

# 基于外周血炎症营养指标对广泛期小细胞肺癌一线免疫联合化疗疗效的预测价值研究

刘凯静, 闫晓燕, 张洪杰, 闫梦娇, 皮俊健, 李红梅\*

青岛大学附属医院肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘要

目的: 探讨广泛期小细胞肺癌(ES-SCLC)患者接受一线免疫联合化疗的疗效及预后影响因素, 评估外周血炎症营养指标的预后预测价值。方法: 回顾性分析2020年1月至2024年12月青岛大学附属医院收治的106例ES-SCLC患者临床资料。所有患者均接受依托泊苷联合铂类化疗方案(EP/EC)联合免疫检查点抑制剂(ICIs)作为一线治疗。收集患者基线临床病理特征及实验室指标, 计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、系统免疫炎症指数(SII)、预后营养指数(PNI)、晚期肺癌炎症指数(ALI)及肺免疫预后指数(LIPI)。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, Log-rank检验比较组间差异, Cox比例风险回归模型分析无进展生存期(PFS)的独立预后因素。结果: 全组患者客观缓解率(ORR)为67.92% (72/106), 疾病控制率(DCR)为92.45% (98/106), 中位PFS为5.0个月。多因素Cox回归分析显示, 肝转移(HR = 1.689, 95%CI: 1.112~2.564, P = 0.014)、转移器官数目  $\geq 3$ 个(HR = 1.621, 95%CI: 1.042~2.523, P = 0.034)、NLR  $\geq 3$  (HR = 1.623, 95%CI: 1.052~2.503, P = 0.029)及SII  $\geq 655.5$  (HR = 1.527, 95%CI: 1.012~2.304, P = 0.042)是PFS的独立不良预后因素; PNI  $\geq 45$  (HR = 0.616, 95%CI: 0.408~0.930, P = 0.022)和ALI  $\geq 18$  (HR = 0.636, 95%CI: 0.418~0.967, P = 0.034)是独立保护性因素。安全性方面, 3~4级中性粒细胞减少发生率为33.01%, 免疫性肺炎发生率为7.55%, 无治疗相关死亡事件。结论: 免疫联合化疗一线治疗ES-SCLC疗效确切, 安全性可控。基线NLR、SII、PNI及ALI等炎症营养指标可有效预测患者预后, 肝转移及高转移负荷是独立不良预后因素。上述指标简便易得, 可为临床个体化治疗决策提供参考。

## 关键词

广泛期小细胞肺癌, 免疫检查点抑制剂, 炎症指标, 预后营养指数, 预后因素

\*通讯作者。

# Study on the Predictive Value of Peripheral Blood Inflammatory and Nutritional Indices for the Efficacy of First-Line Immunotherapy Combined with Chemotherapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer

Kaijing Liu, Xiaoyan Yan, Hongjie Zhang, Mengjiao Yan, Junjian Pi, Hongmei Li\*

The Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 29, 2026

## Abstract

**Objective:** To investigate the efficacy and prognostic factors of first-line chemoimmunotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC), and to evaluate the prognostic value of peripheral blood inflammatory and nutritional indices. **Methods:** Clinical data of 106 ES-SCLC patients treated at the Affiliated Hospital of Qingdao University from March 2021 to December 2024 were retrospectively analyzed. All patients received etoposide plus platinum-based chemotherapy (EP/EC regimen) combined with immune checkpoint inhibitors (ICIs) as first-line treatment. Baseline clinicopathological characteristics and laboratory parameters were collected. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), prognostic nutritional index (PNI), advanced lung cancer inflammation index (ALI), and lung immune prognostic index (LIPI) were calculated. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method, and intergroup differences were compared using the log-rank test. Cox proportional hazards regression models were used to identify independent prognostic factors for progression-free survival (PFS). **Results:** The objective response rate (ORR) was 67.92% (72/106), and the disease control rate (DCR) was 92.45% (98/106). The median PFS was 5.0 months. Multivariate Cox regression analysis identified liver metastasis (HR = 1.689, 95%CI: 1.112~2.564, P = 0.014), number of metastatic organs  $\geq 3$  (HR = 1.621, 95%CI: 1.042~2.523, P = 0.034), NLR  $\geq 3$  (HR = 1.623, 95%CI: 1.052~2.503, P = 0.029), and SII  $\geq 655.5$  (HR = 1.527, 95%CI: 1.012~2.304, P = 0.042) as independent adverse prognostic factors for PFS. PNI  $\geq 45$  (HR = 0.616, 95%CI: 0.408~0.930, P = 0.022) and ALI  $\geq 18$  (HR = 0.636, 95%CI: 0.418~0.967, P = 0.034) were identified as independent protective factors. Regarding safety, the incidence of grade 3~4 neutropenia was 33.01%, and the incidence of immune-related pneumonitis was 7.55%. No treatment-related deaths occurred. **Conclusion:** First-line chemoimmunotherapy demonstrates favorable efficacy and manageable safety in ES-SCLC patients. Baseline inflammatory and nutritional indices including NLR, SII, PNI and ALI and can effectively predict patient prognosis. Liver metastasis and high metastatic burden are independent adverse prognostic factors. These readily accessible indices may serve as valuable tools for individualized clinical decision-making.

## Keywords

Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Inflammatory Indices, Prognostic Nutritional Index, Prognostic Factors



## 1. 引言

广泛期小细胞肺癌(Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC)是一种恶性程度极高、进展迅速且预后极差的肺癌亚型, 占有肺癌病例的约 13%~17% [1]。约 70%的患者在初诊时即已处于广泛期, 肿瘤已发生远处转移, 失去根治性局部治疗的机会, 主要依赖全身性治疗[2]。在过去三十余年间, 以铂类药物联合依托泊苷(EP)为基础的化疗方案一直是 ES-SCLC 的标准一线治疗, 但中位总生存期(Overall Survival, OS)仅约 10 个月[3]。免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)的出现为 ES-SCLC 治疗带来了突破性进展。IMpower133 研究和 CASPIAN 研究分别证实, 阿替利珠单抗和度伐利尤单抗联合化疗可显著延长 ES-SCLC 患者的 OS [4] [5], 美国 FDA 据此批准上述方案用于一线治疗[6]。然而, 免疫联合化疗的整体获益程度仍然有限, IMpower133 研究 5 年随访显示 5 年 OS 率仅为 12% [7]。传统生物标志物如 PD-L1 表达和肿瘤突变负荷在 ES-SCLC 中的预测价值有限[8], 如何筛选潜在获益人群成为临床急需解决的问题。

近年来, 基于外周血炎症和营养指标的预后评分系统受到广泛关注。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、系统免疫炎症指数(SII)等炎症指标已被证实与多种恶性肿瘤预后相关[9]。杨燕等[10]证实淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)是 ES-SCLC 患者一线化疗预后的独立预测因素。营养状态同样是影响肿瘤患者预后的重要因素。预后营养指数(PNI)可同时反映营养状况和免疫功能, 武春秋等[11]发现控制营养状况评分可作为判断 ES-SCLC 患者预后的有效指标。晚期肺癌炎症指数(ALI)整合了体质量指数、白蛋白和 NLR, 也展现出良好的预后预测价值[12]。

本研究旨在通过回顾性分析接受一线免疫联合化疗的 ES-SCLC 患者临床资料, 探讨 NLR、SII、PNI、ALI 等多种炎症营养指标对患者生存预后的影响, 以期为临床实践中筛选免疫治疗获益人群、优化个体化治疗策略提供参考依据。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性地选取 2020 年 1 月至 2024 年 12 月期间在青岛大学附属医院住院并诊断为 ES-SCLC 的 106 例患者作为研究对象。纳入标准: 1) 年龄  $\geq 18$  周岁, 且均经组织病理学确诊为小细胞肺癌, 均符合美国退伍军人肺癌协会的二期分期法划分为广泛期[13]; 2) 临床资料完整; 3) 均采用 EP/EC 方案或 EP/EC 方案联合免疫治疗作为一线治疗; 4) 随访资料完整, 可获得总生存期及无进展生存期等关键生存数据; 5) 本次治疗前未接受过任何针对广泛期 SCLC 的系统性抗肿瘤治疗; 6) 基线存在至少 1 个符合 RECIST 1.1 标准期[14]的可测量病灶; 7) 接受至少 2 个周期计划方案的治疗, 并在治疗后有至少 1 次影像学疗效评估记录。排除标准: 1) 局限期小细胞肺癌或混合型肺癌; 2) 合并其他恶性肿瘤; 3) 存在活动性自身免疫性疾病, 或需要在治疗开始前长期( $\geq 4$  周)使用全身性免疫抑制剂; 4) 同期参与其他研究者; 5) 放疗出现严重放疗副反应的患者。

### 2.2. 治疗方法

所有患者均接受标准 EP (依托泊苷 + 顺铂)/EC (依托泊苷 + 卡铂)方案联合免疫检查点抑制剂治疗直至出现病情进展或者严重不良反应。EP 方案: 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第 1~3 天; 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>,

静脉滴注, 第 1 天(或分第 1~2 天给予)。EC 方案: 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 第 1~3 天; 卡铂 AUC 5-6, 静脉滴注, 第 1 天。EC/EP 方案均每 21 天为 1 个治疗周期。免疫检查点抑制剂主要包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、斯鲁利单抗和阿得贝利单抗, 根据标准治疗剂量, 每 21 天为一个治疗周期, 免疫治疗持续进行至影像学确认疾病进展、出现不可耐受的毒性、患者主动要求退出或完成最长 24 个月的治疗。

### 2.3. 观测指标及计算公式

抽取患者治疗前一周内的外周血, 记录中性粒细胞计数(Neutrophil Count, NEUT)、淋巴细胞计数(Lymphocyte Count, LYM)、单核细胞计数(Monocyte Count, MONO)、血小板计数(Platelet Count, PLT), 并据此计算中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)、血小板 - 淋巴细胞比值(Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR)、淋巴细胞 - 单核细胞比值(Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, LMR)及系统免疫炎症指数(Systemic Immune-Inflammation Index, SII, 计算公式:  $PLT \times NEUT/LYM$ )。同时, 采集血清白蛋白(Albumin, ALB)、前白蛋白(Prealbumin, PA)及球蛋白(Globulin, GLB)水平, 计算预后营养指数(Prognostic Nutritional Index, PNI, 计算公式:  $ALB + 5 \times LYM$ )与白蛋白 - 球蛋白比值(Albumin-to-Globulin Ratio, AGR)。进一步, 根据身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、ALB 与 NLR 计算晚期肺癌免疫预后指数(Advanced Lung cancer Inflammation Index, ALI), 公式为:  $ALI = BMI \times ALB/NLR$ 。血清生化指标以本院检验科提供的正常值参考范围上限为划分标准, NLR、PLR、PNI、AGR 及 ALI 的临界值(分别为 3、150、45、1.5、18.0)主要依据肿瘤预后研究领域广泛使用的文献共识[15]-[18]。

### 2.4. 分析及评估

因本研究随访时间较短, 本研究设定 PFS 为主要疗效终点, 客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为次要疗效终点, 遵循实体瘤疗效评价标准 1.1 版[19]对肿瘤反应进行评估并将评估结果归类为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)或疾病进展(PD), CR + PR 的占比为 ORR, CR + PR + SD 的占比为疾病控制率(DCR); PFS 定义为从一线治疗开始至首次记录到影像学疾病进展或任何原因死亡, 对于在研究截止日期(2025 年 10 月)前未发生进展或死亡的患者以末次肿瘤评估日期作为删失日期; OS 定义为从一线治疗开始至因任何原因死亡的日期, 对于在数据截止日仍存活的患者以其最后一次有明确活动记录日期作为删失日期。本研究旨在评估免疫联合化疗的初步生存获益, 鉴于当前 OS 事件数较少、数据尚未成熟, 进行生存影响因素的多变量分析统计学把握度不足且结论不可靠。因此, 本研究聚焦于更能反映一线治疗直接疗效、且数据更为成熟的 PFS。

### 2.5. 统计学方法

所有数据处理采用 R 语言进行处理, 符合正态分布的计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组组间比较采用 t 检验, 不符合正态分布的数据以四分位间距(IQR)表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney 检验(报告标准化 Z 值); 计数资料采用频数和百分比表示, 非等级资料组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验, 等级资料采用秩和检验; PFS、OS 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间比较采用 Log-rank 检验, PFS 的影响因素采用 COX 回归分析。所有检验均为双侧,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 患者基本资料及临床特征

本研究共纳入 106 名患者, 其中男性 81 人, 女性 25 人, 中位年龄为 62 岁。所有患者体能状态良好, ECOG PS 评分均为 0~1 分。在生活方式方面, 高达 79.24% 的患者有吸烟史, 肿瘤负荷方面, 本队列中转移

部位上, 肝转移发生率为 22.64%, 原发灶以中央型为主。治疗方案上, 主要免疫药物包括斯鲁利单抗、度伐利尤单抗、阿得贝利单抗和阿替利珠单抗。实验室检查显示, 反映肿瘤负荷的 NSE、LDH 及 ProGRP 均值显著升高, 提示整体疾病负荷较重, NSE 均值为  $41.12 \pm 26.87$  ng/mL, LDH 均值为  $297.15 \pm 113.46$  U/L, 均高于正常范围。反映全身炎症状态的指标中, NLR、PLR、SII 均值分别为  $3.57 \pm 1.84$ 、 $180.61 \pm 75.42$ 、 $737.16 \pm 393.12$ , 提示多数患者存在一定程度的系统性炎症反应。营养状态方面, PNI 均值为  $48.52 \pm 5.85$ , AGR 均值为  $1.40 \pm 0.49$ , ALI 均值为  $25.76 \pm 14.54$ , 显示患者营养状态存在异质性。所有患者均完成至少 4 个周期的计划治疗方案, 中位随访时间为 12.5 个月, 总随访时间范围为 3~24 个月。本研究纳入的患者队列在人口学特征、疾病负荷方面与既往广泛期小细胞肺癌的典型人群相符。详见表 1。

**Table 1.** Overall baseline characteristics

**表 1.** 总体基线特征

指标	分类	数值
性别	男	81 (76.42)
	女	25 (23.58)
年龄(岁)	/	62.00 (55.00-66.75)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	/	$22.51 \pm 3.27$
吸烟史	从不	22 (20.75)
	已戒	25 (23.58)
	当前	59 (55.66)
ECOG 评分	0 分	28 (26.42)
	1 分	78 (73.58)
肝转移	是	24 (22.64)
	否	82 (77.36)
原发灶位置	中央型	69 (65.09)
	周围型	37 (34.91)
转移器官数目	<3 个	93 (87.74)
	≥3 个	13 (12.26)
原发灶最大径	/	$4.8 \pm 1.6$
铂类类型	卡铂	63 (59.43)
	顺铂	43 (40.57)
免疫治疗方案	阿替利珠单抗	15 (14.15)
	度伐利尤单抗	29 (27.36)
	斯鲁利单抗	34 (32.08)
	阿得贝利单抗	24 (22.64)
	其他	4 (3.77)
PD-L1 表达	阴性	32 (30.19)
	阳性	74 (69.81)

续表

NSE (ng/mL)	/	41.12 ± 26.87
LDH (U/L)	/	297.15 ± 113.46
NLR	/	3.57 ± 1.84
PLR	/	180.61 ± 75.42
LMR	/	3.17 ± 1.46
SII	/	737.16 ± 393.12
PNI	/	48.52 ± 5.85
AGR	/	1.40 ± 0.49
ALI	/	25.76 ± 14.54
ProGRP (pg/mL)	/	86.89 ± 80.10
CEA (ng/mL)	/	7.08 ± 7.24

### 3.2. 生存结局与各组间 ORR 比较

本研究纳入的 106 名患者的治疗效果：CR 9 例(8.49%)、PR 63 例(59.43%)、SD 26 例(24.53%)、PD 8 例(7.55%)，ORR 为 72 (67.92%)，DCR 为 98 (92.45%)。单因素分析显示，年龄、性别、ECOG 评分、肝转移、原发灶特征、治疗方案(铂类及免疫药物种类)等均与 ORR 无显著关联( $P > 0.05$ )。肿瘤免疫微环境标志物 PD-L1 ( $P > 0.05$ )表达状态亦未显示出预测价值。在血清学指标中，全身炎症指标(NLR、PLR、LMR、SII)和营养指标(PNI、AGR、ALI)与 ORR 均无统计学相关性( $P > 0.05$ )。综上，大多数基线特征未能预测免疫联合化疗的初始肿瘤缓解。详见表 2。

### 3.3. PFS 影响因素分析

各亚组的中位 PFS 在 3.5 至 7.0 个月之间波动，多个指标显示出潜在的预后意义。在疾病负荷相关特征中，存在肝转移或转移器官数目  $\geq 3$  个的患者，其中位 PFS 短于无肝转移或转移器官数目  $< 3$  个的患者。在全身炎症与营养指标中，基线  $NLR < 3$ 、 $SII < 655.5$ 、 $PNI \geq 45$ 、 $ALI \geq 18.0$  的患者中位 PFS 显著优于其对照组。治疗相关因素方面，接受预防性颅脑放疗的患者中位 PFS 优于未接受者。其他治疗因素(如铂类选择、不同免疫药物)以及肿瘤分子标志物(如 PD-L1、血清学指标)的不同亚组间，中位 PFS 未观察到明显差异。综上，基线疾病负荷(肝转移、转移器官数目)、系统性炎症/营养状态(NLR, SII, ALI, PNI)以及特定的治疗干预(颅脑放疗)与患者的 PFS 存在潜在关联。

#### 3.3.1. PFS 单因素 COX 分析结果

单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示，高肿瘤负荷及全身炎症状态相关的指标是影响 PFS 的因素。存在肝转移患者的疾病进展风险增高( $P < 0.05$ )，风险比为 1.79。转移器官数目  $\geq 3$  个是另一个独立的不良预后因素( $P < 0.05$ )，风险比为 1.62。基线 LDH 水平升高( $\geq 245$  U/L)同样与更差的 PFS 相关，风险比为 1.69。在系统性炎症指标中，高 NLR、PLR 以及高 SII 均提示 PFS 缩短( $P < 0.05$ )，其风险比分别为 1.87、1.57 和 1.53。相反，较好的营养与免疫状态显示出保护作用， $PNI \geq 45$  以及  $ALI \geq 18.0$  是 PFS 的有利因素( $P < 0.05$ )，其风险比分别为 0.62 和 0.58。患者年龄、性别、ECOG 评分、PD-L1 表达状态、治疗方案等因素在本单因素分析中均未显示出与 PFS 的显著统计学关联( $P > 0.05$ )。详见表 2。

**Table 2.** Results of univariate COX analysis for PFS  
**表 2.** PFS 单因素 COX 分析结果

指标	$\beta$	SE	Wald	HR	95%CI	P 值
性别(女 vs 男)	0.183	0.242	0.572	1.201	0.752~1.918	0.45
年龄( $\geq 65$ vs $< 65$ )	0.224	0.213	1.108	1.251	0.828~1.891	0.293
ECOG 评分(1 vs 0)	0.354	0.221	2.561	1.425	0.918~2.212	0.11
肝转移(是 vs 否)	0.582	0.201	8.412	1.79	1.212~2.645	0.001
原发灶位置(周围 vs 中央)	0.124	0.232	0.285	1.132	0.721~1.778	0.596
转移器官数目( $\geq 3$ 个 vs $< 3$ 个)	0.483	0.212	5.224	1.621	1.072~2.452	0.002
原发灶最大径( $\geq 3$ cm vs $< 3$ cm)	0.254	0.283	0.806	1.289	0.742~2.238	0.37
铂类(顺铂 vs 卡铂)	0.082	0.213	0.148	1.085	0.718~1.640	0.702
免疫治疗方案(PD-1 vs PD-L1)	0.284	0.213	1.778	1.328	0.872~2.023	0.182
PD-L1 (阳性 vs 阴性)	-0.324	0.212	2.337	0.723	0.478~1.094	0.127
LDH ( $\geq 245$ U/L vs $< 245$ U/L)	0.523	0.201	6.762	1.687	1.142~2.492	$< 0.001$
NLR ( $\geq 3$ vs $< 3$ )	0.624	0.212	8.712	1.866	1.232~2.827	$< 0.001$
PLR ( $\geq 150$ vs $< 150$ )	0.453	0.213	4.512	1.573	1.042~2.374	0.002
LMR ( $\geq 3$ vs $< 3$ )	-0.284	0.202	1.982	0.753	0.507~1.118	0.159
SII ( $\geq 655.5$ vs $< 655.5$ )	0.423	0.201	4.428	1.527	1.032~2.259	$< 0.001$
PNI ( $\geq 45$ vs $< 45$ )	-0.484	0.202	5.752	0.616	0.418~0.908	0.016
AGR ( $\geq 1.5$ vs $< 1.5$ )	-0.324	0.212	2.337	0.723	0.478~1.094	0.127
ALI ( $\geq 18$ vs $< 18$ )	-0.553	0.201	7.562	0.575	0.387~0.854	$< 0.001$
预防性颅脑放疗(是 vs 否)	-0.424	0.232	3.342	0.654	0.418~1.023	0.167

### 3.3.2. PFS 多因素 COX 分析结果

将单因素分析中 P 值  $< 0.1$  的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型,校正分析结果显示,肝转移、转移器官数目  $\geq 3$  个、高 NLR 及高 SII 是 PFS 的独立不良预后因素( $P < 0.05$ )。在营养与炎症复合指标方面, PNI  $\geq 45$  和 ALI  $\geq 18$  是独立的保护性因素( $P < 0.05$ ), 可将疾病进展风险分别降低 38%和 36%。值得注意的是,在单因素分析中有显著意义的 PLR 及 LDH 水平在多因素模型中失去了统计学显著性( $P > 0.05$ ), 提示其影响可能与其他因素存在共线性或由其介导。综上, 多因素分析确定了肝转移、高肿瘤负荷、系统性炎症状态增强及营养免疫状态低下是广泛期小细胞肺癌患者接受免疫联合化疗后疾病进展的独立预测因子。详见表 3。

### 3.4. 生存分析

为直观展现各独立预后因素对 PFS 的影响,基于多因素 Cox 分析中具有显著意义的变量绘制 KM 生

存曲线并进行亚组分析,结果显示:肿瘤负荷相关因素是影响PFS的核心变量,无肝转移患者的中位PFS优于有肝转移患者( $P < 0.05$ ),转移器官数目  $< 3$  个的患者较 $\geq 3$  个的患者显示出更长的疾病控制时间( $P < 0.05$ )。系统性炎症状态与营养免疫复合指标同样展现了明确的预后价值,基线NLR  $< 3$  及SII  $< 655.5$  的患者其中位PFS均优于高炎症状态组( $P < 0.05$ ),提示较低的全身性炎症水平与更优的治疗获益相关。在反映机体综合状态的指标中,PNI  $\geq 45$  与ALI  $\geq 18$  的患者同样表现出更长的中位PFS ( $P < 0.05$ ),这强调了治疗前良好的营养储备与免疫稳定是获得持久疗效的重要基础。详见表4、图1。

**Table 3.** Results of multivariate COX analysis for PFS

**表 3.** PFS 的多因素 COX 分析结果

指标	$\beta$	SE	Wald	HR	95%CI	P 值
肝转移(是 vs 否)	0.524	0.213	6.052	1.689	1.112~2.564	0.014
转移器官数目( $\geq 3$ vs $< 3$ )	0.483	0.228	4.482	1.621	1.042~2.523	0.034
LDH ( $\geq 245$ vs $< 245$ )	0.254	0.223	1.302	1.289	0.828~2.007	0.253
NLR ( $\geq 3$ vs $< 3$ )	0.484	0.221	4.792	1.623	1.052~2.503	0.029
PLR ( $\geq 150$ vs $< 150$ )	0.184	0.232	0.628	1.202	0.762~1.896	0.433
SII ( $\geq 655.5$ vs $< 655.5$ )	0.423	0.218	3.762	1.527	1.012~2.304	0.042
PNI ( $\geq 45$ vs $< 45$ )	-0.484	0.212	5.224	0.616	0.408~0.930	0.022
ALI ( $\geq 18$ vs $< 18$ )	-0.453	0.213	4.512	0.636	0.418~0.967	0.034

**Table 4.** Survival analysis based on independent prognostic factors for PFS

**表 4.** 基于独立预后因素 PFS 的生存分析

变量	分组	样本数	中位 PFS	事件数	事件率	Log_Rank_P 值
肝转移	无肝转移	82	6.5	65	0.793	$< 0.001$
	有肝转移	24	4	22	0.917	
转移器官数目	$< 3$	93	6.5	75	0.806	0.002
	$\geq 3$	13	3.5	12	0.923	
NLR	$< 3$	32	7	25	0.781	$< 0.001$
	$\geq 3$	74	5	62	0.838	
SII	$< 655.5$	53	7	41	0.774	$< 0.001$
	$\geq 655.5$	53	4.5	46	0.868	
PNI	$< 45$	30	4.5	26	0.867	0.019
	$\geq 45$	76	7	61	0.803	
ALI	$< 18$	39	4.5	33	0.846	0.003
	$\geq 18$	67	7	54	0.806	

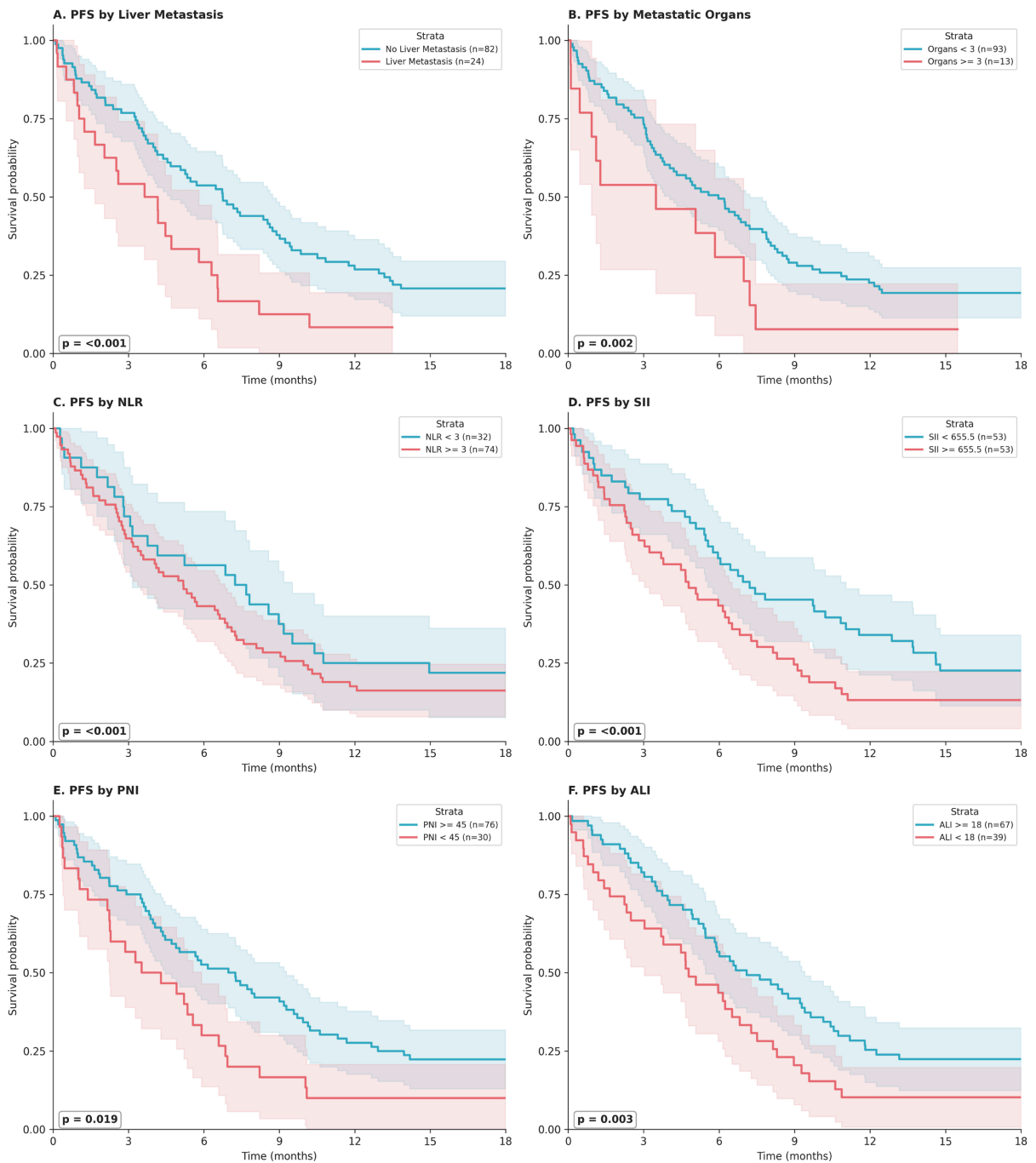


Figure 1. KM curves for PFS based on grouping by independent prognostic factors

图 1. 基于独立预后因素分组下 PFS 的 KM 曲线

#### 4. 讨论

肺癌是全球最普遍的恶性肿瘤之一，也是癌症相关死亡的主要原因，SCLC 是一种恶性程度极高、进展迅速且预后极差的肺癌亚型，占有肺癌病例的约 13%~17% [1]。免疫检查点抑制剂的出现为 ES-SCLC 治疗带来了突破性进展，然而，免疫联合化疗的整体获益程度仍然有限，近年来，基于外周血炎症和营养指标的预后评分系统受到广泛关注。

系统性炎症反应是恶性肿瘤的重要特征之一,炎症细胞和炎症介质在肿瘤微环境中发挥着促进肿瘤生长、侵袭和转移的作用。本研究发现,基线 NLR  $\geq 3$  是 ES-SCLC 患者 PFS 的独立不良预后因素(HR = 1.623, 95%CI: 1.052~2.503, P = 0.029),这一结果与既往研究一致。Winther-Larsen 等[20]的荟萃分析纳入 16 项研究,证实高 NLR 与 SCLC 患者较高的死亡风险相关(HR = 1.39, 95%CI: 1.22~1.56)。从生物学机制来看, NLR 作为评估宿主全身炎症反应的核心指标,其升高通常反映肿瘤微环境中促炎状态的增强。一方面,高水平的中性粒细胞可通过分泌活性氧和蛋白酶直接促进肿瘤侵袭和血管生成,并释放多种细胞因子和趋化因子促进基质重塑[21];另一方面,肿瘤相关中性粒细胞能够抑制细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活性,从而削弱机体的抗肿瘤免疫应答[22]。淋巴细胞则是介导适应性免疫、直接杀伤肿瘤细胞的关键效应细胞。因此, NLR 本质上反映了“促肿瘤”与“抗肿瘤”两种免疫力量的平衡状态,高 NLR 标志着免疫系统向有利于肿瘤生长的方向倾斜。SII 作为整合了中性粒细胞、血小板和淋巴细胞计数的复合指标,可更全面地反映机体的免疫炎症状态[23]。本研究发现, SII  $\geq 655.5$  是 PFS 的独立不良预后因素(HR = 1.527, 95%CI: 1.012~2.304, P = 0.042),这一结果与 Wang 等[24]的研究结论一致(HR = 1.689, 95%CI: 1.103~2.586, P = 0.016)。SII 的优势在于同时考虑了促炎细胞(中性粒细胞、血小板)和抗肿瘤免疫细胞(淋巴细胞)的平衡状态。血小板可通过形成血小板-肿瘤细胞聚集体促进转移,并释放多种生长因子刺激肿瘤增殖。高 SII 水平与不良预后相关的机制可能涉及一个恶性循环:肿瘤细胞诱导血小板活化和聚集,活化的血小板反过来保护肿瘤细胞免受免疫监视并促进其播散,同时伴随的炎症反应进一步导致中性粒细胞增多和淋巴细胞减少,最终表现为 SII 的持续升高[25]。

营养状态也是影响肿瘤患者预后的重要因素,营养不良不仅直接削弱机体的免疫防御能力,还可能影响患者对抗肿瘤治疗的耐受性和疗效。本研究发现, PNI  $\geq 45$  (HR = 0.616, 95%CI: 0.408~0.930, P = 0.022)、ALI  $\geq 18$  (HR = 0.636, 95%CI: 0.418~0.967, P = 0.034)是 ES-SCLC 患者 PFS 的独立保护性因素,提示良好的营养免疫状态与更长的无进展生存期密切相关。这一结果与既往研究结论相吻合。Hong 等[26]的研究纳入 724 例 SCLC 患者,发现高 PNI 能显著延长 OS (HR = 0.62, P < 0.001); Jiang 等[12]的荟萃分析汇总了多项相关研究,进一步证实低 PNI 是 SCLC 患者 OS 的独立危险因素(HR = 1.43, 95%CI: 1.24~1.64, P < 0.001)。另一项荟萃分析显示等[27],较低的 ALI 是包括小细胞肺癌在内的多种恶性肿瘤的有效预后因子(HR = 1.64, 95%CI = 1.24-2.05, P < 0.001)。PNI 由血清白蛋白水平和外周血淋巴细胞计数计算得出(PNI = 血清白蛋白 g/L + 5  $\times$  淋巴细胞计数  $\times 10^9/L$ ),可同时反映患者的营养状况和免疫功能,从生物学机制来看, PNI 的预后价值可从以下几个层面加以理解:首先,白蛋白是反映机体营养状态的重要指标,也是评估肝脏合成功能的敏感参数,低白蛋白血症往往提示营养不良或慢性消耗状态,可能影响患者对化疗和免疫治疗的耐受性,增加治疗相关不良反应的发生风险,进而影响治疗的连续性和疗效[28];其次,淋巴细胞数量减少可能导致免疫监视功能下降,使肿瘤细胞更易逃避免疫系统的攻击[29];此外,低 PNI 还可能反映机体处于慢性炎症消耗状态,这种状态下促炎因子水平升高、分解代谢增强,不仅加速营养物质的消耗,还可能通过多种途径抑制免疫细胞的功能。ALI 是另一个值得关注的复合指标,其计算公式为 ALI = BMI  $\times$  白蛋白/NLR,整合了体质指数、白蛋白和中性粒细胞与淋巴细胞比值三个参数。相较于 PNI, ALI 的独特优势在于同时涵盖了营养状态(BMI、白蛋白)和炎症状态(NLR)两个维度,能够更全面地反映患者的整体机能状态和肿瘤相关炎症负荷[30]。

本研究还发现,肝转移、转移器官数目  $\geq 3$  个是 ES-SCLC 患者 PFS 的独立不良预后因素,这一结果符合转移性肿瘤负荷与预后之间的一般规律。作为机体重要的免疫器官,肝脏具有天然的免疫耐受特性,含有大量的免疫抑制性细胞群,从而在局部形成免疫抑制微环境,削弱抗肿瘤免疫应答的效力。多器官转移可能通过多种机制削弱免疫治疗的疗效,包括加重全身免疫抑制微环境的形成、消耗和耗竭抗肿瘤免疫效应细胞、以及增加肿瘤异质性导致免疫逃逸等[31]。

本研究未发现 PD-L1 表达对中位 PFS 的影响有统计学差异,这与以往研究一致,IMpower133 和 CASPIAN 研究的亚组分析均显示,阿替利珠单抗和度伐利尤单抗的疗效获益与 PD-L1 表达状态无关[7][32]。不同于 NSCLC,PD-L1 表达在 ES-SCLC 中的预测价值有限,一方面,SCLC 患者表现出较低的 PD-L1 表达频率,而标本细胞的稀缺性限制了 PD-L1 的检测和研究。据报道,SCLC 中 PD-L1 在肿瘤细胞(TC)上的表达相当低,范围为 1.8%至 17% [8]。另一方面,SCLC 的 A/N/P/I 分子分型及免疫微环境差异对免疫治疗疗效也有一定差异,一项研究发现[33],SCLC-p 和 SCLC-i 这两个亚型表现为 T 细胞富集的“热”肿瘤,相对于 SCLC-a 和 SCLC-n 这两个 T 细胞缺失的“冷”肿瘤亚型,对免疫治疗的反应更有利。总之,PD-L1 表达水平无法有效预测免疫治疗疗效,这可能与 SCLC 独特的分子亚型(A/N/P/I)、肿瘤免疫微环境的差异以及 PD-L1 整体低表达率有关。

## 5. 不足与展望

本研究作为单中心回顾性研究,存在一定的局限性。首先,回顾性研究设计可能存在选择偏倚和信息偏倚,虽然采用了多因素分析以控制混杂因素,但仍无法完全消除潜在的偏倚影响。本研究样本量相对有限(106 例),且中位随访时间较短(12.5 个月),OS 数据尚不成熟,未能进行 OS 影响因素的多因素分析,研究结果的外推性有待在更大规模的多中心研究中进一步验证。此外,炎症营养指标的临界值选择存在一定的异质性,不同研究采用的临界值可能有所差异,这在一定程度上影响了研究结果的可比性。尽管存在上述局限性,本研究的结果仍具有重要的临床参考价值。基于炎症营养指标的预后评分系统具有经济、便捷、易于获取的优势,可在临床实践中辅助筛选 ES-SCLC 免疫治疗的潜在获益人群。未来研究可从以下几个方向深入探索:开展前瞻性、多中心研究以验证本研究发现的预后因素的预测价值;探索炎症营养指标的动态变化与治疗疗效的关系,建立动态预后监测模型;以及探索针对高风险人群的优化治疗策略,如联合抗血管生成药物、序贯放疗或维持治疗等。

## 伦理批准

本研究获得青岛大学附属医院医学伦理委员会批准(审批号:QDFYWZLL50015),患者均签署知情同意书。

## 参考文献

- [1] 赵文,王璐,谢照亮,等. 广泛期小细胞肺癌一线免疫联合化疗后胸部巩固放疗研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(6): 526-535.
- [2] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [3] 徐张闻笛,黄华艳,夏立亮,等. 广泛期小细胞肺癌免疫治疗疗效预测和增敏策略[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(6): 495-500.
- [4] Horn, L., Mansfield, A.S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M.J., et al. (2018) First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2220-2229. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809064>
- [5] Paz-Ares, L., Dvorkin, M., Chen, Y., Reinmuth, N., Hotta, K., Trukhin, D., et al. (2019) Durvalumab plus Platinum-Etoposide versus Platinum-Etoposide in First-Line Treatment of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (CASPIAN): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **394**, 1929-1939. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32222-6)
- [6] Mathieu, L., Shah, S., Pai-Scherf, L., Larkins, E., Vallejo, J., Li, X., et al. (2021) FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist*, **26**, 433-438. <https://doi.org/10.1002/onco.13752>
- [7] Liu, S.V., Dziadziuszko, R., Sugawara, S., Kao, S., Hochmair, M., Huemer, F., et al. (2023) OA01.04 Five-Year Survival in Patients with ES-SCLC Treated with Atezolizumab in IMpower133: IMbrella A Extension Study Results. *Journal of*

- Thoracic Oncology*, **18**, S44-S45. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.025>
- [8] Liu, S.V., Reck, M., Mansfield, A.S., Mok, T., Scherpereel, A., Reinmuth, N., *et al.* (2021) Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated with Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (impower133). *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 619-630. <https://doi.org/10.1200/jco.20.01055>
- [9] Hu, B., Yang, X., Xu, Y., Sun, Y., Sun, C., Guo, W., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0442>
- [10] 杨燕, 程倩倩, 王威, 等. LMR 对广泛期小细胞肺癌一线化疗疗效和预后的预测价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(1): 104-109.
- [11] 武春秋, 张允清. CONUT 评分对广泛期小细胞肺癌放疗化疗患者预后的预测价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(3): 235-240.
- [12] Jiang, A., Zhao, R., Liu, N., Ma, Y., Ren, M., Tian, T., *et al.* (2020) The Prognostic Value of Pretreatment Prognostic Nutritional Index in Patients with Small Cell Lung Cancer and It's Influencing Factors: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 5718-5728. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1739>
- [13] Chou, T., Dacic, S., Wistuba, I., Beasley, M.B., Berezowska, S., Chang, Y., *et al.* (2025) Differentiating Separate Primary Lung Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastases with Emphasis on Pathological and Molecular Considerations: Recommendations from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *Journal of Thoracic Oncology*, **20**, 311-330. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.11.016>
- [14] Cheng, Y., Zhang, S., Han, L., Wu, L., Chen, J., Zhao, P., *et al.* (2025) First-Line Serplulimab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Updated Results and Biomarker Analysis from the ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *Cancer Communications*, **45**, 990-1009. <https://doi.org/10.1002/cac2.70032>
- [15] Monaca, F., Gomez-Randulfe, I., Parreira, A.S., Longo, V., Galetta, D., Pilotto, S., *et al.* (2025) Correlation between irAEs and Survival Outcomes in Patients with ES-SCLC Treated with First-Line Chemoimmunotherapy. *European Journal of Cancer*, **221**, Article ID: 115435. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115435>
- [16] Morris, Z.S., Demaria, S., Monjazeb, A.M., Formenti, S.C., Weichselbaum, R.R., Welsh, J., *et al.* (2025) Proceedings of the National Cancer Institute Workshop on Combining Immunotherapy with Radiotherapy: Challenges and Opportunities for Clinical Translation. *The Lancet Oncology*, **26**, e152-e170. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00656-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00656-9)
- [17] Paz-Ares, L., Borghaei, H., Liu, S.V., Peters, S., Herbst, R.S., Stencel, K., *et al.* (2025) Efficacy and Safety of First-Line Maintenance Therapy with Lurbinectedin plus Atezolizumab in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (IMforte): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **405**, 2129-2143. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01011-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01011-6)
- [18] Shiraishi, Y., Shimose, T., Tobino, K., Toi, Y., Wakuda, K., Matsumoto, H., *et al.* (2025) Atezolizumab with Carboplatin Plus Nab-Paclitaxel Combination Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer with Impaired Renal Function: A Multicenter, Single-Arm Phase 2 Trial (RESTART, LOGiK 2002). *Lung Cancer*, **203**, Article ID: 108543. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108543>
- [19] Zhou, C., Hu, Q., Song, X., Wang, X., Kong, R., Zhao, F., *et al.* (2025) Prognostic Value of Baseline LIPI, LDH and dNLR in ES-SCLC Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1640066. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1640066>
- [20] Winther-Larsen, A., Aggerholm-Pedersen, N. and Sandfeld-Paulsen, B. (2021) Inflammation Scores as Prognostic Biomarkers in Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Systematic Reviews*, **10**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01585-w>
- [21] Coffelt, S.B., Wellenstein, M.D. and de Visser, K.E. (2016) Neutrophils in Cancer: Neutral No More. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 431-446. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.52>
- [22] Shen, Y., Wang, J., Hua, Q. and Dong, M. (2025) The Predictive Value of NLR, PLR, LMR, NPAR and D-Dimer on the Efficacy and Prognosis of First-Line Immunotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 17211-17222. <https://doi.org/10.2147/jir.s557312>
- [23] Chen, J., Zhai, E., Yuan, Y., Wu, K., Xu, J., Peng, J., *et al.* (2017) Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting Prognosis of Colorectal Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 6261-6272. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i34.6261>
- [24] Wang, B., Zhang, J., Shi, Y. and Wang, Y. (2024) Clinical Significance of the Combined Systemic Immune-Inflammatory Index and Prognostic Nutritional Index in Predicting the Prognosis of Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Receiving Immune-Combination Chemotherapy. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 1574. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13343-x>
- [25] Patrzalek, P., Froń, A., Mielczarek, M., Karwacki, J., Lesiuk, G., Janczak, D., *et al.* (2025) Inflammatory-Based

- Prognostic Indicators in Prostate Cancer: Evaluating NLR, PLR, and SII in Relation to Cambridge and ISUP Classifications. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1595000. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1595000>
- [26] Hong, S., Zhou, T., Fang, W., Xue, C., Hu, Z., Qin, T., *et al.* (2015) The Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Overall Survival of Small-Cell Lung Cancer Patients. *Tumor Biology*, **36**, 3389-3397. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2973-y>
- [27] Hua, X., Chen, J., Wu, Y., Sha, J., Han, S. and Zhu, X. (2019) Prognostic Role of the Advanced Lung Cancer Inflammation Index in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, **17**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1725-2>
- [28] Gupta, D. and Lis, C.G. (2010) Pretreatment Serum Albumin as a Predictor of Cancer Survival: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Nutrition Journal*, **9**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-69>
- [29] Ray-Coquard, I., Cropet, C., Van Glabbeke, M., Sebban, C., Le Cesne, A., Judson, I., *et al.* (2009) Lymphopenia as a Prognostic Factor for Overall Survival in Advanced Carcinomas, Sarcomas, and Lymphomas. *Cancer Research*, **69**, 5383-5391. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-3845>
- [30] Lin, Y., Jiang, W., Su, C. and Pan, X. (2023) Impact of Liver Metastases Status on Survival Outcomes of First-Line Immunotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aging*, **15**, 9561-9571. <https://doi.org/10.18632/aging.205035>
- [31] Wu, Y., Zhang, J., Zhou, W., Yuan, Z. and Wang, H. (2024) Prognostic Factors in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Patients with Organ-Specific Metastasis: Unveiling Commonalities and Disparities. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05621-9>
- [32] Cheng, Y., Fan, Y., Zhao, Y., Huang, D., Li, X., Zhang, P., *et al.* (2024) Tislelizumab plus Platinum and Etoposide versus Placebo plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC (RATIONALE-312): A Multi-center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Clinical Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, **19**, 1073-1085. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.008>
- [33] Zhang, Q., Wang, G., Yan, W., Wang, D., Yin, J., Song, Y., *et al.* (2025) Molecular Subtyping Dictates Therapeutic Response to anti-PD-L1 Immunotherapy in ES-SCLC. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **74**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1007/s00262-025-04068-2>