外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值、血小板-淋巴细胞比值 在妇科肿瘤中的研究进展

胡东东, 林海月, 冯文

作者单位: 徐州医科大学附属连云港医院(连云港市第一人民医院)妇科, 江苏 连云港 222000

通信作者: 冯文, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为妇科肿瘤与微创技术, E-mail: 18652721120@163.com

基金项目: 江苏省妇幼健康科研课题(F201669)

摘要:近年来炎症在肿瘤发生发展中的作用研究已日益成为热点,并且取得了很多成果。中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)是研究较多的两种生物学指标,在多种肿瘤研究中发现 NLR、PLR 与肿瘤临床病理特征存在关系,并可评估病人预后。该文现就 NLR、PLR 在肿瘤中的作用以及在妇科恶性肿瘤中的最新进展进行综述。

关键词:中性粒细胞-淋巴细胞比值; 血小板-淋巴细胞比值; 妇科肿瘤; 炎症

Progress in the study of peripheral blood neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in gynecologic tumors

HU Dongdong, LIN Haiyue, FENG Wen

Author Affiliation: Department of Gynecology, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University
The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222000, China

Abstract: In recent years, the role of inflammation in the development of tumors has increasingly becoming a hot spot, and many achievements have been made. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) as two kinds of biological indicators are more often researched in a wide variety of tumor study. The relationship of the two kinds of biological indicators and clinical-pathological features of tumors has been found in a variety of cancer research, and people found it can also assess the prognosis of patients. This article reviews the role of NLR, PLR in tumors, and summarizes the latest progress in gynecologic malignant tumor.

Key words: Neutrophil-lymphocyte ratio; Platelet-lymphocyte ratio; Gynecological tumor; Inflammation

肿瘤微环境是由肿瘤细胞、炎症细胞、细胞外基质等共同构成的肿瘤发生发展的局部环境,可导致肿瘤细胞增殖和侵袭转移。其中炎症细胞包括巨噬细胞、自然杀伤细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等。炎症反应是机体为维持内环境稳态进行的复杂免疫反应,有大量炎性因子参与。以前研究认为炎症与肿瘤发生发展并无关系,但 20 世纪 90 年代以来众多研究证实,在肿瘤的进展中,炎症发挥着至关重要的作用,其中慢性炎症对肿瘤的影响最为突出,这可能是由于炎症产生的炎性因子持续作用导致细胞增殖、炎性细胞募集活化,产生大量活性氧和蛋白酶,致使正常细胞 DNA 氧化损伤,最终导致肿瘤产生,因此炎性因子可作为肿瘤病情评估的标志物,所以有学者提议将炎症作为新的肿瘤特征。中性粒细胞可改变肿瘤周围环境,使正常细胞向肿瘤细胞转化,并且可诱使肿瘤细胞增殖、转移,而淋巴细胞是机体重要的免疫细胞,对肿瘤起到监视、杀灭作用,淋巴细胞减少,可增大肿瘤浸润转移

的发生^[1]。血小板也存在于肿瘤微环境中,对肿瘤细胞的增殖有促进作用,也可反映机体炎症反应程度^[2]。临床研究揭示,NLR、PLR 不仅可作为反映肿瘤病人免疫系统状态的指标,并且也是多种肿瘤不良预后的独立危险因素^[3]。而 NLR、PLR 可以反映肿瘤病人病情及预后与中性粒细胞、淋巴细胞、血小板在肿瘤发生进展中的作用密切相关。本文现就 NLR、PLR 在恶性肿瘤中的作用和近年来在妇科恶性肿瘤方面的研究最新进展进行综述。

1 NLR、PLR 在肿瘤中的作用

1.1 中性粒细胞与肿瘤 中性粒细胞是机体白细胞中所占比例最高的一种免疫细胞,自骨髓入血后可随血流移动至病变部位。研究发现在肿瘤增殖活跃的部位聚集了大量中性粒细胞,中性粒细胞因其免疫特性,在肿瘤微环境中会发生表型改变和功能重塑,之后释放的细胞毒性介质、蛋白酶及其他因子可导致机体正常细胞向肿瘤细胞转化^[4]。中性粒细胞还可下调肿瘤细胞中 E 钙黏蛋白(e-cad-

herin, E-cad) 的表达,促进癌细胞的迁移和侵袭^[5]。研究还发现中性粒细胞通过释放活化型基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)或者促使肿瘤细胞表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)促进新生血管生成,在肿瘤模型实验中利用药物抑制中性粒细胞向肿瘤组织部位运动,可显著抑制肿瘤新生血管的形成,明显降低肿瘤细胞的血管外渗活动^[6]。在肿瘤微环境中重塑后的中性粒细胞还具有类似髓源抑制细胞的功能,可产生精氨酸酶 1(arginase 1),减少细胞外精氨酸合成,抑制 T 淋巴细胞的增殖,另外在肿瘤无限制增殖造成的局部低氧环境可以导致免疫抑制性中性粒细胞增多,可抑制自然杀伤细胞的功能导致肿瘤发生转移^[7]。

1.2 淋巴细胞与肿瘤 在对肿瘤的细胞免疫中淋巴细胞起着重要作用。淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫反应根据主要功能细胞不同分为两个类别,分别为 T 淋巴细胞介导的细胞免疫和 B 淋巴细胞介导的体液免疫。其中以 T 淋巴细胞为主, T 淋巴细胞可直接杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞的增殖与扩散。但是随着肿瘤进程的发展,一些肿瘤因子可抑制 T 淋巴细胞的生成,影响 T 淋巴细胞杀伤能力,最终导致细胞免疫水平降低。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⁺ 和 CD8⁺ 两个主要亚群。CD4⁺ 细胞又被称为辅助性 T 细胞,可以调节其他 T 淋巴细胞的免疫反应,并且通过辅助 B 细胞分泌抗体参与体液免疫; CD8⁺ 细胞是一种细胞毒反应细胞,可以直接杀伤细胞,因此在 T 淋巴细胞反应模式中, CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞可反映机体免疫功能的高低强弱。肿瘤病人外周血淋巴细胞数量减少和功能缺陷可导致病人免疫功能下降。检测外周血淋巴细胞水平,可直接反映病人体内的免疫水平及肿瘤发生发展情况,因此淋巴细胞已经被认为是一种有效诊断筛查肿瘤并预测肿瘤预后转归的指标。

1.3 血小板与肿瘤 在 1872 年就有报道血小板增多与恶性肿瘤存在关联。Levin 研究发现约 38% 无法手术治疗的晚期恶性肿瘤病人存在血小板增多,并且血小板增多可增加血栓发生风险^[8]。Gasic 在小鼠肿瘤转移模型的研究中发现,使用抗血小板抗体降低血小板计数可减少肿瘤转移的发生,在输注含血小板成分的血浆后这种现象发生逆转^[9]。后续研究表明血小板功能异常也能降低转移发生,在灰色血小板综合征中,由于缺乏 α 颗粒,转移率降低了 80%。由于肿瘤部位持续炎症和组织重塑可

释放 VEGF 和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)等刺激巨核细胞分化,肿瘤与正常组织相互作用也可产生大量炎症因子如白介素-6(interleukin 6, IL-6),激发巨核细胞分裂形成血小板,导致血小板增多,并可诱导血小板聚集,形成血栓。血小板中含有大量生物活性生长因子和细胞因子,在正常伤口愈合过程中发挥重要作用,但在肿瘤中却是有害的,因为血小板释放的炎症介质如 VEGF、IL、MMP 以及抗凋亡因子等,可导致肿瘤增殖转移,并且诱发更多的炎症细胞参与这一过程,释放过量的炎症介质造成正常细胞损伤、基因突变等,促进正常细胞恶性转化、肿瘤细胞增殖、转移等^[10]。

中性粒细胞、淋巴细胞和血小板在肿瘤中会随着病程的进展而变化,所以研究 NLR、PLR 不仅可以反映机体炎症反应程度,也可以反映机体抗肿瘤作用强弱, NLR、PLR 比值增大说明机体炎症反应增加,对肿瘤免疫能力减弱,易发生肿瘤浸润、转移,最终导致较差的病人预后。

2 NLR、PLR 在妇科肿瘤中的研究进展

2.1 外阴癌 全球每年外阴癌发病人数约 10 万人,其中 90% 的病人病理类型为外阴鳞癌。早期外阴癌手术治疗后预后较好,5 年生存率可达 90%。然而仍有一部分病人术后会发生复发,现阶段除了淋巴结转移可作为病人预后的预测因素,尚无其他标志物用于外阴癌的临床管理。熊巍在对外阴鳞癌 NLR 表达的诊断价值研究发现 NLR 可以作为外阴鳞癌与外阴上皮内瘤变的术前诊断生物学指标,而最佳界限值为 2.01^[11]。在另一项对外阴鳞癌的回溯性研究结果显示淋巴结阳性的病人术前外周血 NLR 和 PLR 明显高于淋巴结阴性者,这提示术前外周血 NLR 和 PLR 与淋巴结受累情况可能存在关系^[12]。

2.2 宫颈癌 宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤,每年约有 50 万新发病例和 27.5 万死亡病例,其中约 1/3 的宫颈癌病人死于肿瘤复发。研究表明 NLR、PLR 和肿瘤病理特征相关,但由于研究设计、样本大小和病人的差异,导致争议的存在。杨军文在对 76 例宫颈癌的研究中发现 NLR 与宫颈浸润深度、淋巴结情况、病理级别及 FIGO 期别相关,单因素分析显示 NLR 是影响预后因素,与肿瘤无病生存期(disease free survival, DFS)有关^[13]。在一项 NLR 与宫颈癌临床病理特征及预后关系的 meta 分析中发现 NLR 可预测总生存率(overall survival, OS)和 DFS, NLR 与肿瘤直径、临床期别、淋巴结转移显著相关,但考虑 meta 分析的局限性,需要进一步的大样本研究,以更好地了解 NLR 在宫颈癌的预后价

值。在 NLR 与宫颈癌放化疗效果的研究方面,周文毓对宫颈癌新辅助化疗前 NLR 进行研究发现 NLR 可预测新辅助化疗疗效,预测疗效最佳值为 2.0,在病人预后评估中高 NLR 组病人的 OS 和 DFS 均显著低于低 NLR 组^[14]。在 NLR 与宫颈癌放疗及同步放化疗疗效及预后关系研究中发现 NLR 与放疗疗效相关,高 NLR 是影响 OS 的独立危险因素,高 NLR 组 1 年、3 年 OS 低于低 NLR 组^[15]。Wang 等^[16]对 515 例宫颈癌病人进行研究发现,随着肿瘤进展,NLR 和 PLR 持续性升高,NLR 升高与淋巴结转移和宫颈间质浸润深度相关,而 PLR 仅与淋巴结转移相关。在早期宫颈癌的预后研究提示 PLR 与肿瘤预后并无相关性^[17]。

2.3 子宫内膜癌 子宫内膜癌在我国妇科恶性肿瘤中其发病率仅次于宫颈癌。根据子宫内膜癌分子特征及发病机制不同分为雌激素依赖型(I型)和非雌激素依赖型(II型),其中以 I 型最为常见。病人在肿瘤早期因阴道流血等典型症状就诊而被确诊,大部分 I 型病人有较好的预后,II 型的病人的预后较差。然而大概 20% 的 I 型病人也具有不良预后,寻找客观准确的生物标志物用以危险分层,指导治疗管理是必要的。在一项对 161 例子宫异常出血或子宫内膜增厚的病人 NLR 和 PLR 的研究发现:子宫内膜癌病人 NLR 明显高于子宫内膜增生的病人和健康人群,PLR 在三组中无明显差异^[18]。在另一项子宫内膜癌与 NLR 的研究发现,子宫内膜癌术前高 NLR 组和低 NLR 组病人在肿瘤分期、病理分级、淋巴结转移、肌层浸润深度及肿瘤大小方面有明显差异,高 NLR 是病人术后复发及死亡的独立危险因素^[19],故子宫内膜癌病人术前 NLR 值可能对子宫内膜癌预后预测有一定价值。在对 733 例子宫内膜癌病人临床病理及 5 年随访资料进行研究发现,术前 NLR、PLR 水平在子宫内膜癌病人中均具有独立的预后价值,并且 NLR 和 PLR 水平与病理级别存在密切关系^[20]。此外有研究表明术前 NLR 和 PLR 可以确定子宫内膜癌病人宫颈间质受累的危险性,关注术前 NLR、PLR 水平可以帮助挑选那些应该特别关注是否累及宫颈基质的病人。

2.4 子宫肉瘤 子宫肉瘤是临床上较罕见的妇科恶性肿瘤,常被误诊为子宫肌瘤或子宫腺肌症等良性疾病,究其原因是由于缺乏灵敏度和特异度较佳的检测指标,虽然有研究表明血清 CA125 可作为子宫肉瘤的术前诊断指标,但仍有争议。在一项比较 NLR 和 CA125 对子宫肉瘤的诊断价值研究中,采用 ROC 曲线得出 NLR、CA125 最佳界值为 2.12 和 27.5,

研究结果显示在子宫肉瘤术前诊断中,NLR 诊断水平明显高于 CA125^[21]。在一项子宫肉瘤术前 NLR 诊断效能的研究显示 NLR 在子宫肉瘤术前诊断敏感度低于白细胞计数和中性粒细胞计数,但是其特异性在三者中最高,因此术前 NLR 检测可以作为子宫肉瘤术前辅助检测指标^[22]。而 PLR 与子宫肉瘤的相关性研究目前国内外未见有报道。

2.5 卵巢癌 卵巢癌是妇科恶性肿瘤死亡率最高的肿瘤^[23],每年死于卵巢癌的病人约有 14 万例。卵巢癌病人通常存在全身炎症反应,中性粒细胞、血小板计数较正常人偏高。王鑫、张虹^[24]研究发现 NLR 对卵巢癌诊断的灵敏度和特异度较高,并且 NLR 和 CA-125 联合检测可明显提高上皮源性卵巢癌早期诊断的灵敏度和特异度。近年来研究提示 NLR 具有鉴别 CA125 阴性的卵巢癌的能力,在预测卵巢癌病人 PFS 和 OS 方面优于 CA125^[25]。Feng 等^[26]对 875 例接受手术治疗但没有进行化疗的晚期浆液性卵巢癌病人的研究发现 NLR 对 PFS 有较高的预测价值,但对 OS 的预测价值不大。而另外一项对 165 例初治卵巢癌病人的的研究发现术前 NLR 水平与肿瘤期别、恶性腹水、CA125 水平、减瘤手术效果及血红蛋白水平等有关,在预后方面,高 NLR 组的 PFS 和 OS 明显小于低 NLR 组,多因素分析提示 NLR 是卵巢癌病人 PFS、OS 的独立预后因素^[27]。在卵巢癌化疗方面高 NLR 组病人对剂量-密集辅助化疗药物敏感性较低,而低 NLR 组病人则较敏感,提示 NLR 对选择化疗药物有一定参考价值^[28]。

在卵巢癌病人中发生血小板增多的比例高达 38%,血小板增多与期别、淋巴结转移以及是否进行根治性手术相关,血小板增多的卵巢癌病人 PFS 和 OS 明显缩短,所以血小板增多是上皮性卵巢癌病人术后复发或死亡的独立危险因素^[29]。卵巢癌病人预后与期别和能否进行最佳的减瘤手术密切相关,病人免疫功能也可以影响卵巢癌病人的预后,肿瘤浸润部位的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增高可延长卵巢癌病人 PFS,卵巢癌病人常表现为淋巴细胞计数降低,进而影响治疗效果和预后^[30]。所以 PLR 逐渐成为国内外学者研究的热点。PLR 不仅与癌症病人血栓形成和全身炎症状态密切相关,术前 PLR 升高的卵巢癌病人与 PLR 正常者相比预后更差,PLR 高于 300 的病人中位生存期为 14.5 月,明显低于 PLR 小于 300 的 37.4 月,Cox's 多因素分析显示 PLR 与卵巢癌期别及术后残留病灶都可作为评价卵巢癌病人的预后指标,所以 PLR 升高的卵巢癌病人病情较重,预后较差^[31]。另有研究报道卵巢

癌病人中 PLR 比 NLR 更具 PFS 和 OS 预测价值^[24]。

3 总结

综上所述, NLR、PLR 作为全身炎症反应的重要生物学标志物, 其值升高在包括妇科肿瘤在内的多种肿瘤发生发展及预后评估中存在重要价值, 但目前有关研究是一些小样本的回顾性研究, 并且研究结果存在冲突之处, 另外 NLR 和 PLR 的最佳界值在同一肿瘤的不同报道中仍有所不同, 因此目前仍需要依靠系统性的、多中心的前瞻性大规模研究对进一步了解 NLR 和 PLR 在肿瘤中的应用价值意义, 从而为临床上肿瘤的诊断、治疗和预后提供一种经济、有效的方法。

参考文献

[1] POWELL DR, HUTTENLOCHER A. Neutrophils in the Tumor Microenvironment[J]. Trends in Immunology, 2015, 37(1):41-52.

[2] KYRIAZI V, THEODOULOU E. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients[J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2013, 137(9):1286-1295.

[3] YILDIZ P, BAYRAKTAROGLU M. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with non-small cell lung cancer[J]. European Respiratory Journal, 2016, 48(suppl 60):PA511.

[4] SATPATHY SR, JALA VR, BODDULURI SR, et al. Crystalline silica-induced leukotriene B4-dependent inflammation promotes lung tumour growth[J]. Nat Commun, 2015, 6:7064.

[5] GAIDA MM, STEFFEN TG, GÜNTHER F, et al. Polymorphonuclear neutrophils promote dyshesion of tumor cells and elastase-mediated degradation of E-cadherin in pancreatic tumors[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(12):3369-3380.

[6] DERYUGINA EI, ZAJAC E, JUNCKER-JENSEN A, et al. Tissue-infiltrating neutrophils constitute the major in vivo source of angiogenesis-inducing MMP-9 in the tumor microenvironment[J]. Neoplasia, 2014, 16(10):771-788.

[7] RODRIGUEZ PC, ERNSTOFF MS, HERNANDEZ C, et al. Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes[J]. Cancer Res, 2009, 69(4):1553-1560.

[8] LEVIN J, CONLEY CL. THROMBOCYTOSIS ASSOCIATED WITH MALIGNANT DISEASE[J]. Archives of Internal Medicine, 1964, 114(4):497-500.

[9] GASIC GJ, GASIC TB, GALANTI N, et al. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease[J]. Int J Cancer, 1973, 11(3):704-718.

[10] JOHNSON KE, MCALLISTER SS, ITALIANO JE, et al. The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment[J]. Int J Cancer, 2017, 11(1):125-127.

[11] 熊巍. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值在外阴鳞癌与外阴上皮内瘤变的诊断中应用[D]. 北京:北京协和医学院, 2015.

[12] ERTAS I E, GUNGORDUK K, AKMAN L, et al. Can preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios be used as predictive markers for lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva[J]. European Journal of Obstetrics Gynecology & Reproductive Biology, 2013, 171(1):138-142.

[13] 杨军文, 吴玲玲, 倪观太. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在宫颈

癌根治术预后评估中的价值[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(16):2662-2665.

[14] 周文毓, 张建平. I B2 ~ II B 期宫颈癌新辅助化疗治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值对疗效及预后预测意义[J]. 临床军医杂志, 2016(2):119-123.

[15] 李文婷, 田男, 古丽娜·库尔班. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对宫颈癌放疗及同步放疗疗效及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(22):3697-3700.

[16] WANG L, JIA J, LIN L, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(27):44824-44832.

[17] 王晔, 吴美艳. 早期宫颈癌患者术前炎症指标与预后相关性的研究[J]. 癌症进展, 2015(3):338-341.

[18] ACMAZ G, AKSOY H, UNAL D, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2014, 15(4):1689-1692.

[19] HARUMA T, NAKAMURA K, NISHIDA T, et al. Pre-treatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is a Predictor of Prognosis in Endometrial Cancer. [J]. Anticancer Research, 2015, 35(1):337-343.

[20] CUMMINGS M, MERONE L, KEEBLE C, et al. Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival[J]. British Journal of Cancer, 2015, 113(2):311-320.

[21] KIM HS, HAN KH, CHUNG HH, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas; a case-matched comparison[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(7):691-698.

[22] 曾庆红. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在子宫肉瘤术前诊断的应用[D]. 大连:大连医科大学, 2011.

[23] 李梅. 白细胞介素-6、糖类抗原 72-4、血清癌抗原 125 联合人附睾蛋白 4 对卵巢癌的诊断价值[J]. 安徽医药, 2016, 20(6):1138-1140.

[24] 王鑫, 张虹. 术前 NLR 和 PLR 对上皮性卵巢癌患者预后的评估价值[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(6):433-436.

[25] HUANG QT, MAN QQ, HU J, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Oncotarget, 2017, 8(10):16755-16764.

[26] FENG Z, WEN H, BI R, et al. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive and Prognostic Factor for High-Grade Serous Ovarian Cancer[J]. Plos One, 2016, 11(5):e0156101. DOI:10.1371/journal.pone.0156101.

[27] 张维维, 李小庭, 赵可雷, 等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值与卵巢癌患者预后的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014(9):824-828.

[28] HUANG CY, YANG YC, WANG KL, et al. Possible surrogate marker for an effective dose-dense chemotherapy in treating ovarian cancer[J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2016, 55(3):405-409.

[29] ALLENSWORTH SK, LANGSTRAAT CL, MARTIN JR, et al. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. [J]. Gynecologic Oncology, 2013, 130(3):499-504.

[30] SATO E, OLSON SH, AHN J, et al. Intraepithelial CD8 + tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8 + /regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(51):18538-18543.

[31] ASHER V, LEE J, INNAMAA A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer[J]. Clinical and Translational Oncology, 2011, 13(7):499-503.