

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240614.1700.019\(2024-06-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240614.1700.019(2024-06-17))

炎症细胞和临床特征对免疫治疗非小细胞肺癌预后的 预测价值研究

郑清月, 闫春良, 薛旗山, 刘亚峰, 马丽云, 任喜艳
(北京航天总医院呼吸与危重症医学科, 北京 100076)

[摘要] **目的** 分析炎症细胞和临床特征对免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)预后的预测价值。**方法** 收集2017年1月1日至2022年12月31日在该院行ICIs治疗的163例Ⅲ期和Ⅳ期NSCLC患者资料。治疗6~8周进行CT检查,根据预后情况将患者分为客观缓解组[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)患者]和非客观缓解组[疾病稳定(SD)+疾病进展(PD)患者]、疾病控制组[CR+PR+SD患者]和非疾病控制组[PD患者]、持久临床获益(DCB)组和非DCB组。比较不同组间的临床特征和炎症细胞指标的差异。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价炎症细胞指标对DCB的预测效能。无进展生存(PFS)时间、总生存(OS)时间的影响因素分析采用Cox回归分析。**结果** 疾病控制组淋巴细胞计数(ALC)高于非疾病控制组,中性-淋巴细胞比率(NLR)、血小板-淋巴细胞比率(PLR)、单核-淋巴细胞比率(MLR)低于非疾病控制组($P < 0.05$)。DCB组鳞癌、TNM分期Ⅲ期、东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~1、有不良反应的患者比例高于非DCB组($P < 0.05$)。PLT、NLR、PLR、MLR低于非DCB组($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示PLT、NLR、PLR、MLR可作为预测DCB的指标,ROC曲线下面积(AUC)分别为0.633、0.602、0.635、0.604,最佳截断(cut off)值分别为 $187 \times 10^9/L$ ($P = 0.004$)、5.0 ($P = 0.026$)、235 ($P = 0.003$)、0.35 ($P = 0.024$)。多因素Cox回归分析显示,非鳞癌[包括腺癌($HR = 1.565, 95\%CI: 1.057 \sim 2.316$)和其他($HR = 2.285, 95\%CI: 1.326 \sim 3.936$)、ECOG评分2~3分($HR = 2.375, 95\%CI: 1.652 \sim 3.415$)、 $AMC \geq 0.65 \times 10^9/L$ ($HR = 1.847, 95\%CI: 1.160 \sim 2.938$)、 $PLR \geq 235$ ($HR = 1.557, 95\%CI: 1.016 \sim 2.386$)是PFS时间较短的独立危险因素($P < 0.05$);ECOG评分2~3分($HR = 4.615, 95\%CI: 2.882 \sim 7.391$)、 $AMC \geq 0.65 \times 10^9/L$ ($HR = 5.161, 95\%CI: 2.984 \sim 8.925$)、 $PLR \geq 235$ ($HR = 1.732, 95\%CI: 1.059 \sim 2.833$)是OS时间较短的独立危险因素($P < 0.05$),有不良反应($HR = 0.472, 95\%CI: 0.294 \sim 0.757$)是OS时间较短的独立保护因素($P < 0.05$)。**结论** PLT、AMC、NLR、MLR、PLR较低,ALC较高,鳞癌,TNM为Ⅲ期,ECOG评分0~1分,有免疫治疗相关不良反应可提示ICIs治疗晚期NSCLC预后较好。PLT、NLR、PLR、MLR可作为预测DCB的指标。

[关键词] 炎症细胞;临床特征;免疫检查点抑制剂;非小细胞肺癌;预后

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)16-2496-07

Predictive value of inflammatory cells and clinical features in prognosis for non-small cell lung cancer immunotherapy

ZHENG Qingyue, YAN Chunliang, XUE Qishan, LIU Yafeng, MA Liyun, REN Xiyan
(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Aerospace
General Hospital, Beijing 100076, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of inflammatory cells and clinical features in the prognosis of immune checkpoint inhibitors (ICIs) treating non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The data of 163 cases of stage III and IV NSCLC patients treated with the ICIs in this hospital from January 1, 2017 to December 31, 2022 were collected. The CT examination was conducted after 6–8 weeks treatment. The patients were divided into the objective remission group [complete remission (CR) + partial remission (PR)] and non-objective remission group [stable disease (SD) + progressed disease (PD)], disease control group (CR+PR+SD) and non-disease control group (PD), persistent clinical benefit group (DCB) and non-DCB group. The differences in clinical features and inflammatory cells indicators were compared among the different groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to evaluate the predictive efficiency of the inflammatory cells indicators for DCB. The influencing factors analysis of progression free survival

(PFS) time and overall survival (OS) time adopted the Cox regression analysis. **Results** The lymphocyte count (ALC) in the disease control group was higher than that in the non-disease control group. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and mononuclear lymphocyte ratio (MLR) were lower than those in the non-disease control group. The proportions of squamous cell carcinoma, stage III, ECOG score 0–1 point, adverse reactions in the DCB group were higher than those in the non-DCB group ($P < 0.05$), the PLT count, NLR, PLR and MLR were lower than those in the non-DCB group ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that PLT, NLR, PLR and MLR could serve as the indicators for predicting DCB, the area under of ROC curve (AUC) was 0.633, 0.602, 0.635 and 0.604 respectively, the optimal cut off values were $187 \times 10^9/L$ ($P = 0.004$), 5.0 ($P = 0.026$), 235 ($P = 0.003$) and 0.35 ($P = 0.024$) respectively. The multivariate Cox regression analysis showed that non-squamous carcinoma including adenocarcinoma ($HR = 1.565, 95\%CI: 1.057 - 2.316$) and other pathologic types ($HR = 2.285, 95\%CI: 1.326 - 3.936$), ECOG score 2–3 points ($HR = 2.375, 95\%CI: 1.652 - 3.415$), $AMC \geq 0.65 \times 10^9/L$ ($HR = 1.847, 95\%CI: 1.160 - 2.938$) and $PLR \geq 235$ ($HR = 1.557, 95\%CI: 1.016 - 2.386$) were the independent risk factors for short PFS. The ECOG score 2–3 points ($HR = 4.615, 95\%CI: 2.882 - 7.391$), $AMC \geq 0.65 \times 10^9/L$ ($HR = 5.161, 95\%CI: 2.984 - 8.925$) and $PLR \geq 235$ ($HR = 1.732, 95\%CI: 1.059 - 2.833$) were the independent risk factors for short OS ($P < 0.05$), and having adverse reactions ($HR = 0.472, 95\%CI: 0.294 - 0.757$) was the independent protective factor for short OS ($P < 0.05$). **Conclusion** Lower PLT, AMC, NLR, MLR and PLR, higher ALC, squamous cell carcinoma, TNM stage III, ECOG score 0–1 point and immunotherapy related adverse reactions could prompt that the prognosis is good in ICIs treating advanced NSCLC. PLT, NLR, PLR and MLR could serve as the indicators for predicting DCB.

[Key words] inflammatory cells; clinical features; immune checkpoint inhibitors; non-small cell lung cancer; prognosis

全球癌症统计报告显示,恶性肿瘤的发病率在逐年升高,肺癌是全世界死亡率最高的恶性肿瘤^[1],随着关于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)研究的发展,晚期肺癌的免疫治疗时代到来,其单独应用或联合传统治疗较传统治疗可明显改善患者的预后,但应答率仍低于 40%^[2]。程序性死亡配体-1 肿瘤细胞阳性比例评分(programmed death-ligand 1 tumor cell proportion score, PD-L1 TPS)、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)等检测用于指导免疫治疗肺癌具有取材不便、价格昂贵等缺点,并且不能完全解释预后结果的差异^[3]。影响患者预后的因素复杂,找到简便经济的检验项目,用以预测 ICIs 治疗肺癌患者的预后,让更多患者获益一直是临床研究的方向。肿瘤患者经 ICIs 治疗的疗效与生存结局受到全身炎症反应、免疫系统和免疫治疗药物间相互作用的影响^[4-5],因此研究参与炎症反应和免疫反应的炎症细胞指标对肿瘤患者预后可能具有预测价值。相关研究结果提示中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC)、PLT、单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、中性-淋巴细胞比率(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比率(platelet lymphoid ratio, PLR)、单核-淋巴细胞比率(mononuclear lymphoid ratio, MLR)基线较高预示着 ICIs 治疗肺癌患者预后较差,较高基线的淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)、嗜酸

性粒细胞计数(absolute eosinophil count, AEC)提示 ICIs 治疗肺癌患者预后较好。但相关研究仍较少,结论尚不统一^[6],对最佳截断(cut off)值的选择无统一标准。本研究将进一步探索以上炎症细胞指标在 ICIs 治疗晚期 NSCLC 中的预测价值,探寻持久临床获益(durable clinical benefit, DCB)的预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日在本院行 ICI 治疗的 NSCLC 患者为研究对象。资料收集截止时间为入院至患者死亡或 2023 年 12 月 31 日。纳入标准:(1)经病理确诊为 NSCLC,临床 TNM 分期 III、IV 期;(2)采用 ICIs 治疗;(3)影像学有可评估的病灶;排除标准:(1)未获得开始治疗前 1 周内血常规结果者;(2)无法查询实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)等级、无进展生存(progression free survival, PFS)时间和总生存(overall survival, OS)时间等治疗效果资料者;(3)患有白血病、再生障碍性贫血、特发性血小板减少症等血液系统疾病者。

1.2 方法

1.2.1 血常规检测

血常规由本院检验科检测,包括外周血 ANC、ALC、AMC、AEC、PLT,计算 NLR、PLR、MLR。

1.2.2 疗效评估及分组

治疗 6~8 周进行 CT 检查,根据 RECIST1.1 版进行疗效评估,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD)。患者分组为:客观缓解组(CR+PR 患者)和非客观缓解组(SD+PD 患者)、疾病控制组(CR+PR+SD 患者)和非疾病控制组(PD 患者)、DCB 组和非 DCB 组(DCB 定义为 6 个月未发生疾病进展或死亡)。计算客观缓解率(objective response rate, ORR)及疾病控制率(disease control rate, DCR)。PFS 时间定义为治疗开始到疾病进展或者死亡的时间。OS 时间定义为治疗开始到死亡的时间。

1.3 收集指标

收集患者基本临床资料包括性别、年龄、病理类型、TNM 分期、东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、ICI 药物、治疗线数、联合用药情况、不良反应、RECIST 等级、PFS 时间、OS 时间、ICIs 治疗前 1 周内血常规结果及 ICIs 治疗结果。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据统计学分析。计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验。应用 K-S 检验对计量资料进行正态性检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用秩和检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价炎症细胞指标对 DCB 的预测效能。使用 Cox 单因素和多因素回归分析 PFS 时间、OS 时间的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床特征

本研究共纳入患者 163 例,其中男 133 例、女 30 例;年龄 ≤ 65 岁 79 例、 > 65 岁 84 例,ORR 34.4%, DCR 70.6%,中位 PFS 时间 8 个月,中位 OS 时间 26 个月。DCB 和非 DCB 组病理类型、TNM 分期、ECOG 评分、有无不良反应比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其余基本临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 炎症细胞指标

本研究中无 CR 者、PR 56 例、SD 59 例、PD 48 例,客观缓解组和非客观缓解组间各炎症细胞指标差异比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。疾病控制组 ALC 较非疾病控制组升高, NLR、PLR、MLR 较非疾病控制组均降低($P < 0.05$),两组间其余炎症细胞指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。DCB 组 PLT、NLR、PLR、MLR 较非 DCB 组均降低($P < 0.05$),两组间其余炎症细胞指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2~4。

2.3 炎症细胞指标预测 DCB

ROC 曲线分析结果显示:PLT、NLR、PLR、MLR

预测 DCB 差异有统计学意义($P < 0.05$),AUC 分别为 0.633、0.602、0.635、0.604, cut off 值分别为 $187 \times 10^9/L$ 、5.0、235、0.35,表 5、图 1。

表 1 DCB 组和非 DCB 组患者基本临床资料比较[n(%)]

项目	n	非 DCB 组 (n=70)	DCB 组 (n=93)	χ^2	P
性别				0.208	0.648
女	30	14(20.0)	16(17.2)		
男	133	56(80.0)	77(82.8)		
年龄				1.664	0.197
≤ 65 岁	79	38(54.3)	41(44.1)		
> 65 岁	84	32(45.7)	52(55.9)		
病理类型				13.604	0.001
鳞癌	61	17(24.3)	44(47.3)		
腺癌	78	36(51.4)	42(45.2)		
其他	24	17(24.3)	7(7.5)		
TNM 分期				4.666	0.031
III 期	47	14(20.0)	33(35.5)		
IV 期	116	56(80.0)	60(64.5)		
ECOG 评分				18.278	< 0.001
0~1 分	78	20(28.6)	58(62.4)		
2~3 分	85	50(71.4)	35(37.6)		
治疗线数				2.753	0.097
1 线	89	33(47.1)	56(60.2)		
2 线及 2 线后	74	37(52.9)	37(39.8)		
ICIs 药物				4.305	0.744
帕博利珠单抗	101	38(54.3)	63(67.7)		
纳武利尤单抗	5	2(2.9)	3(3.2)		
信迪利单抗	12	6(8.5)	6(6.5)		
卡瑞利珠单抗	14	7(10.0)	7(7.5)		
替雷利珠单抗	10	5(7.1)	5(5.4)		
阿替利珠单抗	13	7(10.0)	6(6.5)		
舒格利单抗	4	3(4.3)	1(1.1)		
度伐利尤单抗	4	2(2.9)	2(2.1)		
联合用药				2.621	0.623
ICIs	38	15(21.4)	23(24.7)		
ICIs+化疗	100	46(65.7)	54(58.1)		
ICIs+抗血管生成治疗	18	7(10.0)	11(11.8)		
ICIs+化疗+抗血管治疗	7	2(2.9)	5(5.4)		
不良反应				5.517	0.019
无	107	53(75.7)	54(58.1)		
有	56	17(24.3)	39(41.9)		

2.4 炎症细胞指标与 PFS、OS 时间的相关性

单因素 Cox 回归分析显示,病理类型、肿瘤淋巴结转移分期系统(tumor node metastasis classifica-

tion, TNM) 分期、ECOG 评分、ANC、AMC、PLT、PLR、NLR 是 PFS 时间的影响因素;病理类型、TNM 分期、ECOG 评分、有无不良反应、ANC、AMC、PLT、PLR、NLR 是 OS 时间的影响因素。多因素 Cox 回归分析显示,非鳞癌(包括腺癌和其他)、ECOG 评分 2~

3 评分、 $AMC \geq 0.65 \times 10^9/L$ 、 $PLR \geq 235$ 是 PFS 时间较短的独立危险因素;ECOG 评分 2~3 分、 $AMC \geq 0.65 \times 10^9/L$ 、 $PLR \geq 235$ 是 OS 时间较短的独立危险因素,有不良反应是 OS 时间较短的独立保护因素,见表 6~8。

表 2 客观缓解组和非客观缓解组炎症细胞指标比较[M(Q₁, Q₃)]

项目	客观缓解组(n=56)	非客观缓解组(n=107)	U	P
ANC($\times 10^9/L$)	4.97(3.83,5.92)	4.69(3.75,6.31)	0.070	0.944
ALC($\times 10^9/L$)	1.48(1.04,1.92)	1.26(0.97,1.77)	1.050	0.294
AMC($\times 10^9/L$)	0.33(0.24,0.48)	0.38(0.21,0.59)	1.054	0.292
AEC($\times 10^9/L$)	0.14(0.08,0.29)	0.13(0.07,0.26)	0.476	0.634
PLT($\times 10^9/L$)	212(169,267)	206(164,258)	0.245	0.807
NLR	2.97(2.34,4.58)	3.48(2.41,5.18)	0.931	0.352
PLR	147(96,212)	157(99,237)	0.814	0.416
MLR	0.24(0.14,0.38)	0.28(0.16,0.43)	1.242	0.214

表 3 疾病控制组和非疾病控制组炎症细胞指标比较[M(Q₁, Q₃)]

项目	疾病控制组(n=118)	非疾病控制组(n=48)	U	P
ANC($\times 10^9/L$)	4.80(3.78,5.68)	4.69(3.74,6.76)	0.774	0.439
ALC($\times 10^9/L$)	1.40(1.04,1.89)	1.23(0.91,1.63)	2.115	0.034
AMC($\times 10^9/L$)	0.34(0.21,0.49)	0.38(0.28,0.65)	1.315	0.188
AEC($\times 10^9/L$)	0.13(0.08,0.29)	0.11(0.05,0.25)	1.262	0.207
PLT($\times 10^9/L$)	201(164,257)	225(178,272)	1.165	0.244
NLR	3.02(2.38,4.58)	3.75(2.43,6.54)	1.984	0.047
PLR	142(95,209)	185(133,282)	2.414	0.016
MLR	0.24(0.15,0.36)	0.37(0.18,0.53)	2.492	0.013

表 4 DCB 组和非 DCB 组炎症细胞指标比较[M(Q₁, Q₃)]

项目	DCB 组(n=70)	非 DCB 组(n=93)	U	P
ANC($\times 10^9/L$)	4.80(3.76,5.55)	4.69(3.82,6.81)	1.281	0.200
ALC($\times 10^9/L$)	1.43(1.07,1.88)	1.23(0.91,1.78)	1.705	0.088
AMC($\times 10^9/L$)	0.34(0.23,0.49)	0.38(0.23,0.65)	1.527	0.127
AEC($\times 10^9/L$)	0.13(0.08,0.31)	0.12(0.05,0.25)	1.426	0.154
PLT($\times 10^9/L$)	196(161,247)	231(187,284)	2.900	0.004
NLR	2.92(2.35,4.31)	3.72(2.48,6.66)	2.226	0.026
PLR	139(96,198)	180(118,284)	2.944	0.003
MLR	0.28(0.14,0.37)	0.33(0.17,0.56)	2.258	0.024

表 5 炎症细胞对 DCB 的预测效能

项目	cut off 值	灵敏度	特异度	AUC	P
ANC	$5.69 \times 10^9/L$	0.457	0.796	0.559	0.200
ALC	$1.28 \times 10^9/L$	0.613	0.571	0.578	0.088
AMC	$0.65 \times 10^9/L$	0.286	0.935	0.570	0.127
AEC	$0.08 \times 10^9/L$	0.796	0.357	0.565	0.154
PLT	$187 \times 10^9/L$	0.771	0.452	0.633	0.004
NLR	5.00	0.386	0.860	0.602	0.026
PLR	235	0.357	0.892	0.635	0.003
MLR	0.35	0.500	0.731	0.604	0.024

表 6 变量的赋值方法

变量	赋值
性别	0=女,1=男
年龄	0= ≤ 65 岁,1= > 65 岁
病理类型	0=鳞癌,1=腺癌,2=其他
TNM 分期	0=Ⅲ期,1=Ⅳ期
不良反应	0=无,1=有
ECOG	0=0~1分,1=2~3分
ANC	0= $< 5.69 \times 10^9/L$,1= $\geq 5.69 \times 10^9/L$

续表 6 变量的赋值方法

变量	赋值
ALC	$0 = < 1.28 \times 10^9 / L, 1 = \geq 1.28 \times 10^9 / L$
AMC	$0 = < 0.65 \times 10^9 / L, 1 = \geq 0.65 \times 10^9 / L$
AEC	$0 = < 0.08 \times 10^9 / L, 1 = \geq 0.08 \times 10^9 / L$
PLT	$0 = < 187 \times 10^9 / L, 1 = \geq 187 \times 10^9 / L$
PLR	$0 = < 235, 1 = \geq 235$
NLR	$0 = < 5.0, 1 = \geq 5.0$
MLR	$0 = < 0.35, 1 = \geq 0.35$

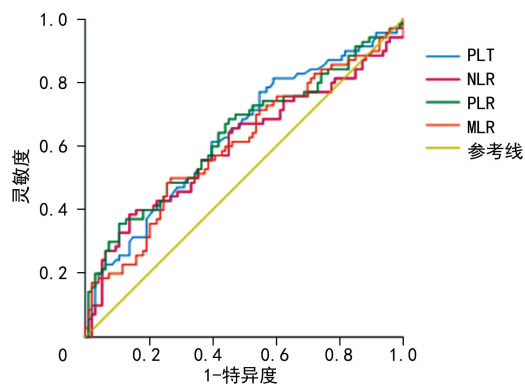


图 1 炎症细胞指标预测 DCB 的 ROC 曲线

表 7 PFS 时间的单因素和多因素 Cox 回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	0.803	0.522~1.234	0.317			
年龄	0.736	0.523~1.038	0.080			
病理类型(vs. 鳞癌)						
腺癌	1.482	1.014~2.165	0.042	1.565	1.057~2.316	0.025
其他	2.226	1.314~3.769	0.003	2.285	1.326~3.936	0.003
TNM 分期	1.548	1.045~2.293	0.029			
ECOG 评分	2.253	1.582~3.208	<0.001	2.375	1.652~3.415	<0.001
不良反应	0.833	0.582~1.194	0.320			
ANC	1.446	1.003~2.086	0.048			
ALC	0.770	0.547~1.085	0.135			
AMC	1.789	1.136~2.817	0.012	1.847	1.160~2.938	0.010
AEC	1.042	0.702~1.549	0.837			
PLT	1.627	1.127~2.348	0.009			
PLR	1.843	1.225~2.771	0.003	1.557	1.016~2.386	0.042
NLR	1.674	1.138~2.462	0.009			
MLR	1.275	0.891~1.826	0.184			

表 8 OS 时间的单因素和多因素 Cox 回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	0.730	0.434~1.226	0.234			
年龄	1.137	0.750~1.723	0.545			
病理类型(vs. 鳞癌)						
腺癌	1.357	0.858~2.145	0.192			
其他	1.968	1.072~3.615	0.029			
TNM 分期	1.937	1.193~3.146	0.008			
ECOG 评分	4.075	2.586~6.421	<0.001	4.615	2.882~7.391	<0.001
不良反应	0.635	0.405~0.995	0.048	0.472	0.294~0.757	0.002
ANC	1.895	1.220~2.941	0.004			
ALC	0.780	0.516~1.178	0.238			
AMC	3.081	1.872~5.071	<0.001	5.161	2.984~8.925	<0.001
AEC	0.788	0.499~1.244	0.307			
PLT	1.709	1.083~2.696	0.021			

续表 8 OS 时间的单因素和多因素 Cox 回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
PLR	1.676	1.034~2.717	0.036	1.732	1.059~2.833	0.029
NLR	2.035	1.294~3.201	0.002			
MLR	1.351	0.880~2.073	0.168			

3 讨 论

尽管免疫治疗通常比化疗更有益,但并非所有 NSCLC 患者都能通过免疫治疗得到有效治疗^[7]。预测 ICI 治疗 NSCLC 效果的指标包括组织病理学 PD-L1 定量、吸烟史、TMB、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白(CTLA4)、C-X3-C 基序趋化因子配体 1(C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1) 和肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞浸润等。但目前仍未找到预测性强且临床易获得的生物标志物^[8]。

炎症细胞通过分泌生长因子或细胞因子影响肿瘤细胞的生存,外周血 ANC 高预示可能发生损害免疫功能的炎性反应,而淋巴细胞通过诱导细胞毒性 T 细胞死亡来抑制肿瘤增殖,在免疫监视中起重要作用。单核细胞和血小板也被证实通过产生促炎细胞因子来促进肿瘤的发展^[9-10]。肿瘤细胞及其周围或肿瘤内的免疫细胞(淋巴细胞、肥大细胞、树突状细胞)可以分泌嗜酸性化学引诱剂,募集嗜酸性粒细胞,通过诱导血管重塑影响肿瘤的生长^[11]。

近年来,研究发现外周血细胞组成及其变化可以反映机体的抗肿瘤状态,与预后相关。ANC 作为 ICI 治疗反应的预测指标已被多项研究证实,较低的基线或治疗后下降可获得较好的治疗结局,然而不同研究中获益的结局指标却不相同,部分是 PFS 时间,部分是 OS 时间,阈值的选择跨度也较大,为 $5.0 \times 10^9/L \sim 7.5 \times 10^9/L$ ^[12-14]。理论上较低的 ALC、AEC 和较高的 AMC、PLT 应是肿瘤不易控制的危险因素,这在部分研究^[6,13-14]中得到证实,然而相当一部分研究中显示他们与 ICI 治疗结果无关^[12,15-16]。因此,有研究提出采用一些指标的比值来预测 ICI 治疗的预后,包括 PLR、NLR 和 LMR。其中较高的 NLR、PLR 被多数研究证明其预示 ICI 治疗 NSCLC 预后较差^[17-18]。然而也有些研究报告了阴性结果,不支持以上结论^[3,7]。

本研究结果提示 ICI 治疗晚期 NSCLC,疾病控制组 ALC 较非疾病控制组高,NLR、PLR、MLR 较非疾病控制组低。DCB 组 PLT、NLR、PLR、MLR 较非 DCB 组低,它们可作为预测 DCB 的指标。ANC $\geq 5.69 \times 10^9/L$ 、AMC $\geq 0.65 \times 10^9/L$ 、PLT $\geq 187 \times 10^9/L$ 、PLR ≥ 235 、NLR ≥ 5.0 是 PFS 时间、OS 时间较短的危险因素,其中 AMC $\geq 0.65 \times 10^9/L$ 、PLR ≥ 235 是

PFS 时间、OS 时间较短的独立危险因素。本研究为以上炎症细胞指标预测 ICI 治疗晚期 NSCLC 预后提供了更进一步的证据,但本研究为单中心回顾性研究,证据等级不足,仍需前瞻性大样本本研究验证结论,且需进一步评判本研究中未得到阳性结果的各项指标对 ICI 治疗 NSCLC 预后的预测意义。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] DAI X, GAO Y, WEI W. Post-translational regulations of PD-L1 and PD-1: mechanisms and opportunities for combined immunotherapy[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 246-252.
- [3] ZHOU K, CAO J, LIN H, et al. Prognostic role of the platelet to lymphocyte ratio (PLR) in the clinical outcomes of patients with advanced lung cancer receiving immunotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12(9): 962173.
- [4] SPENCER C N, MCQUADE J L, GOPALAKRISHNAN V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response[J]. Science, 2021, 374(6575): 1632-1640.
- [5] BODOR J N, BOUMBER Y, BORGHAEI H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Cancer, 2020, 126(2): 260-270.
- [6] ANCEL J, DORMOY V, RABY B N, et al. Soluble biomarkers to predict clinical outcomes in non-small cell lung cancer treated by immune checkpoints inhibitors [J]. Front Immunol, 2023, 14(5): 1171649.
- [7] PLATINI H, FERDINAND E, KOHAR K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for

- advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(8):1069.
- [8] PARK C K, OH H J, KIM M S, et al. Comprehensive analysis of blood-based biomarkers for predicting immunotherapy benefits in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(5): 2103-2117.
- [9] HUANG Q, DIAO P, LI C L, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is a superior prognostic biomarker to other systemic inflammatory response markers in non-small cell lung cancer[J]. *Medicine*, 2020, 99(4): 18607.
- [10] HUAI Q, LUO C, SONG P, et al. Peripheral blood inflammatory biomarkers dynamics reflect treatment response and predict prognosis in non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immunotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(12): 4484-4498.
- [11] SIBILLE A, CORHAY J L, LOUIS R, et al. Eosinophils and lung cancer: from bench to bedside[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5066.
- [12] SIBILLE A, HENKET M, CORHAY J L, et al. White blood cells in patients treated with programmed cell death-1 inhibitors for non-small cell lung cancer[J]. *Lung*, 2021, 199(5): 549-557.
- [13] PRELAJ A, REBUZZI SE, PIZZUTILLO P, et al. A prognostic score using clinical and blood biomarkers in advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(4): 365-377.
- [14] ROJKO L, MEGYESFALVI Z, CZIBULA E, et al. Longitudinal analysis of complete blood count parameters in advanced-stage lung cancer patients[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(11): 3193-3204.
- [15] MURAKAMI Y, TAMIYA A, TANIGUCHI Y, et al. Retrospective analysis of long-term survival factors in patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(4): 593-601.
- [16] WU J, HOU L, HAORAN E, et al. Real-world clinical outcomes of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2022, 165: 115-123.
- [17] PETROVA M P, ENEVA M I, ARABADJIEV J I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a potential predictive marker for treatment with pembrolizumab as a second line treatment in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 48-55.
- [18] FANG Q, YU J, LI W, et al. Prognostic value of inflammatory and nutritional indexes among advanced NSCLC patients receiving PD-1 inhibitor therapy[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50(2): 178-190.

(收稿日期: 2024-01-24 修回日期: 2024-06-11)

(编辑: 姚 雪)

(上接第 2495 页)

- 反流在难治性胃食管反流病中作用[J]. *临床军医杂志*, 2018, 46(6): 624-627.
- [22] WOODLEY F W, CICIORA S L, VAZ K, et al. Novel use of impedance technology shows that esophageal air events can be temporally associated with gastroesophageal reflux disease-like symptoms[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(1): e7-11.
- [23] LEE W S, CHEW K S. Gastroesophageal reflux disease in Asian infants: Similar condition, different perceptions[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2022, 51(5): 259-260.
- [24] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉学组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会嗓音学组. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2022年, 修订版)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(10): 1149-1172.
- [25] 张丽萍, 谢艳艳, 辛秀. 不同体位角度对极低出生体重儿胃食管反流及胃排空的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2023, 29(17): 162-165.
- [26] QUITADAMO P, TAMBUCCI R, ALESSANDRELLA A, et al. Association between body positioning and gastroesophageal reflux in paediatric age[J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109(5): 1033-1039.

(收稿日期: 2023-12-28 修回日期: 2024-03-28)

(编辑: 袁皓伟)