

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240715.1638.007\(2024-07-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240715.1638.007(2024-07-17))

基于 HALP 评分对弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后的评估分析*

彭秋媛,周玲,魏锦,赵攀,林晓静,倪勋[△]

(川北医学院附属医院血液科,四川南充 637001)

[摘要] **目的** 探讨化疗前血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞、血小板组成的 HALP 评分在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中的预后评估价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2022 年 10 月在该院初诊的 DLBCL 患者临床资料及化疗前的实验室指标,采用 X-tile 软件计算 HALP 评分最佳截断值,根据最佳截断值进行分组,采用 χ^2 检验分析不同 HALP 评分组临床特征构成比的差异,采用 Kaplan-Meier 法绘制不同评分组间无进展生存(PFS)时间、总生存(OS)时间的生存曲线,采用 Cox 单因素和多因素回归模型分析 DLBCL 患者的预后影响因素,使用受试者工作特征(ROC)曲线评估 HALP 评分对 DLBCL 患者 PFS 时间、OS 时间的预测能力。**结果** 共纳入 132 例 DLBCL 患者,HALP 评分的最佳截断值为 21.23 分,低 HALP 评分组 54 例,高 HALP 评分组 78 例。低 HALP 评分组与更晚的临床分期、更高的国际预后指数(IPI)和美国国立综合癌症网络(NCCN)-IPI 评分、更高的乳酸脱氢酶(LDH)水平、更低的总体有效率(ORR)相关($P < 0.05$)。低 HALP 评分组与高 HALP 评分组相比 PFS 时间和 OS 时间更短($P < 0.05$)。Cox 单因素和多因素回归模型分析结果显示 HALP 评分 ≤ 21.23 分是影响 PFS 时间的独立危险因素($HR = 1.811, P = 0.031$)。ROC 曲线结果提示 HALP 评分联合 IPI 评分或 NCCN-IPI 评分比单用 IPI 评分、NCCN-IPI 评分对 DLBCL 患者 PFS、OS 时间的预测价值更高。**结论** HALP 评分与 DLBCL 患者的预后相关,可早期识别预后不良的高危 DLBCL 患者,HALP 评分与 IPI 评分、NCCN-IPI 评分联合评估时预测价值更高。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;预后;血红蛋白;淋巴细胞;白蛋白;血小板**[中图法分类号]** R551.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)19-2937-06

Evaluation analysis of prognosis in diffuse large B-cell lymphoma based on HALP score*

PENG Qiuyuan, ZHOU Ling, WEI Jin, ZHAO Pan, LIN Xiaojing, NI Xun[△]

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic evaluation value of the HALP score composed of hemoglobin, albumin, lymphocytes and platelets before chemotherapy in the patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** The clinical data and laboratory indicators before chemotherapy in the patients with DLBCL newly diagnosed in this hospital from January 2015 to October 2022 were retrospectively analyzed. The optimal cut-off value of HALP was calculated by X-tile software. The patients were grouped according to the optimal cutoff value, the Chi-square test was used to analyze the difference in the constituent ratio of clinical characteristics among different HALP score groups, the survival curves of the progression-free survival (PFS) time and overall survival (OS) time among the groups with different scores were drawn by using the Kaplan-Meier method, the Cox univariate and multivariate analysis regression model was adopted to analyze the prognostic influencing factors in DLBCL patients, and the predictive ability of HALP score for PFS time and OS time in DLBCL patients was evaluated by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** A total of 132 patients with DLBCL were included, the optimal cutoff value of HALP score was 21.23 points. There were 54 cases in the low HALP score group and 78 cases in the high HALP score group. The low HALP score group was correlated with the later clinical stage, higher IPI and NCCN-IPI scores, higher LDH level and lower overall response rate (ORR) ($P < 0.05$). Compared to the high HALP score group, the PFS time and OS time in the low HALP score group were shorter ($P < 0.05$). The Cox uni-

ivariate and multivariate regression model analysis results indicated that the HALP score ≤ 21.23 points was an independent risk factor affecting the PFS time ($HR=1.811, P=0.031$). The ROC curve results suggested that the combination of HALP score combined with IPI score or NCCN-IPI score had higher predictive value for PFS time and OS time in DLBCL patients compared to use IPI or NCCN-IPI alone. **Conclusion** The HALP score is correlated with the prognosis of DLBCL patients, and could early identify the high-risk DLBCL patients with poor prognosis. The HALP score, IPI score and NCCN-IPI score combined evaluation has higher predictive value.

[Key words] diffuse large B-cell lymphoma; prognosis; hemoglobin; lymphocytes; albumin; platelets

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL),占全部 NHL 的 30%~40%^[1]。DLBCL 是一种高度异质性的疾病,国际预后指数(IPI)、年龄调整的 IPI(aa-IPI)是 DLBCL 患者最常用的预后分层模型,但在免疫化疗时代对 DLBCL 的预后评估能力有限,新美国国立综合癌症网络(NCCN)-IPI 评分较 IPI 评分有更好的预后分层能力^[2-3],但这些预后评分系统在新药联合化疗时代的价值仍然有限。WRIGHT 等^[4]在 2020 年根据基因突变、易位以及拷贝数异常等特点提出了 DLBCL 的基因分型,但这种方法不能使所有患者获得分型,较高的花费限制了其在临床上的广泛使用。

因此探索常见、易得、价格较低的预后相关生物标志物可以帮助临床医生早期识别高危患者,早期进行临床干预。血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞计数、血小板计数组成的 HALP 评分能够反映患者机体的免疫状况和营养状态,该评分能够预测部分恶性肿瘤患者的预后^[5-8],但在 DLBCL 患者中的预后价值尚不明确。因此,本研究旨在探讨治疗前 HALP 评分对于 DLBCL 患者预后评估的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析纳入 2015 年 1 月至 2022 年 10 月在本院初诊的 132 例 DLBCL 患者为研究对象,纳入标准:(1)所有患者均通过组织病理学和免疫组化明确诊断,符合世界卫生组织分类诊断标准;(2)完成至少 4 个周期以利妥昔单抗为基础的免疫化疗的患者。排除标准:(1)原发淋巴结外的 DLBCL(包括中枢神经系统、睾丸、乳腺、皮肤等)的患者;(2)有严重感染、急性呼吸窘迫综合征、严重心血管疾病等基础疾病的患者;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)完成自体造血干细胞移植后的 DLBCL 患者。本课题研究属于回顾性研究,收集的数据资料不对患者造成额外的伤害,已通过医院伦理委员会批准(审批号:2023ER434-1)。

1.2 方法

1.2.1 数据收集

初诊时患者的临床数据:年龄、性别、Ann Arbor 分期、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分、有无 B 症状、IPI 评分、NCCN-IPI 评分、Hans 分型,骨髓累及情况,结外累及数目;首次化疗前 1 周的实验

室指标,包括血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞计数、血小板计数、乳酸脱氢酶(LDH)。

1.2.2 治疗方案与疗效评估

纳入研究的 132 例患者采用 R-CHOP 方案治疗(利妥昔单抗 375 mg/m²,给药前 1 天;环磷酰胺 750 mg/m²,给药第 1 天;多柔比星 50 mg/m²,给药第 1 天;长春新碱 1.4 mg/m²,给药第 1 天;泼尼松 60 mg·m⁻²·d⁻¹,给药第 1~5 天),年龄 ≥ 75 岁的患者采用 R-miniCHOP 方案治疗(利妥昔单抗 375 mg/m²,给药前 1 天;环磷酰胺 400 mg/m²,给药第 1 天;多柔比星 25 mg/m²,给药第 1 天;长春新碱 1 mg/m²,给药第 1 天;泼尼松 40 mg·m⁻²·d⁻¹,给药第 1~5 天)。基于 2014 版 Lugano 的 CT 评价标准或基于 PET/CT 评价标准对患者疗效进行评价,将其分为疾病完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)^[9],总体缓解率(ORR)=(CR 患者数+PR 患者数)/总患者数 $\times 100\%$ 。

1.2.3 随访

通过电话或门诊系统对所有患者进行随访,随访截止日期为 2023 年 10 月 1 日,随访的终点是任何原因的死亡或到达随访截止日期,生存预后采用无进展生存(PFS)时间、总生存(OS)时间进行评估,PFS 时间定义为患者初次诊断时间至疾病有进展及死亡或最后随访的时间,OS 时间定义为患者初次诊断时间至死亡时间或最后随访的时间。生存时间以“月”为单位进行计算。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件和 GraphPad Prism10.2 软件进行统计学计算和绘图。通过 X-tile 软件选取 HALP 评分预测患者预后的最佳截断值。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线,单因素和多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型;HALP 及联合 IPI、NCCN-IPI 对患者疾病进展和生存的预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征及 HALP 与 DLBCL 疾病的相

关性

132例患者中男68例(51.52%),女64例(48.48%);年龄20~85岁,中位年龄59.5岁;Hans分型为生发中心B细胞样(GCB)亚型45例(34.09%),非GCB亚型87例(65.91%);Ann Arbor分期I~II期43例(32.58%),III~IV期89例(67.42%);ECOG体能状态评分0~1分106例(81.30%),≥2分26例(19.70%);IPI评分0~2分69例(52.27%),3~5分63例(47.72%);NCCN-IPI评分0~3分67例(50.76%),4~8分65例(49.24%);LDH水平≤250 U/L 76例(57.58%),LDH水平>250 U/L 56例(42.42%)。HALP=血红蛋白(g/L)×血浆白蛋白(g/L)×淋巴细胞计数(×10⁹/L)/血小板计数(×10⁹/L),132例患者的HALP平均值为(30.13±2.23)分。根据DLBCL患者的PFS时间及HALP数值采用X-tile软件计算出HALP的最佳截断值为21.23分,根据患者OS时间计算出的HALP的最佳截断值为19.36分,将

HALP评分的截断值设定为21.23分时,两组的OS时间比较差异仍有统计学意义($P<0.05$),遂将本研究OS的HALP截断值也设定为21.23分。根据HALP评分将患者分为高HALP评分组(>21.23分, $n=78$)和低HALP评分组(≤21.23分, $n=54$),低HALP评分与更晚的Ann Arbor分期、更高的IPI和NCCN-IPI评分、更多的结外累及数目、更高的LDH水平有关,而两组在性别、ECOG体能状态评分、Hans分型、是否骨髓累及方面差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 HALP评分与DLBCL患者治疗疗效的相关性

所有患者均在化疗3~6个疗程后进行了增强CT或PET/CT的中期疗效评估,基于2014版Lugano的CT评价标准或基于PET/CT评价标准进行评估。结果显示,CR与PR共105例,ORR为79.5%;低HALP评分组的ORR明显低于高HALP评分组(70.4% vs. 88.5%, $P=0.009$),见图1。

表 1 高、低 HALP 评分组患者临床特征比较[n(%)]

临床特征	高 HALP 评分组($n=54$)	低 HALP 评分组($n=78$)	χ^2	P
年龄			5.150	0.023
≤60 岁	21(38.89)	46(58.97)		
>60 岁	33(61.11)	32(41.03)		
性别			2.194	0.139
男	32(59.26)	36(46.15)		
女	22(40.74)	42(53.85)		
Ann Arbor 分期			19.169	<0.001
I~II 期	6(11.11)	37(47.44)		
III~IV 期	48(88.88)	41(52.56)		
ECOG 体能状态评分			3.773	0.052
0~1 分	39(72.22)	67(85.90)		
≥2 分	15(27.78)	11(14.10)		
B 症状			5.675	0.017
无	31(57.41)	60(76.92)		
有	23(42.59)	18(23.08)		
IPI 评分			25.427	<0.001
0~2 分	14(25.93)	55(70.51)		
3~5 分	40(74.07)	23(29.49)		
NCCN-IPI 评分			25.226	<0.001
0~3 分	14(25.93)	54(69.23)		
4~8 分	40(74.07)	24(30.77)		
Hans 分型			1.621	0.203
GCB 亚型	15(27.78)	30(38.46)		
非 GCB 亚型	39(72.22)	48(61.53)		
LDH			18.756	<0.001
≤250 U/L	19(35.19)	57(73.08)		
>250 U/L	35(64.81)	21(26.92)		
是否骨髓累及			0.152	0.697
是	47(87.04)	66(84.62)		
否	7(12.96)	12(15.38)		
结外累及数目			7.833	0.005
0~1 个	29(53.70)	60(76.92)		
≥2 个	25(46.30)	18(23.08)		

2.3 HALP 评分对 DLBCL 患者 OS 时间及 PFS 时间的影响

132 例患者的随访时间为 4~94 个月,中位随访时间为 31.5 个月,随访结束时有 27 例患者死亡。与低 HALP 评分组相比,高 HALP 评分组患者预后更好,具有更长的 PFS(图 2A)和 OS(图 2B),差异有统计学意义($P<0.05$)。高 HALP 评分组 1 年生存率为 94.9%,低 HALP 评分组患者 1 年生存率为 81.5%,差异具有统计学意义($\chi^2=6.034, P=0.014$)。

2.4 影响预后的单因素和多因素分析

2.4.1 单因素分析

采用 Cox 比例风险回归模型对可能影响患者预后的临床特征及实验室指标进行单因素分析,结果显示年龄 >60 岁、Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期、ECOG 体能状态评分 ≥ 2 分、IPI 评分为 3~5 分、NCCN-IPI 评分为 4~8 分、结外累及数目 ≥ 2 个、HALP 评分 ≤ 21.23 分与较短的 PFS 时间相关,年龄 >60 岁、ECOG 体能状态评分 ≥ 2 分、IPI 评分为 3~5 分、NCCN-IPI 评分为 4~8 分、有 B 症状、HALP 评分 ≤ 21.23 分与较短的 OS 时间相关,见表 2。

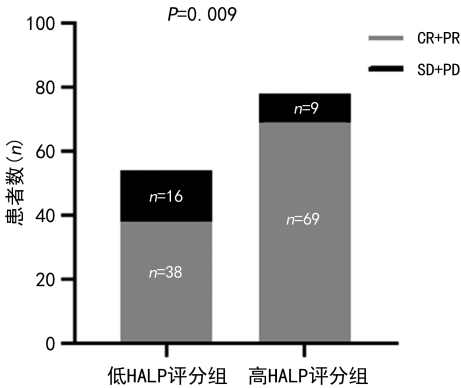


图 1 高 HALP 评分组与低 HALP 评分组的疗效评估

2.4.2 多因素分析

将单因素分析对预后有意义的指标进行多因素分析,结果显示,年龄 >60 岁($HR=2.862, 95\%CI: 1.498\sim 5.468, P=0.001$)、HALP 评分 ≤ 21.23 分($HR=1.811, 95\%CI: 1.056\sim 3.106, P=0.031$)是 PFS 时间的独立危险因素,年龄 >60 岁($HR=3.401, 95\%CI: 1.146\sim 10.094, P=0.027$)、有 B 症状($HR=2.480, 95\%CI: 1.112\sim 5.528, P=0.026$)是 OS 的独立危险因素。

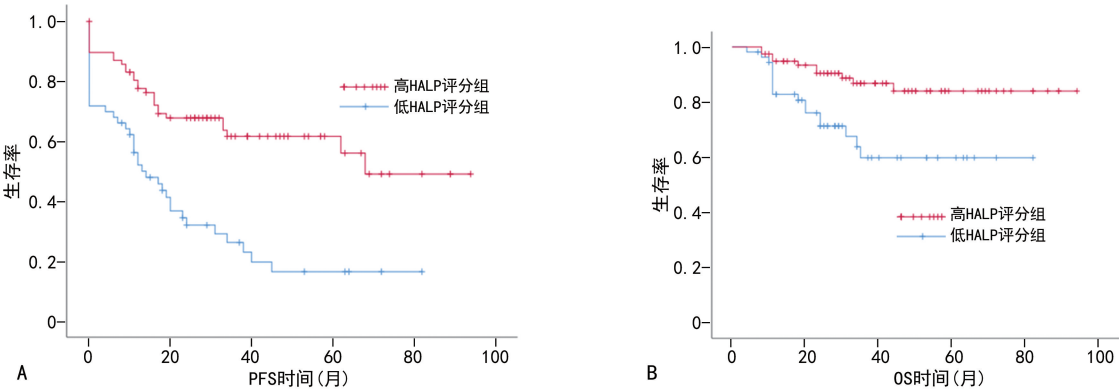


图 2 高 HALP 评分组与低 HALP 评分组 DLBCL 患者的 PFS 时间和 OS 时间生存曲线

表 2 影响 DLBCL 患者的 PFS、OS 时间的单因素分析

项目	PFS 时间		OS 时间	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄(>60 岁 vs. ≤60 岁)	3.328(1.978~5.599)	<0.001	4.106(1.654~10.194)	0.002
性别(男 vs. 女)	2.302(0.891~3.812)	0.071	1.397(0.648~3.012)	0.393
Ann Arbor 分期(Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)	1.548(1.181~2.030)	0.020	1.390(0.914~2.118)	0.126
ECOG 体能状态评分(≥2 分 vs. 0~1 分)	1.923(1.226~3.018)	0.040	2.720(1.342~5.513)	0.006
IPI 评分(3~5 分 vs. 0~2 分)	1.564(1.293~1.891)	<0.001	1.552(1.154~2.085)	0.004
NCCN-IPI 评分(4~8 评分 vs. 0~3 评分)	1.370(1.177~1.595)	<0.001	1.438(1.123~1.842)	0.004
Hans 分型(GCB 亚型 vs. 非 GCB 亚型)	0.730(0.433~1.231)	0.238	0.829(0.363~1.894)	0.656
B 症状(有 vs. 无)	1.480(0.903~2.426)	0.120	2.636(1.239~5.612)	0.012
LDH 水平(>250 U/L vs. ≤250 U/L)	1.164(0.904~1.499)	0.239	1.206(0.807~1.802)	0.360
骨髓累及(是 vs. 否)	1.495(0.781~2.863)	0.225	0.731(0.220~2.432)	0.610
结外累及数目(≥2 个 vs. 0~1 个)	1.257(1.069~1.477)	0.006	1.136(0.874~1.478)	0.340
HALP 评分(≤21.23 分 vs. >21.23 分)	2.730(1.680~4.437)	<0.001	3.083(1.405~6.763)	0.005

2.5 HALP 评分联合 IPI 评分及 NCCN-IPI 的 ROC 曲线分析

利用 ROC 曲线下面积(AUC)来评估 HALP 评分或联合 IPI 评分及 NCCN-IPI 评分对 DLBCL 患者预后的预测能力。结果提示,HALP 评分、IPI 评分、HALP 评分+IPI 评分、NCCN-IPI 评分、HALP 评分+NCCN-IPI 评分预测 PFS 时间的 AUC 分别为 0.688 3、0.695 4、0.710 2、0.687 2、0.709 3;HALP 评分、IPI 评分、HALP 评分+IPI 评分、NCCN-IPI 评分、HALP 评分+NCCN-IPI 评分预测 OS 时间的 AUC 分别为 0.663 3、0.655 4、0.698 4、0.654 0、0.707 6。结果提示,HALP 评分、IPI 评分、HALP 评分+IPI 评分、NCCN-IPI 评分、HALP 评分+NCCN-IPI 评分均有一定预测预后的价值,其中 HALP 评分+IPI 评分或 HALP 评分+NCCN-IPI 评分比单用 IPI 评分、NCCN-IPI 评分对 DLBCL 患者预后的预测价值更高。

3 讨 论

本研究分析了 132 例 DLBCL 患者的 HALP 评分与其临床特征及预后之间的关系,结果显示,低 HALP 评分组 ORR 更低、OS 时间及 PFS 时间更短、临床分期更晚、IPI 评分和 NCCN-IPI 评分更高、结外累及数目更多,提示 HALP 评分对 DLBCL 患者的预后分层及疗效评估有一定的价值。研究表明,HALP 评分与舌鳞癌^[5]、肝癌^[6]、胰腺癌^[7]、直肠癌^[8]等恶性肿瘤患者的预后密切相关。VLATK 等^[10]首次将 HALP 评分用于 DLBCL 患者预后相关性分析,研究结果也提示较低的 HALP 评分与较低的 ORR、较短的 OS 时间及 PFS 时间相关。本研究评估了 HALP 评分对部分 DLBCL 患者的预后价值,并采用 ROC 曲线将 HALP 评分用于 DLBCL 患者的预后评估,结果与上述研究结果一致,本研究进一步评估 HALP 评分及联合 IPI 评分或 NCCN-IPI 评分对 DLBCL 患者的预后预测价值,结果提示,HALP 评分联合 IPI 评分或 NCCN-IPI 评分比单用 IPI 评分、NCCN-IPI 评分对 DLBCL 患者的预后预测价值更高。

近年来的研究表明,肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和血管生成与患者的营养状况和机体的免疫炎症反应密切相关^[11-12]。患者的营养和免疫状况可以通过血液中的相关指标来反映^[13]。HALP 评分是一个综合性的评分,该评分结合了血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞计数和血小板计数,反映了患者的营养状态和免疫状况。本研究结果提示较低的 HALP 评分与较差的预后相关,这可能与以下因素相关:(1)很多肿瘤患者初诊时往往合并了贫血^[14],贫血会导致机体缺氧,缺氧诱导因子(HIF)-1 是适应缺氧环境的主要调节因子,与肿瘤细胞的增殖^[15]、血管生成^[16]及侵袭能力增强^[17]密切相关,缺氧还会影响化疗疗效^[18]。(2)血清白蛋白水平与营养状况密切相关,肿瘤患者由于营养

不良、晚期恶病质及炎症反应等,白蛋白水平可能出现不同程度的降低,低白蛋白血症被认为是与不良预后相关的独立预后因素^[19-20]。(3)淋巴细胞是机体的免疫细胞,它在免疫防御中发挥作用,可帮助机体识别和抑制肿瘤细胞增殖,淋巴细胞的水平降低可能与肿瘤患者预后不良相关^[21],较低的白蛋白和淋巴细胞水平提示机体存在营养不良和免疫系统的抑制,导致患者对化疗及免疫治疗的耐受性变差和抗肿瘤能力减弱^[22]。(4)在肿瘤的发生发展过程中,肿瘤可以通过与血小板相互作用来诱导血小板聚集,从而保护肿瘤细胞免受免疫细胞诱导的细胞死亡^[23-24],血小板同时也会增强肿瘤细胞的黏附、转移能力并促进血管的生成与发展,进而促进肿瘤的发生、发展^[25-26]。

综上所述,本研究将 HALP 评分应用于以利妥昔单抗为基础免疫治疗的新诊断 DLBCL 患者,HALP 评分对 DLBCL 患者的治疗反应、PFS 时间、OS 时间有较好的预测价值,同时与 IPI 评分及 NCCN-IPI 评分联合时预测价值更高。HALP 评分在临床中可以通过常规检查获取,帮助临床医生早期识别高危患者。由于本研究是单中心的回顾性研究,病例相对较少、随访时间较短,未随访到患者的中位生存时间,需要纳入多个中心的患者,更长的随访时间及进一步的前瞻性临床研究来验证本研究的结果。

参考文献

[1] MAHMOOD H, HABIB M, ASLAM W, et al. Clinicopathological spectrum of Diffuse Large B Cell lymphoma: a study targeting population yet unexplored in Pakistan [J]. BMC Res Notes, 2021, 14(1): 354.

[2] ZHOU Z, SEHN L H, RADEMAKER A W, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era[J]. Blood, 2014, 123(6): 837-842.

[3] RUPPERT A S, DIXON J G, SALLES G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI[J]. Blood, 2020, 135(23): 2041-2048.

[4] WRIGHT G W, HUANG D W, PHELAN J D, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications[J]. Cancer Cell, 2020, 37(4): 551-568.

[5] ZHANG D, CHEN S, CAO W, et al. HALP score based on hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet can predict the prognosis of

- tongue squamous cell carcinoma patients[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20126.
- [6] ZHOU J, YANG D. Prognostic significance of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet (HALP) score in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10: 821-831.
 - [7] XU S S, LI S, XU H X, et al. Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts post-operative survival in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(8): 828-838.
 - [8] DAGMURA H, DALDAL E, OKAN I. The efficacy of hemoglobin, albumin, lymphocytes, and platelets as a prognostic marker for survival in octogenarians and nonagenarians undergoing colorectal cancer surgery[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(10): 955-962.
 - [9] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma; the Lugano classification[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068.
 - [10] VLATKA P, MARKO L, STEFAN M, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel prognostic factor for patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(3): 725-732.
 - [11] ALWARAWRAH Y, KIERNAN K, MACIVER N J. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1055.
 - [12] ZITVOGEL L, PIETROCOLA F, KROEMER G. Nutrition, inflammation and cancer[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 843-850.
 - [13] GANGOPADHYAY A. Prognostic nutritional index and clinical response in locally advanced cervical cancer[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(8): 1438-1442.
 - [14] KOYASU S, KOBAYASHI M, GOTO Y, et al. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity; two decades of knowledge [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3): 560-571.
 - [15] DANG D T, CHUN S Y, BURKITT K, et al. Hypoxia-inducible factor-1 target genes as indicators of tumor vessel response to vascular endothelial growth factor inhibition [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 1872-1880.
 - [16] MIZUKAMI Y, KOHGO Y, CHUNG D C. Hypoxia inducible factor-1 independent pathways in tumor angiogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(19): 5670-5674.
 - [17] HIRAGA T, KIZAKA-KONDOH S, HIROTA K, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 expression enhance osteolytic bone metastases of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4157-4163.
 - [18] CHEN Z, HAN F, DU Y, et al. Hypoxic micro-environment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 70.
 - [19] HU X, FENG X, WANG H, et al. Association between serum albumin levels and survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-center retrospective study[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(6): 1577-1587.
 - [20] GUPTA D, LIS C G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature[J]. *Nutr J*, 2010, 9: 69.
 - [21] OSTROUMOV D, FEKETE-DRIMUSZ N, SABROWSKI M, et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4): 689-713.
 - [22] LEGRAND A, MOISSETTE A, HUREAU M, et al. Electron transfers in a TiO₂-containing MOR zeolite: synthesis of the nanoassemblies and application using a probe chromophore molecule[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2014, 16(26): 13145-13155.
 - [23] SCHWARZ S, SCHLESINGER M, BENDAS G. Detection of tumor cell-induced platelet aggregation and granule secretion[J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2294: 181-195.
 - [24] PALACIOS-ACEDO A L, MEGE D, CRESCENCE L, et al. Platelets, thrombo-inflammation, and cancer: collaborating with the enemy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1805.
 - [25] LIU Y, ZHANG Y, DING Y, et al. Platelet-mediated tumor metastasis mechanism and the role of cell adhesion molecules [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 167: 103502.
 - [26] CONTURSI A, GRANDE R, DOVIZIO M, et al. Platelets in cancer development and diagnosis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(6): 1517-1527.