

中医证素参与的晚期非小细胞肺癌PD-1抑制剂近期疗效预测模型构建与验证

马军燕, 吴琼, 董量, 李春阳, 王志武

Construction and Validation of A Predictive Model Including TCM Pathogenic Syndrome for Short-term Efficacy of PD-1 Inhibitors in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

MA Junyan, WU Qiong, DONG Liang, LI Chunyang, WANG Zhiwu

The Second Department of Radiochemistry, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding Author: WANG Zhiwu, E-mail: tcm2000@163.com

Abstract: Objective To evaluate predictive factors affecting the short-term efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) and to construct a prediction model. **Methods** From October 2019 to November 2021, 221 patients with advanced NSCLC who met the inclusion criteria and were treated with PD-1 inhibitors were prospectively enrolled. Patients who were enrolled before May 1st, 2021 were included in the modeling group ($n=149$), whereas those who enrolled thereafter were included in the validation group ($n=72$). The general clinical data of patients, information of the four TCM diagnoses were collected, and TCM syndrome elements were identified. R software version 4.0.4 was used in constructing a nomogram clinical prediction model of objective response rate. The predictive ability and discrimination of the model were evaluated and externally validated by using a validation group. **Results** After two to four cycles of PD-1 inhibitor therapy in 221 patients, the overall objective response rate was 44.80%. Multivariate logistic regression analysis of the modeling group showed that the TPS score ($OR=0.261$, $P=0.001$), number of treatment lines ($OR=3.749$, $P=0.002$), treatment mode ($OR=2.796$, $P=0.019$), qi deficiency disease syndrome elements ($OR=2.296$, $P=0.043$), and syndrome elements of yin deficiency disease ($OR=3.228$, $P=0.005$) were the independent predictors of the short-term efficacy of PD-1 inhibitors. Based on the above five independent predictors, a nomogram prediction model for the short-term efficacy of PD-1 inhibitors was constructed. The AUC values of the modeling and validation groups were 0.8317 and 0.7535, respectively. The calibration curves of the two groups showed good agreement between the predicted and true values. The mean absolute errors were 0.053 and 0.039, indicating that the model has good predictive performance. **Conclusion** The nomogram model constructed on the basis of the syndrome elements of Qi-deficiency disease and Yin-deficiency syndrome of TCM, as well as TPS score, number of treatment lines and treatment mode, is a stable and effective tool for predicting the short-term efficacy of PD-1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer.

Key words: Advanced non-small cell lung cancer; PD-1 inhibitor; Traditional Chinese medicine syndrome elements; Short-term efficacy; Predictive model

Funding: Provincial Science and Technology Project of Hebei Province (No.20377758D); National Natural Science Foundation of China (No.81603475)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 评估PD-1抑制剂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)近期疗效的预测因素, 构建预测模型。**方法** 前瞻性纳入2019年10月—2021年11月间, 符合入组标准、应用PD-1抑制剂的晚期NSCLC患者221例, 2021年5月1日前入组的为建模组($n=149$ 例), 之后的为验证组($n=72$ 例)。采集患者的一般临床资料及中医四诊信息, 并进行中医证素辨别。使用R软件4.0.4版本构建客观缓解率的列线图临床预测模型, 通过受试者工作特征曲线及校准曲线来评价该模型的预测能力和区分度, 并通过验证组进行外部验证。**结果** 221例患者经PD-1抑制剂治疗2~4个周期后, 总的客观缓解率为44.80%。建模组多因素Logistic回归分析发现, TPS评分($OR=0.261$, $P=0.001$)、治疗线数($OR=3.749$, $P=0.002$)、治疗

收稿日期: 2022-12-23; 修回日期: 2023-04-03

基金项目: 河北省省级科技计划项目(20377758D); 国家自然科学基金(81603475)

作者单位: 063001 唐山, 唐山市人民医院放疗二科

通信作者: 王志武(1981-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤疾病的中西医结合防治研究, E-mail: tcm2000@163.com, ORCID: 0000-0003-3904-4513

作者简介: 马军燕(1993-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤疾病的中西医结合防治研究, ORCID: 0000-0001-8200-9428

模式 ($OR=2.796$, $P=0.019$)、气虚病性证素 ($OR=2.296$, $P=0.043$)、阴虚病性证素 ($OR=3.228$, $P=0.005$) 是PD-1抑制剂近期疗效的独立预测因素。基于以上5个独立预测因子构建PD-1抑制剂近期疗效的列线图预测模型, 建模组和验证组的AUC值分别为0.8317和0.7535, 两组校准曲线在预测值与真实值之间符合的平均绝对误差分别为0.053和0.039, 显示出较高吻合度, 表明该模型的预测性能良好。

结论 基于中医气虚病性证素、阴虚病性证素以及TPS评分、治疗线数和治疗模式构建的列线图模型是预测晚期非小细胞肺癌PD-1抑制剂近期疗效的稳定有效工具。

关键词: 晚期非小细胞肺癌; PD-1抑制剂; 中医证素; 近期疗效; 预测模型

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肺癌具有高发病率、高死亡率的特点, 在所有肺癌中, 非小细胞肺癌占比可达85%以上^[1]。针对特定肿瘤基因突变靶向药物的出现改变了驱动基因阳性的晚期NSCLC的标准治疗^[2], 但对于无驱动基因突变的晚期NSCLC患者, 单纯以铂类为基础的化疗的疗效已达到一个瓶颈期^[3-7]。免疫检查点抑制剂的引入显著改善了肺癌患者治疗现状, 其与化疗联合或单独应用的模式已成为无驱动基因突变的晚期NSCLC患者一线首选治疗^[8], 但并不是所有NSCLC患者均能从中获益^[9], 因此积极探索影响免疫检查点抑制剂疗效的因素、寻求有效的生物标志物显得尤为重要。目前临床研究已对与晚期NSCLC发生、发展相关的客观指标与指南做出了积极探索, 而对从中医药理论出发去研究其对疗效的影响相对较少。中医证候要素在一定程度上反映了机体的免疫功能, 而PD-1抑制剂则通过调动、激活人体免疫系统发挥作用。在此基础上, 本课题提出晚期NSCLC患者的中医证素在一定程度上可以预测PD-1抑制剂近期疗效的假说。故将中医证素纳入考虑范围, 旨在构建中医证素参与的临床预测模型, 以提高模型的预测效能, 并通过外部验证评估其对PD-1抑制剂近期疗效的预测效果, 从而判断具有不同中医证素的人群对PD-1抑制剂治疗的敏感度, 指导个体化的中西医结合治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2019年10月—2021年11月间在唐山市人民医院放化疗科应用PD-1抑制剂治疗的晚期NSCLC患者221例。根据治疗时间将2021年5月1日

前入组的149例患者设为建模组, 之后的72例设为验证组。本研究经唐山市人民医院伦理委员会批准, 所有患者在入组前均已签署了知情同意书。

1.2 诊断标准

(1) 西医诊断标准: 采用中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的《原发性肺癌诊疗指南(2022年版)》进行诊断; (2) 临床分期标准: 参照国际肺癌研究协会第8版TNM国际分期标准; (3) 中医病性证素诊断标准: 依据朱文锋的《证素辨证学》^[10], 按照“证候辨证素计算表”, 以各症状对各证素贡献度之和 ≥ 20 时, 即可诊断为该病性证素, 同时根据权值之和辨别证素的轻重。

1.3 纳入标准

(1) III B期、III C期或IV期的不可或拒绝行手术和根治性放疗的NSCLC患者; (2) 年龄范围在18~75岁; (3) 患者一般状况可, ECOG评分 ≤ 2 , 预计生存期 ≥ 3 个月; (4) 首次使用PD-1抑制剂治疗; (5) 驱动基因为阴性者。

1.4 排除标准

(1) 重度肝肾功能不全等脏器功能衰竭或严重的慢性疾病不能控制者; (2) 妊娠、哺乳期妇女, 对本药过敏者; (3) 合并其他原发肿瘤者; (4) 驱动基因为阳性者; (5) 具有严重精神疾病的患者。

1.5 脱落标准

(1) 研究过程中失访、自然脱落, 不能按要求完成整个治疗过程者; (2) 因个体无法耐受该药物, 出现严重不良反应者; (3) 治疗期间出现严重的心、脑、肾、肝等并发症, 需要更改治疗方案者; (4) 患者资料填写不全, 无法进行临床指标的有效观察者; (5) 依从性差, 未按规定用药, 疗效无法判定者。

1.6 基本临床信息

由肿瘤内科专业医师采集纳入研究对象的年龄、性别、吸烟情况、ECOG评分、TNM分期、病理类型、TPS评分、PD-1抑制剂种类、治疗线数、治疗模式等一般临床信息。由两位副高级以上职称的中西医结合医师根据《证素辨证学》^[10]、《中药新药临床研究指导原则》^[11]及相关参考文献^[12]制定包括四诊信息在内的临床观察研究表, 采集患者中医四诊信息并进行中医病性证素辨别。

1.7 治疗方法

所有患者均接受PD-1抑制剂治疗, 治疗模式主要包括单药免疫和免疫联合化疗两种用药方案, 见表1。接受治疗的患者每3~6个月随访一次。在此期间, 可以根据患者用药后的不

不良反应情况调整PD-1抑制剂剂量，若患者病情出现进展可更换治疗方案或采取其他有效治疗方法。

1.8 评价方法

根据患者接受PD-1抑制剂治疗中每2个周期进行1次影像学检查比较治疗效果，治疗有效者，至少评效2次，以最佳疗效纳入分析，具体依据RECIST1.1评价标准进行治疗效果的评估。

1.9 统计学方法

使用SPSS 23软件和R软件（版本4.0.4）中的“glmnet”和“rms”包进行统计分析。依据研究目的对因变量进行二分类转换（客观缓解率=CR+PR为一类，SD+PD为一类）。运用二元Logistic回归模型行单因素分析，以 $P<0.05$ 的标准对年龄、性别、吸烟情况、ECOG评分、TNM分期、TPS评分、病理类型、治疗线数、治疗模式和中医病性证素气虚、痰、阴虚、湿、血瘀、阳虚、热等病性证素^[13]进行变量筛选后进入二元Logistic回归模型（向前：LR法）行多因素分析，筛选出独立的预测因素，基于建模组信息结果构建预测ORR的列线图模型，通过ROC曲线评价该模型的预测能力，应用校准曲线判断模型预测值与真实值之间的符合度。使用验证组进行外部验证。采用双侧检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

在全部221例患者中，建模组有149例，验证组有72例。卡方检验结果显示，两组患者的一般

临床资料分布差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），两组资料分布相对均衡。全组、建模组及验证组患者的一般临床资料具体分布情况，见表2。

2.2 近期疗效

经PD-1抑制剂治疗2~4个周期后，卡方检验结果显示，两组间的近期疗效结果相当（ $P>0.05$ ）。全组、建模组及验证组患者的疗效评价具体分布情况，见表3。

2.3 影响PD-1抑制剂近期疗效的单因素分析

影响PD-1抑制剂近期疗效的221例晚期NSCLC患者的单因素分析结果显示：建模组在ECOG评分、TPS评分、治疗线数、治疗模式的差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），而在年龄、性别、吸烟与否、TNM分期、病理类型、PD-1抑制剂种类上差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表4。

2.4 影响PD-1抑制剂近期疗效的多因素分析

经二元Logistic回归模型行多因素分析发现：TPS评分、治疗线数、治疗模式、气虚病性证素、阴虚病性证素是PD-1抑制剂近期疗效的独立预测因素，且TPS评分 $\geq 1\%$ 、一线治疗、联合用药、不具有气虚病性证素、不具有阴虚病性证的晚期NSCLC患者的客观缓解率高于TPS评分 $<1\%$ 、二线及以上治疗线数、具有气虚病性证素或具有阴虚病性证素的患者，见表5。

2.5 PD-1抑制剂近期疗效预测模型的构建和评价

基于TPS评分、治疗线数、治疗模式、气虚病性证素、阴虚病性证素这5个独立预测因子建立PD-1抑制剂近期疗效客观缓解率的列线图预测模型，见图1。在该列线图中，每一项预测因素后的线段长短均反映了该因素对ORR的贡献大

表1 221例晚期NSCLC患者的治疗方法

Table 1 Treatment of 221 patients with advanced NSCLC

Treatment mode	Treatment plan	Usage method
Single-agent immuno-therapy	(1) Camrelizumab (Suzhou Shengdia Biomedicine Co., LTD)	200 mg/time intravenously, once every 3 weeks for one cycle
	(2) Sintilimab (Xinda Biopharmaceutical Suzhou Co., LTD)	200 mg/time intravenously, once every 3 weeks for one cycle
	(3) Tislelizumab (Beigene Shanghai Biotechnology Co., LTD)	200 mg/time intravenously, once every 3 weeks for one cycle
	(4) Nivolumab (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)	240 mg/time intravenously, once every 2 weeks for one cycle
	(5) Pembrolizumab (MSD Ireland; Carlow)	200 mg/time intravenously, once every 3 weeks for one cycle
Immuno-chemotherapy	(1) Camrelizumab+Abraxane+Lobaplatin	200 mg/time+100 mg/m ² /time+50 mg/m ² /time, all intravenous infusion, once every 3 weeks, for a cycle
	(2) Camrelizumab+Pemetrexed	200 mg/time+500 mg/m ² /time, all intravenous infusion, once every 3 weeks, for a cycle
	(3) Sintilimab+Abraxane	200 mg/time+100 mg/m ² /time, all intravenous infusion, once every 3 weeks, for a cycle
	(4) Sintilimab+Abraxane+Lobaplatin	200 mg/time+100 mg/m ² /time+50 mg/m ² /time, all intravenous infusion, once every 3 weeks, for a cycle

Notes: When immunotherapy combined chemotherapy is administered, intravenous infusion of immunological drugs is performed first, and chemotherapy is administered at 30-minute intervals.

表2 221例晚期NSCLC患者的一般临床资料分布情况统计
Table 2 Distribution of general clinical data of 221 patients with advanced NSCLC

Variable	Total (n=221)	Modeling group (n=149)	Verification group (n=72)	P
Age(years)				0.942
≤50	28(12.67)	18(12.08)	10(13.89)	
51-60	62(28.05)	41(27.52)	21(29.17)	
61-70	103(46.61)	70(46.98)	33(45.83)	
≥71	28(12.67)	20(13.42)	8(11.11)	
Gender				0.952
Male	151(68.33)	102(68.46)	49(68.06)	
Female	70(31.67)	47(31.54)	23(31.94)	
Smoke				0.868
Yes	149(67.42)	101(67.79)	48(66.67)	
No	72(32.58)	48(32.21)	24(33.33)	
ECOG scores				0.190
1	103(46.61)	74(49.66)	29(40.28)	
2	118(53.39)	75(50.34)	43(59.72)	
TNM stages				0.943
III	59(26.70)	40(26.85)	19(26.39)	
IV	162(73.30)	109(73.15)	53(73.61)	
Pathological types				0.942
Squamous carcinoma	76(34.39)	51(34.23)	25(34.72)	
Non-squamous carcinoma	145(65.61)	98(65.77)	47(65.28)	
TPS scores				0.805
<1%	107(48.42)	73(48.99)	34(47.22)	
≥1%	114(51.58)	76(51.01)	38(52.78)	
Medicine				0.969
Camrelizumab	114(51.58)	76(51.01)	38(52.78)	
Sintilimab	79(35.75)	54(36.24)	25(34.72)	
Others	28(12.67)	19(12.75)	9(12.50)	
Number of treatment lines				0.820
First-line	116(52.49)	79(53.02)	37(51.39)	
Secondline and above	105(47.51)	70(46.98)	35(48.61)	
Treatment mode				0.204
Combination	94(42.53)	59(39.60)	35(48.61)	
Monotherapy	127(57.47)	90(60.40)	37(51.39)	
Qi deficiency				0.457
Yes	121(54.75)	79(53.02)	42(58.33)	
No	100(45.25)	70(46.98)	30(41.67)	
Hot				0.643
Yes	97(43.89)	67(44.97)	30(41.67)	
No	124(56.11)	82(55.03)	42(58.33)	
Yin deficiency				0.968
Yes	107(48.42)	72(48.32)	35(48.61)	
No	114(51.58)	77(51.68)	37(51.39)	
Phlegm				0.348
Yes	99(44.80)	70(46.98)	29(40.28)	
No	122(55.20)	79(53.02)	43(59.72)	
Wet				0.566
Yes	92(41.63)	64(42.95)	28(38.89)	
No	129(58.37)	85(57.05)	44(61.11)	
Blood stasis				0.708
Yes	76(34.39)	50(33.56)	26(36.11)	
No	145(65.61)	99(66.44)	46(63.89)	
Yang deficiency				0.498
Yes	70(31.67)	45(30.20)	25(34.72)	
No	151(68.33)	104(69.80)	47(65.28)	

Notes: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; TNM: tumor, node, metastasis; TPS: tumor proportion score.

表3 221例晚期NSCLC患者疗效评价分布情况统计
Table 3 Distribution of curative effect evaluation of 221 patients with advanced NSCLC

Efficacy evaluation	Total (n=221)	Modeling group (n=149)	Verification group (n=72)	P
CR	8(3.62)	5(3.36)	3(4.17)	0.883
PR	91(41.18)	60(40.27)	31(43.06)	
SD	92(41.63)	62(41.61)	30(41.67)	
PD	30(13.57)	22(14.77)	8(11.11)	
ORR	99(44.80)	65(43.62)	34(47.22)	0.614
DCR	191(86.43)	127(85.23)	64(88.89)	0.457

Notes: CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate.

小, 并且每一个独立预测因素都有其对应的得分 (points), 将各项预测因素所对应的分数相加可以得出ORR的总分 (total points), 以总分为基础向下画一条垂线, 可以得到对应ORR的发生概率。作为个体化的预测工具, 该列线图可以用来预测晚期NSCLC患者应用PD-1抑制剂的近期疗效客观缓解率情况, 进而为临床决策的制定提供帮助。通过绘制ROC曲线及校准曲线对模型的区分度及校准度进行评价。经计算得出该模型在建模组和验证组的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为0.8317和0.7535, 两组数值均大于0.5接近1, 显示出良好的区分度, 表明该模型具有中等程度的预测价值, 见图2。校准曲线结果显示, 建模组预测模型预测值与真实值之间符合的平均绝对误差为0.053, 验证组为0.039, 两组预测风险接近实际风险, 符合度好, 见图3。ROC曲线及校准曲线结果显示该模型具有良好的预测性能, 对临床PD-1抑制剂近期疗效的判断具有较大的应用价值。

3 讨论

PD-1抑制剂作为一种新兴的癌症治疗手段, 在一定程度上延长和提高了患者的生存期与生存率。但并不是所有的癌症患者都会对其有反应^[14]。临床中能够对PD-1抑制剂产生有效免疫应答的人群有限, 多数患者可能支付了较高的医药成本却未能获得相应的临床效益, 甚至可能面临诸多不良反应^[15]。因此, 如何有效筛选免疫抑制剂治疗的最大获益人群便成为亟需解决的问题。目前FDA批准的预测性标志物主要包括三种: 肿瘤组织PD-L1表达情况、微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI)、肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)^[16]。随着临床实践的深

表4 影响PD-1抑制剂近期疗效的患者一般临床资料单因素分析
Table 4 Univariate analysis of general clinical data on short-term efficacy of PD-1 inhibitors

Variable	Modeling group (n=149)			Verification group (n=72)		
	ORR(%)	χ^2	P	ORR(%)	χ^2	P
Age(years)						
≤50	8(44.44)	0.038	0.973	5(50.00)	0.986	0.597
51-60	18(43.90)	0.038	0.935	9(42.86)	0.986	0.349
61-70	30(42.86)	0.038	0.865	15(45.45)	0.986	0.392
≥71	9(45.00)			5(62.50)		
Gender						
Female	24(51.06)	1.539	0.215	12(52.17)	0.332	0.565
Male	41(40.20)			22(44.90)		
Smoke						
No	23(47.92)	0.529	0.467	13(54.17)	0.696	0.405
Yes	42(41.58)			21(43.75)		
ECOG scores						
1	40(54.05)	6.553	0.011	16(55.17)	1.233	0.269
2	25(33.33)			18(41.86)		
TNM stage						
III	19(47.50)	0.333	0.564	11(57.89)	1.181	0.280
IV	46(42.20)			23(53.30)		
Pathological types						
Squamous cell carcinoma	25(49.02)	0.915	0.339	15(60.00)	2.519	0.116
Non-squamous carcinoma	40(40.82)			19(40.43)		
TPS scores						
<1%	19(26.03)	18.456	0.000	14(41.18)	0.947	0.332
≥1%	46(60.53)			20(52.63)		
Medicine						
Camrelizumab	35(46.05)	0.383	0.757	18(47.37)	0.355	0.659
Sintilimab	22(40.74)	0.383	0.917	11(44.00)	0.355	0.553
Others	8(42.11)			5(55.56)		
Number of treatment lines						
First-line	48(60.76)	20.689	0.000	20(54.05)	1.431	0.234
Second lines and above	17(24.29)			14(40.00)		
Treatment mode						
Combination	37(62.71)	14.595	0.000	22(62.86)	6.785	0.011
Monotherapy	28(31.11)			12(31.71)		
Qi deficiency						
No	38(54.29)	6.135	0.014	20(66.67)	7.933	0.006
Yes	27(34.18)			14(33.33)		
Hot						
No	37(45.12)	0.166	0.683	19(45.24)	0.159	0.690
Yes	28(41.79)			15(50.00)		
Yin deficiency						
No	44(57.14)	12.037	0.001	23(62.16)	6.935	0.010
Yes	21(29.17)			11(31.43)		
Phlegm						
No	34(43.04)	0.023	0.878	18(41.86)	1.233	0.269
Yes	31(44.29)			16(55.17)		
Wet						
No	40(47.06)	0.952	0.331	20(45.45)	0.142	0.707
Yes	25(39.06)			14(50.00)		
Blood stasis						
No	43(43.43)	0.140	0.780	18(39.13)	3.366	0.070
Yes	22(45.83)			16(61.54)		
Yang deficiency						
No	50(48.08)	2.821	0.098	24(63.16)	0.806	0.372
Yes	15(33.33)			10(40.00)		

入发展，这些标志物在ICIs应用中的预测作用也得到诸多研究学者的认可^[17-18]。有研究表明，PD-L1、MSI的表达水平极大程度上促进了NSCLC患者ICIs治疗的选择^[19]。De Marchi等^[20]经研究证实MSI的高表达在NSCLC患者的ICIs治疗中具有积极预测作用。Lantuejoul等^[21]指出PD-L1作为预测标志物，已被明确用于NSCLC患者一线、二线免疫抑制剂治疗筛选中。王军委等^[22]证实TMB在NSCLC的免疫治疗中可作为独立预测标志物存在，对NSCLC患者的精准治疗具有安全、高效的指导意义。Goodman等^[23]在一项研究中对1 638例癌症患者行免疫治疗并评估其TMB后，证实高（≥20 mut/Mb）TMB患者对ICIs的治疗反应好，OS和PFS相对更好。Zheng等在一项荟萃分析与系统评价中指出，接受ICIs治疗的NSCLC患者中，具有较高TMB的患者其生存结果更好^[24]。尽管以上预测标志物为NSCLC临床获益人群的筛选提供了有利指导，但仍存在一定的问题，例如TMB临床检测方法昂贵，临床中应用性较差；有研究证实，PD-L1表达状态（1%~49% vs. ≥50%）与Pembrolizumab治疗晚期NSCLC的疗效存在一定相关性，高表达患者接受免疫治疗的ORR明显高于低表达患者接受免疫治疗的ORR^[25]。但Zhou等^[26]指出，单纯PD-L1表达水平不足以作为PD-1/PD-L1抑制剂治疗癌症疗效的预测参数，应同时考虑受性别、年龄及肿瘤转移情况等因素的影响。此外PD-L1阴性表达也不能可靠地排除对PD-1/PD-L1阻断的反应^[27]。MSI被认为可能是广泛性肿瘤表型，是否可作为晚期NSCLC患者免疫治疗的有效预测标志物还有待商榷^[28]。这使得众多研究学者在优化已有预测标志物的临床应用价值与探索新的预测标志物

表5 建模组PD-1抑制剂近期疗效的多因素分析

Variable	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
TPS score (control ≥1%)	-1.344	0.413	10.611	0.001	0.261(0.116-0.585)
Number of treatment lines (second-line and above)	1.321	0.435	9.215	0.002	3.749(1.597-8.799)
Treatment mode (control=monotherapy)	1.028	0.438	5.520	0.019	2.796(1.186-6.594)
Qi deficiency (contrast=yes)	0.831	0.411	4.084	0.043	2.296(1.025-5.141)
Yin deficiency (contrast=yes)	1.172	0.413	8.041	0.005	3.228(1.436-7.258)

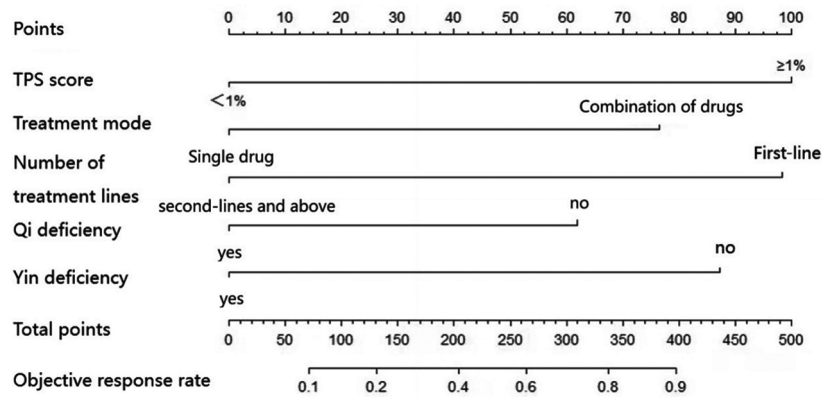
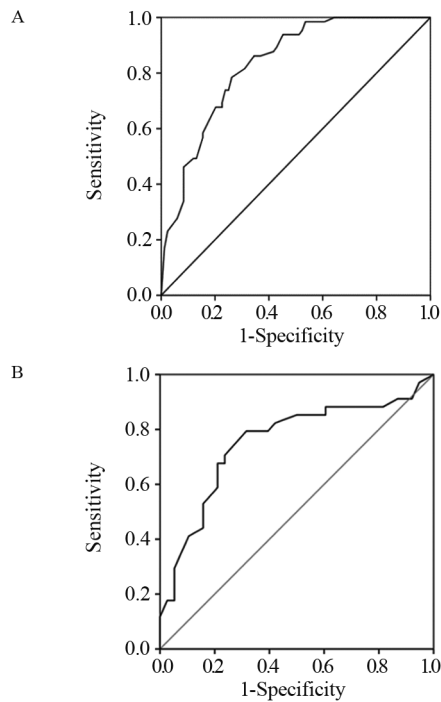


图1 预测晚期NSCLC患者PD-1抑制剂近期疗效客观缓解的列线图

Figure 1 A nomogram for predicting short-term objective response to a PD-1 inhibitor in advanced NSCLC patients



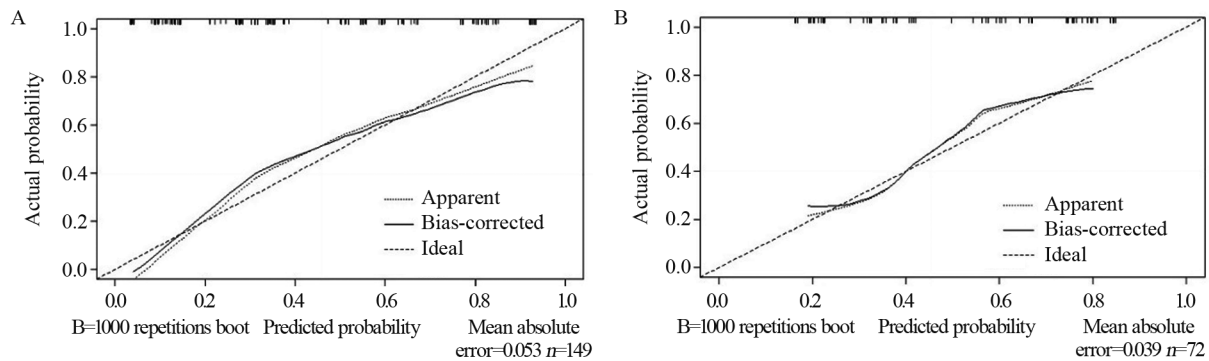
A: Modeling group (AUC=0.8317); B: Verification group (AUC=0.7535).

图2 预测PD-1抑制剂近期疗效客观缓解的ROC曲线
Figure 2 ROC curve for predicting short-term objective remission of PD-1 inhibitors

上不断做出努力与尝试^[15,29]，具体如肿瘤免疫微环境、中性粒细胞与淋巴细胞比率（neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）^[30]、肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocytes, TILs）^[31]、表观遗传特征、基因表达谱、肠道菌群特征、多组学分析等^[32]。这些新兴的预测标志物显示出潜在

的预测价值，但其对于NSCLC免疫抑制剂治疗筛选获益人群的确切性仍需临床大量循证医学证据支持。

中医证型是对疾病某一阶段病理反应的概括，可直观反映疾病的生理病理状态，进而对疾病的发展及预后做出相应的趋势判断。PD-1抑制剂则是通过调动、激活机体的免疫系统来防止恶性肿瘤细胞发生免疫逃逸，从而达到杀死肿瘤细胞的目的，与中医针对肺癌不同的证型采用扶助正气与祛除邪气等不同治疗方法的思路不谋而合。中医中提到的“正气”具有适应外界环境、抵抗疾病、康复、稳定与维护自身生理平衡的作用，相当于免疫系统在机体所发挥的作用，人体正气足则意味着机体免疫力相对较高。而晚期NSCLC患者由于邪气入里，逐渐耗气伤阴，以气虚、气阴两虚、阴虚、阴阳两虚为主要表现^[33]，此时正气已伤，对应机体免疫力也下降。而PD-1抑制剂主要是通过调动机体免疫系统发挥作用，进而杀伤肿瘤细胞，而具有气虚、阴虚病性证素的晚期NSCLC患者机体免疫力较低下，PD-1抑制剂能够调动的免疫细胞较少，相对应的疗效就差。提示临床中对此类患者可采取益气养阴的中医药干预手段以恢复人体正气，在此基础上联合PD-1抑制剂治疗以提高晚期NSCLC患者的预后。另外在行多因素Logistic逐步回归分析时ECOG评分（ $P>0.05$ ）这一项影响因素被排除掉，考虑原因可能是：ECOG评分对PD-1抑制剂近期疗效的影响作用较小，在纳入TPS评分、



A: Modelling group; B: Verification group

图3 预测PD-1抑制剂近期疗效客观缓解的校准曲线

Figure 3 Calibration curves for predicting the objective remission of the short-term efficacy of PD-1 inhibitors

治疗线数、治疗模式、气虚病性证素、阴虚病性证素等对近期疗效影响较大的因素时，ECOG评分在其中所起的作用便被掩盖，成为次要影响因素；还有一种可能是在对PD-1抑制剂近期疗效ORR的影响中，ECOG评分可能是作为混杂因素对因变量起作用，因而不能准确判断其与近期疗效ORR的关系；另外与本项研究所选取的样本总量较小有关，在日后进一步研究中扩大样本量，增加对患者随访追踪的时间，有望能够更加准确判断该因素对PD-1抑制剂近期疗效ORR的作用显著与否。此外，从生存上来看，在多数研究中鳞癌逊于腺癌，然而本研究观察的是近期疗效，以客观缓解率为观察对象，同时样本量较小，这导致组织类型未成为预后因素。这一情况也见于KEYNOTE-407^[34]和KEYNOTE-189^[35]研究，前者为鳞癌，客观缓解率为57.9%（95%CI: 51.9~63.8），后者是非鳞癌，客观缓解率为47.6%（95%CI: 42.6~52.5）。后续研究将进一步扩充病例并进行随访，把生存指标纳入分析，构建意义更大的预测模型。

综上所述，本项研究基于中医证素当中的气虚病性证素、阴虚病性证素以及TPS评分、治疗线数、治疗模式5个独立预测因子所构建的PD-1抑制剂近期疗效的预测模型性能较高，具有良好的预测价值，能够评估PD-1抑制剂近期疗效的客观缓解率，可为晚期NSCLC个体化中西医结合治疗提供一定的参考价值。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Socinski MA, Obasaju C, Gandara D, *et al.* Clinicopathologic Features of Advanced Squamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1411-1422.
- [2] 宋鹏. 中国非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂疗效预测模型建立及肠道菌群结构与代谢组特征分析与比较[D]. 中国医学科学院北京协和医学院, 2020. [Song P. Establishment of predictive model of immune checkpoint inhibitors for patients with non-small cell lung cancer in China and analysis and comparison of intestinal flora structure and metabonomic characteristics[D]. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 2020.]
- [3] Xia Q, Chen G, Ren Y, *et al.* Investigating efficacy of “microbiota modulation of the gut-lung Axis” combined with chemotherapy in patients with advanced NSCLC: study protocol for a multicenter, prospective, double blind, placebo controlled, randomized trial[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 721.
- [4] Nix MG, Rowbottom CG, Vivekanandan S, *et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer: Analysis of radiation dose-response, chemotherapy and survival-limiting toxicity effects indicates a low α/β ratio[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 143(2): 58-65.
- [5] Paessens BJ, von Schilling C, Berger K, *et al.* Health resource consumption and costs attributable to chemotherapy-induced toxicity in German routine hospital care in lymphoproliferative disorder and NSCLC patients[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(10): 2310-2319.
- [6] Chu TQ, Li R, Shao MH, *et al.* RAD18 polymorphisms are associated with platinum-based chemotherapy toxicity in Chinese patients with non-small cell lung cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(11): 1490-1498.
- [7] Deek MP, Kim S, Ahmed I, *et al.* Prognostic Impact of Missed Chemotherapy Doses During Chemoradiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(4): 362-366.
- [8] Greillier L, Tomasini P, Barlesi F. The clinical utility of tumor mutational burden in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(6): 639-646.
- [9] Liang H, Wang M. Prospect of immunotherapy combined with anti-angiogenic agents in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7707-7719.
- [10] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 88-90. [Zhu WF. Syndrome element Differentiation[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 88-90.]
- [11] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 216-224. [Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines for clinical research of New Chinese Medicine (Trial)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 216-224.]

- [12] 宣立功, 肖琳, 姚蕾. 安罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者中医证型及演变特征的影响[J]. 中国临床研究, 2021, 34(7): 950-953. [Xuan LG, Xiao L, Yao L. Effect of anlotinib on TCM syndrome types and evolution characteristics of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Zhongguo Lin Chuang Yan Jiu, 2021, 34(7): 950-953.]
- [13] 王露, 冯贞贞, 张东, 等. 基于数据挖掘的非小细胞肺癌中医证素分布规律及其特征研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1772-1775. [Wang L, Feng ZZ, Zhang D, *et al.* Study on the distribution law and characteristics of TCM syndromes of non-small cell lung cancer based on data mining[J]. Shizhen Guo Yi Guo Yao, 2021, 32(7): 1772-1775.]
- [14] Merino DM, McShane LM, Fabrizio D, *et al.* Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e00014.
- [15] 凌徐心仪, 张瑶, 钟华. 非小细胞肺癌免疫治疗获益人群筛选的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(8): 1114-1119. [Ling XXY, Zhang Y, Zhong H. Research progress in screening non-small cell lung cancer patients who benefit from immunotherapy[J]. Shanghai Jiao Tong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban), 2021, 41(8): 1114-1119.]
- [16] Wang Y, Tong Z, Zhang W, *et al.* FDA-Approved and Emerging Next Generation Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients[J]. Front Oncol, 2021, 11(8): 68341.
- [17] Bie F, Tian H, Sun N, *et al.* Research Progress of Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy Related Mechanisms and Predictive Biomarkers in NSCLC[J]. Front Oncol, 2022, 12(2): 769124.
- [18] Darabi S, Braxton DR, Eisenberg BL, *et al.* Predictive Biomarkers for Immunotherapy Response Beyond PD-1/PD-L1[J]. Oncology (Williston Park), 2020, 34(8): 321-327.
- [19] Han Q, Liu S, Cui Z, *et al.* Case Report and Literature Review: Diagnosis, Tailored Genetic Counseling and Cancer Prevention for a Locally Advanced dMMR/MSI-H/TMB-H Lung Cancer Patient With Concurrent Lynch Syndrome Mediated by a Rare PMS2 Splicing Variant (c. 1144+ 1G>A)[J]. Front Genet, 2022, 12: 799807.
- [20] De Marchi P, Berardinelli GN, Cavagna R, *et al.* EP1. 04-11 Frequency of Microsatellite Instability (MSI) in Brazilian TKI non-treatable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(10): S973.
- [21] Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, *et al.* PD-L1 testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC Pathology Committee[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(4): 499-519.
- [22] 王军委, 许昱, 魏素菊. 肺癌免疫治疗中肿瘤突变负荷(TMB)临床指导意义的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(14): 1784-1790. [Wang JW, Xu Y, Wei SJ. Research progress of tumor mutation burden (TMB) in lung cancer immune-therapy[J]. Zhongguo Mian Yi Xue Za Zhi, 2019, 35(14): 1784-1790.]
- [23] Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, *et al.* Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(11): 2598-2608.
- [24] Zheng Y, Yao M, Yang Y. Higher Tumor Mutation Burden Was a Predictor for Better Outcome for NSCLC Patients Treated with PD-1 Antibodies: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. SLAS Technol, 2021, 26(6): 605-614.
- [25] 权阳. 非小细胞肺癌PD-L1表达状态与临床病理特征及免疫治疗疗效的相关性研究[D]. 西安医学院, 2020. [Quan Y. Correlation between PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and clinicopathological features and immunotherapy efficacy[D]. Xi'an Medical College, 2020.]
- [26] Zhou Y, Wang C, Jiang Y, *et al.* Clinical and molecular characteristics associated with survival among cancer patients receiving first-line anti-PD-1/PD-L1-based therapies[J]. Biomarkers, 2020, 25(6): 441-448.
- [27] Yang F, Wang JF, Wang Y, *et al.* Comparative Analysis of Predictive Biomarkers for PD1/PD-L1 Inhibitors in Cancers: Developments and Challenges[J]. Cancers (Basel), 2021, 14(1): 109.
- [28] 陈鸿志, 周永慧, 李燕, 等. 免疫检查点抑制剂联合放化疗治疗非小细胞肺癌的疗效预测标志物研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(1): 109-113. [Chen HZ, Zhou YH, Li Y, *et al.* Research progress on prognostic markers of immune checkpoint inhibitors combined with radiotherapy and chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. Lin Chuang Fei Ke Za Zhi, 2022, 27(1): 109-113.]
- [29] Shi Y, Lei Y, Liu L, *et al.* Integration of comprehensive genomic profiling, tumor mutational burden, and PD-L1 expression to identify novel biomarkers of immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2021, 10(7): 2216-2231.
- [30] Li Y, Zhang Z, Hu Y, *et al.* Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) May Predict the Outcomes of Advanced Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs)[J]. Front Oncol, 2020, 10(6): 654.
- [31] Shirasawa M, Yoshida T, Shimoda Y, *et al.* Differential Immune-Related Microenvironment Determines Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death-Ligand 1 Blockade Efficacy in Patients With Advanced NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(12): 2078-2090.
- [32] 农靖颖, 顾艳斐, 张毅. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗预测生物标志物的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(4): 536-538. [Nong JY, Gu YF, Zhang Y. Research progress on biomarkers for immunotherapy prediction of advanced non-small cell lung cancer[J]. Zhonghua Fei Bu Ji Bing Za Zhi (Dian Zi Ban), 2021, 14(4): 536-538.]
- [33] 杨丽. 晚期非小细胞肺癌患者免疫细胞变化与中医证型的相关性研究[D]. 新疆医科大学, 2008. [Yang L. Study on the correlation between immune cell changes and TCM syndromes in patients with advanced non-small cell lung cancer[D]. Xinjiang Medical University, 2008.]
- [34] Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, *et al.* Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(11): 1883-1892.
- [35] Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, *et al.* Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189[J]. Ann Oncol, 2021, 32(7): 881-895.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]

作者贡献:

马军燕: 实验实施, 文章撰写

吴琼: 分析、解释数据

董量、李春阳: 采集、分析、解释数据、行政、技术及材料支持

王志武: 审阅文章、指导