

炎症及营养指标与鼻咽癌预后的关系

李华艳, 陈凡*, 赵兴

青海大学附属医院放射肿瘤科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年12月12日; 录用日期: 2023年1月5日; 发布日期: 2023年1月13日

摘要

头颈部恶性肿瘤中, 鼻咽癌最常见, 其发病率与地理及人群分布有关。近年来, 许多研究发现, 炎症及营养与肿瘤的发生发展和患者预后密切相关。最新研究发现, 炎症及营养与鼻咽癌密不可分, 其预后与机体的炎症反应水平及营养状况有关。通过观察外周血炎症及营养指标能间接反应恶性肿瘤的预后或进展情况。本综述着重就中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、白蛋白等炎症及营养状况指标与鼻咽癌预后的关系展开描述。

关键词

鼻咽癌, 炎症, 营养, 预后, 综述

Relationship between Inflammation and Nutritional Indexes and Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma

Huayan Li, Fan Chen*, Xing Zhao

Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 12th, 2022; accepted: Jan. 5th, 2023; published: Jan. 13th, 2023

Abstract

Among head and neck malignancies, nasopharyngeal carcinoma is the most common, and its incidence is related to geography and population distribution. In recent years, many studies have found that inflammation and nutrition are closely related to the development and prognosis of tumors. The latest research has found that inflammation and nutrition are inseparable from na-

*通讯作者。

sopharyngeal cancer, and its prognosis is related to the body's inflammatory response level and nutritional status. By observing peripheral blood inflammation and nutritional indicators, it can indirectly reflect the prognosis or progression of malignant tumors. This review focuses on the relationship between neutrophils, lymphocytes, monocytes, albumin and other inflammatory and nutritional status indicators and the prognosis of nasopharyngeal carcinoma.

Keywords

Nasopharyngeal Carcinoma, Inflammation, Nourishment, Prognosis, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

头颈部恶性肿瘤中，鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是最常见的一种，在东南亚国家及我国南方尤其是广东最常见，呈现人群易感性，具有明显的区域聚集性、家族遗传倾向性、种族易感性及发病率相对稳定等特点。鼻咽癌对放射治疗敏感，根据 2021 年 CSCO 指南推荐，II 期患者推荐同期放化疗，III~IV 期患者推荐诱导化疗 + 同期放化疗[1]。目前，鼻咽癌的放射治疗中目前最常用的是调强放射治疗(IMRT)，它集合了既往所运用的三维适形放疗(3D-CRT)的所有技术，既可以更好的保护正常组织器官，同时也能增加肿瘤靶区的剂量，使得肿瘤照射范围的剂量分布与计划靶区及肿瘤形状一致[2]。调强放射治疗的出现将局部鼻咽癌的 5 年复发率降至 7.4%，同时可以保护周围正常组织及器官，对颞叶神经病变、腮腺功能、言语吞咽功能等影响较小[3]。然而局部晚期鼻咽癌易复发及远处转移，5 年生存率低[4]。

TNM 分期系统是影响鼻咽癌预后最有价值的因素，而血浆 EB 病毒 DNA 载量为总生存期和复发的预后因素[5]。然而，由于肿瘤异质性存在很大差异，在临床实践中，影响鼻咽癌的预后因素还有很多。因此，探索一些客观、实惠、容易检测的炎症及营养指标辅助判断鼻咽癌患者预后，对具有高危因素的患者进行干预，对于提高鼻咽癌的整体预后十分重要。

2. 炎症和鼻咽癌的关系

恶性肿瘤的发生和发展与全身炎症反应密切相关。关于炎症和恶性肿瘤的联系，19 世纪 Rudolf Virchow 的发现第一次将炎症与恶性肿瘤联系起来，他观察到在这些癌组织内的慢性炎症和白细胞浸润部位明显频繁出现肿瘤。2011 年，Weinberg 提出促进肿瘤的炎症是恶性肿瘤的新标志。炎症是恶性肿瘤与其危险因素之间的联系，包括吸烟、饮酒、肥胖、高血脂、高血糖、紫外线、辐射以及慢性细菌、病毒或寄生虫感染。这些因素最终会激活局部或全身促炎途径，导致宿主细胞的基因组不稳定，从而使机体容易发生恶性转化，并直接或间接地推动恶性肿瘤细胞增殖和生长[6]。鼻咽癌的发生发展与肿瘤细胞及肿瘤微环境密切相关，即肿瘤细胞可能扩散到任何器官，但只有在适当的微环境下才能存活并发展成全面转移[7]。鼻咽癌的微环境由细胞成分和细胞外基质(ECM)组成。免疫细胞作为细胞成分的主要部分，使其微环境表现出反应性和炎症性外观。肿瘤微环境是指肿瘤的发生、发展与肿瘤细胞所处的内外环境有关，其组成部分包括肿瘤细胞及其相关基质，以及远处招募的细胞，如内皮细胞，免疫细胞[8]。炎症细胞是肿瘤微环境重要组成成分，能够诱导和维护肿瘤血管生成，促使肿瘤细胞增殖、浸润和播散转移。其中淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞等越来越多地被认识到在致癌和肿瘤进展中具有重要作用。当鼻

咽癌出现进展及转移时,炎症作为抵抗感染的防御机制对机体有重要作用,初期,中性粒细胞在机体免疫调控下作用于炎症部位,引起炎症发生,进入进展期后,其他类型的炎症细胞陆续被激活,共同参与炎性反应[9]。由于炎症引起促炎细胞因子及其他免疫调节物质的释放,为鼻咽癌发生、发展和转移创造了有利的微环境[10]。目前,已经有许多研究表明炎症与鼻咽癌的进展及预后密切相关。

2.1. 中性粒细胞(ANC)与鼻咽癌的关系

作为免疫系统的第一道防线,中性粒细胞是循环血管生成调节趋化因子、生长因子和蛋白酶的主要来源,并参与肿瘤血管生成[11]。此外,中性粒细胞分泌血管内皮源性生长因子,为肿瘤发展提供充足的微环境[12]。1988年,Shau HY [13]等人研究发现,中性粒细胞可抑制淋巴因子对肿瘤细胞的杀伤功能,使发生远处转移的风险增加。随后,越来越多的研究证明中性粒细胞是一个非常重要的独立预后参数,影响许多恶性肿瘤的预后,如肺癌[14]、胃癌[15]、乳腺癌[16]等。其中,在鼻咽癌方面,An X [17]等人于2010年首次研究了中性粒细胞与淋巴细胞比率与鼻咽癌预后的关系,回顾性分析了363名鼻咽癌患者,发现治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比率是鼻咽癌患者的一个强有力的预后因素。后He JR [18]等人探究了治疗前外周中性粒细胞水平和鼻咽癌的预后关系,该研究表明中性粒细胞的百分比是独立的预后因素。以上均为疾病局限于局部无远处病变的鼻咽癌患者的中性粒细胞水平与预后之间的相关性。后Jin Y [19]等人在转移性鼻咽癌患者中进行回顾性研究,所有患者均接受姑息性化疗,评估了差异中性粒细胞的绝对计数和百分比作为229例转移性鼻咽癌患者的预后指标,发现中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比与OS显著相关。Chen L [20]等人探讨了不同治疗期间中性粒细胞绝对计数与患者预后的关系,回顾性分析了1753例鼻咽癌患者,结果显示放疗前中性粒细胞高($>7 \times 10^9/L$)和放疗期间中性粒细胞高增加($>5 \times 10^9/L$)是鼻咽癌患者的独立预后因素($P = 0.002, 0.044$, 分别),表明中性粒细胞是接受放疗的鼻咽癌患者生存的独立预后因素。

2.2. 淋巴细胞(ALC)与鼻咽癌的关系

淋巴细胞为人体重要免疫细胞,是机体抗肿瘤免疫的主要组成细胞,肿瘤基质中淋巴细胞减少可致机体对肿瘤的免疫能力降低,从而导致肿瘤细胞增殖与转移,进而影响肿瘤的预后。淋巴细胞水平降低可导致机体对肿瘤的免疫反应变差,进而导致预后不良[21]。He JR [18]等人于2012年首次探究了治疗前外周淋巴细胞水平和鼻咽癌的预后关系,发现高百分比的淋巴细胞与鼻咽癌的良好预后显著相关,表明治疗前淋巴细胞百分比是影响鼻咽癌预后的独立因素。后Lin GN [22]等人探讨了接受化疗的256名转移性鼻咽癌患者,结果表明治疗前绝对淋巴细胞计数是接受化疗的转移性鼻咽癌独立预后因素。后Jiang R [23]等人回顾性分析了672例转移性鼻咽癌患者,观察治疗前淋巴细胞计数,发现绝对淋巴细胞计数升高($\geq 1.390 \times 10^9/L$)与OS延长显著相关。绝对淋巴细胞计数($HR = 0.77, 95\% CI = 0.64 \sim 0.93, P = 0.007$)是独立的预后因素。一项meta分析[24]结果显示,淋巴细胞计数较高的患者具有更好的OS和PFS,可以作为NPC患者的预后预测因子。Liu LT [25]等人纳入1124名鼻咽癌患者,评估绝对淋巴细胞计数(ALC)动态变化的预后价值,发现与低 $\Delta ALC\%$ 的患者相比,高 $\Delta ALC\%$ 的患者与较差的5年总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)和无远处转移生存期(DMFS)率相关,表明高 $\Delta ALC\%$ 与鼻咽癌患者的不良预后相关。

2.3. 单核细胞(AMC)与鼻咽癌的关系

单核细胞是机体防御系统的一个重要组成部分,可分化为巨噬细胞,而肿瘤相关巨噬细胞释放VEGF、表皮生长因子(EGF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),促进肿瘤细胞生长、转移及肿瘤血管生成,影响患者预后[26]。近年来许多研究表明,单核细胞升高和许多恶性肿瘤的预后不良有一定的相关性[27]。2013

年, Li J [28]等人首次开展了单核细胞与鼻咽癌预后的关系, 发现较低的单核细胞计数($<0.475 \times 10^9/L$)分别与更好的 OS ($P = 0.012$)、DFS ($P = 0.011$)和 DMFS ($P = 0.003$)相关。后 Lin GN [22]等人探讨了 256 名转移性鼻咽癌患者, 发现在接受化疗的转移性鼻咽癌患者中, 外周血单核细胞计数与 OS 无独立相关性。然而, Jiang R [23]等人回顾性分析了 672 例转移性鼻咽癌患者, 发现治疗前单核细胞计数降低($<0.665 \times 10^9/L$)与 OS 延长显著相关, 表明单核细胞计数是转移性鼻咽癌的独立预后因素。后 Liu LT [25]等人评估绝对单核细胞计数(AMC)动态变化的预后价值, 发现与低 $\Delta AMC\%$ 相比, 高 $\Delta AMC\%$ 与更差的结果显著相关(OS, $P = 0.001$; PFS, $P = 0.001$; DMFS, $P = 0.034$)。多变量分析显示, $\Delta AMC\%$ ($P = 0.019$)是鼻咽癌 OS 的独立预后因素。

2.4. 全身炎症反应指数(SIRI)与鼻咽癌的关系

SIRI 是一种新型的炎症标志物, 将中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞纳入考虑, 充分反映宿主的免疫和炎症状况。升高的 SIRI 往往导致癌症患者预后不良, 已被用于预测多种恶性肿瘤的预后[29]。SIRI 升高的原因有两个, 一是中性粒细胞和单核细胞计数增加。中性粒细胞释放活性氧、精氨酸激酶和其他物质来增强氧化应激反应, 进而引起 DNA 损伤和突变积累, 导致肿瘤的发生[30]。此外, 中性粒细胞还分泌血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶来抑制自然杀伤细胞的活性, 促进肿瘤血管生成、肿瘤生长和转移[31]。单核细胞主要来源于肿瘤相关巨噬细胞, 释放单核细胞趋化蛋白-1, 刺激和介导实体瘤中的肿瘤相关单核细胞浸润, 然后产生各种趋化因子, 促进肿瘤细胞浸润和血管生成和恶性肿瘤的远处转移[32]。二是淋巴细胞计数减少。淋巴细胞是抗肿瘤免疫反应的重要组成部分, 可以分泌多种细胞因子, 如 IFN- γ 和 TNF- α , 抑制肿瘤细胞生长, 改善肿瘤患者的预后[33]。然而, 恶性肿瘤细胞诱导的全身炎症反应抑制了淋巴细胞的细胞的数量和功能, 使肿瘤细胞能够逃避免疫监视。此外, 淋巴细胞不仅能抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 还能清除残留的肿瘤细胞[34]。Chen Y [35]等人于 2019 年首次将 SIRI 纳入评估, 回顾性分析了 285 例鼻咽癌患者, 结果表明较高的 SIRI 与较差的 OS 显著相关。Li Q [36]等人回顾性分析了 342 名鼻咽癌患者, 发现与低组相比, 高 SIRI 与较差的 OS 和 PFS 显著相关, 结果表明, 高 SIRI 与鼻咽癌患者较差的 OS 和 PFS 显著相关。因此, 高 SIRI 可能是 IMRT 时代鼻咽癌患者 PFS 的独立危险因素。

3. 营养与鼻咽癌的关系

营养状况是癌症治疗需要考虑的一个重要方面, 决定了患者的功能状态、对治疗干预措施的耐受性及总体预后。营养不良和体重减轻可能会导致患者免疫功能和对疾病的抵抗力降低, 减少伤口愈合, 从而出现并发症、治疗相关的毒性和对肿瘤治疗的抵抗力。鼻咽癌患者在行放射治疗的过程中, 放射部位覆盖口咽部, 通常在治疗的第 2 周开始出现急性放射性黏膜炎, 早期主要表现为口咽部黏膜红肿, 随着治疗剂量的累计, 其症状逐渐加重, 表现为假膜覆盖、触痛, 甚至出现糜烂、溃疡。口腔病变因剧烈疼痛可引起患者摄入固体和液体食物吞咽困难、构音障碍和吞咽痛, 从而直接减少食物摄入, 进而影响患者营养状况。此外, 恶性肿瘤恶病质的表现, 如厌食、进行性体重下降、贫血、低蛋白血症等可使患者营养不良的发生率增加, 进而影响鼻咽癌患者的预后。既往已有研究证实营养不良会严重影响鼻咽癌患者的治疗效果、生活质量及生存预后。Hong JS [37]等探讨了营养状况与接受调强放疗的鼻咽癌的总生存期的关系, 发现治疗前的营养状况是鼻咽癌患者 OS 的重要预后因素。魏学燕[38]等人探讨营养状况与鼻咽癌预后的关系, 发现局部晚期鼻咽癌患者易发生营养不良, 同时, 治疗期间质量下降 $\geq 10\%$ 是影响预后的不良因素。

3.1. 白蛋白(ALB)与鼻咽癌的关系

作为血浆蛋白的主要成分, 血清白蛋白可以保持胶体渗透压, 反映机体营养状况[39], 也影响着胆固

醇、脂肪酸和其他物质的运输。在鼻咽癌的患者中,肿瘤细胞表达细胞因子,如肿瘤坏死因子- α ,它在营养不良的发病机制中起着关键作用,并在体重减轻前选择性地抑制白蛋白的基因表达[40]。白蛋白与机体的营养状况密切相关,血浆白蛋白水平较低往往提示预后较差。既往研究认为,治疗前血浆白蛋白水平是鼻咽癌患者的独立预后因素[41]。2020年一项荟萃分析[42]结果表明,治疗前血清白蛋白水平可用于确定鼻咽癌患者的危险分层。

3.2. 预后营养指数(PNI)与鼻咽癌的关系

预后营养指数是一种基于淋巴细胞计数和血清白蛋白浓度的免疫营养生物标志物,综合反应鼻咽癌患者的营养状况和免疫功能。近年来,营养指标如预后营养指数(PNI)、乳酸脱氢酶与白蛋白比率(LAR)被认为是NPC的有效预后因素[41]。营养状态指标PNI,其计算方法为: $PNI = 白蛋白 + 5 \times 绝对淋巴细胞计数$,可反应机体的炎症、免疫和营养状况,已被证实对NPC患者的转移和死亡率具有重要的预测价值。PNI最初被Onodera T等人作为癌症患者胃肠道手术的营养状况评估指标。后逐渐用于预测恶性肿瘤的生存和预后。Du XJ [43]等人评估预后营养指数对鼻咽癌的转移和远期生存率的影响,发现较低的治疗前PNI (<55.0)是较差的总生存期(OS) ($P = 0.012$)、无远处转移生存期(DMFS) ($P = 0.011$)和无进展的独立预测因素生存($Pd = 0.012$)。后Wei GB [44]等探讨PNI对转移性鼻咽癌的预后价值,该研究显示PNI是转移性鼻咽癌OS的独立预后因素。一项meta分析[45]也证实了低PNI与鼻咽癌中较差的OS、DMFS、PFS和LRRFS显着相关。

4. 展望

目前,预测鼻咽癌患者预后主要是依据肿瘤的相关危险因素,其中TNM分期系统是最常用的指标,也是为患者选择治疗方案最重要的依据。此外,已有较多研究显示鼻咽部原发肿瘤体积、肿瘤PET检查的最大标准化摄取值及外周血EB病毒DNA拷贝数均是鼻咽癌的不良预后因素。然而,炎症在肿瘤的发展、侵袭和转移中具有非常重要的作用。外周血中炎症及营养指标简单、经济、易获取、可重复性强,因此,这些炎症及营养指标可作为预测鼻咽癌预后的指标。根据炎症及营养指标的变化提前干预,可使患者受益颇多。

参考文献

- [1] Tang, L.L., Chen, Y.P., Chen, C.B., *et al.* (2021) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Communications (London)*, **41**, 1195-1227. <https://doi.org/10.1002/cac2.12218>
- [2] 王绿化, 朱广迎. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [3] 唐敏, 朱婧, 张菊. 局部晚期鼻咽癌患者治疗前外周血乳酸脱氢酶/白蛋白比例与预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1134-1139.
- [4] 吴桐, 李琛琛, 张华, 赵毅豪, 黄笑笑. 中性粒细胞淋巴细胞比值对鼻咽癌患者的预后价值[J]. 新疆医学, 2022, 52(4): 422-425.
- [5] 胡倩, 胡钦勇. 炎症标志物对鼻咽癌患者预后的预测价值[J]. 中国医药导, 2021, 18(29): 41-44+55.
- [6] Song, J., Li, A., Qian, Y., *et al.* (2022) Genetically Predicted Circulating Levels of Cytokines and the Risk of Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 886144. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886144>
- [7] Yang, L., Liu, G., Li, Y. and Pan, Y. (2021) The Emergence of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Nasopharyngeal Carcinoma: Predictive Value and Immunotherapy Implications. *Genes & Diseases*, **9**, 1208-1219. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.07.002>
- [8] 罗文肖, 吴德华, 蔡隆梅. 免疫疗效生物标志物在鼻咽癌治疗中的预测价值[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(12): 743-746.
- [9] Quail, D.F., Amulic, B., Aziz, M., *et al.* (2022) Neutrophil Phenotypes and Functions in Cancer: A Consensus State-

- ment. *Journal of Experimental Medicine*, **219**, e20220011. <https://doi.org/10.1084/jem.20220011>
- [10] McKeon, M.G., Gallant, J.N., Kim, Y.J. and Das, S.R. (2022) It Takes Two to Tango: A Review of Oncogenic Virus and Host Microbiome Associated Inflammation in Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*, **14**, 3120. <https://doi.org/10.3390/cancers14133120>
- [11] Song, S., Chen, H., Dou, X., et al. (2022) The Prognostic Value of before Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Nasopharyngeal Carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **279**, 2485-2492. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07070-3>
- [12] Itatani, Y., Yamamoto, T., Zhong, C., et al. (2020) Suppressing Neutrophil-Dependent Angiogenesis Abrogates Resistance to Anti-VEGF Antibody in a Genetic Model of Colorectal Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 21598-21608. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008112117>
- [13] Shau, H.Y. and Kim, A. (1988) Suppression of Lymphokine-Activated Killer Induction by Neutrophils. *The Journal of Immunology*, **141**, 4395-4402. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.141.12.4395>
- [14] Zhou, J., Liu, H., Jiang, S. and Wang, W. (2022) Role of Tumor-Associated Neutrophils in Lung Cancer (Review). *Oncology Letters*, **25**, Article No. 2. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13588>
- [15] Çağlar, R. (2022) The Relationship of Different Preoperative Inflammatory Markers with the Prognosis of Gastric Carcinoma. *Asian Journal of Surgery*.
- [16] Fan, S., Xie, X., Shen, Y., et al. (2022) The Predictive Value of Preoperative Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Tumor Markers for Early Breast Cancer Patients: A Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e30011. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030011>
- [17] An, X., Ding, P.R., Wang, F.H., Jiang, W.Q. and Li, Y.H. (2011) Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. *Tumor Biology*, **32**, 317-324. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0124-7>
- [18] He, J.R., Shen, G.P., Ren, Z.F., et al. (2012) Pretreatment Levels of Peripheral Neutrophils and Lymphocytes as Independent Prognostic Factors in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Head & Neck*, **34**, 1769-1776. <https://doi.org/10.1002/hed.22008>
- [19] Jin, Y., Ye, X., He, C., et al. (2015) Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Predictor of Survival for Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Head & Neck*, **37**, 69-75. <https://doi.org/10.1002/hed.23565>
- [20] Chen, L., Li, M., Xu, T., Qiu, X. and Chen, C. (2021) Prognostic Value of Neutrophils for Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, **6**, 219-225. <https://doi.org/10.1002/lio2.548>
- [21] Zhao, Q., Bi, Y., Xue, J., et al. (2022) Prognostic Value of Absolute Lymphocyte Count in Patients with Advanced Esophageal Cancer Treated with Immunotherapy: A Retrospective Analysis. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 744. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2669>
- [22] Lin, G.N., Peng, J.W., Liu, D.Y., et al. (2014) Increased Lymphocyte to Monocyte Ratio Is Associated with Better Prognosis in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Receiving Chemotherapy. *Tumor Biology*, **35**, 10849-10854. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2362-6>
- [23] Jiang, R., Cai, X.Y., Yang, Z.H., et al. (2015) Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts a Favorable Prognosis in the Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Chinese Journal of Cancer*, **34**, 237-246. <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0025-7>
- [24] Su, L., Zhang, M., Zhang, W., Cai, C. and Hong, J. (2017) Pretreatment Hematologic Markers as Prognostic Factors in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e6364. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006364>
- [25] Liu, L.T., Liang, Y.J., Guo, S.S., et al. (2022) Identifying Distinct Risks of Treatment Failure in Nasopharyngeal Carcinoma: Study Based on the Dynamic Changes in Peripheral Blood Lymphocytes, Monocytes, N Classification, and Plasma Epstein-Barr Virus DNA. *Head & Neck*, **44**, 34-45. <https://doi.org/10.1002/hed.26897>
- [26] 王秋桐, 周玮玮, 安跃震, 等. 基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析非小细胞肺癌患者的预后[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(10): 70-76. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.214>
- [27] Zhou, J.W., Mao, Y.H., Liu, Y., et al. (2021) A Novel Robust Nomogram Based on Peripheral Monocyte Counts for Predicting Lymph Node Metastasis of Prostate Cancer. *Asian Journal of Andrology*, **23**, 409-414. https://doi.org/10.4103/aja.aja_89_20
- [28] Li, J., Jiang, R., Liu, W.S., et al. (2013) A Large Cohort Study Reveals the Association of Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with Favorable Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. *PLOS ONE*, **8**, e83069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083069>
- [29] Zhou, Q., Su, S., You, W., et al. (2021) Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose Response*, **19**.

- <https://doi.org/10.1177/15593258211064744>
- [30] Kuwabara, W.M.T. andrade-Silva, J., Pereira, J.N.B., *et al.* (2019) Neutrophil Activation Causes Tumor Regression in Walker 256 Tumor-Bearing Rats. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 16524. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52956-2>
- [31] Huang, H., Zhang, H., Onuma, A.E. and Tsung, A. (2020) Neutrophil Elastase and Neutrophil Extracellular Traps in the Tumor Microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1263**, 13-23. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44518-8_2
- [32] Urakawa, S., Yamasaki, M., Goto, K., *et al.* (2019) Peri-Operative Monocyte Count Is a Marker of Poor Prognosis in Gastric Cancer: Increased Monocytes Are a Characteristic of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **68**, 1341-1350. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02366-0>
- [33] Ruffin, A.T., Li, H., Vujanovic, L., *et al.* (2022) Improving Head and Neck Cancer Therapies by Immunomodulation of the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00531-9>
- [34] Xiao, B., Peng, J., Wang, Y., *et al.* (2020) Prognostic Value of Tumor Infiltrating Lymphocytes Combined with PD-L1 Expression for Patients with Solitary Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1221. <https://doi.org/10.21037/atm-20-2762a>
- [35] Chen, Y., Jiang, W., Xi, D., *et al.* (2019) Development and Validation of Nomogram Based on SIRI for Predicting the Clinical Outcome in Patients with Nasopharyngeal Carcinomas. *Journal of Investigative Medicine*, **67**, 691-698. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000801>
- [36] Li, Q., Yu, L., Yang, P. and Hu, Q. (2021) Prognostic Value of Inflammatory Markers in Nasopharyngeal Carcinoma Patients in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *Cancer Management and Research*, **13**, 6799-6810. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S311094>
- [37] Hong, J.S., Hua, Y.J., Su, L., *et al.* (2017) Modified-Nutrition Index Is a Significant Prognostic Factor for the Overall Survival of the Nasopharyngeal Carcinoma Patients Who Undergo Intensity-Modulated Radiotherapy. *Nutrition and Cancer*, **69**, 1011-1018. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1359311>
- [38] 魏学燕, 韩光, 吴媛, 李莹, 胡德胜. 局部晚期鼻咽癌患者营养状况及其与预后相关性分析[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(6): 282-288.
- [39] 闫可, 魏菡怡, 杜星语, 张雪原, 沈文斌, 祝淑钗. 预后营养指数对老年食管癌患者根治性放疗后长期生存的预测价值[J]. 天津医药, 2021, 49(8): 861-865.
- [40] 郭孟刚, 周海宁, 杨绪全. 预后营养指数评估食管癌病人术后并发症及预后的临床价值[J]. 安徽医药, 2021, 25(5): 898-902.
- [41] Peng, R.R., Liang, Z.G., Chen, K.H., *et al.* (2021) Nomogram Based on Lactate Dehydrogenase-to-Albumin Ratio (LAR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) for Predicting Survival in Nasopharyngealcarcinoma. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 4019-4033. <https://doi.org/10.2147/JIR.S322475>
- [42] Yang, H., Wang, K., Liang, Z., *et al.* (2020) Prognostic Role of Pre-Treatment Serum Albumin in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Clinical Otolaryngology*, **45**, 167-176. <https://doi.org/10.1111/coa.13454>
- [43] Du, X.J., Tang, L.L., Mao, Y.P., *et al.* (2015) Value of the Prognostic Nutritional Index and Weight Loss in Predicting Metastasis and Long-Term Mortality in Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Translational Medicine*, **13**, Article No. 364. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0729-0>
- [44] Wei, G.B., Lu, Y.Y., Liao, R.W., *et al.* (2016) Prognostic Nutritional Index Predicts Prognosis in Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 5955-5961. <https://doi.org/10.2147/OTT.S114382>
- [45] Tang, M., Jia, Z. and Zhang, J. (2021) The Prognostic Role of Prognostic Nutritional Index in Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Oncology*, **26**, 66-77. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01791-x>