

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.01.008

临床研究

外周免疫评分对经中医药治疗的非小细胞肺癌患者预后的影响及相关预测模型的构建

罗添乐¹, 周奕阳², 杨蕴², 姜怡¹, 于盼³, 姚嘉良³, 赵外荣^{1,3}, 罗斌^{1,2,3}, 田建辉^{1,2}✉

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032; 2. 上海中医药大学附属市中医医院; 3. 上海中医药大学

[摘要] 目的 构建经中医药治疗的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者预后的多因素评估模型。方法 回顾性收集至少经过 6 个月中医药治疗的 NSCLC 患者的临床资料, 包括性别、年龄、免疫功能、TNM 分期、治疗方式、无进展生存期 (PFS)、是否发生复发或转移等。根据制定的外周免疫评分标准评价患者的免疫功能, 并对患者外周免疫评分、性别、年龄、临床分期与是否复发或转移进行相关性分析; 采用单因素 Cox 回归分析外周免疫评分与 PFS 之间的关系。将纳入病例分为建模组和验证组, 分别采用单因素与多因素 Cox 回归分析年龄、性别、外周免疫评分、TNM 分期、治疗方式与患者是否发生复发或转移的关系, 据此建立列线图预测模型, 分析其一致性系数 (C-index), 并以受试者工作特征曲线 (ROC) 下面积 (AUC) 和校准图来验证模型的准确性。结果 共纳入 175 例患者, 根据外周免疫评分将患者分为 3 组, 其中免疫低下 (<0 分) 组 123 例 (70.29%)、免疫正常 (=0 分) 组 24 例 (13.71%)、免疫亢进 (>0 分) 组 28 例 (16.00%)。相关性分析显示, 外周免疫评分与患者是否复发或转移呈负相关 ($P=0.008$, $r=-0.201$), 而临床分期、性别、年龄等因素与患者是否复发或转移无相关性; 免疫正常组的 PFS 最长, 免疫低下组的 PFS 最短。单因素分析显示, 性别、治疗方式、TNM 分期、外周免疫评分是影响患者是否复发或转移的潜在预测因素 ($P<0.1$); 多因素分析显示, 性别、治疗方式、TNM 分期、外周免疫评分是影响患者是否复发或转移的独立因素 ($P<0.05$)。建立列线图预测模型, 建模组、验证组的 C-index 分别为 0.779、0.718, 建模组 ROC 曲线显示 1 年、3 年 AUC 分别为 0.831、0.798, 验证组 ROC 曲线显示 1 年、3 年 AUC 分别为 0.542、0.649。结论 以性别、TNM 分期、外周免疫评分、治疗方式为因素建立的模型可以预测经中医药治疗后的 NSCLC 患者的预后, 其中外周免疫评分可作为评估预后的独立因素。

[关键词] 非小细胞肺癌; 外周免疫; 免疫评分; 无进展生存期; 预测模型

流行病学数据^[1]提示, 恶性肿瘤已成为非传染性疾病所致世界范围内死亡的第二大原因, 其中肺癌所致死亡人数常年位居所有恶性肿瘤之首, 而复发、转移是导致肺癌致死的主要原因^[2]。因此, 完善现有的肺癌预后评估模型, 提高精准干预的效果, 是提高肺癌总体防控效率的关键。基于肿瘤细胞增殖和扩散为主构建的肿瘤分期系统 (TNM 分期) 是目前临床中公认的判断肺癌患者预后的方

法, 但该体系缺乏对机体内环境重要作用的相关评估^[3]。随着免疫治疗的快速进展, 免疫内环境在肿瘤发病中的重要作用愈加得到重视。以外周免疫评分预测恶性肿瘤疗效与预后是目前临床预测模型研究的热点, 但目前相关研究多局限于肿瘤原发病灶微环境的免疫评估^[4], 而外周免疫评分作为体现机体整体免疫功能的指标, 在肺癌预后评估中的价值值得深入研究。本研究通过将外周免疫评分引入非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的预后评估, 探索其在正虚伏毒理论指导下的 NSCLC 中西医结合防治方法中的作用, 以期完善

基金项目: 国家自然科学基金 (81774166, 81973517); 上海市科技英才扬帆计划 (20YF1449900); 上海市卫生系统优秀人才培养计划 (2017BR044); 上海中医药大学附属龙华医院爱建基金 (AJ071)

✉ 通讯作者: tjhhawk@shutcm.edu.cn

肺癌的预后评估体系。本研究经上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会审批，批准号：2021LCSY026。

1 资料

1.1 诊断标准

NSCLC 诊断标准参照美国国立综合癌症网络 (NCCN) 发布的临床实践指南^[5] 制定；组织学分型标准参照世界卫生组织关于 NSCLC 的组织病理学分类标准^[6] 制定；TNM 分期标准采用国际肺癌研究会发布的国际肺癌分期 (第 8 版) 标准^[7]。

1.2 纳入标准

1) 符合 NSCLC 诊断标准，经病理或细胞学确诊；2) TNM 分期明确；3) 已经中药汤剂治疗 6 个月以上。

1.3 排除标准

1) 合并有其他类型原发肿瘤；2) 合并其他非肿瘤相关内科严重疾病如心、肝、肾、造血系统疾病等。

1.4 一般资料

回顾性收集 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科门诊或病房就诊且符合以上标准的 175 例 NSCLC 患者资料，其中男性 93 例 (53.14%)，年龄 39~83 岁，平均年龄 (63.20±9.71) 岁，病程 1~48 个月，平均病程 (34.97±13.10) 个月；女性 82 例 (46.86%)，年龄 40~82 岁，平均年龄 (59.65±9.54) 岁，病程 2~48 个月，平均病程 (34.80±14.10) 个月。

2 方法

2.1 资料收集

提取纳入病例的资料，包括人口学资料与疾病相关资料，如性别、年龄、TNM 分期、免疫细胞计数、髓源性抑制细胞 (MDSC)^[8] 及调节性 T 细胞 (Treg) 计数^[9]、治疗方式 (手术、纯中药、中

药联合化疗、中药联合多种疗法) 等。由 2 名研究者对所有纳入患者进行随访 (包括门诊、住院复查、电话等方法)，回顾性了解患者的病情变化，记录无进展生存期 (PFS)。当患者经过严格的影像学评估病情有复发或转移，此时记录影像学检查时间点为该患者临床试验的终点；同时对比 2 名研究者对同一患者所定义的结局终点，若所计算的 PFS 不一致，则咨询一名指定的主任医师进行商议确定，若仍无统一意见，则由这三名研究者进行投票，以票数最多的 PFS 作为患者的临床试验终点。本研究末次随访日期为 2020 年 12 月 31 日，若患者在此时间点前未出现复发或转移，则以该时间点作为截尾数据纳入统计。

2.2 外周免疫评分判断标准

基于免疫细胞、MDSC、Treg 细胞在肿瘤治疗中的作用将其分为正向、负向调节，正向调节包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤 (NK) 细胞，负向调节包括 MDSC、Treg 细胞；结合目前外周免疫评分系统方法^[10-12]，拟定肺癌外周免疫评分方法。采用“单独评分，汇总相加”原则，基于单项指标水平与正常范围的比较，结合不同免疫指标在肺癌中的作用，以“正虚伏毒”病机为指导，从中医阴阳属性的角度将外周免疫指标分为正向调控和负向调控作用，构成外周免疫评分系统。其中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞正常值参考范围为上海中医药大学附属龙华医院检验科提供，Treg、MDSC 细胞正常值参考文献^[13-20] 确定，详见表 1。

评分标准具体制定如下：1) 参数值高于正常参考范围上限的 1.5 倍，计为 +2 分；2) 参数值在正常参考范围上限的 1~1.5 倍之间，计为 +1 分；3) 参数值在正常参考范围内，计为 0 分；4) 参数值在正常参考范围下限的 0.5~1 倍之间，计为 -1 分；5) 参数值低于正常参考范围下限的 0.5 倍，计为 -2 分。

表 1 非小细胞肺癌患者外周免疫评分标准

指标/%	+2 分	+1 分	0 分	-1 分	-2 分
CD3 ⁺	>93.4	93.4~86.7	86.6~68.3	68.2~52.3	<52.3
CD4 ⁺	>81.6	81.6~54.4	54.3~36.1	36.0~18.0	<18.0
CD8 ⁺	>64.5	64.5~43.1	43.0~26.1	26.0~21.5	<21.5
NK	>29.7	29.7~19.8	19.7~10.1	10.0~5.0	<5.0
Treg	<1.8	1.8~3.6	3.7~5.5	5.6~8.5	>8.5
MDSC	<0.8	0.8~1.7	1.8~3.0	3.1~4.6	>4.6

注：MDSC，髓源性抑制细胞；Treg，调节性 T 细胞；NK，自然杀伤细胞；CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺均为淋巴细胞亚群。

2.3 统计学方法

使用 Epidata 3.1 软件建立数据库，分别采用 SPSS 21.0 软件、R 4.0.3 进行数据分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料符合正态分布者以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述，采用成组 t 检验；非正态分布者以中位数描述，采用 U 检验；相关性检验采用 Spearman 秩相关分析。分类变量采用 U 检验确定建模组和验证组间的统计学差异；使用单因素 Cox 回归对每个变量与 PFS 变量逐一组合进行回归分析，使用多因素 Cox 回归分析每个变量对 PFS 的独立作用，单因素 Cox 回归和多因素 Cox 回归的效应量是 HR。

全部病例按 6 : 4 的比例运用 R 语言函数随机分组拆分成建模组和验证组，根据建模数据集应用多因素 Cox 回归模型先建立全变量模型，然后采用 stepwise（基于 AIC）法筛选变量建立简化模型，并绘制建模组列线图。建模组和验证组校准度评价采用校准图，校准图以预测发生率为横坐标、实际发生率为纵坐标，如果校准曲线与参考线相，接近甚至重合，说明模型的校准度较好。建模组和验证组模型准确度和区分度分别采用一致性系数（C-index）和受试者工作特征曲线（ROC）下面积（AUC）评价。一般认为 C-index 为 0.50~0.70 准确度较低，0.71~0.90 准确度中等，>0.90 准确度较高；AUC 为 0.50~0.70 区分度较低，0.71~0.90 区分度中等，>0.90 区分度较高。

3 结果

3.1 各组患者一般资料

根据表 1 将每例患者的参数计分相加，计算出患者外周免疫评分总分。根据外周免疫评分总分情况将 175 例患者分为 3 组，其中免疫低下（<0 分）组 123 例（70.29%）、免疫正常（=0 分）组 24 例（13.71%）、免疫亢进（>0 分）组 28 例（16.00%）。各组年龄、性别及临床分期情况见表 2。

3.2 一般情况及外周免疫评分与是否复发或转移的相关性分析

175 例患者中位随访时间为 37 个月，复发或转移的患者共 45 例，其中免疫低下组 39 例，免疫正常组 2 例，免疫亢进组 4 例。对各组一般情况及外周免疫评分与是否复发或转移进行 Spearman 秩相关分析，结果显示，患者性别（ $P=0.0512$ ， $r=-0.05$ ）、年龄（ $P=0.952$ ， $r=-0.005$ ）、临床分期（ $P=0.469$ ， $r=-0.055$ ）与患者是否复发或转移无

表 2 不同外周免疫评分的非小细胞肺癌患者一般资料 [例(%)]

项目	例数	免疫低下组 (123 例)	免疫正常组 (24 例)	免疫亢进组 (28 例)
性别				
男	93	63 (36.00)	15 (8.57)	15 (8.57)
女	82	60 (34.29)	9 (5.14)	13 (7.43)
年龄				
<50 岁	22	16 (9.14)	4 (2.29)	2 (1.14)
50~59 岁	46	31 (17.71)	7 (4.00)	8 (4.57)
60~69 岁	72	50 (28.57)	12 (6.86)	10 (5.71)
>69 岁	35	26 (14.86)	1 (0.57)	8 (4.57)
TNM 分期				
I 期	55	37 (21.14)	9 (5.14)	9 (5.14)
II 期	26	18 (10.29)	4 (2.29)	4 (2.29)
III 期	53	37 (21.14)	7 (4.00)	9 (5.14)
IV 期	41	31 (17.71)	4 (2.29)	6 (3.43)

注：TNM，肿瘤分期系统。

相关性，外周免疫评分与患者是否复发或转移呈负相关（ $P=0.008$ ， $r=-0.201$ ），即外周免疫评分越低，该患者复发或转移的可能性越大。

3.3 外周免疫评分与 PFS 的相关性分析

对外周免疫评分与 PFS 的相关性进行单因素 Cox 回归分析，结果显示，免疫正常组患者 PFS 最长，免疫低下组患者 PFS 最短，各组生存函数具体见图 1。

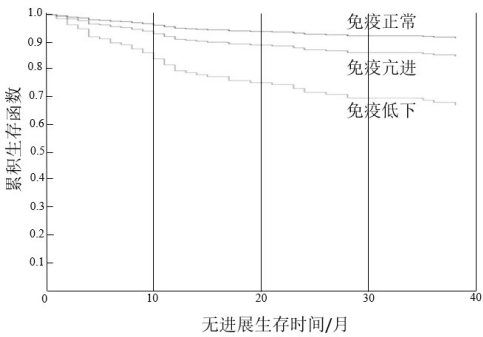


图 1 不同外周免疫评分的非小细胞肺癌患者累积生存函数结果

3.4 风险预测模型的建立与评价

3.4.1 风险预测模型的一般资料 175 例患者按 6 : 4 比例随机分为建模组（建模队列）107 例，其中复发或转移 27 例；验证组（内部验证队列）68 例，其中复发或转移 18 例。建模组和验证组的一般资料见表 3。如表 3 所示，两组患者在性别、年龄、是否手术、治疗方式、外周免疫评分、TNM 分期、是否复发或转移及 PFS 等方面的分布差异均

无统计学意义 ($P>0.05$)。

表3 建模组和验证组非小细胞肺癌患者一般资料比较
[例(%)]

项目	建模组 (107例)	验证组 (68例)	P值
性别			0.966
男	57 (53.27)	36 (52.94)	
女	50 (46.73)	32 (47.06)	
年龄			0.272
<50岁	12 (11.21)	10 (14.71)	
50~59岁	29 (27.10)	17 (15.89)	
60~69岁	40 (37.38)	32 (47.06)	
>69岁	26 (24.30)	9 (13.24)	
手术			0.229
是	80 (74.77)	56 (82.35)	
否	27 (25.23)	12 (17.65)	
治疗方式			0.175
纯中药	39 (36.45)	20 (29.41)	
中药联合化疗	50 (46.73)	31 (45.59)	
中药联合多种疗法	18 (16.82)	17 (25.00)	
外周免疫评分			0.403
<0分	73 (68.22)	50 (73.53)	
=0分	15 (14.02)	9 (13.24)	
>0分	19 (17.76)	9 (13.24)	
TNM分期			0.419
I期	32 (29.91)	23 (33.82)	
II期	18 (16.82)	8 (11.76)	
III期	27 (25.23)	26 (38.24)	
IV期	30 (28.04)	11 (16.18)	
复发或转移			0.856
是	27 (25.23)	18 (26.47)	
否	80 (74.77)	50 (73.53)	
PFS			0.893
<12个月	16 (14.95)	9 (13.24)	
12~36个月	31 (28.97)	21 (30.88)	
>36个月	60 (56.07)	38 (55.88)	

注: TNM, 肿瘤分期系统; PFS, 无进展生存期。

3.4.2 患者复发或转移的独立因素分析结果 表4示, 对建模组数据进行单因素分析, 结果显示, 性别、治疗方式、TNM分期、外周免疫评分是NSCLC患者是否复发或转移的潜在预测因素 ($P<0.1$); 将上述因素纳入多因素分析, 并结合临床实际, 综合认为性别、治疗方式、TNM分期、外周免疫评分是影响NSCLC患者是否复发或转移的独立因素 ($P<0.05$), 而年龄、是否手术不是本次研究中影响NSCLC患者是否复发或转移的独立因素 ($P>0.05$), 故将性别、治疗方式、TNM分期、

外周免疫评分纳入模型构建。

3.4.3 风险预测模型的建立 以性别、外周免疫评分、治疗方式、TNM分期作为患者预后的独立预测因素, 通过R 4.0.3软件生成列线图, 见图2。治疗方式中, 纯中药治疗为“1种”, 中药联合化疗(指患者在试验终点前只采取了中药联合化疗的治疗方法, 具体化疗方案未做区分)为“2种”, 中药联合多种疗法(指患者采取了中药联合化疗和/或靶向治疗和/或免疫治疗等其他方案, 其中中西医结合治疗方案 ≥ 2 种)为“3种”。

图2示, 与男性患者比较, 女性患者的危险程度更高; 治疗方式中, 纯中药治疗、中药联合化疗、中药联合多种疗法患者危险程度逐步上升; 外周免疫评分中, 免疫正常、免疫亢进、免疫低下患者的危险程度逐步上升; TNM分期为Ⅲ、Ⅳ期的患者危险程度高, 虽然Ⅱ期患者比Ⅰ期患者危险程度低, 但Ⅰ期与Ⅱ期患者列线图分值差异并不明显。

3.4.4 风险预测模型的评价与验证 列线图在建模组和验证组的C-index分别为0.779、0.718, 建模组ROC显示1年、3年AUC分别为0.831、0.798(图3A), 验证组ROC显示1年、3年AUC分别为0.542、0.649(图3B), 校准图分别见图3C、图3D。

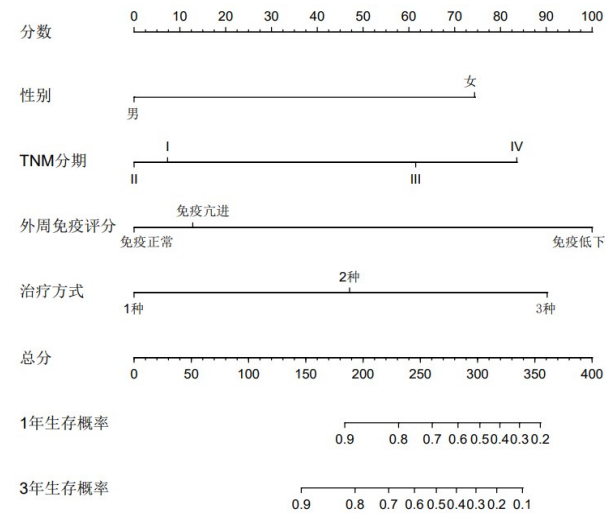
4 讨论

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤^[21]。近年来免疫治疗进入肺癌一线治疗方案后, NSCLC的生存期不断提高, 提示干预肿瘤生存环境的治疗方法和策略的正确性。刘嘉湘教授提出晚期恶性肿瘤是一种全身属虚、局部属实的恶性疾病, 机体正气的盛衰决定恶性肿瘤的发生发展和预后转归, 形成了以扶正为主的“扶正治癌”学术思想^[22]。本研究团队长期聚焦肺癌的复发和转移研究, 在刘嘉湘教授指导下, 协助构建“道、法、术、理”完备的“扶正治癌”学术思想体系, 并致力于系统揭示“扶正治癌”防治恶性肿瘤的免疫机制^[23]; 融合现代肿瘤学和免疫学最新进展, 提出癌症转移亚临床阶段的核心病机“正虚伏毒”学说^[24], 其中“正虚”的代表是机体免疫功能紊乱。有研究^[25]证明免疫细胞与NSCLC患者预后及临床分期关系密切; 另有研究^[26]表明, 外周免疫评分可以揭示病灶区域的免疫微环境, 并能预测患者的总生存期和PFS, 对比TNM分期能更好地预测临床结局。2020年欧洲肿瘤内科学会发布的局部结肠癌临床实践指

表 4 建模组非小细胞肺癌患者是否复发或转移影响因素的单因素、多因素分析结果

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
性别				
男	1		1	
女	0.468 (0.214-1.022)	0.057	5.443 (2.033-14.570)	<0.001
年龄				
<50 岁	1		1	
50 ~ 59 岁	1.060 (0.265-4.241)	0.934	1.827 (0.419-7.965)	0.422
60 ~ 69 岁	1.181 (0.410-3.404)	0.758	2.961 (0.616-14.245)	0.176
>69 岁	1.063 (0.386-2.924)	0.906	2.287 (0.441-11.872)	0.325
手术				
是	1		1	
否	1.631 (0.733-3.632)	0.231	1.639 (0.656-4.091)	0.290
治疗方式				
纯中药	1		1	
中药联合化疗	0.245 (0.087-0.691)	0.008	2.738 (0.885-8.476)	0.081
中药联合多种疗法	0.419 (0.176-0.998)	0.049	6.205 (1.721-22.375)	0.005
外周免疫评分				
<0 分	1		1	
=0 分	3.685 (0.871-15.598)	0.076	0.162 (0.021-1.287)	0.085
>0 分	0.617 (0.056-6.803)	0.693	0.220 (0.049-0.990)	0.049
TNM 分期				
I 期	1		1	
II 期	0.221 (0.072-0.680)	0.008	1.453 (0.218-9.659)	0.699
III 期	0.198 (0.045-0.879)	0.033	3.262 (0.833-12.779)	0.090
IV 期	0.576 (0.238-1.390)	0.220	18.989 (1.287-280.258)	0.032

注：TNM，肿瘤分期系统。



注：TNM，肿瘤分期系统。

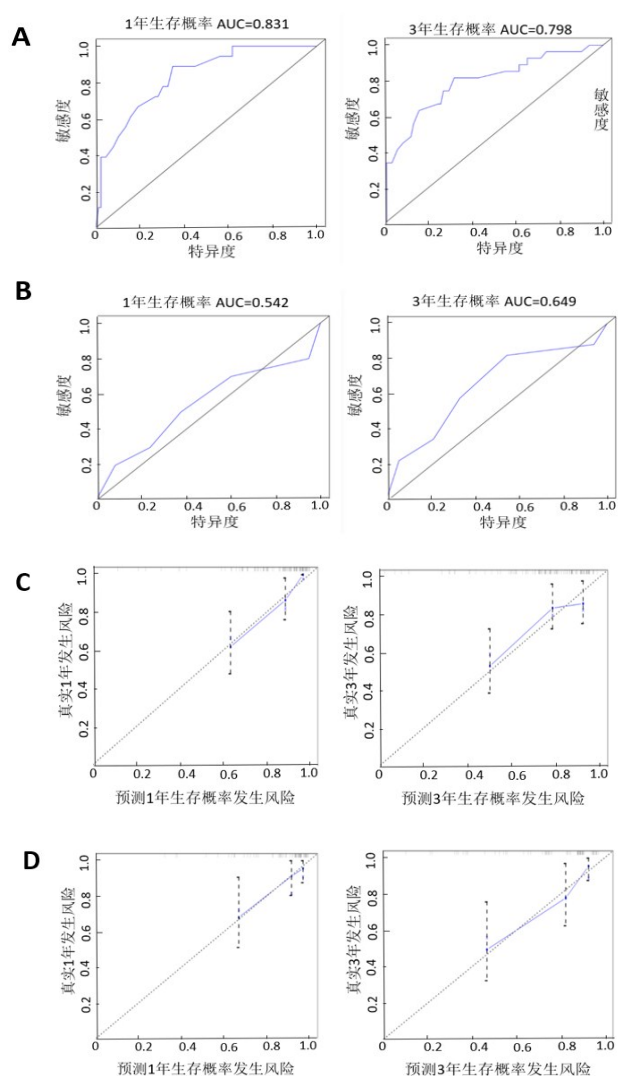
每个选项(性别、TNM分期、外周免疫评分、治疗方式)纵坐标所对应的分数坐标即为该选项的分数，所有的选项分数相加之和则为总分，该总分纵坐标所对应的概率则为患者1或3年生存概率。

图2 经中医药治疗的非小细胞肺癌患者预后预测模型列线图南^[27]中，外周免疫评分被明确推荐应用于早期结肠癌的预后测评。本研究以“正虚伏毒”学说为指

导，从外周免疫评分的角度评估中医药治疗对NSCLC患者PFS的影响，并建立模型筛选需要被干预的高危人群。

肺癌患者免疫功能状态处于动态变化中，外周免疫评分能客观反映当时的免疫功能的状况。研究表明，外周CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺^[28]及NK^[29]、MDSC^[30]、Treg^[31]等免疫指标能有效预测患者预后。因此，本研究回顾性收集NSCLC患者外周CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK、MDSC、Treg等免疫指标，建立NSCLC的中医药治疗外周免疫评分体系，并将中医正虚与外周免疫评分系统相结合，通过外周免疫评分的变化探索肿瘤发展过程中“正虚”变化规律。研究结果显示，外周免疫评分高或低于正常均在一定程度上影响NSCLC患者的预后，而外周免疫评分正常的患者生存时间最长，提示免疫平衡的重要性，与其他研究者提出的“免疫正常化”概念^[32]契合，表明外周免疫评分可以作为肿瘤患者“正虚”及预后的评估指标。

本研究筛选到影响NSCLC患者复发或转移的



注：AUC，受试者工作特征曲线下面积。

A，建模组1、3年生存概率AUC；B，验证组1、3年生存概率AUC；C，建模组的验证校准图；D，验证组的校准曲线图。

图3 建模组和验证组非小细胞肺癌患者风险预测模型的受试者工作特征曲线图

重要因素为性别、外周免疫评分、临床分期、治疗方式。有研究证实，男性是NSCLC患者的高危因素，且与吸烟有关^[2]，而本研究结果显示女性是高危因素，原因可能与纳入患者性别的异质性稍弱有关，或是本研究的吸烟患者较少，性别差异不明显。临床上分期越晚，NSCLC患者预后越差，而本研究在临床分期中，Ⅱ期患者较Ⅰ期患者危险因素偏低，其原因可能与纳入患者中Ⅱ期患者相对偏少有关，同时也提示TNM分期可能不是NSCLC预后的唯一参考因素。基于上述因素，我们构建了列线图模型。既往研究表明，列线图在综合评估多种因素^[33-34]方面具有明显的优势，而本研究建立了预测NSCLC中医药治疗的PFS列线图模型，有助

于筛选需要中医药干预的患者群体，促进中西医结合治疗在提高NSCLC患者临床疗效中发挥各自的优势。

本研究提出了NSCLC患者外周免疫评分的概念，一方面可用以评估中医药治疗肺癌的疗效，并揭示了外周免疫评分可作为评估肿瘤患者“正虚”的重要指标；另一方面建构的列线图能较好地预测中医药治疗NSCLC患者的PFS，丰富了NSCLC预后评估体系。本研究尚存在局限性，首先，采用了内部数据验证，结论的可推广性受到一定限制；其次，纳入的样本量相对偏少，而回顾性研究在动态观察患者免疫功能时有一定不足。本研究后续将扩大样本以便更好体现外周免疫评分的动态性，同时更加精准、客观地评估NSCLC患者“正虚”状态的本质，阐释中医传统理论“正虚”的科学内涵。

参考文献

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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]CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134: 783-791. doi: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3]田建辉. 中西医结合提高肿瘤综合治疗疗效的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9):1032-1033.
- [4]SISSY CEL, KIRILOVSKY A, ZEITOUN G, et al. Therapeutic implications of the immunoscore in patients with colorectal cancer[J]. Cancers, 2021, 13(6): 1281. doi: 10.3390/cancers13061281.
- [5]ETTINGER DS, WOOD DE, AKERLEY W, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(3):255-264.
- [6]TRAVIS WD, BRAMBILLA E, BURKE AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015: 9-96.
- [7]EBERHARDT WEE, MITCHELL A, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(11): 1515-1522.
- [8]LIU CY, WANG YM, WANG CL, et al. Population alter-

- ations of L-arginase- and inducible nitric oxide synthase-expressed CD11b⁺/CD14⁺/CD15⁺/CD33⁺ myeloid-derived suppressor cells and CD8⁺ T lymphocytes in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(1):35-45.
- [9] LIM KP, CHUN NA, ISMAIL SM, et al. CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low} regulatory T cells are increased in oral squamous cell carcinoma patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e103975. doi: 10.1371/journal.pone.0103975.
- [10] TANG G, YUAN X, LUO Y, et al. Establishing immune scoring model based on combination of the number, function, and phenotype of lymphocytes [J]. *Aging*, 2020, 12(10):9328-9343.
- [11] VINCENT JL, MORENO R, TAKALA J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7):707-710.
- [12] SCHLAPBACH LJ, STRANEY L, BELLOMO R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(2):179-188.
- [13] 安晓华,王波,薛邦禄. 外周血中髓源性抑制细胞比例与非小细胞肺癌患者临床分期及免疫功能的关系 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2016, 23(3):274-277.
- [14] 罗斌,阙祖俊,朱丽华,等. 非小细胞肺癌患者外周血 CD11b⁺CD33⁺CD15⁺CD14⁺ 及 CD11b⁺CD33⁺CD15⁺CD14⁺ 髓系细胞的比例变化及临床意义 [J]. *现代免疫学*, 2017, 37(1):25-31.
- [15] 金珊珊,束永前. 中晚期非小细胞肺癌患者培美曲塞联合铂类化疗前后免疫抑制细胞检测及意义 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(22):1583-1587.
- [16] 杜婷. 髓源性抑制细胞 MDSC 在宫颈癌外周血中的表达及其临床意义 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [17] 王盈,周磊明,宫菊丽,等. 中国健康人外周血中具有 CD4⁺CD25^{nu/hi}CD127^{lo} 特征的调节性 T 细胞频率 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2007, 23(9):816-818.
- [18] 严波,燕善军. 恶性肿瘤患者腹水及外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127^(low) 调节性 T 细胞表达及其意义 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(9):1570-1572.
- [19] GUO Y, WU CZ, LIAO Y, et al. The expression and significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{low}-regulatory T cells and Foxp3 in patients with portal hypertension and hypersplenism [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(123):581-584.
- [20] ZHANG SH, HAN YX, WU JB, et al. Elevated frequencies of CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} regulatory T cells is associated to poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Inter J Cancer*, 2011, 129(6):1373-1381.
- [21] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.
- [22] 田建辉,刘嘉湘. 刘嘉湘恶性肿瘤攻邪法度探讨 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(2):104-107.
- [23] 田建辉. 扶正治癌调控肿瘤免疫研究 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(6):565-569.
- [24] 田建辉. “正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机 [J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(12):10-14.
- [25] STANKOVIC B, BJØRHOVDE HAK, SKARSHAUG R, et al. Immune cell composition in human non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:3101. doi: 10.3389/fimmu.2018.03101.
- [26] GALON J, MLECNİK B, BINDEA G, et al. Towards the introduction of the ‘Immunoscore’ in the classification of malignant tumours [J]. *J Pathol*, 2014, 232(2):199-209.
- [27] BOSSI P, CHAN AT, LICITRA L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4):452-465.
- [28] KILVAER TK, PAULSEN EE, ANDERSEN S, et al. Digitally quantified CD8⁺ cells: the best candidate marker for an immune cell score in non-small cell lung cancer? [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(12):1671-1681.
- [29] LI M, HAO B, ZHANG M, et al. Melatonin enhances radiofrequency-induced NK antitumor immunity, causing cancer metabolism reprogramming and inhibition of multiple pulmonary tumor development [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):330. doi: 10.1038/s41392-021-00745-7.
- [30] VANHAVER C, BRUGGEN PVAN DER, BRUGER AM. MDSC in mice and men: mechanisms of immunosuppression in cancer [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13):2872. doi: 10.3390/jcm10132872.
- [31] LAM JH, HONG M, KOO SL, et al. CD30⁺OX40⁺ Treg is associated with improved overall survival in colorectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(8):2353-2365.
- [32] 孙静玮,王俊,陈列平. 开启“免疫正常化”肿瘤免疫治疗新纪元 [J]. *自然杂志*, 2019, 41(2):144-150.
- [33] KONG X, LI J, CAI Y, et al. A modified TNM staging system for non-metastatic colorectal cancer based on nomogram analysis of SEER database [J]. *BMC Cancer*,

2018, 18(1):50. doi: 10.1186/s12885-017-3796-1.

[34]BALACHANDRAN VP, GONEN M, SMITH JJ, et al.

Nomograms in oncology: more than meets the eye [J].

Lancet Oncol, 2015, 16(4):173-180.

The Influence of the Peripheral Immune Score on the Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Traditional Chinese Medicine and the Construction of the Related Prediction Model

LUO Tianle¹, ZHOU Yiyang², YANG Yun², JIANG Yi¹, YU Pan³, YAO Jialiang³, ZHAO Wairong^{1,3}, LUO Bin^{1,2,3}, TIAN Jianhui^{1,2}

1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032; 2. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To construct the multivariate prognostic model for non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** Data of NSCLC patients who have been treated by TCM for at least 6 months were retrospectively collected, including gender, age, immune function, TNM staging, treatment methods, progression-free survival (PFS), and whether metastasis occurs. The immune function was evaluated according to the peripheral immune score standard, and the correlations among the peripheral immune score, gender, age, clinical stage PFS and relapse or metastasis were assessed. Univariate Cox regression was used to analyze the correlation between the peripheral immune score and PFS. The patients were divided into modeling group and verification group, and the correlations among age, gender, peripheral immune score, TNM stage, treatment methods, relapse and metastasis were analyzed through univariate and multivariate analysis, based on which the nomogram prediction model was established. The consistency coefficient C-index was analyzed, and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) and the calibration chart were used to verify the accuracy of the model.

Results A total of 175 patients were included and were divided into the immunocompromised group (<0 points, 123 cases, 70.29%), the normal immune group (=0 points, 24 cases, 13.71%) and the hyperimmune group (>0, 28 cases, 16%) according to the immune score. Correlation analysis showed that the peripheral immune score was negatively correlated with the patient's PFS ($P=0.008$, $r=-0.201$), but the factors such as the clinical stage, gender, and age were not significantly correlated with relapse or metastasis. The normal immune group had the longest PFS while the immunocompromised group had the shortest. Univariate analysis showed that gender, treatment method, TNM stage and immune score were potential predictors of relapse or metastasis in NSCLC patients ($P<0.1$); multivariate analysis showed that gender, treatment method, TNM stage and immune score were independent factors for relapse or metastasis ($P<0.05$). The nomogram prediction model was established, and the results showed that the C-index of the modeling group and the verification group were 0.779 and 0.718, respectively. The ROC curve showed that the 1-year and 3-year AUC of the modeling group were 0.831 and 0.798, while those of the verification group were 0.542 and 0.649, respectively. **Conclusion** The model established based on gender, TNM stage, peripheral immune score and treatment methods can predict the prognosis of NSCLC patients treated by TCM, and the peripheral immune score can be used as an independent factor to evaluate the prognosis.

Keywords non-small cell lung cancer; peripheral immunity; immune score; progression-free survival; prediction model

(收稿日期: 2021-06-26; 修回日期: 2021-10-03)

[编辑: 贾维娜]