

• 论 著 •

衍生 NLR 作为进展期非小细胞肺癌免疫治疗反应预测性生物标志物的价值研究*

张 蕾, 钱震东, 吴征斌, 王静静[△]

铜陵市立医院/皖南医学院附属铜陵医院呼吸与危重症医学科, 安徽铜陵 244000

摘要:目的 探讨衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值(dNLR)作为进展期非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗反应的预测性生物标志物的价值。方法 选取 2018 年 8 月至 2019 年 12 月于该院接受基于抗程序性死亡受体(PD-1)联合治疗的 92 例进展期 NSCLC 患者为研究对象。在进展期 NSCLC 患者免疫治疗前 24 h 内采集外周血,检测全血细胞计数,计算 dNLR。采用 PD-1 抑制剂或联合方案治疗进展期 NSCLC 患者,并通过客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)评估免疫治疗反应。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 dNLR 对进展期 NSCLC 诊断和免疫治疗反应的预测价值,采用多因素 Logistic 回归模型分析 dNLR 与进展期 NSCLC 免疫治疗反应的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-Rank 检验分析低 dNLR 组和高 dNLR 组的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)和疾病特异性生存期(DSS)。结果 进展期 NSCLC 患者接受免疫治疗后,ORR、DCR 分别为 32.61%、65.22%,PFS、OS 分别为 17.0(8.5,25.5)、24.0(12.7,36.1)个月,DCR 组 dNLR 低于非 DCR 组($P<0.001$),ORR 组 dNLR 低于非 ORR 组($P<0.001$)。dNLR 预测 DCR 或 ORR 的曲线下面积分别为 0.897(95%CI 0.829~0.965)和 0.874(95%CI 0.795~0.953)。多因素 Logistic 回归分析显示,dNLR ≥ 2.28 者免疫治疗无反应风险增加,进一步校正客观混杂因素后,这种独立关系仍然存在($P<0.05$)。生存曲线结果表明,高 dNLR 患者 PFS、OS 和 DSS 明显更短($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,高 dNLR 是进展期 NSCLC 患者预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。结论 高 dNLR 的进展期 NSCLC 患者更难以从免疫治疗中获益,且预后更差。dNLR 有希望作为进展期 NSCLC 免疫治疗反应的预测性生物标志物。

关键词:衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值; 进展期非小细胞肺癌; 免疫治疗反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.013

中图法分类号:R734.5

文章编号:1673-4130(2024)12-1474-08

文献标志码:A

Value of derived NLR as a predictive biomarker for immunotherapy response in advanced non-small cell lung cancer*

ZHANG Lei, QIAN Zhendong, WU Zhengbin, WANG Jingjing[△]

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tongling Municipal Hospital/Tongling Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Tongling, Anhui 244000, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) as a predictive biomarker for immunotherapy response in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 92 patients with advanced NSCLC who received anti-programmed cell death receptor (PD-1) combined therapy in the hospital from August 2018 to December 2019 were selected as the research objects. Peripheral blood samples were collected within 24 h before immunotherapy, complete blood cell count was measured, and dNLR was calculated. Patients with advanced NSCLC were treated with PD-1 inhibitors or combination regimens, and the response to immunotherapy was evaluated by objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR). The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of dNLR for the diagnosis and response to immunotherapy in advanced NSCLC. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the relationship between dNLR and immunotherapy response in advanced NSCLC. Kaplan-Meier survival curve and Log-Rank test were used to analyze the overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and disease-specific survival (DSS) of the low dNLR group and the high dNLR group. **Results** The ORR and DCR of advanced NSCLC patients after immunotherapy were 32.61% and 65.22%, respectively, and the PFS and OS were 17.0 (8.5, 25.5) and 24.0 (12.7, 36.1) months, respectively. The dNLR

* 基金项目:铜陵市科技计划项目(20200203043)。

作者简介:张蕾,女,主治医师,主要从事肺癌、急慢性呼吸衰竭的诊治相关研究。△ 通信作者,E-mail:277627310@qq.com。

of DCR group was lower than that of non-DCR group ($P < 0.001$). The dNLR of ORR group was lower than that of non-ORR group ($P < 0.001$). The area under the curve of dNLR for predicting DCR or ORR was 0.897 (95%CI 0.829–0.965) and 0.874 (95%CI 0.795–0.953), respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that $dNLR \geq 2.28$ increased the risk of non-response to immunotherapy, and this independent relationship still existed after further adjustment for objective confounding factors ($P < 0.05$). Survival curve results showed that patients with high dNLR had significantly shorter PFS, OS, and DSS ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that high dNLR was an independent factor affecting the poor prognosis of patients with advanced NSCLC ($P < 0.05$). **Conclusion** High dNLR advanced NSCLC patients are more difficult to benefit from immune therapy, and prognosis is worse. dNLR is promising as a predictive biomarker for immunotherapy response in advanced NSCLC.

Key words: derived neutrophil to lymphocyte ratio; advanced non-small cell lung cancer; immunotherapy response

免疫检查点抑制剂(ICIs)可作为单一药物或联合其他方式(如化疗和抗血管生成药物)治疗进展期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,其成为一种标准治疗方法^[1-3]。然而,大约 50% 的患者没有展现出免疫疗法的优势,其中一部分患者甚至出现过度进展或致命毒性^[4]。准确可靠的生物标志物对于识别可能从免疫疗法中获益的患者至关重要。目前研究较热的潜在预测性生物标志物,包括微生物组、肿瘤浸润淋巴细胞、基因等,成本高昂、操作耗时,并且仅在组织标本上进行测试,这限制了其临床应用^[5]。因此,迫切需要开发廉价、高效的生物标志物来选择能够从免疫疗法中获益的人群。炎症过程可以促进肿瘤生长和侵袭并激活致癌信号通路,已被证实是癌症患者免疫抵抗的机制^[6-7]。衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值(dNLR)是全身炎症反应的一种新型生物标志物,可通过中性粒细胞和白细胞计数计算得出^[8]。据报道,dNLR 升高与一些恶性肿瘤(包括 NSCLC)的不良结局相关^[8]。然而,大多数研究都是基于单一疗法,临床预测价值仍然存在争议^[9-10]。因此,本文进行了一项回顾性研究,以进一步验证外周血标志物在预测 ICIs 治疗进展期 NSCLC 预后方面的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月至 2019 年 12 月于本院接受基于抗程序性死亡受体-1(PD-1)联合治疗(pembrolizumab、sintilimab 或 toripalimab)的 92 例进展期 NSCLC 患者,其中男 50 例、女 42 例,年龄 51~90 岁,平均(69.13±9.07)岁。纳入标准:(1)符合进展期 NSCLC 的诊断标准^[11],且经病理学检查证实;(2)临床分期为Ⅲb、Ⅳ期,肺部存在至少一个可测量病灶;(3)美国东部肿瘤协作组体力状况(ECOG PS)评分≤2 分。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)合并严重肝、肾功能不全及感染、凝血功能障碍者;(3)1 个月内有炎症或类固醇使用史者。本研究已得到本院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集及 dNLR 检测 收集所有进展

期 NSCLC 患者临床资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、吸烟史、组织学亚型、肿瘤分期和治疗情况。肿瘤分期根据第 8 版肺癌 TNM 分期标准确定^[12]。在进展期 NSCLC 免疫治疗前 24 h 内收集所有患者外周静脉血标本 4 mL,置于含有 EDTA-K₂ 抗凝的真空负压采血管中。采用迈瑞 mindray BC-6700 进行全血细胞计数,计算绝对中性粒细胞计数/绝对淋巴细胞计数(NLR)、中性粒细胞计数/(白细胞计数—中性粒细胞计数)(dNLR)、绝对血小板计数/绝对淋巴细胞计数(PLR)、绝对淋巴细胞计数/绝对单核细胞计数(LMR)。

1.2.2 治疗方法及疗效评估 所有患者每 3 周静脉注射 1 次 200 mg pembrolizumab(美国 MSD,规格 25 mg/mL)、200 mg sintilimab[信达生物制药(苏州),规格 10 mg/mL]或 240 mg toripalimab[众合生物医药(苏州),规格 40 mg/mL]。联合化疗均基于铂双组化疗,而其他药物,包括培美曲塞、多西他赛、紫杉醇/多西紫杉醇和吉西他滨,则根据肿瘤组织学选择。贝伐珠单抗(德国 Roche,规格 25 mg/mL)被用作联合抗血管生成药物。根据实体瘤反应评估标准^[13],治疗后每 6~8 周进行一次全身计算机断层扫描,以评估患者对治疗的反应。最后一次随访日期为 2023 年 4 月 30 日。治疗反应通过客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)来评估。生存率通过无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和疾病特异性生存期(DSS)来评估。完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的患者纳入 ORR 组,CR、PR 和稳定疾病(SD)的患者纳入 DCR 组。PFS 定义为从首次治疗到临床或影像学进展或死亡的时间,OS 定义为从首次治疗到最后一次随访或死亡(以先到者为准)的时间。DSS 定义为从第一次免疫治疗之日至因肺癌死亡的时间间隔。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件处理数据。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用单

变量分析 PD-1 抑制剂类型/联合方案与治疗反应/生存结果的关系,计算比值比和风险比(95%CI)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 dNLR 对进展期 NSCLC 诊断和免疫治疗反应的预测价值;采用多因素 Logistic 回归模型分析 dNLR 与进展期 NSCLC 免疫治疗反应的关系;依据 dNLR 中位值分层,采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-Rank 检验分析低 dNLR 组和高 dNLR 组的 OS、PFS 和 DSS。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗反应 截至 2023 年 4 月 30 日,已有 37 例患者死亡,48 例仍在接受免疫治疗,7 例因毒性失去随访或停止治疗。仅 1 例(1.09%)患者达到 CR,29 例(31.52%)患者达到 PR,30 例(32.61%)患者达到 SD,32 例(34.78%)患者出现疾病进展(PD)。DCR 组 60 例,ORR 组 30 例,ORR 和 DCR 分别为 32.61%和 65.22%。PFS 和 OS 分别为 17.0(8.5, 25.5)、24.0(12.7,36.1)个月。

2.2 PD-1 抑制剂类型/联合方案与治疗反应/生存

结果的关系 对 PD-1 抑制剂的类型和联合方案进行了单变量分析,但在 DCR、ORR、PFS 和 OS 方面,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 临床资料及检测指标与治疗反应的关系 以 NLR、dNLR、PLR、LMR 中位值进行分层,DCR 和 ORR 与 NLR、dNLR、PLR、LMR 均有关($P<0.05$),而与其他临床资料无关($P>0.05$),见表 2。

2.4 进展期 NSCLC 患者免疫治疗后各指标比较 进展期 NSCLC 患者接受免疫治疗后,DCR 组 dNLR、NLR、PLR 低于非 DCR 组,LMR 高于非 DCR 组($P<0.05$);ORR 组 dNLR、NLR、PLR 低于非 ORR 组,LMR 高于非 ORR 组($P<0.05$)。见表 3。

2.5 ROC 曲线分析 dNLR 预测 DCR 或 ORR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.897(95%CI 0.829~0.965)和 0.874(95%CI 0.795~0.953),当 dNLR 最佳临界值分别为 2.50、2.00 时,灵敏度分别为 87.5%和 91.9%,特异度分别为 85.0%和 70.0%。与 NLR、PLR、LMR 比较,dNLR 预测 DCR 或 ORR 的准确率更高,见表 4、图 1。

表 1 PD-1 抑制剂类型和联合方案的单变量分析结果[M(P_{25} , P_{75})]

项目	DCR ^a	ORR ^a	PFS ^b	OS ^b
PD-1 抑制剂				
toripalimab	1	1	1	1
sintilimab	0.711(0.132~3.818)	0.684(0.174~2.692)	1.341(0.680~2.647)	0.857(0.437~1.683)
pembrolizumab	0.912(0.173~4.810)	0.427(0.109~1.667)	1.267(0.632~2.542)	1.250(0.631~2.477)
化疗/抗血管生成药物				
二者联合	1	1	1	1
化疗	0.702(0.205~2.400)	0.955(0.380~2.398)	1.325(0.781~2.245)	1.022(0.570~1.833)
抗血管生成药物	0.750(0.123~4.589)	0.629(0.180~2.201)	1.334(0.636~2.798)	1.192(0.528~2.688)

注:^a 为比值比(95%CI);^b 为风险比(95%CI)。

表 2 临床资料及检测指标与治疗反应的关系

临床资料	n	DCR 组($n=60$)			ORR 组($n=30$)		
		占比[$n(\%)$]	χ^2	P	占比[$n(\%)$]	χ^2	P
性别			0.500	0.480		0.018	0.892
男	50	31(51.67)			16(53.33)		
女	42	29(48.33)			14(46.67)		
年龄(岁)			1.157	0.282		0.817	0.366
<60	28	16(26.67)			11(36.67)		
≥60	64	44(73.33)			19(63.33)		
BMI(kg/m ²)			0.106	0.745		0.532	0.466
<24	51	34(56.67)			15(50.00)		
≥24	41	26(43.33)			15(50.00)		
ECOG PS 评分(分)			0.697	0.404		0.770	0.380
0~1	55	34(56.67)			16(53.33)		
2	37	26(43.33)			14(46.67)		

续表 2 临床资料及检测指标与治疗反应的关系

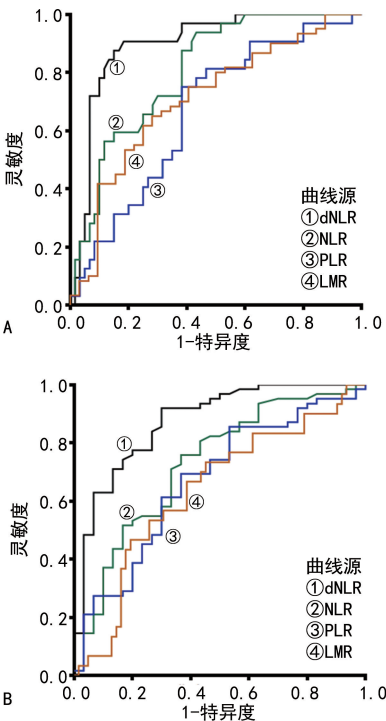
临床资料	n	DCR 组 (n=60)			ORR 组 (n=30)		
		占比[n(%)]	χ^2	P	占比[n(%)]	χ^2	P
吸烟史			0.230	0.631		2.779	0.096
否	52	35(58.33)			19(63.33)		
是	40	25(41.67)			11(36.67)		
组织学亚型			3.379	0.112		3.512	0.074
腺癌	74	52(86.67)			28(93.33)		
鳞癌	12	5(8.33)			2(6.67)		
其他	6	3(5.00)			0(0.00)		
远处转移			0.035	0.851		1.150	0.284
否	65	18(30.00)			11(36.67)		
是	27	42(70.00)			19(63.33)		
肿瘤分期			0.166	0.683		0.005	0.942
Ⅲb 期	18	11(18.33)			6(20.00)		
Ⅳ期	74	49(81.67)			24(80.00)		
NLR			9.392	0.002		4.946	0.026
<4.33	46	37(61.67)			20(66.67)		
≥4.33	46	23(38.33)			10(33.33)		
dNLR			30.70	<0.001		17.22	<0.001
<2.28	45	42(70.00)			24(80.00)		
≥2.28	47	18(30.00)			6(20.00)		
PLR			9.392	0.002		7.123	0.008
<131.65	46	37(61.67)			21(70.00)		
≥131.65	46	23(38.33)			9(30.00)		
LMR			9.392	0.002		4.946	0.026
<5.65	46	23(38.33)			10(33.33)		
≥5.65	46	37(61.67)			20(66.67)		

表 3 进展期 NSCLC 患者免疫治疗后各指标比较[M(P₂₅,P₇₅)]

指标	DCR 组 (n=60)				ORR 组 (n=30)			
	是	非	Z	P	是	非	Z	P
dNLR	1.96(1.69,2.30)	3.05(2.76,3.48)	-6.251	<0.001	1.70(1.41,2.10)	2.58(2.24,3.08)	-5.793	<0.001
NLR	1.80(1.28,2.74)	2.22(1.60,3.76)	-2.091	0.037	1.55(1.00,2.41)	1.98(1.56,2.77)	-2.157	0.031
PLR	119.15(91.21,156.88)	136.19(119.49,174.44)	-1.992	0.046	117.50(91.08,157.62)	136.87(113.84,188.96)	-2.216	0.027
LMR	6.30(4.77,9.03)	5.28(3.66,6.98)	2.115	0.034	5.89(4.47,8.18)	5.27(4.20,6.77)	2.099	0.036

表 4 各指标预测进展期 NSCLC 免疫治疗反应的 ROC 曲线

指标	DCR				ORR			
	最佳临界值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳临界值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)
NLR	1.39	0.542(0.419~0.665)	71.9	68.3	1.28	0.590(0.461~0.720)	79.0	63.3
dNLR	2.50	0.897(0.829~0.965)	87.5	85.0	2.00	0.874(0.795~0.953)	91.9	70.0
PLR	107.72	0.602(0.483~0.720)	78.1	61.7	100.20	0.602(0.478~0.727)	75.8	60.0
LMR	4.33	0.426(0.298~0.553)	76.7	71.9	4.26	0.458(0.333~0.583)	77.4	66.7



注:A为DCR预测进展期NSCLC免疫治疗反应的ROC曲线;B为ORR预测进展期NSCLC免疫治疗反应的ROC曲线。

图1 DCR、ORR预测进展期NSCLC免疫治疗反应的ROC曲线

2.6 dNLR与临床资料的关系 根据dNLR中位值将所有患者分为低dNLR组(<2.28,45例)和高dNLR组(≥2.28,47例)。结果发现,dNLR仅与治疗反应有关($P<0.05$),而与其他临床资料均无关($P>0.05$)。见表5。

2.7 Logistic回归分析 dNLR与进展期NSCLC免疫治疗反应的关系 将免疫治疗反应作为因变量(DCR赋值1,非DCR赋值0),经多因素Logistic回归分析,dNLR≥2.28者免疫治疗无反应风险增加,进一步校正客观混杂因素后,这种独立关系仍然存在($P<0.05$),见表6。

2.8 生存分析 随访期间,低dNLR组和高dNLR组患者累积PFS率分别为64.44%(29/45)和42.55%(20/47),中位PFS分别为23、12个月(Log-Rank $\chi^2=9.647, P=0.002$);累积OS率分别为68.89%(31/45)和46.81%(22/47),中位OS分别为29、17个月($\chi^2=8.007, P=0.005$);累积DSS率分别为62.22%(28/45)和44.68%(21/47),中位DSS分别为29、17个月($\chi^2=5.159, P=0.023$),高dNLR组PFS、OS和DSS明显更短。见图2。

2.9 Cox回归分析 将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量作为自变量进一步纳入多因素Cox回归分析,预后作为因变量(生存/无进展赋值为0,死亡/疾病进展赋值为1)。多因素Cox回归分析结果显示,dNLR和NLR是进展期NSCLC患者预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。见表7。

表5 dNLR与临床资料的关系[n(%)]

临床资料	n	低 dNLR 组 (n=45)	高 dNLR 组 (n=47)	χ^2	P
性别				0.518	0.418
男	50	26(57.78)	24(51.06)		
女	42	19(42.22)	23(48.94)		
年龄(岁)				0.099	0.753
<60	28	13(28.89)	15(31.91)		
≥60	64	32(71.11)	32(68.09)		
BMI(kg/m ²)				0.158	0.692
<24	51	24(53.33)	27(57.45)		
≥24	41	21(46.67)	20(42.55)		
ECOG PS评分(分)				1.524	0.217
0~1	55	24(53.33)	31(65.96)		
2	37	21(46.67)	16(34.04)		
吸烟史				0.156	0.693
否	52	27(60.00)	25(53.19)		
是	40	18(40.00)	22(46.81)		
组织学亚型				3.112	0.128
腺癌	74	40(88.89)	34(72.34)		
鳞癌	12	3(6.67)	9(19.15)		
其他	6	2(4.44)	4(8.51)		
远处转移				0.675	0.411
否	65	30(66.67)	35(74.47)		
是	27	15(33.33)	12(25.53)		
肿瘤分期				0.900	0.343
Ⅲb	18	7(15.56)	11(23.40)		
Ⅳ	74	38(84.44)	36(76.60)		
治疗反应				33.26	<0.001
CR	1	1(2.22)	0(0.00)		
PR	29	23(51.11)	6(12.77)		
SD	30	18(40.00)	12(25.53)		
PD	32	3(6.67)	29(61.70)		

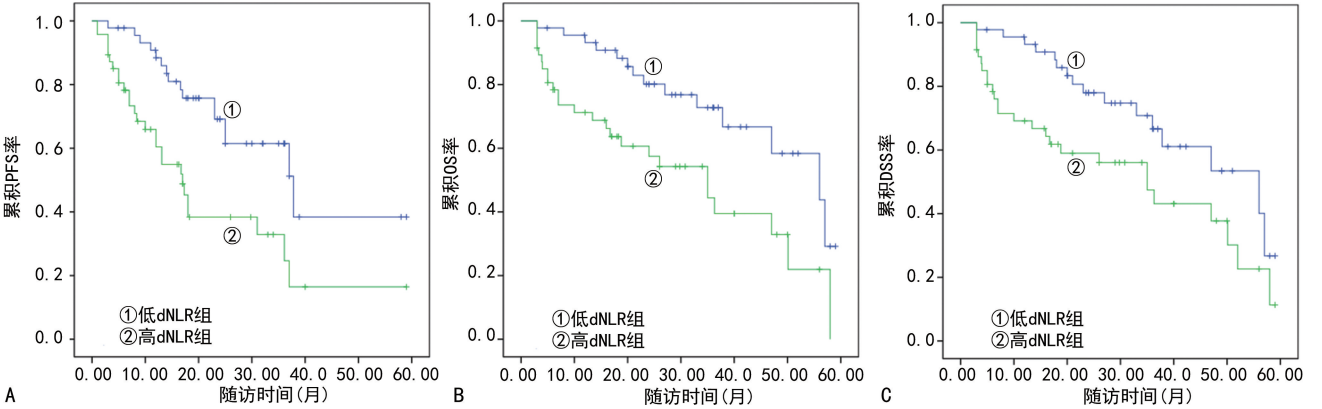
表6 单因素和多因素 Logistic 回归分析 dNLR 与进展期 NSCLC 免疫治疗反应的关系

dNLR	单因素分析		多因素分析模型 1		多因素分析模型 2	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
<1.83	1.000	—	1.000	—	1.000	—
1.83~<2.28	1.909(0.161~22.656)	0.608	2.109(0.117~38.159)	0.613	2.426(0.072~82.175)	0.622

续表 6 单因素和多因素 Logistic 回归分析 dNLR 与进展期 NSCLC 免疫治疗反应的关系

dNLR	单因素分析		多因素分析模型 1		多因素分析模型 2	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
2.28~3.00	17.769(2.048~154.205)	0.009	21.318(2.110~215.346)	0.010	35.216(1.456~851.918)	0.028
>3.00	94.500(9.666~923.849)	<0.001	404.259(11.686~13 984.276)	0.001	187.469(3.890~9 033.778)	0.008

注:模型 1 纳入年龄、性别、BMI、吸烟史、组织学亚型;模型 2 在模型 1 的基础上纳入远处转移、治疗方案、肿瘤分期、NLR、PLR、LMR;一为此项无数据。



注:A 为 dNLR 与 PFS 的关系;B 为 dNLR 与 OS 的关系;C 为 dNLR 与 DSS 的关系。

图 2 Kaplan-Meier 生存曲线

表 7 Cox 回归分析影响进展期 NSCLC 患者预后的临床因素

指标	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
PFS						
性别(男 vs. 女)	1.052	0.572~1.932	0.871	—	—	—
年龄(≥60 岁 vs. <60 岁)	1.709	0.817~3.576	0.155	—	—	—
BMI(≥24 kg/m ² vs. <24 kg/m ²)	1.208	0.658~2.217	0.542	—	—	—
ECOG PS 评分(2 分 vs. 0~1 分)	2.374	1.082~5.207	0.031	1.609	0.722~3.587	0.244
吸烟史(是 vs. 否)	1.245	0.683~2.271	0.475	—	—	—
组织学亚型(腺癌 vs. 其他)	0.830	0.431~1.597	0.577	—	—	—
远处转移(是 vs. 否)	0.790	0.396~1.575	0.503	—	—	—
肿瘤分期(Ⅲb 期 vs. Ⅳ期)	0.933	0.447~1.948	0.853	—	—	—
治疗方案(ICI 联合 vs. 联合)	1.236	0.550~2.781	0.608	—	—	—
dNLR(≥2.28 vs. <2.28)	3.910	1.935~7.902	<0.001	2.641	1.204~5.792	0.015
NLR(≥4.33 vs. <4.33)	3.380	1.549~7.379	0.002	2.392	1.074~5.329	0.033
PLR(≥131.65 vs. <131.65)	2.276	1.076~4.814	0.031	1.188	0.514~2.746	0.687
LMR(≥5.65 vs. <5.65)	0.484	0.244~0.957	0.037	0.839	0.401~1.758	0.642
OS						
性别(男 vs. 女)	1.141	0.605~2.151	0.684	—	—	—
年龄(≥60 岁 vs. <60 岁)	1.033	1.000~1.068	0.053	—	—	—
BMI(≥24 kg/m ² vs. <24 kg/m ²)	1.173	0.623~2.208	0.621	—	—	—
ECOG PS 评分(2 分 vs. 0~1 分)	2.573	1.203~5.504	0.015	1.473	0.666~3.257	0.338
吸烟史(是 vs. 否)	2.204	1.130~4.299	0.020	1.394	0.698~2.786	0.346
组织学亚型(腺癌 vs. 其他)	1.114	0.677~1.832	0.671	—	—	—
远处转移(是 vs. 否)	0.858	0.445~1.657	0.649	—	—	—
肿瘤分期(Ⅲb 期 vs. Ⅳ期)	1.027	0.453~2.330	0.948	—	—	—

续表 7 Cox 回归分析影响进展期 NSCLC 患者预后的临床因素

指标	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
治疗方案(ICI _s vs. 联合)	1.721	0.755~3.925	0.197	—	—	—
dNLR(≥2.28 vs. <2.28)	6.241	2.607~14.941	<0.001	3.403	1.297~8.929	0.013
NLR(≥4.33 vs. <4.33)	5.665	2.207~14.544	<0.001	2.990	1.114~8.029	0.030
PLR(≥131.65 vs. <131.65)	2.595	1.189~5.665	0.017	1.257	0.547~2.885	0.590
LMR(≥5.65 vs. <5.65)	0.448	0.226~0.887	0.021	0.952	0.458~1.979	0.894
DSS						
性别(男 vs. 女)	1.181	0.642~2.173	0.592	—	—	—
年龄(≥60 岁 vs. <60 岁)	1.031	0.998~1.065	0.068	—	—	—
BMI(≥24 kg/m ² vs. <24 kg/m ²)	1.134	0.616~2.087	0.687	—	—	—
ECOG PS 评分(2 分 vs. 0~1 分)	2.000	1.002~3.990	0.049	1.436	0.718~2.872	0.306
吸烟史(是 vs. 否)	2.123	1.114~4.046	0.022	1.334	0.678~2.623	0.404
组织学亚型(腺癌 vs. 其他)	1.079	0.663~1.755	0.760	—	—	—
远处转移(是 vs. 否)	0.834	0.442~1.574	0.576	—	—	—
肿瘤分期(Ⅲb 期 vs. Ⅳ期)	1.162	0.516~2.618	0.718	—	—	—
治疗方案(ICI _s vs. 联合)	1.836	0.845~3.992	0.125	—	—	—
dNLR(≥2.28 vs. <2.28)	5.540	2.411~12.321	<0.001	3.385	1.352~8.477	0.009
NLR(≥4.33 vs. <4.33)	4.758	1.994~11.355	<0.001	2.684	1.072~6.719	0.035
PLR(≥131.65 vs. <131.65)	2.099	1.027~4.288	0.042	0.986	0.453~2.144	0.971
LMR(≥5.65 vs. <5.65)	0.489	0.253~0.947	0.034	0.972	0.476~1.988	0.938

注:—为此项无数据。

3 讨 论

本研究发现 dNLR 升高是进展期 NSCLC 免疫治疗无反应的独立预测因子,且低 dNLR 患者治疗结局明显优于高 dNLR 患者。在免疫治疗前检测 dNLR 可能帮助医生为进展期 NSCLC 患者选择更适宜的治疗策略,从而改善患者预后。本研究为 dNLR 在预测进展期 NSCLC 免疫治疗反应和识别更有可能从免疫治疗中获益的患者提供了更多证据。

炎症是肿瘤微环境的重要组成部分,可促进肿瘤增殖、血管生成和转移^[6]。此外,炎症过程被认为是癌症患者免疫耐药的原因,炎症条件会破坏先天性和适应性免疫系统的调节,导致过度的组织重塑、组织结构丧失和蛋白质改变,阻碍对抗肿瘤药物的反应^[7]。最近有研究表明,NLR 和 PLR 是影响进展期 NSCLC 患者预后的因素^[14]。但与它们相比,dNLR 与 NSCLC 患者的生存或治疗结果之间可能具有更强的联系,因为 dNLR 包括单核细胞和其他粒细胞亚群,而 NLR 无法考虑单核细胞的影响^[7]。全身炎症与外周血白细胞改变有关,dNLR 可捕获这些改变,似乎更全面地反映了炎症带来的影响。LIM 等^[15]研究还发现 dNLR 的早期变化在接受免疫治疗的患者中具有预后价值,它可以是预测 ICI_s 反应准确和全面的生物标志物。在 ALESSI 等^[16]的研究中,低 dNLR 与肿瘤 T 细胞浸润增加有关,可区分免疫治疗应答者

和无应答者,与本研究结果一致。本研究发现非 DCR 组和非 ORR 组 dNLR 明显升高,且高 dNLR 是进展期 NSCLC 患者免疫治疗无反应的独立影响因素。ROC 曲线结果表明,dNLR 预测 Ⅲ b/Ⅳ 期进展期 NSCLC 患者 DCR 和 ORR 的 AUC 可达到 0.897 和 0.874,准确率较 NLR、PLR 或 LMR 更高,灵敏度和特异度均较高。这些研究结果提示,dNLR 有望作为进展期 NSCLC 患者免疫治疗反应的早期预测工具。本研究和上述这些研究密切提示,dNLR 与免疫肿瘤微环境和免疫治疗结局密切相关。

尽管许多机制尚不清楚,但中性粒细胞被认为具有促肿瘤潜力,可促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和血管生成,并诱导对癌症治疗药物的耐药性^[17]。据研究报道,未成熟的中性粒细胞可在促炎环境中释放,从而迅速增加中性粒细胞的生成,诱导 T 细胞介导的免疫抑制,改变免疫抑制环境,这可以帮助解释 ICI_s 治疗失败的免疫学机制^[7]。而且,肿瘤中的持续炎症反应可通过多种机制抑制抗肿瘤免疫并促进癌症进展,包括激活辅助性 T 细胞(招募调节性 T 细胞),以及激活趋化因子系统^[18]。此外,在以免疫耐受为主的环境中,这种炎症的持续存在或可以解释 dNLR 对预后的不利影响。先前研究已经发现治疗前高 dNLR 与非手术老年 NSCLC 患者的预后较差有关^[8]。最近的一项荟萃分析表明,治疗前 dNLR 升高与 OS 和 PFS

预后不良相关,可能是接受 ICIs 治疗的进展期 NSCLC 患者的预后预测指标^[7]。本研究生存曲线分析也显示,高 dNLR 患者的 PFS、OS 和 DSS 明显更短,提示 dNLR 基线值越高,癌症进展和患者死亡的风险越大。本研究结果表明了高 dNLR 与不良预后有关,这与之前的研究基本一致。而且 dNLR 是从全血细胞计数中获得的,因此其使用不涉及患者的额外操作或资源和相关成本,是一种可靠、廉价、简单且易于获得的风险分层工具,应在日常临床实践中加以考虑。

综上所述,高 dNLR 的进展期 NSCLC 患者更难以从免疫治疗中获益,且预后更差。dNLR 有希望作为进展期 NSCLC 免疫治疗反应的预测性生物标志物。但本研究存在一些局限性,如单中心、患者队列相对较小,且未分析程序性死亡受体配体-1 表达情况。未来有必要在更大样本量、多中心的患者队列中进行验证,进一步评估 dNLR 在进展期 NSCLC 治疗中的临床应用价值。

参考文献

- [1] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2020, 198(6): 897-907.
- [2] 孙璐, 吴朝阳. PD-1/PD-L1 抑制剂联合传统治疗手段治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展 [J]. *江苏医药*, 2022, 48(11): 1176-1179.
- [3] 程颖. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(8): 745-750.
- [4] AYERS K L, MA M, DEBUSSCHE G, et al. A composite biomarker of neutrophil-lymphocyte ratio and hemoglobin level correlates with clinical response to PD-1 and PD-L1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancers [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 441.
- [5] ALEX F, ALFREDO A. Promising predictors of checkpoint inhibitor response in NSCLC [J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2020, 20(11): 931-937.
- [6] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16): R921-R925.
- [7] YANG T, HAO L, YANG X, et al. Prognostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(9): e049123.
- [8] 谢剑华, 刘苗苗, 孙宁宁, 等. 衍生的中性粒细胞淋巴细胞比值和肺免疫预后指数对非手术老年非小细胞肺癌患者预后的影响 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(9): 975-980.
- [9] RUSSO A, RUSSANO M, FRANCHINA T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lympho-

cyte ratio (PLR), and outcomes with nivolumab in pre-treated non-small cell lung cancer (NSCLC): a large retrospective multicenter study [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3): 1145-1155.

- [10] LIU N, MAO J, TAO P, et al. The relationship between NLR/PLR/LMR levels and survival prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(3): e28617.
- [11] POSTMUS P E, KERR K M, OUDKERK M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28: iv1-iv21.
- [12] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The eighth edition lung cancer stage classification [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193-203.
- [13] 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.
- [14] PLATINI H, FERDINAND E, KOHAR K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as prognostic markers for advanced non-small-cell lung cancer treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(8): 1069-1083.
- [15] LIM J U, KANG H S, YEO C D, et al. Predictability of early changes in derived neutrophil-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(5): 2824-2832.
- [16] ALESSI J V, RICCIUTI B, ALDEN S L, et al. Low peripheral blood derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) is associated with increased tumor T-cell infiltration and favorable outcomes to first-line pembrolizumab in non-small cell lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11): e003536.
- [17] XIONG S, DONG L, CHENG L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 173.
- [18] KATAYAMA Y, YAMADA T, CHIHARA Y, et al. Significance of inflammatory indexes in atezolizumab monotherapy outcomes in previously treated non-small-cell lung cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17495-17502.

(收稿日期: 2023-10-10 修回日期: 2024-03-15)