

NLR 对晚期食管鳞癌一线免疫治疗疗效的预测价值

冯晓慧 朱正秋

摘要 目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)及治疗过程中的 NLR 的动态变化(dynamic NLR, dNLR)对一线免疫疗法治疗晚期食管鳞癌(esophagus squamous cell carcinoma, ESCC)近期疗效的预测价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 9 月~2022 年 5 月徐州医科大学附属医院收治的一线应用卡瑞利珠单抗联合化疗的晚期 ESCC 患者 62 例,收集治疗前和治疗 2 个周期后的 NLR 及影像学检查结果。根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 版评价患者近期疗效,根据受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线把患者分为治疗前 NLR < 2.65 组和 NLR ≥ 2.65 组,根据治疗 2 个周期前后的 dNLR 水平把患者分为 NLR 升高明显组(dNLR ≥ 30%)和 NLR 升高不明显组(dNLR < 30%)。分别分析两组患者治疗前 NLR 水平、治疗 2 个周期前后 dNLR 水平与患者近期疗效的相关性。**结果** 共纳入 62 例晚期 ESCC 患者, NLR < 2.65 组 39 例, NLR ≥ 2.65 组 23 例, 两组患者的一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。NLR ≥ 2.65 组治疗后疾病控制率(disease control rate, DCR)低于 NLR < 2.65 组, 差异有统计学意义(56.5% vs 92.3%, $P < 0.05$)。治疗 2 个周期后 dNLR ≥ 30% 组的 DCR 明显低于 dNLR < 30% 组, 差异有统计学意义(55.6% vs 88.6%, $P < 0.05$)。**结论** 治疗前较低的 NLR 水平和经治疗 2 个周期后 NLR 不明显升高预示着更佳的近期疗效, 治疗前的 NLR 水平及治疗 2 个周期前后 dNLR 水平可预测晚期食管鳞癌一线免疫治疗联合化疗的近期疗效。

关键词 食管鳞状细胞癌 免疫治疗 中性粒细胞与淋巴细胞比值 动态变化 近期疗效

中图分类号 R735.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.031

Value of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Predicting the Effects of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma First-line Treated with Immunotherapy. FENG Xiaohui, ZHU Zhengqiu. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

Abstract Objective To investigate the predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and the dynamic changes of NLR (dNLR) during treatment for the short-term efficacy of first-line immunotherapy in the treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods** A retrospective analysis of 62 cases of advanced ESCC treated with camrelizumab combined chemotherapy as first-line therapy in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2019 to May 2022 was performed. NLR and imaging examination results before and after two cycles of treatment were collected. The short-term efficacy was evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 standard. Patients were divided into pre-treatment NLR < 2.65 group and NLR ≥ 2.65 group according to receiver operator characteristic (ROC) curve. According to the dNLR before and after the two cycles of treatment, the patients were divided into two groups: the significantly increased NLR group (dNLR ≥ 30%) and not significantly increased NLR group (dNLR < 30%). The correlation between the NLR level before treatment, the dNLR level before and after 2 cycles of treatment and the short-term curative effect of patients in the two groups was analyzed respectively. **Results** A total of 62 patients diagnosed with advanced ESCC were included, including 39 patients in the NLR < 2.65 group and 23 patients in the NLR ≥ 2.65 group. There was no significant difference in general data between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the disease control rate (DCR) of NLR ≥ 2.65 group was lower than that of NLR < 2.65 group (56.5% vs 92.3%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 2 cycles of treatment, the DCR of dNLR ≥ 30% group was significantly lower than that of dNLR < 30% group (55.6% vs 88.6%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Lower NLR level before treatment and the nonsignificant increase of NLR after 2 cycles of treatment indicate a better short-term efficacy. NLR level before treatment and the dNLR level before and after 2 cycles of treatment can predict the short-term efficacy of advanced ESCC treated with immunotherapy combined with chemotherapy as first-line therapy.

Key words Esophageal squamous cell carcinoma; Immunotherapy; Neutrophil to lymphocyte ratio; Dynamic changes; Short-term efficacy

作者单位: 221004 徐州医科大学(冯晓慧); 221000 徐州医科大学附属医院(朱正秋)

通信作者: 朱正秋, 电子邮箱: js82880999@126.com

食管癌(esophageal carcinoma, EC)是国内外较为多见的消化道恶性肿瘤,据《2020 全球癌症统计数据》报道,其发生率和病死率在所有恶性肿瘤中分别位居第7位和第6位^[1]。食管癌有两种主要的组织学亚型,即食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞状细胞癌(esophagus squamous cell carcinoma, ESCC),全球范围内超过85%的食管癌病例的病理分型为ESCC^[2]。我国是食管癌的高发地区,预计每年新发和死亡病例约占全球1/2,且大部分为鳞癌^[3]。早期症状隐匿,明确诊断时已达中晚期,治疗缓解率低和局部复发率高均是食管癌患者预后不良、生存率低的原因^[4]。

近年来,随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的出现,多项临床试验均报道了程序性死亡受体-1/死亡受体配体-1(programmed death-1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1)在晚期ESCC患者中的显著临床益处。Kojima等^[5]证实了帕博利珠单抗相比于化疗可以明显延长食管癌患者的总生存期(overall survival, OS)。ESCORT-1、CheckMate-648等Ⅲ期临床试验的开展,验证了抗PD-1/PD-L1药物对食管癌患者有显著生存获益^[6,7]。KEYNOTE-590、ESCORT-1st等研究,确立了免疫联合化疗在食管癌一线治疗中的地位^[8,9]。尽管免疫制剂为食管癌提供了新的选择,但实际仅有部分患者可以从免疫治疗中获得较好的疗效获益^[10]。因此,需要探索更多能应用于预测晚期ESCC免疫治疗后疗效的生物学标志物,以便筛选出经免疫治疗能获得良好疗效及生存获益的人群。

研究表明,营养和炎症在癌症进展和预后中起着重要作用^[11]。肿瘤微环境,尤其是炎性反应在大部分肿瘤的发生、发展中起到关键作用,还影响免疫监测和治疗反应^[12,13]。近年来,反映全身炎性反应的外周血标志物如中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)已被多项研究证实可以预测接受ICIs治疗的多种癌症患者的预后^[14,15]。对采用免疫治疗的非小细胞肺癌患者,治疗前较高的NLR及NLR的动态变化(dynamic NLR, dNLR)与患者的疗效显著相关^[16]。但由于抗PD-1抗体联合化疗治疗晚期ESCC被选择纳入一线治疗方案时间尚短,目前关于NLR水平与近期疗效的相关性的研究较少,且大多数研究只关注基线期NLR,未对一线采用免疫治疗联合化疗晚期ESCC的NLR进行纵向评

估,未研究NLR在治疗过程中的动态变化与近期疗效的相关性。因此,本研究旨在探索一线采用免疫联合化疗的晚期ESCC患者NLR及dNLR与近期疗效之间的关系,以探究NLR是否为一个可靠、方便、微创的预后指标,可以用于预测晚期ESCC患者一线接受免疫治疗联合化疗的近期疗效。

资料与方法

1. 研究对象:选取2019年9月~2022年5月徐州医科大学附属医院收治的一线接受免疫治疗联合化疗的晚期ESCC患者62例进行回顾性研究,其中男性49例,女性13例。在每次治疗前,所有患者均进行医患沟通并签署相应的知情同意书。纳入标准:①经组织学病理确诊为鳞癌的Ⅲb~Ⅳ期的食管癌患者,临床资料记录完整,实验室检查均在徐州医科大学附属医院进行;②一线应用卡瑞利珠单抗免疫治疗联合紫杉醇及铂类化疗,且治疗2个周期以上;③有完整的影像学资料,治疗期间间隔2个周期于徐州医科大学附属医院复查胸腹部CT或MRI;④预计生存期≥3个月。排除标准:①患有食管癌以外的其他恶性肿瘤、血液或免疫系统疾病;②接受治疗前2周内急性感染、炎症病史;③临床及实验室检查资料不完整。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批通过(伦理学审批号:XYFY-2023-KL207)。

2. 临床资料收集:①一般资料:治疗时的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史等;②肿瘤特征:原发部位、肿瘤分期、复发情况等;③实验室及影像学检查:第1周期治疗前、第3周期治疗前患者的NLR值及胸腹部CT/MRI评估结果。

3. NLR与dNLR计算与分组:NLR=中性粒细胞计数(N)/淋巴细胞计数(L)。将第1周期用药前所测得的NLR定义为治疗前NLR(NLR_0),将第3周期用药前所测得的NLR定义为治疗后NLR(NLR_2)。dNLR以第3周期治疗前NLR与第1周期治疗前NLR差值的百分比表示,即 $dNLR(\%) = (NLR_2 - NLR_0) \times 100\%$ 。根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算NLR最佳截断值,将研究对象分为高NLR组和低NLR组。根据治疗2个周期后dNLR水平,将研究对象分为 $dNLR \geq 30\%$ 组和 $dNLR < 30\%$ 组。

4. 近期疗效评价:所有患者在免疫治疗联合化疗前均行CT/MRI评估靶病灶,治疗2个周期后复查,以对患者的病情进行影像学评价。根据实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid

Tumors, RECIST) 1.1 版进行疗效评价,分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progression of disease, PD)。以疾病控制率 (disease control rate, DCR) 评价近期疗效, $DCR(\%) = (CR + PR + SD) \text{ 例数} / \text{可评价患者例数} \times 100\%$ 。

5. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;分类计数资料以例数 (百分比) [$n(\%)$] 表示,无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,有序分类资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。绘制 ROC 进线以取得治疗前 NLR 预测 ESCC 患者近期疗效的最佳截断值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗前 NLR 预测患者近期疗效的 ROC 曲线分析:将 62 例 ESCC 患者应用两个周期免疫治疗联合化疗后的近期疗效分为疾病进展和无进展两组。绘制 ROC 曲线,状态变量设定为患者的近期疗效,检验变量设定为第 1 周期用药前的 NLR。据分析,ROC 曲线下面积为 0.776 (95% CI: 0.653 ~ 0.872, $P = 0.002$),表明以治疗前 NLR 预测患者近期疗效有统计学意义 ($P < 0.05$)。NLR 最佳截断值为 2.65,其预测敏感度与特异性分别为 73.5% 和 76.9%。根据最佳截断值分为高 NLR 组 ($NLR \geq 2.65, n = 23$) 和低 NLR 组 ($NLR < 2.65, n = 39$),详见图 1。

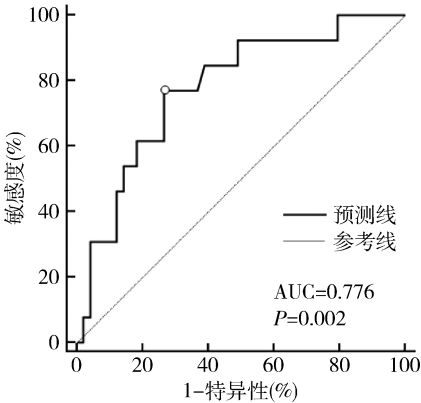


图 1 治疗前 NLR 预测 ESCC 患者近期疗效的 ROC 曲线

2. 治疗前两组不同 NLR 水平的 ESCC 患者临床特征比较:高 NLR 组和低 NLR 组的 ESCC 患者性别、吸烟史、饮酒史、原发灶部位、临床分期、复发或初治人数所占比例使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析

显示,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。不同 NLR 水平的 ESCC 患者的年龄、BMI 经独立样本 t 检验分析显示,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高 NLR 组与低 NLR 组患者临床特征比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

3. 不同 NLR 水平的 ESCC 患者短期疗效分析:不同 NLR 水平患者疗效等级经 Mann-Whitney U 检验结果显示,差异有统计学意义 ($z = -2.901, P = 0.004$)。低 NLR 组患者经治疗后的 DCR 为 92.3%,高 NLR 组患者经治疗后的 DCR 为 56.5%,两组患者的 DCR 经 Fisher 确切概率法分析显示,高 NLR 组患者的 DCR 明显低于低 NLR 组,差异有统计学意义 ($P = 0.002$),详见表 2。

4. 不同 dNLR 水平患者疗效分析:不同 dNLR 水平的两组患者的近期疗效经 Mann-Whitney U 检验分析显示,差异有统计学意义 ($z = -2.140, P = 0.032$)。dNLR $< 30\%$ 组患者的 DCR 为 88.6%,dNLR $\geq 30\%$ 组患者的 DCR 为 55.6%,两组患者的 DCR 经 Fisher 确切概率法分析显示,dNLR $\geq 30\%$ 组患者的 DCR 明显低于 dNLR $< 30\%$ 组,差异有统计学意义 ($P = 0.007$),详见表 3。

表 1 治疗前不同 NLR 水平 ESCC 患者的临床特征比较 [$n(\%), \bar{x} \pm s$]

项目	低 NLR 组 ($n = 39$)	高 NLR 组 ($n = 23$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	67.4 $\pm$ 7.6	66.0 $\pm$ 7.3	0.691	0.492
BMI (kg/m ²)	22.4 $\pm$ 3.5	21.7 $\pm$ 3.5	0.746	0.458
性别			-	0.751 *
男性	30 (76.9)	19 (82.6)		
女性	9 (23.1)	4 (17.4)		
吸烟史			0.768	0.381
无	21 (53.8)	15 (65.2)		
有	18 (46.2)	8 (34.1)		
饮酒史			1.410	0.235
无	23 (59.0)	17 (73.9)		
有	16 (41.0)	6 (26.1)		
原发灶位置			-	0.243 *
上段	6 (15.4)	1 (4.3)		
中下段	33 (84.6)	22 (95.7)		
临床分期			-	0.731 *
Ⅲb 期	7 (17.9)	3 (13.0)		
Ⅳ期	32 (82.1)	20 (87.0)		
复发			2.790	0.095
否	27 (69.2)	11 (47.8)		
是	12 (30.8)	12 (52.2)		

* 组间比较采用 Fisher 确切概率法

表2 不同 NLR 水平的 ESCC 患者短期疗效比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	DCR
低 NLR 组	39	0	11(28.2)	25(64.1)	3(7.69)	36(92.3)
高 NLR 组	23	0	3(13.0)	10(43.5)	10(43.5)	13(56.5)

* 组间比较采用 Fisher 确切概率法

表3 不同 dNLR 水平的 ESCC 患者短期疗效比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	DCR
dNLR <30% 组	44	0(0)	10(22.7)	29(65.9)	5(11.4)	39(88.6)
dNLR ≥30% 组	18	0(0)	3(16.7)	7(38.9)	8(44.4)	10(55.6)

讨 论

近年来对晚期 ESCC 患者的多项临床试验中,抗 PD-1/PD-L1 抗体展现了显著的治疗效果,并由于其较好的疗效,抗 PD-1/PD-L1 抗体成为食管鳞癌治疗的重要手段之一,在一线疗法中被用于治疗晚期 ESCC。然而目前能够用于预测食管鳞癌免疫治疗联合化疗疗效的生物学标志物尚不成熟。有几种分子和基因组生物学标志物对多种癌症类型的 ICIs 具有预测价值,包括 PD-L1 表达水平、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)等^[17]。然而,以上生物学标志物却受到肿瘤组织的获取限制,此外,不同检验平台及评价系统均有不同的阳性临界值,检测费用也较高。外周血与原发癌肿之间存在同源性,且操作简易,可实时、无创、经济地进行评估,临床实际应用价值高。肿瘤局部环境包含细胞效应器及炎性介质这两种重要组成部分,它们参与了恶性细胞的迁移、侵袭和转移,而 NLR 是肿瘤免疫微环境的重要组成部分,并在肿瘤相关免疫中发挥作用^[18,19]。

应用抗 CTLA-4 和抗 PD-1 治疗的黑色素瘤和非小细胞肺癌患者基线期 NLR >5 与无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和 OS 降低相关^[20]。一项 Meta 分析结果显示,食管癌患者的预处理 NLR 升高与肿瘤预后不良相关。而在本研究中,在晚期 ESCC 一线采用免疫治疗联合化疗的患者中,根据治疗前 NLR 与患者近期疗效绘制 ROC 曲线,设定 2.65 作为 NLR 的截断值。基线期高 NLR 组(NLR ≥2.65)经治疗后 DCR 为 56.5%,低于低 NLR 组(NLR <2.65)的 92.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示基线期高 NLR 水平与食管癌患者免疫治疗联合化疗近期疗效不佳相关。

此外,本研究不仅关注基线期 NLR,还纵向探索了两个周期免疫治疗联合化疗后 dNLR 水平与晚期 ESCC 患者近期疗效的关系。dNLR ≥30% 组患者的 DCR 为 55.6%,明显低于 dNLR <30% 组的 88.6%,

差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 dNLR 水平与食管癌免疫治疗联合化疗的近期疗效相关,治疗过程中 NLR 降低往往预示着更佳的近期疗效。

本研究仍存在一定的局限性:(1)本研究为单中心研究及回顾性研究,可能存在一定程度的偏倚和混杂因素,还需在更大样本量的多中心临床试验中进一步验证。(2)由于一线采用免疫治疗被写入晚期 ESCC 治疗指南时间尚短,故临床上使用该疗法的患者随访时间均较短,所以本文仅研究了近期疗效,未来将继续随访患者的 PFS 及 OS,探究 NLR 是否与远期预后相关。(3)外周血参数受许多其他因素的影响,免疫治疗联合化疗可能存在骨髓抑制,但本研究选取下一周期给药前患者的血细胞计数,尽量度过骨髓抑制期。

综上所述,基线期较低的 NLR 水平及治疗两个周期后 NLR 水平的降低预示着更佳的近期疗效,基线 NLR 水平及治疗过程中 dNLR 的水平可预测晚期 ESCC 一线应用免疫治疗联合化疗的近期疗效,为能够筛选出经免疫治疗后能获得最大受益的人群提供经济、可靠、微创的预测指标。

参考文献

- 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
- Thrift AP. Global burden and epidemiology of Barrett oesophagus and oesophageal cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(6): 432-443
- Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, *et al.* Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012[J]. Gut, 2015, 64(3): 381-387
- Tachibana M, Kinugasa S, Hirahara N, *et al.* Lymph node classification of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34(2): 427-431
- Kojima T, Shah MA, Muro K, *et al.* KEYNOTE-181 investigators. randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(35): 4138-4148
- Huang J, Xu J, Chen Y, *et al.* ESCORT Study Group. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 832-842
- Doki Y, Ajani JA, Kato K, *et al.* CheckMate 648 trial investigators. nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(5): 449-462
- Sun JM, Shen L, Shah MA, *et al.* KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet, 2021, 398(10302): 759-771

(转第 123 页)

- 2 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715
- 3 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142
- 4 林承宇, 陈海鹏, 陈凯. 膝关节炎非手术治疗进展[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(6): 71-75
- 5 孙继高, 孙继飞, 王文龙, 等. 清痹汤治疗湿热痹阻型膝关节炎疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(1): 130-132
- 6 中国研究型医院学会冲击波医学专业委员会. 中国骨肌疾病体外冲击波疗法指南(2019 年版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(4): 1-10
- 7 黄登承, 王志科, 曹学伟. 体外冲击波疗法治疗中老年膝关节炎短期疗效对比的荟萃分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(9): 1471-1476
- 8 刘志成, 宋健, 张其亮. 体外冲击波与膝关节腔内注射透明质酸钠治疗膝骨关节炎的比较[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(15): 2297-2302
- 9 刘明, 施树珍, 高亚, 等. 滑膜炎颗粒治疗膝关节炎有效性和安全性 Meta 分析[J]. 中国药物评价, 2020, 37(6): 468-473
- 10 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 14
- 11 Okura K, Shibata K, Suda T, *et al.* Gait-related self-efficacy is low in older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study[J]. *Phys Ther Res*, 2022, 25(1): 31-34
- 12 李明真, 周谋望. 体外冲击波治疗膝骨关节炎机制的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(8): 999-1003
- 13 吴涛, 敖国昆, 许国宇, 等. 3.0T 磁共振 3D Space 双反转序列对膝关节滑膜炎的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(8): 623-626
- 14 张荣, 张向东, 赵明宇. 膝骨关节炎发病机制及治疗进展[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(5): 68-72
- 15 蒋维海, 孙微. 滑膜炎颗粒联合塞来昔布对老年膝骨性关节炎患者疗效及对细胞因子、骨代谢和膝关节功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4807-4810
- 16 Burton I. Combined extracorporeal shockwave therapy and exercise for the treatment of tendinopathy: a narrative review[J]. *Sports Med Health Sci*, 2022, 4(1): 8-17
- 17 Seo M, Lim D, Kim S, *et al.* Effect of botulinum toxin injection and extracorporeal shock wave therapy on nerve regeneration in rats with experimentally induced sciatic nerve injury[J]. *Toxins*; Basel, 2021, 13(12): 1-14
- 18 Lange T, Deventer N, Gosheger G, *et al.* Effectiveness of radial extracorporeal shockwave therapy in patients with acute low back pain - randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23): 1-10
- 19 谷金玉, 李凯明, 张清, 等. 体外冲击波治疗膝骨关节炎临床疗效 Meta 分析[J]. 康复学报, 2022, 32(4): 359-366
- 20 侯晓东, 刘洪柏, 刘克敏. 体外冲击波对兔膝骨关节炎软骨白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(2): 121-124
- 21 刘搏宇, 李宏宇, 席立成, 等. 不同剂量体外冲击波治疗膝骨性关节炎近期疗效比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 49(11): 50-54
- 22 曾令烽, 梁伟雄, 欧爱华, 等. 传统运动疗法干预对膝骨关节炎患者疼痛改善及关节功能影响的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 2132-2139
- 23 Zhao Y, Wang X, Zhang D. A retrospective study on the efficacy of two different rehabilitation interventions on KOA: shock wave therapy vs. electroacupuncture therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 2099653
- 24 Ji Q, Wang P, He C. Extracorporeal shockwave therapy as a novel and potential treatment for degenerative cartilage and bone disease: osteoarthritis. A qualitative analysis of the literature[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2016, 121(3): 255-265
- 25 Lai Y, Liu S, Zhe Z, *et al.* Extracorporeal shock wave rebuilt subchondral bone in vivo and activated Wnt5a/Ca²⁺ signaling in vitro[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(4): 1-10
- 26 席飞凤, 李坚, 赵丰丽, 等. 膝周痛点体外冲击波治疗膝骨性关节炎疼痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(12): 924-927

(收稿日期: 2022-09-21)

(修回日期: 2022-10-27)

(接第 160 页)

- 9 Luo H, Lu J, Bai Y, *et al.* ESCORT-1st Investigators. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916-925
- 10 焦曦, 鲁智豪. 2021 年食管癌临床治疗进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(1): 61-71
- 11 Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(3): 133-150
- 12 Greten FR, Grivannikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences[J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27-41
- 13 Grivannikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 883-899
- 14 Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and Meta-analyses of observational studies[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 360
- 15 Valero C, Lee M, Hoen D, *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 729
- 16 赵之标, 毕明宏, 李国祥. 非小细胞肺癌免疫治疗前后 NLR 和 PLR 变化及对免疫治疗疗效的预测价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 613-618
- 17 杨雯雯, 田宏伟, 雷彩宁, 等. 免疫检查点抑制剂疗效相关生物标志物的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(5): 484-489
- 18 Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444
- 19 McFarlane AJ, Fercoq F, Coffelt SB, *et al.* Neutrophil dynamics in the tumor microenvironment[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(6): e143759
- 20 Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 106: 1-7

(收稿日期: 2022-07-11)

(修回日期: 2022-07-13)