

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.034

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.034>

中性粒细胞与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌中的研究进展

王帅, 方华, 姜紫微, 刘莹 综述 张薇 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)定义为中性粒细胞数量除以淋巴细胞数量, 是对不同应激刺激的一般免疫反应的标志。中性粒细胞和淋巴细胞被认为在肿瘤的发展中起着重要作用, 中性粒细胞具有抗肿瘤和促进肿瘤发生和发展的双重作用, 而淋巴细胞是最突出的抗肿瘤细胞(特别是CD8⁺T淋巴细胞)。NLR既考虑了中性粒细胞的作用, 也考虑了淋巴细胞的作用, 反映了肺癌患者慢性炎症中出现的骨髓生成的改变。NLR是容易测量和可重复的标志物, 这为肺癌相关炎症提供一种简单而廉价的评估途径。NLR在整个肺癌诊疗过程中的动态演变为预测肺癌尤其是非小细胞肺癌患者的早期治疗失败、肿瘤进展和预后、计划未来的随访和治疗提供了依据。

[关键词] 非小细胞肺癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 预测; 预后; 治疗

Research progress of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer

WANG Shuai, FANG Hua, JIANG Ziwei, LIU Ying, ZHANG Wei

(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is defined as the number of neutrophils divided by the number of lymphocytes and is a sign of a general immune response to different stress stimuli. Neutrophils and lymphocytes are considered to play an important role in the development of tumors. Neutrophils have anti-tumor effects but also promote the occurrence and development of tumors. On the contrary, lymphocytes are the most prominent anti-tumor cells (especially CD8⁺T lymphocytes). NLR considers both the roles of neutrophils and lymphocytes, reflecting the changes in bone marrow production that occurs in chronic inflammation in lung cancer patients. NLR is an easy-to-measure and repeatable marker, which provides simple and inexpensive access of evaluation for lung cancer-related inflammation. The dynamic evolution of the balance state of NLR throughout the whole diagnosis and treatment of lung cancer provides insights for lung cancer patients, especially for predicting the treatment failure of non-small cell lung cancer in the early stage, tumor progression and prognosis, and planning future follow-up as well as treatment.

Keywords non-small cell lung cancer; neutrophil-to-lymphocyte ratio; prediction; prognosis; therapy

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-17

通信作者 (Corresponding author): 张薇, Email: weipoza@163.com

肺癌一直是世界上癌症相关死亡的主要原因^[1]。2012年,肺癌夺走了全球160多万人的生命。预测在2035年,肺癌将导致多达300万人死亡(210万男性和90万女性)^[2],同时也是最常被诊断的恶性肿瘤(男性20%,女性10%),其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌病例的85%以上^[3]。有的NSCLC在早期无明显症状,很难引起重视,因此早期NSCLC很容易漏诊。在可手术阶段,根治性手术或联合新辅助化疗是首选的治疗方法^[4]。然而,20%~25%的病例表现为局部晚期疾病(III期)^[5],此时仅靠手术切除并不能完全治愈,即使完全切除和术后巩固化疗或适当的放化疗,局部复发的总体风险仍高达20%~40%^[6]。全身炎症反应与肿瘤血管生成、抑制凋亡和DNA损伤有关,从而导致癌症的进展和转移^[7]。基于全身炎症与癌症进展之间的这种关系,基于炎症的指标已被用作评估免疫微环境和全身炎症的有效且廉价的替代物^[8]。中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞的比率(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞与单核细胞比率及全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是包括肺癌在内的不同癌症患者良好的炎症反应随访标志物和预测生存标志物^[9-12],其中NLR在临床实践中可作为评估反应和辅助临床医生评估患者总体预后的重要前瞻性分层标准^[13]。作为周围炎性细胞的中性粒细胞通过释放细胞因子和趋化因子[血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)]与肿瘤微环境相互作用,促进肿瘤细胞的增殖和血管生成,从而导致肿瘤发生迁移和转移^[14]。相反,淋巴细胞在抗肿瘤免疫反应中起着重要作用,尤其是CD8⁺亚型(CD8⁺T细胞通过杀死细胞毒细胞和产生细胞因子,在抑制肿瘤生长方面发挥重要作用),在实体瘤患者中,肿瘤区域淋巴细胞浸润的增加与较好的治疗反应性和预后相关^[15]。随着中性粒细胞的增加和/或淋巴细胞的减少,肿瘤的病程更具侵袭性,预后更加恶化。现就外周血NLR在肺癌,尤其是非小细胞肺癌的早期预测、对诊疗的指导作用和预后等的研究进展进行综述。

1 NLR对肺癌早期诊断的作用

肺癌的早期诊断被认为可能是提高肺癌5年生存率的关键^[16],虽然肺癌的治疗最近取得了实质

性的进展,但早期诊断的准确性仍然不能令人满意^[17]。此外,流行病学研究^[18-19]发现:有10%~25%的肺癌发生在从不吸烟的人群中,而且随着时间的推移,从不吸烟的人群患肺癌的比例一直在增加。一项对中国女性不吸烟者的前瞻性研究^[20]表明:参与免疫反应的系统循环标志物与肺癌风险相关,这表明炎症在从不吸烟者肺癌的发病机制中发挥了作用。因此为了更好地诊断肺癌,除了对吸烟和老龄化人群进行常规体检筛查外,对低风险人群及不吸烟人群也需要增加新的标志物进行早期筛查。2020年Rimini等^[8]经过10年的中位随访时间对3 810名健康人群进行随访追踪,旨在评估代谢综合征和免疫炎症指标的预测价值,以确定普通人群的癌症风险。研究结果显示:截止随访结束已诊断出203例浸润性癌(5.3%),肺癌占6.9%, $NLR \geq 1.5$ 、 $PLR \geq 110.6$ 和 $SII \geq 365.776$ 与调整后的癌症诊断风险比呈正相关,分析证明炎症指数(NLR, PLR和SII)是普通人群癌症发展的实际危险因素,可作为普通人群危险分层标准的一部分。并且不同血清炎症标志物结合起来诊断肺癌的敏感度和特异度有所提高。2016年, Igor Nikolić等^[17]采用单因素方差分析(one way ANOVA)和学生-纽曼-科尔斯(Student-Newman-Keuls) post-hoc检验比较了47名健康参与者和388名不同病理组织学肺癌亚型患者。结果显示:所有肺癌患者NLR值和PLR值与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.001$),但不同肺癌亚型患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。另外分别对NLR与PLR采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析结果显示:NLR值(0.852)比PLR值(0.753)更能准确区分肺癌患者和健康对照者。将NLR和PLR的临界值结合在一起,如果这两个比率都在临界值以下,则健康的人有80.85%的概率不会患肺癌,如果其中一个或两个比率都高于临界值,肺癌患者患上任何一种类型肺癌的可能性都有78.96%。这表明,NLR和PLR在肺癌的早期诊断中可能有一定的价值,同时,NLR的敏感性较高(77.05%),是诊断肺癌的较好指标,NLR和PLR结合诊断肺癌的敏感度和特异度有所提高。2017年王虹等^[21]回顾分析了120例不同临床分期的肺鳞癌患者和120例健康人,分别作为研究组和对照组,回归曲线分析得出NLR诊断肺鳞癌的临界值为2.75,灵敏度为0.79,特异度为0.85,Youden指数为0.65,准确度为0.72,认为外周血NLR在肺鳞癌早期诊断中具有较高的特异度和灵敏度,并提出NLR与SCC联合诊断可较好地提升肺鳞癌诊断的灵

敏度。尽管如此, NLR在早期诊断NSCLC时, 要求条件比较苛刻, 仅对没有基础疾病、没有进行化疗、无免疫系统疾病及无明显全身或局部感染等疾病的患者有一定的诊断价值^[22], 但是随着研究的深入, NLR和其他血清标志物的联合应用, 将对肺癌的诊断更加准确。

2 NLR对非小细胞肺癌治疗选择的作用

NLR的升高反映促肿瘤中性粒细胞的增加或抗肿瘤(或肿瘤细胞毒)淋巴细胞的丧失, 宿主免疫系统功能失调可能导致无法产生抗肿瘤反应, 也可能使患者面临感染致病和死亡的风险。2013年Yao等^[23]收集了182例晚期NSCLC患者, 采用logistic回归分析等研究方法, 得出NLR较高的晚期NSCLC患者采用一线铂类化疗药的疗效可能较差。2018年Liu等^[13]回顾性分析了934名活检诊断为肺癌的患者, 结果同之前研究所显示的一样, 治疗前NLR低的患者比NLR高的患者有明显更好的化疗反应。2017年Scilla等^[24]回顾分析了276名接受明确的放化疗治疗的III期非小细胞肺癌患者, 结果表明: 诊断时测量的低NLR与接受多模式治疗的局限性非小细胞肺癌患者的总体生存率改善有关。即无论是否进行手术, 治疗前低NLR均可改善接受明确放化疗的III期非小细胞肺癌患者的总体生存率。因此, 作为一种反应指标, NLR可以预测化疗的益处, 并改善患者的选择。此外, 文献^[25]表明: III期非小细胞肺癌放化疗后增加的免疫治疗可以提高无进展生存率。同时研究^[26]发现: 对于放化疗后接受免疫治疗的晚期非小细胞肺癌患者, NLR在免疫治疗或后续治疗路线巩固治疗的治疗决策和患者选择中可能是有用的, 应作为一个预测因子进行评估。2020年Petrova等^[27]回顾性研究了119名应用帕博利珠单抗作为二线治疗的转移性非小细胞肺癌患者, 比较免疫治疗前不同NLR值患者的无进展期生存期和总生存期, 结果显示: 免疫治疗前NLR>5的患者平均无进展期生存期为6.86个月(95%CI: 5.81~7.9), 而NLR≤5的患者平均无进展期生存期为18.82个月(95%CI: 15.87~21.78)(长秩检验 $P<0.001$)。免疫治疗前NLR>5的患者平均总生存期为19.42个月(95%CI: 16.36~22.47)明显短于NLR≤5患者的40.59个月(95%CI: 36.01~45.16)(长秩检验 $P<0.001$)。认为NLR≤5是一个潜在的预测标志物, 它可以识别适合将免疫治疗作为二线治疗的患者, 对于临床治疗方案的制订有指导作用。因此, 在T细胞介导的免疫反应

功能障碍的情况下, 人们可以预测, 较高的NLR预示着无法用免疫检查点抑制剂(如抗PD-1抗体)正确地刺激耐受T细胞^[28], 以至于影响患者的治疗效果。在肺癌放射治疗方面, 2019年Doi等^[29]回顾性评估了100名接受全脑放射治疗的非小细胞肺癌患者, 采用Cox比例风险模型进行多变量分析显示: NLR<5.0和PD-L1表达显著预示非小细胞肺癌脑转移患者全脑放射治疗后存活率的提高。NLR低的患者在晚期的非小细胞肺癌全脑放射治疗后可能会经历更长的生存期, 这突显了在NLR降低的患者中存在潜在的免疫介导的反应。因此, 他们推测, 治疗前的NLR可以帮助识别哪些肺癌脑转移患者应该接受全脑放射治疗。

3 NLR对非小细胞肺癌患者治疗疗效(反应)的评估

基于血液的生物标志物还与治疗反应相关, 在治疗过程中, 肿瘤相关的炎症反应的减弱可能表现为NLR的下降^[26], 并且由于耐药是局部晚期非小细胞肺癌患者面临的主要挑战之一^[30], 因此有必要了解NLR在治疗过程中和治疗后的动态演变, 并预测治疗是否会失败, 识别潜在的治疗应答者和无应答者, 并及时更改治疗方案。2017年Derman等^[31]回顾性研究了139例非小细胞肺癌患者, 分别在治疗后6周和12周计算肿瘤的反应, 以NLR>5为界值采用Fisher's exact test分析, 结果显示: 当NLR>3.5时, 进展性疾病与6周时NLR>3.5有显著关联($P=0.02$), 12周时有显著性关联趋势($P=0.06$), 进展性疾病与6周($P=0.02$)和12周($P=0.03$)NLR>5有显著关联, 这些发现表明, 确诊时全身炎症程度较高的患者可能有更具侵袭性的疾病, 应及时有效地进行治疗, 而治疗过程中NLR的增加可能是疾病进展和治疗失败的先兆。2018年Liu等^[13]回顾性分析了934名活检诊断为肺癌的患者, 采用Fisher's精确检验比较不同治疗反应NLR与PLR的值, 结果发现: 在接受化疗的患者中, NLR值较低的患者完全缓解率(30.6%)明显好于NLR值较高的患者(17.1%, $P<0.001$), 完全缓解组化疗前后NLR和PLR值均较中、差反应患者低(均 $P<0.05$)。中、差反应患者化疗后NLR和PLR较治疗前明显升高(均 $P<0.001$)。结果表明: NLR水平可以作为预测化疗反应的替代指标。2020年Palomar-Abri1等^[26]将92例晚期非小细胞肺癌患者根据NLR的变化分为预后良好组(NLR值由≥4降至<4, NLR值维持<4)和预后不良组(NLR

值由 <4 升至 ≥ 4 , 或NLR维持 ≥ 4), 采用多元logistic回归模型分析不同NLR组治疗的反应情况, 结果显示: 放化疗后NLR值升至 ≥ 4 或维持 ≥ 4 的患者(预后不良组)疾病进展的风险较高[OR=4.94 (95% CI: 1.01~24.48), $P=0.048$]. 也就是说, NLR的减少与更好的肿瘤反应显著相关。2019年Sebastian等^[28]回顾性分析了156名通过立体定向全身放射治疗的局限性非小细胞肺癌患者, 发现立体定向全身放射治疗后NLR水平较高主要发生在治疗前NLR <3.6 的患者组。但是立体定向全身放射治疗后NLR增加的意义尚不清楚, 这可能代表了放疗引起的持续的治疗后炎症状态, 并且与病死率之间存在关联。这些结果表明, 无论肿瘤来源如何, 较高的NLR不仅在化疗后, 而且在免疫治疗后, 都预示着治疗反应和临床结果差, 并且在在分层治疗的适宜性和定制随访方面可能是有价值的, 其可能的机制可以通过炎症与化疗药物的疗效之间相互影响这一事实来解释。

4 NLR对非小细胞肺癌预后的作用

肿瘤学研究的重点是寻找早在诊断阶段就能确定初步预后的因素, 这反过来又允许实施适当的治疗, 以适应特定的病例^[32-34]。建立一个最佳的预后因素, 以促进个体风险分层和管理, 对于改善非小细胞肺癌患者的预后至关重要。中性粒细胞的肿瘤促进作用与淋巴细胞的肿瘤抑制作用影响肿瘤患者的预后, 并且治疗前、治疗后以及治疗前后的变化对非小细胞肺癌患者预后的评估皆有不同, 需要特定的病例深入研究。2019年Sebastian等^[28]回顾性分析了156名采用立体定向全身放射治疗的局限性非小细胞肺癌患者, 结果显示: 在单变量Cox回归分析中, 治疗前NLR >3.6 与总体生存率较差有统计学意义的关联(HR=2.00, 95% CI: 1.18~3.39, $P=0.010$)。Cox多变量分析显示: 当考虑到年龄, 性别, T分期, 组织学等情况时, NLR >3.6 时仍与总体生存率较低(HR=1.91, 95% CI: 1.09~3.33, $P=0.023$)存在统计学上的独立相关性。相反, 2020年Palomar-Abri1等^[26]将92例晚期非小细胞肺癌患者根据NLR的变化分为预后良好组(NLR值由 ≥ 4 降至 <4 , NLR值维持 <4)和预后不良组(NLR值由 <4 升至 ≥ 4 , 或NLR维持 ≥ 4)。采用单变量分析和多变量Cox风险模型分析不同NLR组预后情况, 结果显示: 预后良好组的无进展期为25.79个月, 预后不良组为12.09个月(HR=2.98, 95% CI: 1.74~5.10,

$P<0.001$), 预后良好组的总生存期为42.94个月, 预后不良组为18.86个月(HR=2.81, 95% CI: 1.62~4.90, $P<0.001$), 并强调了NLR动态变化的重要性, 同时也表明治疗后炎症状态比基线NLR更能预测PFS和OS。2018年Liu等^[13]回顾性分析了934名活检诊断为肺癌的患者, 其中有639名患者接受了化疗, 将其按照化疗的反应分组, 采用单变量和多变量Cox回归模型评估NLR和PLR与生存率的关系, 结果发现: 在病情得到控制的患者中, 只有化疗后较低的NLR患者仍然具有良好的预后。然而, 治疗前的NLR在这些患者中没有显著差异。在初次化疗后病情控制的患者中, 化疗后NLR比化疗前NLR对预后的影响更大, 同时化疗期间维持低NLR的患者预后最好。在手术治疗非小细胞肺癌的研究中, 2019年, Liang等^[35]回顾性分析了456例非小细胞肺癌手术治疗的患者, 采用Cox回归模型进行多因素分析评估炎症指标在预测患者5年总体生存率中的预后价值, 结果显示: NLR ≤ 2.28 组的5年总体生存率和中位总体生存时间显著高于NLR >2.28 组[43.4% vs 29.4% (47.0个月 vs 28.0个月), $P<0.001$]. 而在2018年Liu等^[13]对934名活检诊断为肺癌患者的研究发现, 对于接受手术的患者, 治疗前NLR和PLR与预后无关, 尽管较高的治疗前NLR和PLR患者30个月后存活率较低。这种结果的差异性表明了研究的争议性, 最终结果的不同, 可能是与招募人群数量、肺癌亚型, 研究的治疗方法不同相关, 这些差异可能解释了不同的结果。

5 结语

在免疫治疗的年代, 人们对免疫系统及其与癌症发展和扩散的相互作用的关注与日俱增^[8]。其中NLR作为反映全身炎症状态的一个指标, 其对于肺癌患者诊疗过程中的预测及预后作用被不断证实, 显示出了极大的临床应用的潜力, 我们可以依据治疗前的值对患者的病情进行初步的综合评估及判断, 依据治疗过程中的变化对患者的治疗反应进行评估, 让患者获得最佳的治疗方案与治疗效果, 对待不同时期的肿瘤患者采取个体化的治疗方案, 从而达到提高生存率, 降低医疗费用的目的。并且联合应用NLR和其他炎性标志物及肿瘤标志物, 可提高NLR对相关肿瘤诊断的灵敏度与特异度, 为肿瘤诊断、评估预后提供新思路。但现在相关研究还存在着很大的改进空间: 对于同一肿瘤的NLR的研究所设立的基准值不尽

相同,可能是由于纳入的患者和所选择的方法所致,仍有待进一步研究确定,同时在目前研究中尚未明确指出NLR的正常参考值范围、诊断标准等,NLR在实际临床工作中应用还很少,但由于其便于检测、可重复以及低廉的检测价格,随着研究的不断进展,该指标有望广泛应用于临床,指导临床医师选择合适的治疗方案及判断预后。

参考文献

- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann. Oncol*, 2017, 28(suppl_4): iv1-iv21.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, et al. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(8): 150.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet*, 2014, 383(9928): 1561-1571.
- Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9998): 1049-1056.
- Stinchcombe TE, Zhang Y, Vokes EE, et al. Pooled analysis of individual patient data on concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer in elderly patients compared with younger patients who participated in US National Cancer Institute Cooperative Group Studies[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25): 2885-2892.
- Feng W, Fu XL, Cai XW, et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5): 1100-1107.
- Munn LL. Cancer and inflammation[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2017, 9(2): 10.1002/wsbm.1370.
- Rimini M, Casadei-Gardini A, Ravaioli A, et al. Could inflammatory indices and metabolic syndrome predict the risk of cancer development? Analysis from the Bagnacavallo population study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1177.
- Peng B, Wang YH, Liu YM, et al. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3098-3106.
- Gu XB, Tian T, Tian XJ, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12493.
- Zhang H, Zhang L, Zhu K, et al. Prognostic significance of combination of preoperative platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio (COP-NLR) in patients with non-small cell lung cancer: based on a large cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126496.
- Unal D, Eroglu C, Kurtul N, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis[J]? *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5237-5242.
- Liu D, Jin J, Zhang L, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio may predict benefit from chemotherapy in lung cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1595-1605.
- Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(1): 41-52.
- Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 93-103.
- Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction[J]. *J Am Soc Nephro*, 2005, 16(12): 3721-3727.
- Nikolić I, Kukulj S, Samaržija M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes[J]. *Croat Med J*, 2016, 57(3): 287-292.
- Peloso L, Ahn C, Gao A, et al. Proportion of never-smoker non-small cell lung cancer patients at three diverse institutions[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(7): djw295.
- Couraud S, Zalcman G, Milleron B, et al. Lung cancer in never smokers - a review[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(9): 1299-1311.
- Shiels MS, Shu XO, Chaturvedi AK, et al. A prospective study of immune and inflammation markers and risk of lung cancer among female never smokers in Shanghai[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10): 1004-1010.
- 王虹, 王晓磊. 鳞状细胞癌抗原联合中性粒细胞与淋巴细胞比值在肺鳞癌早期诊断中的应用[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2017, 39(3): 254-256.
- WANG Hong, WANG Xiaolei. Application of squamous cell carcinoma antigen combined with neutrophil to lymphocyte ratio in early diagnosis of lung squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Inner Mongolia Medical University*, 2017, 39(3): 254-256.
- 侯鹏飞, 李忠诚. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率与非小细胞肺癌相关性的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21(12): 100-104.
- HOU Pengfei, LI Zhongcheng. Research progress on the correlation between the ratio of neutrophils to lymphocytes in peripheral blood and non-small cell lung cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2019, 21(12): 100-104.

23. Yao Y, Yuan D, Liu H, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(3): 471-479.
24. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with locally advanced (stage IIIA and IIIB) non-small cell lung cancer treated with combined modality therapy[J]. *Oncologist*, 2017, 22(6): 737-742.
25. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929.
26. Palomar-Abril V, Soria-Comes T, Campos ST, et al. Dynamic evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic factor in stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(12): 2333-2340.
27. Petrova MP, Eneva MI, Arabadjiev JI, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a potential predictive marker for treatment with pembrolizumab as a second line treatment in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 48-55.
28. Sebastian N, Wu T, Bazan J, et al. Pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio is associated with overall mortality in localized non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 134: 151-157.
29. Doi H, Nakamatsu K, Anami S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival after whole-brain radiotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *In Vivo*, 2019, 33(1): 195-201.
30. Ozkan EE, Kaymak Cerkesli ZA, Erdogan M. Predictive value of immune-inflammation indices in metabolic response and outcome after curative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(9): 849-856.
31. Derman BA, Macklis JN, Azeem MS, et al. Relationships between longitudinal neutrophil to lymphocyte ratios, body weight changes, and overall survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 141.
32. Kim SH, Lee HW, Go SI, et al. Clinical significance of the preoperative platelet count and platelet-to-lymphocyte ratio (PLT-PLR) in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 36198-36206.
33. Remon J, Gorham J, Besse B, et al. Circulating free DNA, new dynamic marker in nonsmall cell lung cancer patients[J]? *Eur Respir J*, 2015, 46(6): 1548-1550.
34. Ichinose J, Murakawa T, Kawashima M, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in elderly patients undergoing resections for non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(12): 3658-3666.
35. Liang HG, Gao K, Jia R, Prognostic significance of the combination of preoperative fibrinogen and the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer following surgical resection[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2): 1435-1444.

本文引用: 王帅, 方华, 姜紫薇, 刘莹, 张薇. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(8): 1940-1945. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.034

Cite this article as: WANG Shuai, FANG Hua, JIANG Ziwei, LIU Ying, ZHANG Wei. Research progress of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(8): 1940-1945. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.034