·论著·

基于外周血细胞综合评分的结直肠癌患者预后预测模型的构建

郭培源[1]　胡旭华[1]　李保坤[1]　路逖[1]　刘佳明[1]　王超宇[1]　牛文博[1]　王贵英[1,2,3]　于滨[1]
[1]河北医科大学第四医院外二科，石家庄 050001；[2]河北医科大学第二医院普通外科，石家庄 050000；[3]河北省消化道肿瘤病因溯源和个体化诊疗实验室，石家庄 050000
通信作者：王贵英，Email：wangguiying@hebmu.edu.cn

【摘要】　目的　构建基于外周血细胞评分系统的结直肠癌患者预后预测模型。**方法**　本研究为回顾性观察性研究。纳入标准：(1)未发生远处转移的原发性结直肠癌患者；(2)术前未行放疗或化学治疗；(3)术前1个月内未行升白细胞及升血小板治疗；(4)术后病理证实为结直肠腺癌，且肿瘤达到完整切除。排除术前存在严重贫血、感染或血液系统疾病者以及合并严重心、肺等重要器官疾病或合并其他恶性肿瘤的患者。回顾性纳入2018年4月至2020年4月期间经河北医科大学第四医院外二科同一治疗组行手术治疗的1 021例结直肠癌患者作为本研究的训练集(766例)及内部验证(255例)；同时，采用相同标准，选取2015年3月至2020年12月期间，经另一治疗组行手术治疗的215例结直肠癌患者作为外部验证。使用R软件中的“surv_cutpoint”函数分析中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的最佳界值，依据最佳界值建立外周血细胞评分系统。外周血细胞评分系统(PBCS)评分规则如下：中性粒细胞和血小板低于最佳界值=1分，否则记为0分；淋巴细胞高于最佳界值=1分，否则记为0分。三种细胞的得分情况相加，即为外周血细胞评分。应用单多因素Cox回归分析探究患者临床病理特征与预后的相关性，并在Cox回归分析的基础上构建列线图以预测患者预后。使用C指数、校准曲线及决策曲线分析验证列线图预测模型的准确性。**结果**　中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的最佳界值分别为4.40×10^9/L，1.41×10^9/L和355×10^9/L。按照上述细胞的最佳界值，分别将患者分为高组和低组。生存曲线分析显示，高淋巴细胞(训练集：P=0.042，内部验证：P=0.010，外部验证：P=0.029)、低中性粒细胞(训练集：P=0.035，内部验证：P=0.001，外部验证：P=0.024)及低血小板(训练集：P=0.041，内部验证：P=0.030，外部验证：P=0.024)有利于患者总体生存期(OS)的延长，差异均有统计学意义。不同组别PBCS的生存分析显示，高PBCS得分的患者OS均大于低PBCS得分的患者(P<0.05)。单因素和多因素Cox回归分析结果显示，阿司匹林服用史、脉管瘤栓、神经受侵、CA19-9、N分期、手术时间、M分期、PBCS是影响患者OS的独立因素(均P<0.05)。PBCS同时也是影响患者疾病特异性生存期的独立因素(均P<0.05)，但并不是影响患者无进展生存期的独立因素(P>0.05)。将上述独立危险或保护因素纳入R语言软件中并构建预测患者总生存期的列线图。C指数(0.873)、校准曲线和决策曲线分析(阈值概率：0~75.2%)均表明，列线图预测模型对患者的总生存期具有良好的预测效能。**结论**　本研究通过患者术前外周血中性粒细胞、淋巴细胞和血小板水平构建的PBCS评分是影响结直肠癌患者预后的独立因素，基于此构建的列线图模型对于结直肠癌患者预后具有较好的预测效能。

【关键词】　结直肠肿瘤；　中性粒细胞；　淋巴细胞；　血小板；　预后

基金项目：国家自然科学基金(82272909)；河北省自然科学基金(2022206355)；河北省2023年度医学科学研究课题计划(20230103)

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20231029-00151
收稿日期　2023-10-29　　**本文编辑**　王静
引用本文：郭培源, 胡旭华, 李保坤, 等. 基于外周血细胞综合评分的结直肠癌患者预后预测模型的构建[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(9): 953-965. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231029-00151.

Peripheral blood cell count composite score as a prognostic factor in patients with colorectal cancer

Guo Peiyuan[1], Hu Xuhua[1], Li Baokun[1], Lu Ti[1], Liu Jiaming[1], Wang Chaoyu[1], Niu Wenbo[1], Wang Guiying[1,2,3], Yu Bin[1]

[1]The Second Department of General Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050001, China; [2]Department of General Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; [3]Hebei Key Laboratory of Etiology Tracing and Individualized Diagnosis and Treatment for Digestive system carcinoma, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Wang Guiying, Email: wangguiying@hebmu.edu.cn

【**Abstract**】 **Objective** To develop a prognostic prediction model for patients with colorectal cancer based on a peripheral blood cell composite score (PBCS) system. **Methods** This retrospective observational study included patients who had primary colorectal cancer without distant metastasis, who did not undergo radiotherapy or chemotherapy before surgery, who did not receive leukocyte or platelet-raising therapy within 1 month before surgery, and whose postoperative pathology confirmed colorectal adenocarcinoma with complete tumor resection. Patients with severe anemia, infection, or hematologic diseases before surgery, as well as those with severe heart, lung, or other important organ diseases or concurrent malignant tumors, were excluded. In total, 1021 patients with colorectal cancer who underwent surgical treatment in the Department of Gastrointestinal Surgery of the Fourth Hospital of Hebei Medical University from April 2018 to April 2020 were retrospectively included as the training set (766 patients) and the internal validation set (255 patients). Additionally, using the same criteria, 215 patients with colorectal cancer who underwent surgical treatment in another treatment group from March 2015 to December 2020 were selected as the external validation set. The "surv_cutpoint" function in R software was used to analyze the optimal cut-off values of neutrophils, lymphocytes, and platelets, and a PBCS system was established based on the optimal cut-off values. The scoring rules of the PBCS system were as follows: Neutrophils and platelets below the optimal cut-off value = 1 point, otherwise 0 points; Lymphocytes above the optimal cut-off value = 1 point, otherwise 0 points. The scores of the three cell types were added together to obtain the PBCS. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to explore the correlation between patients' clinicopathological features and prognosis, and a nomogram was constructed based on the Cox regression analysis to predict patients' prognosis. The accuracy of the nomogram prediction model was validated using the C-index, calibration curve, and decision curve analysis. **Results** The optimal cut-off values for neutrophils, lymphocytes, and platelets were 4.40×10^9/L, 1.41×10^9/L, and 355×10^9/L, respectively. The patients were divided into high and low groups according to the optimal cut-off values of these cells. Survival curve analysis showed that a high lymphocyte count (training set: P=0.042, internal validation: P=0.010, external validation: P=0.029), low neutrophil count (training set: P=0.035, internal validation: P=0.001, external validation: P=0.024), and low platelet count (training set: P=0.041, internal validation: P=0.030, external validation: P=0.024) were associated with prolonged overall survival (OS), with statistically significant differences in all cases. Survival analysis of different PBCS groups showed that patients with a high PBCS had longer OS than those with a low PBCS (P<0.05). Univariate and multivariate Cox regression analysis results showed that aspirin use history, vascular thrombus, neural invasion, CA19-9, N stage, operation time, M stage, and PBCS were independent factors affecting OS (all P<0.05). The PBCS was also an independent factor affecting disease-specific survival (P<0.05), but not progression-free survival (P>0.05). The above independent risk or protective factors were included in R software to construct a nomogram for predicting OS. The C-index (0.873), calibration curve, and decision curve analysis (threshold probability: 0.0% – 75.2%) all indicated that the nomogram prediction model had good predictive performance for OS. **Conclusion** This study demonstrates that the PBCS constructed based on preoperative peripheral blood levels of neutrophils, lymphocytes, and platelets is an independent factor associated with the prognosis of patients with colorectal cancer. The nomogram model constructed based on this score system exhibits good predictive efficacy for the prognosis of these patients.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Neutrophils; Lymphocytes; Platelets; Prognosis
Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82272909); Hebei Provincial Natural Science Foundation (2022206355); Hebei Provincial Medical Scientific Research Project Plan for 2023(20230103)

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一，患者预后的判断是结直肠癌患者术后治疗管理中的一项重要问题。近年来，结直肠癌患者的预后与慢性炎症的相关性被逐步证实[1-2]。Mizuno 等[3]研究证明，在结直肠癌患者中，外周血中性粒细胞计数上升，这些中性粒细胞可促进肿瘤侵袭和血管生成，并且与患者预后不良相关。有研究纳入了 224 例行直肠癌根治术的患者并收集了术前淋巴细胞计数；多因素 Cox 回归分析显示，术前淋巴细胞计数上升是直肠癌患者有利的独立预后因素（HR=0.348，P=0.003）[4]。在结直肠癌患者中，血小板计数同样与患者预后显著相关，血小板与淋巴细胞比率（platelet-to-lymphocyte ratio，PLR）、术后/术前血小板比率（postoperative/preoperative platelets ratio，PPR）均为患者预后的独立预测因子[5-6]。上述研究表明，外周血中性粒细胞、淋巴细胞和血小板水平可以用于预测结直肠癌患者预后。但是单一的指标预测价值有限，且目前的研究多为不同细胞比率与患者预后的研究，关于不同细胞最佳截断值则研究较少。这使得上述指标在结直肠癌中的应用受到限制：在测定患者外周血细胞的具体数值之后，无法简洁有效地判断其对患者预后的影响并做出个性化预测。通过数据分析确定外周血细胞的最佳界值，可能有助于改善这一情况。Zhang 等[7]确定了纤维蛋白原与白蛋白比在胰腺导管腺癌根治性 R_0 切除术中的最佳界值，并证明其与患者预后独立相关。Sun 等[8]确定了白蛋白-γ-谷氨酰转移酶比率的最佳界值，该界值对胆囊癌患者的预后具有预测能力。此外，Cong 等[9]学者术前外周血中性粒细胞-淋巴细胞比率、PLR 和单核细胞-淋巴细胞比率联合纳入子宫内膜癌的预后评估体系，并指出高中性粒细胞-淋巴细胞比率+高 PLR+高单核细胞-淋巴细胞比率（HR=4.34，95%CI：2.54~7.42，P<0.001）具有最高的预后价值。这提示我们，将外周血中性粒细胞、淋巴细胞和血小板水平联合应用，可能具有更好的预测效能。因此，我们确定了中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的最佳界值，拟开发一个基于外周血细胞计数的综合、简洁的外周血细胞评分系统（peripheral blood cell scoring，PBCS），来系统预测评分系统对结直肠癌患者生存的预后价值。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性观察性研究。

纳入标准：（1）未发生远处转移的原发性结直肠癌患者；（2）术前未行放疗或化学治疗；（3）术前 1 个月内未行升白细胞及升血小板治疗；（4）术后病理证实为结直肠腺癌，且肿瘤达到完整切除。

排除标准：（1）术前存在严重贫血、感染或血液系统疾病者；（2）合并严重心、肺等重要器官疾病者；（3）合并其他恶性肿瘤的患者。

根据以上标准，回顾性纳入 2018 年 4 月至 2020 年 4 月期间经河北医科大学第四医院外二科同一治疗组行手术治疗的 1 021 例结直肠癌患者作为本研究的训练集（766 例）及内部验证集（255 例）。同时，采用相同标准，选取 2015 年 3 月至 2020 年 12 月期间，经另一治疗组行手术治疗的 215 例结直肠癌患者作为外部验证集。全组患者的临床病理特征见表 1。本研究经河北医科大学第四医院伦理委员会审批通过（2020kt417）。

二、资料收集

本研究中，训练集及内部验证收集的临床病理特征为：性别、年龄、肿瘤大体分型、糖尿病、高血压、阿司匹林药物服用史、癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、糖类抗原 19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）、糖类抗原 724（carbohydrate antigen 724，CA724）、白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、分化程度、脉管瘤栓、神经受侵、T 分期、N 分期、M 分期、TNM 分期、*BRAF* 基因、人类表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor-2，HER2）、MutS 同源物 6（mutS homolog 6，MSH6）、MutS 同源物 2（mutS homolog 2，MSH2）、PMS2、mutL 同源物 1（mutL homolog 1，MLH1）、脉管瘤栓及神经侵犯情况。对于外部验证的数据，受回顾性研究的局限，仅收集纳入年龄、性别及列线图模型之中的临床病理特征。

患者的 TNM 分期以美国癌症联合委员会

表1 训练集、内部验证集以及外部验证结直肠癌患者的临床病理学特征

组别	例数	年龄≤60岁[例(%)]	男[例(%)]	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	阿司匹林服用史[例(%)]	中性粒细胞[$\times10^9$/L, $M(Q_1,Q_3)$]	淋巴细胞[$\times10^9$/L, $M(Q_1,Q_3)$]	血小板[$\times10^9$/L, $M(Q_1,Q_3)$]
训练集	766	396(51.7)	445(58.1)	219(28.6)	99(12.9)	69(9.0)	3.97(3.01,5.09)	1.47(1.16,1.88)	282.5(227,352)
内部验证	255	129(50.6)	144(56.5)	73(28.6)	35(13.7)	21(8.2)	3.81(2.94,5.11)	1.50(1.17,1.86)	285(220,341)
外部验证[a]	215	110(51.2)	130(60.5)	-	-	20(9.3)	4.03(3.08,4.96)	1.47(1.11,1.88)	278(224,344)

组别	例数	术后病理T分期[例(%)]				术后病理N分期[例(%)]			术后病理TNM分期[例(%)]			
		T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
训练集	766	15(1.9)	61(8.0)	36(4.7)	654(85.4)	491(64.1)	203(26.5)	72(9.4)	66(8.6)	407(53.2)	236(30.8)	57(7.4)
内部验证	255	7(0.4)	18(7.1)	16(6.3)	214(83.9)	159(62.4)	69(27.1)	27(10.6)	21(8.2)	137(53.7)	82(32.2)	15(5.9)
外部验证[a]	215	-	-	-	-	134(62.3)	59(27.4)	22(10.2)	-	-	-	-

组别	例数	糖类抗原19-9[μg/L, $M(Q_1,Q_3)$]	癌胚抗原[$\times10^9$/L, $M(Q_1,Q_3)$]	糖类抗原724[$\times10^9$/L, $M(Q_1,Q_3)$]	术后病理M分期[例(%)]		肿瘤分化程度[例(%)]		
					M0	M1	低分化	中分化	高分化
训练集	766	13.09(7.49,26.71)	4.18(2.09,9.89)	2.34(1.26,5.61)	709(92.6)	57(7.4)	96(12.5)	639(83.4)	2(0.3)
内部验证	255	12.49(7.23,25.21)	3.82(2.04,7.42)	2.37(1.28,5.06)	240(94.1)	15(5.9)	25(9.8)	222(87.1)	1(0.4)
外部验证[a]	215	13.55(7.25,27.10)	-	-	206(95.8)	9(4.2)	-	-	-

组别	例数	肿瘤大体分型[例(%)]					*BRAF*基因类型[例(%)]		HER2蛋白表达[例(%)]			
		未分化	浸润溃疡型	浸润型	溃疡型	隆起型	野生	突变	阴性	+	++	+++
训练集	766	29(3.8)	2(0.3)	1(0.1)	667(87.1)	96(12.5)	743(97.0)	23(3.0)	397(51.8)	288(37.6)	70(9.2)	11(1.4)
内部验证	255	7(2.7)	0	1(0.4)	230(90.2)	24(9.4)	248(97.3)	7(2.7)	140(54.9)	92(36.1)	20(7.8)	3(1.2)
外部验证[a]	215	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

组别	例数	MSH6阳性[例(%)]	MSH2阳性[例(%)]	PMS2阳性[例(%)]	MLH1阳性[例(%)]	脉管瘤栓[例(%)]	神经侵犯[例(%)]	术后化疗[例(%)]	手术时间[例(%)]	
									>3 h	≤3 h
训练集	766	723(94.4)	732(95.6)	685(89.4)	701(91.5)	48(6.3)	107(14.0)	506(66.1)	252(32.9)	514(67.1)
内部验证	255	246(96.4)	248(97.3)	231(90.6)	237(92.9)	17(6.7)	30(11.8)	185(72.5)	91(35.7)	164(64.3)
外部验证[a]	215	-	-	-	-	14(6.5)	26(12.1)	168(78.1)	74(34.4)	141(65.6)

注：*BRAF*为B-Raf原癌基因；HER2为人类表皮生长因子受体2；MSH6为MutS同源物6；MSH2为MutS同源物2；MLH1为mutL同源物1；PMS2是DNA错配修复系统中的关键基因；TNM分期指术后病理分期；[a]对于外部验证的数据，受回顾性研究的局限性，仅收集纳入年龄、性别及列线图模型之中的临床病理特征；“-”表示无数值

(American Joint Committee on Cancer，AJCC)第8版结直肠癌TNM分期标准[10]。总体生存时间(overall survival，OS)定义为患者从接受根治性手术至因任何原因引起死亡的时间；无进展生存期(progression-free survival，PFS)定义为患者从接受根治性手术至疾病进展的时间；疾病特异性生存(disease specific survival，DSS)定义为患者从接受根治性手术至由肿瘤引起死亡的时间。

三、PBCS的定义和建立方法

应用R语言软件中的“surv_cutpoint”函数确定中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的最佳界值。以上述界值为界，将有利于患者OS延长的状态赋值(如中性粒细胞<4.40×10^9/L)为1分，不利于患者生存的赋值与0分，将中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的分值相加，则患者的PBCS得分分别为0分、1分、2分及3分。

四、随访方法

每3~6个月对患者进行一次随访。通过医院病案管理系统，获得患者基线信息及住院期间临床资料。术后通过门诊或电话随访获得患者的生存状态和疾病进展相关信息。随访截止时间为2023年4月。

五、统计学方法

本研究使用SPSS 22.0及R语言软件进行统计学分析。使用随机数法将数据以3∶1的比例随机分配至训练集和内部验证集中。使用R语言软件中的“surv_cutpoint”函数确定中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的最佳界值。Kaplan-Meier及log-rank检验则用于分析不同组别之间的生存差异。对于不符合正态分布的计量资料应用$M(Q_1,Q_3)$表示，使用Mann-Whitney U检验进行不同组间的差异分析。使用Spearman分析进行相关性检验。单因素

及多因素 Cox 回归分析用于确定影响患者总生存期的独立危险或保护因素。使用独立危险或保护因素构建列线图，并使用 C 指数、校准曲线、受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic cure，ROC）曲线及决策曲线分析法（decision curve analysis，DCA）评价列线图的临床效能。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结　　果

一、最佳界值确定及 PBCS 系统建立

在本研究中，中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的最佳界值分别为 4.40×10^9/L、1.41×10^9/L 和 355×10^9/L。按照上述细胞的最佳界值，分别将患者分为高组和低组。使用 Kaplan-Meier 方法对不同组别的患者进行生存分析。

1.OS 比较：训练集、内部验证集和外部验证集的 OS 曲线分析分别见图 1、2 和图 3。结果显示，高淋巴细胞（训练集：P=0.042，内部验证：P=0.010，外部验证集：P=0.029）、低中性粒细胞（训练集：P=0.035，内部验证集：P=0.001，外部验证集：P=0.024）及低血小板（训练集：P=0.041，内部验证集：P=0.030，外部验证：P=0.024）有利于患者 OS 的延长，差异均有统计学意义。见图 1A~1C、2A~2C 和 3A~3C。不同组别 PBCS 的生存分析显示，高 PBCS 得分的患者的总生存期均大于低 PBCS 得分的患者，见图 1D 和 2D。亚组分析的结果显示，对于 PBCS 得分相同的患者，组内中性粒细胞、淋巴细胞、血小板的不同状态，并不会影响患者的 OS，差异均无统计学意义（图 1E~1F、2E~2F 和 3E~3F）。

2.DSS 的比较：训练集中不同分组 DSS 的比较见图 4。结果显示，低中性粒细胞（P=0.048）和低血小板（P=0.029）有利于患者 DSS 的延长，且高 PBCS 得分患者的 DSS 大于低得分的患者（P=0.006）；差异均有统计学意义。亚组分析的结果则表明：对于 PBCS 得分相同的患者，组内中性粒细胞、淋巴细胞、血小板的不同状态，并不会影响患者的 DSS，差异均无统计学意义（均 P>0.05）。

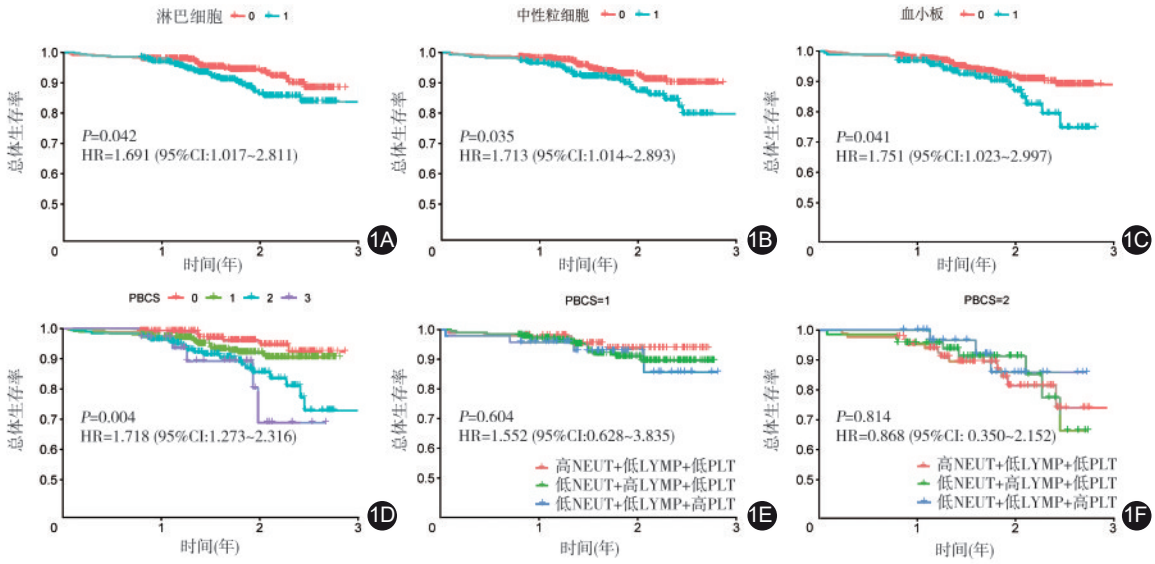
3.PFS 的比较：训练集中不同分组 PFS 的比较见图 5。结果显示，中性粒细胞、淋巴细胞、血小板和 PBCS 与患者的 PFS 无关，差异均无统计学意义（均 P>0.05）。

二、单因素及多因素 Cox 回归分析

单因素和多因素分析显示，阿司匹林服用史、脉管瘤栓、神经侵犯、CA19-9、N 分期、手术时间、M 分期、PBCS 是影响患者 OS 的独立因素，见表 2。PBCS 是影响本组患者 DSS 的独立因素（P<0.05），见表 3；但并不是影响患者 PFS 的独立因素（P>0.05），见表 4。

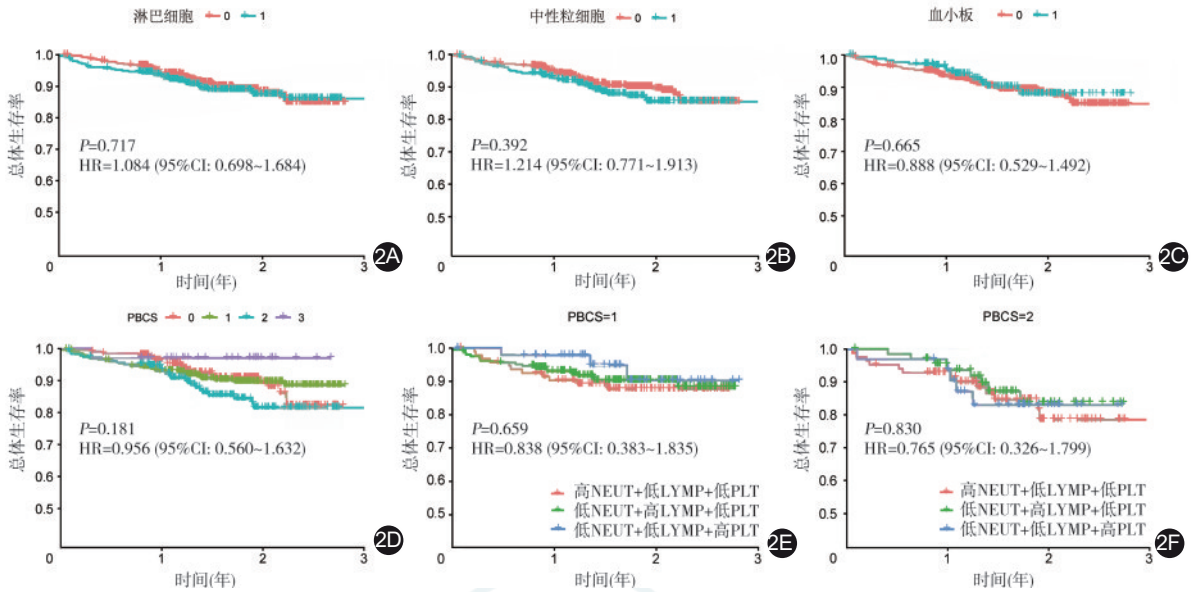
三、列线图建立及评估

将上述独立危险或保护因素纳入 R 语言软件中并构建预测患者总生存期的列线图，见图 6A。



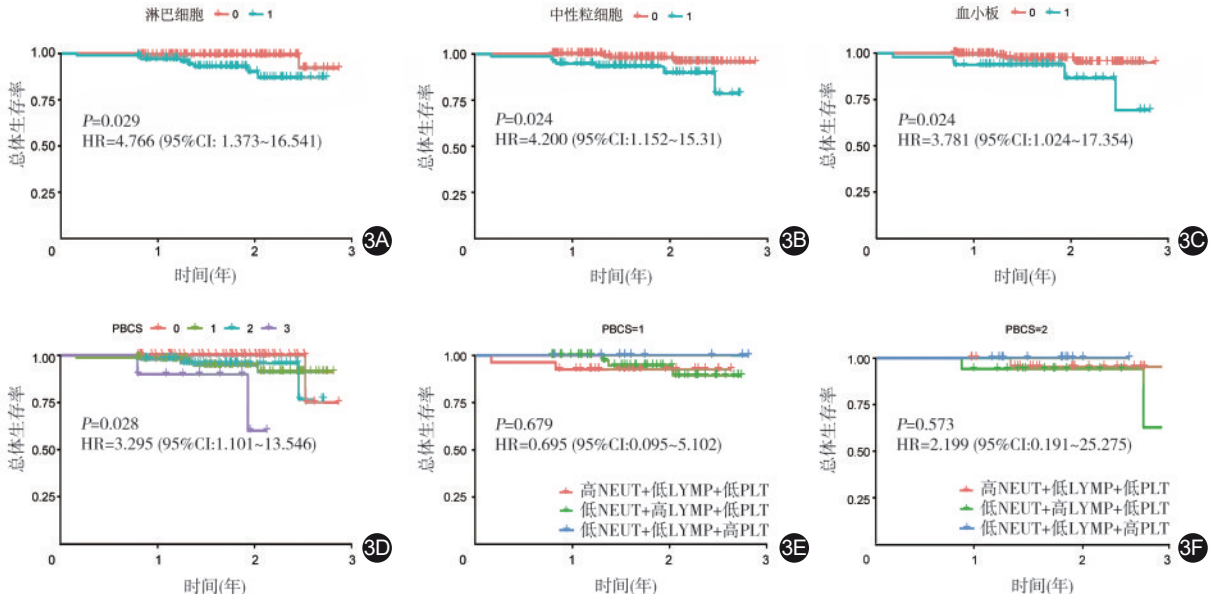
注：NEUT 为中性粒细胞；LYMP 为淋巴细胞；PLT 为血小板；PBCS 为外周血细胞评分系统，0、1、2、3 为 PBCS 所得的分数

图 1　训练集不同分组总体生存曲线的比较　1A.高与低淋巴细胞水平的比较；1B.高与低中性粒细胞水平的比较；1C.高与低血小板水平的比较；1D.高与低外周血评分系统细胞（PBCS）评分的比较；1E.PBCS 评分为 1 分患者的亚组比较；1F.PBCS 评分为 2 分患者的亚组比较



注：NEUT为中性粒细胞；LYMP为淋巴细胞；PLT为血小板；PBCS为外周血细胞评分系统，0、1、2、3为PBCS所得的分数

图2 内部验证集不同分组总体生存曲线的比较 2A.高与低淋巴细胞水平的比较；2B.高与低中性粒细胞水平的比较；2C.高与低血小板水平的比较；2D.高与低外周血细胞评分系统（PBCS）评分的比较；2E.PBCS评分为1分患者的亚组比较；2F.PBCS评分为2分患者的亚组比较



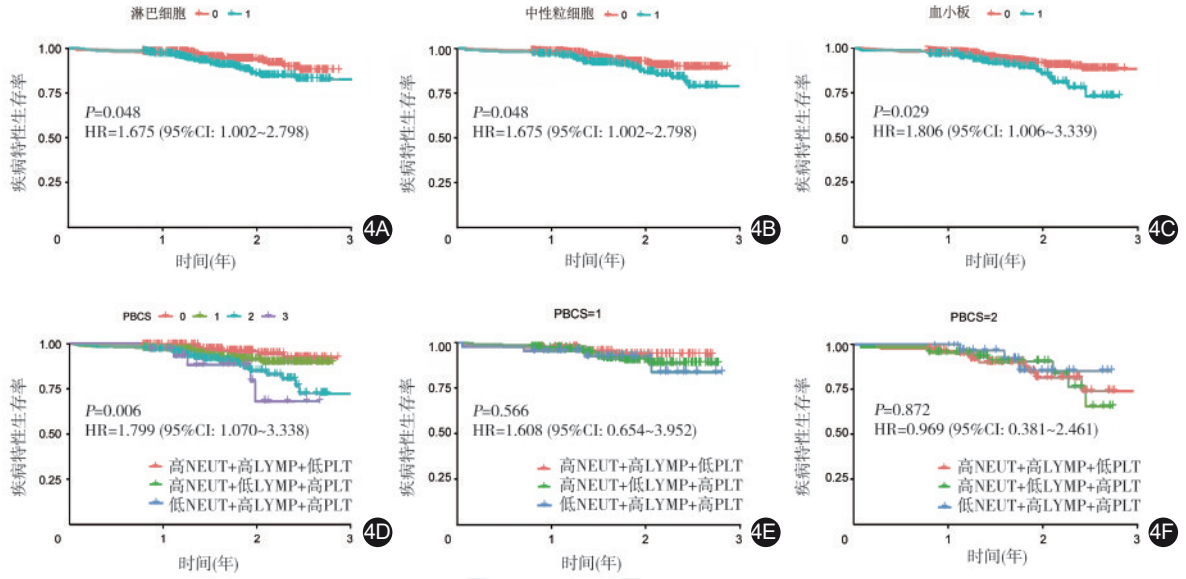
注：NEUT为中性粒细胞；LYMP为淋巴细胞；PLT为血小板；PBCS为外周血细胞评分系统，0、1、2、3为PBCS所得的分数

图3 外部验证集中不同分组总体生存曲线的比较 3A.高与低淋巴细胞水平的比较；3B.高与低中性粒细胞水平的比较；3C.高与低血小板水平的比较；3D.高与低外周血评分系统细胞（PBCS）评分的比较；3E.PBCS评分为1分患者的亚组比较；3F.PBCS评分为2分患者的亚组比较

该列线图的C指数为0.873，证明其预测性能较为良好。DCA曲线见图6B，当阈值概率为0~75.2%时，对患者进行干预可能会使患者获得临床受益。校准曲线结果表明，在训练集与验证集中，列线图与实际情况拟合较好，见图6C、图7A及图7B。使用ROC曲线检验列线图和TNM分期对患者OS预测的灵敏度和准确性，结果显示，训练集（分别为0.885和0.742）、内部验证集（分别为0.811和0.760）和外部验证集（分别为0.934和0.733）中，分别见图7C、7D和7E；列线图的曲线下面积大于TNM分期，表明列线图具有较好的预测效能。

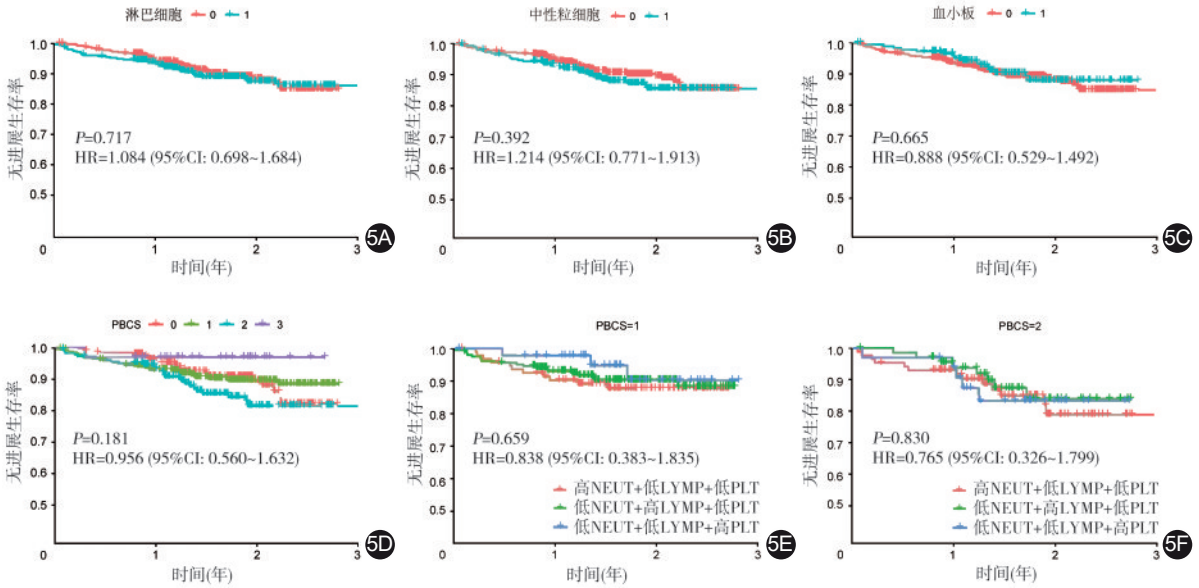
讨 论

肿瘤炎性微环境与结直肠癌的发生发展密切



注：NEUT为中性粒细胞；LYMP为淋巴细胞；PLT为血小板；PBCS为外周血细胞评分系统，0、1、2、3为PBCS所得的分数

图4　训练集中不同分组疾病特异性生存曲线（DSS）的比较　4A.高与低淋巴细胞水平的比较；4B.高与低中性粒细胞水平的比较；4C.高与低血小板水平的比较；4D.高与低外周血评分系统细胞（PBCS）评分的比较；4E.PBCS评分为1分患者的亚组比较；4F.PBCS评分为2分患者的亚组比较



注：NEUT为中性粒细胞；LYMP为淋巴细胞；PLT为血小板；PBCS为外周血细胞评分系统，0、1、2、3为PBCS所得的分数

图5　训练集中不同分组无进展生存曲线（PFS）的比较　5A.高与低淋巴细胞水平的比较；5B.高与低中性粒细胞水平的比较；5C.高与低血小板水平的比较；5D.高与低外周血细胞评分系统（PBCS）评分的比较；5E.PBCS评分为1分患者的亚组比较；5F.PBCS评分为2分患者的亚组比较

相关。大量研究表明，中性粒细胞淋巴细胞比、淋巴细胞单核细胞比、血小板淋巴细胞比等炎性相关指标与结直肠癌患者的预后显著相关[11-13]。在此基础上，我们建立了，多因素Cox回归分析证明PBCS系统是影响患者总生存期的独立危险因素。随后，我们依据多因素Cox回归分析的结果构建了预测患者总生存期的列线图，该列线图具有良好的预测效能。综上所述，PBCS及列线图可预测患者的总生存期，可用于患者预后的判断及术后治疗的指导。在本研究中，我们使用R语言软件中的“surv_cutpoint”函数确定中性粒细胞、淋巴细胞及血小板的最佳界值，中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的

表 2 影响训练组 766 例结直肠癌患者总体生存率的独立危险因素分析

临床因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	*P* 值	HR(95%CI)	*P* 值
年龄(>60 岁/≤60 岁)	1.505(0.894~2.533)	0.123	–	–
性别(女/男)	1.360(0.800~2.313)	0.254	–	–
高血压(是/否)	1.520(0.899~2.571)	0.117	–	–
糖尿病(是/否)	1.203(0.592~2.445)	0.609	–	–
阿司匹林服用史(是/否)	2.120(1.075~4.183)	0.030	2.474(1.214~5.043)	0.012
中性粒细胞(≥4.40×10^9/L/<4.40×10^9/L)	1.029(0.997~1.061)	0.067	–	–
淋巴细胞(≤1.41×10^9/L/>1.41×10^9/L)	1.691(1.012~2.826)	0.012	0.717(0.326~2.515)	0.147
血小板(≥355×10^9/L/<355×10^9/L)	1.002(0.999~1.004)	0.054	–	–
糖类抗原 19-9(每增加 1 个单位)	1.002(1.002~1.003)	<0.001	1.002(1.002~1.003)	0.027
癌胚抗原(每增加 1 个单位)	1.004(1.002~1.005)	<0.001	1.002(0.997~1.004)	0.712
糖类抗原 CA724(每增加 1 个单位)	1.008(1.005~1.011)	<0.001	1.003(0.999~1.008)	0.223
术后病理 T 分期(T3~T4/T1~T2)	1.533(0.909~2.585)	0.108	–	–
术后病理 N 分期(N1~N2/N0)	3.333(2.426~4.580)	<0.001	1.811(1.519~2.843)	0.017
术后病理 M 分期(M1/M0)	4.637(3.279~6.557)	<0.001	9.843(5.252~18.448)	<0.001
术后病理 TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	13.566(8.127~22.640)	<0.001	1.418(0.327~2.505)	0.084
肿瘤分化程度(低分化及未分化/中高分化)	0.986(0.566~1.719)	0.962	–	–
肿瘤大体分型				
浸润溃疡型/隆起型	1.001(0.998~1.002)	1.000	–	–
浸润型/隆起型	1.177(0.873~1.295)	0.965	–	–
溃疡型/隆起型	3.082(0.865~17.082)	0.971	–	–
BRAF 基因(突变型/野生型)	1.273(0.310~5.223)	0.737	–	–
人类表皮生长因子受体 2(阴性/阳性)	1.062(0.741~1.523)	0.741	–	–
MSH6(阴性/阳性)	26 686(0~Inf)	0.994	–	–
MSH2(阴性/阳性)	2.755(0.381~19.89)	0.314	–	–
PMS2(阴性/阳性)	0.869(0.395~1.912)	0.727	–	–
MLH1(阴性/阳性)	2.502(0.611~10.25)	0.202	–	–
脉管瘤栓(是/否)	5.276(2.938~9.475)	<0.001	5.176(2.583~10.370)	<0.001
神经受侵(是/否)	6.379(3.843~10.58)	<0.001	2.791(1.581~4.917)	<0.001
术后化疗(是/否)	0.817(0.486~1.375)	0.447	–	–
手术时间(>3 h/≤3 h)	4.059(2.387~6.900)	0.001	1.711(1.210~4.134)	0.036
外周血细胞评分系统				
1/0	1.718(1.216~1.910)	0.045	1.472(1.315~2.109)	0.045
2/0	3.303(2.972~3.714)	0.004	1.919(1.527~2.691)	0.021
3/0	4.285(3.813~5.285)	0.011	2.981(2.174~5.711)	0.013

注:MSH6 为 MutS 同源物 6;MSH2 为 MutS 同源物 2;MLH1 为 mutL 同源物 1;PMS2 为 DNA 错配修复系统中的关键基因;"–"表示无数值

最佳界值分别为4.40×10^9/L、1.41×10^9/L和355×10^9/L。生存分析结果表明,低中性粒细胞(*P*=0.046)、高淋巴细胞(*P*=0.046)及低血小板(*P*=0.039)有利于患者总生存期的延长,这证明了本研究界值设立的合理性。

中性粒细胞、淋巴细胞及血小板在结直肠癌中的重要作用已经得到了部分研究的证实。相关研究指出,NLR 升高与结直肠癌患者预后不良显著相关,这种现象在晚期患者中更为显著[14-15]。还有研究指出,PLR 的升高可导致左半结肠癌患者患者总生存期降低,且 PLR 升高预示着较差的临床病理特征[5-6]。一项随机的 3 期试验(CAO/ARO/AIO-04)则表明,中性粒细胞增多是直肠癌患者远处转移、DFS 和 OS 的独立危险因素[16]。上述研究通过探讨不同细胞间的比值或变化趋势证明了中性粒细胞、淋巴细胞及血小板在结直肠癌中的重要作用。

本研究结果表明,低中性粒细胞有利于患者总生存期的延长。中性粒细胞可以反映宿主炎症的

表 3　影响训练组 766 例结直肠癌患者疾病特异性生存的独立危险因素分析

临床因素	单因素分析		多因素分析	
	HR（95%CI）	*P* 值	HR（95%CI）	*P* 值
年龄（>60 岁/≤60 岁）	1.628（0.961~2.761）	0.070	–	–
性别（女/男）	1.293（0.759~2.204）	0.343	–	–
高血压（是/否）	1.476（0.866~2.516）	0.153	–	–
糖尿病（是/否）	1.261（0.620~2.565）	0.521	–	–
阿司匹林服用史（是/否）	2.076（1.051~4.100）	0.035	2.2278（1.083~4.583）	0.030
中性粒细胞（≥4.40×10^9/L/<4.40×10^9/L）	1.028（0.996~1.060）	0.086	–	–
淋巴细胞（≤1.41×10^9/L/>1.41×10^9/L）	0.527（0.325~0.856）	0.012	0.507（0.267~1.963）	0.138
血小板（≥355×10^9/L/<355×10^9/L）	1.002（1.000~1.004）	0.041	–	–
糖类抗原 19-9（每增加 1 个单位）	1.002（1.002~1.004）	<0.001	1.001（1.001~1.004）	0.001
癌胚抗原（每增加 1 个单位）	1.004（1.003~1.005）	<0.001	1.004（0.998~1.002）	0.577
糖类抗原 CA724（每增加 1 个单位）	1.008（1.005~1.012）	<0.001	1.003（0.999~1.007）	0.153
术后病理 T 分期（T3~T4/T1~T2）	1.544（0.915~2.604）	0.104	–	–
术后病理 N 分期（N1~N2/N0）	3.342（2.425~4.607）	<0.001	1.566（1.120~2.988）	0.073
术后病理 M 分期（M1/M0）	12.516（7.461~20.994）	<0.001	1.964（1.827~27.836）	0.005
术后病理 TNM 分期（Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ）	4.420（3.132~6.235）	<0.001	1.134（1.091~2.620）	0.046
肿瘤分化程度（低分化及未分化/中高分化）	0.995（0.563~1.751）	0.985	–	–
肿瘤大体分型				
浸润溃疡型/隆起型	1.001（0.999~1.003）	1.000	–	–
浸润型/隆起型	1.126（0.877~1.314）	0.910	–	–
溃疡型/隆起型	4.079（0.716~6.193）	0.979	–	–
BRAF 基因（突变型/野生型）	1.267（0.309~5.199）	0.743	–	–
人类表皮生长因子受体 2（阴性/阳性）	1.111（0.776~1.591）	0.741	–	–
MSH6（阴性/阳性）	26 689（0~Inf）	0.994	–	–
MSH2（阴性/阳性）	2.726（0.378~19.689）	0.314	–	–
PMS2（阴性/阳性）	0.846（0.384~1.864）	0.678	–	–
MLH1（阴性/阳性）	2.459（0.600~10.079）	0.211	–	–
脉管瘤栓（是/否）	5.237（2.912~9.416）	<0.001	4.916（2.430~9.948）	<0.001
神经受侵（是/否）	6.448（3.869~10.746）	<0.001	2.884（1.600~5.198）	<0.001
术后化疗（是/否）	0.770（0.457~1.300）	0.329	–	–
手术时间（>3 h/≤3 h）	4.000（2.345~6.818）	<0.001	0.759（0.256~2.250）	0.618
外周血细胞评分系统				
1/0	1.691（1.201~1.953）	0.040	1.601（1.115~2.143）	0.009
2/0	3.310（2.875~3.719）	0.003	1.917（1.419~2.873）	0.038
3/0	4.331（3.715~5.327）	0.010	2.915（1.922~6.349）	0.034

注：MSH6 为 MutS 同源物 6；MSH2 为 MutS 同源物 2；MLH1 为 mutL 同源物 1；PMS2 为 DNA 错配修复系统中的关键基因；“–”表示无数值

状态，它们可以被 CXCR2 配体（如 CXCL1、CXCL2 和 CXCL5 等）吸引，并释放活性氧、活性氮或蛋白酶等促进血管生成及肿瘤发生[17-18]。除此之外，中性粒细胞还可以通过减弱免疫系统来促进肿瘤增殖。$CD8^+$T 淋巴细胞的抗肿瘤反应可以被一氧化氮合酶所诱导的中性粒细胞释放的精氨酸酶 1 抑制；中性粒细胞还可以通过抑制自然杀伤功能和促进肿瘤细胞外渗来促进转移扩散[19-20]。因此，我们认为中性粒细胞可能通过上述机制促进肿瘤的发生发展。上述研究与我们的研究结果类似，但上述结论仍需要进一步研究。

本研究还指出，高淋巴细胞有利于患者总生存期的延长。淋巴细胞是机体杀伤肿瘤细胞的关键介质，其对肿瘤表达抗原的特异性是至关重要的。除此之外，淋巴细胞相关能量代谢通路在免疫疗法的功效方面也发挥了重要作用[21-22]。我们猜测淋巴细胞在结直肠癌中的作用可能与上述机制相关，但仍然需要进一步的实验以验证我们的猜想。

表 4 影响训练组 766 例结直肠癌患者无进展生存的独立危险因素分析

临床因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	*P*值	HR(95%CI)	*P*值
年龄(>60 岁/≤60 岁)	1.006(0.984~1.027)	0.577	–	–
性别(女/男)	1.479(0.930~2.351)	0.097	–	–
高血压(是/否)	1.891(1.211~2.952)	0.005	1.592(0.999~2.538)	0.051
糖尿病(是/否)	1.376(0.760~2.493)	0.291	–	–
阿司匹林服用史(是/否)	1.518(0.782~2.945)	0.216	–	–
中性粒细胞(≥4.40×10^9/L/<4.40×10^9/L)	1.012(0.968~1.058)	0.576	–	–
淋巴细胞(≤1.41×10^9/L/>1.41×10^9/L)	1.048(0.775~1.419)	0.757	–	–
血小板(≥355×10^9/L/<355×10^9/L)	0.999(0.997~1.001)	0.693	–	–
糖类抗原 19-9(每增加 1 个单位)	1.001(1.000~1.002)	0.029	1.001(0.999~1.002)	0.498
癌胚抗原(每增加 1 个单位)	1.001(0.998~1.003)	0.262	–	–
糖类抗原 CA724(每增加 1 个单位)	1.003(0.998~1.008)	0.168	–	–
术后病理 T 分期(T3~T4/T1~T2)	1.399(0.874~2.242)	0.162	–	–
术后病理 N 分期(N1~N2/N0)	2.689(2.039~3.547)	<0.001	1.26(0.797~1.993)	0.323
术后病理 M 分期(M1/M0)	4.286(2.471~7.431)	<0.001	1.048(0.371~2.965)	0.929
术后病理 TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	2.878(2.163~3.830)	<0.001	2.264(1.153~4.449)	0.018
肿瘤分化程度(低分化及未分化/中高分化)	0.897(0.543~1.706)	0.875	–	–
肿瘤大体分型				
浸润溃疡型/隆起型	0.958(0.782~1.127)	0.192	–	–
浸润型/隆起型	1.074(0.752~1.439)	0.084	–	–
溃疡型/隆起型	0.589(0.105~3.217)	0.387	–	–
BRAF 基因(突变型/野生型)	1.453(0.810~7.401)	0.892	–	–
人类表皮生长因子受体 2(阴性/阳性)	1.057(0.659~2.192)	0.679	–	–
MSH6(阴性/阳性)	26 686(0~Inf)	1.000	–	–
MSH2(阴性/阳性)	0.715(0.520~19.89)	0.792	–	–
PMS2(阴性/阳性)	0.984(0.495~7.213)	0.914	–	–
MLH1(阴性/阳性)	3.348(0.502~11.270)	0.327	–	–
脉管瘤栓(是/否)	2.462(1.268~4.777)	0.007	1.453(0.699~3.024)	0.317
神经受侵(是/否)	2.765(1.703~4.490)	<0.001	1.936(1.163~3.223)	0.011
术后化疗(是/否)	1.439(0.567~3.650)	0.443	–	–
手术时间(>3 h/≤3 h)	3.116(0.345~5.807)	0.346	–	–
外周血细胞评分系统				
1/0	0.956(0.853~2.986)	0.874	–	–
2/0	1.496(0.592~5.772)	0.196	–	–
3/0	2.258(0.931~8.255)	0.313	–	–

注:MSH6 为 MutS 同源物 6;MSH2 为 MutS 同源物 2;MLH1 为 mutL 同源物 1;PMS2 为 DNA 错配修复系统中的关键基因;"–"表示无数值

Meng 等[23]学者回顾性分析了 2004—2019 年接受手术的结直肠癌患者数据,并指出 C 反应蛋白-淋巴细胞比率是影响患者预后的独立危险因素。还有研究指出,淋巴细胞可以用于局部晚期直肠癌患者的生存率及其对于新辅助放化疗的敏感性[24]。这些结论也与我们的研究结论类似。除此之外,本研究还指出,低血小板有利于患者总生存期的延长。血小板可以通过与肿瘤细胞的直接相互作用或通过释放物介导的长程间接相互作用来促进肿瘤的发生发展。肿瘤细胞可以激活血小板,从而将它们用作抵抗血液剪切力和 NK 细胞的物理屏障[25]。活化的血小板还可以调节造血细胞和免疫细胞向肿瘤部位的迁移;肿瘤细胞对血小板的激活可以通过刺激"隐藏"癌细胞的深静脉血栓形成和中性粒细胞胞外陷阱形成,来促进其发生远处转移[26]。我们认为,血小板在结直肠癌中也通过上述作用来促进肿瘤的发生发展。Mercier 和 Voutsadakis[27]研究证实,血小板与转移性结直肠腺癌患者的预后显著相

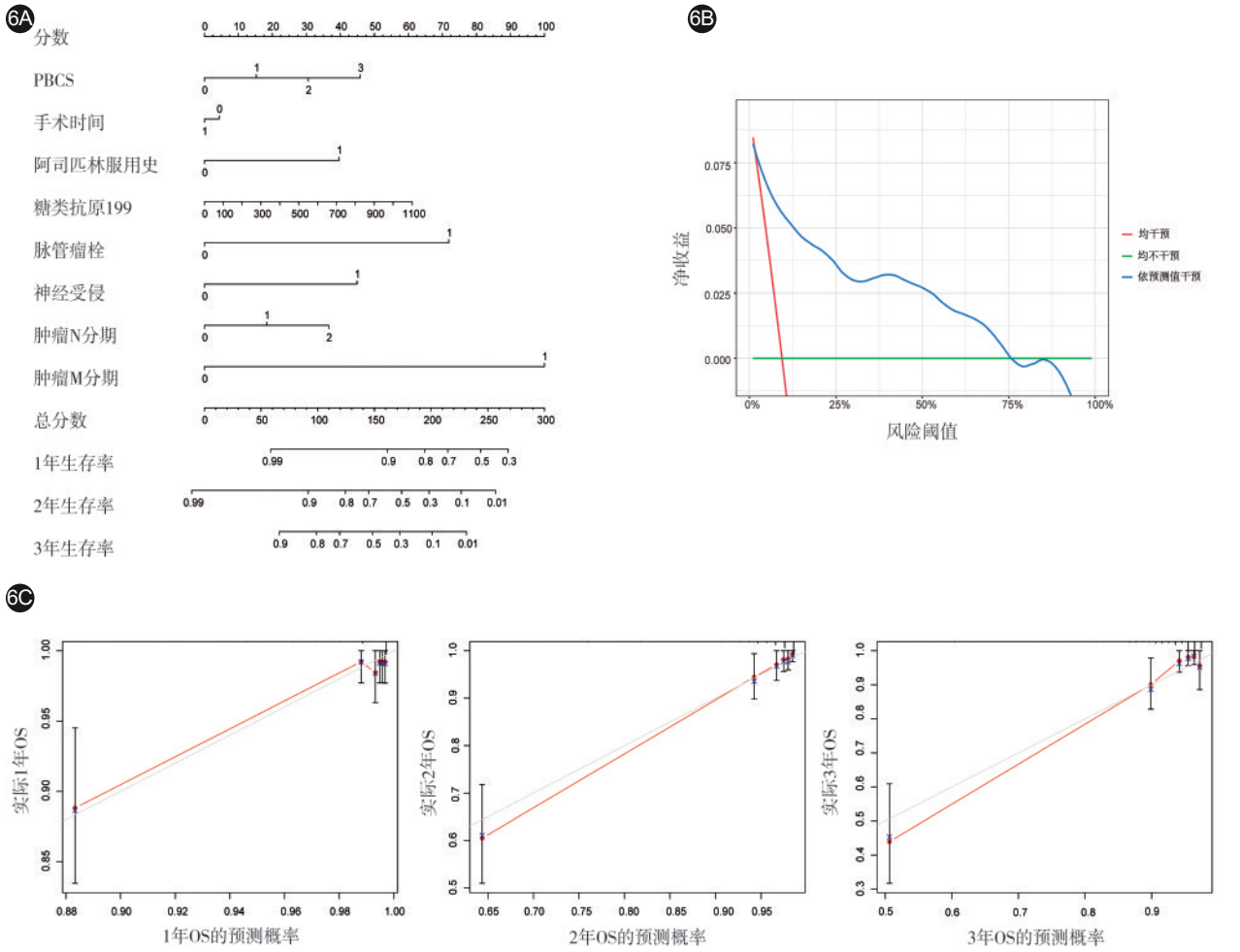


图6　列线图建立及评估　6A.基于独立危险或保护因素建立的预测患者总生存期(OS)的列线图(PBCS为外周血细胞评分系统);6B.决策曲线分析(DCA)曲线;6C.训练集的校准曲线

关。还有研究指出,血小板的RNA谱是结直肠癌潜在的独立诊断生物标志物[28]。本研究结论与上述研究类似。

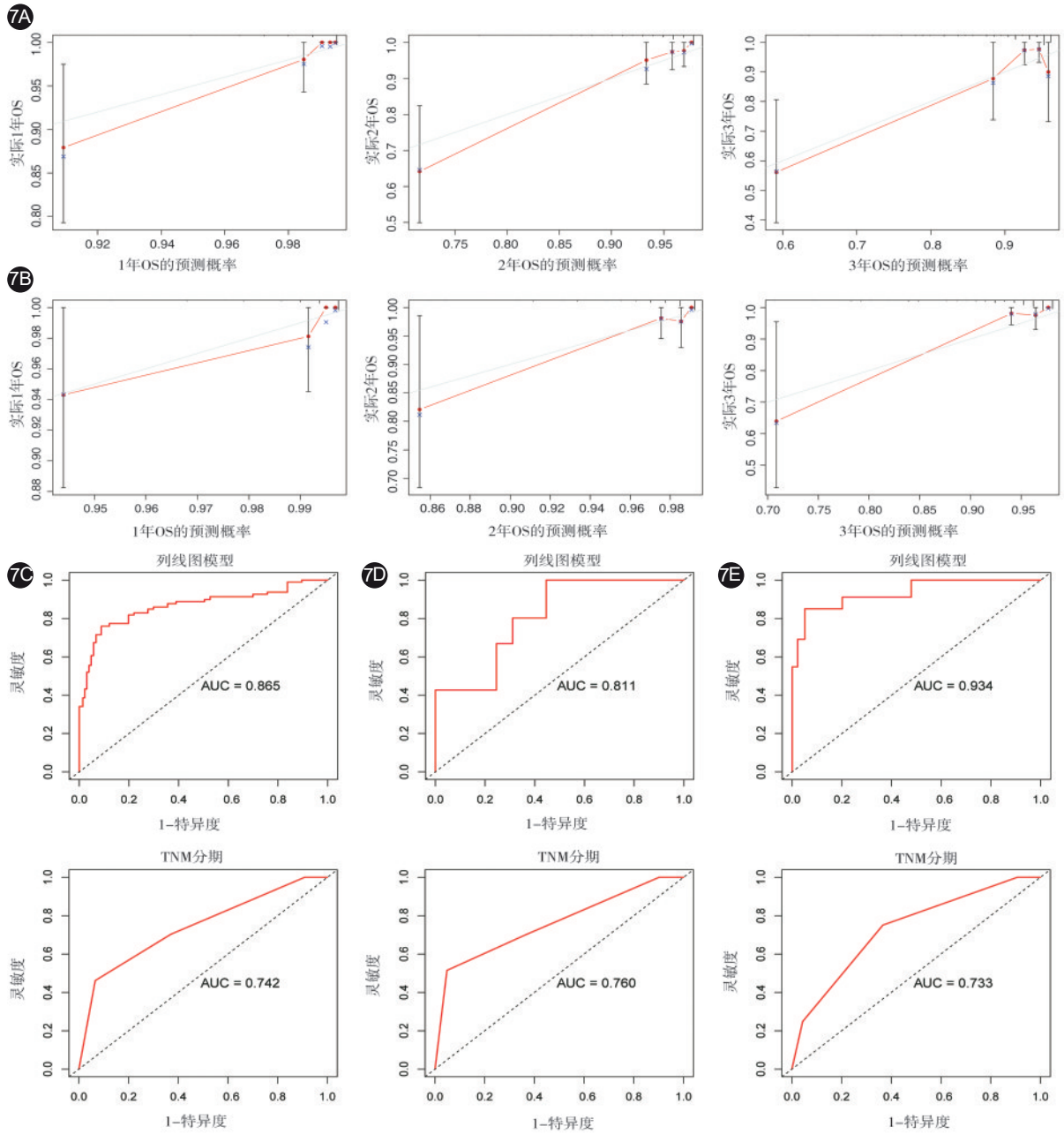
在这些研究基础上,本研究建立了PBCS评分系统。生存分析表明,PBCS高评分患者的OS大于低评分的患者(P=0.004);多因素Cox分析表明,PBCS是影响患者OS的独立危险因素。除此之外,我们构建了预测患者OS的列线图并验证了它的预测效率。ROC曲线分析表明,相较于传统的TNM分期,该列线图预测的准确率高,具备了在临床上应用的可能性。对于列线图预测的预后不良的患者,应采取更加积极的治疗策略。

本研究仍然具有一定的局限性:首先,结直肠癌患者的预后受多种因素影响,但由于回顾性研究的局限性,这些指标在短时间内无法被纳入到模型之中。尽管ROC曲线分析证明了本研究构建的列线图相较传统的TNM分期具有一定优势,具备了在临床上应用的可能性,但更多指标的纳入无疑可以提升列线图预测的准确性。因此,在后续的研究中,我们将纳入更多的临床病理特征进行随访,以进一步优化列线图模型并推广其应用。其次,由于单中心、回顾性研究的局限性,本研究所得结论可能具有一定偏倚。在后续的研究中,我们将进行多中心、大样本的前瞻性研究,以进一步验证及完善我们的结论。

综上,本研究证明了由术前中性粒细胞、淋巴细胞及血小板所构成的PBCS是患者预后的重要影响因素,基于此本研究构建的列线图在患者预后的判断及术后治疗方面具有一定作用。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明　郭培源、胡旭华:数据收集与整理、统计学分析以及论文撰写;李保坤:统计学分析和论文修改;路逖、刘佳明、王超宇:数据收集与整理以及统计学分析;牛文博、王贵英、于滨:研究设计与指导、论文修改以及经费支持



注：OS为总体生存率，AUC为曲线下面积

图7 列线图的评估 7A.内部验证集的校准曲线；7B.外部验证集的校准曲线；7C.训练集的受试者工作特征（ROC）曲线分析；7D.内部验证集的ROC曲线分析；7E.外部验证集的ROC曲线分析

参 考 文 献

[1] Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(15):8002. DOI:10.3390/ijms22158002.

[2] Wu G, Liu J, Liu H, et al. An applicable inflammation-joined and nutrition-related prognostic indicator in patients with colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2021,11:644670. DOI:10.3389/fonc.2021.644670.

[3] Mizuno R, Kawada K, Itatani Y, et al. The role of tumor-associated neutrophils in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(3):529. DOI:10.3390/ijms20030529.

[4] Zhang YY, Li WQ, Li ZF, et al. Higher levels of pre-operative peripheral lymphocyte count is a favorable prognostic factor for patients with stage I and II rectal cancer[J]. Front Oncol, 2019,9:960. DOI:10.3389/fonc.2019.00960.

[5] Huang X, Cui J, Li X, et al. The decreased platelet-to-lymphocyte ratio could predict a good prognosis in patients with oligometastatic colorectal cancer: a single-center cohort retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2021,19(1):297. DOI:10.1186/s12957-021-02406-z.

[6] Yang W, Zheng X, Wu M, et al. Development and validation of postoperative and preoperative platelets ratio (PPR) to predict the prognosis of patients undergoing surgery for colorectal cancer: a dual-center retrospective cohort study[J]. Cancer Med, 2022: 111-121. DOI: 10.1002/cam4.4930.

[7] Zhang LP, Ren H, Du YX, et al. Prognostic value of the preoperative fibrinogen-to-albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma patients undergoing R0 resection [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(46): 7382-7404. DOI: 10.3748/wjg.v26.i46.7382.

[8] Sun L, Ke X, Wang D, et al. Prognostic value of the albumin-to- γ -glutamyltransferase ratio for gallbladder cancer patients and establishing a nomogram for overall survival[J]. J Cancer, 2021, 12(14): 4172-4182. DOI: 10.7150/jca.49242.

[9] Cong R, Kong F, Ma J, et al. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 464. DOI:10.1186/s12885-020-06953-8.

[10] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99. DOI:10.3322/caac.21388.

[11] Chen W, Xin S, Xu B. Value research of NLR, PLR, and RDW in prognostic assessment of patients with colorectal cancer[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 7971415. DOI: 10.1155/2022/7971415.

[12] Gawiński C, Michalski W, Mróz A, et al. Correlation between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in left-sided colorectal cancer patients[J]. Biology (Basel), 2022,11(3):385. DOI: 10.3390/biology11030385.

[13] Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(31): 4639-4655. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4639.

[14] Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 173. DOI: 10.1186/s13045-021-01187-y.

[15] Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(3): 173-187. DOI: 10.1038/s41577-021-00571-6.

[16] Diefenhardt M, Hofheinz RD, Martin D, et al. Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial[J]. Int J Cancer, 2019,145(8):2282-2291. DOI: 10.1002/ijc.32274.

[17] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.

[18] Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(7): 431-446. DOI:10.1038/nrc.2016.52.

[19] Liew PX, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1223-1248. DOI: 10.1152/physrev.00012.2018.

[20] Rogers T, DeBerardinis RJ. Metabolic Plasticity of neutrophils: relevance to pathogen responses and cancer[J]. Trends Cancer, 2021, 7(8): 700-713. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.04.007.

[21] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. Cell Res, 2017,27(1):109-118. DOI: 10.1038/cr.2016.151.

[22] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 Checkpoint[J]. Immunity, 2018, 48(3):434-452. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.

[23] Meng Y, Long C, Huang X, et al. Prognostic role and clinical significance of C-reactive protein-lymphocyte ratio in colorectal cancer[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5138-5148. DOI: 10.1080/21655979.2021.1960768.

[24] Liu H, Wang H, Wu J, et al. Lymphocyte nadir predicts tumor response and survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: immunologic relevance[J]. Radiother Oncol, 2019, 131: 52-59. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.12.001.

[25] Lazar S, Goldfinger LE. Platelets and extracellular vesicles and their cross talk with cancer[J]. Blood, 2021, 137(23): 3192-3200. DOI: 10.1182/blood.2019004119.

[26] Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 125. DOI: 10.1186/s13045-018-0669-2.

[27] Mercier J, Voutsadakis IA. Comparison of hematologic and other prognostic markers in metastatic colorectal cancer [J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(3): 493-506. DOI: 10.1007/s12029-018-0108-1.

[28] Yang L, Jiang Q, Li DZ, et al. TIMP1 mRNA in tumor-educated platelets is diagnostic biomarker for colorectal cancer[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(20): 8998-9012. DOI: 10.18632/aging.102366.