心回顾性研究,并且没有对 PD-1 抑制剂进行细致的区分,治疗方案混杂因素较多。因此,未来仍需要大样本量、多中心的前瞻性试验加以验证。

参考文献(References)

- [1] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer [J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554
- [2] 王婷,操乐杰,夏淮玲,等.免疫检查点抑制剂治疗晚期 NSCLC 的临床价值[J].临床肺科杂志,2021,26(4): 556-562
- [3] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454
- [4] Li H, Han D, Zhang L, et al. PD-1/L1 inhibitors may increase the risk of pericardial disease in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis and systematic review[J]. Immunotherapy, 2022, 14(7):

577-592

- [5] Hendriks LE, Rouleau E, Besse B. Clinical utility of tumor mutational burden in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(6): 647-660
- [6] Russo A, Russano M, Franchina T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Outcomes with Nivolumab in Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Large Retrospective Multicenter Study [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3): 1145-1155
- [7] Zhu ZF, Zhuang LP, Zhang CY, et al. Predictive role of the monocyte-to-lymphocyte ratio in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving anti-PD-1 therapy[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(1): 160-170
- [8] Fucà G, Beninato T, Bini M, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in Patients with Metastatic Melanoma Receiving First-Line Therapy[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 529-536
- [9] Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14662
- [10] Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(3): 403-409
- [11] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90, 111
- [12] Kim JH, Jeong SY, Lee JJ, et al. A Bayesian Network Meta-Analysis of First-Line Treatments for Non-Small Cell Lung Cancer with High Programmed Death Ligand-1 Expression[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(6): 1492
- [13] 奚剑敏, 谭小宁, 文欢, 等. 非小细胞肺癌组织 PD-L1、TTF-1、SYN 表达与临床病理特征及预后的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(13): 2517-2521
- [14] Heeke S, Hofman P. Tumor mutational burden assessment as a predictive biomarker for immunotherapy in lung cancer patients: getting ready for prime-time or not?[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(6): 631-638
- [15] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444
- [16] Guven DC, Sahin TK, Erul E, et al. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2675
- [17] Kiri T, Yamamoto M, Nagano T, et al. The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193018
- [18] Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 125
- [19] Delprat V, Michiels C. A bi-directional dialog between vascular cells and monocytes/macrophages regulates tumor progression [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(2): 477-500
- [20] Chen SC, Wu PC, Wang CY, et al. Evaluation of cytotoxic T lymphocyte-mediated anticancer response against tumor interstitium-simulating physical barriers[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13662
- [21] Sánchez-Gastaldo A, Muñoz-Fuentes MA, Molina-Pinelo S, et al. Correlation of peripheral blood biomarkers with clinical outcomes in NSCLC patients with high PD-L1 expression treated with pembrolizumab[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2509-2522
- [22] 张静, 单单单, 尹红梅, 等. NLR、MLR、PLR 水平对胃癌术后短期复发及转移的预测价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37 (3): 396-398, 403
- [23] Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI)[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(6): 886-894
- [24] 王保明, 马冬春, 闵旭红, 等. 中性粒细胞对非小细胞肺癌自噬和凋亡的影响及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(15): 3317-3320
- [25] 贾慧婕, 魏甜, 冯雨晨, 等. T 淋巴细胞及程序性死亡受体 1 抗体抗肿瘤研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(10): 874-876
- [26] Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(7): 524-530
- [27] Kwiecień I, Rutkowska E, Raniszewska A, et al. Modulation of the immune response by heterogeneous monocytes and dendritic cells in lung cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2021, 12(11): 966-982
- [28] 房钰, 费素娟, 陈智良, 等. 泛免疫炎症值及全身免疫炎症指数对胃癌预后的评估价值[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(1): 65-68
- [29] Zeng R, Liu F, Fang C, et al. PIV and PILE Score at Baseline Predict Clinical Outcome of Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor Combined With Chemotherapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Patients [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(29): 724443
- [30] Corti F, Lonardi S, Intini R, et al. The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 150(7): 155-167