

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.022

血清 TRAIL 联合泛免疫炎症值对晚期 NSCLC 免疫治疗效果及预后的预测价值*

孟程,姚慧娟[△],苏雅星

陕西省延安市人民医院呼吸与危重症医学科,陕西延安 716000

摘要:目的 探讨血清肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)联合泛免疫炎症值(PIV)对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗效果及预后的预测价值。方法 选取2021年4月至2023年4月在该院接受免疫治疗的晚期NSCLC患者152例作为NSCLC组,另选取同期在该院体检的健康志愿者76例作为对照组。根据晚期NSCLC患者治疗3个月后的治疗效果分为无效组和有效组,根据1年预后分为死亡组和存活组。检测所有研究对象血清TRAIL水平及计算PIV;采用多因素Logistic回归分析影响晚期NSCLC患者免疫治疗预后的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析TRAIL、PIV单项及联合对晚期NSCLC患者免疫治疗效果及预后的预测价值。结果 与对照组相比,NSCLC组血清TRAIL水平降低,PIV升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。152例NSCLC患者免疫治疗3个月后完全缓解0例、部分缓解90例、疾病稳定37例、疾病进展25例,免疫治疗无效率为40.79%(62/152)。与有效组相比,无效组血清TRAIL水平降低,PIV升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清TRAIL、PIV单项及联合预测晚期NSCLC患者免疫治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为0.784、0.797、0.877,2项联合预测的AUC大于血清TRAIL($Z = 3.416, P = 0.001$)、PIV($Z = 2.813, P = 0.005$)单项预测的AUC。152例晚期NSCLC患者免疫治疗1年后病死98例(死亡组),病死率为64.47%(98/152),存活组54例。死亡组和存活组PD-L1阳性联合分数(CPS)、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、分化程度、血清TRAIL水平、PIV比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,CPS增加、血清TRAIL水平升高均是晚期NSCLC患者免疫治疗后死亡的独立保护因素($P < 0.05$),ECOG评分为2分和PIV升高均是晚期NSCLC患者免疫治疗后死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清TRAIL、PIV单项及联合预测晚期NSCLC患者免疫治疗后死亡的AUC分别为0.781、0.793、0.870,2项联合预测的AUC大于血清TRAIL($Z = 3.132, P = 0.002$)、PIV($Z = 2.497, P = 0.013$)单项预测的AUC。结论 晚期NSCLC患者血清TRAIL水平降低,PIV升高,2项指标均与免疫治疗效果及预后有关,血清TRAIL联合PIV对晚期NSCLC患者免疫治疗效果及预后均有一定的预测价值。

关键词:晚期非小细胞肺癌; 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体; 泛免疫炎症值; 免疫治疗; 预后
中图分类号:R446.11;R734.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)16-2276-07

Predictive value of serum TRAIL combined with pan-immune-inflammation value for the efficacy and prognosis of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer*

MENG Cheng, YAO Huijuan[△], SU Yaxing

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) combined with pan-immune inflammatory value (PIV) for the efficacy and prognosis of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 152 patients with advanced NSCLC who received immunotherapy in this hospital from April 2021 to April 2023 were selected as the NSCLC group, and 76 healthy volunteers who underwent physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. According to the treatment effect of advanced NSCLC patients after 3 months of treatment, they were divided into the ineffective group and the effective group. According to the prognosis of advanced NSCLC patients after 1-year follow-up, they were divided into the death group and the survival group. The serum TRAIL level was detected and PIV was calculated of all study subjects. The multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the prognosis of immunotherapy in advanced NSCLC patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of TRAIL, PIV alone and in combination for the efficacy and prognosis of immunotherapy

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2022JM-583)。

作者简介:孟程,女,副主任医师,主要从事呼吸与危重症方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1304999587@qq.com。

in advanced NSCLC patients. **Results** Compared with the control group, the serum TRAIL level in the NSCLC group was decreased, and the PIV was increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Among 152 NSCLC patients, 0 case achieved complete response, 90 cases achieved partial response, 37 cases achieved stable disease, and 25 cases achieved progressive disease after 3 months of immunotherapy, with an ineffective rate of 40.79% (62/152). Compared with the effective group, the serum TRAIL level in the ineffective group was decreased, and the PIV was increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum TRAIL, PIV alone and in combination for predicting the ineffectiveness of immunotherapy in advanced NSCLC patients were 0.784, 0.797 and 0.877, respectively. The AUC of the combined prediction of the two items was greater than that of serum TRAIL ($Z = 3.416, P = 0.001$) and PIV ($Z = 2.813, P = 0.005$) alone. Among 152 advanced NSCLC patients, 98 cases died after 1-year immunotherapy (death group), with a mortality rate of 64.47% (98/152), and 54 cases survived (survival group). There were statistically significant differences in PD-L1 positive combined positive score (CPS), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, degree of differentiation, serum TRAIL level and PIV between the death group and survival group ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that increased CPS and increased serum TRAIL level were the independent protective factor for death after immunotherapy in advanced NSCLC patients ($P < 0.05$), while 2 scores of ECOG and increased PIV were the independent risk factors for death after immunotherapy in advanced NSCLC patients ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the AUC of serum TRAIL, PIV alone and in combination for predicting death after immunotherapy in advanced NSCLC patients were 0.781, 0.793 and 0.870, respectively. The AUC of the two items combined prediction for death after immunotherapy in advanced NSCLC was greater than that of serum TRAIL ($Z = 3.132, P = 0.002$) and PIV ($Z = 2.497, P = 0.013$) alone. **Conclusion** The serum TRAIL level is decreased and PIV is increased in advanced NSCLC patients. Both indicators are related to the efficacy and prognosis of immunotherapy. The combination of serum TRAIL and PIV has certain predictive value for the efficacy and prognosis of immunotherapy in advanced NSCLC patients.

Key words: advanced non-small cell lung cancer; tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; pan-immune-inflammation value; immunotherapy; prognosis

肺癌是全球发病率和病死率均位居首位的癌症, 2022 年全球肺癌新发 2 480 301 例, 发病率为 12.4%, 死亡 1 817 172 例, 病死率为 18.7%^[1]。2022 年我国肺癌新增 106.06 万例、死亡病例 73.33 万例, 其中超过 85% 的病理类型为非小细胞肺癌 (NSCLC)^[2-3]。临床中约 70% 的 NSCLC 患者因初诊时已处于晚期而失去手术根治机会, 近年来随着免疫检查点抑制剂取得突破性进展, 免疫治疗极大地延长了晚期 NSCLC 患者的生存期, 但仍有部分患者临床获益较低^[4]。有证据表明, 炎症反应和免疫抑制引起的免疫逃逸是影响晚期 NSCLC 免疫治疗效果的重要机制^[5]。肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TRAIL) 是一种肿瘤细胞凋亡抑制因子, 同时还能激活免疫增强免疫识别和杀伤作用^[6]。张冠磊等^[7] 实验研究显示, 过表达 TRAIL 能抑制肺癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化。泛免疫炎症值 (PIV) 是 2020 年首次被提出的一种炎症标志物, 其综合了多种血细胞计数, 能很好地反映炎症反应和免疫抑制^[8], 已在头颈部鳞状细胞癌、消化道肿瘤、乳腺癌等癌症中显示出一定的疗效和预后预测价值^[9]。然而关于 TRAIL 联合 PIV 对晚期 NSCLC 免疫治疗效果及预后的预测价值报道少见, 本研究就此进行探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4 月至 2023 年 4 月在本院接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者 152 例作为 NSCLC 组。纳入标准: (1) 预计生存期 ≥ 3 个月, 接受一线免疫治疗; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 初次经病理检查确诊为 NSCLC, 且处于晚期 (TNM 分期为 III B 期 ~ IV 期); (4) 有完整的临床资料; (5) 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 0 ~ 2 分; (6) 驱动基因阴性。排除标准: (1) 肺移植患者; (2) 不能进行随访; (3) 合并慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、肺炎等其他肺疾病; (4) 存在自身免疫性疾病; (5) 妊娠期或哺乳期女性; (6) 入院前已接受过抗肿瘤治疗; (7) 存在其他恶性肿瘤; (8) 合并血液系统疾病; (9) 合并急慢性感染。NSCLC 组中男 81 例, 女 71 例; 年龄 40 ~ 75 岁, 平均 (58.62 \pm 6.56) 岁; 有吸烟史 77 例; 基础疾病: 冠心病 15 例, 糖尿病 20 例, 高血压 43 例; 肿瘤位置: 左叶 75 例, 右叶 77 例; 病理类型: 腺癌 51 例, 鳞癌 91 例, 其他 10 例; TNM 分期^[10]: III B 期 79 例, IV 期 73 例; 分化程度: 低分化 69 例, 中、高分化 83 例。另选取同期在本院体检的健康志愿者 76 例作为对照组, 其中男 41 例、女 35 例, 年龄 24 ~ 72 岁、平均 (57.47 \pm 5.33) 岁。2 组性别、年龄比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会

批准[2021 伦理审查 LW(002)号]。所有研究对象或其家属均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫治疗方法 所有晚期 NSCLC 患者均参考相关共识^[11]进行一线免疫治疗。(1)免疫单药:程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)≥1%者静脉滴注帕博利珠单抗;肿瘤细胞阳性比例分数≥50%或固有性淋巴瘤细胞阳性≥10%者静脉滴阿替利珠单抗。(2)免疫联合化疗:鳞癌者采用帕博利珠单抗+紫杉醇或白蛋白紫杉醇或卡铂,舒格利单抗+紫杉醇或卡铂,信迪利单抗+吉西他滨或铂类等方案治疗;非鳞癌者采用帕博利珠单抗+培美曲塞或铂类,阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇或卡铂,卡瑞利珠单抗+培美曲塞或卡铂等方案治疗。(3)免疫联合化疗和抗血管:阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗。(4)双免疫联合化疗:纳武利尤单抗+伊匹单抗+含铂化疗。(5)双免疫联合治疗:PD-L1≥1%者采用纳武利尤单抗+伊匹单抗治疗。除化疗和抗血管治疗外,所有晚期 NSCLC 患者的免疫治疗持续进行至毒性不可耐受或疾病进展(若首次影像学判断进展,但临床稳定则继续治疗)或死亡。

1.2.2 血清 TRAIL 水平检测和 PIV 计算 分别采集晚期 NSCLC 患者入院次日治疗前和健康志愿者体检时空腹外周静脉血 3 mL。部分静脉血标本经 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm)留取血清,采用 TRAIL 酶联免疫吸附试验试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司,货号:EK1161-96)检测 TRAIL 水平;剩余血液经枸橼酸钠抗凝后,采用迈瑞全自动血液细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司,型号:BC-760CS)检测淋巴细胞计数(LYC)、单核细胞计数(MONO)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(NEUT),计算 PIV, $PIV = MONO \times PLT \times NEUT / LYC$ ^[8]。

1.2.3 资料收集 收集晚期 NSCLC 患者的 PD-L1 阳性联合分数(CPS)、ECOG 评分、免疫治疗方案和转移部位等资料。 $CPS = (PD-L1 \text{ 阳性肿瘤细胞数} + \text{免疫细胞数}) / \text{总活细胞数} \times 100$, CPS 理论分值为 0~100 分,分值越高提示 PD-L1 水平越高,患者可能从免疫检查点抑制剂治疗中获益越大。

1.2.4 治疗效果及预后分组 晚期 NSCLC 患者治疗 3 个月后根据实体瘤疗效评价标准 1.1^[12]评估治疗效果,分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展,将疾病稳定+疾病进展划为无效,将完全缓解+部分缓解划为有效,按治疗效果将患者分为无效组和有效组^[13]。通过电话或门诊对所有晚期 NSCLC 患者随访 1 年,随访截止时间为 2024 年 4 月或随访终点事件为死亡,根据预后情况将其分为死亡组和存活组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据处理。呈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;偏态分布的计量资料以 *M*

(*P*₂₅, *P*₇₅)表示,2 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析晚期 NSCLC 患者免疫治疗预后的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TRAIL、PIV 单项及联合对晚期 NSCLC 患者免疫治疗效果及预后的预测价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组与对照组血清 TRAIL 水平和 PIV 比较 与对照组相比,NSCLC 组血清 TRAIL 水平降低,PIV 升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 NSCLC 组与对照组血清 TRAIL 水平和 PIV 比较 [*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]

组别	<i>n</i>	TRAIL(pg/mL)	PIV
NSCLC 组	152	17.76(11.05, 25.35)	907.74(517.51, 1 833.01)
对照组	76	41.86(23.91, 58.93)	46.34(27.39, 75.33)
<i>Z</i>		-7.964	11.814
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 有效组和无效组血清 TRAIL 水平和 PIV 比较 152 例 NSCLC 患者免疫治疗 3 个月后完全缓解 0 例、部分缓解 90 例、疾病稳定 37 例、疾病进展 25 例,免疫治疗无效率为 40.79%(62/152)。有效组 90 例,无效组 62 例。与有效组相比,无效组血清 TRAIL 水平降低,PIV 升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 有效组和无效组血清 TRAIL 水平和 PIV 比较 [*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]

组别	<i>n</i>	TRAIL(pg/mL)	PIV
无效组	62	15.44(8.45, 18.61)	1 634.78(899.71, 3 236.53)
有效组	90	22.50(15.75, 32.10)	668.56(377.13, 1 339.22)
<i>Z</i>		-4.785	6.209
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 TRAIL、PIV 单项及联合对晚期 NSCLC 患者免疫治疗无效的预测价值 以晚期 NSCLC 患者免疫治疗效果为状态变量(有效=0,无效=1),以 TRAIL、PIV 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,TRAIL、PIV 单项及联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.784、0.797、0.877,2 项联合预测的 AUC 大于血清 TRAIL(*Z*=3.416, *P*=0.001)、PIV(*Z*=2.813, *P*=0.005)单项预测的 AUC。见表 3 和图 1。

2.4 死亡组和存活组基线资料及 PIV、TRAIL 比较 152 例晚期 NSCLC 患者免疫治疗 1 年后病死 98 例(死亡组),病死率为 64.47%(98/152),存活组 54 例。死亡组和存活组 CPS、ECOG 评分、分化程度、血清 TRAIL 水平、PIV 比较,差异均有统计学意义

($P < 0.05$); 死亡组和存活组性别、年龄、肿瘤位置、病理类型、有吸烟史、基础疾病、TNM 分期 IV 期、免疫治

疗方案、转移部位 ≥ 2 个情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 血清 TRAIL、PIV 单项及联合对晚期 NSCLC 患者免疫治疗无效的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TRAIL	0.784	0.710~0.847	<0.001	16.27 pg/mL	82.26	60.00	0.423
PIV	0.797	0.724~0.858	<0.001	945.04	74.19	70.00	0.442
2 项联合	0.877	0.814~0.925	<0.001	—	87.10	67.78	0.549

注: — 表示无数据。

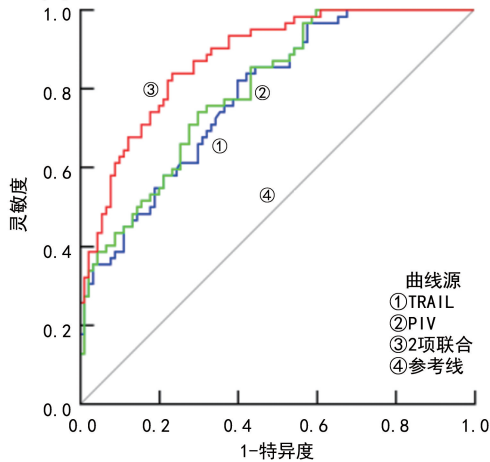


图 1 血清 TRAIL、PIV 单项及联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗无效的 ROC 曲线

2.5 多因素 Logistic 回归分析晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的影响因素 以晚期 NSCLC 患者免疫治疗后预后情况为因变量 (存活 = 0, 死亡 = 1), 以 CPS

(原值输入)、ECOG 评分 (0~1 分 = 0, 2 分 = 1)、分化程度 (中、高分化 = 0, 低分化 = 1)、血清 TRAIL 水平 (原值输入)、PIV (原值输入) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, CPS 增加、血清 TRAIL 水平升高为晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的独立保护因素 ($P < 0.05$), ECOG 评分为 2 分和 PIV 升高均为晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 TRAIL、PIV 单项及联合对晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的预测价值 以晚期 NSCLC 患者免疫治疗后预后情况为状态变量 (存活 = 0, 死亡 = 1), 以 TRAIL、PIV 单项及联合为检验变量, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 TRAIL、PIV 单项及联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的 AUC 分别为 0.781、0.793、0.870, 2 项联合预测的 AUC 大于血清 TRAIL ($Z = 3.132, P = 0.002$)、PIV ($Z = 2.497, P = 0.013$) 单项预测的 AUC。见表 6 和图 2。

表 4 死亡组和存活组基线资料及 TRAIL、PIV 比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	肿瘤位置		病理类型			有吸烟史
		男	女		左叶	右叶	腺癌	鳞癌	其他	
死亡组	98	54(55.10)	44(44.90)	59.39±6.26	47(47.96)	51(52.04)	32(32.65)	60(61.22)	6(6.12)	52(53.06)
存活组	54	27(50.00)	27(50.00)	57.22±6.91	28(51.85)	26(48.15)	19(35.19)	31(57.41)	4(7.40)	25(46.30)
$\chi^2/t/Z$		0.364		1.967	0.211		0.239	2.424	0.734	0.637
P		0.546		0.051	0.646		0.888	0.120	0.392	0.425

组别	n	基础疾病			CPS (分)	ECOG 评分		TNM 分期 IV 期
		冠心病	糖尿病	高血压		0~1 分	2 分	
死亡组	98	11(11.22)	16(16.33)	30(30.61)	4.10(2.22, 8.19)	62(63.27)	36(36.73)	51(52.04)
存活组	54	4(7.41)	4(7.41)	13(24.07)	10.58(4.09, 16.21)	46(85.19)	8(14.81)	22(40.74)
$\chi^2/t/Z$		0.570	2.424	0.734	-3.842	8.133		1.781
P		0.450	0.120	0.392	<0.001	0.004		0.182

组别	n	分化程度		免疫治疗方案		转移部位 ≥ 2 个	TRAIL (pg/mL)	PIV
		低分化	中、高分化	免疫单药	联合治疗			
死亡组	98	52(53.06)	46(46.94)	30(30.61)	68(69.39)	55(56.12)	14.06(7.47, 21.13)	1363.22(712.58, 2274.15)
存活组	54	17(31.48)	37(68.52)	18(33.33)	36(66.67)	23(42.59)	28.93(16.01, 35.92)	512.18(285.62, 907.03)
$\chi^2/t/Z$		6.541		0.119		2.551	-6.532	5.979
P		0.011		0.730		0.110	<0.001	<0.001

表5 多因素 Logistic 回归分析晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
CPS	-0.230	0.059	15.316	<0.001	0.795	0.708~0.892
ECOG 评分	2.028	0.700	8.390	0.004	7.596	1.926~29.951
分化程度	1.144	0.617	3.439	0.064	3.138	0.937~10.512
血清 TRAIL 水平	-0.190	0.045	18.168	<0.001	0.827	0.758~0.902
PIV	0.001	0.000	17.172	<0.001	1.001	1.001~1.002
常数项	1.148	0.691	2.762	0.097	—	—

注：—表示无数据。

表6 血清 TRAIL、PIV 单项及联合对晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TRAIL	0.781	0.706~0.844	<0.001	15.21 pg/mL	92.86	59.26	0.521
PIV	0.793	0.720~0.855	<0.001	145.35	63.27	79.63	0.429
2项联合	0.870	0.806~0.919	<0.001	—	74.49	85.19	0.597

注：—表示无数据。

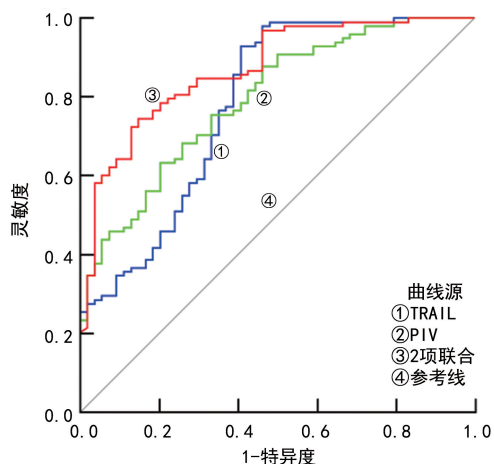


图2 血清 TRAIL、PIV 单项及联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的 ROC 曲线

3 讨论

晚期 NSCLC 即癌症已经扩散至远处器官的阶段,既往含铂双药化疗是晚期 NSCLC 的主要治疗手段,但受高肿瘤异质性和耐药性的影响,传统含铂双药化疗者中位生存期仅 10~12 个月,且伴有多种不良反应^[11]。与之相比,免疫检查点抑制剂通过与其配体结合来消除免疫检查点对免疫功能的抑制,重新激活免疫细胞的“监视功能”而发挥抗肿瘤作用,安全性高,5 年总生存率可达 20%,已逐渐成为驱动基因阴性晚期 NSCLC 的治疗选择之一,尽管如此也仅有部分患者能从免疫治疗中获益^[14]。因此,寻找评估晚期 NSCLC 免疫治疗效果及预后的血清标志物是当前研究热点。

正常情况下机体免疫监视功能识别并清除肿瘤细胞,但肿瘤细胞能通过免疫检查点、抗原性丧失、免疫抑制微环境等逃避免疫系统监视,导致肿瘤发生、发展和耐药,因此,免疫逃逸是导致免疫治疗失败及患者预后不良的重要机制之一^[11]。免疫抑制与肿瘤免疫逃逸密切相关,免疫抑制能通过抑制免疫效应细胞(如树突状细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细胞等)活性,减少免疫细胞对肿瘤的攻击,促进免疫逃逸^[5]。TRAIL 是由树突状细胞、自然杀伤细胞、T 淋巴细

胞、中性粒细胞等免疫细胞产生的一种肿瘤坏死因子家族蛋白质,能通过结合肿瘤细胞表面的死亡受体(DR)4 和 DR5 启动一系列凋亡信号传导,诱导肿瘤细胞凋亡,且对正常细胞几乎无作用,被认为是理想的抗肿瘤靶点之一;同时 TRAIL 诱导的肿瘤细胞凋亡能释放损伤相关分子模式和肿瘤抗原,进一步激活免疫系统,增强对肿瘤细胞的杀伤作用^[15]。既往实验已证实,上调 TRAIL 能结合 DR4、DR5 促进 NSCLC 细胞凋亡^[16]。LIU 等^[17]报道,二甲双胍对 NSCLC 的抗肿瘤活性依赖于内源性 TRAIL 上调,敲低 TRAIL 则会影响抗肿瘤效果。ZHANG 等^[18]报道,上调 TRAIL 能促进对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药的 NSCLC 细胞凋亡,并抑制其增殖。本研究结果显示,晚期 NSCLC 患者血清 TRAIL 水平显著降低,进一步验证了 TRAIL 作为抗肿瘤免疫反应中关键因子的结论,与既往研究一致^[19]。同时,晚期 NSCLC 患者在免疫治疗后,未有效应答的患者血清 TRAIL 水平进一步降低,而 TRAIL 水平升高则是晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的独立保护因素。这表明血清 TRAIL 水平升高与晚期 NSCLC 患者免疫治疗的有效率提高和死亡风险降低密切相关。分析认为,TRAIL 通过与肿瘤细胞表面的死亡受体结合,诱导肿瘤细胞凋亡,从而增强免疫治疗对肿瘤的抑制作用,减少肿瘤负担;此外,TRAIL 本身由免疫效应细胞表达,其水平升高可能反映了免疫效应细胞的活性增强,同时也可能激活免疫细胞参与对肿瘤细胞的清除作用,从而提升晚期 NSCLC 患者免疫治疗效果并降低死亡风险^[20]。这与 LIU 等^[17]提出的 TRAIL 增强免疫反应的作用一致。

除免疫抑制外,炎症反应也是导致免疫逃逸的重要途径,炎症反应能刺激肿瘤细胞增殖和血管生成,并招募免疫抑制细胞到肿瘤部位,削弱抗肿瘤免疫反应,从而促进免疫逃逸^[5]。近年来基于血液细胞得到系统性炎症复合指标成为肿瘤疗效和预后的重要评估手段,外周血单核细胞在肿瘤微环境的诱导下,可分化为具有 M2 样表型的肿瘤相关巨噬细胞,通过免疫抑制

促进肿瘤生长;血小板能通过释放促炎性细胞因子增强肿瘤的免疫逃逸;中性粒细胞能通过分泌促炎性细胞因子和抑制淋巴细胞功能增强肿瘤的免疫逃逸;淋巴细胞则是肿瘤免疫的核心,具有直接杀伤肿瘤细胞的作用^[21]。2020 年 FUCA 等^[8] 基于 MONO、PLT、NEUT、LYC 提出了 PIV, 相比既往建立的系统免疫炎症指数, PIV 考虑了 MONO 的作用, 可以更全面地反映炎症反应和免疫抑制状态。符茂东等^[22] 报道, 外周血 PIV 升高与错配修复基因完整型转移性结直肠癌患者免疫治疗疗效降低有关。徐方等^[23] 报道, 外周血 PIV 升高与晚期胃癌患者细胞程序性死亡受体 1 抑制剂治疗后中位无进展生存期减少有关。这说明 PIV 与多种恶性肿瘤免疫治疗效果密切相关。因而推测 PIV 可能影响晚期 NSCLC 患者免疫治疗效果及预后。本研究结果显示, 晚期 NSCLC 患者 PIV 升高, 免疫治疗后无效和死亡者 PIV 进一步升高, PIV 升高是晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的独立危险因素, 说明 PIV 升高与晚期 NSCLC 患者免疫治疗有效率降低和死亡风险增加有关。分析认为, PIV 升高反映了 MONO、NEUT、PLT 增多以及 LYC 减少。MONO、NEUT 和 PLT 增多会增加促炎性细胞因子分泌, LYC 减少则会进一步降低免疫, 这些因素共同增强了肿瘤微环境中的炎症反应和免疫抑制作用, 削弱抗肿瘤免疫反应, 导致免疫治疗效果降低和死亡风险增加^[24]。这些发现与刘天伟等^[25] 研究结果一致, 该研究同样发现, PIV 升高与晚期 NSCLC 化疗联合免疫治疗的获益减少相关, 提示 PIV 可能可以预测免疫治疗的疗效。

本研究还发现, ECOG 评分为 2 分会增加晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡风险, CPS 增加会降低 NSCLC 患者免疫治疗后死亡风险, 这与既往研究报道结果一致。考虑原因是 CPS 增加反映 NSCLC 细胞表面 PD-L1 表达升高, 有助于活化 T 淋巴细胞, 增强抗肿瘤免疫反应, 而 ECOG 评分越高反映晚期 NSCLC 患者整体状况较差, 降低了免疫治疗的耐受性和有效性, 因此免疫治疗后死亡风险更高^[26]。本研究 ROC 曲线分析结果显示, TRAIL、PIV 单项及联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗无效的 AUC 分别为 0.784、0.797、0.877, TRAIL、PIV 单项及联合预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗后死亡的 AUC 分别为 0.781、0.793、0.870, 2 项联合预测的 AUC 均大于血清 TRAIL、PIV 单项预测的 AUC。这说明血清 TRAIL 联合 PIV 对晚期 NSCLC 患者免疫治疗效果及预后均具有一定的预测价值。

综上所述, 血清 TRAIL 水平降低和 PIV 升高与晚期 NSCLC 患者免疫治疗效果差及死亡风险增加有关, 血清 TRAIL 联合 PIV 对晚期 NSCLC 患者免疫治疗效果及预后均具有一定的预测价值。但本研究样本量小且为单中心研究, 可能影响结果的广泛适用性, 未来还需多中心、大样本研究验证; 另外, 由于随访时间有限, 无法全面评估血清 TRAIL、PIV 在晚期

NSCLC 患者免疫治疗后长期预后中的作用, 且本研究未能充分考虑所有影响患者预后的因素, 因此还需做进一步的深入研究。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(27): 2037-2074.
- [4] HOSHI R, GOROSPE K A, LABOUTA H I, et al. Alternative strategies for delivering immunotherapeutics targeting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in cancer[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(9): 1181.
- [5] 非小细胞肺癌围术期免疫规范化治疗共识专家组. 非小细胞肺癌围术期免疫规范化治疗专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(9): 433-446.
- [6] GUERRACHE A, MICHEAU O. TNF-related apoptosis-inducing ligand; non-apoptotic signalling[J]. Cells, 2024, 13(6): 521.
- [7] 张冠磊, 马苗苗, 兰文静, 等. 过表达 TRAIL 的间充质干细胞对肺癌 A549 细胞系生物学功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(18): 3149-3154.
- [8] FUCA G, GUARINI V, ANTONIOTTI C, et al. The pan-immune-inflammation value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials[J]. Br J Cancer, 2020, 123(3): 403-409.
- [9] 李添翼, 任粤, 宋震亚, 等. 泛免疫炎症指数在肿瘤预后疗效的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(5): 139-143.
- [10] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [11] 周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.
- [12] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [13] 郝丽云, 苏雅星, 张馨月. LncRNA MIR4435-2HG、miR-125b-5p 表达在非小细胞肺癌抗 PD-1 疗效和预后评估中的价值[J]. 国际呼吸杂志, 2024, 44(7): 808-815.
- [14] 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专业委员会. 驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌一线免疫治疗耐药评估及治疗策略中国专家共识(2024 版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(6): 411-426.
- [15] LUO C, HE S, SHI F, et al. The role of TRAIL signaling in cancer: searching for new therapeutic strategies[J]. Biology (Basel), 2024, 13(7): 521. (下转第 2286 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.023

特应性皮炎患者血清 TSLP、ST2 水平与病情严重程度关系*

陈 华¹, 杨 英², 蔡 亮^{1△}

1. 重庆市綦江区人民医院皮肤科/医学美容科, 重庆 401420; 2. 遵义医科大学

第二附属医院皮肤科, 贵州遵义 563006

摘要:目的 探讨特应性皮炎(AD)患者血清胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)水平与病情严重程度关系。方法 选取 2022 年 4 月至 2024 年 4 月重庆市綦江区人民医院收治的 AD 患者 200 例为研究组,另选取同期在重庆市綦江区人民医院体检的健康者 200 例作为对照组。根据 AD 评分(SCORAD)结果,将 AD 患者分为轻度组、中度组和重度组。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 TSLP、ST2 水平。采用 Spearman 相关分析 AD 患者血清 TSLP、ST2 水平与病情严重程度相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 TSLP 和 ST2 单独及联合对 AD 患者病情严重程度的诊断价值。结果 研究组血清 TSLP、ST2 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度组 67 例,中度组 75 例,重度组 58 例。重度组血清 TSLP、ST2 水平均高于轻度组、中度组,且中度组血清 TSLP、ST2 水平均高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,AD 患者血清 TSLP、ST2 水平与病情严重程度均呈正相关($r_s = 0.751, 0.757, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 TSLP、ST2 单独及联合诊断 AD 患者病情严重程度为重度的曲线下面积(AUC)分别为 0.807(95%CI:0.745~0.859)、0.813(95%CI:0.752~0.865)、0.914(95%CI:0.866~0.949),2 项联合诊断的 AUC 大于血清 TSLP($Z = 2.645, P = 0.008$)、ST2($Z = 2.207, P = 0.027$)单独诊断的 AUC。结论 AD 患者血清 TSLP、ST2 水平升高,且与病情严重程度呈正相关,2 项联合用于 AD 患者病情严重程度诊断具有较高的价值。

关键词:特应性皮炎; 胸腺基质淋巴细胞生成素; 生长刺激表达基因 2 蛋白; 病情严重程度; 相关性

中图法分类号:R758.23;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)16-2282-05

Association of serum TSLP and ST2 levels with disease severity in patients with atopic dermatitis*

CHEN Hua¹, YANG Ying², CAI Liang^{1△}

1. Department of Dermatology/Medical Cosmetology, Qijiang District People's Hospital, Chongqing

401420, China; 2. Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Zunyi

Medical University, Zunyi, Guizhou 563006, China

Abstract: Objective To investigate the association of serum thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and growth stimulation expressed gene 2 (ST2) levels with disease severity in patients with atopic dermatitis (AD). **Methods** A total of 200 AD patients admitted to Qijiang District People's Hospital of Chongqing from April 2022 to April 2024 were selected as the study group, and another 200 healthy individuals who underwent physical examinations in Qijiang District People's Hospital of Chongqing during the same period were selected as the control group. According to the results of SCORing AD (SCORAD), AD patients were divided into mild group, moderate group and severe group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum TSLP and ST2 levels in all study subjects. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum TSLP, ST2 levels and the disease severity in AD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the diagnostic value of TSLP and ST2, alone or in combination, for assessing disease severity in AD patients. **Results** Serum TSLP and ST2 levels in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were 67 cases in the mild group, 75 cases in the moderate group and 58 cases in the severe group. Serum TSLP and ST2 levels in the severe group were higher than those in the mild group and the moderate group, while serum TSLP and ST2 levels in the moderate group were higher than those in the mild group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis results showed that serum TSLP and ST2 levels in AD patients

* 基金项目:贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwbkj2022-334);贵州省遵义市科技计划项目[遵市科合 HZ 字(2022)406 号]。

作者简介:陈华,女,主治医师,主要从事皮肤病与性病学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:7336685@qq.com。