

炎性指标及CA199与免疫检查点抑制剂治疗晚期胃癌患者疗效及预后的预测价值分析

周国庆, 游子豪, 蒲玲玲, 汪 超*

安徽医科大学第四附属医院肿瘤内科, 安徽 巢湖

收稿日期: 2025年9月11日; 录用日期: 2025年10月4日; 发布日期: 2025年10月13日

摘 要

目的: 本研究旨在评估外周血炎性指标中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、血小板与淋巴细胞比率(PLR)、系统免疫炎症指数(SII)及肿瘤标志物糖类抗原199 (CA199)在预测接受免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗的晚期胃癌患者疗效响应和预后结局中的价值。方法: 本研究为一项回顾性队列分析, 纳入2021年4月至2025年2月期间在安徽医科大学第四附属医院接受ICIs (主要为PD-1/PD-L1抑制剂)治疗的149例晚期胃癌患者, 随访时间截止至2025年5月, 收集患者的一般病例资料及治疗前的外周血液学相关指标。近期治疗效果依据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行判定, 以疾病进展(PD)或死亡作为终点事件, 构建受试者工作特征(ROC)曲线以评估各检测指标(NLR、PLR、SII、CA199)的预测效能, 并确定其最佳临界值(cut-off值)。依据此临界值, 将患者划分为高值组与低值组, 通过Kaplan-Meier生存分析法评估不同分组患者的预后差异, 并采用Cox回归进行单因素和多因素生存分析, 确定影响经ICIs治疗的晚期胃癌患者无进展生存期(PFS)的危险因素。结果: 149例入组患者中, 截至末次随访, 观察到的最佳总体疗效为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)共57例, 而疾病进展(PD)或死亡共92例。通过ROC曲线确定NLR、PLR、SII、CA199的临界值分别为3.57、159.75、466.17、30.75 U/ml, 基于临界值将患者分为高NLR组(n = 48)、低NLR组(n = 101)、高PLR组(n = 74)、低PLR组(n = 75)、高SII组(n = 78)、低SII组(n = 71)、高CA199组(n = 73)、低CA199组(n = 76)。Kaplan-Meier分析显示, 高NLR、PLR、SII、CA199组中位PFS分别为5.6月、5.97月、5.6月、6.37月, 低NLR、PLR、SII、CA199组中位PFS分别为9.6月、13.4月、14.77月、15.57月, 各组别Log-Rank检验显示, 组间比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。单因素Cox回归分析表明, 组织学低分化、存在淋巴结转移以及NLR、PLR、SII、CA199处于高值水平均与晚期胃癌患者接受ICIs治疗后较短的PFS显著相关($P < 0.05$)。多因素Cox回归模型进一步筛选出三个独立危险因素: 组织学低分化、SII高值及CA199高值, 它们均显著预示ICIs治疗后患者PFS的缩短($P < 0.05$)。结论: 治疗前外周血炎性指标(NLR、PLR、SII)及肿瘤标志物CA199水平与晚期胃癌患者ICIs治疗的预后显著相关。其中, SII和CA199被证实是影响患者PFS的独立危险因素。动态监测这些生物标志物可为ICIs治疗的临床决策提供重要依据, 有助于优化个体化治疗策略。

关键词

中性粒细胞与淋巴细胞比率, 血小板与淋巴细胞比率, 系统免疫炎症指数, 糖类抗原199, 免疫检查点抑制剂, 晚期胃癌, 预后

*通讯作者。

Analysis of Predictive Value of the Efficacy and Prognosis of Inflammatory Indicators and CA199 with Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Advanced Gastric Cancer Patients

Guoqing Zhou, Zihao You, Lingling Pu, Chao Wang*

Department of Medical Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Chaohu Anhui

Received: September 11, 2025; accepted: October 4, 2025; published: October 13, 2025

Abstract

Objective: The purpose of this study was to evaluate the value of peripheral blood inflammatory indicators, including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammation index (SII), and tumor marker carbohydrate antigen 199 (CA199), in predicting the efficacy response and prognostic outcomes of advanced gastric cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors (ICIs) therapy. **Methods:** This retrospective cohort study enrolled 149 patients with advanced gastric cancer treated with ICIs (primarily PD-1/PD-L1 inhibitors) at the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University from April 2021 to February 2025. Follow-up was conducted until May 2025, during which we collected comprehensive clinical data and pre-treatment peripheral blood biomarkers. Treatment efficacy was assessed using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1), with disease progression (PD) or death as primary endpoints. We constructed Receiver Operating Characteristic (ROC) curves to evaluate predictive performance of biomarkers (NLR, PLR, SII, CA199), identifying optimal cut-off values. Patients were stratified into high-risk and low-risk groups based on these thresholds. Kaplan-Meier survival analysis was performed to assess prognostic differences between subgroups, while Cox regression was employed for univariate and multivariate survival modeling to determine prognostic factors affecting Progression-Free-Survival (PFS) in ICIs-treated advanced gastric cancer patients. **Results:** Among 149 enrolled patients, 57 achieved the best overall response: complete response (CR), partial response (PR), or disease stabilization (SD) as of the final follow-up, while 92 experienced disease progression (PD) or death. ROC curves established cut-off values for NLR, PLR, SII, and CA199 at 3.57, 159.75, 466.17, 30.75 U/ml. Patients were categorized into high NLR ($n = 48$), low NLR ($n = 101$), high PLR ($n = 74$), low PLR ($n = 75$), high SII ($n = 78$), low SII ($n = 71$), high CA199 ($n = 73$) and low CA199 ($n = 76$) groups. Kaplan-Meier analysis showed median PFS of 5.6 months, 5.97 months, 5.6 months, and 6.37 months in high NLR/PLR/SII/CA199 groups versus 9.6 months, 13.4 months, 14.77 months, and 15.57 months in low groups. The Log-Rank test showed that the differences between groups were statistically significant ($P < 0.05$). Univariate Cox regression analysis demonstrated that histological low differentiation, lymph node metastasis and elevated NLR/PLR/SII/CA199 levels were significantly associated with shorter PFS in advanced gastric cancer patients receiving ICIs ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression model further screened out three independent risk factors: histological low differentiation, high SII value and high CA199 value, which were significantly associated with the shortening of PFS after ICIs treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Pre-treatment peripheral blood inflammatory markers (NLR, PLR, SII) and tumor marker CA199 levels were significantly associated with the prognosis of advanced gastric cancer patients undergoing ICIs therapy. Notably, SII and CA199 were identified as independent prognostic factors influencing progression-free survival (PFS). Dynamic monitoring of these

biomarkers provides critical evidence for clinical decision-making in ICIs treatment, facilitating the optimization of personalized therapeutic strategies.

Keywords

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Immune-Inflammatory Index, Carbohydrate Antigen 199, Immune Checkpoint Inhibitors, Advanced Gastric Cancer, Prognosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球高发的主要恶性肿瘤之一，也是中国最常见的消化道恶性肿瘤。依据国家癌症中心 2024 发布的数据[1]，中国胃癌年新发病例数超过 35 万例，年死亡病例数超过 26 万例，其发病率和死亡率分别位居中国各类恶性肿瘤的第五位和第三位。由于早期胃癌临床表现常呈非特异性，且国内早期筛查体系尚待完善，多数患者确诊时已处于疾病中晚期，失去了根治性手术的机会。因此，放疗、化疗及分子靶向治疗等非手术干预方式成为关键治疗手段，同时随着肿瘤免疫疗法领域取得系列重要突破，以程序性死亡受体-1 (PD-1)及其配体 PD-L1 为关键作用靶点的治疗性抗体免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)现已成为胃癌临床管理的标准治疗手段之一，在该领域展现出显著的临床效益。然而，能够可靠预测 ICIs 治疗疗效的生物标志物、如何有效筛选潜在获益人群以及阐明免疫耐受机制等问题，仍需深入探索并亟待在临床实践中进一步验证。

糖类抗原 199 (Carbohydrate Antigen 199, CA199)作为消化系统肿瘤诊疗中广泛应用的血清学标志物，其水平升高与多种恶性肿瘤进展密切相关。既往研究显示[2]，胃癌患者血清 CA199 水平异常增高往往提示肿瘤侵袭性较强，且与不良预后显著相关。此外，肿瘤微环境中的免疫炎症反应在恶性肿瘤发展中具有重要调控功能，外周血循环中的炎性细胞能够产生各类细胞因子和趋化因子，从而加速癌细胞生长扩散并削弱机体免疫监视能力。ICIs 的广泛应用促进了肿瘤标志物探索的深化，系统性炎症参数如中性粒细胞与淋巴细胞比率(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比率(Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR)已被验证在包括非小细胞肺癌及食管癌在内的多种恶性肿瘤中具有预后评估价值[3] [4]。系统免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII)是一种基于外周血中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数构建的复合性炎症参数，在晚期恶性肿瘤免疫治疗领域展现出重要的临床价值。一项纳入多项研究的整合分析证实[5]，高 SII 水平与患者较短总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)显著相关，提示其可作为晚期癌症患者免疫治疗疗效及预后评估的无创性生物标志物。然而，关于 NLR、PLR、SII 及 CA199 对晚期胃癌患者 ICIs 治疗反应及预后的预测作用，目前尚未形成明确共识。因此，本研究拟系统探讨上述指标与 ICIs 疗效的关系，以期为晚期胃癌患者的个体化治疗决策提供循证依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2021 年 4 月至 2025 年 2 月在安徽医科大学第四附属医院接受 ICIs 治疗的 149 例晚期胃癌患者的病例资料。入组标准：1) 年龄 ≥ 18 岁且经病理学确诊的胃癌患者；2) 完成至少 2 周期 ICIs 治疗；3) 具备 ICIs 治疗前完整的血液学及肿瘤标志物检测数据。排除标准：1) 既往存在血液系统疾病

或活动性重症感染；2) 合并自身免疫性疾病或严重脏器功能衰竭等疾病的患者；3) ICI治疗缺乏影像学评估资料。采用门诊复诊与电话追踪相结合的方式实施随访，截止时间为2025年5月。本研究方案经医院伦理委员会审核批准(批件号：KYXM-202310-050)，所有入组患者均签署知情同意书。

2.2. 治疗方案

本研究涉及ICIs单药治疗，或与化疗药、靶向药联合治疗的方案。其中ICIs治疗药物包括每个疗程200 mg的信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗及帕博利珠单抗，240 mg的特瑞普利单抗以及3 mg/kg的纳武利尤单抗；化疗药物包括铂类、紫杉类、氟尿嘧啶类；靶向治疗药物包括阿帕替尼、曲妥珠单抗。根据患者病情及个人选择制定合适的治疗方案，每2周期免疫治疗后行增强CT/MRI进行影像学评估。

2.3. 观察指标

本研究通过调取医院电子病历数据库，收集接受ICIs治疗的晚期胃癌患者的临床数据，包括年龄、性别、体重指数(BMI)、转移情况(包括肝转移、淋巴结转移)、肿瘤TNM分期、肿瘤分化程度、肿瘤直径、治疗方案。同时于患者首次接受ICIs治疗前，采集其最近一次外周血样本进行检测，指标涵盖中性粒细胞、淋巴细胞及血小板绝对计数以及糖类抗原CA199水平，并据此计算中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)、血小板-淋巴细胞比率(PLR)和系统免疫炎症指数(SII，计算公式为血小板×中性粒细胞/淋巴细胞)。治疗反应参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)进行评估，将无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)作为主要终点指标，其定义为自ICIs起始给药至疾病进展、患者死亡或末次随访截止的时间。

2.4. 统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行统计分析。分类变量以例数(百分比)描述，组间比较采用 χ^2 检验；符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用t检验。通过受试者工作特征(ROC)曲线确定NLR、PLR、SII及CA199预测免疫治疗疾病进展的最佳临界值，采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，并行Log-rank检验进行组间比较。将单因素分析中 $P < 0.05$ 或显示潜在趋势的变量纳入Cox比例风险回归模型进行多因素分析。所有统计检验均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 炎症指标(NLR、PLR、SII)及肿瘤标志物CA199对晚期胃癌患者ICIs治疗预后的预测效能

通过ROC曲线分析，以PFS作为终点事件，确定各指标的最佳临界值分别为：NLR = 3.57、PLR = 159.75、SII = 466.17、CA199 = 30.75 U/mL。依据这些阈值将入组患者进行分层：NLR高/低值组(48/101例)、PLR高/低值组(74/75例)、SII高/低值组(78/71例)、CA199高/低值组(73/76例)。NLR、PLR、SII、CA199预测晚期胃癌患者ICIs治疗预后的曲线下面积(AUC)分别为：0.636、0.891、0.824、0.719，预测准确价值均较高且有统计学意义($P < 0.05$)，详见图1、表1。

Table 1. Predictive efficacy of biomarkers on the prognosis of ICIs treatment in patients with advanced gastric cancer
表 1. 各生物标志物对晚期胃癌患者ICIs治疗预后的预测效能

变量	AUC	SE	P	95% CI	临界值	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
NLR	0.636	0.046	0.005	0.547~0.725	3.57	42.4	84.2	0.266
PLR	0.891	0.026	0.000	0.840~0.943	159.75	75.0	91.2	0.662
SII	0.824	0.033	0.000	0.759~0.890	466.17	73.9	82.5	0.564
CA199	0.719	0.045	0.000	0.630~0.808	30.75	66.3	77.2	0.435

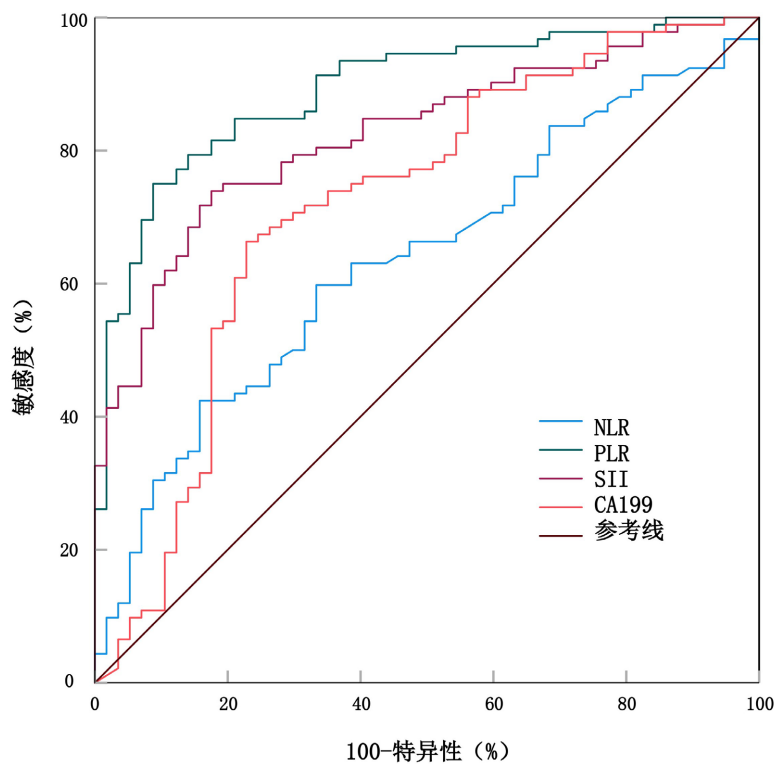


Figure 1. ROC curve of each biomarker predicting the prognosis of ICIs treatment in patients with advanced gastric cancer
图 1. 各生物标志物预测晚期胃癌患者 ICIs 治疗预后的 ROC 曲线

3.2. 炎症指标(NLR、PLR、SII)及肿瘤标志物 CA199 高值组和低值组胃癌患者的 PFS
Kaplan-Meier 生存分析

曲线显示：NLR 高值组患者中位 PFS 显著短于低值组(5.6 vs 9.6 个月， $P = 0.004$)；PLR 高值组较低值组中位 PFS 明显缩短(5.97 vs 13.4 个月， $P < 0.001$)；SII 高值组患者预后较差(5.6 vs 14.77 个月， $P < 0.001$)；CA199 高值组亦呈现类似趋势(6.37 vs 15.57 个月， $P < 0.001$)。Log-Rank 检验显示，各组间生存曲线比较差异均具统计学意义($P < 0.05$)，详见图 2、表 2。

Table 2. K-M survival analysis and Log-Rank test of different biomarker levels
表 2. 不同生物标志物水平 K-M 生存分析及 Log-Rank 检验

变量	Kaplan-Meier 生存分析				Log-Rank 检验	
	临界值分组	中位 PFS	SE	95% CI	χ^2 值	P 值
NLR	≥ 3.57	5.6	1.421	2.815~8.385	8.341	0.004
	< 3.57	9.6	1.269	7.113~12.087		
PLR	≥ 159.75	5.97	0.732	4.535~7.405	24.967	< 0.001
	< 159.75	13.4	2.433	8.631~18.169		
SII	≥ 466.17	5.6	0.615	4.394~6.806	37.665	< 0.001
	< 466.17	14.77	1.563	11.707~17.833		
CA199	≥ 30.75 U/ml	6.37	0.847	4.709~8.031	23.706	< 0.001
	< 30.75 U/ml	15.57	3.944	7.839~23.301		

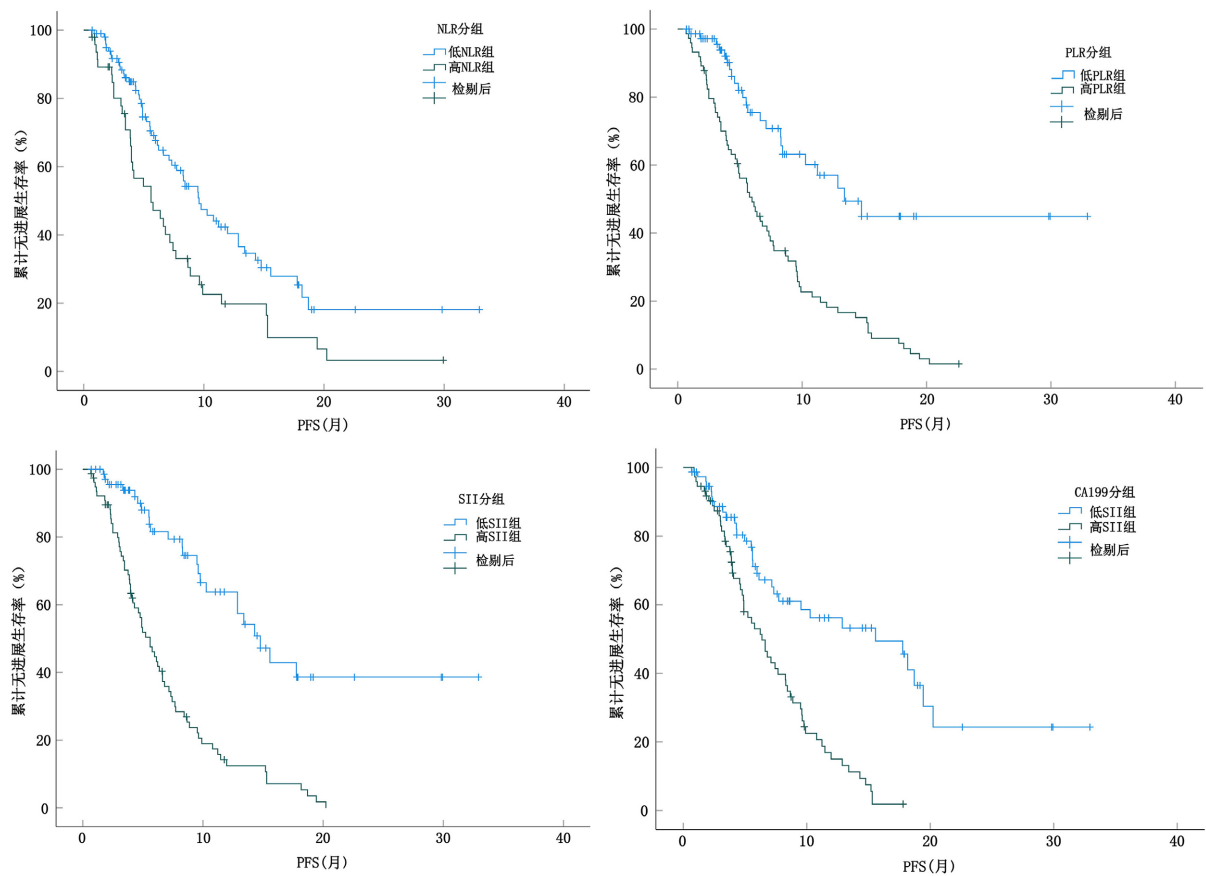


Figure 2. PFS K-M curves of gastric cancer patients at different biomarker levels

图 2. 不同生物标志物水平胃癌患者的 PFS K-M 曲线

3.3. Cox 回归模型评估 ICI 治疗预后的相关因素

根据收集的患者的的一般病例资料及不同生物标志物分组对各变量赋值, 详见表 3。Cox 比例风险回归模型单因素分析表明: 存在淋巴结转移(HR = 1.89, 95% CI 1.15~3.11)、组织学低分化(HR = 2.31, 95% CI 1.34~3.98)、NLR ≥ 3.57 (HR = 2.15, 95% CI 1.33~3.47)、PLR ≥ 159.75 (HR = 2.08, 95% CI 1.26~3.42)、SII ≥ 466.17 (HR = 2.42, 95% CI 1.52~3.86)及 CA199 ≥ 30.75 U/ml (HR = 2.67, 95% CI 1.68~4.24)均与 PFS 缩短显著相关($P < 0.05$)。多因素分析进一步确认组织学低分化(HR = 2.05, $P = 0.008$)、SII 高水平(HR = 2.18, $P = 0.002$)和 CA199 升高(HR = 2.53, $P < 0.001$)是影响晚期胃癌患者 ICI 治疗预后的独立危险因素, 详见表 4。

Table 3. Clinical characteristics and assignment of each variable

表 3. 各变量临床特征及赋值情况

变量	赋值情况
年龄	<65 岁 = 0, ≥ 65 岁 = 1
性别	女 = 0, 男 = 1
BMI	≥ 18.5 kg/m ² = 0, <18.5 kg/m ² = 1
肝转移	否 = 0, 是 = 1
淋巴结转移	否 = 0, 是 = 1
分期	III = 0, IV = 1

续表

分化程度	中高分化 = 0, 低分化 = 1
手术史	否 = 0, 是 = 1
治疗方案	免疫 + 化疗 + 靶向 = 0, 免疫 + 化疗 = 1
PD-L1 类型	替雷利珠单抗/特瑞普利单抗/卡瑞利珠单抗 = 0, 信迪利单抗 = 1
NLR	<3.57 = 0, ≥3.57 = 1
PLR	<159.75 = 0, ≥159.75 = 1
SII	<466.17 = 0, ≥466.17 = 1
CA199	<30.75 U/ml = 0, ≥30.75 U/ml = 1

Table 4. Univariate and multivariate analysis of the prognosis of ICIs by Cox regression model
表 4. Cox 回归模型对 ICIs 治疗预后的单因素及多因素分析

变量	单因素			多因素		
	HR (95% CI)	Wald χ^2	P 值	HR (95% CI)	Wald χ^2	P 值
年龄	0.978 (0.641~1.494)	0.010	0.919	-	-	-
性别	1.032 (0.601~1.775)	0.013	0.908	-	-	-
BMI	0.876 (0.496~1.549)	0.207	0.649	-	-	-
肝转移	1.333 (0.865~2.055)	1.694	0.193	-	-	-
淋巴结转移	4.410 (1.787~10.880)	10.368	0.001	2.274 (0.881~5.871)	2.884	0.089
分期	1.211 (0.759~1.933)	0.645	0.422			
分化程度	1.571 (1.037~2.380)	4.548	0.033	1.785 (1.163~2.738)	7.041	0.008
手术史	1.094 (0.722~1.658)	0.181	0.671	-	-	-
治疗方案	0.823 (0.545~1.243)	0.858	0.354	-	-	-
PD-L1 类型	1.102 (0.718~1.691)	1.196	0.658	-	-	-
NLR	1.825 (1.205~2.763)	8.068	0.005	0.657 (0.402~1.074)	2.801	0.094
PLR	3.127 (1.950~5.016)	22.363	<0.001	1.677 (0.933~3.012)	2.991	0.084
SII	3.938 (2.459~6.307)	32.535	<0.001	2.762 (1.488~5.127)	10.370	0.001
CA199	2.988 (1.884~4.741)	21.613	<0.001	2.161 (1.336~3.495)	9.854	0.002

4. 讨论

胃癌作为全球高发恶性肿瘤，流行病学数据显示其疾病负担沉重，根据 Globocan 2022 统计[6]，该病年新增确诊病例约 96.9 万例，其中 75.7%集中于亚洲地区，提示显著的地域分布差异。现有临床证据表明[7]，胃癌患者五年总生存率(OS)仅达 35.1%，显著低于恶性肿瘤整体生存水平(40.5%)，反映出当前治疗策略仍面临严峻挑战。当前免疫治疗在晚期胃癌(尤其不可切除或转移性病例)领域取得突破性进展，推动临床实践模式的革命性转变[8]。这一进展源于重要研究的持续积累：从三线治疗 ATTRACTION-2 试验[9]到一线治疗 CheckMate 649 [10]、KEYNOTE-062 [11]、KEYNOTE-811 [12]、ORIENT-16 [13]等多项临床试验均证实，PD-1 抑制剂可显著提升晚期患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)，确立胃癌治疗新标准。但并不是所有患者都能从 ICIs 治疗中获益，2%~4%的患者会发生危及生命的免疫相关不良反应 (Treatment Related Adverse Events, TRAEs) [14]。因此，迫切需要寻找有效的免疫疗效相关预测指标可以

更早地筛选出获益人群。当前学界普遍确认, PD-L1 表达水平、肿瘤突变负荷(TMB)及微卫星不稳定性(MSI)等肿瘤源性生物标志物可作为免疫治疗生存预后的关键预测因子[15], 但其临床应用仍面临各种挑战: 部分标志物的预后意义尚存争议, 且检测需依赖免疫组化或基因检测, 过程耗时耗力、成本高昂。因此, 探索更便捷、经济的替代生物标志物, 对提升免疫治疗精准性至关重要。

近年来, 越来越多的研究集中在肿瘤微环境上, 全身炎症反应(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)在各种肿瘤的发生和发展中起重要作用。肿瘤微环境中的炎症状态变化可通过外周血生物标志物表现出来, 其中中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)、血小板与淋巴细胞比率(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比率(LMR)和其他一些联合炎性指标在恶性肿瘤疗效监测及预后判断中具有重要生物学意义[16]。Muangto T 等[17]在一项针对 49 例子宫内膜癌患者的研究中发现, NLR 和 PLR 与肿瘤肌层浸润深度存在显著正相关性($P < 0.05$), 较高的 NLR 和 PLR 水平对于预测超过 50% 的肌层浸润深度具有一定的效能, 结果显示出较高的敏感度和阳性预测值(PPV)。肌层浸润深度是评估子宫内膜癌进展和预后的重要病理因素, 该结果提示相关炎性指标可能反映了肿瘤侵袭的微环境状态, 其升高与子宫内膜癌更具侵袭性的局部生长行为相关联。王天等[18]以接受免疫巩固治疗的III期老年非小细胞肺癌(NSCLC)病人为研究对象, 分析表明低 NLR 和低 PLR 与良好的 PFS 和 OS 相关($P < 0.05$), 研究提示 PD-1 抑制剂治疗前较低的 PLR 和较高的绝对淋巴细胞计数(ALC)水平可能与老年患者较好的预后相关, 其中 PLR 可作为 PD-1 抑制剂巩固治疗的一个潜在预后预测指标。类似地, 在另一项研究[19]中对于接受纳武利尤单抗治疗的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者中, 系统免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)及血小板与淋巴细胞比率(PLR)同样表现出预测 ICIs 治疗疗效及预后的可能性, 可被视为潜在的预测性生物标志物。

本研究 ROC 曲线分析结果显示, NLR、PLR、SII、CA199 对接受 ICIs 治疗的晚期胃癌患者的预后均有一定的预测价值, 得出各生物标志物的最佳临界值, 将晚期胃癌患者分为高值组和低值组, NLR、PLR、SII、CA199 与疾病控制之间显示出相关性, 各生物标志物值越高, 疾病控制越差。Kaplan-Meier 生存分析结果表明, 高值组患者的中位 PFS 显著缩短: NLR、PLR、SII、CA199 高值组中位 PFS 分别为 5.6 个月、5.97 个月、5.6 个月、6.37 个月, 上述结果均显著低于对应低值组生存时间: 低 NLR 组 9.6 个月, 低 PLR 组 13.4 个月, 低 SII 组 14.77 个月, 低 CA199 组 15.57 个月, 经 Log-Rank 检验证实, 各指标高低水平组间生存差异均具统计学意义($P < 0.05$)。研究结果不仅验证了既往在肺癌、子宫内膜癌等瘤种中的发现, 更重要的是将炎症标志物的应用背景拓展至胃癌的免疫治疗领域。武琳琳等[20]发现高 NLR、高 CA199 是影响晚期胃癌患者接受 ICIs 治疗后 PFS 的独立危险因素; 王冬慧等[21]证实了外周血 T 淋巴细胞亚群及 NLR 可作为预测进展期胃癌免疫治疗疗效的生物标志物的临床价值。本研究在这些基础上, 系统探讨了 NLR、PLR、SII 及 CA199 与 ICIs 疗效的关系, 多项指标的联合应用减轻了对结果的交互或调节作用, 为个体化治疗策略的制定提供了更全面的理论依据和实用工具。

本研究 Cox 比例风险模型分析中多因素分析显示, 组织学低分化、高 SII、高 CA199 是影响晚期胃癌患者 ICIs 治疗预后的独立危险因素。分析原因如下: 低分化胃癌(PDGC)细胞分化程度低, 异质性高, 常伴随上皮-间质转化, 导致肿瘤抗原表达减少, 免疫原性显著降低, 形成“冷肿瘤”表型, 加上肿瘤微环境中调节性 T 细胞、M2 型巨噬细胞浸润增加, PD-L1 表达降低, 共同抑制 CD8+ T 细胞功能, 削弱 ICIs 的免疫激活作用[22]。此外, 低分化胃癌侵袭性强, 易早期转移(如腹膜扩散), 在 ICIs 起效前已快速进展。SII 升高提示全身炎症反应亢进: 中性粒细胞释放促炎因子(IL-6、TNF- α)激活 STAT3/NF- κ B 通路, 促进肿瘤增殖、血管生成及免疫抑制微环境形成; 血小板通过释放一系列促进生长的细胞因子和趋化因子, 如转化生长因子- β (TGF- β)和血小板源性生长因子(PDGF), 协助肿瘤细胞增殖及逃避免疫监视并转移[23]; 淋巴细胞减少导致 CD8+ T 细胞功能耗竭, 直接削弱 ICIs 疗效。CA199 水平升高与肿瘤体积大、腹膜转移及晚期分期显著相关, 直接反映高肿瘤负荷, 其糖基化修饰可抑制树突细胞(DCs)成熟和 T 细胞

活化, 并促进 M2 型巨噬细胞极化形成免疫抑制微环境[24]。此外, CA199 动态变化是早期耐药标志, 治疗中持续高水平提示肿瘤活性未受控, PFS 显著缩短。

本研究存在以下局限性: 首先, 本研究为单中心设计, 受试者来源相对单一, 且部分受试者的随访周期较短, 可能影响结果的稳定性和长期效应评估。另一个重要局限是治疗方案的异质性, 由于本研究样本规模相对较小, 大部分患者接受的是最常见方案(ICIs 协同标准化疗), 从而未对治疗类型、剂量及疗程进行统一控制或分层亚组分析, 这可能会混淆生物标志物与预后之间的真实关联。最后, 本研究未能纳入一些已知或潜在的关键生物标志物(如 CEA、CA125、循环肿瘤 DNA 等), 因此无法全面评估多项标志物联合应用的临床价值。未来研究应致力于扩大样本量、延长随访时间、纳入更多关键生物标志物、开展多中心合作, 并尽可能规范治疗协议或进行亚组分析以控制异质性, 以更全面地验证现有发现, 从而为临床实践提供更坚实的依据。

综上所述, 治疗前 NLR、PLR、SII 及 CA199 水平与晚期胃癌患者 ICIs 治疗的 PFS 显著相关。其中, SII 和 CA199 作为简便、有效的生物标志物, 在预测相关人群对 ICIs 的治疗反应及生存结局方面展现出潜力。

基金项目

2024 年度安徽省卫生健康科研项目(编号: 2024BAg20002)。

参考文献

- [1] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [2] Zhu, Y., Zhao, W. and Mao, G. (2022) Perioperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Changes plus CA199 in Predicting the Prognosis of Patients with Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 1007-1021. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-411>
- [3] Knetki-Wróblewska, M., Grzywna, A., Krawczyk, P., Wojas-Krawczyk, K., Chmielewska, I., Jankowski, T., *et al.* (2025) Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) in Second-Line Immunotherapy for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 749-760. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-675>
- [4] Deng, M., Qing, Y., Qiu, D., Sheng, Y., Zhou, J. and Sun, L. (2025) The Prognostic Value of Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Patients with Esophageal Cancer Undergoing Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1536920. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1536920>
- [5] Kou, J., Huang, J., Li, J., Wu, Z. and Ni, L. (2023) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis and Responsiveness to Immunotherapy in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 3895-3905. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01035-y>
- [6] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [7] Zeng, H., Chen, W., Zheng, R., Zhang, S., Ji, J.S., Zou, X., *et al.* (2018) Changing Cancer Survival in China during 2003-15: A Pooled Analysis of 17 Population-Based Cancer Registries. *The Lancet Global Health*, **6**, e555-e567. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30127-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30127-x)
- [8] Christodoulidis, G., Koumarelas, K.E. and Kouliou, M.N. (2024) Revolutionizing Gastric Cancer Treatment: The Potential of Immunotherapy. *World Journal of Gastroenterology*, **30**, 286-289. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i4.286>
- [9] Boku, N., Satoh, T., Ryu, M., Chao, Y., Kato, K., Chung, H.C., *et al.* (2021) Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric Cancer (ATTRACTION-2): 3-Year Update and Outcome of Treatment Beyond Progression with Nivolumab. *Gastric Cancer*, **24**, 946-958. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01173-w>
- [10] Janjigian, Y.Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., *et al.* (2021) First-Line Nivolumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Advanced Gastric, Gastro-Oesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma (CheckMate 649): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **398**, 27-40.

- [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
- [11] Shitara, K., Van Cutsem, E., Bang, Y., Fuchs, C., Wyrwicz, L., Lee, K., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients with First-Line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 1571-1580. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
- [12] Janjigian, Y.Y., Kawazoe, A., Yañez, P., Li, N., Lonardi, S., Kolesnik, O., *et al.* (2021) The KEYNOTE-811 Trial of Dual PD-1 and HER2 Blockade in HER2-Positive Gastric Cancer. *Nature*, **600**, 727-730. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3>
- [13] Xu, J., Jiang, H., Pan, Y., Gu, K., Cang, S., Han, L., *et al.* (2023) Sintilimab plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **330**, 2064-2074. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19918>
- [14] Kim, R.D., Chung, V., Alese, O.B., El-Rayes, B.F., Li, D., Al-Toubah, T.E., *et al.* (2020) A Phase 2 Multi-Institutional Study of Nivolumab for Patients with Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncology*, **6**, 888-894. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0930>
- [15] Kono, K., Nakajima, S. and Mimura, K. (2020) Current Status of Immune Checkpoint Inhibitors for Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **23**, 565-578. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01090-4>
- [16] 王飞宇, 黄新恩. 外周血炎症性指标对胃癌免疫治疗预后的预测价值[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(10): 19-22.
- [17] Muangto, T., Maireang, K., Poomtavorn, Y., Thaweekul, Y., Punyashthira, A., Chantawong, N., *et al.* (2022) Study on Preoperative Neutrophil/Lymphocyte (NLR) and Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Factor in Endometrial Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **23**, 3317-3322. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.10.3317>
- [18] 王天, 叶劲军, 李慧, 等. 免疫巩固治疗前 NLR、PLR 与 III 期老年非小细胞肺癌病人预后的相关性[J]. 实用老年医学, 2023, 37(11): 1120-1124.
- [19] Liu, J., Li, S., Zhang, S., Liu, Y., Ma, L., Zhu, J., *et al.* (2019) 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. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22964. <https://doi.org/10.1002/jcla.22964>
- [20] 武琳琳, 汤雷, 张艳, 等. PLR NLR 及 CA199 与免疫治疗晚期胃癌患者预后的关系研究[J]. 河北医学, 2024, 30(10): 1666-1671.
- [21] 王冬慧, 荀玉芳, 高晓鹏, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群及 NLR 对进展期胃癌免疫治疗疗效的预测价值分析[J]. 国际消化病杂志, 2023, 43(4): 280-284.
- [22] Zhou, X., Yang, J., Lu, Y., Ma, Y., Meng, Y., Li, Q., *et al.* (2023) Relationships of Tumor Differentiation and Immune Infiltration in Gastric Cancers Revealed by Single-Cell RNA-Seq Analyses. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **80**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04702-1>
- [23] Cai, C., Liu, Y., Lu, R., Fan, X., Zeng, S. and Gan, P. (2025) Platelets in Cancer and Immunotherapy: Functional Dynamics and Therapeutic Opportunities. *Experimental Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s40164-025-00676-x>
- [24] Zhang, D., Cui, F., Zheng, K., Li, W., Liu, Y., Wu, C., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Process of CA19-9 Production and Dynamics of the Immune Microenvironment between CA19-9 (+) and CA19-9 (-) PDAC. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2415-2428. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003130>