



· 综述 ·

炎症与免疫指标在可切除性结直肠癌中的预后价值

马祎菲^{1,2,3}, 梁新军^{2,3,4}, 魏少忠^{1,2,3}

1. 华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院胃肠肿瘤外科, 湖北 武汉 430079 ;
2. 湖北省结直肠癌临床医学研究中心, 湖北 武汉 430079 ;
3. 武汉市结直肠癌临床医学研究中心, 湖北 武汉 430079 ;
4. 华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院腹部肿瘤科, 湖北 武汉 430079

[摘要] 结直肠癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一, 在中国其发病率和病死率逐年增加, 年轻化趋势也愈加明显。在肿瘤治疗过程中, 免疫及炎症介导的抗肿瘤反应尤为重要, 并在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用。近年来研究发现, 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet-lymphocyte ratio, PLR)、预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI), 这些系统炎症指标对行根治性结直肠癌手术患者的预后具有指导作用。此外, 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 也已成为研究热点。早在2005年就有研究发现, 对于行根治性切除手术的结直肠癌患者来说, 其肿瘤组织中浸润的淋巴细胞与这部分患者的预后相关, 往往TIL密度越高其预后越好。近年来越来越多的研究在不断验证这些结论的同时也在深入探究其机制。传统的TNM分期系统虽已被广泛应用于结直肠癌患者的预后预测, 但其代表的是肿瘤的生物行为, 不能精确地预测肿瘤患者的死亡及复发风险。有研究建立了个体化的预测模型, 利用列线图将预测模型可视化, 更高效能地对可切除性结直肠癌的预后进行预测。今后应探讨炎症与免疫指标在可切除性结直肠癌中的预测价值, 同时建立更高效能的结直肠癌预后模型, 以便对可切除性结直肠癌患者的预后进行更精准的预测。

[关键词] 结直肠癌; 预后; 炎症; 肿瘤浸润淋巴细胞; 免疫; 列线图

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.09.011

中图分类号: R735.3+5; R735.3+7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)09-0845-07

Prognostic value of inflammatory and immune markers in resectable colorectal cancer MA Yifei^{1,2,3}, LIANG Xinjun^{2,3,4}, WEI Shaozhong^{1,2,3} (1. Department of Gastrointestinal Oncology Surgery, Hubei Cancer Hospital Affiliated of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, Hubei Province, China; 2. Colorectal Cancer Clinical Research Center of Hubei Province, Wuhan 430079, Hubei Province, China; 3. Colorectal Cancer Clinical Research Center of Wuhan, Wuhan 430079, Hubei Province, China; 4. Department of Abdominal Oncology, Hubei Cancer Hospital Affiliated of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, Hubei Province, China)

Correspondence to: WEI Shaozhong E-mail: weishaozhong@163.com

[Abstract] Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors in the world. The incidence and mortality of colorectal cancer are increasing year by year in China, and the trend of younger age is becoming more and more obvious. Immune and inflammation-mediated anti-tumor responses are particularly important in the process of tumor treatment, and play an important role in the multi-stage development of tumors. In recent years, researchers have found that neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and prognostic nutritional index (PNI), which are systemic inflammatory markers, can guide the prognosis of patients undergoing radical colorectal cancer surgery. In addition, tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and tumor-associated macrophages (TAM) have also become a focus of research. As early as 2005, scholars found that for patients with colorectal cancer undergoing radical resection, the infiltrating lymphocytes in the tumor tissues were related to the prognosis of these patients, and the

基金项目: 国家重点研发计划资助 (2017YFC0908204); 湖北省技术创新专项 (重大项目) (2019ACA135); 湖北省卫健委联合基金重点项目 (WJ2019H121); 湖北省卫健委重点项目 (WJ2021Z001)。

通信作者: 魏少忠 E-mail: weishaozhong@163.com

higher the density of infiltrating lymphocytes, the better the prognosis of the patients. In recent years, more and more studies have been conducted to verify these conclusions and explore the underlying mechanism. Traditional TNM staging system has been widely used to predict the prognosis of patients with colorectal cancer, however, it represents the biological behavior of the tumor and cannot accurately predict the risk of death and recurrence of patients with colorectal cancer. Some studies have established an individualized prediction model and visualized the prediction model by using the nomogram to predict the prognosis of resectable colorectal cancer patient with higher efficiency. This paper aimed to explore the predictive status of inflammatory markers and immune markers in resectable colorectal cancer, and at the same time, to search for a more efficient prognosis model of colorectal cancer to predict the prognosis of patient with resectable colorectal cancer more accurately.

[Key words] Colorectal cancer; Prognosis; Inflammation; Tumor-infiltrating lymphocytes; Immune; Nomogram

结直肠癌是世界范围内常见的胃肠道肿瘤之一,也是癌症相关死亡的第四大常见原因。2018年美国结直肠癌发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第3和第2位,其中新发病例38.7万,死亡病例13.9万,占全球新发和死亡癌症患者的10%,对比同时期数据,中国2018年结直肠癌发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第3和第5位,其中新发病例37.6万,死亡病例19.1万,结直肠癌在发达国家中的发病率呈现出比较明显的下降趋势,但是在中国却截然相反,其发病率和死亡率均呈现出上升趋势^[1]。因此,探讨结直肠癌的预后因素显得尤为重要。目前已有TNM分期系统可以对结直肠癌的临床治疗进行指导,但并不足以指导临床治疗^[2]。因此,有必要探索其他潜在的生物标志物,以满足临床医师的需求。

炎症影响肿瘤的发生、发展,肿瘤病理与炎症间具有某种程度上的相关性^[3]。1863年,研究者观察到肿瘤组织中的淋巴细胞浸润现象^[4]。肿瘤与炎症之间存在关联性,这种关联性在肿瘤的诊断、治疗、进展和预后方面具有重要意义。Hanahan等^[5]总结了肿瘤在多阶段发展过程中具有维持增殖、规避生长抑制、抵抗细胞死亡、无限复制、诱导血管生成及侵袭转移等6种能力。近年来,进一步研究^[6]发现,炎症细胞可以在肿瘤微环境中释放多种生物活性物质,包括生长因子、血管生成因子、促进血管生成和细胞外基质转化的酶。因此,研究肿瘤背景下的炎症细胞数量是预测可切除性结直肠癌预后的趋势。

1 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)对可切除性结直肠癌预后的影响

通过对肿瘤组织进行H-E染色,发现在肿瘤

组织周围浸润着一些淋巴细胞,即TIL。研究^[7]发现,病理组织切片上出现TIL的结直肠癌患者其预后较未出现TIL的患者好,且淋巴细胞浸润的程度越高,预后越好。这种现象不仅出现在结直肠癌中,还会出现在其他实体瘤(如卵巢癌^[8]、乳腺癌^[9]等)中。在结直肠癌中,肿瘤微环境与肠道免疫环境息息相关,除了肠道菌群会刺激肠相关淋巴组织外,肿瘤细胞快速增殖与正常组织细胞竞争氧气等营养物质,以上过程所产生的炎症介质可激活大量的炎症细胞,其中包含不同种类的淋巴细胞^[10]。凋亡相关因子Fas配体(Fas ligand, FasL)的本质是II型细胞膜表面糖蛋白,通过与Fas交联而介导表达Fas的细胞发生凋亡。研究^[11]发现,肿瘤细胞表面存在大量的FasL,这些配体与细胞毒性T淋巴细胞表面的受体结合,可能是淋巴细胞发挥作用的一个重要途径。事实上,TIL在实体肿瘤中也是不均匀分布的。Kwak等^[12]的研究表明,CD3⁺T淋巴细胞更容易出现在肿瘤组织边缘,而CD8⁺T淋巴细胞更容易出现在肿瘤组织中心。通过计算肿瘤及肿瘤边缘区域的CD3⁺和CD8⁺T淋巴细胞密度的平均值并将其转换为免疫评分(在三级免疫评分中,以25%和70%为界限将其分为高、中、低免疫评分;在二级免疫评分中,以25%为界限将其分为低、中高免疫评分)。进一步研究^[13]发现,免疫评分越高,预后越好,且免疫评分预测总生存率的能力优于现有肿瘤风险参数,如分化程度、微卫星不稳定性、病理学类型、静脉栓塞情况、淋巴管血管侵犯情况和神经侵犯情况等。

除此之外,在邻近的肿瘤组织中,淋巴细胞免疫标记的表达也不同,表明肿瘤的不同部位会招募不同的特异性淋巴细胞。TIL的激活程度和

方向取决于肿瘤细胞上的抗原类型^[14]。为深入探究不同表型淋巴细胞的功能，Tosolini等^[15]通过相关性矩阵的层次聚类分析，确定了与Th17、Th2、Th1和细胞毒性T淋巴细胞相关的功能基因簇，发现Th17高表达的患者预后较差，而Th1高表达的患者无病生存期较长，但Th2簇没有显示出具有预测结直肠癌患者预后的能力。但在小鼠模型研究^[16-17]中，Th2应答是与肿瘤免疫逃逸相关的。更有研究^[18]指出，若肿瘤组织能在新辅助化疗或同步放化疗前招募更多的CD8⁺ T淋巴细胞，则肿瘤会对治疗更加敏感。这是因为TIL数目的增加意味着肿瘤是具有免疫原性的^[19]。因此，对于在新辅助治疗前出现的大量TIL，推测化疗或放疗的直接细胞毒作用以及宿主的抗肿瘤免疫反应都会提高治疗效果。与此相反，CD4⁺ T淋巴细胞在抗肿瘤免疫中的意义仍不清楚。除此之外，程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1) /程序性死亡[蛋白]配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的相互作用可以部分抑制T淋巴细胞，因此，通过阻断PD-1通路可以在一定程度上使T淋巴细胞发挥更大的抗肿瘤作用，从而使更多的癌症患者临床获益^[20]。

调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 是一类具有显著免疫抑制作用的CD4⁺ T细胞亚群，可分为天然产生的Treg和诱导产生的Treg。目前认为天然Treg来源于胸腺组织，主要通过细胞接触机制发挥抑制功能；而诱导Treg是外周成熟T细胞在持续性抗原刺激及转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 等细胞因子诱导下产生的，主要通过TGF-β等可溶性细胞因子发挥作用。Treg具有高表达白细胞介素 (interleukin, IL)-2受体、CD2和FOXP3等的特征。根据所表达的免疫亚型不同，Treg又分为FOXP3⁺ Treg、CD8⁺ FOXP3⁺ Treg、LAP⁺ Treg及IL-17⁺ Treg等。在肿瘤微环境中，Treg主要通过抑制效应T细胞、抑制Th17淋巴细胞等机制介导肿瘤细胞的免疫耐受及免疫逃逸。除此之外，表达PD-1的FOXP3⁺ Treg可介导T细胞衰竭，抑制

T细胞增殖。更有研究^[21]发现，结直肠癌中的Treg可抑制细菌驱动的炎症反应，如Th17淋巴细胞介导的炎症反应。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 作为一种新型肿瘤治疗手段，为某些癌症的治疗带来了希望，但Treg上调多个ICI受体后 (如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4、PD-1) 对肿瘤的影响及ICI治疗对肿瘤组织中Treg的影响尚不清楚。

未来还需要进一步探究TIL在抗肿瘤免疫反应中的机制，了解不同亚型的淋巴细胞对于不同特征的结直肠癌患者的影响，以期指导临床，提高结直肠癌患者的获益。

2 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 在结直肠癌中的作用

TAM是构成肿瘤免疫的主要细胞，研究^[22]表明，TAM在肿瘤免疫中具有两种截然不同的作用。根据肿瘤异质性及不同微环境刺激，TAM可向两种不同的极化状态进行分化，即促炎“M1型”和抗炎“M2”型，在脂多糖、干扰素 (interferon, IFN) 及肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 等的介导下，巨噬细胞向M1型转化，进而提高抗原提呈能力并产生促炎细胞因子，如IL-6、IL-12、TNF-α、IFN-γ和活性氧。在IL-4、IL-13、IL-10或糖皮质激素诱导下，巨噬细胞产生抗炎细胞因子，如TGF-β和IL-10等^[23]。除此之外，巨噬细胞还可分泌生长因子、趋化因子和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)^[24]，直接作用于癌细胞及其他基质细胞，最终导致肿瘤生长、侵袭和转移。

目前常用3种标志物描述巨噬细胞：CD68 (广泛用于鉴定免疫细胞的巨噬细胞谱系标志物)、CD80 (由促炎巨噬细胞表达的共刺激分子) 及CD163 (与抗炎巨噬细胞相关的清道夫受体)。研究^[25]发现，CD68⁺和CD163⁺巨噬细胞主要分布在肿瘤浸润前缘，而CD80⁺巨噬细胞主要分布于肿瘤周围的正常黏膜，巨噬细胞浸润程度与结直肠癌位置相关，相比左侧结肠癌，右侧结肠癌更容易出现巨噬细胞浸润。同时，不同亚型巨噬细胞浸润情况也与肿瘤分期有关，II期肿

瘤更易出现CD68⁺和CD163⁺巨噬细胞浸润, 而T₁期肿瘤更易出现CD80⁺巨噬细胞浸润, 且Ⅲ期结直肠癌中CD68高表达与总生存率降低相关, 而CD80低表达与肿瘤复发风险增加相关。未来还需要更多的研究来验证这些结论。

3 中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) 对可切除性结直肠癌预后的影响

术前高水平的NLR与结直肠癌患者的预后差有关, 尤其是对于结直肠癌Ⅲ期患者。Haram等^[26]建议在结直肠癌切除术前使用常规NLR, 以便筛选预后可能较差的患者, 共纳入10 259例患者, 极大提高了NLR作为独立预后因素的可行性, TIL和NLR的联合应用也被证明对结直肠癌的预后具有重要的预测作用。此外, Turner等^[27]也将NLR与局部慢性炎症细胞 (local chronic inflammatory cells, CIC) 结合, 为结直肠癌预后预测提供了一种思路。炎症促进肿瘤进展并导致NLR升高, 通常提示肿瘤预后较差^[28]。

最初, 中性粒细胞被认为具有抗肿瘤细胞增殖的作用。然而, 新证据^[29]表明, 肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TAN) 通过MMP9、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 在原发部位和转移部位的产生参与血管生成及肿瘤扩散转移。TAN可分为抗瘤型“N1”表型和致瘤型“N2”表型^[30-32], 其中TGF- β 起着调节转化的作用。

对于NLR的另一个组分淋巴细胞而言, 其减少导致外周血淋巴细胞数量减少, 这是由于淋巴细胞介导的机体对严重恶性肿瘤的抗肿瘤免疫反应所致, 其机制可能是患者原有的自身免疫缺陷。肿瘤细胞的监测和清除依赖于外周血淋巴细胞浸润或局部淋巴细胞浸润。因此, 淋巴细胞计数低的肿瘤患者预后较差^[33-34]。

此外, 结直肠癌诱导的人体免疫应答主要依赖于淋巴细胞, 而全身炎症显著抑制细胞免疫, 导致CD4⁺ T淋巴细胞显著减少, CD8⁺ T淋巴细胞

显著增加。有文献^[35]报道, 坏死的肿瘤细胞可以招募免疫系统的炎症细胞, 反映出炎症细胞在肿瘤微环境中的动态变化。

4 血小板与淋巴细胞比值 (platelet-lymphocyte ratio, PLR) 对可切除性结直肠癌预后的影响

Bailon-Cuadrado等^[36]的研究证明, 术前高水平的PLR是行根治性结直肠癌患者的独立预后因素。Yang等^[37]则深入探索了PLR在右侧结肠癌和左侧结肠癌中的作用, 即左侧结肠癌比右侧结肠癌对炎症更敏感。但少有研究报道PLR与分子水平的关系, 包括微卫星不稳定性、KRAS突变和BRAF突变, 这些都与结直肠癌的发生有关。

血小板有诱导中性粒细胞的作用, 其通过促进血栓形成来促进全身炎症和肿瘤复发。在Lame等^[38]的研究中, 血小板对肿瘤的影响是通过直接接触或旁分泌机制, 一旦被激活, 就会导致肿瘤细胞转移。此外, 血小板还可释放细胞因子、生长因子和有助于促进这些过程的黏附分子。除促进转移外, 血小板还可以通过协同作用促进肿瘤的发展, 即肿瘤释放强大的血小板活化因子如血栓素A₂、二磷酸腺苷。血小板来源的生长因子也可直接或间接激活肿瘤细胞。同时, 血小板作为免疫抑制剂, 可保护肿瘤细胞, 使其逃脱自然杀伤细胞的识别^[39]。总的来说, 血小板作为炎症细胞发挥着重要作用, 其激活是结直肠癌发生和转移的关键。

5 预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 对可切除性结直肠癌预后的影响

Cao^[40]最早提出根据血清白蛋白浓度和总淋巴细胞计数计算PNI, 计算公式为: $10 \times \text{白蛋白 (g/dL)} + 0.005 \times \text{总淋巴细胞计数 (每mm}^3\text{)}$ 。Sun等^[41]研究发现, 与术前高水平的PNI相比, 低水平的PNI与总生存率、肿瘤特异生存率和无病生存率下降相关, 可能是由于PNI在一定程度上反映患者的免疫和营养状况, 病情越严重的结肠癌患者承受越多的肿瘤负荷, 导致长期严重的营养消耗, 反过来会加剧营养不良和炎症状态。癌症患者的营养不良状态很大程度是

由低蛋白血症引起的,而低蛋白血症与免疫抑制状态相关,这为肿瘤进展和复发提供了有利的微环境。除此之外,低PNI状态与高龄、侵袭性临床病理学特征及严重的术后并发症有关,导致结直肠癌患者总生存率较差。虽然背后的机制尚未被完全揭示,但仍有学者建议临床医师通过改善患者的营养状况来追求更好的预后。

6 基于炎症指标和免疫指标的新型可切除性结直肠癌预测模型

列线图是建立在多因素回归分析的基础上,将多个预测指标进行整合,然后采用带有刻度的线段,按照一定比例绘制在同一平面上,从而用以表达预测模型中各个变量之间的相互关系。列线图的基本原理是通过构建多因素回归模型,根据模型中各个影响因素对结局变量的贡献程度,给每个影响因素的每个取值水平进行赋分,然后再将各个评分相加得到总评分,最后通过总评分与结局事件发生概率之间的函数转换关系,从而计算出该个体结局事件的预测值。

列线图能够将预测模型可视化,是个体化的预测模型。列线图的个体化预测能力展现出未来应用于临床的巨大潜力。基于上皮内CD3⁺细胞、间质CD8⁺细胞、间质FOXP3⁺细胞、CEA及基线指标建立的结直肠癌总生存率预测模型,其C指数为0.757^[42]。基于T分期、N分期、M分期、静脉侵犯及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)绘制的结直肠癌总生存率预测模型,其C指数为0.793^[43]。而基于*BRAF*、*KRAS*突变状态、性别、体重指数(body mass index, BMI)和其他实验室指标建立的结直肠癌无进展生存期预测模型,其C指数为0.68和0.62^[44]。基于年龄、T分期、CEA水平、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)水平、手术和辅助化疗建立的针对于接受新辅助放化疗的局部切除晚期直肠癌的总生存率预测模型,其C指数为0.724^[45]。基于术前平均血小板体积、术前血小板分布宽度、单核细胞和术后辅助化疗及其他临床基线指标建立的Ⅱ~Ⅲ期结直肠癌总生存率预测模型,其C指数为0.67^[46]。

然而,用列线图预测肿瘤的预后还存在不

足,统一的高效能的列线图是亟待解决的问题之一。此外,探索其他高效的预测模型对于肿瘤患者预后预测也至关重要。

7 小结

综上所述,NLR、PLR、TIL、PNI分别是行结直肠癌根治术患者的独立预后指标。炎症和免疫指标对可切除的结直肠癌患者有重要的预后价值。这些结果为寻找可切除性结直肠癌患者预后的生物标志物提供了新的途径。然而,当前研究的主要结果需要谨慎对待,并需要在未来研究中进一步验证。

[参考文献]

- [1] 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征对比及防控策略分析[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(1): 1-5.
WANG X S. Epidemiological characteristics and prevention and control strategies of colorectal cancer in China and America [J]. Chin J Color Dis Electron Ed, 2019, 8(1): 1-5.
- [2] LI M X, LIU X M, ZHANG X F, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2014, 134(10): 2403-2413.
- [3] TRINCHIERI G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts [J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 677-706.
- [4] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.
- [5] HANAHAN D, WEINBERG R A. The hallmarks of cancer [J]. Cell, 2000, 100(1): 57-70.
- [6] TERZIĆ J, GRIVENNIKOV S, KARIN E, et al. Inflammation and colon cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2101-2114.e5.
- [7] JAKUBOWSKA K, KODA M, KISIELEWSKI W, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in primary tumors of colorectal cancer and their metastases [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4904-4912.
- [8] SANTOEMMA P P, POWELL D J. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(6): 807-820.
- [9] DIECI M V, RADOSEVIC-ROBIN N, FINEBERG S, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma *in situ*: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 52(Pt 2): 16-25.
- [10] KUSS I, HATHAWAY B, FERRIS R L, et al. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to

- disease in squamous cell carcinoma of the head and neck [J] . *Clin Cancer Res*, 2004, 10(11): 3755–3762.
- [11] SALVI S, FONTANA V, BOCCARDO S, et al. Evaluation of CTLA-4 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer [J] . *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(9): 1463–1472.
- [12] KWAK Y, KOH J, KIM D W, et al. Immunoscore encompassing CD3⁺ and CD8⁺ T cell densities in distant metastasis is a robust prognostic marker for advanced colorectal cancer [J] . *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81778–81790.
- [13] PAGÈS F, MLECNIK B, MARLIOT F, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study [J] . *Lancet*, 2018, 391(10135): 2128–2139.
- [14] GALON J, COSTES A, SANCHEZ-CABO F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome [J] . *Science*, 2006, 313(5795): 1960–1964.
- [15] TOSOLINI M, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer [J] . *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1263–1271.
- [16] OSAWA E, NAKAJIMA A, FUJISAWA T, et al. Predominant T helper type 2-inflammatory responses promote murine colon cancers [J] . *Int J Cancer*, 2006, 118(9): 2232–2236.
- [17] ZIEGLER A, HEIDENREICH R, BRAUMÜLLER H, et al. EpCAM, a human tumor-associated antigen promotes Th2 development and tumor immune evasion [J] . *Blood*, 2009, 113(15): 3494–3502.
- [18] MATSUTANI S, SHIBUTANI M, MAEDA K, et al. Significance of tumor-infiltrating lymphocytes before and after neoadjuvant therapy for rectal cancer [J] . *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 966–979.
- [19] SCHRAG D, WEISER M R, GOODMAN K A, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial [J] . *J Clin Oncol*, 2014, 32(6): 513–518.
- [20] AHMADZADEH M, JOHNSON L A, HEEMSKERK B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired [J] . *Blood*, 2009, 114(8): 1537–1544.
- [21] WARD-HARTSTONGE K A, KEMP R A. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response [J] . *Clin Transl Immunology*, 2017, 6(9): e154.
- [22] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399–416.
- [23] DONALDSON G P, LEE S M, MAZMANIAN S K. Gut biogeography of the bacterial microbiota [J] . *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(1): 20–32.
- [24] YANG C, WEI C, WANG S, et al. Elevated CD163⁺/CD68⁺ ratio at tumor invasive front is closely associated with aggressive phenotype and poor prognosis in colorectal cancer [J] . *Int J Biol Sci*, 2019, 15(5): 984–998.
- [25] DONG P P, MA L J, LIU L Z, et al. CD86⁺/CD206⁺, diametrically polarized tumor-associated macrophages, predict hepatocellular carcinoma patient prognosis [J] . *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 320.
- [26] HARAM A, BOLAND M R, KELLY M E, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review [J] . *J Surg Oncol*, 2017, 115(4): 470–479.
- [27] TURNER N, WONG H L, TEMPLETON A, et al. Analysis of local chronic inflammatory cell infiltrate combined with systemic inflammation improves prognostication in stage II colon cancer independent of standard clinicopathologic criteria [J] . *Int J Cancer*, 2016, 138(3): 671–678.
- [28] YING H Q, DENG Q W, HE B S, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients [J] . *Med Oncol*, 2014, 31(12): 305.
- [29] 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.
- [30] MANTOVANI A, CASSATELLA M A, COSTANTINI C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity [J] . *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(8): 519–531.
- [31] FRIDLENDER Z G, SUN J, KIM S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN [J] . *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183–194.
- [32] SHAUL M E, FRIDLENDER Z G. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment [J] . *J Leukoc Biol*, 2017, 102(2): 343–349.
- [33] WHITESIDE T L. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes) [J] . *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1): 245–251.
- [34] FENG X Y, WEN X Z, TAN X J, et al. Ectopic expression of B and T lymphocyte attenuator in gastric cancer: a potential independent prognostic factor in patients with gastric cancer [J] . *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 658–664.
- [35] RABINOWICH H, COHEN R, BRUDERMAN I, et al. Functional analysis of mononuclear cells infiltrating into tumors: lysis of autologous human tumor cells by cultured infiltrating lymphocytes [J] . *Cancer Res*, 1987, 47(1): 173–177.
- [36] BAILON-CUADRADO M, CHOOLANI-BHOJWANI E, TEJERO-PINTOR F J, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent factor of poor prognosis after curative surgery for colon cancer [J] . *Updates Surg*, 2018, 70(1): 33–39.
- [37] YANG L, HE W Z, KONG P F, et al. Clinical baseline and prognostic difference of platelet lymphocyte ratio (PLR) in right-sided and left-sided colon cancers [J] . *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 873.
- [38] LAM M, ROSZIK J, KANIKARLA-MARIE P, et al. The potential role of platelets in the consensus molecular subtypes of colorectal cancer [J] . *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(2):

- 273–288.
- [39] ANDRAE J, GALLINI R, BETSHOLTZ C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine [J] . *Genes Dev*, 2008, 22(10): 1276–1312.
- [40] CAO Y. Multifarious functions of PDGFs and PDGFRs in tumor growth and metastasis [J] . *Trends Mol Med*, 2013, 19(8): 460–473.
- [41] SUN G W, LI Y L, PENG Y J, et al. Impact of the preoperative prognostic nutritional index on postoperative and survival outcomes in colorectal cancer patients who underwent primary tumor resection: a systematic review and meta-analysis [J] . *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(4): 681–689.
- [42] FENG Y, LI Y Q, CAI S J, et al. Immunological nomograms predicting prognosis and guiding adjuvant chemotherapy in stage II colorectal cancer [J] . *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7279–7294.
- [43] HU X, LI Y Q, MA X J, et al. A risk signature with inflammatory and T immune cells infiltration in colorectal cancer predicting distant metastases and efficiency of chemotherapy [J] . *Front Oncol*, 2019, 9: 704.
- [44] YOU W Q, YAN L, CAI Z R, et al. Clinical significances of positive postoperative serum CEA and post-preoperative CEA increment in stage II and III colorectal cancer: a multicenter retrospective study [J] . *Front Oncol*, 2020, 10: 671.
- [45] SONG J Y, CHEN Z H, HUANG D X, et al. Nomogram predicting overall survival of resected locally advanced rectal cancer patients with neoadjuvant chemoradiotherapy [J] . *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7375–7382.
- [46] LIU J, HUANG X, YANG W, et al. Nomogram for predicting overall survival in stage II–III colorectal cancer [J] . *Cancer Med*, 2020, 9(7): 2363–2371.

(收稿日期: 2021-02-03 修回日期: 2021-04-01)