

• 论 著 •

基于临床病理特征、血清肿瘤标志物及炎症因子 构建晚期肺癌患者死亡风险预测模型*

张 健, 郑秋梅, 李冬霞, 杜志强[△]

衡水市第二人民医院检验科, 河北衡水 053000

摘要:目的 基于临床病理特征、血清肿瘤标志物及炎症因子构建晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者死亡风险的预测模型,并验证模型的准确性和有效性。方法 以该院 2020 年 4 月至 2023 年 10 月确诊并治疗的晚期 NSCLC 患者作为研究对象,持续随访至 2024 年 11 月 30 日,根据患者生存情况划分为死亡组($n=96$)和存活组($n=72$)。对比两组患者一般资料及临床病理特征、血清肿瘤标志物、血浆炎症因子水平及差异,随后采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。通过 Cox 回归分析筛选晚期 NSCLC 患者死亡风险相关危险因素。基于各危险因素构建晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图模型。通过校准曲线评估晚期 NSCLC 患者死亡的风险概率与实际风险概率的一致性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估该预测模型的预测效能,通过决策曲线分析(DCA)评估模型的实际应用价值。结果 纳入的 168 例 NSCLC 患者总生存率为 42.86%(72/168),中位生存时间为 12 个月。死亡组平均年龄、东部肿瘤协作组(ECOG)评分、肿瘤最大径 ≥ 3 cm 占比、淋巴结转移占比、IV 期临床分期占比、鳞癌占比、低分化占比、血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平均显著高于存活组($P<0.05$),白细胞介素-18(IL-18)水平显著低于存活组($P<0.05$);Cox 回归分析显示,年龄[$HR=1.020(95\%CI:1.002\sim 1.049)$], ECOG 评分[$HR=1.718(95\%CI:1.092\sim 2.726)$],淋巴结转移[$HR=1.578(95\%CI:1.112\sim 2.497)$], ProGRP[$HR=1.025(95\%CI:1.010\sim 1.040)$], VEGF[$HR=1.007(95\%CI:1.002\sim 1.012)$], MIF[$HR=1.041(95\%CI:1.009\sim 1.085)$]均为晚期 NSCLC 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$), IL-18[$HR=0.987(95\%CI:0.978\sim 0.996)$]为晚期 NSCLC 患者死亡的独立保护因素($P<0.05$);列线图模型对晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险概率与实际风险概率的拟合度较高;ROC 曲线分析表明,该列线图模型预测晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险的曲线下面积(AUC)分别为 0.833($95\%CI:0.755\sim 0.911$)、0.800($95\%CI:0.726\sim 0.875$)、0.791($95\%CI:0.651\sim 0.930$);DCA 结果表明,风险阈值概率在 0.20~0.90、0.15~0.85、0.20~0.85 时,该列线图模型预测晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险具有净获益值。结论 年龄、ECOG 评分、淋巴结转移、ProGRP、VEGF、MIF 均为晚期 NSCLC 患者死亡的独立危险因素, IL-18 为晚期 NSCLC 患者死亡的独立保护因素,基于上述临床病理特征、血清肿瘤标志物及炎症因子构建的预测模型可有效预测晚期 NSCLC 患者的死亡风险。

关键词:晚期肺癌; 非小细胞肺癌; 肿瘤标志物; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.02.015

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2026)02-0205-09

文献标志码:A

Constructing a mortality risk prediction model for advanced lung cancer patients based on clinical pathological features, serum tumor markers, and inflammatory factors*

ZHANG Jian, ZHENG Qiumei, LI Dongxia, DU Zhiqiang[△]

Department of Clinical Laboratory, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To construct a predictive model for mortality risk in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients based on clinical pathological features, serum tumor markers, and inflammatory factors, and validate the accuracy and effectiveness of the model. **Methods** Late stage NSCLC patients diagnosed and treated in the hospital from April 2020 to October 2023 were selected as the research subjects, and were continuously followed up until November 30, 2024. The patients were divided into a death group ($n=96$) and a survival group ($n=72$) based on their survival status. The general information and clinical pathological characteristics, serum tumor markers, plasma inflammatory factor levels, and differences between two groups of

* 基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20252228)。

作者简介:张健,男,副主任技师,主要从事医学检验方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:duzhiqiang517@163.com。

patients were compared. Subsequently, Kaplan Meier method was used for survival analysis. Cox regression analysis was used to screen for risk factors related to mortality in patients with advanced NSCLC. A mortality risk column chart model for advanced NSCLC patients based on various risk factors was constructed. The consistency between the risk probability of death in advanced NSCLC patients and the actual risk probability through calibration curves was evaluated. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive performance of the prediction model, and the practical application value of the model was assessed through decision curve analysis (DCA). **Results** The overall survival rate of the 168 included NSCLC patients was 42.86% (72/168), and the median survival time was 12 months. The average age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, proportion of patients with maximum tumor diameter ≥ 3 cm, proportion of patients with lymph node metastasis, proportion of patients at clinical stage IV, proportion of squamous cell carcinoma, proportion of poorly differentiated tumors, levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), neuron-specific enolase (NSE), progastrin-releasing peptide (ProGRP), vascular endothelial growth factor (VEGF), and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the deceased group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.05$), and the level of interleukin 18 (IL-18) was significantly lower than that in the survival group ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that age [$HR = 1.020$ (95% $CI: 1.002 - 1.049$)], ECOG score [$HR = 1.718$ (95% $CI: 1.092 - 2.726$)], lymph node metastasis [$HR = 1.578$ (95% $CI: 1.112 - 2.497$)], ProGRP [$HR = 1.025$ (95% $CI: 1.010 - 1.040$)], VEGF [$HR = 1.007$ (95% $CI: 1.002 - 1.012$)], and MIF [$HR = 1.041$ (95% $CI: 1.009 - 1.085$)] were all independent risk factors for the death of patients with advanced NSCLC ($P < 0.05$), while IL-18 [$HR = 0.987$ (95% $CI: 0.978 - 0.996$)] was an independent protective factor for the death of patients with advanced NSCLC ($P < 0.05$). The calibration curve drawn by the Bootstrap method showed that the nomogram model had a high degree of fitting between the predicted risk probability and the actual risk probability of death in patients with advanced NSCLC at 1 year, 2 years, and 3 years. ROC curve analysis indicated that the area under the curve (AUC) of the nomogram model for predicting the risk of death in patients with advanced NSCLC at 1 year, 2 years, and 3 years were 0.833 (95% $CI: 0.755 - 0.911$), 0.800 (95% $CI: 0.726 - 0.875$), and 0.791 (95% $CI: 0.651 - 0.930$), respectively. DCA curve analysis showed that when the risk threshold probability was within the ranges of 0.20–0.90, 0.15–0.85, and 0.20–0.85, the nomogram model had a net benefit value in predicting the risk of death in patients with advanced NSCLC at 1 year, 2 years, and 3 years, respectively. **Conclusion** Age, ECOG score, lymph node metastasis, ProGRP, VEGF, and MIF are all independent risk factors for the death of patients with advanced NSCLC, while IL-18 is an independent protective factor for the death of patients with advanced NSCLC. The risk predictive model constructed based on the above clinicopathological features, serum tumor markers and inflammatory factors can effectively predict the risk of death in patients with advanced NSCLC.

Key words: advanced lung cancer; non-small cell lung cancer; tumor marker; inflammatory factor

非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的85%,由于NSCLC起病隐匿、早期临床症状及体征缺乏特异性,多数患者确诊时已处于晚期阶段,且预后状况不容乐观^[1]。既往研究指出,晚期NSCLC患者平均5年生存率低于20%,虽然随着免疫治疗、联合化疗等应用,患者生存率有所提高,但大部分晚期NSCLC患者在确诊后仍面临高死亡风险^[2-3]。NSCLC患者的肿瘤病理特征与预后情况密切相关,不同组织学亚型、临床分期的NSCLC患者在生物学行为、治疗敏感性及预后方面存在显著差异^[4-5]。血清肿瘤标志物在NSCLC的诊断、治疗监测及预后评估中发挥着关键作用^[6]。传统的肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)等已被广泛应用,但临床仍需寻找新型肿瘤标志物以更精准预测NSCLC患

者预后^[7-8]。此外,炎症反应在肿瘤微环境中扮演着重要角色,多种炎症因子与肿瘤细胞相互作用是调控肿瘤增殖、侵袭与转移的重要方式,也与NSCLC患者的不良预后存在一定相关性^[9-10]。因此,深入探究晚期NSCLC患者的临床病理特征、血清肿瘤标志物及炎症因子之间的内在联系,构建可预测患者死亡风险的临床模型具有极其重要的现实意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2020年4月至2023年10月确诊并治疗的晚期NSCLC患者作为研究对象。纳入标准:(1)经组织病理学或细胞学确诊为NSCLC;依据美国癌症联合委员会第8版TNM分期系统,确诊时处于ⅢB期及以上的晚期阶段;(2)预计生存期超过3个月;(3)年龄18~85岁;(4)在入组前未接受

过任何针对肺癌的系统性治疗,包括手术、化疗、放疗及靶向治疗等;(5)东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≤ 2 分;(6)基因检测结果提示无驱动基因阳性突变,无一线靶向治疗指征;(7)自愿签署知情同意书,充分了解本研究的目的、方法、潜在风险及获益;(8)能够配合完成各项检查、治疗及随访安排。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤病史;(2)存在严重心、肝、肾功能不全;(3)患有精神类疾病或认知功能障碍,无法正常沟通或配合研究流程;(4)伴有肺部感染、败血症等活性感染;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)依从性差,存在 1 次及以上未按要求随访治疗;(7)无法判断随访终点或生存情况。

最终入组 168 例晚期 NSCLC 患者,其中男 117 例(69.6%),女 51 例(30.4%);年龄 44~85 岁,平均(67.14 \pm 7.67)岁;腺癌 83 例(49.4%),鳞癌 53 例(31.6%),腺鳞癌及其他病理类型 32 例(19.0%);高分化 50 例(29.8%),中分化 59 例(35.1%),低分化 59 例(35.1%);合并淋巴结转移 100 例(59.5%);III 期患者 96 例(57.1%),IV 期 72 例(42.9%)。所有患者确诊后均启动含铂类双药化疗方案,包括紫杉醇/多西他赛/吉西他滨/长春瑞滨+卡铂/顺铂。随访工作由专门随访人员负责,在患者入组后按照预定的随访时间节点(启动化疗后第 1、3、6 个月,之后每 6 个月随访 1 次),通过电话、门诊复查或上门访视等方式,详细记录患者的生存状态、疾病进展情况(如肿瘤复发、转移部位及时间)。其中肺癌相关死亡的患者划分为死亡组,存活的患者无论是否发生疾病进展均划分为存活组。末次随访时间为 2024 年 11 月 30 日。本研究已通过本院伦理委员会审批(批号:2020-03-018)。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料及临床病理特征 在患者初诊时详细记录其基本信息,包括年龄、性别、吸烟史、NSCLC 家族病史、阳性驱动基因类型、ECOG 评分等一般资料。通过影像学检查明确肿瘤的长径、位置、淋巴结转移情况等,确定 TNM 临床分期;获取肿瘤组织标本进行病理学诊断,明确组织学类型及分化程度等临床病理特征。其中 ECOG 评分分为 0 分(活动能力完全正常)、1 分(能自由走动及从事轻体力活动)和 2 分(能自由走动及生活自理,但已丧失工作能力);组织学类型分为鳞癌、腺癌、腺鳞癌及其他病理类型;肿瘤分化程度分为高分化、中分化与低分化。

1.2.2 血清肿瘤标志物检测 在患者空腹状态下,于清晨采集外周静脉血 5 mL 注入不含抗凝剂的真空采血管中,室温静置 30~60 min 后以 3 000 r/min 的转速离心 10~15 min,分离上层血清并通过电化学发光免疫分析检测系统检测血清肿瘤标志物,包括 CEA、CYFRA21-1、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)、血管内皮生长因子

(VEGF)。

1.2.3 血浆炎症因子检测 在患者空腹状态下,于清晨采集外周静脉血 5 mL 注入含有抗凝剂的真空采血管中,轻轻颠倒混匀后以 3 000 r/min 的转速离心 10~15 min,收集上层血浆并通过酶联免疫吸附试验测定血浆炎症因子,包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)。

1.3 统计学处理 使用 IBM SPSS26.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney *U* 检验)。计数资料及等级资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法或秩和检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标纳入 Cox 回归分析,筛选晚期 NSCLC 患者死亡风险相关危险因素,基于各危险因素构建晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图模型。通过校准曲线及 Bootstrap 法评估晚期 NSCLC 患者死亡的风险概率与实际风险概率的一致性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估该预测模型的预测效能,通过决策曲线分析(DCA)评估模型的实际应用价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后的 NSCLC 患者一般资料及临床病理特征对比 纳入的 168 例 NSCLC 患者均完成随访,无失访病例。截至 2024 年 11 月 30 日,存活 72 例,死亡 96 例,总生存率为 42.86%(72/168),Kaplan-Meier 法分析表明入组患者中位生存时间为 12 个月(95%CI:9~14 个月)。死亡组平均年龄、ECOG 评分、肿瘤最大径 ≥ 3 cm 占比、淋巴结转移占比、IV 期临床分期占比、鳞癌占比、低分化占比均显著高于存活组($P < 0.05$),两组间性别比例、吸烟史比例、NSCLC 家族病史比例、肿瘤位置情况对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同预后的 NSCLC 患者一般资料及临床病理特征对比 [$M(Q_1, Q_3)$ 或 $n(\%)$]

项目	死亡组 ($n=96$)	存活组 ($n=72$)	Z/χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	68(63,74)	65(59,70)	2.612	0.009
性别			0.002	0.961
男	67(69.8)	50(69.4)		
女	29(30.2)	22(30.6)		
吸烟史	57(59.4)	40(55.6)	0.246	0.620
NSCLC 家族病史	19(19.8)	12(16.7)	0.267	0.605
阳性驱动基因类型			0.787	0.675
EGFR 突变	49(51.0)	41(56.9)		

续表 1 不同预后的 NSCLC 患者一般资料及临床病理特征对比[M(Q₁, Q₃)或 n(%)]

项目	死亡组 (n=96)	存活组 (n=72)	Z/χ ²	P
ALK 突变	31(32.3)	22(30.6)		
其他阳性突变	16(16.7)	9(12.5)		
ECOG 评分(分)			7.147	0.028
0	12(12.5)	20(27.8)		
1	38(39.6)	28(38.9)		
2	46(47.9)	24(33.3)		
肿瘤最大径(cm)			4.337	0.037
<3	50(52.1)	49(68.1)		
≥3	46(47.9)	23(31.9)		
肿瘤位置			0.317	0.854
左肺	44(45.8)	34(47.2)		
右肺	40(41.7)	31(43.1)		
双肺	12(12.5)	7(9.7)		
淋巴结转移	64(66.7)	36(50.0)	4.744	0.029
临床分期			4.667	0.031
Ⅲ期	48(50.0)	48(66.7)		
Ⅳ期	48(50.0)	24(33.3)		
病理类型			6.782	0.034
鳞癌	62(64.6)	32(44.4)		
腺癌	26(27.1)	31(43.1)		
腺鳞癌及其他	8(8.3)	9(12.5)		
分化程度			6.977	0.031
高分化	21(21.9)	29(40.3)		
中分化	36(37.5)	23(31.9)		
低分化	39(40.6)	20(27.8)		

2.2 不同预后的 NSCLC 患者血清肿瘤标志物水平对比 死亡组血清 CEA、CYFRA21-1、NSE、Pro-GRP、VEGF 水平均高于存活组(P<0.05),见表 2。

2.3 不同预后的 NSCLC 患者血浆炎症因子水平对比 死亡组血清 MIF 水平显著高于存活组(P<0.05),血清 IL-18 水平显著低于存活组(P<0.05),两组血清 IL-6、TNF-α 水平对比,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

2.4 晚期 NSCLC 患者死亡风险的 Cox 回归分析 以 NSCLC 患者预后情况为因变量赋值:死亡=1、存活=0;以组间单因素分析 P<0.05 的指标为自变量赋值:ECOG 评分 0 分=0、ECOG 评分 1 分=1、ECOG 评分 2 分=2,肿瘤最大径<3 cm=0、肿瘤最大径≥3 cm=1,无淋巴结转移=0、有淋巴结转移=1,临床分期Ⅲ期=0、临床分期Ⅳ期=1,腺癌=0、腺鳞癌及其他=1、鳞癌=2,高分化=0、中分化=1、低分化=2,CEA、CYFRA21-1、NSE、ProGRP、VEGF、IL-18、MIF 均取原测量值。单因素及多因素 Cox 回归分析显示,年龄、ECOG 评分、淋巴结转移、Pro-GRP、VEGF、MIF 均为晚期 NSCLC 患者死亡的独立危险因素(P<0.05),IL-18 为晚期 NSCLC 患者死亡的独立保护因素(P<0.05)。见表 4。

2.5 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型构建 基于多因素 Cox 回归分析筛选出的 7 种独立影响因素构建晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险列线图预测模型。见图 1。

2.6 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型拟合度评价 通过 Bootstrap 法绘制校准曲线以评价列线图模型对晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险概率与实际风险概率的拟合度,结果提示基于 7 种独立影响因素构建的晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图模型拟合度较高。见图 2。

表 2 不同预后的 NSCLC 患者血清肿瘤标志物水平对比(̄x±s)

组别	n	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	ProGRP(pg/mL)	VEGF(ng/mL)
死亡组	96	101.69±25.65	99.60±22.90	78.40±21.19	85.82±16.34	282.85±50.35
存活组	72	94.05±21.25	92.52±22.21	72.24±17.02	77.36±11.18	249.14±40.00
t		2.053	2.008	2.025	3.778	4.68
P		0.042	0.046	0.044	<0.001	<0.001

表 3 不同预后的 NSCLC 患者血浆炎症因子水平对比(̄x±s)

组别	n	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	MIF (ng/mL)
死亡组	96	29.09±7.81	48.59±15.22	102.41±20.78	15.50±5.61
存活组	72	28.01±7.89	44.49±14.44	120.92±19.88	12.96±4.41
t		0.883	1.767	5.82	3.179
P		0.378	0.079	<0.001	0.002

2.7 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型预

测效能评价 ROC 曲线分析表明,该列线图模型预测晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险的曲线下面积(AUC)分别为 0.833(95%CI:0.755~0.911)、0.800(95%CI:0.726~0.875)、0.791(95%CI:0.651~0.930),表明该列线图模型的预测效能较高。见图 3。

2.8 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型预测净收益评价 DCA 结果表明,风险阈值概率在 0.20~0.90、0.15~0.85、0.20~0.85 时,该列线图模型预测晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险具有净获

益值,提示该模型具有较好的临床应用价值,见图 4。

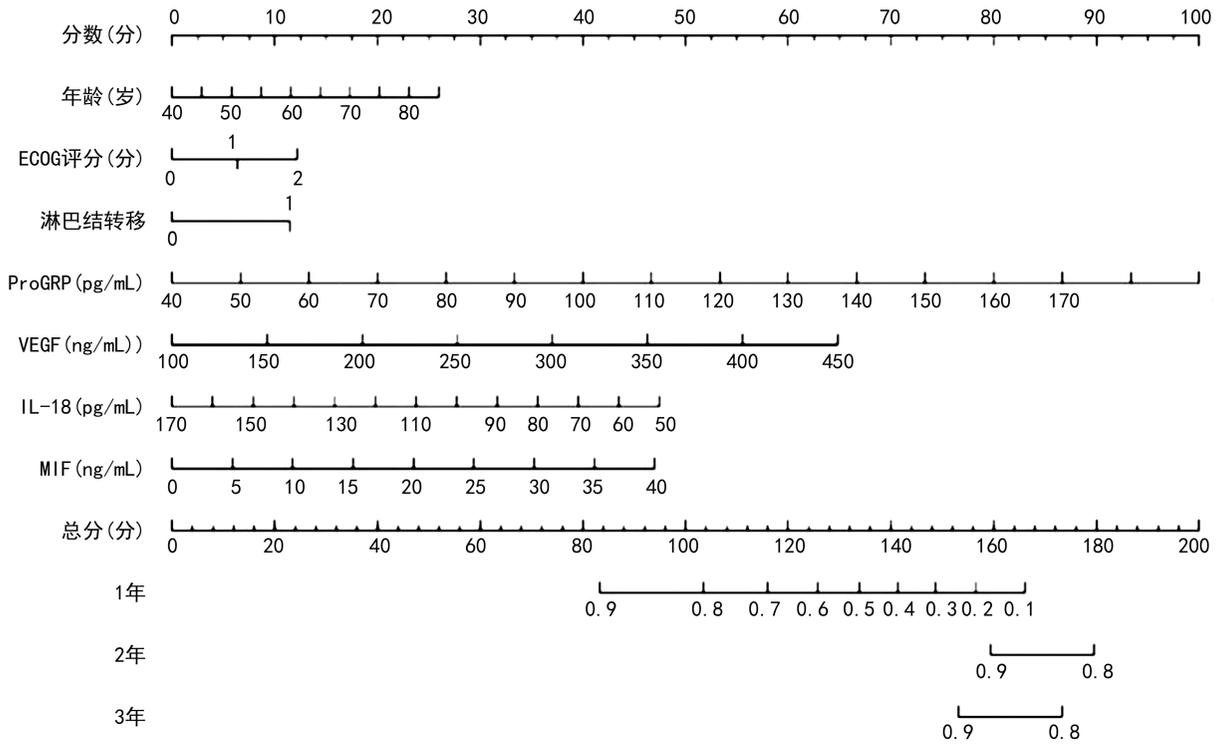
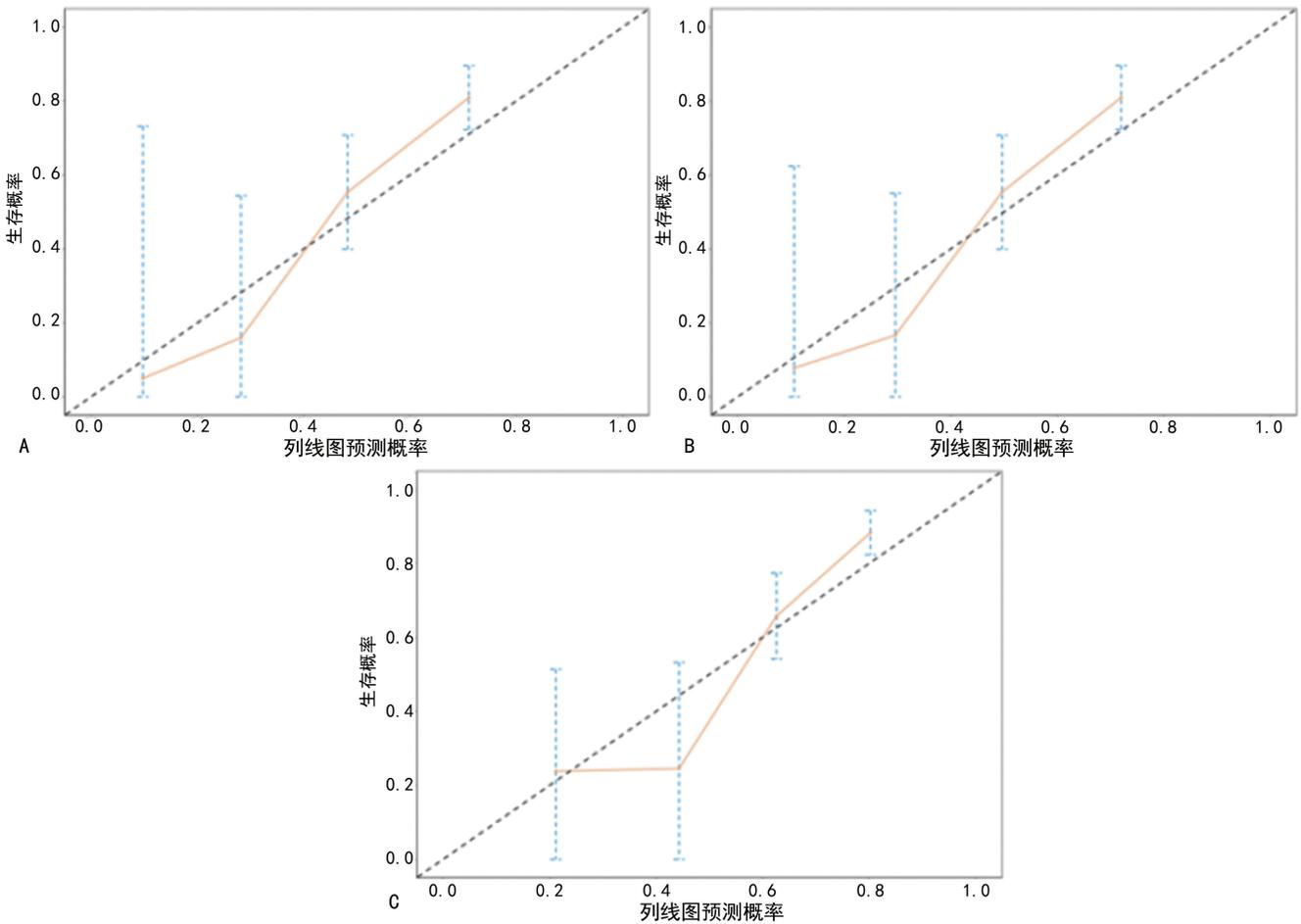


图 1 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型



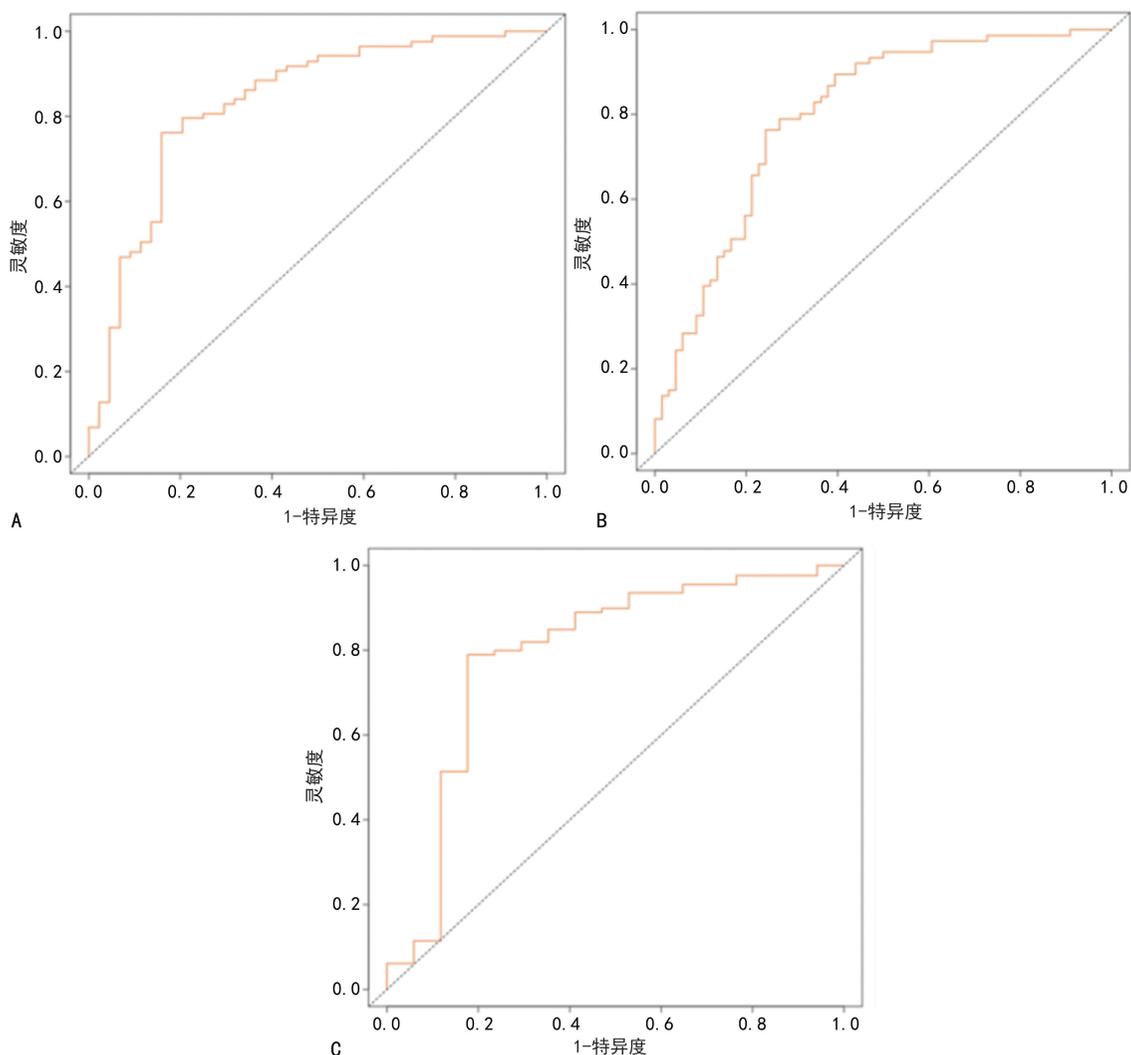
注:A 为列线图模型预测 NSCLC 患者 1 年死亡风险;B 为列线图模型预测 NSCLC 患者 2 年死亡风险;C 为列线图模型预测 NSCLC 患者 3 年死亡风险。

图 2 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型的校准曲线分析

表 4 晚期 NSCLC 患者死亡风险的 Cox 回归分析

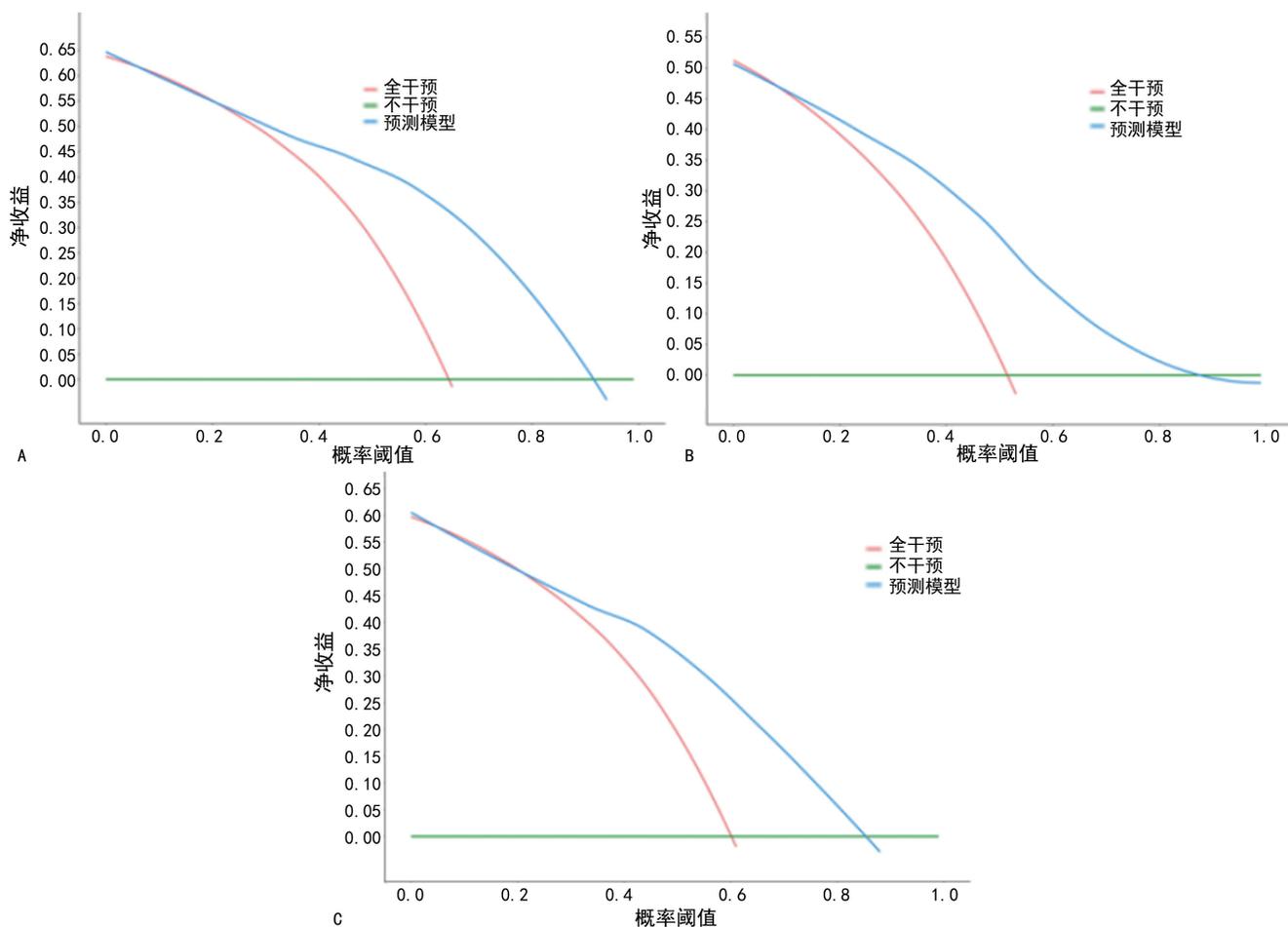
自变量	单因素 Cox 回归分析		多因素 Cox 回归分析	
	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	0.008	1.037(1.009~1.065)	0.013	1.020(1.002~1.049)
ECOG 评分 2 分	0.048	1.901(1.005~3.594)	0.049	1.718(1.092~2.726)
肿瘤最大径≥3 cm	0.098	1.403(0.939~2.097)	—	—
淋巴结转移	0.032	1.594(1.041~2.442)	0.042	1.578(1.112~2.497)
临床Ⅳ期	0.084	1.425(0.954~2.129)	—	—
鳞癌	0.028	1.299(1.028~1.642)	0.244	1.291(0.840~1.983)
低分化	0.045	1.650(1.270~2.807)	0.493	0.753(0.336~1.692)
CEA	0.047	1.008(1.000~1.017)	0.911	0.999(0.990~1.009)
CYFRA21-1	0.070	1.008(0.999~1.017)	—	—
NSE	0.198	1.007(0.996~1.018)	—	—
ProGRP	<0.001	1.025(1.013~1.037)	<0.001	1.025(1.010~1.040)
VEGF	<0.001	1.008(1.004~1.012)	0.007	1.007(1.002~1.012)
IL-18	<0.001	0.981(0.972~0.989)	0.003	0.987(0.978~0.996)
MIF	0.011	1.048(1.011~1.086)	0.024	1.041(1.009~1.085)

注：—表示无数据。



注：A 为列线图模型预测 NSCLC 患者 1 年死亡风险；B 为列线图模型预测 NSCLC 患者 2 年死亡风险；C 为列线图模型预测 NSCLC 患者 3 年死亡风险。

图 3 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型的 ROC 曲线分析



注:A 为列线图模型预测 NSCLC 患者 1 年死亡风险;B 为列线图模型预测 NSCLC 患者 2 年死亡风险;C 为列线图模型预测 NSCLC 患者 3 年死亡风险。

图 4 晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型的 DCA

3 讨 论

传统的肿瘤标志物如 CEA、CYFRA21-1、NSE 等在 NSCLC 患者辅助诊断、预后判断中的价值已得到广泛认可与应用。CEA 水平在 NSCLC 患者中常出现升高,尤其在腺癌患者中具有较高的阳性率,对肿瘤的复发、转移监测具有重要意义^[11];CYFRA21-1 作为鳞状上皮细胞癌的首选标志物,在鳞癌的诊断、疗效评估及预后判断方面发挥关键作用^[12];NSE 则主要用于小细胞肺癌的诊断与鉴别诊断,在 NSCLC 患者中其水平异常升高往往提示预后不良^[13]。在本研究中,不同预后的晚期 NSCLC 患者血清 CEA、CYFRA21-1、NSE 水平也存在明显差异。然而,上述传统肿瘤标志物在特异度与灵敏度方面仍存在一定局限,难以满足精准医疗的需求。随着研究的不断推进,一系列新型血清肿瘤标志物逐渐进入人们的视野。ProGRP 在 NSCLC 的早期诊断、病情监测及预后评估中展现出较高的价值,其血清水平与肿瘤负荷、患者生存期密切相关^[13];VEGF 及其受体在肿瘤血管生成过程中起着核心调控作用,在多种实体瘤患者中均与预后、转移及复发风险密切相关^[12]。在本研究中,死亡组血清 ProGRP、VEGF 水平均显著高于存活组。分析原因,ProGRP 可能与肿瘤生物学行为

相关,高表达的 ProGRP 或许反映了肿瘤细胞更强的增殖、侵袭和转移能力,从而加速疾病进展并导致患者死亡风险增加^[14]。同时,ProGRP 可能参与肿瘤微环境的调节,影响免疫细胞的功能和肿瘤血管生成,为肿瘤的生长和扩散创造有利条件,间接提高了患者的死亡风险^[15]。NSCLC 细胞可分泌大量 VEGF,刺激肿瘤血管新生,并为肿瘤生长、转移提供必要的营养支持。既往研究指出,血清 VEGF 水平与多种恶性肿瘤的分期、转移潜能及患者预后密切相关,高水平的 VEGF 往往预示着较差的预后^[16]。同时,抗血管生成治疗作为晚期 NSCLC 的重要治疗策略之一,也提示 VEGF/VEGF 受体信号通路激活与肿瘤血管生成、肿瘤生长及患者预后密切相关^[17]。

炎症因子在肿瘤发生、发展过程中的作用日益受到重视。有研究表明,炎症反应与肿瘤细胞相互影响,形成复杂的肿瘤微环境并促进肿瘤的增殖、侵袭与转移。IL-6 作为一种多功能的炎症因子,在 NSCLC 患者体内常过度表达,可激活多条信号通路,推动肿瘤细胞的生长与存活;TNF- α 不仅参与炎症反应的启动与调控,还能直接作用于肿瘤细胞,诱导细胞凋亡或促进其耐药性的产生,高水平的 TNF- α 往往预示着 NSCLC 患者较短的生存期^[18]。在本研究

中,死亡组血清 IL-6、TNF- α 水平与生存组比较差异无统计学意义($P>0.05$),因此需要进一步寻找与 NSCLC 患者预后相关的炎症因子,为理解肿瘤与炎症的关系提供新视角。IL-18 属于 IL-1 家族成员,主要由巨噬细胞、树突状细胞等抗原递呈细胞分泌,其在恶性肿瘤发生、发展过程中具有多重作用^[19]。有动物实验结果显示,给予外源性 IL-18 治疗可显著抑制肿瘤生长,延长荷瘤小鼠的生存期,且肿瘤组织中浸润的免疫细胞数量增多,活性增强^[20]。然而,也有研究指出,IL-18 在肿瘤微环境中也可能被肿瘤细胞利用,通过调节 IL-18 的分泌及活性以促进肿瘤进展^[21]。MIF 由巨噬细胞、T 细胞、肿瘤细胞等多种细胞产生,在炎症与肿瘤的交互过程中扮演关键角色。有研究发现,NSCLC 患者中 MIF 水平显著高于健康人群,且与肿瘤的侵袭性和不良预后密切相关^[22]。在本研究中,死亡组 IL-18 水平显著低于存活组,而 MIF 水平则显著高于存活组。分析原因,IL-18 具有潜在的抗肿瘤免疫调节功能,可能通过诱导自然杀伤细胞、T 细胞等免疫细胞的活化与增殖,增强细胞毒性作用以促进机体对肿瘤细胞的免疫监视与杀伤,抑制肿瘤细胞生长及病情进展^[23]。MIF 则通过直接作用于肿瘤细胞,激活细胞内的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 等信号通路促进肿瘤细胞的增殖、存活与迁移^[24]。同时,MIF 可能通过抑制 T 细胞的活化与免疫应答、促进 T 细胞凋亡及巨噬细胞向 M2 型极化,削弱机体的抗肿瘤免疫防线,为肿瘤细胞的生长创造有利条件。

本研究也观察到死亡组年龄、ECOG 评分、淋巴结转移占比、IV 期临床分期占比、低分化占比均显著高于存活组,将上述临床病理特征、肿瘤标志物及炎症因子纳入 Cox 回归分析,最终筛选发现年龄、ECOG 评分、淋巴结转移、ProGRP、VEGF、MIF 均为晚期 NSCLC 患者死亡的独立危险因素,IL-18 为晚期 NSCLC 患者死亡的独立保护因素,并基于上述 7 种影响因素构建了晚期 NSCLC 患者死亡风险列线图预测模型。为进一步评估基于上述综合因素构建的预测模型,本研究分别通过绘制校准曲线、ROC 曲线及 DCA 判断模型对于晚期 NSCLC 患者 1、2、3 年死亡风险的拟合度和有效性,证实该模型的拟合度较好、临床预测效能较高且在较广阔概率范围内具有临床净获益值。与既往同类研究相比,本研究构建的晚期 NSCLC 患者死亡风险预测模型展现出诸多显著优势。传统研究往往侧重于单一维度因素,如仅聚焦临床病理特征或某一类血清标志物,忽视了多因素间的复杂交互作用,导致预测准确性受限。而本模型整合了临床病理、血清肿瘤标志物及炎症因子三大维度的关键信息,更精准地反映晚期 NSCLC 患者的真实死亡风险。

本研究仍存在一些局限性。首先,在样本选取方

面受地域、医疗资源分布等因素限制,样本的代表性仍存在一定局限,可能无法完全涵盖所有晚期 NSCLC 患者的临床特征与生物学异质性,这对模型的普适性有一定影响,后续研究需进一步拓展样本来源,纳入更多不同地区、不同背景的患者,以优化模型的适用性。其次,血清肿瘤标志物与炎症因子的检测技术虽已相对成熟,但仍可能受检测方法、仪器设备等因素制约,部分指标的检测范围过大,准确性与稳定性有待提高,未来需统一检测标准,优化检测流程,确保数据的高质量与可重复性。同时,作为回顾性研究不可避免地存在回忆偏倚与信息缺失问题。患者既往病史、治疗细节等信息可能记录不完整,影响因素分析的全面性。后续应开展前瞻性研究,实时、精准收集患者资料以减少偏倚干扰。

综上所述,年龄、ECOG 评分、淋巴结转移、ProGRP、VEGF、MIF 均为晚期 NSCLC 患者死亡的独立危险因素,IL-18 为晚期 NSCLC 患者死亡的独立保护因素,基于上述临床病理特征、血清肿瘤标志物及炎症因子构建的预测模型可有效预测晚期 NSCLC 患者的死亡风险,为晚期 NSCLC 患者的预后评估与治疗决策提供了更可靠的依据。

参考文献

- [1] HENDRIKS L E L, REMON J, FAIVRE-FINN C, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10: 71.
- [2] ZHOU C, CHEN G, HUANG Y, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed as first-line therapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes of the CameL randomized phase 3 study [J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(11): e009240.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2024 版) [J]. 中华医学杂志, 2024, 104(34): 3175-3213.
- [4] KHODABAKHSHI Z, MOSTAFAEI S, ARABI H, et al. Non-small cell lung carcinoma histopathological subtype phenotyping using high-dimensional multinomial multi-class CT radiomics signature [J]. Comput Biol Med, 2021, 136: 104752.
- [5] YU Y, DUAN X, WANG S, et al. Analysis of molecular pathologic and clinical features of 36 patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma [J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 453.
- [6] LI H, ZHAO P, TIAN L, et al. Advances in biomarkers for immunotherapy in small-cell lung cancer [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1490590.
- [7] WEN J, YU J Z, LIU C, et al. Exploring the molecular tumor microenvironment and translational biomarkers in brain metastases of non-small-cell lung cancer [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2044.
- [8] SEAGER R J, SENOSAIN M F, VAN ROEY E, et al. Cancer testis antigen burden (CTAB): a novel biomarker

- of tumor-associated antigens in lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):141.
- [9] CHEN W H, SHAO J J, YANG Y, et al. Prognostic significance of systemic immune inflammatory index in NSCLC: a meta-analysis[J]. *Lung Cancer Manag*, 2024, 13(1):LMT67.
- [10] 杨燕珍, 李玉付, 何伟, 等. 细胞焦亡在非小细胞肺癌发生发展和治疗预后中作用及机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(23):4396-4401.
- [11] YANG Y, SHAO X, LI Z, et al. Prognostic heterogeneity of Ki67 in non-small cell lung cancer: a comprehensive re-appraisal on immunohistochemistry and transcriptional data[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(14):e18521.
- [12] ZHU J, WU Y, ZHANG H, et al. Efficacy of lenvatinib in combination with PD-1 monoclonal antibody and interventional treatment for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: impact on serum vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 levels: a retrospective study [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23:15330338241256812.
- [13] 马晓平, 闫红娟, 徐丹, 等. 血清 ProGRP 和 NSE 在晚期非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(4):811-814.
- [14] 蒋会东, 谢强, 李军, 等. 64 排 CT 联合 NSE、ProGRP 在肺癌鉴别诊断及 TNM 分期中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14):95-100.
- [15] LI L, ZHANG Q, WANG Y, et al. Evaluating the diagnostic and prognostic value of serum TuM2-PK, NSE, and ProGRP in small cell lung cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(7):e24865.
- [16] DONG C, HUI K, GU J, et al. Plasma sPD-L1 and VEGF levels are associated with the prognosis of NSCLC patients treated with combination immunotherapy[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2024, 35(5):418-425.
- [17] 田馨迪, 姚旭阳, 韩濡郁, 等. 肿瘤血管异常化的基础研究与临床应用进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(6):714-720.
- [18] FRIEBE A, VOLK H D. Stability of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and interleukin 8 in blood samples of patients with systemic immune activation [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(11):1802-1806.
- [19] 杨春, 付春雪, 王良海, 等. IL18RAP 表达与肝癌患者预后及 CD8⁺ T 细胞浸润的相关性分析[J]. *石河子大学学报(自然科学版)*, 2024, 42(5):631-637.
- [20] ZOU F, WEI J, ZHUANG J, et al. Moderate expression of CD39 in GPC3-CAR-T cells shows high efficacy against hepatocellular carcinoma[J]. *Front Med*, 2024, 18(4):708-720.
- [21] MA J, LI L, DU J, et al. Placenta-specific protein 1 enhances liver metastatic potential and is associated with the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2021, 30(3):220-231.
- [22] 谢小青, 刘亚贤, 王俊科, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)在肿瘤免疫应答过程中的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2024, 40(6):561-565.
- [23] JASPERS J E, KHAN J F, GODFREY W D, et al. IL-18-secreting CAR T cells targeting DLL3 are highly effective in small cell lung cancer models[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(9):e166028.
- [24] RUPP A, BAHLMANN S, TRIMPOP N, et al. Lack of clinical utility of serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) for monitoring therapy response and estimating prognosis in advanced lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2024, 46(1):341-353.

(收稿日期:2025-06-02 修回日期:2025-09-20)

(上接第 204 页)

- [16] HANPRASERTPONG T, KOR-ANANTAKUL O, LE-ETANAPORN R, et al. Pregnancy outcomes amongst thalassemia traits [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(5):1051-1054.
- [17] CHAROENBOON C, JATAVAN P, TRAISRISILP K, et al. Pregnancy outcomes among women with beta-thalassemia trait [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(4):771-774.
- [18] TSATALAS C, CHALKIA P, PANTELIDOU D, et al. Pregnancy in beta-thalassemia trait carriers: an uneventful journey [J]. *Hematology*, 2009, 14(5):301-303.
- [19] SHAH F T, NICOLLE S, GARG M, et al. Guideline for the management of conception and pregnancy in thalassaemia syndromes: a British Society for Haematology Guideline [J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(6):2194-2209.
- [20] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:347-348.
- [21] 黄玲, 谢琪, 杨滩嘉, 等. 营养干预对地中海贫血儿童营养状况和生长发育的影响 [J]. *广西医学*, 2020, 42(16):2084-2087.
- [22] 黄玲, 包思渐, 陆华葵, 等. 地中海贫血患儿青春期启动状况及影响因素分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(1):135-140.
- [23] 谢琪, 黄玲, 吴霖浦, 等. 地中海贫血患儿的生长发育状况及营养风险 [J]. *广西医学*, 2020, 42(23):3047-3049.
- [24] 林向斌, 韩宙欣, 李治亲, 等. 地中海贫血夫妇孕育的 245 例儿童体检结果分析 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(11):1163-1165.
- [25] 庞婷, 郭雪峰, 周月红, 等. 广西壮族自治区平果县孕妇妊娠合并轻型 α -地中海贫血对妊娠结局的回顾性分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(12):1620-1623.
- [26] MOUDI Z, PHANODI Z, ANSARI H, et al. Decisional conflict and regret: shared decision-making about pregnancy affected by β -thalassemia major in Southeast of Iran [J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(3):309-317.

(收稿日期:2025-06-09 修回日期:2025-09-20)