

· 论 著 ·

# NSCLC 患者造血生长因子及趋化因子表达谱特征与铂类化疗敏感性的关系分析\*

于志强, 宫艳格, 庞红燕, 张连勇<sup>△</sup>

沧州市中心医院呼吸与危重症医学科二科, 河北沧州 061000

**摘要:**目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者造血生长因子及趋化因子表达谱特征,探讨其与患者铂类化疗敏感性的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月于该院就诊的 183 例 NSCLC 患者为研究对象。所有患者均接受基于铂类的化疗方案,具体方案根据患者的情况选择。对患者持续随访并根据治疗敏感性分为敏感组和不敏感组。对比两组患者入组时一般临床资料、肿瘤病理特征、化疗相关特征、造血生长因子及趋化因子水平差异。采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者铂类化疗不敏感相关的独立危险因素,构建回归预测模型并通过受试者工作特征(ROC)曲线分析模型预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的价值。结果 入组的 183 例患者中完成化疗及随访患者 178 例,随访率为 97.3%,其中敏感组 86 例、不敏感组 92 例。敏感组年龄、合并糖尿病、美国东部肿瘤协作组体力状况(ECOG)评分 2 分、肿瘤最大径、低分化、IV 期患者比例及血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促红细胞生成素(EPO)、CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)、CC 趋化因子配体 2(CCL2)、CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)水平均低于不敏感组( $P < 0.05$ ),腺癌患者比例、化疗周期数高于不敏感组( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 G-CSF( $OR = 2.209, 95\%CI 1.141 \sim 4.278$ )、GM-CSF( $OR = 1.541, 95\%CI 1.071 \sim 2.219$ )、CXCL12( $OR = 2.734, 95\%CI 1.130 \sim 6.615$ )、CCL2( $OR = 1.078, 95\%CI 1.024 \sim 1.134$ )、CXCR4( $OR = 1.017, 95\%CI 1.000 \sim 1.034$ )水平较高均是 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果表明,上述 5 种危险因素及回归模型预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的曲线下面积及 95%CI 分别为 0.637(0.555~0.719)、0.655(0.576~0.735)、0.631(0.548~0.714)、0.636(0.554~0.718)、0.627(0.544~0.709)、0.837(0.780~0.895),联合构建的模型预测效能最高,此时灵敏度为 85.70%、特异度为 85.00%。结论 G-CSF、GM-CSF、CXCL12、CCL2、CXCR4 水平较高是 NSCLC 患者经铂类化疗不敏感的危险因素,上述指标可作为未来预测 NSCLC 患者铂类化疗敏感性的重要生物标志物。

**关键词:**非小细胞肺癌; 造血生长因子; 趋化因子; 化疗敏感性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.04.010

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2026)04-0438-07

文献标志码:A

## Analysis of the relationship between the expression profile of hematopoietic growth factors and chemokines and platinum-based chemotherapy sensitivity in NSCLC patients\*

YU Zhiqiang, GONG Yanke, PANG Hongyan, ZHANG Lianyong<sup>△</sup>

Second Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Cangzhou

Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

**Abstract: Objective** To analyze the expression profile of hematopoietic growth factors and chemokines in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and to explore their relationship with platinum-based chemotherapy sensitivity. **Methods** A total of 183 NSCLC patients who were treated in the hospital from January 2021 to December 2023 were selected as the research objects. All patients received platinum-based chemotherapy, as selected on an individual basis. Patients were followed up continuously and divided into sensitive group and non-sensitive group according to treatment sensitivity. The general clinical data, tumor pathological characteristics, chemotherapy-related characteristics, hematopoietic growth factors and chemokines levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent risk factors related to platinum-based chemotherapy insensitivity in NSCLC patients, and a regression prediction model was constructed and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of

\* 基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(204106087)。

作者简介:于志强,男,主治医师,主要从事肺癌、肺炎、慢性阻塞性肺疾病、呼吸重症等相关研究。△ 通信作者, E-mail:bie645@sina.com。

the model in predicting platinum-based chemotherapy insensitivity in NSCLC patients. **Results** Of the 183 patients enrolled, 178 patients completed chemotherapy and follow-up, the follow-up rate was 97.3%, including 86 cases in the sensitive group and 92 cases in the non-sensitive group. The age, proportions of patients with diabetes, Eastern Cooperative Oncology Group performance status score, maximum tumor diameter, poor differentiation, stage IV and the serum levels of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), erythropoietin (EPO), CXCL12, CCL2 and CXCR4 in the non-sensitive group were lower than those in the insensitive group ( $P < 0.05$ ). The proportion of patients with adenocarcinoma and the number of chemotherapy cycles in the sensitive group were higher than those in the non-sensitive group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that higher serum levels of G-CSF ( $OR = 2.209$ , 95%CI 1.141–4.278), GM-CSF ( $OR = 1.541$ , 95%CI 1.071–2.219), CXCL12 ( $OR = 2.734$ , 95%CI 1.130–6.615), CCL2 ( $OR = 1.078$ , 95%CI 1.024–1.134), CXCR4 ( $OR = 1.017$ , 95%CI 1.000–1.034) were independent risk factors for insensitivity to platinum-based chemotherapy in NSCLC patients ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve showed that the area under the curve and 95%CI of the above five risk factors and regression model for predicting insensitivity to platinum-based chemotherapy in NSCLC patients were 0.637 (0.555–0.719), 0.655 (0.576–0.735), 0.631 (0.548–0.714), 0.636 (0.554–0.718), 0.627 (0.544–0.709), 0.837 (0.780–0.895), respectively. The combined model had the highest prediction efficiency, with a sensitivity of 85.70% and a specificity of 85.00%. **Conclusion** The high levels of G-CSF, GM-CSF, CXCL12, CCL2 and CXCR4 are the risk factors of insensitivity to platinum-based chemotherapy in NSCLC patients. The above indicators can be used as important biomarkers to predict the sensitivity of platinum-based chemotherapy in NSCLC patients.

**Key words:** non-small cell lung cancer; hematopoietic growth factors; chemokines; chemotherapy sensitivity

肺癌已成为全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见,占有肺癌病例的80%~85%<sup>[1]</sup>。尽管针对NSCLC患者的治疗方法不断更新,但化疗仍是NSCLC综合治疗的重要手段之一,尤其是对于晚期、无法手术切除或术后复发转移的患者<sup>[2]</sup>。铂类药物是肺癌化疗中的核心药物,其中顺铂联合吉西他滨(GP方案)、顺铂联合长春瑞滨(NP方案)、顺铂联合紫杉醇(PC方案)等均是晚期NSCLC患者的主要化疗方案<sup>[3]</sup>。但不同NSCLC患者对铂类化疗的敏感性存在明显差异,部分患者化疗后病情仍进展迅速且5年生存率仅为5%~10%,这也是导致患者临床治疗效果参差不齐的主要原因之一<sup>[4]</sup>。因此,寻找能够预测NSCLC患者铂类化疗敏感性的生物标志物,可为提高化疗疗效、改善患者预后提供重要思路。尽管国内外围绕NSCLC患者铂类化疗敏感性已展开广泛研究,但现有的临床特征或病理特征指标仍无法准确地预测患者的化疗敏感性<sup>[5-7]</sup>。

既往研究指出,造血生长因子和趋化因子在肿瘤发生、发展和转移过程中发挥着重要作用<sup>[8]</sup>。造血生长因子可调节造血干细胞的增殖、分化和成熟,影响机体的免疫功能,进而间接影响肿瘤的生长和对化疗的反应<sup>[9]</sup>。趋化因子则通过与其受体结合介导免疫细胞和肿瘤细胞的迁移、侵袭和血管生成等过程,参与肿瘤微环境的构建并影响肿瘤细胞对化疗药物的

敏感性<sup>[10]</sup>。近年来,更多研究开始关注造血生长因子及趋化因子与肿瘤化疗敏感性的关系,但在NSCLC铂类化疗敏感性方面的研究仍相对较少<sup>[11-12]</sup>。

基于此,本研究旨在分析NSCLC患者造血生长因子及趋化因子表达谱特征,探讨其与患者铂类化疗敏感性的相关性,进而为NSCLC患者铂类化疗疗效的预测和个体化治疗提供理论依据和潜在的生物标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为前瞻性观察性研究,经本院伦理委员会审核批准(批号:K2020-358),选取2021年1月至2023年12月于本院就诊的183例NSCLC患者为研究对象。纳入标准:(1)首次经病理组织学或细胞学确诊为NSCLC;(2)患者年龄在18~75岁;(3)预计生存期>3个月;(4)驱动基因检查均为阴性;(5)患者美国东部肿瘤协作组体力状况(ECOG)评分为0~2分。排除标准:(1)有NSCLC手术治疗指征;(2)合并其他恶性肿瘤病史;(3)存在严重的心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(4)有精神疾病史,无法配合研究;(5)对铂类药物过敏;(6)入组前3个月内接受过放疗、化疗、免疫治疗或靶向治疗;(7)妊娠或哺乳期女性。所有患者自愿参与本研究,并能够配合完成各项检查和随访,且均签署知情同意书。

**1.2 治疗方案与分组** 所有入组患者均接受基于铂类的化疗方案,具体方案根据患者的情况选择,主要

包括顺铂联合吉西他滨(GP 方案):顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天静脉滴注,吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>,第 1、8 天静脉滴注,每 3 周为 1 个周期;顺铂联合长春瑞滨(NP 方案):顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注,长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup>,第 1、8 天静脉滴注,每 3 周为 1 个周期;顺铂联合紫杉醇(PC 方案):顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注,紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注,每 3 周为 1 个周期;卡铂联合紫杉醇(TC 方案):卡铂药物浓度曲线下面积(AUC)在 5~6,第 1 天静脉滴注,紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天静脉滴注,每 3 周为 1 个周期。化疗前均常规给予止吐、水化等预处理措施,化疗过程中密切观察患者的不良反应,如骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损伤等,并根据不良反应的程度进行相应的处理。

化疗敏感性评估按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版进行。在化疗 2~3 个周期后进行首次疗效评估,之后每 2 个周期评估一次。完全缓解(CR):所有靶病灶消失,无新病灶出现,且肿瘤标志物正常,维持至少 4 周;部分缓解(PR):靶病灶最大径之和比基线水平减少≥30%,维持至少 4 周;疾病稳定(SD):靶病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达疾病进展(PD);PD:靶病灶最大径之和比治疗开始时增大≥20%,或出现新病灶。在化疗疗程结束后,将达到 CR 和 PR 的患者归为敏感组,SD 和 PD 的患者归为不敏感组。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 入组时一般临床特征** 通过查阅患者的电子病历系统,收集患者治疗前年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病史、ECOG 评分(0~<2 分、2 分)、高血压史、糖尿病史、冠心病史等。

**1.3.2 肿瘤病理特征** 通过影像学检查结果明确患者肿瘤最大径、肿瘤所在部位(中央型、周围型),依据病理组织活检结果判断病理类型(腺癌、鳞癌、其他)。按照世界卫生组织(WHO)标准判断肿瘤分化程度(高分化、中分化、低分化)。采用 TNM 分期系统判断临床分期,分为Ⅲ期和Ⅳ期,其中Ⅲ期主要包括无手术治疗指征的ⅢB 期和ⅢC 期。

**1.3.3 化疗相关特征** 对比两组患者化疗方案(GP 方案、NP 方案、PC 方案、TC 方案)、化疗周期数、是否出现化疗相关不良反应,包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损伤等。所有化疗相关不良反应的定义均依据美国国立癌症研究所常见不良反应术语标准(NCI-CTCAE)判断,存在 1 级及以上即可判定为出现对应不良反应。

**1.3.4 造血生长因子及趋化因子水平** 在患者接受铂类化疗前采集空腹静脉血 5 mL,置于无菌促凝管中,室温静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 15 min 分离上层血清,分别使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促

红细胞生成素(EPO)、CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)、CC 趋化因子配体 2(CCL2)、CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)的酶联免疫吸附试验试剂盒进行检测。检测试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司,货号:CSB-E04563h、CSB-E04568h、CSB-E04538h、CSB-E04582h、CSB-E04655h、CSB-E12825h。检测过程严格按照试剂盒说明书进行操作,在酶标仪上测定各孔在特定波长下的吸光度值,根据标准曲线计算血清各指标水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理和分析。计量资料符合正态分布和方差齐性,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,当理论频数小于 5 时采用 Fisher 确切概率法;采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者铂类化疗不敏感相关的独立危险因素并构建 Logistic 回归预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 NSCLC 患者化疗敏感性分布情况** 入组的 183 例患者中完成化疗及随访患者 178 例,随访率为 97.3%,末次随访时间为 2025 年 2 月 26 日。其中 CR 患者 10(5.6%)例、PR 患者 76(42.7%)例、SD 患者 46(25.8%)例、PD 患者 46(25.8%)例,其中 CR 及 PR 患者均划分至敏感组(86 例),SD 及 PD 患者均划分至不敏感组(92 例)。

**2.2 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者入组时一般临床资料比较** 敏感组年龄、合并糖尿病、ECOG 评分 2 分患者比例均低于不敏感组( $P < 0.05$ );两组性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、合并高血压、合并冠心病比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者入组时一般临床资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	敏感组 ( <i>n</i> =86)	不敏感组 ( <i>n</i> =92)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	59.24±8.36	61.74±7.41	-2.110	0.036
性别			0.003	0.956
男	52(60.5)	56(60.9)		
女	34(39.5)	36(39.1)		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.70±1.60	23.88±1.57	-0.752	0.453
吸烟史			0.541	0.462
有	42(48.8)	50(54.3)		
无	44(51.2)	42(45.7)		
饮酒史			0.191	0.662
有	30(34.9)	35(38.0)		
无	56(65.1)	57(62.0)		

续表 1 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者入组时一般临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	敏感组 ( $n=86$ )	不敏感组 ( $n=92$ )	$t/\chi^2$	$P$
基础疾病史				
高血压	18(20.9)	29(31.5)	2.566	0.109
糖尿病	21(24.4)	36(39.1)	4.420	0.036
冠心病	10(11.6)	16(17.4)	1.184	0.277
ECOG 评分(分)			4.549	0.033
0~<2	70(81.4)	62(67.4)		
2	11(18.6)	30(32.6)		

2.3 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者肿瘤病理特征比较 敏感组患者肿瘤最大径、低分化、IV 期患者比例均低于不敏感组 ( $P < 0.05$ ), 腺癌患者比例高于不敏感组 ( $P < 0.05$ ); 两组肿瘤所在部位比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者肿瘤病理特征比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	敏感组 ( $n=86$ )	不敏感组 ( $n=92$ )	$t/\chi^2$	$P$
肿瘤最大径(cm)	3.83±0.97	4.16±1.07	-2.117	0.036
肿瘤所在部位			2.481	0.115
中央型	32(37.2)	45(48.9)		
周围型	54(62.8)	47(51.1)		
病理类型			8.760	0.013
腺癌	54(62.8)	38(41.3)		
鳞癌	26(30.2)	40(43.5)		
其他	6(7.0)	14(15.2)		
肿瘤分化程度			7.145	0.028
高分化	9(10.5)	4(4.3)		
中分化	48(55.8)	40(43.5)		
低分化	29(33.7)	48(52.2)		
临床分期			4.878	0.027
III 期	39(45.3)	27(29.3)		
IV 期	47(54.7)	65(70.7)		

2.4 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者化疗相关特征比较 敏感组患者化疗周期数大于不敏感组 ( $P < 0.05$ ); 两组化疗方案、化疗相关不良反应比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.5 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者造血生长因子及趋化因子水平比较 敏感组血清 G-CSF、GM-CSF、EPO、CXCL12、CCL2、CXCR4 水平均低于不敏感组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

2.6 NSCLC 患者铂类化疗不敏感影响因素 以 NSCLC 患者铂类化疗敏感性作为因变量(赋值: 化疗

敏感赋值为 0, 化疗不敏感赋值为 1)。以上述单因素分析中  $P < 0.05$  的指标作为自变量(赋值: 未合并糖尿病、ECOG 评分 0~<2 分、腺癌、中高分化、临床 III 期均赋值为 0, 合并糖尿病、ECOG 评分 2 分、鳞癌/其他赋值、低分化、临床 IV 期均赋值为 1, 年龄、肿瘤最大径、化疗周期数、血清 G-CSF、GM-CSF、EPO、CXCL12、CCL2、CXCR4 均取原测量值)行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 血清 G-CSF ( $OR = 2.209$ , 95%  $CI$  1.141~4.278)、GM-CSF ( $OR = 1.541$ , 95%  $CI$  1.071~2.219)、CXCL12 ( $OR = 2.734$ , 95%  $CI$  1.130~6.615)、CCL2 ( $OR = 1.078$ , 95%  $CI$  1.024~1.134)、CXCR4 ( $OR = 1.017$ , 95%  $CI$  1.000~1.034) 水平较高均是 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 3 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者化疗相关特征比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	敏感组 ( $n=86$ )	不敏感组 ( $n=92$ )	$t/\chi^2$	$P$
化疗方案			2.441	0.486
GP 方案	30(34.9)	25(27.2)		
NP 方案	20(23.3)	28(30.4)		
PC 方案	22(25.6)	20(21.7)		
TC 方案	14(16.3)	19(20.7)		
化疗周期数(个)	5.19±0.74	4.99±0.32	2.177	0.031
化疗相关不良反应				
骨髓抑制	20(23.3)	31(33.7)	2.370	0.124
胃肠道反应	42(48.8)	56(60.9)	2.601	0.107
肝肾功能损伤	19(22.1)	28(30.4)	1.592	0.207

表 4 不同化疗敏感性的 NSCLC 患者造血生长因子及趋化因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

项目	敏感组 ( $n=86$ )	不敏感组 ( $n=92$ )	$t$	$P$
G-CSF	55.94±24.37	66.60±18.74	-3.283	0.001
GM-CSF	58.32±22.76	71.24±21.85	-3.862	<0.001
EPO	35.72±15.31	41.93±14.05	-2.828	0.005
CXCL12	31.47±15.38	39.62±16.85	-2.897	0.004
CCL2	51.81±23.69	61.11±19.40	-2.875	0.005
CXCR4	55.77±24.63	66.31±22.26	-2.999	0.003

2.7 各指标单独及联合预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的价值 基于上述 5 种独立危险因素构建 NSCLC 患者铂类化疗不敏感风险预测模型:  $Logit(P) = -11.047 + 0.793 \times G\text{-CSF} + 0.433 \times GM\text{-CSF} + 1.006 \times CXCL12 + 0.075 \times CCL2 + 0.017 \times CXCR4$ 。绘制 ROC 曲线评估各危险因素及该模型预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的效能, 结果显示, 联合预测的效能最高, AUC 及 95%  $CI$  为 0.837

(0.780~0.895), 此时灵敏度为 85.70%、特异度为 85.00%。见表 6。

表 5 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的影响因素

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.018	0.009	3.516	0.061	1.018	0.999~1.037
合并糖尿病	0.752	0.420	3.203	0.073	2.122	0.931~4.836
ECOG 评分 2 分	0.007	0.011	0.473	0.492	1.007	0.986~1.029
肿瘤最大径	0.016	0.009	3.191	0.074	1.016	0.998~1.034
鳞癌/其他	0.487	0.285	2.919	0.088	1.627	0.931~2.843
低分化	0.015	0.009	2.827	0.093	1.016	0.997~1.034
临床分期 IV 期	0.631	0.396	2.538	0.111	1.880	0.865~4.086
化疗周期数	-0.464	0.324	2.044	0.153	0.629	0.333~1.188
G-CSF	0.793	0.337	5.527	0.019	2.209	1.141~4.278
GM-CSF	0.433	0.186	5.412	0.020	1.541	1.071~2.219
EPO	0.017	0.014	1.507	0.220	1.017	0.990~1.045
CXCL12	1.006	0.451	4.981	0.026	2.734	1.130~6.615
CCL2	0.075	0.026	8.305	0.004	1.078	1.024~1.134
CXCR4	0.017	0.008	3.892	0.049	1.017	1.000~1.034
常量	-11.047	2.918	14.330	—	—	—

注:—为此项无数据。

表 6 各指标单独及联合预测 NSCLC 患者铂类化疗不敏感的价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
G-CSF	0.637	0.555~0.719	65.72	75.50
GM-CSF	0.655	0.576~0.735	74.21	79.00
CXCL12	0.631	0.548~0.714	74.44	68.82
CCL2	0.636	0.554~0.718	65.37	70.11
CXCR4	0.627	0.544~0.709	69.45	74.32
联合检测	0.837	0.780~0.895	85.70	85.00

### 3 讨论

在本研究中化疗不敏感组 NSCLC 患者年龄虽然大于化疗敏感组,但多因素 Logistic 回归分析提示,年龄并非主要影响因素。与本研究结果一致,部分研究认为年龄较大的 NSCLC 患者在身体状况允许的情况下,接受铂类化疗同样能获得与年轻患者相似的疗效<sup>[13]</sup>。但也有研究观点认为,随着年龄的增长、机体生理功能衰退,患者对化疗药物的代谢和耐受能力下降,可能间接影响化疗效果<sup>[14]</sup>。在本研究中未体现出年龄与铂类化疗敏感性的明显关联,可能是由于本研究纳入的患者年龄范围相对集中,且在入组时对患者的身体状况(ECOG 评分)进行了严格筛选,使得年龄等因素的影响被弱化。在 NSCLC 患者中,腺癌患者对铂类化疗更敏感,而鳞癌患者相对不敏感,可能是因为鳞癌的肿瘤细胞增殖、耐药机制与腺癌存在差

异<sup>[15]</sup>。在分化程度上,高分化和中分化的肿瘤细胞对铂类化疗的敏感性高于低分化细胞。高分化和中分化的肿瘤细胞其生物学行为更接近正常细胞,对化疗药物的反应性较好,而低分化肿瘤细胞恶性程度高且可能存在更多的耐药机制<sup>[16]</sup>。TNM 分期较早的患者对铂类化疗更敏感,可能与肿瘤微环境相对简单、耐药因素相对较少有关<sup>[17]</sup>。既往研究指出,晚期 NSCLC 患者可能因肿瘤血管生成异常或者肿瘤细胞发生上皮-间质转化导致耐药性升高<sup>[18]</sup>。此外,化疗周期数的差异也反映了患者对化疗的耐受程度和治疗效果。化疗敏感的患者能够更好地耐受化疗,从而完成更多的化疗周期,达到更好的治疗效果。而不良反应发生率高的患者可能因为无法耐受不良反应而中断化疗并影响治疗效果。但在本研究中,虽然不同化疗敏感性的 NSCLC 患者上述肿瘤病理特征及化疗相关特征存在差异,但经过多因素 Logistic 回归分析后均非独立危险因素。

在本研究中,铂类化疗敏感组治疗前血清 G-CSF、GM-CSF、EPO 等造血生长因子的水平均低于不敏感组,进一步通过多因素 Logistic 回归分析确认了 G-CSF、GM-CSF 为患者铂类化疗不敏感的危险因素。G-CSF 主要作用于中性粒细胞系造血祖细胞,促进其增殖、分化和成熟,释放到外周血中<sup>[19]</sup>。在肿瘤微环境中,高表达的 G-CSF 可能通过多种途径影响肿瘤细胞对化疗的敏感性。G-CSF 可促进骨髓造血干细胞增殖分化并导致中性粒细胞增多,部分中性粒细胞可被肿瘤细胞招募到肿瘤组织分泌细胞因子和

趋化因子,最终促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞的迁移、侵袭,同时可能干扰化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[20]</sup>。GM-CSF 能够刺激粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等多种免疫细胞的增殖和分化,调节机体的免疫功能<sup>[21]</sup>。高表达的 GM-CSF 可能促进免疫细胞的活化和募集,增强机体对肿瘤细胞的免疫监视和杀伤作用;但异常表达的 GM-CSF 也可能诱导免疫细胞产生免疫抑制因子促进肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[22-23]</sup>。有研究指出,GM-CSF 可诱导髓源性抑制细胞(MDSCs)的产生和活化,MDSCs 能够抑制 T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞的活性从而降低机体对肿瘤细胞的免疫攻击,导致肿瘤细胞对化疗药物产生耐药<sup>[24]</sup>。趋化因子是一类能够趋化细胞定向移动的小分子蛋白,在肿瘤的发生、发展、转移和免疫调节等过程中发挥关键作用。本研究中,敏感组血清中 CXCL12、CCL2、CXCR4 等趋化因子的水平均低于不敏感组,且上述指标均为患者化疗不敏感的危险因素。CXCL12 与其受体 CXCR4 组成的生物学轴在肿瘤的发生发展中扮演重要角色<sup>[25]</sup>。在 NSCLC 中,肿瘤细胞高表达 CXCL12 和 CXCR4, CXCL12 与 CXCR4 结合后,可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路促进肿瘤细胞的增殖、存活、迁移和侵袭<sup>[26]</sup>。同时, CXCL12/CXCR4 轴还可促进肿瘤血管生成和淋巴管生成,为肿瘤细胞的生长和转移提供有利条件<sup>[27]</sup>。CCL2 是 CC 趋化因子家族成员之一,主要由单核细胞、巨噬细胞等分泌。在肿瘤微环境中 CCL2 可趋化单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等向肿瘤组织浸润<sup>[28]</sup>。虽然浸润的免疫细胞可能对肿瘤细胞发挥免疫监视和杀伤作用,但肿瘤相关巨噬细胞在 CCL2 等趋化因子的作用下也可被极化为 M2 型巨噬细胞并分泌血管内皮生长因子、转化生长因子 $\beta$  等促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖和转移的细胞因子<sup>[29]</sup>。

本研究进一步通过 ROC 曲线分析发现, G-CSF、GM-CSF、CXCL12、CCL2、CXCR4 对于 NSCLC 患者铂类化疗不敏感均具有一定独立预测价值,但 5 项指标联合预测患者化疗不敏感的价值最高(AUC > 0.8),上述结果进一步提示造血生长因子及趋化因子联合应用于预测 NSCLC 患者经铂类治疗不敏感具有较高预测效能。

本研究也存在一定局限性。虽然研究最终分析了 178 例 NSCLC 患者,但在进一步的亚组分析中,各亚组的样本量略显不足,可能会影响研究结果的准确性和可靠性。未来研究可扩大样本量,涵盖更多不同特征的 NSCLC 患者以提高研究结果的普遍性和说服力。其次,肿瘤的发生发展和对化疗的反应是一个复杂、受多因素调控的过程,涉及众多细胞因子和信号通路的相互作用。除了本研究检测的 G-CSF、CXCL12 等因子外,可能还有其他未被关注的造血生长

因子和趋化因子在其中发挥关键作用。后续研究可以采用高通量技术,如基因芯片、蛋白质组学等全面检测肿瘤组织中所有造血生长因子和趋化因子的表达谱,筛选出更多与铂类化疗敏感性相关的潜在生物标志物。此外,虽然本研究发现了造血生长因子和趋化因子表达谱特征与铂类化疗敏感性的相关性,但对于其具体的作用机制尚未深入探究。对于 G-CSF 和 CXCL12 等因子如何调节肿瘤细胞对铂类化疗的敏感性,以及它们与其他已知的化疗耐药机制之间的相互关系仍有待进一步研究。后续可通过细胞实验和动物实验,深入探讨这些因子在 NSCLC 铂类化疗耐药中的作用机制,为开发新的治疗靶点和治疗策略提供更可靠的理论基础。

综上所述,本研究认为 G-CSF、GM-CSF、CXCL12、CCL2、CXCR4 水平升高是 NSCLC 患者经铂类化疗不敏感的危险因素,上述指标可作为未来预测 NSCLC 患者铂类化疗敏感性的重要生物标志物。

## 参考文献

- [1] JI X, CHEN J, YE J, et al. Epidemiological analysis of global and regional lung cancer mortality: based on 30-year data analysis of global burden disease database[J]. *Healthcare*, 2023, 11(22): 2920.
- [2] YING Q, FAN R, SHEN Y, et al. Small cell lung cancer— an update on chemotherapy resistance[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(8): 1112-1123.
- [3] YILMAZ M, BARAN A, YILMAZ M K. Predictive significance of inflammatory indexes in metastatic nonsmall cell lung cancer patients treated with platinum-doublet chemotherapy[J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(1): 220-223.
- [4] 王云, 刘飞扬, 张利伟, 等. 体外药物敏感性实验在肺癌治疗中的研究现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(15): 2926-2931.
- [5] GONG Y, PANG H, YU Z, et al. Construction of inflammatory associated risk gene prognostic model of NSCLC and its correlation with chemotherapy sensitivity[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 2200034.
- [6] 任婷婷, 岳文彬, 刘月芬, 等. NSCLC 组织 CircRNA AD-AM22 表达与含顺铂化疗方案敏感性的关系[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2024, 43(2): 216-223.
- [7] POSTEL-VINAY S, COVES J, TEXIER M, et al. Olaparib maintenance versus placebo in platinum-sensitive non-small cell lung cancer: the Phase 2 randomized PIPSeN trial[J]. *Br J Cancer*, 2024, 130(3): 417-424.
- [8] RIBATTI D, TAMMA R. Hematopoietic growth factors and tumor angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 440: 47-53.
- [9] 石远凯, 孙燕. 造血生长因子在肿瘤化疗中应用的研究进展[J]. *癌症进展*, 2003, 1(S1): 91-96.
- [10] MATSUO K, YOSHIE O, NAKAYAMA T. Multifaceted roles of chemokines and chemokine receptors in tumor

- immunity[J]. *Cancers*, 2021, 13(23):6132.
- [11] 张博华, 徐艳, 张松, 等. CXC 型趋化因子配体 10 与 12 在胆囊癌组织中的表达水平及在肿瘤侵袭中的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(11):2260-2265.
- [12] MEMPEL T R, LILL J K, ALTENBURGER L M. How chemokines organize the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(1):28-50.
- [13] GUO J, GAO Y, GONG Z, et al. Plasma D-dimer level correlates with age, metastasis, recurrence, tumor-node-metastasis classification (TNM), and treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:9623571.
- [14] MOURI A, KISOHARA A, MORITA R, et al. A phase II study of daily carboplatin plus irradiation followed by durvalumab therapy for older adults ( $\geq 75$  years) with unresectable III non-small-cell lung cancer and performance status of 2: NEJ039A [J]. *ESMO Open*, 2024, 9(10):103939.
- [15] GOULD M K, HUANG B Z, TAMMEMAGI M C, et al. Machine learning for early lung cancer identification using routine clinical and laboratory data[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(4):445-453.
- [16] 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]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(7):539-574.
- [17] 涂海燕, 孙月丽, 柯娥娥, 等. 2023 年肺癌临床研究新进展[J]. *循证医学*, 2023, 23(6):348-359.
- [18] YANG X, JIANG H, NING J, et al. Inhibition of GPR30 sensitized gefitinib to NSCLC cells via regulation of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 37:03946320231210737.
- [19] 朱原辛, 贾韬, 毛建平, 等. G-CSF 联合 GM-CSF 及高剂量 G-CSF 治疗急性髓系白血病化疗后中性粒细胞缺乏的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(3):503-506.
- [20] KARAGIANNIDIS I, SALATAJ E, SAID ABU EGAL E, et al. G-CSF in tumors: aggressiveness, tumor microenvironment and immune cell regulation[J]. *Cytokine*, 2021, 142:155479.
- [21] KUMAR A, TAGHI KHANI A, SANCHEZ ORTIZ A, et al. GM-CSF: a double-edged sword in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:901277.
- [22] LIU Q, WU H, LI Y, et al. Combined blockade of TGF- $\beta$ 1 and GM-CSF improves chemotherapeutic effects for pancreatic cancer by modulating tumor microenvironment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(8):1477-1492.
- [23] YAN W L, WU C C, SHEN K Y, et al. Activation of GM-CSF and TLR2 signaling synergistically enhances antigen-specific antitumor immunity and modulates the tumor microenvironment [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10):e002758.
- [24] ZHU X, HENG Y, MA J, et al. Prolonged survival of neutrophils induced by tumor-derived G-CSF/GM-CSF promotes immunosuppression and progression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(46):2400836.
- [25] 徐新佳, 俞万钧, 王华英. 肿瘤相关成纤维细胞来源的趋化因子在肺癌中的作用研究进展[J]. *医学分子生物学杂志*, 2023, 45(1):97-102.
- [26] KOGUE Y, KOBAYASHI H, NAKAMURA Y, et al. Prognostic value of CXCL12 in non-small cell lung cancer patients undergoing tumor resection [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(2):255.
- [27] ROGADO J, POZO F, TROULE K, et al. The role of the CXCL12/CXCR4 axis in the immunotherapy of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2025, 27(7):2970-2981.
- [28] CHEN X, ZHOU J, WANG Y, et al. PIM1/NF- $\kappa$ B/CCL2 blockade enhances anti-PD-1 therapy response by modulating macrophage infiltration and polarization in tumor microenvironment of NSCLC [J]. *Oncogene*, 2024, 43(33):2517-2530.
- [29] LI H, HARRISON E B, LI H, 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.

(收稿日期:2025-07-27 修回日期:2025-11-28)

(上接第 437 页)

- [17] SUN X, SHI F, WANG W, et al. Myeloid-specific pyruvate-kinase-type-M2-deficient mice are resistant to acute lung injury[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5):1193.
- [18] DENG Y, HOU M, WU Y, et al. SIRT3-PINK1-PKM2 axis prevents osteoarthritis via mitochondrial renewal and metabolic switch[J]. *Bone Res*, 2025, 13(1):36.
- [19] LI M, LI F, ZHU C, et al. The glycolytic enzyme PKM2 regulates inflammatory osteoclastogenesis by modulating STAT3 phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(4):108389.
- [20] KAMSTRUP P, SIVAPALAN P, RØNN C, et al. Fibrin degradation products and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a protocolized prospective observational study[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):172.
- [21] LIU W, XU Y, YANG L, et al. Risk factors associated with pulmonary hypertension in patients with active tuberculosis and tuberculous destroyed lung: a retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14:10108.
- [22] NICOLAI L, KAISER R, STARK K. Thromboinflammation in long COVID—the elusive key to postinfection sequelae? [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(8):2020-2031.

(收稿日期:2025-07-30 修回日期:2025-11-11)