

# 外周血炎症指标对结直肠癌肺转移患者免疫联合治疗的疗效预测与预后分析

董胡可<sup>1,2\*</sup>, 戴映<sup>2</sup>, 王华<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>安徽医科大学第一临床医学院, 安徽 合肥

<sup>2</sup>安徽医科大学第一附属医院肿瘤科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年12月20日; 录用日期: 2026年1月11日; 发布日期: 2026年1月22日

## 摘要

目的: 探讨经免疫检查点抑制剂(ICIs)联合酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗的结直肠癌肺转移患者中, 外周血炎症指标及淋巴细胞计数与预后的相关性。方法: 回顾性收集2020年10月至2025年10月于安徽医科大学附属医院总计86例结直肠癌伴肺转移患者; 所有患者均接受ICIs联合酪氨酸激酶抑制剂治疗。采集治疗前外周血指标, 计算NLR、PLR、LMR、SII, 并记录PBLC。采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验进行生存分析, 通过Cox比例风险回归模型评估各指标与PFS和OS的独立关联。结果: 单因素分析显示NLR、PLR、SII、PBLC与PFS和OS显著相关( $P < 0.05$ )。多因素分析表明, 高水平NLR、PLR及SII是患者PFS与OS的独立危险因素( $P < 0.05$ ), 而 $PBLC \geq 1.1 \times 10^9/L$ 为保护因素。高水平LMR仅与OS延长独立相关。结论: 基线NLR、PLR、SII、LMR和PBLC可作为结直肠癌肺转移患者接受ICIs联合酪氨酸激酶抑制剂治疗的潜在预后生物标志物, 这对个体化治疗策略制定具有参考价值。

## 关键词

结直肠肿瘤, 免疫检查点抑制剂, 酪氨酸激酶抑制剂, 肺转移, 生存预后

# Prediction and Prognostic Analysis of Peripheral Blood Inflammatory Markers on the Efficacy of Combined Immunotherapy in Patients with Colorectal Cancer Lung Metastases

Huke Dong<sup>1,2\*</sup>, Ying Dai<sup>2</sup>, Hua Wang<sup>2#</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 董胡可, 戴映, 王华. 外周血炎症指标对结直肠癌肺转移患者免疫联合治疗的疗效预测与预后分析[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(1): 13-24. DOI: 10.12677/wjcr.2026.161003

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Anhui Medical University, Hefei Anhui

<sup>2</sup>Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: December 20, 2025; accepted: January 11, 2026; published: January 22, 2026

## Abstract

**Objective:** This study aimed to investigate the correlation between peripheral blood inflammatory markers, lymphocyte counts and prognosis in patients with colorectal cancer (CRC) lung metastasis receiving combined therapy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) and tyrosine kinase inhibitors (TKIs). **Methods:** A retrospective cohort study was conducted on 86 patients with CRC lung metastasis who received ICI-TKI combination therapy at the Affiliated Hospital of Anhui Medical University from October 2020 to October 2025. Baseline peripheral blood samples were collected prior to treatment. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and systemic immune-inflammation index (SII) were calculated, and peripheral blood lymphocyte count (PBLC) was recorded. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method with Log-rank test for comparison. Cox proportional hazards regression models were constructed to evaluate the independent prognostic value of each marker for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results:** Univariate survival analysis revealed that NLR, PLR, SII, and PBLC were significantly associated with both PFS and OS (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis demonstrated that elevated NLR, PLR, and SII were independent risk factors for shorter PFS and OS (all  $P < 0.05$ ), whereas a  $PBLC \geq 1.1 \times 10^9/L$  served as an independent protective factor. Notably, a high LMR was independently correlated with prolonged OS but not PFS. **Conclusion:** Baseline levels of NLR, PLR, SII, LMR, and PBLC hold promise as prognostic biomarkers for patients with CRC lung metastasis treated with ICI-TKI combination therapy. These findings may provide valuable insights for guiding the development of individualized treatment strategies.

## Keywords

Colorectal Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Tyrosine Kinase Inhibitors, Lung Metastasis, Survival Prognosis

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

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率持续上升,约 10~15%患者会发生肺转移,且肺转移与不良预后密切相关[1]。在寡转移患者中,寡肺转移者预后优于肝、骨或脑转移[2];其潜在机制与肺转移灶独特的生物学特征有关,例如肺转移灶肿瘤微环境中 CXC 趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)/CXC 趋化因子受体 7 (C-X-C chemokine receptor type 7, CXCR7)信号轴上调等[3]。

在 CRC 患者中,微卫星稳定(Microsatellite stable, MSS)型占比约 95%,且对免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICIs)的应答差。免疫治疗联合酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitors, TKIs)可改善 MSS 型 CRC 预后,其主要与抗血管生成以调节肿瘤免疫微环境,进而增强 ICIs 疗效有关[4]。除此以外一项临床前研究表明,通过靶向递送磷酸肌醇 3-激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)抑制剂至肺部

可抑制 CRC 肺转移灶的进展[5]; 以上均证实免疫联合治疗对 MSS 型 CRC 患者的研究价值。

在联合治疗背景下, 寻找有效的预后生物标志物至关重要。外周血炎症指标如中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(Monocyte/lymphocyte ratio, MLR)、血小板与淋巴细胞比值(Platelet/lymphocyte ratio, PLR)和系统性免疫炎症指数(Systemic immune-inflammation index, SII), 因便捷性并花费低备受关注。其中基线 NLR 升高已被证实是 CRC 的独立预测因子[6]; 多个机器学习模型亦验证其预测的准确性[7]。本研究聚焦外周血淋巴细胞计数(Peripheral blood lymphocyte count, PBLC)对生存结局的影响。PBLC 是外周血炎症指标的关键组成部分, 且淋巴细胞数量及亚群平衡也与肺转移灶进展及免疫治疗应答有关。研究表明, 在结直肠癌肺转移中, 肿瘤免疫微环境中的调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Tregs)等淋巴细胞亚群扮演着重要角色, 例如 Tregs 来源的白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)会促进 CRC 肺转移进展[8]。

外周血炎症指标对 CRC 的预后价值已证实[6]。外周血细胞相关指标和比值对 ICIs 联合 TKIs 在 CRC 肺转移患者生存结局的影响仍需深入研究。因此, 本研究旨在评估外周血炎症指标(NLR、MLR、PLR、SII)、PBLC 与接受上述联合治疗的 CRC 肺转移患者生存预后的相关性, 为临床疗效预测和个体化治疗提供参考。

## 2. 对象和方法

### 2.1. 对象

回顾性选取 2020 年 10 月至 2025 年 10 月期间在安徽医科大学附属医院的结直肠癌肺转移患者总计 341 例。纳入标准: (1) 经组织病理学确诊的结直肠腺癌; (2) 影像学(CT/PET-CT)或病理学证实存在肺转移灶; (3) 接受 ICIs 联合 VEGFR-TKIs 方案治疗 $\geq 2$  个周期; (4) 年龄 $\geq 18$  岁; (5) 治疗前美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS)评分 0~2 分; (6) 基线存在至少一个符合 RECIST 1.1 标准的可测量病灶; (7) 基线实验室检查: 中性粒细胞绝对值  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , 血小板计数  $\geq 100 \times 10^9/L$ , 血红蛋白  $\geq 90 g/L$ ; 谷丙转氨酶和谷草转氨酶  $\leq 2.5 \times$  正常值上限(ULN)(合并肝转移者  $\leq 5 \times$  ULN), 血清肌酐  $\leq 1.5 \times$  ULN 或肌酐清除率 $\geq 60 ml/min$ 。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 存在活动性感染(经临床、影像或微生物学检查确诊); (3) 既往有器官移植史、HIV 感染、活动性自身免疫性疾病或需免疫抑制剂治疗; (4) 入组前 4 周内接受过全身性糖皮质激素治疗或其他免疫调节药物; (5) 严重心脑血管疾病、肝硬化或肾功能不全( $eGFR < 30 ml/min/1.73 m^2$ ); (6) 临床资料缺失或随访时间不足 2 个治疗周期; (7) 同时参与其他干预性临床试验。经入排标准排除 255 例, 其中因治疗未及 2 个周期者 65 例, 临床或随访资料缺失者 125 例, 失访 46 例, 因治疗相关不良反应终止治疗者 19 例, 最终共 86 例患者符合条件并纳入研究。本研究经本院伦理委员会审查通过(批准文号: PJ 2025-08-78)。

### 2.2. 抗肿瘤治疗

所有纳入研究的患者均于 2020 年 10 月至 2025 年 10 月期间接受 ICIs 联合 TKIs 治疗。ICIs 包括帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和信迪利单抗。TKIs 包括以下用于转移性结直肠癌标准治疗或临床研究中使用的药物: 呋喹替尼、瑞戈非尼、安罗替尼。实际用药方案根据患者的体能状态、血常规、脏器功能及治疗过程中出现的药物相关不良反应进行个体化调整。

### 2.3. 临床数据收集及随访

通过电子病历系统收集患者的基线资料, 包括年龄、性别、原发肿瘤部位、ECOG 评分及是否合并

肝转移。所有 CRC 患者在 ICIs 联合 TKIs 治疗启动前 7 天内完成外周血常规检测,并计算以下炎症指标:中性粒细胞与淋巴细胞比值(中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值)、淋巴细胞与单核细胞比值(淋巴细胞绝对值/单核细胞绝对值)、血小板与淋巴细胞比值(血小板计数/淋巴细胞绝对值),以及系统性免疫炎症指数(中性粒细胞计数 × 血小板计数/淋巴细胞计数)。肿瘤疗效评估则为每 2 个治疗周期通过影像学检查(CT/MRI)评估,依据 RECIST 1.1 标准分为完全缓解(Complete response, CR)、部分缓解(Partial response, PR)、疾病稳定(Stable disease, SD)和疾病进展(Progressive disease, PD)。疾病控制率(Disease control rate, DCR)定义为所有可评估疗效患者中,达到 CR/PR/SD 的患者比例。客观缓解率(Objective response rate, ORR)则定义为达到 PR 或 CR 的患者在所有可评估疗效患者中占比。本研究的预后评价指标包括:(1) 无进展生存期(Progression-free survival, PFS)定义为患者接受联合治疗的启动时间,至首次影像学确诊疾病进展或任何原因死亡的时间;(2) 总生存期(Overall survival, OS)定义为从联合治疗启动至任何原因死亡的时间。通过电话随访及病历系统追踪的方式收集患者的生存状态、疾病进展及治疗相关不良反应。所有数据由两名研究者独立录入并交叉核对,以确保数据的完整性和准确性。

## 2.4. 统计分析

本研究使用 SPSS 26.0 医学统计软件及 R 语言(4.2.1 版本)进行统计分析。分类变量以频数和百分比进行描述。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并计算中位无进展生存期(Median progression-free survival, mPFS)与中位总生存期(Median overall survival, mOS),组间比较采用对数秩检验(Log-rank test)。为分析各变量与预后的关系,首先对患者基线临床特征、外周血炎症指标(NLR, PLR, LMR, SII)以及 PBLC 分别进行单因素 Cox 比例风险回归分析,将其中  $P < 0.05$  的变量进一步纳入多因素 Cox 回归模型,以风险比(Hazard ratio, HR)及其 95%置信区间(Confidence interval, CI)表示效应值,假设检验使用沃尔德检验(Wald test)。采用 R 包 ggplot2 (3.4.4 版本)绘制森林图,直观展示多因素分析结果。所有统计分析均为双侧检验,设定显著性水平  $\alpha = 0.05$ 。

## 3. 结果

### 3.1. 基线特征

本研究共纳入 86 例结直肠癌肺转移患者,所有患者均接受  $\geq 2$  周期 ICIs 联合 TKIs 治疗。研究人群的基线特征(见表 1)包括:男性 39 例(45.35%),女性 47 例(54.65%);年龄  $> 65$  岁者 44 例(51.16%), $\leq 65$  岁者 42 例(48.84%);原发肿瘤位于右半结肠 26 例(30.23%),左半结肠 25 例(29.07%),直肠 35 例(40.70%);28 例(32.56%)患者伴有肝转移;ECOG 评分为 0~1 分者 60 例(69.77%),2 分者 26 例(30.23%);34 例(39.53%)研究人群发生治疗相关不良事件(Treatment-related adverse events, TRAEs)。总体客观缓解率为 36.05%,疾病控制率为 69.77%。

Table 1. Baseline characteristics

表 1. 基线特征

患者特征	总数(N = 86)
性别. NO (%)	
男	39 (45.35%)
女	47 (54.65%)
年龄. NO (%)	
$>65$	44 (51.16%)

续表

≤65	42 (48.84%)
<b>原发肿瘤部位. NO (%)</b>	
右半结肠	26 (30.23%)
左半结肠	25 (29.07%)
直肠	35 (40.70%)
<b>是否伴肝转移. NO (%)</b>	
是	28 (32.56%)
否	58 (67.44%)
<b>ECOG. NO (%)</b>	
0~1	60 (69.77%)
2	26 (30.23%)
<b>治疗相关不良事件. NO (%)</b>	
有	34 (39.53%)
无	52 (60.47%)
<b>疗效评价. NO (%)</b>	
PD	26 (30.23%)
SD	29 (33.72%)
PR	24 (27.91%)
CR	7 (8.14%)

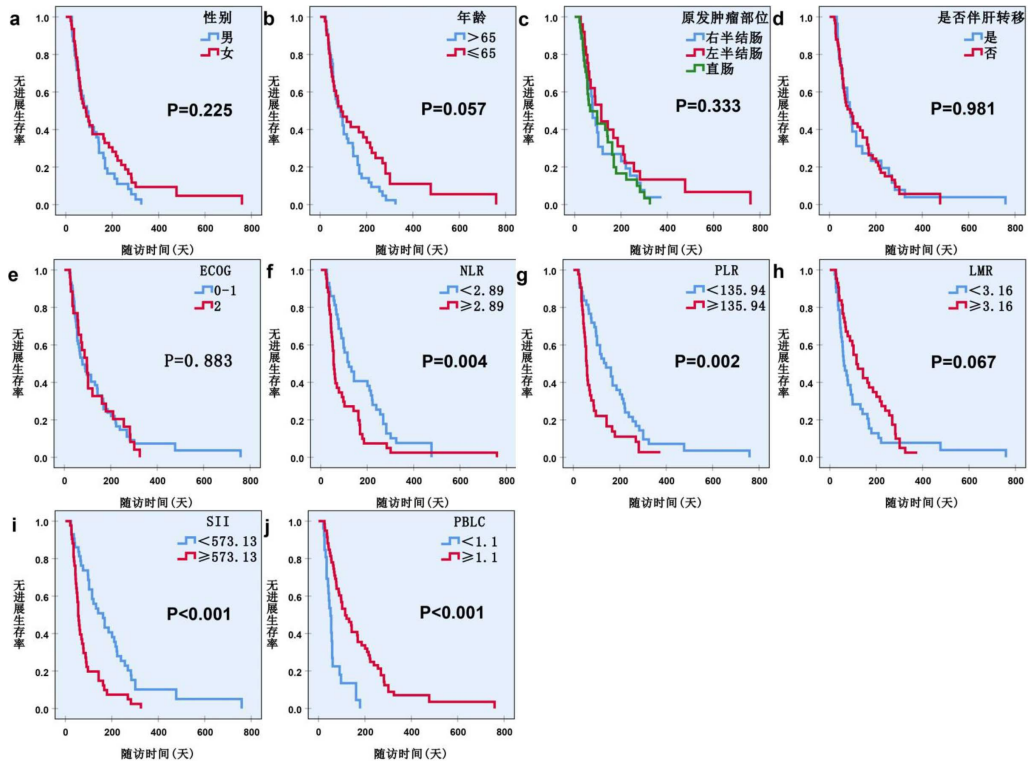
### 3.2. 截断值定义与患者分组

经夏皮罗-威尔克(Shapiro-Wilk)检验( $P < 0.05$ ), 患者基线外周血炎症指标不符合正态分布, 故采用中位数作为分组截断值。NLR 中位数为 2.89, LMR 中位数为 3.16, PLR 中位数为 135.94, SII 中位数为 573.13。参考中国卫生行业标准《血细胞分析参考区间》(WS/T 405-2012), PBLC  $< 1.1 \times 10^9/L$  定义为淋巴细胞计数减少, 以此作为 PBLC 的截断值。依据上述截断值, 将患者分为以下亚组: NLR 低水平组( $< 2.89$ )与高水平组( $\geq 2.89$ ); PLR 低水平组( $< 135.94$ )与高水平组( $\geq 135.94$ ); LMR 低水平组( $< 3.16$ )与高水平组( $\geq 3.16$ ); SII 低水平组( $< 573.13$ )与高水平组( $\geq 573.13$ ); PBLC 低水平组( $< 1.1 \times 10^9/L$ )与正常/高水平组( $\geq 1.1 \times 10^9/L$ )。

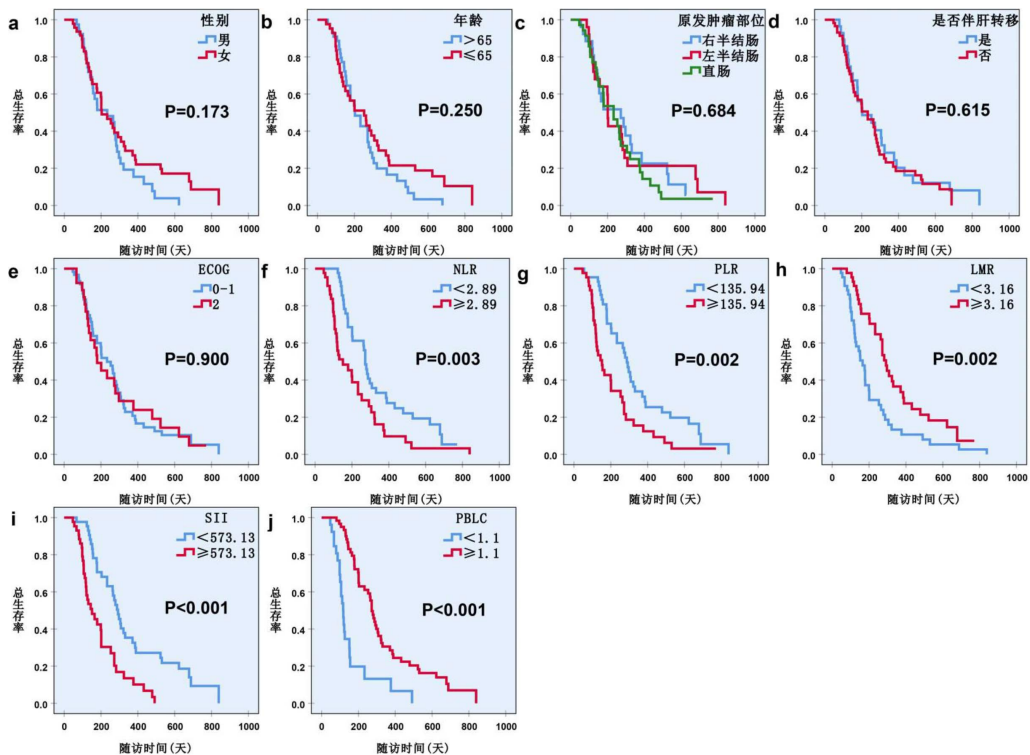
### 3.3. 生存分析

运用 Kaplan-Meier 生存分析法评估经 ICIs 联合 TKIs 治疗的结直肠癌肺转移患者 PFS 和 OS, 结果以生存曲线图呈现(图 1, 图 2)。Log-rank 检验显示治疗前患者基线外周血炎症指标中, 低水平 NLR、PLR 及 SII 均与更长的 PFS 和 OS 相关(图 1(f), 图 1(g), 图 1(i)及图 2(f), 图 2(g), 图 2(i))。同时, 正常/高水平 PBLC ( $\geq 1.1 \times 10^9/L$ )也预示着更好的生存结局(mPFS: 115.0 天 vs 52.0 天; mOS: 272.0 天 vs 117.0 天)(图 1(j), 图 2(j))。此外, 高水平 LMR ( $\geq 3.16$ )与 OS 延长相关(mOS: 292.0 天 vs 165.0 天)(图 2(h)), 但两组间 PFS 差异(115.0 天 vs 61.0 天)无统计学意义(图 1(h))。然而, 患者基线特征分层(性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移、ECOG 评分)对 PFS 和 OS 无统计学意义(图 1(a)~(e), 图 2(a)~(e))。

纵轴为无进展生存概率(%), 横轴为 ICIs 联合 TKIs 启动后的时间(天)。图 1(a)~(e)根据患者基线特征分层: 性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移、ECOG 评分。图 1(f)~(j)根据启动前 PBLC 以及外周血炎症相关比值水平(NLR、PLR、LMR、SII)分层。各曲线旁标注 Log-rank 检验  $P$  值。



**Figure 1.** PFS curve for colorectal cancer patients with pulmonary metastasis treated with ICIs combined with TKIs  
**图 1.** 经 ICIs 联合 TKIs 治疗的结直肠癌肺转移患者 PFS 生存曲线



**Figure 2.** OS curve for colorectal cancer patients with pulmonary metastasis treated with ICIs combined with TKIs  
**图 2.** 经 ICIs 联合 TKIs 治疗的结直肠癌肺转移患者 OS 生存曲线

纵轴为总生存概率(%), 横轴为 ICIs 联合 TKIs 启动后的时间(天)。图 1(a)~(e)根据患者基线特征分层(性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移、ECOG 评分)。图 1(f)~(j)根据治疗启动前 PBLC 以及外周血炎症相关比值水平(NLR、PLR、LMR、SII)分层。各曲线旁标注 Log-rank 检验  $P$  值。

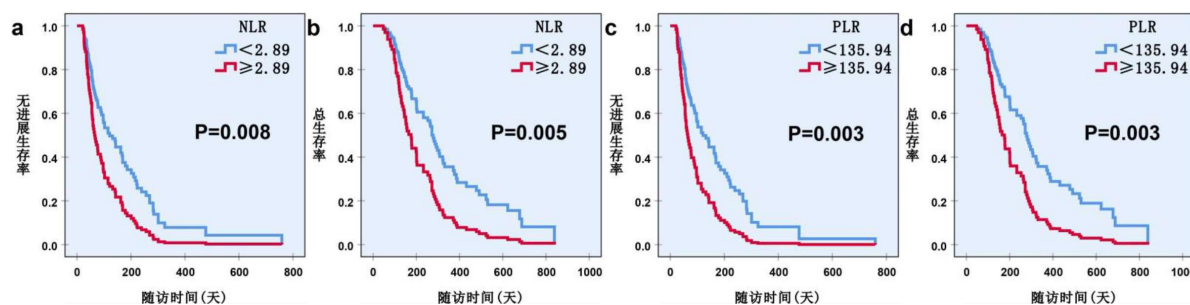
### 3.4. 单因素与多因素分析

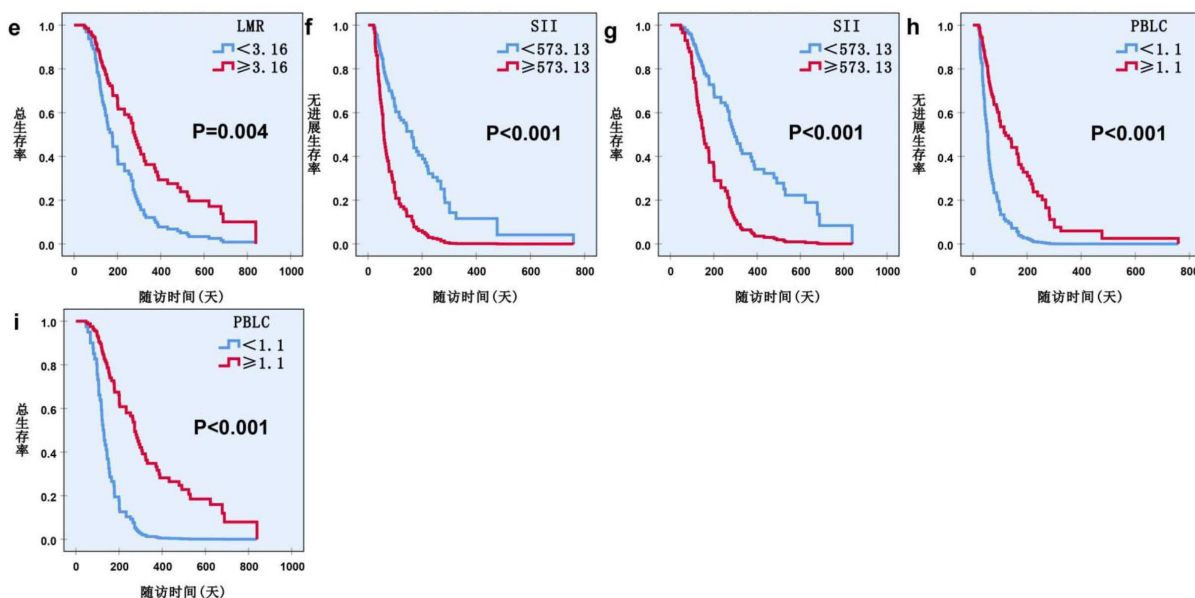
通过单因素 Cox 回归分析筛选可能影响患者预后的基线临床特征及外周血炎症指标。Wald 检验显示 NLR、PLR、SII、PBLC 与 PFS 相关; NLR、PLR、LMR、SII 和 PBLC 与 OS 相关(表 2)。进一步构建多因素 Cox 回归模型, 在调整性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移及 ECOG 评分等基线临床特征后, 分别纳入上述阳性指标, 分析其与 PFS 及 OS 的独立关联(图 3)。结果表明高 NLR、PLR 及 SII 是 PFS (图 3(a), 图 3(c), 图 3(f), 图 4)与 OS (图 3(b), 图 3(d), 图 3(g), 图 5)的独立危险因素。高水平 LMR 为 OS 的独立保护因素(图 3(e), 图 5)。作为反映肿瘤免疫应答状态的关键指标, 高水平 PBLC 与更佳预后相关(图 3(h), 图 3(i), 图 4, 图 5)。

**Table 2.** Univariate COX regression analysis of prognostic factors influencing outcomes in colorectal cancer patients with lung metastasis treated with ICIs combined with VEGFR-TKIs

**表 2.** 单因素 COX 回归分析影响经 ICIs 联合 VEGFR-TKIs 治疗结直肠癌肺转移患者的预后因素

因素	无进展生存期的单因素分析		总生存期的单因素分析	
	HR (95%CI)	$P$	HR (95%CI)	$P$
性别(男 vs 女)	0.759 (0.483, 1.192)	0.231	0.717 (0.443, 1.161)	0.176
年龄(> 65 vs ≤ 65)	0.641 (0.403, 1.020)	0.060	0.756 (0.468, 1.222)	0.253
原发肿瘤部位		0.344		0.687
右半结肠	1.00 (参考)		1.00 (参考)	
左半结肠	0.721 (0.400, 1.301)	0.277	0.933 (0.505, 1.724)	0.825
直肠	1.085 (0.642, 1.835)	0.760	1.186 (0.674, 2.087)	0.555
是否伴肝转移(是 vs 否)	0.994 (0.617, 1.602)	0.981	1.135 (0.691, 1.866)	0.616
ECOG (0~1 vs 2)	1.036 (0.642, 1.671)	0.885	1.032 (0.627, 1.700)	0.900
NLR (低水平 vs 高水平)	1.904 (1.210, 2.995)	0.005	2.028 (1.264, 3.255)	0.003
PLR (低水平 vs 高水平)	2.039 (1.287, 3.231)	0.002	2.092 (1.303, 3.360)	0.002
LMR (低水平 vs 高水平)	0.659 (0.418, 1.037)	0.071	0.480 (0.299, 0.772)	0.002
SII (低水平 vs 高水平)	2.560 (1.610, 4.072)	<0.001	2.716 (1.649, 4.474)	<0.001
PBLC (低水平 vs 高水平)	0.290 (0.170, 0.495)	<0.001	0.263 (0.155, 0.446)	<0.001

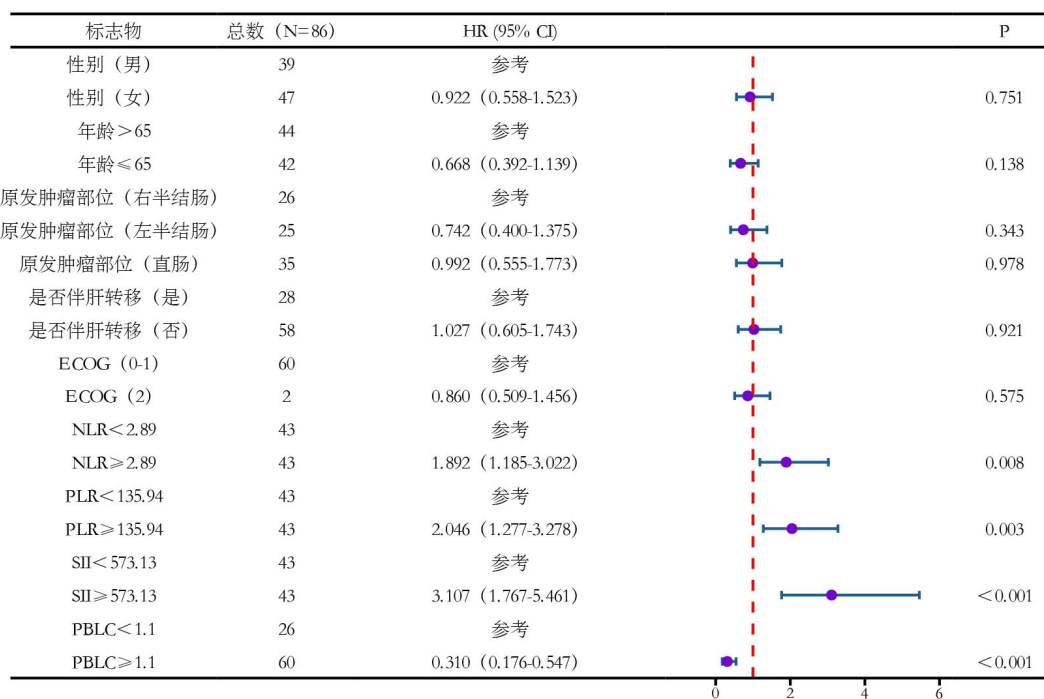




**Figure 3.** Multivariable COX proportional hazards model for PFS and OS in colorectal cancer patients with lung metastasis treated with ICIs combined with TKIs

**图 3.** 经 ICIs 联合 TKIs 治疗结直肠癌肺转移患者的多因素 COX 比例风险模型(PFS 和 OS)

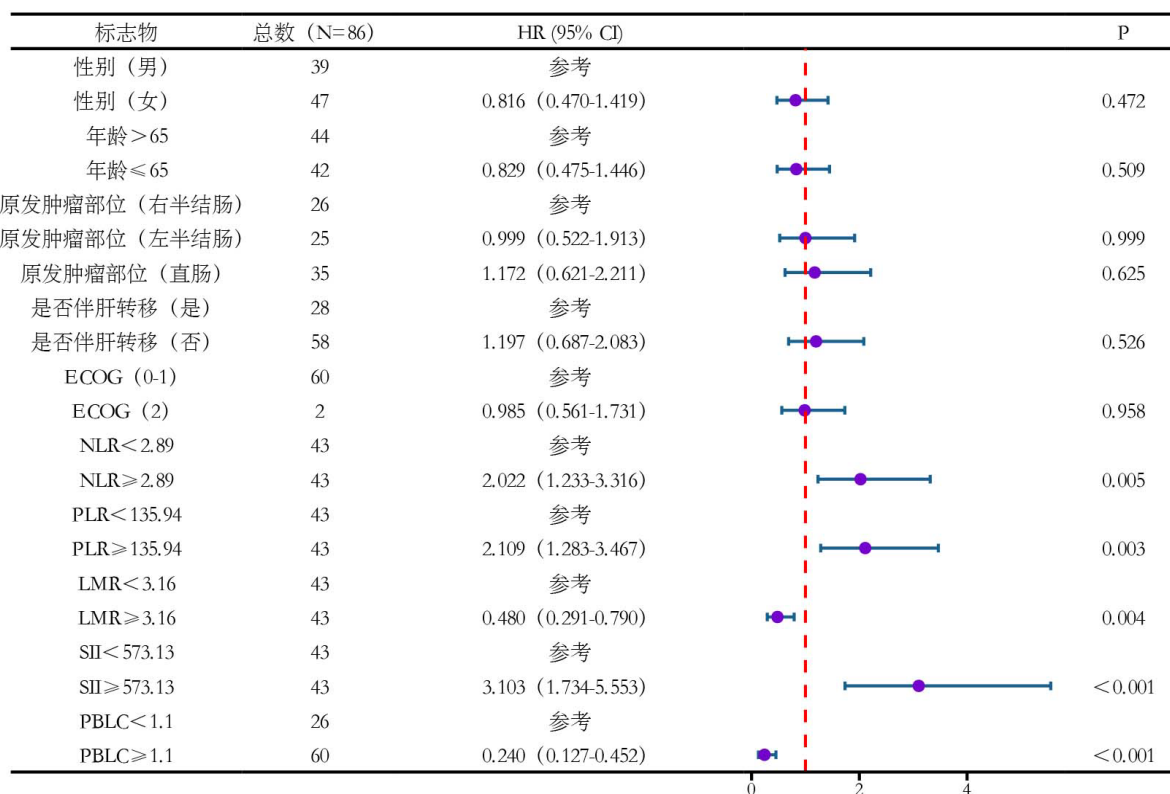
横轴为联合治疗启动后的时间(天)。图 3(a)、3(c)、3(f)、3(h)分别为 NLR、PLR、SII、PBLC 对 PFS 的影响；图 3(b)、3(d)、3(e)、3(g)、3(i) 分别为 NLR、PLR、LMR、SII、PBLC 对 OS 的影响。各子图根据启动前的 PBLC 以及外周血炎症指标(NLR、PLR、LMR、SII)水平分层。各曲线旁标注 Wald 检验 P 值。



**Figure 4.** Multivariable analysis forest plot of PFS in colorectal cancer patients with lung metastasis treated with ICIs combined with TKIs

**图 4.** 经 ICIs 联合 TKIs 治疗结直肠癌肺转移患者的无进展生存期多因素分析森林图

将研究人群的基线特征(性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移、ECOG 评分)同时纳入模型, 计算该特征校正后的 HR。对于每个指标(NLR, PLR, SII, PBLIC), 分别将其与所有基线特征(性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移、ECOG 评分)同时纳入模型, 计算该指标校正后的 HR。图中虚线表示 HR = 1, 圆点表示 HR 值, 水平线表示其 95%CI。P 值采用 Wald 检验。



**Figure 5.** Multivariable analysis forest plot of OS in colorectal cancer patients with lung metastasis treated with ICIs combined with TKIs

**图 5.** 经 ICIs 联合 TKIs 治疗结直肠癌肺转移患者的总生存期多因素分析森林图

将研究人群的基线特征(性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移、ECOG 评分)同时纳入模型, 计算该特征校正后的 HR。对于每个指标(NLR、PLR、LMR、SII、PBLIC), 分别将其与所有基线特征(性别、年龄、原发肿瘤部位、是否伴肝转移、ECOG 评分)同时纳入模型, 计算该指标校正后的 HR。图中虚线表示 HR = 1, 圆点表示 HR 值, 水平线表示其 95%CI。P 值采用 Wald 检验。

### 3.5. 安全性分析

使用不良事件通用术语标准第 5.0 版(Common terminology criteria for adverse events, version 5.0, CTCAE 5.0)对不良事件进行记录和严重程度分级。在所有接受联合治疗的结直肠癌肺转移患者中, 共 34 名患者(9.97%)出现 TRAEs, 其中 19 名患者(2.64%)发生 3~4 级 TRAEs, 导致治疗中断。其中, 免疫相关不良事件(Immune-related adverse events, irAEs)以免疫性肺炎、心肌炎和皮炎为主, 需立即停用 ICIs 并给予糖皮质激素和/或免疫球蛋白; 5 例患者死于 irAEs(肺炎 2 例、心肌炎 2 例、骨髓抑制 1 例)。此外 TKI 相关不良反应亦常见, 包括高血压、手足综合征、蛋白尿、腹泻及骨髓抑制等, 需在治疗过程中予以监测和干预(表 3)。

**Table 3.** Treatment-related adverse events**表 3.** 治疗相关不良事件

治疗相关不良事件	1 级	2 级	3 级	4 级	发生率
腹泻	15	3	0	0	5.28%
蛋白尿	13	4	1	0	5.28%
免疫性肺炎	9	1	4	2	4.69%
甲状腺功能减退	14	4	0	0	5.28%
手足综合征	8	6	0	0	4.11%
口腔黏膜溃疡	10	5	0	0	4.40%
乏力	26	2	0	0	8.21%
骨髓抑制	20	4	4	1	8.50%
高血压	6	2	0	0	9.30%
肝功能异常	14	3	0	0	2.35%
免疫性皮炎	10	2	2	0	4.11%
免疫性心肌炎	0	0	3	2	1.47%

#### 4. 讨论

本研究通过回顾性分析 86 例接受 ICIs 联合 TKIs 治疗的结直肠癌肺转移患者，表明 NLR、PLR、LMR、SII 及 PBLC 与治疗疗效的相关性，揭示了其作为结直肠癌肺转移患者接受免疫联合治疗的有效预后生物标志物的潜在价值。

本研究中这些生物标志物的预测效能展现出治疗背景特异性。NLR 和 PLR 虽是结直肠癌化疗[9]与靶向治疗[10]的已知预测标志物，但其在本研究中的截断值与风险比与既往研究不同，这反映了不同治疗模式间存在差异。传统化疗主要通过细胞毒性作用抗肿瘤，而 ICIs 联合 TKIs 方案则通过调节肿瘤免疫微环境与抑制血管生成协同抗肿瘤，可能导致标志物与预后的关联强度发生变化。PBLC 作为反映机体免疫状态的指标，其在免疫治疗中的预测价值远高于单纯化疗或靶向治疗，这与 ICIs 的作用机制依赖于功能性淋巴细胞密切相关。此外，LMR 在本研究中仅与 OS 显著相关，这一现象在单药治疗研究中鲜少报道，揭示了联合治疗模式下独特的免疫动态变化。本研究提示这些生物标志物可作为区分联合治疗获益人群的特异性指标，其应用须根据治疗方案进行个体化调整。但缺乏与接受其他治疗方案患者的对比，未来需进一步明确其在不同治疗方案中的独特预测价值。

NLR、PLR 和 SII 水平升高是 PFS 和 OS 的独立危险因素。本研究中多因素 Cox 回归提示高水平 NLR ( $\geq 2.89$ )与较差的 PFS (HR = 1.892, 95%CI: 1.185~3.022)、OS (HR = 2.022, 95%CI: 1.233~3.316)相关。其作为反映全身炎症状态的关键指标，已被多项研究证实是结直肠癌的独立预后预测因子[6][11]。NLR 升高与不良临床结局显著相关，其往往伴随中性粒细胞介导的促肿瘤炎症反应和淋巴细胞功能抑制，以此为特征的肿瘤微环境通过中性粒细胞相关免疫抑制通路促进肿瘤进展[12][13]。较高水平的 PLR 和 SII 也预示不良预后。一项 Meta 分析指出，PLR 是直肠癌根治术后 OS 的独立预测指标[14]，其潜在机制可能与血小板升高导致肿瘤微环境改变有关。一项关于局部晚期 CRC 的研究表明，低 SII 组往往伴随着患者对新辅助放化疗有着更强的反应性，进而有更好的预后[15]，这与我们的研究结果是相似的，但是其内在机制有待进一步探究。

PBLC 作为免疫应答的关键指标，高水平的 PBLC ( $\geq 1.1 \times 10^9/L$ )与 CRC 患者更好的 PFS (mPFS: 115.0

天 vs 52.0 天)和 OS (mOS: 272.0 天 vs 117.0 天)相关, 且多因素分析确认了其独立保护作用(PFS: HR = 0.310, 95%CI: 0.176~0.547; OS: HR = 0.240, 95%CI: 0.127~0.452)。结直肠癌肿瘤微环境中, 淋巴细胞亚群(如 Tregs)通过分泌 IL-10 促进免疫抑制及肿瘤转移[16]; PBLC 升高可能提示效应 T 细胞处于优势地位, 进而增强 ICIs 疗效。联合治疗方案中 TKIs 通过抑制肿瘤血管生成, 促进细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T lymphocytes, CTLs)向肿瘤实质浸润提高 ICIs 的疗效[17]; 进一步解释高 PBLC 患者在接受免疫联合治疗后预后更佳。在非小细胞肺癌研究中, 基线淋巴细胞计数高预示更好的免疫治疗应答[18]。

高 LMR ( $\geq 3.16$ )仅与 OS 延长相关(mOS: 292.0 天 vs 165.0 天), 而与 PFS 无显著关联, 这可能反映了单核细胞/巨噬细胞在肿瘤免疫中的双重作用。在结直肠癌中, 单核细胞可分化为促瘤的 M2 型巨噬细胞, 如鞘氨醇激酶 1 (Sphingosine kinase 1, SPHK1)阳性的肿瘤相关巨噬细胞(Tumor associated macrophage, TAM)通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-, IRR-and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体释放白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ ), 诱导 CD8+ T 细胞耗竭, 从而促进免疫抑制[19]。但在化疗等干预下, 单核/巨噬细胞也可向促炎/抗瘤的 M1 表型极化并增强对癌细胞的吞噬活性, 参与抗肿瘤反应[20]。在我们的研究中, 高水平的 LMR 提示更好的治疗疗效, 但其影响更体现在长期生存而非短期疾病控制上。

本研究首次揭示了 NLR、PLR、LMR、SII 和 PBLC 对接受免疫联合治疗的结直肠癌肺转移患者的预后价值, 为推进结直肠癌的精准治疗奠定了基础。本研究存在局限性, 如样本量较小(N=86)且为单中心回顾性设计。此外, 高患者排除率(341 例中仅 86 例纳入分析)会导致选择偏倚, 其根本原因在于满足治疗 $\geq 2$  周期的患者, 其体能状态与治疗耐受性相对更优。而因早期疾病进展、严重不良反应或一般状况差而无法完成治疗的患者, 其预后通常更差且被排除在外。这种偏倚可能使得本研究报道的患者预后优于真实世界, 并可能影响生物标志物预测效应的普适性。未来需扩大样本量、开展前瞻性多中心队列研究以验证这些指标的预测效能, 并整合肿瘤微环境分析以阐明其机制, 从而优化用于临床的预测模型。

## 基金项目

本研究受安徽省转化医学研究院科研基金(2023zhyx-C30)资助。

## 参考文献

- [1] Zhang, X., Wang, L., Fu, T., Duan, X., Wang, H., Chen, Y., *et al.* (2025) Decoding Colorectal Cancer Lung Metastasis: A Global Research Odyssey. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1587422. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1587422>
- [2] Yamauchi, Y., Izumi, Y., Hashimoto, K., Inoue, M., Nakatsuka, S., Kawamura, M., *et al.* (2011) Needle-Tract Seeding after Percutaneous Cryoablation for Lung Metastasis of Colorectal Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*, **92**, e69-e71. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.072>
- [3] Da, W., Yinhang, W., Jing, Z., Jiamin, X., Xinyi, G., Yongmao, S., *et al.* (2022) Immune-Related Biomarkers Associated with Lung Metastasis from the Colorectal Cancer Microenvironment. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **42**, 220-234. <https://doi.org/10.1089/jir.2021.0214>
- [4] Shiri, A.M., Fard-Aghaie, M., Bedke, T., Papazoglou, E.D., Sabihi, M., Zazara, D.E., *et al.* (2024) Foxp3 + Treg-Derived IL-10 Promotes Colorectal Cancer-Derived Lung Metastasis. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 30483. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80437-8>
- [5] Rychahou, P., Bae, Y., Reichel, D., Zaytseva, Y.Y., Lee, E.Y., Napier, D., *et al.* (2019) Colorectal Cancer Lung Metastasis Treatment with Polymer-Drug Nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, **275**, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.02.008>
- [6] Abu-Shawar, M., Abu-Shawar, O., Souleiman, M., Akkawi, M., Alshakhatreh, O., Altamimi, T., *et al.* (2018) Hematologic Markers of Lung Metastasis in Stage IV Colorectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **50**, 428-433. <https://doi.org/10.1007/s12029-018-0089-0>
- [7] Guo, Z., Zhang, Z., Liu, L., Zhao, Y., Liu, Z., Zhang, C., *et al.* (2025) Explainable Machine Learning for Predicting Lung

- Metastasis of Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 13611. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98188-5>
- [8] Hashemzahi, M., Naghibzadeh, N., Asgharzadeh, F., Mostafapour, A., Hassanian, S.M., Ferns, G.A., Cho, W.C., Avan, A. and Khazaei, M. (2020) The Therapeutic Potential of Losartan in Lung Metastasis of Colorectal Cancer. *EXCLI Journal*, **19**, 927-935.
- [9] Krakowska, M., Dębska-Szmich, S., Czyżykowski, R., Zadrożna-Nowak, A. and Potemski, P. (2018) The Prognostic Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Advanced Colorectal Cancer Treated with First-Line Chemotherapy. *Gastroenterology Review*, **13**, 218-222. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.78287>
- [10] Matsuda, A., Yamada, T., Matsumoto, S., Shinji, S., Ohta, R., Sonoda, H., *et al.* (2020) Prognostic Role of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Afibercept. *In Vivo*, **34**, 2667-2673. <https://doi.org/10.21873/invivo.12086>
- [11] Petracci, E., Passardi, A., Biggeri, A., Valgiusti, M., Monti, M., Frassinetti, G.L., *et al.* (2024) Baseline and Longitudinal Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Factor for Metastatic Colorectal Cancer: A Secondary Analysis of the Itaca Randomized Trial. *JCO Precision Oncology*, **8**, e2300256. <https://doi.org/10.1200/po.23.00256>
- [12] Sui, Q., Zhang, X., Chen, C., Tang, J., Yu, J., Li, W., *et al.* (2022) Inflammation Promotes Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in High Microsatellite Instability Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7316. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35096-6>
- [13] Zhou, M., Gu, Q., Zhou, M., Yang, S., Liu, Y., Guan, B., *et al.* (2025) Extensive Study on the Associations of 12 Composite Inflammatory Indices with Colorectal Cancer Risk and Mortality: A Cross-Sectional Analysis of NHANES 2001-2020. *International Journal of Surgery*, **111**, 7559-7575. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000002996>
- [14] Ma, L., Yang, F., Guo, W., Tang, S. and Ling, Y. (2024) Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Rectal Cancer Undergoing Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1415443. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1415443>
- [15] Eraslan, E., Adas, Y.G., Yildiz, F., Gulesen, A.I., Karacin, C. and Arslan, U.Y. (2021) Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **31**, 399-404.
- [16] Kvich, L., Fritz, B.G., Zschach, H., Terkelsen, T., Raskov, H., Høst-Rasmussen, K., *et al.* (2024) Biofilms and Core Pathogens Shape the Tumor Microenvironment and Immune Phenotype in Colorectal Cancer. *Gut Microbes*, **16**, Article 2350156. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2350156>
- [17] Huang, Y., Kim, B.Y.S., Chan, C.K., Hahn, S.M., Weissman, I.L. and Jiang, W. (2018) Improving Immune-Vascular Crosstalk for Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 195-203. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.145>
- [18] Xue, Y., Gao, S., Gou, J., Yin, T., He, H., Wang, Y., *et al.* (2021) Platinum-Based Chemotherapy in Combination with PD-1/PD-L1 Inhibitors: Preclinical and Clinical Studies and Mechanism of Action. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **18**, 187-203. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1825376>
- [19] Zhan, Y., Xu, J., Zhang, Z., Hu, Y., Li, Y., Qian, J., *et al.* (2025) Targeting SPHK1 in Macrophages Remodels the Tumor Microenvironment and Enhances Anti-Pd-1 Immunotherapy Efficacy in Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Cancer Communications*, **45**, 1203-1228. <https://doi.org/10.1002/cac2.70047>
- [20] Kabiljo, J., Theophil, A., Homola, J., Renner, A.F., Stürzenbecher, N., Ammon, D., *et al.* (2024) Cancer-Associated Fibroblasts Shape Early Myeloid Cell Response to Chemotherapy-Induced Immunogenic Signals in Next Generation Tumor Organoid Cultures. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **12**, e009494. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009494>