

# 血清 sPDL1 水平和外周血 NLR 在判断晚期胆管癌患者生存预后中的意义

潼振宇<sup>1a</sup>, 高小鹏<sup>2</sup>, 千东维<sup>1b</sup>, 慕喜喜<sup>2</sup>

(1. 西安市第三医院 a. 普外二科; b. 手术室, 西安 710018; 2. 西安市中心医院普外二科 西安 710003)

**摘要:** **目的** 探究血清可溶性细胞程序性死亡配体 1 (soluble programmed death-ligand 1, sPDL1) 水平和中性粒与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 在晚期胆管癌 (biliary tract cancer, BTC) 患者中生存预后的意义。**方法** 2017 年 2 月~2019 年 3 月收集西安市第三医院 144 例晚期 BTC 且进行姑息化疗的患者临床资料, 包括 sPDL1 水平, NLR, 血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 以及全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII)。采用单纯随机抽样方法验证每项标志物的分界值, 将患者分为发展组与稳定组。比较不同组患者的 sPDL1 水平及总生存时间 (overall survival, OS), 分析影响患者生存预后的因素。**结果** 所有患者 OS 为 9.12 个月 (95% CI 8.24~11.41), sPDL1 中值为 1.19 (0.04~7.31) ng/ml, 平均为  $1.45 \pm 1.18$  ng/ml。NLR, PLR 及 SII 的中位值分别为 2.58, 141.78 和 583.95。高水平 sPDL1 ( $\geq 0.96$  ng/ml) 患者的 OS 少于低水平 sPDL1 患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。高水平 sPDL1 ( $HR=2.048$ , 95%CI=1.26~3.34,  $P=0.004$ ) 及 NLR ( $HR=1.565$ , 95%CI=1.07~2.30,  $P=0.023$ ) 是患者预后较差的独立风险因素。**结论** 血清 sPDL1 水平可以测定, 且 sPDL1 及 NLR 在晚期 BTC 患者生存预后判断中具有重要临床意义。

**关键词:** 可溶性细胞程序性死亡配体 1; 胆管癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 总生存时数

**中图分类号:** R735.8; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2019) 06-041-06

**doi:**10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.010

## Soluble Programmed Death-Ligand 1 (sPDL1) and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Prognostic Survival in Advanced Biliary Tract Cancer Patients Treated with Palliative Chemotherapy

TI Zhen-yu<sup>1a</sup>, GAO Xiao-peng<sup>2</sup>, QIAN Dong-wei<sup>3</sup>, MU Xi-xi<sup>2</sup>

(1a. the Second Department of General Surgery; 2b. Operating Room, the Third Hospital of Xi'an, Xi'an 710018, China; 2. the Second Department of General Surgery, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the significance of serum soluble programmed death ligand 1 (sPDL1) level and peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in predicting survival and prognosis of patients with advanced biliary tract cancer (BTC). **Methods** From February 2017 to March 2019, the clinical data of 144 patients with advanced BTC undergoing palliative chemotherapy in the Third Hospital of Xi'an were collected, including serum sPDL1 level, NLR, platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune inflammation index (SII). Simple random sampling was used to verify the demarcation value of each marker. The patients were divided into development group and stable group. The levels of sPDL1 and total survival time (OS) in different groups were compared, and the factors influencing the survival and prognosis of patients receiving palliative chemotherapy were analyzed. **Results** OS of all patients was 9.12 months (95% CI 8.24~11.41), median value of sPDL1 was 1.19 (0.04~7.31) ng/ml, with an average of  $1.45 \pm 1.18$  ng/ml. The median values of NLR, PLR and SII were 2.58, 141.78 and 583.95, respectively. OS of patients with high level sPDL1 ( $\geq 0.96$  ng/ml) was less than that of patients with low level sPDL1, the difference with statistical significance ( $P < 0.001$ ). High levels of sPDL1 ( $HR=2.048$ , 95% CI=1.26~3.34,  $P=0.004$ ) and NLR ( $HR=1.565$ , 95% CI=1.07~2.30,  $P=0.023$ ) were independent risk factors for poor prognosis. **Conclusion** Serum sPDL1 level can be measured, and sPDL1 and NLR have important clinical significance in the prognosis of patients with advanced BTC.

**Keywords:** sPDL1; biliary tract cancer; NLR; overall survival

胆管癌包括肝内胆管上皮癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, IHCC)、胆囊癌 (gallbladder

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2012JQ4016)。

作者简介: 潼振宇 (1974—), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 肝胆胰外科治疗, E-mail: xitizheny@163.com。

通讯作者: 高小鹏 (1977—), 男, 博士, 副主任医师, E-mail: gaopengmed@163.com。

carcinoma, GB ca)、肝外胆管上皮癌 (extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC) 及肝胰管壶腹癌 (ampulla of Vater carcinoma, AoV ca), 该类患者死亡率高, 且预后差<sup>[1-4]</sup>。目前已证实肿瘤细胞具有免疫逃避功能, 可以通过躲避机体免疫细胞的识别和攻击, 从而导致肿瘤细胞的增殖与扩散<sup>[5-6]</sup>。与免疫相关的细胞主要有中性粒细胞、淋巴细胞以及血小板, 均发现具有抑制肿瘤细胞生长的能力<sup>[7-8]</sup>。在肿瘤免疫治疗中许多生物标志物, 如干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等与疾病的发生进展有关<sup>[9]</sup>。细胞程序性死亡配体 1 (programmed death-Ligand 1, PDL1) 作为免疫检查点抑制剂, 是肿瘤细胞或肿瘤微环境中一个新的潜在生物标志物<sup>[10]</sup>。有研究报道<sup>[11-13]</sup>, 在肾细胞癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤中, 外周血 sPDL1 过表达能削弱宿主免疫功能, 导致较差的预后。因此, 本文通过测定晚期胆管癌 (biliary tract cancer, BTC) 患者血清中

sPDL1 水平, 探究 sPDL1 与中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 在 BTC 患者中生存预后的意义。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 2 月~2019 年 3 月我院收治的、病理诊断为 BTC 且进行姑息化疗的患者 144 例, 其中, 男性 90 例, 女性 54 例, 平均年龄  $64.3 \pm 10.5$  岁。包括肝内胆管上皮癌 (IHCC) 63 例、胆管癌 (GB Ca) 51 例、胆外胆管上皮癌 (EHCC) 18 例及肝胰管壶腹癌 (AoV Ca) 12 例。纳入标准: 确诊为 BTC 且进行姑息化疗的患者, 无心功能不全者。排除标准: 排除具有其他慢性炎症疾病者, 严重肝肾功能损伤者, 免疫系统低下者, 主动退出随访者。本研究经得我院伦理委员会批准。

1.2 试剂和仪器 酶标仪购自美国 BioTex, 自动化生化分析仪 Siemens ADVIA2400 购自德国西门子公司, 自动化血液细胞分析仪 BC6800 购自迈瑞公司。

表 1 所有患者的基本资料及临床症状分析 [ $n$  (%)]

类别	总数 ( $n=144$ )	发展组 ( $n=72$ )	稳定组 ( $n=72$ )	$\chi^2/t$	$P$
随访时间 (月)	96.3	108.4	92.5		
年龄 [中值 (范围) 岁]	中值 59.8(36.5~78.1)	59.4(37.5~78.4)	60.2(36.1~75.3)		
性别 [ $n$ (%)]	男 90(62.5)	40(55.6)	50(69.4)	2.963	0.085
	女 54(37.5)	32(44.4)	22 (30.6)		
诊断	IHCC( $n=63$ )	32(44.4)	28(38.9)	0.457	0.499
	EHCC( $n=18$ )	9(12.5)	10(13.9)		
	AoV ca( $n=12$ )	5(6.9)	7(9.7)		
	GB ca( $n=51$ )	53(36.8)	27(37.5)		
疾病程度	初始不可切除 97(67.4)	52(72.2)	45(62.5)	1.548	0.213
	复发 47(32.6)	20(27.8)	27(37.5)		
TBil (mg/dl)	正常 102(70.8)	53(73.6)	49(68.1)	0.538	0.463
	升高 42(29.2)	19(26.4)	23(31.9)		
ALb (g/dl)	正常 21(14.6)	9(12.5)	12(16.7)	0.502	0.479
	升高 123(85.4)	63(87.5)	60(83.3)		
CEA (ng/dl)	正常 96(66.7)	44(61.1)	52(72.2)	2.000	0.157
	升高 48(33.3)	28(38.9)	20(27.8)		
CA-19-9 (U/ml)	正常 55(38.2)	26(36.1)	29(40.3)	0.265	0.607
	升高 89(61.8)	46(63.9)	43(59.7)		
生存状态	存活 5(3.5)	3(4.2)	2(2.8)	0.207	0.649
	死亡 139(96.5)	69(95.8)	70(97.2)		
OS 中值 [中位数 (范围) 月]	9.12(5.12~110.23)	8.34(5.35~71.58)	10.25(6.22~86.28)		< 0.001

注: 正常值: 总胆红素: 0.2~1.2 mg/dl, 清蛋白: 3.3~5.2 g/dl, CEA: 0~5 ng/dl, CA-19-9: 0~37 U/ml。

1.3 方法 收集患者第一次姑息化疗前的血液标本, 采用酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患者血清 sPDL1 含量, 每个样本重复测定三次<sup>[11]</sup>。采用自动

化血液细胞分析仪检测总胆红素 (total bilirubin, TBil)、清蛋白 (albumin, ALB)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA-19-9) 水平和

血细胞数目(中性粒细胞、血小板、淋巴细胞)。NLR和PLR由中性粒细胞和血小板及淋巴细胞数目计算所得。全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)计算方法:中性粒细胞数 $\times$ 血小板数/淋巴细胞数量<sup>[14]</sup>。

采用随机抽样模式<sup>[15]</sup>将患者分为两组:发展组和稳定组。总生存时长数(overall survival, OS):化疗的第一天到死亡或者最后一次随访,OS的中值采用K-M模式计算。患者的生存状态是通过国家死亡上报系统进行判定。对于预测患者OS的变量sPDL1, NLR, PLR和SII的分界值确定,本文采用极小 $P$ 值接近法进行测定<sup>[25]</sup>,生物标志物的分界值测定采用双重交叉效度分析法<sup>[26]</sup>。

1.4 统计学分析 所得数据均采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计数资料采用百分比表示,计量资料采用中位值及均数(标准差)表示,利用 $q$ 检验及 $t$ 检验进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用单因素及多因素Cox回归模

型分析法分析患者的OS,来研究sPDL1, NLR, BTC患者生存预后的关系,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者基本资料及生存时长比较 见表1。两组患者的临床资料(年龄、性别、原始病因、ALB, CEA和CA-19-9等)进行比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),所有患者持续随访96.3月,OS中值是9.12月。比较两组患者的OS,发现发展组患者OS中值为8.34个月,稳定组为10.25个月,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 免疫相关生物标志物分界值的水平比较分析 见表2,表3。发展组与稳定组的sPDL1分界值分别为2.91和1.01 ng/ml。同时,发现患者的sPDL1分界值是可变的。NLR, PLR及SII的中值分别为2.58, 141.78及583.95,分界值分别为3.48, 88.72和573.56。另外发现IHCC患者sPDL1水平最高,而EHCC患者sPDL1水平最低。

表2 两组患者宿主免疫相关生物标志物水平比较

类 别		总数 (n=144)	发展组 (n=72)	稳定组 (n=72)	P
sPDL1	中值 (ng/ml)	1.19(0.04~7.31)	1.11(0.06~7.28)	1.35(0.03~4.39)	0.356
	分界值	0.96	2.91	1.01	
	<分界值	96(66.7)	66(91.7)	30(41.7)	
	≥分界值	48(33.3)	6(8.3)	42(58.3)	
疾病程度 [ 中值 ( 范围 )]	初始不能切除的	1.45(0.05~7.18)	1.31(0.08~7.28)	1.73(0.03~4.26)	0.344
	复发的	0.96(0.05~4.41)	0.62(0.06~2.94)	1.01(0.24~4.39)	0.420
诊断 [ 中值 ( 范围 )]	IHCC	1.56(0.08~5.62)	1.44(0.08~5.62)	1.74(0.24~4.26)	0.436
	EHCC	0.72(0.25~4.39)	0.64(0.30~1.23)	0.82(0.25~4.39)	0.767
	AoV ca	1.23(0.03~3.47)	0.78(0.06~2.41)	1.41(0.03~3.47)	0.683
	GB ca	1.20(0.15~7.28)	1.13(0.15~7.24)	1.27(0.30)	0.737
NLR	中值 ( 范围 )	2.58(0.67~17.59)	2.58(0.71~17.60)	2.63(0.64~10.22)	0.440
	分界值	3.48	3.80	3.45	
	<分界值	97(67.4)	49(68.1)	48(66.7)	
	≥分界值	47(32.6)	23(31.9)	24(33.3)	
PLR	中值 ( 范围 )	141.78(6.62~482.20)	142.85(50.27~476.66)	144.49(6.60~449.74)	0.997
	分界值	88.72	89.62	91.82	
	<分界值	16(11.1)	10(13.9)	6(8.3)	
	≥分界值	128(88.9)	62(86.1)	66(91.7)	
SII	中值 ( 范围 )	583.95(45.15~6194.30)	631.10(106.25~6195.20)	577.24(44.75~2926.13)	0.408
	分界值	573.56	826.89	499.63	
	<分界值	75(52.1)	48(66.7)	27(37.5)	
	≥分界值	69(47.9)	24(33.3)	45(62.5)	

注: 组间比较,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值, PLR: 血小板与淋巴细胞比值, SII: 全身免疫炎症指数。

表3 两组分界值的确定及比较

项目	发展组分界值	HR(95% CI)	稳定组分界值	HR(95% CI)	P
sPDL1	2.91	3.990(1.72~9.16)	1.01	1.781(1.03~3.04)	0.025
NLR	3.80	2.721(1.49~4.97)	3.45	2.920(1.58~5.40)	0.009
PLR	89.62	1.939(0.99~3.81)	91.82	1.711(0.79~3.70)	0.091
SII	826.89	2.458(1.35~4.47)	499.63	1.859(1.09~3.19)	0.193

2.3 生存时长对比分析 患者的 sPDL1 水平中值为 1.19 (0.04~7.31) ng/ml, 而正常健康人群 SPDLT 水平为 1.19 (0.03~2.32) ng/ml, 两者水平相同, 故血清中 sPDL1 水平在健康人群与 BTC 患者间差异无统计学意义。然而, 患者疾病程度不同, 其 sPDL1 及 NLR 中值不同。sPDL1 < 0.96 ng/ml 的患者 OS 中值为 16.65 个月, 而 sPDL1 ≥ 0.96 ng/ml 的患者为 10.38 个月, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。同时, NLR < 3.48 的患者 OS 中值为 18.52 个月, 显著长于 NLR ≥ 3.48 患者的 OS 中值 (13.45 个月), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。

表4 影响患者生存预后的因素分析

因素	单变量分析		多变量分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄 > 60 岁 (vs < 60 岁)	1.324(0.96~1.82)	0.597		
再度恶化的 (vs 无再度恶化的)	0.502(0.35~0.71)	0.001	0.601(0.41~0.88)	0.009
转移器官数量 > 2 (vs ≤ 2)	1.574(1.08~2.30)	0.018	0.855(0.56~1.31)	0.474
总胆红素 > 1.2mg/dl (vs ≤ 1.2mg/dl)	0.759(0.51~1.13)	0.167		
清蛋白 > 3.3g/dl (vs ≤ 3.3g/dl)	0.399(0.25~0.63)	0.001	0.560(0.34~0.92)	0.023
CEA > 5ng/dl (vs ≤ 5ng/dl)	1.860(1.32~2.63)	0.001	1.684(1.16~2.44)	0.006
CA-19-9 > 37 μg/dl (vs ≤ 37 μg/dl)	1.585(1.13~2.22)	0.007	1.362(0.96~1.94)	0.086
sPDL1 > 0.96 (vs ≤ 0.96)	1.891(1.35~2.65)	0.001	1.565(1.07~2.30)	0.023
NLR > 3.48 (vs ≤ 3.48)	2.604(1.84~3.69)	0.001	2.048(1.26~3.34)	0.004
PLR > 88.72 (vs ≤ 88.72)	1.581(0.99~2.52)	0.052		
SII > 573.56ng/dl (vs ≤ 573.56ng/dl)	1.917(1.38~2.66)	0.001	0.928(0.59~1.45)	0.745

### 3 讨论

肿瘤免疫学是肿瘤治疗领域的一种新方法。特别是在黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌中免疫检查点抑制剂的成功运用<sup>[16-17]</sup>。已证实预后较差的 BTC 患者主要在于其免疫检查点和细胞因子的基因突变<sup>[18]</sup>。PDL1 和程序化死亡受体 1 (PD1) 作为其中的免疫检查点抑制剂, 在预后较差患者中水平显著增高<sup>[19]</sup>。目前如果想评估肿瘤细胞和肿瘤微环境中的 PDL1 或 PD1 水平, 需要足够量的肿瘤组织。往往肿瘤患者的组织活检是十分困难的, 尤其是 BTC 患者, 肿瘤细胞仅仅通过胆管进行扩散, 所以获取足够的肿瘤组织是一个挑战性难题。因此, 进行液体活检或者液体生物标志物检查将是目前更好地选择。本文对 BTC 患者血清中 sPDL1 水平进

因此, sPDL1 低水平患者表现出较长的 OS, 表明 sPDL1 高水平会增加患者死亡风险。NLR 值低于分界值的患者表现出更长的 OS。

2.4 患者姑息化疗后生存预后因素的分析 见表 4。体力状态、诊断、疾病程度 (初始不能切除的或复发的)、转移器官数量、低 ALB 及高 CEA 或 CA-19-9 是影响患者预后的因素。sPDL1, NLR 和 SII 是影响患者的 OS 因素 ( $P < 0.05$ )。多因素分析结果表明, sPDL1 和 NLR 也是影响患者预后的独立因素。

行测定, 分析其与姑息化疗后患者生存预后的关系。采用 ELISA 测定 BTC 患者在姑息化疗开始前血清中 sPDL1 水平。发现 sPDL1 表达水平可以在所有患者中测定, 范围为 0.04~7.31ng/ml。在复发且具有较低肿瘤转移的患者中, sPDL1 水平显著低于初始不能切除的肿瘤患者, 且复发患者的 OS 较长。另外, 在四种不同病因的肿瘤患者中, IHCC 患者的 sPDL1 水平最高, OS 最短 (8.28 个月)。可能的原因是, PDL1 主要在巨噬细胞和树突细胞中表达, 能够与活化的 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞上表达的 PD1 相结合, 起到免疫抑制作用<sup>[21]</sup>。当 PDL1 与 PD1 结合后, 抑制信号被激活, 从而反馈给 T 细胞, 起到负调节作用<sup>[22]</sup>。同时肿瘤细胞也表达 PDL1, 激活抑制信号, 实现逃脱宿主免疫应

答。sPDL1 被证实能与阳性肿瘤细胞或免疫细胞上的 PD1 结合,起到全身性免疫抑制作用<sup>[23-24]</sup>。然而,目前 sPDL1 的确切功能还不十分清楚。

另一方面,已有研究证实 NLR, PLR 以及 SII 在实体瘤预后监测中具有重要价值<sup>[20]</sup>。本研究发现高水平 NLR, PLR 以及 SII 的患者具有较短的 OS。确定这些免疫标志物的分界值后,证实 NLR 水平越高,患者预后越差,OS 越短。

我们的研究存在一定局限性。首先本研究属于回顾性的、寡中心的研究,虽然我们尝试去验证这些标记物的分界值,但发现这些应该在本研究设计之前且不同独立患者群中进行验证。而且,关于 sPDL1 的作用及机制还有待进一步研究。综上所述,sPDL1 在 BTC 患者血清中的含量是可以测定的,高水平的 sPDL1 是 BTC 患者姑息化疗后生存预后的独立因素。因此,sPDL1 可能是免疫肿瘤药物研究的一种液体生物标记物,具有重要临床意义。

#### 参考文献:

- [1] KOHLER B A, SHERMAN R L, HOWLADER N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2015, 107(6): 36-38.
- [2] 肖小平, 郭玲, 张熊. 胆管癌组织 LOXL2 mRNA 与 Tenascinm-C mRNA 表达的临床应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3):79-81.  
XIAO Xiaoping, GUO Ling, ZHANG Xiong. Clinical application of the expression of LOXL2 mRNA and tenascin-C mRNA in tissues of the bile duct cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3):79-81.
- [3] 周晓冬, 刘会利, 赵汉东, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者血清自身抗体及生化指标的特征分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6):32-36.  
ZHOU Xiaodong, LIU Huili, ZHAO Handong, et al. Characteristic analysis of sera of autoantibodies and biochemical indexes of patients with primary biliary cholangitis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6):32-36.
- [4] 侯建峰, 杨亚明, 王莉, 等. 谷氨酸脱氢酶在肝外胆管癌患者肿瘤组织中的表达及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6):13-16,20.  
HOU Jianfeng, YANG Yaming, WANG Li, et al. Expression and clinical significance of glutamate dehydrogenase in tumor tissues of patients with extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6):13-16,20.
- [5] 李媛, 胡正军. 髓源性抑制细胞 - 免疫系统的调节成分[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(2):58-61.  
LI Yuan, HU Zhengjun. Myeloid-derived suppressor cells-regulatory components of the immune system[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(2):58-61.
- [6] KEISARI Y. Tumor abolition and antitumor immunostimulation by physico-chemical tumor ablation[J]. Frontiers in Bioscience, 2017, 22:310-347.
- [7] MOHME M, RIETHDORF S, PANTEL K, et al. Circulating and disseminated tumour cells - mechanisms of immune surveillance and escape[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2017, 14(3): 155-167.
- [8] MARTIN O A, ANDERSON R L, NARAYAN K, et al. Does the mobilization of circulating tumour cells during cancer therapy cause metastasis?[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2017, 14(1): 32-44.
- [9] 陈琬玲, 朱旭, 师娟, 等. 非小细胞肺癌肿瘤微环境中 IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IDO 表达变化及其相关性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4): 510-514.  
CHEN Wanling, ZHU Xu, SHI Juan, et al. Expression changes of IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  1 and IDO and their correlation in the tumor microenvironment of non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2016, 23(4): 510-514.
- [10] SABATIER R, FINETTI P, MAMESSIER E, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(7): 5449-5464.
- [11] WANG Yiwei, WANG Hang, ZHAO Qi, et al. PD-L1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via activating SREBP-1c in renal cell carcinoma[J]. Medical Oncology, 2015, 32(8):212.
- [12] GOLDFINGER M, XU Mina, BERTINO J R, et al. Checking in on lenalidomide in diffuse large B cell lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19(6): e307- e311.
- [13] WANG Liang, WANG Hua, CHEN Hao, et al. Serum levels of soluble programmed death ligand 1 predict treatment response and progression free survival in multiple myeloma [J]. Oncotarget, 2015, 6(38): 41228-41236.
- [14] HU Bo, YANG Xinrong, XU Yang, et al. Systemic immune- inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. Clinical Cancer Research, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [15] HANSEN M H, HURWIT W Z N, MADOW W G. Sample survey methods and theory[M]. New York:John wiley and Sons. Inc,1953.
- [16] 蒋涛, 王永武. 免疫检测点抑制剂治疗非小细胞肺癌[J]. 外科研究与新技术, 2014, 3(2): 145-148.  
JIANG Tao, WANG Yongwu. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Surgical Research and New Technique, 2014, 3(2): 145-148.
- [17] 艾斌. 免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的应用[J]. 医学与哲学, 2015, 36(4): 18-21.  
AI Bin. The treatment of malignant tumor by immune checkpoint inhibitors[J]. Medicine & Philosophy, 2015, 36(4): 18-21.
- [18] FRIDMAN W H, ZITVOGEL L, SAUTÈS-FRIDMAN V C, et al. The immune contexture in cancer prognosis and treatment[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2017,14(12):717-734.

- [19] FENG Mengyu, Xiong Guangbing, CAO Zhe, et al. PD-1/PD-L1 and immunotherapy for pancreatic cancer[J]. Cancer Letters, 2017, 407:57-65.
- [20] 徐金良, 杜丹丹, 翟志敏, 等. 卵巢良恶性肿瘤患者血液 NLR, LMR, RDW, PLR 四项参数的变化及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 16-18, 22.
- XU Jinliang, DU Dandan, ZHAI Zhimin, et al. Changes and clinical significance of four parameters of NLR, LMR, RDW and PLR in patients with benign and malignant ovarian tumors[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 16-18.
- [21] OTTENHOF S R, DJAJADININGRAT R S, THYGESEN H H, et al. The prognostic value of immune factors in the tumor microenvironment of penile squamous cell carcinoma[J]. Front Immunol, 2018, 9:1253.
- [22] SABATIER R, FINETTI P, MAMESSIER E, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(7): 5449-5464.
- [23] POSTOW M A, CALLAHAN M K, WOLCHOK J D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33(17): 1974-1982.
- [24] 潘佳佳, 贾晓青, 黄岗, 等. PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(1): 9-18.
- PAN Jiajia, JIA Xiaoqing, HUANG Gang, et al. PD-1/PD-Ls signal pathway and the application of anti-PD-1/PD-Ls antibodies in cancer therapy[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2016, 47(1): 9-18.
- [25] BULIAN P, SHANAFELT T D, FEGAN C, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia[J]. Journal of Clinical Oncology, 2014, 32(9): 897-904.
- [26] CHINEN LTD, ABDALLAH E A, BRAUN A C, et al. circulating tumor cells as cancer biomarkers in the clinic[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 994:1-41.

收稿日期: 2019-08-20

修回日期: 2019-09-16

(上接 35 页)

- LIU Yulin, HUANG Xiaonan, ZHAO Qilin, et al. Effects of interaction of ribonuclease inhibitor and human angiogenin on the growth of transplanted balb/c bladder cancer and the expression of PI3K/AKT/mTOR[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4):34-38.
- [7] 郭玲玉, 张俊峰. 血管生成素样蛋白 2 在心血管疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(2):235-238.
- GUO Lingyu, ZHANG Junfeng. Research progress of angiopoietin-like protein 2 in cardiovascular diseases[J]. Med Recapit, 2016, 22(2):235-238.
- [8] 高轩, 李洪亮, 李永秋, 等. 血管生成素-1 对大鼠局灶性脑缺血/再灌注后血脑屏障的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(6):1289-1291.
- GAO Xuan, LI Hongliang, LI Yongqiu, et al. The protective role of angiopoietin-1 in bloodbrain barrier permeability after cerebral ischemia reperfusion in rats[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2014, 31(6):1289-1291.
- [9] TAZUME H, MIYATA K, TIAN Zhe, et al. Macrophage-derived angiopoietin-like protein 2 accelerates development of abdominal aortic aneurysm[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2012, 32(6):1400-1409.
- [10] HORIO E, KADOMATSU T, MIYATA K, et al. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2014, 34(4):790-800.
- [11] 王文涛, 石秋艳, 王翠兰, 等. 脑梗死急性期血浆 NSE, S-100b 蛋白浓度变化与脑水肿关系的研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(9):2249-2251.
- WANG Wentao, SHI Qiuyan, WANG Cuilan, et al. Cerebral infarction acute phase serum NSE and S-100b protein concentration change with findings of a study of cerebral edema[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 33(9):2249-2251.
- [12] OLIVECRONA Z, BOBINSKI L, KOSKINEN L. ASSOCIATION of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers[J]. Brain Injury, 2015, 29(4):446-454.
- [13] LINSSENMAIER U, WIRTH S, KANZ K G, et al. Imaging minor head injury (MHI) in emergency radiology: MRI highlights additional intracranial findings after measurement of trauma biomarker S-100B in patients with normal CCT[J]. The British Journal of Radiology, 2016, 89(1061): 20150827.
- [14] LAUBACH V E, SHARMA A K. Mechanisms of lung ischemia-reperfusion injury[J]. Current Opinion in Organ Transplantation, 2016, 21(3):246-252.
- [15] THORIN-TERSCASES N, THORIN E. High circulating levels of ANGPTL2: Beyond a clinical marker of systemic inflammation[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, 2017:1096385.
- [16] 田宇, 杨超, 徐妍妍, 等. 孕妇产后甲状腺炎患者血清中 IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TPO-Ab 含量检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6):106-108, 111.
- TIAN Yu, YANG Chao, XU Yanyan, et al. Clinical Significance of detecting serum IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and TPO-Ab in pregnant women of patients with postpartum thyroiditis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6):106-108.
- [17] ODAGIRI H, KADOMATSU T, ENDO M, et al. The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin  $\alpha 5 \beta 1$ , p38 MAPK, and matrix metalloproteinases[J]. Science Signaling, 2014, 7(309):ra 7.

收稿日期: 2019-08-24

修回日期: 2019-10-14