

外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值评估肝母细胞瘤患儿预后的价值

韩立玲, 章均*

重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年4月21日; 录用日期: 2022年5月6日; 发布日期: 2022年5月16日

摘要

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是小儿最常见的肝脏恶性肿瘤, 目的: 探讨系统性炎症指标包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)及血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)与HB患儿预后生存的关系。方法: 收集了2013年7月至2019年7月在重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科首次就诊并接受治疗的肝母细胞瘤患儿的临床及随访资料, 通过ROC曲线计算出NLR及PLR的最大的约登指数(即临界值), 按照NLR及PLR的临界值进行分组, KM分析及log-rank检验计算生存率, 多因素COX分析预后影响因素。结果: 高NLR组(NLR > 2.12) 31例总体生存率为49.9% ± 6.6%, 低NLR组(NLR ≤ 2.12) 162例总体生存率为88.2% ± 2.9%, 差异具有统计学意义(P < 0.001)。高PLR组(PLR > 144.9) 109例总体生存率为66.3% ± 3.8%, 低PLR组(PLR ≤ 144.9) 84例总体生存率为95.1% ± 3.1%, 差异具有统计学意义(P < 0.001)。NLR > 2.12 (P = 0.008, HR = 2.522, 95% CI: 1.272~5.001)、PLR > 144.9 (P = 0.003, HR = 4.320, 95% CI: 1.639~11.383)及转移(P = 0.009, HR = 2.557, 95% CI: 1.265~5.169)是影响肝母细胞瘤生存的独立危险因素。结论: 为了更全面的预测肿瘤患者的预后, 可以增加NLR及PLR指标, 用于辅助筛选高危的肝母细胞瘤患儿, 指导临床医生调整治疗方案提高患儿预后生存情况。

关键词

肝母细胞瘤, 中性粒细胞/淋巴细胞比值, 血小板/淋巴细胞比值

Prognostic Value of Peripheral Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Assessing the Prognosis of Children with Hepatoblastoma

*通讯作者。

文章引用: 韩立玲, 章均. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值评估肝母细胞瘤患儿预后的价值[J]. 世界肿瘤研究, 2022, 12(3): 99-106. DOI: 10.12677/wjcr.2022.123013

Liling Han, Jun Zhang*

Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Surgical Oncology, Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 21st, 2022; accepted: May 6th, 2022; published: May 16th, 2022

Abstract

Hepatoblastoma (HB) is the most common malignant tumor of the liver in pediatric patients. Purpose: To investigate the relationship between systemic inflammatory indicators including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and prognostic survival in children with HB. Methods: Clinical and follow-up data of children with hepatoblastoma who were first treated in the Department of Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University from July 2013 to July 2019 were collected, and the maximum Yordon index (*i.e.*, critical value) of NLR and PLR were calculated by ROC curve, grouped according to the critical values of NLR and PLR, KM analysis and log-rank test. The survival rate was calculated, and the prognostic influences were analyzed by multi-factor COX. Results: There were 31 cases in the high NLR group (NLR > 2.12) and 162 cases in the low NLR group (NLR ≤ 2.12), 109 cases in the high PLR group (PLR > 144.9) and 84 cases in the low PLR group (PLR ≤ 144.9); the overall survival rate in the high NLR group was 49.9% ± 6.6%, and the overall survival rate in the low NLR group was 88.2% ± 2.9%, with statistically significant differences ($P < 0.001$). The overall survival rates were 66.3% ± 3.8% in the high PLR group and 95.1% ± 3.1% in the low PLR group, with statistically significant differences ($P < 0.001$). NLR > 2.12 ($P = 0.008$, HR = 2.522, 95% CI: 1.272 - 5.001), PLR > 144.9 ($P = 0.003$, HR = 4.320, 95% CI: 1.639 - 11.383) and metastasis ($P = 0.009$, HR = 2.557, 95% CI: 1.265 - 5.169) were independent risk factors for hepatoblastoma survival. Conclusion: In order to more comprehensively predict the prognosis of tumor patients, NLR and PLR indicators can be added to assist in screening children with high-risk hepatoblastoma and to guide clinicians in adjusting treatment regimens to improve their prognostic survival.

Keywords

Hepatoblastoma, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio

Copyright © 2022 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

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)是小儿最常见的肝脏恶性肿瘤[1] [2] [3]。HB起病隐匿,早期多无症状,较难及早发现,HB瘤体生长迅速,就诊时多表现为上腹部无痛性包块,其中约有20%患儿就诊时合并有远处转移,目前手术联合化疗的多学科治疗模式,提高了HB的治疗效果[1] [2]。除了在诊断中发挥重要作用,甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)也是监测HB治疗反应及随访的重要指标,AFP < 100 ng/mL已证实与HB预后差相关[3]。为了更全面地预测肿瘤患者的预后,在炎症与肿瘤关系的研究中发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)及血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte

ratio, PLR)可系统性的反映恶性肿瘤患者体内的炎症及机体免疫状态,同时临床使用具有高度的可重复性和成本效益,已在多种肿瘤中证实对患者预后有影响[4] [5] [6] [7]。本研究回顾性分析了 193 例肝母细胞瘤患儿的临床及随访资料,旨在探讨 NLR、PLR 与 HB 患儿预后生存的关系。

2. 资料与方法

收集了 2013 年 7 月至 2019 年 7 月在重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科首次就诊并接受武汉方案或 CCCG-HB-2016 [1]进行治疗的肝母细胞瘤患儿的临床及随访资料,包括患儿的年龄、性别、治疗前的血常规指标(中性粒细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数)、治疗前的肝功能指标(白蛋白、谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶)、影像及病理学资料、以及患儿的生存状态。纳入标准:① 小于 18 岁的经切除或活组织检查获得病理组织标本而确诊的 HB 患儿;② 小于 5 岁的伴有腹部包块,存在典型的 HB 影像学表现及血清 AFP 异常升高患儿。排除标准:① 临床资料不完整者;② 合并感染性疾病、血液系统疾病患儿;③ 失访者。

根据收集的中性粒细胞计数、血小板计数及淋巴细胞计数计算 NLR 及 PLR。通过 ROC 曲线计算出 NLR 及 PLR 的最大的约登指数(即临界值),按照 NLR 及 PLR 的临界值,将入组的患儿分为高 NLR 组(NLR > 2.12)、低 NLR 组(NLR ≤ 2.12),高 PLR 组(PLR > 144.9)、低 PLR 组(PLR ≤ 144.9)。患儿出院后通过电话、门诊及影像归档系统等形式进行随访,最终一次随访时间为 2020 年 10 月。本研究已通过伦理委员会的审核(2021~207)。

采用 SPSS22.0 软件计算约登指数,选取约登指数的最大值作为 NLR 及 PLR 的临界值(即为分组依据),通过 GraphPad Prism 8 绘制患儿 NLR 及 PLR 的 ROC 曲线;采用 SPSS22.0 软件分析,不同临床病理参数间的 NLR 及 PLR 采用卡方检验或 Fisher 确切概率法比较,采用 Kaplan-Meier 计算总体生存率,Log-rank 检验比较组间的生存率,采用多因素 COX 模型分析生存的独立危险因素。 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。总体生存时间(overall survival time)为确诊之日至随访截止日期 2020 年 10 月 31 日或发生死亡之日。

3. 结果

收集了 2013 年 7 月至 2019 年 7 月于重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科首次就诊的肝母细胞瘤 194 例患儿,根据纳入及排除标准排除 1 例失访患儿,最终共有 193 例纳入本次研究。男性 120 例,女性 73 例,各组性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。年龄为 20 天至 15 岁 7 月,中位年龄为 13 个月。193 例患儿 NLR 为(1.60 ± 1.02), PLR 为(183.30 ± 103.45),ROC 曲线下面积分别为 0.717 及 0.723,计算约登指数在最大值处取得临界值 NLR 为 2.12, PLR 为 144.9。NLR = 2.12 对应的特异度为 89.7%,敏感度为 43.2%(见图 1); PLR = 144.9 对应的特异度为 50.6%,敏感度为 86.5%(见图 2)。根据临界值分组,高 NLR 组 31 例,低 NLR 组 162 例;高 PLR 组 109 例,低 PLR 组 84 例。

高 NLR 组年龄 > 5 岁患儿占 38.7% (12/31),低 NLR 组年龄 > 5 岁患儿占 8.6% (14/162),差异具有统计学意义($P < 0.001$)。高 NLR 组发生转移的患儿占 54.8% (17/31),低 NLR 组发生转移的患儿占 27.2% (44/162),差异具有统计学意义($P < 0.001$)。高 PLR 组发生转移的患儿占 40.4% (44/109),低 PLR 组发生转移的患儿占 25% (21/84),差异具有统计学意义($P = 0.025$)。高 NLR 组发生血管侵犯(即门静脉、下腔静脉癌栓)的患儿占 35.5% (11/31),低 NLR 组发生血管侵犯患儿占 16.1% (26/162),差异具有统计学意义($P = 0.012$)。高 PLR 组发生血管侵犯的患儿占 24.8% (27/109),低 PLR 组发生血管侵犯患儿占 11.9% (10/84),差异具有统计学意义($P = 0.024$)。高 NLR 组肿瘤直径 > 15 cm 的患儿占 29.0% (9/31),低 NLR 组肿瘤直径 > 15 cm 的患儿占 5.6% (9/162),差异具有统计学意义($P < 0.001$)。高 PLR 组肿瘤直径 > 15 cm 的患儿占 12.8% (14/109),低 PLR 组肿瘤直径 > 15 cm 的患儿占 4.8% (4/84),差异具有统计学意义($P = 0.024$)。

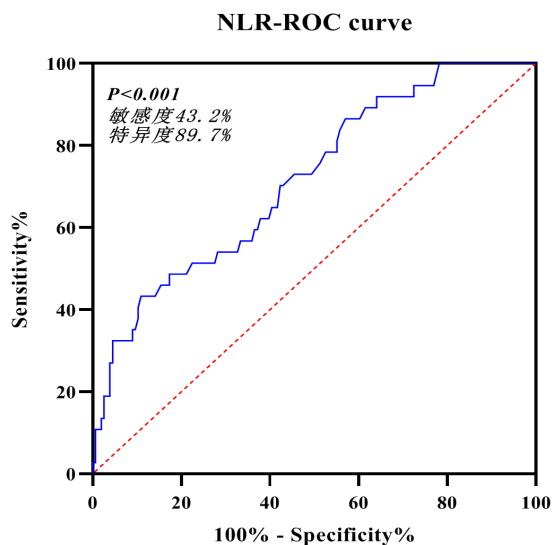


Figure 1. NLR-ROC curve for overall survival of children with HB (critical value: 2.12 area under the curve is 0.717)

图 1. HB 患儿总体生存率的 NLR-ROC 曲线(临界值:2.12 曲线下面积是 0.717)

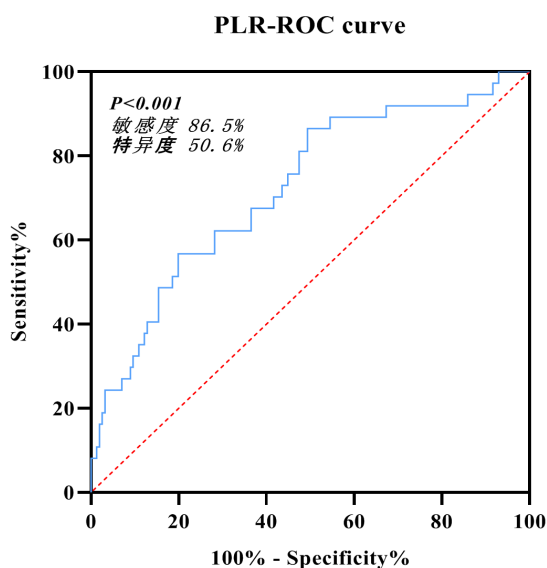


Figure 2. PLR-ROC curve for overall survival of children with HB (critical value: 144.9 area under the curve is 0.723)

图 2. HB 患儿总体生存率的 PLR-ROC 曲线(临界值:144.9 曲线下面积是 0.723)

高 PLR 组患儿肿瘤 PRTEXT 分期是高于低 PLR 组患儿, 差异具有统计学意义($P = 0.003$)。各组的肝功能指标(白蛋白、谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶)差异无统计学意义($P > 0.05$) (详见表 1)。

纳入研究的 193 例患儿, 中位随访时间为 39 个月, 总体生存率为 $82.9\% \pm 2.8\%$ 。高 NLR 组总体生存率为 $49.9\% \pm 6.6\%$, 低 NLR 组总体生存率为 $88.2\% \pm 2.9\%$, 差异具有统计学意义($P < 0.001$) (图 3)。高 PLR 组总体生存率为 $66.3\% \pm 3.8\%$, 低 PLR 组总体生存率为 $95.1\% \pm 3.1\%$, 差异具有统计学意义($P < 0.001$) (图 4、表 2)。多因素分析显示 $NLR > 2.12$ ($P = 0.008$, $HR = 2.522$, $95\% CI: 1.272\sim 5.001$)、 $PLR > 144.9$

Table 1. Comparison of clinicopathological data of children with hepatoblastoma in different NLR and PLR groups (case)
表 1. 不同 NLR 组和 PLR 组肝母细胞瘤患儿临床病理资料的比较(例)

	NLR > 2.12	NLR < 2.12	<i>P</i> *	PLR > 144.9	PLR < 144.9	<i>P</i> *
性别						
男	23	97	0.132	66	54	0.596
女	8	65		43	30	
年龄						
<3y	16	128	<0.001	78	66	0.547
3y~5y	3	20		15	8	
>5y	12	14		16	10	
转移						
是	17	44	<0.001	44	21	0.025
否	14	118		65	63	
血管侵犯						
是	11	26	0.012	27	10	0.024
否	20	136		82	74	
ALT						
<80	25	140	0.403	95	70	0.455
>80	6	22		14	14	
白蛋白						
>30 g/L	31	155	0.6	107	79	0.243
<30 g/L	0	7		2	5	
乳酸脱氢酶						
<330	12	64	0.490	40	36	0.681
330~660	13	79		54	38	
>660	6	19		15	10	
肿瘤直径						
<5 cm	3	13	<0.001	5	11	0.024
5~15 cm	19	140		90	69	
>15 cm	9	9		14	4	
PRTEXT 分期						
I	0	3	0.351	2	1	0.003
II	3	20		5	18	
III	7	58		41	24	
IV	21	81		61	41	
合计	31	162		109	84	

*卡方检验。

Table 2. Univariate survival analysis of 193 children with hepatoblastoma
表 2. 193 例肝母细胞瘤患儿单因素生存分析

	OS*	P**
NLR > 2.12	49.9% ± 6.6%	<0.001
NLR ≤ 2.12	88.2% ± 2.9%	
PLR > 144.9	66.3% ± 3.8%	<0.001
PLR ≤ 144.9	95.1% ± 3.1%	

*Kaplan-Meier; **Log-rank 检验; OS: over survival.

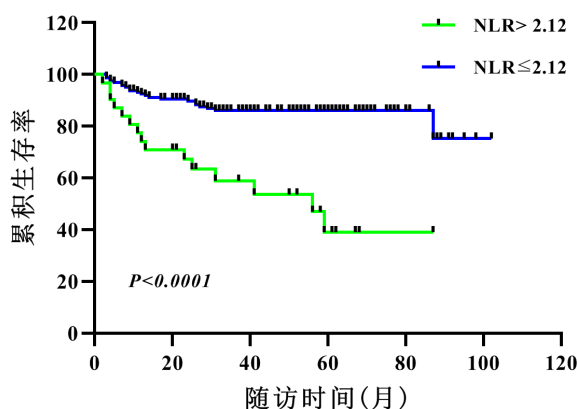


Figure 3. Survival curve of NLR in children with hepatoblastoma
图 3. 肝母细胞瘤患儿 NLR 的生存曲线

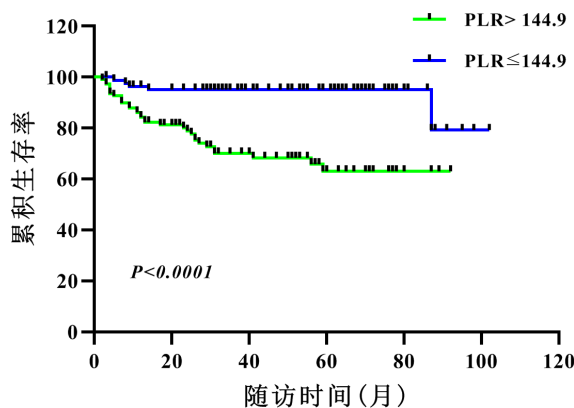


Figure 4. Survival curve of PLR in children with hepatoblastoma
图 4. 肝母细胞瘤患儿 PLR 的生存曲线

($P = 0.003$, $HR = 4.320$, 95% $CI: 1.639\sim 11.383$)及转移($P = 0.009$, $HR = 2.557$, 95% $CI: 1.265\sim 5.169$)是影响肝母细胞瘤生存的独立危险因素(表 3)。

4. 讨论

炎症是恶性肿瘤的标志之一, 在肿瘤的恶性程度、增殖生长、血管生成等方面有促进作用[4] [8]。越来越多的研究表明, 局部免疫及全身炎症反应对肿瘤的进展及患者的生存有影响[5] [8]。中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)被认为是反映全身系统炎症反应和临床预后的标志物,

Table 3. Multivariate survival analysis of 193 children with hepatoblastoma
表 3. 193 例肝母细胞瘤患儿多因素生存分析

	个数, n (%)	HR	P*值
年龄 > 5 岁	166 (86.0)	1.284 (0.436, 3.781)	0.65
血管侵犯	37 (19.2)	1.512 (0.732, 3.122)	0.264
转移	67 (34.7)	2.557 (1.265, 5.169)	0.009
NLR > 2.12	31 (16.1)	2.522 (1.272, 5.001)	0.008
PLR > 144.9	109 (56.5)	4.320 (1.639, 11.383)	0.003

*COX 多因素生存分析。

已在包括结直肠癌[9]、乳腺癌[10]、神经母细胞瘤[11]、髓母细胞瘤[12]等多种恶性肿瘤的研究中证实, NLR 及 PLR 对患者预后有一定的评估价值, 甚至在儿童淋巴瘤及反应性淋巴结病变等疾病中有一定的鉴别作用[13]。本研究发现, NLR 及 PLR 是评估肝母细胞瘤患儿预后生存的潜在标志物, 且随着初诊时 NLR 及 PLR 的升高, 肝母细胞瘤患儿生存率越低。

肿瘤微环境在肿瘤发生和肿瘤细胞生长中起着关键作用, 炎症反应对肿瘤微环境的形成有促进作用[4] [5] [8]。恶性肿瘤可以促进骨髓生成, 同时外周循环的粒细胞也相应增加, 其中以中性粒细胞最为丰富, 正常情况下, 中性粒细胞在成熟前不会从骨髓中释放出来; 然而, 在炎症的情况下, 中性粒细胞前体-髓细胞和早幼粒细胞可能被释放[8]。外周循环内的中性粒细胞可分泌血管内皮生长因子在内的多种细胞因子, 促进肿瘤生长、转移及微血管的生成[5] [14]。另外, 肿瘤可诱导机体 TPO mRNA 表达增加, 进一步产生促血小板生成素(TPO), 促进血小板生成, 这种继发性、反应性的血小板增多症在肝母细胞瘤患儿中更为常见[15]。在外周循环血液中, 血小板可结合保护肿瘤细胞, 促进转移、逃避免疫监视及清除, 释放细胞因子, 促进肿瘤血管生成[16] [17]。另一方面, 机体内淋巴细胞主要通过细胞毒性作用在免疫监视环节发挥重要抗肿瘤作用, 进而抑制癌细胞增殖和转移扩散[18] [19]。而当炎症迁延持续, 淋巴细胞中的凋亡级联被激活, 淋巴细胞计数会减少[20]。因此, NLR、PLR 作为系统性全身炎症反应标志物, 在一定程度上反映机体依赖于中性粒细胞、血小板的炎症反应及淋巴细胞抗肿瘤作用的平衡状态[5] [14]。本研究发现, NLR > 2.12 及 PLR > 144.9, 更可能出现 HB 的转移及血管侵犯, 这说明了该平衡状态越向炎症反应倾斜, 则促肿瘤生长及转移的作用就变得越明显, 而且多因素进一步验证了 NLR > 2.12 (HR = 2.522, 95% CI: 1.272~5.001)、PLR > 144.9 (HR = 4.320, 95% CI: 1.639~11.383)及转移(HR = 2.557, 95% CI: 1.265~5.169)是影响肝母细胞瘤生存的独立危险因素。虽然我们并没有发现 HB 患儿的 NLR 及 PLR 值的变化与包括白蛋白、谷丙转氨酶在内的等反映肝脏功能的指标有关联, 但是我们观察到 PLR > 144.9 的患儿肿瘤直径 > 15 cm 的较多, 且 PRTEXT 分期也较高。我们猜测这除了与炎症反应促进肿瘤生长相关, 还可能是由于高度增殖的肿瘤常会出现血液供应不足, 在肿瘤中央形成一个缺氧坏死区, 死亡组织细胞释放出损伤相关分子, 吸引免疫细胞进入肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用[8]。

本研究作为单中心回顾性研究具有一定的局限性, 后期可行多中心大样本前瞻性临床研究进一步探索。

5. 结论

临床上 AFP 是诊断及监测 HB 治疗反应及随访的重要指标, 为了更全面地预测肿瘤患者的预后, 可以增加 NLR 及 PLR 指标。治疗前检测血常规即可获得 NLR 及 PLR, 简单快速、花费少, 同时可增加判断患儿预后生存的准确性。治疗前 NLR > 2.12 及 PLR > 144.9 均有较好的敏感度和特异度, 可以推荐用于辅助筛选高风险的肝母细胞瘤患儿, 指导临床医生调整治疗方案提高患儿预后生存情况。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会, 中华医学会小儿外科分会肿瘤专业组. 儿童肝母细胞瘤多学科诊疗专家共识(CCCG-HB-2016) [J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(10): 733-773.
- [2] 倪鑫. 儿童肝母细胞瘤诊疗规范(2019年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2431-2434.
- [3] Czauderna, P., Haeberle, B., Hiyama, E., *et al.* (2016) The Children's Hepatic Tumors International Collaboration (CHIC): Novel Global Rare Tumor Database Yields New Prognostic Factors in Hepatoblastoma and Becomes a Research Model. *European Journal of Cancer*, **52**, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.023>
- [4] Kumarasamy, C., Sabarimurugan, S., Madurantakam, R.M., *et al.* (2019) Prognostic Significance of Blood Inflammatory Biomarkers NLR, PLR, and LMR in Cancer—A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, e14834. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014834>
- [5] Guthrie, G., Charles, K.A., Roxburgh, C., *et al.* (2013) The Systemic Inflammation-Based Neutrophil-Lymphocyte Ratio: Experience in Patients with Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **88**, 218-230. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
- [6] Xiang, Z.J., Hu, T., Wang, Y., *et al.* (2020) Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Was Associated with Prognosis and Immunomodulatory in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC). *Bioscience Reports*, **40**, BSR20201190. <https://doi.org/10.1042/BSR20201190>
- [7] Lin, Z., Zhang, X., Luo, Y., *et al.* (2021) The Value of Hemoglobin-to-Red Blood Cell Distribution Width Ratio (Hb/RDW), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) for the Diagnosis of Nasopharyngeal Cancer. *Medicine (Baltimore)*, **100**, e26537. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026537>
- [8] 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)
- [9] Chang, W.L., Yang, W.C., Zeng, X.Y., *et al.* (2020) Elevated Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis of Patients with Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *BMC Gastroenterology*, **20**, 124. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01275-2>
- [10] Hany, N., Minseob, E. and Han, A. (2013) Usefulness of Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients. *Journal of Breast Cancer*, **16**, 55-59. <https://doi.org/10.4048/jbc.2013.16.1.55>
- [11] 谢潭, 杨合英, 侯广军, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值评估神经母细胞瘤患者预后的价值[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(2): 122-125.
- [12] 周金桥, 刘玉峰, 李克, 等. 术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板分布宽度对髓母细胞瘤患儿临床预后的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(10): 797-800.
- [13] Tezol, O., Bozlu, G., Sagcan, F., *et al.* (2020) Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width in Distinguishing between Reactive Lymphadenopathy and Lymphoma in Children. *Bratislavske Lekarske Listy*, **121**, 287-292. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_045
- [14] 李亚萍. 外周血炎症指标对肝母细胞瘤患儿预后的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [15] 费国雄, 葛春林, 曹梅利, 等. 肝母细胞瘤 - 血小板环研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(3): 101-103.
- [16] Buergy, D., Wenz, F., Groden, C., *et al.* (2012) Tumor-Platelet Interaction in Solid Tumors. *International Journal of Cancer*, **130**, 2747-2760. <https://doi.org/10.1002/ijc.27441>
- [17] Sharma, D., Brummel-Ziedins, K.E., Bouchard, B.A., *et al.* (2014) Platelets in Tumor Progression: A Host Factor That Offers Multiple Potential Targets in the Treatment of Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **229**, 1005-1015. <https://doi.org/10.1002/jcp.24539>
- [18] Ohtani, H. (2007) Focus on TILs: Prognostic Significance of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Human Colorectal Cancer. *Cancer Immunity: A Journal of the Academy of Cancer Immunology*, **7**, Article No. 4.
- [19] 陶丹, 郭莲怡. NLR, PLR, MPV 预测结肠直肠癌性息肉和结肠癌的临床意义[J]. 胃肠病学, 2020(3): 162-166.
- [20] Chen, Q., Chen, D.Y., Xu, X.Z., *et al.* (2019) Platelet/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte, and Neutrophil/Lymphocyte Ratios as Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medical Science Monitor*, **25**, 6474-6481. <https://doi.org/10.12659/MSM.916583>