

# 血清炎症因子与子宫颈癌相关性研究(综述)

古丽尼格尔·艾提江, 杜蓉\*

新疆医科大学第一附属医院, 妇科中心, 妇二科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月21日; 录用日期: 2023年11月15日; 发布日期: 2023年11月22日

## 摘要

宫颈癌(Cervical Cancer, CC)是世界范围中最常见的女性恶性肿瘤。为了对宫颈癌患者进行精确的个体化治疗, 除加强生殖健康教育外, 须采取相应的预防措施及早诊断早治疗, 同时迫切需要找到合适的标记物进行较为准确的预后评估。当前大多数研究认为中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等血液参数指标参与了肿瘤的形成进展以及转移的全过程。本文将围绕中性粒淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR)展开讨论, 详细阐述术前血清学检测与宫颈癌发生、发展的相关性。

## 关键词

宫颈癌, 血清炎症因子, 中性粒细胞, 淋巴细胞, 血小板

# Correlation between Serum Inflammatory Factors and Prognosis of Cervical Cancer (Review)

Gulinigeer·Aitijiang, Rong Du\*

Second Department of Gynecology, Gynecology Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Nov. 15<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Cervical cancer (CC) is the most common female malignant tumor worldwide. In order to accurately individualize the treatment of cervical cancer patients, in addition to strengthening repro-

\*通讯作者。

ductive health education, it is necessary to take appropriate preventive measures for early diagnosis and treatment, and there is an urgent need to find appropriate markers for more accurate prognosis assessment. Most of the current studies believe that blood parameters such as neutrophils, lymphocytes and platelets are involved in the whole process of tumor formation and progression as well as metastasis. In this paper, we will discuss the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR), and elaborate the correlation between preoperative serologic testing and cervical cancer occurrence and development.

## Keywords

Cervical Cancer, Serum Inflammatory Factor, Neutrophils, Lymphocytes, Platelets

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

根据国际癌症中心研究表明, 2020 年全球宫颈癌发病数大约 60 万, 死亡数大约 34 万, 这表明全球宫颈癌发病率和死亡率仍呈上升趋势[1] [2], 被认为是威胁着女性健康的第二大肿瘤杀手[3]。已有研究表明, 大多数恶性肿瘤会在受感染区域发展, 如受到慢性刺激和炎症, 在肿瘤形成、发展过程中包括刺激产生的增殖、迁移及其生存中, 炎症细胞调节肿瘤微环境并发挥着极为重要的作用及意义[4]。系统性炎症反应通过损伤 DNA 和促进血管生成而诱发肿瘤细胞的增殖和迁移, 从而促进了恶性肿瘤的发展[5]。由中性粒细胞分泌的细胞因子和趋化因子, 如 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子和髓样生长因子等, 它们能促进肿瘤的进展, 抑制免疫细胞功能, 并诱导对细胞毒性药物的抗性[5] [6]。同时淋巴细胞还可以分泌多种细胞因子, 如干扰素- $\gamma$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 从而防止肿瘤发生免疫逃逸并调节免疫过程[7]。肿瘤局部三级淋巴结构(tertiary lymphoid structure, TLS)中的 B 细胞在许多良恶性肿瘤中的正面与负面作用掀起了学者们的广泛关注及研究。肿瘤浸润性 B 淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes-B, TIL-B)是异位淋巴结构(TLS)的重要成员之一, 其在不同的癌症中有着抗肿瘤免疫逃逸的作用, TIL-B 在 TLS 中的高表达与较好的预后相关[8]。相关研究表明 TIL-B 和 TLS 的存在是预测原发性乳腺癌预后的重要因素。Ladányi 等[9]研究发现较少数量的 CD20+B 淋巴细胞与黑色素瘤的发生发展有着密切联系, 从而得出 TIL-B 在抗肿瘤免疫反应中可能起作用的结论。

淋巴细胞计数的减少正表明了机体对肿瘤的免疫反应不足[10]。VEGF、IL、MMP 等炎症介质是由血小板释放而出, 这些介质可直接或间接导致肿瘤细胞的增殖、转移等情况, 此时炎症介质会犹如被打开了的“阀门”进入正反馈, 会使得更多的炎症因子参与其中。而大量的炎症因子会非特异性损伤其他正常细胞, 过度的刺激使得正常细胞向恶性转化、增殖、转移等[11]。简而言之, 炎症是一把双刃剑。生物体需要能够根据实际情况灵活地调节炎症反应。对于癌症来说, 炎症成为了它的主要特征, 对于宫颈癌来说, 炎症同样发挥着举足轻重的作用[12]。外周血细胞如中性粒细胞、血小板等, 其水平会随着恶性肿瘤的病程进展的变化而变化。据报道, 近年来中性粒细胞, 血小板与多种癌症的预后不良有关, 例如肝癌[13]、结直肠癌[14]、宫颈癌[15]和胃癌[16]等。我们可以认为, NLR、PLR 等临床数值不仅可以实时反映患者的炎症情况, 也可以提示患者自身目前抗肿瘤能力的强弱, 即 NLR、PLR 数值远远高于正常值可能表明炎症反应增强, 继而面对肿瘤的抵抗能力减弱, 最终会导致肿瘤的浸润, 迁移相比之前

更加容易且迅速, 病情发展也更加迅速, 最终患者预后变差。

## 2. NLR、PLR 与恶性肿瘤

### 2.1. 中性粒细胞与恶性肿瘤

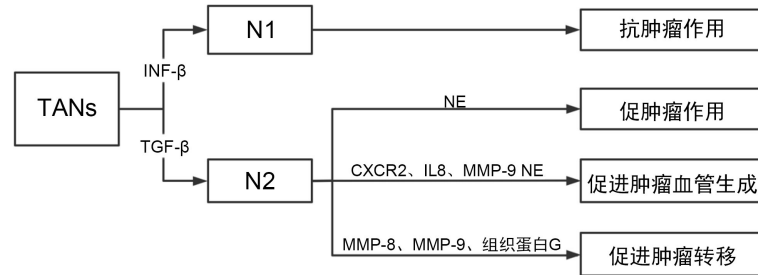
中性粒细胞由骨髓造血干细胞分化而出, 其具有趋化、吞噬、杀菌作用。也是机体白细胞中占比最高的一类免疫细胞, 当病原微生物入侵时会在病灶局部大量聚集以此起到防御作用。中性粒细胞在机体固有免疫中发挥着至关重要的作用[17]。肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)即为浸润到肿瘤组织中的中性粒细胞[18]。根据表型, TANs 可分为 N1 型和 N2 型: 对于肿瘤细胞在生长和转移的生理病理过程, 将由 N1 型中性粒细胞通过细胞毒性和免疫激活来达到控制效果从而抑制恶性肿瘤的生长及转移; N2 型中性粒细胞可以通过促肿瘤生长因子的产生从而使机体的抗肿瘤免疫受到抑制, 进一步促进肿瘤细胞的生长和增殖[19] (见图 1)。其中一方面,  $\beta$  干扰素(INF- $\beta$ )可以刺激中性粒细胞抑制肿瘤细胞增殖的能力, 使浸润到组织中的中性粒细胞向抗肿瘤的 N1 型方向分化。另一方面, INF- $\beta$  可以使 TGF- $\beta$  的浓度水平降低, 进而使肿瘤的生长速度减缓, 与此同时释放高浓度的抗肿瘤分子来起到抗肿瘤效能[20]。转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )的作用有两方面, 首先抑制 N1 型 TANs 的产生, 其次诱导中性粒细胞分化成 N2 型 TANs, 最终对肿瘤细胞生长和转移产生一定的作用[21]。肿瘤发生及发展过程中血管增生异常是必不可少的一部分, 血管内皮细胞与中性粒细胞之间的粘附即可实现肿瘤的转移。还有研究发现, 中性粒细胞释放的炎症因子可促进肿瘤局部微循环的形成, 在肿瘤模型实验中使用药物控制中性粒细胞浓度, 对肿瘤新血管的形成有显著影响[22]。CXC 趋化因子受体 2 (CXCR2)通过与 N2 型 TANs 分泌的 IL8 结合, 参与肿瘤血管的生成[23]。目前, 已有研究证实了 MMP 在多种肿瘤中表达, 特别是在那些由癌细胞分泌的细胞外基质中, 而在肿瘤组织中, 这种表达水平更高。而且, 当浸润性中性粒细胞释放到血液中时, 这些细胞就会释放出基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)。这两种酶都能促进恶性肿瘤的转移和血管生成[24]。中性粒细胞中的非受体酪氨酸激酶/信号转导及转录激活因子 3 信号通路被 IL-6 激活, 使之合成 MMP-9 后释放至细胞外基质来达到促进血管生成的目的。有些学者认为, 中性粒细胞释放的中性粒细胞弹性蛋白酶可直接进入到肿瘤细胞中来增加血管内皮生长因子的表达, 起到促进肿瘤发生发展的作用, 对肿瘤细胞产生了正反馈[25]。大量聚集粘附的中性粒细胞因其固有的免疫特性常常会与肿瘤产生一定的相关性, 随之释放的细胞因子、趋化因子等可导致机体正常细胞向肿瘤细胞转化, 于此同时, 中性粒细胞还参与了癌细胞的迁移和侵袭。肿瘤细胞的转移扩散是通过 N2 型 TANs 释放的中性粒细胞弹性蛋白酶、MMP-8、MMP-9 和组织蛋白酶 G 来降解细胞外基质实现的[26]。肿瘤无限增殖造成的局部低氧环境亦可导致 N2 型中性粒细胞增多, 从而使其分泌的 IL-1 $\beta$  和 MMP 增多, 抑制 NK 细胞功能, 进而增强肿瘤细胞的侵袭能力[27]。

总而言之, 中性粒细胞是炎症微环境中不可或缺的组成部分, 也是机体防御反应的保卫兵, 但同时也是一把双刃剑, 其可被癌细胞利用而成为肿瘤转移的载体。中性粒细胞总体计数的增高通常表示预后不良, 对 N2 型 TANs 的靶向治疗或许是一项抗肿瘤的有效策略。

### 2.2. 淋巴细胞与恶性肿瘤

淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫反应主要为 T 细胞介导的细胞免疫, T 淋巴细胞具有细胞免疫和免疫调节双重功能, 又可分为 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>两个主要亚群。其不仅能有效识别肿瘤细胞, 在应激状态下还可转化为能攻击肿瘤病灶的致敏淋巴细胞。虽然缺乏直接杀伤作用, 但 CD4<sup>+</sup>细胞及衍生的细胞因子在保证免疫系统的协调运转和维持正常的肿瘤免疫方面尤为重要[28]。在其他 T 淋巴细胞的免疫反应中 CD4<sup>+</sup>细胞起到了参与及调节作用, 而在 B 淋巴细胞介导的体液免疫中则辅助其产生抗体。在抑制肿瘤细胞的进一

步增殖与远处转移中,  $CD8^+$ 细胞通过直接杀伤肿瘤细胞来实现抵抗肿瘤的免疫作用。纵观肿瘤的发生发展, 我们可以发现肿瘤因子可抑制 T 淋巴细胞的分泌, 干扰其杀伤裂解能力, 结局自然导致患有肿瘤疾病的患者外周血液中淋巴细胞数目减少和功能缺陷, 最终走向患者免疫功能的丧失。



注: 转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ); 白细胞介素 (interleukin, IL) 8; 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP);  $\beta$ -干扰素(fibroblastic, INF- $\beta$ ); 中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophilelastase, NE)

**Figure 1.** Immune role of TANs in malignant tumors

**图 1.** TANs 在恶性肿瘤中的免疫作用

外周血淋巴细胞水平高低直接反映着患者体内的免疫水平的强弱及肿瘤发生、发展甚至远处转移的情况。因此淋巴细胞水平高低已经被认定为是一种具有筛查、辅助诊断效能的指标, 并在预测恶性肿瘤患者预后的研究中也具有价值。

### 2.3. 血小板与恶性肿瘤

早在 1872 年就有相关文献报道恶性肿瘤患者体内血小板增多, 约有 38% 的晚期恶性肿瘤患者外周血均出现血小板数量的增多情况[29]。在小鼠肿瘤转移模型中, Gasic 发现对两组小鼠肿瘤转移模型分别使用抗血小板抗体和输注含有血小板成分的血浆后检测发现前者的肿瘤转移得到了明显的抑制, 而后的转移率则有明显上升[30]。由于肿瘤病灶持续的炎症, 可产生大量炎症因子, 可刺激巨核细胞分化、分裂形成血小板, 从而使血小板增多, 同时还可诱导血小板聚集从而形成血栓。血小板释放的炎症介质可导致肿瘤增殖转移, 并诱发更多炎症因子参与这一过程形成恶性循环。

外周血细胞如中性粒细胞、淋巴细胞、血小板, 其水平会随着恶性肿瘤的病程进展的变化而变化。我们可以认为, NLR、PLR 等临床数值不仅可以实时反映患者的炎症情况, 也可以提示患者自身目前抗肿瘤能力的强弱。也有研究指出血清炎症因子可以预测各种实体瘤的预后[31], 因此被认为是易于确定且具有成本效益的炎症生物标志物。

## 3. NLR、PLR 在宫颈癌中的应用

宫颈癌是第三大全世界女性癌症相关的死亡原因。宫颈癌的发病开始变的愈发年轻, 这是一个不容忽视的问题[32]。作为宫颈癌的主要病因, HPV 通过性接触感染宫颈上皮细胞。“持续性人类乳头瘤病毒(HPV)感染”一词可以追溯到两个原因: 宫颈 - 阴道微生物组的不平衡和炎症反应。这是 HPV 感染的最佳条件[33]。虽然免疫系统可以清除大多数 HPV 感染, 但一旦 HPV 在宿主细胞中完成其生命周期, 它将导致一个不幸的开始[34]。

LagesEL 等研究发现, 宫颈癌疾病的进展中炎症反应变得尤为突出, 癌前病变组织及恶性肿瘤组织促使免疫细胞浸润机体自身组织和其他细胞, 例如, 人乳头瘤病毒进入机体后, 在某些情况下能通过多种机制逃避机体的免疫监视, 在体内迅速增殖。这将进一步引起体内的炎症反应以导致宫颈癌的发生[35]。

发生宫颈癌的患者体内含有大量的炎症因子及肿瘤细胞所释放的血管内皮生长因子, 即导致了患者本身免疫力的下降又增加了外周血液中的中性粒细胞的数量。近年来有研究表明[36], 随着宫颈癌的进展, 机体内的中性粒细胞总数逐渐增多, 然而在需氧菌和厌氧菌的条件下, IL-1 $\beta$  减少, TNF- $\alpha$  增加。TANs 浸润数量增加是宫颈癌患者复发率升高的一个潜在预测指标。颜彬[37]等研究人员对复发宫颈癌患者及其外周血中被肿瘤组织浸润的中性粒细胞数量进行了相关性研究, 研究发现宫颈癌的复发风险与中性粒细胞浸润数目呈正相关, 即中性粒细胞浸润数量增加, 随之复发风险增加。有项 Meta 分析的结果显示[38], 中性粒细胞与淋巴细胞的比值和宫颈癌的肿瘤病灶大小、FIGO 分期及淋巴受累情况呈正相关, 将对患者进行分层起到帮助。有些学者通过回顾性研究发现[39], 放疗后的宫颈癌患者血清结果提示高 NLR 水平与较低的生存率相关, 其可作为宫颈癌患者放疗后的评估指标用于评价临床疗效及预后。

我们发现宫颈癌患者早期症状不明显, 就诊时疾病往往已发展为中晚期, 错失手术治疗的最佳时期。因此对宫颈癌的早期诊断、肿瘤的临床分期及预后评估成为了重点。目前临床上对于恶性肿瘤的诊断要求是特异性与灵敏性高, 具有可靠的预测预后价值。炎症因子与宫颈癌的关系密切, 涉及到其发生发展、微循环形成和浸润转移等多个生物学过程, 因此探究机体炎症指标与宫颈癌预后相关性的重要性得以体现。

#### 4. 小结

在宫颈癌的发生、浸润、转移等过程中, PLR、NLR 及血小板起到的作用不可小视。完善、全面地评估血清学指标, 在对于宫颈癌的辅助诊断、分期及预测评估其预后等多项诊疗活动中有着重要作用。且其获取既快速、简便又经济, 可方便快捷地筛选出预后欠佳的患者, 对精准化、个体化治疗有着重要意义。但目前炎症指标与恶性肿瘤的关联性多数依旧为回顾性研究, 要论证其真实性、可靠性还需更加全面的临床数据, 更多前瞻性研究来证实。

#### 参考文献

- [1] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [2] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Xue, L.B., Liu, Y.H., Zhang, B., et al. (2019) Prognostic Role of High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e13842. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013842>
- [5] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., et al. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [6] Diakos, C.I., Charles, K.A., Mcmillan, D.C., et al. (2014) Cancer-Related Inflammation and Treatment Effectiveness. *The Lancet Oncology*, **15**, e493-e503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)
- [7] Alhabbab, R.Y., Nova-Lamperti, E., Aravena, O., Burton, H.M., Lechler, R.I., Dorling, A. and Lombardi, G. (2019) Regulatory B Cells: Development, Phenotypes, Functions, and Role in Transplantation. *Immunological Reviews*, **292**, 164-179. <https://doi.org/10.1111/imr.12800>
- [8] Sautès-Fridman, C., Verneau, J., Sun, C.M., et al. (2020) Tertiary Lymphoid Structures and B Cells: Clinical Impact and Therapeutic Modulation in Cancer. *Seminars in Immunology*, **48**, Article ID: 101406. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101406>
- [9] Ladányi, A., Papp, E., Mohos, A., et al. (2020) Role of the Anatomic Site in the Association of HLA Class I Antigen Expression Level in Metastases with Clinical Response to Ipilimumab Therapy in Patients with Melanoma. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e000209. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000209>

- [10] Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) Immunity, Inflammation and Cancer. *Cell*, **140**, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- [11] Johnson, K.E., Mcakkuster, S.S., Italiano, J.E., et al. (2017) The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Cancer*, **11**, 125-127. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-39147-2\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-319-39147-2_12)
- [12] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [13] 冯晴, 方吉, 陈雪丹. 术前炎症指标对肝细胞癌肝切除术患者的预后预测价值[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(5): 529-533.
- [14] 陈万臣, 辛莘, 郭雅丽, 等. 术前外周血 NLR、PLR、RDW 水平检测对结直肠癌早期诊断的应用价值[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5): 15-17.
- [15] 张晓芳, 王伟刚, 徐晓琴, 等. 子宫颈癌患者术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值及免疫指标与预后的相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2023, 35(7): 515-520.
- [16] 郑强, 赵斌, 杜鹏, 等. 全身免疫炎症指数与胃癌相关性的研究进展[J]. 现代医学, 2022, 50(11): 1475-1481.
- [17] Selders, G.S., Fetz, A.E., Radic, M.Z. and Bowlin, G.L. (2017) An Overview of the Role of Neutrophils in Innate Immunity, Inflammation and Host-Biomaterial Integration. *Regenerative Biomaterials*, **4**, 55-68. <https://doi.org/10.1093/rb/rbw041>
- [18] Galdiero, M.R., Bonavita, E., Barajon, I., Garlanda, C., Mantovani, A. and Jaillon, S. (2013) Tumor Associated Macrophages and Neutrophils in Cancer. *Immunobiology*, **218**, 1402-1410. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.003>
- [19] Fridlender, Z.G., Sun, J., Kim, S., Kapoor, V., Cheng, G., Ling, L., Worthen, G.S. and Albelda, S.M. (2009) Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF-Beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, **16**, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
- [20] Andzinski, L., Kasnitz, N., Stahnke, S., Wu, C.F., Gereke, M., von Köckritz-Blickwede, M., Schilling, B., Brandau, S., Weiss, S. and Jablonska, J. (2016) Type I IFNs Induce Anti-Tumor Polarization of Tumor Associated Neutrophils in Mice and Human. *International Journal of Cancer*, **138**, 1982-1993. <https://doi.org/10.1002/ijc.29945>
- [21] Kitamura, T., Qian, B.Z. and Pollard, J.W. (2015) Immune Cell Promotion of Metastasis. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 73-86. <https://doi.org/10.1038/nri3789>
- [22] Deryugina, E.I., Zajac, E., Juncker-Jensen, A., et al. (2014) Tissue-Infiltrating Neutrophils Constitute the Major *in Vivo* Source of Angiogenesis-Inducing MMP-9 in the Tumor Microenvironment. *Neoplasia*, **16**, 771-788. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.08.013>
- [23] 王健, 韩忠燕, 周娜. CXCL8 及其受体 CXCR1、CXCR2 在慢性乙肝患者外周血 PMNs 中的表达[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(3): 375-379+383.
- [24] Zhang, Y., Shen, Y., Cao, B., Yan, A. and Ji, H. (2015) Elevated Expression Levels of Androgen Receptors and Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in 30 Cases of Hepatocellular Carcinoma Compared with Adjacent Tissues as Predictors of Cancer Invasion and Staging. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 905-908. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2150>
- [25] Houghton, A.M., Rzymkiewicz, D.M., Ji, H., Gregory, A.D., Egea, E.E., Metz, H.E., et al. (2010) Neutrophil Elastase-Mediated Degradation of IRS-1 Accelerates Lung Tumor Growth. *Nature Medicine*, **16**, 219-223. <https://doi.org/10.1038/nm.2084>
- [26] Kim, J. and Bae, J.S. (2016) Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 6058147. <https://doi.org/10.1155/2016/6058147>
- [27] Spiegel, A., Brooks, M.W., Houshyar, S., Reinhardt, F., Ardolino, M., Fessler, E., et al. (2016) Neutrophils Suppress Intratumoral NK Cell-Mediated Tumor Cell Clearance and Enhance Extravasation of Disseminated Carcinoma Cells. *Cancer Discovery*, **6**, 630-649. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1157>
- [28] 叶德宇, 杨帅, 赵龙龙, 孟宪璞. 炎症标志物对恶性肿瘤发生发展和预后的影响及其机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(4): 1079-1087.
- [29] Levin, J. and Conley, C.L. (1964) Thrombocytosis Associated with Malignant Disease. *Archives of Internal Medicine*, **114**, 497-500. <https://doi.org/10.1001/archinte.1964.03860100079008>
- [30] Gasic, G.J., Gasic, T.B., Galanti, N., et al. (1973) Platelet-Tumor-Cell Interactions in Mice. The Role of Platelets in the Spread of Malignant Disease. *International Journal of Cancer*, **11**, 704-718. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910110322>
- [31] Oshima, M., Okano, K., Suto, H., et al. (2020) Changes and Prognostic Impact of Inflammatory Nutritional Factors during Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 423. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01566-8>

- [32] Olusola, P., Banerjee, H.N., Philley, J.V. and Dasgupta, S. (2019) Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, **8**, Article No. 622. <https://doi.org/10.3390/cells8060622>
- [33] Zhou, Z.W., Long, H.Z., Cheng, Y., Luo, H.Y., Wen, D.D. and Gao, L.C. (2021) From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article ID: 767931. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.767931>
- [34] Shafabakhsh, R., Pourhanifeh, M.H., Mirzaei, H.R., Sahebkar, A., Asemi, Z. and Mirzaei, H. (2019) Targeting Regulatory T Cells by Curcumin: A Potential for Cancer Immunotherapy. *Pharmacological Research*, **147**, Article ID: 104353. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104353>
- [35] Lages, E.L., Belo, A.V., Andrade, S.P., Rocha, M.Â., de Freitas, G.F., Lamaita, R.M., Traiman, P. and Silva-Filho, A.L. (2011) Analysis of Systemic Inflammatory Response in the Carcinogenic Process of Uterine Cervical Neoplasia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **65**, 496-499. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.06.010>
- [36] Abakumova, T.V., Antoneeva, I.I., Gening, T.P., Gening, S.O., Dolgova, D.R. and Fomina, A.V. (2014) Cytokines Profile and Metabolic Activity of Neutrophils of Peripheral Blood When Progressing Neoplasma. *Patologicheskaja Fiziologija i Eksperimental'naja Terapija*, No. 4, 86-90. (In Russian)
- [37] 颜彬, 陈慧君, 高晗, 等. 肿瘤相关 CD66b 阳性中性粒细胞对预测宫颈癌 Ib 至 IIa 期复发的价值[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(21): 1071-1075.
- [38] Huang, Q.T., Man, Q.Q., Hu, J., Yang, Y.L., Zhang, Y.M., Wang, W., Zhong, M. and Yu, Y.H. (2017) Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Oncotarget*, **8**, 16755-16764. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15157>
- [39] Mizunuma, M., Yokoyama, Y., Futagami, M., Aoki, M., Takai, Y. and Mizunuma, H. (2015) The Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Therapeutic Response to Radiation Therapy and Concurrent Chemoradiation Therapy in Uterine Cervical Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **20**, 989-996. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0807-6>