

# 外周血指标在PD-L1低表达晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效评价中作用分析

陆海燕<sup>1</sup>, 路中<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>海军青岛特勤疗养中心门诊部, 山东 青岛

<sup>2</sup>山东第二医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 山东 潍坊

收稿日期: 2026年2月6日; 录用日期: 2026年2月28日; 发布日期: 2026年3月11日

## 摘要

晚期非小细胞肺癌(NSCLC)是全球癌症相关死亡的主要原因。免疫检查点抑制剂(ICIs)彻底改变了驱动基因阴性晚期NSCLC的治疗格局,但其疗效与程序性死亡配体1(PD-L1)的表达水平密切相关。PD-L1低表达患者群体庞大,其一线免疫治疗疗效有限且异质性高,因此迫切需要可靠的生物标志物来指导治疗决策。近年来,外周血液标志物因其无创、简便、可动态监测的独特优势而备受关注。本综述系统分析了改良格拉斯哥预后评分(mGPS)、C反应蛋白(CRP)、C反应蛋白与白蛋白比值(CAR)、血小板与淋巴细胞比率(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)以及乳酸脱氢酶(LDH)等外周血液标志物,在PD-L1低表达晚期NSCLC一线免疫治疗疗效评价与预后预测中的价值。现有证据表明,这些标志物与患者的生存预后和治疗反应显著相关,展现出巨大的应用潜力。动态监测这些指标有助于早期识别潜在获益人群或治疗耐药,从而为PD-L1低表达这一临床难题提供个体化治疗的决策依据,最终优化治疗策略。

## 关键词

非小细胞肺癌, PD-L1低表达, 免疫治疗, 外周血液标志物, 疗效预测

# Analysis of the Role of Eripheral Blood Indicators in Evaluating the Efficacy of Immunotherapy for Advanced NSCLC with Low PD-L1 Expression

Haiyan Lu<sup>1</sup>, Zhong Lu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Outpatient Department, Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of PLA Navy, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Oncology Department, The Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

Received: February 6, 2026; accepted: February 28, 2026; published: March 11, 2026

文章引用: 陆海燕, 路中. 外周血指标在 PD-L1 低表达晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效评价中作用分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1845-1853. DOI: 10.12677/acm.2026.163970

## Abstract

Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is a leading cause of cancer-related mortality worldwide. While immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the treatment landscape for driver-gene-negative advanced NSCLC, their efficacy is closely tied to programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression levels. A significant proportion of patients with low PD-L1 expression derive limited and heterogeneous benefit from first-line immunotherapy, creating a pressing need for reliable biomarkers to guide treatment decisions. In recent years, peripheral blood biomarkers have garnered considerable attention due to their non-invasive, convenient, and dynamically monitorable advantages. This review comprehensively analyzes the role of various peripheral blood biomarkers—including the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), C-reactive protein (CRP), CRP-to-albumin ratio (CAR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and lactate dehydrogenase (LDH)—in evaluating the efficacy and predicting outcomes of first-line immunotherapy in PD-L1 low-expression advanced NSCLC. Accumulated evidence indicates that these biomarkers are significantly associated with patient survival and treatment response, demonstrating considerable potential for clinical application. Dynamic monitoring of these markers could facilitate the early identification of patients who are likely to benefit or develop resistance, thereby informing personalized treatment strategies for the clinically challenging PD-L1 low-expression population and ultimately optimizing therapeutic approaches.

## Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, PD-L1 Low Expression, Immunotherapy, Peripheral Blood Biomarkers, Efficacy Prediction

Copyright © 2026 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

肺癌在全球及中国均为发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。世界卫生组织国际癌症研究机构 2022 年全球癌症统计显示, 肺癌发病率已超过乳腺癌, 位居首位。2022 年全球新发肺癌病例约为 248.03 万例, 占全部新发癌症病例数的 12.4%; 同时肺癌也是癌症死亡的主要原因, 2022 年肺癌死亡人数 181.72 万, 占癌症死亡总数的 18.7% [1]。在中国, 肺癌的发病率和死亡率同样均居首位[2]。尽管诊疗水平持续提升, 肺癌的诊断与治疗取得进展, 但仍有三分之二的患者在初诊时已是晚期, 5 年生存率仅为 10%~20%。

## 2. 晚期非小细胞肺癌的诊断与治疗现状

肺癌按病理类型分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC), 其中 NSCLC 是最常见的病理亚型, 占有肺癌病例的 85% [1]。目前, NSCLC 的主要治疗手段主要包括: 手术、化疗、放疗、分子靶向治疗及免疫治疗等。然而, 化疗和放疗(包括新辅助和/或辅助治疗)在局部晚期及转移性 NSCLC 中仅能带来有限的总生存期(OS)延长, 同时伴随较大的毒副作用[3]。近年来, 随着分子生物学研究的深入, 揭示出部分 NSCLC 患者存在特定的驱动基因突变, 如表皮生长因子受体(EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(ALK)重排等。针对这些驱动基因的靶向治疗已成为驱动基因阳性 NSCLC 患者的标准治疗方案, 显著延长了患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS) [3]。然而, 仍有相当比例的患者为驱动基因阴性, 其在传

统治疗方法下预后极差, 5 年生存率极低。免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现彻底改变了晚期 NSCLC 的治疗格局[4]。与单纯含铂化疗相比, ICIs 在无驱动基因突变或易位的 NSCLC 患者中显示出更高的 OS 和 PFS, 为晚期患者带来了新的希望。免疫治疗通过调动机体免疫系统识别并攻击肿瘤细胞, 尤其是通过阻断免疫检查点以激活 T 细胞, 从而有效杀伤肿瘤。程序性死亡受体(PD-1)及其配体(PD-L1)抑制剂是免疫治疗的重要组成部分, 在 PD-L1 高表达患者中, 其疗效显著优于传统的化疗[5]。这类药物通过阻断肿瘤细胞和免疫细胞间的抑制信号, 激活免疫系统中的 T 细胞功能, 恢复抗肿瘤免疫反应。然而, 免疫治疗的疗效并非对所有患者都有效, 疗效与患者的 PD-L1 表达水平密切相关。

### 3. PD-L1 低表达驱动基因阴性晚期 NSCLC 的临床特点

#### 3.1. 患者人口学特征

**年龄分布:** 多项研究表明, PD-L1 低表达、驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的年龄范围广, 但通常以中老年患者居多[6]。随着年龄增长, 免疫系统功能逐渐衰退, 可能影响免疫治疗的疗效。

**性别差异:** 男性患者由于吸烟率较高等因素, 其肿瘤生物学特征和免疫微环境与女性存在差异, 间接影响免疫治疗反应[7]。

**吸烟史:** 吸烟是 NSCLC 的重要危险因素之一。对于 PD-L1 低表达患者, 吸烟史与免疫治疗疗效之间存在复杂的关系。有研究显示, 既往有吸烟史的患者往往具有更高的肿瘤突变负荷, 从而产生更多新抗原, 增强免疫原性[8]。然而, 长期吸烟也可能导致肺部慢性炎症, 改变肿瘤微环境, 对免疫治疗产生双重影响。

#### 3.2. 肿瘤特征

**肿瘤分期:** 晚期(IIIB-IV 期)患者常伴有局部或远处转移。较高的肿瘤负荷可能对免疫系统造成更强的抑制, 也增加了免疫治疗控制肿瘤进展的难度。不同分期及转移部位的患者在免疫治疗中的获益存在差异。

**组织学类型:** NSCLC 主要包括腺癌和鳞状细胞癌等组织学类型。在 PD-L1 低表达患者中, 二者对免疫治疗的反应也并不一致[9]。腺癌通常具有更复杂的肿瘤微环境和基因变异模式, 而鳞状细胞癌则可能与吸烟相关的突变特征更为明显, 这些差异可能影响免疫治疗的疗效。

**肿瘤大小和位置:** 肿瘤体积与免疫治疗疗效之间相关[10]。体积较大的肿瘤往往具有更高的肿瘤负荷和更复杂的肿瘤微环境, 包括更多的免疫抑制细胞和因子。肿瘤的解剖位置亦可能影响局部免疫状态和治疗策略。例如, 靠近大血管或重要器官的肿瘤在治疗中受限较多, 其免疫细胞浸润模式也可能与其他部位不同, 从而影响免疫治疗反应。

### 4. 晚期 NSCLC 一线免疫治疗: PD-L1 表达与临床困境

PD-L1 是肿瘤细胞表面表达的一种重要免疫抑制分子, 通过与 T 细胞上的 PD-1 受体结合, 形成了“PD-1/PD-L1”信号通路[11]。该通路能够抑制 T 细胞的活化, 削弱细胞毒性反应, 使肿瘤细胞逃避免疫监视, 从而持续生长与扩散。PD-L1 高表达通常提示肿瘤具有更强的免疫逃逸能力, 因此成为肿瘤免疫治疗的重要靶点。通过阻断 PD-1/PD-L1 通路, 免疫检查点抑制剂(ICIs, 如纳武利尤单抗、帕博利珠单抗)可恢复 T 细胞的活性, 使其重新识别并攻击肿瘤细胞。这一策略在多种恶性肿瘤(包括肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌等)中均显示出显著疗效, 特别是在 PD-L1 高表达的患者中疗效尤为突出。

在 KEYNOTE-024 研究中, 针对 PD-L1 表达水平  $\geq 50\%$  的晚期 NSCLC 患者, 与含铂化疗相比, 帕博利珠单抗显示出显著的生存获益, 其 PFS 和 OS 均明显优于化疗组。这一研究结果使得帕博利珠单抗

获得了作为 PD-L1 高表达(TPS  $\geq$  50%)晚期 NSCLC 患者一线治疗的适应症。但对于 PD-L1 低表达( $1\% \leq$  PD-L1  $\leq$  49%)或阴性患者(PD-L1  $< 1\%$ ), 疗效优势并不明显, 提示 PD-L1 表达水平对免疫治疗反应具有决定性影响[12]。KEYNOTE-042 研究扩大了研究范围, 纳入 PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  的患者。结果显示, 在 TPS  $\geq 50\%$ 、 $\geq 20\%$  及  $\geq 1\%$  三个亚组中, 帕博利珠单抗组 OS 均显著优于化疗组[13][14]。随着 KEYNOTE 系列研究 5 年研究数据的进一步公布, 证实了无论 PD-L1 表达水平如何, 患者均能从免疫治疗中获益[14][15], 但获益幅度仍随 PD-L1 水平升高而增强。在 CheckMate 057 试验显示, 纳武利尤单抗在 PD-L1 高表达的 NSCLC 患者中显示出更高的客观缓解率(ORR)和更长的 OS [9]。反之, 对于 PD-L1 低表达患者, 纳武利尤单抗的疗效明显降低, 生存获益并不显著。这进一步证实了 PD-L1 表达水平与 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效呈正相关。IMpower110 研究结果表明, 在 PD-L1  $\geq 50\%$  的患者中, 阿替利珠单抗显著延长 PFS (8.1 个月 vs 5.0 个月)和 OS (20.2 个月 vs 13.1 个月), 而在低表达人群中, 生存获益相对有限[16]。2021 年, KEYNOTE-021G、189 与 407 研究公布了东亚人群的 3 年生存汇总分析数据, 在 PD-L1 阴性人群中, 帕博利珠单抗联合化疗相比单纯化疗显著延长了中位 OS (21.3 个月 vs 12.6 个月)并提高了 3 年 OS 率(33% vs 19%) [17]。2023 年世界肺癌大会(WCLC)公布的五年更新数据进一步验证了此趋势: 在 PD-L1 阴性人群中, 联合治疗的五年 OS 率为 12.5%, 对照组为 9.3%; 中位 OS 分别为 18.3 个月和 11.4 个月(HR = 0.64, 95%CI: 0.51~0.79) [18]。Check Mate-227 研究结果显示, 无论 PD-L1 表达状态如何, 与化疗相比, 纳武利尤单抗 + 伊匹木单抗联合治疗显著改善了转移性 NSCLC 患者的 OS (PD-L1  $\geq 1\%$  组中, 5 年 OS 率: 24% vs 14%; PD-L1  $< 1\%$  组中, 5 年 OS 率: 19% vs 7%), 且停药三年以上的患者仍能维持持久临床获益[14]。

尽管联合策略改善了 PD-L1 低表达/阴性人群的预后, 但相较于 PD-L1 高表达人群, 其绝对获益仍较低。根据中国真实世界研究(EXPRESS II), PD-L1 阴性人群在晚期 NSCLC 中占比高达 48.2%, 而高表达( $\geq 50\%$ )者仅占 21.5% [6]。这一庞大“灰色地带”人群的治疗选择仍面临挑战, 亟需更精细化的生物标志物来筛选优势人群、预测疗效并监测耐药。

## 5. 系统性炎症与 PD-L1 低表达肿瘤微环境的生物学联系

PD-L1 低表达肿瘤的免疫微环境常表现为“免疫荒漠”或“免疫排斥”表型, 其特征是效应 T 细胞浸润不足或功能抑制。越来越多的证据表明, 全身性炎症反应与局部肿瘤微环境(TME)的塑造及免疫治疗耐药密切相关, 这可能部分解释了 PD-L1 低表达患者对 ICIs 反应不佳的原因。

### 5.1. 炎症因子对免疫细胞功能的抑制

外周血中持续升高的系统性炎症标志物(如 CRP、IL-6)反映了体内存在慢性炎症状态。这种状态可导致骨髓产生大量未成熟的中性粒细胞和髓源性抑制细胞(MDSCs)。这些细胞浸润到 TME 中, 通过产生精氨酸酶-1、活性氧簇(ROS)和一氧化氮(NO)等机制, 直接抑制细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的增殖和功能, 并促进调节性 T 细胞(Treg)的扩增, 从而创造一个免疫抑制性的微环境[19] [20]。即使在 PD-1/PD-L1 通路被阻断的情况下, 这种强烈的、多环节的免疫抑制网络也可能导致 T 细胞无法被有效激活, 从而导致原发耐药。

### 5.2. 炎症对肿瘤细胞表型的调节

炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )在正常情况下可诱导肿瘤细胞表达 PD-L1, 作为适应性免疫抵抗机制。然而, 在 PD-L1 低表达的肿瘤中, 可能存在 JAK/STAT 信号通路缺陷或其他表观遗传学改变, 导致其对炎症信号诱导 PD-L1 表达的能力下降[21]。同时, 慢性炎症可能通过下调肿瘤细胞主要组织相容性复合体 I 类(MHC-I)分子的表达, 使肿瘤细胞更难被 T 细胞识别, 从而绕过免疫监视

[22]。此外, 炎症 TME 可上调其他抑制性免疫检查点分子, 如淋巴细胞激活基因-3 (LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3 (TIM-3) 等, 为肿瘤提供替代性的免疫逃逸途径, 导致针对单一 PD-1/PD-L1 轴的 ICIs 治疗失败[23]。

由此可见, PD-L1 表达水平并非免疫治疗疗效的唯一预测因素。还有其他多种因素共同影响着免疫治疗的效果, 如肿瘤突变负荷(TMB)、肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、循环肿瘤 DNA (ctDNA)、微卫星不稳定性(MSI)等, 但这些检测项目的技术要求高、成本高, 限制了其广泛使用。因此, 寻找可替代且易获取的免疫治疗相关生物标志物已成为当前研究热点。

## 6. 外周血液标志物在肿瘤治疗中的价值

外周血液生物标志物因其检测方式无创、简便、可重复监测, 近年来在肿瘤研究中受到广泛关注。对于晚期肺癌患者而言, 血液标志物(中性粒细胞 - 淋巴细胞比率、血小板 - 淋巴细胞比率、C 反应蛋白等)能够为疾病进展、疗效评估和生存预测提供参考。外周血液标志物的动态监测不仅能够反映肿瘤负荷的变化, 还能在一定程度上预测免疫治疗的疗效, 有助于早期识别治疗无效或可能发生耐药的患者, 及时调整治疗方案。

在免疫治疗背景下, 部分外周血指标(如淋巴细胞计数、中性粒细胞 - 淋巴细胞比率、血清乳酸脱氢酶等)与患者的免疫状态及治疗反应密切相关。已有研究表明, 这些指标与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果有一定的关联, 尤其是在预测患者的 OS 和 PFS 方面具有潜在的指导价值[24]。

### 6.1. 改良格拉斯哥预后评分(mGPS)和 C 反应蛋白(CRP)

血清白蛋白和 C 反应蛋白(CRP)分别反映全身营养和炎症水平。mGPS 是一种综合评估患者营养状态和炎症反应程度的指标, 它结合了血清白蛋白水平和 CRP 水平。白蛋白  $< 35$  mg/L 和 CRP  $> 10$  mg/L 的患者得分为 2, 如果存在这些异常值中的任何一个, 则得分为 1, 两者均异常得分为 0。研究表明在 PD-L1 低表达晚期 NSCLC 患者中, mGPS 评分高(如 $\geq 2$ 分)和 CRP 水平升高(如 $> 10$  mg/L)通常与较差的免疫治疗预后密切相关[25]。TobiasBald 教授团队的一项研究, 评估了 CRP 动态变化在接受免疫治疗的 NSCLC 患者中的预测价值。在回顾性队列中, 有 31.4% (N = 33) 的患者为 CRP 无反应者, 39.0% (N = 41) 为 CRP 反应者, 29.5% (N = 31) 为 CRP 突发反应者。三组的中位 PFS 分别为 2.6, 12.1 和 9.2 个月, 中位 OS 分别为 11.8, 28.2 和 21.5 个月[26]。这提示 CRP 反应/突发反应与免疫治疗后的 PFS 和 OS 延长有关, CRP 动态变化或可作为 PD-L1 低表达患者免疫治疗的预后评估工具。

### 6.2. C 反应蛋白与白蛋白比值(CAR)

C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)在 NSCLC 患者中的预后价值已得到验证[27]。Araki 等[28]分析了 113 例接受免疫治疗的 NSCLC 患者的临床信息, 通过受试者操作特征曲线下面积计算 CAR 的最佳临界值为 0.83, 测量 CAR 基线值和纳武利尤单抗治疗 8 周后的数值, 研究 CAR 时间序列变化。研究结果发现疾病部分缓解(PR)患者 CAR 较基线水平降低( $P = 0.002$ ), 其中位 OS 和 PFS 均长于疾病进展(PD)患者。另外研究显示基线  $CAR \geq 0.83$  与 1 年病死率增加和较差的预后相关。Ogura 等[29]的研究也将 CAR 纳入考量, 以 0.424 为临界值, 基线  $CAR \geq 0.424$  的接受免疫联合化疗的 NSCLC 患者 OS 与 PFS 较  $CAR < 0.424$  者缩短。此外, 一项回顾性研究表明, 在接受纳武利尤单抗治疗的 NSCLC 患者中, CAR 水平升高与早期死亡(3 个月内死亡)事件相关[30]。可见 CAR 不仅可预测患者免疫治疗反应, 还可帮助识别早期风险。然而, 不同研究的 CAR 阈值差异较大, 尚无统一的标准来界定 CAR 的临界值, 因此还需进一步临床试验验证。

### 6.3. 血小板与淋巴细胞的比率(PLR)

PLR 升高已被证明与许多癌症患者的生存率低有关。周柯等人的一项荟萃分析结果显示[31], PLR 升高与较差的 OS (HR = 2.24; 1.87~2.68;  $I^2 = 44\%$ ;  $P = 0.01$ )和 PFS (HR = 1.66; 95% CI: 1.36~2.04;  $I^2 = 64\%$ ;  $P < 0.01$ )相关。此外, 升高的 PLR 显示较低的 ORR (OR = 0.61; 95% CI: 0.43~0.87,  $I^2 = 20\%$ ;  $P = 0.29$ )和 DCR (OR = 0.44; 95% CI: 0.27~0.72,  $I^2 = 61\%$ ;  $P = 0.02$ )相关。夏经纬等人报道[32], 低 PLR 可能与黑色素瘤和 NSCLC 癌症患者更好的生存率有关, 并且  $PLR \leq 170$  与 PFS 显著相关。Ksienski 等[33]单独对在临床试验外接受帕博利珠单抗治疗的 NSCLC 患者的 PLR 进行了研究, 证明高 PLR 与较短 OS 相关。因此, PLR 可以作为 PD-L1 低表达患者的一项疗效评估工具。

### 6.4. 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)

多项研究表明, NLR 值与先天免疫反应的激活之间存在密切联系, 在许多癌症类型中, 高 NLR 值与肿瘤侵袭性特征相关, 包括早期可手术癌症存在微血管浸润和淋巴结受累, 或晚期肿瘤存在多个远处转移[34] [35]。NLR 值已被证明是不同恶性肿瘤患者在不同疾病阶段和治疗方法的预后的可靠预测指标。Chen 等[36]的大型回顾研究发现免疫治疗后第 6 周、第 12 周 NLR 下降的 NSCLC 患者 PFS 和 OS 长于 NLR 升高的患者( $P < 0.001$ )。在另一项研究中, NLR 较低的患者在接受 ICIs 治疗后的生存期显著长于 NLR 较高的患者[37]。对于 PD-L1 低表达的患者, NLR 被认为是与疗效密切相关的因素, 可以帮助识别可能获益的患者。

### 6.5. 乳酸脱氢酶(LDH)

LDH 是一种由快速生长的肿瘤释放的看家酶, 是反映肿瘤代谢活性和负荷的重要酶指标[38]。多项研究证实, 治疗前 LDH 水平高与接受免疫治疗的 NSCLC 患者的不良结局相关[39], 2021 年张志波等人开展的一项荟萃分析中, 对单因素分析的结果进行荟萃分析, 结果显示, 基线 LDH 水平升高的患者与 LDH 水平正常的患者相比, PFS 和 OS 都要更短(PFS: HR = 1.53, 95% CI, 1.27~1.83,  $P < 0.001$ ; OS: HR = 2.11, 95% CI 1.43~3.11,  $P < 0.001$ )。对多因素分析的结果进行荟萃分析, 得到了类似的结果, 即基线 LDH 水平升高的患者与 LDH 水平正常的患者相比, PFS 和 OS 都要更短(PFS: HR = 1.62, 95% CI 1.26~2.08,  $P < 0.001$ ; OS: HR = 2.38, 95% CI 1.37~4.12,  $P = 0.002$ )。另一项研究发现, LDH 较高的患者在接受免疫治疗后生存期较短[40]。由此可见, LDH 水平高的 NSCLC 患者在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后, 其生存期较短, 这与多个研究结果是一致的。这表明 LDH 水平可能是影响 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果的一个重要因素, 可能有助于识别那些对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗效果较差的患者, 从而有助于指导个体化治疗的实施。然而, 当前的研究多为观察性研究, 缺乏大样本、多中心的前瞻性研究, 因此还需要更多的研究来证实 LDH 的临床作用。此外, PD-L1 低表达患者的 LDH 水平与疗效的关系也在研究中被探索, 可能为临床提供一定的指导意义。

## 7. 外周血液标志物在 PD-L1 低表达患者中的应用潜力

PD-L1 低表达患者在免疫治疗中的疗效不确定性较高, 是临床上难以管理的高风险人群。该群体的治疗选择局限, 且缺乏可靠的疗效预测标准, 因此寻找可靠的疗效预测标志物显得尤为重要。外周血液标志物由于其便捷性和实时监测的特点, 具有成为疗效辅助评估工具的潜力, 特别是对于 PD-L1 低表达的患者, 外周血液标志物可能在疗效预测和治疗指导中起到重要作用。这一研究方向将有助于优化 PD-L1 低表达患者的个体化治疗方案, 提高免疫治疗的总体效果。一些研究已表明, CRP、NLR、PLR、LDH 等血液标志物与免疫治疗的疗效相关性较高[19] [27] [36]。这些标志物的变化可以间接反映肿瘤微环境中

的免疫状况和炎症水平。例如, 较高的 NLR 和 PLR 通常与较差的预后相关, 而较低的 LDH 水平可能预示较好的疗效[41]。对于 PD-L1 低表达患者, 这些外周血液标志物的实时监测可以帮助医生在治疗过程中调整治疗方案, 增加治疗的个体化色彩。

此外, 外周血液标志物的变化可能在影像学评估之前就能反映患者的治疗效果。例如, LDH 升高可能预示患者的肿瘤负荷增加或肿瘤耐药[42], NLR 和 PLR 的异常波动可能暗示患者免疫系统的抑制。因此, 外周血液标志物的动态监测有助于早期识别对免疫治疗无效或发生耐药的患者, 帮助医生尽早调整治疗方案, 避免不必要的治疗带来的副作用及经济损失。

对于 PD-L1 低表达患者, 单一的 PD-L1 表达水平不足以预测疗效, 通过结合外周血液标志物, 能够提供更多的个体化信息。外周血液标志物与患者的免疫状态和治疗反应具有一定的关联性, 通过多指标的整合分析, 可以构建一种个体化的疗效预测模型。这一模型将有助于在临床上识别更可能从免疫治疗中获益的患者, 优化治疗方案。此外, 还需要深入研究免疫治疗耐药的机制, 为改善患者预后提供更多方法。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P.D., Singh, N., Parikh, P., Bisht, B., *et al.* (2023) Lung Cancer Immunotherapy: Progress, Pitfalls, and Promises. *Molecular Cancer*, **22**, Article 40. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
- [4] Hanna, N.H., Robinson, A.G., Temin, S., *et al.* (2021) Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer with Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1040-1091.
- [5] 郭寒菲, 白日兰, 崔久嵬. 肺癌免疫检查点抑制剂的联合治疗研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 101-110.
- [6] 赵坤, 苗健龙, 屈光义. 免疫检查点抑制剂在 PD-L1 低表达/阴性晚期 NSCLC 患者中的治疗现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8248-8253.
- [7] 贾漫漫, 李纪宾, 林华, 邹小农, 赵平. 吸烟对男性肺癌患者组织学分型的影响及其趋势分析[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(8): 516-521.
- [8] Wang, X., Ricciuti, B., Alessi, J.V., Nguyen, T., Awad, M.M., Lin, X., *et al.* (2021) Smoking History as a Potential Predictor of Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **113**, 1761-1769. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab116>
- [9] Wang, C., Yu, Q., Song, T., Wang, Z., Song, L., Yang, Y., *et al.* (2022) The Heterogeneous Immune Landscape between Lung Adenocarcinoma and Squamous Carcinoma Revealed by Single-Cell RNA Sequencing. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 289. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01130-8>
- [10] de Visser, K.E. and Joyce, J.A. (2023) The Evolving Tumor Microenvironment: From Cancer Initiation to Metastatic Outgrowth. *Cancer Cell*, **41**, 374-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>
- [11] 石岩, 吕望, 汪路明, 胡坚. 肺癌驱动基因与 PD-1/PD-L1 信号通路相互作用在非小细胞肺癌发生发展中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(11): 781-786.
- [12] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *et al.* (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 537-546. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00149>
- [13] Mok, T.S.K., Wu, Y., Kudaba, I., Kowalski, D.M., Cho, B.C., Turna, H.Z., *et al.* (2019) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Previously Untreated, Pd-L1-Expressing, Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **393**, 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32409-7)
- [14] de Castro, G., Kudaba, I., Wu, Y., Lopes, G., Kowalski, D.M., Turna, H.Z., *et al.* (2023) Five-Year Outcomes with Pembrolizumab versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE-042 Study. *Journal of Clinical Oncology*,

- 41, 1986-1991. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02885>
- [15] Garassino, M.C., Gadgeel, S., Speranza, G., Felip, E., Esteban, E., Dómine, M., *et al.* (2023) Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase 3 KEY-NOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1992-1998. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01989>
- [16] Herbst, R.S., Giaccone, G., de Marinis, F., Reinmuth, N., Vergnenegre, A., Barrios, C.H., *et al.* (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1328-1339. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917346>
- [17] Borghaei, H., Langer, C.J., Paz-Ares, L., Rodríguez-Abreu, D., Halmos, B., Garassino, M.C., *et al.* (2020) Pembrolizumab Plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer without Tumor PD-L1 Expression: A Pooled Analysis of 3 Randomized Controlled Trials. *Cancer*, **126**, 4867-4877. <https://doi.org/10.1002/cncr.33142>
- [18] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for Pd-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>
- [19] Singh, R., Mishra, M.K. and Aggarwal, H. (2017) Inflammation, Immunity, and Cancer. *Mediators of Inflammation*, **2017**, Article 6027305. <https://doi.org/10.1155/2017/6027305>
- [20] Gabrilovich, D.I. and Nagaraj, S. (2009) Myeloid-Derived Suppressor Cells as Regulators of the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- [21] Yang, X., Tang, Z., Zhang, P., *et al.* (2019) Research Advances of JAK/STAT Signaling Pathway in Lung Cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **22**, 45-51.
- [22] 牛涛, 周逢海. 炎症与肿瘤微环境[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(12): 1899-1913.
- [23] Andrews, L.P., Marciscano, A.E., Drake, C.G. and Vignali, D.A.A. (2017) LAG3 (CD223) as a Cancer Immunotherapy Target. *Immunological Reviews*, **276**, 80-96. <https://doi.org/10.1111/imr.12519>
- [24] 柯萍, 江波, 何文杰, 等. 外周血生物标志物与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗肺癌疗效的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(11): 1006-1011.
- [25] 姜战胜, 潘战宇, 任秀宝. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(2): 138-142.
- [26] Klümper, N., Saal, J., Berner, F., Lichtensteiger, C., Wyss, N., Heine, A., *et al.* (2022) C Reactive Protein Flare Predicts Response to Checkpoint Inhibitor Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004024. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004024>
- [27] Koh, Y.W. and Lee, H.W. (2017) Prognostic Impact of C-Reactive Protein/Albumin Ratio on the Overall Survival of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancers Receiving Palliative Chemotherapy. *Medicine*, **96**, e6848. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006848>
- [28] Araki, T., Tateishi, K., Sonehara, K., Hirota, S., Komatsu, M., Yamamoto, M., *et al.* (2021) Clinical Utility of the C-Reactive Protein: Albumin Ratio in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *Thoracic Cancer*, **12**, 603-612. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13788>
- [29] Ogura, Y., Kataoka, N., Kunimatsu, Y., Tachibana, Y., Sugimoto, T., Tani, N., *et al.* (2021) Predictors of Survival among Japanese Patients Receiving First-Line Chemoimmunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **12**, 97-105. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13720>
- [30] Inoue, T., Tamiya, M., Tamiya, A., Nakahama, K., Taniguchi, Y., Shiroyama, T., *et al.* (2018) Analysis of Early Death in Japanese Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *Clinical Lung Cancer*, **19**, e171-e176. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.09.002>
- [31] Zhou, K., Cao, J., Lin, H., Liang, L., Shen, Z., Wang, L., *et al.* (2022) Prognostic Role of the Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) in the Clinical Outcomes of Patients with Advanced Lung Cancer Receiving Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 962173. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.962173>
- [32] 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.
- [33] Ksienski, D., Wai, E.S., Alex, D., Croteau, N.S., Freeman, A.T., Chan, A., *et al.* (2021) Prognostic Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Tumor Expression Receiving Pembrolizumab. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 355-367. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-541>
- [34] 芦佳骏, 樊海宁, 宾任. 血清生物标志物对肝细胞癌的早期诊断及预后的应用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5446-5453.

- 
- [35] Dan, J., Zhang, Y., Peng, Z., Huang, J., Gao, H., Xu, L., *et al.* (2013) Postoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Change Predicts Survival of Patients with Small Hepatocellular Carcinoma Undergoing Radiofrequency Ablation. *PLOS ONE*, **8**, e58184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058184>
- [36] Chen, Y., Wen, S., Xia, J., Du, X., Wu, Y., Pan, B., *et al.* (2021) Association of Dynamic Changes in Peripheral Blood Indexes with Response to PD-1 Inhibitor-Based Combination Therapy and Survival among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 672271. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672271>
- [37] 姜妮, 乔国梁, 王小利, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比例对评估接受过继性细胞免疫治疗的晚期胰腺癌患者预后的临床意义[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(3): 597-602.
- [38] 王浩澄, 单东风, 董娅, 杨雪, 于壮. 手术前后血清 LDH 浓度与大细胞神经内分泌肺癌患者手术预后的相关性分析[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(5): 351-356.
- [39] Zhang, Z., Li, Y., Yan, X., Song, Q., Wang, G., Hu, Y., *et al.* (2019) Pretreatment Lactate Dehydrogenase May Predict Outcome of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-Analysis. *Cancer Medicine*, **8**, 1467-1473. <https://doi.org/10.1002/cam4.2024>
- [40] Peng, L., Wang, Y., Liu, F., Qiu, X., Zhang, X., Fang, C., *et al.* (2020) Peripheral Blood Markers Predictive of Outcome and Immune-Related Adverse Events in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1 Inhibitors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **69**, 1813-1822. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02585-w>
- [41] Sun, T., Chen, Z., Wei, K., *et al.* (2024) Research Progress on Predictive Biomarkers of Immunotherapy Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **27**, 459-465.
- [42] Yuh, Y.J. and Kim, S.R. (2002) Lactate Dehydrogenase (LDH) as a Tumor Marker for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research and Treatment*, **34**, 339-344. <https://doi.org/10.4143/crt.2002.34.5.339>