

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.03.009

嗜酸性粒细胞在小细胞肺癌免疫治疗中的预测价值

高原^{1,2}, 石荟¹, 陈逸霖¹, 朱展立^{1,3}, 陈若华^{1,4}, 张伟¹, 董宇超¹, 白冲¹(1. 海军军医大学第一附属医院 呼吸与危重症医学科, 上海 200433; 2. 中国人民解放军陆军第七十二集团军医院 胸肺中心, 浙江 湖州 313000; 3. 中华人民共和国军委机关事务管理总局服务局 保健室, 北京 100032; 4. 海军军医大学第一附属医院 特需诊疗科, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 探讨嗜酸性粒细胞(Eos)和其他循环血细胞和炎症指标在预测小细胞肺癌(SCLC)免疫治疗疗效和免疫相关不良反应(irAE)中的价值。**方法:** 回顾分析2013年8月至2023年7月期间海军军医大学第一附属医院呼吸科收治的410例SCLC患者临床信息; 在化疗或免疫治疗前, 以及治疗后的3个周期, 分别检测患者全血细胞计数和细胞因子等指标; 记录irAE的发生时间、类型、分级, 以及随访情况。**结果:** 接受化疗联合免疫检查点抑制剂(ICI)治疗(简称联合治疗)的患者116例, 其中一线联合治疗患者91例、二线联合治疗25例。联合组患者的总有效率(ORR)为44.8%, 疾病控制率(DCR)为90.5%, 单用化疗(单化)组患者的ORR为38.4%, DCR为85.0%。联合组中位PFS为8.9(7.2~10.5)个月, 中位OS为17.7(13.9~21.5)个月。将联合组与单化组行倾向得分匹配(PSM)法配对, 对比二组治疗后3周期的绝对嗜酸性粒细胞计数(AEC)水平、相对嗜酸性粒细胞计数(REC)水平; 计算历次复查Eos水平与基线Eos水平的比值($AEC_{T_{10}}$ 、 $AEC_{T_{20}}$ 、 $AEC_{T_{30}}$ 、 $REC_{T_{10}}$ 、 $REC_{T_{20}}$ 、 $REC_{T_{30}}$), 联合组的 $AEC_{T_{30}}$ 和 $REC_{T_{30}}$ 显著高于单化组。单因素分析表明, 基线AEC和REC的升高与较好的治疗至失败时间(TTF)和OS显著相关($P < 0.05$); 治疗后Eos水平与基线水平的比例($AEC_{T_{30}}$ 、 $REC_{T_{30}}$)与较好的PFS和TTF显著相关($P < 0.05$); $REC_{T_{30}}$ 升高同样与OS改善显著相关($P < 0.05$)。多因素分析提示, $AEC_{T_{30}} > 0.41$ 与较好的PFS和TTF显著相关($P < 0.05$); 当 $REC_{T_{30}} > 0.32$ 时, 与较好的PFS、TTF、OS均显著相关($P < 0.05$); $REC_{T_{30}} > 0.27$ 仅与较好的TTF、OS显著相关($P < 0.05$)。亚组分析发现, 缓解组的 $REC_{T_{30}}$ 显著高于非缓解组($P < 0.05$)。一线应用ICI与二线/后线应用ICI患者的PFS、TTF、OS无统计学差异, 但一线应用ICI时ORR(50% vs 25%, $P < 0.05$)和DCR(93.48% vs 79.17%, $P < 0.05$)显著优于二线/后线。116例联合治疗患者发生43例irAE(35.34%), 最常见的为免疫相关性肺炎8.62%; III级以上的irAE共17例(14.66%); 因irAE停药10例(8.62%), 死亡2例; 发生irAE的患者PFS较未发生irAE的患者显著延长($P < 0.05$), 而TTF和OS无统计学差异。发生irAE患者的 $REC_{T_{30}}$ 较未发生irAE患者显著升高($P < 0.05$), $AEC_{T_{30}} > 0.29$ 的患者irAE发生率显著增高($P < 0.05$)。**结论:** Eos是SCLC接受ICI治疗的保护性因素, 通过监测 $AEC_{T_{30}}$ 、 $REC_{T_{30}}$, 并结合患者的临床病理生理特征、细胞因子和炎症标志物水平进行综合评估, 可有效预测SCLC患者的免疫治疗疗效和irAE的发生。

[关键词] 嗜酸性粒细胞; 免疫检查点抑制剂; 化疗; 小细胞肺癌; 预后; 免疫相关不良反应

[中图分类号] R733.71; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 03-0296-17

Predictive value of eosinophils in immunotherapy for small cell lung cancer

GAO Yuan^{1,2}, SHI Hui¹, CHEN Yilin¹, ZHU Zhanli^{1,3}, CHEN Ruohua^{1,4}, ZHANG Wei¹, DONG Yuchao¹, BAI Chong¹ (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Respiratory and Thoracic Surgery, the 72nd Group Army Hospital of Chinese People's Liberation Army, Huzhou 313000, Zhejiang, China; 3. Health Clinic of Service Bureau, Agency for Offices Administration of Central Military Commission, Beijing 100032, China; 4. Department of VIP Clinical Medicine, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Objective: To investigate the predictive value of eosinophils (Eos), other circulating blood cells, and inflammatory markers for the efficacy of immunotherapy and immune-related adverse events (irAEs) in small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical information of 410 SCLC patients admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Second Military Medical University between August 2013 and July 2023.

[基金项目] 上海市卫健委协同创新集群项目资助(2020CXJQ03); 上海市申康重大疾病多中心临床研究项目(SHDC2020CR1021B-005)

[作者简介] 高原, 硕士, 主治医师

[通信作者] 白冲(扫码获取作者通信方式)



Complete blood cell counts and cytokine levels were measured before chemotherapy/immunotherapy and after three treatment cycles. The onset time, type, grade, and follow-up information of irAEs were recorded. **Results:** Among the patients, 116 received chemotherapy combined with immune checkpoint inhibitors (ICIs), including 91 with first-line treatment and 25 with later-line treatment. The overall response rate (ORR) was 44.8% and the disease control rate (DCR) was 90.5% in the combination group, compared to 38.4% and 85.0%, respectively, in the chemotherapy-alone group. The median progression-free survival (PFS) was 8.9 (7.2-10.5) months and median overall survival (OS) was 17.7 (13.9-21.5) months in the combination group. After propensity score matching (PSM) between the combination and chemotherapy-alone groups, the levels of absolute eosinophil count (AEC) and relative eosinophil count (REC) after three treatment cycles were compared. Ratios of follow-up Eos levels to baseline levels ($AEC_{T1/0}$, $AEC_{T2/0}$, $AEC_{T3/0}$, $REC_{T1/0}$, $REC_{T2/0}$, $REC_{T3/0}$) were calculated, and the results showed that $AEC_{T3/0}$ and $REC_{T3/0}$ in the combination group were significantly higher than those in the chemotherapy-alone group. Univariate analysis showed that elevated baseline AEC and REC were significantly associated with better time to treatment failure (TTF) and OS ($P < 0.05$). The ratio of post-treatment to baseline Eos levels ($AEC_{T3/0}$, $REC_{T3/0}$) was significantly associated with better PFS and TTF ($P < 0.05$). Elevated $REC_{T3/0}$ was also significantly associated with improved OS ($P < 0.05$). Multivariate analysis indicated that $AEC_{T3/0} > 0.41$ was significantly associated with better PFS and TTF ($P < 0.05$), $REC_{T3/0} > 0.32$ was significantly associated with better PFS, TTF, and OS ($P < 0.05$), while $REC_{T3/0} > 0.27$ was only significantly associated with better TTF and OS ($P < 0.05$). Subgroup analysis revealed that $REC_{T3/0}$ was significantly higher in the response group than in the non-response group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in PFS, TTF, or OS between patients receiving first-line versus second-/later-line ICI therapy. However, ORR (50% vs 25%, $P < 0.05$) and DCR (93.48% vs 79.17%, $P < 0.05$) were significantly superior with first-line ICI use. Among the 116 patients in the combination group, 43 (35.34%) experienced irAEs, most commonly immune-related dermatitis (8.62%). Grade III or higher irAEs occurred in 17 patients (14.66%), leading to treatment discontinuation in 10 cases (8.62%) and deaths in 2 cases. Patients who experienced irAEs had significantly longer PFS compared to those without irAEs ($P < 0.05$), while TTF and OS were not significantly different. REC_{T3} levels were significantly higher in patients with irAEs than in those without ($P < 0.05$), and $AEC_{T3/0} > 0.29$ was associated with a significantly higher incidence of irAEs ($P < 0.05$). **Conclusion:** Eosinophils represent a protective factor in SCLC patients receiving ICI therapy. Monitoring $AEC_{T3/0}$ and $REC_{T3/0}$, combined with patient clinicopathological characteristics, cytokines, and inflammatory markers, can effectively predict immunotherapy efficacy and the occurrence of irAEs in SCLC patients.

[Key words] eosinophils (Eos); immune checkpoint inhibitor (ICI); chemotherapy; small cell lung cancer (SCLC); prognosis; immune-related adverse reaction (irAE)

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(3): 296-309. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.03.009]

2019年,程序性死亡-配体1(PD-L1)抑制剂阿替利珠单抗联合铂类双药化疗被确立为广泛期小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的一线标准治疗方案^[1]。研究^[2]表明,免疫检查点抑制剂(ICI)的应用使广泛期SCLC患者的中位无进展生存期(PFS)平均延长约2个月,且ICI联合含铂化疗的治疗方案相较于单纯化疗,使得SCLC患者的3年生存率增加3倍。近4年中,多款ICI陆续获批应用于临床,目前中国批准的ICI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,这些药物极大地改变了SCLC患者的治疗模式和生存状况。但SCLC缺乏有效的预测生物标志物^[3]。嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)是一种多功能白细胞,其在生理和病理状态下的作用已被广泛研究。多项研究^[4-8]表明,Eos在肿瘤的发生发展中,因来源、诱导机制以及微环境的不同而发挥着复杂的作用。随着ICI的问世,白细胞在各种实体肿瘤中对预后的潜在预测价值备受关注,循环血细胞的易获得性使得其作为生物标志物更具有吸引力。有研究^[9]观察到Eos在ICI治疗过程中的特殊变化及其对疗效和不良反应的预测作用,例如治疗前

绝对Eos计数(absolute eosinophil count, AEC) $> 0.15 \times 10^9$ 个/L时与更好的总生存期(OS)和PFS显著相关;Eos的基线水平及治疗过程中动态变化与较长的治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)、PFS、OS,以及较高的免疫相关不良反应(irAE)发生率等相关^[10-12]。这些研究结果表明,Eos具有作为预测ICI治疗疗效和安全性的生物标志物的潜力。然而,既往研究均针对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗,且使用的Eos指标不尽相同。鉴于SCLC患者的高度易耐药性和临床实践中缺乏有效的生物标志物,本研究通过监测SCLC患者循环血Eos及其他血细胞、炎症因子等生物标志物的水平及其动态变化情况,探讨Eos在预测SCLC患者接受ICI治疗的疗效和安全性方面的潜力。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2013年8月至2023年7月期间在海军军医大学第一附属医院呼吸科接受住院治疗的所有SCLC患者。纳入标准:(1)依据WHO肺肿瘤分类指

南第五版对患者病理组织样本进行检测并确诊为 SCLC; (2) 具有详细的病史及随访记录; (3) 单独或联合其他治疗方法进行化疗或免疫治疗等全身抗肿瘤治疗; (4) 可查询基线外周血指标及临床病理特征。排除标准: (1) 自身免疫性疾病患者; (2) 寄生虫感染性疾病患者; (3) 过敏性/变应性疾病患者; (4) 服用免疫抑制剂患者; (5) 肾上腺功能不全患者; (6) 临床资料不完整患者。追踪随访期限至 2025 年 1 月 31 日。本研究已获得海军军医大学第一附属医院伦理审查委员会的批准(2002214-Exp2)。

1.2 临床资料采集

基本信息包括患者姓名、性别、年龄、吸烟状况、身体质量指数(body mass index, BMI)、既往基础疾病(如高血压、糖尿病等)、可能影响 Eos 数值的其他健康状况或药物使用情况, 以及体能状态(PS)评分。临床病理特征包括病理类型、肿瘤-淋巴结-转移(TNM)分期、免疫组化特征、转移部位及其数量。生物标志物包括在患者首次全身抗癌治疗前 1 周内, 收集包括血液生化结果, 以及 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 等免疫细胞因子的数据; 此外, 还采集包括 AEC、中性粒细胞、淋巴细胞、红细胞、血红蛋白和血小板数量在内的循环血细胞指标。基于这些数据, 计算得到相对 Eos 计数(relative eosinophil count, REC)、中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比率(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), 以及单核细胞-淋巴细胞比率(monocytes-to-lymphocyte ratio, MLR)。AEC 的定义: 循环血 Eos 数量的绝对值; REC 的定义: 循环 Eos 数量占有所有白细胞数量的百分比; NLR 的定义: 循环血中性粒细胞数量除以淋巴细胞数量得到的比值; PLR 的定义: 循环血血小板数量除以淋巴细胞数量得到的比值; MLR 的定义: 循环血单核细胞数量除以淋巴细胞数量得到的比值。为评估循环血 Eos 水平治疗后变化幅度, 参照既往研究^[13]后以 3 周为 1 周期, 依次收集治疗开始后 3 个周期复诊时对应的 Eos 指标进行对比, 即 AEC_{T1/0}、AEC_{T2/0}、AEC_{T3/0}、REC_{T1/0}、REC_{T2/0}、REC_{T3/0}。相应指标的计算方法为: 该周期 AEC 和 REC 水平与基线 AEC 和 REC 的比值, 如: AEC_{T1/0}=AEC_{T1}/AEC_{T0}, 以此类推。

1.3 治疗方案

纳入患者的治疗方案为单用或合并 ICI 治疗的基于铂类药物和拓扑异构酶抑制剂的全身化疗。主要化疗方案包括 EC 方案: 卡铂(AUC 5~6, 第 1 天)联合依托泊苷(100 mg/m²/d, 第 1、2、3 天)经静脉注射, 每 3 周 1 次; EP 方案: 顺铂(75 mg/m², 第 1 天)联合依托泊苷(100 mg/m²/d, 第 1、2、3 天)经静脉注射, 每 3

周 1 次; IC 方案: 伊立替康(50 mg/m², 第 1、8、15 天)联合卡铂(AUC 5, 第 1 天)经静脉注射, 每 3 周 1 次。本研究中 ICI 的治疗方案详见表 1。

表 1 本研究中 ICI 用法用量

ICI	剂量/次	用法
阿替利珠单抗	1 200 mg	静脉注射, 3 周/次
度伐利尤单抗	1 500 mg	静脉注射, 3 周/次
斯鲁利单抗	4.5 mg/kg	静脉注射, 3 周/次
纳武利尤单抗	240 mg	静脉注射, 2 周/次
帕博利珠单抗	200 mg	静脉注射, 2 周/次
替雷利珠单抗	200 mg	静脉注射, 3 周/次
卡瑞利珠单抗	200 mg	静脉注射, 3 周/次
信迪利单抗	200 mg	静脉注射, 3 周/次

1.4 临床疗效评价

治疗效果的评估每 6~8 周进行 1 次, 涵盖血液检查、腹部超声检查和胸部 CT 扫描等; 此外, 每半年进行一次全身情况及肿瘤状态的全面评估, 具体检查包括在前述检查的基础上, 进一步完善全身骨扫描和头颅核磁共振检查。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1), 治疗反应分为疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)和完全缓解(CR)。PFS 的定义为首次抗肿瘤全身治疗至任何原因导致的疾病进展或死亡的时间; OS 的定义为首次抗肿瘤全身治疗至患者因任何原因死亡(或最后一次回访)。客观缓解率(ORR)的定义为达到 CR 和 PR 的患者占可评价患者的比例, 疾病控制率(DCR)的定义为达到 CR、PR 以及 SD 的患者占可评价患者的比例。

1.5 irAE 评估

自免疫疗法首次施用起, 直至患者因各种原因死亡或失去联系, 根据美国国家癌症研究所制定的不良反应通用术语标准 5.0 版(CTCAE 5.0)对患者经历的任何不良反应进行评价。通过病历系统和电话随访详细了解并记录事件的类别、严重程度分级以及所采取的治疗措施。

1.6 统计处理

所有统计学分析均采用统计学软件 X-tile、IBM SPSS 进行, 图表采用 GraphPad Prism 绘制。采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)控制混杂因素后, 通过 Wilcoxon 秩和检验比较化疗联合 ICI 治疗患者与单纯化疗患者循环血中 Eos 水平和变化幅度的差异。采用 X-tile 软件来确定 Eos 与其他生物标志物同 PFS、TTF 和 OS 关联的最佳截断值。利用 Log-Rank 检验分析 Eos 水平及其临床病理特征与

预后之间的关联,利用单变量和多变量Cox比例风险模型来评估PFS和OS的风险比。采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)来确立Eos的最佳截断值。通过Fisher精确检验分析不同Eos指标和其他生物标志物与irAE之间的相关性。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料临床特征及疗效

共纳入SCLC患者410例,其中男性365例

(89.0%),女性45例(11.0%)。96.1%的患者确诊时ECOG-PS评分位于0~1之间;96.6%的患者确诊时TNM分期为III~IV期,其中远处转移部位超过2处的有92例(22.4%)。接受化疗和ICI治疗(联合组)的共116例(28.3%),其中一线应用ICI 91例(22.2%),二线/后线应用ICI 25例(6.1%)。联合组患者的ORR和DCR分别为44.8%和90.5%,单独化疗(单化组)的ORR和DCR分别为38.4%和85.0%。截至2025年1月31日,联合组患者的中位PFS为8.9(7.2~10.5)个月,中位OS为17.7(13.9~21.5)个月(表2)。

表2 SCLC患者的一般资料、临床特征及预后($N = 410$)

特征	$n(\%)$	特征	$n(\%)$
性别		脑转移	
男	365(89.0)	有	43(10.5%)
女	45(11.0)	无	367(89.5)
年龄/岁		肝脏转移	
< 60	131(23.7)	有	48(11.7)
≥ 60	279(76.3)	无	362(88.3)
吸烟		骨转移	
是	313(76.3)	有	83(20.2)
否	97(23.7)	无	327(79.8)
TNM分期		Ki-67	
I - II期	14(3.4)	< 40%	11(3.4)
III期	184(44.9)	40%~60%	19(6.0)
IV期	212(51.7)	60%~80%	64(20.1)
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^2$)		80%~100%	225(70.5)
< 18.5	16(3.9)	ECOG-PS评分	
18.5~24.0	222(54.1)	0~1分	394(96.1)
24.0~28.0	138(33.7)	≥ 2 分	16(3.9)
≥ 28.0	34(8.3)	治疗方案	
远处转移部位数		一线ICI + 化疗	92(22.4)
< 2	318(77.6)	二线/后线ICI + 化疗	24(5.9)
≥ 2	92(22.4)	单纯化疗	294(71.7)

2.2 OS在SCLC免疫治疗中的变化特点

2.2.1 应用PSM分析进行配对

在III~IV期SCLC患者中,基于性别、年龄、BMI、吸烟状况、ECOG-PS评分、白蛋白水平、肿瘤分期、转移病灶部位数,以及Ki-67蛋白抗体表达水平,通过多变量Logistic回归模型生成倾向评分,并对ICI治疗患者和单用化疗患者进行PSM分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用倾向性评

分匹配,设定卡钳值为0.05,按1:1进行最近邻匹配,最终成功匹配90对接受ICI治疗与化疗的患者。依据变量性质不同,通过配对样本 t 检验、交叉卡方检验分析,上述指标中两组患者的各项基线特点匹配后均 $P > 0.05$,二者无显著差异,排除了混杂因素对于不同治疗方案治疗后Eos变化水平改变的影响(表3)。

表3 ICI治疗组和化疗治疗组匹配(N=180)

	治疗组		匹配后	
	化疗(N=90)	ICI(N=90)	t/ χ^2	P
性别				
男	81(90%)	77(85.5%)	0.829	0.496
女	9(10%)	13(14.4%)		
平均年龄/岁	64.69 ± 9.52	65.44 ± 9.02	-0.640	0.524
吸烟				
是	70(77.8%)	64(71.1%)	1.051	0.393
否	20(22.2%)	26(28.8%)		
转移部位				
< 2	67(74.4%)	64(71.1%)	0.252	0.738
≥ 2	23(25.6%)	26(28.8%)		
TNM分期				
III期	46(51.1%)	40(44.5%)	-1.033	0.304
IV期	44(48.8%)	50(55.5%)		
Ki-67水平				
≥ 80%	75(83.3%)	72(80%)	0.152	0.880
< 80%	15(16.7%)	18(20%)		
白蛋白/(g·L ⁻¹)	39.79 ± 3.77	39.66 ± 3.95	0.239	0.812
AEC _{T0} (× 10 ⁶ /L)	0.138 ± 0.097	0.139 ± 0.11	-0.050	0.960
REC _{T0} /%	2.18 ± 1.59	2.22 ± 1.72	-0.134	0.894
NE _{T0} /%	64.90 ± 8.96	65.04 ± 11.21	-0.098	0.922
LY _{T0} /%	23.88 ± 7.55	22.65 ± 9.27	1.004	0.318

AEC_{T0}:基线绝对Eos计数;REC_{T0}:基线相对Eos计数;NE_{T0}/%:基线中性粒细胞比;LY_{T0}/%:基线淋巴细胞比。

2.2.2 Eos水平变化的特点

参照既往相关研究^[14]选择了每次复诊时Eos水平与基线水平的比值(AEC_{T1-3/0}和REC_{T1-3/0})作为对应指标。结果(图1)显示,无论是联合组还是单化组,AEC_{T1-3/0}和REC_{T1-3/0}的中位数均<1;相较于单独接受化疗的患者,接受化疗加ICI治疗的患者在AEC_{T1-3/0}和REC_{T1-3/0}的中位水平更高,在第3次复诊时差异达到统计学意义(P<0.05)。

2.3 Eos与疗效和预后的关系

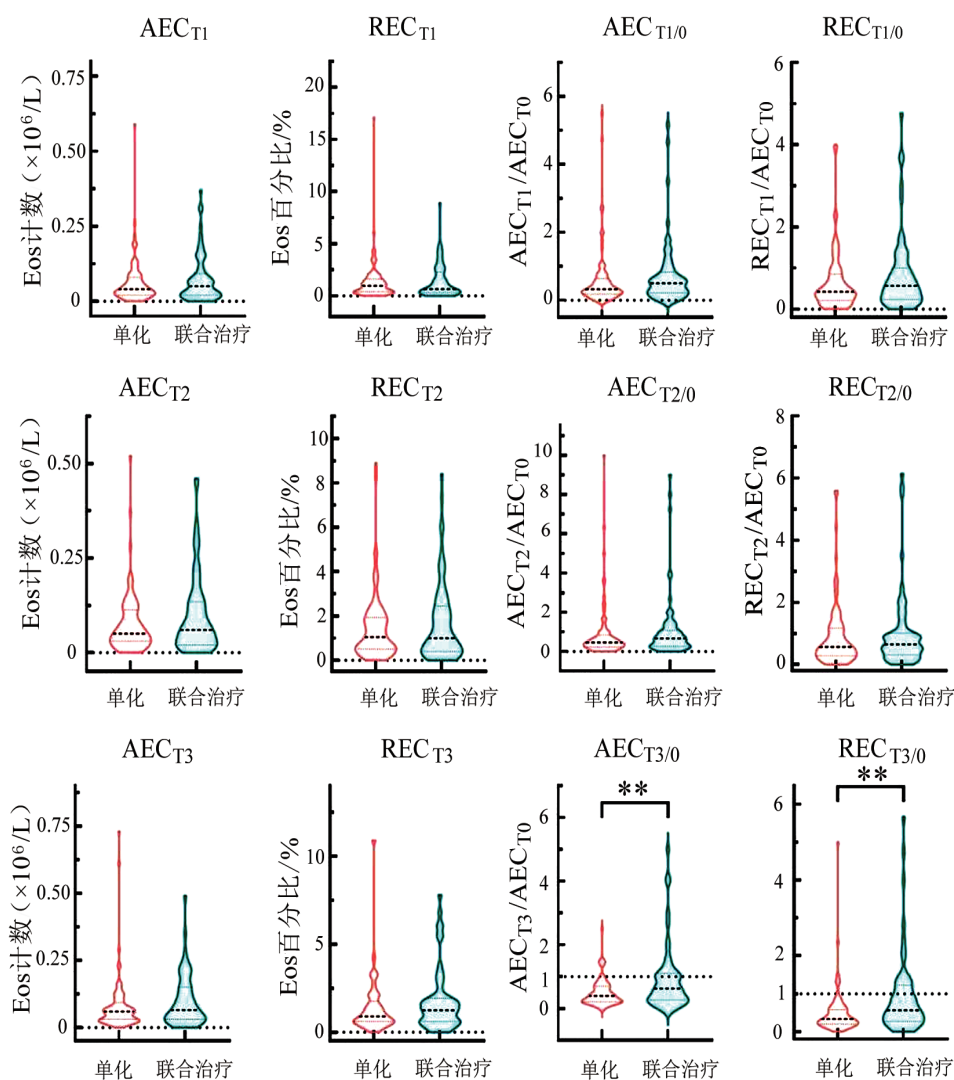
2.3.1 Eos和其他生物标志物截断值的确定

纳入所有ICI治疗患者基线状态下的AEC、REC、NLR、MLR、PLR水平,以及IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 等细胞因子进行分析。同时将治疗后第3次复诊的Eos水平同基线水平的比值(AEC_{T3/0}、REC_{T3/0})纳入分析。患者的最佳截断值见表4。

2.3.2 Eos和其他生物标志物与疗效和预后的关系

在SCLC的免疫治疗中,基线AEC和REC水平同PFS无显著关联,但其升高与较好的TTF与OS相关(P<0.05);同时较高的REC_{T3/0}与较好的PFS、TTF、OS均相关(P<0.05),提示基线Eos水平较高,且治疗后Eos水平下降较少的患者疗效和预后较好;同时,多种基线细胞因子,尤其是较高的基线NLR、PLR水平同较差的PFS、TTF、OS显著相关(P<0.05)(表5,图2~4)。

单因素Cox回归分析、Kaplan-Meier(K-M)法分析中得到的潜在影响PFS、TTF、OS的因素,以及转移部位、治疗线数等因素作为协变量纳入多因素COX回归分析后得出:无论是AEC_{T3/0}(PFS、TTF)或是REC_{T3/0}(PFS、TTF、OS),治疗后Eos较小的下降水平同较好的疗效和预后显著关联(均P<0.05);基线Eos水平同PFS、TTF、OS的关系均无统计学意义(表6)。



** $P < 0.01$.

图1 ICI治疗后循环血白细胞变化的提琴图

表4 生物标志物的最佳截断值

标志物	PFS	TTF	OS
$AEC_{T0} (\times 10^6/L)$	0.09	0.09	0.08
$REC_{T0}/\%$	1.35	2.20	1.00
$AEC_{T3/0}$	0.41	0.41	0.41
$REC_{T3/0}$	0.32	0.27	0.27
NLR_{T0}	4.88	4.64	4.34
MLR_{T0}	0.30	0.59	0.32
PLR_{T0}	304.17	110.67	303.4
$IL-1\beta/(pg \cdot mL^{-1})$	2.17	16.9	2.60
$IL-6/(pg \cdot mL^{-1})$	2.70	2.70	2.70
$IL-8/(pg \cdot mL^{-1})$	7.18	32.90	14.50
$IL-10/(pg \cdot mL^{-1})$	4.46	3.89	4.46
$TNF-\alpha/(pg \cdot mL^{-1})$	8.43	6.09	21.17
$CRP/(pg \cdot L^{-1})$	11.30	51.30	7.45

ICI治疗的DCR为90.5%, ORR为44.8%, 绝大多

数患者在ICI治疗后均能够在一定时间内达到SD。依据患者是否达到CR和PR, 将116名ICI治疗患者分为缓解组($n = 52$)和非缓解组($n = 64$)。通过Mann-Whitney U检验分析二者基线和治疗后Eos和其他生物标志物差异(表7)。结果表明, 基线Eos水平、NLR、PLR、MLR、IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平同患者能否达到CR和PR无显著相关性; 较高的 $REC_{T3/0}$ 水平和较低的基线IL-8水平同患者能否达到CR、PR显著相关(均 $P < 0.05$)。

2.4 SCLC治疗中PFS、TTF和OS的分层分析

2.4.1 一线ICI治疗和二/后线ICI治疗的分层分析

截止最后随访日期一线应用ICI治疗的PFS、TTF和OS同二/后线ICI治疗的患者在本研究群体中无显著统计学差异(图5)。单因素Cox分析提示: 在一线ICI治疗中, 较高的基线IL-6水平和TNF- α 水平同较差的PFS显著相关($P < 0.05$); 较低的基线AEC、较高的NLR、

PLR、TNF- α 及 CRP 水平同较差的 TTF 显著相关 ($P < 0.05$); 较低的基线 AEC、较高的 NLR、PLR、CRP 水平与较差的 OS 相关 ($P < 0.05$); 同时, 治疗后 Eos 较高 (较高的 AEC_{T30}、REC_{T30}) 同 PFS、TTF 及 OS 均显著相关

(均 $P < 0.05$, 表 8)。在二线/后线 ICI 治疗中, 仅有较高的 IL-10 水平同较差的 PFS 相关 ($HR = 6.272$, 95% CI 0.999~39.367, $P < 0.05$) (表 9)。

表 5 临床特征和生物标志物与 PFS、TTF、OS 关系的单因素分析

临床特征	PFS			TTF			OS		
	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
性别(男/女)	0.079	0.777	0.586~1.030	0.329	0.747	0.416~1.343	0.497	0.808	0.438~1.492
年龄(< 60/≥ 60)	0.771	0.926	0.552~1.554	0.917	0.973	0.579~1.633	0.473	0.823	0.484~1.400
吸烟(是/否)	0.323	1.270	0.790~2.042	0.171	1.455	0.851~2.489	0.364	1.278	0.753~2.169
TNM 分期(III/IV)	0.538	0.866	0.547~1.370	0.429	0.820	0.502~1.340	0.885	0.963	0.582~1.596
转移部位(≥ 2/< 2)	0.115	1.435	0.916~2.249	0.447	1.205	0.746~1.946	0.041	1.656	1.020~2.690
伴有脑转移(是/否)	0.304	1.418	0.729~2.757	0.436	1.321	0.656~2.660	0.991	1.005	0.478~2.120
伴有肝转移(是/否)	0.543	1.177	0.696~1.992	0.716	0.897	0.499~1.612	0.532	1.197	0.681~2.102
几线(一线/≥ 二线)	0.164	0.696	0.417~1.160	0.124	0.673	0.406~1.115	0.226	1.422	0.804~2.515
是否伴有 irAE(是/否)	0.004	0.486	0.298~0.793	0.359	0.794	0.485~1.300	0.081	0.635	0.382~1.057
Ki-67 水平(≥ 80%/< 80%)	0.680	1.133	0.627~2.046	0.751	1.105	0.597~2.046	0.340	1.362	0.722~2.573
AEC(高/低)	0.159	0.726	0.465~1.133	0.034	0.604	0.379~0.962	0.015	0.545	0.334~0.890
REC(高/低)	0.196	0.745	0.477~1.164	0.010	0.531	0.329~0.857	0.027	0.571	0.347~0.938
AEC _{T30} (高/低)	0.039	0.551	0.312~0.970	0.126	0.616	0.331~1.145	0.017	0.458	0.242~0.868
REC _{T30} (高/低)	0.048	0.517	0.269~0.993	0.024	0.434	0.210~0.897	0.004	0.346	0.167~0.715
NLR(高/低)	0.088	1.639	0.930~2.889	0.002	2.298	1.374~3.842	0.008	1.970	1.196~3.244
PLR(高/低)	0.049	1.975	1.003~3.891	0.006	2.274	1.262~4.100	0.013	2.171	1.178~4.001
MLR(高/低)	0.146	1.518	0.865~2.663	0.095	1.520	0.930~2.483	0.141	1.598	0.856~2.984
IL-1 β (高/低)	0.111	2.130	0.842~5.391	0.012	2.685	1.240~5.814	0.392	0.640	0.230~1.780
IL-6(高/低)	0.011	3.863	1.368~10.906	0.054	2.448	0.985~6.081	0.203	1.524	0.797~2.916
IL-8(高/低)	0.030	2.602	1.099~6.159	0.108	1.588	0.903~2.792	0.213	1.501	0.792~2.864
IL-10(高/低)	0.198	1.592	0.784~3.230	0.171	0.643	0.342~1.210	0.383	1.475	0.616~3.530
TNF- α (高/低)	0.037	1.827	1.038~3.217	0.012	2.550	1.224~5.313	0.144	0.541	0.237~1.235
CRP(高/低)	0.199	1.443	0.824~2.524	<0.001	3.852	1.737~8.540	0.004	2.150	1.269~3.644

依据患者治疗线数(一线 ICI 治疗或二/后线 ICI 治疗)、是否达到缓解、是否得到控制将患者进行分组。分别计算一线 ICI 治疗患者的 ORR 为 50%, DCR 为 93.48%; 二/后线 ICI 治疗的 ORR 为 25%, DCR 为 79.17%。通过 Fisher 精确检验分析治疗线数同 ORR 和 DCR 的关系, 结果显示, 一线 ICI 治疗的 DCR 和 ORR 均显著好于二/后线 ICI 治疗(表 10)。

2.4.2 不同 ICI 治疗的分层分析

在 SCLC 治疗中, 目前获批并广泛应用的 ICI 包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、斯鲁利单抗; 另外, 纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和信迪利单抗等也可见应用于临床。以 K-M 法和 Log-Rank 检验分析临床应用最多的三种不同 ICI 患者的 PFS、TTF 和 OS, 结果表明, 三种药物的疗效和预后均无统计学差异(图 6, 表 11)。

2.4.3 SCLC 免疫治疗患者发生 irAE 的特点

在接受 ICI 治疗的 116 例 SCLC 患者中, 出现任何等级 irAE 的比例为 35.34%(41/116), 其中 3 例经历了 2 种不同的 irAE, 总共记录到 44 起 irAE 事件。最常见的 irAE 为免疫相关性皮炎 8.62%(10/116)、免疫相关内分泌系统不良反应 7.76%(9/116)、胃肠道不良反应 5.17%(6/116)、免疫相关性肺炎 5.17%(6/116)、免疫相关性心血管系统不良反应 4.31%(5/116)、免疫相关性神经系统不良反应 2.59%(3/116)。另有 2 例(1.72%)免疫相关性视力损害, 1 例(0.86%)免疫相关性肝损, 1 例(0.86%)免疫相关性肾损伤, 1 例(0.86%)免疫相关性关节损害。III 级以上的 irAE 共 17 例(14.66%), 包括 III 级免疫相关性皮炎 2 例(1.72%), III 级免疫相关性甲状腺功能减退 2 例(1.72%), III 级免疫相关性结肠炎 2 例(1.72%), III 级免疫相关性肺炎 2 例(1.72%), III 级免疫相关性心肌炎和心率不齐 3 例(2.59%), III 级免疫相关周围神经病 2 例(1.72%), III

级免疫相关视力损害2例(1.72%), III级免疫相关性肝损伤1例(0.86%), IV级免疫相关暴发性糖尿病1例(0.86%)。共有10例(8.62%)患者因irAE停止ICI治疗, 包括免疫相关性皮炎2例(1.72%)、心血管不良反应2例(1.72%)、内分泌不良反应2例(1.72%)、视力损害2例(1.72%), 以及免疫相关性结肠炎1例, 免疫相关性肺炎1例(0.86%)。大部分irAE在停止治疗、接受激素疗法及相应的对症处理后可得到缓解,

有1例(0.86%) III级免疫相关性肺炎和1例(0.86%) IV级免疫相关性暴发性糖尿病患者因irAE和原发病情较重经救治无效死亡(表12)。

依据是否发生irAE分为irAE组和未发生irAE组, 通过K-M法和Log-Rank检验分析二者的生存数据差异, 结果表明, 相较于未发生irAE的患者, irAE组患者的PFS显著增加($P < 0.01$), 而TTF和OS则无统计学差异(图7)。

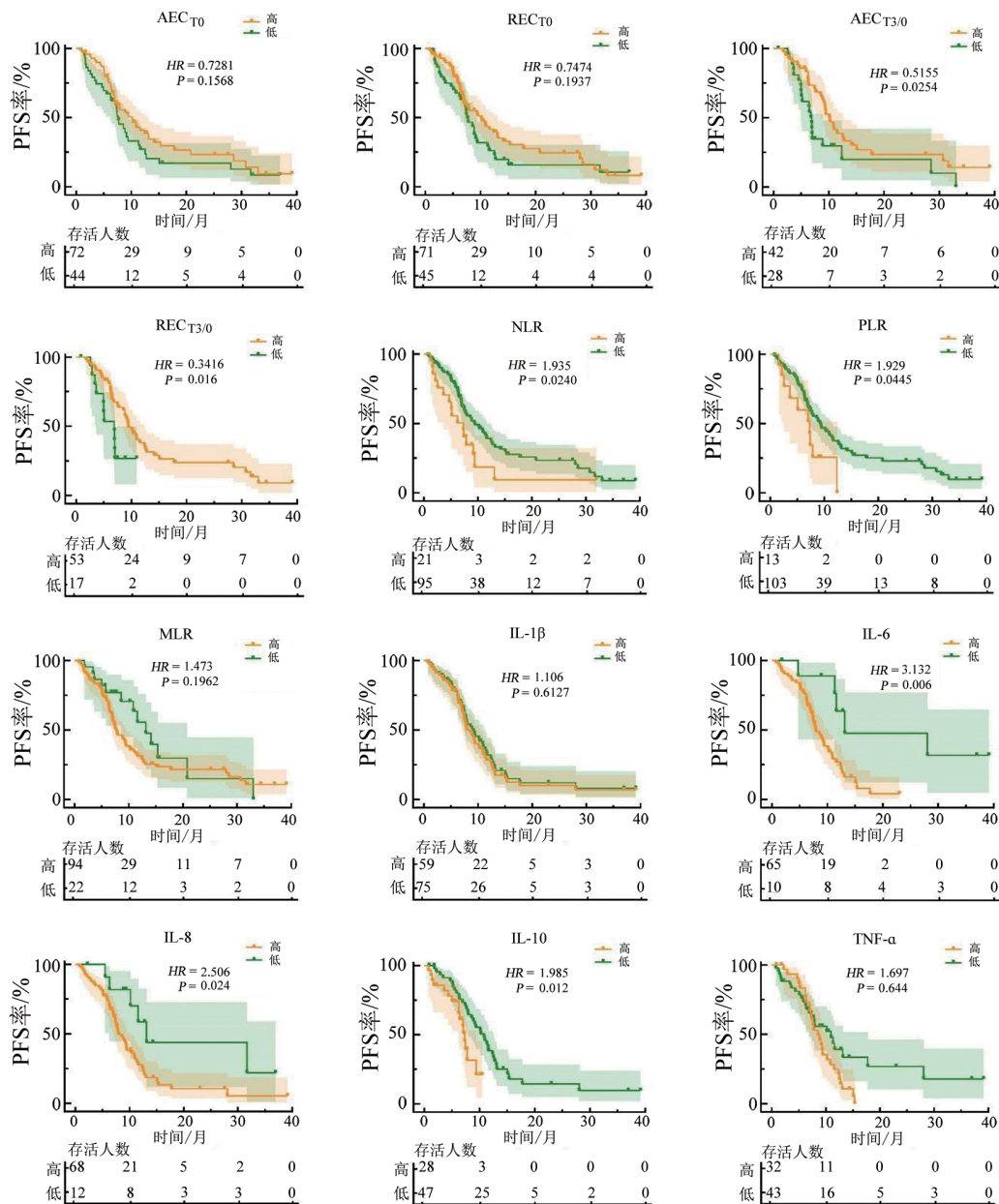


图2 生物标志物水平高低两组患者PFS的K-M生存曲线

2.5 Eos同SCLC免疫治疗irAE的关系

将免疫治疗患者($n = 116$)依据是否发生irAE分为两组, 并通过Wilcoxon秩和检验分析二者基线Eos和治疗后Eos水平的差异。结果(图8)显示, 二者的基线AEC、REC、治疗后AEC和REC水平改变无统

计学意义($P > 0.05$), irAE组患者第3次复诊的REC水平较未发生irAE组REC水平显著升高($P < 0.05$)。

依据患者是否发生irAE绘制ROC曲线, 通过约登指数(youden index)确定预测irAE时生物标志物的最佳截断值和对应曲线下面积(area under the

curve, AUC)(表13)。

根据确定的截断值,将各个生物标志物的基线水平划分为高、低两组,通过Fisher精确检验分析各生物标志物基线水平高低和治疗后Eos水平的变化与irAE之间的关联性(表14),结果显示,基线的AEC、REC、

NLR、MLR、IL-1 β 、IL-8、IL-10、TNF- α 、CRP水平及治疗后REC_{T30}水平同irAE的发生无显著关联;基线PLR和IL-6水平较低的患者及治疗后AEC_{T30}>0.29的患者irAE发生率均显著升高(均P<0.05)。

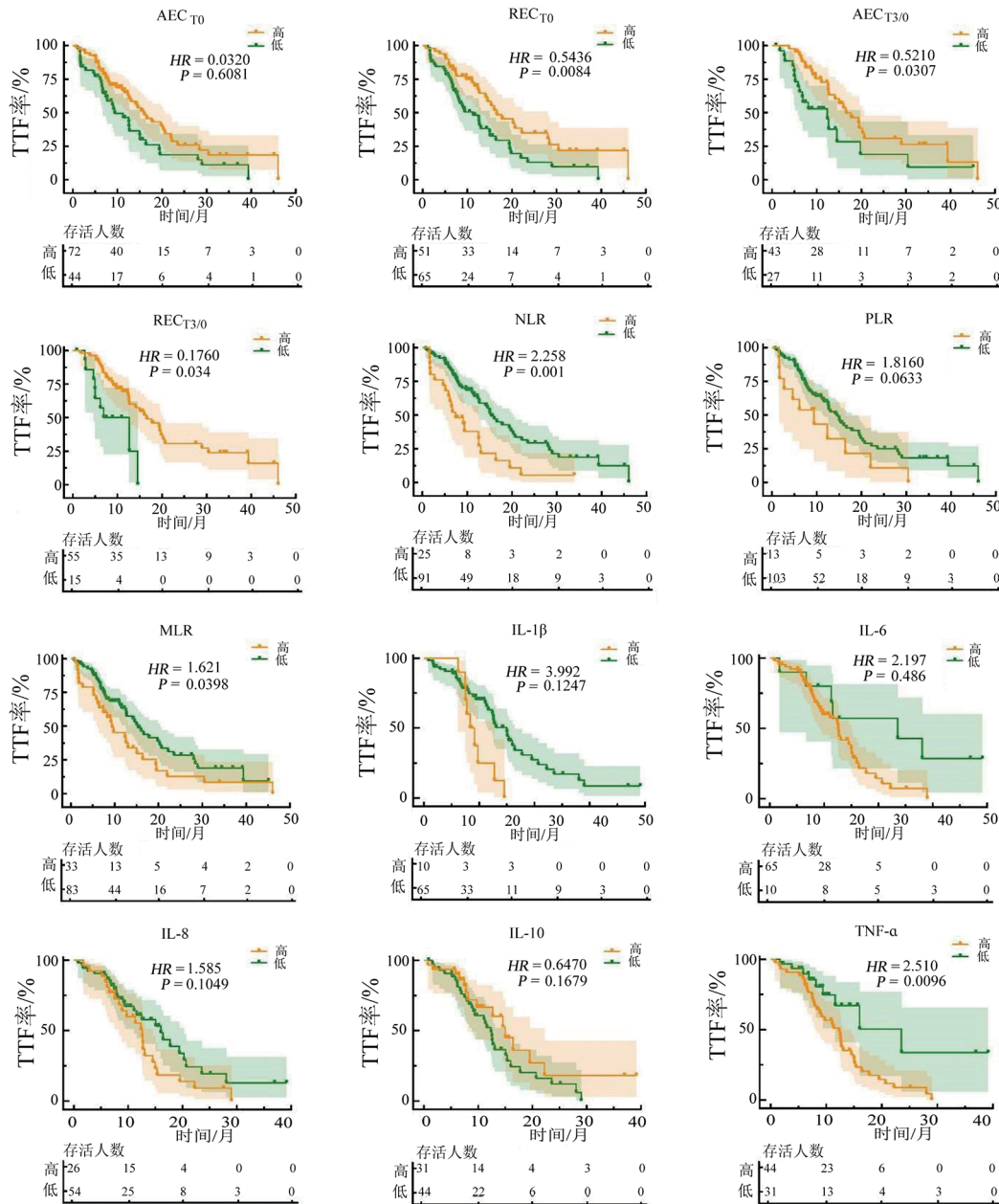


图3 基于生物标志物水平高/低患者TTF的K-M生存曲线

3 讨论

SCLC是一种恶性程度极高的肿瘤,传统治疗方法效果有限。近年来,随着对肿瘤免疫逃逸机制的深入理解,ICI的研发成为了免疫治疗的重要突破。PD-1/PD-L1和CTLA-4抑制剂的出现,为SCLC治疗带来了新希望^[15]。这些药物通过解除肿瘤对免疫系统的抑制,激活T细胞对肿瘤细胞的攻击。

IMpower133和CASPIAN试验评估了ICI与传统化疗的联合应用在广泛期SCLC治疗中的效果,结果显示,与单纯化疗相比,联合治疗能够显著改善OS和PFS^[16-17]。在本研究中,ICI联合化疗治疗的SCLC患者的ORR、DCR、PFS和OS,相较于单纯化疗均明显提升。然而,并非所有的患者都能从免疫治疗获益,且与NSCLC相比,SCLC对这些免疫治疗的反应率相对较低,亟待进一步探究^[18]。

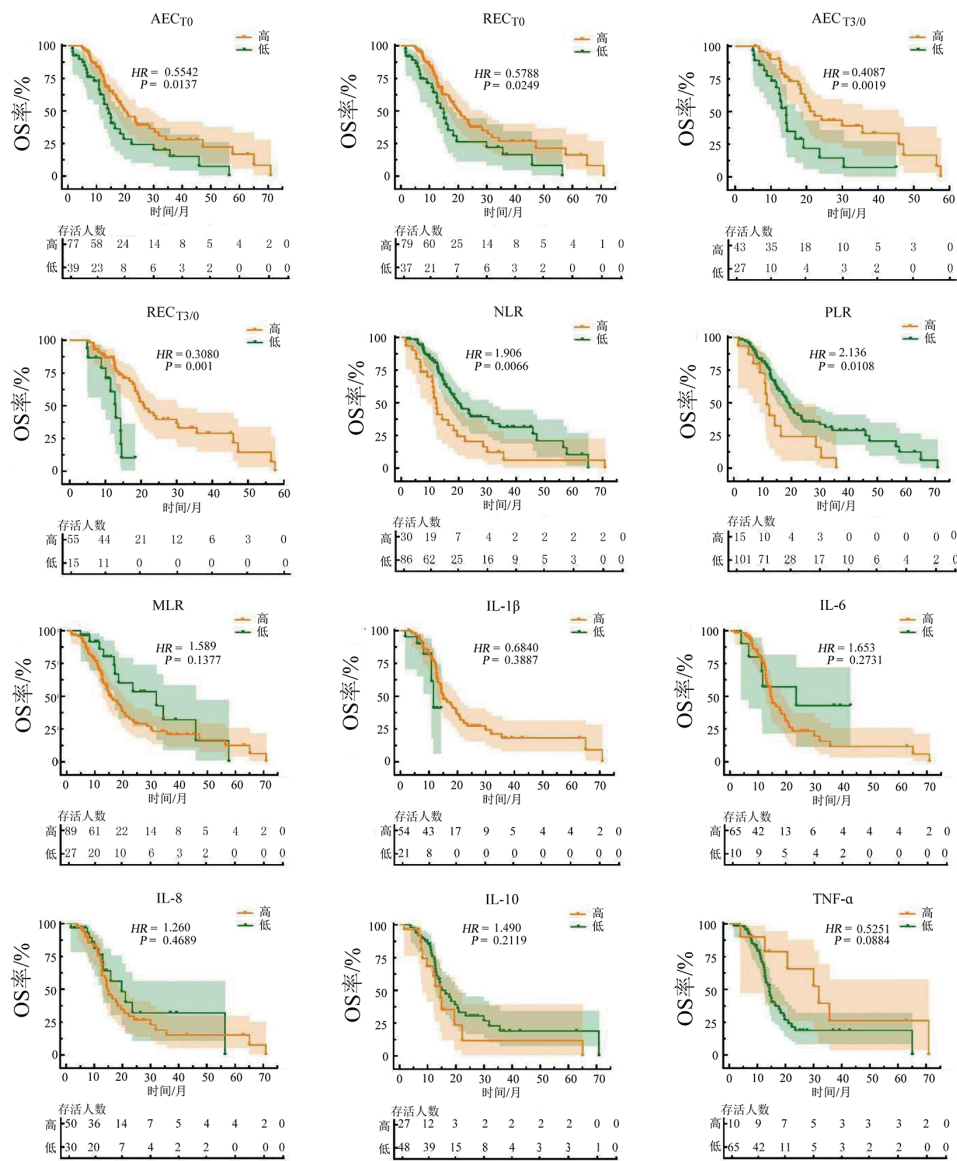


图4 基于生物标志物水平高/低患者OS的K-M生存曲线

表6 临床特征和生物标志物与PFS、TTF、OS关系的多因素分析

临床特征	PFS			TTF			OS		
	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P	HR	95%CI
转移部位(≥ 2 / < 2)	0.419	0.757	0.385~1.487	0.861	0.919	0.356~2.370	0.079	1.632	0.944~2.821
治疗线(一线/ \geq 二线)	0.540	0.764	0.324~1.804	0.192	0.502	0.178~1.414	0.092	2.390	0.868~6.579
是否伴有irAE(是/否)	0.018	0.453	0.235~0.873	0.485	1.292	0.630~2.647	<0.001	0.344	0.183~0.649
AEC(高/低)	0.521	0.819	0.446~1.506	0.331	1.413	0.704~2.837	0.384	0.763	0.415~1.403
REC(高/低)	0.975	0.991	0.548~1.790	0.778	1.108	0.542~2.268	0.300	0.733	0.408~1.318
AEC _{T3/0} (高/低)	0.029	0.473	0.242~0.926	0.043	0.469	0.225~0.978	0.068	0.515	0.252~1.051
REC _{T3/0} (高/低)	0.048	0.479	0.230~0.995	0.013	0.373	0.172~0.812	0.005	0.330	0.151~0.721
NLR(高/低)	0.553	1.266	0.581~2.758	0.090	2.463	0.870~6.976	0.053	2.020	0.990~4.123
PLR(高/低)	0.537	1.401	0.480~4.088	0.467	1.370	0.586~3.199	0.465	1.373	0.586~3.216
MLR(高/低)	—	—	—	0.765	1.158	0.443~3.027	—	—	—
IL-1 β (高/低)	—	—	—	0.037	2.494	1.059~5.875	—	—	—
IL-6(高/低)	0.010	4.622	1.438~14.856	—	—	—	—	—	—
IL-8(高/低)	0.495	1.442	0.503~4.131	—	—	—	—	—	—
IL-10(高/低)	0.773	1.114	0.536~2.316	—	—	—	—	—	—
TNF- α (高/低)	0.539	1.230	0.635~2.384	0.130	1.891	0.704~2.837	—	—	—
CRP(高/低)	—	—	—	0.148	2.610	0.711~9.580	<0.001	3.229	1.737~6.003

“—”表示未纳入多因素Cox回归分析。

表7 生物标志物与ICI治疗ORR关系的分析

标志物	中位数(四分位间距)		中位HR差异(95%CI)	Mann-Whitney U	P
	缓解组(n = 52)	非缓解组(n = 64)			
AEC _{T0} (×10 ⁶ /L)	0.12(0.05 ~ 0.185)	0.095(0.05~0.18)	- 0.01(-0.04 ~ 0.02)	1 541	0.495
REC _{T0} /%	2.10(0.70 ~ 2.950)	1.55(0.725~3.2)	0.00(-0.6 ~ 0.5)	1 644	0.913
AEC _{T30}	0.65(0.33 ~ 1.175)	0.55(0.19~1.0)	- 0.12(-0.35 ~ 0.19)	531	0.353
REC _{T30}	0.82(0.50 ~ 1.37)	0.47(0.225~0.97)	- 0.27(-0.50 ~ 0.00)	442	0.047
NLR _{T0}	2.805(2.093 ~ 4.135)	2.995(2.138~4.595)	0.13(-0.47 ~ 0.69)	1 580	0.641
PLR _{T0}	152.5(102.3 ~ 219.900)	160.5(111.0~240.9)	8.530(-20.4 ~ 37.6)	1 564	0.579
MLR _{T0}	0.4150(0.3275 ~ 0.600)	0.4250(0.305~0.605)	0.00(-0.07 ~ 0.08)	1 656	0.966
IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	4.91(1.67 ~ 7.68)	5.02(3.263~7.975)	0.615(-0.71 ~ 2.93)	612.5	0.349
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	6.740(2.840 ~ 10.90)	7.675(4.14~16.59)	1.395(-0.96 ~ 4.26)	588	0.237
IL-8/(pg·mL ⁻¹)	14.5(8.28 ~ 25.60)	31.3(12.95~60.39)	10.09(1.27 ~ 22.5)	572	0.028
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	3.49(1.86 ~ 5.11)	3.27(2.25~4.845)	- 0.03(-0.99 ~ 1.03)	696.5	0.973
TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	5.95(3.2 ~ 10.6)	8.51(3.57~14.85)	2.085(-1.01 ~ 5.43)	579	0.201
CRP/(pg·L ⁻¹)	4.15(2.725 ~ 8.800)	6.6(3.028~20.28)	1.42(-0.30 ~ 4.42)	858.5	0.109

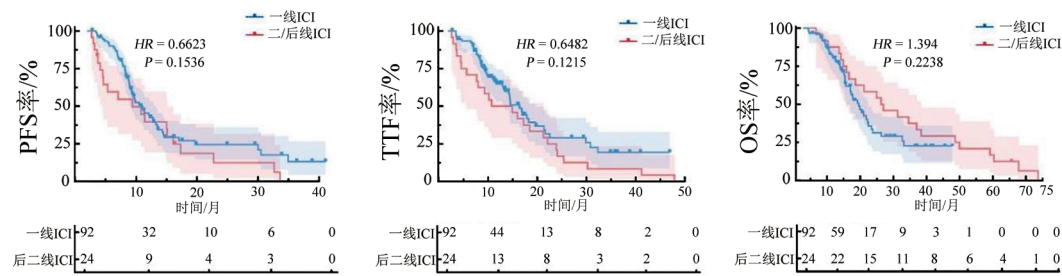


图5 接受一线ICI和二/后线ICI治疗患者的K-M生存曲线

表8 一线ICI治疗的单因素Cox回归分析

特征	PFS			TTF			OS		
	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI
AEC _{T0} (高/低)	0.236	0.735	0.442~1.222	0.047	0.566	0.323~0.993	0.036	0.535	0.298~0.961
REC _{T0} (高/低)	0.391	0.799	0.479~1.333	0.057	0.561	0.309~1.018	0.051	0.556	0.308~1.003
AEC _{T30} (高/低)	0.003	0.377	0.199~0.713	0.026	0.450	0.223~0.908	0.022	0.438	0.217~0.886
REC _{T30} (高/低)	0.010	0.375	0.178~0.792	0.008	0.310	0.130~0.741	0.007	0.310	0.132~0.729
NLR _{T0} (高/低)	0.176	1.579	0.815~3.061	0.010	2.278	1.222~4.246	0.001	2.685	1.485~4.857
PLR _{T0} (高/低)	0.136	1.777	0.834~3.786	0.042	2.122	1.028~4.382	0.006	2.681	1.323~5.435
MLR _{T0} (高/低)	0.162	1.756	0.798~3.861	0.075	1.721	0.947~3.130	0.100	2.180	0.861~5.517
IL-1β(高/低)	0.112	2.143	0.838~5.478	0.795	1.079	0.609~1.911	0.410	0.643	0.225~1.840
IL-6(高/低)	0.014	4.448	1.347~14.687	0.810	2.662	0.885~8.003	0.107	2.767	0.803~9.527
IL-8(高/低)	0.079	2.518	0.898~7.066	0.113	1.730	0.878~3.412	0.126	1.863	0.840~4.134
IL-10(高/低)	0.058	2.037	0.975~4.254	0.140	0.571	0.272~1.201	0.211	1.638	0.755~3.550
TNF-α(高/低)	0.018	2.123	1.140~3.954	0.035	2.466	1.063~5.720	0.701	0.815	0.285~2.324
CRP(高/低)	0.176	1.553	0.821~2.937	0.002	4.425	1.759~11.128	0.005	2.450	1.304~4.603

表9 二/后线ICI治疗的单因素Cox回归分析

特征	PFS			TTF			OS		
	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI
AEC _{T0} (高/低)	0.635	0.787	0.292~2.17	0.340	0.654	0.273~1.565	0.214	0.565	0.230~1.390
REC _{T0} (高/低)	0.560	0.770	0.294~2.021	0.546	0.771	0.331~1.794	0.354	0.646	0.256~1.629
NLR _{T0} (高/低)	0.195	2.172	0.673~7.011	0.104	2.219	0.848~5.803	0.851	1.095	0.424~2.831
PLR _{T0} (高/低)	0.466	1.789	0.375~8.534	0.055	2.731	0.979~7.619	0.597	1.401	0.401~4.890
MLR _{T0} (高/低)	0.729	1.193	0.440~3.235	0.579	1.268	0.548~2.931	0.928	0.959	0.384~2.395
IL-1β(高/低)	0.660	1.667	0.685~4.056	0.397	1.923	0.423~8.748	0.656	1.502	0.630~3.579
IL-6(高/低)	0.614	1.724	0.208~14.292	0.341	2.785	0.339~22.9	0.233	0.367	0.070~1.910
IL-8(高/低)	0.168	4.354	0.538~35.253	0.917	1.058	0.363~3.082	0.225	0.486	0.152~1.558
IL-10(高/低)	0.049	6.272	0.999~39.367	0.603	1.394	0.339~4.870	0.425	1.692	0.464~6.171
TNF-α(高/低)	0.388	0.527	0.123~2.257	0.316	2.927	0.358~23.901	0.124	0.329	0.080~1.355
CRP(高/低)	0.825	1.158	0.314~4.272	0.293	2.334	0.482~11.309	0.679	1.270	0.410~3.941

表10 治疗线数和ORR、DCR的关系

	分组	总例数	达到[n(%)]	未达到[n(%)]	P
ORR	L1	92	46(50%)	46(50%)	0.038
	L2/+	24	6(25%)	18(75%)	
DCR	L1	92	86(93.48%)	6(6.52%)	0.048
	L2/+	24	19(79.17%)	5(20.83%)	

“L1”为一线ICI治疗组;“L2/+”为二/后线ICI治疗组。

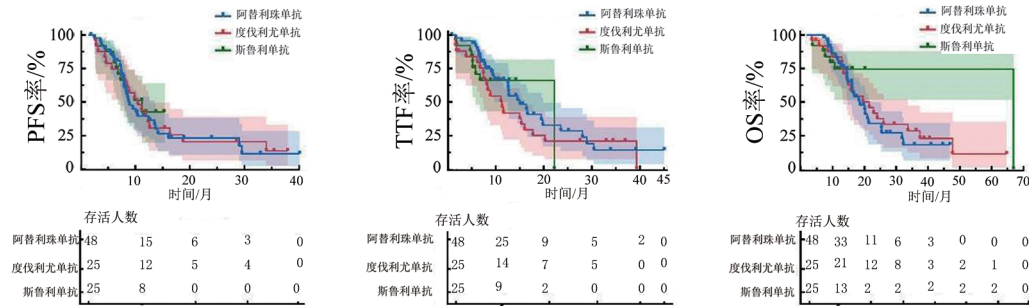


图6 接受3种不同ICI治疗患者的K-M生存曲线

表11 不同ICI之间PFS、TTP及OS的Log-Rank检验结果

ICI药物	mPFS		mTTF		mOS	
	[月(95%CI)]	P	[月(95%CI)]	P	[月(95%CI)]	P
阿替利珠单抗 vs 度伐利尤单抗	7.93(6.27~9.59)	0.818	14.20(9.86~18.50)	0.372	19.7(11.03~28.33)	0.405
阿替利珠单抗 vs 斯鲁利单抗	7.93(6.27~9.59)	0.589	14.20(9.86~18.50)	0.606	19.7(11.03~28.33)	0.595
度伐利尤单抗 vs 斯鲁利单抗	9.46(5.94~12.98)	0.702	11.63(4.46~18.81)	0.482	14.3(10.26~18.33)	0.405

表 12 ICI 治疗 SCLC 中发生的 irAE (例次)

irAE 种类	总例次	3 级以上	停药	irAE 致死
皮炎	10	2	2	0
内分泌不良反应	9	3	2	1
胃肠道不良反应	6	2	1	0
肺炎	6	2	1	1
心血管不良反应	5	3	2	0
神经系统不良反应	3	2	0	0
视力损害	2	2	2	0
肝毒性	1	1	0	0
肾毒性	1	0	0	0
骨骼肌肉不良反应	1	0	0	0
合计	44	17	10	2

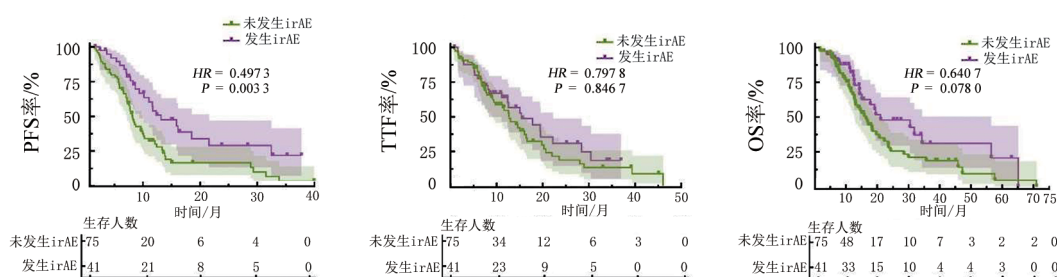
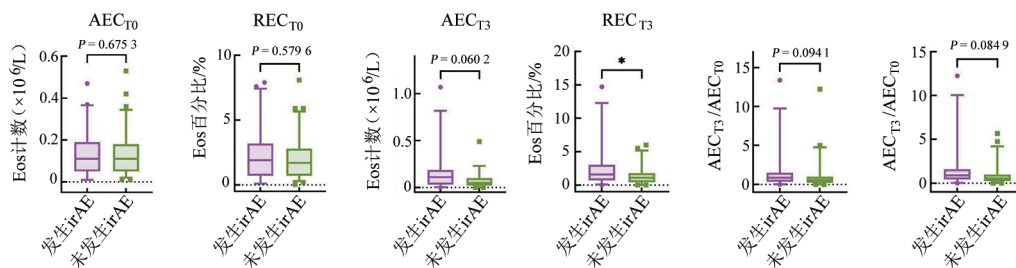


图 7 发生 irAE 和未发生 irAE 患者的 K-M 生存曲线



*P < 0.05。

图 8 ICI 治疗后循环白细胞变化的箱形图

表 13 确立预测 irAE 的截断值

标志物	截断值	AUC	标志物	截断值	AUC
AEC _{T0}	0.155	0.523 1	IL-1β	4.145	0.547 5
REC _{T0}	2.25	0.530 7	IL-6	10.65	0.535 5
AEC _{T3/0}	0.29	0.626 0	IL-8	20.48	0.538 2
REC _{T3/0}	0.775	0.624 1	IL-10	5.04	0.581 8
NLR _{T0}	1.315	0.509 6	TNF-α	6.02	0.559 4
PLR _{T0}	163.3	0.537 6	CRP	4.39	0.542 5
MLR _{T0}	0.605	0.524 2			

表 14 Eos 和其他生物标志物水平与 irAE 的关系

标志物	分组	总例数	有 irAE	无 irAE	P
AEC	高	79	25	54	0.297 5
	低	37	16	21	
REC	高	46	19	27	0.323 1
	低	70	22	48	
AEC _{T3/0}	高	50	23	27	0.026 8
	低	20	3	17	
REC _{T3/0}	高	30	15	15	0.080 0
	低	40	11	29	
NLR	高	107	35	72	0.065 5
	低	9	6	3	
PLR	高	54	25	29	0.031 7
	低	62	16	46	
MLR	高	28	14	14	0.072 7
	低	88	27	61	
IL-1 β	高	49	21	28	0.129 5
	低	26	6	20	
IL-6	高	23	4	19	0.036 4
	低	52	23	29	
IL-8	高	38	18	20	0.054 2
	低	37	9	28	
IL-10	高	18	3	15	0.089 0
	低	57	24	33	
TNF- α	高	44	20	24	0.052 7
	低	31	7	24	
CRP	高	51	21	30	0.188 0
	低	42	11	31	

针对 SCLC 免疫治疗的预测性生物标志物的探究是研究者关注的焦点^[19]。目前,主要探究的生物标志物包括:(1)组织生物标志物,需要直接从肿瘤样本中提取,虽然其存在样本获取难度高、结果缺乏整体性,应用成本较高,研究和临床实践中推广难度较大等问题,但其能够提供大量的肿瘤和周围环境的信息,已在多种应用 ICI 的肿瘤类型中展现出其对疗效和预后的预测能力,在 SCLC 的研究和治疗中具有重要价值^[3,20]。SCLC 常见的组织生物标志物包括 PD-L1 表达水平、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、肿瘤微环境(TME)、SCLC 亚型,还有 18 基因 T 细胞炎症基因表达谱^[21]。(2)循环生物标志物由患者血液或是体液样本中提取,具有非侵入、易获取、可重复的优点,能够较好反应整体的肿瘤状态^[22-23],使其在研究和临床实践中具有很高的应用潜力。常见的循环生物标志物包括循环肿瘤 DNA (circular tumor DNA, ctDNA)、循环细胞、细胞因子(包括 IL-2、IL-4、IL-6 和 TNF- α 等),其他循环生物标志物包括循环血 microRNA(miRNA)、人类白细胞抗

原(HLA)分型、DNA 甲基化水平等^[24,25]。然而,目前这些生物标志物用于 SCLC 治疗的疗效预测仍不理想,尤其是难以实现动态监测。

循环血 Eos 水平作为 SCLC 治疗中常规复查的项目之一,其获取难度及成本低,更易被患者和临床医师所接受,且在 NSCLC 的免疫治疗中表现出了同预后和不良反应的相关性,因此在 SCLC 免疫治疗中存在可能的应用前景。既往研究^[4,7]表明,Eos 可通过以下几种直接作用或间接作用发挥抗肿瘤作用:(1)Eos 受 IL-33 诱导后黏附于肿瘤细胞,通过 Eos 阳离子蛋白(Eos cationic protein, ECP)、Eos 过氧化物酶(Eos peroxidase, EPX)和颗粒酶 B(granzyme B, GzmB),以接触依赖性脱颗粒的方式对肿瘤细胞产生直接杀伤作用;(2)通过产生细胞因子、趋化因子等物质直接或间接招募免疫细胞,使其发挥抗肿瘤细胞毒作用^[5,8],Eos 所释放的主要碱性蛋白能够促进髓系树突样细胞和浆细胞树突样细胞的成熟,使其在 TME 中发挥免疫调节作用^[9];(3)通过 IFN- γ 诱导肿瘤内巨噬细胞向 M1 表型分化,该表型产生的血管内皮生长因子大大减少,促使肿瘤血管正常化,以减少肿瘤血管渗漏,造成灌注减少,以达到抗肿瘤作用^[5]。在 NSCLC 体外模型研究中发现,II 型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)于肺癌早期分泌 IL-13 以促进上皮细胞分泌趋化因子招募 Eos,在免疫应答阶段,ILC2 进一步分泌 IL-5 促使这些 Eos 招募 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞至 TME 中,发挥抗肿瘤作用^[26];中和 IL-5 会减少 Eos 的募集并增加肺癌的严重程度,外源性引入 IL-5 能够增加 Eos 浸润并抑制肿瘤的生长^[27]。因此,本研究进一步对其在 SCLC 中可能的作用进行了探究。通过对 410 例 SCLC 患者的观察发现,在抗肿瘤治疗过程中,不论是化疗还是 ICI 联合化疗,在治疗后出现不同程度的 Eos 水平降低;相较于化疗患者,ICI 联合治疗组患者不论是 AEC 或是 REC 的下降幅度均更小,在第 3 次复诊时达到显著差异,提示 ICI 的加入减小了 Eos 的下降幅度。进一步分析 Eos 对 SCLC 疗效和预后的关系后发现,患者的 AEC_{T3/0} > 0.41 与较好的 PFS 和 TTF 显著相关;REC_{T3/0} > 0.27 与较好的 TTF 和 OS 显著相关,并且当 REC_{T3/0} > 0.32 时与较好的 PFS 显著相关。同时,相较于治疗后未达到 CR 的患者,缓解组患者的 REC_{T3/0} 水平显著升高。结果表明,Eos 的变化水平可能是 SCLC 患者在 ICI 治疗过程中预测 PFS、TTF 以及 OS 的重要生物标志物,同时,相对较高的 Eos 水平可能是 ICI 治疗中的保护性因素。

目前,已有临床回顾性研究和少量的前瞻性研究观察到 Eos 同 NSCLC 免疫治疗疗效的关系。在

NSCLC 群体中, Eos 水平在接受 ICI 单药治疗后 3 周期复查时相较于化疗患者出现上调, 相较于化疗患者 3 周期复查时出现了显著差异^[28]。部分研究观察到了基线 AEC 水平升高 (> 150 个/ μL) 同更好的 PFS 和 OS 显著相关^[9]; 在 ICI 治疗过程中, 基线 AEC 水平和治疗后 AEC 的进行性升高与较好的 TTF 水平显著相关^[12]; 还有研究发现, REC 在治疗后首次或第 2 次复诊时升高与 ORR 增高存在关联^[10]; 对于 NSCLC 新辅助免疫治疗患者, 基线和治疗后 REC 升高的患者出现显著病理缓解 (major pathological response, MPR) 率较高, 但未发现 Eos 与无事件生存期和 OS 的相关性^[29]。一项 II 期临床试验 PEOPLE (NTC03447678) 发现治疗后首次评估时的循环血 Eos 水平与良好的 PFS 显著相关^[30]。然而, 目前暂未找到 Eos 与 SCLC 群体免疫治疗疗效和预后方面较为相关的研究。本研究首次观察并分析了 Eos 在该人群中化疗联合 ICI 治疗中的特点, 以及其与 PFS、TTF、OS 以及 ORR 之间的关联。在本研究中, Eos 水平在 ICI 治疗后未显著升高。然而, 与 NSCLC 研究中的 ICI 单药治疗不同, 基于 SCLC 以含铂类双药化疗为中心的治疗原则, 目前所有的 SCLC 群体在治疗时均采用了化疗或化疗联合 ICI 治疗的方案。本研究中化疗联合 ICI 治疗的群体中 Eos 水平的下降趋势减缓, 且随着治疗次数的增加, 愈发明显。既往发现, 无论是荷瘤小鼠模型或是患者群体中, 循环血 Eos 水平同组织 Eos 浸润水平呈正相关, 荷瘤小鼠模型瘤内的组织 Eos 能够诱导 T 细胞浸润以改变肿瘤 TME, 并且耗竭荷瘤小鼠体内的 Eos 能够使该现象消失^[31]。进一步分析接受新辅助治疗的 NSCLC 患者的组织 Eos 水平发现, 组织 Eos 浸润水平高与较好的 2 年 DFS 率和 2 年 OS 率呈正相关^[32]。结合本研究的发现, 提示 ICI 在 SCLC 患者治疗过程中, 同样能够通过相对增加循环 Eos 水平, 进一步增加组织 Eos 浸润, 改变肿瘤 TME 以改善疗效和预后。然而, 在本研究中, SCLC 患者 ICI 治疗中暂未发现基线 Eos 水平与疗效和预后的关系。尽管单因素 COX 回归发现了基线 AEC 和 REC 与 TTF 和 OS 的相关性, 但是在多因素回归中, 该结果并不显著。相反, 治疗后 Eos 的变化趋势 (AEC_{T30} 和 REC_{T30}) 与患者疗效和预后显著相关, 尤其是在 REC_{T30} > 0.32 的群体中, 患者的 PFS、OS、TTF 均显著改善。在 NSCLC 群体中, 基线 Eos 对疗效和预后的预测能力尚不明确^[10,30], 这种差异可能源于目前大多数相关研究为临床回顾性研究, 其中的基线 Eos 水平受更多干扰因素的影响。与基线 Eos 水平相比, 患者在治疗后 Eos 的变化趋势可能是 SCLC 免疫治疗临床实践中最佳的预测指标。

在 ICI 治疗的过程中, PD-1/PD-L1、CTLA-4 等检查点分子受到抑制, 而这些检查点在维持免疫系统的自我耐受、防止正常组织被免疫系统杀伤中也发挥关键作用。因此, ICI 阻断肿瘤免疫逃逸反应的同时, 也破坏了对正常组织的保护, 导致 irAE 较为常见, 且可能涉及任何器官和系统。尽管多数 irAE 等级较低且可被治疗和逆转, 但严重的 irAE 同样能够导致永久性影响, 甚至致患者死亡^[33]。多项研究观察到了 Eos 与 irAE 之间的相关性。发生 ICI 相关性肺炎 (checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP) 的患者血 Eos 水平明显高于其他患者^[11]; Eos 增多与 3 级或以上的皮肤 irAE 显著相关^[34]。在一项纳入 95 例接受了 ICI 治疗的 NSCLC 患者的研究中发现, 较高的 Eos 水平是发生 irAE 的危险因素和独立预测因素^[35]。在 SCLC 免疫治疗相关的研究和临床实践中, irAEs 的发生率为 35.5%^[36]; 此外, 与 NSCLC 患者相比, SCLC 患者中发生神经肌肉毒性相关 irAE 的可能性更高^[37]。在本研究的患者群体中, 所有等级 irAE 总发生率为 35.34%, 且有 3 名患者同时发生了 2 种 irAE, 共有 44 例 irAE 事件。最常见的 irAE 为免疫相关性皮炎、免疫相关内分泌系统不良反应、胃肠道不良反应、免疫相关性肺炎; 发生 irAE 的患者中位 PFS 相较于未发生 irAE 的患者显著延长, TTF 和 OS 同样没有显著差异。进一步对发生 irAE 的预测因素进行探究, 发现 AEC_{T30} > 0.29 的患者 irAE 的发生率显著升高 ($P < 0.05$)。这一结果表明, 在 SCLC 免疫治疗中, irAE 的发生提示患者可能拥有更长的 PFS, 同时治疗后较高的 Eos 水平与较高的 irAE 发生率显著相关。在本研究中, SCLC 患者中发生 irAE 的特点以及其带来的 PFS 获益与既往的研究结果相一致, 且进一步发现了在 SCLC 免疫治疗中, AEC_{T30} 与 irAE 的发生存在潜在关联, 提示其作为 irAE 预测生物标志物的潜在价值。

研究还发现部分临床病理特征、NLR、CRP、IL-6 等标志物不同程度的与 PFS、TTF 和 OS 相关联。这些生物标志物的综合评估可能为 SCLC 患者的治疗决策提供更为全面的指导。通过综合考虑 Eos 及其他标志物的水平, 可能更准确地预测患者的治疗反应和预后。本研究还进一步探究了 SCLC 在临床应用时不同的临床决策带来的生存差异。目前, 中国指南推荐一线采用化疗 + 免疫联合治疗的方案, 但在临床实践中, 基于经济情况等多种原因, 部分患者选择了一线采用化疗, 二线或后线采用免疫治疗的方案。因此, 在本研究群体中, 进一步对一线化疗 + ICI 治疗患者与二/后线加用 ICI 治疗的患者进行生存分析, 二者的 PFS、TTF 以及 OS 均未见显著差异。然

而,需要注意的是,虽然二者在K-M曲线图上未观测到显著差异,由于ICI批准一线应用于SCLC临床治疗的时间相对较晚,截止随访结束时间,仍有29例(31.5%)一线化疗+ICI治疗患者未达到PD,且有44例(47.8%)仍然存活,这提示了随着随访时间的进一步延长,一线化疗+ICI患者同二/后线ICI治疗患者的生存曲线差异有望进一步加大;另一方面,对比一线化疗+ICI治疗患者和二/后线ICI治疗患者在抗肿瘤治疗中的ORR(50% vs 25%, $P < 0.05$)和DCR(93.48% vs 79.17%, $P < 0.05$),前者明显更优,提示一线化疗联用ICI应是目前临床治疗SCLC更佳策略。

综上,在SCLC免疫治疗过程中,Eos水平对PFS、OS、TTF均具有预测作用,且为保护性因素,监测AEC_{T3.0}和REC_{T3.0}水平可能预测ICI的疗效。然而,其具体机制仍未完全阐明。未来应进一步开展多中心外部验证研究以及前瞻性随机对照试验(RCT)研究,针对SCLC不同治疗方案亚组细化分析以排除干扰因素,在更广泛的群体中评估和验证当前的发现;此外,应开展相关的基础研究,以深入探究Eos在ICI治疗过程中发挥作用的机制。

[参考文献]

- 非鳞肺癌免疫新疗法阿替利珠单抗+化疗获美国FDA批准[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(2): 246.
- PAZ-ARES L, CHEN Y, REINMUTH N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN[J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100408. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100408.
- SHA D, JIN Z H, BUDCZIES J, et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors[J]. Cancer Discov, 2020, 10(12): 1808-1825. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0522.
- ANDREONE S, SPADARO F, BUCCIONE C, et al. IL-33 promotes CD11b/CD18-mediated adhesion of eosinophils to cancer cells and synapse-polarized degranulation leading to tumor cell killing[J]. Cancers, 2019, 11(11): 1664. DOI:10.3390/cancers11111664.
- OZBAY M F, CETINKAYA A M, BALCIK O Y, et al. The ascendancy of eosinophil counts in non-small cell lung cancer: a potential marker for predicting response and survival under nivolumab treatment[J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(10): 5095-5104. DOI:10.62347/KRTH2276.
- OMERO F, SPERANZA D, MURDACA G, et al. The role of eosinophils, eosinophil-related cytokines and AI in predicting immunotherapy efficacy in NSCLC[J]. Biomolecules, 2025, 15(4): 491. DOI:10.3390/biom15040491.
- LUCARINI V, ZICCHEDDU G, MACCHIA I, et al. IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(6): e1317420. DOI:10.1080/2162402X.2017.1317420.
- O'FLAHERTY S M, SUTUMMAPORN K, HÄGGTOFT W L, et al. TLR-stimulated eosinophils mediate recruitment and activation of NK cells [J]. Scand J Immunol, 2017, 85(6): 417-424. DOI: 10.1111/sji.12554.
- OSAWA H, SHIOZAWA T, OKAUCHI S, et al. Association between time to treatment failure and peripheral eosinophils in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Pol Arch Intern Med, 2021, 131(10): 16049. DOI: 10.20452/pamw.16049.
- SIBILLE A, HENKET M, CORHAY J L, et al. White blood cells in patients treated with programmed cell death-1 inhibitors for non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2021, 199(5): 549-557. DOI: 10.1007/s00408-021-00474-2.
- CHU X L, ZHAO J, ZHOU J, et al. Association of baseline peripheral blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors[J]. Lung Cancer, 2020, 150: 76-82. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.08.015.
- OKAUCHI S, SHIOZAWA T, MIYAZAKI K, et al. Association between peripheral eosinophils and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Pol Arch Intern Med, 2021, 131(2): 152-160. DOI: 10.20452/pamw.15776.
- SIBILLE A, CORHAY J, LOUIS R, et al. Eosinophils and lung cancer: from bench to bedside[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5066. DOI:10.3390/ijms23095066.
- WANG N H, ZHANG X, SUI J D, et al. Radiation-induced eosinophil increase ratio predicts patient outcomes in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 999555. DOI: 10.3389/fonc.2022.999555.
- CARLISLE J W, LEAL T. Advancing immunotherapy in small cell lung cancer[J]. Cancer, 2023, 129(22): 3525-3534. DOI: 10.1002/cncr.34977.
- HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(23): 2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064.
- PAZ-ARES L, DVORKIN M, CHEN Y B, et al. 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[J]. Lancet, 2019, 394(10212): 1929-1939. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
- YAMANAKA Y, OKUNO Y, KAMISAKO K, et al. Efficacy and safety evaluation of immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy for extensive small cell lung cancer: real-world evidence[J]. Cancer Med, 2024, 13(24): e70480. DOI: 10.1002/cam4.70480.
- IAMS W T, PORTER J, HORN L. Immunotherapeutic approaches for small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(5): 300-312. DOI:10.1038/s41571-019-0316-z.
- CHAN J M, QUINTANAL-VILLALONGA Á, GAO V R, et al. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2021, 39(11): 1479-1496.e18. DOI:10.1016/j.ccell.2021.09.008.
- RUDIN C M, AWAD M M, NAVARRO A, et al. Pembrolizumab or

- placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2369-2379. DOI:10.1200/JCO.20.00793.
- [22] RUSSANO M, NAPOLITANO A, RIBELLI G, et al. Liquid biopsy and tumor heterogeneity in metastatic solid tumors: the potentiality of blood samples[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 95. DOI: 10.1186/s13046-020-01601-2.
- [23] LI X M, TONG L, WANG S, et al. Integration of clinical and blood parameters in risk prognostication for patients receiving immunochemotherapy for extensive stage small cell lung cancer: real-world data from two centers[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 381. DOI:10.1186/s12916-024-03612-8.
- [24] PENG J, LIU J F, LIU H N, et al. Prognostic value of microRNAs in patients with small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 381. DOI:10.1186/s12957-022-02851-4.
- [25] CHEMI F, PEARCE S P, CLIPSON A, et al. cfDNA methylome profiling for detection and subtyping of small cell lung cancers[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(10): 1260-1270. DOI: 10.1038/s43018-022-00415-9.
- [26] SARANCHOVA I, HAN J, ZAMAN R, et al. Type 2 innate lymphocytes actuate immunity against tumours and limit cancer metastasis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2924. DOI:10.1038/s41598-018-20608-6.
- [27] IKUTANI M, YANAGIBASHI T, OGASAWARA M, et al. Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity[J]. *J Immunol*, 2012, 188(2): 703-713. DOI:10.4049/jimmunol.1101270.
- [28] FAMELI A, NARDONE V, SHEKARKAR AZGOMI M, et al. PD-1/PD-L1 immune-checkpoint blockade induces immune effector cell modulation in metastatic non-small cell lung cancer patients: a single-cell flow cytometry approach[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 911579. DOI: 10.3389/fonc.2022.911579.
- [29] HUAI Q L, LUO C Y, SONG P, et al. Peripheral blood inflammatory biomarkers dynamics reflect treatment response and predict prognosis in non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immunotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(12): 4484-4498. DOI:10.1111/cas.15964.
- [30] LO RUSSO G, PRELAJ A, DOLEZAL J, et al. PEOPLE (NTC03447678), a phase II trial to test pembrolizumab as first-line treatment in patients with advanced NSCLC with PD-L1 <50%: a multiomics analysis[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006833. DOI:10.1136/jitc-2023-006833.
- [31] CHENG J N, LUO W, SUN C D, et al. Radiation-induced eosinophils improve cytotoxic T lymphocyte recruitment and response to immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(5): eabc7609. DOI: 10.1126/sciadv.abc7609.
- [32] YUAN P, GUO C Y, LI L, et al. Immune-related histologic phenotype in pretreatment tumour biopsy predicts the efficacy of neoadjuvant anti-PD-1 treatment in squamous lung cancer[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 403. DOI:10.1186/s12916-022-02609-5.
- [33] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38. DOI:10.1038/s41572-020-0160-6.
- [34] PHILLIPS G S, WU J, HELLMANN M D, et al. Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2746-2758. DOI:10.1200/JCO.18.02141.
- [35] MA Y, MA X, WANG J T, et al. Absolute eosinophil count may be an optimal peripheral blood marker to identify the risk of immune-related adverse events in advanced malignant tumors treated with PD-1/PD-L1 inhibitors: a retrospective analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 242. DOI:10.1186/s12957-022-02695-y.
- [36] FU Y, ZHENG Y, WANG P P, et al. Toxicities of immunotherapy for small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 603658. DOI: 10.3389/fonc.2021.603658.
- [37] YOKOO K, KITAMURA Y, SUZUKI K, et al. Relationship between immune-related adverse events and treatment effectiveness in extensive disease small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(23): 2251-2258. DOI:10.1111/1759-7714.15010.

[收稿日期] 2025-09-06

[修回日期] 2026-01-15

[本文编辑] 向正华