

IgA 肾病生物预后预测标志物研究进展

迪丽努尔·图尔荪托合提, 欧云塔娜, 张 蕾*

新疆医科大学第五附属医院肾内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月14日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月15日

摘 要

IgA 肾病是世界范围内发病率最高的原发性肾小球疾病, 其临床表现和预后的个体差异极大, 因此早期发现影响预后的因素尤为重要。随着对IgAN发病机制的进一步研究, 一些新的、更简便的生物标志物被发现, 包括甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值(TG/HDL-C)、微小RNA、IgM的沉积、白细胞介素-6、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板与白蛋白比值(PAR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)等, 为早期识别、干预高危患者提供了更多的可能性, 都可作为IgA肾病预后预测标志物。

关键词

IgA 肾病, 生物标志物, 预后

Advances in Biological Prognostic Predictive Markers for IgA Nephropathy

Diliner·Tuersuntuoheti, Ouyuntana, Lei Zhang*

Department of Nephrology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 14th, 2023; accepted: Nov. 8th, 2023; published: Nov. 15th, 2023

Abstract

IgA nephropathy is the primary glomerular disease with the highest incidence worldwide, and its clinical manifestations and prognosis are characterized by great individual variability, making early detection of factors affecting prognosis particularly important. With further studies on the pathogenesis of IgAN, some new and easier biomarkers have been discovered, including triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C), microRNA, IgM deposition, interleukin-6, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet to albumin ratio (PAR), and platelet-to-lym-

*通讯作者。

phocyte ratio (PLR), etc., which provide more possibilities for early identification and intervention in high-risk patients, can all be used as prognostic predictive markers for IgA nephropathy.

Keywords

IgA Nephropathy, Biomarkers, Prognosis

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. 引言

IgA 肾病(IgAN)是最常见的原发性肾小球肾炎,也是终末期疾病(ESRD)的主要原因,其中 20%~40% 的 IgA 患者在最初诊断 10~20 年后达到 ESRD [1]。

IgAN 需通过肾组织活检进行确诊和判断预后,但在临床实践中,肾活检具有持续血尿、肾脏包膜下水肿、穿刺部位感染等相关风险。因此,寻找可靠的基于血清、血浆、尿液等的预后标志物变得尤为重要。近年研究发现,通过检测生物标志物水平可诊断或评估病情进展,进一步指导临床治疗,本文就此做一综述。

2. 甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值(TG/HDL-C)

甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇(TG/HDL-C)比值是一种易于使用的动脉粥样硬化和预后标志物,近年来受到越来越多的关注。然而,TG/HDL-C 是否与 IgA 肾病(IgAN)患者的预后相关仍不清楚。近 Pei 等[2]就大样本 1146 例来自四川大学华西医院肾活检的患者进行研究。发现 TG/HDL-C 与 eGFR 呈负相关,但与蛋白尿呈正相关,TG/HDL-C 比值较高的患者易患高血压和更严重的病理病变伴小管萎缩/间质纤维化。高 TG/HDL 比值与 IgAN 患者肾生存较差密切相关,TG/HDL-C 比值较高是 ESRD 的独立预测指标。H.H. Nguyen 等[3]对 152 例慢性肾病患者进行描述性横断面研究。研究发现 TG/HDL-C 与 eGFR 呈中等负相关,TG/HDL-C 与 ACR 呈弱正相关,得出结论 TG/HDL-C 比值是 CKD 相关的危险因素,在监测和评估 CKD 进展风险方面具有重要意义。

3. 相关免疫复合物的沉积

3.1. 半乳糖缺乏型系列标志物

在 IgA 肾病中已提出多重打击假说来解释其病理生理学,血液循环中血清 Gd-IgA1 (半乳糖缺乏型 IgA1)水平的升高,然后刺激机体产生自身抗体(GdIgA1-IgG、GdIgA1-IgA),相互结合形成循环免疫复合物沉积在肾小球系膜区造成肾脏损伤[4]。日本一项研究发现[5] IgA 肾病中 Gd-IgA1 沉积程度与 eGFR 呈负相关,s-Gd-IgA1 升高和 m-Gd-IgA1 沉积是反映 IgAN 严重程度的可靠诊断因素,其中伴有肾小球硬化和小管间质病变的 IgAN 患者 s-Gd-IgA1 水平显著升高。总而言之,Gd-IgA1 可能是 IgAN 患者的重要生物标志物。Placzek 等发现[6],肾小球内 IgG 与 Gd-IgA1 以多聚糖依赖方式形成 Gd-IgA1 的自身抗原抗体 Gd-IgA1 IgG。Gd-IgA1 IgG 在抗体分子的互补决定区特有的排列顺序,使之易与半乳糖缺乏的聚糖结合。86.7%的 IgAN 患者血清 Gd-IgA1 IgG > 1.536,仅有 1.4%健康对照人群的血清 Gd-IgA1 IgG > 1.536。因此上述过程中的 GdIgA1 分子、GdIgA1-IgG、Gd IgA1-IgA 等复合物均被认为有望成为未来 IgAN 的无

创诊断标志物。

3.2. IgM 的沉积

LiTa 等人[7]在一项样本为 1239 名患者的多中心观察性研究中发现,系膜 IgM 沉积与组织学活性、临床严重程度和肾脏预后相关,系膜 IgM 沉积的程度预测预后是独立于 MEST-C 评分的,是 IgAN 患者肾脏预后不良的独立危险因素。在一项纳入 116 名 IgAN 儿童的研究中发现[8],合并系膜 IgM 和 C3 沉积的患儿对比未合并 IgM 和 C3 沉积的患儿,肾功能不全发生率会更高,肾脏病理严重程度越高,得出肾小球系膜 IgM 沉积是原发性 IgAN 患儿肾脏预后不良的独立危险因素。

3.3. C4d 的沉积

在一项系统回顾和荟萃分析中[9],共纳入 12 项研究,1251 例患者。肾小球 C4d 沉积的患病率为 34%,C4d 沉积患者估计肾小球滤过率较低以及较高的尿蛋白-肌酐比值、24 小时尿蛋白排泄增多、更高的高血压风险。肾小球 C4d 沉积与高牛津评分相关,包括 M1、E1、S1 和 T1/2 病变(均 $P \leq 0.006$)。C4d 沉积患者使用肾素-血管紧张素系统阻滞剂和免疫抑制剂的比例较高。肾小球 C4d 沉积与不良预后相关,可能是 IgAN 疾病预测的有用生物标志物。几项针对成人的大型研究表明,肾小球 C4d 沉积在 IgAN 中具有预后价值。然而,关于 C4d 沉积在 IgAN 或 HSPN (紫癜肾病)患儿中的临床价值的相关研究很少。Wu 等人[10]对患有 IgAN 或 HSPN 的儿童患者进行了回顾性队列研究,发现 IgAN 和 HSPN 患者肾小球 C4d 沉积与系膜细胞增多和肾小球 IgM 沉积有关。肾小球 C4d 沉积可能是 IgAN 患儿 eGFR 下降的危险因素。

4. 微小 RNA

4.1. 血清 miRNA

IgA 肾病的预后多种多样且存在个体差异,高血压、大量蛋白尿、病理分型是影响 IgA 肾病预后的因素。IgA 肾病病理特征中,肾间质的纤维化是影响预后的独立因素[11]。miR-29 家族在 IgAN 的发展过程中起着重要作用,先前在大鼠或小鼠中进行的研究表明,下调 miR-29 家族成员可加重肾间质纤维化[12][13]。Hennino 等人[14]探讨了 miR-21-5p、miR-199a-5p 和 miR-214-3p 与 IgAN 病理变化的关系,在肾间质纤维化的患者中,miR-21-5p、miR-199a-5p 和 miR-214-3p 的表达水平显著增加。Fan 等人[15]的研究表明,IgA 肾病中血清 miR-192 表达水平较低与肾间质纤维化和肾小管萎缩程度较高有关,因此在 IgA 肾病的发展过程中,检测血清 miR-192 表达水平能间接反映 IgA 肾病肾纤维化程度,可能具有成为 IgA 肾病预后的潜力。

4.2. 尿液 miRNA

胞外体 miRNA 是新近发现的一种细胞外 miRNA [16]。Min 等[17]发现 IgAN 患者与健康对照组尿外泌体 miRNA 谱存在显著差异。这些外泌体 miRNA,如 miR-29c,miR-146a 和 miR-205 可以作为 IgAN 的新型非侵入性生物标志物。Ye 等[18]发现与对照组相比,IgAN 患者的外泌体排泄明显增加,并与蛋白尿水平和肾小管损伤相关。更重要的是,尿外泌体排泄与更大的组织学活动(系膜细胞增多、新月状和毛细血管内细胞增多)相关。炎症相关 mRNA 的分析显示,IgAN 患者的外泌体趋化因子(C-C 基序)配体 2 (CCL2)上调。在一项验证性研究中,与健康对照、微小变化疾病和膜性肾病患者相比,CCL2 在 IgAN 患者中完全高表达。此外,在 IgAN 中发现外泌体 CCL2 与肾小球滤过率水平之间存在相关性。外泌体 CCL2 与小管间质炎症和 C3 沉积相关。肾活检时的高 CCL2 水平与随后的肾功能恶化有关。因此,尿外泌体和外泌体 CCL2 mRNA 是反映 IgAN 活动性肾组织损伤和肾功能恶化的有希望的生物标志物。在一项从 29

例 IgAN 患者和 29 例健康对照中分离尿外泌体的研究中发现[19],与健康对照相比, hsa-miR-451a 和 hsa-let-7d-3p 在 IgAN 患者中上调。Hsa-miR-451a 与 Lee's 分级、24 小时尿蛋白排泄量相关。Hsa-let-7d-3p 与 Lee's 分级、UPE、血清肌酐和肾小球滤过率相关。这些发现表明, hsa-miR-451a 和 hsa-let-7d-3p 可以作为评估 IgAN 的无创生物标志物。

5. 细胞炎症因子

5.1. 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)

IgAN 的发生、发展中常存在粘膜感染和炎症因子的参与,而 IL-6 是一种参与集体炎症反应和 B 细胞成熟过程的细胞因子。有学者发现, IL-6 通过增强信号转导几转录激活因子磷酸化导致 Gd-IgA1 过度产生,且这种 IL-6 介导的 Gd-IgA1 的大量形成可被酪氨酸激酶/信号转导及转录激活因子信号通路的抑制剂阻断[20]。因此, IL-6 与 Gd-IgA1 的形成密切相关。

5.2. 中性粒细胞 - 淋巴细胞比值

中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是近年来研究较多的反映机体免疫和慢性炎症状态的标志物,因其易于检测而备受关注[21] [22]。已在恶性肿瘤、慢性肾病、糖尿病肾病、肾癌、血液透析患者中得到广泛研究,被证实与病情进展及预后密切相关,同时被认为是鉴别诊断及预测疾病预后的有用指标[23] [24] [25] [26] [27]。在 Wang 等人[28]对 966 名 IgAN 患者的一项回顾性研究中发现,与 WBCs、PLTs、LYs、PLR 和 NE 等正常炎症因子相比, NLR 是最好的预测指标,发现 NLR 与血清肌酐和 24 小时尿蛋白呈正相关,与 eGFR 呈负相关。NLR 高的 IgAN 患者也更容易患上高血压。此外,具有高 NLR 的 IgAN 患者往往有更严重的肾脏病理病变,结果分析得到中性粒细胞与淋巴细胞比率是 IgA 肾病患者疾病进展的重要且独立的危险因素,特别是中性粒细胞与淋巴细胞比率越高的 IgA 肾病患者,更应该重视前期的干预与治疗。在 Li 等人研究中[29],共纳入 1151 例定期随访的 IgAN 患者和 251 名健康志愿者。研究发现,与对照组相比, IgAN 患者的 WBC、NE、NLR 和 PLR 水平升高,LY 水平降低。在单因素生存分析中, WBC、NE 和 NLR 与 IgAN 的进展有显著相关性,而 NLR 具有更高的相关性。

5.3. 血小板相关参数

血小板相关参数,包括血小板(PLT),血小板与白蛋白比值(PAR)和血小板与淋巴细胞比值(PLR),在除了止血,血小板也可以触发和通过与免疫细胞相互作用而加重炎症分泌促炎细胞因子[30],多项研究一致报告 PAR 和 PLR 与炎症有关,并被描述为新发炎症指标[31] [32] [33]。在一项观察性研究中[34],纳入 330 名 IgAN 患者分成三组(PLR < 106、106 ≤ PLR ≤ 137 和 PLR > 137),研究发现, PLR > 137 组比其他两组更容易出现肾功能不良, PLR > 137 是 IgAN 患者肾存活率低的独立预后因素。亚组分析显示, PLR 对女性患者或 eGFR 低于 60 mL/min/1.73m² 的患者仍然具有预后价值。得出结论,基线 PLR 是 IgAN 患者,尤其是女性患者肾存活率低的独立预后因素。在一项纳入 966 例 IgAN 患者的回顾性研究中[35],发现 PLR 和 PAR 与 IgAN 的肾脏预后密切相关。根据病理结果和实验室结果,相比与 PLR, PAR 似乎是一个更好的肾脏不良预后指标,高 PAR 患者似乎有更严重的临床表现和病理病变。这意味着 PAR 是最重要的仅有血小板相关参数的独立危险因素。

6. 小结与展望

目前 IgAN 的无创诊断尚未在临床上大范围展开,但近年来的部分研究已经证实了其科学性和可行性。多种标志物联合评估可能会提高准确率,对生物标志物的动态监测也有利于判断疗效及预后,但需

要更多研究的证实。相信随着未来研究的深入，我们可以实现通过无创标志物判断病情严重程度、预测疾病恶化进展以及早期干预。

参考文献

- [1] Rodrigues, J.C., Haas, M. and Reich, H.N. (2017) IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 677-686. <https://doi.org/10.2215/CJN.07420716>
- [2] Pei, G., Qin, A., Dong, L., Wang, S., Liu, X., Yang, D., Tan, J., Zhou, X., Tang, Y. and Qin, W. (2022) Prognostic Value of Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (TG/HDL-C) in IgA Nephropathy Patients. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 877794. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.877794>
- [3] Nguyen, H.H., Tran, H.H., Nguyen, L.T., Nguyen, T., Nguyen, N.A., Vi, M.T. and Nguyen, K.T. (2022) TG/HDL-C Ratio Is a Risk Factor Associated with CKD: Use in Assessing the Risk of Progression of CKD. *Pathophysiology*, **29**, 374-382. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29030029>
- [4] Kant, S., Kronbichler, A., Sharma, P. and Geetha, D. (2022) Advances in Understanding of Pathogenesis and Treatment of Immune-Mediated Kidney Disease: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **79**, 582-600. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.019>
- [5] Wada, Y., Matsumoto, K., Suzuki, T., Saito, T., Kanazawa, N., Tachibana, S., Iseri, K., Sugiyama, M., Iyoda, M. and Shibata, T. (2018) Clinical Significance of Serum and Mesangial Galactose-Deficient IgA1 in Patients with IgA Nephropathy. *PLOS ONE*, **13**, e0206865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206865>
- [6] Placzek, W.J., Yanagawa, H., Makita, Y., Renfrow, M.B., Julian, B.A., Rizk, D.V., Suzuki, Y., Novak, J. and Suzuki, H. (2018) Serum Galactose-Deficient-IgA1 and IgG Autoantibodies Correlate in Patients with IgA Nephropathy. *PLOS ONE*, **13**, e0190967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190967>
- [7] Tan, L., Tang, Y., Pei, G.Q., Zhong, Z.X., Tan, J.X., Ma, Y., Wang, D.G., Zhou, L., Sheikh-Hamad, D. and Qin, W. (2021) Mesangial IgM Deposition Predicts Renal Outcome in Patients with IgA Nephropathy: A Multicenter, Observational Study. *Clinical and Experimental Medicine*, **21**, 599-610. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00703-1>
- [8] Xiong, L., Liu, L., Tao, Y. and Guo, H. (2023) Clinical Significance of IgM and C3 Deposition in Children with Primary Immunoglobulin A Nephropathy. *Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01724-7>
- [9] Jiang, Y., Zan, J., Shi, S., Hou, W., Zhao, W., Zhong, X., Zhou, X., Lv, J. and Zhang, H. (2021) Glomerular C4d Deposition and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Medicine*, **3**, 1014-1021. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.06.009>
- [10] Wu, D., Lei, L., Zhang, H., Yao, X., Chen, Z., Zhang, N., Ni, J., Ling, C., Liu, X. and Chen, X. (2023) Clinical Relevance of Glomerular C4d Deposition in Children with Early IgA Nephropathy or Henoch-Schönlein Purpura Nephropathy. *Pediatric Nephrology*, **38**, 431-438. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05585-3>
- [11] Ramanathan, K. and Padmanabhan, G. (2020) MiRNAs as Potential Biomarker of Kidney Diseases: A Review. *Cell Biochemistry & Function*, **38**, 990-1005. <https://doi.org/10.1002/cbf.3555>
- [12] Qin, W., Chung, A., Huang, X., Meng, X., Hui, D., Yu, C., Sung, J. and Lan, H. (2011) TGF- β /Smad3 Signaling Promotes Renal Fibrosis by Inhibiting miR-29. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **22**, 1462-1474. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121308>
- [13] Fang, Y., Yu, X., Liu, Y., Krieger, A., Heng, Y., Xu, X., Liang, M. and Ding, X. (2013) miR-29c Is Downregulated in Renal Interstitial Fibrosis in Humans and Rats and Restored by HIF- α Activation. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, **304**, F1274-F1282. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00287.2012>
- [14] Hennino, M., Buob, D., Van der Hauwaert, C., Gnemmi, V., Jomaa, Z., Pottier, N., Savary, G., Drumez, E., Noël, C., Cauffiez, C. and Glowacki, F. (2016) miR-21-5p Renal Expression Is Associated with Fibrosis and Renal Survival in Patients with IgA Nephropathy. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 27209. <https://doi.org/10.1038/srep27209>
- [15] Fan, Q., Lu, R., Zhu, M., Yan, Y., Guo, X., Qian, Y., Zhang, L., Dai, H., Ni, Z. and Gu, L. (2019) Serum miR-192 Is Related to Tubulointerstitial Lesion and Short-Term Disease Progression in IgA Nephropathy. *Nephron*, **142**, 195-207. <https://doi.org/10.1159/000497488>
- [16] Mizutani, K., Kawakami, K., Horie, K., Fujita, Y., Kameyama, K., Kato, T., Nakane, K., Tsuchiya, T., Yasuda, M., Masunaga, K., et al. (2019) Urinary Exosome as a Potential Biomarker for Urinary Tract Infection. *Cellular Microbiology*, **21**, e13020. <https://doi.org/10.1111/cmi.13020>
- [17] Min, Q.H., Chen, X.M., Zou, Y.Q., Zhang, J., Li, J., Wang, Y., Li, S.Q., Gao, Q.F., Sun, F., Liu, J., et al. (2018) Differential Expression of Urinary Exosomal MicroRNAs in IgA Nephropathy. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22226. <https://doi.org/10.1002/jcla.22226>
- [18] Feng, Y., Lv, L.L., Wu, W.J., Li, Z.L., Chen, J., Ni, H.F., Zhou, L.T., Tang, T.T., Wang, F.M., Wang, B., et al. (2018)

- Urinary Exosomes and Exosomal CCL2 mRNA as Biomarkers of Active Histologic Injury in IgA Nephropathy. *The American Journal of Pathology*, **188**, 2542-2552. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.07.017>
- [19] Li, S., Hao, H., Li, R. and Guo, S. (2022) Urinary Exosomal MicroRNAs as New Noninvasive Biomarkers of IgA Nephropathy. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **256**, 215-223. <https://doi.org/10.1620/tjem.256.215>
- [20] Yamada, K., Huang, Z.Q., Raska, M., Reily, C., Anderson, J.C., Suzuki, H., Ueda, H., Moldoveanu, Z., Kiryluk, K., Suzuki, Y., et al. (2017) Inhibition of STAT3 Signaling Reduces IgA1 Autoantigen Production in IgA Nephropathy. *Kidney International Reports*, **2**, 1194-1207. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.002>
- [21] Park, C.H., Han, D.S., Jeong, J.Y., Eun, C.S., Yoo, K.S., Jeon, Y.C. and Sohn, J.H. (2016) The Optimal Cut-Off Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Prognosis in Adult Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *PLOS ONE*, **11**, e0153238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153238>
- [22] Nagy, G.R., Kemény, L. and Bata-Csörgő, Z. (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Biomarker for Predicting Systemic Involvement in Adult IgA Vasculitis Patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, **31**, 1033-1037. <https://doi.org/10.1111/jdv.14176>
- [23] Zhao, W.M., Tao, S.M. and Liu, G.L. (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Relation to the Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Renal Failure*, **42**, 1059-1066. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1832521>
- [24] Zhang, J., Zhang, R., Wang, Y., Wu, Y., Li, H., Han, Q., Guo, R., Wang, T., Wang, J., Grung, P. and Liu, F. (2019) Effects of Neutrophil-Lymphocyte Ratio on Renal Function and Histologic Lesions in Patients with Diabetic Nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, **24**, 1115-1121. <https://doi.org/10.1111/nep.13517>
- [25] Shao, Y., Wu, B., Jia, W., Zhang, Z., Chen, Q. and Wang, D. (2020) Prognostic Value of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Urology*, **20**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00665-8>
- [26] Ao, G., Wang, Y., Qi, X., Wang, F. and Wen, H. (2021) Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Risk of Cardiovascular or All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Nephrology*, **25**, 157-165. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01975-9>
- [27] Simonaggio, A., Elaidi, R., Fournier, L., Fabre, E., Ferrari, V., Borchiellini, D., Thouvenin, J., Barthelemy, P., Thibault, C., Tartour, E., et al. (2020) Variation in Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) as Predictor of Outcomes in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) and Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC) Patients Treated with Nivolumab. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 2513-2522. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02637-1>
- [28] Wang, S., Dong, L., Pei, G., Jiang, Z., Qin, A., Tan, J., Tang, Y. and Qin, W. (2021) High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Risk Factor for End Stage Renal Diseases in IgA Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 700224. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700224>
- [29] Li, Q., Chen, P., Shi, S., Liu, L., Lv, J., Zhu, L. and Zhang, H. (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Inflammatory Indicator of Poor Prognosis in IgA Nephropathy. *International Immunopharmacology*, **87**, Article ID: 106811. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106811>
- [30] Holinstat, M. (2017) Normal Platelet Function. *Cancer and Metastasis Reviews*, **36**, 195-198. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9677-x>
- [31] Kumarasamy, C., Tiwary, V., Sunil, K., Suresh, D., Shetty, S., Muthukaliannan, G.K., Baxi, S. and Jayaraj, R. (2021) Prognostic Utility of Platelet-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio in Head and Neck Cancers: A Detailed PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, **13**, Article No. 4166. <https://doi.org/10.3390/cancers13164166>
- [32] Li, L., Yu, J. and Zhou, Z. (2021) Platelet-Associated Parameters in Patients with Psoriasis: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e28234. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028234>
- [33] Li, L.Q., Bai, Z.H., Zhang, L.H., Zhang, Y., Lu, X.C., Zhang, Y., Liu, Y.K., Wen, J. and Li, J.Z. (2020) Meta-Analysis of Hematological Biomarkers as Reliable Indicators of Soft Tissue Sarcoma Prognosis. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 30. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00030>
- [34] Chang, D., Cheng, Y., Luo, R., Zhang, C., Zuo, M., Xu, Y., Dai, W., Li, Y., Han, M., He, X., et al. (2021) The Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on the Long-Term Renal Survival in Patients with IgA Nephropathy. *International Urology and Nephrology*, **53**, 523-530. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02651-3>
- [35] Tan, J., Song, G., Wang, S., Dong, L., Liu, X., Jiang, Z., Qin, A., Tang, Y. and Qin, W. (2022) Platelet-to-Albumin Ratio: A Novel IgA Nephropathy Prognosis Predictor. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 842362. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842362>