

# 全身免疫炎症指数预测合并实体恶性肿瘤 ICU 患者的临床结局——一项倾向评分匹配研究

俞正秋 赵滋苗 俞森权 陈晔 蔡宛如

**【摘要】** 目的 探讨全身免疫炎症指数(SII)对入住ICU中合并实体恶性肿瘤患者180 d死亡率的预测作用。方法 收集来自MIMIC-III数据库中1377例符合纳入标准的ICU患者,应用ROC曲线确定SII最佳临床分界值,依次分为高SII组和低SII组,并且使用倾向评分匹配平衡两组基线特征,采用Kaplan-Meier法绘制两组患者的生存曲线,并通过构建Cox比例风险回归模型进行单因素和多因素分析。结果 SII是合并实体恶性肿瘤ICU患者预后的危险因素( $HR=2.311, 95\%CI: 1.842\sim 2.900, P<0.01$ ),高SII组患者的180 d死亡率更高,预后更差。结论 SII可以用来预测合并实体恶性肿瘤ICU患者的临床结局,具有简便、非侵袭性、经济的特点。

**【关键词】** 重症监护室 全身免疫炎症指数 实体恶性肿瘤 预后 倾向评分匹配

System immune-inflammation index predicts prognosis of patients with solid tumor in ICU: a propensity score-matched analysis YU Zhengqiu, ZHAO Zimiao, YU Senquan, CHEN Ye, CAI Wanru. The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: CAI Wanru, E-mail: sundaymore@126.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the application of system immune-inflammation index(SII) at admission in predicating the 180-day mortality in ICU patients with solid tumor. **Methods** A total of 1377 ICU patients with solid tumor from the Medical Information Mart for Intensive Care III(MIMIC-III) database were analyzed. The optimal SII cut-off value was identified using ROC curve, and the patients were classified as high SII group and low SII group. Propensity score-matched analysis was performed to balance baseline characteristics between two groups. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses were performed by the Cox proportional hazards regression model. **Results** SII was a risk factor for patients with solid tumor in ICU( $HR=2.311, 95\%CI: 1.842\sim 2.900, P<0.01$ ). Patients with high SII were associated with a higher 180-day mortality risk and poorer prognosis. **Conclusion** SII can be used as a good predictor for prognosis of patients with solid tumor in ICU.

**【Key words】** ICU System immune-inflammation index Solid tumor Prognosis Propensity score-matched analysis

ICU住院患者中合并恶性肿瘤的比例在逐年增加<sup>[1]</sup>,有研究表明欧洲ICU住院患者中约有15%合并恶性肿瘤(多为实体瘤),其入院的主要原因是脓毒血症和呼吸系统疾病<sup>[2-3]</sup>,并且该类患者的ICU住院死亡率和其他患有相似严重程度疾病或者合并有心力衰竭、肝硬

化等慢性疾病的患者相比未显示出明显差异<sup>[4]</sup>。普通ICU的恶性肿瘤患者预后结局与癌症所处阶段无关,而和入院时临床状况的严重程度有关<sup>[5]</sup>。尽早对入住ICU的恶性肿瘤患者进行危险分层有助于更积极展开治疗,延长患者的生命。几种与炎症相关的生物标志物被证实可用于评估恶性肿瘤患者的预后。2014年提出的全身免疫炎症指数(system immune-inflammation index, SII)是一种相对较新颖的炎症指标<sup>[6]</sup>,最早用于评估肝癌患者。之后, SII被发现在结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃肠癌等肿瘤中同样具有预后评估作用<sup>[7-13]</sup>,但目前尚缺少SII对于合并实体恶性肿瘤ICU住院患者的预

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.8.2020-2650

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2017ZZ008, 2021ZB140)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(俞正秋);浙江中医药大学附属第二医院重症医学科(赵滋苗),肿瘤科(俞森权),呼吸与危重症科(陈晔、蔡宛如)

通信作者:蔡宛如, E-mail: sundaymore@126.com

后评价数据。倾向评分匹配(propensity score-matched analysis, PSM)是消除回顾性数据组间基线不均衡的一种有效统计学方法。笔者通过应用 PSM 和 Cox 比例风险模型对一个大型重症临床数据库进行回顾性分析,进一步详细说明 SII 对合并实体恶性肿瘤 ICU 患者的预后评估价值。

## 1 对象和方法

1.1 对象 自 MIMIC-III 数据库收集 2001 至 2016 年入住 Beth Israel Deaconess 医学中心(BIDMC)的 53 432 例 ICU 患者的资料,包括患者的人口学特征、床边生命体征记录、实验室检查结果、用药记录、护理记录、影像学报告和住院死亡率等信息<sup>[14]</sup>。纳入标准:(1)第一次住院并且第一次入住 ICU;(2)入院诊断中包括实体恶性肿瘤的诊断,但非第一诊断;(3)入住 ICU 24 h 内测量了中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值和 PLT。排除标准:(1)年龄 < 16 周岁;(2)合并血液系统肿瘤;(3)总住院时间 < 24 h 及 ICU 停留时间 < 24 h。根据纳入和排除标准,共纳入合并实体恶性肿瘤病史的 ICU 患者 1 377 例,其中男 723 例,女 654 例。本研究所有数据已获得 MIMIC-III 访问权限 (<https://physionet.org/content/mimiciii/>)。

1.2 资料收集 收集患者人口学特征及临床资料,包括性别、年龄、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、机械通气、合并症(脓毒血症、缺血性心力衰竭、糖尿病、高血压、心律失常、心脏瓣膜疾病、肺循环障碍系疾病、外周血管疾病、慢性肺部疾病、甲状腺功能减退、肾衰竭、肝脏疾病、艾滋病、类风湿性关节炎、凝血功能障碍、超重、失血性贫血、抑郁症)、实验室指标(血尿素氮、WBC、血肌酐、血糖、血清钾、血清钠)和 SII。SII 值定义为外周血 PLT(K/ $\mu$ l) $\times$ 中性粒细胞计数( $\times 10^9/L$ )/淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )。

1.3 统计学处理 所有数据检索及统计分析采用 PostgreSQL 11 和 R v3.6.0 软件。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。应用 ROC 曲线确定 SII 的最佳分界值。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 log-rank 检验。应用 Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素分析,单因素分析中  $P < 0.05$  的变量纳入多因素分析。由于两组间基线不均衡( $P < 0.1$ )而采用 PSM。PSM 采用最邻近匹配法,容许误差设置为 0.02,将低 SII

组( $SII < 3$  140.612)和高 SII 组( $SII \geq 3$  140.612)按 1:1 进行匹配。入住 ICU 后 180 d 内死亡率为主要结局指标。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床特征比较 应用 ROC 曲线确定 SII 的最佳分界值为 3 140.612,并分为低 SII 组( $SII < 3$  140.612) 977 例和高 SII 组( $SII \geq 3$  140.612) 400 例。两组患者 SOFA 评分、合并症(高血压、心脏瓣膜疾病、慢性肺部疾病、凝血功能障碍)发生率、WBC 比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床特征比较

临床特征	低 SII 组( $n=977$ )	高 SII 组( $n=400$ )	$P$ 值
性别[ $n(\%)$ ]			
男	522(53.4)	201(50.2)	0.285
女	455(46.6)	199(49.8)	
年龄(岁)	69.19(58.56, 78.32)	67.35(59.05, 77.79)	0.634
SOFA 评分(分)	4(2, 7)	3(2, 6)	0.000
机械通气[ $n(\%)$ ]	342(35.0)	148(37.0)	0.496
合并症[ $n(\%)$ ]			
脓毒血症	117(12.0)	63(15.8)	0.064
缺血性心力衰竭	239(24.5)	85(21.2)	0.209
糖尿病	224(22.9)	337(84.2)	0.064
高血压	563(57.6)	193(48.2)	0.002
心律失常	290(29.7)	117(29.2)	0.897
心脏瓣膜疾病	109(11.2)	28(7.0)	0.022
肺循环障碍系疾病	99(10.1)	33(8.2)	0.314
外周血管疾病	88(9.0)	29(7.2)	0.338
慢性肺部疾病	184(18.8)	112(28.0)	0.000
甲状腺功能减退	109(11.2)	55(13.8)	0.199
肾衰竭	143(14.6)	46(11.5)	0.142
肝脏疾病	67(6.9)	18(4.5)	0.109
艾滋病	13(1.3)	3(0.8)	0.580
类风湿性关节炎	23(2.4)	7(1.8)	0.549
凝血功能障碍	231(23.6)	40(10.0)	0.000
超重	42(4.3)	11(2.8)	0.217
失血性贫血	18(1.8)	8(2.0)	0.829
抑郁症	103(10.5)	43(10.8)	0.923
实验室检查			
血尿素氮(mmL)	3.83(2.5, 5.82)	3.49(2.33, 5.82)	0.500
WBC( $\times 10^9/L$ )	10.3(6.6, 15.1)	16.4(12.2, 22.95)	0.000
血肌酐( $\mu$ mol/L)	88.4(70.72, 132.6)	88.4(61.88, 132.6)	0.167
血糖(mmL)	7.56(6.22, 9.67)	7.75(6.21, 9.61)	0.963
血钾(mmL)	4.2(3.9, 4.7)	4.3(3.9, 4.7)	0.163
血钠(mmL)	139(137, 142)	139(136, 141)	0.081

注:SII 为全身免疫炎症指数;SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.2 SII 对合并实体恶性肿瘤 ICU 患者 180 d 死亡率

的预后意义分析 Kaplan-Meier 生存分析表明, 与低 SII 组相比, 高 SII 组患者 180 d 死亡率更高( $P<0.01$ ), 高 SII 组患者中位生存时间为 91.4 d, 见图 1。在未经 PSM 的队列中, 单因素 Cox 回归分析显示年龄、SOFA 评分、合并症(脓毒血症、高血压、肺循环障碍系疾病、凝血功能障碍、失血性贫血)发生率、血尿素氮、血钠、SII 水平均是合并实体肿瘤的 ICU 患者 180 d 死亡率的危险因素(均  $P<0.05$ ), 多因素 Cox 回归分析显示年龄、SOFA 评分、合并症(高血压、肺循环障碍系疾病、凝血功能障碍)发生率、血尿素氮、血钠和 SII 水平是预测合并实体肿瘤的 ICU 患者 180 d 死亡率的危险因素(均  $P<0.01$ ), 见表 2。

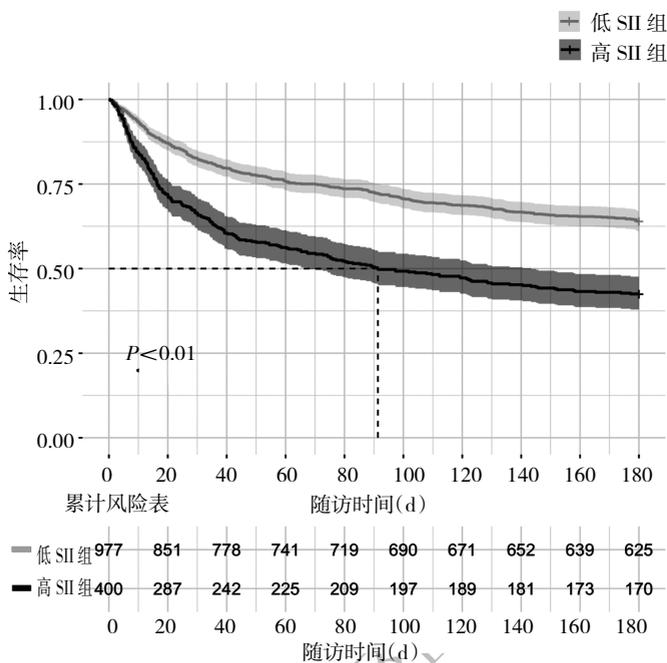


图 1 未经倾向评分匹配(PSM)的合并实体恶性肿瘤 ICU 患者 180 d 的 Kaplan-Meier 生存曲线(SII 为全身免疫炎症指数)

2.3 PSM 后 SII 对合并实体恶性肿瘤 ICU 患者 180 d 死亡率的预后意义分析 纳入本研究的 1 377 例患者的临床基线水平显示, 两组患者在 SOFA 评分、部分合并症和部分实验室检查方面存在不均衡( $P<0.1$ )。为了消除两组之间基线的不均衡, 本研究应用 PSM 并采用最邻近匹配法按 1:1 的比例降低混杂偏移, 两组各匹配了 361 例患者。匹配后的 722 例患者的 ICU 入院后 180 d 生存曲线如图 2 所示, 高 SII 组中位生存时间为 97.3 d。匹配后的多因素 Cox 回归分析显示 SOFA 评分、凝血功能障碍、血尿素氮和 SII 水平均是合并实体肿瘤 ICU 患者 180 d 死亡率预后的危险因素(均  $P<0.01$ ), 见表 3。

表 2 影响合并实体恶性肿瘤 ICU 患者 180 d 死亡率的 Cox 回归分析

临床特征	单因素		多因素	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
性别(男性比女性)	1.057(0.898~1.244)	0.505	-	-
年龄	1.008(1.002~1.014)	0.013	1.012(1.005~1.019)	0.000
SOFA 评分	1.093(1.068~1.119)	0.000	1.083(1.053~1.114)	0.000
机械通气	1.013(0.854~1.200)	0.885	-	-
合并症				
脓毒血症	1.662(1.339~2.064)	0.000	1.102(0.869~1.397)	0.425
缺血性心力衰竭	0.982(0.810~1.190)	0.851	-	-
糖尿病	1.093(0.902~1.324)	0.365	-	-
高血压	0.694(0.590~0.817)	0.000	0.659(0.554~0.783)	0.000
心律失常	1.006(0.841~1.202)	0.950	-	-
心脏瓣膜疾病	0.822(0.615~1.098)	0.185	-	-
肺循环障碍系疾病	1.297(1.004~1.675)	0.047	1.411(1.091~1.825)	0.009
外周血管疾病	0.939(0.699~1.262)	0.674	-	-
慢性肺部疾病	0.984(0.807~1.201)	0.877	-	-
甲状腺功能减退	0.865(0.664~1.125)	0.279	-	-
肾衰竭	0.905(0.711~1.154)	0.422	-	-
肝脏疾病	1.262(0.919~1.734)	0.150	-	-
艾滋病	0.696(0.288~1.678)	0.419	-	-
类风湿性关节炎	1.060(0.612~1.837)	0.835	-	-
凝血功能障碍	1.503(1.246~1.814)	0.000	1.405(1.148~1.719)	0.001
超重	0.920(0.589~1.437)	0.714	-	-
失血性贫血	1.855(1.145~3.007)	0.012	1.485(0.905~2.438)	0.118
抑郁症	0.777(0.585~1.034)	0.083	-	-
实验室检查				
血尿素氮	1.008(1.005~1.011)	0.000	1.005(1.002~1.009)	0.004
WBC	1.001(0.999~1.004)	0.178	-	-
血肌酐	1.023(0.969~1.079)	0.411	-	-
血糖	1.000(0.999~1.001)	0.851	-	-
血钾	1.005(0.901~1.120)	0.932	-	-
血钠	0.974(0.956~0.993)	0.006	0.970(0.953~0.987)	0.001
SII( $\geq 3140.612$ ) 比 $<3140.612$ )	1.978(1.675~2.337)	0.000	2.198(1.844~2.619)	0.000

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分;SII 为全身免疫炎症指数

### 3 讨论

炎症与肿瘤发展的关系十分密切<sup>[5]</sup>, 有研究表明炎症会贯穿恶性肿瘤的不同阶段, 外在炎症可能会推动恶性肿瘤的发生<sup>[6]</sup>, 部分致癌基因的激活或者肿瘤抑制因子的失活也可能引起炎症, 并且有助于恶性细胞的增殖和存活<sup>[7]</sup>。SII 越高意味着中性粒细胞和 PLT 较高, 而淋巴细胞计数较低。外周血中性粒细胞的升高通常是因为机体受到感染起到防御作用, 但近来有大量研究表明中性粒细胞可能促进肿瘤的生长、发展和转移<sup>[18-20]</sup>。中性粒细胞释放出的中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extra-

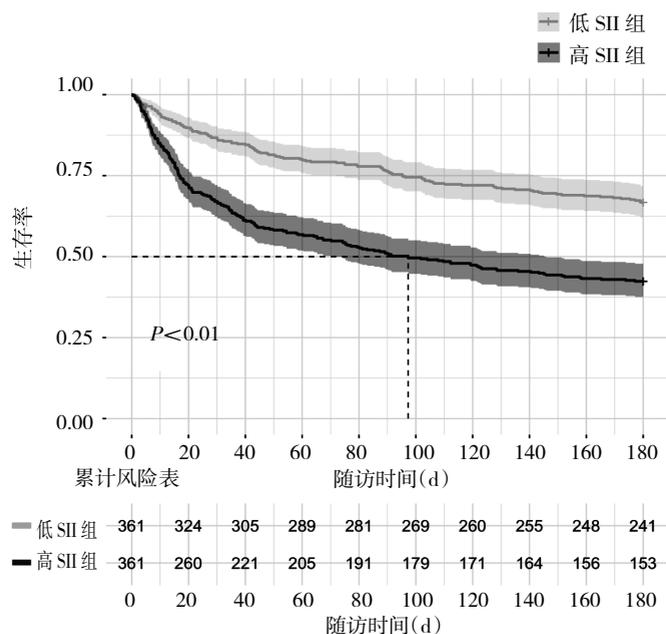


图 2 倾向评分匹配(PSM)后合并实体恶性肿瘤 ICU 患者 180 d 的 Kaplan-Meier 生存曲线(SII 为全身免疫炎症指数)

cellular traps, NETs)除了起到物理诱捕和杀死病原体外<sup>[21]</sup>,近年来发现过度的 NETs 与肿瘤发生、发展有关,2013 年的一项研究显示 NETs 水平升高的尤文氏肉瘤患者预后更差<sup>[22]</sup>。血小板在肿瘤发生、发展中发挥多方面作用<sup>[23]</sup>,如肿瘤细胞诱导的血小板聚集,可促进肿瘤的侵袭转移<sup>[24-25]</sup>,产生血小板微粒,增加肿瘤的侵蚀性,释放血管生成蛋白,调节肿瘤微环境,促进血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)生成<sup>[26-27]</sup>,刺激肿瘤血管生成<sup>[28]</sup>等。淋巴细胞的降低通常代表宿主的免疫力降低并且更易遭受肿瘤的侵袭。现有几项研究表明肿瘤淋巴细胞的浸润水平和肿瘤的侵袭性密切相关<sup>[29-31]</sup>。本研究通过 Cox 回归分析和 PSM 法证明 SII 是合并恶性肿瘤 ICU 住院患者 180 d 死亡率的危险因素,结果显示高 SII 组 180 d 死亡风险是低 SII 组的 2.311 倍(95%CI:1.842~2.900,  $P < 0.01$ )。与其他炎症预后评分相比,SII 更简便易行,便于在临床中实际应用,有望成为一种新颖的合并实体恶性肿瘤 ICU 住院患者的评价预后指标。

本研究尚存在一些局限:(1)这是一项回顾性研究,仅收集了入住 ICU 第一天采集了中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、PLT 的患者,这可能造成数据的偏移,但本研究使用了 PSM 分析使得基线差异尽可能最小化;(2)未对 SII 进行动态监测,缺乏 SII 随时间变化对 180 d 死亡率的预测价值的评估;(3)本研究无法确定较高的 SII 和合并恶性肿瘤的重症患者预后不良之间的潜在机制,这需要进一步实验研究探究其机制。

表 3 经 PSM 后影响合并实体恶性肿瘤 ICU 患者 180 d 死亡率的 Cox 回归分析

临床特征	单因素		多因素	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
性别(男性比女性)	1.072(0.863~1.330)	0.531	-	-
年龄	1.010(1.002~1.019)	0.018	1.005(0.996~1.014)	0.407
SOFA 评分	1.127(1.087~1.167)	0.000	1.098(1.054~1.143)	0.000
机械通气	0.947(0.755~1.189)	0.642	-	-
合并症				
脓毒血症	1.750(1.316~2.329)	0.000	1.152(0.844~1.572)	0.374
缺血性心力衰竭	1.044(0.804~1.356)	0.744	-	-
糖尿病	1.034(0.794~1.346)	0.806	-	-
高血压	0.806(0.649~1.000)	0.050	-	-
心律失常	0.991(0.779~1.260)	0.938	-	-
心脏瓣膜疾病	0.950(0.632~1.428)	0.806	-	-
肺循环障碍系疾病	1.441(1.043~1.993)	0.027	-	-
外周血管疾病	1.283(0.876~1.878)	0.200	-	-
慢性肺部疾病	0.934(0.725~1.202)	0.595	-	-
甲状腺功能减退	0.846(0.596~1.201)	0.350	-	-
肾衰竭	1.022(0.744~1.404)	0.892	-	-
肝脏疾病	1.370(0.889~2.111)	0.154	-	-
艾滋病	1.120(0.279~4.497)	0.873	-	-
类风湿性关节炎	1.127(0.533~2.382)	0.755	-	-
凝血功能障碍	1.852(1.356~2.529)	0.000	1.475(1.075~2.026)	0.016
超重	0.864(0.473~1.575)	0.633	-	-
失血性贫血	1.768(0.942~3.320)	0.076	-	-
抑郁症	0.694(0.465~1.036)	0.074	-	-
实验室检查				
血尿素氮	1.010(1.006~1.014)	0.000	1.007(1.002~1.011)	0.003
WBC	1.002(0.998~1.006)	0.367	-	-
血肌酐	1.031(0.972~1.093)	0.316	-	-
血糖	1.000(0.998~1.001)	0.755	-	-
血钾	1.106(0.969~1.263)	0.134	-	-
血钠	0.979(0.954~1.005)	0.108	-	-
SII( $\geq 3140.612$ ) 比( $< 3140.612$ )	2.301(1.837~2.883)	0.000	2.311(1.842~2.900)	0.000

注:PSM 为倾向评分匹配;SOFA 为序贯器官衰竭评分;SII 为全身免疫炎症指数

#### 4 参考文献

- [1] Yancik R. Population aging and cancer: a cross-national concern [J]. Cancer J, 2005, 11(6):437-441. DOI:10.1097/00130404-200511000-00002.
- [2] Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs[J]. Crit Care, 2009, 13(1): R15. DOI:10.1186/cc7713.
- [3] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2):344-353. DOI:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.

- [4] Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1):5. DOI:10.1186/2110-5820-1-5.
- [5] Auclin E, Charles-Nelson A, Abbar B, et al. Outcomes in elderly patients admitted to the intensive care unit with solid tumors [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 26. DOI:10.1186/s13613-017-0250-0.
- [6] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
- [7] Hong X, Cui B, Wang M, et al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236(4): 297-304. DOI:10.1620/tjem.236.297.
- [8] Yang Z, Zhang J, Lu Y, et al. Aspartate aminotransferase-lymphocyte ratio index and systemic immune-inflammation index predict overall survival in HBV-related hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 43090. DOI:10.18632/oncotarget.5719.
- [9] Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34): 6261-6272. DOI:10.3748/wjg.v23.i34.6261.
- [10] Tong YS, Tan J, Zhou XL, et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):221. DOI:10.1186/s12967-017-1326-1.
- [11] Nie D, Gong H, Mao X, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A retrospective study [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2): 259-264. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.11.034.
- [12] Aziz MH, Sideras K, Aziz NA, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study [J]. *Ann Surg*, 2019, 270(1):139-146. DOI:10.1097/SLA.0000000000002660.
- [13] Wang K, Diao F, Ye Z, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 75. DOI:10.1186/s40880-017-0243-2.
- [14] Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database [J]. *Sci Data*, 2016, 3:160035. DOI:10.1038/sdata.2016.35.
- [15] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444. DOI:10.1038/nature07205.
- [16] Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences [J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27-41. DOI:10.1016/j.immuni.2019.06.025.
- [17] Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, et al. TNF- $\alpha$  inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF- $\kappa$ B-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(27):10397-10402. DOI:10.1073/pnas.0604008103.
- [18] Cools-Lartigue J, Spicer J, Najmeh S, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer progression [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(21): 4179-4194. DOI:10.1007/s00018-014-1683-3.
- [19] Hurt B, Schulick R, Edil B, et al. Cancer-promoting mechanisms of tumor-associated neutrophils [J]. *Am J Surg*, 2017, 214(5): 938-944. DOI:10.1016/j.amjsurg.2017.08.003.
- [20] Dumitru CA, Lang S, Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23(3): 141-148. DOI:10.1016/j.semcancer.2013.02.005.
- [21] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532-1535. DOI:10.1126/science.1092385.
- [22] Berger-Achituv S, Brinkmann V, Abed UA, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoevasion [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 48. DOI:10.3389/fimmu.2013.00048.
- [23] Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(2):237-249. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.04131.x.
- [24] Best MG, Wesseling P, Wurdinger T. Tumor-educated platelets as a noninvasive biomarker source for cancer detection and progression monitoring [J]. *Cancer research*, 2018, 78(13):3407-3412.
- [25] Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, et al. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: collaborating with the enemy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1805. DOI:10.3389/fimmu.2019.01805.
- [26] Di Vito C, Navone SE, Marfia G, et al. Platelets from glioblastoma patients promote angiogenesis of tumor endothelial cells and exhibit increased VEGF content and release [J]. *Platelets*, 2017, 28(6): 585-594. DOI:10.1080/09537104.2016.1247208.
- [27] Michael JV, Wurtzel JGT, Mao GF, et al. Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth [J]. *Blood*, 2017, 130(5):567-580. DOI:10.1182/blood-2016-11-751099.
- [28] Cao Y, Cao R, Hedlund EM. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, 86(7):785-789. DOI:10.1007/s00109-008-0337-z.
- [29] Chew V, Chen J, Lee D, et al. Chemokine-driven lymphocyte infiltration: an early intratumoural event determining long-term survival in resectable hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2012, 61(3):427-438. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300509.
- [30] West NR, Kost SE, Martin SD, et al. Tumour-infiltrating FOXP3 (+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(1):155-162. DOI:10.1038/bjc.2012.524.
- [31] Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 59. DOI:10.1186/s40425-016-0165-6.

(收稿日期:2020-07-02)

(本文编辑:陈丽)