

外周血 NLR 和 PLR 在胃癌中的研究进展

范东¹, 葛萍萍¹, 吴琼¹, 孙进¹, 许利剑²

(1. 南京医科大学第二临床医学院, 江苏 南京 210000; 2. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210000)

摘要: 胃癌发病率较高, 许多患者确诊时已为晚期, 预后差。早期诊断、加强可切除患者的围手术期管理、针对晚期患者选择合适的综合治疗方案等措施能改善胃癌患者的预后。炎症在肿瘤发生发展中扮演着重要角色, 外周血炎症指标可间接反映机体与肿瘤之间的相互作用, 且因其易获取、重复性好、廉价等优势, 近年来外周血炎症指标与恶性肿瘤的相关性得到广泛研究, 其中最具有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 与胃癌的相关性研究已在各个阶段展开, 全文就其在胃癌诊断、治疗、预后中的临床作用进行综述。

关键词: 胃癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 诊断; 治疗; 预后

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)04-0291-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B007

Research Progress on Peripheral Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Gastric Cancer

FAN Dong¹, GE Ping-ping¹, WU Qiong¹, SUN Jin¹, XU Li-jian²

(1. The Second Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

Abstract: The incidence rate of gastric cancer is high. Many patients have a poor prognosis because they are diagnosed at an advanced stage. Therefore, early diagnosis, strengthening perioperative management for patients with resectable tumors, and selecting appropriate comprehensive treatment for advanced patients can improve the prognosis of gastric cancer. It is well known that inflammation plays an important role in the occurrence and development of neoplasms, and peripheral inflammation indexes can indirectly reflect the interaction between the body and neoplasms. Due to the advantages of easy acquisition, good repeatability and low costs, the correlation between peripheral blood inflammatory indicators and malignant tumors has been widely studied in recent years, 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 gastric cancer have been carried out in various stages. This article will review the clinical roles of NLR and PLR in the diagnosis, treatment and prognosis of gastric cancer.

Subject words: gastric cancer; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio; diagnosis, treatment; prognosis

胃癌(gastric cancer, GC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 据最新全球统计资料显示, 胃癌发病率位居恶性肿瘤第5位, 居癌症致死病因第4位, 仅次于肺癌、结肠癌、肝癌, 尤其在东亚地区发病较高^[1]。虽然随着诊断技术和手术治疗的进步, 早期胃癌的死亡率有所降低^[2], 但仍有许多患者确诊时已为晚期, 预后较差。有学者指出, 环境危险因素和肿瘤局部的炎症反应与肿瘤的起始、进展有关, 并且炎症相

关的生物过程会影响癌症发展和治疗的各个阶段^[3]。与此同时, 能反应全身免疫炎症的外周血参数被提出可用于评估多种肿瘤的癌症相关炎症反应^[4], 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)是其中的代表性标志物。中性粒细胞产生和释放DNA毒性物质导致DNA双链断裂和基因组不稳定性增加是癌症起始的重要因素之一^[5]。在肿瘤微环境中, 中性粒细胞通过释放颗粒蛋白、生长因子, 包括表皮生长因子、肝细胞生长因

通信作者: 许利剑, E-mail: xulijian185@126.com

收稿日期: 2022-01-25; 修回日期: 2022-02-22

子和血小板源性生长因子等促进癌症生长进展^[6], 增加癌细胞的迁移性, 促进癌细胞在内皮细胞上的锚固, 并最终帮助癌细胞离开血管, 转移至其他部位^[7]。另有学者指出, 活化血小板除促进血栓形成外, 还能促进肿瘤的进展。激活的血小板会释放大量调节肿瘤微环境的因子、促血管生成生长因子等刺激肿瘤血管生成; 同时血小板可以促进上皮细胞向间叶细胞的转化和肿瘤细胞在循环中存活、外渗并在肿瘤之外的部位定植^[8]。而目前认为外周血淋巴细胞可引起协同细胞毒性并发挥肿瘤抑制作用, 尤其是以细胞毒性 T 细胞和 Th1 细胞为主的抗肿瘤亚群^[9]。因此, NLR/PLR 或许可反映体内抗癌与促瘤反应的动态平衡, 有研究报道高 NLR/PLR 与多种恶性肿瘤的不良预后显著相关^[10-11]。而其与胃癌的相关性也受到了广泛探索, 本文就其在胃癌早期诊断、治疗、预后评估等阶段的研究进展进行综述。

1 NLR 和 PLR 与胃癌的早期诊断

Fang 等^[12]在一项探索全身炎症标志物在胃癌早期诊断应用价值的研究中, 纳入 2 606 例胃癌患者和同期的 3 219 名健康对照者, 分析显示: 胃癌患者癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、NLR、PLR 均显著升高。通过曲线下面积 (the area under the curve, AUC) 比较不同的生物标志物对胃癌的诊断价值显示, NLR 和 PLR 分别取 2.258、147.368 时对胃癌具有诊断敏感性, 并且其诊断价值优于 CEA 和 CA19-9 ($P < 0.001$)。亚组分析发现, 尽管 NLR、PLR 和肿瘤标志物 CEA、CA19-9 一样随着肿瘤 TNM 分期的进展而增加, 但 NLR、PLR 主要是在肿瘤的早期阶段增加。另一项研究对胃癌组、良性疾病组、健康组进行比较, 结果显示 NLR、PLR 和 CEA 有助于区分胃癌与良性胃病变, 联合使用 PLR+CEA 或 NLR+CEA, 比单独使用 NLR、PLR 和 CEA 更有诊断价值^[13]。Zhu 等^[14]在初步发现胃癌患者血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、白蛋白 (albumin, Alb) 明显降低, NLR、CEA、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 和 CA19-9 明显高于非胃癌患者的基础上, 进一步通过梯度提升决策树 (gradient boosting decision tree, GBDT) 构建了预测模型, 其对早期胃

癌的诊断灵敏度为 87.0%, 特异度为 84.1%, 准确率为 83.0%, 阳性预测值为 83.0%, 阴性预测值为 87.8%。由此可见 NLR 和 PLR 对于早期胃癌的筛查与诊断具有一定的应用价值, 尤其是联合现有的肿瘤标志物时可以增加临床对胃癌诊断的可靠性。

2 NLR 和 PLR 与胃癌的临床病理特征

2.1 NLR 和 PLR 与胃癌的组织学类型

Yasui 等^[15]将 218 例胃肿瘤患者分为腺瘤组和腺癌组; 腺癌患者又按组织学类型分为: (1) 分化组: 包括管状腺癌高分化型 (tub1)、中分化型 (tub2) 和乳头状腺癌 (pap); (2) 未分化组: 包括低分化腺癌实型 (por1)、低分化腺癌实型 (por2) 和印戒细胞癌 (sig)。结果显示: 腺癌患者 NLR 和 PLR 明显高于腺瘤患者 ($P < 0.05$), 未分化腺癌患者的 NLR 显著高于分化腺癌患者 ($P < 0.05$)。而在此之前, Huang 等^[16]在晚期胃癌患者中的研究则显示 NLR 和 PLR 在肿瘤分化程度不同的亚组间差异无统计学意义。另一项荟萃分析的结果也表明高 NLR 与组织学分化无关^[17]。提示 NLR、PLR 与胃癌肿瘤分化及组织类型之间的相关性还有待进一步研究。

2.2 NLR 和 PLR 与胃癌的 T 分期及 TNM 分期

Sahin 等^[18]根据侵袭深度 (T)、淋巴结累及程度 (N)、转移状态 (M)、分期等分层评估患者的 NLR 后显示, T 分期: T₃、T₄ 期患者的中位 NLR 较 T₁ 期高 ($P < 0.05$), T₄ 期中位 NLR 水平较 T₂ 期高 ($P < 0.05$); TNM 分期: 与 I 期比较, II 期、III 期、IV 期中位 NLR 值均升高 ($P < 0.05$), III 期、IV 期 NLR 中位水平较 II 期显著升高 ($P < 0.05$)。由此可见 NLR 不仅与胃癌患者分期相关, 而且 NLR 越高代表肿瘤分期越晚。另一项研究^[19]则显示 PLR 是分期和转移组肿瘤负荷的独立预测因子 ($P < 0.001$, $P = 0.003$), 其中进展期胃癌 (不包括转移病例) PLR 值显著高于早期胃癌, 转移性胃癌 PLR 值显著高于非转移性胃癌。最近 Zhu 等^[20]针对胃黏液腺癌患者的研究也证实高 PLR 与肿瘤直径、肿瘤浸润程度、淋巴结转移、更高的 TNM 分期和高 NLR 具有显著相关性 (P 均 < 0.05)。另外, Miyatani 等^[21]将术前和术后 NLR 进行比较, 结果显示术前 NLR 与肿瘤大小、侵袭深度、淋巴浸润、静脉浸润和疾病分期显著相关, 而术后 NLR 与各临床病理变量

之间则没有相关性,更进一步从侧面反应了治疗前 NLR 对肿瘤生物学特性的重要诊断价值。

这些证据说明治疗前 NLR、PLR 与肿瘤的病理特征密切相关,治疗前 NLR 和 PLR 升高与肿瘤体积增大、淋巴结转移、侵袭深度加深、分期较晚、早期转移有关。这两个指标可能反映了胃癌的侵袭行为。

2.3 NLR 和 PLR 与胃癌的淋巴结转移

胃癌患者术前淋巴结转移程度的确定对于选择合适的手术方式和制定个性化的治疗方案有重要的指导价值,传统的影像手段仅可作初步参考,因此寻找一个敏感、易操作的指标预测胃癌淋巴结转移是值得探索的。Zhang 等^[22]将 904 例接受胃切除术的患者以 NLR=2.0 和 PLR=160 分别分组,分析显示:高 NLR 和高 PLR 与病理淋巴结转移(pathological lymph node metastasis, pN+)显著相关,且淋巴结转移患者的 NLR 和 PLR 显著高于无淋巴结转移患者($P<0.05$)。因此 NLR 和 PLR 可作为预测淋巴结转移的预后指标。在针对早期胃癌的研究中,Lou 等^[23]表示高 NLR 和高 PLR 均与早期胃癌的淋巴结转移相关,而多因素分析显示仅 PLR 高($P=0.025$)是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素。但是 Zhu 等^[24]的结果则与之完全相反,他们将患者以术前中位 NLR (1.73)和 PLR 值(117.78)分组,发现术前 NLR 或 PLR 值无论高低都不能预测早期胃癌患者的淋巴结转移(P 均 >0.05)。另外,Kosuga 等^[25]在研究中将 NLR 与 CT 对胃癌 pN+的临床预测能力进行比较,显示 NLR ≥ 1.6 和 CT 诊断淋巴结转移阳性是晚期胃癌(cT₂~T₄)中 pN+的独立预测因子,但 NLR ≥ 1.6 无法预测早期胃癌(cT₁)的 pN+;在晚期胃癌中,NLR ≥ 1.6 检测 pN+的灵敏度(84.9%)和阴性预测值(63.9%)高于常规 CT 诊断(50.0%和 51.7%)。

由此可见,术前 NLR 和 PLR 的高敏感性也许能使其成为术前评估进展期胃癌 pN+的一种有用的补充方式,而它们与早期胃癌淋巴结转移的相关性还有待进一步明确。

2.4 NLR 和 PLR 与胃癌的腹膜转移

准确评估进展期胃癌患者的腹膜转移对于选择最佳治疗方法至关重要,因为大多数腹膜转移的患者不适合行根治性切除。一项 Meta 分析显示虽然 CT 诊断胃癌分期的准确性较好,但对腹膜转移的检出仍存在较低的灵敏度和特异度^[26]。有学者指出伴

有腹膜转移的患者 NLR 明显高于无腹膜转移的患者($P=0.041$)^[27]。Chen 等^[28]在探讨 NLR 和 PLR 能否预测胃癌腹膜转移的研究中,将 1 080 例患者以 PLR=131.00 和 NLR=1.95 分别分组,显示高 NLR 和 PLR 与腹膜转移具有显著相关性($P<0.05$),同时 Logistic 分析显示 PLR 是预测腹膜转移的独立指标。Nakamura 等^[29]通过评估晚期胃癌患者中 NLR 与腹腔镜检查腹膜转移情况的相关性后,指出术前高 NLR 是腹腔镜检查确诊腹膜转移的显著独立预测因子。因此术前 NLR 和 PLR 有望成为晚期胃癌患者治疗前评估腹膜转移的有效指标,与腹腔镜检查相比,NLR 和 PLR 具有无创、廉价、方便获取的优势。但目前的证据还不足以支持其临床应用价值,需要进一步大样本前瞻性的研究证据。

3 NLR 和 PLR 与胃癌的治疗

3.1 NLR 和 PLR 与胃癌的手术治疗

手术治疗是胃癌患者最主要的治疗手段之一,术后出现并发症影响术后恢复,严重者甚至可以导致临床死亡,然而目前还没有可靠的指标能预测其发生。日本一项探索 NLR 能否预测胃癌术后短期预后的研究^[30]显示:低 NLR 组和高 NLR 组的围手术期结局有显著性差异,包括术后并发症[3 例(2.7%) vs 5 例(11.3%), $P=0.015$]、术中出血量[(158 $\pm$ 168) g vs (232 $\pm$ 433) g, $P=0.022$]、术中输血[0 vs 3(6.8%), $P=0.042$],由此可见术前高 NLR 与不良的短期预后相关。Mohri 等^[31]也表示:术前 NLR 可独立预测术后感染性并发症的发生,但不能预测非感染性并发症。而 Jiang 等^[32]的研究结果却不同,研究显示高 NLR 患者的淋巴结转移阳性和 TNM 分期更高的可能性增加,高 PLR 患者术后发生并发症的可能性增加。多因素分析显示,组织学类型、浆膜浸润、淋巴结转移、PLR 是术后并发症发生的独立预测因素,但是 NLR 与术后并发症的发生无关。同样 Inaoka 等^[33]在针对临床 T₂₋₄ 期胃癌的研究中,也明确表示只有术前 PLR 是根治性胃切除术后并发症的一种简单有效的预测指标。Mungan 等^[34]最新研究显示,虽然术前 PLR 和 NLR 在发生 Clavien-Dindo 分级 3 级以上并发症的患者中均升高,但是 PLR 与术后并发症的发生率密切相关,而 NLR 与住院期间死亡率的关系

更为显著。

上述证据说明术前 NLR 和 PLR 与术后短期结局具有一定的相关性,尤其 PLR 与并发症的发生关系更密切,但是作为术后早期预测并发症指标的证据还不够充分,需要进一步的研究证实。

3.2 NLR 和 PLR 与胃癌的非手术治疗

胃癌的非手术治疗主要包括围手术期放化疗和晚期患者的放化疗、靶向治疗和免疫治疗等综合治疗,化疗是其中的主要治疗手段,但目前还没有一个方便获取的临床指标来评价非手术治疗的短期疗效。据报道,治疗前高 PLR 与新辅助化疗后的低客观缓解率(objective response rate, ORR)和低病理缓解率(pathology response rate, pRR)显著相关^[35],由此可见治疗前 PLR 对患者的化疗反应具有一定的预测价值。另外, Gonda 等^[36]对 110 例接受 S-1 + 顺铂化疗的 IV 期患者进行化疗反应评估后显示,低 NLR 组 (<3) 化疗达部分缓解的患者比例显著较高 (38.5% vs 19.1%, $P<0.05$), 高 NLR 组 (>3) 肿瘤进展患者的比例较高 (57.4% vs 25.0%, $P<0.05$), 提示治疗前 NLR <3 的患者在化疗过程中获益更大, 而 NLR ≥ 3 患者表现出对该方案的耐药性。Huang 等^[16]在接受氟尿嘧啶/亚叶酸钙/奥沙利铂 (FOLFOX)、卡培他滨/奥沙利铂 (CapeOX)、紫杉醇或多西他赛/顺铂 (TP) 等方案治疗的晚期患者中也得出了类似的结论,研究者在化疗周期内的首次反应评估后发现,肿瘤稳定率达 73.53%, 高 NLR 和高 PLR 组的疾病控制率明显差于对照组;生存分析显示高 NLR (>3.04) 或高 PLR (>223) 的患者更容易出现化疗耐药。但最近 Ohe 等^[37]在对晚期患者术前行 DCS 治疗(多西他赛、顺铂和 S-1) 后的分析表示, PLR 是唯一与病理反应相关的标志物 ($P=0.031$), NLR 值 ($P=0.155$) 与病理反应无统计学相关性。由此可见,化疗前 NLR、PLR 可能是预测化疗敏感性的有用指标, 与不同的化疗方案的相关性不尽相同, 可以用来识别更能在化疗中受益的患者, 或者作为选择个性化方案的参考。

有学者指出,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT) 后 NLR、PLR、淋巴细胞/单核细胞比值 (LMR)、全身免疫炎症指数、血红蛋白等均显著降低^[38], 说明化疗过程中机体免疫系统与肿瘤之间的相互作用是一个动态变化的过程。Zurlo 等^[39]将肿瘤对 NACT 的组织反应与化疗前后 NLR 的变化联系起来,发现

在 NACT 后继续保留或转移到低 NLR 亚组的患者的肿瘤组织反应得到了改善。类似地, Gong 等^[40]研究结果显示 NACT 后 PLR 水平越高, 总生存期越差。不仅 NACT 如此, 在另一项针对 116 例转移性胃癌患者的多中心、双盲观察性研究中^[41], 研究者将 2 个周期化疗后改变的 NLR (cNLR)、治疗前基线 NLR (bNLR) 与化疗反应变化综合起来分析显示: 在 bNLR 低 (<3.96) 和 cNLR 降低 (<0) 的患者中, 71.2% 的患者对化疗有反应; 然而, 100% 高 bNLR (>3.96) + cNLR 升高 (>0) 的患者观察到疾病进展; 2 个周期一线化疗后 NLR 的增加 (cNLR >0) 与较差的总生存期显著相关。这些证据表明基线 NLR 仅反映治疗前静止疾病情况, 而 NLR、PLR 的变化则是机体抗肿瘤的一种外在表现, 其与肿瘤化疗反应的相关性或许预示着他们可应用于临床用药的动态观察和对化疗疗效的早期评估。

4 NLR 和 PLR 与胃癌的预后

Zhang 等^[42]针对 182 例接受胃癌根治术患者的研究显示, 高 NLR 组和高 PLR 组患者的中位总生存期和中位无进展生存期均较差, 并表示 NLR 是总生存期的独立预后因素。而 Szor 等^[43]的研究也证实术前高 NLR 是接受根治性切除的患者生存率降低的独立危险因素, 进一步分析显示相同侵袭深度 ($P=0.032$) 和分期 ($P=0.020$) 者, NLR 较高的患者总生存期较低, 但在相同的淋巴结状态下, 高 NLR 与总生存期无相关性 ($P=0.184$)。Chen 等^[44]针对患者术前接受 SOX (S-1 + 奥沙利铂) 和 XELOX (奥沙利铂 + 卡培他滨) 两种 NACT 的研究报道显示, 治疗前低 PLR 组的总生存期较高 NLR 组更长。除此之外, 有学者指出术前接受 S-1 辅助化疗期间 NLR 的增加是影响总生存期和无复发生存期的独立危险因子^[45]。Gong 等^[40]针对术前接受 DOF、DF 和 FOLFOX 等 NACT 方案患者的研究发现, 38 例患者 NACT 后 NLR 降低, 但其总生存期没有改善, 而高 PLR 值下降的 25 例患者表现出总生存期改善, 与 NACT 前低 PLR 患者的生存期相似; 另外低 PLR 升高的 8 例患者总生存期更差, 与 NACT 前高 PLR 患者的生存期相似, 并且 NACT 后 PLR 水平越高, 总生存期越差。这些研究表明不仅治疗前 NLR 和 PLR 与可切除胃癌患

者的远期预后密切相关, NACT后 NLR 和 PLR 的动态变化也能在一定程度上预测患者的预后。

一项包含 8 614 例患者的荟萃分析探究了不可切除晚期胃癌治疗前 NLR 与总生存期、无进展生存期的相关性^[46], 其中囊括以化疗、化疗联合靶向治疗、免疫治疗为主要治疗手段的原始研究共 36 项, 汇总分析提示治疗前高 NLR 与较低的总生存期和无进展生存期显著相关; 按国家、研究类型、病例负荷、HR 分析、治疗前 NLR 的截止值或治疗类型划分的亚组分析得出了相同的结论。Wang 等^[47]转移性胃癌接受一线化疗的研究中显示, 低 PLR 组的总生存期明显长于高 PLR 组 (13.4 个月 vs 9.2 个月, $P=0.02$)。由此可见晚期胃癌患者治疗前升高的 NLR、PLR 均表现出与较差的总生存期和无进展生存期具有相关性的趋势。除此之外, Kim 等^[48]在针对转移性胃癌患者接受一线姑息性化疗的研究中发现, 治疗后持续高 NLR 或低 NLR 升高也与患者的化疗不良反应和较差的生存密切相关, 而 NLR 降低与良好反应相关($P<0.001$), 之后有两项研究证实了这一结果^[49-50]。最近, Ota 等^[51]在针对尼鲁单抗治疗胃癌的研究中, 也表示治疗前 $NLR>3$ 和治疗后 60 d NLR 的增加 >2 是总生存期预后不良的独立危险因素, 并且 NLR 差值 <2 的患者的总生存期明显长于 NLR 差值 >2 的患者 (中位总生存期: 9.2 个月 vs 4.0 个月, $P=0.002$)。这些最新证据表明, 抗肿瘤治疗过程中 NLR 和 PLR 的动态变化反映了机体与肿瘤的相互作用, 可以用作治疗效果的监测, 以及预后评估。若 NLR 和 PLR 值持续升高则提示治疗方案不合适, 需进一步调整综合治疗方案, 而不必等治疗全程结束再换方案。

5 小 结

综上所述, 目前研究表明 NLR 和 PLR 与胃癌发生发展及诊断、治疗、预后等过程均密切相关, 因其检测简便、重复性好、价格便宜, 有望成为胃癌从诊断、治疗到预后评估全过程中的重要参考指标之一。但是目前 NLR 和 PLR 与胃癌的研究有以下不足之处: (1) 这两个指标与胃癌的研究还处于相关性研究阶段, 无法准确定位其对胃癌各阶段的具体影响。(2) 现有的研究多为单中心回顾性研究, 包含的

样本量和纳入人群不一致, 缺乏多中性、大样本量的前瞻性研究。(3) 各个研究中 NLR 和 PLR 的最佳截断值不尽相同, 获取的方法包括受试者工作曲线、中位数等。未来需要更多的前瞻性研究明确 NLR 和 PLR 在胃癌发生发展转归中的作用, 并且进一步量化其可行的参考值, 才能将其应用于临床诊疗工作。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, et al. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007) [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 144-154.
- [3] Hou J, Karin M, Sun B. Targeting cancer-promoting inflammation-have anti-inflammatory therapies come of age? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5): 261-279.
- [4] Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, et al. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 137.
- [5] Butin-Israeli V, Bui TM, Wiesolek HL, et al. Neutrophil-induced genomic instability impedes resolution of inflammation and wound healing [J]. J Clin Invest, 2019, 129(2): 712-726.
- [6] Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 173.
- [7] Saini M, Szczerba BM, Aceto N. Circulating tumor cell-neutrophil tango along the metastatic process [J]. Cancer Res, 2019, 79(24): 6067-6073.
- [8] Olsson AK, Cedervall J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer [J]. Platelets, 2018, 29(6): 569-573.
- [9] Chraa D, Naim A, Olive D, et al. T lymphocyte subsets in cancer immunity: friends or foes [J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(2): 243-255.
- [10] Zhang X, Hu D, Lin X, et al. Prognostic value of an inflammation-related index in 6,865 chinese patients with postoperative digestive tract cancers: the FIESTA study [J]. Front Oncol, 2019, 9: 427.
- [11] Bar-Ad V, Palmer J, Li L, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio associated with prognosis of lung cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(6): 711-717.

- [12] Fang T, Wang Y, Yin X, et al. Diagnostic sensitivity of NLR and PLR in early diagnosis of gastric cancer [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 9146042.
- [13] Wu Y, Jiang M, Qin Y, et al. Single and combined use of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and carcinoembryonic antigen in diagnosing gastric cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481: 20–24.
- [14] Zhu S, Dong J, Zhang C, et al. Application of machine learning in the diagnosis of gastric cancer based on noninvasive characteristics [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e244869.
- [15] Yasui S, Takata T, Kamitani Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a useful marker for predicting histological types of early gastric cancer [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 791.
- [16] Huang Z, Liu Y, Yang C, et al. Combined neutrophil/platelet/lymphocyte/differentiation score predicts chemosensitivity in advanced gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 515.
- [17] Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, et al. Prognostic role of neutrophil/lymphocyte ratio in resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinics*, 2018, 73: e360.
- [18] Sahin AG, Aydin C, Unver M, et al. Predictive value of preoperative neutrophil lymphocyte ratio in determining the stage of gastric tumor [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1973–1979.
- [19] Cetinkunar S, Guzel H, Emre GI, et al. High levels of platelet/lymphocyte ratio are associated with metastatic gastric cancer [J]. *J BUON*, 2015, 20(1): 78–83.
- [20] Zhu Z, Gao J, Liu Z, et al. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of stage I–III gastric cancer patients with a MGC component [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9678363.
- [21] Miyatani K, Saito H, Kono Y, et al. Combined analysis of the pre- and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcomes of patients with gastric cancer [J]. *Surg Today*, 2018, 48(3): 300–307.
- [22] Zhang L, Wei Z, Xu A, et al. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor marker retrospective study [J]. *Int J Surg*, 2018, 56: 320–327.
- [23] Lou N, Zhang L, Chen X, et al. A novel scoring system associating with preoperative platelet/lymphocyte and clinicopathologic features to predict lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. *J Surg Res*, 2017, 209: 153–161.
- [24] Zhu G, Tian S, Wang H, et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio cannot predict lymph node metastasis and prognosis in patients with early gastric cancer: a single institution investigation in China [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(1): 78–84.
- [25] Kosuga T, Konishi T, Kubota T, et al. Clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of lymph node metastasis in gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1187.
- [26] Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis [J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(S1): 3–18.
- [27] Murakami Y, Saito H, Shimizu S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in patients with unresectable gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(5): 2583–2589.
- [28] Chen X, Mao C, Wu R, et al. Use of the combination of the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and tumor characteristics to predict peritoneal metastasis in patients with gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e175074.
- [29] Nakamura N, Kinami S, Fujii Y, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of peritoneal metastasis during staging laparoscopy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 108.
- [30] Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients [J]. *Eur J Sur Oncol*, 2018, 44(5): 607–612.
- [31] Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, et al. Impact of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative infectious complications on survival after curative gastrectomy for gastric cancer [J]. *Medicine*, 2016, 95(11): e3125.
- [32] Jiang N, Deng J, Liu Y, et al. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(6): 444–451.
- [33] Inaoka K, Kanda M, Uda H, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2–4 gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(14): 2519–2526.
- [34] Mungan İ, Dicle ÇB, Bektaş Ş, et al. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 9.
- [35] Tang C, Cheng X, Yu S, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio

- and lymphocyte-to-white blood cell ratio predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and the prognosis of locally advanced gastric cancer patients treated with the oxaliplatin and capecitabine regimen[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:7061–7075.
- [36] Gonda K, Shibata M, Sato Y, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with nutritional impairment, immune suppression, resistance to S-1 plus cisplatin, and poor prognosis in patients with stage IV gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(6):1073–1078.
- [37] Ohe Y, Fushida S, Yamaguchi T, et al. Peripheral blood platelet-lymphocyte ratio is good predictor of chemosensitivity and prognosis in gastric cancer patients [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:1303–1311.
- [38] Li Z, Li S, Ying X, et al. The clinical value and usage of inflammatory and nutritional markers in survival prediction for gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy and D2 lymphadenectomy[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(3):540–549.
- [39] Zurlo IV, Schino M, Strippoli A, et al. Predictive value of NLR, TILs(CD4+/CD8+) and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(1):45–55.
- [40] Gong W, Zhao L, Dong Z, et al. After neoadjuvant chemotherapy platelet/lymphocyte ratios negatively correlate with prognosis in gastric cancer patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(5):e22364.
- [41] Cousillas CA, Gallardo ME, Fernandez MA, et al. Dynamic perspective of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in metastatic gastric cancer[J]. *J BUON*, 2021, 26(5):2131–2140.
- [42] Zhang Y, Lu J, Du Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer[J]. *Medicine*, 2018, 97(12):e144.
- [43] Szor DJ, Roncon Dias A, Pereira MA, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(5):851–857.
- [44] Chen L, Hao Y, Cong X, et al. Peripheral Venous blood platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of patients with gastric cancer treated with SOX or XELOX regimen neoadjuvant chemotherapy[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1078097133.
- [45] Mori M, Shuto K, Kosugi C, et al. An increase in the neutrophil-to-lymphocyte ratio during adjuvant chemotherapy indicates a poor prognosis in patients with stage II or III gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):1261.
- [46] Du S, Fang Z, Ye L, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the benefit of gastric cancer patients with systemic therapy[J]. *Aging*, 2021, 13(13):17638–17654.
- [47] Wang J, Qu J, Li Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the response to first-line chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1): e22185.
- [48] Kim H, Ro S M, Yang J H, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio prechemotherapy and postchemotherapy as a prognostic marker in metastatic gastric cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(5):990–999.
- [49] Bozkurt O, Firat ST, Dogan E, et al. The prognostic value of the change in neutrophil-to-lymphocyte ratio during first-line palliative chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer: a retrospective study[J]. *J BUON*, 2019, 24(5):1992–1999.
- [50] Liu Z, Liang Y, Tang X, et al. Decrease in blood neutrophil-to-lymphocyte ratio indicates better survival after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. *Front Surg*, 2021, 8:745748.
- [51] Ota Y, Takahari D, Suzuki T, et al. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte ratio during nivolumab monotherapy are associated with gastric cancer survival[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(2):265–272.