基于血液生物标志物的外周免疫评分及在非小细胞肺癌应用中的研究进展

田雪琪[a]，宋佳俊[a]，顾怿丰[a]，吴冠锦[a]，焦丽静[a,b]，许 玲[a,b]（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 a. 肿瘤一科；b. 中西医结合肿瘤转化研究所，上海 200437）

摘 要：肺癌是目前中国人群中发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）和国际抗癌联盟（International Union Against Cancer，UICC）制定的肿瘤淋巴结转移分类（tumor node metastasiss，TNM）分期是判断非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）分期的常用标准，但其在判断预后方面仍存在局限性。基于外周血生物标志物的免疫评分被证明在 NSCLC 患者中具有预测药物疗效和患者预后的能力，且具有取样方便、实时检测等优势，被广泛开发、验证，但临床上对外周免疫评分的应用尚未普及。因此，该文总结、质量评价 6 项外周免疫评分，并就外周免疫评分在 NSCLC 中的应用进行述评，以期总结目前外周免疫评分的价值和不足，为今后的研究和应用提供参考。

关键词：非小细胞肺癌；外周免疫评分；预测模型

中图分类号：R734.2；R730.43 **文献标识码**：A **文章编号**：1671-7414（2024）01-192-07

doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2024.01.036

Research Progress of Peripheral Immune Score Based on Blood Biomarkers and Its Application in Non-small Cell Lung Cancer

TIAN Xueqi[a], SONG Jiajun[a], GU Yifeng[a], WU Guanjin[a], JIAO Lijing[a,b], XU Ling[a,b]

（a. *Department I of Oncology*; b. *Institute of Tumor Transformation of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 200437, *China*）

Abstract: Lung cancer is the malignant tumor with the highest incidence and mortality among the Chinese. Tumor node metastasis (TNM) staging established by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and International Union Against Cancer (UICC) is a commonly used criterion, but it still has limitations in judging the prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC)patients. With the advantages of real-time and convenient sampling, the immune score based on peripheral blood biomarkers have the ability to predict prognosis and efficacy of NSCLC patients, which have been developed and validated in clinical studies. However, clinical impleruentation of peripheral immune scores is still not widely in NSCLC patients. Therefore, this study introduces and evaluates the 6 peripheral immune scores and reviews the reseach progress of them in the treatment of NSCLC.

Keywords：non-small cell lung cancer；peripheral immune score；predictive model

肺癌是中国人群中发病率及死亡率最高的恶性肿瘤，其中约 85% 为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）[1]。TNM 分期是判断肺癌患者病情以及预后的可靠依据，但肿瘤淋巴结转移分类（tumor node metastasis，TNM）分期相同的患者的疗效和预后仍有较大的差异，例如，仅 20% 的晚期 NSCLC 患者对免疫治疗产生应答 [2]。因此，发掘更优的生物标记物以构建临床预测模型，判断患者预后、筛选药物潜在的持久应答人群对提高临床疗效尤为重要 [3]。GALON 等 [4] 基于肿瘤组织免疫结构提出的“免疫评分”在多项研究中证明具有预后和疗效预测能力，可在多瘤种中弥补 TNM 分期的不足，此外，部分外周血生物标志物可反映患者免疫炎症状态和肿瘤细胞增殖情况，被证明与患

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82274595）：基于巨噬细胞极化及 Th1 细胞串扰探讨肺平方延缓肺癌耐药机制；上海市科学技术委员会科技计划项目（20Y21902000）：益气养阴法联合 EGFR-TKI 靶向治疗 IV 期肺癌优势人群的前瞻性研究；上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”自然科学基金项目（22ZR1462400）：益气养阴解毒方调控 MMP2/PD-L1 介导的免疫逃逸延缓 EGFR-TKI 耐药的分子机制。

作者简介：田雪琪（1998–），女，硕士研究生在读，研究方向：中医药防治恶性肿瘤，E-mail:xqtian98@163.com。

通讯作者：许玲（1967–），女，博士研究生，博士生导师，教授，主任医师，研究方向：中医药防治恶性肿瘤，E-mail:xulq67@aliyun.com。

者预后及药物疗效有关[5]，基于外周血生物标志物的预测模型被广泛开发。本文将介绍现有外周免疫评分的特点，总结外周免疫评分在 NSCLC 中应用的研究进展，为今后的临床研究和应用提供参考。

1 外周免疫评分概述

2006 年，GALON 等[6]发现结直肠癌肿瘤组织浸润淋巴细胞的类型和数量是影响患者生存的重要因素，并于 2013 年基于“免疫结构”（即获得性免疫细胞在肿瘤组织不同区域内的类型、功能定位、密度和位置）提出“免疫评分”[4]。2020 年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology，ESMO）指南推荐免疫结构评分与 TNM 结合形成 TNM-I 分期，以改善评估 II ~ III 期结肠癌患者预后的能力[5]。之后，基于免疫结构的免疫评分研究领域拓展到肺癌、膀胱癌、肝细胞癌等瘤种患者预后和疗效评估中[7]。但肿瘤组织标本不易获取，免疫结构评分也难以反映病程中肿瘤和宿主免疫状态的动态变化。

因此，近年来学者们研究发掘外周血生物标志物预测疗效和预后的潜力。例如，外周血免疫细胞中的程序性死亡受体 1（programmed cell death protein 1，PD-1）$^{+}CD8^{+}$ T 细胞[8]、PD-$1^{+}CD4^{+}$ T 细胞[9]高水平表达分别与 NSCLC 患者接受免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）后获得更长的总生存期（overall survival, OS）、无进展生存期（progression-free-survival, PFS）呈正相关；血细胞检测中的淋巴细胞计数偏高和中性粒细胞计数偏低均与 NSCLC 患者 ICI 治疗后更长的 OS 呈正相关[10]；免疫治疗前乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）升高的 NSCLC 患者预后更差[11]，均可不同程度反映宿主的炎症、免疫状态[12]。

2 外周免疫评分简介及质量评价

2.1 外周免疫评分简介

2.1.1 皇家马斯登医院（癌症中心）预后评分 [the Royal Marsden Hospital（cancer center） prognostic score，RMH 评分]：临床研究中，大多数 I 期试验的纳入标准要求患者预期寿命超过 90 天，但仍有 15% ~ 20% 患者在入组 90 天内死亡[13]。为最大限度地减小试验损失，2009 年 ARKENAU 等[14]基于 212 例参与 I 期试验的肿瘤患者队列制定 RMH 评分，符合“LDH ＞正常值上限（upper normal limit, UNL）” “清蛋白（albumin，Alb）＜ 35 g /L”和“转移部位＞ 2 个”此三要素任意一项均各计 1 分，其他情况则不计分。RMH 总分≥ 2 与 ICI 诱导的疾病超进展（hyperprogressive disease，HPD）有关（OR=2.80，95%CI：1.85 ~ 4.23，$P < 0.001$）[15]。多因素分析证实，RMH 评分是参与 I 期实验的肺癌患者 OS，PFS 的独立预后因素[14, 16-17]。因此，RMH 评分在多项研究中与东部肿瘤协作组（eastern cooperative oncology group，ECOG）体力状况评分（performance status，PS）等共同作为基线数据以确定组间可比性[17-18]。RMH 评分经过了前瞻性的外部时段验证，但其受试者工作特征曲线下面积（receiver operating characteristic area under curve，ROC AUC）在 6 种外周免疫评分中最低，表明其预测性能一般。

2.1.2 古斯塔夫·鲁西免疫评分（the Gustave Roussy immune score，GRIm 评分）：BIGOT 等[19]在 RMH 评分的基础上开发了 GRIm 评分，根据 Alb ＜ 35g/L（计 1 分）、LDH ＞ ULN（计 1 分）和粒淋比＞ 6（计 1 分）计算总分。在 I 期患者中，低 GRIm 评分（即 0 ~ 1 分）、高 GRIm 评分（即 2 ~ 3 分）的中位 OS 分别为 17 月 (95%CI: 13.76 ~ 20.24)、4 月 (95%CI: 1.87 ~ 4.64)。经验证，GRIm 评分是 NSCLC 的一线免疫治疗[20-21]、化疗[22]、电视辅助胸腔镜手术（video-assisted thoracic surgery, VATS）[23]、小细胞肺癌的化疗[24]、肝细胞癌的免疫治疗[25]、可切除食管鳞癌[26]及结直肠癌根治术后[27]的独立预后因素。GRIm 评分的性能优于 RMH 评分，但建模过程的研究对象癌种多样化，异质性较大，偏倚风险较高。

2.1.3 全身免疫炎症指数（systemic immune-inflammation index，SII）：2014 年复旦大学中山医院基于对 133 例接受根治性切除术的肝细胞癌患者的回顾性分析开发了 SII[28]，该评分定义为 SII=P ＊ N/L，其中 P，N 和 L 分别指血小板、中性粒细胞和淋巴细胞计数，低 SII 与较长的至缓解时间 (time-to-response，TTR) 有显著相关性（P<0.001），对 OS 的预测能力优于 NLR，肿瘤数目、大小、包膜、血管侵犯、甲胎蛋白和巴塞罗那肝癌分期等预后因素。SII 的研究较为广泛，已在胰腺癌、胆管癌、乳腺癌、肝细胞癌、NSCLC，胃癌等[29-34]中得到初步验证。SII 的性能较好，略差于 GRIm，ALI，iSEND。

2.1.4 晚期肺癌炎症指数 (advanced lung cancer inflammatory index, ALI) ：2013 年美国路易斯安那州立大学对 173 例转移性 NSCLC 患者进行回顾性研究，开发了 ALI 评分，ALI=BMI × Alb/NLR，其中 BMI 为体质指数（body mass index）[35]。与 ALI ≥ 18 相比，ALI ＜ 18 的患者确诊时更可能有 2 个以上转移病灶 (P=0.003)、PS 差 (P=0.020)、无法耐受化疗 ($P < 0.001$)、化疗有效率低 ($P < 0.001$)。ALI ＜ 18 与预后差显著相关，这也在 BACHA 等[36-37]的研究中得到验证。一项纳入 1 736 例患者的 Meta 分析显示，ALI 在 NSCLC，小细胞肺癌、结直肠癌、

头颈部鳞状细胞癌和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中均有显著的预后价值 ($P < 0.05$)[38]。ALI 的 AUC 为 0.740，说明其性能优良，同时 ALI 保持了变量（预测因子）的连续性，但缺乏内部验证，建模过程存在偏倚风险。

2.1.5 肺免疫预后指数（the lung immune prognostic index，LIPI）：2018 年 ALDEA 等 [39] 回顾性分析欧洲 8 个中心的 466 名接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者，发现衍生 NLR[derived NLR, dNLR；定义为：中性粒细胞数 /（白细胞数 – 中性粒细胞数）] ≥ 3 和 LDH ≥ ULN 是独立的预后因素，进一步提出了肺免疫预后指数（lung immune prognostic index，LIPI）。评分分为良好、中等、较差 3 级，分别对应存在“dNLR ≥ 3”和“LDH ≥ ULN”中的 0，1，2 个危险因素。研究证实低 LIPI 评分与患者较差的疾病控制率 (disease control rate, DCR)、PFS 和 OS 显著相关。Meta 分析表明，较高的 LIPI 评分对 NSCLC 患者生存不良的预测不受治疗方式免疫治疗、化疗及靶向治疗的限制 [40]。不足的是，虽然 ALEDA 等 [39] 对 LIPI 同时进行了内部、外部验证，但未评估其性能。

2.1.6 iSEND 评分（the immunotherapy, Sex, ECOG PS, NLR, and DNLR）：iSEND 评分是 PARK 等 [41] 在 105 例经铂基础化疗进展后的二线 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期NSCLC患者中开发并进行了内、外部验证。男性、ECOG PS ≥ 2、基线 NLR ≥ 5 且 DNLR（Delta NLR，第 2 周期治疗前与基线 NLR 差值）≥ 0 各计 1 分，总分 0，1，2 分别列入优组、中组、差组，相应的中位 PFS 分别为 17.4，5.3 和 2.8 月，差、中组患者的中位 OS 分别为 7.1，23.4 月 (均 $P < 0.001$)。经验证，ISEND 对 PFS 的预测性能良好，但 PARK 等 [42] 对 OS 的预测性能尚未报告。另一项研究表明，“iSEND ≥ 2 分”对 OS，PFS 的预测能力优于 PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数（tumor proportion scoring，TPS) 为 0%。

2.2 偏倚风险评估 根据预后或诊断多因素预测模型研究的偏倚风险评价工具（prediction model risk of bias assessment tool，PROBAST）评价外周免疫评分的偏倚风险 [43]。PROBAST 的研究对象、预测因子、结果、统计分析四个领域下分别有 2，3，6，9 个标志性问题，采用“是 / 可能是”“可能不是 / 不是”或“没有信息”回答各个标志性问题，并相应地将风险偏倚评估为低风险、高风险或不清楚。如“研究对象”领域的标志性问题 1：“数据来源是否合适？”，若来源于随机对照试验、注册数据、前瞻性队列研究、巢式病例 - 对照研究或病例队列研究，可判断为“是 / 可能是”，评估为低偏倚风险。同时评价者记录评估依据，最终根据各条目评估结果综合判断相应的领域偏倚风险。

表 1 基于血液标志物的外周免疫评分概况

免疫评分名称	国家	研究设计	样本量（建模 / 验模）	建模人群	建模方法	验模方法	结局指标	ROC 曲线面积	预测因子
RMH	英国	回顾性及前瞻性队列	212/78	I 期试验的恶性肿瘤患者	COX 比例风险回归	外部时段验证	OS	0.650	LDH, Alb，转移部位数
GRIm	法国	回顾性及前瞻性队列	155/113	ICI I 期试验的转移性 / 局部晚期恶性肿瘤患者	COX 比例风险回归	外部时段验证	OS	0.700	LDH, Alb, NLR
ALI	美国	回顾性队列	173/–	IV 期 NSCLC 患者	COX 比例风险回归	–	OS, PFS	0.740	BMI, Alb, NLR
SII	中国	回顾性及前瞻性队列	133/123	接受根治性切除术的原发性肝癌患者	COX 比例风险回归	外部时段验证	OS,TTR	0.680	PLT, ANC, LY
iSEND	美国	回顾性队列	105/54	接受纳武利尤单抗二线治疗的晚期 NSCLC 患者	COX 比例风险回归	Bootstrap 内部验证	OS, PFS	0.774	性别、ECOG PS, NLR 和 DNLR
LIPI	英国	回顾性队列	161/305/162	接受 PD–1/PD–L1 抑制剂治疗的晚期 NSCLC 患者	COX 比例风险回归	Bootstrap、外部空间验证	OS, PFS, DCR	–	dNLR, LDH

注：“–”指无或文中未提及；晚期肺癌炎症指数 (advanced lung cancer inflammatory index, ALI)；肺免疫预后指数（the lung immune prognostic index, LIPI）；iSEND 评分（the immunotherapy, sex, ECOG PS, NLR, and DNLR）；实验室预后指数（laboratory prognostic index, LPI)；总生存期（overall survival, OS）；无进展生存期（progression-free-survival, PFS）；疾病控制率（disease control rate, DCR）；至缓解时间（time-to-response, TTR）；5 年生存率（5 years survival radio,5YSR）；局部无复发生存期（Locoregional relapse-free survival, LRRFS）；乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）；清蛋白（albumin，Alb）；东部肿瘤协作组（eastern cooperative oncology group，ECOG）；体力状况评分（performance status，PS）；体质指数（body mass index, BMI）；中性粒细胞与淋巴细胞比率（neutrophil to lymphocyte radio, NLR）；衍生 NLR（derived NLR, dNLR）；NLR 差值（delta NLR，DNLR）；白细胞计数 (white blood cell count, WBC)；血小板（platelet, PLT）；中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC)；C 反应蛋白（C-reaction protein，CRP）。

6 项研究均基于回顾性队列研究，故研究对象领域的偏倚风险均“高”；预测因子及结果领域中，6 项研究均未说明“是否是在不清楚结果数据的情况下评估预测因子”“确定结果时是否不清楚预测

因子的信息”“预测因子评估和结果确定的时间间隔是否合理”,故偏倚风险为“不清楚”；统计分析领域，2 项研究 [15, 41] 未说明缺失数据的处理情况，2 项研究 [15, 39] 未评估及优化模型性能，3 项研究 [19, 28, 35] 未对评估后的模型性能进一步优化，1 项研究 [35] 采用了单因素分析法筛选变量，故 6 项研究统计分析领域均为高偏倚风险。评价结果显示，外周免疫评分的开发存在以下问题：①研究对象领域偏倚风险均较高，与模型开发的数据来源于回顾性研究有关；②评估预测因子和结果时的盲法情况不清楚；③统计分析领域偏倚风险参差不齐，主要原因在于部分对模型性能（即区分度和校准度）和拟合情况未进行评估，对于缺失数据采取直接剔除或不予报告。

3 外周免疫评分与 NSCLC 疗法

3.1 免疫疗法

3.1.1 患者预后：在众外周免疫评分中，除了 RMH 和 GRIm 可预测患者预后、筛选 ICI I 期试验患者外 [14-16, 19]，低 ALI(＜ 32.6) 和 LIPI 差组均与晚期 NSCLC 患者较差的 OS 相关 [37]。

3.1.2 免疫单药疗效：GRIm，RMH，SII，ALI 和 LIPI 是 NSCLC 患者 ICI 单药治疗疗效的预测因素。日本的一项回顾性研究对 76 例接受 ICI 单药治疗的 NSCLC 患者分析，发现治疗前 GRIm 评分和 RMH 评分分别是 ICI 单药治疗 NSCLC 患者 OS 和 PFS 的独立预测因素 [20]。目前，已经在中国 [44]、日本 [45]、西班牙 [46] 队列中分别验证了 SII，ALI 和 LIPI 三者对二线及以上纳武利尤单抗治疗晚期 NSCLC 患者疗效的预测能力。另一方面，GRIm 和 RMH 之间的差别仅仅在于 NLR 和转移灶数量，而两者之间预测结局指标的不同也提示我们生物标志物可能具有不同的预测职能。

3.1.3 免疫联合化疗疗效：免疫联合化学疗法颇具潜力，IMpower130 研究显示阿替利珠单抗联合卡铂 + 清蛋白紫杉醇方案治疗后的晚期非鳞状 NSCLC 患者的客观缓解（ORR，完全或部分缓解）约为 50%[47]，2022 年中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）指南纳入阿替利珠单抗联合培美曲塞和铂类化疗、舒格利单抗联合紫杉醇和卡铂化疗等方案分别为无驱动基因的 IV 期鳞状、非鳞状 NSCLC 患者的一线治疗选择 [48]。在目前的临床实践中，PD-L1 抑制剂单药和化学联合免疫疗法都用于治疗 PD-L1 TPS ⩾ 50% 的患者。MOUNTZIOS 等 [49] 发现，对于 ALI ＞ 18 的患者来说，ICI 单药的疗效与化学 - 免疫疗法相似，且 ALI 的预测能力强于 PD-L1 TPS 和 LIPI，因此 ALI 或许可以帮助此类患者选择治疗方案，避免增加使用化疗药物可能造成的风险。

对 IMPower150 的亚组分析证明 LIPI 是接受阿替利珠单抗 - 卡铂 - 紫杉醇或阿替利珠单抗 - 贝伐珠单抗 - 卡铂 - 紫杉醇治疗的转移性非鳞状 NSCLC 患者 OS 和 PFS 的独立预后标志 [50]。但与之矛盾的是，另一项研究显示 LIPI 与接受免疫联合化疗的欧洲晚期 NSCLC 患者较长的 OS 无显著相关性（HR=0.62, 95%CI: 0.35 ~ 1.14, P=0.1537, n=212)[49]。这可能与研究人群、药物等因素有关，总之，LIPI 在化疗联合免疫治疗中的应用价值仍待进一步研究。

3.1.4 动态外周免疫评分：开发外周免疫评分最初是为了筛选 I 期临床试验入组患者，之后的研究逐渐拓展免疫评分的功能，将基线免疫评分作为恶性肿瘤疗法的疗效预测因素，进一步研究发现，免疫评分的动态变化可能在预判疗效方面更具潜力。LENCI 等 [21] 对欧洲 5 个研究中心的 135 例接受一线帕博利珠单抗治疗的 NSCLC 患者分析，发现 GRIm T1（第 3 治疗周期的第 1 天) 和 GRIm △（GRIm T0 ~ GRIm T1）较 GRIm T0（第一周期治疗前 2 周内) 更可靠。动态 LIPI（即第二周期治疗前 LIPI 与基线 LIPI 的差值）也是 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的晚期 NSCLC 患者 OS 的独立预后因素 (P ＜ 0.001)[51]。

3.2 靶向治疗、化疗

SII 是接受第一代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor，EGFR-TKI）治疗的晚期肺腺癌患者 PFS 和 OS 的独立预后因素 [52]，GRIm 是第一、二代 EGFR-TKIs 治疗 PFS 的独立预后因素 [22]。对于接受化疗的 NSCLC 患者，GRIm 可作为独立预测因子预测接受一线化疗的野生型 EGFR 腺癌患者的 OS[22]，在接受化疗的泰国转移性 NSCLC 患者中，低 ALI(＜ 11) 也被证明与较短的 OS 相关 [53]。

3.3 手术疗法

到目前为止，根治性手术依然是 I ~ III 期可手术患者的首选治疗方案。术前低 ALI(＜ 41.20)[54] 和高 SII(＞ 650 ＊ 10^9)[55] 均与接受根治术的 NSCLC 患者不良预后相关。从当前研究结果来看，ALI 和 SII 可能各有所长。SII 可区分 I ~ IIIA 期亚组的预后 (P ＜ 0.05)[56]，而在预测接受手术治疗的 I ~ III 期 NSCLC 患者五年 OS 上，ALI 整体预测准确性优于 SII（AUC: 0.681 vs 0.623)[57]。免疫评分与 TNM 各分期患者术后生存情况的关系仍值得进一步探究，可以期待在不远的将来，胸外科医生能够借助免疫评分和其他预后生物标志物准确识别术后高概率预后不佳的患者，提前制定个体化治疗计划。

4 总结与展望

构建外周免疫评分的主要目的是预测患者的生

存时间，为临床试验筛选纳入人群，同时也辅助医务人员临床决策，选择更合适的治疗方案，延长患者的 OS 和 PFS。国内外至今已开发了多个外周免疫评分预测模型，各种模型纳入的预测因子的不同也决定了他们预测能力和适用性的差异，如 LDH 可能是衡量肿瘤负担的指标，而 DNLR 可能是免疫系统的衡量指标 [58]。

目前，国内外关于癌症患者生存期的预测模型研究尚处于初级阶段，现有建立模型过程中未设置盲法，缺乏对模型性能的评估和校准，未进行外部验证。同时，截断值不一致，限制了各外周免疫评分的比较。基于该现状，笔者认为在未来构建中国 NSCLC 患者基于血液标志物的外周免疫评分预测模型时，应注意以下方面：①建模数据来源应考虑包含国内多中心 NSCLC 患者信息；②截断值的选择应该充分考虑敏感度与特异度之间的平衡，详细报道纳入患者的详细信息和模型构建方法；③高度重视模型的外部验证和性能的评估校准，构建性能更优的预测模型，也为人群推广的模型评估提供科学依据。

综合目前研究来看，外周免疫评分在 NSCLC 领域表现出以下特点和潜力：①预测 NSCLC 的 OS 和 PFS，包括转移性 NSCLC。可为 I 期试验筛选患者，排除生存期小于 90 天概率较大的患者；②可预测 NSCLC 的免疫、靶向、化疗、手术治疗的疗效。通过外周免疫评分对患者进行分层，识别出治疗优势人群；③外周免疫评分在 NSCLC 患者 ICI 单药、联合化疗方面均显示出较稳定的疗效预测能力，其动态变化水平对 ICI 单药疗效的预测可能更加可靠。不可否认的是，外周免疫评分的开发和验证尚处于发展阶段，同时外周血生物标志物本身具有局限性，如无法触及免疫炎症深层机制，并且可能会受到合并疾病、感染等与肿瘤无关变量的影响。伴随着今后更多的结合 TNM 分期、免疫结构、人口学特征，以及肿瘤基因组、代谢组标志等研究的开展 [59-61]，外周免疫评分将会发挥准确、稳定的预测能力，全面评估肿瘤免疫状态，更好地指导临床诊疗。

参考文献：

[1] XIA Changfa, DONG Xuesi, LI He, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584-590.

[2] SHUKUYA T, CARBONE D P. Predictive markers for the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in lung cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(7): 976-988.

[3] LEE J S, RUPPIN E. Multiomics prediction of response rates to therapies to inhibit programmed cell death 1 and programmed cell death 1 ligand 1[J]. JAMA Oncology, 2019, 5(11): 1614-1618.

[4] GALON J, PAGÈS F, MARINCOLA F M, et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force [J]. Journal of Translational Medicine, 2012, 10: 205.

[5] MAZZASCHI G, MINARI R, ZECCA A, et al. Soluble PD-L1 and circulating $CD8^{+}PD\text{-}1^{+}$ and NK cells enclose a prognostic and predictive immune effector score in immunotherapy treated NSCLC patients [J]. Lung Cancer, 2020, 148: 1-11.

[6] GALON J, COSTES A, SANCHEZ-CABO F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. Science, 2006, 313(5795): 1960-1964.

[7] FRIDMAN W H, PAGÈS F, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. Nature Reviews Cancer, 2012, 12(4): 298-306.

[8] MAZZASCHI G, FACCHINETTI F, MISSALE G, et al. The circulating pool of functionally competent NK and $CD8^{+}$ cells predicts the outcome of anti-PD1 treatment in advanced NSCLC [J]. Lung Cancer, 2019, 127: 153-163.

[9] INOMATA M, KADO T, OKAZAWA S, et al. Peripheral pd1-positive cd4 t-lymphocyte count can predict progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitor[J]. Anticancer Research, 2019, 39(12): 6887-6893.

[10] TANIZAKI J, HARATANI K, HAYASHI H, et al. Peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2018, 13(1): 97-105.

[11] ZHANG Zhibo, LI Ye, YAN Xiang, et al. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J]. Cancer Medicine, 2019, 8(4): 1467-1473.

[12] 夏经纬 , 陈羽中 , 温少迪 , 等 . 外周血炎症指标作为预测性指标在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的应用[J]. 中国肺癌杂志 , 2021, 24(9): 632-645.
XIA Jingwei, CHEN Yuzhong, WEN Shaodi, et al. Peripheral blood inflammation indicators as predictive indicators in immunotherapy of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2021, 24(9): 632-645.

[13] ARKENAU H T, OLMOS D, ANG J E, et al. 90-days mortality rate in patients treated within the context of a phase-I trial: how should we identify patients who should not go on trial?[J]. European Journal of Cancer, 2008, 44(11): 1536-1540.

[14] ARKENAU H T, OLMOS D, ANG J E, et al. Clinical outcome and prognosic factors for patients treated within the context of a phase I study: the Royal Marsden Hosptal experience[J]. British Journal of Cancer, 2008, 98(6): 1029-1033.

[15] LIU J, WU Q, WU S, et al. Investigation on potential biomarkers of hyperprogressive disease (HPD) triggered by immune checkpoint inhibitors (ICIs) [J]. Clinical and Translational Oncology, 2021, 23(9):

1782-1793.
[16] ARKENAU H T, BARRIUSO J, OLMOS D, et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials[J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(16): 2692-2696.
[17] MASSARD C, BORGET I, LE DELEY M C, et al. Prognostic value of circulating VEGFR2^{+} bone marrow-derived progenitor cells in patients with advanced cancer[J]. European Journal of Cancer, 2012, 48(9): 1354-1362.
[18] MARTINI D J, LIU Yuan, SHABTO J M, et al. Clinical outcomes of advanced stage cancer patients treated with sequential immunotherapy in phase 1 clinical trials[J]. Investigational New Drugs, 2019, 37(6): 1198-1206.
[19] BIGOT F, CASTANON E, BALDINI C, et al. Prospective validation of a prognostic score for patients in immunotherapy phase I trials: the Gustave Roussy immune score (GRIm-Score) [J]. European Journal of Cancer, 2017, 84: 212-218.
[20] MINAMI S, IHARA S, IKUTA S, et al. Gustave roussy immune score and royal marsden hospital prognostic score are biomarkers of immune-checkpoint inhibitor for non-small cell lung cancer[J]. World Journal of Oncology, 2019, 10(2): 90-100.
[21] LENCI E, CANTINI L, PECCI F, et al. The gustave roussy immune (GRIm)-score variation is an early-on-treatment biomarker of outcome in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line pembrolizumab[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(5): 1005.
[22] MINAMI S, IHARA S, KOMUTA K. Gustave roussy immune score is a prognostic factor for chemotherapy-naive pulmonary adenocarcinoma with wild-type epidermal growth factor receptor[J]. World Journal of Oncology, 2019, 10(1): 55-61.
[23] LI Shuangjiang, ZHAO Liang, WANG Hongyu, et al. Gustave roussy immune score based on a three-category risk assessment scale serves as a novel and effective prognostic indicator for surgically resectable early-stage non-small-cell lung cancer: a propensity score matching retrospective cohort study [J]. International Journal of Surgery, 2020, 84: 25-40.
[24] MINAMI S, IHARA S, KOMUTA K. Gustave roussy immune score and royal marsden hospital prognostic score are prognostic markers for extensive disease of small cell lung cancer[J]. World Journal of Oncology, 2020, 11(3): 98-105.
[25] ZHANG Yi, CHEN Bo, WANG Lijuan, et al. Systemic immune-inflammation index is a promising noninvasive marker to predict survival of lung cancer: a meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(3): e13788.
[26] FENG Jifeng, WANG Liang, YANG Xun, et al. Gustave roussy immune score (GRIm-score) is a prognostic marker in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma[J]. Journal of Cancer, 2020, 11(6): 1334-1340.
[27] TIAN Shan, CAO Yinghao, DUAN Yanran, et al. Gustave roussy immune score as a novel prognostic scoring system for colorectal cancer patients: a propensity score matching analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 737283.
[28] HU Bo, YANG Xinrong, XU Yang, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. Clinical Cancer Research, 2014, 20(23): 6212-6222.
[29] JOMRICH G, GRUBER E S, WINKLER D, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicts poor survival in pancreatic cancer patients undergoing resection[J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2020, 24(3): 610-618.
[30] TERASAKI F, SUGIURA T, OKAMURA Y, et al. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker for distal cholangiocarcinoma[J]. Surgery Today, 2021, 51(10): 1602-1609.
[31] LI Wen, MA Guangzhi, DENG Yunfu, et al. Systemic immune-inflammation index is a prognostic factor for breast cancer patients after curative resection [J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 570208.
[32] XU Jianjun, HU Shaobo, LI Suzhen, et al. Systemic immune-inflammation index predicts postoperative acute kidney injury in hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy[J]. Medicine, 2021, 100(14): e25335.
[33] FU Fangqiu, DENG Chaoqiang, WEN Zhexu, et al. Systemic immune-inflammation index is a stage-dependent prognostic factor in patients with operable non-small cell lung cancer[J]. Translational Lung Cancer Research, 2021, 10(7): 3144-3154.
[34] YEKEDÜZ E, DOGAN İ, KAYA D M, et al. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker of late recurrence in operable gastric cancer: a dual-center study[J]. Journal of Gastrointestinal Cancer, 2022, 53(4): 870-879.
[35] JAFRI S H, SHI Runhua, 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.
[36] BACHA S, SGHAIER A, HABIBECH S, et al. Advanced lung cancer inflammation index: a prognostic score in patients with metastatic non-small cell lung cancer[J]. La Tunisie Medicale, 2017, 95(11): 976-981.
[37] LU Ping, MA Yifei, KAI Jindan, et al. A low advanced lung cancer inflammation index predicts a poor prognosis in patients with metastatic non-small cell lung cancer [J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2021, 8: 784667.
[38] HUA Xin, CHEN Jing, WU Ying, 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.
[39] ALDEA M, BENITEZ J C, MEZQUITA L. The lung immune prognostic index (LIPI) stratifies prognostic groups in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. Translational Lung Cancer Research, 2020, 9(4): 967-970.
[40] HUANG Litang, HAN Hedong, ZHOU Li, et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: a retrospective study and meta-analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 670230.
[41] PARK W, KWON D, SARAVIA D, et al. Developing

a predictive model for clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab[J]. Clinical Lung Cancer, 2018, 19(3): 280-288, e4.

[42] PARK W, MEZQUITA L, OKABE N, et al. Association of the prognostic model iSEND with PD-1/L1 monotherapy outcome in non-small-cell lung cancer[J]. British Journal of Cancer, 2020, 122(3): 340-347.

[43] 陈香萍 , 张奕 , 庄一渝 , 等 . PROBAST: 诊断或预后多因素预测模型研究偏倚风险的评估工具 [J]. 中国循证医学杂志 , 2020, 20(6): 737-744.
CHEN Xiangping, ZHANG Yi, ZHUANG Yiyu, et al. PROBAST: a tool for assessing risk of bias in the study of diagnostic or prognostic multi-factorial predictive models[J]. Chinese Journal of Evidence-Based medicine, 2020, 20(6): 737-744.

[44] LIU Jingjing, LI Shuang, ZHANG Shuang, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2019, 33(8): e22964.

[45] SHIROYAMA T, SUZUKI H, TAMIYA M, et al. Pretreatment advanced lung cancer inflammation index (ALI) for predicting early progression in nivolumab-treated patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Medicine, 2018, 7(1): 13-20.

[46] RUIZ-BAÑOBRE J, ARESES-MANRIQUE M C, MOSQUERA-MARTÍNEZ J, et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in advanced non-small cell lung cancer patients under nivolumab monotherapy[J]. Translational Lung Cancer Research, 2019, 8(6): 1078-1085.

[47] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncology, 2019, 20(7): 924-937.

[48] YUAN Zhijun, WENG Shanshan, YE Chenyang, et al. CSCO guidelines for colorectal cancer version 2022: Updates and discussions[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2022, 34(2): 67-70.

[49] MOUNTZIOS G, SAMANTAS E, SENGHAS K, et al. Association of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) with immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. ESMO Open, 2021, 6(5): 100254.

[50] HOPKINS A M, KICHENADASSE G, ABUHELWA A Y, et al. Value of the lung immune prognostic index in patients with non-small cell lung cancer initiating first-line atezolizumab combination therapy: subgroup analysis of the IMPOWER150 trial[J]. Cancers, 2021, 13(5): 1176.

[51] WANG Wenxian, HUANG Zhangzhou, YU Zongyang, et al. Prognostic value of the lung immune prognostic index may differ in patients treated with immune checkpoint inhibitor monotherapy or combined with chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 572853.

[52] DENG Chao, ZHANG Na, WANG Yapeng, et al. High systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in advanced lung adenocarcinoma patients treated with EGFR-TKIs[J]. Medicine, 2019, 98(33): e16875.

[53] CHANTHARAKHIT C, SUJARITVANICHPONG N. Prognostic impact of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) in metastatic non-small cell lung cancer treated with first line chemotherapy[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2021, 22(4): 1149-1156.

[54] HAN Zhaohui, HU Zhonghui, ZHAO Qingtao, et al. The advanced lung cancer inflammation index predicts outcomes of patients with non-small cell lung cancer following video-assisted thoracic surgery[J]. Journal of International Medical Research, 2021, 49(12): 3000605211062442.

[55] WANG Jianyang, HUI Zhouguang, MEN Yu, et al. Systemic inflammation-immune status predicts survival in stage III-N2 non-small cell lung cancer[J]. Annals of Thoracic Surgery, 2019, 108(6): 1701-1709.

[56] GAO Yongyin, ZHANG Hongdian, LI Yue, et al. Preoperative increased systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in patients with operable non-small cell lung cancer [J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 484: 272-277.

[57] TOMITA M, AYABE T, MAEDA R, et al. Comparison of inflammation-based prognostic scores in patients undergoing curative resection for non-small cell lung cancer[J]. World Journal of Oncology, 2018, 9(3): 85-90.

[58] KAZANDJIAN D, GONG Yutao, KEEGAN P, et al. Prognostic value of the lung immune prognostic index for patients treated for metastatic non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncology, 2019, 5(10): 1481-1485.

[59] 张玲玲 , 张小霞 , 於潇潇 , 等 . 非小细胞肺癌患者血浆 miR-520f, miR-143-3p 表达与病理特征和预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2022, 37(3): 69-72, 78.
ZHANG Lingling, ZHANG Xiaoxia, YU Xiaoxiao, et al. Correlation study on plasma miR-520f and miR-143-3p expression with pathological features and prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 69-72, 78.

[60] 刘延梅 , 马少君 , 马庆 , 等 . 非小细胞肺癌患者组织 EGFR 基因突变状况及预后分析 [J]. 现代检验医学杂志 , 2019, 34(1): 22-25.
LIU Yanmei, MA Shaojun, MA Qing, et al. Analysis of the status and outcome of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1): 22-25.

[61] MAZZASCHI G, MINARI R, ZECCA A, et al. Soluble PD-L1 and circulating $CD8^{+}PD\text{-}1^{+}$ and NK cells enclose a prognostic and predictive immune effector score in immunotherapy treated NSCLC patients [J]. Lung Cancer, 2020, 148: 1-11.

收稿日期：2023-06-30
修回日期：2023-09-20