

· 计算药理学 ·

晚期非小细胞肺癌患者帕博利珠单抗疗效的影响因素分析及预测模型构建

管淑红¹, 丁颖², 崔德月¹, 张龙², 苏文雅¹, 彭万达¹, 周军^{1*}

(1. 常州市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏 常州 213000; 2. 苏州大学临床医学院, 江苏 苏州 215301)

【摘要】目的 探讨影响晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者帕博利珠单抗治疗反应的临床及生物学因素, 建立列线图预测模型以辅助个体化治疗决策。**方法** 采用多中心回顾性队列设计, 纳入 2020 年 1 月至 2024 年 12 月常州市第一人民医院、苏州大学附属第一医院及苏州大学附属第二医院收治的 247 例 IIIB~IV 期 NSCLC 患者作为开发队列, 收集人口学特征、肿瘤分子生物学指标[程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)]、临床病理参数及炎症指标[中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 及淋巴细胞与单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)]。通过单因素及多因素 Logistic 回归筛选疗效相关因素并构建列线图模型, 采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)、Bootstrap 法及校准曲线评估模型性能。进一步纳入 2025 年 1 月至 10 月于常州市第一人民医院收治的 112 例独立前瞻性患者作为外部验证队列, 采用 ROC 曲线、校准曲线及 Bootstrap 法评估模型性能。**结果** 单因素分析显示, 转移部位 ≥ 3 个、PD-L1 阴性、TMB $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$ 、单药治疗、NLR ≥ 5 、PLR ≥ 150 及 LMR ≤ 1.5 与疗效不佳显著相关 ($P < 0.05$)。多因素分析显示, 转移部位 ≥ 3 个、PD-L1 阴性、TMB $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$ 、单药治疗、NLR ≥ 5 、PLR ≥ 150 及 LMR ≤ 1.5 是帕博利珠单抗疗效不佳的独立危险因素 ($P < 0.05$)。列线图模型 ROC 曲线的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.771 (95% CI: 0.713 ~ 0.830), 一致性指数 (concordance index, C-index) 为 0.753 (95% CI: 0.698 ~ 0.808), 校准曲线显示预测与实际值一致性良好 (Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果为 $\chi^2 = 7.820$, $P = 0.452$)。外部验证该模型的 AUC 为 0.744 (95% CI: 0.653 ~ 0.835)。校准曲线斜率为 0.921 (95% CI: 0.852 ~ 0.990), Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果为 $\chi^2 = 5.210$, $P = 0.767$, 提示模型预测概率与实际发生率一致性良好。**结论** 转移部位数量、PD-L1 表达状态、TMB 水平、治疗模式及炎症指标是帕博利珠单抗疗效的关键预测因子。本研究构建的列线图模型具有中等以上的预测效能, 可为临床筛选获益人群及优化治疗策略提供参考。

【关键词】 帕博利珠单抗; 非小细胞肺癌; 疗效预测; 列线图模型; 炎症微环境**【中图分类号】** R979.1; R734.2**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1001-5094 (2026) 07-0642-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202506090374

Analysis of Factors Influencing Pembrolizumab Efficacy and Construction of a Prediction Model in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

GUAN Shuhong¹, DING Ying², CUI Deyue¹, ZHANG Long², SU Wenya¹, PENG Wanda¹, ZHOU Jun¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213000, China;

2. Soochow University School of Clinical Medicine, Suzhou 215301, China)

[Abstract] Objective To explore the clinical and biological factors influencing the therapeutic response to pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to establish a nomogram prediction model to assist individualized treatment decision-making. **Methods** A multicenter retrospective cohort design was adopted. A total of 247 patients with stage IIIB-IV NSCLC admitted to The First People's Hospital of Changzhou, The First Affiliated Hospital of Soochow University and The Second Affiliated Hospital of Soochow University from January 2020 to December 2024 were enrolled as the development cohort. Demographic characteristics, tumor molecular biomarkers [programmed death-ligand 1 (PD-L1) and tumor mutational burden (TMB)], clinicopathological parameters, and inflammatory indicators [neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR)] were collected. Univariate and multivariate logistic regression were performed to screen factors associated with treatment efficacy and construct the nomogram model. The model performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve, Bootstrap method and calibration curve. Meanwhile, 112 independently and prospectively recruited patients from The First People's Hospital of Changzhou between January 2025 and October 2025 were enrolled as an external validation cohort, and the model performance was verified using ROC curve, calibration curve and Bootstrap method. **Results** Univariate analysis revealed that ≥ 3 metastatic sites, negative PD-L1 expression, TMB $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$, monotherapy, NLR ≥ 5 , PLR ≥ 150 and LMR ≤ 1.5 were significantly associated with poor efficacy ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that ≥ 3 metastatic sites,

接受日期: 2026-03-31**基金项目:** 常州市科技计划项目 (No. CE20235057)***通信作者:** 周军, 主任医师**研究方向:** 呼吸介入, 肺部感染, 呼吸重症**E-mail:** Yunxu1969@163.com

negative PD-L1 expression, TMB <10 mut·Mb⁻¹, monotherapy, NLR ≥ 5, PLR ≥ 150, and LMR ≤ 1.5 were independent risk factors for poor efficacy of pembrolizumab ($P < 0.05$). For the nomogram model, the area under the curve (AUC) for the ROC curve was 0.771 (95% CI: 0.713 - 0.830), and the concordance index (C-index) was 0.753 (95% CI: 0.698 - 0.808). The calibration curve showed good consistency between the predicted probabilities and actual observations (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test: $\chi^2 = 7.820$, $P = 0.452$). In the external validation, the model achieved an AUC of 0.744 (95% CI: 0.653 - 0.835). The calibration curve had a slope of 0.921 (95% CI: 0.852 - 0.990), and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test yielded $\chi^2 = 5.210$, $P = 0.767$, indicating good consistency between predicted probabilities and actual incidence rates. **Conclusion** The number of metastatic sites, PD-L1 expression status, TMB level, treatment regimen and inflammatory indicators are key predictors of pembrolizumab efficacy. The nomogram model constructed in this study has moderate-to-good predictive performance, and can provide a reference for clinical screening of patients who may benefit from pembrolizumab and optimizing treatment strategies.

[Key words] pembrolizumab; non-small cell lung cancer; efficacy prediction; nomogram model; inflammatory microenvironment

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 在肺癌所有病理分型中占绝大多数, 患者初诊时常处于晚期或转移阶段, 临床预后不佳^[1]。以帕博利珠单抗为代表的程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂通过阻断程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /PD-L1 通路显著延长患者生存期, 已成为国际指南推荐的一线疗法^[2-3]。然而, 临床实践中患者的治疗应答率存在显著异质性, 部分患者因原发性耐药或免疫相关不良反应无法获益, 亟需通过多维度指标筛选潜在获益人群以实现精准治疗。

目前, PD-L1 表达水平及肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 被视为预测免疫治疗疗效的重要指标, 但其临床应用仍面临诸多挑战: 在 PD-L1 高表达患者中仍有显著无应答人群, TMB 的检测方法及阈值标准尚未统一^[4]。此外, 宿主系统性炎症状态[以中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 及淋巴细胞与单核细胞比值 (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR) 为参考指标]与肿瘤生物学行为的交互作用可能进一步影响治疗应答^[5]。现有研究多局限于单一生物标志物或小样本队列, 缺乏对多维度临床特征的综合评估, 且缺乏针对中国人群的有效预测模型。基于此, 本研究通过整合临床病理特征、肿瘤分子标志物及炎症指标, 构建列线图预测模型, 旨在为晚期 NSCLC 患者接受帕博利珠单抗治疗的个体化决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用多中心回顾性队列设计, 开发队列纳入 2020 年 1 月至 2024 年 12 月期间常州市第一人民医院、苏州大学附属第一医院及苏州大学附属第二医院治疗的 247 例晚期 NSCLC 患者, 分别为 74

例、105 例及 68 例。所有患者均经组织学或细胞学病理确诊为 IIIB ~ IV 期 NSCLC, 符合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2021 年第 5 版肺癌分类标准^[6]。

纳入标准如下。①接受帕博利珠单抗注射液 (Merck Sharp & Dohme LLC, 国药准字 SJ20180019, 规格: 100 mg : 4 mL) 治疗, 用法用量: 200 mg 静脉输注, 每 3 周 1 次, 单药或联合化疗作为一/二线治疗方案; ②年龄 18 ~ 75 岁, 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 ≤ 2 分^[7], 预计生存期 ≥ 6 个月; ③无已知表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因、ROS 原癌基因 1 (ROS proto-oncogene 1, ROS1) 等驱动基因突变。

排除标准: ①既往接受过 PD-1/PD-L1 抑制剂、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 或 ALK 抑制剂等靶向治疗方案; ②存在严重器官功能障碍[如肝功能 Child-Pugh B/C 级、肾功能估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL·min⁻¹]、活动性自身免疫性疾病或未控制的感染 (如人类免疫缺陷病毒、乙肝病毒、丙肝病毒活动期); ③妊娠期、哺乳期女性或计划怀孕者, 或合并非黑色素瘤皮肤癌、宫颈原位癌以外的其他恶性肿瘤; ④无法完成 ≥ 2 个周期帕博利珠单抗治疗, 或随访数据不完整; ⑤治疗前 30 d 内使用过广谱抗生素, 或存在脑转移且未接受局部治疗。

样本量计算依据: 基于预测模型开发的标准要求, 样本量需满足模型稳定性需求, 即最终纳入模型的每个预测变量需对应足够数量的事件 (本研究定义“未缓解”为事件)。结合预实验数据及同类研究报道^[8], 初步筛选出 7 个核心候选预测变量, 预期患者未缓解率 (事件率) 约为 50%。为确保模型

可靠性，按每个变量至少对应 10 个事件的标准计算，最小所需事件数为 70 例（7 个变量 × 10）；结合 50% 的预期事件率，最小总样本量需达到 140 例（70 例事件/0.5）。进一步考虑 20% 的失访率估计及多中心分层设计需求，最终计划最小样本量为 175 例。本研究实际纳入 247 例患者，其中未缓解组（事件组）151 例（占比 61.13%），事件数与变量数之比约为 21.6 : 1，远超 10 : 1 的模型构建最低要

求，满足模型稳定性分析需求。

外部验证队列：为评估模型的泛化能力，本研究额外纳入独立前瞻性验证队列。该队列来源于常州市第一人民医院 2025 年 1—10 月期间收治的患者，共 112 例，均符合开发队列的纳入与排除标准。该外部验证队列与开发队列的基线特征比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），满足外部验证的基线一致性前提条件，见表 1。

表 1 开发队列与外部验证队列基线特征比较

特征	开发队列 (n = 247)	外部验证队列 (n = 112)	t/χ^2	P
年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	62.31 ± 8.72	63.12 ± 9.23	-0.776	0.438
男性/例 (%)	163 (65.99)	74 (66.07)	0.000	0.990
转移部位≥3个/例 (%)	107 (43.32)	48 (42.86)	0.007	0.936
PD-L1 阴性/例 (%)	43 (17.41)	19 (16.96)	0.011	0.916
TMB < 10 mut · Mb ⁻¹ /例 (%)	73 (29.55)	34 (30.36)	0.023	0.879
单药治疗/例 (%)	94 (38.06)	43 (38.39)	0.004	0.949
NLR ≥ 5/例 (%)	89 (36.03)	41 (36.61)	0.011	0.917
PLR ≥ 150/例 (%)	103 (41.69)	47 (41.96)	0.002	0.962
LMR ≤ 1.5/例 (%)	72 (29.15)	33 (29.46)	0.004	0.952

PD-L1: 程序性死亡配体 1; TMB: 肿瘤突变负荷; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值; PLR: 血小板与淋巴细胞比值; LMR: 淋巴细胞与单核细胞比值

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 患者的基线资料来源于电子病历系统、实验室检测报告、影像学数据库及随访记录，经匿名化处理后整合至统一研究平台。收集内容包括人口学特征（年龄、性别、体重指数、吸烟史）、疾病特征[肿瘤大小、病理类型、原发肿瘤-区域淋巴结-远处转移（tumor-node-metastasis, TNM）分期、分化程度、转移部位个数]、肿瘤分子生物学指标（PD-L1、TMB 表达状态）、治疗参数（治疗方案、治疗线数、治疗周期数）及炎症指标（NLR、PLR 与 LMR）。PD-L1 表达采用 Dako 22C3 抗体免疫组化检测，TMB 通过全外显子组测序分层。数据质量控制由 2 名研究人员独立录入并交叉核对。

本研究所有连续变量均根据临床实践惯例、指南推荐标准或统计学最优原则转换为分类变量，以避免极端值影响模型稳定性并便于临床应用，具体分类标准及参考依据见表 2。

1.2.2 疗效标准 疗效评价严格遵循实体瘤疗效评价标准 1.1 版（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST v1.1）^[15]，由 3 名放射科专家组成独立评审委员会（independent review committee, IRC），采用盲法进行判定，以最大程度避免主观偏向对疗效评估结果的影响。

主要终点为客观缓解率（objective response

rate, ORR），次要终点为疾病控制率（disease control rate, DCR）和无进展生存期（progression-free survival, PFS）。其中，ORR 定义为治疗后达到完全缓解（complete response, CR）和部分缓解（partial response, PR）的患者占总入组患者的比例；DCR 定义为治疗后达到 CR、PR 和疾病稳定（stable disease, SD）的患者占总入组患者的比例；PFS 定义为从患者开始接受帕博利珠单抗治疗至首次出现疾病进展（progressive disease, PD）或任何原因导致死亡的时间。

鉴于免疫治疗中肿瘤 CR/PR 与 SD 的生物学机制及临床获益存在显著差异^[16]，为精准识别帕博利珠单抗治疗后获得深度应答的患者的临床特征，本研究依据 RECIST v1.1 将疗效结局分为缓解组与未缓解组：缓解组纳入疗效评价为 CR 或 PR 的患者，未缓解组纳入疗效评价为 SD 或 PD 的患者。

基线评估在患者首次接受帕博利珠单抗治疗前 4 周内完成，检查项目涵盖胸部计算机断层扫描（computed tomography, CT）、腹部超声、骨扫描，对存在脑转移的患者加做颅脑磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI），所有靶病灶与非靶病灶均进行详细的影像学记录。随访阶段每 8 周进行 1 次影像学复查，直至患者出现疾病进展、死亡或研究截止。

表2 连续变量分类标准及参考依据

变量名称	分类标准	参考依据
年龄	< 60 岁 / ≥ 60 岁	中国老年肺癌患者临床诊疗常用分界值, 符合国内多中心研究分组惯例 ^[9]
体重指数	<25 kg · m ⁻² / ≥ 25 kg · m ⁻²	《肥胖症中国诊疗指南 (2024年版)》中国成人超重临界值 ^[10]
吸烟史	<10 包 · 年 / ≥ 10 包 · 年	国内外肺癌流行病学研究区分轻度与中重度吸烟的通用标准 ^[9]
肿瘤大小	≤ 3 cm / > 3 cm	WHO 肺癌 TNM 分期中 T1 期与 T2 期的分界值 ^[6]
ECOG 评分	0 ~ 1 分 / 2 分	美国东部肿瘤协作组体力状态评分标准, 2 分提示免疫治疗耐受性下降 ^[7]
转移部位个数	< 3 个 / ≥ 3 个	晚期 NSCLC 高转移负荷公认临界值, ≥ 3 个转移灶提示全身性免疫抑制微环境 ^[11]
PD-L1 表达	阳性 (TPS ≥ 1%) / 阴性 (TPS < 1%)	KEYNOTE 系列临床试验及 NCCN/CSCO 肺癌指南 2025 版推荐分层标准 ^[7,9]
TMB	≥ 10 mut · Mb ⁻¹ / < 10 mut · Mb ⁻¹	基于本研究开发队列受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 约登指数最大化原则确定, 与美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的伴随诊断分界值一致 ^[12]
NLR	< 5 / ≥ 5	基于本研究开发队列 ROC 曲线约登指数最大化原则确定, 与既往研究公认临界值一致 ^[13]
PLR	< 150 / ≥ 150	基于本研究开发队列 ROC 曲线约登指数最大化原则确定, 与既往研究公认临界值一致 ^[13]
LMR	> 1.5 / ≤ 1.5	基于本研究开发队列 ROC 曲线约登指数最大化原则确定, 与既往研究公认临界值一致 ^[14]

WHO: 世界卫生组织; TNM: 原发肿瘤-区域淋巴结-远处转移; ECOG: 东部肿瘤协作组; NSCLC: 非小细胞肺癌; TPS: 肿瘤细胞阳性比例评分; NCCN: 美国国家综合癌症网络; CSCO: 中国临床肿瘤学会

各疗效终点的具体判定标准严格依据 RECIST v1.1 执行^[15]。①CR: 所有靶病灶完全消失, 且肿瘤标志物水平恢复至正常范围并维持 ≥ 4 周; ②PR: 所有靶病灶的直径总和较基线水平减少 ≥ 30%, 且该变化维持 ≥ 4 周, 同时无新发病灶出现; ③SD: 靶病灶直径总和的变化既未达到 PR 的缓解标准, 也未达到 PD 的进展标准, 且患者无明显临床恶化表现; ④PD: 所有靶病灶的直径总和较基线最小值增加 ≥ 20%, 且绝对值增加 ≥ 5 mm, 或出现任何新的可测量病灶。

1.2.3 列线图模型的构建 基于多因素 Logistic 回归分析结果, 筛选单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量 (转移部位 ≥ 3 个、PD-L1 阴性、TMB < 10 mut · Mb⁻¹、单药治疗、NLR ≥ 5、PLR ≥ 150、LMR ≤ 1.5), 构建列线图预测模型。分类变量采用 0/1 编码 (如 PD-L1 阴性 = 1, 单药治疗 = 1), 连续变量 (TMB、NLR、PLR、LMR) 通过绘制 ROC 曲线, 依据约登指数最大化原则确定最佳截断值, 分别为 10、5、150、1.5, 并据此进行分组赋值。通过向前逐步回归法 (似然比检验) 建立 Logistic 回归方程, 使用 R 语言 “rms” 包将回归系数转换为 0 ~ 100 分的评分系统, 图形生成代码基于 “ggplot2” 包实现, 确保模型可视化清晰。

1.2.4 列线图模型的效能评价 通过区分度、校准度进行验证。区分度采用 ROC 曲线及曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估, AUC > 0.7 表明中等以上预测能力; Bootstrap 法 (1 000 次重复抽

样) 计算一致性指数 (C-index) 验证模型稳定性。校准度通过校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验评价, 校准曲线散点沿 45° 对角线分布且 Hosmer-Lemeshow 检验 $P > 0.05$ 提示预测值与实际值吻合良好。

1.2.5 外部验证方法 采用独立前瞻性队列验证模型泛化性。直接应用开发队列构建的多因素 Logistic 回归方程 [Logit(P) = -2.341 + 1.203 × (转移部位 ≥ 3 个) + 0.894 × (PD-L1 阴性) + 0.745 × (TMB < 10 mut · Mb⁻¹) + 0.682 × (单药治疗) + 0.951 × (NLR ≥ 5) + 0.632 × (PLR ≥ 150) + 0.825 × (LMR ≤ 1.5)] 计算个体风险概率, 通过 R 语言 rms 包实现预测值生成, 统计工具为 R 4.2.1。

1.3 伦理与隐私保护

在研究过程中, 严格遵守伦理原则, 对收集到的数据进行严格保密, 并遵守相关法律法规和伦理规范。研究经常州市第一人民医院伦理委员会审批同意 [伦理批号: (2024) 科第 135 号]。

1.4 统计学分析

本研究采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用逐步 Logistic 回归模型, 多重比较采用 Bonferroni 校正。模型性能通过 ROC 曲线分析评估, 计算 AUC 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI), 置信区间通过 Bootstrap 法 (1 000 次重复抽样) 计算。外部验证采用独立队列数据进行, 评估模型在新样本中的泛化能力。所有统计检验均

为双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期非小细胞肺癌患者中缓解组与未缓解组的基线特征

缓解组与未缓解组患者在年龄、性别、体重指数、吸烟史、肿瘤大小、病理类型等指标上无统计学差异 ($P > 0.05$)。未缓解组中转移部位 ≥ 3 个、PD-L1 阴性表达、TMB $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$ 、单药治疗、NLR ≥ 5 、PLR ≥ 150 及 LMR ≤ 1.5 的比例明显高于缓解组 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 晚期非小细胞肺癌患者中缓解组与未缓解组的基线特征比较

特征	缓解组 (<i>n</i> = 96)	未缓解组 (<i>n</i> = 151)	χ^2	<i>P</i>
年龄			0.625	0.429
< 60 岁	52 (54.17)	74 (49.01)		
≥ 60 岁	44 (45.83)	77 (50.99)		
性别			0.420	0.517
男	61 (63.54)	102 (67.55)		
女	35 (36.46)	49 (32.45)		
体重指数			1.103	0.294
< 25 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	52 (54.17)	92 (60.93)		
$\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$	44 (45.83)	59 (39.07)		
吸烟史			0.978	0.323
≥ 10 包 $\cdot$ 年	34 (35.42)	63 (41.72)		
< 10 包 $\cdot$ 年	62 (64.58)	88 (58.28)		
肿瘤大小			0.893	0.345
$\leq 3 \text{ cm}$	58 (60.42)	82 (54.30)		
> 3 cm	38 (39.58)	69 (45.70)		
病理类型			0.469	0.791
鳞癌	28 (29.17)	50 (33.11)		
腺癌	60 (62.50)	88 (58.28)		
其他	8 (8.33)	13 (8.61)		
TNM 分期			1.856	0.173
IIIB 期	42 (43.75)	53 (35.10)		
IV 期	54 (56.25)	98 (64.90)		
ECOG 评分			0.013	0.910
0 ~ 1 分	80 (83.33)	125 (82.78)		
2 分	16 (16.67)	26 (17.22)		
肿瘤分化程度			1.471	0.479
高分化	12 (12.50)	12 (7.95)		
中分化	44 (45.83)	70 (46.36)		
低分化	40 (41.67)	69 (45.70)		
转移部位个数			12.811	< 0.001
< 3 个	68 (70.83)	72 (47.68)		
≥ 3 个	28 (29.17)	79 (52.32)		

续表 3

特征	缓解组 (<i>n</i> = 96)	未缓解组 (<i>n</i> = 151)	χ^2	<i>P</i>
PD-L1 表达			8.996	0.003
阳性 (TPS $\geq 1\%$)	88 (91.67)	116 (76.82)		
阴性 (TPS < 1%)	8 (8.33)	35 (23.18)		
TMB			9.102	0.011
$\geq 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$	78 (81.25)	96 (63.58)		
< 10 $\text{mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$	18 (18.75)	55 (36.42)		
治疗方式			5.265	0.022
联合治疗	68 (70.83)	85 (56.29)		
单药治疗	28 (29.17)	66 (43.71)		
治疗线数			2.350	0.309
一线	61 (63.54)	81 (53.64)		
二线	26 (27.08)	53 (35.10)		
三线	9 (9.38)	17 (11.26)		
NLR			8.292	0.004
< 5	72 (75.00)	86 (56.95)		
≥ 5	24 (25.00)	65 (43.05)		
PLR			7.054	0.008
< 150	66 (68.75)	78 (51.66)		
≥ 150	30 (31.25)	73 (48.34)		
LMR			8.224	0.004
> 1.5	78 (81.25)	97 (64.24)		
≤ 1.5	18 (18.75)	54 (35.76)		

2.2 影响帕博利珠单抗疗效的多因素 Logistic 回归分析

筛选单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量，通过向前逐步回归法（似然比检验）进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：转移部位个数 ≥ 3 个、PD-L1 阴性、TMB $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$ 、单药治疗、NLR ≥ 5 、PLR ≥ 150 及 LMR ≤ 1.5 是影响帕博利珠单抗疗效的危险因素 ($P < 0.05$)，见表 4、表 5。

2.3 预测模型的构建与效能验证

基于多因素 Logistic 回归分析结果，构建了包含转移部位个数、PD-L1 表达、TMB、治疗方式及炎症指标的列线图预测模型（见图 1），总分范围为 0 ~ 550 分。经内部验证，该模型的 AUC 为 0.771 (95% CI: 0.713 ~ 0.830, $P < 0.001$)，提示模型对患者疗效的预测具有中等以上区分度（见图 2A）。进一步采用 Bootstrap 法（1 000 次重复抽样）进行验证，结果显示一致性指数（concordance index, C-index）为 0.753 (95% CI: 0.698 ~ 0.808)，与 AUC 结果一致，表明模型稳定性良好。校准曲线分析显示，预测生存率与实际观察值吻合度良好（Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果为 $\chi^2 = 7.820$, $P = 0.452$ ），未发现明显偏离（见图 2B）。

表4 多因素 Logistic 回归模型变量赋值表

变量	赋值说明
转移部位个数	< 3 个 = 0, ≥ 3 个 = 1
PD-L1 表达	阳性 = 0, 阴性 = 1
TMB	$\geq 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$ = 0, $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$ = 1
治疗方式	联合治疗 = 0, 单药治疗 = 1
NLR	< 5 = 0, ≥ 5 = 1
PLR	< 150 = 0, ≥ 150 = 1
LMR	> 1.5 = 0, ≤ 1.5 = 1

表5 影响帕博利珠单抗疗效的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β	S.E	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
转移部位 ≥ 3 个	1.203	0.312	14.867	< 0.001	3.330 (1.807 ~ 6.138)
PD-L1 阴性	0.894	0.278	10.342	0.001	2.445 (1.418 ~ 4.216)
TMB $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$	0.745	0.301	6.126	0.013	2.106 (1.168 ~ 3.800)
单药治疗	0.682	0.265	6.623	0.010	1.978 (1.176 ~ 3.328)
NLR ≥ 5	0.951	0.291	10.680	0.001	2.588 (1.463 ~ 4.578)
PLR ≥ 150	0.632	0.287	4.849	0.028	1.881 (1.072 ~ 3.302)
LMR ≤ 1.5	0.825	0.305	7.317	0.007	2.282 (1.255 ~ 4.149)

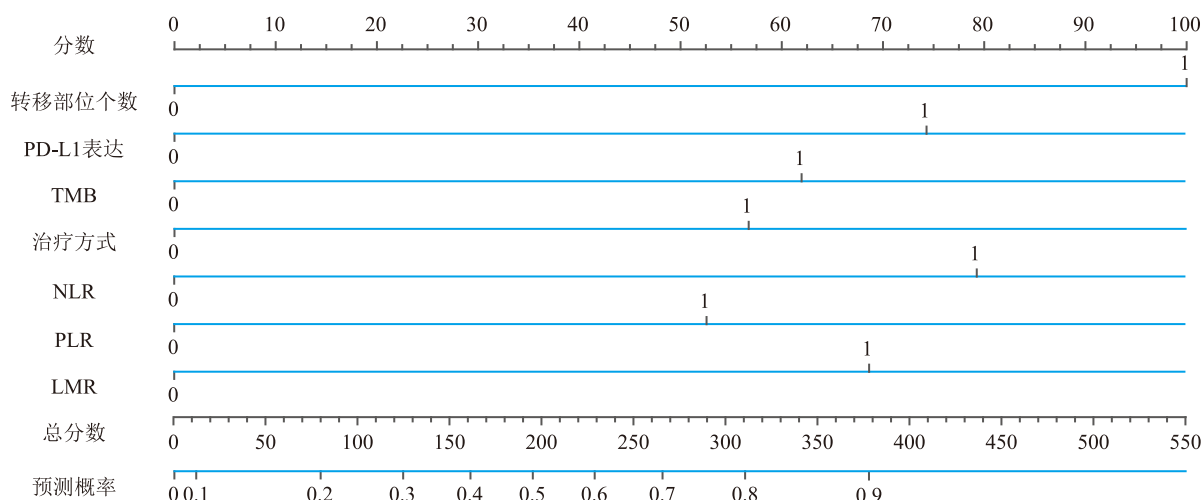


图1 帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者疗效的列线图预测模型

2.4 预测模型的外部验证

外部验证结果显示: 该模型的 AUC 为 0.744 (95% CI: 0.653~0.835), 提示模型具有中等以上预测能力 (见图 3A)。校准曲线斜率为 0.921 (95% CI: 0.852 ~ 0.990), Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果为 $\chi^2 = 5.210$, $P = 0.767$, 提示模型预测概率与实际发生率一致性良好 (见图 3B)。

3 讨论

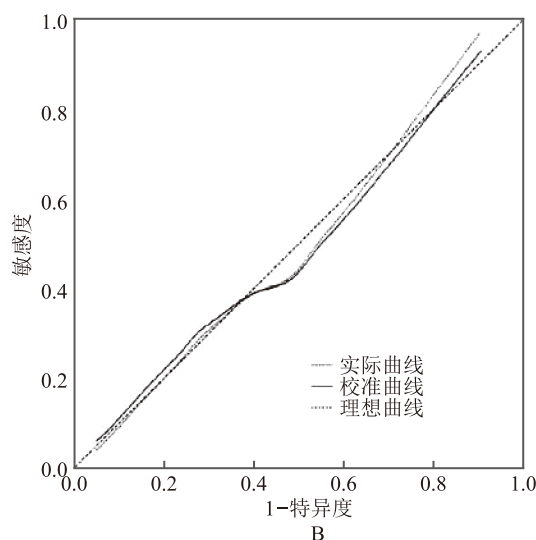
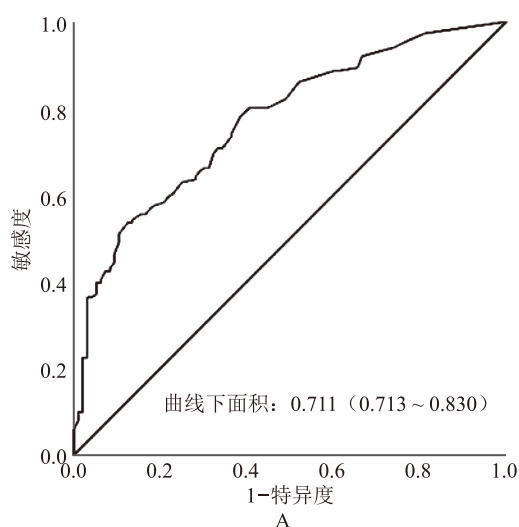
NSCLC 是肺癌最常见的病理类型, 多数患者确诊时已处于局部晚期或转移阶段, 传统化疗疗效有限, 预后较差^[17]。以帕博利珠单抗为代表的 PD-1

抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 免疫检查点通路, 显著改善了部分患者的生存结局, 成为国际指南推荐的一线治疗选择^[18]。然而, 临床实践中患者的治疗应答率差异显著, 部分患者因原发性耐药或严重免疫相关不良反应无法获益^[19]。这种异质性凸显了筛选潜在获益人群的重要性, 但现有预测模型多基于单一肿瘤生物学指标 (如 PD-L1 或 TMB) 或小样本队列, 且缺乏对中国人群的适用性验证。本研究通过整合肿瘤生物学指标、临床病理特征及炎症指标, 构建列线图预测模型, 旨在为晚期 NSCLC 患者的个体化免疫治疗提供科学依据。

本研究发现, 转移部位数量、PD-L1 表达状态、

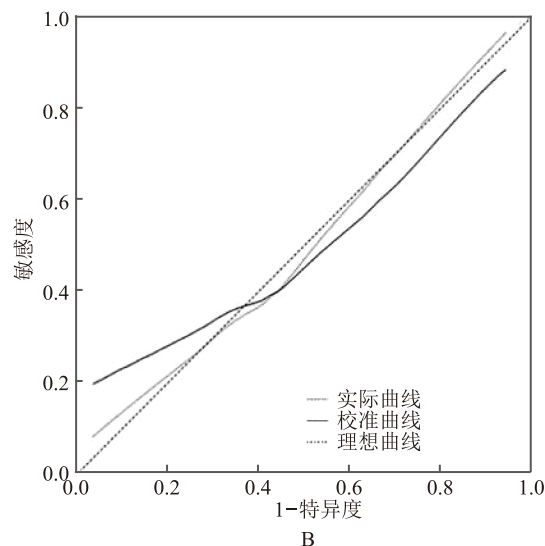
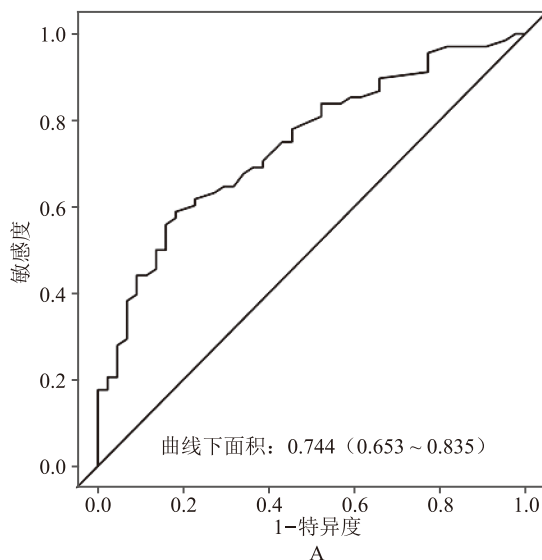
TMB、治疗方式及炎症指标（NLR、PLR、LMR）是影响帕博利珠单抗疗效的独立预测因素（ $P < 0.05$ ）。转移部位 ≥ 3 个与疗效呈显著负相关，该阈值被国内外多中心研究广泛用于定义晚期 NSCLC 的高转移负荷， ≥ 3 个转移灶往往提示患者处于全身性疾病状态，伴随免疫抑制性微环境增强，进而削弱免疫治疗的应答效果^[11,20]。PD-L1 阴性表达作为独立危险因素，其赋值与分组依据 KEYNOTE/Check Mate 系列国际多中心临床试验共识^[21]，以肿瘤比例评分（tumor proportion score, TPS） $< 1\%$ 定义为 PD-L1 阴性，该分类同时符合帕博利珠单抗药物说明书及 NCCN/CCO 指南的分层标准^[7,9]；阴性表达会直接导致 PD-1/PD-L1 通路阻断失效，是患

者客观缓解率显著降低的核心原因^[22]。值得注意的是，部分 PD-L1 阳性患者仍无法从免疫治疗中获得客观应答，这可能与肿瘤微环境中其他免疫抑制机制有关。此外，TMB $< 10 \text{ mut} \cdot \text{Mb}^{-1}$ 的患者疗效较差，该临界值源于全外显子组测序（whole exome sequencing, WES）平台的标准化分析^[12]，目前经美国 FDA 批准上市的伴随诊断产品，均将该界值作为免疫治疗疗效预测的标准分界线；低 TMB 往往提示肿瘤新抗原负荷不足，会直接限制 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的识别能力，进而降低免疫治疗应答率^[12]。然而，TMB 的阈值标准在不同研究中存在差异，检测方法的标准化仍是临床推广的关键挑战。



A: ROC 曲线; B: 校准曲线

图2 列线图模型内部验证的 ROC 曲线和校准曲线



A: ROC 曲线; B: 校准曲线

图3 列线图模型外部验证的 ROC 曲线和校准曲线

治疗方式对疗效的影响同样显著, 本研究以联合治疗为参照、单药治疗为风险因素进行赋值, 该规则基于帕博利珠单抗相关III期临床试验的核心证据, 即联合治疗较单药治疗可显著提升患者 ORR 和 PFS; 单药治疗缺乏化疗/放疗诱导的免疫原性细胞死亡效应, 无法有效逆转免疫抑制微环境, 是疗效不佳的重要危险因素^[21-22], 提示临床实践中需综合评估患者耐受性与治疗强度, 优先为低获益风险人群选择联合治疗方案。此外, 本研究将 SD 患者纳入未缓解组进行分析, 这一设计旨在区分肿瘤显著退缩 (CR/PR) 与疾病维持状态 (SD/PD)。虽然 SD 在免疫治疗中常被视为临床获益的一部分, 但其肿瘤负荷未发生显著下降, 且 SD 群体的生物学异质性较大。将 CR/PR 定义为缓解组, 有助于明确筛选出对帕博利珠单抗治疗高度敏感的患者, 从而为临床预测客观缓解及制定后续治疗方案提供更精准的依据。

炎症指标的预测价值进一步揭示了全身炎症状态与局部免疫微环境的相互作用, 本研究中 NLR、PLR、LMR 的截断值系基于开发队列数据, 通过 ROC 曲线分析以 Youden 指数最大化原则计算得出。结果显示, 上述指标的最佳截断值分别为 5、150 及 1.5, 这与既往研究中广泛验证的公认临界值高度一致, 既保证了截断值在本研究队列中的最佳预测效能, 也验证了这些指标在不同人群中的稳定性。其中, $\text{NLR} \geq 5$ 提示中性粒细胞介导的全身炎症反应激活, 伴随白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子升高, 可促进血管生成因子释放并抑制 CD8^+ T 细胞功能; $\text{PLR} \geq 150$ 反映血小板活化介导的促转移微环境, 可通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等因子的释放, 形成肿瘤-血小板聚集体促进肿瘤免疫逃逸; 而 $\text{LMR} \leq 1.5$ 的负面影响则可能源于单核细胞向 M2 型巨噬细胞极化, 可通过集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor 1, CSF-1)、C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 通路诱导 PD-L1 上调和调节性 T 细胞募集, 进而抑制效应 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性^[23]。这些结果强调了宿主免疫状态在疗效预测中的重要性, 为

晚期 NSCLC 免疫治疗获益人群的筛选提供了多维度的生物标志物体系。

基于上述因素构建的列线图模型显示出中等以上预测效能 ($\text{AUC} = 0.771$, $\text{C-index} = 0.753$), 模型预测概率与实际发生率一致性良好 ($\text{AUC} = 0.744$, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验: $\chi^2 = 5.210$, $P = 0.767$)。该模型的优势在于整合多维度指标并提供直观的量化评分系统。相较于单一生物标志物模型, 该工具能够更全面地评估患者的潜在获益概率, 辅助临床医生制定个体化治疗方案。例如, 对于 PD-L1 阴性、TMB 低且炎症指标升高的患者, 模型可能提示优先选择联合治疗或探索其他治疗策略。然而, 本研究存在一定局限性: 首先, 回顾性设计可能导致选择偏倚, 纳入病例均来自三级医院, 可能无法完全代表基层医疗机构的患者群体; 其次, 模型尚未经过外部验证, 其不同种族或医疗环境中的普适性仍需进一步探索; 最后, TMB 检测的高成本可能限制模型在资源有限地区的应用, 未来需开发更经济的替代检测方法。

本研究通过量化评估患者的转移负荷、分子特征及炎症状态, 构建列线图模型, 为精准筛选免疫治疗获益人群提供了实用工具, 有助于避免对低应答患者的过度治疗。同时, 研究结果提示联合治疗策略的潜在优势, 为优化临床实践提供了理论依据。未来研究可从多个方向深入: 一是开展前瞻性多中心队列研究, 验证模型的预测效能, 并探索动态预测模型的构建; 二是纳入更多新型肿瘤分子生物学指标, 以进一步提升预测精度; 三是结合人工智能算法实现实时疗效预测, 推动模型与电子病历系统的整合, 最终实现临床决策支持的智能化与自动化。此外, 跨种族、跨区域的外部验证将有助于明确模型的适用范围, 而简化检测流程或开发低成本标志物则能促进其在基层医疗中的推广。

综上所述, 本研究系统揭示了晚期 NSCLC 患者使用帕博利珠单抗疗效的预测因素, 并构建了具有临床应用潜力的列线图模型。这一成果不仅为个体化治疗提供了科学工具, 也为深入解析免疫治疗应答机制奠定了理论基础。未来需通过更大样本、多组学联合分析及技术创新, 进一步推动精准免疫治疗的发展, 最终改善晚期肺癌患者的生存质量与预后。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Gadgeel S M, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic NSCLC

- with programmed cell death ligand 1 tumor proportion score less than 1%: pooled analysis of outcomes after five years of follow-up[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(8): 1228-1241.
- [3] Garassino M C, Gadgeel S, Speranza G, *et al*. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1992-1998.
- [4] Spicer J D, Garassino M C, Wakelee H, *et al*. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10459): 1240-1252.
- [5] Cristofaro M G, Ferragina F, Tolino F, *et al*. Systemic inflammatory markers as prognostic factors in oral squamous cell carcinoma of the tongue[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3): 754.
- [6] Nicholson A G, Tsao M S, Beasley M B, *et al*. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015 [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 362-387.
- [7] Riehl G J, Wood D E, Ettinger D S, *et al*. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 249-274.
- [8] Pate A, Riley R D, Collins G S, *et al*. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model using multinomial logistic regression[J]. *Stat Methods Med Res*, 2023, 32(3): 555-571.
- [9] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(27): 2037-2074.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司, 张鹏, 纪立农, 等. 肥胖症中国诊疗指南(2024年版)[J]. *协和医学杂志*, 2025, 16(1): 90-108.
- [11] Wood C, Lyniv L, Isaacs J M, *et al*. Perioperative pembrolizumab in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): safety, efficacy, and exploratory biomarker analysis [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(2): e010395.
- [12] Meng G, Liu X, Ma T, *et al*. Predictive value of tumor mutational burden for immunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0263629.
- [13] Chen T, Song C, Liang G, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and their variations as a basis for a prediction model in advanced NSCLC patients receiving anlotinib[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 5879137.
- [14] Wan L, Wu C, Luo S, *et al*. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in cancer patients undergoing immune checkpoint inhibitors[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 3610038.
- [15] Guaitoli G, Tiseo M, Di Maio M, *et al*. Immune checkpoint inhibitors in oncogene-addicted non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2890-2916.
- [16] Horita N. Tumor response, disease control, and progression-free survival as surrogate endpoints in trials evaluating immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: study- and patient-level analyses[J]. *Cancers*, 2022, 15(1): 185.
- [17] 杨慧, 郭丽娟, 冯晓丹, 等. 帕博利珠单抗联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者的影响[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(9): 1208-1212.
- [18] Wakelee H, Liberman M, Kato T, *et al*. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6): 491-503.
- [19] 江恕, 李承慧, 谢黎黎, 等. 帕博利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物及胃肠道反应的影响[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(2): 158-161.
- [20] Zhang J, Liu M, Li D, *et al*. PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone for Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis based on phase 3 randomized controlled trials[J]. *World J Surg Oncol*, 2025, 23(1): 273.
- [21] Li Y, Liang X, Li H, *et al*. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(18): 2156-2165.
- [22] Qin S, Zhou J, Huang Y, *et al*. Chemoradiotherapy plus pembrolizumab in locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(22): 2093-2104.
- [23] Hektoen H H, Tsuruda K M, Fjellbirkeland L, *et al*. Real-world evidence for pembrolizumab in non-small cell lung cancer: a nationwide cohort study[J]. *Br J Cancer*, 2025, 132(1): 93-102.

(责任编辑:杨臻峰)