

EGFR-TKIs治疗期间NSCLC患者炎症指标动态变化与疗效相关性的系统评价^Δ

伍俐颖^{1,2*}, 杨婧怡^{1,2}, 曾雅婷^{1,2}, 雍 灵¹, 邵炜凤^{1,2}, 刘 维^{1,3#} (1. 北京大学第三医院药学部, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)11-1490-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.11.19



摘要 **目的** 系统评价表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)治疗期间非小细胞肺癌(NSCLC)患者炎症指标动态变化与药物疗效的相关性, 以期为临床预后评估及治疗策略调整提供循证支持。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据及中国生物医学文献数据库, 检索时限为建库至2025年7月20日。筛选文献、提取资料及评价文献质量后, 对纳入研究的结果进行描述性分析。**结果** 共纳入8项研究, 分析了EGFR-TKIs治疗前后6项炎症指标与药物疗效之间的相关性。偏倚风险评估结果显示6项为高质量研究, 2项为中等质量研究。其中, 7项研究结果表明, 治疗前较低的中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)、衍生中性粒细胞-淋巴细胞比值(dNLR)、血小板-淋巴细胞比值(PLR)和单核细胞-淋巴细胞比值(MLR), 较高的淋巴细胞-单核细胞比值(LMR), 以及治疗后NLR、MLR的降低与LMR的升高与更长的中位无进展生存期相关。5项研究结果表明, 治疗前较低的NLR、dNLR、PLR和白细胞介素-6(IL-6), 较高的LMR, 以及治疗后NLR、dNLR的降低与LMR的升高均与中位总生存期延长相关。3项研究结果表明, 治疗前较低的IL-6与更高的客观缓解率相关, 而治疗后两者的相关性仍存争议; 1项研究显示, 治疗后NLR、MLR和PLR的早期下降可能与客观缓解获益存在相关性。**结论** NSCLC患者接受EGFR-TKIs治疗期间, 低炎症水平与更好的疗效相关。

关键词 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 炎症指标; 动态变化; 药物疗效

Systematic review of the relationship between dynamic changes in inflammatory markers and therapeutic efficacy in NSCLC patients during EGFR-TKIs therapy

WU Liying^{1,2}, YANG Jingyi^{1,2}, ZENG Yating^{1,2}, YONG Ling¹, SHAO Weifeng^{1,2}, LIU Wei^{1,3} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the correlation between dynamic changes in inflammatory markers during treatment with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and therapeutic efficacy, with the aim of providing evidence-based support for clinical prognosis assessment and treatment strategy adjustment. **METHODS** Databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, and CBM were searched from the inception to July 20, 2025. Following literature screening, data extraction and quality assessment, descriptive analysis was conducted on the outcomes of included studies. **RESULTS** A total of eight studies were included to analyze the correlation of 6 inflammatory markers before and after treatment with EGFR-TKIs with therapeutic efficacy. The risk of bias assessment identified six high-quality studies and two moderate-quality studies. Among these studies, seven studies demonstrated that lower levels of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), higher lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) before treatment, as well as decreased NLR and MLR and increased LMR after treatment were associated with longer median progression-free survival. Five studies indicated that lower levels of NLR, dNLR, PLR, and interleukin-6 (IL-6), higher LMR before treatment as well as decreased NLR and dNLR and increased LMR were associated with longer median overall survival. Three studies indicated that lower levels of IL-6 were associated with a higher objective response rate, while the association of these markers after treatment

remained controversial; another study showed that an early decline in NLR, MLR, and PLR after treatment may be associated with objective response benefit. **CONCLUSIONS** Lower inflammatory levels during EGFR-TKIs therapy correlate with better therapeutic efficacy in NSCLC patients.

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82504922)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 肿瘤临床药学。E-mail: wuyile2024@163.com

通信作者 主任药师, 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 肿瘤临床药学。E-mail: liuwei0023@bjmu.edu.cn

KEYWORDS NSCLC; EGFR-TKIs; inflammatory markers; dynamic changes; therapeutic efficacy

表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)已广泛用于晚期 *EGFR* 突变阳性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的一线治疗^[1-3]。目前,我国已获批上市了3代EGFR-TKIs,包括第一代药物吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼,第二代药物阿法替尼和达可替尼以及第三代药物奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼和贝福替尼等。然而临床实践表明,在接受相同EGFR-TKIs一线治疗的NSCLC患者中,药物暴露差异可达15倍,无进展生存期差异高达30倍,提示EGFR-TKIs在不同个体间的疗效存在显著差异^[4-6]。近年研究发现,炎症状态可能会通过抑制代谢酶活性、改变药物转运蛋白表达等影响药物的体内药理学(pharmacokinetics, PK)与药效学(pharmacodynamics, PD)^[7-8],且基线低炎症水平与更优的预后显著相关^[9-13]。然而,炎症指标在疾病进展及治疗过程中可能发生动态波动,仅依靠单个时间点的基线数据难以准确评估其与疗效之间的关联,加之现阶段尚缺乏系统证据以明确炎症指标动态变化在EGFR-TKIs疗效评估中的价值。为此,本研究拟系统评价炎症指标动态变化与EGFR-TKIs疗效的相关性,以期为临床决策提供循证依据。本系统评价严格遵循《Cochrane 干预措施系统评价手册》和《系统评价与荟萃分析优先报告条目》(PRISMA)实施,并在PROSPERO平台注册(注册号CRD420251084981)。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据及中国生物医学文献数据库,中文检索词包括“非小细胞肺癌”“吉非替尼”“厄洛替尼”“埃克替尼”“达可替尼”“阿法替尼”“奥希替尼”“阿美替尼”“伏美替尼”“贝福替尼”“白细胞介素-6”“C反应蛋白”“血小板-淋巴细胞比值”“中性粒细胞-淋巴细胞比值”“淋巴细胞-单核细胞比值”“单核细胞-淋巴细胞比值”“系统免疫炎症指数”“系统炎症反应指数”“C反应蛋白/白蛋白比值”“晚期肺癌炎症指数”“平均血小板体积”“平均血小板体积-血小板计数比值”“格拉斯哥预后评分”“改良格拉斯哥预后评分”“泛免疫炎症值”“衍生中性粒细胞-淋巴细胞比值”;英文检索词包括“non-small cell lung cancer”“gefitinib”“erlotinib”“icotinib”“dacomitinib”“afatinib”“osimertinib”“almonertinib”“aflutinib”“befotertinib”“interleukin-6”“C-reactive protein”“platelet-to-lymphocyte ratio”“neutrophil-to-lymphocyte ratio”“lymphocyte-to-monocyte ratio”“monocyte-to-lymphocyte ratio”“systemic immune-inflammation index”“systemic inflammatory reaction index”“C-reactive protein/albumin ratio”“advanced lung cancer inflammation index”“mean platelet

volume”“mean platelet volume to platelet count ratio”“modified Glasgow prognostic score”“Glasgow prognostic score”“pan-immune-inflammation value”“derived neutrophil-to-lymphocyte ratio”。检索时限为建库至2025年7月20日,采用主题词与自由词相结合的方式,通过布尔运算符、截词符组合EGFR-TKIs与炎症指标的检索词。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括——(1)研究对象:经组织学或细胞学确诊的不同临床分期的 *EGFR* 突变阳性NSCLC患者。(2)研究类型:观察性研究和干预性研究。其中,观察性研究包括队列研究和病例对照研究;干预性研究包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和非随机对照试验(non-randomized controlled trial, NRCT)。(3)治疗药物:第一代(吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼)、第二代(阿法替尼和达可替尼)以及第三代(奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼和贝福替尼)EGFR-TKIs。(4)研究结局:中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)、中位总生存期(median overall survival, mOS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)。(5)结果评价:研究需基于基线水平及治疗期间至少1种炎症指标的动态变化评估疗效。

本研究的排除标准包括:(1)综述、简报、信函、社论、评论、会议摘要及病例报告等;(2)非临床研究(细胞实验、动物实验、药化合成实验等);(3)非中英文文献;(4)重复发表的文献。

1.3 文献筛选与资料提取

两位研究者独立筛选文献并提取数据,包括第一作者、发表年份、国家、研究类型、样本量、性别、年龄、EGFR-TKIs及使用占比、炎症指标、检测时间点、随访时间和结局指标等。意见分歧时与第三位专家商议决定;数据缺失则核查补充材料,必要时联系通信作者获取相关数据。

1.4 质量评价

本研究采用国际公认标准工具评估纳入文献的方法学质量:观察性研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行评估,对纳入研究的对象选择、组间可比性、暴露因素3个因素进行评分,总分9分,得分越高代表研究质量越高。干预性研究中,RCT采用Cochrane RoB 2.0 偏倚风险评估工具进行评估,从随机化过程、偏离既定干预、缺失结局数据、结局测量和选择性报告5个核心领域开展评估;NRCT选用非随机干预性研究偏倚风险评估工具进行评估,评价混杂因素、研究对象选择等潜在偏倚来源。以上所有评估工作均由两名研究者独立完成,分歧通过讨论或咨询第三方专家解决。

1.5 统计学方法

对纳入研究的结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检获得相关文献5 719篇,剔除重复文献238篇;阅读标题、摘要后,剔除5 406篇研究(其中研究类型不符1 908篇、治疗药物不符934篇、研究结局不符2 124篇、发表类型不符440篇),筛选出相关文献75篇;仔细阅读全文,排除无动态炎症指标相关结局的文献67篇,最终纳入8篇文献^[14-21]。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

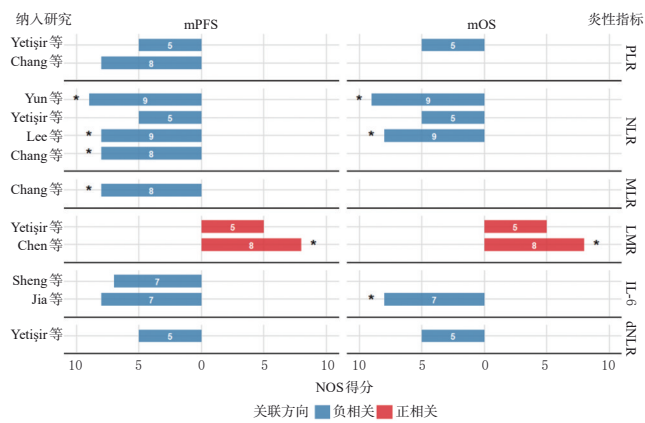
纳入的8项研究中,4项^[14-16,18]为回顾性队列研究、2项^[19,21]为病例对照研究、2项^[17,20]兼具队列研究和病例对照研究特点,累计患者1 004例。炎症指标方面,4项研究^[14,17-18,20]涉及中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR),3项研究^[15,19,21]涉及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),各有2项研究涉及淋巴细胞-单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)及其治疗1个月较基线的变化率(1-month-to-baseline ratio of LMR, MBR)^[16,18]和血小板-淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)^[18,20],另各有1项研究涉及衍生中性粒细胞-淋巴细胞比值(derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, dNLR)^[18]和单核细胞-淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)^[20]。药物方面,4项研究考察吉非替尼^[14-15,17,19],而厄洛替尼^[14,18]、阿法替尼^[14,20]和奥希替尼^[14,21]各有2项研究,另各有1项研究涉及埃克替尼^[15]与伏美替尼^[21]。本研究纳入文献的NOS质量评价结果显示,6项研究^[14-17,19-20]的NOS得分在7~9分之间,属于高质量研究;其余2项^[18,21]得分为5分,属于中等质量研究。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 系统评价结果

2.3.1 mPFS

共7项研究^[14-20]探索了6项炎症指标(NLR、LMR、PLR、IL-6、MLR和dNLR)与EGFR-TKIs治疗患者mPFS的相关性,相关性分析结果见图1。

共4项研究^[14,17-18,20]聚焦于NLR,结果均表明使用EGFR-TKIs前较低的NLR与更长的mPFS相关。Yun



注: * 表示独立预测因子,条形上的数字表示NOS质量评估得分。

图1 NSCLC患者EGFR-TKIs治疗期间炎症指标与疗效关系的双向条形图

等^[14]综合分析了使用吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼的患者在不同时间点的NLR与mPFS的关系,结果显示基线NLR≥5的患者mPFS显著短于NLR<5的患者($P=0.003$)。Yetişir等^[18]与Chang等^[20]分别探讨了厄洛替尼、阿法替尼治疗后NLR动态变化与患者mPFS的关系:前者发现厄洛替尼治疗后NLR≤3.40的患者mPFS更长($P<0.001$),但未明确检测时间点;后者则指出,阿法替尼治疗1~3个月后,NLR降低幅度≤29.5%的患者mPFS显著更长($P=0.001$)。两项研究共同提示,治疗后NLR适度降低可能与更长的mPFS相关。Lee等^[17]通过多变量分析证实,吉非替尼治疗后NLR≤2.90是mPFS延长的独立预测因子[风险比(hazard ratio, HR)=1.230, $P<0.001$],但该关联在化疗组、吉非替尼组中均一致存在。然而,Yun等^[14]也指出,与使用EGFR-TKIs治疗后NLR≥5的患者相比,NLR<5的患者在第6周($P=0.29$)和第3个月时($P=0.52$)并未表现出mPFS显著延长;此外,从治疗开始至疾病进展前6周($P=0.18$)或疾病进展($P=0.56$)时,NLR均未见显著变化,提示其在预测EGFR-TKIs预后方面的临床价值仍需进一步探索。

共2项研究^[16,18]探索了LMR与EGFR-TKIs患者mPFS的相关性,研究结果均显示,基线高于临界值的

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	国家	研究类型	样本量/例	性别(男/女)/例	年龄/岁	EGFR-TKIs(使用比例/%)	治疗线数	炎症指标	炎症指标检测时间点	中位随访时间/月	结局指标	NOS得分
Yun 2021 ^[14]	美国	R	137	102/35	63.9(56.7~71.9) ^a	厄洛替尼(55.5),奥希替尼(26.3),阿法替尼(17.5),吉非替尼(0.7)	一线	NLR	基线、第6周、第3个月、疾病进展、疾病进展前6周	36.60	①②	9
Jia 2018 ^[15]	中国	R	59	33/26	60(35~81) ^b	吉非替尼(86.4),埃克替尼(13.6)	一线	IL-6	基线、第1个月	NR	①②③	7
Chen 2015 ^[16]	中国	R	LMR:253;MBR:151	104/149	65.2±12.4 ^c	NR	一线	LMR,MBR	基线、第1个月	24.02	①②	8
Lee 2012 ^[17]	韩国	R/C	103	NR	NR	吉非替尼(100)	一线	NLR	基线、第1个月	36.00	①②	9
Yetişir 2023 ^[18]	土耳其	R	43	15/28	NR	厄洛替尼(100)	NR	NLR,LMR,PLR,dNLR	NR	NR	①②	5
Sheng 2017 ^[19]	中国	C	54	26/28	57(39~88) ^d	吉非替尼(100)	NR	IL-6	基线、第1个月	14.20	①③	7
Chang 2025 ^[20]	中国	R/C	325	178/147	<65岁者占54.80%	阿法替尼(100)	NR	NLR,MLR,PLR	基线、第1~3个月	84.00 ^f	①③	8
王倩 2024 ^[21]	中国	C	30	16/14	62 ^e	奥希替尼(NR),伏美替尼(NR)	一线	IL-6	基线、第1,3个月	NR	③	5

R:回顾性队列研究;C:病例对照研究;NR:未报道;a:中位年龄(四分位间距);b:平均年龄(范围);c:平均年龄±标准差;d:中位年龄(范围);e:中位年龄;f:总随访时间;①:mPFS;②:mOS;③:ORR。

LMR与显著延长的mPFS相关。Chen等^[16]进一步根据LMR动态变化分组分析后发现,患者的mPFS呈现显著差异:LMR>3.29且MBR>0.63组的mPFS最长,为15.4个月;LMR>3.29或MBR>0.63组为7.1个月;LMR≤3.29且MBR≤0.63组仅为2.0个月($P<0.001$)。以上结果提示,当患者基线LMR和MBR同时较高时,患者mPFS延长最为显著;多变量分析进一步提示,基线LMR>3.29($P=0.009$)和MBR>0.63($P=0.004$)均是mPFS延长的独立预测因子。

共2项研究^[18,20]探索了PLR与厄洛替尼、阿法替尼治疗患者mPFS的相关性,结果均证实,基线低于临界值的PLR与更长的mPFS相关。Chang等^[20]进一步发现,治疗1~3个月后PLR增幅≤18.8%的患者,其mPFS显著延长($P=0.016$);然而在多因素分析中,此差异无统计学意义,提示其可能并非独立预测因子($P>0.050$)。

共2项研究^[15,19]探索了IL-6与EGFR-TKIs治疗患者mPFS的相关性,但结论不一致:Jia等^[15]发现,基线IL-6>23.05 pg/mL与吉非替尼和埃克替尼治疗患者较短的mPFS显著相关($P=0.003$),且基线IL-6是mPFS的独立预测因子($P=0.022$)。而Sheng等^[19]研究显示,基线IL-6≥5.50 pg/mL与吉非替尼治疗患者较短的mPFS显著相关($P<0.050$);然而在吉非替尼治疗1个月后,IL-6≥1.70 pg/mL和IL-6<1.70 pg/mL两组间的mPFS差异不显著,多因素分析也表明其并非mPFS的独立预测因子($P>0.050$)。

共1项研究^[20]探索了MLR与阿法替尼治疗患者mPFS的相关性。结果显示,基线MLR≤0.19的患者mPFS显著延长($P<0.001$);此外,治疗1~3个月后MLR降幅≤57.9%的患者,其mPFS也显著延长($P=0.004$),提示治疗期间MLR控制良好与mPFS延长相关。

共1项研究^[18]探索了dNLR与厄洛替尼治疗患者mPFS的相关性。结果表明,仅基线dNLR≤2.50的患者其mPFS显著延长($P=0.038$),治疗期间dNLR的变化则与mPFS无关;尽管dNLR降低组的mPFS在数值上优于升高组,但差异无统计学意义($P=0.276$)。

2.3.2 mOS

共5项研究^[14-18]探索了5项炎性指标(NLR、LMR、dNLR、PLR和IL-6)与EGFR-TKIs治疗患者mOS的相关性,结果见图1。

共3项研究^[14,17-18]探索了NLR与EGFR-TKIs治疗患者mOS的相关性,结果一致表明基线低于临界值的NLR与mOS延长显著相关。Yun等^[14]和Yetişir等^[18]进一步探索了治疗后NLR动态变化对mOS的影响:前者发现,治疗后NLR<5($P=0.006$)或治疗期间持续维持NLR<5($P<0.001$)均与mOS延长显著相关;多变量分析显示,治疗第3个月时NLR≥5($HR=3.002$, $P=0.011$)或NLR≥3($HR=1.231$, $P=0.005$)均与死亡风险

显著增加相关;此外,将NLR作为连续变量分析发现,治疗开始时($HR=1.060$, $P=0.011$)、第6周时($HR=1.087$, $P=0.004$)及第3个月时($HR=1.181$, $P=0.002$),较高的NLR均与死亡风险呈正相关。后者进一步表明,治疗期间NLR降低与更长的mOS密切相关($P=0.006$)。两项研究共同提示,治疗期间任何时间点的NLR升高都可能预示mOS缩短,且其预测价值可能不依赖临界值。Lee等^[17]进一步验证了NLR的预测作用(该研究基于吉非替尼组与化疗组的所有患者进行分析,未对吉非替尼组进行单独分析),以基线NLR=3.25为临界值进行分组,结果显示基线NLR>3.25患者的mOS显著短于NLR≤3.25的患者($P=0.013$);按治疗1个月后NLR三分位临界值(1.42和2.18)分组,结果显示各亚组患者的mOS呈显著缩短趋势($P=0.014$);多变量分析表明,治疗后NLR>2.90与死亡风险增加显著相关($HR=1.130$, $P<0.001$);进一步按基线-治疗后NLR分组发现,在高基线NLR(>3.25)的患者中,治疗后NLR≤2.90患者的mOS显著长于治疗后NLR>2.90患者($P<0.001$),提示即使基线NLR偏高,若治疗后NLR有效降低,患者仍可能获得更长的mOS,这凸显了动态监测NLR在预后评估中的临床意义。

共2项研究^[16,18]探索了LMR与EGFR-TKIs治疗患者mOS的相关性,结果均证实,基线高于临界值的LMR与更长的mOS相关。Chen等^[16]的研究进一步揭示了联合指标与动态变化的预后价值——根据基线LMR与MBR将患者分为3个亚组,其mOS呈现显著差异:LMR>3.29且MBR>0.63组为32.6个月,LMR>3.29或MBR>0.63组为13.7个月,两者均低组仅为5.1个月($P<0.001$),该结果提示,当患者基线LMR和MBR同时较高时,均可能获得更长的mOS;多变量分析进一步证实,基线LMR>3.29是mOS延长的独立预测因子($P<0.001$)。

共1项研究^[18]探索了dNLR与厄洛替尼治疗患者mOS的相关性。研究结果表明,基线dNLR<2.50($P=0.010$)及治疗后dNLR降低($P=0.011$)的患者,其mOS均显著延长,提示其基线水平与治疗期间动态变化均具有预后价值。

共1项研究^[18]探索了PLR与厄洛替尼治疗患者mOS的相关性。结果表明,基线PLR≤195的患者显著延长($P=0.001$);尽管治疗后PLR增幅≤18.8%的mOS在数值上长于增幅>18.8%的患者,但该差异无统计学意义($P=0.133$),提示治疗期间PLR的动态变化对长期生存的预测价值可能有限。

共1项研究^[15]探索了IL-6与吉非替尼与埃克替尼治疗患者mOS的相关性。结果表明,基线IL-6>23.05 pg/mL与较短的mOS显著相关($P<0.001$),且基线IL-6≤23.05 pg/mL是mOS延长的独立预测因子($P=0.004$)。

2.3.3 ORR

共3项研究^[15,19,21]探索了IL-6与EGFR-TKIs治疗患者ORR的相关性。研究结果均显示,基线低于临界值的IL-6与更高的ORR显著相关($P<0.050$)。然而,治疗后IL-6的变化与ORR的相关性不一致,其作为疗效预测指标的价值仍需进一步验证;Jia等^[15]与王倩^[21]研究表明,吉非替尼、埃克替尼、奥希替尼、伏美替尼治疗后IL-6变化均与ORR无相关性($P>0.050$);而Sheng等^[19]研究显示,吉非替尼治疗1个月后,IL-6较基线降低组表现出更高的ORR($P=0.020$),提示治疗有效的患者可能伴随着IL-6的下降。

共1项研究^[20]分别探索了NLR、MLR和PLR与阿法替尼治疗患者ORR的相关性。该研究回顾性分析了接受阿法替尼治疗的EGFR突变NSCLC患者,结果显示,治疗后1~3个月NLR($P=0.002$)、MLR($P<0.0001$)和PLR($P=0.002$)均较基线显著下降,提示NLR、MLR和PLR的早期下降可能与阿法替尼治疗后的ORR获益存在相关性。

3 讨论

3.1 炎症指标动态变化与EGFR-TKIs疗效的相关性

肺癌患者的炎症负担发生率高达50%,这凸显了炎症管理在肺癌治疗中的重要性^[22]。本系统评价结果表明,NSCLC患者接受EGFR-TKIs治疗期间炎症指标的动态变化与药物疗效存在一定相关性:NLR和LMR展现出更为重要的临床价值,治疗过程中NLR降低或维持低水平及LMR升高或维持高水平,与更好的治疗反应和生存获益密切相关;相比之下,dNLR、PLR和MLR的基线水平具有较为明确的预后意义,但其动态变化的预测价值相对有限;而治疗后IL-6变化的预测意义则存在争议。

3.2 炎症指标影响EGFR-TKIs疗效的作用机制

在NSCLC患者接受EGFR-TKIs治疗的过程中,机体的炎症状态可从PK与PD两个关键层面影响药物的作用效果^[7]。在PK方面,炎症反应的影响可贯穿药物的吸收、分布、代谢、排泄全过程:在吸收环节,炎症反应可破坏肠道屏障,导致药物的全身暴露量增加,与炎症反应相关的胃肠动力异常、菌群紊乱还可进一步加剧口服药吸收的不确定性;在分布环节,炎症反应会通过改变血浆蛋白结合、药物分布容积及组织屏障穿透性等方式干扰药物在体内的分布;在代谢环节,大多数EGFR-TKIs主要经肝脏CYP450酶代谢^[23],促炎因子(如IL-6、肿瘤坏死因子- α 等)可通过激活核因子 κ B通路、干扰核受体功能,进而抑制代谢酶功能,导致EGFR-TKIs血药浓度升高^[8];在排泄环节,炎症反应可能引发急性肾损伤而降低药物清除率。上述炎症反应引起EGFR-TKIs的PK变化不仅间接引起了PD的变化,还可能通过下调EGFR-TKIs受体表达与敏感性,直接影响药物的疗效。

NLR、LMR、MLR、PLR、dNLR作为由淋巴细胞、中

性粒细胞、单核细胞、血小板组成的复合炎症指标,能够敏感地反映机体炎症反应的动态变化,当中性粒细胞、单核细胞、血小板等促炎细胞增多或淋巴细胞等抗炎细胞减少时,这些比值会出现异常升高,提示机体炎症状态加剧。同时,IL-6作为重要的促炎细胞因子,其水平变化也直接代表了机体炎症反应的强度。由于炎症状态会干扰EGFR-TKIs的PK和PD过程,因此这些炎症指标动态改变可间接反映炎症反应对药物疗效的影响,是评估EGFR-TKIs疗效的潜在生物标志物。

3.3 纳入研究质量评价及后续研究建议

本研究通过NOS量表对纳入的研究进行了质量评估,结果显示6项研究^[14-17,19-20]为高质量研究,2项研究^[18,21]为中等质量研究,总体方法学质量较好。进一步分析发现,2项中等质量研究^[18,21]在组间可比性校正和随访信息报告方面存在不足,可能对结果的稳健性产生一定影响。值得注意的是,1项研究^[20]先通过单变量分析筛选出 $P<0.150$ 的潜在影响因素,再将其纳入后续多因素Cox模型进行调整,并在模型中校正了体能状态、临床分期和肝转移等与预后显著相关的变量,以聚焦于具有实际混杂作用的因素,避免模型过度拟合。其结果显示,治疗后NLR下降幅度 $>29.5\%$ 仍与较短的mPFS独立相关($HR=1.59, P=0.021$),提示NLR动态变化可能具有一定的独立预后预测价值。

未来研究可在以下方面进一步完善:(1)规范研究设计与报告标准,建议在研究设计中预先对关键的临床混杂因素进行匹配或分层;(2)研究报告应严格遵循相关报告规范,确保基线特征、干预细节、测量方法、统计分析过程和失访数据的完整透明,特别是需要明确报告效应量及其置信区间;(3)优化统计分析方法,在采用多变量模型校正混杂因素的基础上,可进一步探索运用机器学习方法整合多个指标分析其动态变化轨迹,以提升预测效能与临床适用性,同时减少数据驱动变量筛选可能引入的偏倚。

3.4 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性:(1)纳入研究具有一定的临床异质性和统计学异质性,因此仅进行了描述性分析。(2)纳入研究多为回顾性分析,且样本量较小,可能影响结果的可靠性。(3)因现有文献和证据有限,本研究主要探索炎症对EGFR-TKIs的PD的影响而未涵盖PK。

4 结语

本系统评价纳入8项研究,系统评估了EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、奥希替尼和伏美替尼等)疗效与6项炎症指标(NLR、dNLR、LMR、MLR、PLR和IL-6)基线水平及治疗期间动态变化的相关性——NLR和LMR展现出更为重要的临床价值,dNLR、PLR和MLR的基线水平具有较为明确的预后意义,而治疗后IL-6变化的预测意义则存在争议。纳入的8项研究中6项为高质量研究,整体证据可信度较高,未

来仍需开展大样本、多中心研究明确标准化检测方案及联合预测模型的临床价值,以指导患者的个体化管理。

参考文献

- [1] RIELY 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.
- [2] SINGHI E K, HORN L, SEQUIST L V, et al. Advanced non-small cell lung cancer: sequencing agents in the EGFR-mutated/ALK-rearranged populations[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019(39):e187-e197.
- [3] YANG C Y, YANG J C, YANG P C. Precision management of advanced non-small cell lung cancer[J]. Annu Rev Med, 2020, 71:117-136.
- [4] SWAISLAND H C, SMITH R P, LAIGHT A, et al. Single-dose clinical pharmacokinetic studies of gefitinib [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(11):1165-1177.
- [5] MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25):2380-2388.
- [6] SEQUIST L V, YANG J C, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27):3327-3334.
- [7] LI L T, ZINGER J, SASSEN S D T, et al. The relation between inflammatory biomarkers and drug pharmacokinetics in the critically ill patients: a scoping review[J]. Crit Care, 2024, 28(1):376.
- [8] STANKE-LABESQUE F, GAUTIER-VEYRET E, CHHUN S, et al. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: consequences for the personalization of drug treatment[J]. Pharmacol Ther, 2020, 215:107627.
- [9] SUGIMOTO A, KANEDA H, YOSHIMOTO N, et al. Derived neutrophil-to-lymphocyte ratio has the potential to predict safety and outcomes of durvalumab after chemoradiation in non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14:19596.
- [10] CEDRÉS S, TORREJON D, MARTÍNEZ A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(11):864-869.
- [11] HONG S L, LIU J T, CHENG J, et al. Pan-immune-inflammation value in lung cancer: prognostic significance and implications for therapeutic guidance: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2025, 23(1):250.
- [12] LI W, MA G Z, WU Q, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio among Asian lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Onco-target, 2017, 8(66):110606-110613.
- [13] XU W T, LIU X Y, YAN C, et al. The prognostic value and model construction of inflammatory markers for patients with non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):7568.
- [14] YUN N K, ROUHANI S J, BESTVINA C M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictive biomarker in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy[J]. Cancers, 2021, 13(6):1426.
- [15] JIA Y J, LI X F, ZHAO C, et al. Impact of serum vascular endothelial growth factor and interleukin-6 on treatment response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2018, 125:22-28.
- [16] CHEN Y M, LAI C H, CHANG H C, et al. Baseline and trend of lymphocyte-to-monocyte ratio as prognostic factors in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer patients treated with first-line epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0136252.
- [17] LEE Y, KIM S H, HAN J Y, et al. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(12):2009-2016.
- [18] YETİŞİR A E, PAYDAŞ S, BÜYÜKŞİMŞEK M, et al. Association of systemic inflammatory markers with prognosis in erlotinib-treated EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2024, 20(1):285-288.
- [19] SHENG J, FANG W F, LIU X, et al. Impact of gefitinib in early stage treatment on circulating cytokines and lymphocytes for patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. OncoTargets Ther, 2017, 10:1101-1110.
- [20] CHANG Z T, HSU P C, KO H W, et al. Baseline and changes in inflammatory parameters for patients with EGFR-mutated NSCLC treated with afatinib[J]. Thorac Cancer, 2025, 16(13):e15338.
- [21] 王倩. 外周血细胞因子在晚期EGFR突变肺腺癌靶向治疗中的临床意义[D]. 南昌:南昌大学, 2024.
- [22] WANG S Y, XU H X, ZHANG Z L, et al. Inflammatory burden in hospitalized cancer patients[J]. Precis Nutr, 2025, 4(2):e00104.
- [23] 仲佳, 王洁. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂药物相互作用概述[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7):717-724.

(收稿日期:2025-11-16 修回日期:2026-04-09)
(本文责编:刘明伟)