

引用本文:姚若愚,展浩,鲍强,等.纤维蛋白原与淋巴细胞比值在评估老年食管鳞癌放疗预后中的价值[J].安徽医药,2021,25(10):1972-1976.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.015.

◇临床医学◇



纤维蛋白原与淋巴细胞比值在评估老年食管鳞癌放疗预后中的价值

姚若愚¹,展浩¹,鲍强¹,张旭光^{1,2}

作者单位:¹徐州医科大学研究生学院,江苏 徐州 221004;

²徐州市肿瘤医院放射治疗科,江苏 徐州 221000

通信作者:张旭光,主任医师,硕士生导师,研究方向为肿瘤放射治疗学,Email:zxgjh1992@qq.com

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20151156)

摘要: **目的** 探讨纤维蛋白原与淋巴细胞比值(FLR)所建立的新型预测模型在评价老年食管鳞癌病人放疗近期疗效和预后的价值。**方法** 收集2014年1月至2018年1月徐州医科大学附属医院放射治疗科接受放射治疗并符合入组条件的老年食管癌127例资料。根据受试者ROC曲线求得纤维蛋白原与淋巴细胞比值对的最佳截断值,并以此计算FLR水平与食管鳞癌临床病理特征和预后的关系。**结果** 受试者工作特征曲线(ROC)显示,放疗前FLR的最佳截断值为2.05。根据2.05将127例病人分为低FLR($n=56$ 例)和高FLR($n=71$ 例)。不同FLR水平病人累积生存率经log-rank检验结果显示,FLR高水平病人共56例,生存时间为 (23.87 ± 4.05) 月,FLR低水平组共71例,生存时间为 (55.21 ± 3.99) 月,FLR高水平者明显低于FLR低水平者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。低FLR组放疗有效率为91.0%,高FLR组有效率为71.8%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析显示,FLR、N分期、T分期、TNM分期是影响老年食管鳞癌病人总生存(Overall survival, OS)的因素,多因素分析显示,FLR、N分期是影响老年食管鳞癌病人OS的因素。**结论** 高水平的FLR提示老年食管鳞癌病人放疗近期疗效、预后均较差。

关键词: 食管肿瘤; 纤维蛋白原; 淋巴细胞计数; 纤维蛋白原与淋巴细胞比值; 预后; 老年人

The value of fibrinogen to lymphocyte ratio in evaluating the prognosis of elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma

YAO Ruoyu¹, ZHAN Hao¹, BAO Qiang¹, ZHANG Xuguang^{1,2}

Author Affiliations:¹Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;²Xuzhou Tumor Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To explore the value of a new prediction model based on the ratio of fibrinogen to lymphocyte (FLR) in evaluating the short-term efficacy and prognosis of radiotherapy in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** From January 2014 to January 2018, 127 elderly patients with esophageal cancer who received radiotherapy in the Radiotherapy Department of Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were collected. According to the operating characteristic curve (ROC) of the subjects, the best cutoff value of the fibrinogen to lymphocyte ratio was obtained, and the relationship between FLR level and clinicopathological characteristics and prognosis of ESCC was calculated. **Results** ROC showed that the best cutoff value of FLR before radiotherapy was 2.05. According to 2.05, 127 patients were divided into low FLR ($n=56$) and high FLR ($n=71$). The cumulative survival rate of patients with different FLR levels by log-rank test showed that 56 patients with high FLR had a survival time of (23.87 ± 4.05) months, and 71 patients with low FLR had a survival time of (55.21 ± 3.99) months. The survival time in patients with high FLR level was significantly lower than that of the low FLR level, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the effective rate in the high FLR group was 71.8%. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Single factor analysis showed that FLR, N stage, T stage and TNM stage were the factors influencing the overall survival (OS) of elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma. Multi-factor analysis showed that FLR and N stage were the factors influencing OS in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma. **Conclusion** High level of FLR is indicative of poor short-term efficacy and prognosis of radiotherapy in the elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Key words: Esophageal neoplasms; Fibrinogen; Lymphocyte count; Fibrinogen to lymphocyte ratio; Prognosis; Aged

食管癌是我国最常见的消化道肿瘤之一,主要特征为发病隐匿、发病年龄高、预后差,其死亡率为

16.77/100 000人,居恶性肿瘤死亡率的第4位^[1]。对于老年食管癌的主要治疗方式为放射治疗,但放

疗病人的局部失败及远处转移仍较为常见,所以,对于高危病人设计适当的危险分层,设计后续恰当的治疗方案,并且加强随访尤为重要。近年来,有研究发现,炎症反应会影响机体的免疫监视和对治疗的反应,同时也在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用^[2]。纤维蛋白原不仅参与凝血过程,也在多种肿瘤转移与进展及炎症反应中发挥重要作用^[3-4],同时,淋巴细胞是在肿瘤治疗过程中关于病人免疫状态的常规检测血浆指标,并且用于一些常用的预后指标,例如中性粒细胞或血小板与淋巴细胞比率。有研究认为低淋巴细胞计数可能与病人免疫抑制状况有关,这可能导致肿瘤的进展^[5]。故Fan等^[6]提出一个新的肿瘤预后指标,使用血浆纤维蛋白与淋巴细胞比值(fibrinogen-to-lymphocyte ratio, FLR)来预测食管癌病人预后,并认为术前高FLR与食管癌的预后不良有关。但老年食管癌病人多合并内科疾病,身体状态较差,且发病较为隐匿,多数病人发现时已丧失手术机会,只能接受放化疗。故本研究回顾性分析了127例接受单纯放疗或同步放化疗的初治年龄 ≥ 65 岁的老年食管癌病人,探讨治疗前FLR值评估老年食管癌放疗预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月至2018年1月年徐州医科大学附属医院放射治疗科行放疗的老年食管鳞癌病人。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。病人参照“非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)”^[7]进行分期。共入组病人127例,其中男性72例,女55例;KPS评分70~90分。其中80例病人接受同步或序贯放化疗(化疗方案为氟尿嘧啶或铂类为基础的单药或联合方案),47例病人接受单纯放疗。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)卡氏评分 ≥ 70 分且预计生存期 ≥ 3 月;(3)病理确诊为食管鳞癌;(4)首次接受放射治疗,且在放疗前未行化疗及放疗前后均未行手术治疗。排除标准:(1)放疗前即有远处转移;(2)1个月内有外科手术、心脑血管意外、肺栓塞、急性感染;(3)放疗前2周内前使用过促白细胞生成药物。

1.3 近期疗效评价 标准参照万钧等^[8]所著《食管癌放疗后近期疗效评价标准》。所有病人在放疗后1个月进行近期疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(NR)。完全缓解(CR):肿瘤完全消失,照片示食管边缘光滑,钡剂通过顺利,但管壁可稍显僵直,管腔无狭窄(食管上端正常部位与病变部位狭窄处相比较其比值 $\leq 3:2$),如X线片上显示出黏膜像,可见黏膜基本恢复正常或增粗。部分缓解(PR):病变大

部分消失,无明显扭曲成角,无向腔外溃疡,钡剂通过尚顺利,但边缘欠光滑,有小的充盈缺损及棒或小龛影,或边缘呈光滑,但管腔有明显狭窄。无缓解(NR):病变有残留或病变无明显好转,仍有明显充盈缺损及龛影或狭窄加重,同时,将放疗有效定义为PR+CR。

1.4 放疗方法 所有病人都采用直线加速器6MV-X线,3D-CRT/IMRT技术放疗。病人取仰卧位,采用胸部热塑体模固定,置参考标记,用多层螺旋CT进行层厚5 mm的增强扫描。图像传至治疗计划系统(TPS)进行三维重建,勾画表面轮廓、大体肿瘤体积(GTV)、临床靶体积(CTV)和计划靶体积(PTV),并勾画出邻近的危及器官如肺、心脏、脊髓等。脊髓最大剂量 ≤ 45 Gy,单侧肺V20 $\leq 30\%$,心脏剂量V40 $\leq 40\%$;常规放疗每次2 Gy,病人处方剂量60~70 Gy/30~35次,每次2.0 Gy,1次/天。

1.5 随访 采用电话随访、住院或门诊随访等形式进行随访。治疗结束后2年内,每3个月复查1次,之后每6个月复查1次。主要随访内容包括钡餐、胸腹部CT、内镜等检查。总生存(OS)定义为确诊开始至病人死亡或随访截止的时间。

1.6 放疗前FLR的计算 在放疗前1周内抽取病人外周静脉血。FLR=F/L;定义为纤维蛋白原水平(g/L)除以淋巴细胞水平($10^9/L$)。

1.7 统计学方法 采用SPSS 21.0版软件进行处理。采用ROC曲线分析确定最佳临界点。多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本t检验。计数资料的组间比较用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier方法绘制生存曲线和Log-rank法进行组间生存率的差异性检验。采用COX回归模型筛选影响病人死亡结局的危险因素。检验水准均为 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访时间 随访截止日期为2019年6月。所有病人都获得随访,随访时间为5~60个月,中位随访时间为22个月。

2.2 FLR最佳截断值的确定 根据病人放疗前外周凝血功能、血常规结果计算FLR。以FLR值为检验变量,病人结局为状态变量,绘制FLR预测病人结局的ROC曲线分析见图1。由ROC曲线分析可以看出,FLR预测病人结局的曲线下面积为0.854, P 值小于0.05,说明FLR预测病人结局有统计学意义。FLR预测病人结局的阈值为2.05,此时对应的灵敏度和特异度分别为90.92%、70.84%。

2.3 不同FLR组与老年食管鳞癌临床病理特征的关系 根据受试者工作曲线(ROC)确定FLR判断病人总生存时间的最佳界值为:2.05,根据此界值,

将病人分为高低两组。高FLR组共56例,低FLR组共71例。由表1可以看出,放疗前FLR水平与年龄、性别和治疗方式均无关($P>0.05$);与TNM分期相关($P<0.05$)。

2.4 FLR与近期疗效的关系 不同FLR水平组疗效比较结果见表2。治疗有效的病人,即近期疗效评价为CR或PR的病人共有101例,NR病人有25例,经 χ^2 检验结果显示低FLR组放疗有效率为91.0%,高FLR组有效率为71.8%,FLR低水平病人有效人数所占比例明显高于FLR高水平($P<0.05$)。

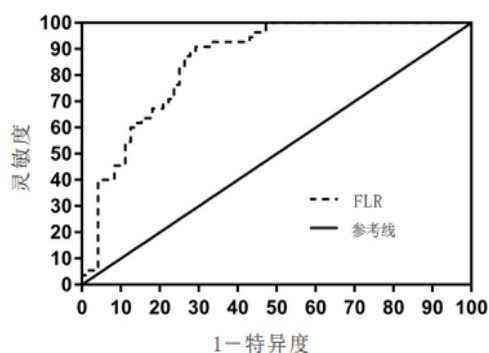


图1 血浆纤维蛋白与淋巴细胞比值(FLR)预测食管鳞癌放疗病人结局的ROC曲线

表1 老年食管鳞癌放疗127例不同FLR水平临床资料比较

临床特征	FLR分组		χ^2 值	P值
	<2.05(n=56)	≥2.05(n=71)		
性别/例(%)			0.660	0.417
男	34(60.71)	38(53.52)		
女	22(39.29)	33(46.48)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.73±5.90	74.63±5.31	0.905	0.367
合并化疗/例(%)			1.470	0.225
否	24(42.86)	23(32.39)		
是	32(57.14)	48(67.61)		
肿瘤位置/例(%)			1.055	0.292
上段	15(26.79)	26(36.62)		
中段	28(50.00)	31(43.66)		
下端	13(23.21)	14(19.72)		
T分期/例(%)			3.382	0.066
T1+T2	11(19.64)	6(8.45)		
T3+T4	45(80.36)	65(91.55)		
N分期/例(%)			1.218	0.223
0期	19(33.93)	17(23.94)		
1期	32(55.14)	46(64.79)		
2期	5(8.93)	8(11.27)		
TNM分期/例(%)			4.931	0.026
I+II期	20(35.71)	13(18.31)		
III期	36(64.29)	58(81.69)		

注:FLR为血浆纤维蛋白与淋巴细胞比值。

2.5 影响老年食管癌放疗病人预后因素 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,见图2。由单因素COX回归结果可以看出,合并化疗、T分期、N分期、TNM分期、FLR与病人结局之间的相关性均有统计学意义($P<0.05$);多因素分析显示,FLR、N分期是影响老年食管鳞癌病人OS的因素。影响病人结局的单因素COX回归分析结果见表2,多因素结果见表3。

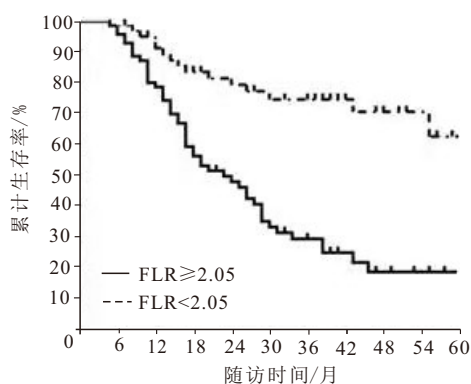


图2 不同血浆纤维蛋白与淋巴细胞比值(FLR)水平老年食管鳞癌放疗病人累积生存函数曲线

表2 影响老年食管鳞癌放疗结局的单因素COX回归分析

因素	Wald值	P值	HR值	95%CI
性别	0.339	0.560	1.172	0.687~2.000
合并化疗	7.491	0.006	2.393	1.281~4.470
肿瘤位置	0.017	0.898	1.024	0.709~1.481
T分期	4.816	0.028	3.696	1.150~11.878
N分期	4.849	0.028	1.571	1.051~2.349
TNM分期	6.997	0.008	2.760	1.301~5.857
FLR	27.066	0.000	11.599	4.607~29.203

注:FLR为血浆纤维蛋白与淋巴细胞比值。

表3 影响老年食管鳞癌放疗结局的多因素COX回归分析

因素	Wald值	P值	HR值	95%CI
N分期	5.497	0.019	1.700	1.091~2.650
合并化疗	1.874	0.372	1.093	0.752~1.852
T分期	1.916	0.321	1.101	0.985~1.978
FLR	25.087	0.000	10.661	4.223~26.914
TNM分期	2.568	0.072	1.325	1.152~2.168

注:FLR为血浆纤维蛋白与淋巴细胞比值。

3 讨论

本研究评估接受放射治疗的老年食管鳞癌病人治疗前FLR值对预后的影响,据我们所知,这是首例报道FLR值在接受放射治疗的老年食管鳞癌病人中临床意义的研究。

越来越多的证据表明系统的炎症反应在恶性肿瘤的发生和发展中起关键作用^[9-11]。传统的基于白细胞的炎症标志物,包括NLR,LMR,PLR和SII等^[1]均已被提议作为食管癌病人的潜在预后标志

物。同时,在癌症病人中经常观察到纤维蛋白溶解系统的系统活化,并且这种异常活化的程度与各种恶性肿瘤的进展,远处转移和预后受损有关^[15]。纤维蛋白原作为一种体内必要的止血因子,其在肝脏中合成,在凝血酶的作用下转化为纤维蛋白,以应对炎症、感染或者组织损伤^[16],高纤维蛋白原血症是凝血和纤维蛋白溶解活化的指标,同时也是肺癌、胃癌、结肠癌等肿瘤强有力的预后指标^[17-19],目前对于纤维蛋白原在食管癌放射治疗中的临床意义还研究甚少,有研究结果表明,预处理增高的血浆纤维蛋白原与食管癌病人的肿瘤进展和转移显著相关,并可作为预测接受新辅助治疗的病人术后复发的独立预测因子^[20-21]。此外,Wang等^[22]发现治疗前的高纤维蛋白原血症是可切除的食管癌病情进展的重要预测因子。尽管纤维蛋白原与肿瘤进展之间关系的完整机制尚未完全阐明,但相关研究认为以下机制可能解释其在肿瘤中的预后价值^[23-24]:(1)纤维蛋白原与几种生长因子结合,如成纤维细胞生长因子(FGF),血小板衍生生长因子(PDGF)、神经营养因子及TGF- β 。这些生长因子通过促进细胞的增殖、进展与肿瘤转移息息相关。(2)纤维蛋白原通过促进内皮细胞趋化和化学动力学活动的迁移以及通过增强血管内皮生长因子(VEGF)和FGF的促血管生成作用来刺激肿瘤血管生成。(3)纤维蛋白原本身可以由肿瘤细胞本身内源性合成,而纤维蛋白原促进的活化免疫细胞的阻断可能导致肿瘤细胞逃避宿主免疫监视并同时增强肿瘤细胞的迁移,侵袭和转移能力。在Palumbo等^[25]的研究中,他们将Lewi肺癌移植瘤小鼠敲除纤维蛋白原基因后,小鼠淋巴结转移率大大减少,这可能从另一方面说明了纤维蛋白原可能是肿瘤转移发展的重要因素。

肿瘤是一种全身性疾病,其发生与发展是由于肿瘤促进内环境与宿主免疫系统之间相互作用导致的,宿主的免疫系统被认为在癌症抑制中起重要作用^[26]。而在肿瘤的治疗过程中,淋巴细胞是病人自身免疫状态的常规血浆预后指标,在循环中的所有免疫细胞中,淋巴细胞占人白细胞群的30%,并且是介导针对肿瘤细胞的细胞免疫的必须效应细胞^[27],相关研究表明,治疗前较低的淋巴细胞计数与多种癌症类型(如乳腺癌、小细胞肺癌和宫颈癌)的生存率较低相关^[28-30]。辐射除了对肿瘤细胞的直接损伤外,还可以通过促进局部炎症和肿瘤抗原释放来增强肿瘤免疫原性,从而导致树突细胞活化和T细胞刺激。T淋巴细胞和B淋巴细胞被认为是放疗后肿瘤炎症和疾病控制的重要介质^[31-33]。淋巴细胞被认为是辐射敏感细胞,可以通过辐射诱导体内细胞的凋亡,从而影响宿主对肿瘤的免疫力,也可

以特异性的识别和(或)释放一系列细胞因子以激活宿主的免疫系统^[34-35],因此,辐射的有效抗肿瘤反应依赖于灵敏的免疫系统,而治疗前的淋巴细胞减少可能反映了机体的免疫抑制状态,而较低的外周淋巴细胞计数可能表明淋巴细胞对肿瘤进展的免疫反应较差与抵御功能不足。这降低了免疫攻击的效果,导致治疗效果降低。最近Zhou等^[36]的研究认为同步放化疗前减少的淋巴细胞是食管癌治疗预后较差的独立预测因子,然而食管癌病人淋巴细胞减少与肿瘤反应降低之间的潜在机制是复杂的,尚未完全揭示,仍需进一步的实验来证实。

本研究应用FLR值,将纤维蛋白原与淋巴细胞水平联合,综合评估其对老年食管癌放疗病人预后的影响。在Fan等^[6]的研究中,术前FLR高组病人表现为较低的生存率,这与本研究结果一致。同时本研究发现,FLR值较低的病人放疗的疗效较好,表明放疗前FLR比值可作为预测老年食管癌放疗病人预后及放疗敏感度的临床指标。FLR值主要包含纤维蛋白原与淋巴细胞水平检测,在临床检测过程中方便、易测量,简单实用,具有较好的临床应用价值。

本研究存在以下局限性:单中心研究,样本量较少,随访时间不足,制约本研究结论的准确性;纳入的病人可能未排除其他未知影响因素;目前尚无FLR值与食管癌病人放射敏感性相关性的报道,是否可依据FLR筛选出放射敏感的食管癌病人,以制定精确化个体化的放疗方案,以提高放疗疗效,减轻不良反应,还有待多中心、大样本研究来验证。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 葛国朝, 张正君, 李光耀. 外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值、营养指数及体质量指数与胃癌预后关系[J]. 安徽医药, 2019, 23(5): 876-880.
- [3] PERISANIDIS C, PSYRRI A, COHEN EE, et al. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer treatment reviews, 2015, 41(10): 960-970.
- [4] SAHNI A, SIMPSON-HAIDARIS PJ, SAHNI SK, et al. Fibrinogen synthesized by cancer cells augments the proliferative effect of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(1): 176-183.
- [5] DOUGAN M, DRANOFF G. Immune therapy for cancer [J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 83-117.
- [6] FAN N, CHEN D, ZHENG J, et al. A novel preoperative plasma indicator to predict prognoses for patients with esophageal squamous cell carcinoma after radical esophagectomy: fibrinogen-to-lymphocyte ratio [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4719-4728.
- [7] 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管

- 癌的临床分期标准(草案)[J].中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3):179-180.
- [8] 万钧, 肖爱勤, 高淑珍等. 食管癌放疗后近期疗效评价标准-附1000例分析[J]. 中国放射肿瘤学, 1989, 3(4):3-5.
- [9] DIAKOS CI, CHARLES KA, MCMILLAN DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11):e493-503.
- [10] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.
- [11] FENG JF, HUANG Y, CHEN QX. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12:58.
- [12] FENG JF, HUANG Y, LIU JS. Combination of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:1605-1612.
- [13] 唐梦君, 陈美琴, 胡望远. 全身炎症反应指标与食管鳞癌患者放疗后预后关系的分析[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(11):1446-1448.
- [14] GENG Y, SHAO Y, ZHU D, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:39482. DOI: 10.1038/srep39482.
- [15] TENNENT GA, BRENNAN SO, STANGOU AJ, et al. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver[J]. *Blood*, 2007, 109(5):1971-1974.
- [16] LUZZATTO G, SCHAFER AI. The prethrombotic state in cancer[J]. *Semin Oncol*, 1990, 17(2):147-159.
- [17] HONG T, SHEN D, CHEN X, et al. Preoperative plasma fibrinogen, but not D-dimer might represent a prognostic factor in non-metastatic colorectal cancer: A prospective cohort study[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(1):103-111.
- [18] SILVESTRIS N, SCARTOZZI M, GRAZIANO G, et al. Basal and bevacizumab-based therapy-induced changes of lactate dehydrogenases and fibrinogen levels and clinical outcome of previously untreated metastatic colorectal cancer patients: a multicentric retrospective analysis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(2):155-162.
- [19] ADAMS GN, ROSENFELDT L, FREDERICK M, et al. Colon cancer growth and dissemination relies upon thrombin, stromal PAR-1, and fibrinogen[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(19):4235-4243.
- [20] TAKEUCHI H, IKEUCHI S, KITAGAWA Y, et al. Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(12):2222-2227.
- [21] MATSUDA S, TAKEUCHI H, FUKUDA K, et al. Clinical significance of plasma fibrinogen level as a predictive marker for postoperative recurrence of esophageal squamous cell carcinoma in patients receiving neoadjuvant treatment[J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(7):654-661.
- [22] WANG H, GAO J, BAI M, et al. The pretreatment platelet and plasma fibrinogen level correlate with tumor progression and metastasis in patients with pancreatic cancer[J]. *Platelets*, 2014, 25(5):382-387.
- [23] MARTINO MM, BRIQUEZ PS, RANGA A, et al. Heparin-binding domain of fibrin(ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(12):4563-4568.
- [24] ZHENG S, SHEN J, JIAO Y, et al. Platelets and fibrinogen facilitate each other in protecting tumor cells from natural killer cytotoxicity[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(5):859-865.
- [25] PALUMBO J S, TALMAGE K E, MASSARI J V, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells[J]. *Blood*, 2005, 105(1):178-185.
- [26] ARUM CJ, ANDERSSEN E, VISET T, et al. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape in microvillus-formed niche: a study of syngeneic orthotopic rat bladder cancer model in comparison with human bladder cancer[J]. *Neoplasia*, 2010, 12(6):434-442.
- [27] 胡东东, 林海月, 冯文. 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[J]. *安徽医药*, 2019, 23(3):441-444.
- [28] AFGHAHI A, PURINGTON N, HAN SS, et al. Higher absolute lymphocyte counts predict lower mortality from early-stage triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12):2851-2858.
- [29] SUZUKI R, LIN SH, WEI X et al. Prognostic significance of pretreatment total lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *Radio Oncol* 2018, 126(3):499-505.
- [30] LEE YY, CHOI CH, SUNG CO, et al. Clinical significance of changes in peripheral lymphocyte count after surgery in early cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(1):107-113.
- [31] QUARMBY S, KUMAR P, KUMAR S. Radiation-induced normal tissue injury: role of adhesion molecules in leukocyte-endothelial cell interactions[J]. *Int J Cancer*, 1999, 82(3):385-395.
- [32] STEINAUER KK, GIBBS I, NING S, et al. Radiation induces upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) protein in PC-3 cells[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(2):325-328.
- [33] NIKITINA EY, GABRILOVICH DI. Combination of gamma-irradiation and dendritic cell administration induces a potent antitumor response in tumor-bearing mice: approach to treatment of advanced stage cancer[J]. *Int J Cancer*, 2001, 94(6):825-833.
- [34] CHO O, OH YT, CHUN M, et al. Radiation-related lymphopenia as a new prognostic factor in limited-stage small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):971-978.
- [35] LIU J, ZHAO Q, DENG W, et al. Radiation-related lymphopenia is associated with spleen irradiation dose during radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1):90.
- [36] ZHOU XL, ZHU WG, ZHU ZJ, et al. Lymphopenia in esophageal squamous cell carcinoma: relationship to malnutrition, various disease parameters, and response to concurrent chemoradiotherapy[J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(8):e677-677e686. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0723.

(收稿日期:2019-10-15, 修回日期:2020-12-03)