

外周血淋巴细胞/单核细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值与 EGFR 突变肺癌及其转移的相关性研究

徐朝娜 任瑛瑛 黄晓颖 王良兴

摘要 **目的** 探讨初诊为肺癌时的外周血淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性及其转移的相关性。**方法** 回顾性分析 301 例、348 例的肺癌 EGFR 突变阳性、阴性患者的基本临床特征及炎性指标。观察炎性指标在不同 EGFR 突变状态、转移状态的差异,用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价其能否作为鉴别 EGFR 突变及转移的临床指标。**结果** 在肺癌 EGFR 突变患者中女性、未吸烟、腺癌分别占 61.8%、75.1%、92.4%。与阴性比较,EGFR 突变阳性患者的 LMR 值明显升高,取界值为 2.88 时,其敏感度、特异性分别为 64.7%、56.6%。与未发生远处转移患者比较,NLR 值在 EGFR 突变的远处转移患者中明显升高,当界值在 2.14 时,敏感度为 74.7%,特异性为 64.0%。NLR 与 EGFR 突变阳性肺癌患者的 TNM 分期分别呈正相关,LMR 则相反。NLR 与 EGFR 突变阳性的肺癌患者的骨转移、脑转移、肿瘤指标如 CEA、CA125 之间存在显著相关性。**结论** 肺癌 EGFR 突变常见于女性未吸烟腺癌特征,LMR、NLR 在鉴别 EGFR 突变及远处转移具有参考价值。

关键词 肺癌 表皮生长因子受体 淋巴细胞/单核细胞比值 中性粒细胞/淋巴细胞比值

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.028

Association between Peripheral Blood Lymphocyte/Monocyte Ratio, Neutrophil/Lymphocyte Ratio and EGFR Mutation of Lung Cancer and its Metastasis Xu Zhaona, Ren Yingying, Huang Xiaoying, et al. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou Key Laboratory of Respiratory Cycle, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To investigate the diagnostic value of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio in identifying lung cancer EGFR mutation and metastasis. **Methods** The basic clinical features and inflammatory indexes of cancer patients with positive and negative EGFR mutations in 301 cases and 348 cases were retrospective analyzed. We observed the differences of EGFR mutations, metastatic status in different inflammatory indexes, and to evaluate whether they can be used as a clinical marker to identify EGFR mutations and metastases using the receiver operating characteristic curve. **Results** In patients with EGFR mutations, 61.8% was women, 75.1% was non-smoking, and 92.4% was adenocarcinoma. LMR was significantly higher in patients with EGFR mutations positive than in those of negative. When the LMR threshold was 2.88, the sensitivity and specificity were 64.7% and 56.6%, respectively. Compared with patients without distant metastases, NLR values were significantly higher in patients with distant metastases of EGFR mutation, with a sensitivity of 74.7% and a specificity of 64.0% at 2.14. There was a positive correlation between NLR and TNM staging of EGFR mutation-positive lung cancer patients, while LMR was the opposite. There was a significant correlation between NLR and EGFR mutation positive patient's bone metastasis, brain metastasis and tumor index, such as CEA and CA125. **Conclusion** EGFR mutation in lung cancer is common in women with non-smoking adenocarcinoma. LMR and NLR have some reference value in identifying EGFR mutation and distant metastasis.

Key words Lung cancer; Epidermal growth factor receptor; Lymphocyte-monocyte ratio; Neutrophil-lymphocyte ratio

肺癌是一种常见恶性肿瘤,其病死率在全球恶性肿瘤中位于首位,是中国发生率及病死率最高的恶性肿瘤^[1,2]。肺癌传统治疗方法包括手术治疗、放射治

疗、化学治疗,近年随着分子生物学的迅猛发展,靶向治疗正在逐步成为肺癌的主要治疗手段之一。值得一提的是,靶向治疗并不适用于所有肺癌患者,其前提在于明确驱动基因类型。研究发现,在肺腺癌样本中,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)占 64.5%,位于驱动基因首位^[3]。EGFR 基因突变的检测方法有很多,试剂盒如 ADx-ARM-

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院呼吸科、温州市呼吸循环重点实验室

通讯作者:王良兴,电子信箱:38805@163.com

STM EGFR 突变检测试剂盒、Cobas[®] EGFR 突变检测试剂盒,测序如 2、3 代测序等。由于基因检测试剂费用昂贵,基层医院检测技术有限,患者前期症状不明显等原因,许多患者在晚期才会考虑基因检测。另外,对于病情差或者不适合活检的患者,基因检测所需的组织样本量往往无法得到满足。由于上述各种原因,患者往往会错过最佳的基因诊断及靶向治疗的时期。

炎症和癌症是相关性的疾病,肿瘤微环境中的炎性细胞在肿瘤发生、发展中起关键作用,而肿瘤细胞也可以刺激全身炎症,反映在各种炎性标志物的变化中。研究发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil - lymphocyte ratio, NLR)升高是全身炎性反应的标志物,其是晚期肿瘤的不良预后指标;术前 NLR 和血小板/淋巴细胞比值(platelet - lymphocyte ratio, PLR)所做的评分是 I ~ II 期胃癌患者术后生存率的有用预测因素,有助于确定高危患者的理性治疗和及时随访;治疗前升高的 NLR 可作为卵巢癌患者预后不良的预测因素^[4~6]。另外有研究证实,治疗前的淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte - monocyte ratio, LMR)可以是早期三阴性乳腺癌患者长期生存的预测因素,可成为接受姑息化疗的胰腺癌患者的预后指标,也是经历治愈性切除术的结直肠癌患者总体生存时间的独立预测因子^[7~9]。在肺癌和炎性指标的相关性上有报道发现,升高的 PLR 可能是非小细胞肺癌(non small lung cancer, NSCLC)患者预后不良的预测因素;降低的 LMR 可能是疾病状态的潜在生物学标志物,常见于对一线铂类化疗的反应较差的 NSCLC 患者;治疗前升高的 NLR 和 PLR 与 nivolumab 治疗的转移性 NSCLC 患者的较短总体生存时间(overall survival, OS)和无进展生存时间(progression free survival, PFS)、较低反应率相关^[10~12]。另外,升高的 NLR 可能与用一线表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR - TKI)治疗的 EGFR 突变的晚期 NSCLC 患者的不良结果相关;使用 LMR 的基线和趋势的组合可鉴定接受一线 EGFR - TKI 的 EGFR 突变 NSCLC 死亡风险高的患者;在再次接受 EGFR - TKI 治疗的 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者中,基线低的 NLR 和 LMR 的高趋势是良好的预后因素^[13~15]。

结果表明,代表炎症及免疫状态的 LMR、NLR 越来越广泛地应用在各种癌症的预后判断及药物风险评估。有研究表明,肺癌 EGFR 突变类型之一的外显

子 21 突变与野生型相比,其在治疗前的 NLR 水平较低^[16]。这使得笔者关注到在 EGFR 突变和野生型之间是否还存在其他的炎性指标差异,因此笔者针对 LMR、NLR 炎性指标用于帮助区分肺癌 EGFR 突变状态及是否存在转移状态的展开研究,通过分析 EGFR 突变阳性及阴性的 NSCLC 患者的不同炎性指标,使用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线探讨其在鉴别 EGFR 突变状态以及转移状态上的应用价值。

对象与方法

1. 对象:收集 2013 ~ 2015 年期间在温州医科大学附属第一医院用 ADx - ARMSTM EGFR 突变检测试剂盒确诊为 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者 301 例,EGFR 突变阴性的 NSCLC 患者 348 例。TNM 分期参考国际抗癌联盟 2009 年制定的第 7 版国际 TNM 分期标准,基本特征详见表 1。

2. 方法:(1)淋巴细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞计数:采集初诊肺癌患者的外周静脉血,应用 SYS-MEX - ME2100 血细胞分析仪进行淋巴细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞计数。(2)计算 LMR、NLR 比值:通过淋巴细胞与单核细胞的比值计算出 LMR,中性粒细胞与淋巴细胞的比值计算出 NLR。

3. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间数据用 Kolmogorov - Smirnov 分析正态分布,若 $P > 0.05$ 为近似正态分布,采用独立样本 t 检验,否则采用非参数检验的两独立样本检验。对于计数资料,采用卡方检验。绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积,利用 Youden 指数最大值对应的检测值作为最佳筛查阳性界值,并计算敏感度和特异性;相关性分析采用 Spearman 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. EGFR 突变阳性及阴性的肺癌患者临床基本特征:EGFR 突变阳性患者有 301 例,EGFR 突变阴性患者有 348 例。EGFR 突变阳性患者女性有 186 例,占 61.8%,从未吸烟者占 75.1%,腺癌占 92.4%,转移占 53.8%。EGFR 突变阴性患者女性有 99 例,占 28.4%,从未吸烟者占 49.1%,腺癌占 76.1%,转移占 53.2%。EGFR 突变阳性与阴性患者在性别、吸烟、病理类型比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EGFR 突变阳性相较于阴性患者,其以未吸烟女性腺癌患者居多(表 1)。另外,EGFR 突变阳性类型以 L858R 突变和 19 外显子缺失为主,分别占 45.2%、

表 1 非小细胞肺癌患者的临床基本特征 [n(%)]

指标	EGFR 突变		P
	阳性	阴性	
年龄 (岁)			>0.05
≥65	135 (44.9)	176 (50.6)	
<65	166 (55.1)	172 (49.4)	
性别			<0.05
男性	115 (38.2)	249 (71.6)	
女性	186 (61.8)	99 (28.4)	
吸烟			<0.05
有	75 (24.9)	177 (50.9)	
无	226 (75.1)	171 (49.1)	
组织学类型			<0.05
腺癌	278 (92.4)	265 (76.1)	
其他	23 (7.6)	83 (23.9)	
远处转移			>0.05
有	162 (53.8)	185 (53.2)	
无	139 (46.2)	163 (46.8)	

48.8% ,G719X 占 2.3% ,20 - Ins 占 1.7% ,另外还检测到 L861Q 及 3 种双突变类型 L858R 和 T790M、G719X 和 S768I、19 - Del 和 L858R (图 1);L858R 突变和 19 外显子缺失的患者在 LMR 或 NLR 上比较差异无统计学意义。

2. 初诊外周血 LMR、NLR 与肺癌 EGFR 基因突变的关系分析:根据 EGFR 突变将肺癌分为两组,两组 LMR、NLR 数据的 K - S 分析 P 值均 <0.05,为非正态分布,因此,采用非参数检验的两独立样本检验对两组数据进行比较。分析显示,EGFR 突变阳性患者的 LMR 为 3.64 ± 1.58 ,高于阴性患者 2.99 ± 1.94 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);NLR 为 2.84 ± 2.02 ,低于阴性患者 3.64 ± 3.01 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$,图 2A ~ 图 2B)。使用 ROC 曲线对 LMR、

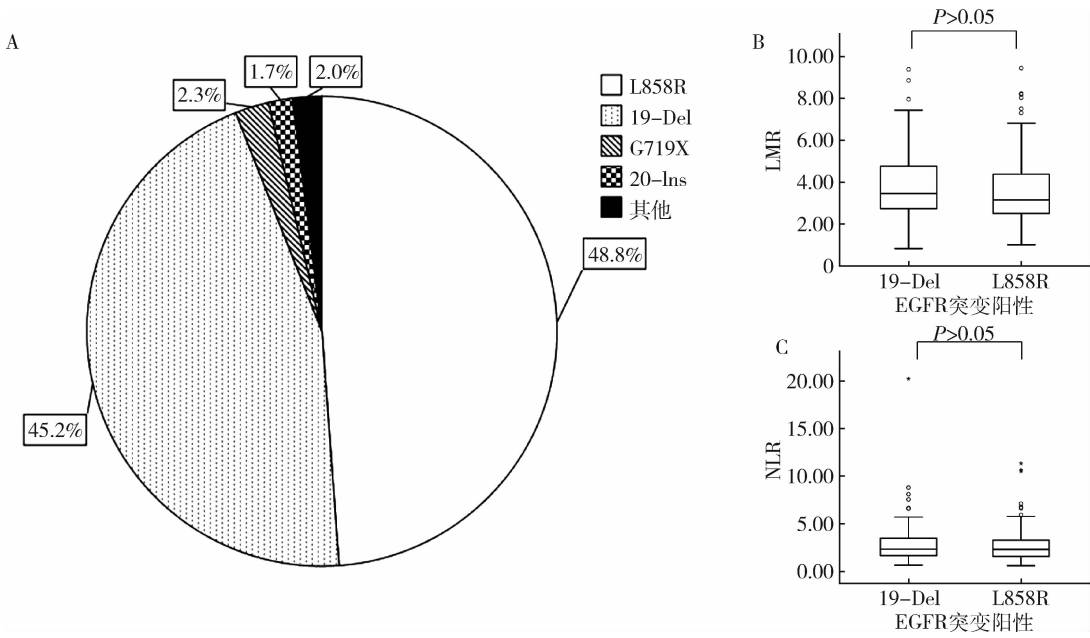


图 1 肺癌 EGFR 突变的类型及相应外周血炎症指标差异

A. 肺癌 EGFR 突变类型的分布;B ~ C. 19 - Del 和 L858R 两种主要的突变类型的炎症指标的比较

NLR 进行分析显示,LMR 做为诊断 EGFR 突变阳性的曲线下面积最大,为 0.635 (95% CI: 0.592 ~ 0.677),Youden 指数确定 cut off 值为 2.88 时,其敏感度为 64.7% ,特异性为 56.6% (图 2C)。

3. 初诊外周血 LMR、NLR 与 EGFR 基因突变的肺癌的远处转移关系分析:根据是否存在远处转移将肺癌 EGFR 突变阳性患者分为两组,两组 LMR、NLR 数据为非正态分布,采用非参数检验的两独立样本检验对两组数据进行比较。分析显示,有远处转移的患者

NLR 为 3.22 ± 2.24 ,高于无转移患者 2.39 ± 1.63 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而 LMR 在转移组为 3.23 ± 1.39 ,低于未转移组 4.12 ± 1.66 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$,图 2D ~ 图 2E)。使用 ROC 曲线对 LMR、NLR 进行分析显示,NLR 做为诊断有远处转移的肺癌 EGFR 突变阳性的曲线下面积最大,为 0.695 (95% CI: 0.634 ~ 0.756),Youden 指数确定 cut off 值为 2.14 时,其敏感度为 74.7% ,特异性为 64.0% (图 2F)。

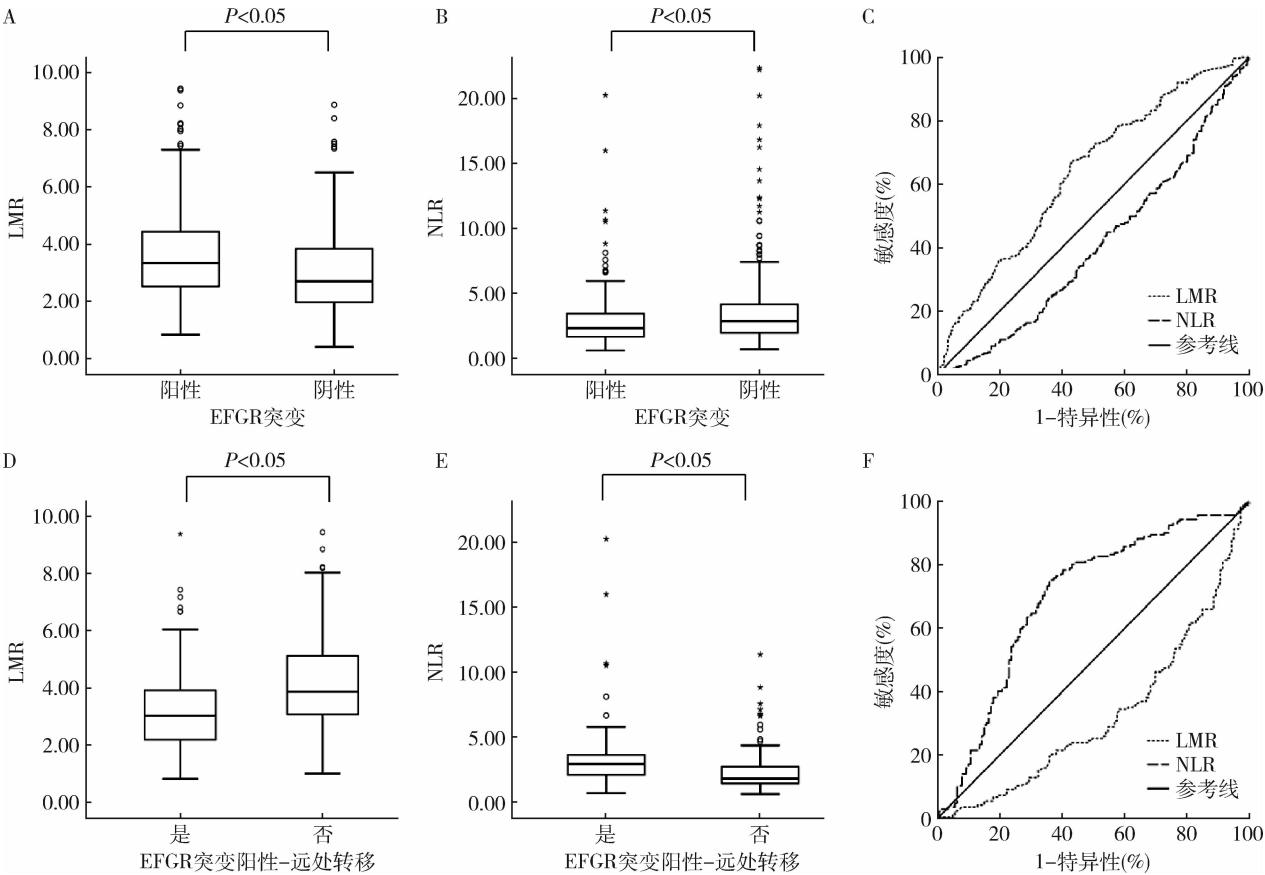


图 2 炎性指标与肺癌 EGFR 突变阳性及其远处转移的相关性

A ~ B. 肺癌 EGFR 突变阳性和阴性之间的炎性指标比较;C. 炎性指标诊断肺癌 EGFR 突变阳性的 ROC 曲线 ;D ~ E. 肺癌 EGFR 突变阳性患者发生远处转移和未发生远处转移之间的炎性指标比较;F. 炎性指标诊断肺癌 EGFR 突变阳性发生远处转移的 ROC 曲线

4. 初诊外周血 LMR、NLR 与肺癌 EGFR 突变阳性患者 TNM 分期的相关性分析:EGFR 突变阳性肺癌患者根据病理及临床资料显示进行 TNM 分期,其中 I 期有 46 例,II 期有 30 例,III 期有 53 例,IV 期有 162 例,经过经 *Spearman* 相关性分析显示,EGFR 突

变阳性肺癌患者 NLR 值与 TNM 分期呈正相关($r = 0.323, P < 0.05$);EGFR 突变阳性肺癌患者 LMR 值与 TNM 分期呈负相关($r = -0.297, P < 0.05$),见图 3。

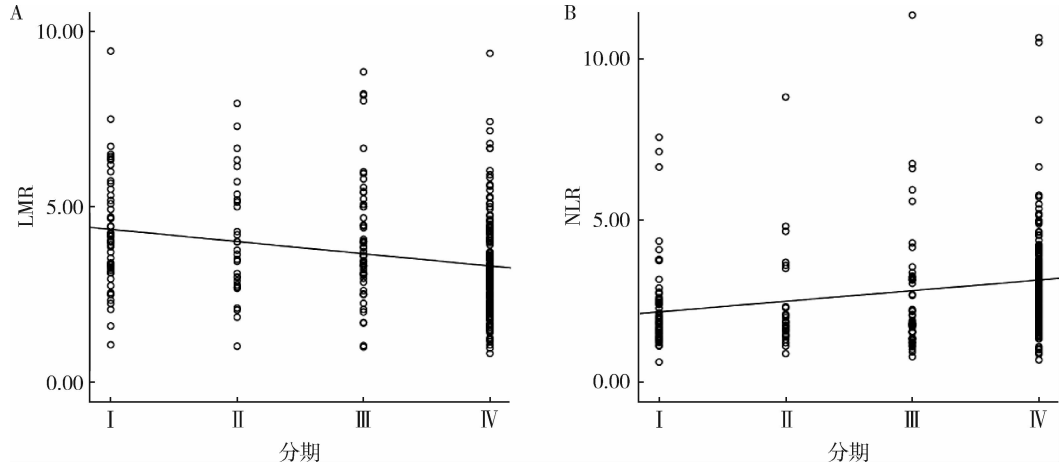


图 3 LMR、NLR 与 EGFR 突变阳性肺癌 TNM 分期的相关性

A. LMR;B. NLR

5. NLR 与 EGFR 基因突变肺癌临床特征的相关性分析:EGFR 突变阳性患者有 301 例,按照 NLR 界值分两组,NLR $\geq$ 2.14 为 A 组,<2.14 的为 B 组。A 组有 170 例,B 组有 131 例。A 组中发生远处转移的就有 120 例,其中骨、脑转移比例明显高于 B 组,差异有统计学意义。另外,CEA、CA125、CA199、CYFR21-1 水平升高的患者比例在 A 组较高,这表明 NLR 与上述肿瘤指标亦相关(表 2)。

表 2 基于 NLR 的 EGFR 基因突变阳性肺癌患者的临床基本特征[*n*(%)]

指标	EGFR 突变阳性肺癌患者的 NLR		<i>P</i>
	$\geq$ 2.14	<2.14	
年龄(岁)			0.114
$\geq$ 65	83(48.8)	52(39.7)	
<65	87(51.2)	79(60.3)	
性别			0.227
男性	70(41.2)	45(34.4)	
女性	100(58.8)	86(65.6)	
吸烟			0.129
有	48(28.2)	27(20.6)	
无	122(71.8)	104(79.4)	
组织学类型			0.384
腺癌	159(93.5)	119(90.8)	
其他	11(6.5)	12(9.2)	
远处转移			0.000
是	120(70.6)	42(32.0)	
否	50(29.4)	89(68.0)	
骨转移			0.026
是	47(27.6)	22(16.8)	
否	123(72.4)	109(83.2)	
脑转移			0.028
是	20(11.8)	6(4.6)	
否	150(88.2)	125(95.4)	
CEA(ng/ml)			0.001
>5	86(73.5)	44(51.2)	
$\leq$ 5	31(26.5)	42(48.8)	
CA125(U/ml)			0.000
>35	53(67.1)	15(31.3)	
$\leq$ 35	26(32.9)	33(68.7)	
CA153(U/ml)			0.111
>31.3	12(25.5)	4(11.4)	
$\leq$ 31.3	35(74.5)	31(88.6)	
CA199((U/ml))			0.002
>35	36(51.4)	9(15.5)	
$\leq$ 35	34(48.6)	49(84.5)	
CYFR21-1(ng/ml)			0.000
>3.3	90(75.6)	34(43.0)	
$\leq$ 3.3	29(24.4)	45(57.0)	

讨 论

肿瘤微环境,特别是炎性反应在癌症发生、发展以及预后中起重要作用。血液中可测量的能够反映全身炎性反应的参数有 C 反应蛋白升高,一些细胞

因子水平的升高以及白细胞及其亚型水平的变化^[17]。越来越多的研究表明,外周血的炎性指标与疾病的诊断、疗效及预后相关。研究分析许多实体瘤中,高水平的 NLR 与不良 OS 相关^[18]。对于接受化疗的转移性结直肠癌患者,升高的化疗前 LMR 是 PFS 和 OS 的独立有利预后因素,化疗前后的 LMR 变化似乎预示了化疗的效果;对于肺癌,完全切除后 LMR 高的患者预后较好^[19、20]。目前,针对炎性指标在鉴别基因突变及转移的相关性研究上报道尚少,因此,本研究将比对 EGFR 突变阳性及阴性的患者的 LMR、NLR、PLR 水平,并分析这些指标在转移与未转移的 EGFR 突变阳性患者中的差异,研究其与分期之间的相关性,以期分辨 EGFR 突变的转移及分期寻找指标。

本研究结果显示,EGFR 突变阳性肺癌的 LMR 明显高于 EGFR 阴性的肺癌患者;NLR 相反,低于 EGFR 突变阴性的患者。在将两个指标在阳性和阴性组之间进行 ROC 曲线分析发现,LMR 的曲线下面积最高,其最佳临界值是 2.88,在诊断 EGFR 突变阳性肺癌的敏感度和特异性达到 64.7% 和 56.6%,提示 LMR 对于 EGFR 突变的区分具有一定意义。LMR 是一种易于获得且价格低廉的生物学标志物,对于偏远地区或者经济条件有限的患者,不失为一个早期筛查指标。检测中若超过界值,对于患者做进一步的影像或基因检测有一定提示作用。

在 EGFR 突变阳性的肺癌中,发生远处转移的患者在 NLR 的水平远高于未转移患者,ROC 曲线分析 NLR 界值为 2.14,在诊断转移患者的敏感度和特异性高至 74.7%、64.0%。另外,本研究分析发现,LMR 在未发生远处转移的 EGFR 突变患者明显低于阳性患者,这与 Chen 等^[21]发现的高水平的治疗前 LMR 的 EGFR 突变肺癌患者在服用 EGFR-TKI 的中,显示出更长的 PFS 的研究结果相吻合。LMR 和 NLR 与 EGFR 突变肺癌的 TNM 分期相关性少见报道,本研究进行双变量相关性分析后发现,LMR、NLR 与分期分别呈负相关、正相关的状态,低水平 LMR 及高水平的 NLR 往往伴有分期较晚的 EGFR 突变阳性肺癌,提示其对淋巴结及转移程度有一定预测价值,表明 LMR 和 NLR 有助于该病情的评估。

综上所述,LMR、NLR 在区分肺癌 EGFR 突变及远处转移上具有一定参考价值,在 TNM 分期上有亦一定参考意义。本研究结果仅对 EGFR 突变患者初诊时的炎性指标进行探索,研究期限有限。后续笔者

会增加入组量,通过对入组患者进一步跟踪,采集不同的全身炎性相关的指标,进一步探讨炎性指标在不同基因突变肺癌中的生存率预测参考价值。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132
- 3 Pan Y, Zhang Y, Li Y, *et al.* ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features [J]. Lung Cancer, 2014, 84(2):121-126
- 4 Mei Z, Shi L, Wang B, *et al.* Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies [J]. Cancer Treat Rev, 2017, 58:1-13
- 5 Sun X, Liu X, Liu J, *et al.* Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I~II gastric cancer [J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1):57
- 6 Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, *et al.* Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(6):2411-2418
- 7 Chan JC, Chan DL, Diakos CI, *et al.* The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer [J]. Ann Surg, 2017, 265(3):539-546
- 8 He J, Lv P, Yang X, *et al.* Pretreatment lymphocyte to monocyte ratio as a predictor of prognosis in patients with early-stage triple-negative breast cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(7):9037-9043
- 9 Xue P, Hang J, Huang W, *et al.* Validation of lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic factor in advanced pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2017, 46(8):1011-1017
- 10 Diem S, Schmid S, Krapf M, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab [J]. Lung Cancer, 2017, 111:176-181
- 11 Zhao QT, Yuan Z, Zhang H, *et al.* Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: a meta-analysis including 3720 patients [J]. Int J Cancer, 2016, 139(1):164-170

- 12 Song YJ, Wang LX, Hong YQ, *et al.* Lymphocyte to monocyte ratio is associated with response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis of early-stage non-small cell lung cancer patients [J]. Tumour Biol, 2016, 37(4):5285-5293
- 13 Chen YM, Lai CH, Chang HC, *et al.* Baseline and trend of lymphocyte-to-monocyte ratio as prognostic factors in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer patients treated with first-line epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0136252
- 14 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
- 15 Lin GN, Peng JW, Liu PP, *et al.* Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib or erlotinib treatment [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5):189-194
- 16 Jin Y, Chen M, Yu X. Differences among lesions with exon 19, exon 21 EGFR mutations and wild types in surgically resected non-small cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2016, 6:31636
- 17 Roxburgh CS, DC M. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer [J]. Future Oncol, 2010, 6(1):149-163
- 18 Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(6):124
- 19 Hu P, Shen H, Wang G, *et al.* Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte-monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study [J]. PLoS One, 2014, 9(9):e108062
- 20 Lin GN, Liu PP, Liu DY, *et al.* Prognostic significance of the pre-chemotherapy lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer receiving FOLFOX chemotherapy [J]. Chin J Cancer, 2016, 35:5
- 21 Chen YM, Lai CH, Chang HC, *et al.* The impact of clinical parameters on progression-free survival of non-small cell lung cancer patients harboring EGFR-mutations receiving first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors [J]. Lung Cancer, 2016, 93:47-54

(收稿日期:2017-11-16)

(修回日期:2017-11-27)

(上接第 119 页)

- 12 Gupta K, Rohit M, Sharma A, *et al.* An adolescent with Kawasaki disease [J]. Indian Pediatr, 2016, 53(1):51-56
- 13 Matsuura H, Ogawa S, Waki K, *et al.* Clinical features of acute and fulminant myocarditis in children - 2nd nationwide survey by Japanese society of pediatric cardiology and cardiac surgery [J]. Circ J, 2016, 80(11):2362-2368
- 14 Chrysohoou C. Myocardial fibrosis detected with gadolinium delayed

enhancement in cardiac magnetic resonance imaging and ventriculoarterial coupling alterations in patients with acute myocarditis [J]. Helvetic J Cardiol, 2016, 57(6):449-454

- 15 Ramos G, Hofmann U, Frantz S. Myocardial fibrosis seen through the lenses of T-cell biology [J]. J Mole Cell Cardiol, 2016, 92:41-45

(收稿日期:2017-07-27)

(修回日期:2017-09-03)