

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.030

青海地区非小细胞肺癌患者 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 预测 EGFR 基因突变的临床价值研究 *

沙 闯 李忠诚[△] 杨永良 虎建国 白向豆

(青海大学附属医院胸外科 青海 西宁 810000)

摘要 目的:探讨青海地区非小细胞肺癌(NSCLC)患者血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、系统性炎症反应指数(SIRI)、热休克蛋白 90 α (HSP90 α)预测表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的临床价值。**方法:**选择 2020 年 3 月至 2023 年 3 月青海大学附属医院收治的青海地区 135 例 NSCLC 且行 EGFR 基因检测的患者为研究对象,根据 EGFR 突变发生情况将患者分为 EGFR 突变型组(64 例)与野生型组(71 例)。检测 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 。采用多因素 Logistic 回归分析 EGFR 基因突变的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 联合应用预测 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的效能。**结果:**EGFR 突变型组血浆 HSP90 α 水平高于野生型组($P<0.05$),PLR、NLR、SIRI 低于野生型组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,女性、腺癌、高 HSP90 α 是 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的危险因素($P<0.05$),高 PLR、NLR、SIRI 是保护因素($P<0.05$)。PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 预测 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的曲线下面积为 0.783、0.826、0.815、0.811,联合预测曲线下面积为 0.932,高于单独预测。**结论:**青海地区 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者 PLR、NLR、SIRI 降低,HSP90 α 增高。联合 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 对 EGFR 基因突变的发生具有较高的预测价值。

关键词:非小细胞肺癌;PLR;NLR;SIRI;HSP90 α ;EGFR 基因突变;预测价值

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)02-358-05

Study on the Clinical Value of PLR, NLR, SIRI and HSP90 α in Predicting EGFR Gene Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in Qinghai Area*

SHA Chuang, LI Zhong-cheng[△], YANG Yong-liang, HU Jian-guo, BAI Xiang-dou

(Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical value of platelet/lymphocyte ratio (PLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), systemic inflammatory response index (SIRI) and heat shock protein 90 α (HSP90 α) in predicting epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in Qinghai area. **Methods:** 135 NSCLC patients who underwent EGFR gene tested in Qinghai area admitted to Affiliated Hospital of Qinghai University from March 2020 to March 2023 were selected as research objects, patients were divided into EGFR mutant group (64 cases) and wild type group (71 cases) according to the occurrence of EGFR mutation. PLR, NLR, SIRI and HSP90 α were detected. The influencing factors of EGFR gene mutation were analyzed by multivariate Logistic regression, the efficacy of PLR, NLR, SIRI and HSP90 α in predicting EGFR gene mutation in NSCLC patients were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The plasma HSP90 α level in EGFR mutant group was higher than that in wild type group ($P<0.05$), and PLR, NLR and SIRI were lower than those in wild type group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, female, adenocarcinoma and high HSP90 α were risk factors for EGFR gene mutation in NSCLC patients ($P<0.05$), while high PLR, NLR and SIRI were protective factors ($P<0.05$). The area under the curve of PLR, NLR, SIRI and HSP90 α in predicting EGFR gene mutation in NSCLC patients was 0.783, 0.826, 0.815 and 0.811 respectively, the area under the curve of combined prediction was 0.932, which was higher than that of single prediction. **Conclusion:** The PLR, NLR and SIRI of NSCLC patients with EGFR gene mutation in Qinghai area are decrease, and HSP90 α is increase. The combination of PLR, NLR, SIRI and HSP90 α has a high predictive value for the occurrence of EGFR gene mutation.

Key words: Non-small cell lung cancer; PLR; NLR; SIRI; HSP90 α ; EGFR Gene mutation; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)02-358-05

* 基金项目:青海省卫生健康委指导性计划课题(2020-wjzdx-47)

作者简介:沙闯(1994-),男,硕士,住院医师,研究方向:胸外肿瘤,E-mail: 17609712304@163.com

[△] 通讯作者:李忠诚(1970-),男,本科,主任医师,研究方向:胸外肿瘤,E-mail: Lzc_516@126.com

(收稿日期:2023-07-07 接受日期:2023-07-31)

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)是临床常见的肺癌类型,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变是 NSCLC 患者常见的驱动基因突变类型,与接触毒物、吸烟、油烟等环境暴露有关^[1,2]。早期检测 NSCLC 患者 EGFR 基因突变状态,有助于选择敏感的分子靶向治疗,延长生存期,改善患者预后。目前用于 EGFR 基因突变检测的方法包括荧光原位杂交法、聚合酶链式反应(PCR)荧光探针法、二代测序法等,但检测费用昂贵且用时较长^[3,4],因此亟需探寻更为简便经济的标志物或方法。研究表明炎症参与癌症的发生、进展、侵袭和转移,循环炎症标志物如血小板/淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗效果以及 NSCLC 患者预后相关^[5,6]。系统性炎症反应指数(SIRI)是一种综合淋巴细胞、中性粒细胞和单核细胞三个参数的炎症指数,研究显示 SIRI 是不可切除的 III 期 NSCLC 患者总生存不良的独立预测因子^[7]。热休克蛋白 90 α (HSP90 α)是一种分子伴侣蛋白,与 NSCLC 放化疗和手术治疗后复发有关^[8]。由于地区的差异性,可能导致不同地区 NSCLC 患者 EGFR 基因突变存在差异,青海地区地处高原,与我国其他地区地理环境不同,EGFR 基因突变可能不同,鉴于此本研究拟探讨青海地区 NSCLC 患者 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 与 EGFR 基因突变的关系,以及预测 EGFR 基因突变的价值,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2020 年 3 月至 2023 年 3 月青海大学附属医院收治的青海地区 135 例 NSCLC 患者为研究对象,纳入标准:①经支气管镜活检或肺部增强电子计算机断层扫描(CT)引导下肺组织穿刺活检或手术切除等最终组织病理学证实为 NSCLC;②行 EGFR 基因检测;③青海地区居民,年龄 18 周岁以上。排除标准:①入组前未行放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等;②影像

学检查未发现其它部位原始癌灶,排除其它部位恶性肿瘤;③临床资料缺失。根据 EGFR 突变发生情况将患者分为 EGFR 突变型组(64 例)与野生型组(71 例)。本研究已经获得青海大学附属医院伦理委员会批准,患者及其家属均书面知情同意。

1.2 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 检测

所有患者入组后均采集静脉血,2 mL 注入 EDTA 抗凝试管混匀,XE-2100 全自动血细胞分析仪(日本 Sysmex 公司)检测淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、血小板计数,计算 PLR=血小板计数/淋巴细胞计数,NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,SIRI=中性粒细胞计数 $\times$ 单核细胞计数/淋巴细胞计数。3 mL 注入肝素抗凝试管混匀,离心(3 000 rpm,半径 10 cm,时间 5 min)取上层液,酶联免疫吸附试验检测血浆 HSP90 α 水平,HSP90 α 试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司,仪器为 Multiskan SkyHigh- 全波长酶标仪(美国赛默飞公司)。

1.3 临床资料收集

收集患者性别、年龄、吸烟史、病理类型、TNM 分期、分化程度、肿瘤直径、发病部位、纵膈淋巴结肿大、胸膜凹陷综合征资料。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 软件(25.0 版,美国 IBM 公司)进行统计分析,正态分布的连续变量表示为平均值 $\pm$ 标准差,使用 student-t 检验。分类变量以计数和百分比表示,使用卡方检验。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 联合应用预测 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 突变型组与野生型组 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 比较

EGFR 突变型组血浆 HSP90 α 水平高于野生型组($P < 0.05$),PLR、NLR、SIRI 低于野生型组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 EGFR 突变型组与野生型组 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of PLR, NLR, SIRI and HSP90 α between EGFR mutant group and wild type group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PLR	NLR	SIRI	HSP90 α (ng/mL)
EGFR mutant group	64	116.32 $\pm$ 21.36	2.65 $\pm$ 0.66	1.23 $\pm$ 0.23	95.32 $\pm$ 12.41
Wild type group	71	128.32 $\pm$ 25.05	3.29 $\pm$ 1.12	1.69 $\pm$ 0.35	62.34 $\pm$ 9.37
<i>t</i> value		-2.978	-3.989	-8.919	17.528
<i>P</i> value		0.003	0.000	0.000	0.000

2.2 EGFR 突变型组与野生型组基线资料比较

EGFR 突变型组女性、无吸烟史、腺癌、无胸膜凹陷综合征比例高于野生型组($P < 0.05$),两组年龄、TNM 分期、分化程度、肿瘤直径、发病部位、纵膈淋巴结肿大比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的多因素 Logistic 回归分析

以性别(赋值:0=男性,1=女性)、吸烟史(赋值:0=否,1=是)、病理类型(赋值:0=非腺癌,1=腺癌)、胸膜凹陷综合征(赋

值:0=否,1=是)、PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 为自变量,原值输入,以 NSCLC 患者是否发生 EGFR 基因突变为因变量(赋值:0=野生型,1=基因突变),向后逐步法排除无关变量($P > 0.05$),结果显示,女性、腺癌、高 HSP90 α 是 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的危险因素($P < 0.05$),高 PLR、NLR、SIRI 是保护因素($P < 0.05$),见表 3。

2.4 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 联合应用预测 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的效能

PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 预测 NSCLC 患者发生 EGFR 基

表 2 EGFR 突变型组与野生型组基线资料比较
Table 2 Comparison of baseline data between EGFR mutant group and wild type group

Projects	EGFR mutant group (n=64 cases)	Wild type group(n=71 cases)	t/ χ^2 value	P value
Age (year)	59.35±6.18	60.11±6.32	-0.705	0.482
Gender [n(%)]				
Male	22(34.38)	45(63.38)	11.328	0.001
Female	42(65.62)	26(36.62)		
History of smoking [n(%)]				
Yes	18(28.13)	41(57.75)	12.004	0.001
No	46(71.87)	30(42.25)		
TNM stage [n(%)]				
I stage	12(18.75)	14(19.72)	0.379	0.944
II stage	18(28.13)	21(29.58)		
III stage	22(34.37)	21(29.58)		
IV stage	12(18.75)	15(21.12)		
Pathology type [n(%)]				
Adenocarcinoma	49(76.56)	32(45.07)	13.937	0.003
Squamous cell carcinoma	5(7.82)	12(16.90)		
Adenosquamous carcinoma	6(9.38)	16(22.54)		
Large cell carcinoma	4(6.25)	11(15.49)		
Tumor diameter [n(%)]				
≥3 cm	30(46.88)	36(50.70)	0.198	0.657
<3 cm	34(53.12)	35(49.30)		
Degree of differentiation [n(%)]				
Poorly differentiation	42(65.62)	45(63.38)	0.076	0.963
Moderately differentiation	12(18.75)	14(19.72)		
High differentiation	10(15.63)	12(16.90)		
Site of the disease [n(%)]				
Center type	43(67.19)	47(66.20)	0.015	0.903
Peripheral type	21(32.81)	24(33.80)		
Inset pleural syndrome [n(%)]				
Yes	19(29.69)	35(49.30)	5.392	0.020
No	45(70.31)	36(50.70)		
Mediastinal lymph nodes were enlarged [n(%)]				
Yes	30(46.88)	32(45.07)	0.044	0.834
No	34(53.12)	39(54.93)		

因突变的曲线下面积为 0.783、0.826、0.815、0.811,联合预测曲线下面积为 0.932,高于单独预测,见表 4 和图 1。

3 讨论

NSCLC 是高发病率和高死亡率恶性肿瘤,虽然手术、化疗、放疗和靶向治疗的联合应用显著提高了 NSCLC 患者的生

存率,但转移性 NSCLC 仍无法治愈,预后仍然较差^[9,10]。通过分析驱动基因突变选择最有效的治疗策略,指导个体化治疗,可使疗效最大化,毒性最小化,达到提高患者生存率和生活质量的目的。EGFR 基因突变在 NSCLC 患者中较为常见,靶向 EGFR 的 TKIs 在 NSCLC 治疗中也取得了显著进展,提高了 NSCLC 患者的疾病特异性生存率^[11,12]。治疗前确定 EGFR 基因

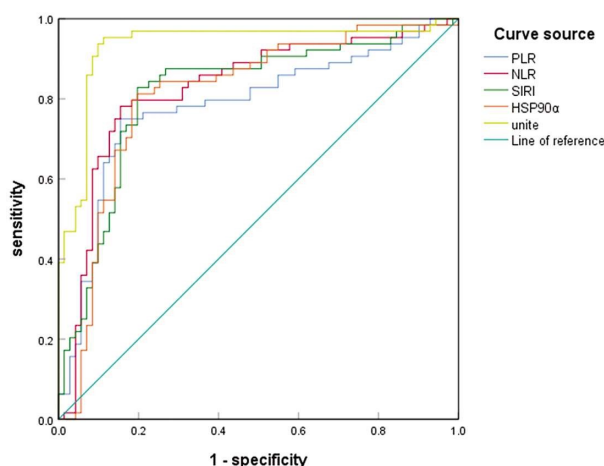
表 3 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的 Logistic 回归方程

Table 3 Logistic regression equation of EGFR gene mutation in NSCLC patients

Independent variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P value
Constant	10.325	2.682	14.820	-	0.000
Gender	1.512	0.432	12.250	4.535(1.945~10.577)	0.000
Adenocarcinoma	0.426	0.213	4.000	1.531(1.009~2.324)	0.021
HSP90 α	0.408	0.195	4.377	1.503(1.026~2.204)	0.018
PLR	-0.645	0.243	7.045	0.524(0.326~0.845)	0.000
NLR	-0.513	0.226	5.152	0.598(0.384~0.932)	0.006
SIRI	-0.489	0.182	7.218	0.613(0.429~0.876)	0.000

表 4 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 联合应用预测 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的效能Table 4 The efficacy of combined application of PLR, NLR, SIRI and HSP90 α in predicting EGFR gene mutation in NSCLC patients

Indexs	Area under curve(95%CI)	Criticality value	Sensitivity(%)	Specificity (%)	Youden index
PLR	0.783(0.704~0.849)	121.35	75.00	83.10	0.581
NLR	0.826(0.752~0.886)	2.90	78.13	84.51	0.626
SIRI	0.815(0.739~0.877)	1.45	76.56	80.28	0.568
HSP90 α	0.811(0.735~0.873)	79.35 ng/mL	75.00	81.69	0.566
Unite	0.932(0.876~0.968)	Unite	95.31	88.73	0.840

图 1 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 联合预测 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的 ROC 曲线Fig. 1 ROC curve of PLR, NLR, SIRI and HSP90 α in predicting EGFR gene mutation in NSCLC patients

突变对早期开展靶向治疗有着重要意义,目前 EGFR 基因突变检测手段具有侵入性,另外,肿瘤异质性或肿瘤细胞密度低可导致假阴性风险增加。因此探寻无创 EGFR 基因突变标志物显得十分重要。

PLR 是一种炎症和肿瘤预后标志物,其中血小板可释放血小板源性生长因子、血小板因子 4、血小板反应蛋白等生长因子,促进血源性肿瘤扩散、肿瘤细胞粘附、侵袭和血管生成,在肿瘤生长、进展和转移中起着重要作用^[13,14]。研究显示 NSCLC 患者 PLR 与无病生存率和放化疗反应显著相关^[15]。接受 EGFR 靶向治疗的晚期 NSCLC 患者 PLR 与预后有关^[16]。本研究发现 PLR 降低与 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变也有关,但具体机制尚不清楚。研究显示 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者浸润

性 B 淋巴细胞丰度显著升高,有助于 EGFR 基因突变的积累^[17]。因此淋巴细胞降低,PLR 增高可能抑制免疫细胞在肿瘤细胞浸润,阻止 EGFR 基因突变。

NLR 也是炎症和肿瘤标志物,与癌细胞的增殖、血管生成和转移有关。中性粒细胞作为炎症的关键组成部分,在炎症驱动的肿瘤发生中发挥关键作用,其可分泌促血管生成因子或通过促血管生成因子的蛋白水解激活来支持血管生成,还可通过细胞外基质中 EGF - 表皮生长因子、转化生长因子 - β 1 和血小板衍生生长因子(PDGF)的蛋白水解释放参与肿瘤生长^[18,19]。研究显示 NLR 与 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者预后有关^[20,21]。本研究结果显示 EGFR 突变型组 NLR 低于野生型组,高 NLR 是 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变的保护因素,说明 NLR 与 NSCLC 患者 EGFR 基因突变有关。研究显示肿瘤免疫环境与肺腺癌突变有关,在肺腺癌组织中中性粒细胞浸润密度增高与 EGFR 野生型有关^[22]。提示中性粒细胞增加,NLR 增高可能抑制 EGFR 基因突变。

SIRI 是一种基于单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞计数的全面反映慢性低度炎症的标志物,SIRI ≥ 1.9 可独立预测 IIIB/C 期 NSCLC 患者总生存和无进展生存结果^[23]。本研究发现 SIRI 与 NSCLC 患者发生 EGFR 基因突变有关,高 SIRI 是 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的保护因素,提示 SIRI 增高可能阻止 EGFR 基因突变,而 SIRI 降低更有利于 EGFR 基因突变。

HSP90 α 由 HSP90AA1 基因编码,是肿瘤恶性转化和进展所必需的物质,Hsp90 α 信号转导促进癌症相关成纤维细胞的慢性炎症反应,Hsp90 α 也会从受刺激的成纤维细胞中分泌出来,启动自分泌和旁分泌反馈回路,进一步加剧恶性肿瘤部位炎性细胞浸润,促使肿瘤微环境形成,引起癌细胞运动、转移和外溢,导致癌症恶性进展^[24]。Hsp90 α 也可通过激活 toll 样受体 4 信号

传导刺激程序性死亡分子 1 配体和吡啶胺 -2,3- 双加氧酶 1 的表达, 将其转化为髓系来源抑制细胞, 抑制 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞的抗肿瘤功能, 促使肿瘤免疫逃逸^[25]; 且 HSP90 α 被认为是晚期 NSCLC 化疗疗效的指标^[26]。本研究显示 EGFR 突变组血清 HSP90 α 水平高于野生型组, 高 HSP90 α 是 EGFR 基因突变的危险因素, 说明 HSP90 α 水平增加可能促使 EGFR 基因突变。现有研究显示 HSP90 α 转录激活可增强 EGFR 的稳定性和异常表达, 干扰 HSP90 α 活性则促使 EGFR 降解, 由此可见 HSP90 α 表达上调可能促使 EGFR 基因突变并保证 EGFR 基因稳定性, 对 EGFR 基因突变至关重要。

ROC 分析显示 PLR、NLR、SIRI、HSP90 α 均可预测 NSCLC 患者 EGFR 基因突变, 联合预测效能更高, 对临床治疗选择有重要意义。回归分析结果也显示女性、腺癌是 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的危险因素, 这与既往报道一致, 提示对于女性和腺癌病理类型 NSCLC 患者更应警惕 EGFR 基因突变风险, 应早期确定 EGFR 基因状态, 以尽早开展靶向治疗。

综上所述, 青海地区 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者 PLR、NLR、SIRI 降低, HSP90 α 增高, 高 PLR、NLR、SIRI 和高 HSP90 α 是 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的影响因素, 联合 PLR、NLR、SIRI 和 HSP90 α 可较好的预测 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的风险, 对临床治疗具有较高指导价值。

参考文献(References)

- [1] 王诗忆, 刘铁鑫, 何陈佳, 等. 靶向 Bcl-2 克服非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 获得性耐药 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(15): 2801-2808.
- [2] 赵曼, 祝德, 张洪洋. 巴中市非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变及环境暴露因素分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(4): 128-131.
- [3] Krug AKZ, Enderle D, Karlovich C, et al. Improved EGFR mutation detection using combined exosomal RNA and circulating tumor DNA in NSCLC patient plasma[J]. Ann Oncol, 2018, 29(3): 700-706.
- [4] 何燕, 麻文菁, 李进辉, 等. 非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体和 PIK3CA 基因突变与临床病理特征和预后的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(6): 576-579.
- [5] Chen YM, Lai CH, Rau KM, et al. Impact of clinical parameters and systemic inflammatory status on epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer patients readministration with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 868.
- [6] 谭钦全, 江冠铭, 刘克军, 等. 血小板/淋巴细胞比值对表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌靶向治疗效果及预后影响的观察性研究[J]. 癌症进展, 2020, 18(7): 690-693.
- [7] Hu M, Xu Q, Yang S, et al. Pretreatment systemic inflammation response index (SIRI) is an independent predictor of survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: a two-center retrospective study [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(20): 1310.
- [8] Wang Y, Seyed Barghi SM, Yang Y, et al. Value of HSP90 α in Lung Cancer Diagnosis and Recurrence Prediction: A Cohort Study [J]. Oncol Res Treat, 2021, 44(11): 583-589.
- [9] 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.
- [10] Jonna S, Subramaniam DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update [J]. Discov Med, 2019, 27(148): 167-170.
- [11] Le X, Nilsson M, Goldman J, et al. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(2): 205-215.
- [12] Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 38.
- [13] Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI)[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 886-894.
- [14] Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 125.
- [15] 靳璐璐, 黄景慧, 王明明, 等. NLR 与 PLR 在非小细胞肺癌患者化疗疗效及预后评估中的价值[J]. 西部医学, 2023, 35(9): 1310-1314.
- [16] Liu K, Jiang G, Fang N, et al. Platelet/lymphocyte ratio is a significant prognostic factor for targeted therapy in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer[J]. J Int Med Res, 2020, 48(12): 300060520980205.
- [17] 陈娟, 杨振华. EGFR 突变型非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂疗效影响因素的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(2): 178-184.
- [18] Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease [J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1223-1248.
- [19] 张羿, 朱正秋, 薛静. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值预测晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(1): 54-57.
- [20] Meriggi F, Codignola C, Beretta GD, et al. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in Western advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer receiving a targeted therapy [J]. Tumori, 2017, 103(5): 443-448.
- [21] Tang M, Gao X, Sun H, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Parameter in NSCLC Patients Receiving EGFR-TKIs: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Oncol, 2021, 14(1): 6688346.
- [22] Mansuet-Lupo A, Alifano M, Pécuchet N, et al. Intratumoral Immune Cell Densities Are Associated with Lung Adenocarcinoma Gene Alterations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(11): 1403-1412.
- [23] Topkan E, Selek U, Kucuk A, et al. Prechemoradiotherapy Systemic Inflammation Response Index Stratifies Stage IIIB/C Non-Small-Cell Lung Cancer Patients into Three Prognostic Groups: A Propensity Score-Matching Analysis[J]. J Oncol, 2021, 14(1): 6688138.
- [24] Zuehlke AD, Beebe K, Neckers L, et al. Regulation and function of the human HSP90AA1 gene[J]. Gene, 2015, 570(1): 8-16.
- [25] Arkhypov I, Özbay Kurt FG, Bitsch R, et al. HSP90 α induces immunosuppressive myeloid cells in melanoma via TLR4 signaling [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(9): e005551.
- [26] Zhong B, Shen J, Zhang C, et al. Plasma Heat Shock Protein 90 Alpha: A Valuable Predictor of Early Chemotherapy Effectiveness in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Med Sci Monit, 2021, 27(1): e924778.