

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.10.010

治疗前血 PLR、CAR、SII 表达与局部晚期 NSCLC 新辅助免疫治疗应答的相关性分析*

任伟东,史敏慧,荀玉芳,李 飞,郭 荣[△]

山西医科大学附属运城中心医院肿瘤科,山西运城 044000

摘 要:目的 探讨治疗前血小板计数(PLT)/淋巴细胞计数(LYM)比值(PLR)、C 反应蛋白(CRP)/清蛋白(ALB)比值(CAR)、全身免疫炎症指数(SII)与局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC)新辅助免疫治疗应答的相关性,以及对治疗应答结果为主要病理缓解(MPR)的预测价值。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 6 月该院收治的 137 例接受新辅助免疫治疗后实施根治性手术的局部晚期 NSCLC 患者的临床资料,根据患者治疗应答结果将其分为 MPR 组、非 MPR 组。比较 2 组基线资料及治疗前血清 PLR、CAR、SII。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 NSCLC 患者治疗前血清 PLR、CAR、SII 对治疗应答结果为 MPR 的预测价值;根据 ROC 曲线分析结果中的最佳截断值将 PLR、CAR、SII 在患者中的表达情况划分为高表达和低表达;采用危险度分析治疗前不同血清 PLR、CAR、SII 患者发生非 MPR 的情况。**结果** 术后发生 MPR 患者 84 例(61.31%),纳入 MPR 组,未发生 MPR 患者 53 例(38.69%),纳入非 MPR 组。非 MPR 组与 MPR 组肿瘤分期、程序性死亡受体-1 配体(PD-L1)表达情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。非 MPR 组治疗前 PLR、CAR、SII 均高于 MPR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤分期为ⅢB 期、PD-L1 表达强阳性、PLR 升高、CAR 升高、SII 升高均是 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的保护因素($P<0.05$);将肿瘤分期、PD-L1 表达进行校正,结果显示,PLR 升高、CAR 升高、SII 升高仍为 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,治疗前血清 PLR、CAR、SII 预测 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.746、0.737、0.744,三者联合检测预测 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的 AUC 为 0.856,大于三者单独检测的 AUC($Z=2.099、2.408、2.110, P=0.036、0.016、0.035$)。治疗前血清 PLR、CAR、SII 高表达患者非 MPR 的风险分别是 PLR、CAR、SII 低表达患者的 5.165、4.476、4.397 倍($P<0.05$)。**结论** 治疗前血 PLR、CAR、SII 均是局部晚期 NSCLC 患者新辅助免疫治疗应答的影响因素,联合检测对治疗应答结果具有一定预测价值,可作为临床早期预测治疗应答的辅助指标,并对临床工作具有一定指导意义。

关键词:血小板计数/淋巴细胞计数比值; C 反应蛋白/清蛋白比值; 全身免疫炎症指数; 非小细胞肺癌; 局部晚期; 新辅助免疫治疗; 主要病理缓解; 预测

中图法分类号:R734.2;R730.51

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)10-1343-07

Correlation analysis between pretreatment blood PLR, CAR, and SII expression and response to neoadjuvant immunotherapy in locally advanced NSCLC*

REN Weidong, SHI Minhui, XUN Yufang, LI Fei, GUO Rong[△]

Department of Oncology, Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Yuncheng, Shanxi 044000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between platelet count (PLT)/ lymphocyte count (LYM) ratio (PLR), C reactive protein (CRP)/albumin (ALB) ratio (CAR), systemic immune inflammation index (SII) and the response to neoadjuvant immunotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and the predictive value of treatment response results as major pathological response (MPR). **Methods** The clinical data of 137 patients with locally advanced NSCLC who received neoadjuvant immunotherapy and radical surgery in the hospital from January 2021 to June 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into MPR group and non-MPR group according to the treatment response. The baseline data and serum PLR, CAR and SII before treatment were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MPR in NSCLC patients with treat-

* 基金项目:山西省科学技术研究与开发项目(202012D162042)。

作者简介:任伟东,男,主治医师,主要从事胸部肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:ren453867832@163.com。

ment response. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of pretreatment serum PLR, CAR and SII for MPR in NSCLC patients. According to the optimal cut-off value of ROC curve analysis results, the PLR, CAR, and SII expression in patients were divided into high expression and low expression. The risk factors of non-MPR in patients with different serum PLR, CAR and SII level before treatment were analyzed. **Results** A total of 84 patients (61.31%) developed MPR after the operation and were included in the MPR group, and fifty-three patients (38.69%) without MPR were included in the non-MPR group. There were significant differences in tumor stage and programmed death-1 ligand (PD-L1) expression between the non-MPR group and the MPR group ($P < 0.05$). The PLR, CAR and SII in the non-MPR group were higher than those in the MPR group before treatment and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that tumor stage III B, strong positive PD-L1 expression, increased PLR, increased CAR and increased SII were protective factors for MPR in NSCLC patients ($P < 0.05$). After adjusting for tumor stage and PD-L1 expression, the results showed that increased PLR, increased CAR, and increased SII were still protective factors for MPR in NSCLC patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of pretreatment serum PLR, CAR and SII to predict the treatment response of NSCLC patients were 0.746, 0.737 and 0.744 respectively. The AUC of combined detection of the three to predict the treatment response of NSCLC patients was 0.856, which was greater than the AUC of the three tests alone ($Z = 2.099, 2.408, 2.110, P = 0.036, 0.016, 0.035$). The risks of non-MPR in patients with pretreatment serum PLR, CAR and SII high expression were 5.165, 4.476 and 4.397 times higher than those in patients with PLR, CAR and SII low expression respectively ($P < 0.05$).

Conclusion The levels of PLR, CAR and SII before treatment are the influencing factors of the response to neoadjuvant immunotherapy in patients with locally advanced NSCLC. The combined detection of PLR, CAR and SII has a certain predictive value for the response to neoadjuvant immunotherapy, which can be used as an auxiliary indicator for early clinical prediction of treatment response and has certain guiding significance for clinical work.

Key words: platelet count/lymphocyte count ratio; C reactive protein/albumin ratio; systemic immune inflammation index; non-small cell lung cancer; locally advanced; neoadjuvant immunotherapy; major pathological response; prediction

非小细胞肺癌(NSCLC)具有较高发病率、病死率的特点,患者5年生存率不足20%,根治性手术是当前NSCLC重要的干预手段,但局部晚期NSCLC术后具有较高复发率,术前接受新辅助免疫治疗,可缩小病灶,降低术后复发率^[1]。由于疾病异质性及个体差异,不同患者治疗应答情况亦不相同,部分患者治疗后未达到主要病理缓解(MPR),复发风险较大,因此,早期预测新辅助免疫治疗应答情况,以指导临床工作、延长患者生存时间,已成为肿瘤系统领域亟待解决的难题。近年研究表明,程序性死亡受体-1(PD-1)为免疫治疗NSCLC应答及预后的预测因子,但为有创检查,临床应用具有一定限制^[2]。血小板计数(PLT)/淋巴细胞计数(LYM)比值(PLR)可提示机体炎症反应程度,从而可侧面反映肿瘤引起的细胞损伤情况^[3]。C反应蛋白(CRP)/清蛋白(ALB)比值(CAR)可反映机体炎症反应及免疫状态,而炎症反应与免疫抑制内环境有利于癌细胞生长、分化等^[4]。全身免疫炎症指数(SII)作为综合性指标,可更全面显示机体免疫炎症反应状态^[5]。但当前关于PLR、CAR、SII在局部晚期NSCLC新辅助免疫治疗应答中的应用尚处于初步探索阶段,相关报道亦不多见,因此,本

研究分析了治疗前PLR、CAR、SII联合检测对局部晚期NSCLC患者新辅助免疫治疗应答的预测价值,以期为临床治疗NSCLC提供一定的参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年1月至2023年6月本院收治的137例接受新辅助免疫治疗后实施根治性手术的局部晚期NSCLC患者的临床资料,根据患者治疗应答结果将其分为MPR组、非MPR组。纳入标准:(1)符合文献[6]中NSCLC相关标准,并经病理检查确诊;(2)为局部晚期(即III期)患者;(3)首次确诊,既往未接受相关抗肿瘤治疗;(4)临床资料完整;(5)治疗期间依从性好,配合完成相关治疗方案。排除标准:(1)治疗期间已参与其他临床研究;(2)合并其他恶性病变;(3)合并严重感染性疾病;(4)合并凝血异常等循环系统病变;(5)合并其他重要脏器损伤;(6)合并免疫缺陷;(7)预计生存时间 < 3 个月;(8)治疗期间发生严重过敏反应、病情急剧恶化、失联或意外死亡;(9)治疗中途转院者;(10)近期应用免疫抑制剂或激素类药物。本研究经本院医学伦理委员会审批通过[(2020)伦审第(00167)号]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 选取 2 名研究成员共同查阅医院电子病历系统,收集患者临床病历资料,包括(1)基础信息:年龄、性别、基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病)、体质指数(BMI);(2)肿瘤相关信息:肿瘤病理分型(鳞癌、腺癌)、肿瘤分期(ⅢA、ⅢB)、新辅助治疗周期(2 个、3 个)、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分(0~1 分、2 分);(3)实验室指标:治疗前 1 周内血常规结果[PLT、LYM、中性粒细胞计数(NEU)]、血清 CRP、ALB 及 PD-1 配体(PD-L1)表达(弱阳性、强阳性)等情况。资料收集人员均接受统一培训、考核,熟练掌握研究目的及意义,遵守保密原则,严格筛选病例,数据录入统一使用 Excel2021 软件,并采用双人形式录入、核对,确保数据真实性及结果可靠性。

1.2.2 治疗方案 采用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗方案,(1)PD-1 抑制剂:纳武利尤单抗注射液(规格:10 mg/mL,批准文号:S20180015,美国百时美施贵宝公司),3 mg/kg,静脉滴注,每 2 周 1 次;(2)PD-L1 抑制剂:阿替利珠单抗(规格:1 200 mg/20 mL,批准文号:S20200004,瑞士罗氏公司)静脉滴注,每 3 周 1 200 mg;(3)化疗:紫杉醇注射液(规格:30 mg/5 mL,批准文号:国药准字 H20084439,华北制药股份有限公司),静脉滴注,每 3 周 1 200 mg。21 d 为一个治疗周期,进行 2~3 个治疗周期后可择期进行根治手术。

1.2.3 血清 PLR、CAR、SII 及 PD-L1 水平检测 采集所有研究对象治疗前 1 周清晨空腹外周静脉血 2~4 mL 2 管,1 管置入乙二胺四乙酸抗凝管,使用生化分析仪(iMagic-M7 全自动型,深圳市库贝尔生物科技有限公司)检测 PLT、LYM、NEU;1 管室温静置 30 min,使用高效离心机(Avanti JXN-30 智能型,美国贝克曼连尔特公司),以半径 10 cm,转速 4 000 r/min,于 4 ℃ 条件下离心 15 min,取上层清液,-80 ℃ 环境下冷冻,采用免疫比浊法检测血清 CRP 水平,使用生化分析仪检测血清 ALB 水平;采用免疫组织化学法检测 PD-L1 水平。试剂盒均购自深圳华大基因公司,检测期间室内质控均在控。PLR、CAR、SII 计算公式:(1)PLR=外周血 PLT/LYM;(2)CAR=血清 CRP/ALB;(3)SII=外周血 PLT×NEU/LYM。PD-L1 阳性细胞占比<1%为阴性,阳性细胞占比 1%~

49%为弱阳性,阳性细胞占比>49%为强阳性。

1.2.4 研究终点 研究终点为治疗应答情况,根据应答结果将 137 例接受新辅助免疫治疗后实施根治性手术的局部晚期 NSCLC 患者分为 MPR 组与非 MPR 组。MPR 定义为切除标本中原发病灶及淋巴结残余活肿瘤细胞比例≤10%,其中,将残余活肿瘤细胞占比为 0 定义为完全病理缓解(pCR);残余活肿瘤细胞比例>10%则定义为非 MPR。

1.3 观察指标 (1)比较非 MPR 组与 MPR 组临床资料及治疗前血 PLR、CAR、SII;(2)分析治疗应答结果为 MPR 的影响因素;(3)分析治疗前血 PLR、CAR、SII 对治疗应答结果为 MPR 的预测价值;(4)分析治疗前不同血 PLR、CAR、SII 患者发生非 MPR 的情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗前血清 PLR、CAR、SII 对治疗应答结果为 MPR 的预测价值;根据 ROC 曲线分析结果中的最佳截断值将 PLR、CAR、SII 在患者中的情况划分为高表达和低表达;采用危险度分析治疗前不同血清 PLR、CAR、SII 患者发生非 MPR 的情况。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 非 MPR 组与 MPR 组临床资料比较 137 例接受新辅助免疫治疗后实施根治性手术的局部晚期 NSCLC 患者,术后发生 MPR 患者 84 例(61.31%),纳入 MPR 组,其中 pCR 患者 36 例,未发生 MPR 患者 53 例(38.69%),纳入非 MPR 组。非 MPR 组与 MPR 组年龄、性别、BMI、病理分型、新辅助治疗周期、ECOG 评分、有糖尿病、有高血压、有冠心病比例比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);非 MPR 组与 MPR 组肿瘤分期、PD-L1 表达情况比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 非 MPR 组与 MPR 组治疗前血清 PLR、CAR、SII 比较 非 MPR 组治疗前 PLR、CAR、SII 均高于 MPR 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 非 MPR 组与 MPR 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		BMI (kg/m ²)	有糖尿病	有高血压	有冠心病	病理分型	
			男	女					鳞癌	腺癌
非 MPR 组	53	54.25±7.03	31(58.49)	22(41.51)	23.89±1.54	14(26.42)	9(16.98)	3(5.66)	45(84.91)	8(15.09)
MPR 组	84	51.86±9.38	54(64.29)	30(35.71)	24.00±1.28	26(30.95)	10(11.90)	1(1.19)	68(80.95)	16(19.05)
<i>t</i> / χ^2		1.593	0.463		-0.452	0.324	0.701	0.985	0.351	
<i>P</i>		0.113	0.496		0.652	0.569	0.402	0.321	0.553	

续表 1 非 MPR 组与 MPR 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	肿瘤分期		新辅助治疗周期(个)		ECOG 评分(分)		PD-L1 表达	
		ⅢA 期	ⅢB 期	2	3	0~1	2	弱阳性	强阳性
非 MPR 组	53	26(49.06)	27(50.94)	22(41.51)	31(58.49)	46(86.79)	7(13.21)	30(56.60)	23(43.40)
MPR 组	84	56(66.67)	28(33.33)	39(46.43)	45(53.57)	78(92.86)	6(7.14)	33(39.29)	51(60.71)
t/ χ^2		4.194		0.318		1.392		3.924	
P		0.041		0.573		0.238		0.048	

表 2 非 MPR 组与 MPR 组治疗前血清 PLR、CAR、SII 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PLR	CAR	SII
非 MPR 组	53	225.93±61.79	0.38±0.12	1 130.48±301.27
MPR 组	84	149.62±48.84	0.28±0.09	824.75±271.56
t		8.027	5.556	6.150
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的影响因素 以治疗应答结果

(MPR=0,非 MPR=1)为因变量,以肿瘤分期(ⅢA 期=1,ⅢB 期=2)、PD-L1 表达(弱阳性=1,强阳性=2)、PLR(按实测值赋值)、CAR(按实测值赋值)、SII(按实测值赋值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,肿瘤分期为ⅢB 期、PD-L1 表达强阳性、PLR 升高、CAR 升高、SII 升高均是 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的保护因素($P<0.05$);将肿瘤分期、PD-L1 表达进行校正,结果显示,PLR 升高、CAR 升高、SII 升高仍为 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的影响因素

因素	校正前					校正后				
	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
ⅢB 期	0.676	0.265	6.509	1.966(1.256~3.078)	<0.001	—	—	—	—	—
PD-L1 表达强阳性	-0.572	0.178	10.342	0.564(0.374~0.851)	<0.001	—	—	—	—	—
PLR	0.285	0.077	13.692	1.330(1.088~1.625)	<0.001	0.250	0.068	13.546	1.284(1.086~1.519)	<0.001
CAR	0.251	0.085	8.704	1.285(1.106~1.493)	<0.001	0.309	0.071	18.926	1.249(1.249~1.485)	<0.001
SII	0.287	0.069	17.297	1.332(1.125~1.578)	<0.001	0.207	0.055	14.185	1.095(1.095~1.382)	<0.001

注:—表示无数据。

2.4 治疗前血清 PLR、CAR、SII 对 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的预测价值 以 MPR 组为阳性样本,非 MPR 组为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,治疗前血清 PLR、CAR、SII 预测 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.746、0.737、0.744,三者联合检测预测治疗应答结果为 MPR 的 AUC 为 0.856,大于三者单独检测的 AUC($Z=2.099、2.408、2.110,P=0.036、0.016、0.035$)。见图 1、表 4。

2.5 治疗前不同血清 PLR、CAR、SII 的 NSCLC 患者发生非 MPR 的危险度 根据 ROC 曲线分析结果中 PLR、CAR、SII 的最佳截断值,根据 PLR、CAR、SII 在患者中的表达情况划分为高表达和低表达,结果显示,治疗前血清 PLR、CAR、SII 高表达患者非 MPR 的风险分别是 PLR、CAR、SII 低表达患者的

5.165、4.476、4.397 倍($P<0.05$)。见表 5。

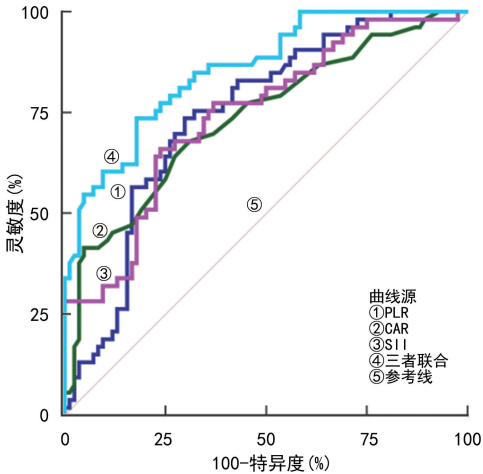


图 1 治疗前血清 PLR、CAR、SII 预测 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的 ROC 曲线

表 4 治疗前血清 PLR、CAR、SII 对治疗应答结果为 MPR 的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P	约登指数
PLR	0.746	0.664~0.816	219.13	73.58	70.24	<0.001	0.438
CAR	0.737	0.655~0.809	0.34	67.92	69.05	<0.001	0.340
SII	0.744	0.662~0.814	1 049.64	66.04	76.19	<0.001	0.422
三者联合	0.856	0.786~0.910	—	73.58	82.14	<0.001	0.557

注：—表示无数据。

表 5 治疗前不同血清 PLR、CAR、SII 的 NSCLC 患者发生非 MPR 的危险度[n(%)]

指标	表达情况	n	非 MPR 组(n=53)	MPR 组(n=84)	OR(95%CI)	P
PLR	高表达	48	39(81.25)	9(18.75)	5.165(4.386~6.023)	<0.001
	低表达	89	14(15.73)	75(84.27)		
CAR	高表达	44	36(81.82)	8(18.18)	4.476(3.519~5.682)	<0.001
	低表达	93	17(18.28)	76(81.72)		
SII	高表达	42	35(83.33)	7(16.67)	4.397(2.983~4.764)	<0.001
	低表达	95	18(18.95)	77(81.05)		

3 讨 论

NSCLC 早期无明显特异性症状,多数患者确诊时已处于中晚期,伴随癌细胞浸润及转移,治疗难度极大,预后较差^[7-8]。近年来,新辅助免疫治疗已取得一定进展,治疗后可达到 MPR 甚至 pCR,在无进展生存期、总生存期方面明显获益,但 MPR 率仍有待提高。本研究结果显示,非 MPR 发生率为 38.69%,接近 ZHANG 等^[9]的研究结果,可见非 MPR 在晚期 NSCLC 新辅助免疫治疗中仍较为常见。故探寻相关生化指标,辅助预测免疫治疗应答情况,指导临床调整治疗方案,对提高 MPR 率,延长患者生存期具有重要意义。

局部晚期 NSCLC 患者机体免疫微环境较为复杂,炎症反应在肿瘤发生、发展过程中具有至关重要的作用。本研究结果显示,非 MPR 组治疗前 PLR 高于 MPR 组,提示 PLR 表达与局部晚期 NSCLC 新辅助免疫治疗应答密切相关。分析其原因可能是机体适应性、应激性反应,肿瘤内环境存在 LYM、PLT、NEU 等大量炎症因子浸润,LYM 可辅助增强机体免疫应答,抵御肿瘤细胞侵袭,抑制肿瘤进展^[10]。局部晚期 NSCLC 患者机体大量释放 NEU 等炎症细胞,可抑制 T LYM 激活,降低其抗肿瘤免疫功效,亦可延缓 B LYM 抗体产生,加剧免疫失衡,而 PLT 可衍生转化生长因子-β 及内皮生长因子,亦可与肿瘤细胞结合生成聚合物,致使肿瘤细胞实现免疫逃逸,调控肿瘤细胞增殖、凋亡,若 PLR 减小,则提示机体炎症反应放大,且免疫防御功能减弱,肿瘤细胞免疫逃逸,治疗应答达到非 MPR 风险增加,预后较差^[11-12]。既往多项研究结果表明,外周血 PLR 与 NSCLC、胃癌等多种肿瘤发生、发展具有一定相关性^[13-14]。此外,PD-L1 强阳性表达是临床公认新辅助免疫治疗应答情况

的独立保护因素,相反,肿瘤分期为ⅢB 期是其危险因素,ⅢB 期患者癌细胞浸润、转移风险较高,治疗难度大,非 MPR 风险较高,本研究结果也验证了这一观点^[15]。本研究多因素 Logistic 回归分析发现,校正分期、PD-L1 表达后,PLR 升高仍是 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的保护因素,再次证实上述结论。NSCLC 患者 PLR 升高提示大量肿瘤细胞发生免疫逃逸,转移、侵袭能力增强,免疫防御功能下降,免疫应答减弱甚至无效,治疗应答达到非 MPR^[16]。

既往研究结果表明,长期慢性炎症反应状态可诱导 DNA 损伤,促进肿瘤细胞快速、无序生长,并加速微血管生成,进而促进肿瘤进展^[17]。本研究结果显示,非 MPR 组治疗前 CAR 高于 MPR 组。CRP 是临床常用非特异性炎症指标,具有高度保守性,正常情况下在机体血液中其水平较低,当机体发生炎症反应时,其表达可迅速上调^[18];ALB 作为临床常用机体营养状况评估指标,可转化为氨基酸以维持能量代谢,亦可合成组织蛋白,介导细胞修复、代谢路径,其在调节细胞及生物代谢过程中占据重要地位^[19]。在肿瘤微环境中,炎症反应及应激反应可形成肿瘤生长有利环境,故 CAR 升高时,炎症反应加剧,机体营养状态较差,微炎症内环境可诱发细胞 DNA 损伤,加速新血管生成,有利于肿瘤细胞生长、迁移及肿瘤扩散、转移,治疗应答易到达非 MPR。多因素 Logistic 回归分析结果显示,CAR 升高是 NSCLC 患者新辅助免疫治疗应答结果为 MPR 的保护因素。局部晚期 NSCLC 患者长期伴随炎症反应,交感神经被激活,促使细胞分泌大量儿茶酚及 CRP 等炎症因子,既可促进炎症反应放大、扩散,亦可引起激素代谢紊乱,机体处于高分解状态,加速 ALB 分解,表现为 CAR 升高,机体免疫防御功能下降,内环境促进肿瘤细胞增殖,治疗灵

敏度下降,非 MPR 风险增加^[20]。TAN 等^[21]推测 CAR 与多种癌症预后及短期生存率具有紧密联系,与本研究观点一致。

本研究结果显示,SII 与新辅助免疫治疗应答有关。SII 主要采用 LYM、PLT 及 NEU 计数来量化全身炎症反应水平,可提示机体炎症反应与免疫状态的稳定、平衡,亦可反映抗肿瘤状态。NEU 属重要炎症因子,可刺激机体大量合成血管内皮生长因子,加速新生血管形成,促进肿瘤进展,而 PLT 增加可加速肿瘤细胞免疫逃逸,故 SII 较高时肿瘤进展迅速,抗肿瘤免疫反应较弱,治疗应答非 MPR 风险提高^[22-23]。多因素 Logistic 回归分析结果显示,SII 升高是 NSCLC 患者新辅助免疫治疗应答结果为 MPR 的保护因素。提示 LYM 对肿瘤细胞的识别、杀伤及诱导凋亡的能力减弱,难以抑制肿瘤增殖、侵袭及迁移,而 NEU 及 PLT 等与肿瘤细胞相互作用,对肿瘤生长、增殖的促进作用增强,最终表现为免疫内环境稳态失衡,对免疫治疗灵敏度下降、抵抗增加,治疗应答难以达到 MPR^[24]。BI 等^[25]研究指出,SII 是接受新辅助免疫治疗患者总体生存期的独立预测因子,与本研究观点相符。

基于上述结果,本研究进一步绘制 ROC 曲线,将 PLR、CAR、SII 进行回归拟合,结果显示,治疗前血清 PLR、CAR、SII 联合预测 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的 AUC 为 0.856,优于各项指标单独预测效能,且各项指标高表达患者非 MPR 风险均是低表达患者的数倍,可作为临床预测新辅助免疫治疗应答的有效预测因子。建议临床将血清 PLR、CAR、SII 预测作为接受新辅助免疫治疗局部晚期 NSCLC 患者常规检测项目,有助于早期识别非 MPR 高风险人群,进而指导临床积极实施干预措施,选择更合理治疗方案,对降低手术分期、提高切除率、为无法切除部位争取手术机会、延长患者总体生存期等具有重要意义,值得临床推广应用。此外,鉴于 PLR、CAR、SII 与新辅助免疫治疗应答的关系,上述指标亦有望成为新的治疗靶点。

综上所述,PLR、CAR、SII 在局部晚期 NSCLC 新辅助免疫治疗非 MPR 患者血液中升高,三者均是 NSCLC 患者治疗应答结果为 MPR 的影响因素,联合检测对治疗应答结果为 MPR 具有一定预测价值,可为临床早期预测新辅助免疫治疗应答提供参考,并指导临床工作。本研究尚有不足之处,局限于单中心选例,缺乏广泛代表性,研究结果稳定性可能受到一定影响,后续仍需大量前瞻性研究进行更深入探索。

参考文献

[1] 王欣欣,黄松洁,于洋,等. 血清 ProGRP、SCCAg 及 HE4 与非小细胞肺癌患者病理特征的关系及其诊断价值分析

[J]. 现代生物医学进展,2020,20(13):2497-2501.

[2] GENG Y C,ZHANG Q N,FENG S W,et al. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer:a systematic review and Meta-analysis[J]. Cancer Med,2021,10(4):1222-1239.

[3] ZHANG C L,JIANG X C,LI Y,et al. Independent predictive value of blood inflammatory composite markers in ovarian cancer;recent clinical evidence and perspective focusing on NLR and PLR[J]. J Ovarian Res,2023,16(1):36.

[4] ALKURT E G,DURAK D,TURHAN V B,et al. Effect of C-reactive protein-to-albumin ratio on prognosis in gastric cancer patients[J]. Cureus,2022,14(4):e23972.

[5] MAO K Y,CAO Y C,SI M Y,et al. Advances in systemic immune inflammatory indices in non-small cell lung cancer: a review [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(18):e37967.

[6] ETTINGER D S,WOOD D E,AISNER D L,et al. Non-small cell lung cancer, version 5. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw,2017,15(4):504-535.

[7] PAZ-ARES L,CIULEANU T E,COBO M,et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2021,22(2):198-211.

[8] PAZ-ARES L G, RAMALINGAM S S, CIULEANU T E,et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 checkmate 227 part 1 trial[J]. J Thorac Oncol,2022,17(2):289-308.

[9] ZHANG X C,ZHANG H F,HOU F,et al. Neoadjuvant PD-(L)1 blockade plus platinum-based chemotherapy for potentially resectable oncogene-positive non-small cell lung cancer[J]. World J Surg Oncol,2024,22(1):159.

[10] 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.

[11] BAYRAKTAROGLU M,YILDIZ B P. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(26):e34180.

[12] ZHENG F,MENG Q J,ZHANG L,et al. Prognostic roles of hematological indicators for the efficacy and prognosis of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced tumors:a retrospective cohort study[J]. World J Surg Oncol, 2023,21(1):198.

[13] CAO W B,YU H C,ZHU S,et al. Clinical significance of

preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in the prognosis of resected early-stage patients with non-small cell lung cancer; a Meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(6):7065-7076.

[14] GOU M M, ZHANG Y. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio(PLR) as a prognosticating indicator for gastric cancer patients receiving immunotherapy[J]. *Horm Cancer*, 2022, 13(1):118.

[15] WANG S H, YUAN P, MAO B B, et al. Genomic features and tumor immune microenvironment alteration in NSCLC treated with neoadjuvant PD-1 blockade[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1):2.

[16] HUAI Q L, LUO C Y, 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.

[17] MAHDI J, DIETRICH J, STRAATHOF K, et al. Tumor inflammation-associated neurotoxicity[J]. *Nat Med*, 2023, 29(4):803-810.

[18] LAPITZ A, AZKARGORTA M, MILKIEWICZ P, et al. Liquid biopsy-based protein biomarkers for risk prediction, early diagnosis, and prognostication of cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1):93-108.

[19] VITA G M, DE S G, DE M E, et al. Serum albumin and nucleic acids biodistribution; from molecular aspects to biotechnological applications[J]. *IUBMB Life*, 2022, 74(9):866-879.

[20] LI H X, HARRISON E B, LI H Z, et al. Targeting brain lesions of non-small cell lung cancer by enhancing CCL2-mediated CAR-T cell migration[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):2154.

[21] TAN Y, SHAN L L, ZHAO L P, et al. Long-term follow-up of donor-derived CD7 CAR T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):34.

[22] CHEN D J, QIN H Y, DENG G C, et al. Pre-radiotherapy systemic immune inflammation index associated with overall survival in patients with advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer receiving thoracic radiotherapy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(1):226-235.

[23] STARES M, DING T E, STRATTON C, et al. Biomarkers of systemic inflammation predict survival with first-line immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(2):100445.

[24] LI C W, WU J Q, JIANG L, et al. The predictive value of inflammatory biomarkers for major pathological response in non-small cell lung cancer patients receiving neoadjuvant chemoimmunotherapy and its association with the immune-related tumor microenvironment; a multi-center study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(3):783-794.

[25] BI Z K, XU Y, GUO L, et al. Effect of peripheral blood inflammatory indicators on the efficacy of immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2024, 104(18):1601-1609.

(收稿日期:2024-07-25 修回日期:2025-01-08)

(上接第 1342 页)

[10] TAHIR S, GANIE B A, BEIGH T Y, et al. Clinico-etiological spectrum and outcome in patients with septic acute kidney injury and its comparison with non-septic acute kidney injury; a hospital-based prospective study conducted in a tertiary care hospital in North India[J]. *Cureus*, 2023, 15(4):e37857.

[11] WHITE K C, SERPA-NETO A, HURFORD R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit; incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes, a multicenter, observational study [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(9):1079-1089.

[12] MAHTAL N, LENOIR O, TINEL C, et al. MicroRNAs in kidney injury and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10):643-662.

[13] LIN Z Y, LIU Z W, WANG X, et al. MiR-21-3p plays a crucial role in metabolism alteration of renal tubular epithelial cells during sepsis associated acute kidney injury via AKT/CDK2-FOXO1 pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:2821731.

[14] 吴仕燕, 张华, 吴文, 等. 血清 miR-21-3p 对脓毒症患儿并发性急性肾损伤的预测价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(3):269-273.

[15] 郭艳梅, 李君娥, 孙慧, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患儿的血清 miR-182-5p、miR-21-3p 表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2021, 61(30):29-33.

[16] LEVSTEK T, MLINŠEK T, HOLCAR M, et al. Urinary extracellular vesicles and their miRNA cargo in patients with fabry nephropathy[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(7):1057.

[17] GUO W, LI Y H, LI Q. Relationship between miR-29a levels in the peripheral blood and sepsis-related encephalopathy[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7):7715-7722.

[18] CHANG X Y, ZHANG P, XU X X, et al. Total glucosides of paeony inhibited autophagy and improved acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion via the lncRNA TUG1/miR-29a/PTEN axis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2229-2242.

[19] 吴冲, 邢益门, 周婷, 等. 老年急性胰腺炎患者血清 miR-29a 表达水平及其对并发急性肾损伤的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(18):4392-4394.

(收稿日期:2024-09-25 修回日期:2025-01-11)