

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.05.012

· 临床研究 ·

## 术前高血小板和淋巴细胞比值是早期恶性黑色素瘤患者的不良预后因素

曹艳娇, 张维红, 杜伟娇, 王学敏, 曹水(天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室 生物治疗科, 天津 300060)

**[摘要]** **目的:** 探讨术前血液中血小板、单核细胞、中性粒细胞与淋巴细胞的比值指标与早期恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)患者临床病理特征及预后的相关性。**方法:** 收集2007年1月到2012年5月在天津医科大学肿瘤医院初治并接受根治术的120例I~III期皮肤MM患者的临床资料, 分析术前血液中血小板和淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞和单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte, NLR), 以及血红蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、血小板、乳酸脱氢酶、年龄、肿瘤分期和溃疡等与MM患者临床病理特征及预后的关系。**结果:** 原发病灶有溃疡患者的NLR及嗜碱性粒细胞较高(均 $P<0.05$ )。单因素分析结果显示PLR、NLR、LMR、中性粒细胞数、淋巴细胞数、单核细胞数、乳酸脱氢酶水平、年龄、肿瘤分期和溃疡是MM患者5年生存率的影响因素( $P<0.05$ )。多因素分析结果发现, PLR( $HR=4.206, 95\%CI: 1.654\sim 10.696, P<0.01$ )、肿瘤分期( $HR=7.670, 95\%CI: 3.977\sim 14.795, P<0.01$ )和溃疡( $HR=1.931, 95\%CI: 1.029\sim 3.623, P<0.05$ )是影响MM患者预后的独立危险因素。**结论:** 术前高PLR可以作为早期MM患者不良预后的判断因素。

**[关键词]** 恶性黑色素瘤; 血小板和淋巴细胞比值; 预后

**[中图分类号]** R739.5; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0509-06

## Higher preoperative platelet-to-lymphocyte ratio is a poor prognostic marker for the early stage malignant melanoma patients

CAO Yanjiao, ZHANG Weihong, DU Weijiao, WANG Xuemin, CAO Shui(Department of Biotherapy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Clinical Research Center for Malignant Cancer of Tianjin City, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy of Tianjin City, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the relationship between the preoperative blood indicators (platelets, monocytes, neutrophils-to-lymphocyte ratio) and clinicopathological characters and the prognosis of the early stage malignant melanoma (MM) patients. **Methods:** Clinicopathological data of 120 cases of stage I-III MM patients, who received initial treatment and radical operation in the Cancer Hospital of Tianjin Medical University from January 2007 to May 2012, were obtained for this study. The correlations between parameters of PLR (platelet-to-lymphocyte ratio), LMR (lymphocyte-to-monocyte ratio), NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), hemoglobin, neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils, platelets, lactate dehydrogenase, age, stage as well as ulcer and the prognosis of the patients were evaluated. **Results:** Patients whose tumor with ulceration have higher NLR and basophilic granulocyte (all  $P<0.05$ ). Univariate analysis showed that NLR, PLR, LMR, neutrophil, lymphocyte, monocyte, lactic dehydrogenase, age, stage and ulceration were the risk factors of poor 5-year overall survival ( $P<0.05$ ). The multivariate analysis identified PLR ( $HR=4.206, 95\%CI: 1.654\sim 10.696, P<0.01$ ), stage ( $HR=7.670, 95\%CI: 3.977\sim 14.795, P<0.01$ ) and ulceration ( $HR=1.931, 95\%CI: 1.029\sim 3.623, P<0.05$ ) as independent risk factors for the prognosis of the MM patients. **Conclusion:** Higher preoperative PLR can be used as a predictive factor for poor prognosis of the early stage MM patients.

**[Key words]** malignant melanoma (MM); platelet-to-lymphocyte ratio (PLR); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(5): 509-514. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.05.012]

**[基金项目]** 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12); 国家自然科学基金资助项目(No. 81272221)。Project supported by the National Science and Technology Support Program (No. 2015BAI12B12), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81272221)

**[作者简介]** 曹艳娇(1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤生物治疗学的临床研究工作, E-mail: 947603180@qq.com

**[通信作者]** 曹水(CAO Shui, corresponding author), 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事恶性肿瘤的免疫治疗、生物治疗、化疗及综合治疗研究, E-mail: caoshui9999@163.com

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)起源于神经外胚层组织中的黑色素细胞,其恶性程度非常高,发病隐匿,且对放化疗敏感度低,预后极差。MM发病率虽然仅占全部肿瘤的1%,却是恶性肿瘤中增长最快的,中国每年新发病例约2万例。MM可发生于皮肤、黏膜、眼、泌尿生殖系统和结缔组织,国内患者的发病部位以皮肤和黏膜居多,皮肤型占50%~70%,黏膜型约占22.6%<sup>[1]</sup>。外科手术是早期皮肤MM的主要治疗手段,但MM侵袭性高,易复发和转移,根治术后5年生存率不高<sup>[2]</sup>,若能早期预测其复发与转移,采取相应的治疗措施,则对患者的治疗效果有重大意义。大量研究<sup>[3-4]</sup>证实,系统性炎症反应指标与实体肿瘤患者的预后相关。随着对MM与炎症关系的深入研究,发现接受免疫治疗的晚期MM患者的预后与外周血中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte, NLR)、淋巴细胞和单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)相关<sup>[5-8]</sup>。上述血液学指标简便易得,可在一定程度上反应机体的免疫状态,但是关于可彻底切除的I~III期皮肤MM患者预后与这些血液学指标的分析报道较少。本研究通过分析120例I~III期皮肤MM患者的临床资料,旨在探讨术前血液学指标与MM预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集2007年1月至2012年5月在天津医科大学肿瘤医院初治并接受根治性手术治疗的120例I~III期皮肤MM患者的临床资料。病例纳入标准:(1)原发于皮肤的MM,除外黏膜、眼等其他组织;(2)均经过病理证实为MM,并于肿瘤医院进行根治性手术,且病理切缘为阴性;(3)术前均进行相关检查除外其他脏器转移,术后TNM临床病理分期为I/II/III期;(4)有术前1周内的血常规和肝功能数据。病例排除标准:(1)在外院行切检、激光、化疗等其他治疗;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并血液系统、免疫系统疾病;(4)合并严重的心脑血管、肝肾功能不全疾病;(5)术前存在任意部位的感染;(6)随访资料不全者。根据上述标准共筛选出123例,其中失访3例,最后入组患者120例。本研究经天津医科大学肿瘤医院伦理委员会批准,所有入组的患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

收集符合标准的120例患者术前1周内的末次血常规(包括血红蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、血小板等)和乳酸脱氢酶(LDH)数据,并根据这些数据计算出血小

板和淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、LMR和NLR。生存终点为肿瘤相关死亡,术后随访至2017年5月,平均随访时间为93个月。总生存期(OS)为从疾病确诊到死亡或最后一次随访的时间。肿瘤的分期按照第7版AJCC皮肤黑色素瘤分期系统进行。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行数据分析。根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)计算出血液学各指标和LDH的最佳cut-off值。用单样本Kolmogorov-Smirnov检验对数据做正态性检验,*t*检验用于分析符合正态分布血液学指标与临床病理特征关系,秩和检验用于分析非正态分布血液学指标与临床病理特征的关系,单因素分析采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,COX多因素回归用于分析影响预后的独立危险因素。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MM患者血液学指标与临床病理特征的关系

120例MM患者中男性67例,女性53例;中位年龄为57(19~86)岁。患者血液学指标与临床病理特征的关系采用秩和检验分析结果(表1)显示,原发病灶有溃疡患者的NLR及嗜碱性粒细胞数较高(均 $P<0.05$ );PLR、LMR、血红蛋白、中性粒细胞数、淋巴细胞数、单核细胞数、嗜酸性粒细胞数、血小板数和LDH水平与患者原发病灶位置、病灶有无溃疡、临床分期均不相关。

### 2.2 影响MM患者5年生存率的危险因素分析

以肿瘤相关死亡为终点,利用ROC曲线计算出各血液学指标的最佳cut-off值,如表2所示,以cut-off值作为预测MM患者预后的临界点,用Kaplan-Meier单因素分析法分析结果显示,MM患者5年后共有78例患者存活,生存率为65%。影响其5年生存率的因素包括患者年龄、原发病灶部位有无溃疡、临床分期、中性粒细胞数、淋巴细胞数、NLR、PLR、单核细胞数、LMR、LDH。临床特征方面,患者年龄越大,5年生存率越低;原发病灶有溃疡患者的5年生存率明显低于无溃疡患者(53 vs 46个月, $P<0.05$ ),III期患者的生存率明显低于I~II期(55 vs 31个月, $P<0.01$ )。患者的性别及原发病灶部位与患者预后无关。血液学指标方面,患者的外周血中性粒细胞数、淋巴细胞数和单核细胞数越低,提示患者的预后越差;较高的NLR、PLR、LDH及较低的LMR均与患者的不良预后相关。而血红蛋白、嗜酸性粒细胞数、嗜碱性粒细胞数和血小板数与患者的预后无关。

表1 MM患者血液学指标与临床病理特征的关系  
Tab.1 The relationship between the blood indicators and tumor feature of MM patients

Factor	Total	Pathogenic site			Ulceration			Clinical stage		
		Arms and legs	Trunk and head	P	No	Yes	P	I-II	III	P
Case(n)	120	95	25		68	52		94	26	
Hb	138.00±23.00	136.00±24.00	140.00±21.00	0.367	134.50±22.75	146.00±23.25	0.087	140.00±23.25	136.00±21.75	0.924
N	3.49±1.57	3.45±1.56	3.69±1.65	0.556	3.37±1.45	3.68±1.97	0.309	3.49±1.45	3.30±2.27	0.876
L	1.83±0.70	1.79±0.64	2.02±1.06	0.128	1.89±0.66	1.64±0.77	0.096	1.82±0.70	1.93±0.80	0.851
NLR	1.93±1.03	1.98±1.07	1.66±0.72	0.150	1.85±0.67	2.06±1.20	0.036	1.90±0.79	2.14±1.60	0.331
PLR	119.48±52.79	122.17±57.10	102.83±50.70	0.058	114.95±58.20	125.59±55.60	0.285	121.23±51.04	110.06±79.73	0.816
M	0.41±0.25	0.40±0.22	0.48±0.29	0.605	0.42±0.23	0.40±0.30	0.814	0.43±0.23	0.37±0.32	0.628
E	0.10±0.12	0.10±0.12	0.13±0.15	0.573	0.10±0.12	0.13±0.14	0.323	0.12±0.04	0.08±0.10	0.067
LMR	4.19±2.42	4.18±2.51	4.19±1.20	0.425	4.19±2.36	4.19±2.08	0.311	4.23±2.29	3.92±3.06	0.374
B	0.01±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	0.748	0.01±0.01	0.02±0.01	0.037	0.01±0.01	0.01±0.01	0.624
PLT	217.50±77.50	218.00±82.00	213.00±74.00	0.974	224.00±79.25	212.00±66.00	0.338	218.00±81.75	217.00±58.25	0.679
LDH	171.73±34.85	174.17±36.31	162.48±27.30	0.136	167.54±32.69	177.21±37.08	0.133	170.29±35.58	176.96±32.17	0.390

Hb:Hemoglobin; N:Neutrophil; L:Lymphocyte; M:Monocyte; E:Eosnophil; B:Basophil; PLT:Platelet

表2 预测MM患者OS的单因素分析结果[n(%)]  
Tab.2 Univariate analysis of variables predicting OS of MM patients [n(%)]

Factor	N	Survivor	$\chi^2$	P	Factor	N	Survivor	$\chi^2$	P
Gender					NLR				
Male	67	40(59.7)	1.476	0.224	<2.96	101	70(69.3)	7.847	0.005
Female	53	38(71.7)			≥2.96	19	8(42.1)		
Age(t/a)					PLR				
<57	55	42(76.4)	5.171	0.023	<99.08	33	27(81.8)	5.635	0.018
≥57	65	36(55.4)			≥99.08	87	51(58.6)		
Pathogenic site					Monocyte				
Arms and legs	95	62(65.3)	0.002	0.961	<0.38	49	26(53.1)	5.435	0.020
Trunk and head	25	16(64.0)			≥0.38	71	52(73.2)		
Ulceration					Eosnophil				
No	68	50(73.5)	5.709	0.017	<0.07	39	22(56.4)	2.357	0.125
Yes	52	28(53.8)			≥0.07	81	56(69.1)		
Tumor stage					LMR				
I-II	94	72(76.6)	49.279	0.000	<3.57	38	19(50.0)	6.399	0.011
III	26	6(23.1)			≥3.57	82	59(72.0)		
Hemoglobin					Basophil				
<160	107	67(62.6)	2.152	0.142	<0.01	11	9(81.8)	1.105	0.293
≥160	13	11(84.6)			≥0.01	109	69(63.3)		
Neutrophil					Platelet				
<3.07	43	21(48.8)	7.271	0.007	<257	87	53(60.9)	1.832	0.176
≥3.07	77	57(74.0)			≥257	33	25(75.8)		
Lymphocyte					LDH				
<1.72	51	26(51.0)	7.736	0.005	<146	26	22(84.6)	5.550	0.018
≥1.72	69	52(75.4)			≥146	94	56(59.6)		

### 2.3 影响MM患者5年生存率的COX多因素分析

为了消除各单因素之间的相互影响,把上述有意义的单因素纳入COX风险比例函数模型,结果显示只有肿瘤分期( $HR=7.670, P<0.01$ )、原发病灶有无溃疡( $HR=1.931, P=0.040$ )和PLR( $HR=4.206, P<0.01$ )是MM患者5年生存率的独立危险因素(表3)。PLR≥99.08组患者5年生存率明显低于PLR<99.08组(56 vs 47个月,  $P<0.05$ ;图1),III期患者的5年生存率明显低于I~II期(图2),原发病灶有溃疡患者的5年

生存率低于无溃疡组(图3)。

## 3 讨论

1863年,VIRCHOW提出慢性炎症与肿瘤的发生和发展相关<sup>[9]</sup>。单靠细胞增殖并不足以引起细胞的转化,但是充满炎症细胞及炎症介质的微环境能诱发细胞转化,促进细胞增殖<sup>[10]</sup>。皮肤作为人体最大的器官,直接与外界接触,是抵御外来入侵的第一道屏障,它的真皮层包含各种免疫细胞(如巨噬细胞、T

细胞、中性粒细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞),一旦有微生物入侵或紫外线照射等造成皮肤损伤,这些细胞将迅速激活引发炎症反应。而这种持续的慢性反复发作的炎症反应将可能会导致皮肤癌的发生<sup>[11]</sup>。一旦肿瘤形成,大量免疫细胞将被趋化至此,

参与肿瘤微环境的形成。这些免疫细胞可产生大量炎性介质,如细胞因子、趋化因子、自由基、生长因子、前列腺素、环氧合酶,通过改变细胞内的重要通路打破细胞的稳态,参与肿瘤的形成和发展<sup>[12-14]</sup>。

表3 预测MM患者OS的多因素分析结果

Tab. 3 The multivariate analysis of variables predicting OS of MM patients

Factor	B	S <sub>SE</sub>	Wald	P	Exp(B)	95%CI
Age	0.075	0.372	0.040	0.841	1.077	0.519-2.236
Ulceration	0.658	0.321	4.204	0.040	1.931	1.029-3.623
Tumor stage	2.037	0.335	36.947	0.000	7.670	3.977-14.795
Neutrophil	-0.504	0.332	2.302	0.129	0.604	0.315-1.159
Lymphocyte	-0.045	0.381	0.014	0.905	0.956	0.453-2.015
NLR	0.553	0.431	1.645	0.200	1.738	0.747-4.044
PLR	1.437	0.476	9.102	0.003	4.206	1.654-10.696
Monocyte	-0.493	0.463	1.133	0.287	0.611	0.247-1.514
LMR	-0.620	0.316	3.836	0.050	0.538	0.290-1.000
LDH	0.836	0.533	2.460	0.117	2.307	0.812-6.559

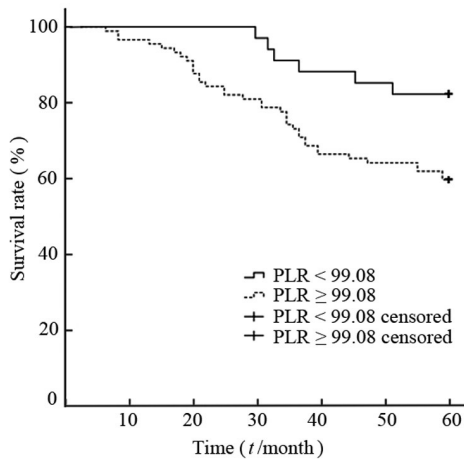


图1 术前PLR与MM患者生存率的关系

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve for correlation between pre-operative PLR and survival rate of MM patients

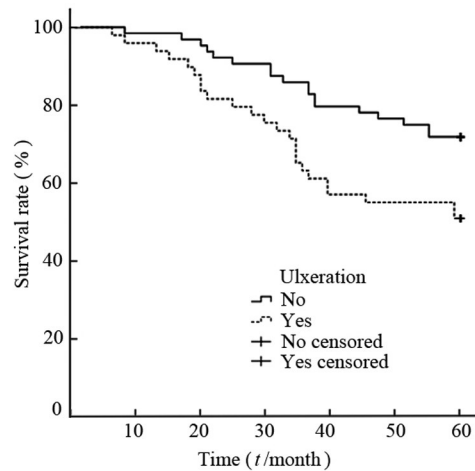


图3 术前溃疡与MM患者生存率的关系

Fig.3 Kaplan-Meier survival curve for correlation between pre-operative ulceration and survival rate of MM patients

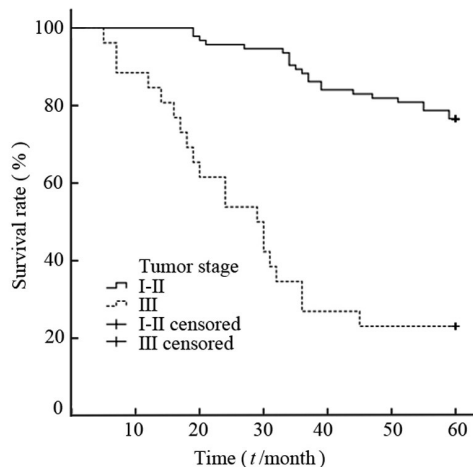


图2 术前分期与MM患者生存率的关系

Fig.2 Kaplan-Meier survival curve for correlation between clinical stage and survival rate of MM patients

越来越多的研究<sup>[4-7]</sup>发现,接受免疫治疗的晚期MM患者的预后与外周血中炎性细胞数相关,但目前关于I~III期皮肤MM患者术前炎性细胞数与预后关系的研究较少。LEONARDO等<sup>[15]</sup>回顾性分析742例MM患者的临床资料,结果发现在II期MM患者中,NLR≥2组患者的5年生存率明显低于NLR<2组,作者进一步综合分析了I~IV期的患者,结果显示NLR≥2、溃疡、性别、肿瘤厚度及分期为影响患者预后的独立预后因子。GANDINI等<sup>[16]</sup>研究发现,与I~III期患者相比,IV期MM患者外周血中白细胞、中性粒细胞及单核细胞数较高,但淋巴细胞数较低。I~II期患者预后的单因素分析中年龄、肿瘤厚度、白细胞数、单核细胞数有统计学意义,但经过多因素



分析后未发现有意义的因子。III期患者的统计分析也未发现血液学指标与患者的预后相关。这些研究的指标比较少,未发现与早期MM预后相关的因素。本研究覆盖了血液中的大部分指标,并通过ROC曲线确定cut-off值,最终发现PLR、肿瘤分期和溃疡是影响早期MM患者预后的独立危险因素。

大量研究证实,血小板和淋巴细胞参与肿瘤演进的多个过程。生理状态下,血小板的主要功能是凝血和止血,修补破损的血管。它可以释放血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血小板因子(platelet factor, PF)、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),这些生长因子能促进肿瘤新生血管形成和肿瘤的生长;它还能通过分泌IL-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )参与肿瘤的转移<sup>[17]</sup>。淋巴细胞多与免疫防御相关,它在激活宿主抗肿瘤免疫系统中发挥重要作用<sup>[12]</sup>,例如T细胞可以通过自身介导的免疫反应包围并杀死肿瘤细胞,而淋巴细胞减少通常被视为是机体处于免疫抑制状态的标志<sup>[18]</sup>。所以血小板升高和淋巴细胞减少多能提示患者预后不良。系统性炎症反应指标PLR综合了血小板和淋巴细胞的特点,能更好的反映机体的免疫状态。GUNDUZ等<sup>[19]</sup>发现,PLR是使用酪氨酸激酶抑制剂治疗的转移性肾癌患者的独立预后因素,高PLR组的无进展生存时间(progression free survival, PFS)和OS均较低。此外,其他研究还发现新辅助化疗前的PLR与食管癌<sup>[20]</sup>、乳腺癌<sup>[21]</sup>患者的预后相关。ZHANG等<sup>[22]</sup>分析了190例卵巢癌患者术前的纤维蛋白原、血清白蛋白、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、CA-125、PLR和NLR,单因素分析显示上述因素及肿瘤分期、术后残余肿瘤体积、腹水均与患者的PFS和OS相关,但多因素分析发现仅有PLR、肿瘤分期和术后残余肿瘤体积是影响预后的独立因素。该研究还发现,高PLR组卵巢癌患者有较高的分期、较大的术后残余肿瘤体积,同时还伴有恶性腹水及其他炎症因子的升高。

本研究通过对120例早期MM患者术前血液学指标与预后关系的分析发现,肿瘤分期、原发病灶有无溃疡和PLR是影响MM患者5年生存率的独立危险因素,PLR $\geq$ 99.08组患者5年生存率明显低于PLR $<$ 99.08组,术前高PLR可以作为早期MM患者不良预后的判断因素。PLR检测方便快捷,可重复性好,花费低,且与多种肿瘤预后相关,有望成为评价早期MM患者预后的新指标。本研究也存在一些局限性。以单中心小样本的回顾性分析,所得结果的准确性

有待于进一步考证。由于笔者医院术前化验的局限性,研究并未包括CRP、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等常用的炎症相关指标,可能会对结果产生影响。因此,需要更详尽的大样本前瞻性研究来证实该结论。

## [参考文献]

- [1] CSCO黑色素瘤专家委员会.中国黑色素瘤诊治指南(2011版)[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(2):159-171. DOI:1009-0460(2012)02-0159-13.
- [2] 李玉升,李俊岭,崔成旭,等.恶性黑色素瘤的生物治疗和生物化学治疗[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(4):575-577. DOI:10.3872/j.issn.10007-385X.2016.04.021.
- [3] DOLAN R D, MCSORLEY S T, HORGAN P G, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: systematic review and meta-analysis [J/OL]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 116: 134-146[2017-11-16]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.06.002>. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.002.
- [4] DOLAN R D, LIM J, MCSORLEY S T, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta-analysis[J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16717[2017-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711862/>. DOI: 10.1038/s41598-017-16955-5.
- [5] FERRUCCI P F, ASCIERTO P A, PIGOZZO J, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2016,27(4):732-738. DOI: 10.1093/annonc/mdw016.
- [6] ZARAGOZA J, CAILLE A, BENETON N, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma [J]. Br J Dermatol, 2016,174(1):146-151. DOI: 10.1111/bjd.14155.
- [7] GANDINI S, FERRUCCI P F, BOTTERI E, et al. Prognostic significance of hematological profiles in melanoma patients[J]. Int J Cancer, 2016, 139(7): 1618-1625. DOI: 10.1002/ijc.30215.
- [8] MOREIRA A, LEISGANG W, SCHULER G, et al. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2017, 9(2): 115-121. DOI: 10.2217/imt-2016-0138.
- [9] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
- [10] WANG J, ZHU L, HU K, et al. Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis: a PRISMA-compliant article[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(39): e8183[2017-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626320/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000008183.
- [11] ELINAV E, NOWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumors, immune cells and microorganisms[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(11): 759-771. DOI: 10.1038/nrc3611.
- [12] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.

- 2011.02.013.
- [13] HUSSAIN S P, HARRIS C C. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(11): 2373-2380. DOI: 10.1002/ijc.23173.
- [14] ADEFUYE A, SALES K. Regulation of inflammatory pathways in cancer and infectious disease of the cervix[J/OL]. *Scientifica (Cairo)*, 2012, 2012: 548150[2017-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820442/>. DOI: 10.6064/2012/548150.
- [15] LINO-SILVA L S, SALCEDO-HERNANDEZ R A, GARCIA-PEREZ L, et al. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(2): 140-144. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000333.
- [16] GANDINI S, FERRUCCI P F, BOTTERI E, et al. Prognostic significance of hematological profiles in melanoma patients[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(7): 1618-1625. DOI: 10.1002/ijc.30215.
- [17] TEFAMARIAM B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2016, 157: 112-119[2017-11-16]. <http://sciencedirect.com/science/journal/01637258>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.005.
- [18] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [19] GUNDUZ S, MUTLU H, TURAL D, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2015, 11(4): 288-292. DOI: 10.1111/ajco.12358.
- [20] MESSEGER M, NEOFYTOU K, CHAUDRY M A, et al. Prognostic impact of preoperative platelets to lymphocytes ratio (PLR) on survival for oesophageal and junctional carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy: a retrospective monocentric study on 153 patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(10): 1316-1323. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.06.007.
- [21] ASANO Y, KASHIWAGI S, ONODA N, et al. Platelet-lymphocyte ratio as a useful predictor of the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J / OL]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0153459[2017-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966926/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0153459.
- [22] ZHANG W W, LIU K J, HU G L, et al. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(11): 8831-8837. DOI: 10.1007/s13277-015-3533-9.

[收稿日期] 2017-11-20

[修回日期] 2018-03-19

[本文编辑] 党瑞山