

• 综 述 •

新型炎症标志物在肺癌中的应用^{*}蒋雨珂¹综述, 李长毅^{2△}审校

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆 400010)

[摘 要] 炎症是肿瘤的标志, 在肿瘤的发生、发展、转移、预后中发挥重要作用。中性粒细胞、血小板、单核/巨噬细胞、淋巴细胞是肺癌等实体肿瘤微环境的重要组成部分, 通过多种机制发挥促炎与抗炎作用。其相关的中性粒细胞与淋巴细胞之比、血小板与淋巴细胞之比、淋巴细胞与单核细胞之比可反映机体炎症状态及肿瘤与抗瘤之间的平衡关系, 是肺癌筛查、监测病程进展、疗效及预后评估的前景指标。该文就炎症、免疫与肺癌之间的关系, 新型炎症标志物在肺癌中的应用进行综述。

[关键词] 炎症; 肺癌; 中性粒细胞与淋巴细胞之比; 血小板与淋巴细胞之比; 淋巴细胞与单核细胞之比

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.022

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1009-5519(2024)01-0111-05

文献标识码: A

Application of novel inflammatory markers in lung cancer^{*}JIANG Yuke¹, LI Changyi^{2△}

(1. Graduate School, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of

Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Inflammation is a hallmark of tumors and plays an important role in tumorigenesis, progression, metastasis and prognosis. Neutrophils, platelets, monocytes/macrophages and lymphocytes are the important components of the solid tumor-associated microenvironment such as lung cancer, and exert pro- and anti-inflammatory effects through multiple mechanisms. Their associated neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyteratio and lymphocyte-to-monocyte ratio can reflect the body inflammatory status and the balance between pro- and anti-tumor effects. They are the promising indicators for lung cancer screening, monitoring disease progression, efficacy and prognosis assessment. This paper reviews the relationship among inflammation, immunity and lung cancer, and the application of novel inflammatory markers in lung cancer.

[Key words] Inflammation; Lung cancer; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Platelet-to-lymphocyte ratio; Lymphocyte-to-monocyte ratio

据统计, 2020 年全球肺癌新增病例约 220 万, 死亡人数 180 万。尽管肺癌已退居全球第二大常见癌症, 但仍是癌症患者的主要死亡原因^[1]。我国由于人口年龄结构及生活方式的改变, 目前肺癌病例数已位居全球首位^[2]。多数肺癌确诊时已局部进展或转移, 导致治疗选择的局限性及不良预后。因此及时诊断、评估肺癌的进展和预后对于制订个体化治疗方案、提高患者的生存周期至关重要。

炎症是癌症的“第七大特征”, 在肿瘤的发生、发展、预后中具有重要作用^[3]。已有研究证实, 外周血中某些炎症标志物可以反映宿主炎症、免疫、肿瘤之

间的关系^[4-7]。外周血炎症标志物包括中性粒细胞与淋巴细胞之比(NLR), 血小板与淋巴细胞之比(PLR), 淋巴细胞与单核细胞之比(LMR), 这些标志可以反映全身炎症状态, 且无创、经济、便捷、易获得, 是辅助肺癌临床诊断、预后评估的前景指标。本文就炎症、免疫与肿瘤之间的关系, 新型炎症标志物在肺癌中的应用进行综述。

1 炎症、免疫与肿瘤

1863 年 VIRCHOW 在肿瘤组织中发现了白细胞, 提出癌症源于某些部位特定的炎症, 首次将炎症与癌症联系起来。众人熟知的非甾体抗炎药——阿

* 基金项目: 重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0472)。

△ 通信作者, E-mail: changyili1973@163.com。

司匹林,可以抑制前列腺素合成所需的环氧合酶,从而阻止前列腺素在受损组织中引发炎症反应。它对癌细胞的直接作用和抑制血小板与癌细胞的相互作用提示可用于抗癌治疗^[8]。同时作为炎症与肿瘤的“阻断剂”体现了两者之间密不可分的关系。

炎症是机体对外界病原体、理化刺激、创伤等各种危险信号的一种反应。在伤口愈合、组织修复、维持组织稳态、防止组织功能丧失方面具有积极作用。该过程涉及先天免疫与适应性免疫细胞的激活。当体内外物理屏障不能抵御损伤刺激或病原体入侵时,先天免疫系统首先激活,即巨噬细胞对损伤做出反应,并释放细胞因子、趋化因子招募其他先天免疫细胞如中性粒细胞、树突状细胞等在损伤处聚集。巨噬细胞、中性粒细胞吞噬病原体,树突状细胞作为重要的抗原提呈细胞,在淋巴结可以激活 CD4⁺ Th 细胞和 CD8⁺ T 细胞,以联合适应性免疫系统共同清除病原体,促进组织细胞增殖与修复,维持组织稳态。但由致癌事件所致的炎症机体无法去除,最终结果是炎症慢性化。而持续存在的炎症环境和细胞因子驱动的增殖可推动肿瘤发生^[9-12]。如炎症性肠病(克罗恩病、溃疡性结肠炎)相关的结肠癌,幽门螺杆菌引起的胃癌,慢性阻塞性肺病相关的肺癌^[13-15]。

近几十年免疫治疗在肿瘤方面的巨大进展,让越来越多的人开始重视肿瘤细胞及其周围的基质,包括炎症细胞、免疫细胞、细胞因子、趋化因子、血管等,他们在肿瘤的发生、发展过程中同样发挥重要作用,与肿瘤细胞共同构成肿瘤微环境(TME)。因此,炎症、免疫与肿瘤三者密不可分。免疫系统发挥免疫监视作用,杀伤肿瘤细胞;肿瘤相关性炎症可以抑制免疫系统,使微环境向有利于肿瘤生长的方向改变,而免疫与炎症之间的平衡关系又控制着癌症的发展方向及预后。

2 NLR

2.1 NLR 与肺癌的诊断及监测 NLR 能够反映全身炎症状态,在评估肿瘤预后方面受到越来越多的重视,但鲜少有相关研究探讨 NLR 与肺癌发生的关系。ZHU 等^[4]通过对比分析健康人群与肺癌患者的全身炎症指标发现,肺癌患者与健康人群的 NLR 差异有统计学意义($P<0.001$),肺癌患者的 NLR 更高,当 NLR 截值为 2.14 时可显示出一定的鉴别能力(灵敏度 0.619,特异度 0.736)。最近基于英国生物银行数据库(UK biobank)和以中国人群为研究对象的大型回顾性研究均揭示了 NLR 升高与肺癌发生风险增加密切相关,并且这种相关性在肺癌确诊前 1 年内更为明显^[16-17]。因此,NLR 升高可能预示着肺癌发生的早期炎症反应或者尚未明确诊断的早期肺癌,是潜在的识别早期肺癌的生物标志物。所以,对于临床偶然

发现的肺结节合并全身炎症指数升高的患者,可以密切随访监测 NLR 的消长情况,并结合患者结节影像学动态评估罹患肺癌的风险度,为医生提供更多维度的鉴别信息,以更好指导患者随访与诊治,避免患者过度焦虑、过度检查及不必要的侵袭性操作。

虽然中性粒细胞、淋巴细胞具有易获得性,但易受储存温度、环境、抗凝剂等因素影响,久置后的标本细胞计数稳定性降低,这无疑影响临床诊断的准确性。而利用 DNA 甲基化在细胞分化过程中保留的稳定的细胞表观遗传记忆来评估细胞之间的异质性,可确定细胞种类与来源^[18],能较好排除环境等因素带来的检测干扰,提高诊断准确度。因此,GRIESHOBER 等^[19]利用 DNA 甲基化谱发现较高的甲基化衍生的 NLR(mdNLR)与非小细胞肺癌风险显著相关,mdNLR 每增加一个单位,非小细胞肺癌风险增加 30%,其中 mdNLR 与肺腺癌和肺鳞癌的风险相关性相似,说明其在肺癌病理亚型的鉴别方面可能相关性不大。此外,XU 等^[20]通过研究影像学表现为肺磨玻璃结节(GGO)的 I A 期肺腺癌的生长情况发现,NLR 升高是 GGO 生长的独立危险因素,表明中性粒细胞计数的升高可能是促瘤因素,而淋巴细胞在肿瘤免疫方面具有重要作用,有利于肺癌患者生存,两者的比值变化反映了先天免疫与适应性免疫的平衡关系;同时,对于临床随访的 GGO,NLR 的变化趋势可以为临床医生提供更多的结节生长信息,帮助临床医生做出更为准确的临床预判,为患者制订更精细化的随访计划。

中性粒细胞是 TME 重要组成成分,促进肿瘤相关炎症发生和发展,抑制 T 淋巴细胞活性,而淋巴细胞具有诱导细胞毒性致细胞死亡、抑制肿瘤细胞增殖和转移的作用。中性粒细胞增加反映了宿主炎症状态,有利于肿瘤进展,淋巴细胞数量减少表明免疫抑制,机体抗癌作用减弱。因此,NLR 比例失调本质是中性粒细胞升高和淋巴细胞减少,反映了机体炎症状态的失衡,包括先天免疫与适应免疫之间失衡,以及促瘤与抗癌作用的失衡。对于临床偶然发现的肺结节,NLR 的随访监测有望成为影像学之外的另一种辅助肺癌早期筛查、诊断、判断病程的前景指标。

2.2 NLR 与免疫治疗 作为一种常规易得、可重复、廉价的生物标志物,NLR 是非小细胞肺癌患者在免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗或化疗中最常见的研究对象。NLR 能够为多种实体肿瘤、严重创伤、新型冠状病毒、感染性休克等提供预后价值,但对于接受免疫治疗或化疗的肺癌患者是否有独特的预测价值目前尚不完全清楚^[21]。

既往多项研究均观察到较高的 NLR 与接受免疫治疗(ipilimumab、nivolumab、pembrolizumab、

Durvalumab)或化疗的非小细胞肺癌患者的不良预后相关。免疫治疗前 NLR 较低的患者往往有更长的无进展生存时间(PFS)及总体生存时间(OS),而治疗前高水平 NLR 的 PFS 及 OS 更短,且更易出现免疫治疗相关不良反应^[22-28]。造成这一现象的原因可能与中性粒细胞的活化与淋巴细胞的耗竭不平衡相关。中性粒细胞、淋巴细胞、炎症因子等是肺癌微环境中重要组成成分,环境中的 CD8⁺ T 淋巴细胞具有细胞毒性,能直接杀死肿瘤细胞,与肺癌预后密切相关^[24]。KARGL 等^[29]发现低中性粒细胞浸润的非小细胞肺癌患者的 TNF- γ T 淋巴细胞信号通路增强,其微环境中 CD8⁺ T 淋巴细胞数量增加,可以提高 ICI 在非小细胞肺癌中的疗效。而过量的循环炎症因子会导致中性粒细胞数量增加,淋巴细胞反应性减少,从而导致 NLR 升高的炎症状态^[21]。因此,NLR 升高可能预示着较差的免疫应答及免疫治疗的失败。ALESSI 等^[22]通过回顾性分析 221 例接受帕博利珠单抗(Pembrolizumab)治疗的患者也证实了不同 NLR 水平非小细胞肺癌患者的 TME 存在免疫差异,较低 NLR(NLR<2.6)有更多的 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润,能够产生更好的免疫应答,因此具有较好的疗效。这不仅说明外周血 NLR 可能反映肿瘤髓细胞浸润程度,也表明不同预后患者 TME 构成的差异可能与免疫细胞减少导致微环境中促瘤与抗瘤的失衡状态,使 TME 朝着有利于肿瘤进展的方向改变相关。此外,NLR 在免疫治疗方面的预测效能可能较化疗相关的预测效能更大^[21,23],因此,监测免疫治疗前 NLR 情况可以为临床医生提供更丰富的疗效预判,为不能在免疫治疗中产生较好反应的患者及时调整治疗策略。但目前对于 NLR 在预测免疫治疗预后方面的临界值判定尚缺乏统一标准。既往研究显示 NLR 截值通常在 2.2~5.0,多数研究将 NLR 升高定义为 NLR>5,通常能够观察到较差的 PFS 及 OS^[30]。

NLR 源于免疫监测相互作用的一个概念。NLR 升高可表现为单纯的中性粒细胞绝对数增加、淋巴细胞绝对数减少或两者同时出现,这与 TME 中炎症反应和淋巴细胞抑制相关。炎症影响肿瘤的发生、发展与预后,因此不难推断出 NLR 的效用在于能够反映肿瘤患者当前的炎症程度,监测 NLR 可以反映肿瘤炎症与免疫平衡状态。但需要意识到 NLR 是一种动态标志物,它随时间变化而变化,因此监测治疗过程中 NLR 的变化趋势或许也是潜在的预测指标。目前对于这一生物标志物的理解尚不完全成熟,全球范围内尚未明确统一截值,这可能需要多中心及更多的前瞻性研究进一步证实。

2.3 NLR 与其他炎症指标 NLR 作为血常规的衍生指标,标本自身易受到环境理化因素、感染、风湿免

疫、血液系统等疾病的影响,单一指标的预测存在一定的漏诊和误诊,因此,预测肺癌患者的预后应该是多维度、多方法的。为提高评估的准确性,当前衍生出了多种与 NLR 组合的预测模式。如 NLR 联合清蛋白组合的 COA-NLR 评分系统,根据术前 NLR 是否升高(>2.5)及血清清蛋白是否降低(<35 g/L),对患者进行风险评分,能够更好地反映炎症水平,便于对外科术后患者预后的风险度分层,并且 COA-NLR 也可能代表免疫状态的标志——炎症状态可以抑制肿瘤免疫,低蛋白血症可损害细胞免疫,COA-NLR 评分越低,免疫状态越好,肿瘤患者预后越好^[31];血清纤维蛋白原联合 NLR 的 F-NLR 分级系统可用于评估可手术切除的非小细胞肺癌患者预后情况^[32];免疫治疗早期 C 反应蛋白(CRP)变化联合 NLR 变化能够帮助临床医生识别哪些患者可以在免疫治疗中获得持久的反应和较长的生存周期^[33]。根据不同患者情况采用 NLR 联合不同指标的组合方式,可以更有针对性、更个性化地评估非小细胞肺癌患者的治疗或预后情况,辅助临床医生制订不同类型患者的治疗策略。

3 PLR

血小板可以产生多种细胞因子调节 TME,促进肿瘤的生长、转移和免疫逃避;淋巴细胞具有抗癌作用,PLR 通过 2 个慢性炎症相关参数的比值来反映机体的炎症状态和 TME 的平衡^[34]。

近年来,不乏 PLR 在预测肺癌免疫治疗预后方面的研究。KSIENSKI 等^[35]回顾性分析 220 例接受帕博利珠单抗的非小细胞肺癌患者,发现较高的 PLR 有更差的 OS。不仅如此,该研究仅分析了肿瘤细胞阳性比例分数(TPS)大于 50%的患者,说明 PLR 可以独立于 PD-L1 预测非小细胞肺癌免疫治疗反应应答和预后。LIU 等^[7]随访了 44 例接受纳武利尤单抗治疗的转移性非小细胞肺癌患者,发现在接受 ICI 治疗前 PLR 与患者的预后相关,低 PLR(≤ 144)组患者的 OS 与 PFS 较高 PLR 组长。KARTOLO 等^[25]回顾性分析了 156 例接受 PD-1 免疫治疗的转移性黑色素瘤和非小细胞肺癌患者,亦认为 PLR 与 NLR 均与免疫治疗的疗效有关,且 PLR 比 NLR 有更强的相关性。目前对于 PLR 尚未有统一的截值范围,既往有多项研究显示 PLR 在 150~262,多数 PLR 截值在 200 左右能够识别 ICI 的疗效及预后差异^[30]。对于无可驱动突变基因的非小细胞肺癌患者,ICI 如 PD-1 和 PD-L1 或联合化疗已成为此类患者的标准治疗方案,而 PLR 可以作为表皮生长因子受体(EGFR)/间变性淋巴瘤激酶(ALK)野生型非小细胞肺癌患者的预后预测指标^[36],为医疗人员提供合理的决策依据。PLR 的作用不局限于免疫治疗的预测。有研究

发现,PLR 与Ⅳ期非小细胞肺癌伴恶性胸腔积液生存率低相关;在放疗方面,PLR 不仅作为预测早期非小细胞肺癌立体定向放疗的预后指标,辅助医护工作者对患者的治疗效果做出判断,还可以作为放疗后局部失败的预后指标。此外,PLR 联合 NLR、LMR 和简化格拉斯哥评分还是预测非小细胞肺癌患者脑转移放射外科治疗前生存率的有效且简单的评估工具^[37]。

PLR 在肺癌诊断方面具有一定作用,但目前缺乏统一的诊断阈值范围,对于肺癌的病理分型相关性不强。由于 PLR 与 NLR 具有协同作用,因此对于预测肺癌免疫治疗的预后,NLR 与 PLR 的联合预测可能比单一指标诊断的效能更高。

4 LMR

单核细胞在 TME 中可以释放多种趋化因子、细胞因子,促进肿瘤的进展和转移,而淋巴细胞通过细胞毒性及产生抗癌细胞因子与肿瘤细胞抗衡,利用 LMR 可以反映淋巴细胞与单核细胞的联合作用、全身炎症状态,以及促瘤和抗瘤之间的平衡关系^[38]。

LMR 作为临床上廉价、易获取的指标,在肺癌的疗效、预后评估、肿瘤分期、远处转移等方面均具有一定作用。对于早期非小细胞肺癌患者以铂类为主的一线化疗方案,治疗前高 LMR 患者的化疗反应较低 LMR 患者反应好,同时 PFS 和 OS 更长,因此,LMR 降低可能是疾病状态、一线铂类化疗反应差、患者生存率较低的潜在性生物指标^[39]。在进展期非小细胞肺癌患者治疗方面,既往有研究发现 LMR 的变化与纳武利尤单抗治疗进展期非小细胞肺癌患者的客观应答呈正相关,且 LMR 与纳武利尤抗的相关性在其他 PD-1 如信迪利单抗单药或联合治疗非小细胞肺癌方面也有相似发现^[40-41]。这种早期 LMR 变化与 PD-1 疗效的相关性可用于 PD-1 疗效评估,从而进一步辅助临床医生就启动 PD-1 治疗尚未出现 LMR 早期增长甚至疾病进展的患者是否继续使用 PD-1 单抗治疗做出判断。LMR 还广泛应用于不同疾病状态预后的预测,且基因突变不同,疾病进展程度不同,LMR 的预测截值不同。WATANABE 等^[41]研究发现,低 LMR(≤ 2.8)是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌患者 PFS 缩短的独立预测因素。而对于无驱动基因的非小细胞肺癌患者,LMR 亦是具有 EGFR 野生型腺癌的独立预后标志,其截值为 1.97。此外,术前 LMR ≥ 2.5 与接受根治性切除的肺癌患者具有较长的 PFS 和 OS 相关。在病理分期方面 LMR 也有一定的辅助诊断作用。相较于较低的 LMR(< 4.0),高 LMR(≥ 4.0)患者拥有较好的病理分期、较少的远处转移和淋巴管浸润,且营养状况更好^[42]。而动态随访 LMR 的变化情况,LMR 的增加与非小细胞肺癌脑转移患者呈显著

负相关,这一现象在肺腺癌的女性患者或者具有 T₂₋₄,N₁₋₃ 分期的患者中尤其明显^[43]。

总之,作为一种廉价的生物标志物,LMR 在肺癌各方面均有较好的预测作用。这也说明炎症反应可以补充和扩展临床传统病理分析的重要预后信息,同时联合循环单核细胞计数、PLR、巨噬细胞免疫评分^[38,44-45]监测 LMR 在患者治疗前后的变化可能反映肿瘤负荷,有助于辅助分期、指导临床决策、评估疗效、监测疾病复发或进展。

5 结 语

炎症是肿瘤的标志,在肿瘤的发生、发展、预后中具有重要作用。人们在探究炎症与肿瘤关系的同时也渴望从中寻找潜在的生物标志物与治疗靶点。中性粒细胞、血小板、单核/巨噬细胞、淋巴细胞参与了 TME 的组成,通过多种机制调控促炎与抗炎之间的平衡。因此,以 TME 为中心,探究微环境中不同炎症细胞因子与特定肿瘤之间的关系,可提供新的癌症筛查途径及潜在治疗靶点。而维持微环境有效的抗癌免疫应答,下调炎性细胞群,从而改变 TME 的构成有可能成为一种新的治疗模式。此外,NLR、PLR、LMR 等炎症指标反映了机体炎症状态与免疫水平,无创、便捷、可重复,在临床上具有易行性和易推广性,在肺癌甚至其他实体肿瘤的诊断、预后、疗效及免疫相关不良反应的评估方面具有巨大潜力。但目前对于上述炎症指标认识尚不成熟,暂无统一的诊断阈值,还需依赖于更多的多中心研究和前瞻性研究进一步证实。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] International Agency for Research on Cancer. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020[EB/OL]. (2020/12/31) [2023/12/21]. <http://gco.iarc.fr/today/home>.

[3] COLOTTA F, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(7): 1073-1081.

[4] ZHU X M, SONG H Z, CHEN Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in blood to distinguish lung cancer patients from healthy subjects[J]. Dis Mark-

- ers, 2020, 2020; 8844698.
- [5] BOURAS E, KARHUNEN V, GILL D, et al. Circulating inflammatory cytokines and risk of five cancers: A Mendelian randomization analysis[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 3.
- [6] BUDISAN L, ZANOAGA O, BRAICU C, et al. Links between Infections, lung cancer, and the immune system [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9394.
- [7] LIU J J, LI S, ZHANG S, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(8): e22964.
- [8] WOJTUKIEWICZ M Z, HEMPEL D, SIERKO E, et al. Antiplatelet agents for cancer treatment: A real perspective or just an echo from the past? [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(2): 305-329.
- [9] GRETEN F R, GRIVENNIKOV S I. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and Consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27-41.
- [10] DAVIDSON S, COLES M, THOMAS T, et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11): 704-717.
- [11] PEÑA-ROMERO A C, ORENES-PINERO E. Dual effect of immune cells within tumour microenvironment: Pro-and Anti-Tumour effects and their triggers[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1681.
- [12] MAIORINO L, DABLER-PLENKER J, SUN L J, et al. Innate immunity and cancer pathophysiology[J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 425-457.
- [13] AGRAWAL M, SPENCER E A, COLOMBEL J F, et al. Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: A user's guide for adult and pediatric gastroenterologists[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(1): 47-65.
- [14] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [15] CARAMORI G, RUGGERI P, MUMBY S, et al. Molecular links between COPD and lung cancer: New targets for drug discovery? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(6): 539-553.
- [16] NØST T H, ALCALA K, URBAROVA I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(8): 841-848.
- [17] TIAN T, LU J, ZHAO W, et al. Associations of systemic inflammation markers with identification of pulmonary nodule and incident lung cancer in Chinese population[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(12): 2482-2491.
- [18] FARLIK M, HALBRITTER F, MÜLLER F, et al. DNA methylation dynamics of human hematopoietic stem cell differentiation[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(6): 808-822.
- [19] GRIESHOBER L, GRAW S, BARNETT M J, et al. Methylation-derived neutrophil-to-lymphocyte ratio and lung cancer risk in heavy smokers[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(11): 727-734.
- [20] XU F, XU P L, CUI W Q, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios May aid in identifying patients with non-small cell lung cancer and predicting Tumor-Node-Metastasis stages[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 483-490.
- [21] CORTELLINI A, RICCIUTI B, BORGHAEI H, et al. Differential prognostic effect of systemic inflammation in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy or chemotherapy: A post hoc analysis of the phase 3 OAK trial[J]. *Cancer*, 2022, 128(16): 3067-3079.
- [22] ALESSI J V, RICCIUTI B, ALDEN S L, et al. Low peripheral blood derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) is associated with increased tumor T-cell infiltration and favorable outcomes to first-line pembrolizumab in non-small cell lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003536.
- [23] BRYANT A K, SANKAR K, STROHBEHN G W, et al. Prognostic and predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio with adjuvant immunotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2022, 163: 35-41.
- [24] DIEM S, SCHMID S, KRAPF M, et al. Neuro-

phil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab [J]. *Lung Cancer*, 2017, 111:176-181.

[25] KARTOLO A, HOLSTEAD R, KHALID S, et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in prognosticating immunotherapy efficacy [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(11):785-798.

[26] 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.

[27] SACDALAN D B, LUCERO J A, SACDALAN D L. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: A review and meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:955-965.

[28] OGIWARA T, KAWAZOE H, EGAMI S, et al. Prognostic value of baseline medications plus Neutrophil-to-Lymphocyte ratio in the effectiveness of nivolumab and pembrolizumab in patients with advanced Non-Small-Cell lung cancer: A retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:770268.

[29] KARGL J, ZHU X D, ZHANG H J, et al. Neutrophil content predicts lymphocyte depletion and anti-PD1 treatment failure in NSCLC [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24):130850.

[30] PLATINI H, FERDINAND E, KOHAR K, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Platelet-to-Lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced Non-Small-Cell lung cancer treated with immunotherapy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicina*, 2022, 58(8):1069.

[31] WENG J S, HUANG J P, YU W, et al. Combination of albumin concentration and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting overall survival of patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(9):5508-5516.

[32] WANG H Y, ZHAO J, ZHANG M Y, et al. The combination of plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio (F-NLR) is a predictive factor in patients with resectable non small cell lung cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5):4216-4224.

[33] MATSUZAWA R, MORISE M, KINOSHITA F, et al. Non-invasive early prediction of immune checkpoint inhibitor efficacy in non-small-cell lung cancer patients using on-treatment serum CRP and NLR [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7):3885-3893.

[34] ANCEL J, DORMOY V, RABY B N, et al. Soluble biomarkers to predict clinical outcomes in non-small cell lung cancer treated by immune checkpoints inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1171649.

[35] KSIENSKI D, WAI E S, ALEX D, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for advanced non-small cell lung cancer patients with high PD-L1 tumor expression receiving pembrolizumab [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1):355-367.

[36] LIM J U, YEO C D, KANG H S, et al. Elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with poor survival in stage IV non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4721.

[37] CHO A, UNTERSTEINER H, HIRSCHMANN D, et al. Pre-radiosurgery leucocyte ratios and modified Glasgow prognostic score predict survival in non-small cell lung cancer brain metastases patients [J]. *J Neurooncol*, 2021, 151(2):257-265.

[38] GAO J N, REN Y J, GUO H Y, et al. A new method for predicting survival in stage I non-small cell lung cancer patients: Nomogram based on macrophage immunoscore, TNM stage and lymphocyte-to-monocyte ratio [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7):470.

[39] JIANG H P, LI N, WANG H, et al. Assessment of TMB, PD-L1, and lymphocyte to monocyte ratio as predictive potential in a phase I b study of sintilimab in patients with advanced solid tumors [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(9):4259-4276.

eroscopy for obstructive ureteral calculi during pregnancy;Multicenter experience[J]. J Endourol,2021,35(10):1460-1466.

[18] JULIEBØ-JONES P,SOMANI B K,BAUG S, et al. Management of kidney stone disease in pregnancy: A practical and evidence-based approach[J]. Curr Urol Rep,2022,23(11):263-270.

[19] KEENAN R A,HEGARTY N J,DAVIS N F. Symptomatic hydronephrosis and ureteral calculi in pregnancy: A narrativereview with a proposed managementprotocol[J]. J Endourol,2022,36(8):1099-1112.

[20] SEMINS M J,TROCK B J,MATLAGA B R. The safety of ureteroscopy during pregnancy: Asystematic review and meta-analysis [J]. J Urol,2009,181(1):139-143.

[21] JIN X W,LIU B K,XIONG Y Q,et al. Outcomes of ureteroscopy and internal ureteral stent for pregnancy with urolithiasis: A systematic review and meta-analysis [J]. BMC Urol,2022,22(1):150.

[22] WYMER K,PLUNKETT B A,PARK S. Urolithiasis in pregnancy: A cost-effectiveness analysis of ureteroscopic management vs ureteral stenting[J]. Am J Obstet Gynecol,2015,213(5):691. e1-8.

[23] JOHNSON E B,KRAMBECK A E,WHITE W M,et al. Obstetric complications of ureteroscopy during pregnancy[J]. J Urol,2012,188(1):151-154.

[24] ANTONUCCI M,CASTELLANI D,TEMA G,et al. Standardization of retrograde intrarenal surgery with “gravity irrigation” technique leads to low postoperative infection rate regardless of surgeon experience[J]. Arch Esp Urol,2022,75(4):339-345.

[25] HE M M,LIN X T,LEI M,et al. Risk factors of urinary tract infection after ureteral stenting in patients with renal colic during pregnancy [J]. J Endourol,2021,35(1):91-96.

[26] 中华医学会泌尿外科学分会结石学组中国泌尿系结石联盟. 泌尿系结石代谢评估与复发预防中国专家共识[J]. 中华泌尿外科杂志,2023,44(5):321-324.

[27] SPRADLING K,ZHANG C A,PAO A C,et al. Risk of postpartum urinary sne disease in women with history of urinary stone disease during pregnancy[J]. J Endourol,2022,36(1):138-142.

(收稿日期:2023-06-15 修回日期:2023-10-21)

(上接第 116 页)

[40] SEKINE K,KANDA S,GOTO Y,et al. Change in the lymphocyte-to-monocyte ratio is an early surrogate marker of the efficacy of nivolumab monotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2018,124:179-188.

[41] WATANABE K,YASUMOTO A,AMANO Y S E,et al. Mean platelet volume and lymphocyte-to-monocyte ratio are associated with shorter progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated by EGFR tyrosine kinase inhibitor[J]. PLoS One,2018,13(9):e0203625.

[42] XIA H,SUN Z,DENG L,et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte to monocyte ratio in patients with stage I Non-Small cell lung cancer undergoing complete resection[J]. Cancer Invest,2016,34(8):378-384.

[43] LIU Y F,HU C X,WU J,et al. Relationship between lymphocyte to monocyte ratio and brain metastasis in non-smallll cell lung cancer patients[J]. Am J Transl Res,2022,14(6):3936-3945.

[44] XIANG X Y,DING Z,ZENG Q,et al. Dosimetric parameters and absolute monocyte count can predict the prognosis of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemotherapy and volumetric-modulated arc therapy[J]. Radiat Oncol,2022,17(1):48.

[45] CHEN Y Q,WANG W D,ZHANG X W,et al. Prognostic significance of combined preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing surgery with stage IB non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res,2018,10:5411-5422.

(收稿日期:2023-06-16 修回日期:2023-10-21)