

治疗前 NLR 对 ICI 治疗非小细胞肺癌患者的 预后预测价值的 Meta 分析

张冠卿¹, 龙 勇¹, 余海彬², 赵 冲¹, 曹宗宇¹, 苏彦河¹

(郑州大学第二附属医院胸外科¹, 介入科², 河南 郑州 471000)

摘要:目的 通过 Meta 分析探讨治疗前 NLR 在接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者中的预后预测价值。方法 系统检索中文数据库(中国知网、维普、万方)和英文数据库(EMbase、PubMed、The Cochrane Library)中自建库至 2022 年 6 月发表的关于治疗前 NLR 与接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者预后关系的文献, 使用 NOS 评分量表评价文献质量, 采用 STATA 15.0 统计软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 24 篇中英文文献, 共 2471 位患者。接受 ICI 治疗的患者中高 NLR 与较短的 PFS($HR:1.82, 95\%CI:1.61\sim2.05$)和较差的 OS($HR:2.52, 95\%CI:2.18\sim2.90$)有关, 亚组分析结果与合并结果一致($P<0.001$)。结论 治疗前 NLR 可作为接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者的潜在预后生物学标志物。

关键词:非小细胞肺癌;中性粒细胞与淋巴细胞比值;免疫检查点抑制剂

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.005

文章编号:1006-1959(2024)07-0030-06

Meta-analysis of the Prognostic Value of Pre-treatment NLR in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with ICIs

ZHANG Guan-qing¹, LONG Yong¹, YU Hai-bin², ZHAO Chong¹, CAO Zong-yu¹, SU Yan-he¹

(Department of Thoracic Surgery¹, Department of Interventional², the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University,
Zhengzhou 471000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To explore the prognostic value of pre-treatment NLR in NSCLC patients treated with ICIs by Meta-analysis. **Methods** A systematic search of Chinese databases (CNKI, VIP, Wanfang) and English databases (EMbase, PubMed, The Cochrane Library) from the establishment of the database to June 2022 was conducted to retrieve the literature on the relationship between pre-treatment NLR and the prognosis of NSCLC patients treated with ICIs. The NOS score scale was used to evaluate the quality of the literature. STATA 15.0 statistical software was used for meta-analysis. **Results** Finally, 24 Chinese and English literatures were included, with a total of 2471 patients. High NLR was associated with shorter PFS ($HR:1.82, 95\%CI:1.61\sim2.05$) and poorer OS ($HR:2.52, 95\%CI:2.18\sim2.90$) in patients treated with ICIs, the results of subgroup analysis were consistent with the combined results ($P<0.001$). **Conclusion** NLR before treatment can be used as a potential prognostic biomarker for NSCLC patients treated with ICIs.

Key words: Non-small cell lung cancer; Neutrophil to lymphocyte ratio; Immune checkpoint inhibitors

肺癌(lung cancer)是最常见的恶性肿瘤之一,也是癌症死亡的主要原因,约占全球每年癌症死亡人数的 1/5。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺部恶性肿瘤的 85%,且大多数发现时已处于晚期,预后不佳^[1]。近年来,免疫治疗发展迅速,并在当前肺癌的治疗中发挥着越来越重要的作用。有研究报道显示 PD-L1 高表达的晚期 NSCLC 患者接受免疫检查点抑制剂(immune check-

point inhibitors, ICIs)比接受化疗的患者获得更长的 PFS、OS 和较高的缓解率^[2]。但是对于接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者,并非所有患者都能获益。因此,迫切需要找到可靠有效的预后生物标志物,以确定最有可能受益于 ICIs 的非小细胞肺癌患者。在肿瘤形成的背景下,多种证据表明免疫炎症细胞(中性粒细胞等)能够促进血管形成、癌症增殖及侵袭,宿主免疫炎症状态在患者的预后中起到重要作用,而中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可反映患者免疫炎症反应水平^[3]。相关研究已经证实 NLR 与泌尿系统癌症、乳腺癌等之间的预后相关^[4-6]。但是关于治疗前 NLR 与接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者预后关系的相关文献多为单中心、小样本研究^[7-9],同时研究结论也存在争议。因此,本研究希望通过对近年发表的关于治疗前 NLR

基金项目:河南省 2022 年科技发展规划(编号:222102310503)

作者简介:张冠卿(1996.12-),男,河南南阳人,硕士研究生,主要从事胸部疾病的基础研究

通讯作者:苏彦河(1971.7-),男,河南郑州人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事肺癌、食管癌、纵膈肿瘤的治疗研究

与接受 ICI 治疗的非小细胞肺癌患者预后关系的文献近行 Meta 分析, 以确定治疗前 NLR 与接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者预后价值之间的关系。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①研究类型为回顾性或前瞻性队列研究;②病理确诊为非小细胞肺癌患者;③接受 ICI 单药治疗;④ICI 治疗前测定 NLR;⑤可直接提取 PFS 或 OS 的风险比 (HR) 及 95% 可信区间 (95% CI) 相关数据。排除标准:①重复发表、综述、会议摘要等;②同时接受其他治疗方案、低质量、与题意不符的文献;③仅研究接受 ICI 治疗后的 NLR。

1.2 文献检索 检索在中国知网、维普、万方、EMbase、PubMed、The Cochrane Library 等数据库上发表的关于治疗前 NLR 与接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者预后关系的文献,检索时限为建库至 2022 年 6 月。为了检索得更加全面,不对检索条件设置过多限制,同时对所检索文献的参考文献进行查阅。中文检索词:中性粒细胞淋巴细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比率、中性粒细胞/淋巴细胞比率、肺癌、肺恶性肿瘤、非小细胞肺癌等。英文检索词:NLR、neutrophil lymphocyte ratio、neutrophil to lymphocyte ratio、neutrophil-lymphocyte ratio、lung cancer、lung tumor、NSCLC、non small-cell lung cancer 等。

1.3 质量评价及数据提取 由 2 名研究员分别通过阅读全文等方式对文章的质量各自做出判断。纳入的研究通过纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行评分,主要包括研究人群选择、组间可比性、结果测量 3 个方面,得分 6 分以上为高质量。通过阅读全文对文章的关键信息进行提取,所提取的数据包括第一作者、发表时间、国家、平均随访时间、研究类型、样本量、平均年龄、治疗方案、NLR 截断值等。若同时报

告单因素及多因素分析结果,则仅提取多因素分析结果。若文章质量评价、数据提取方面存在争议,则由其他研究人员进行分析,最终共同协商讨论解决。

1.4 统计学方法 利用 STATA 15.0 统计软件进行 Meta 分析,对生存资料将效应量定为相对危险比 (hazard ratio, HR) 值及 95% CI 来评估治疗前 NLR 与接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者的预后关系。 P 值作为研究间异质性检验标准,若各研究间异质性较小 ($P \leq 50\%$),则采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型,通过敏感度分析来评价研究的可靠度。采用 Egger 法进行发表偏倚评价, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果、质量评价及基本特征 初步检索到 2622 篇文献,根据纳入及排除标准最终纳入 24 篇文献,共 2471 位患者,见图 1,其中 4 篇为前瞻性队列研究,其余均为回顾性队列研究。NLR 临界值范围为 3~6.4,中位数为 5;NOS 量表评分最低为 6 分,最高分为 8 分。纳入文献的质量评价及基本资料见表 1。

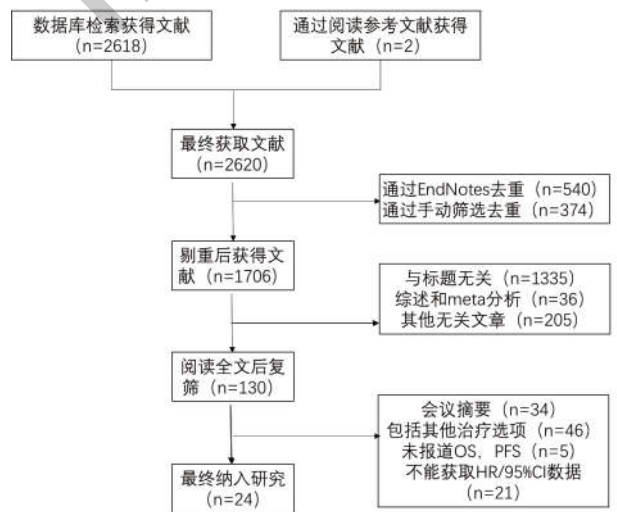


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者及年份	国家	随访时间 (月)	ECOG 评分 0~1 (%)	从不吸烟 (%)	脑转移 (%)	男/女	NLR Cut-off	中位年龄 (岁)	应用 药物	结局	Mv/Uv	NOS 评 分(分)
Takada K 2020 ^[7]	Japan	NR	92	16	NR	184/42	6.05	66	N、P	PFS/OS	Uv/Uv	7
Suh KJ 2018 ^[8]	Korea	26.2	100	28	17	42/12	5	68	N、P	PFS/OS	Uv/Uv	8
Takeda T 2018 ^[10]	Japan	NR	80	13	NR	19/11	5	71	N	PFS	Mv	6

注:NR:未报道;R:回顾性研究;P:前瞻性研究;PFS:无进展生存期;OS:总生存期;N:纳武利尤单抗;P:帕博利珠单抗;S:信迪利单抗;T:特瑞普利单抗;A:阿替利珠单抗;Mv:Multivariate;Uv:Univariate。

表 1(续)

第一作者及年份	国家	随访时间 (月)	ECOG 评分 0~1(%)	从不吸烟 (%)	脑转移 (%)	男/女	NLR Cut-off	中位年 龄(岁)	应用 药物	结局	Mv/Uv	NOS 评 分(分)
Song P 2020 ^[11]	China	NR	92	NR	NR	53/10	4	61	N、P、S	PFS	Mv	7
Shiroyama T 2018 ^[12]	Japan	12.4	76	22	NR	135/66	4	68	N	PFS	Uv	8
Russo A 2020 ^[13]	Italy	NR	96	10	NR	137/50	5	67	N	OS	Mv	6
Prelaj A 2019 ^[14]	Italy	43.3	87	22	23	120/73	4	65	NR	PFS	Mv	8
Peng L 2020 ^[15]	China	NR	87	40	NR	87/15	5	62	N、P、S、T	PFS/OS	Mv/ Mv	6
Matsubar T 2020 ^[16]	Japan	NR	88	30	NR	17/7	5	64.5	A	OS	Uv	6
Liu J 2019 ^[17]	China	6.9	NR	34	5	33/11	3.07	60	N	PFS/OS	Mv/ Mv	7
Ksienski D 2021 ^[18]	Canada	9.2	60	9	14	99/121	6.4	70	P	OS	Mv	8
Katayama Y 2020 ^[19]	Japan	NR	79	21	NR	44/37	5	71	A	PFS/OS	Mv/ Mv	7
Ichiki Y 2019 ^[20]	Japan	4.8	73	82	20	38/6	NR	71	N、P	OS	Mv	7
HasegawaT 2019 ^[21]	Japan	9.5	90	14	20	40/11	4.56	70	P	PFS/OS	Mv/ Mv	8
Fukui T 2019 ^[22]	Japan	10.9	94	19	15	37/15	5	69	N	OS	Mv	8
Facchinetti F 2018 ^[23]	Italy	12.6	72	7	13	45/9	4	69	N	OS	Mv	8
Dusselier M 2019 ^[24]	France	NR	90	NR	14	44/15	5	59.5	N	OS	Uv	7
Dragomir R 2021 ^[25]	Romania	NR	NR	NR	NR	56/24	3	60.9	N	PFS	Mv	6
Diem S 2017 ^[26]	America	NR	69	NR	29	29/23	5	66.2	N	PFS/OS	Mv/ Mv	8
Chen S 2021 ^[27]	China	25.7	0	41	NR	72/29	4.5	64	N、P、S、T	PFS/OS	Mv/ Mv	8
Bagley SJ 2017 ^[28]	America	NR	74	16	31	80/95	5	68	N	PFS/OS	Mv/ Mv	6
Pavan A 2019 ^[29]	Italy	56.3	NR	NR	NR	125/59	3	67.3	N、P、A	PFS/OS	Mv/ Mv	8
Park W 2018 ^[30]	America	11.5	79	15	NR	82/77	5	68	N	PFS/OS	Uv/Uv	8
Möller M 2020 ^[31]	Germany	9.7	NR	14	NR	19/16	5.2	65	N、P	OS	Uv	8

注:NR:未报道;R:回顾性研究;P:前瞻性研究;PFS:无进展生存期;OS:总生存期;N:纳武利尤单抗;P:帕博利珠单抗;S:信迪利单抗;T:特瑞普利单抗;A:阿替利珠单抗;Mv:Multivariate;Uv:Univariate。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 NLR 对接受 ICIs 治疗患者的 PFS 和 OS 的影响 共 16 篇研究报道了 NLR 与 PFS 之间的关系,各研究间不存在明显异质性($I^2=0, P=0.712$),采用固定效应模型进行分析,发现治疗前高 NLR 与较短的 PFS 有关($HR: 1.82, 95\% CI: 1.61 \sim 2.05, P<0.001$),见

图 2A。共 19 篇研究报道了 NLR 与 OS 之间的关系,各研究间不存在明显异质性($I^2=9.6\%, P=0.338$),采用固定效应模型进行分析,发现治疗前高 NLR 与较差的 OS 有关($HR: 2.52, 95\% CI: 2.18 \sim 2.90, P<0.001$),见图 2B。

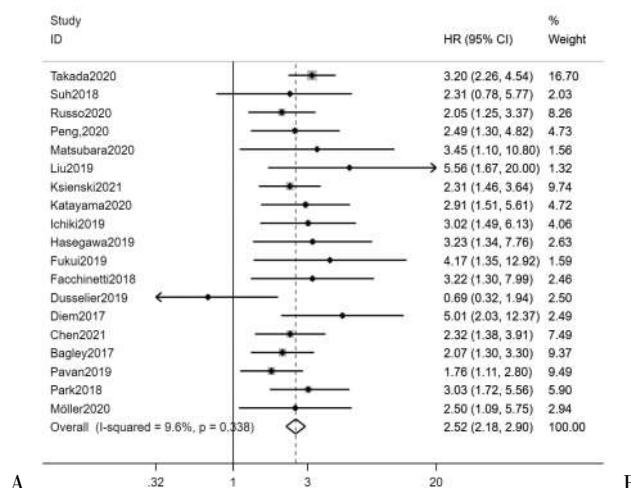
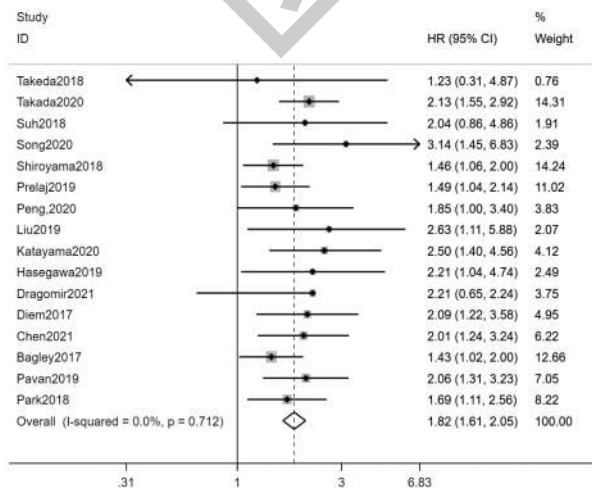


图 2 NLR 与接受 ICIs 治疗患者 PFS(A)和 OS(B)关系的森林图

2.2.2 亚组分析 按照国家、样本量、截断值、单因素及多因素分析进行亚组分析显示，治疗前高 NLR 与较短的 PFS 和较差的 OS 相关的结论在亚洲国家、欧美国家、样本量 ≤ 100 、样本量 >100 、截断值 ≥ 5 、截断值 <5 以及单多因素分析亚组中仍然成立,见表 2。

2.3 发表偏倚检测 采用 Egger 法对纳入指标进行发表偏倚检测,发现 ICI 组中 NLR 与 PFS($t=2.15, P=0.049$)可能存在发表偏倚,见图 3。同时运用减补法对 ICI 组中 NLR 与 PFS 进行分析，合并后的效应量变化不大，提示发表偏倚的存在并未对结论产生太大影响,提示该结论稳定可靠。

表 2 接受 ICI 或 EGFR-TKIs 治疗患者的 PFS 和 OS 亚组分析

指标	亚组	n	PFS Meta 分析结果		PFS 异质性结果		n	OS Meta 分析结果		OS 异质性结果	
			HR(95%CI)	P	I ² (%)	P		HR(95%CI)	P	I ² (%)	P
国家	亚洲	10	1.948(1.651~2.299)	<0.001	0	0.668	10	2.960(2.404~3.646)	<0.001	0	0.965
	欧美	6	1.688(1.419~2.008)	<0.001	0	0.712	9	2.182(1.794~2.653)	<0.001	36.2	0.192
样本量	≤ 100	8	2.294(1.781~2.954)	<0.001	0	0.970	11	2.829(2.164~3.698)	<0.001	23.7	0.217
	>100	8	1.702(1.485~1.950)	<0.001	0	0.588	8	2.403(2.031~2.844)	<0.001	0	0.566
截断值	≥ 5	8	1.840(1.556~2.177)	<0.001	0	0.688	13	2.550(2.157~3.015)	<0.001	20.4	0.237
	<5	8	1.799(1.516~2.134)	<0.001	0	0.852	5	2.341(1.743~3.143)	<0.001	7.3	0.365
Mv/Uv	Mv	12	1.858(1.594~2.165)	<0.001	0	0.668	13	2.438(2.052~2.897)	<0.001	0	0.674
	Uv	4	1.761(1.452~2.135)	<0.001	0	0.712	6	2.400(1.574~3.659)	<0.001	50.8	0.071

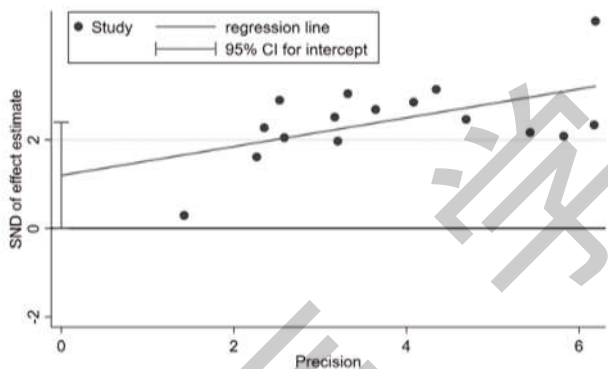


图 3 发表偏倚检测

3 讨论

某些生物标志物，如程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)、肿瘤突变负荷 (TMB)、DNA 损伤应答 (DDR) 基因、基因表达谱(GEP)等,可反映肿瘤免疫微环境,目前研究显示这些生物指标可能与癌症患者预后存在相关性^[32]。然而,这些生物标志物的检测在很大程度上取决于肿瘤组织的充足性，并且操作复杂、经济成本较高。因此临床工作中急需一种非侵入性、较为廉价、便捷的预后生物标志物。从理论上讲，中性粒细胞增多代表着全身炎症反应细胞和淋巴细胞浸润减少，淋巴细胞减少反映了细胞介导的免疫反应受损,NLR 不仅是炎症反

应和肿瘤免疫反应的指标，也反映了局部中性粒细胞和淋巴细胞浸润的程度，因此推测 NLR 与肿瘤患者预后相关。

本研究纳入 24 篇研究，共计 2471 例接受 ICI 治疗的患者,结果显示治疗前高 NLR 与较短的 PFS 和较差的 OS 存在相关性。亚组分析显示,治疗前高 NLR 在亚裔和欧美裔患者中仍存在预后价值,同时本研究仍无法确定 NLR 最佳临界值,NLR Cutoff 值亚组分析结果无区别。既往 Cao D 等^[33]研究显示,对于接受 ICI 治疗的肺癌患者，治疗前高 NLR 与较短的 PFS 和较差的 OS 有关,并将 5 作为 NLR 的推荐临界值,NLR ≥ 5 与患者较差的 PFS 和 OS 更具相关性。同时,对于亚裔患者,治疗前 NLR 的高低与 PFS 之间不存在相关性。经阅读全文发现,Cao D 等研究仅纳入 14 篇研究,纳入研究数量有限且部分质量较低,患者主要接受 Nivolumb 治疗,亚裔组仅含 3 篇研究,推测以上可能为该研究偏倚产生的原因。目前关于 NLR 与癌症患者预后关系的生物学机制还不完全清楚。目前相关研究表示中性粒细胞分泌粒细胞集落刺激因子(G-CSF)激活癌细胞,同时癌细胞也可产生 G-CSF,作用于中性粒细胞促进其数量增加,并诱导中性粒细胞上 PD-L1 表达,中性粒细胞表面的 PD-L1 与 T 细胞上的 PD-1 结合抑制 T

细胞增殖和细胞毒活性,这可能有利于肿瘤免疫逃逸和恶性生长,最终导致癌症患者生存率降低,因此中性粒细胞与肿瘤细胞存在相互增强的关系^[34]。中性粒细胞会促进多种炎症因子的分泌,如中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白介素 6、肿瘤坏死因子等,可以促进癌细胞增殖、释放和转移并抑制肿瘤细胞凋亡,同时也能使细胞外基质(ECM)分泌血管内皮生长因子(VEGF)驱动肿瘤血管生成^[35]。中性粒细胞导致癌症患者不良预后的另一个重要解释是,中性粒细胞可以调节细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用,抑制 T 细胞受体表达和抗原特异反应,帮助癌细胞逃逸,同时也可诱导 CD8⁺T 细胞凋亡,抑制抗肿瘤免疫。淋巴细胞在抗肿瘤免疫中起着至关重要的作用,细胞毒性 CD8⁺T 淋巴细胞和 CD4⁺T 细胞是抗肿瘤免疫反应的主要参与者,可以分泌肿瘤坏死因子(TNF)、穿孔素、IL10 等介导细胞免疫,杀死或促进癌细胞凋亡^[36]。

本研究存在一定的局限性:①所纳入的研究大部分为回顾性研究,前瞻性研究较少;②部分结局指标存在发表偏倚,可能原因为阳性结果相较于阴性结果更容易发表;③纳入研究中 NLR 的临界值不尽相同,仍无法确定 NLR 评估非小细胞肺癌患者预后的最佳值,下一步需要进行前瞻性的研究来统一 NLR 的临界值;④纳入研究的基线特征各不相同,这可能是部分结局指标异质性的来源。

综上所述,治疗前 NLR 可作为接受 ICIs 治疗的非小细胞肺癌患者的潜在预后生物学标志物。NLR 作为一种便宜且容易获得的生物标志物,可能有助于在接受治疗之前对患者进行评估,为晚期非小细胞肺癌患者的个体化治疗提供指导,把能够从 ICIs 治疗方案中获益的人群筛选出来。未来,治疗前 NLR 能否作为接受 ICIs 治疗患者的分层因素,仍需大规模、多中心的前瞻性研究进一步评估。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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] Reck M, Rodríguez -Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD -L1 -Positive Non - Small - Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823–1833.
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [4] Mjaess G, Chebel R, Karam A, et al. Prognostic role of neutrophil -to -lymphocyte ratio (NLR) in urological tumors: an umbrella review of evidence from systematic reviews and meta - analyses [J]. *Acta Oncol*, 2021, 60(6): 704–713.
- [5] Moldoveanu D, Pravongviengkham V, Best G, et al. Dynamic Neutrophil -to -Lymphocyte Ratio: A Novel Prognosis Measure for Triple -Negative Breast Cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(10): 4028–4034.
- [6] Iwai N, Okuda T, Sakagami J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts prognosis in unresectable pancreatic cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18758.
- [7] Takada K, Takamori S, Yoneshima Y, et al. Serum markers associated with treatment response and survival in non -small cell lung cancer patients treated with anti -PD -1 therapy [J]. *Lung Cancer*, 2020, 145: 18–26.
- [8] Suh KJ, Kim SH, Kim YJ, et al. Post -treatment neutrophil -to -lymphocyte ratio at week 6 is prognostic in patients with advanced non -small cell lung cancers treated with anti -PD -1 antibody [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(3): 459–470.
- [9] Zhao X, Zhang N, Zhang H, et al. High fibrinogen -albumin ratio index predicts poor prognosis for lung adenocarcinoma patients undergoing epidermal growth factor receptor -tyrosine kinase inhibitor treatments [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(46): e23150.
- [10] Takeda T, Takeuchi M, Saitoh M, et al. Neutrophil -to -lymphocyte ratio after four weeks of nivolumab administration as a predictive marker in patients with pretreated non -small -cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(10): 1291–1299.
- [11] Song P, Yang D, Cui X, et al. NLCIPS: Non -Small Cell Lung Cancer Immunotherapy Prognosis Score [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5975–5985.
- [12] Shiroyama T, Suzuki H, Tamiya M, et al. Pretreatment advanced lung cancer inflammation index (ALI) for predicting early progression in nivolumab -treated patients with advanced non -small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(1): 13–20.
- [13] 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.
- [14] Prelaj A, Ferrara R, Rebuzzi SE, et al. EPSILON: A Prognostic Score for Immunotherapy in Advanced Non -Small -Cell Lung Cancer: A Validation Cohort [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 1954.

- [15]Peng L,Wang Y,Liu F,et al.Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors [J].Cancer Immunol Immunother,2020,69(9):1813-1822.
- [16]Matsubara T,Takamori S,Haratake N,et al.The impact of immune-inflammation-nutritional parameters on the prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with atezolizumab[J].J Thorac Dis,2020,12(4):1520-1528.
- [17]Liu 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.
- [18]Ksienki D,Wai ES,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.
- [19]Katayama Y,Yamada T,Chihara Y,et al.Significance of inflammatory indexes in atezolizumab monotherapy outcomes in previously treated non-small-cell lung cancer patients [J].Sci Rep,2020,10(1):17495.
- [20]Ichiki Y,Taira A,Chikaishi Y,et al.Prognostic factors of advanced or postoperative recurrent non-small cell lung cancer targeted with immune check point inhibitors [J].J Thorac Dis,2019,11(4):1117-1123.
- [21]Hasegawa T,Yanagitani N,Utsumi H,et al.Association of High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Poor Outcomes of Pembrolizumab Therapy in High-PD-L1-expressing Non-small Cell Lung Cancer[J].Anticancer Res,2019,39(12):6851-6857.
- [22]Fukui T,Okuma Y,Nakahara Y,et al.Activity of Nivolumab and Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Biomarker for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Observational Study [J].Clin Lung Cancer,2019,20(3):208-214.e2.
- [23]Facchinetti F,Veneziani M,Buti S,et al.Clinical and hematologic parameters address the outcomes of non-small-cell lung cancer patients treated with nivolumab [J].Immunotherapy,2018,10(8):681-694.
- [24]Dusselier M,Deluche E,Delacourt N,et al.Neutrophil-to-lymphocyte ratio evolution is an independent predictor of early progression of second-line nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancers [J].PLoS One,2019,14(7):e0219060.
- [25]Dragomir R,Dragomir AS,Negru A,et al.Role of combining neutrophil-to-lymphocyte ratio and pretreatment body mass index in predicting progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab [J].Exp Ther Med,2021,21(5):526.
- [26]Diem S,Schmid S,Krapf M,et al.Neutrophil-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.
- [27]Chen S,Li R,Zhang Z,et al.Prognostic value of baseline and change in neutrophil-to-lymphocyte ratio for survival in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status receiving PD-1 inhibitors [J].Transl Lung Cancer Res,2021,10(3):1397-1407.
- [28]Bagley SJ,Kothari S,Aggarwal C,et al.Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J].Lung Cancer,2017,106:1-7.
- [29]Pavan A,Calvetti L,Dal Maso A,et al.Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors[J].Oncologist,2019,24(8):1128-1136.
- [30]Park W,Kwon D,Saravia D,et al.Developing a Predictive Model for Clinical Outcomes of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Nivolumab [J].Clin Lung Cancer,2018,19(3):280-288.e4.
- [31]Möller M,Turzer S,Schütte W,et al.Blood Immune Cell Biomarkers in Patient With Lung Cancer Undergoing Treatment With Checkpoint Blockade [J].J Immunother,2020,43(2):57-66.
- [32]Giustini N,Bazhenova L.Recognizing Prognostic and Predictive Biomarkers in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs)[J].Lung Cancer (Auckl),2021,12:21-34.
- [33]Cao D,Xu H,Xu X,et al.A reliable and feasible way to predict the benefits of Nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a pooled analysis of 14 retrospective studies[J].Oncoimmunology,2018,7(11):e1507262.
- [34]Grecian R,Whyte MKB,Walmsley SR.The role of neutrophils in cancer[J].Br Med Bull. 2018,128(1):5-14.
- [35]Treffers LW,Hiemstra IH,Kuijpers TW,et al.Neutrophils in cancer[J].Immunol Rev,2016,273(1):312-328.
- [36]Borst J,Ahrends T,Bağcı N,et al.CD4⁺ T cell help in cancer immunology and immunotherapy [J].Nat Rev Immunol,2018,18(10):635-647.

收稿日期:2022-10-26;修回日期:2023-05-02

编辑/王萌