·论　著·

治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 对进展期胃癌患者免疫治疗效果及免疫相关不良反应的评估价值*

杨鹏飞,魏支民,张重新,杨　杰,彭　威,张　帆
湘西土家族苗族自治州人民医院/吉首大学第一附属医院普外科,湖南吉首 416000

摘　要:目的　探讨治疗前控制营养状态(CONUT)评分、血小板与白蛋白比值(PAR)及平均血小板体积与淋巴细胞比值(MPVLR)对进展期胃癌患者免疫治疗效果及免疫相关不良反应(irAEs)的评估价值。**方法**　选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月该院收治的 113 例进展期胃癌患者作为胃癌组,以及体检健康的 113 例志愿者作为对照组。根据免疫治疗疗效将进展期胃癌患者分为有效组(70 例)和无效组(43 例),根据是否发生 irAEs 分为 irAEs 组(51 例)和无 irAEs 组(62 例)。分析影响进展期胃癌发生 irAEs 的因素,以及治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 预测进展期胃癌免疫治疗疗效及 irAEs 的价值。**结果**　治疗前胃癌组 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 高于对照组($P<0.05$)。无效组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 高于有效组($P<0.05$)。治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 单独预测进展期胃癌患者免疫治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.779、0.739、0.766,联合预测的 AUC 为 0.889,高于单独预测($P<0.05$)。irAEs 组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 高于无 irAEs 组($P<0.05$)。irAEs 组年龄小于无 irAEs 组($P<0.05$),Ki-67 指数、$CD4^+$ T 淋巴细胞、Treg 细胞占比低于无 irAEs 组($P<0.05$)。治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 升高是进展期胃癌患者发生 irAEs 的危险因素($P<0.05$),Treg 细胞占比升高则是保护因素($P<0.05$)。治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 单独预测进展期胃癌患者发生 irAEs 的 AUC 分别为 0.816、0.798、0.783,联合预测的 AUC 为 0.887,高于单独预测($P<0.05$)。**结论**　进展期胃癌患者治疗前 CONUT 评分、PAR、MPVLR 明显升高,并与免疫治疗无效及 irAEs 的发生有关,3 项联合检测可有效预测进展期胃癌患者免疫治疗疗效及 irAEs。

关键词:进展期胃癌;　免疫治疗;　免疫相关不良反应;　控制营养状态评分;　血小板与白蛋白比值;　平均血小板体积与淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.013　　**中图法分类号:**R735.2

文章编号:1673-4130(2025)11-1347-06　　**文献标志码:**A

Evaluation value of CONUT score,PAR and MPVLR before treatment on immunotherapy efficacy and immune-related adverse reactions in advanced gastric cancer patients*

YANG Pengfei,WEI Zhimin,ZHANG Chongxin,YANG Jie,PENG Wei,ZHANG Fan
Department of General Surgery,Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture People's Hospital/the First Affiliated Hospital of Jishou University,Jishou,Hunan 416000,*China*

Abstract:Objective　To investigate the value of nutritional status control (CONUT) score,platelet to albumin ratio (PAR) and mean platelet volume to lymphocyte ratio (MPVLR) before treatment on immunotherapy efficacy and immune-related adverse reactions (irAEs) in advanced gastric cancer patients. **Methods**　A total of 113 patients with advanced gastric cancer admitted to the hospital from January 2020 to June 2023 were selected as the gastric cancer group,and 113 healthy volunteers were selected as the control group. According to the efficacy of immunotherapy,the patients with advanced gastric cancer were divided into effective group (70 cases) and ineffective group (43 cases),and divided into irAEs group (51 cases) and non-irAEs group (62 cases) according to whether irAEs occurred. The factors influencing the occurrence of irAEs in advanced gastric cancer were analyzed,and the value of CONUT score,PAR and MPVLR before treatment in predicting the efficacy of immunotherapy and irAEs in advanced gastric cancer was analyzed. **Results**　The CONUT score,PAR and MPVLR in gastric cancer group before treatment were higher than those in control group ($P<0.05$). The CONUT

*　**基金项目:**湖南省卫生健康委 2023 年度卫生科研课题项目(D202302017503)。

作者简介:杨鹏飞,男,主任医师,主要从事胃肠道肿瘤方向的研究。

score, PAR and MPVLR before treatment in the ineffective group were higher than those in the effective group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of CONUT score, PAR and MPVLR alone in predicting the ineffective immunotherapy in advanced gastric cancer patients before treatment were 0.779, 0.739 and 0.766, respectively, the AUC predicted by combined detection was 0.889, which was higher than that predicted by alone ($P<0.05$). The CONUT score, PAR and MPVLR before treatment in irAEs group were higher than those in non-irAEs group ($P<0.05$). The age of irAEs group was lower than that of non-irAEs group ($P<0.05$), and the proportion of Ki-67 index, $CD4^+$ T lymphocytes and Treg cells was lower than that of non-irAEs group ($P<0.05$). The increase of CONUT score, PAR and MPVLR before treatment were risk factors for irAEs in advanced gastric cancer patients ($P<0.05$), and the increase of Treg cell proportion was a protective factor ($P<0.05$). The AUC of CONUT score, PAR and MPVLR alone in predicting the occurrence of irAEs in advanced gastric cancer patients before treatment was 0.816, 0.798 and 0.783, respectively, the AUC predicted by combined detection was 0.887, which was higher than that predicted alone ($P<0.05$). **Conclusion** The CONUT score, PAR and MPVLR before treatment are significantly increased in advanced gastric cancer patients, and are associated with ineffective immunotherapy and the occurrence of irAEs. The combined detection of the three indicators can effectively predict the immunotherapy efficacy and irAEs in advanced gastric cancer patients.

Key words: advanced gastric cancer; immunotherapy; immune-related adverse reactions; nutritional status control score; platelet to albumin ratio; mean platelet volume to lymphocyte ratio

胃癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一，处于进展期的胃癌患者无法采取手术治疗，且化疗的效果有限[1-2]。免疫治疗可增强机体对癌细胞的杀伤能力，杀灭癌细胞[3]，延长患者生存期[4]，但免疫治疗又可异常激活免疫系统，触发炎症反应，引起免疫相关不良反应(irAEs)，增加胃癌患者疾病进展风险和死亡风险[5]。有研究显示，炎症反应参与 irAEs 的发生发展过程。控制营养状态(CONUT)评分是一种可全面反映患者的营养、免疫和炎症状况的评估工具，较高的 CONUT 评分与老年食管癌患者化疗不耐受风险增加有关[6-7]。血小板与白蛋白比值(PAR)是一种炎症反应标志物，是根治性放疗的食管鳞状细胞癌患者预后不良的独立危险因素，并且高 PAR 与上尿路上皮癌患者低生存率有关[8-9]。平均血小板体积/淋巴细胞比值(MPVLR)可反映机体的炎症状态和免疫功能状态，在鉴别结直肠癌以及预测晚期恶性肿瘤患者免疫治疗期间发生免疫治疗相关甲状腺不良事件中均具有较高价值[10-11]。目前尚不明确治疗前 CONUT 评分、PAR、MPVLR 与进展期胃癌患者免疫治疗疗效及 irAEs 的发生是否有关。本研究拟探讨三者对进展期胃癌患者免疫疗效及 irAEs 的评估价值，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月本院收治的 113 例进展期胃癌患者作为胃癌组。男 67 例，女 46 例；年龄 55～80 岁，平均(65.42±10.02)岁；组织学类型：腺癌 82 例，黏液及印戒细胞癌 31 例；分化程度：低分化 72 例，中高度分化 41 例；TNM 分期：Ⅲ期 59 例，Ⅳ期 54 例。纳入标准：(1)经组织病理学诊断为进展期胃癌，TNM 分期Ⅲ～Ⅳ期；(2)接受程序性死亡受体 1 抑制剂联合化疗治疗；(3)无严重心脑血管疾病、血液系统疾病及肝、肾功能损伤；(4)年龄 18 岁以上；(5)卡氏功能状态量表评分＞60 分。排除标准：(1)既往接受过胃癌治疗；(2)合并其他恶性肿瘤疾病；(3)合并急性炎症、血液系统疾病或自身免疫性疾病；(4)合并幽门螺杆菌感染、消化性溃疡或其他胃部基础疾病。选取同期体检健康的 113 例志愿者作为对照组，男 61 例，女 52 例；年龄 54～77 岁，平均(63.79±9.54)岁。胃癌组和对照组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)，均衡性良好。本研究获得本院伦理委员会批准(编号：H2019-伦审-0182)，所有参与者均签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　资料收集　收集患者年龄、性别、组织学类型、肿瘤最大径、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、Ki-67 指数、人表皮生长因子受体-2(Her-2)表达、错配修复(MMR)蛋白表达、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、$CD3^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+$ T 淋巴细胞、$CD8^+$ T 淋巴细胞、调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞 17(Th17)。

1.2.2　治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 检测　于胃癌组患者免疫治疗前、对照组体检当日采集静脉血 5 mL 完善实验室检查。采用 XE-2100 全自动血细胞分析仪(日本 Sysmex 公司)检测外周血中淋巴细胞计数、血小板计数、平均血小板体积。取静脉血 3 mL 离心获得血清，采用 BS800 全自动生化分析仪(深圳迈瑞国际医疗股份有限公司)检测血清白蛋白、总胆固醇水平。根据血清白蛋白、总胆固醇水平和淋巴细胞计数结果赋值以计算 CONUT 评分[12]。PAR＝血小板计数与白蛋白比值，MPVLR＝平均血

小板体积与淋巴细胞计数比值。

1.2.3　免疫治疗方法　卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字 S20190027)200 mg 静脉滴注,第 1 天;卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,国药准字 H20073024)每次 1 000 mg/m^2 口服,每天 2 次,第 1～14 天;奥沙利铂(深圳海王药业有限公司,国药准字 H20031048)130 mg/m^2 静脉滴注,第 1 天。21 d 为 1 个周期。

1.3　疗效评估标准及分组　疗效评估标准[13]:完全缓解(CR),癌灶消失;部分缓解(PR),癌灶直径缩小≥30%;疾病稳定(SD),癌灶直径缩小≤30%或增大<20%;进展(PD),癌灶直径增大≥20%或出现新发病灶。以 CR+PR 为有效,以 SD+PD 为无效。根据疗效分为有效组(70 例)和无效组(43 例)。

1.4　irAEs 评估标准及分组　进展期胃癌患者免疫治疗后 1～6 个月内发生 irAE 的可能性较高,因此至少随访至 2024 年 5 月,随访形式为电话随访和门诊复诊。根据是否发生 irAEs 分为 irAEs 组(51 例)和无 irAEs 组(62 例)。irAEs 包括皮肤不良反应、胃肠道反应、内分泌系统反应、呼吸系统反应和骨骼肌反应等[14]。

1.5　统计学处理　采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据分析。计量资料服从正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响进展期胃癌发生 irAEs 的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 对进展期胃癌患者免疫治疗疗效及 irAEs 的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　对照组和胃癌组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 比较　胃癌组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1　对照组和胃癌组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CONUT 评分(分)	PAR	MPVLR
胃癌组	113	4.02±0.61	11.52±1.09	6.16±1.03
对照组	113	0.53±0.16	7.32±1.05	2.03±0.56
t		58.828	29.499	37.477
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2　有效组和无效组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 比较　无效组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 高于有效组($P<0.05$)。见表 2。

2.3　治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 对进展期胃癌患者免疫治疗效果的预测价值　治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 单独预测进展期胃癌患者免疫治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.779、0.739、0.766,联合预测的 AUC 为 0.889,联合预测的 AUC 大于单独预测($Z=3.137$、3.998、2.846,均 $P<0.05$)。见表 3。

2.4　irAEs 组和无 irAEs 组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 比较　irAEs 组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 高于无 irAEs 组($P<0.05$)。见表 4。

表 2　有效组和无效组术前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CONUT 评分(分)	PAR	MPVLR
无效组	43	4.77±0.68	13.26±1.02	7.34±0.50
有效组	70	3.56±0.83	10.45±1.15	5.44±1.05
t		8.041	13.153	11.104
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3　治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 预测进展期胃癌患者免疫治疗效果的价值

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CONUT 评分	0.779(0.691～0.851)	4 分	79.07	75.71	0.548
PAR	0.739(0.648～0.817)	12.03	83.72	71.43	0.552
MPVLR	0.766(0.678～0.841)	6.15	76.74	78.57	0.553
联合	0.889(0.816～0.940)	—	95.35	70.00	0.654

注:—表示无数据。

表 4　irAEs 组和无 irAEs 组治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CONUT 评分(分)	PAR	MPVLR
irAEs 组	51	4.62±0.73	13.07±1.56	7.25±1.43
无 irAEs 组	62	3.53±0.50	10.25±0.82	5.26±0.79
t		9.385	12.321	9.363
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5　影响进展期胃癌患者发生 irAEs 的因素　irAEs 组患者年龄小于无 irAEs 组($P<0.05$),Ki-67 指数、CD4$^+$ T 淋巴细胞、Treg 细胞占比低于无 irAEs 组($P<0.05$),两组性别、组织学类型、肿瘤最大径、TNM 分期、分化程度、Her-2 表达、MMR 蛋白阳性表达、AFP、CEA、CD3$^+$ T 淋巴细胞、CD4$^+$ T 淋巴细胞、Th17 细胞占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5　irAEs 组和无 irAEs 组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

项目	irAEs 组(n=51)	无 irAEs 组(n=62)	t/χ^2	P
年龄(岁)	62.35±7.06	67.95±11.44	−3.094	0.003
性别				
男	30(58.82)	37(59.68)	0.009	0.927
女	21(41.18)	25(40.32)		
组织学类型				
腺癌	36(70.59)	46(74.19)	0.183	0.669
黏液性和损伤性细胞癌	15(29.41)	16(25.81)		
肿瘤最大径(cm)				
≥7	34(66.67)	40(64.52)	0.214	0.644
<7	17(33.33)	22(35.48)		
分化程度				
低分化	33(64.71)	39(62.90)	0.039	0.843
中高分化	18(35.29)	23(37.10)		
TNM 分期				
Ⅲ期	26(50.98)	33(53.23)	0.057	0.812
Ⅳ期	25(49.02)	29(46.77)		
Ki-67 指数(%)	50.35±6.09	55.71±7.27	4.192	<0.001
Her-2 阳性表达	7(13.73)	12(19.35)	0.634	0.426
MMR 阳性表达	42(82.35)	53(85.48)	0.205	0.651
AFP(ng/mL)	3.26±1.02	3.19±0.97	0.372	0.710
CEA(ng/mL)	6.32±1.97	6.27±1.84	0.139	0.890
$CD3^+$ T 淋巴细胞(%)	62.35±6.49	61.75±7.12	0.464	0.644
$CD4^+$ T 淋巴细胞(%)	38.05±8.04	42.06±9.21	−2.437	0.016
$CD8^+$ T 淋巴细胞(%)	30.02±2.14	29.42±2.03	1.526	0.130
Treg 细胞占比(%)	8.01±2.11	9.67±2.38	−3.881	<0.001
Th17 细胞占比(%)	7.02±1.69	6.84±1.73	0.556	0.579

2.6　影响进展期胃癌患者发生 irAEs 的多因素 Logistic 回归分析　将表 4 和表 5 中差异有统计学意义的年龄、Ki-67 指数、$CD4^+$ T 淋巴细胞、Treg 细胞占比、CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 作为自变量(连续性变量均原值输入),以进展期胃癌患者是否发生 irAEs 作为因变量(0=否,1=是),纳入多因素 Logistic 回归模型分析。结果显示,治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 升高是进展期胃癌患者发生 irAEs 的危险因素(P<0.05),Treg 细胞占比升高则是保护因素(P<0.05)。见表 6。

2.7　治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 预测进展期胃癌患者发生 irAEs 的价值　治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 单独预测进展期胃癌患者发生 irAEs 的 AUC 分别为 0.816、0.798、0.783,联合预测 AUC 为 0.897,3 项联合预测的 AUC 高于单独预测(Z=2.022、2.012、2.923,均 P<0.05)。见表 7。

表 6　影响进展期胃癌患者发生 irAEs 的因素

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	OR(95%CI)	P
常量	15.024	4.659	10.398	—	<0.001
Treg	−0.812	0.332	5.981	0.443(0.232～0.851)	0.003
CONUT 评分	0.715	0.289	6.121	2.044(1.160～3.602)	<0.001
PAR	0.687	0.293	5.498	1.987(1.119～3.530)	0.007
MPVLR	0.602	0.227	7.033	1.825(1.170～2.849)	<0.001

注:—表示无数据。

表 7　治疗前 CONUT 评分、PAR 及 MPVLR 预测进展期胃癌患者发生 irAEs 的价值

项目	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CONUT 评分	0.816(0.732～0.883)	4 分	72.55	82.26	0.548
PAR	0.798(0.712～0.868)	11.68	74.51	85.48	0.600
MPVLR	0.783(0.696～0.855)	6.09	80.39	77.42	0.578
3 项联合	0.897(0.826～0.946)	—	98.04	74.19	0.722

注:—表示无数据。

3 讨　论

进展期胃癌患者可采取免疫治疗,以延缓病情进展,延长患者生存期[15],然而免疫治疗可过度激活 T 细胞从而对机体各系统组织产生免疫性损伤,引发 irAEs,对机体多组织和器官产生不良影响[16],部分 irAEs 可导致严重的心力衰竭、呼吸衰竭,增加患者死亡风险[17-18]。同时免疫治疗可激活非特异性免疫,导致自身免疫反应和炎症反应,影响进展期胃癌患者的疗效[15]。目前临床尚缺乏评估进展期胃癌患者免疫治疗的疗效及 irAEs 的有效手段和指标。

CONUT 评分是一种免疫营养指数,包括血清白蛋白、总胆固醇水平和外周血淋巴细胞计数,可用于早期发现和监测住院患者的营养不良状况,还可作为预后的生物标志物。有研究显示,CONUT 评分被证实与接受根治性胃切除术和术后化疗的Ⅱ～Ⅲ期胃癌患者及复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌患者接受免疫检查点抑制剂后生存状态有关[19-20]。本研究结果显示,进展期胃癌患者治疗前 CONUT 评分升高与免疫治疗无效有关,是进展期胃癌患者治疗期间发生 irAEs 的危险因素。分析原因为胃癌患者由于蛋白摄入不足,合成障碍和消耗增加,往往存在低白蛋白血症,低白蛋白血症被证实与接受化疗联合雷莫芦单抗靶向治疗的胃癌患者发生严重中性粒细胞减少症有关[21]。淋巴细胞可通过 T 细胞启动细胞毒性免疫反应,抑制癌细胞的增殖、侵袭和迁移,外周血中淋巴细胞减少导致宿主免疫应答不足,进而影响治疗疗效[22]。胆固醇可参与细胞膜生物信号传递,肿瘤细胞摄取胆固醇增加可能导致低胆固醇血症,影响传递跨膜信号的能力,其水平降低与化疗反应性较差有关[23]。因此治疗前 CONUT 评分升高往往可提示进展期胃癌患者免疫治疗无效,以及 irAEs 发生风险增加。

PAR 包括血小板与白蛋白两个参数,可反映癌症患者炎症和免疫状态,相关研究显示,高 PAR 与鼻咽癌患者放化疗后低生存率有关[24]。本研究结果显示,高 PAR 与进展期胃癌患者免疫治疗无效有关,是进展期胃癌患者治疗期间发生 irAEs 的危险因素。分析原因可能为,胃癌细胞浸润和转移导致周围正常细胞和血管损伤和破裂,释放出大量的促凝血物质和细胞因子,与胃癌细胞自身分泌的促黏附分子一起,使机体的凝血活性明显增加,导致血小板计数增高。血小板与胃癌细胞结合有助于免疫逃逸,促进胃癌细胞的增殖、黏附和转移[25]。胃癌细胞恶性增殖消耗大量能量,还可刺激机体产生大量的炎症因子和肿瘤坏死因子,抑制蛋白质合成,出现低蛋白血症,而白蛋白水平降低会导致患者营养状况下降和免疫功能受损,促进肿瘤进展,另外低白蛋白血症也被证明与免疫检查点抑制剂治疗相关肝功能障碍有关[26]。因此,当血小板计数增加,白蛋白水平降低时,PAR 升高,PAR 升高提示进展期胃癌患者免疫治疗无效和 irAEs 的发生风险增加。

MPVLR 作为一种炎症标志物,其升高被证实是影响乳腺癌患者新辅助化疗疗效的因素,且与原发性肝癌立体定向放疗治疗后预后不良有关[27-28]。本研究发现,进展期胃癌免疫治疗无效患者 MPVLR 显著升高,高 MPVLR 是 irAEs 发生的危险因素,表明 MPVLR 与进展期胃癌患者免疫疗效以及 irAEs 发生有关。MPVLR 中的平均血小板体积可反映血小板大小、产生和活化有关,血小板过度活化可抑制肿瘤微环境中 T 细胞的运输和功能,导致免疫抑制细胞因子的释放,促使肿瘤免疫逃逸[29]。有研究证实,平均血小板体积增加与转移性非小细胞肺癌患者接受免疫检查点抑制剂治疗期间发生 irAEs 有关[29]。淋巴细胞代表癌症治疗中的免疫调节状态,肿瘤微环境中 T 细胞免疫介导持久的抗肿瘤反应,相关研究显示程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂治疗反应较差患者外周血 T 细胞百分率较反应良好患者明显减少[30]。因此,MPVLR 升高提示机体处于免疫抑制状态,与进展期胃癌患者免疫治疗无效及 irAEs 的发生有关。

本研究通过绘制 ROC 曲线分析发现,治疗前 CONUT 评分、PAR、MPVLR 均可有效预测进展期胃癌患者免疫疗效以及 irAEs 的发生,且上述指标联合检测的预测效能更高,表明治疗前 CONUT 评分、PAR、MPVLR 可作为临床辅助评估免疫疗效以及预测 irAEs 发生风险的标志物。本研究多因素 Logistic 回归分析也显示,高 Treg 细胞占比是进展期胃癌患者 irAEs 发生的保护因素,分析原因为 Treg 细胞的主要功能为维持免疫耐受,免疫治疗过程中若过度免疫激活可介导细胞毒作用使 Treg 细胞耗竭,进而引起 irAEs 的发生,而当 Treg 细胞占比升高,则提示机体免疫功能恢复,可降低 irAEs 的发生风险[31]。

综上所述,进展期胃癌患者治疗前 CONUT 评分、PAR、MPVLR 显著升高,治疗前高 CONUT 评分、PAR、MPVLR 与免疫治疗无效及 irAEs 的发生有关,联合检测治疗前 CONUT 评分、PAR、MPVLR 对进展期胃癌免疫治疗疗效评估及预测 irAEs 发生具有较高的价值。

参考文献

[1] SIEGEL R L,MILLER K D,FUCHS H E,et al. Cancer statistics,2022[J]. CA Cancer J Clin,2022,72(1):7-33.

[2] 李国新,赵丽瑛. 局部进展期胃癌围手术期治疗的现状与展望[J]. 中华消化外科杂志,2022,21(3):327-334.

[3] 马甘青,李路遥,刘吉祥,等. 进展期胃癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2024,31(1):9-15.

[4] 靳海涛,孔莺,何瑞远,等. 信迪利单抗联合白紫＋替吉奥二线治疗 Her-2 阴性胃癌的近远期疗效和安全性研究[J]. 现代生物医学进展,2023,23(23):4468-4472.

[5] 张丽,王强,胡妍,等. 免疫检查点抑制剂相关肺炎与非小

细胞肺癌免疫治疗疗效的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(18):3388-3394.

[6] JIN H,ZHU K,WANG W. The predictive values of pretreatment controlling nutritional status (CONUT) score in estimating short- and long-term outcomes for patients with gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and curative gastrectomy[J]. J Gastric Cancer,2021,21(2):155-168.

[7] 周华萍,甘彩芳,程菁,等. 营养状态指标对老年食管癌患者化疗耐受性的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(4):802-805.

[8] 赵宏达,黄煌炜,孙浩瑜,等. 术前血小板与白蛋白比值对上尿路尿路上皮癌患者预后的预测价值[J]. 中华泌尿外科杂志,2020,41(5):341-347.

[9] HUANG Z,ZHENG Q,YU Y,et al. Prognostic significance of platelet-to-albumin ratio in patients with esophageal squamous cell carcinoma receiving definitive radiotherapy[J]. Sci Rep,2022,12(1):3535.

[10] WU Y Y,ZHANG X,QIN Y Y,et al. Mean platelet volume/platelet count ratio in colorectal cancer:a retrospective clinical study[J]. BMC Cancer,2019,19(1):314.

[11] 黎敏,苏也,乌齐阳. 外周血 LMR、MPVLR 对晚期恶性肿瘤患者 TFA-IRAEs 的预测效能[J]. 分子诊断与治疗杂志,2024,16(7):1363-1367.

[12] FUKUSHIMA K,UENO Y,KAWAGISHI N,et al. The nutritional index 'CONUT' is useful for predicting long-term prognosis of patients with end-stage liver diseases[J]. Tohoku J Exp Med,2011,224(3):215-219.

[13] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学,2004,4(2):85-90.

[14] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4. 0[EB/OL]. (2009-05-28)[2024-03-10]. http://ctep. cancer. gov/protocolDevelopment/adverse effects. htm.

[15] 刘洁,仲晨. 基线 hTSH 水平与恶性肿瘤免疫治疗后甲状腺功能减退的相关性[J]. 锦州医科大学学报,2023,44(2):29-34.

[16] 程向东. 局部进展期胃癌围手术期免疫检查点抑制剂的应用策略[J]. 中华消化外科杂志,2024,23(3):339-344.

[17] MOSLEHI J,LICHTMAN A H,SHARPE A H,et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis:manifestations and mechanisms[J]. J Clin Invest,2021,131(5):e145186.

[18] WANG H,GUO X,ZHOU J,et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis[J]. Thorac Cancer,2020,11(1):191-197.

[19] LIU X,ZHANG D,LIN E,et al. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score as a predictor of long-term outcome after curative resection followed by adjuvant chemotherapy in stage Ⅱ－Ⅲ gastric cancer[J]. BMC Cancer,2018,18(1):699.

[20] SAKAI A,EBISUMOTO K,IIJIMA H,et al. Chemotherapy following immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma:clinical effectiveness and influence of inflammatory and nutritional factors[J]. Discov Oncol,2023,14(1):158.

[21] NAKAZAWA Y,KAGEYAMA A,HARADA D,et al. Effect of hypoalbuminemia on severe neutropenia induced by paclitaxel monotherapy and paclitaxel plus ramucirumab combination therapy in patients with gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho,2019,46(5):901-905.

[22] LI Y,WEI Y,HE Q,et al. Clinicopathological and prognostic significance of high circulating lymphocyte ratio in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Sci Rep,2018,8(1):6223.

[23] ZHOU J C,GUO J F,TENG R Y,et al. New utility of an old marker:serum low-density lipoprotein predicts histopathological response of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer[J]. Onco Targets Ther,2016,9(1):5041-5047.

[24] HUA X,XU F,SHI W,et al. Prognostic significance of platelet-to-albumin ratio in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy:a retrospective study of 858 cases[J]. BMC Cancer,2024,24(1):762.

[25] 刘珺良,王子文,费素娟. 胃癌患者外周血中性粒细胞及血小板与淋巴细胞比值与胃癌病理特征之间的关系[J]. 中国医药导报,2019,16(20):116-120.

[26] DENG J,CHEN X,SUN H,et al. Hypoproteinemia being a manifestation of immunotherapy-related liver dysfunction[J]. Ann Transl Med,2020,8(14):889.

[27] 周银芳,朱鸿. 平均血小板体积淋巴细胞比值与乳腺癌新辅助化疗疗效关联性分析[J]. 贵州医药,2022,46(7):1051-1053.

[28] 周菲菲,黄荣,蒋军,等. 平均血小板体积/淋巴细胞比值对原发性肝癌 SBRT 治疗预后的评估价值[J]. 西部医学,2023,35(4):563-567.

[29] LI M,ZHAO S,LOPEZ G,et al. Mean platelet volume,thrombocytosis,and survival in non-small cell lung cancer patients treated with first-line pembrolizumab alone or with chemotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother,2023,72(7):2067-2074.

[30] KAGAMU H,KITANO S,YAMAGUCHI O,et al. CD4 T-cell immunity in the peripheral blood correlates with response to anti-PD-1 therapy[J]. Cancer Immunol Res,2020,8(3):334-344.

[31] 韩婷,吕纯鑫,卓萌,等. 进展期胃癌免疫治疗不良反应的相关因素及预后分析[J]. 上海交通大学学报(医学版),2022,42(8):1053-1061.

(收稿日期:2024-10-02　修回日期:2025-02-09)