

炎症与免疫指标对可切除性胃癌的预后价值

沈亦敏¹, 李金洲¹, 李元元¹, 陈晓^{2*}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第二医院 普通外科, 甘肃 兰州 730000

【摘要】 近年,国内外学者对胃癌的预后因素进行了广泛研究,其中以非特异性炎症免疫标志物在胃癌中的研究较为集中。对可切除性胃癌患者来说,肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤浸润淋巴细胞是研究的热点。肿瘤组织内浸润的肿瘤相关巨噬细胞越多,预后越差,相反,肿瘤浸润淋巴细胞越多则预后越好。此外,中性粒细胞与淋巴细胞比值、系统性免疫炎症指数、预后营养指数,这些炎症和免疫指标对行可切除性胃癌手术患者的预后也具有指导意义。有研究以这些指标为基础,通过可视化的列线图,对可切除性胃癌患者建立了高效的术后预测模型。今后,除了探讨这些指标在胃癌患者围手术期的动态变化对预后的影响价值,还要建立更高效能的预测模型,精确的预测可切除性胃癌患者的预后。

【关键词】 胃癌; 炎症; 肿瘤相关巨噬细胞; 系统性免疫炎症指数

Prognostic of immune and inflammatory markers in resectable gastric cancer

Shen Yimin¹, Li Jinzhou¹, Li yuanyuan¹, Chen Xiao^{2*}

1. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China

2. General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China

*Corresponding author: Chen Xiao, E-mail: chenxiaomd@163.com

【Abstract】 In recent years, domestic and foreign scholars have carried out extensive research on the prognostic factors of gastric cancer. Among them, non-specific inflammatory markers and immune markers are the most concentrated in gastric cancer. For the patients of resectable gastric cancer, tumor associated macrophages and tumor infiltrating lymphocytes have become a focus of research, the higher the density of tumor associated macrophages in the tumor issue, the worse the prognosis of patients. Conversely, the better the prognosis of patients with higher density of tumor infiltrating lymphocytes. Furthermore, neutrophil lymphocyte ratio, systemic immune inflammatory index and prognostic nutritional index, which are immune and inflammatory markers, can also have guiding significance for the prognosis of patients undergoing resectable gastric cancer surgery. Some studies have established more effective postoperative prediction models for patients with resectable gastric cancer based on these markers through visual nomograms. In the future, in addition to exploring the prognostic value of the dynamic changes of these indicators in patients with gastric cancer, it is also necessary to establish a more efficient prediction model to accurately predict the prognosis of patients with resectable gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Inflammatory; Tumor associated macrophages; Systemic immune inflammatory index

据 GLOBOCAN 2020 统计,全球每年胃癌新发病例为 109 万,死亡病例 76.9 万,胃癌死亡率是全部恶性肿瘤的第 4 位^[1]。我国是胃癌高发国家,并且随着我国人口老龄化,胃癌发病率和死亡率

将逐渐升高,严重威胁人类健康,造成巨大的医疗负担^[2]。尽管学者们努力提高胃癌的诊断和治疗水平,但胃癌患者的复发率仍然很高,长期生存率仍然不容乐观,因此,探讨胃癌的预后因素尤为重要。目前,我们仍然以传统的 TNM 分期系统来指导临床治疗和评估患者预后,然而, TNM 分期系统不能准确的对肿瘤患者进行复发和转移的个体化

基金项目:甘肃省青年科技基金计划(21JR7RA424)

*通信作者:陈晓, E-mail: chenxiaomd@163.com

预测从而指导临床治疗。因此,我们迫切需要探索新的有希望的预后指标。

肿瘤与炎症有着密不可分的联系^[3],这种联系可以作为肿瘤的诊断、治疗与进展的重要参考依据。如今,越来越多的学者进行了相关研究。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)与肿瘤相关淋巴细胞不仅对胃癌患者的预后具有预测价值,还在患者的治疗中有着非常重要的价值^[4-5]。而中性粒细胞与淋巴细胞比值、系统性免疫炎症指数、预后营养指数也被证明是胃癌患者术后的有效预后预测指标,也是食管癌、结肠癌和胰腺癌的有效预后预测指标^[6-8]。相较于其他检查而言,外周血常规检查具有便捷、经济、可操作性强等特点,临床应用价值更高。通过这些指标建立的列线图在临床上对患者的个体化预测能力拥有巨大潜力。本文将简要概括目前已经发表的炎症反应标志物与胃癌预后相关性的研究,以总结炎症标志物对胃癌预后的预测价值。

1 肿瘤相关巨噬细胞对可切除性胃癌预后的影响

肿瘤演变是一个复杂的生态系统,涉及肿瘤细胞和基质细胞间的相互作用。与肿瘤相关的炎症有两种类型:①促进肿瘤的炎症,它促进肿瘤细胞存活、侵袭和转移,与慢性炎症和辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)介导的免疫反应有关;②破坏肿瘤的炎症,它诱导癌细胞的破坏,并与急性炎症和辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)介导的免疫反应有关^[9]。TAMs是肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中最丰富的基质细胞之一,并且在肿瘤相关的炎症反应中居于主导地位,也被认为是加快肿瘤进展并且限制抗肿瘤免疫反应的主要因素。TAMs可分为M1型和M2型,M1型巨噬细胞通过产生白细胞介素(interleukin, IL)-12、IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)来增强I型免疫反应;相反,M2型巨噬细胞是由Th2细胞因子(IL-4、IL-10和IL-13)刺激形成的,具有促组织重塑和促肿瘤生成功能^[10]。大量的研究表明TAMs可以通过抑制初始T细胞来抑制肿瘤免疫环境:①消耗T细胞增殖所必需的代谢物,TAMs可以通过消除在M2型巨噬细胞中特异性表达的精氨酸酶1产生的L-精氨酸来抑制T细胞的激活^[11]。②TAMs还能通过分泌IL-10、TGF- β 和前列腺素E2

(prostaglandin E2, PGE2)等抗炎因子来进一步抑制T细胞介导的免疫反应^[12];③TAMs还表达抑制性受体程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)的配体,这些抑制性配体通过在活化的免疫效应细胞中上调控制免疫应答,并且减轻炎症^[13]。

研究表明,在滤泡性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、乳腺癌和胰腺癌中,TAMs的浸润增加与患者预后不良有关^[4]。相较于其他恶性肿瘤,与胃癌患者预后不良相关的TAMs多表现为M2型^[14]。从胃癌患者腹水中发现的TAMs是具有非炎症特征的,为M2型,具体原因还不清楚^[15]。但是最近的一项研究表明,印戒细胞癌和黏液腺癌中M2型巨噬细胞浸润度较低,提示潜在的阳性预后因素^[16]。晚期TAMs比早期胃癌TAMs表达的抗炎因子IL-10的mRNA水平更高,但促炎细胞因子TNF- α 水平较低。重要的是,巨噬细胞的促炎或抗炎状态可以通过不同的体外培养条件进行转换^[17]。说明通过改变TME可以在体内实现M2型到M1型的相互转换。通过刺激环境,将M2型TAMs转化为M1型TAMs是一种肿瘤根除性的策略。TAMs表达结合抗Fc片段的表面受体,使其参与抗体依赖性细胞毒性/吞噬作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity/antibody-dependent cell-mediated phagocytosis, ADCC/ADCP)^[18]。信号调节蛋白 α (recombinant signal regulatory protein, SIRP α)是一种在包括巨噬细胞的髓样细胞上表达的抑制性受体,它会识别整合素相关蛋白(integrin associated protein, CD47),两者相互作用从而阻止肿瘤细胞被免疫细胞吞噬,这种现象存在于许多不同类型的癌症中^[19]。所以使用单克隆抗体或可溶性SIRP α -Fc构建物将CD47掩蔽在肿瘤细胞上,通过TAMs触发肿瘤细胞的ADCP,诱导有效的免疫反应来对抗^[20]。研究表明通过靶向CD47-SIRP α 轴诱导的ADCP可使小鼠巨噬细胞在肿瘤模型中向M1型倾斜,从而促进抗肿瘤免疫反应^[21]。因此,试图逆转M2型TAMs转化为M1型TAMs途径或改变其表型可能为开发新型抗肿瘤疗法提供新的途径。

TAMs是免疫抑制性TME中的中心驱动因素。以TAMs为中心的治疗方法除了将M2型TAMs转化为M1型TAMs,还可以通过阻断TAMs的募

集减缓甚至阻止肿瘤的进展。基质细胞衍生的趋化因子 12(chemokine C-X-C-Motif ligand, CXCL-12)是另一种趋化因子,可促进巨噬细胞通过内皮细胞屏障迁移,并在肿瘤缺氧区域驱动 TAMs 积聚和存活,因此,阻断 CXCL-12 到趋化因子受体 4(chemokine C-X-C-Motif receptor 4, CXCR-4)的信号传导通路可以防止巨噬细胞的浸润和转移^[22]。确实也有研究表明在几种临床前模型(乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌)中发现靶向 CXCR-4 可以降低总肿瘤负荷和转移^[23]。当然,更直接的方法是消除 TAMs,但是 TAMs 与胃癌细胞中的 PD-L1 表达高度相关,说明巨噬细胞浸润是一种潜在的治疗靶点,是发挥化疗和免疫治疗有效性所必需的,不能将其直接消除^[24-25]。靶向 M2 型 TAMs 可能是增强免疫治疗的关键。为了研究 M2 型 TAMs 与肿瘤的关系,需要对不同阶段的不同肿瘤类型进行大规模研究。此外,还需要将研究范围扩大到多组学,进一步探究 TAMs 在抗肿瘤免疫反应中的机制,了解不同亚型的巨噬细胞对于不同特征的胃癌患者的影响,以期指导临床,提高胃癌患者的获益程度。

2 肿瘤浸润淋巴细胞对可切除性胃癌预后的影响

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)是宿主抗肿瘤免疫反应的一个重要组成部分,也是恶性肿瘤患者预后和化疗反应的重要预测因子^[5]。其浸润的程度被认为与控制癌症的生长、进展和转移,以及预测细胞毒性治疗(如化疗和放疗)的反应有关^[26]。TILs 的主要成分是 T 细胞、CDB 细胞和自然杀伤细胞组成,T 细胞又分为细胞毒性 T 细胞、调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞^[27]。研究显示 TILs 浸润程度低与淋巴结转移显著相关,并且是淋巴结转移的独立预测因子^[5]。相反,TILs 浸润程度越高则意味预后越好,不仅在胃癌中有这种现象,卵巢癌^[28]和乳腺癌^[29]中同样也出现了这种现象。但是也有研究发现,无论原发肿瘤部位如何,在胃肠胰神经内分泌肿瘤的患者中高 TILs 与 PD-L1 表达预示着更短的生存期和更高级别的肿瘤分级^[30]。

癌症和炎症之间的联系一直存在争议。PD-1 是 T 细胞上的一种免疫检查点蛋白,与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合,可以促进肿瘤细胞的“免疫逃逸”^[31]。PD-1/PD-L1 相互作用抑制 T 淋巴细胞增殖、存活和效应器功能(细胞毒性、细胞因子释放),诱导肿瘤特异性 T 细胞凋亡,促进 CD4⁺ T 细胞分

化为叉头框蛋白 P3 调节性 T 细胞(Foxp3⁺Tregs),并增加肿瘤细胞对细胞毒性 T 淋巴细胞攻击的抵抗力^[32]。阻断 PD-1/PD-L1 是癌症治疗的重大突破。然而,在许多肿瘤中,包括非小细胞肺癌、肾细胞癌,PD-1/PD-L1 阻断疗法仅对一小部分患者有效^[33]。大多数患者对抗 PD-1 治疗(原发性耐药)无反应,或在复发后获得耐药^[34]。因此,耐药性是抗 PD-1 治疗在临床实践中的一个主要限制因素。为了促进精准医疗和减轻患者负担,我们可以通过联合疗法来提高疗效。Foxp3 是调节性 T 细胞的转录因子,John 等^[35]发现 Foxp3⁺ T 细胞密度与胃癌较好的预后相关,但是 Foxp3⁺ T 细胞在各种癌症中的临床意义仍存在争议。已有研究表明,Foxp3⁺ Tregs 的作用受肿瘤部位、分子亚型和肿瘤分期的影响,尽管相关机制目前尚不清楚。

CD4⁺ T 细胞包括辅助 T 细胞和调节性 T 细胞的所有亚群。辅助 T 细胞根据细胞产生的细胞因子被分为几种类型。Th1 细胞产生 IL-2 和干扰素(interferon, IFN) γ ,并作用于 CD8⁺ T 细胞毒性 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞。Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 并作用于 B 细胞。Th17 细胞产生 IL-17a、IL-21 和 IL-22,参与抗微生物组织炎症。在胃癌中,Th1 和 Th17 亚群与预后良好相关;然而,Th2 亚群与预后不良相关^[36-37]。因此,未来的研究应该着眼于辅助 T 细胞的亚群,了解各个辅助 T 细胞亚群的密度对于不同特征的胃癌患者的影响,以期指导临床,提高胃癌患者的获益。

3 中性粒细胞与淋巴细胞比值对可切除性胃癌预后的影响

中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)是研究最广泛的外周血源性炎症的标志物,术前高水平的 NLR 与胃癌患者的预后差有关。中性粒细胞是宿主防御侵袭性病原体的重要效应细胞,可通过血管生成、淋巴管生成和免疫抑制促进肿瘤进展^[38]。研究表明中性粒细胞趋化因子中的骨桥蛋白和 IL-6 与 NLR 密切相关,骨桥蛋白可以调节细胞外重塑,促进上皮细胞、内皮细胞转化为血管生成,而 IL-6 可以激活信号传导子及转录激活子(signal transducer and activated of transcription, STAT)通路,从而诱发癌症^[39]。

可溶性程序性死亡配体(soluble programmed death ligand 1, sPD-L1)具有免疫抑制性,是目前正在研究的作为免疫肿瘤药物开发的一种最新生

物标志物,胃癌与炎症反应有关,通过测量化疗前后血清 sPDL1 发现,化疗前数值越高则与胃癌预后越差相关,而 NLR 与 sPDL1 有一定的相关性^[40]。IV 期胃癌患者对化疗反应良好,转化手术切除(conversion surgery, CS)为其提供了可能的治疗方案,然而,在开始化疗之前,有时很难预测 CS 的成功,因为 IV 期胃癌患者有不同的转移模式和肿瘤异质背景。NLR 有助于预测成功的 CS,低 NLR 是实现成功 CS 的独立相关因素^[41]。

4 系统性免疫炎症指数对可切除性胃癌预后的影响

胡博等首次提出根据血小板、淋巴细胞和中性粒细胞计数计算系统性免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII), 公式为血小板计数 *^[42]中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。有研究表明,高 SII 是胃癌患者总生存率的独立危险因素,并且高 SII 与年龄大、肿瘤直径大、淋巴结转移和高水平癌胚抗原有关^[43]。SII 是比 NLR 更好的预后指标,可能是因为 SII 不仅包含中性粒细胞和淋巴细胞,还包括血小板。高 SII 意味着血小板增多,血小板增多的原因可能是一些肿瘤细胞产生的血小板生成素(thrombopoietin, TPO)的增加,此外,一些血小板激活标志物(例如 P 选择素、 β -血栓球蛋白或者 CD40 配体)水平上调会刺激血小板的生成。血小板源性转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)不仅通过下调 NK 细胞表面的细胞因子 NKG2D(自然杀伤细胞 2 组成员 D)来保护免疫监视下的肿瘤细胞,还能激活 TGF- β /Smad 通路来促进上皮间质转化,这有助于肿瘤的转移和肿瘤细胞的增殖^[44],并且肿瘤细胞和血小板之间的相互作用可以激活 NF- κ B 与 TGF- β 协调的信号传导促进 EMT 和转移。血小板作为炎症细胞发挥着重要作用,其激活是胃癌发生和转移的关键。

近期 Li 等^[45]通过观察晚期胃癌患者接受新辅助化疗前后的外周血细胞比率的变化,与接受治疗前的炎症指标相比较,发现胃癌患者在接受新辅助化疗之后,SII、NLR 等指标都有很大的变化,对患者的预后也有一定的影响。目前尚未有研究广泛分析化疗前后和新辅助化疗前后外周血细胞比率的变化对患者生存率的影响。在未来的临床试验中,我们还需要根据大样本量临床参数来调整最佳截断值,观察外周血细胞比率的变化是否会对

患者的预后有影响。

5 预后营养指数对可切除性胃癌预后的影响

预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是根据血清白蛋白浓度和总淋巴细胞计数计算,计算公式为: $10 \times$ 白蛋白(g/dl) $+0.005 \times$ 总淋巴细胞计数(/dl)。研究表明,术前低水平 PNI 与高水平的 PNI 相比,其肿瘤特异生存率与总生存率下降,并且与淋巴结转移、深度浸润、更大的肿瘤直径相关,低水平的 PNI 也意味着术后的发生并发症的风险增加,会影响术后短期和长期的结果^[46]。从理论上讲,胃癌患者营养不良可以通过静脉注射白蛋白或肠外营养来改善,但缺乏相关的临床试验验证是否会改善患者的术后生存。Qiu 等^[47]报道营养支持后的营养改善在 IV 期胃癌患者中的生存率有所提高,但是他们的研究显示所有患者中只有 30.3% 的患者在营养支持后营养状态有所改善。此外,目前还不清楚低水平的 PNI 是病因还是肿瘤进展的结果,未来还需要精心设计的大规模随机对照临床试验来研究低水平 PNI 的价值与肿瘤之间的关系。

6 基于免疫指标和炎症指标的新型可切除性胃癌的预测模型

列线图将复杂的回归方程转变为可视化的图,使预测模型的结果更具有可读性,方便对患者进行评估,展现出在临床上对个体化进行预测的巨大潜力。基于总淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TL)、总胆固醇水平(total cholesterol level, T-CHOL)和血清白蛋白(serum albumin, ALB)的控制营养状态(controlling nutritional status score, COUNT)可为癌症患者提供有用的免疫学预后生物标志物,构建列线图以预测 1 年、3 年和 5 年可行性研究以及 1 年、3 年和 5 年总生存的概率,C 指数分别为 0.749 和 0.769^[48]。基于肿瘤大小、组织学分型、神经浸润、年龄、TIL 和 pTN 分级所建立的胃癌预测模型的 C 指数是 0.774,优于只有 pTN(0.717)分级或 TIL(0.648)的预测模型^[49]。基于 CD206、CD11c 与 TNM 分期所绘制的胃癌预测模型的 C 指数是 0.7426^[50]。基于 TNM 分期、CRP/Alb 比率、PNI、BMI 等指标建立的 II~III 期胃癌总生存率预测模型的 C 指数为 0.714^[51]。但是,除了使用统一的和更高效能的列线图是目前需要解决的问题,还需要探索其他的高效能的预测模型以期指导临床。

7 总结与展望

TAMs 和 TILs 的产物(细胞因子)可能在肿瘤的起始、进展和转移阶段促进肿瘤的发展。识别肿瘤细胞之间的不同的相互作用,炎症和免疫肿瘤微环境,可以针对胃癌患者制订相对应的治疗方法,尤其是对于无症状的患者,因为这在预测胃癌患者预后和耐药性方面具有很好的作用。胃癌是多因素作用、多基因参与的多阶段发展的疾病。NLR、SII、PNI 等炎症和免疫相关指标对胃癌患者预后有一定的预测作用。但仍有一些问题需要解决。首先,NLR、SII、PNI 等炎症和免疫相关指标对胃癌患者的预后评估多以临床回顾性研究为主,研究对照人群的选择并不严格,且指标截断值的确定尚无统一,导致不同研究的结论不同。其次,当前的研究主要集中于治疗前或术前的炎症与免疫指标,忽略了对治疗中及治疗后的动态变化对胃癌患者术后的影响价值的研究,因此,未来对炎症免疫的指标进行动态监测可以更好地明确其与胃癌进展的关系。最后,应该将炎症与免疫等相关指标和其他预后指标如肿瘤标志物、TNM 分期等结合起来,建立综合预测模型,如此才能更全面、精确地评估胃癌患者的预后。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R, 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.
- [2] 王静雷, 杨一兵, 耿云霞, 等. 1990—2017 年中国胃癌发病、患病及死亡状况趋势分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28 (5): 321–325.
- [3] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *Lancet (London, England)*, 2001, 357 (9255): 539–545.
- [4] CHO SY, OH Y, JEONG EM, et al. Amplification of transglutaminase 2 enhances tumor-promoting inflammation in gastric cancers [J]. *Exp Mol Med* 2020, 52 (5): 854–864.
- [5] KIM JY, KIM CH, LEE Y, et al. Tumour infiltrating lymphocytes are predictors of lymph node metastasis in early gastric cancers [J]. *Pathology*, 2017, 49 (6): 589–595.
- [6] DONG M, SHI Y, YANG J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Ther Adv Medi Oncol*, 2020, 12: 1758835920937425.
- [7] SHANG, J, HAN X, ZHA H, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Changes of Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Prognostic Biomarkers for Patients With Pancreatic Cancer Treated With Immune Checkpoint Blockade [J]. *Front Oncol*, 2021, 11, 585271.
- [8] QI Q, SONG Q, CHENG Y, et al. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index for Overall Survival and Postoperative Complications in Esophageal Cancer Patients [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13, 8585–8597.
- [9] PALUCKA AK, COUSSENS LM. The Basis of Oncoimmunology [J]. *Cell*, 2016, 164 (6): 1233–1247.
- [10] RIHAWI K, RICCI AD, RIZZO A, et al. Tumor-Associated Macrophages and Inflammatory Microenvironment in Gastric Cancer: Novel Translational Implications [J]. *Int J Mol Sci* 2021, 22 (8): 3805
- [11] GEIGER R, RIECKMANN JC, WOLF T, et al. L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity [J]. *Cell*, 2016, 167 (3): 829–842. e13.
- [12] RUFFELL B, CHANG -STRACHAN D, CHAN V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8+ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells [J]. *Cancer cell*, 2014, 26 (5): 623–637.
- [13] NOY R, POLLARD JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy [J]. *Immunity*, 2014, 41 (1): 49–61.
- [14] HUANG YK, WANG M, SUN Y, et al. Macrophage spatial heterogeneity in gastric cancer defined by multiplex immunohistochemistry [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 3928.
- [15] EUM HH, KWON M, RYU D. et al. Tumor-promoting macrophages prevail in malignant ascites of advanced gastric cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52 (12): 1976–1988.
- [16] LIU X, XU D, HUANG C, et al. Regulatory T cells and M2 macrophages present diverse prognostic value in gastric cancer patients with different clinicopathologic characteristics and chemotherapy strategies [J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1): 192.
- [17] DAVIS MJ, TSANG TM, QIU Y, et al. Macrophage M1/M2 polarization dynamically adapts to changes in cytokine microenvironments in *Cryptococcus neoformans* infection [J]. *mBio*, 2013, 4 (3): e00264–13.
- [18] 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.
- [19] FOURNIER B, ANDARGACHEW R, ROBIN A Z, et al. Surfactant protein D (Sp-D) binds to membrane-proximal domain (D3) of signal regulatory protein α (SIRP α), a site distant from binding domain of CD47, while also binding to analogous region on signal regulatory protein β (SIRP β) [J]. *J Biol Chem* 2012, 287 (23): 19386–19398.
- [20] TSENG D, VOLKMER JP, WILLINGHAM SB, et al. Anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis of cancer by macrophages primes an effective antitumor T-cell response [J]. *PNAS*, 2013, 110 (27): 11103–11108.
- [21] WILLINGHAM SB, VOLKMER JP, GENTLES AJ, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRP α) interaction is a therapeutic target for human solid tumors [J]. *PNAS*, 2012, 109

- (17):6662-6667.
- [22] MOTA JM, LEITE CA, SOUZA LE, et al. Post-Sepsis State Induces Tumor-Associated Macrophage Accumulation through CXCR4/CXCL12 and Favors Tumor Progression in Mice [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4 (4):312-322.
- [23] SCALA S. Molecular Pathways: Targeting the CXCR4-CXCL12 Axis—Untapped Potential in the Tumor Microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (19):4278-4285.
- [24] HARADA K, DONG X, ESTRELLA JS, et al. Tumor-associated macrophage infiltration is highly associated with PD-L1 expression in gastric adenocarcinoma [J]. *Gastric*, 2018, 21 (1):31-40.
- [25] GÜL N, BABES L, SIEGMUND K, et al. Macrophages eliminate circulating tumor cells after monoclonal antibody therapy [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (2):812-823.
- [26] LEE JS, WON HS, SUN S, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2018, 97 (32):e11769.
- [27] CHANG WJ, DU Y, ZHAO X, et al. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (16):4586-4596.
- [28] HOLLIS RL, CARMICHAEL J, MEYNERT AM, et al. Clinical and molecular characterization of ovarian carcinoma displaying isolated lymph node relapse [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221 (3):245.e1-245.e15.
- [29] QUINTANA Á, PEG V, PRAT A, et al. Immune analysis of lymph nodes in relation to the presence or absence of tumor infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148:134-145.
- [30] Bösch F, Brüwer K, Altendorf-Hofmann A, et al. Immune checkpoint markers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26 (3):293-301.
- [31] JIANG X, WANG J, DENG X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1):10.
- [32] ZITVOGEL L, KROEMER G, Targeting PD-1/PD-L1 interactions for cancer immunotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1 (8):1223-1225.
- [33] TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med* 2012, 366 (26):2443-2454.
- [34] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J, et al. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy [J]. *Cell*, 2017, 168 (4):707-723.
- [35] KIM JY, KIM WG, KWON CH, et al. Differences in immune contexts among different molecular subtypes of gastric cancer and their prognostic impact [J]. *Gastric*, 2019, 22 (6):1164-1175.
- [36] UBUKATA H, MOTOHASHI G, TABUCHI T, et al. Evaluations of interferon- γ /interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102 (7):742-747.
- [37] CHEN JG, XIA JC, LIANG XT, et al. Intratumoral expression of IL-17 and its prognostic role in gastric adenocarcinoma patients [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7 (1):53-60.
- [38] WANG TT, ZHAO YL, PENG LS, et al. Tumour-activated neutrophils in gastric cancer foster immune suppression and disease progression through GM-CSF-PD-L1 pathway [J]. *Gut*, 2017, 66 (11):1900-1911.
- [39] OCK CY, NAM AR, LEE J, et al. Prognostic implication of antitumor immunity measured by the neutrophil-lymphocyte ratio and serum cytokines and angiogenic factors in gastric cancer [J]. *Gastric*, 2017, 20 (2):254-262.
- [40] PARK W, BANG JH, NAM AR, et al. Prognostic Value of Serum Soluble Programmed Death-Ligand 1 and Dynamics During Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer Patients [J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53 (1):199-206.
- [41] NAKAMURA N, KINAMI S, TOMITA Y, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of successful conversion surgery for stage IV gastric cancer: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1):363.
- [42] 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):6212-22.
- [43] HIRAHARA N, TAJIMA Y, MATSUBARA T, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Overall Survival in Patients with Gastric Cancer: a Propensity Score-Matched Analysis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25 (5):1124-1133.
- [44] CHO MS, BOTTSFORD-MILLER J, Vasquez HG, et al. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells [J]. *Blood*, 2012, 120 (24):4869-4872.
- [45] LI Z, LI S, YING X, et al. The clinical value and usage of inflammatory and nutritional markers in survival prediction for gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy and D2 lymphadenectomy [J]. *Gastric*, 2020, 23 (3):540-549.
- [46] HIRAHARA N, TAJIMA Y, FUJII Y, et al. Prognostic nutritional index as a predictor of survival in resectable gastric cancer patients with normal preoperative serum carcinoembryonic antigen levels: a propensity score matching analysis [J]. *BMC cancer*, 2018, 18 (1):285.
- [47] QIU M, ZHOU YX, JIN Y, et al. Nutrition support can bring survival benefit to high nutrition risk gastric cancer patients who received chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23 (7):1933-1939.
- [48] CHEN L, SUN H, ZHAO R, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) Predicts Survival in Gastric Cancer Patients With Immune Checkpoint Inhibitor (PD-1/PD-L1) Outcomes [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:836958.
- [49] ZHANG D, HE W, WU C, et al. Scoring System for Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Its Prognostic Value for Gastric Cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:71.
- [50] ZHANG H, WANG X, SHEN Z, et al. Infiltration of diametrically polarized macrophages predicts overall survival of patients with gastric cancer after surgical resection [J]. *Gastric*, 2015, 18 (4):740-750.
- [51] LIU X, WU Z, LIN E, et al. Systemic prognostic score and nomogram based on inflammatory, nutritional and tumor markers predict cancer-specific survival in stage II-III gastric cancer patients with adjuvant chemotherapy [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (4):1853-1860.