

中性粒细胞-淋巴细胞比值变化、预后营养指数及炎症-营养评分对PD-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌预后的评估价值研究

陆海燕^{1,2}, 路中¹

¹山东第二医科大学临床医学院, 山东潍坊 261053; ²海军青岛特勤疗养中心门诊部, 山东青岛 266071

摘要:背景 在晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)免疫治疗中, PD-1/PD-L1(programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1)抑制剂疗效差异明显, 尚无有效方法预测疗效。目的 分析接受PD-1抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)变化率(Δ NLR)、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)及炎症-营养联合评分(inflammation-nutrition score, INS)与预后的关系。方法 回顾性分析2020年1月至2024年12月在山东第二医科大学附属第一医院接受抗PD-L1单抗单药或联合治疗的晚期NSCLC患者的临床资料。治疗前及完成2个治疗周期后检测外周血指标, 计算 Δ NLR和PNI, 并据此分组: Δ NLR \geq 20%为升高组, <20%为稳定组; PNI \geq 45为营养良好组, <45为营养不良组; INS为联合评分, Δ NLR \geq 20%记1分, PNI<45记1分, 2分为高风险, 1分为中风险、0分为低风险。采用Kaplan-Meier法比较各组无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS), Cox回归分析预后独立关联因素, 并据此构建预后预测模型, 以受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线法分析其预测效能。结果 163例晚期NSCLC患者纳入分析, 男100例(61.35%), 女63例(38.65%); 中位年龄61(范围:54~68)岁, 中位OS16.4(IQR:11.8~22.0)个月, 中位PFS为7.8(IQR:5.0~14.0)个月。NLR升高组较稳定组中位PFS显著缩短[6.5(IQR:4.1~11.5)个月 vs 8.6(IQR:6.2~15.9)个月, $P=0.041$]; PNI<45组PFS较PNI \geq 45组更短[6.9(IQR:4.3~12.9)个月 vs 8.9(IQR:6.2~17.5)个月, $P=0.048$]; INS高风险组PFS亦较中低风险组下降[6.0(IQR:4.2~9.2)个月 vs 8.4(IQR:6.1~13.7)个月, $P=0.047$]。多因素Cox回归分析显示 Δ NLR升高组和PNI<45组以及INS高风险均与较短的PFS独立关联, 而PD-L1表达 \geq 50%者PFS相对更优($P<0.05$)。ROC分析显示, 分别基于 Δ NLR+PNI+PD-L1和INS+PD-L1构建的模型, 对晚期NSCLC患者PFS具有较高的预测效能, AUC(95%CI)分别为0.852(0.753~0.937)和0.843(0.698~0.978)。结论 治疗早期 Δ NLR升高及PNI降低与NSCLC患者接受PD-L1抑制剂治疗的较差预后显著相关, INS可作为综合炎症与营养状态的分层指标, 为免疫治疗疗效及预后的评估提供参考。

关键词:非小细胞肺癌; 程序性死亡配体-1抑制剂; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 预后营养指数; 炎症-营养联合评分; 预测模型

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:2095-5227(2025)11-1034-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.25081903

引用本文: 陆海燕, 路中. 中性粒细胞-淋巴细胞比值变化、预后营养指数及炎症-营养评分对PD-1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌预后的评估价值研究 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (11): 1034-1041.

Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte, prognostic nutritional index, and inflammation-nutrition score in advanced NSCLC patients treated with PD-1 inhibitors

LU Haiyan^{1,2}, LU Zhong¹

¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong Province, China; ²Outpatient Department, Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of PLA Navy, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Corresponding author: LU Zhong. Email: Andyscholar@163.com

Abstract: Background In advanced non-small cell lung cancer, the efficacy of PD-1/PD-L1 (programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1) inhibitors varies considerably, and early prognostic predictors remain unclear. **Objective** To evaluate the prognostic significance of early changes in the neutrophil-to-lymphocyte ratio (Δ NLR), prognostic nutritional index (PNI), and their combination as the inflammation-nutrition score (INS) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving PD-1 inhibitor therapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on patients with advanced NSCLC who received anti-PD-L1 monoclonal antibody monotherapy or combination therapy at Shandong Second Medical University Affiliated Hospital from January 2020 to December 2024. Peripheral blood indexes were measured before treatment and after completing two treatment

收稿日期: 2025-08-19

第一作者: 陆海燕, 硕士, 主治医师。Email: 3942194997@qq.com

通信作者: 路中, 教授, 主任医师, 硕士生导师。Email: Andyscholar@163.com

cycles. Δ NLR and PNI were calculated and used to group the patients: Δ NLR \geq 20% as the elevated group, $<$ 20% as the stable group; PNI \geq 45 as the well-nourished group, $<$ 45 as the malnourished group; INS was defined as a combined indicator: Δ NLR \geq 20% scored 1 point, PNI $<$ 45 scored 1 point. Patients were stratified into high-risk (2 points), intermediate-risk (1 point), and low-risk (0 points) groups. Kaplan-Meier method was used to compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) among the groups, and Cox regression was applied to identify independent prognostic factors. A prognostic prediction model was then constructed, and the prediction performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** A total of 163 patients with NSCLC were included in this study, comprising 100 males (61.35%) and 63 females (38.65%). The median age was 61 (range: 54 - 68) years. Median OS was 16.4 (IQR: 11.8 - 22.0) months, and median PFS was 7.8 (IQR: 5.0 - 14.0) months. Compared with the stable group, the elevated NLR group had significantly shorter median PFS (6.5 [IQR: 4.1 - 11.5] months vs 8.6 [IQR: 6.2 - 15.9] months, $P=0.041$). The group with PNI $<$ 45 had shorter PFS than the PNI \geq 45 group (6.9 [IQR: 4.3 - 12.9] months vs 8.9 [IQR: 6.2 - 17.5] months, $P=0.048$). Similarly, the INS high-risk group showed reduced PFS compared with the intermediate and low-risk group (6.0 [IQR: 4.2 - 9.2] months vs 8.4 [IQR: 6.1 - 13.7] months, $P=0.047$). Multivariate Cox regression analysis revealed that Δ NLR \geq 20%, PNI $<$ 45, and INS high-risk status were associated with shorter PFS, whereas PD-L1 expression \geq 50% was associated with relatively better PFS ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that models based on Δ NLR+PNI+PD-L1 and INS+PD-L1 both exhibited good predictive performance for PFS in patients with advanced NSCLC, with areas under the curve (AUC, 95% CI) of 0.852 (0.753 - 0.937) and 0.843 (0.698 - 0.978), respectively. **Conclusion** Early-treatment increases in Δ NLR and decreases in PNI are significantly associated with poorer prognosis in NSCLC patients receiving PD-L1 inhibitor therapy. INS may serve as a composite indicator reflecting inflammatory and nutritional status, providing reference for evaluating immunotherapy efficacy and prognosis.

Keywords: non-small cell lung cancer; PD-1 inhibitor; neutrophil-to-lymphocyte ratio; prognostic nutritional index; inflammation-nutrition score

Cited as: Lu HY, Lu ZH. Prognostic value of changes in neutrophil-to-lymphocyte, prognostic nutritional index, and inflammation-nutrition score in advanced NSCLC patients treated with PD-1 inhibitors [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46 (11): 1034-1041.

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌病例的85%左右^[1]。除手术、化疗、放疗等传统治疗手段外，免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已成为晚期肺癌治疗的新选择，其主要包括针对程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)的抑制剂^[2]。传统抗癌药物通常直接作用于肿瘤细胞，发挥细胞毒性作用。然而，PD-1抑制剂通过阻断T细胞表面抑制性受体与其配体的相互作用，破坏肿瘤微环境中的免疫检查点通路，恢复T细胞抗肿瘤活性，从而改善患者生存期^[3]。目前，PD-L1的表达对预测患者免疫治疗疗效存在一定局限性，部分PD-L1高表达患者对免疫治疗无反应，而部分低表达患者却可能获益，免疫治疗的累积有效率不足30%，且存在药物副作用^[4]。因此，精准识别免疫治疗适用人群、寻找积极有效的患者预后标志物具有重要的临床意义^[5]。

随着近年来肿瘤微环境与机体免疫反应间作用的研究深入，外周血炎症指标已成为预测肿瘤进展和患者生存的关键指标^[6]。多项研究显示，中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)等炎症指标与小细胞肺癌患者生存期、肿瘤分期及治疗效果密切相关；其中，较高的基

线NLR与免疫治疗后更短的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)显著相关^[7]。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)，最初用于评估患者的营养状况和手术风险等级，随后被广泛应用于评估手术患者的免疫和营养状态^[8]。研究发现，PNI不仅能评估癌症患者的营养和免疫状态，对肺癌等癌症患者的预后预测也具有重要价值^[9]。但对于ICIs治疗效果与PNI在肺癌患者中的关联，仍有待进一步明确。基于此，本研究回顾性分析晚期NSCLC患者在PD-1抑制剂治疗前后NLR变化(Δ NLR)、PNI与疾病预后、生存结局等的关系；此外，还将炎症与营养状态相结合的炎症-营养联合评分(inflammation-nutrition score, INS)纳入分析，旨在深入探讨这些指标在NSCLC风险评估中的潜在作用，以为免疫治疗患者的风险分层和个体化治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2020年1月至2024年12月在山东第二医科大学附属肿瘤医院肿瘤科进行免疫治疗的NSCLC患者。纳入标准：(1)年龄 \geq 18岁；(2)诊断为晚期非小细胞肺癌(IIIB~IV期)；(3)采用PD-1抑制剂治疗；(4)具备完整的基线和治疗后随访数据；

(5)具备影像随访与结局资料。排除标准：(1)既往接受其他免疫检查点抑制剂且无法确定疗效者；(2)存在心血管疾病、活动性结核等其他严重的合并症等；(3)随访期间失访或未按规定接受治疗者；(4)资料不完整无法评估主要终点者；(5)患有精神疾病者。本研究经山东第二医科大学附属第一医院医学伦理委员会审查通过(批号：wyfy-2024-ky-441)，纳入患者均已知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

入组患者接受PD-1抑制剂治疗，用药方法为：纳武利尤单抗(Nivolumab)3 mg/kg 静脉注射，2周一个周期；帕博利珠单抗(Pembrolizumab)2 mg/kg 静脉注射，3周一个周期，单用或联合使用治疗。持续用药直至患者产生不可耐受的不良反应或者肿瘤出现进展^[10-11]。

1.3 实验室检测及NLR、PNI、INS计算

患者在治疗前及第2周期前采集空腹外周血，使用全自动血细胞分析仪(SysmexXN系列)完成质控后检测中性粒细胞绝对计数(ANC)、淋巴细胞绝对计数(ALC)及血清白蛋白(Alb)^[12]。其中，ANC正常参考范围为 $2.0 \sim 7.0 \times 10^9/L$ ，ALC正常参考范围为 $1.0 \sim 3.0 \times 10^9/L$ ，Alb正常参考范围为35~55 g/L。在患者首次接受抗PD-1治疗前及完成2个治疗周期后(纳武利尤单抗治疗第4周末、帕博利珠单抗治疗第6周末)，空腹采集外周血4 mL，经2 000 r/min离心10 min后分离血清，分装至1.5 mL EP管中。计算公式：NLR(中性粒细胞与淋巴细胞比值)=ANC/ALC； $\Delta NLR(\%) = [(第二周期 NLR - 基线 NLR) / 基线 NLR] \times 100\%$ ；PNI(预后营养指数)= $Alb(g/L) + 5 \times ALC(\times 10^9/L)$ 。为保证检测结果的可靠性，每次检测前均使用标准质控品对仪器进行校准，并在每批次检测中引入已知浓度的质控样本以监控检测稳定性。

1.4 分析及评估

1.4.1 疗效评估 基于实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)^[13-14]，所有患者在治疗前、治疗2周期后及治疗结束时开展肿瘤负荷变化的评估，根据RECIST1.1标准，将疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。CR定义为所有靶病灶消失且无新病灶出现；PR定义为靶病灶直径总和减少 $\geq 30\%$ ；SD定义为靶病灶直径总和变化未达到PR或PD标准；PD定义为靶病灶直径总和

增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR)为CR和PR患者所占比例，疾病控制率(disease control rate, DCR)为CR、PR和SD患者所占比例。

1.4.2 生存分析 PFS定义为从治疗开始至疾病进展或任何原因死亡的时间，OS定义为从治疗开始至任何原因死亡的时间。本研究随访截止日期为2024年12月31日。

1.4.3 ΔNLR 、PNI、INS等不同水平亚组分组设计 (1) ΔNLR 分组(炎症分组)：本研究基于治疗前后的相对变化率(ΔNLR)进行炎症状态分组。结合现有文献报道^[7,15]， $\Delta NLR \geq 20\%$ 为NLR升高组； $\Delta NLR < 20\%$ 为稳定组。(2)PNI分组(营养分组)：PNI ≥ 45 为营养良好组，PNI < 45 为营养不良组^[16]。(3)INS分组(炎症-营养联合分组)：INS为联合评分， $\Delta NLR \geq 20\%$ 记1分，PNI < 45 记1分，总分0-2分，按其分组：2分为高风险组，1分中风险组，0分低风险组。以上分组用于人群分层、生存曲线与组间比较；此外，出于共线性考虑，INS不与其构成要素同时进入同一多因素Cox模型。

1.5 统计学方法

采用SPSS26.0软件以及R语言进行统计分析。连续变量在分析之前进行正态性检验，正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验；非正态数据以中位数(四分位数)表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；分类变量以例数(%)表示，采用 χ^2 检验或Fisher精确检验；生存曲线采用Kaplan-Meier乘积限法绘制，生存率的比较采用Log-rank检验；多因素分析采用Cox比例风险回归模型，并据以构建风险概率预测模型；预测模型的效能分析为受试者工作曲线(receiver operation characteristic, ROC)分析法；所有统计检验均为双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料及临床特征

本研究共纳入163例患者，其中男100例(61.35%)，女63例(38.65%)；中位年龄61(范围：54~68)岁；BMI范围(16~32) kg/m²，平均值为(23.18 \pm 2.11) kg/m²。临床分期III B期55例(33.74%)，IV期108例(66.26%)；ECOG评分0-1分150例(92.02%)， ≥ 2 分13例(7.98%)。EGFR基因突变阳性26例(15.95%)，73.62%的患者有吸烟史。在PD-L1抑制剂治疗方案中，接受Nivolumab治疗

的70例(42.94%)，接受Pembrolizumab治疗的93例(57.06%)。既往化疗周期 ≥ 2 的患者有120例(73.62%)， < 2 周期的患者有43例(26.38%)。临床特征资料列于表1。

2.2 生存结局与各组间指标比较

纳入的163例患者治疗效果为：CR有0例，PR有78例，SD有55例。ORR为47.85%，DCR为81.60%。中位OS为16.4月，中位PFS为7.8月。各组间疗效等指标间的比较具体为(表2)：

2.2.1 NLR NLR升高组($\geq 20\%$)共62例，稳定组101例。两组在年龄、性别、ECOG评分、EGFR突变及吸烟史等临床特征上差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。然而，NLR升高组的中位OS为15.3(IQR: 11.2 ~ 20.5)个月，显著低于稳定组的17.1(IQR: 12.5 ~ 23.4)个月($P=0.047$)；PFS同样较短[6.5(IQR: 4.1 ~ 11.5)个月 vs 8.6(IQR: 6.2 ~ 15.9)个月， $P=0.041$]。NLR升高组的治疗后PNI水平显著低于稳定组[44(IQR: 42 ~ 47) vs 46(IQR: 44 ~ 49)， $P=0.049$]。INS分布显示升高组高风险比例显著高于稳定组(48.39% vs 15.84%)($P<0.001$)。

2.2.2 PNI 营养不良组($PNI<45$)71例，营养良好组($PNI\geq 45$)92例。营养不良组的中位OS为15.8(IQR: 11.3 ~ 20.9)个月，略低于营养良好组的17.6(IQR: 12.8 ~ 23.9)个月($P=0.056$)；PFS同样较短

[6.9(IQR: 4.3 ~ 12.9)个月 vs 8.9(IQR: 6.2 ~ 17.5)个月， $P=0.048$]。营养不良组的治疗后PNI也显著低于营养良好组[42(IQR: 40 ~ 44) vs 48(IQR: 46 ~ 51)， $P<0.001$]，同时其INS高风险比例显著高于营养良好组(45.07% vs 10.87%)($P<0.001$)。

2.2.3 INS 高风险组42例，中低风险组121例。高风险组的OS为14.5(IQR: 11.0 ~ 18.6)个月，低于中低风险组的17.0(IQR: 13.4 ~ 22.0)个月($P=0.061$)；PFS同样较短[6.0(IQR: 4.2 ~ 9.2)个月 vs 8.4(IQR: 6.1 ~ 13.7)个月， $P=0.047$]。高风险组在治疗后 ΔNLR 更大[27%(IQR: 21% ~ 34%) vs 19%(IQR: 13% ~ 28%)， $P=0.054$]，PNI水平更低[43(IQR: 41 ~ 45) vs 46(IQR: 44 ~ 49)， $P=0.049$]。

2.2.4 生存分析 再单独进行 ΔNLR 、PNI及INS分组间无进展生存期PFS的比较，并制作Kaplan-Meier乘积限生存曲线/无进展生存曲线如图1。由此可知：各分组的两不同层组的无进展生存曲线比较，均有显著性意义($P<0.05$)。具体为： ΔNLR (稳定组)、PNI(≥ 45 组)及INS(中低风险组)的无进展生存率显著偏高。

2.3 无进展生存期影响因素分析

采用Cox比例风险回归。因变量为预后生存，总生存OS和无进展生存PFS均可表征。但由表2知，无进展生存期 P 值更小，且更有针对性，故以

表1 患者基本资料及临床特征(n=163)

Tab. 1 General and clinical characteristics of the included patients (n=163)

指标	数据	指标	数据
年龄/[岁, $M(IQR)$]	61(54, 68)	中位总生存期/[月, $M(IQR)$]	16.4(11.8, 22.0)
BMI/(kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	23.18 \pm 2.11	中位无进展生存期/[月, $M(IQR)$]	7.8(5.0, 14.0)
性别/(例, %)		治疗效果/(例, %)	
男	100(61.35)	CR	0(0.00)
女	63(38.65)	PR	78(47.85)
临床分期/(例, %)		SD	55(33.74)
IIIB	55(33.74)	PD	30(18.40)
IV	108(66.26)	NLR/[$M(IQR)$]	4.2(3.1 ~ 6.0)
ECOG/(例, %)		ΔNLR 变化分组/(例, %)	
0 ~ 1	150(92.02)	升高组($\Delta NLR\geq 20\%$)	62(38.04)
≥ 2	13(7.98)	稳定组($\Delta NLR< 20\%$)	101(61.96)
EGFR突变/(例, %)	26(15.95)	PNI营养状态分组/(例, %)	
吸烟史/(例, %)	120(73.62)	营养良好组($PNI\geq 45$)	92(56.44)
PD-1抑制剂/(例, %)		营养不良组($PNI< 45$)	71(43.56)
Nivolumab	70(42.94)	炎症-营养联合评分组(INS)/(例, %)	
Pembrolizumab	93(57.06)	低风险组(0分)	58(35.58)
既往化疗周期/(例, %)		中风险组(1分)	63(38.65)
≥ 2	120(73.62)	高风险组(2分)	42(25.77)
< 2	43(26.38)		

表 2 各分组间各项资料/指标比较

Tab. 2 Comparison of clinical characteristics between groups stratified by changes in Δ NLR and PNI levels

指标	Δ NLR			PNI			INS		
	升高组 (n=62)	稳定组 (n=101)	P值	营养不良组 (n=71)	营养良好组 (n=92)	P值	高风险组 (n=42)	中低风险组 (n=121)	P值
年龄/岁, $M(IQR)$	63(56, 70)	60(53, 67)	0.082	62(55, 69)	60(53, 66)	0.118	62(56, 69)	61(55, 68)	0.580
性别/(例, %)			0.326			0.640			
男	41(66.13)	59(58.42)		45(63.38)	55(59.78)		26(61.90)	74(61.16)	0.993
女	21(33.87)	42(41.58)		26(36.62)	37(40.22)		16(38.10)	47(38.84)	
ECOG/(例, %)			0.354			0.173			0.538
0~1	55(88.71)	95(94.06)		63(88.73)	87(94.57)		35(83.33)	115(95.04)	
≥ 2	7(11.29)	6(5.94)		8(11.27)	5(5.43)		7(16.67)	6(4.96)	
EGFR 突变/(例, %)	11(17.74)	15(14.85)	0.625	14(19.72)	12(13.04)	0.248	14(33.33)	12(9.92)	0.945
吸烟史/(例, %)	48(77.42)	72(71.29)	0.388	55(77.46)	65(70.65)	0.328	38(90.48)	82(67.77)	0.737
PD-1 抑制剂/(例, %)			0.903			0.871			0.927
Nivolumab	27(43.55)	43(42.57)		31(43.66)	39(42.39)		22(52.38)	48(39.67)	
Pembrolizumab	35(56.45)	58(57.43)		40(56.34)	53(57.61)		20(47.62)	73(60.33)	
既往化疗周期/(例, %)			0.896			0.794			0.905
≥ 2	46(74.19)	74(73.27)		53(74.65)	67(72.83)		33(78.57)	87(71.90)	
< 2	16(25.81)	27(26.73)		18(25.35)	25(27.17)		9(21.43)	34(28.10)	
中位总生存期[月, $M(IQR)$]	15.3(11.2 ~ 20.5)	17.1(12.5 ~ 23.4)	0.047	15.8(11.3 ~ 20.9)	17.6(12.8 ~ 23.9)	0.056	14.5(11.0 ~ 18.6)	17.0(13.4 ~ 22.0)	0.061
中位无进展生存期[月, $M(IQR)$]	6.5(4.1 ~ 11.5)	8.6(6.2 ~ 15.9)	0.041	6.9(4.3 ~ 12.9)	8.9(6.2 ~ 17.5)	0.048	6.0(4.2 ~ 9.2)	8.4(6.1 ~ 13.7)	0.047
Δ NLR/[$M(IQR)$]	23(16 ~ 33)	19(13 ~ 29)	0.002	21(15 ~ 31)	19(13 ~ 27)	0.079	27(21 ~ 34)	19(13 ~ 28)	0.054
PNI/[$M(IQR)$]	44(42 ~ 47)	46(44 ~ 49)	0.049	42(40 ~ 44)	48(46 ~ 51)	< 0.001	43(41 ~ 45)	46(44 ~ 49)	0.049
INS/(例, %)			< 0.001			< 0.001			
低风险组(0分)	13(20.97)	45(44.55)		12(16.90)	46(50.00)				
中风险组(1分)	22(35.48)	41(40.59)		27(38.03)	36(39.13)				
高风险组(2分)	37(59.68)	5(4.95)		32(45.07)	10(10.87)				
确诊时 PD-L1 表达/(例, %)			0.568			0.871			0.994
$< 1\%$	20(32.26)	25(24.75)		20(28.17)	25(27.17)		14(33.33)	31(25.62)	
1% ~ 49%	23(37.10)	40(39.60)		28(39.44)	35(38.04)		16(38.10)	47(38.84)	
$\geq 50\%$	19(30.65)	36(35.64)		23(32.39)	32(34.78)		12(58.57)	43(35.54)	

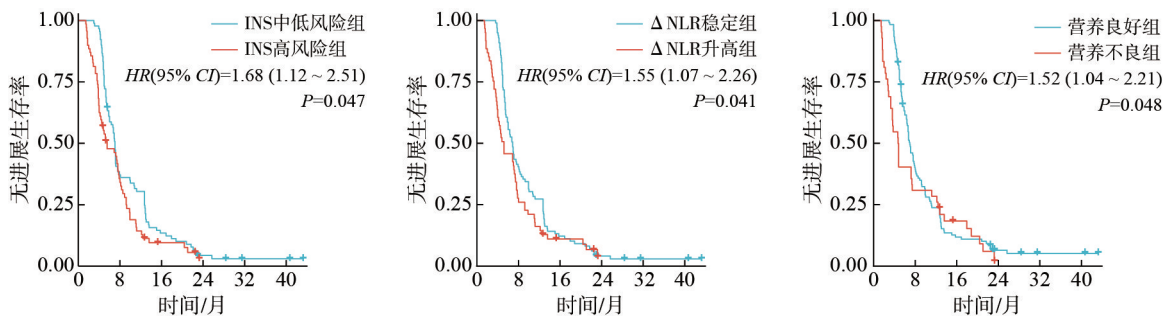


图 1 各分组的无进展生存曲线

Fig. 1 Progression-free survival of different groups

其为因变量(赋值: 1=有进展, 0=无进展, t=无进展生存期)。

2.3.1 单因素分析 经分析知, Δ NLR $\geq 20\%$ ($HR=1.620$, 95% CI : 1.120 ~ 2.340, $P=0.011$)和 PNI < 45 ($HR=1.580$, 95% CI : 1.090 ~ 2.300, $P=0.016$)均与更短 PFS 显著相关; 年龄、性别、ECOG 评分、

EGFR 突变、吸烟史以及 PD-L1 表达分层($< 1\%$ 、1% ~ 49%、 $\geq 50\%$)与 PFS 的关联均未达统计学显著性(P 均 > 0.05)。

2.3.2 多因素分析 以单因素分析中呈现显著意义的指标为自变量, 因变量同上。模型 1: 纳入 Δ NLR、PNI (INS 和其强共线不予纳入), 以年龄、

性别、ECOG、EGFR突变、吸烟史作为校正变量，结果显示： Δ NLR($\geq 20\%$)、PNI(< 45)及PD-L1表达($\geq 50\%$)，均与预后独立关联(HR分别为1.551、1.520及0.651， $P < 0.05$)，提示治疗早期 Δ NLR升高和PNI降低显著增加患者疾病进展的风险。

模型2：纳入INS(Δ NLR、PNI和其强共线不予纳入)，亦以年龄、性别、ECOG、EGFR突变、吸烟史作为校正变量，结果显示：INS高风险组及PD-L1表达($\geq 50\%$)等，均与预后独立关联(HR分别为1.471及0.722， $P < 0.05$)，表明联合评估 Δ NLR和PNI后，INS高风险组的疾病进展风险显著增加。上述结果提示，治疗早期的炎症变化(Δ NLR)、营养状态(PNI)及INS高风险均与预后独立关联，PD-L1表达亦对预后具有显著影响，其中PD-L1 $\geq 50\%$ 组显示了更好的预后($P < 0.05$)。见表3。

2.4 对患者预后(PFS)的预测评估模型

2.4.1 风险概率模型/预测评估模型 根据表3结

果，对模型1和模型2进行修正：将因素/自变量PD-L1表达重新整合为两个水平层(1= $\geq 50\%$ ，0=否)，因变量和其他自变量不变，再度进行多因素Cox回归，结果见图2(回归结果森林图/风险概率模型图)。

2.4.2 患者预后(PFS)的预测评估模型的预测效能评估 以上节所得风险概率模型直接构建患者预后(PFS)的预测评估模型(模型1和2)。为突出阳性样本和阴性样本的差别以利提高预测模型的区分度，根据临床习惯取无进展生存期 < 12 个月的患者为相对预后不良样本($n=41$)，取无进展生存期 > 18 个月的患者为相对预后良好样本($n=49$)，以各患者的上述二模型值为预测效应量，行ROC分析。结果：模型1和模型2的AUC(95%CI)分别为：0.852(0.753 ~ 0.937)、0.843(0.698 ~ 0.978)，均 > 0.8 ，提示具有较好的预测评估价值。见表4。ROC分析曲线见图3。

表3 无进展生存期关联因素的Cox回归风险分析

Tab.3 Cox regression analysis of factors associated with progression-free survival

指标	单因素分析			多因素模型1			多因素模型2		
	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值	HR	95% CI	P值
年龄	1.181	0.820 ~ 1.700	0.372						
性别	1.045	0.751 ~ 1.468	0.774						
ECOG	1.452	0.818 ~ 2.571	0.203						
EGFR突变	0.901	0.532 ~ 1.522	0.694						
吸烟史	1.119	0.779 ~ 1.609	0.541						
Δ NLR $\geq 20\%$ (vs Δ NLR $< 20\%$)	1.618	1.116 ~ 2.350	0.011	1.551	1.071 ~ 2.247	0.020			
PNI < 45 (vs PNI ≥ 45)	1.578	1.088 ~ 2.292	0.016	1.520	1.040 ~ 2.224	0.030			
INS (2 vs 0, 1)							1.471	1.056 ~ 2.049	0.022
PD-L1表达									
<1%	参照组			参照组	参照组		参照组		
1% ~ 49%	0.342	0.126 ~ 0.929	0.035	1.058	0.793 ~ 1.411	0.702	1.078	0.539 ~ 2.157	0.831
$\geq 50\%$	0.275	0.113 ~ 0.668	0.004	0.651	0.478 ~ 0.888	0.006	0.722	0.558 ~ 0.933	0.013

INS为 Δ NLR、PNI衍生/组合变量，相互间有强共线性，故不同时进入同一多因素Cox模型。

模型	自变量	β	P	HR (95% CI)
1	常数	-0.231	0.023	
	Δ NLR	0.477	0.018	I-----I-----I
	PNI	0.404	0.031	I-----I-----I
	PD-L1表达	-0.501	< 0.001	I-----I-----I
2	常数	-0.320	0.015	
	INS	0.395	0.020	I-----I-----I
	PD-L1表达	-0.319	0.007	I-----I-----I
HR				0.5 1 1.5 2.0 2.5
$\beta = \ln(HR)$				-0.7 0 0.4 0.7 0.9

风险概率模型1: $\ln(P/1-P) = -0.231 + 0.477 * \Delta$ NLR + 0.404 * PNI - 0.501 * PD-L1表达

风险概率模型2: $\ln(P/1-P) = -0.320 + 0.395 * INS - 0.319 * PD-L1$ 表达

图2 Cox回归结果森林图/风险概率模型

Fig.2 Cox regression analysis of forest plot and risk probability model

表 4 患者预后(PFS)的预测评估模型 ROC 分析结果

Tab. 4 ROC analysis of the predictive performance of prognostic models for PFS

模型	AUC (95% CI)	灵敏度 (n/N)	特异度 (n/N)	约登 指数	准确度 (n/N)
模型 1	0.852(0.753 ~ 0.937)	0.854(35/41)	0.837(41/49)	0.691	0.844(76/90)
模型 2	0.843(0.698 ~ 0.978)	0.829(34/41)	0.837(41/49)	0.666	0.833(75/90)

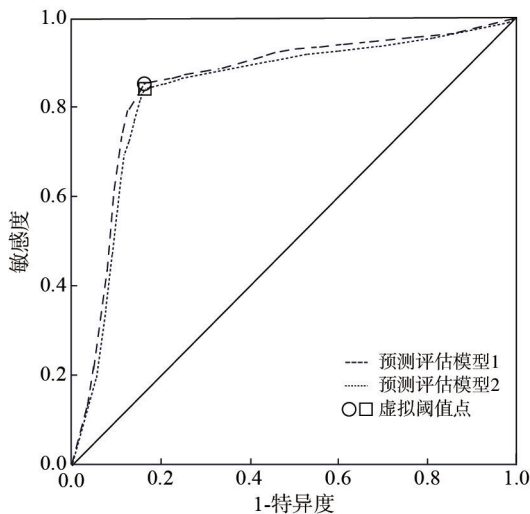


图 3 模型 1 模型 2 的 ROC 分析曲线

Fig. 3 ROC curves of model 1 and model 2

3 讨论

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，发病率和死亡率均位居首位。根据 WHO 统计，每年约 250 万新确诊病例，致死人数超 180 万，非小细胞肺癌的发病率占 85% 以上，且发病率逐年上升。近年来，以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂，在 NSCLC 治疗中能有助于减轻免疫抑制，恢复 T 细胞免疫功能，在延长总生存期和无进展生存期方面具有巨大潜力。中性粒细胞和淋巴细胞在免疫应答中起关键作用，而作为综合性炎症指标的 NLR，反映了中性粒细胞与淋巴细胞之间的失衡状态，NLR 相对变化率可能与 NSCLC 的不良预后密切相关^[17]。一项荟萃分析发现，高 NLR 与较差的 OS、PFS、DCR 和 ORR 显著相关，表明其具有预测免疫治疗效果的潜力^[18]。进一步研究指出，相较于单一基线值， Δ NLR 更能反映肿瘤免疫微环境的波动；而高基线 NLR 和治疗后 NLR 的升高，加剧了晚期 NSCLC 患者 PD-1 抑制剂治疗疾病进展和死亡风险，从而有助于将患者分为高风险组^[19]。与此同时，营养-免疫状态同样影响 ICI 疗效与耐受性，由白蛋白与淋巴细胞计数组成

的 PNI 在 ICIs 治疗人群中与更优 PFS/OS 显著相关^[20]。近期研究提示 INS 有望进一步提升风险分层的稳定性与辨识度，根据该评分能更好区分获益人群^[13]。因此，本研究整合了 Δ NLR、PNI 及由二者构建的 INS 为预测指标，评估其在 PD-1 抑制剂治疗晚期 NSCLC 中的预后价值。

本研究发现， Δ NLR 升高组患者 PFS 与 OS 均显著低于 Δ NLR 非升高组，提示治疗炎症反应的加剧可能削弱 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效应^[21]。Shaul 等发现，ICIs 治疗后外周血 NLR 的升高与肿瘤相关炎症微环境的激活有关，尤其是中性粒细胞数量增加及淋巴细胞减少，可能反映免疫抑制细胞在肿瘤微环境中的积聚，从而抑制效应性 T 细胞的抗肿瘤活性^[22-23]。此外，PNI 降低同样与较差的生存结局显著相关，这可能与低白蛋白水平反映的慢性炎症状态，以及淋巴细胞减少导致的免疫监视功能减弱有关^[24]。既往研究发现，营养状况与 ICIs 治疗效果密切相关^[17]。营养不良可能导致慢性炎症，而炎症与免疫抑制之间存在关联；NLR 升高提示炎症增强、免疫减弱；这种状态下，炎症水平升高可能削弱免疫治疗效果^[25-26]。因此本研究创新性地联合 Δ NLR、PNI 以及二者共同构建的炎症-营养状态指标(INS)，评估 NSCLC 患者 Δ NLR 和营养状态对预后结局的影响，结果表明 INS 高风险组患者 OS 和 PFS 显著低于中低风险组($P < 0.05$)，提示 NLR 变化率越高、营养状态越差，与患者较差的预后相关。这与 Xu 等^[27]的研究结果一致，提示通过改善患者炎症与营养状态对 ICIs 治疗肺癌患者预后的影响具有重要临床价值。尽管有研究发现，将血小板、淋巴细胞和中性粒细胞整合后的系统性免疫炎症指数，其基线高水平状态与患者有更差的预后具有关联，但对治疗后的动态变化有待深入探讨^[28]。本研究在 NLR 基线值基础上，进一步观察其变化率对患者预后的影响，有助于反映 ICIs 治疗早期机体状态随疗程的动态变化。

多因素分析结果表明， Δ NLR($\geq 20\%$)、PNI(< 45)，以及 INS 高风险均与 ICIs 治疗晚期 NSCLC 的不良预后独立关联，PD-L1 表达亦对预后具有显著影响，其中 PD-L1 $\geq 50\%$ 提示患者具有更好的预后，ROC 分析提示上述联合指标具有较好的预测评估价值(ROC-AUC 均 > 0.8)。当前已有多项研究表明炎症和营养联合评估相较于单一的炎症或营养指标可提供更稳定的免疫治疗结局预测。Stares 等指出系统性炎症的标志物能够有效预测 NSCLC 患者

接受第一线免疫治疗的生存期；Ito 等研究表明，基于代谢肿瘤活性的炎症-营养指数能显著改善 NSCLC 患者免疫治疗效果的评估，揭示了 INS 能够较单一炎症或营养指标更稳定地评估免疫治疗结局^[29-30]。其潜在机制在于，炎症状态升高不仅反映了肿瘤相关免疫抑制网络的活化，还可能通过影响代谢途径与蛋白合成进一步削弱免疫应答；而营养不足则会限制效应性 T 细胞增殖及细胞因子分泌，从而加重免疫功能低下^[31]。此外，炎症与营养状态的动态评估可在免疫治疗早期反映患者整体免疫-代谢稳态的变化，这一特点为实时调整治疗方案和实施个体化干预提供了可能^[32]。因此，将 Δ NLR 与 PNI 联合形成的 INS 有望作为免疫治疗管理中的动态监测工具，尤其是在治疗早期即可识别高风险人群，辅助临床进行剂量、周期及支持治疗策略的优化。

本研究尚存在一些不足。首先，本研究为单中心回顾性分析，所纳入的病例均来自山东第二医科大学附属第一医院，可能存在潜在的地域选择性偏倚，从而影响结果的外推性，因此后续需纳入多中心、大样本数据加以验证。其次，尽管纳入了 163 例患者，但总体样本量仍有限，部分亚组分析的统计效能存在一定不足；同时随访时间相对较短，难以充分反映长期生存及远期疗效。第三，主要依赖临床外周血学指标。后续仍需进一步深入研究 NLR 变化水平与 PNI 影响免疫治疗预后的作用机制。

综上， Δ NLR、PNI 及其构建的 INS 可作为接受 ICI 治疗 NSCLC 患者 PFS 和 OS 的预测指标，对免疫治疗疗效及预后的评估具有潜在的参考价值。

作者贡献 陆海燕：文献查阅、数据收集与分析、论文撰写；路中：论文选题指导、论文审读和修订、监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据暂不共享。

参考文献

- Liu YP, Zhang T, Jiao Y, et al. Biomimetic anlotinib-loaded FePc-silicate nanoparticles for sonodynamic and immunotherapy in non-small cell lung cancer via dual PD-L1 modulation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 256: 115003.
- Gomez-Roca C, Cassier P, Zamarin D, et al. Anti-CSF-1R emactuzumab in combination with anti-PD-L1 atezolizumab in advanced solid tumor patients naïve or experienced for immune checkpoint blockade [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (5): e004076.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22): 2078-2092.
- Aguiar PN Jr, De Mello RA, Hall P, et al. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data [J]. *Immunotherapy*, 2017, 9 (6): 499-506.
- 郑开福, 熊延路, 张倩, 等. 免疫检查点基因在非小细胞肺癌中的表达特征及意义 [J]. *空军军医大学学报*, 2024, 15 (7): 740-748.
- Mosca M, Nigro MC, Pagani R, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in NSCLC, Gastrointestinal, and Other Solid Tumors: Immunotherapy and Beyond. *Biomolecules* [J]. 2023, 13 (12): 1803.
- Hori T, Yamamoto K, Ito T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio affects the impact of proton pump inhibitors on efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2025, 30 (11): 2266-2276.
- Yan XB, Wang JX, Mao JX, et al. Identification of prognostic nutritional index as a reliable prognostic indicator for advanced lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1213255.
- Jiang SC, Wang XF, Xing YX, et al. Value of prognostic nutritional index and controlling nutritional status score for advanced non-small cell lung cancer patients receiving PD-1 inhibitors [J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14 (6): 2894-2904.
- Ready NE, Audigier-Valette C, Goldman JW, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817 [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11 (2): e006127.
- Tu HY, Zhang Q, Wu YL. Optimal pembrolizumab dosing for non-small cell lung cancer: further studies still needed [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9 (12): 4821-4824.
- Han Q, Zheng SS, Chen XL, et al. The prognostic nutritional index is associated with preeclampsia in twin pregnancies [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2025, 25 (1): 568.
- 王正, 王娟, 郭春惠, 等. 应用 RECIST1.1 评价标准评估晚期非小细胞肺癌化疗疗效 [J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 1 (7): 54-55.
- K. S. Winter, F. O. Hofmann, K. M. Thierfelder, 等. 基于实体瘤疗效评价标准 1.1 版 (RECIST1.1) 中的体积阈值: 肝转移瘤治疗效果评估 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42 (1): 121.
- Asano Y, Hayashi K, Takeuchi A, et al. Combining dynamics of serum inflammatory and nutritional indicators as novel biomarkers in immune checkpoint inhibitor treatment of non-small-cell lung cancer with bone metastases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112276.
- Sugawara K, Aikou S, Yajima S, et al. Pre- and post-operative low prognostic nutritional index influences survival in older patients with gastric carcinoma [J]. *J Geriatr Oncol*, 2020, 11 (6): 989-996.
- An HJ, Chon HJ, Kim C. Peripheral blood-based biomarkers for immune checkpoint inhibitors [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (17): 9414.
- 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.