

NLR/PLR在原发性肝癌中的研究进展

史雨涵, 杨建军*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月4日; 发布日期: 2023年8月11日

摘要

肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和结肠癌是癌症相关死亡的前五大主要原因, 其中肝癌从2018年的第三高癌症死亡率上升到2020年的第二高。越来越多的证据表明全身炎症反应与癌症患者的预后有密切的关系, 并且血清学的检查, 相比于其他的检测手段来说更加简便、花费更小, 因此血清炎症因子也得到了人们的广泛关注, 其中最具代表性的是中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)。NLR和PLR与肝癌的相关性研究已在各个阶段展开, 全文就其在肝癌治疗预后中的临床作用进行综述。

关键词

原发性肝癌, 中性粒细胞与淋巴细胞比值, 血小板与淋巴细胞比值, 预后

Progress of Neutrophil to Lymphocyte Ratio/Platelet to Lymphocyte Ratio in Primary Liver Cancer

Yuhan Shi, Jianjun Yang*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 4th, 2023; published: Aug. 11th, 2023

Abstract

Liver cancer is one of the most common malignant tumors of digestive system. Lung, liver, stomach, breast and colon cancers are the top five leading causes of cancer-related deaths, with liver

*通讯作者。

cancer rising from the third highest cancer death rate in 2018 to the second highest in 2020. More and more evidence shows that systemic inflammatory response is closely related to the prognosis of cancer patients, and serological tests are more convenient and less costly than other detection methods, so serum inflammatory factors have attracted wide attention, among which the most representative ones are neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR). Studies on the correlation between NLR and PLR and liver cancer have been carried out at various stages. This paper reviews the clinical effects of NLR and PLR in the treatment and prognosis of liver cancer.

Keywords

Primary Liver Cancer, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, 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

肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和结肠癌是癌症相关死亡的前五大主要原因,其中肝癌从2018年的第三高癌症死亡率上升到2020年的第二高[1][2]。根据2022中国癌症统计报告显示:肝癌居我国恶性肿瘤的第四位,是我国第二大肿瘤致死病因。导致肝癌的病因有很多,病毒感染引发肝炎导致的肝硬化是主要原因之一。目前认为炎症在肿瘤发生发展中起着重要的作用,肝细胞中的慢性病毒复制可能改变局部细胞因子谱以及感染细胞中的凋亡或增殖反应,对病毒蛋白的免疫反应导致慢性炎症状态,可能放大潜在的致癌突变的积累[3][4][5]。越来越多的证据表明全身炎症反应与癌症患者的预后有着密切的关系。并且血清学的检查,相比于其他的检测手段来说更加简便、花费更小。因此对这一课题的研究具有一定的现实意义。本文将就炎症指标中的NLR/PLR与原发性肝癌的相关性研究进展进行介绍,希望从炎症反应与肿瘤免疫的角度探讨判断原发性肝癌预后的指标以及其新的临床意义。

2. 炎症因子在恶性肿瘤中发挥的作用

NLR(外周血中性粒细胞和淋巴细胞的比值)、PLR(血小板和淋巴细胞的比值)是常用的两种机体炎症指标,可以反映机体不同的炎症状态。炎症细胞因子可以通过多种途径在癌症进展中发挥关键作用,包括对肿瘤细胞的直接作用、与趋化因子系统的相互作用、刺激上皮细胞向间质转化以及促进肿瘤转移[6]。

2.1. 中性粒细胞在恶性肿瘤中发挥的作用

正常情况下中性粒细胞作为人体重要的免疫细胞参与机体的免疫活动,骨髓中释放成熟的中性粒细胞,其分泌大量趋化因子和髓过氧化物酶(MPO),在炎症部位招募单核/巨噬细胞中发挥重要作用[7]。有研究表明在肿瘤的微环境中,肿瘤相关中性粒细胞(TANs)的作用可能是多样的。来自早期肿瘤的TANs所引发的炎症反应可以产生更高水平的TNF- α , NO和H₂O₂,并具有积极的抗肿瘤作用。而在晚期肿瘤的微环境中,这些活性受到阻碍,并获得促肿瘤表型。并且肿瘤微环境中的TANs会招集免疫抑制调节性T细胞(treg),使得抗肿瘤免疫功能减弱[8]。2009年,Fridlender和他的同事首次提出了一种具有抗肿瘤性的中性粒细胞和亲肿瘤性的中性粒细胞的描述,分别称为N1和N2[9]。N1 TANs的抗肿瘤活性包

括表达更多的免疫激活细胞因子和趋化因子, 降低精氨酸酶水平, 以及体外杀伤肿瘤细胞的能力; N2 表型可的中性粒细胞可以通过释放 MMP-9、VEGF (血管内皮生长因子)、OSM (肿瘤抑瘤素 M) 等促血管生成因子刺激肿瘤血管生成来支持肿瘤, 还可以促进肿瘤微环境中免疫抑制调节性 T 细胞(Tregs)细胞的募集[10]。

2.2. 淋巴细胞在恶性肿瘤中发挥的作用

肿瘤炎症微环境的特征是在支持基质和肿瘤区域都存在宿主白细胞。肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)是具有高度异质性的淋巴细胞亚群, 不同的细胞亚群在肿瘤微环境中发挥着不同的作用[11]。其中不仅包含具有正向调节免疫应答的免疫细胞, 还包含具有负向免疫调节的免疫细胞[12]。在肿瘤微环境中, 特别是在侵袭边缘和癌巢中, 密集或明显的炎症细胞浸润(特别是 T 淋巴细胞)的存在与各种常见实体肿瘤的改善预后相关, 与肿瘤特征无关[6]。免疫抑制调节性 T 细胞(treg), 也已被证明多种实体肿瘤中与较差的生存率有一定的联系。

2.3. 血小板在恶性肿瘤中发挥的作用

肿瘤微环境中的组织损伤和随之而来的炎症通过免疫细胞的大量涌入、促炎介质和生长因子的产生、组织重塑和血管生成来促进细胞增殖[13]。组织损伤反应的启动事件包括血小板活化和聚集, 以及凝血级联的刺激。除了实现止血, 这些启动事件还导致几种蛋白质的产生和分泌, 刺激局部炎症反应[14] [15]。血小板主要通过以下几条途径促进肿瘤转移: 1) 降低血液流体剪切力对肿瘤细胞造成的机械损伤; 2) 帮助肿瘤细胞逃避免疫监视; 3) 促进肿瘤细胞在血管内的迁移和停滞; 4) 促进肿瘤细胞上皮间质转化; 5) 促进肿瘤细胞外渗; 6) 构建适合肿瘤细胞生存的转移生态位[16]。

3. NLR、PLR 与肝癌手术患者预后的关系

3.1. NLR、PLR 与肝癌根治术患者预后的关系

根治性肝切除是早期肝癌患者的首选治疗方式之一, 一般适合于肝功能保存良好的患者。但肝癌术后的高复发率仍是影响肝癌根治术预后的主要原因, 术前对于肝癌术后复发的有效预测, 有助于临床医师有针对性地提出更完善的方案。近年来, 国内外多项研究表明术前患者的 NLR、PLR 等炎性指标与术后复发有着一定的关系。周雷[17]等回顾性分析了经手术病理证实的 135 例原发性肝细胞肝癌患者, 将其分为复发组($n=71$)和未复发组($n=64$), 采用单因素和多因素 Logistic 回归分析确定肝癌手术切除后复发的独立危险因素。结果单因素分析显示中性粒细胞-淋巴细胞比值、血小板-淋巴细胞比值是影响肝癌术后复发的危险因素($P < 0.05$), 进一步行多因素 Logistic 回归分析显示中性粒细胞-淋巴细胞比值是影响肝癌术后复发的独立危险因素。Kim W.-J 等[18]分析了 430 例肝细胞癌根治术患者的数据。进行生存率、单因素和多因素分析, 早复发组(复发时间 ≤ 2 年)与非早复发组比较, ER 组 1、3、5 年生存率分别为 79.1%、52.4%、49.3%, 非 ER 组分别为 98.7%、93.6%、86.2%。NLR 是预测 ER 的独立危险因素。Kabir T.等[19]对 153 名进行了肝癌根治术的患者进行回顾性研究, 将 NLR 和 PLR 均升高的患者被分配为 2 分, NLR 或 PLR 均升高的患者被分配为 0 分, 而 NLR 或 PLR 低于临界值的患者被分配为 0 分。OS 预测因子的 Cox 回归风险模型中单因素分析结果显示 PLR 升高、NLR 升高、NLR-PLR 升高是 OS 的潜在危险因素; 多因素分析结果显示 NLR-PLR 升高与不良 OS 独立相关。RFS 预测因子的 Cox 回归风险模型结果中单因素分析结果显示 NLR 升高、PLR 升高、NLR-PLR 升高是治愈性肝切除术后复发的潜在危险因素。但多元分析 NLR-PLR 升高与术后复发独立相关。以上研究均表明 NLR、PLR 与肝癌根治术后患者的复发、生存期有着一定的联系, 对于预测患者预后有着一定的作用。

3.2. NLR、PLR 与肝癌肝移植患者预后的关系

由于肝癌症状隐匿, 多数患者发现时已处于晚期。而肝移植是晚期肝癌者的有效治疗手段, 但其仍然存在着复发、转移等风险[20]。虽然会使用米兰标准来预测肝细胞癌肝移植后总生存期和无复发生存期, 但是米兰标准需要肿瘤大小及位置的准确描述, 作为侵袭性生长的肿瘤, 不能仅通过移植前成像来确定其生长范围。NLR、PLR 的预测价值已经在国内外大量研究中被肯定。Fu 等[21]回顾性分析了 150 名经肝移植治疗的肝癌患者, 单因素分析显示, NLR、PLR 是 OS 的重要预后因素。Limaye 和 Clark 等[22]分析了 160 名经肝移植治疗的肝癌患者, NLR 升高受试者的 OS (1 年累积生存率 87%; 3 年累计生存率 57%; 5 年累计生存率 50%), 明显低于 NLR 正常的受试者(1 年生存率 94%; 3 年生存率 78%; 5 年生存率 75%)。NLR 升高患者的 RFS 显著降低。NLR 升高患者的平均复发时间(108 天)比 NLR 正常患者的平均复发时间(224 天)短。由此可见, 大量研究证实 NLR、PLR 与肝癌肝移植的预后之间有一定的联系。

4. NLR、PLR 与肝癌非手术患者预后的关系

4.1. NLR、PLR 与肝癌经射频消融治疗的患者预后的关系

外科手术是肝癌根治性治疗的首选治疗方式, 但由于大多数病人合并有不同程度的肝硬化, 部分病人不能耐受手术治疗, 可以使用消融治疗。其具有对肝功能影响少、创伤小、疗效确切的特点, 在一些早期肝癌病人中可以获得与手术切除相类似的疗效[20]。楚等[23]收集并分析了行射频消融术治疗的 132 例初诊早期肝细胞癌(HCC)患者。运用 X-tile 工具以 5 年生存率及无复发生存率确定 NLR、RLR 和 LMR 的最佳截断值并组合成为 N-R-L 评分, 并据此分为 N-R-L 0 分组(n = 92)、N-R-L 1 分组(n = 29)和 N-R-L 2 分组(n = 1)。结果 N-R-L 0 分、N-R-L 1 分和 N-R-L 2 分组的组间 Child-Pugh 分级、Alb 比较差异均有统计学意义。多因素 Cox 回归分析显示, 肿瘤直径 ≥ 2 cm、N-R-L 评分 1 分以及 N-R-L 评分 2 分是无复发生存与总生存的独立预测因素。由 NLR、RLR 和 LMR 组合而成的全身炎症反应标志物 N-R-L 评分是早期小肝癌射频消融术后复发和生存的独立危险因素。可作为无创生物标志, 与肿瘤特征联合用来预测早期 HCC 射频消融术后的复发和生存。国内外多项研究表明, NLR、PLR 可结合肿瘤相关情况作为评价 HCC 射频消融术后的预后指标。

4.2. NLR、PLR 与肝癌 TACE 术治疗的患者预后的关系

肝动脉化疗栓塞术(TACE)是对肝癌治疗的重要补充手段, 常用于不适宜手术切除的肝癌病人的治疗, 也可作为辅助性治疗以减轻患者痛苦或延长患者生存期[20]。XU 等[24]回顾性分析了 262 例仅接受 TACE 治疗的原发性肝癌患者, 单因素和多因素 COX 回归分析结果显示: 肿瘤 TNM 分期、NLR 是影响肝癌患者预后的独立危险因素。杨等[25]对于 2010 年至 2021 年间符合搜索的 28 篇文献进行了 meta 分析, 对行单纯 TACE 治疗的 22 项研究进行效应量合并, 发现术前高 NLR 与术后不良 OS 相关; 对 5 项以 TACE 联合其他治疗作为治疗方案的研究进行效应量合并, 结果显示, 术前高 NLR 同样与术后不良 OS 相关; 对 8 项仅涉及 BCLC B 或 C 期患者的研究进行效应量合并, 发现术前高 NLR 可预测患者不良的总生存期; 方等[26]收集并分析了 98 例仅接受 TACE 治疗的肝癌患者。98 例经 TACE 治疗的 PLC 患者 NLR 为 (2.00 ± 0.44) , PLR 为 (97.19 ± 18.95) 。以 3a 生存率作为终点, 分别对 NLR 和 PLR 进行 ROC 曲线分析, 根据 NLR 和 PLR 截断点将入组患者分为两组, 即 $NLR \leq 1.82$ 和 $NLR > 1.82$ 及 $PLR \leq 95.65$ 和 $PLR > 95.65$ 。经统计学分析表明, $NLR \leq 1.82$ 组 1a、2a 和 3a 生存率分别为 73.9%、56.5%和 52.2%, 而 $NLR > 1.82$ 组则分别为 46.7%、38.7%和 36.0%; $PLR \leq 95.65$ 组患 1a、2a、3a 生存率分别为 70.0%、60.0%和 53.3%, 而 $PLR > 95.65$ 组则分别为 45.6%、35.3%和 33.8%。多因素分析结果显示, 肿瘤个数 ≥ 2 个、肿瘤直径 > 50 mm 和 $NLR > 1.82$ 预示肝癌患者在 TACE 术后预后较差, 且均是影响患者术后无病生存期和总生存期

的独立危险因素。在这些研究中, 均肯定了 NLR、PLR 在肝动脉化疗栓塞术中的作用。

4.3. NLR、PLR 与联合治疗的肝癌患者的预后关系

肝癌治疗领域的特点是多学科参与、多种治疗方法共存, 针对不同分期的肝癌病人选择合理的治疗方法可以使疗效最大化[20]。对于联合治疗效果的预测, 有助于提出个体化的有序组合的规范化综合治疗。张等[27]分析了 135 进行经肝动脉化疗栓塞术联合射频消融术治疗的患者数据。按照治疗前 NLR、PLR 临界值分为: 低 NLR 组($NLR < 2.08$, $n = 60$)与高 NLR 组($NLR \geq 2.08$, $n = 75$), 低 PLR 组($PLR < 96.82$, $n = 78$)与高 PLR 组($PLR \geq 96.82$, $n = 57$), 结果显示低 NLR 组与高 NLR 组患者 AFP、巴塞罗那分期差异均有统计学意义; 低 PLR 组与高 PLR 组患者 AFP、ChE、巴塞罗那分期、肿瘤大小差异均有统计学意义。低 NLR 组、低 PLR 组患者生存率分别高于高 NLR 组、高 PLR 组。Cox 多因素分析显示, 术前 PLR、肿瘤大小、巴塞罗那分期是 HCC 射频消融术后患者长期存活(生存期超过 5 年)生存率的独立影响因素 PLR 是影响 HCC 射频消融术后长期存活患者生存率的独立危险因素, 随着 PLR 升高, 患者预后越差。申等[28]收集并整理了接受 TACE 联合仑伐替尼及免疫治疗的 104 例肝细胞癌患者的临床资料。根据 NLR 与总体疗效的关系绘制 ROC 曲线并确定 NLR 理想界值为 2.57, 将 $NLR < 2.57$ 的患者归为低 NLR 组, 将 $NLR \geq 2.57$ 的患者归为高 NLR 组。K-M 生存显示低 NLR 组的中位 OS (19 个月 vs 12 个月, $P = 0.013$)与中位 PFS (9 个月 vs 3 个月, $P = 0.002$)均优于高 NLR 组。单因素分析显示年龄、AFP 水平、肿瘤大小、NLR 水平与患者 OS 相关。多因素分析显示 AFP 水平、肿瘤大小、NLR 水平是影响肝癌患者 OS 的独立危险因素。单因素分析显示年龄、AFP 水平、肿瘤大小、NLR 水平与患者 PFS 相关; 多因素分析发现肿瘤大小、NLR 水平是影响肝癌患者 PFS 的独立危险因素。可见, NLR、PLR 在多学科联合治疗中与预后情况也具有一定关系。

5. 展望

合理有效的癌症筛查、预防、治疗依赖于对肿瘤发生发展的微环境的深入探索。慢性炎症是探索肿瘤微环境的重要一步, NLR、PLR 作为炎症常见指标, 人们将目光不仅仅局限于它与肿瘤预后之间的联系, 也关注其在肿瘤的发生、发展及治疗中的所发挥的作用。单细胞层面分析技术的进展对研究肿瘤微环境本身以及肿瘤微环境对转移过程的影响提供了新的方法和可能。利用单细胞测序技术, 肿瘤微环境中包含的基质细胞种类、数量以及更细微的细胞亚型及其与癌种、特定基因突变、病人预后、抗药性等因素之间的关联得到了深入研究[29]。人们在探索中性粒细胞、淋巴细胞、血小板等炎症因子与癌症之间的关联的时候, 也着重于其在治疗领域的作用[30]。各种消炎药被用于治疗癌症, 如阿司匹林、塞来昔布、双氯芬酸、双氟尼利、布洛芬、吲哚美辛、萘普生、吡罗西康等, 通过抑制慢性炎症, 在一定程度上癌症可能得到控制[8]。近年来, 以细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)、程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1)单抗为代表的药物在肿瘤研究及治疗领域吸引了大量目光。CTLA-4 是影响 T 细胞功能的关键抑制性受体, 主要表达于活化后的 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞及 Treg 细胞表面; CTLA-4 阻断剂不仅增加 CD8+细胞数量, 而且会消耗肿瘤内的 Treg 细胞, 以提高机体免疫活性[31]。CTLA-4 抑制剂主要有 Tremelimumab 和 Ipili-mumab。目前正在进行 HCC 相关的临床试验有 Treme-limumab 单药治疗、Nivolumab + Ipilimumab 联合治疗。PD-1 常表达于 T 细胞、B 细胞、NK 细胞表面, 它通过与 PDL-1、PDL-2 结合进而抑制 T 细胞免疫活性。阻断 PD-1 可恢复 T 细胞免疫活性, 进而提高抗肿瘤能力。临床研究中, PD-1 抑制剂主要有 Nivolumab、Pembrolizumab、Pidilizumab 等, 目前在非小细胞癌、恶性黑色素瘤、肾细胞癌的治疗上均取得了良好的疗效, 在 HCC 治疗上还处于早期阶段, 多项临床试验尚在筹备和开展中[32] [33]。癌症中的 T 细胞功能障碍与慢性病毒感染中观察到的 T 细胞衰竭有许多共同特征。

T 细胞衰竭的可塑性和可逆性是肿瘤免疫学研究中一个重要并且尚未解决的问题。

6. 小结

炎症因子在目前的研究中所得到的结论不尽相同, 虽然肯定其与肿瘤治疗的预后之间存在一定的联系, 但其截断值确定存在不同的方式, 且其数值波动较大, 尚需大量的研究来确定。关注中性粒细胞、淋巴细胞及血小板等炎症因子在癌症发生、发展中的作用机制是未来肿瘤研究的热点领域, 同样需要大量的临床研究为其提供基础依据。

参考文献

- [1] Cao, W., Chen, H.-D., Yu, Y.-W., Li, N. and Chen, W.-Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [3] Coussens, L. and Werb, Z. (2002) Inflammation and Cancer. *Nature*, **420**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- [4] Yang, Y.M., Kim, S.Y. and Seki, E. (2019) Inflammation and Liver Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Seminars in Liver Disease*, **39**, 26-42. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676806>
- [5] Llovet, J.M., Pinyol, R., Kelley, R.K., El-Khoueiry, A., Reeves, H.L., Wang, X.W., Gores, G.J. and Villanueva, A. (2022) Molecular Pathogenesis and Systemic Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Cancer*, **3**, 386-401. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00357-2>
- [6] Diakos, C.I., Charles, K.A., McMillan, D.C. and Clarke, S.J. (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] Coffelt, S.B., Wellenstein, M.D. and de Visser, K.E. (2016) Neutrophils in Cancer: Neutral no More. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 431-446. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.52>
- [8] Khandia, R. and Munjal, A. (2019) Interplay between Inflammation and Cancer. In: Donev, R., Ed., *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Vol. 119, Elsevier, Amsterdam, 199-245. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.09.004>
- [9] Fridlender, Z.G., Sun, J., Kim, S., Kapoor, V., Cheng, G., Ling, L., et al. (2009) Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, **16**, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
- [10] Rawat, K., Syeda, S. and Shrivastava, A. (2021) Neutrophil-Derived Granule Cargoes: Paving the Way for Tumor Growth and Progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 221-244. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09951-1>
- [11] Gooden, M.J., de Bock, G.H., Leffers, N., Daemen, T. and Nijman, H.W. (2011) The Prognostic Influence of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, **105**, 93-103. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.189>
- [12] 白素杭, 杨晓悦, 张楠, 张富涵, 沈宗毅, 杨娜, 张文赛, 喻长远, 杨昭. 肿瘤浸润淋巴细胞在实体肿瘤中作用的研究进展[J]. 生物工程学报, 2019, 35(12): 2308-2325. <https://doi.org/10.13345/j.cjb.190300>
- [13] Schlesinger, M. (2018) Role of Platelets and Platelet Receptors in Cancer Metastasis. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0669-2>
- [14] 张呈, 马丽萍. 血小板与炎症-血栓网络[J]. 血栓与止血学, 2008, 14(3): 136-138.
- [15] Iyengar, N.M., Gucalp, A., Dannenberg, A.J. and Hudis, C.A. (2016) Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 4270-4276. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4283>
- [16] 刘克颜, 宁召臣. 血小板在肿瘤转移中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(8): 1006-1014. <https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.06.1056>
- [17] 周雷, 丁胜义, 雷响, 胡孔旺, 胡孔旺. 原发性肝细胞肝癌手术切除后复发的危险因素研究[J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29(5): 369-372.
- [18] Kim, W.-J., Lim, T.-W., Park, P.-J., Choi, S.-B. and Kim, W.-B. (2019) Prognostic Markers Affecting the Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis after Curative Resection. *The International Journal of Biological Markers*, **34**, 123-131. <https://doi.org/10.1177/1724600819834306>

- [19] Kabir, T., Ye, M., Mohd Noor, N.A., Woon, W., Junnarkar, S.P. and Shelat, V.G. (2019) Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio plus Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Outcomes after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Hepatology*, **2019**, Article ID: 4239463. <https://doi.org/10.1155/2019/4239463>
- [20] 朱广志, 严律南, 彭涛. 中国《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》与《BCLC预后预测和治疗推荐策略(2022年版)》的解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(4): 434-439.
- [21] Fu, H., Zheng, J., Cai, J., Zeng, K., Yao, J., Chen, L., *et al.* (2018) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **47**, 293-301. <https://doi.org/10.1159/000489807>
- [22] Limaye, A.R., Clark, V., Soldevila-Pico, C., *et al.* (2013) Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Overall and Recurrence-Free Survival after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **43**, 757-764. <https://doi.org/10.1111/hepr.12019>
- [23] 楚伟可, 吴雪, 张鹏, 等. 炎症标志物对早期小肝癌行射频消融术预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 843-850.
- [24] 徐馨, 张岚, 易清平, 王艳红, 陈漪. 炎症预后指数对经导管肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌疗效的评估价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(17): 3147-3150.
- [25] 杨福军, 沈芳, 毕孝杨, 杜运, 刘远洋, 唐艳隆. 术前NLR与TACE治疗肝癌患者预后相关性的Meta分析[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(11): 2051-2058.
- [26] 方旭东, 方晓明, 陈达伟, 陈少明, 姚宁, 张人超. NLR和PLR预测经TACE治疗的原发性肝癌患者预后的价值初步分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(3): 431-434.
- [27] 张洪海, 孙玉, 生守鹏, 李聪, 孙斌, 张英华, 扈彩霞, 崔雄伟, 李星明, 张永宏, 郑加生. 血小板与淋巴细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值对肝细胞癌射频消融术后长期存活患者的预后评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(5): 1014-1020.
- [28] 申雪晗, 周江敏, 张志伟, 陈孝平. NLR对TACE联合仑伐替尼及免疫治疗的中晚期肝癌患者预后的预测价值[J]. 肝胆胰外科杂志, 2023, 35(1): 19-24.
- [29] 张赟, 王小凡. 肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(9): 1377-1390.
- [30] Binnewies, M., Roberts, E.W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D.F., Merad, M., Coussens, L.M., Gabrilovich, D.I., Ostrand-Rosenberg, S., Hedrick, C.C., Vonderheide, R.H., Pittet, M.J., Jain, R.K., Zou, W., Howcroft, T.K., Woodhouse, E.C., Weinberg, R.A. and Krummel, M.F. (2018) Understanding the Tumor Immune Microenvironment (TIME) for Effective Therapy. *Nature Medicine*, **24**, 541-550. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>
- [31] 李涛, 张侃, 杨文雨, 等. 免疫检查点抑制剂CTLA-4在实体肿瘤治疗中的临床应用[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(3): 652-659.
- [32] 陆林敏, 张卫平. PD-1/PDL-1及CTLA-4抑制剂治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(13): 1516-1519.
- [33] Llovet, J.M., Castet, F., Heikenwalder, M., Maini, M.K., Mazzaferro, V., Pinato, D.J., Pikarsky, E., Zhu, A.X. and Finn, R.S. (2022) Immunotherapies for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 151-172. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00573-2>