

基于白蛋白相关炎症复合指标的晚期非小细胞肺癌免疫治疗预后列线图构建及验证

吴杭^{1,2}, 陈诗芮^{1,2}, 王丹^{1,2}, 张桂斌^{1,2}, 何芳^{1,2}, 蒋莉^{1,2}
(1. 川北医学院附属医院呼吸与危重症医学科; 2. 川北医学院, 四川 南充 637000)

【摘要】目的：探讨基于白蛋白相关炎症复合指标构建的列线图，对接受免疫检查点抑制剂（ICIs）治疗的晚期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的预后预测价值。**方法：**回顾性分析 274 例晚期 NSCLC 患者的临床资料，以总生存期（OS）为主要终点，经 Cox 比例风险模型筛选独立预后因素并构建列线图，通过 C 指数、时间依赖性 ROC 曲线、校准曲线、DCA 曲线等评估模型性能，同时分析其预后风险分层能力。**结果：**肝转移、TNM 分期Ⅳ期、CEA≥2.54 ng/mL、NPS 高危组为 OS 独立危险因素，CALLY≥0.6 为独立保护因素。该列线图预测 1 年、3 年 OS 的 AUC 分别为 0.755、0.801，C-index 为 0.72，校准曲线与 DCA 曲线证实模型拟合度及临床净获益良好，且可将患者分为低、中、高风险 3 组，分层能力良好（ $P<0.01$ ）。**结论：**基于肝转移、TNM 分期、CEA、NPS、CALLY 构建的列线图，可有效预测患者 OS，且预后风险分层能力良好，模型区分度、校准度优异，具有较高临床实用价值，可为个体化免疫治疗策略制定提供精准参考。

【关键词】 非小细胞肺癌；免疫检查点抑制剂；白蛋白；炎症指标；列线图；预后预测
【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Construction and validation of a nomogram for predicting the prognosis of advanced non-small cell lung cancer treated with immunotherapy based on albumin-related inflammatory composite indicators

WU Hang^{1,2}, CHEN Shi-rui^{1,2}, WANG Dan^{1,2}, ZHANG Gui-bin^{1,2}, HE Fang^{1,2}, JIANG Li^{1,2}
(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the prognostic predictive value of a nomogram constructed based on albumin-related inflammatory composite indicators for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). **Methods:** The clinical data of 274 patients with advanced NSCLC were retrospectively analyzed. The overall survival (OS) was set as the primary endpoint. Independent prognostic factors were selected through the Cox proportional hazards model and a nomogram was constructed. The performance of the model was evaluated using C-index, time-dependent ROC curve, calibration curve, and DCA curve, etc. At the same time, the prognostic risk stratification ability of the model was analyzed. **Results:** Liver metastasis, TNM stage IV, $CEA \geq 2.54$ ng/mL, and high-risk group of NPS were independent risk factors for OS. $CALLY \geq 0.6$ was an independent protective factor. The AUC of the nomogram for 1-year and 3-year OS was 0.755 and 0.801, respectively, and the C-index was 0.72. The calibration curve and DCA confirmed the good fit of the model and clinical net benefit, and the patients could be stratified into low, medium, and high-risk groups. The stratification ability was significant ($P<0.01$). **Conclusion:** The nomogram constructed based on liver metastasis, TNM stage, CEA, NPS, and CALLY can effectively predict the OS of patients, and the prognostic risk stratification ability is good. The model has excellent discrimination and calibration, and has high clinical practical value, which can provide precise references for the formulation of individualized immunotherapy strategies.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Immune checkpoint inhibitors; Albumin; Inflammatory markers; Nomogram; Prognostic prediction

基金项目：教育部高等学校科学研究发展中心创新专项(2025XH022);四川省医学科技创新研究会(YCH-KY-YCZD2024-287);四川省南充市科技局(22ZXKTYJ0001);川北医学院附属医院/广安区人民医院联合发展科研项目(2024LHFZ02);川北医学院校级科研发展基金项目(CBY23-QNA47)
作者简介：吴杭(1999-),女,硕士研究生,住院医师。E-mail:906057863@qq.com
通讯作者：蒋莉,博士,教授。E-mail:lanqilily@163.com

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的类型,占有肺癌类型的 80%~85%^[1]。由于早期肺癌症状隐匿,多数肺癌患者确诊时已处于局部晚期或远处转移阶段,预后较差。随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的问世,彻底改变了晚期肺癌的治疗格局,为部分患者带来了长期生存获益,但临床仅有约 20% 的患者对 ICIs 治疗产生有效应答,且存在原发性耐药、获得性耐药及免疫相关不良事件等问题,严重制约了患者的治疗效果与生存预后^[2-3]。因此,精准识别免疫治疗获益人群是当前亟待解决的关键问题。研究^[4-6]表明,肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)、程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达水平及肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)等可预测免疫治疗疗效,但存在检测成本高、流程复杂、标准化程度不足等问题,难以在基层医疗机构普及。越来越多的研究^[7-8]证实,全身炎症反应和营养不良状态与恶性肿瘤的进展及治疗抵抗密切相关。白蛋白作为反映机体营养状态的核心指标,同时具有抗炎和维持免疫稳态的重要作用^[9]。以白蛋白为核心构建的炎症复合指标,如预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)、白蛋白-淋巴细胞指数(albumin-lymphocyte index, ALI)、血红蛋白-白蛋白-淋巴细胞-血小板评分(hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet score, HALP)、中性粒细胞-血小板评分(neutrophil-platelet score, NPS)、C 反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞指数(C-reactive protein-albumin-lymphocyte index, CALLY)等,因检测简便、成本低廉、可及性强,在多种实体瘤预后评估中展现出良好价值^[10-14],为晚期 NSCLC 免疫治疗预后预测提供了新方向。列线图是一种可视化的临床预测模型,可整合多项独立预后因素,通过量化各变量对结局的贡献程度,实现对个体化预后风险的精准评估,为临床决策提供直观、可靠的参考^[15]。本研究基于川北医学院附属医院真实世界生存队列,从炎症和营养状态等多维度筛选晚期非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗预后相关影响因素,并构建可视化列线图模型,旨在为临床个体化预后评估提供简便、可靠的参考工具。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2020 年 1 月至 2023 年 12 月川北医学院附属医院确诊并接受 ICIs 治疗的晚期 NSCLC 患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18

岁;(2)组织病理学确诊为非小细胞肺癌;(3)第 8 版肺癌 TNM 分期为 IIIB-IV 期患者;(4)具有完善的影像学检查结果;(5)无严重的重要脏器合并症;(6)接受 ICIs 治疗至少 4 个周期;(7)具有治疗前血液学指标、影像学检查等临床及随访资料完整的患者。排除标准:(1)合并有其他恶性肿瘤;(2)严重肝肾功能不全或其他重要脏器功能不全;(3)合并肺部感染;(4)合并免疫系统疾病或既往长期接受激素治疗;(5)临床治疗不完整;(6)疗效评价信息缺失;(7)驱动基因阳性(EGFR 敏感突变、ALK 融合、ROS1 融合、RET 重排等)。本研究经川北医学院附属医院伦理委员会批准(批准号:2025ER384-1),回顾性研究豁免知情同意。

1.2 研究方法

收集患者临床及病理资料,包括人口学特征(年龄、性别、BMI、吸烟史)、基础疾病(高血压、糖尿病)、组织学类型、TNM 分期、远处转移部位(肝、脑、骨)、ICIs 治疗方案(单药/联合一种治疗方式/联合多种治疗方式)、ICIs 药物类型(PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂);采集患者首次接受 ICIs 治疗前 1 周内的血常规、生化指标(白蛋白、总胆固醇、C 反应蛋白)、肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),并根据公式计算炎症营养复合指标。所有指标检测均由医院检验科完成,检测方法均为标准化操作。见表 1。

表 1 复合指标计算公式

指标	计算公式
NLR	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)/淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)
LMR	淋巴细胞数量($\times 10^9/L$)/单核细胞数量($\times 10^9/L$)
PNI	白蛋白(g/L)+5 $\times$ 淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)
ALI	BMI(kg/m ²) $\times$ 白蛋白(g/L)/NLR
HALP	血红蛋白(g/L) $\times$ 白蛋白(g/L) $\times$ 淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)/ 血小板计数($\times 10^9/L$)
CALLY	白蛋白(g/L) $\times$ 淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)/C 反应蛋白(mg/dL) ALB ≥ 40 g/L, TC > 180 mg/dL, NLR < 2.96 , LMR > 4.44 的参与者得分 为 0; ALB < 40 g/L, TC ≤ 180 mg/dL, NLR ≥ 2.96 , LMR ≤ 4.44 的参 与者得分为 1。总分 0~4 分, 0 分为低危组, 1~2 分为中危组, 3~4 分 为高危组 ^[16] 。
NPS	

1.3 随访

本研究以总生存期(overall survival, OS)为预后终点。OS 定义为从患者首次接受 ICIs 治疗开始,至因任何原因死亡或随访截止的时间。采用门诊复查、住院复查及电话随访相结合的方式随访,随访截止日期为 2025 年 7 月 31 日。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 31.0.1 及 R 4.5.2 统计学软件对数据进行分析,所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha =$

0.05。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;偏态分布计量资料以 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。使用 X-tile 软件计算 PNI、HALP、CALLY 的最佳截断值,将连续变量转化为二分类变量。NPS 根据既定评分标准分为低危组、中危组和高危组。采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素分析,单因素分析中,将 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析。多因素分析采用双向逐步回归法,变量纳入标准为 $P < 0.05$,剔除标准为 $P \geq 0.05$,以此筛选 OS 的独立预后影响因素,并构建预测患者 1 年及 3 年 OS 的列线图模型。采用一致性指数(C-index)和受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评估模型区分度。采用 Bootstrap 重抽样法($B=1000$ 次)进行内部验证,绘制校准曲线评估模型的校准度。采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的临床净获益及临床实用价值。根据列线图模型计算所有患者预后得分,采用 X-tile 软件确定最佳截断值,将患者分为低、中、高风险 3 组,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线并比较组间 OS 差异,评估模型预后风险分层能力。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征与随访结果

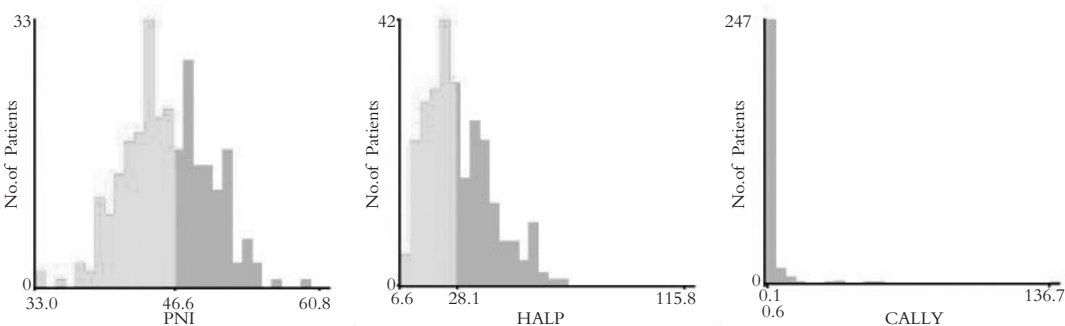


图1 PNI、HALP、CALLY 的最佳截断值

2.3 晚期 NSCLC 患者 OS 的独立预后因素筛选

单因素 Cox 回归分析显示,肝转移、骨转移、TNM 分期Ⅳ期、总胆固醇 ≤ 180 mg/dL、NLR ≥ 2.96 、LMR ≤ 4.44 、CRP ≥ 6.09 mg/dL、CEA ≥ 2.54 ng/mL、NPS 中危组、NPS 高危组均为影响患者 OS 的危险因素($P < 0.05$)。白蛋白 ≥ 40 g/L、PNI ≥ 46.6 、ALI ≥ 18 、HALP ≥ 28.1 、CALLY ≥ 0.6 为影响患者 OS 的保护因素($P < 0.05$)。性别、年龄、吸烟史、BMI、高血压、糖尿病、脑转移、组织学类型、ICIs 治疗方式、ICIs 药物类型与患者 OS 无相关

根据纳入排除标准,符合入组标准的共有 312 例接受免疫治疗的晚期 NSCLC 肺癌患者,失访 38 例,本研究共纳入 274 例。其中男性 227 例(82.8%),女性 47 例(17.2%);年龄 32~83 岁, < 65 岁 153 例(55.8%), ≥ 65 岁 121 例(44.2%);BMI < 18.5 kg/m² 22 例(8.0%), $18.5 \sim 24.9$ kg/m² 205 例(74.8%), ≥ 25 kg/m² 47 例(17.2%);有吸烟史 196 例(71.4%),无吸烟史 78 例(28.6%);合并高血压 35 例(12.8%),合并糖尿病 22 例(8.0%);骨转移 60 例(21.9%),脑转移 26 例(9.5%),肝转移 17 例(6.2%);鳞癌 172 例(62.8%),腺癌 93 例(33.9%),其他类型 9 例(3.3%);III B~C 期 130 例(47.4%),IV 期 144 例(52.6%);免疫单药治疗 8 例(2.9%),免疫联合一种治疗 143 例(52.2%),免疫联合多种治疗 123 例(44.9%);PD-1 抑制剂治疗 267 例(97.4%),PD-L1 抑制剂治疗 7 例(2.6%)。274 例患者的中位 OS 为 22.9 个月,截止随访日期,共死亡 189 人,约占总人数的 69%,存活 85 人,约占总人数 31%。

2.2 营养-炎症复合指标最佳截断值

X-tile 软件分析(最小 P 值法)显示,PNI、HALP 和 CALLY 的最佳截断值分别为 46.6、28.1 和 0.6(图 1)。ALI 根据既往文献^[17]报道,将截断值设定为 18;NPS 按评分标准分为低危组(0 分)、中危组(1~2 分)和高危组(3~4 分)。

性($P > 0.05$)。

将单因素分析 $P < 0.05$ 的指标纳入多因素 Cox 回归分析(逐步回归法双向)。结果显示,肝转移($HR = 2.907$, 95% $CI: 1.698 \sim 4.977$, $P < 0.001$)、TNM 分期Ⅳ期($HR = 1.430$, 95% $CI: 1.051 \sim 1.945$, $P = 0.023$)、CEA ≥ 2.54 ng/mL($HR = 1.646$, 95% $CI: 1.220 \sim 2.221$, $P = 0.001$)、NPS 高危组($HR = 8.506$, 95% $CI: 1.936 \sim 37.366$, $P = 0.005$)均为患者 OS 的独立危险因素,CALLY ≥ 0.6 ($HR = 0.544$, 95% $CI: 0.397 \sim$

0.746, $P < 0.001$) 为患者 OS 的独立保护因素。总胆固醇 ≤ 180 mg/dL ($P = 0.050$) 呈现统计学边缘显著, 提示其为 OS 的潜在独立保护因素, 但未满足

本研究纳入标准 ($P < 0.05$), 故最终未被纳入列线图模型。见表 2。

表 2 患者 OS 的单因素及多因素 COX 比例风险回归分析结果

变量	亚组	单因素分析 $HR(95\%CI)$	P 值	多因素分析 $HR(95\%CI)$	P 值
性别	女	0.872(0.593~1.281)	0.485	—	—
年龄(岁)	>65	1.194(0.897~1.591)	0.224	—	—
吸烟史	有	1.078(0.785~1.481)	0.643	—	—
BMI(kg/m ²)	18.5~24.9	0.892(0.488~1.630)	0.710	—	—
	≥ 25	0.820(0.481~1.399)	0.467	—	—
高血压	有	1.056(0.698~1.599)	0.795	—	—
糖尿病	有	1.134(0.689~1.869)	0.620	—	—
骨转移	有	1.587(1.142~2.205)	0.006	—	—
脑转移	有	1.003(0.609~1.652)	0.991	—	—
肝转移	有	4.372(2.613~7.314)	<0.001	2.907(1.698~4.977)	<0.001
病理类型	腺癌	0.424(0.135~1.335)	0.143	—	—
	其他	1.242(0.921~1.675)	0.155	—	—
TNM 分期	IV	1.710(1.278~2.288)	<0.001	1.430(1.051~1.945)	0.023
免疫治疗方式	联合一种治疗	1.212(0.444~3.310)	0.708	—	—
	联合多种治疗	1.458(0.535~3.969)	0.461	—	—
免疫药物	PD-L1 抑制剂	1.691(0.789~3.628)	0.177	—	—
白蛋白(g/L)	≥ 40	0.445(0.324~0.610)	<0.001	—	—
总胆固醇(mg/dL)	≤ 180	1.510(1.123~2.029)	0.006	0.684(0.469~0.999)	0.050
NLR	≥ 2.96	2.532(1.850~3.465)	<0.001	—	—
LMR	≤ 4.44	2.573(1.515~4.371)	<0.001	—	—
CRP(mg/L)	≥ 6.09	2.181(1.609~2.957)	<0.001	—	—
CEA(ng/mL)	≥ 2.54	2.014(1.504~2.696)	<0.001	1.646(1.220~2.221)	0.001
PNI	≥ 46.6	0.433(0.318~0.590)	<0.001	0.761(0.539~1.074)	0.120
ALI	≥ 18	0.465(0.337~0.641)	<0.001	—	—
HALP	≥ 28.1	0.479(0.354~0.646)	<0.001	—	—
CALLY	≥ 0.6	0.360(0.268~0.482)	<0.001	0.544(0.397~0.746)	<0.001
NPS	中危	4.451(1.083~18.291)	0.038	3.907(0.937~16.291)	0.061
	高危	10.621(2.618~43.085)	<0.001	8.506(1.936~37.366)	0.005

所有统计学检验均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义(其中 $P = 0.05$ 视为边缘显著)。

2.4 列线图模型的构建与验证

基于多因素 Cox 回归分析结果, 综合考虑指标的效应强度、信息整合度及临床实用性, 最终纳入肝转移、TNM 分期、CEA、NPS、CALLY 5 项核心独立预后因素构建列线图模型, 用于预测晚期 NSCLC 患者 ICI 治疗后 1 年、3 年 OS。(图 2)。列线图中各变量根据其对预后的贡献程度被赋予相应的分值, 通过累加总分可得到个体化患者的 1 年及 3 年生存概率。

ROC 曲线分析显示, 该模型预测 1 年 OS 的 AUC 为 0.755(95%CI: 0.692~0.819); 3 年 OS 的 AUC 为 0.801(95%CI: 0.715~0.888)(图 3)。表

明其在不同时间点对接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者的生存结局均具有可靠的预测效能, 并且 3 年生存预测展现出更优的区分度。

计算该模型的一致性指数(C-index)为 0.72(95%CI: 0.68~0.76), 进一步证实模型具有良好的预后预测效能。Bootstrap 内部验证显示, 校准曲线中预测概率与实际观测概率贴合良好, 校准度尚可。见图 4。

DCA 曲线显示, 在广泛的阈值概率范围内, 列线图模型的净获益均高于“全部干预”和“不干预”策略, 提示模型具有良好的临床实用价值。见图 5。

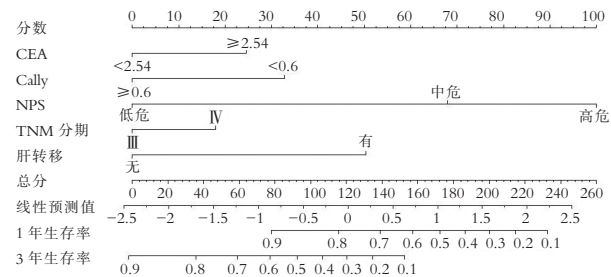


图2 预测接受ICIs治疗的晚期NSCLC患者1、3年OS的列线图

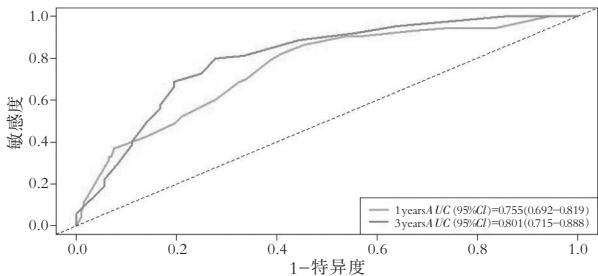


图3 列线图1、3年的ROC曲线

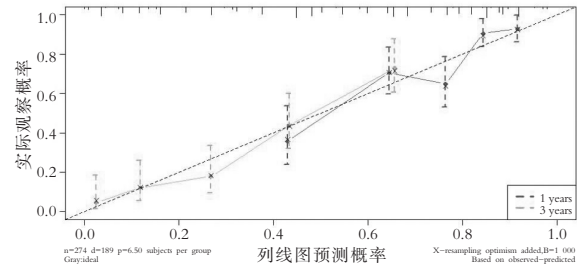


图4 列线图1、3年校正曲线

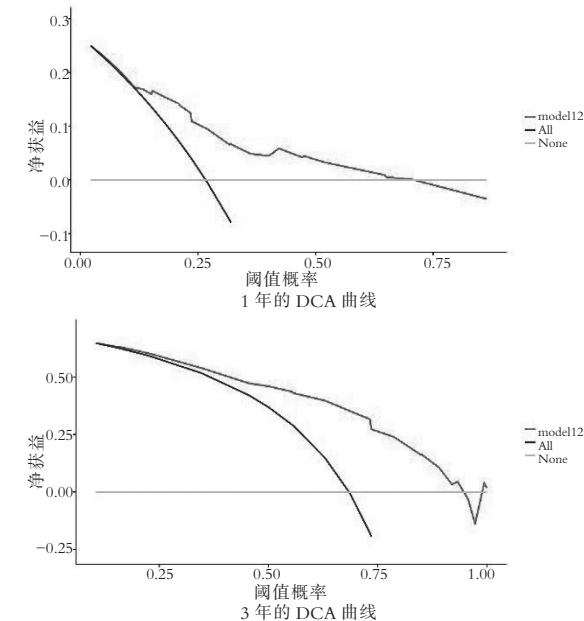


图5 列线图1、3年DCA曲线

2.5 列线图模型对患者预后风险的分层能力分析

根据列线图预测模型,计算所有患者的预后得分。使用 X-tile 软件确定最佳截断值,将患者分为低风险、中风险、高风险 3 组。得分<121 分的患者定义为低风险组($n=102$);得分为 121~169 分的

患者定义为中风险组($n=122$);得分>169 分的患者定义为高风险组($n=50$)。Log-rank 检验显示,3 组间 OS 差异具有统计学意义($P<0.001$)。表明列线图预测模型对患者展现出良好的风险分层能力。见图 6。

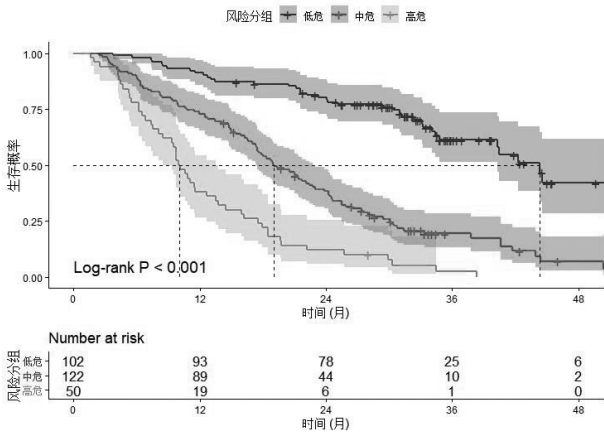


图6 列线图分层Kaplan-Meier曲线

3 讨论

肺癌严重威胁全球公共健康,晚期 NSCLC 患者 5 年生存率不足 20%,预后极差^[18]。虽然 ICIs 的应用改善了部分患者的生存结局,但疗效异质性强,且现有的预后预测指标如 TMB、PD-L1 表达水平等,虽具有一定预测价值,但检测成本高、流程复杂、标准化程度低,在基层医疗单位普及受限。因此,探索简便、经济、可重复且生物学基础明确的生物标志物,对于制定晚期 NSCLC 个体化治疗策略、合理配置医疗资源具有重要意义。

恶性肿瘤的发生、发展与宿主全身炎症-营养-免疫状态密切相关,慢性炎症通过直接突变或激活细胞因子反应致癌,促进肿瘤的发生和发展^[19]。同时,炎症微环境还可以通过重塑肿瘤代谢降低免疫治疗疗效^[20]。

血浆白蛋白作为评估机体炎症-营养状态的经典指标,不仅是机体营养不良的重要客观表现,还与全身性炎症反应密切相关,是连接营养、炎症与免疫功能的核心枢纽,其水平变化与晚期 NSCLC 患者 ICIs 治疗疗效及生存预后密切相关^[21]。以白蛋白为核心构建复合指标,整合淋巴细胞、C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞等参数,可更全面、精准地评估宿主的全身状态及对免疫治疗的响应能力,为晚期 NSCLC 免疫治疗的预后预测提供更可靠的依据。

本研究多因素分析显示,NPS、CALLY、TNM 分期、肝转移、CEA 是接受 ICIs 治疗的晚期 NSCLC 患者 OS 的独立预后因素。NPS 主要从营养、炎症及免疫三个维度预测晚期 NSCLC 患者

ICIs 治疗预后,其标准组成包含总胆固醇、淋巴细胞单核细胞比值(LMR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及白蛋白四部分。白蛋白水平降低提示机体营养匮乏、抗炎能力下降,无法为免疫细胞提供充足营养支持,加剧炎症与免疫紊乱^[22];总胆固醇不仅是免疫细胞细胞膜的重要组成部分,还参与 T 细胞受体信号传导、免疫细胞增殖活化及膜流动性维持。Chen 等^[23]研究证实,胆固醇是 T 细胞受体(TCR)信号转导的关键负调控因子,可通过特异性结合 TCR-CD3 复合物维持 T 细胞静息状态,而血清总胆固醇水平降低可减轻这一抑制作用,增强抗肿瘤免疫应答。总胆固醇仅呈边缘显著($P=0.050$),这可能与本研究样本量有限有关。此外,总胆固醇是 NPS 的核心组分,其预后信息已被 NPS 整合。LMR 异常降低提示免疫细胞亚群失衡,单核细胞异常升高会释放促炎因子、诱导免疫抑制,淋巴细胞减少则直接削弱 ICIs 介导的抗肿瘤杀伤作用^[24];NLR 异常升高会通过促炎因子抑制免疫细胞活性,促进肿瘤免疫逃逸^[25],两者协同作用,共同抑制 ICIs 解除免疫抑制的效果,导致 NPS 评分越高,患者预后越差。CALLY 指数引入 CRP 这一急性时相反应蛋白,较单纯营养指标更能反映机体炎症-免疫平衡状态。研究^[26]表明,CRP 升高可抑制 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞等抗肿瘤免疫细胞的杀伤活性,导致慢性免疫抑制状态。CALLY 指数降低,提示机体白蛋白、淋巴细胞水平降低或 CRP 水平升高,表明机体营养匮乏、免疫功能减弱、炎症反应加剧,提示患者接受 ICIs 治疗后的预后较差。

TNM 分期是反映肿瘤进展程度的客观指标,TNM 分期越高,肿瘤浸润度更深,侵袭及转移能力越强,病情进展速度越快,治疗难度更大,预后差^[27]。肝脏是机体代谢与免疫调控核心器官,肝转移可引发全身性免疫抑制,降低免疫治疗疗效并加速疾病进展^[28],其机制可能与肝转移诱导巨噬细胞介导的 T 细胞清除、形成免疫抑制微环境有关。CEA(癌胚抗原)作为 NSCLC 常用的肿瘤标志物,它通过抑制免疫细胞(CD8⁺T 细胞、NK 细胞)的杀伤活性,促进免疫抑制细胞浸润,削弱 ICIs 介导的抗肿瘤免疫反应,进一步紊乱免疫微环境^[29]。

值得注意的是,已有多项研究^[30-32]证实,PNI、ALI 和 HALP 与肺癌预后相关,但在本研究中未显示独立预后价值。这可能与不同复合指标反映的病理生理维度差异有关,也与多因素模型中变量间的相互调节有关:(1)PNI 侧重营养储备与细胞免疫功能的协同,但未纳入急性炎症参数。在本研究多因素分析中,PNI 未显示独立预后价值($P=0.120$),

可能因为在晚期 NSCLC 患者中,肿瘤相关全身炎症反应普遍存在,单纯反映营养-免疫状态的指标不足以捕捉炎症驱动的免疫抑制这一关键过程。当模型中纳入包含 CRP 的 CALLY 后,PNI 的效应被部分介导。(2)HALP 整合血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞与血小板四项。血红蛋白通过保障组织氧供支持免疫细胞代谢;血小板既可释放免疫激活因子参与抗原呈递,又可促进肿瘤血管生成及凝血形成免疫屏障^[33-34]。这种方向不明的双重效应可能稀释核心信号,导致 HALP 在本队列中未显示独立预后价值。(3)ALI 包含 BMI,而在晚期肿瘤患者中 BMI 易受水肿、浆膜腔积液、恶病质等因素干扰,不能准确反映真实营养状态,这可能削弱了其预测效能。相比之下,NPS 和 CALLY 则从营养-免疫-炎症多个维度出发,捕捉全身炎症状态,因此在本队列中预测效能更优。这提示在 ICIs 治疗时代,反映炎症-免疫失衡的指标可能比单纯营养或炎症指标更具预后价值。

本研究基于肝转移、TNM 分期、CEA、NPS、CALLY 五项独立预后因素,构建了预测晚期 NSCLC 患者 ICIs 治疗后 1、3 年 OS 的列线图模型。模型验证结果显示,预测 1、3 年 OS 的 $AUC>0.75$,C-index 为 0.72,校准曲线拟合度良好,DCA 曲线证实模型具有临床净获益。该列线图模型整合了肿瘤负荷、肿瘤侵袭性及机体营养-免疫-炎症状态等关键因素,实现了对患者预后风险的量化评估,可为临床制定个体化治疗策略提供参考。对于列线图评分较高的高危患者,可在 ICIs 治疗的同时,加强营养支持、抗炎治疗等辅助干预,以改善患者对 ICIs 治疗的敏感性;对于列线图评分较低的低危患者,可避免过度治疗,降低免疫相关不良事件的发生风险及患者的经济负担。

本研究仍存在一定局限性:第一,本研究为单中心回顾性研究,存在一定的选择偏倚,且回顾性研究设计无法完全排除混杂因素的干扰。第二,样本量相对有限($n=274$),可能导致校准曲线在高预测概率区间缺乏足够的数据点,校准曲线的稳定性受到一定影响。第三,本研究仅进行了 Bootstrap 内部验证,模型的泛化能力需要多中心、前瞻性的外部验证队列证实。第四,复合指标的截断值缺乏统一标准,本研究采用 X-tile 软件基于本队列数据确定截断值,不同中心、不同人群的最佳截断值可能存在差异,可能影响模型的外推性。后续研究需扩大样本量,开展多中心、前瞻性研究,对本模型进行外部验证,并探索白蛋白相关炎症复合指标的统一截断值标准,进一步优化模型,提高其临床应用价值。

综上,基于白蛋白相关炎症复合指标构建的列线图可有效预测接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者的总生存期。该列线图为临床评估患者预后、制定个体化免疫治疗决策提供了可靠的参考依据,尤其适合在资源有限的基层医疗机构推广应用。

参考文献

[1] Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, *et al.* Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 179—189.

[2] 李幸,周斐,苏春霞. 免疫治疗耐药机制及应对策略的研究进展 [J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2020, 3(3): 235—240.

[3] 张静,陈雪琴,马胜林. 免疫检查点抑制剂相关不良反应预测的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(10): 789—794.

[4] Bassanelli M, Sioletic S, Martini M, *et al.* Heterogeneity of PD-L1 expression and relationship with biology of NSCLC [J]. *Anticancer Research*, 2018, 38(7): 3789—3796.

[5] Sun S, Liu L, Zhang J, *et al.* The role of neoantigens and tumor mutational burden in cancer immunotherapy: advances, mechanisms, and perspectives [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2025, 18(1): 84.

[6] Zhang W, Li S, Zhang C, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes predict efficacy of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a single-center retrospective cohort study [J]. *Acta Oncologica*, 2023, 62(8): 853—860.

[7] Zhao H, Wu L, Yan G, *et al.* Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6: 263.

[8] Jain R, Coss C, Whooley P, *et al.* The role of malnutrition and muscle wasting in advanced lung cancer [J]. *Current Oncology Reports*, 2020, 22(6): 54.

[9] Wu N, Liu T, Tian M, *et al.* Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from ‘native’ to ‘effective’ (Review) [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2023, 29(2): 24.

[10] Lv X, Zhang Z, Yuan W. Pretreatment prognostic nutritional index (PNI) as a prognostic factor in patients with biliary tract cancer: a meta-analysis [J]. *Nutrition and Cancer*, 2021, 73(10): 1872—1881.

[11] Hua X, Chen J, Wu Y, *et al.* Prognostic role of the advanced lung cancer inflammation index in cancer patients: a meta-analysis [J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2019, 17(1): 177.

[12] Xu H, Zheng X, Ai J, *et al.* Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis of 13,110 patients [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 114: 109496.

[13] Wang YS, Niu L, Shi WX, *et al.* Naples prognostic score as a predictor of outcomes in lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2023, 27(17): 8144—8153.

[14] Liu XY, Zhang X, Zhang Q, *et al.* The value of CRP-albumin-lymphocyte index (CALLY index) as a prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2023, 31(9): 533.

[15] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, *et al.* Nomograms in

oncology: more than meets the eye [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(4): e173—e180.

[16] Galizia G, Lieto E, Auricchio A, *et al.* Naples prognostic score, based on nutritional and inflammatory status, is an independent predictor of long-term outcome in patients undergoing surgery for colorectal cancer [J]. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2017, 60(12): 1273—1284.

[17] Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 158.

[18] Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000—14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023—1075.

[19] Denk D, Greten FR. Inflammation: the incubator of the tumor microenvironment [J]. *Trends in Cancer*, 2022, 8(11): 901—914.

[20] Han Y, Zhang YY, Pan YQ, *et al.* IL-1 β -associated NNT acetylation orchestrates iron-sulfur cluster maintenance and cancer immunotherapy resistance [J]. *Molecular Cell*, 2023, 83(11): 1887—1902. e8.

[21] Zhang CL, Gao MQ, Jiang XC, *et al.* Research progress and value of albumin-related inflammatory markers in the prognosis of non-small cell lung cancer: a review of clinical evidence [J]. *Annals of Medicine*, 2023, 55(1): 1294—1307.

[22] Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance [J]. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2019, 43(2): 181—193.

[23] Chen Y, Zhu Y, Li X, *et al.* Cholesterol inhibits TCR signaling by directly restricting TCR-CD3 core tunnel motility [J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(7): 1278—1287. e5.

[24] 张舒舒,王辉,冯正阳,等. LMR、NLR 与肺癌患者病理分型及免疫治疗疗效的关系研究 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(2): 166—170.

[25] 黄维佳,曹健斌,李逢昌,等. 接受 EGFR-TKIs 治疗的 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者预后预测列线图模型构建及验证 [J]. *实用心肺脑血管病杂志*, 2022, 30(10): 33—39.

[26] Yoshida T, Ichikawa J, Giuroiu I, *et al.* C reactive protein impairs adaptive immunity in immune cells of patients with melanoma [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(1): e000234.

[27] Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, *et al.* AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017, 1024.

[28] Yu J, Green MD, Li S, *et al.* Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination [J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(1): 152—164.

[29] 亓莱言,郭振红. 肿瘤标志物对免疫细胞的调控效应及其在免疫治疗中的应用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(2): 405—413.

[30] 蒋爱民,任梦迪,马宇彦,等. 预后营养指数作为非小细胞肺癌预后因素的 Meta 分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(8): 1406—1411.

[31] Song M, Zhang Q, Song C, *et al.* The advanced lung cancer inflammation index is the optimal inflammatory biomarker of

- overall survival in patients with lung cancer[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2022, 13(5): 2504–2514.
- [32] Zhang M, Xie C, Liu S, *et al.* The prognostic value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2025, 14(16): 5701.
- [33] Yan M, Wang Z, Qiu Z, *et al.* Platelet signaling in immune landscape: comprehensive mechanism and clinical therapy[J]. *Biomarker Research*, 2024, 12(1): 164.
- [34] Schmied L, Höglund P, Meinke S. Platelet-mediated protection of cancer cells from immune surveillance - possible implications for cancer immunotherapy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 640578.
- (收稿日期: 2026-02-25 修回日期: 2026-04-10)
-
- (上接第 776 页)
- [22] 黎锦沅, 陈瑞年, 赵雯文, 等. 益气抗萎汤对慢性萎缩性胃炎患者相关生长因子及胃肠激素的影响[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(12): 1612–1615.
- [23] Jiang S, Zhang H, Li X, *et al.* Vitamin D/VDR attenuate cisplatin-induced AKI by down-regulating NLRP3/Caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 206: 105789.
- [24] Cui Y, Cen Q, Feng J, *et al.* Sodium butyrate alleviates spinal cord injury via inhibition of NLRP3/Caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2025, 40(4): 157.
- [25] Zhou P, Zheng ZH, Wan T, *et al.* Yiqi Jiedu Huayu decoction inhibits precancerous lesions of chronic atrophic gastritis by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2024, 16(7): 3158–3168.
- [26] 廖桂彬, 唐舒婷, 廖晓意, 等. Hp 相关性胃病脾胃湿热证、脾气虚证的胃黏膜菌群特征及炎症水平分析[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(7): 576–583, 650.
- [27] Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death [J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2017, 42(4): 245–254.
- [28] Li N, Zhou H, Wu H, *et al.* STING-IRF 3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP 3 [J]. *Redox Biology*, 2019, 24: 101215.
- [29] Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2019, 26(1): 99–114.
- [30] Wen J, Wu S, Ma X, *et al.* Zuojin Pill attenuates *Helicobacter pylori*-induced chronic atrophic gastritis in rats and improves gastric epithelial cells function in GES-1 cells[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 285: 114855.
- [31] Zhao Y, Zhao J, Ma H, *et al.* High hepcidin levels promote abnormal iron metabolism and ferroptosis in chronic atrophic gastritis[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2338.
- [32] 智勇, 谢珊珊, 邵昌明, 等. 养阴活胃合剂通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路改善大鼠慢性萎缩性胃炎[J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(3): 271–274.
- [33] Li G, Zhu L, Cao Z, *et al.* A new participant in the pathogenesis of alcoholic gastritis: pyroptosis[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 49(1): 406–418.
- (收稿日期: 2026-02-22 修回日期: 2026-04-10)