

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.007

· 临床研究 ·

NLR、PLR、LDH联合检测对转移性胃癌免疫治疗的预后价值

吴世祯¹, 林榕波² (1. 福建医科大学附属南平第一医院 肿瘤内科, 福建 南平 353000; 2. 福建省肿瘤医院 消化肿瘤内科, 福建 福州 350000)

[摘要] **目的:** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、乳酸脱氢酶(LDH)联合检测对转移性胃癌(MGC)患者免疫检查点抑制剂(ICI)治疗效果和预后预测的价值。**方法:** 本研究回顾性分析了在福建医科大学附属南平第一医院治疗的88例MGC患者免疫治疗前和治疗后的外周血液学相关指标, 患者近期治疗疗效根据实体瘤反应评价标准进行评估, 通过 χ^2 检验进行分析和比较两组间疾病控制率(DCR)和客观缓解率(ORR)的差异及PD-L1表达差异及组间临床特征差异。生存分析采用Kaplan-Meier法进行单因素分析, 组间差异的比较则采用Log-Rank检验, 单因素分析采用Cox比例风险回归模型进行。**结果:** 免疫治疗后NLR3、NLR4、PLR2、PLR3、PLR4、LDH2、LDH3较治疗前均显著下降(均 $P < 0.05$)。完全缓解(CR)+部分缓解(PR)组与疾病进展(PD)组患者治疗前的NLR1、LDH1对比具有统计学差异(均 $P < 0.05$)。高水平的NLR2、NLR3、NLR4、PLR4、LDH1、LDH3、LDH4、 Δ NLR1、 Δ NLR2、 Δ NLR3、 Δ PLR1的OS比低水平组均更短(均 $P < 0.05$)。高水平的NLR2、NLR3、NLR4、PLR1、LDH1、 Δ NLR1、 Δ NLR2、 Δ NLR3、 Δ PLR1、 Δ PLR2的PFS比低水平均更短(均 $P < 0.05$)。NLR3-H中PD-L1阴性患者占比最高, 且阴性组、联合阳性分数(CPS) = 1~5、CPS ≥ 5 3组中的NLR3-H患者数量均比NLR3-L组多(均 $P < 0.05$)。NLR3-H、PLR3-H组中女性患者占比更高(均 $P < 0.05$)。**结论:** NLR、PLR、LDH检测对MGC患者免疫治疗的疗效和预后预测具有一定价值。

[关键词] 转移性胃癌; 免疫治疗; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 乳酸脱氢酶; 预后价值

[中图分类号] R735.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)02-0189-10

Prognostic value of combined NLR, PLR and LDH evaluation in immunotherapy for metastatic gastric cancer

WU Shizhen¹, Lin Rongbo² (1. Department of Oncology, Nanping First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Nanping 353000, Fujian, China; 2. Department of Gastrointestinal Medical Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350000, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the predictive value of combined evaluation of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and lactate dehydrogenase (LDH) on the therapeutic effect and prognosis of ICIs (immune checkpoint inhibitors) in metastatic gastric cancer (MGC) patients. **Methods:** This study conducted a retrospective analysis of pre- and post-treatment peripheral hematological indicators of 88 MGC patients treated at Nanping First Hospital affiliated to Fujian Medical University. The recent treatment efficacy of the two patient groups was evaluated based on the solid tumor response evaluation criteria. χ^2 tests were conducted to analyze and compare differences in disease control rate (DCR) and objective response rate (ORR), as well as differences in PD-L1 expression and clinical characteristics between the two groups. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method for univariate analysis. Intergroup differences were detected by the Log-Rank test. Univariate analysis was conducted using the Cox proportional hazards regression model. **Results:** After immunotherapy, NLR3, NLR4, PLR2, PLR3, PLR4, LDH2 and LDH3 decreased significantly compared with those before treatment (all $P < 0.05$). There were significant statistical differences in NLR1 and LDH1 before treatment between the complete-remission (CR) + partial-remission (PR) group and the progress-disease (PD) group (all $P < 0.05$). Patients with higher levels of NLR2, NLR3, NLR4, PLR4, LDH1, LDH3, LDH4, Δ NLR1, Δ NLR2, Δ NLR3 and Δ PLR1 had shorter OS (all $P < 0.05$), and patients with higher levels of NLR2, NLR3, NLR4, PLR1, LDH1, Δ NLR1, Δ NLR2, Δ NLR3, Δ PLR1 and Δ PLR2 had shorter PFS compared with patients in low-level group (all $P < 0.05$). The percentage of PD-L1 negative patients among NLR3-H patients was the highest, and the number of NLR3-H patients in the NLR3-L group was larger than that in the negative group, the combined positive score (CPS) = 1-5 group and the CPS ≥ 5 group (all $P < 0.05$). The proportion of women in the NLR3-H and PLR3-H groups was higher (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The evaluation of NLR, PLR, and LDH has certain

[作者简介] 吴世祯(1983—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤综合治疗的研究, E-mail: 272719457@qq.com

[通信作者] 林榕波, E-mail: rongbo-lin@163.com

value in predicting the efficacy and prognosis of immunotherapy for MGC.

[Key words] metastatic gastric cancer (MGC); immunotherapy; neutrophil to lymphocyte ratio (NLR); platelet to lymphocyte ratio (PLR); lactate dehydrogenase (LDH); prognostic value

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(2): 189-198. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.007]

胃癌(gastric cancer, GC)是全球发病率和病死率均居前五位的恶性肿瘤之一。根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)2020年发布的全球癌症数据显示,中国胃癌的新发病例为48万例,约占全球胃癌的44%,是中国第三大常见恶性肿瘤,而病死人数达37万,占全世界胃癌病死人数的近一半。预计在2023年,美国将有26 500例新发病例及11 130例死亡病例^[1]。一般GC可分为早期胃癌(early gastric cancer, EGC)和转移性胃癌(metastatic gastric cancer, MGC)。虽然化疗是MGC的主要治疗手段^[2],但患者通过联合化疗的预后依然不佳,5年生存率仅为14%~25%,也有研究^[3]报道,MGC的中位总生存期(overall survival, OS)只有约11~17个月。以铂类和氟尿嘧啶类药物为主的联合化疗是延长患者生存期的唯一途径,但严重的药物不良反应是导致最终治疗失败的原因之一^[4]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的最新突破性成果铺平了癌症进入免疫治疗新时代的道路,导致癌症治疗模式发生巨大转变。然而,各种肿瘤相关和宿主相关因素对全身免疫功能的影响,可能会干扰患者对ICI的反应。此外,很大一部分患者对这些免疫治疗没有反应,且还可能存在不可预测的免疫相关不良反应。因此,识别更准确地预测ICI治疗疗效的生物标志物对优化ICI治疗至关重要,同时还可以避免对可能出现危及生命的患者进行不必要的治疗^[5]。由于癌症免疫反应的复杂性,迄今尚无单一的生物标志物可充分用于GC患者接受ICI治疗的分层^[6]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)被认为与多种癌症免疫治疗的疗效及预后密切相关。因此,本研究探讨NLR、PLR、LDH联合检测对MGC免疫治疗疗效的预测价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

回顾性搜集并分析2018年12月至2023年6月在福建医科大学附属南平第一医院肿瘤内科经病理及影像学检查确诊为MGC且在一线阶段接受PD-1抑制剂联合化疗的患者。所有患者均签署治疗同意书,本研究方案经福建医科大学附属南平第一医院

伦理委员会审批通过(No.NPSY202409005)。

纳入标准:(1)患者年满18岁,经胃镜或者穿刺活检病理学证实为胃癌;(2)根据胃癌美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期,临床分期为TxNxM1 IV期的胃癌患者;(3)以PD-1抑制剂联合化疗作为一线治疗方案;(4)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0或1分;(5)至少可以完成2个周期治疗;(6)患者依从性较高,可配合完成随访。排除标准:(1)长期口服糖皮质激素;(2)合并自身免疫性疾病;(3)合并其他恶性肿瘤病史;(4)合并严重脏器功能衰竭等疾病患者;(5)既往曾有放化疗病史,或者曾经使用过PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或CTLA-4抑制剂。

1.2 病例资料收集及分组

收集所有纳入本研究的MGC患者一般临床资料,包括年龄、性别、ECOG评分、组织病理学类型、转移部位等。同时,记录患者免疫治疗前及免疫治疗2、4和6周期后的中性粒细胞计数、血小板、计数、淋巴细胞计数及LDH数值。免疫治疗前数据记为NLR1、PLR1、LDH1,免疫治疗后第2、4和6周期的数据分别记为NLR2、PLR2、LDH2、NLR3、PLR3、LDH3、NLR4、PLR4、LDH4。2周期治疗前后数据 $\Delta\text{NLR1} = \text{NLR2} - \text{NLR1}$, $\Delta\text{PLR1} = \text{PLR2} - \text{PLR1}$, $\Delta\text{LDH1} = \text{LDH2} - \text{LDH1}$, 4周期治疗前后数据 $\Delta\text{NLR2} = \text{NLR3} - \text{NLR1}$, $\Delta\text{PLR2} = \text{PLR3} - \text{PLR1}$, $\Delta\text{LDH2} = \text{LDH3} - \text{LDH1}$, 6周期治疗前后数据 $\Delta\text{NLR3} = \text{NLR4} - \text{NLR1}$, $\Delta\text{PLR3} = \text{PLR4} - \text{PLR1}$, $\Delta\text{LDH3} = \text{LDH4} - \text{LDH1}$ 。使用X-tile或者R软件确定NLR、PLR及LDH的最佳截断值,对所有MGC患者在免疫治疗前及治疗后进行分组。

1.3 疗效评价

采用实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)评估治疗效果,每2个疗程进行一次评估。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)。疾病控制率(DCR)定义为患者经治疗后,获得缓解或者病情变化稳定的病例数占可评价例数的百分比。客观缓解率(ORR)定义为CR和PR比例之和。总生存期(OS)定义为从接受PD-1抑制剂治疗开始直到患者因任何原因死亡或末次随访时间。无进展生存期(PFS)被定义为从PD-1抑制剂治疗开始到疾病进展或死亡的时间。

1.4 治疗方法

根据胃癌治疗指南,参照MGC患者标准一线化疗方案联合免疫治疗(PD-1抑制剂)进行治疗。治疗方案:(1)免疫药物:替雷利珠单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗。(2)化疗药物:氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+紫杉醇、氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康、卡培他滨+奥沙利铂。对所有纳入本研究的患者采用电话随访生存数据或者微信跟踪随访生存数据。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0 软件(SPSS, Inc, Chicago, IL, USA)进行数据分析。临床资料中的计数资料用百分率表示,组间差异用 χ^2 检验进行分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较用 t 检验进行分析,用R软件Kaplan-Meier法进行生存分析并绘制生存曲线,用Log-Rank检验进行组间检验PFS、OS差异比较,将单因素分析具有统计学意义或者存在差异趋势的因素用Cox比例风险回归模型进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者一般资料特征

本研究共纳入88例MGC患者,55例男性,33例女性,年龄范围位于26至85岁,中位年龄为62.5岁。年龄 ≥ 60 岁的患者有50例(56.82%),年龄 < 60 岁的患者有38例(43.18%);其中,28例患者(31.8%)存在肝转移,22例患者(25.0%)为印戒细胞癌病理类型。所有患者中位OS为16.5个月,中位PFS为5.7个月;肝转移亚组的中位OS和PFS分别为12.1个月和5.6个月,非肝转移组分别为16.6个月和5.8个月。印戒细胞癌组患者的中位OS和PFS分别为16.5个月和5.6个月,而非印戒细胞癌组患者分别为16.6个月和5.8个月。短期疗效方面,年龄、性别、病理亚型、ECOG评分等与患者的DCR、ORR率均明显差异,但肝转移组患者的ORR显著高于非肝转移组($P = 0.01$),详见(表1)。根据治疗期数分组,2周期治疗后的ORR为14.27%,DCR为82.55%;4周期治疗后的ORR为15.49%,DCR为76.05%;6周期治疗后的ORR为14.81%,DCR为85.15%。

表1 MGC患者一般资料及免疫治疗的疗效与临床特征的相关性

临床特征	例数 <i>n</i>	百分数 (%)	DCR			ORR		
			<i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>	<i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>
年龄				0.001	0.98		2.01	0.15
< 60	38	43.18	32(84.21)			4(7.9)		
≥ 60	50	56.82	42(84.0)			11(22.0)		
性别				0.56	0.45		0.048	0.8
男	55	62.5	45(81.81)			9(16.36)		
女	33	37.5	29(87.87)			6(18.18)		
肝转移				0.93	0.33		6.62	0.01
是	28	31.8	22(78.57)			9(32.14)		
否	60	68.2	52(86.67)			6(10.0)		
病理类型				1.27	0.26		3.24	0.07
非印戒细胞癌	66	75.0	54(81.81)			14(21.21)		
印戒细胞癌	22	25.0	20(90.90)			1(4.5)		
ECOG评分				1.96	0.16		0.72	0.39
0分	69	78.41	60(86.95)			13(18.84)		
1分	19	21.59	14(73.68)			2(10.52)		

2.2 治疗后患者外周血中NLR、PLR、LDH均明显下降
MGC患者治疗前外周血中NLR1、PLR1、LDH1平均值分别为 4.50 ± 3.39 、 341.66 ± 201 、 301.89 ± 309.70 。经过2周期治疗后,NLR2、PLR2、LDH2的平均值分别为 3.60 ± 7.60 、 208.70 ± 111.98 、 235.15 ± 84.56 ;4周期治疗后,NLR3、PLR3、LDH3的平均值分

别为 2.52 ± 4.54 、 198.95 ± 178.35 、 242.10 ± 83.17 ;患者6周期治疗后,NLR3、PLR3、LDH3的平均值分别为 2.82 ± 3.28 、 209.34 ± 151.37 、 250.64 ± 100.81 。治疗后,NLR3、NLR4、PLR2、PLR3、PLR4、LDH2和LDH3的数值较治疗前均明显下降(均 $P < 0.05$),详见表2。

2.3 治疗前NLR、PLR、LDH低的患者更易从联合治疗中获益

MGC患者经联合治疗后,CR+PR组患者治疗前的NLR1、PLR1、LDH1均值水平平均比分别为 4.22 ± 3.04 、 246.14 ± 164.0 、 298.97 ± 328.0 ;而PD组患者

治疗前的NLR1、PLR1、LDH1均值水平分别为 6.08 ± 4.63 、 307.46 ± 112.98 、 494.0 ± 247.0 。两组患者的NLR1和LDH1水平存在显著差异($P < 0.05$),详见表3。观察结果说明,治疗前NLR、PLR、LDH低的患者更易从联合治疗中获益。

表2 患者治疗前后NLR、PLR、LDH结果比较($\bar{x} \pm s$)

	NLR	<i>t</i>	<i>P</i>	PLR	<i>t</i>	<i>P</i>	LDH	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗前	4.50 ± 3.39			341.66 ± 201			301.89 ± 309.7		
2周期治疗后	3.60 ± 7.60	1.01	0.31	208.70 ± 111.98	6.20	< 0.001	235.15 ± 84.56	1.95	0.026
4周期治疗后	2.52 ± 4.54	3.28	0.001	198.95 ± 178.35	4.99	< 0.001	242.10 ± 83.17	1.74	0.04
6周期治疗后	2.82 ± 3.28	3.34	0.001	209.34 ± 151.37	4.95	< 0.001	250.64 ± 100.81	1.47	0.07

表3 ICI治疗前NLR、PLR、LDH基线结果比较($\bar{x} \pm s$)

	CR+PR	PD	<i>t</i>	<i>P</i>
NLR1	4.22 ± 3.04	6.08 ± 4.63	1.84	0.042
PLR1	246.14 ± 164.00	307.46 ± 112.98	1.98	0.13
LDH1	298.97 ± 328	494 ± 247	2.35	0.02

2.4 血液学指标截断值的选择

根据survminer R包基于入组患者的OS分别计算得到的NLR、PLR和LDH等参数治疗前后差异值的最佳截断值并进行分组,以OS为研究终点进行分析。在全部患者中,患者NLR1的最佳临界值为2.44,NLR2的最佳临界值为1.82,NLR3的最佳临界值为2.00,NLR4的最佳临界值为1.60;患者PLR1最佳临界值为280.30,PLR2最佳临界值为166.15,PLR3最佳临界值为150.51,PLR4最佳临界值为272.60;患者LDH1最佳临界值为167,LDH2最佳临界值为227,LDH3最佳临界值为223,LDH4最佳临界值为267。

2.5 联合治疗后NLR、PLR和LDH低的患者OS和PFS更长

对MGC患者的NLR、PLR、LDH水平与OS预后相关性分析结果(图1)如下:①低NLR2患者的中位OS为12.3个月[95%CI(11.4,17)],显著高于高NLR2组患者的7.0个月[95%CI(5.3,9.3), $P = 0.008$];②低NLR3组患者的中位OS 14.4个月[(95%CI(11.4,17)],显著高于高NLR3组患者的8.7个月[95%CI(7.1,12.5), $P = 0.005$];③低NLR4组患者的中位OS为32.5个月[95%CI(15,48)],显著高于高NLR4组患者的8.7个月[95%CI(9.6,14.7), $P = 0.004$];④低PLR4组患者的中位OS为15.0个月[95%CI(7.5,12)],高于高PLR4组的12.1个月[95%CI(8.3,17.7), $P = 0.024$];⑤低LDH1组患者的中位OS为12.3个月[95%CI(9.6,15)],高于高LDH1组的7.0个

月[95%CI(7,11.6), $P = 0.007$];⑥低LDH3组患者的中位OS为14.2个月[95%CI(10.5,15)],高于高LDH3组的11.7个月[95%CI(10.5,15), $P = 0.007$];⑦低LDH4组患者的中位OS为15.0个月[95%CI(12.1,19)],高于高LDH4组的12.2个月[95%CI(9.1,18), $P = 0.03$]。

对MGC患者的NLR、PLR、LDH水平与PFS预后相关性分析结果(图2)如下:①低NLR2组患者的中位PFS为7.3个月[95%CI(6,11.2)],显著高于高NLR2组的2.8个月[95%CI(2,7), $P < 0.001$];②低NLR3组患者的中位PFS为8.2个月[95%CI(7.1,12)],显著高于高NLR3组的4.5个月[95%CI(3,7.6), $P = 0.001$];③低NLR4组患者的中位PFS为13.6个月[95%CI(8.2,13.6)],高于高NLR4组的7.1个月[95%CI(6.2,9), $P = 0.004$];④低PLR1组患者的中位PFS为7.6个月[95%CI(6.3,9.9)],高于高PLR1组的3.6个月[95%CI(2.7,6), $P = 0.02$];⑤低LDH1组患者的中位PFS为7.0个月[95%CI(6.2,11.3)],高于高LDH1组的4.0个月[95%CI(2.5,6), $P = 0.046$]。

此外, Δ NLR、 Δ PLR、 Δ LDH分组下,MGC患者OS及PFS生存曲线结果(图3、图4)显示:低 Δ NLR1、 Δ NLR2、 Δ NLR3、 Δ PLR1组患者的OS显著优于高 Δ NLR1、 Δ NLR2、 Δ NLR3、 Δ PLR1组患者($P < 0.05$);同样,低 Δ NLR1、 Δ NLR2、 Δ NLR3、 Δ PLR1、 Δ PLR2组患者的PFS显著优于高 Δ NLR1、 Δ NLR2、 Δ NLR3、 Δ PLR1、 Δ PLR2组($P < 0.05$)。

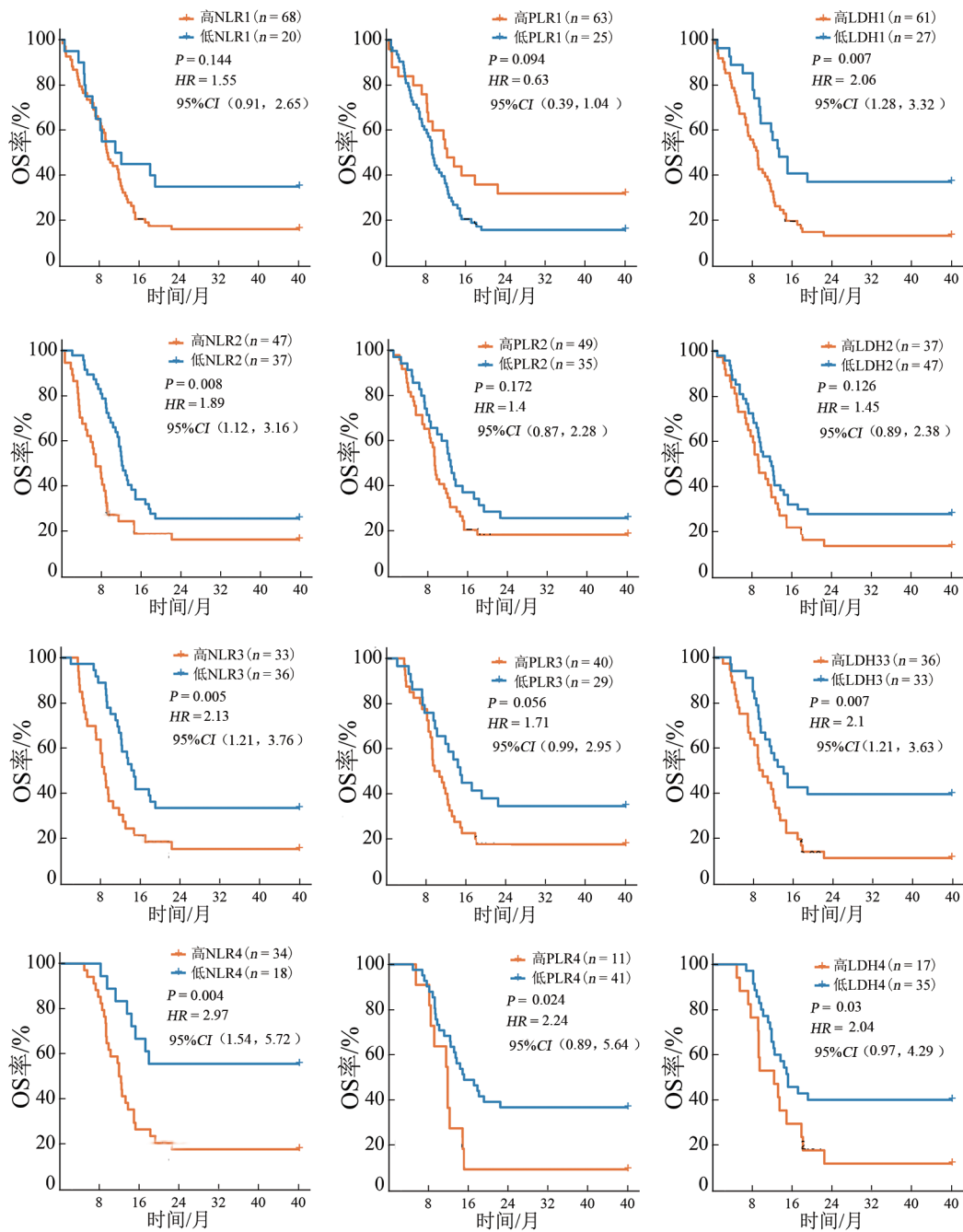


图1 高、低NLR、PLR、LDH水平MGC患者的OS生存曲线

2.6 接受ICI治疗的MGC患者单因素预后分析因素

以MGC患者免疫治疗后OS为因变量，临床基线资料以及NLR、PLR、LDH为自变量，进行了单因素Cox比例风险回归分析，结果提示：NLR4、PLR4、LDH1、LDH3、LDH4、NLR4 + PLR4、NLR1 + LDH1、NLR4 + LDH4、PLR3 + LDH3、PLR4 + LDH4、NLR4 + PLR4 + LDH4、ΔNLR3与患者OS呈负相关，均具有统计学差异($P < 0.05$)，见图5。

2.7 NLR、PLR、LDH与PD-L1表达水平及临床特征关联分析

2.7.1 NLR、PLR、LDH与PD-L1表达水平及临床特

征关联分析

为探索不同NLR、PLR、LDH水平之间PD-L1水平的差异，采用t检验进行统计分析后，发现高LDH1组中患者PD-L1水平显著高于低LDH1组患者，具有显著统计学差异($P < 0.05$)；根据PD-L1中表达水平分为3组，分别是阴性组、联合阳性分数(CPS) = 1~5、CPS ≥ 5，并探索不同NLR、PLR、LDH水平之间的占比。发现NLR1-H、NLR2-H、NLR3-H、PLR1-H、PLR2-H、PLR3-H、PLR4-H、LDH2-H、LDH4-H组患者中的PD-L1阴性人群占比更多，尤其是NLR3-H组中PD-L1阴性人群占比最高，且阴性组、CPS =

1~5、CPS \geq 5 3 组在NLR3-H、NLR3-L 两组之间分布具有显著统计学差异。

2.7.2 NLR、PLR、LDH 与 MGC 患者临床特征关联分析

为了探索不同NLR、PLR、LDH 组间临床特征的差异,采用卡方检验进行统计分析后,发现高

NLR3-H、PLR3-H 组患者中女性患者占比更高,且与NLR3-L、PLR3-L 组间比较具有显著的统计学差异($P_1 = 0.029; P_2 = 0.025$);LDH3-H 组PD-L1 CPS ≥ 10 的患者占比更高,且与LDH3-L 组患者比较具有显著统计学差异($P = 0.040$);其余组间患者的临床特征无显著统计学差异。

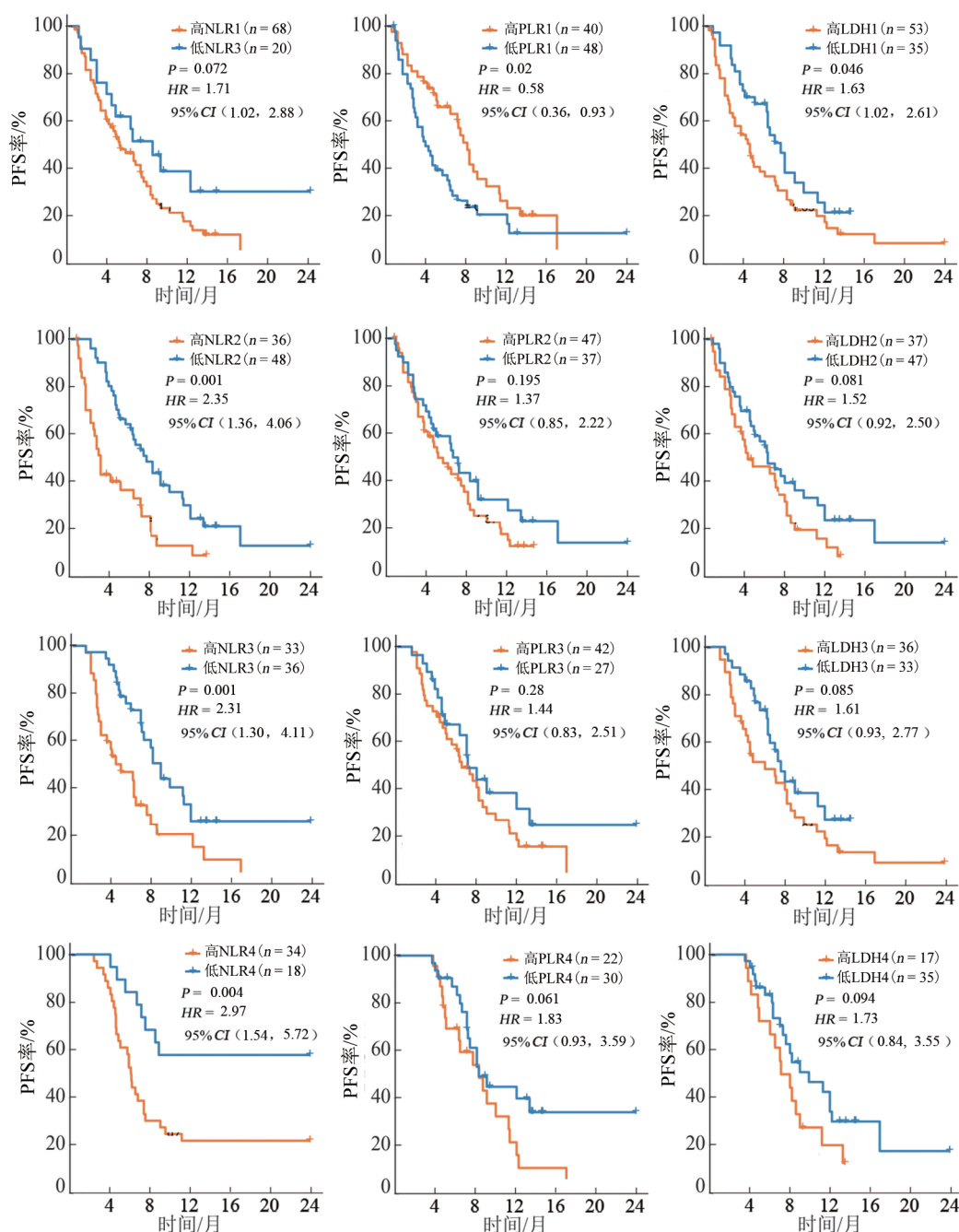


图2 NLR、PLR、LDH 分组下MGC患者PFS生存曲线

3 讨论

近年来,快速发展的ICI极大地丰富了胃癌的联合化疗方案,成为治疗MGC的新标准,在多个临床

试验中,ICI以不同治疗线数与化疗联合或单独使用的各种组合方式出现^[7]。随着ICI多样性的不断增加,针对MGC患者肿瘤和免疫细胞上不同分子抗原越来越多的临床试验正在进行中:抗PD-1、

抗PD-L1和抗CTLA-4^[8]。虽然ICI改善了MGC患者的治疗疗效,并已经成功进入临床实践。但是使用ICI治疗的患者中只有在少数MGC患者中会产生持久显著的疗效。很大一部分患者对这些疗法没有反应,并可能存在不可预测的免疫相关不良反应甚

至是严重免疫毒性的威胁^[6]。因此,对选择合适ICI治疗受益的患者群体,识别更加准确预测免疫治疗疗效的生物标志物,不仅可以优化ICI治疗,而且还可以有效地避免可能出现危及生命的免疫相关不良反应。

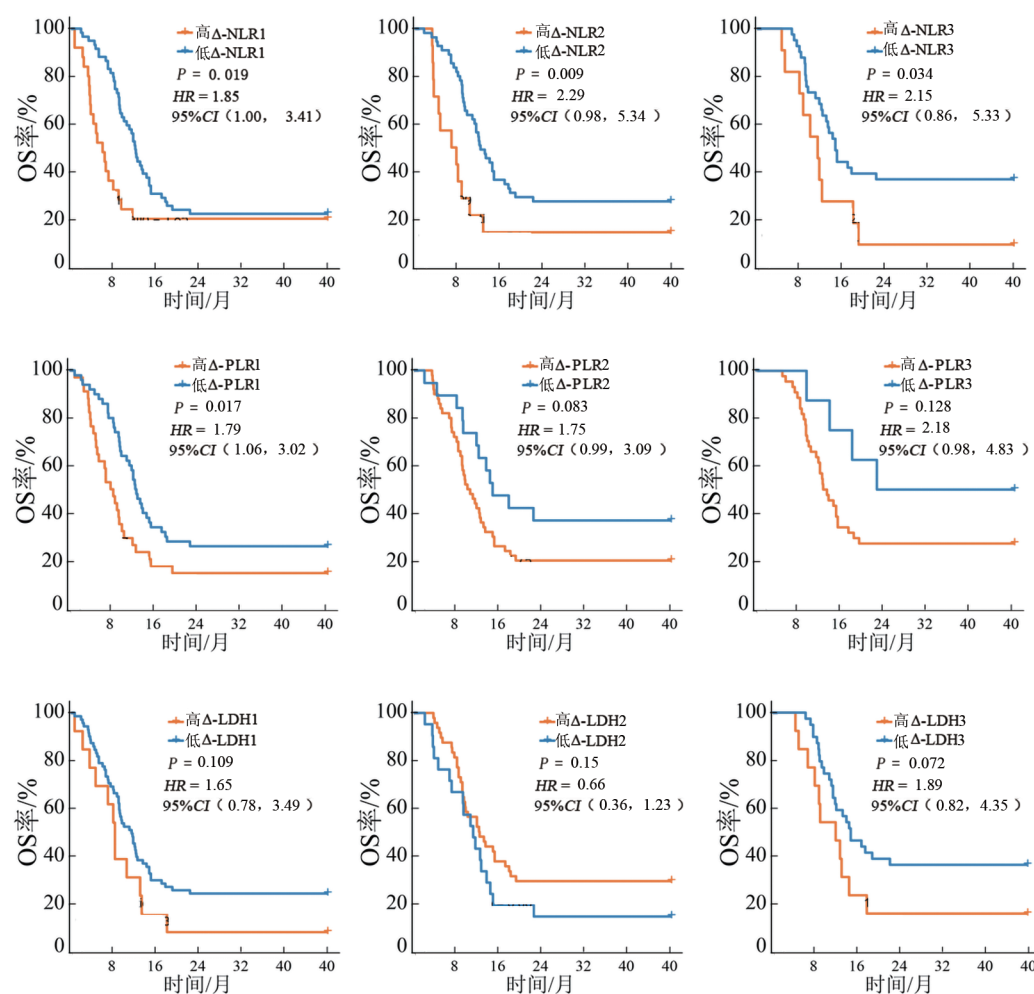


图3 Δ NLR、 Δ PLR、 Δ LDH分组下MGC患者OS生存曲线

肿瘤微环境是由肿瘤细胞及其周围的免疫和炎症细胞、微血管、附近间质组织、肿瘤相关成纤维细胞,以及各种细胞因子和趋化因子组成,是一个综合且复杂的系统^[9]。大量的研究^[10]表明,肿瘤微环境在肿瘤转移中起着关键作用,且显著影响患者治疗的疗效和预后。中性粒细胞、血小板、淋巴细胞以及LDH作为肿瘤微环境的重要成员,已被证实可以通过多种机制促进肿瘤的侵袭和转移。随着免疫治疗在MGC患者中的广泛应用,部分MGC患者生存得到改善,但仍有相当一部分MGC患者接受该治疗后疗效不佳。因此,确定适合免疫疗法并能从中受益的人群至关重要。考虑适应性免疫系统作为ICI疗效重要驱动因素,利用NLR、NLR和LDH作为预后性生物标志物具有强大的生物学原理。

且外周血指标的早期变化可以帮助预测ICI治疗患者的预后,这都反映了宿主-肿瘤相互作用和宿主免疫激活的作用关系^[11]。而NLR、NLR和LDH又是一种获取简单、操作方便的血液学指标,越来越多的研究将其用于免疫治疗后疗效的预测。此前,SUNG等^[12]通过结合基线衍生的NLR和LDH对接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者进行分类,结果发现治疗前NLR、LDH水平高的患者预后更差;另外,一项关于非小细胞肺癌免疫治疗后的研究^[13]进一步强调了NLR、LDH对于免疫治疗预测预后的价值,提示高水平的NLR、LDH与预后负相关。除此之外,中国学者^[14]报道的一项关于鼻咽癌免疫治疗的研究中发现治疗前LDH水平与抗PD-1治疗的治疗结果之间存在关联。

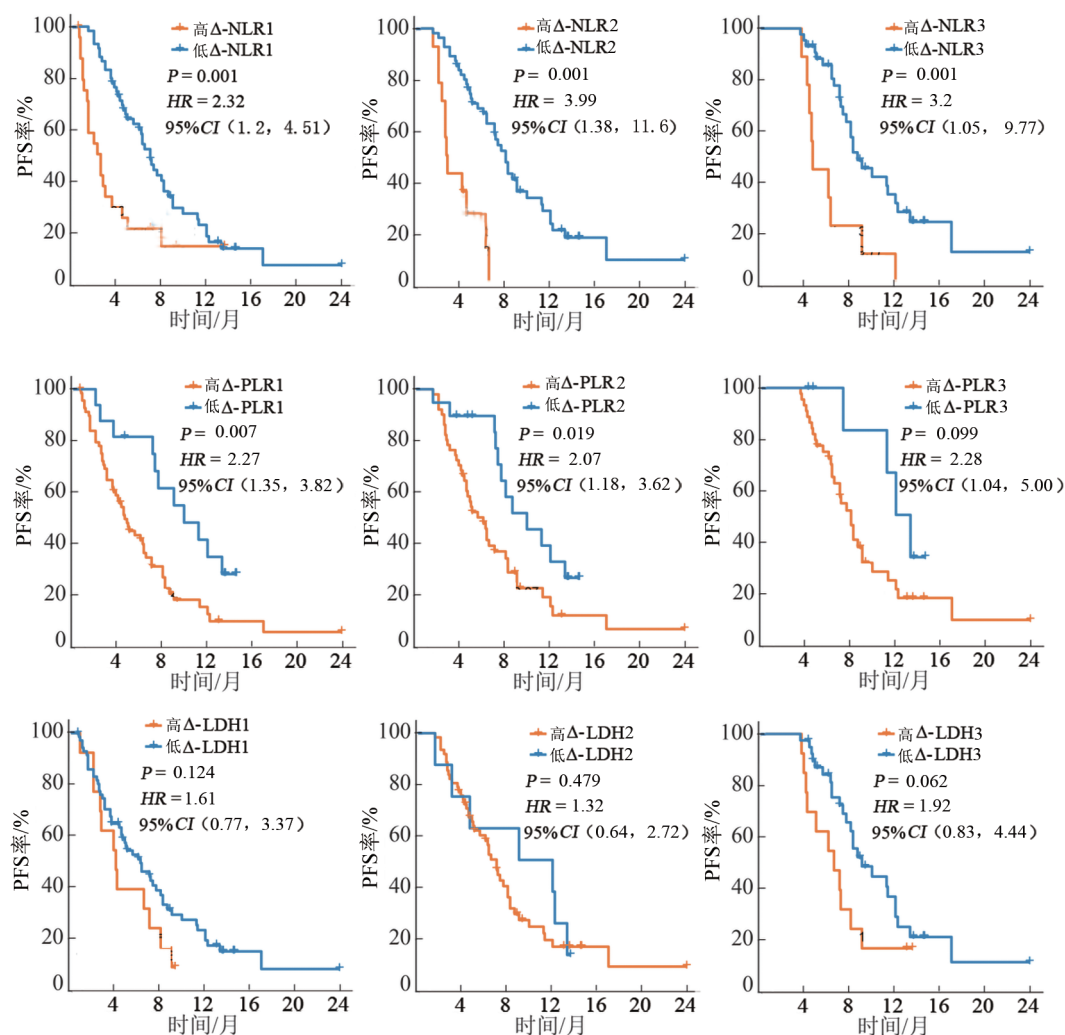


图4 ΔNLR、ΔPLR、ΔLDH分组下MGC患者PFS生存曲线

本研究发现, 初治时高NLR、LDH影响MGC患者接受抗PD-1抑制剂治疗的近期疗效, 这与以往在胰腺癌、黑色素瘤中的结果一致^[15-16]。RUAN等^[17]曾于2021年做过类似探索, 该前瞻性研究纳入了58例化疗难治的MGC患者, 均给予单纯特瑞普利单抗免疫治疗, 中位随访时间为4.5个月, 患者的ORR为12.1%(7/58), DCR为39.7%(23/58), 而在本研究中2周期治疗后的ORR为14.27%, DCR为82.55%, 4周期治疗后ORR为12.5%, DCR为61.36%, 6周期治疗后ORR为9.09%, DCR为52.35%, 本研究的ORR与该研究相仿, 但DCR比该研究高, 可能归因于本研究所有患者采用化疗联合免疫治疗的治疗模式。此外, 该研究设定基线NLR的截断值为2.7, 治疗前NLR-H组DCR显著低于NLR-L组($P = 0.023$)。本研究中基线NLR截断值设置为2.44, 发现NLR-H组OS、PFS显著低于NLR-L组, 结果与其一致。在GOU等^[18]开展的一项137例MGC患者接受ICI治疗的研究中, 将NLR的最佳截断值设定为3.23, 发现

NLR-H组ORR低于NLR-L组, 但不具有统计学差异。KIM等^[19]报道的Attraction-2研究中的24例MGC患者NLR-H(≥ 2.9)的ORR为35.7%, NLR-L组(< 2.9)的ORR为60.0%, 提示纳武利尤单抗可显著改善低基线血液NLR患者的PFS和OS, 且NLR具有预测免疫治疗后的MGC患者预后的价值。最近国内开展的一项较大样本(292例)ICI联合化疗MGC患者的研究^[20]中, 发现PLR-L患者的中位OS优于PLR-H患者, 且单变量和多变量Cox回归分析显示, NLR、PLR是OS的独立预后因素。在本研究中, 治疗前PLR-L患者的中位PFS为7.6个月高于PLR-H组的3.6个月, 具有显著统计学差异($P = 0.02$), 遗憾的是, 治疗前PLR-L患者的中位OS相较于PLR-H组的OS虽然有延长趋势, 但没有统计学差异。

在本研究中, 治疗前LDH-L组患者的中位PFS为7.0个月高于LDH-H组的4.0个月, 治疗前LDH-L组患者的中位OS为12.3个月高于LDH-H组的7.0个月, 均具有显著统计学差异($P < 0.05$)。SHIBUTANI

等^[21]回顾性分析了91例不能行手术切除的转移性结直肠癌行免疫治疗的患者,结果显示治疗前LDH水平较低的患者PFS明显优于LDH水平较高的患者。

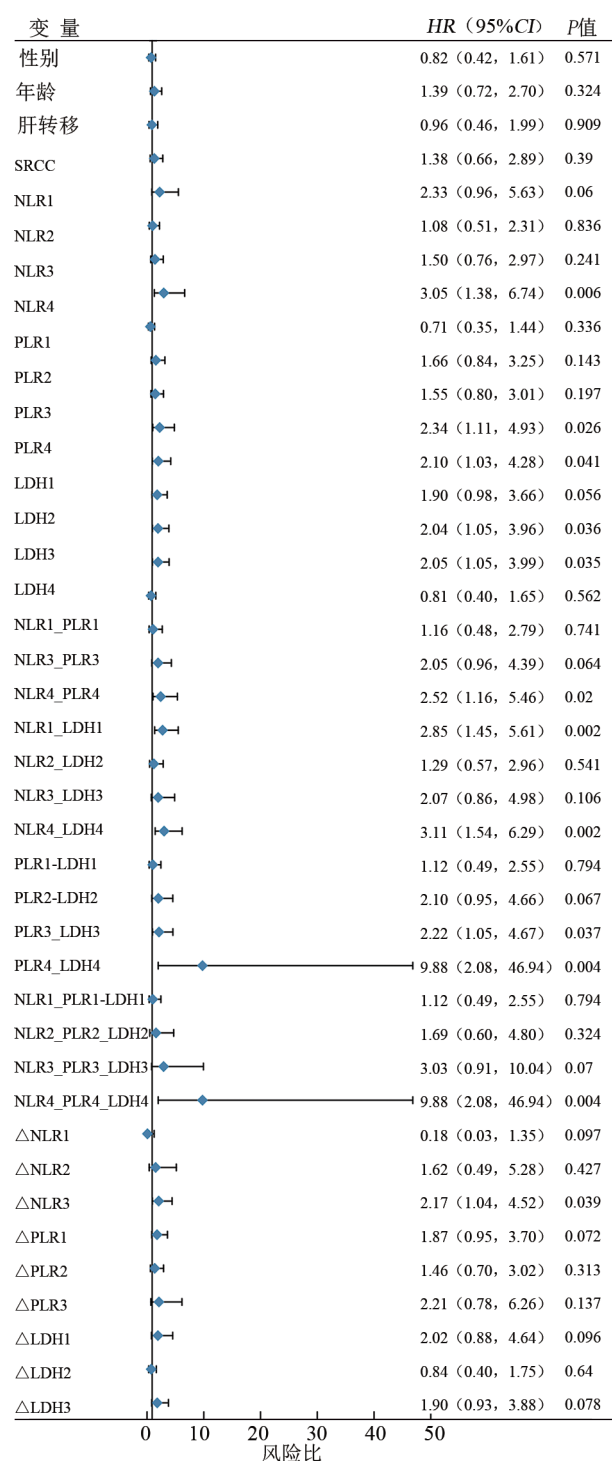


图5 MGC患者ICI治疗后OS影响因素的单因素Cox比例风险回归分析

MEZQUITA等^[22]发现,接受免疫治疗的NSCLC患者,治疗前LDH高于正常值高限的患者与较差的PFS和OS显著相关[$HR = 1.43, 95\%CI(1.04, 4.67), P = 0.04; HR = 1.36, 95\%CI(1.02, 1.83), P = 0.04$]。

以上结果与本研究结论类似。然而,目前无论是NLR、PLR,还是LDH,均尚无制定标准的截断值,不同研究中所采用的阈值都存在差异,这将导致各研究间异质性增加,从而影响研究结果的可靠性。

更为重要的是,绝大部分研究并未对癌症相关炎症和宿主免疫反应之间平衡的动态变化进行深入的探索,故本还收集了免疫治疗后2周期、4周期及6周期以及治疗前后NLR、PLR、LDH变化对于MGC患者免疫治疗预后的影响。NAMIKAWA等^[23]报道,接受纳武利尤单抗治疗MGC的29例患者在治疗4周后,CR或PR组的NLR显著低于SD或PD组(2.2 vs 2.9, $P = 0.044$)。本研究中发现,CR + PR组治疗前NLR显著低于PD组治疗前的NLR($P = 0.042$),结果与上述研究一致。本研究还发现,2周期免疫治疗后PLR、LDH和4周期免疫治疗后NLR、PLR、LDH以及6周期治疗后NLR、PLR较治疗前显著下降,以上进一步反映了淋巴免疫系统的激活导致的肿瘤增殖和迁移的抑制作用以及免疫治疗背景下的炎症生物标志物适应性变化^[24]。此外,本研究还发现,高水平的NLR2、NLR3、NLR4、PLR4、LDH1、LDH3、LDH4、△NLR1、△NLR2、△NLR3、△PLR1患者的OS更短,且高水平的NLR2、NLR3、NLR4、PLR1、LDH1、△NLR1、△NLR2、△NLR3、△PLR1、△PLR2患者的PFS也更短。

本探索性研究存在一定的局限性。首先,由于为回顾性研究且入组患者样本量较少,这些可能会造成研究结果存在偏倚;其次,本研究中患者使用的化疗方案及免疫药物的不统一,可能会对研究结果准确性造成一些影响。然而,尽管存在这些限制,本研究还是初步证实了NLR、PLR、LDH可以作为MGC患者免疫治疗后预后预测的可能生物标志物的前景。

综上所述,NLR、PLR、LDH检测对MGC免疫治疗的疗效预测及预后具有一定价值,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2023 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2023, 73(1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] CHEN Z D, ZHANG P F, XI H Q, *et al.* Recent advances in the diagnosis, staging, treatment, and prognosis of advanced gastric cancer: a literature review[J/OL]. Front Med, 2021, 8: 744839 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34765619/>. DOI: 10.3389/fmed.2021.744839.
- [3] OGATA T, NARITA Y, OZE I, *et al.* Chronological improvement of survival in patients with advanced gastric cancer over 15 years [J/OL]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241229428[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38344409/>. DOI: 10.1177/17588359241229428.

- [4] FUJIMOTO G, KUSANAGI H, HAYASHI K, *et al.* Impact of gastrectomy for incurable advanced gastric cancer in urgent situations in the elderly[J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(1): 514-519. DOI:10.1016/j.asjsur.2022.06.001.
- [5] KANG B W, CHAU I. Current status and future potential of predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitors in gastric cancer[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(4): e000791. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000791.
- [6] CHEN Y, JIA K R, SUN Y, *et al.* Predicting response to immunotherapy in gastric cancer *via* multi-dimensional analyses of the tumour immune microenvironment[J/OL]. *Nat Commun*, 2022,13(1):4851[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35982052/>. DOI:10.1038/s41467-022-32570-z.
- [7] HÖGNER A, MOEHLER M. Immunotherapy in gastric cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1559-1574. DOI:10.3390/curroncol29030131.
- [8] MOEHLER M, HÖGNER A, WAGNER A D, *et al.* Recent progress and current challenges of immunotherapy in advanced/metastatic esophagogastric adenocarcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 176: 13-29. DOI:10.1016/j.ejca.2022.08.023.
- [9] FENG Y W, YE Z Q, SONG F R, *et al.* The role of TAMs in tumor microenvironment and new research progress[J/OL]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 5775696[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36004381/>. DOI:10.1155/2022/5775696.
- [10] CHEN L L, ZHU C Y, PAN F, *et al.* Platelets in the tumor microenvironment and their biological effects on cancer hallmarks [J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1121401[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36937386/>. DOI:10.3389/fonc.2023.1121401.
- [11] GUVEN D C, SAHIN T K, ERUL E, *et al.* The association between early changes in neutrophil-lymphocyte ratio and survival in patients treated with immunotherapy[J/OL]. *J Clin Med*, 2022, 11(15): 4523 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35956139/>. DOI: 10.3390/jcm11154523.
- [12] SUNG M, JANG W S, KIM H R, *et al.* Prognostic value of baseline and early treatment response of neutrophil-lymphocyte ratio, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase in non-small cell lung cancer patients undergoing immunotherapy[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(7): 1506-1516. DOI:10.21037/tlcr-23-7.
- [13] BANNA G L, SIGNORELLI D, METRO G, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio in combination with PD-L1 or lactate dehydrogenase as biomarkers for high PD-L1 non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(4): 1533-1542. DOI:10.21037/tlcr-19-583.
- [14] ALI W A S, HUANG X X, WU Y H, *et al.* Pretreatment serum lactate dehydrogenase and metastases numbers as potential determinants of anti-PD-1 therapy outcome in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Cancer Control*, 2023, 30: 10732748221148912 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36592162/>. DOI: 10.1177/10732748221148912.
- [15] CHEN S Y, GUO S Y, GOU M M, *et al.* A composite indicator of derived neutrophil-lymphocyte ratio and lactate dehydrogenase correlates with outcomes in pancreatic carcinoma patients treated with PD-1 inhibitors[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 951985[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36387152/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.951985.
- [16] ZHANG Y C, LIU B Z, KOTENKO S, *et al.* Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and lactate dehydrogenase in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Medicine*, 2022, 101(32): e29536 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35960066/>. DOI:10.1097/MD.00000000000029536.
- [17] RUAN D Y, CHEN Y X, WEI X L, *et al.* Elevated peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with an immunosuppressive tumour microenvironment and decreased benefit of PD-1 antibody in advanced gastric cancer[J]. *Gastroenterol Rep*, 2021, 9(6): 560-570. DOI:10.1093/gastro/goab032.
- [18] GOU M M, QU T T, WANG Z K, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts PD-1 inhibitor survival in patients with metastatic gastric cancer[J/OL]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 2549295[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34993252/>. DOI:10.1155/2021/2549295.
- [19] KIM J H, RYU M H, PARK Y S, *et al.* Predictive biomarkers for the efficacy of nivolumab as $\geq 3^{\text{rd}}$ -line therapy in patients with advanced gastric cancer: a subset analysis of ATTRACTION-2 phase III trial[J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 378[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35397540/>. DOI: 10.1186/s12885-022-09488-2.
- [20] DONG Q X, ZHAO F X, LI Y Y, *et al.* The correlation between systemic inflammatory markers and efficiency for advanced gastric cancer patients treated with ICIs combined with chemotherapy[J]. *Immunology*, 2024, 172(1): 77-90. DOI:10.1111/imm.13759.
- [21] SHIBUTANI M, MAEDA K, KASHIWAGI S, *et al.* Lactate dehydrogenase is a useful marker for predicting the efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3535-3542. DOI: 10.21873/anticancer.15141.
- [22] MEZQUITA L, AUCLIN E, FERRARA R, *et al.* Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 351-357. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- [23] NAMIKAWA T, YOKOTA K, TANIOKA N, *et al.* Systemic inflammatory response and nutritional biomarkers as predictors of nivolumab efficacy for gastric cancer[J]. *Surg Today*, 2020, 50(11): 1486-1495. DOI:10.1007/s00595-020-02048-w.
- [24] CHEN Y Q, GONG L Y, GU P Y, *et al.* Pan-immune-inflammation and its dynamics: predictors of survival and immune-related adverse events in patients with advanced NSCLC receiving immunotherapy[J/OL]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 944[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37803437/>. DOI:10.1186/s12885-023-11366-4.

[收稿日期] 2024-11-16

[修回日期] 2025-01-14

[本文编辑] 向正华