

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.23.025

血液学指标在预测肿瘤免疫治疗疗效中的价值研究进展

李嘉琳,汪芳,丁小凤 综述,赵冰红[△] 审校

中部战区总医院检验科,湖北武汉 430070

摘 要:免疫治疗作为肿瘤治疗的重要手段,已在多种肿瘤中展现出显著疗效。尤其是免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体 T 淋巴细胞免疫疗法,已成为多种恶性肿瘤的重要治疗手段。然而,免疫治疗的疗效存在个体差异,部分患者无法从中获益,甚至可能出现严重不良反应。因此,寻找有效的疗效预测标志物成为当前研究的热点。血液学指标因其便捷性、可重复性和低成本,逐渐成为预测肿瘤免疫治疗疗效的重要工具。该文综述了近年来血液学指标在预测肿瘤免疫治疗疗效中的研究进展,重点探讨了中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值,以及循环肿瘤 DNA、D-二聚体、血清乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、细胞因子等标志物在肿瘤免疫治疗中的临床应用价值,并展望了未来研究方向。

关键词:血液学指标; 肿瘤免疫治疗; 预测价值; 免疫疗法; 肿瘤标志物

中图法分类号:R446.1;R730.51

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)23-3306-07

Research progress on the value of hematological indicators in predicting the efficacy of tumor immunotherapy

LI Jialin, WANG Fang, DING Xiaofeng, ZHAO Binghong[△]

Department of Clinical Laboratory, Central Theater Command General

Hospital, Wuhan, Hubei 430070, China

Abstract: As an important means of tumor treatment, immunotherapy has shown significant efficacy in a variety of tumors. Immune checkpoint inhibitors and chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, in particular, have become important treatments for a variety of malignant tumors. However, there are individual differences in the efficacy of immunotherapy, and some patients cannot benefit from it, and may even experience serious adverse reactions. Therefore, the search for effective predictive markers has become a hotspot of current research. Hematological indicators have gradually become an important tool for predicting the efficacy of tumor immunotherapy due to their convenience, reproducibility and low cost. This article reviews the research progress of hematological indicators in predicting the efficacy of tumor immunotherapy in recent years, focusing on the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-monocyte ratio, and the clinical application value of circulating tumor DNA, D-dimer, serum lactate dehydrogenase, C-reactive protein, cytokines and other markers in tumor immunotherapy, and the future research direction is prospected.

Key words: hematological indicator; tumor immunotherapy; predictive value; immunotherapy; tumor marker

免疫治疗是近年来肿瘤治疗领域的一项突破,其核心思想是通过激活或增强患者自身的免疫系统来识别和杀伤肿瘤细胞^[1]。与传统的手术治疗、放疗和化疗不同,免疫治疗不仅能够直接攻击肿瘤,还能通过免疫记忆效应实现长期的疾病控制,甚至达到“功能性治愈”的效果。近年来,以免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体 T 淋巴细胞免疫疗法和肿瘤疫苗为代表的免疫治疗手段在多种恶性肿瘤中取得了明显疗效,为患者带来了新的希望。然而,肿瘤免疫治疗的广泛

应用仍面临诸多挑战,如预测治疗反应的个体差异、免疫相关不良反应及耐药机制等^[2]。

免疫治疗的总体反应率为 20% 左右,部分患者甚至出现严重的不良反应^[3]。因此,如何精准预测免疫治疗的疗效,成为临床实践中的重要课题。传统的疗效预测标志物,如程序性死亡配体(PD-L1)和肿瘤突变负荷(TMB),虽然具有一定的预测价值,但其检测复杂、成本高昂,且受限于组织可及性^[4]。相比之下,血液学指标因其便捷性和低成本,逐渐成为目前研究

[△] 通信作者, E-mail: zhaobinghong0916@sina.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20251013.0929.002\(2025-10-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20251013.0929.002(2025-10-14))

引用格式: 李嘉琳,汪芳,丁小凤,等. 血液学指标在预测肿瘤免疫治疗疗效中的价值研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(23): 3306-3312.

热点。

1 血液学指标的分类及其在肿瘤免疫治疗中的预测价值

1.1 炎症相关指标

1.1.1 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR) NLR 是一种基于外周血常规检测的炎症标志物,近年来,其在肿瘤免疫治疗领域受到广泛关注。NLR 通过反映机体系统性炎症状态和免疫平衡,被认为是一种潜在的既经济又便捷的生物标志物^[5]。

中性粒细胞和淋巴细胞在免疫系统中扮演着不同的角色。中性粒细胞是非特异性免疫的重要组成部分,主要参与急性炎症反应,但在炎症反应过度激活时,中性粒细胞可能通过分泌促炎性细胞因子[如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF- α)]进而抑制淋巴细胞功能,最终导致肿瘤微环境(TME)的免疫抑制状态。NLR 的升高通常意味着中性粒细胞增多和/或淋巴细胞减少,可能提示免疫抑制状态和预后较差^[6-7]。多项研究表明,NLR 与肿瘤免疫治疗的疗效密切相关^[8-10]。例如,在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中,低 NLR 与较高的疾病缓解率(ORR)和较长的无疾病生存期(PFS)相关。这可能是因为低 NLR 反映了更强的抗肿瘤免疫活性和更少的系统性炎症^[8]。有研究表明,NLR 与 NSCLC 患者接受免疫治疗的疗效显著相关,NLR>3.985 的患者 PFS 显著短于低 NLR 组^[9]。NLR 的预测价值不仅限于 NSCLC,还在乳腺癌、鼻咽癌和胰腺癌等多种肿瘤中得到验证。在胰腺癌中,NLR 的升高与肝转移和不良预后相关^[10]。

NLR 与目前常见的免疫疗效预测指标也有较大的相关性。PD-L1 是目前被广泛认可的免疫治疗预测标志物,但其表达存在异质性和局限性。有研究表明,NLR 与 PD-L1 表达联合使用可以提高预测的准确性^[11]。例如,在 PD-L1 低表达的患者中,低 NLR 仍可能提示较好的免疫治疗反应^[12]。TMB 是另一个重要的免疫治疗预测标志物,高 TMB 通常与较好的免疫治疗反应相关,有研究表明,NLR 与 TMB 联合分析可以更全面地评估患者的免疫状态和治疗潜力^[13]。

NLR 作为一种简单、经济的炎症标志物,在预测肿瘤免疫治疗疗效和预后方面具有重要价值。其临床应用仍面临一些挑战:首先,NLR 的截断值尚未统一,不同研究采用的标准差异较大;其次,NLR 受多种因素影响,如感染、手术和化疗,可能降低其特异性。未来通过与其他生物标志物(如 PD-L1 和 TMB)联合使用、进一步探索 NLR 的标准化检测方法,致力于解决 NLR 在临床应用中的挑战,NLR 有望为肿瘤免疫治疗提供更多精准化支持。

1.1.2 血小板/淋巴细胞比值(PLR) PLR 作为一种反映全身炎症状态的生物标志物,近年来在肿瘤免疫治疗疗效预测中受到广泛关注^[14]。PLR 因其易于

获取、成本低廉且与 TME 密切相关,成为研究热点之一。

PLR 能够综合反映机体的炎症状态和免疫反应。PLR 升高通常提示血小板增多或淋巴细胞减少,可能与肿瘤的免疫逃逸和不良预后相关。有研究表明,PLR 在 NSCLC 免疫治疗中具有显著的预测价值^[15]。一项研究分析了 NSCLC 患者免疫治疗前后 PLR 的变化,发现治疗前 PLR 较低的患者对免疫治疗的响应率更高,PFS 更长,此外,PLR 的动态变化(Δ PLR)也被证实与免疫治疗的疗效密切相关, Δ PLR 较高的患者预后较好^[16]。提示 PLR 不仅可作为治疗前的预测指标,还可用于监测治疗过程中的疗效变化。PLR 的预测价值不仅限于 NSCLC,在乳腺癌、食管癌等其他肿瘤中也得到了验证^[17-20]。例如,在乳腺癌新辅助治疗中, Δ PLR 和 Δ NLR(NLR 的动态变化)被证明是病理完全缓解(pCR)的独立预测因素^[21]。在食管癌中,高 PLR 与较差的预后显著相关,提示 PLR 可作为食管癌患者个体化治疗的参考指标^[22]。

尽管 PLR 在肿瘤免疫治疗疗效预测中展现出潜力,但其应用仍存在局限性。首先,PLR 的临界值在不同研究中存在差异,缺乏统一标准;其次,PLR 受多种因素影响,如感染、慢性炎症等,可能干扰其预测准确性;最后,现有研究多为回顾性分析,需进一步开展大规模前瞻性研究以验证其可靠性。将来通过进一步探索 PLR 与其他生物标志物(如 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷)的联合应用,以提高预测准确性;开展多中心、大样本的前瞻性研究,明确 PLR 在不同肿瘤类型中的预测价值;研究 PLR 与肿瘤微环境的相互作用机制,为开发新的治疗靶点提供理论依据。PLR 有望成为指导肿瘤免疫治疗个体化决策的重要工具。

1.1.3 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR) LMR 是外周血中淋巴细胞绝对计数与单核细胞绝对计数的比值。淋巴细胞在抗肿瘤免疫中发挥核心作用,尤其是 CD8⁺T 淋巴细胞,能够直接杀伤肿瘤细胞。而单核细胞在肿瘤微环境中可能分化为肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),在肿瘤的发生发展中发挥着关键作用,并最终促进肿瘤生长以及发生免疫逃逸^[23]。

有研究表明,LMR 与多种恶性肿瘤的预后密切相关,例如,在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中,高 LMR(>3.5)患者的 3 年生存率显著高于低 LMR 患者(81.0% vs. 50.0%)^[24]。在Ⅲ期结肠癌患者中,术前 LMR $\geq$ 4.29 的患者 3 年总生存率显著优于低 LMR 组,提示 LMR 可作为肿瘤预后的独立预测因子^[25]。

LMR 在预测肿瘤免疫治疗疗效中的作用逐渐受到关注。有研究表明,高 LMR 可能与更好的免疫治疗反应相关^[26]。例如,在接受抗 PD-1 联合仑伐替尼治疗的肝癌患者中,循环效应记忆 T 淋巴细胞的浸润与治疗反应显著相关,而 LMR 可能间接反映了这类

细胞的活性^[27]。此外,LMR 还与 TME 中调节性 T 淋巴细胞(Tregs)和细胞毒性 T 淋巴细胞的比例相关,进一步支持其在免疫治疗疗效预测中的潜力^[27]。未来研究可进一步探索 LMR 与其他免疫标志物(如 PD-L1 表达、肿瘤突变负荷)的联合应用,以提高预测准确性;进一步阐明其生物学机制,并探索其在临床实践中的应用潜力,为肿瘤免疫治疗的精准化提供支持。

1.1.4 NLR、PLR、LMR 在相同肿瘤类型中预测免疫治疗疗效的优劣 在肿瘤免疫治疗疗效预测中,NLR、PLR 和 LMR 是常见的外周血炎症标志物,但其预测效能因肿瘤类型和临床背景而异。

NLR 在多种肿瘤中有一定的适用性:在黑色素瘤、NSCLC、肾细胞癌等中,高 NLR(>3~5)通常与免疫治疗耐药和较差生存[PFS/总生存期(OS)]相关,机制可能与促肿瘤炎症微环境相关^[28]。NLR 操作简便,临床检测标准化程度高。但也存在一定局限性,易受感染、激素等干扰。而且不同研究中的 cut-off 值差异较大。PLR 多与血管生成肿瘤相关,在肝癌、结直肠癌等血管生成活跃的肿瘤中,高 PLR(>150~300)可能预测抗 PD-1 疗效较差[血小板通过转化生长因子(TGF)- β 等抑制免疫]。PLR 特异性较低:血小板受化疗、出血等因素影响显著,预测稳定性弱于 NLR。LMR 更能反应免疫微环境:高 LMR 提示淋巴细胞浸润优势,在霍奇金淋巴瘤、肉瘤等中与免疫治疗响应正相关(单核细胞分化为 M2 巨噬细胞可能抑制免疫)。LMR 在部分研究中(如 NSCLC),LMR 的预后区分度优于 NLR/PLR。但同时 LMR 在临床验证规模中的使用价值通常小于 NLR^[28]。

在肺癌中,一项 Meta 分析显示高 NLR 与抗 PD-1 疗效负相关($HR \approx 1.5 \sim 2.0$),部分研究认为其预测 OS 的 AUC 高于 NLR(如 0.65 vs. 0.60),PLR 预测价值争议较大,可能与血栓形成风险混杂相关^[29]。在黑色素瘤中,NLR ≥ 5 与显著缩短的 PFS 相关(KEYNOTE-006 亚组分析)^[30]。高 LMR 与更长 OS 相关,但需联合其他标志物(如 LDH)提升预测效能^[25]。综合比较见表 1。

表 1 NLR、PLR、LMR 综合比较

指标	稳定性	特异性	临床实用性	最佳证据等级
NLR	中至高	中	高(广泛验证)	多癌种 Meta 分析
PLR	低至中	低	中(特定癌种)	单中心回顾研究
LMR	中	高	中(新兴标志物)	前瞻性队列支持

在多数肿瘤中,NLR 因临床易获取和广泛验证成为首选指标,但 LMR 在特异性上可能更优(尤其淋巴瘤/肉瘤)。PLR 的预测价值相对有限,更适合作为补充指标。未来需前瞻性研究标准化阈值并探索多参数模型。

1.2 循环肿瘤 DNA(ctDNA) ctDNA 作为一种非侵入性液体活检技术,近年来在预测肿瘤免疫治疗疗效方面取得了显著进展。以下是相关研究的主要进展和发现:ctDNA 通过检测血液中的肿瘤来源 DNA 片段,能够实时反映肿瘤负荷和动态变化^[31]。有研究表明,ctDNA 水平的变化与免疫治疗的疗效密切相关,尤其是在 NSCLC 和胃食管癌等肿瘤中^[32]。一项国际多中心 II 期临床研究(BR. 36)显示,ctDNA 分子应答(ctDNA mR)与 PD-1 抑制剂单药治疗的疗效高度相关。ctDNA 应答患者的 PFS 和 OS 显著优于未应答患者,且 ctDNA 应答与影像学评估的一致性达到 75% 特异度和 82% 灵敏度^[33]。约翰·霍普金斯大学的研究表明,ctDNA 水平变化与 T 淋巴细胞激活相关,能够预测胃食管癌患者对免疫疗法的反应,并为个性化治疗方案提供依据^[34]。ctDNA 作为早期疗效预测工具可以在治疗早期(如 3~9 周内)预测患者的长期生存结果。例如,在 NSCLC 患者中,早期 ctDNA 清除与更好的 PFS 和 OS 显著相关。已有研究表明,ctDNA 应答深度(如最大突变等位基因分数 MAF 下降)与影像学评估的 RECIST 标准一致性较高,能够识别出对免疫治疗预后不佳的患者^[35]。

ctDNA 不仅在晚期肿瘤中具有预测价值,在早期肿瘤(如早期 NSCLC)中也显示出重要潜力。研究表明,根治性治疗前后检测 ctDNA 可以预测复发风险,并指导辅助治疗决策。相关研究表明,治疗前 ctDNA 检测与无复发生存率(RFS)和 OS 显著相关,即使在 ctDNA 水平极低的情况下也能提供预测信息^[32]。非脱落 ctDNA 分析:对于 ctDNA 未检测到的患者,其复发风险较低,但仍需结合其他生物标志物(如驱动基因突变和 PD-L1 表达)进行综合评估。ctDNA 与其他生物标志物(如 PD-L1 表达、TMB)的结合,可以进一步提高免疫治疗疗效预测的准确性^[36]。例如,ctDNA 与 DNA 甲基化标志物的联合分析在肺癌诊断和治疗中显示出高潜力^[37]。

ctDNA 作为一种实时、动态的肿瘤监测工具,在免疫治疗疗效预测中展现出巨大潜力。通过结合其他生物标志物和优化检测技术,ctDNA 有望为肿瘤患者提供更加精准和个性化的治疗方案。

1.3 其他血液学指标

1.3.1 D-二聚体 D-二聚体是纤溶酶降解交联纤维蛋白的产物,是反映凝血和纤溶系统活化的标志物,其水平升高通常反映高凝状态和纤溶亢进。高 D-二聚体水平与肿瘤的侵袭性和较差的预后相关^[38]。近年来,D-二聚体在肿瘤诊疗中的价值逐渐被重视,尤其是在肿瘤免疫治疗领域。但免疫治疗存在显著个体差异。因此,寻找可靠的生物标志物以预测肿瘤免疫治疗疗效和预后至关重要。且 D-二聚体作为一种易于检测且成本较低的生物标志物,其在肿瘤免疫治疗中的应用前景备受关注。

D-二聚体在肿瘤患者中通常升高,这与肿瘤相关的高凝状态密切相关。有研究表明,癌细胞可通过诱导血小板聚集、调节内皮细胞功能等方式激活凝血系统,进而促进肿瘤生长和转移。这种高凝状态不仅增加了血栓风险,还可能通过影响 TME(如免疫细胞浸润和血管生成)间接影响免疫治疗的疗效^[39]。一项针对 233 例接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的食管鳞状细胞癌(ESCC)患者的研究发现,D-二聚体水平与患者的 PFS 和 OS 显著相关,D-二聚体水平高于 236 ng/mL 的患者,其 PFS 和 OS 均显著低于低水平组^[38]。此外,在纤维蛋白原水平较低的患者中,D-二聚体的预测价值更为显著。在晚期肺腺癌(LUAD)患者中,清蛋白与 D-二聚体比值(ADR)被证明是一种新型预后指标。一项回顾性研究表明,ADR 高于 16.608 的患者在接受一线铂类化疗后,其疾病控制率(DCR)和 ORR 显著提高,且中位 PFS 明显延长,这表明 ADR 可作为评估免疫治疗疗效的潜在标志物^[40]。D-二聚体在其他肿瘤类型(如结直肠癌、肝癌)中的研究也显示,其水平与肿瘤分期、预后及治疗反应密切相关,结直肠癌患者术前 D-二聚体水平与术后生存期呈负相关^[41]。

D-二聚体常与其他生物标志物(如清蛋白、纤维蛋白原、血小板计数等)联合使用,以提高预测的准确性。例如,在肺腺癌中,ADR 的预测价值优于单独使用 D-二聚体或清蛋白^[42]。此外,NLR 和 PLR 等炎症标志物也与免疫治疗疗效相关,未来可探索其与 D-二聚体的联合应用。

尽管 D-二聚体在肿瘤免疫治疗疗效预测中展现出潜力,但仍面临一些挑战。例如,D-二聚体水平的升高可能受多种因素(如感染、炎症、手术等)影响,导致假阳性结果。此外,不同检测方法的截断值差异也可能影响结果的可靠性。未来研究应进一步优化检测方法,探索 D-二聚体与其他标志物的联合应用,并通过大规模临床试验验证其预测价值。

1.3.2 血清乳酸脱氢酶(LDH) LDH 是一种广泛存在于细胞内的酶,参与糖酵解和能量代谢过程。近年来,LDH 在肿瘤微环境中的作用逐渐受到关注,尤其是在肿瘤免疫治疗疗效预测中的应用。有研究表明,LDH 水平与肿瘤的侵袭性、预后及免疫治疗反应密切相关。LDH 是糖酵解过程中的关键酶,催化乳酸与丙酮酸之间的转化。在肿瘤细胞中,LDH 活性增强,促进乳酸生成,为肿瘤细胞提供能量并维持酸性微环境,从而促进肿瘤生长和转移。此外,LDH 水平升高与肿瘤血管生成、缺氧诱导因子(HIF-1 α)表达及免疫抑制微环境密切相关,这些因素共同影响免疫治疗的疗效^[43]。

有研究表明,LDH 水平与 NSCLC 患者接受 PD-1 抑制剂治疗的 OS 显著相关^[44-45]。高 LDH 水平患者的中位 OS 显著低于低 LDH 水平患者(3 个月 *vs.*

34 个月),提示 LDH 可作为预测肿瘤免疫治疗疗效的生物标志物。在转移性结直肠癌患者中,低 LDH 水平患者从贝伐珠单抗联合化疗的二线治疗中获益更多,PFS 显著改善($HR=0.39$),而高 LDH 水平患者未见明显获益。LDH 在黑色素瘤、胰腺癌、膀胱癌等多种肿瘤中的预后价值也得到了验证。高 LDH 水平通常与较差的免疫治疗反应和较短的生存期相关。研究发现,LDH 与中性粒细胞/(白细胞-中性粒细胞)值(dNLR)联合使用可更准确地预测 NSCLC 患者的免疫治疗疗效,低 LDH 和低 dNLR 患者的 OS 显著优于高 LDH 和高 dNLR 患者(16.5 个月 *vs.* 4.8 个月)^[46]。在骨髓增生异常综合征(MDS)患者中,LDH 与缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)和唾液酸(SA)联合检测可显著提高疗效预测的准确性($AUC=0.904$)^[47]。目前,LDH 作为免疫治疗疗效预测标志物的研究仍存在一些局限性,例如:部分研究样本量较小,可能影响结果的可靠性;LDH 与免疫治疗反应的具体机制尚未完全阐明;LDH 检测方法和临界值的标准化仍需进一步研究。

LDH 作为一种经济、易检测的生物标志物,在肿瘤免疫治疗疗效预测中展现出重要价值。通过与其他标志物联合使用,LDH 可进一步提高预测的准确性。未来,随着研究的深入和技术的进步,LDH 有望在肿瘤免疫治疗的个体化治疗中发挥更大作用。

1.3.3 C 反应蛋白(CRP) CRP 是一种急性期反应蛋白,由肝脏合成,受 IL-6 等促炎性细胞因子调控。其水平升高通常提示全身性炎症或感染,也可能与肿瘤相关炎症和免疫抑制性微环境相关。高基线 CRP 可能与较差的免疫治疗疗效相关^[48]。例如,在黑色素瘤、NSCLC 患者中,高 CRP 水平可能提示肿瘤相关炎症或免疫逃逸,导致 PD-1 抑制剂疗效降低^[48-49]。有研究表明,CRP 水平升高可能与髓系来源的抑制细胞(MDSCs)增多、T 淋巴细胞功能抑制相关。治疗早期 CRP 水平下降可能与更好的疗效相关,而持续升高可能提示疾病进展或超进展。高 CRP 与较差的 OS 和 PFS 相关,可能是预后不良的独立因素。

1.3.4 细胞因子 细胞因子是免疫微环境的关键调控分子,其谱系变化可反映免疫激活或抑制状态。促炎性细胞因子(如 IL-6、TNF- α 、IFN- γ)的高表达与免疫治疗耐药相关,可能通过促进 MDSCs、Tregs 扩增或激活 JAK/STAT 通路导致免疫抑制^[50]。IFN- γ 反映 T 淋巴细胞活性,治疗早期升高可能预示疗效,但持续升高可能导致 PD-L1 上调(适应性免疫抵抗)^[51]。免疫抑制性细胞因子(如 IL-10、TGF- β)表达升高提示免疫抑制性微环境,与较差的免疫治疗反应相关^[52]。趋化因子(如 CXCL9/CXCL10)反映 T 淋巴细胞募集能力,可能与更好的疗效相关。

2 血液学指标在肿瘤免疫治疗中的临床应用

2.1 血液学指标在肿瘤免疫治疗疗效评估中的应

用 疗效预测价值; NLR、PLR 和 LMR 等血液学指标在预测 NSCLC 患者免疫治疗疗效方面具有重要价值。血液学指标在黑色素瘤、胃癌等多种肿瘤的免疫治疗疗效预测中也展现出潜力。例如, 一项针对黑色素瘤患者的研究发现, ctDNA 水平的变化与免疫治疗的疗效显著相关^[33]。

与肿瘤相关参数相结合: 在肿瘤免疫治疗中, 血液学指标同时结合上肿瘤相关参数的变化(如肿瘤体积)能够对治疗效果进行更精准的把控。

2.2 血液学指标在肿瘤免疫治疗不良反应监测中的作用 免疫相关不良反应(irAEs)的预测: 血液学指标如 NLR、PLR 等可以预测免疫治疗中可能出现的不良反应。例如 NLR 和 PLR 的升高可能与免疫治疗的不良反应风险增加相关^[53]。

3 挑战与未来展望

3.1 当前研究的局限性

3.1.1 血液学指标的多样性与复杂性 血液学指标包括 NLR、PLR、LMR 及可溶性 PD-L1、ctDNA 等, 这些指标在不同肿瘤类型和治疗方案中的表现可能存在差异。例如, NLR 在 NSCLC 中可能具有预测价值, 但在其他肿瘤类型中的适用性目前尚不明确^[54]。此外, 不同指标之间可能存在相互作用, 单一指标的预测能力有限, 需要结合多种指标进行综合评估。

3.1.2 标准化问题与个体化差异 目前多数血液学指标的截断值尚无统一标准, 不同肿瘤表现也不同。肿瘤患者的免疫状态受多种因素影响, 如年龄、性别、基础疾病、感染状态等, 同时, 免疫治疗又具有异质性, 不同患者对治疗的反应不同, 耐药程度也不尽相同, 这些因素均可能导致血液学指标的变化, 影响其预测的准确性, 从而限制其临床应用。

3.1.3 动态变化与时间依赖性 血液学指标在治疗过程中可能发生动态变化, 例如 ctDNA 水平在肿瘤免疫治疗早期可能迅速下降, 但其长期预测价值仍需进一步验证。部分研究仅基于基线数据进行分析, 未能充分反映治疗过程中指标的变化趋势, 这可能影响其预测的准确性。

3.1.4 与其他预测标志物的协同作用 血液学指标与 PD-L1 表达、TMB 等传统预测标志物的关系尚未完全明确。例如, PD-L1 高表达患者可能对肿瘤免疫治疗更敏感, 但其与血液学指标的相关性仍需进一步研究。此外, 血液学指标与影像学检查、组织活检等方法的结合应用仍需更多研究支持。

3.1.5 技术局限性与成本问题 部分血液学指标的检测技术(如 ctDNA 分析)成本较高, 且需要专业的设备和人员, 限制了其在基层医疗机构的推广。液体活检技术虽然具有无创、可重复性高的优势, 但其灵敏度和特异性仍需进一步提高。

3.2 未来研究方向

3.2.1 探索新型血液学生物标志物 ctDNA: 监测

TMB 和微卫星不稳定性, 评估肿瘤负荷和克隆演化。外泌体: 分析肿瘤来源的外泌体, 获取肿瘤抗原和免疫调节分子信息。细胞因子和趋化因子: 研究免疫相关细胞因子和趋化因子, 评估免疫系统激活状态。

3.2.2 构建多组学预测模型 整合多维度数据: 结合基因组、转录组、蛋白质组等多组学数据, 构建更精准的预测模型。

机器学习应用: 利用机器学习算法分析复杂数据, 识别关键生物标志物并优化预测模型。

3.2.3 动态监测血液学指标 治疗前后监测: 动态监测血液学指标变化, 评估治疗反应和预测长期疗效。耐药机制研究: 通过动态监测探索耐药机制, 指导治疗方案调整。

3.2.4 关注血液学指标与肿瘤免疫治疗不良反应的关系 预测不良反应: 研究血液学指标与肿瘤免疫相关不良反应的关系, 提前预警。指导干预措施: 根据血液学指标变化, 及时采取干预措施, 降低不良反应风险。

4 结 论

随着免疫治疗在肿瘤治疗方面的卓越疗效, 越来越多的研究关注在预测疗效指标方面, 特别是通过血液学等无创手段进行疗效预测和评估, 特别是以临床检验科常见的 NLR、LMR、PLR、D-二聚体和 ctDNA 等血液学指标方面。本研究系统性综述了血液学指标在预测肿瘤免疫治疗疗效方面的研究, 并提示这些指标具有重要的临床应用价值。但同时, 这些重要的结论大部分都是通过回顾性临床研究进行, 还需更多的前瞻性临床研究证实这些结论, 后期, 可以通过进一步研究和优化, 证实血液学指标对于肿瘤免疫治疗疗效的临床预测和评估疗效价值。血液学指标有望成为指导肿瘤免疫治疗个体化决策的重要工具, 为肿瘤患者带来更多获益。

参考文献

- [1] DENG H J, KAN A N, LYU N, et al. Tumor-derived lactate inhibit the efficacy of lenvatinib through regulating PD-L1 expression on neutrophil in hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002305.
- [2] WANG-BISHOP L, KIMMEL B R, NGWA V M, et al. STING-activating nanoparticles normalize the vascular-immune interface to potentiate cancer immunotherapy [J]. Sci Immunol, 2023, 8(83): eadd1153.
- [3] SHI J P, LI J Y, WANG Q, et al. The safety and efficacy of immunotherapy with anti-programmed cell death 1 monoclonal antibody for lung cancer complicated with Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(10): 3929-3942.
- [4] AI L Y, XU A T, XU J. Roles of PD-1/PD-L1 pathway: signaling, cancer, and beyond [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248: 33-59.

- [5] DAVAR D, MORRISON R M, DZUTSEV A K, et al. Neoadjuvant vidutolimod and nivolumab in high-risk resectable melanoma: a prospective phase II trial[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(11): 1898-1918.
- [6] 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.
- [7] LIU J J, LI S, ZHANG S, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(8): e22964.
- [8] FANG Q Y, 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.
- [9] 马凤云, 肖泽民, 董文, 等. 血液生物标志物与免疫治疗晚期非小细胞肺癌疗效相关性的研究[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(11): 1373-1389.
- [10] HUA Y Q, WANG P, ZHU X Y, et al. Radiofrequency ablation for hepatic oligometastatic pancreatic cancer: an analysis of safety and efficacy[J]. *Pancreatology*, 2017, 17(6): 967-973.
- [11] ZHOU L, WANG J, LYU S C, et al. PD-L1+NEUT, Foxp3+Treg, and NLR as new prognostic marker with low survival benefits value in hepatocellular carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211045820.
- [12] XU L, XU M Y, SUN W, et al. Clinical characteristics and prognostic impact of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2023, 41(6): 816-824.
- [13] REN F P, ZHAO T, LIU B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) predicted prognosis for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who received immune checkpoint blockade (ICB)[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 4235-4244.
- [14] YOSHIMURA A, TAKEDA T, KATAOKA N, et al. Impact of the response to platinum-based chemotherapy on the second-line immune checkpoint inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer with PD-L1 expression $\leq 49\%$: a multicenter retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1303543.
- [15] 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.
- [16] 孔锐, 李奉, 郑林鹏, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率对 NSCLC 患者放疗效果的预测价值[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(13): 1261-1266.
- [17] DIEM S, SCHMID S, KRAPP M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab[J]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 176-181.
- [18] TOPKAN E, KILIÇ DURANKUŞ N, ŞENYÜREK Ş, et al. Factors influencing immunotherapy outcomes in cancer: sarcopenia and systemic inflammation[J]. *Cancer Control*, 2025, 32: 10732748251318390.
- [19] DHARMAPURI S, ÖZBEK U, JETHRA H, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio appear predictive of immune treatment related toxicity in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(11): 1900-1912.
- [20] QIAN A, ZANDI A, BUCCIOL R, et al. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as venous thromboembolism predictors in breast cancer patients pre- and post-therapy[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2025, 36(2): 62-67.
- [21] CHO A, UNTERSTEINER H, FITSCHEK F, et al. The clinical relevance of laboratory prognostic scores for patients with radiosurgically treated brain metastases of non-pulmonary primary tumor[J]. *J Neurooncol*, 2021, 153(3): 497-505.
- [22] WANG C C, HSU M H, LEE C T, et al. Prognostic significances of systemic inflammatory response markers in patients with synchronous esophageal and head and neck cancers[J]. *Head Neck*, 2024, 46(8): 1946-1955.
- [23] CAO J X, CHEN Q, XUE B, et al. Predictive value of immunotherapy-induced inflammation indexes: dynamic changes in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2280002.
- [24] KEANE C, GILL D, VARI F, et al. CD4(+) tumor infiltrating lymphocytes are prognostic and Independent of R-IPI in patients with DLBCL receiving R-CHOP chem-immunotherapy[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(4): 273-276.
- [25] WATANABE S, SHIMOI T, NISHIKAWA T, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic and potential tumor microenvironment indicator in advanced soft tissue sarcoma treated with first-line doxorubicin therapy[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 10734.
- [26] OU Y, LIANG S, GAO Q, et al. Prognostic value of inflammatory markers NLR, PLR, LMR, dNLR, ANC in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a Meta-analysis and systematic review[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1482746.
- [27] MINICI R, SICILIANO M A, AMMENDOLA M, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte-to-C reactive protein ratio (LCR) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing chemoembolizations (TACE) of the liver: the unexplored corner linking tumor microenvironment, biomarkers and interventional radiology[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15(1): 257.
- [28] TEMPLETON A J, ACE O, MCNAMARA M G, et al.

- Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(7):1204-1212.
- [29] SEKINE K, KANDA S, GOTO Y, et al. Change in the lymphocyte-to-monocyte ratio is an early surrogate marker of the efficacy of nivolumab monotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2018, 124: 179-188.
- [30] CAPONE M, GIANNARELLI D, MALLARDO D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):74.
- [31] POWLES T, ASSAF Z J, DAVARPANAH N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma[J]. *Nature*, 2021, 595(7867):432-437.
- [32] CHEN W, YAN H, LI X, et al. Circulating tumor DNA detection and its application status in gastric cancer: a narrative review[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(1):529-536.
- [33] ANAGNOSTOU V, HO C, NICHOLAS G, et al. ctDNA response after pembrolizumab in non-small cell lung cancer: phase 2 adaptive trial results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(10):2559-2569.
- [34] BRUHM D C, MATHIOS D, FODA Z H, et al. Single-molecule genome-wide mutation profiles of cell-free DNA for non-invasive detection of cancer[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(8):1301-1310.
- [35] NORMANNO N, MORABITO A, RACHIGLIO A M, et al. Circulating tumour DNA in early stage and locally advanced NSCLC: ready for clinical implementation? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(3):215-231.
- [36] KIM E S, VELCHETI V, MEKHAIL T, et al. Blood-based tumor mutational burden as a biomarker for atezolizumab in non-small cell lung cancer: the phase 2 B-FIRST trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(5):939-945.
- [37] LIANG W H, CHEN Z W, LI C C, et al. Accurate diagnosis of pulmonary nodules using a noninvasive DNA methylation test[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(10):145973.
- [38] 魏玥, 李国元. D-二聚体检测对恶性肿瘤患者的临床意义[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(5):8361-8366.
- [39] WU Y C, LIU X, LI H H, et al. D-dimer levels predict the treatment efficacy and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma treated with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Int J Biol Markers*, 2024, 39(3):209-216.
- [40] ZHANG L Q, LI X, WANG Z, et al. Albumin-to-D-dimer ratios: a novel prognostic factor for evaluating first-line chemotherapy efficacy in advanced lung adenocarcinoma patients[J]. *Neoplasma*, 2024, 71(1):77-87.
- [41] 罗洁, 张革红. 结直肠癌患者血浆 D-二聚体的表达及其临床意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(6):415-418.
- [42] 王秀丽, 周泽平. D-二聚体临床应用的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2022, 45(5):455-461.
- [43] MIHOLJCIC TBS, HALSE H, BONVALET M, et al. Rationale for LDH-targeted cancer immunotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 181:166-178.
- [44] 罗宏. 基于临床特征与炎症指标构建免疫联合化学治疗的晚期 NSCLC 的预后列线图[D]. 苏州: 苏州大学, 2023.
- [45] KAZANDJIAN D, GONG Y T, KEEGAN P, et al. Prognostic value of the lung immune prognostic index for patients treated for metastatic non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10):1481-1485.
- [46] MEZQUITA L, AUCLIN E, FERRARA R, et al. Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3):351-357.
- [47] 黄琴, 安利, 翟顺生, 等. 血清 HIF-1 α 、LDH、SA 水平对初诊骨髓增生异常综合征疗效的预测价值[J]. *山东医药*, 2023, 63(25):33-36.
- [48] HOSOYA K, FUJIMOTO D, MORIMOTO T, et al. Association between early immune-related adverse events and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(4):e315-e328.
- [49] WEIDE B, MARTENS A, HASSEL J C, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22):5487-5496.
- [50] SANMAMED M F, CARRANZA-RUA O, ALFARO C, et al. Serum interleukin-8 reflects tumor burden and treatment response across malignancies of multiple tissue origins[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(22):5697-5707.
- [51] HUANG A C, POSTOW M A, ORLOWSKI R J, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2017, 545(7652):60-65.
- [52] GAJEWSKI T F, SCHREIBER H, FU Y X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10):1014-1022.
- [53] ZHANG X, ZHANG B, LI D, et al. Peripheral blood cell counts as predictors of immune-related adverse events in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1528084.
- [54] ZHANG Y Q, YAN N, FENG Y, et al. Inflammatory markers predict efficacy of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a preliminary exploratory study[J]. *Horm Cancer*, 2025, 16(1):8.