·临床研究·

信迪利单抗联合化疗对结直肠癌患者外周血免疫细胞影响的回顾性分析

王　建[1],王兴河[2],刘缤妍[1*]

(1 首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠肿瘤外科,北京 100038;2 首都医科大学附属北京世纪坛医院药物Ⅰ期临床实验室,北京 100038)

[摘要] **目的:**探讨信迪利单抗联合化疗对Ⅱ~Ⅲ期结直肠癌患者术后外周血免疫细胞计数、炎症指标及对预后的影响。**方法:**回顾性收集2021年1月—2023年12月首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科收治的35例Ⅱ~Ⅲ期结直肠癌患者资料。根据术后辅助治疗方案分为观察组(17例,信迪利单抗联合XELOX/FOLFOX方案)和对照组(18例,单纯XELOX/FOLFOX化疗)。比较两组患者治疗前后中性粒细胞淋巴细胞比率、单核细胞淋巴细胞比值、淋巴细胞单核细胞比值及各项白细胞亚群计数的变化。采用Kaplan-Meier法和COX比例风险回归模型分析两组患者的无进展生存期(PFS)及预后影响因素。**结果:**观察组治疗后淋巴细胞计数(1.40±0.63 *vs* 1.38±0.52,$P=0.007$)和嗜酸细胞计数(0.34±0.40 *vs* 0.16±0.18,$P=0.004$)较治疗前显著升高。对照组治疗后单核细胞计数升高(0.36±0.13 *vs* 0.35±0.09,$P=0.011$),嗜酸细胞计数下降(0.12±0.07 *vs* 0.13±0.11,$P=0.031$)。组间比较显示,观察组治疗后单核细胞计数(0.49±0.22 *vs* 0.35±0.12,$P=0.039$)和嗜酸细胞计数(0.33±0.39 *vs* 0.12±0.06,$P=0.030$)均显著高于对照组。生存分析显示,观察组3年PFS率显著高于对照组(88.2% *vs* 44.4%,$P<0.05$)。多因素COX回归分析表明,治疗方式是影响预后的独立保护因素[风险比(HR)=0.038,95% CI:0.003~0.444,$P=0.009$],联合信迪利单抗可显著降低疾病进展风险。**结论:**信迪利单抗联合化疗可显著改善结直肠癌患者术后外周血淋巴细胞和嗜酸细胞水平,调节肿瘤微环境免疫状态,并显著提高3年PFS率。外周血免疫细胞计数可作为监测免疫治疗反应的潜在指标,但其长期临床意义及最佳应用人群仍需前瞻性大样本研究进一步验证。

[关键词] 信迪利单抗;结直肠癌;免疫治疗;炎症指标;外周血免疫细胞;回顾性分析

[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)13-1396-07

Retrospective analysis of sintilimab plus chemotherapy on peripheral blood immune cells in colorectal cancer patients

WANG Jian[1], WANG Xing-he[2], LIU Bin-yan[1*]

(1 *Department of Gastrointestinal Oncology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100038, *China*; 2 *Phase I Clinical Laboratory, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100038, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the effects of sintilimab combined with chemotherapy on postoperative peripheral blood immune cell counts, inflammatory markers, and prognosis in patients with stage Ⅱ~Ⅲ colorectal cancer. **Methods**: A retrospective analysis was conducted on 35 patients with stage Ⅱ~Ⅲ colorectal cancer

[作者简介] 王建,男,主治医师,主要从事胃肠肿瘤的临床和新药研究。E-mail:surwangjian@163.com。

[通讯作者] *刘缤妍,女,博士研究生,主要从事胃肠肿瘤的临床研究。E-mail:hpliubinyan@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.13.008

admitted to the Department of Gastrointestinal Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, between January 2021 and December 2023. According to postoperative adjuvant treatment regimens, patients were divided into the observation group (n = 17, sintilimab combined with XELOX/FOLFOX regimen) and the control group (n = 18, XELOX/FOLFOX chemotherapy alone). Changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and leukocyte subset counts were compared between the two groups before and after treatment. Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model were used to analyze progression-free survival (PFS) and prognostic factors in both groups. **Results**: In the observation group, lymphocyte count (1.40 ± 0.63 *vs* 1.38 ± 0.52, P = 0.007) and eosinophil count (0.34 ± 0.40 *vs* 0.16 ± 0.18, P = 0.004) were significantly increased after treatment compared with baseline. In the control group, monocyte count increased (0.36 ± 0.13 *vs* 0.35 ± 0.09, P = 0.011), while eosinophil count decreased (0.12 ± 0.07 *vs* 0.13 ± 0.11, P = 0.031) after treatment. Intergroup comparison showed that post-treatment monocyte count (0.49 ± 0.22 *vs* 0.35 ± 0.12, P = 0.039) and eosinophil count (0.33 ± 0.39 *vs* 0.12 ± 0.06, P = 0.030) in the observation group were significantly higher than those in the control group. Survival analysis showed that the 3-year PFS rate was significantly higher in the observation group than in the control group (88.2% *vs* 44.4%, P < 0.05). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis indicated that treatment regimen was an independent protective factor for prognosis (HR = 0.038, 95% CI: 0.003 ~ 0.444, P = 0.009), and sintilimab combined with chemotherapy significantly reduced the risk of disease progression. **Conclusion**: Sintilimab combined with chemotherapy significantly improved postoperative peripheral blood lymphocyte and eosinophil levels, modulated tumor microenvironment immune status, and markedly increased 3-year progression-free survival. Peripheral blood immune cell counts represent potential biomarkers for monitoring immunotherapy response, though their long-term clinical implications and optimal patient selection warrant further investigation in prospective, large-scale studies.

[**Key words**] sintilimab; colorectal cancer; immunotherapy; inflammatory indicators; peripheral blood immune cells; retrospective analysis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见恶性肿瘤,也是肿瘤相关死亡的第二大原因[1]。尽管手术切除联合辅助化疗显著改善了Ⅱ~Ⅲ期CRC患者的预后,但仍有相当比例的患者面临复发和转移的风险[2-3]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在恶性肿瘤治疗领域取得了突破性进展,为CRC的辅助治疗提供了新的策略[4-5]。信迪利单抗(sintilimab)是我国自主研发的程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,通过阻断PD-1与其配体PD-L1/PD-L2的结合,恢复T细胞的抗肿瘤免疫活性[6-8]。在结直肠癌领域,KEYNOTE-177等研究证实了PD-1抑制剂在微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)型晚期CRC中的显著疗效[9]。而近期研究也初步探索了信迪利单抗联合化疗在CRC辅助治疗中的应用价值[10]。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫状态是影响免疫治疗疗效的关键因素。外周血炎症指标包括中性粒细胞淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、单核细胞淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)和淋巴细胞单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR),已被证实与多种实体瘤的预后密切相关,可作为反映机体全身炎症状态和抗肿瘤免疫功能的简便生物标志物[11-12]。目前,关于信迪利单抗联合化疗对CRC患者外周血免疫细胞影响的研究仍然有限。本研究旨在通过回顾性分析Ⅱ~Ⅲ期CRC患者术后接受信迪利单抗联合化疗或单纯化疗前后外周血免疫细胞计数及炎症指标的变化,探讨信迪利单抗在CRC辅助治疗中的免疫调节作用,为临床合理用药和疗效监测提供参考依据。

资料与方法

1 基线数据

回顾性收集首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科2021年1月—2023年12月首诊的Ⅱ~Ⅲ期为行手术入院的CRC患者资料,共35例,根据治疗方式不同分为观察组和对照组,并通过电话随访、门诊复查及病历系统查询的方式保证至少3年随访期,分析预后因素。两组患者的一般资料经统计学分析,结果显示两组之间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。该研究已通过医院医学伦理委员会的审查和批准,伦理批号:11T2026-010-002。

2 纳入标准

① 患者入院后接受根治切除以及后续全程治疗;② 患者入院前未接受任何CRC相关治疗;③ 入院前2周内,患者未服用抗炎药、抗凝药、糖皮质激素、免疫抑制剂及其他药物。

3 排除标准

① 未接受手术治疗的CRC患者;② 手术前出现急性感染、血液系统疾病或高热等症状的患者;③ 来自其他器官转移的CRC患者;④ 结直肠肿瘤复发接受再手术患者;⑤ 术前未使用可能影响研究结果的药物患者;⑥ 患有严重心肺疾病的患者;⑦ 有自身免疫性疾病的患者;⑧ 其他恶性肿瘤的患者;⑨ 临床数据不完整的患者。

4 治疗方法及观察指标

患者入院后均行手术治疗,对照组患者在术后完整完成6个周期FOLFOX或XELOX标准方案辅助化疗。观察组则在术后采用信迪利单抗联合化疗一线治疗。化疗方案与对照组一致,仍然采用XELOX方案或FOLFOX方案进行化疗,药物剂量、给药方法及疗程间隔均与对照组相同。收集患者性别、年龄、原发灶部位、肿瘤分期、淋巴结转移情况及术后首次治疗前和所有治疗结束后3个月的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、嗜酸细胞计数、嗜碱细胞计数,分别计算治疗前后的NLR、MLR、LMR。

5 统计方法

应用SPSS 27.0进行数据的统计分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验比较观察组与对照组间指标变化,采用配对t检验比较治疗前后指标的差异;根据中位数将NLR、MLR及LMR分为二分类变量,采用单因素分析和多因素logistic回归分析年龄、性别、是否应用信迪利单抗等独立因素对二分类结果的影响。采用比值比(odds ratio,OR)及其95%可信区间(confidence intervals,CI)评估潜在风险变量对结局的影响。采用Kaplan-Meier生存曲线和Log-rank检验分析不同治疗方式的CRC患者3年PFS率的差异,采用单因素和多因素COX风险比例回归分析影响CRC生存的因素。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

结　果

1 患者一般情况

观察组男性患者12例、女性患者5例,对照组男性患者13例、女性患者5例。患者年龄为34~87岁。其他情况见表1。

表1 入组患者的一般情况

项目	数量/例
性别	
男	25
女	10
年龄/岁	63.51±12.28
BMI/kg·m^{-2}	25.21 ± 4.41
肿瘤位置	
结肠	19
直肠	16
临床分期	
Ⅱ期	17
Ⅲ期	18
手术类型	
Miles手术	6
Noses手术	4
Dixon手术	6
CRC根治术	19

2 观察组治疗前后白细胞亚群计数以及NLR、MLR、LMR比较

观察组在治疗前淋巴细胞计数为(1.38±0.52),经过治疗后淋巴细胞计数为(1.40±0.63),较治疗前明显上升($P<0.05$)。发生同样变化的还有嗜酸细胞计数,从治疗前的(0.16±0.18)上升至(0.34±0.40,$P<0.05$)。而治疗前后患者的中性粒细胞计数、单核细胞计数、嗜酸细胞计数以及NLR、MLR、LMR均无统计学差异($P>0.05$),见表2。

表 2 观察组治疗前后白细胞亚群计数以及 NLR、MLR、LMR 变化

指标	平均值		标准差		*P* 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前
NLR	3.83	3.82	3.19	3.49	0.91
MLR	0.38	0.45	0.15	0.42	0.43
LMR	3.07	3.31	1.35	1.64	0.67
淋巴细胞计数	1.38	1.40	0.52	0.63	0.007
单核细胞计数	0.51	0.49	0.25	0.23	0.79
中性粒细胞计数	4.52	4.07	2.67	2.73	0.94
嗜酸细胞计数	0.16	0.34	0.18	0.40	0.004
嗜碱细胞计数	0.03	0.04	0.02	0.03	0.19

3 对照组治疗前后白细胞亚群计数以及 NLR、MLR、LMR 比较

对照组在治疗前单核细胞计数为(0.35 ± 0.09),经过治疗后单核细胞计数为(0.36 ± 0.13),较治疗前明显升高(P < 0.05)。发生变化的还有嗜酸细胞计数,从治疗前的(0.13 ± 0.11)下降至(0.12 ± 0.07,P < 0.05)。而治疗前后患者的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜酸细胞计数以及 NLR、MLR、LMR 均无统计学差异(P > 0.05),见表 3。

表 3 对照组治疗前后白细胞亚群计数以及 NLR、MLR、LMR 变化

指标	平均值		标准差		*P* 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前
NLR	3.46	3.01	3.35	3.46	0.624
MLR	0.25	0.27	0.10	0.15	0.194
LMR	4.59	4.32	2.04	1.58	0.149
淋巴细胞计数	1.51	1.40	0.53	0.44	0.078
单核细胞计数	0.35	0.36	0.09	0.13	0.011
中性粒细胞计数	4.09	3.55	2.30	2.54	0.532
嗜酸细胞计数	0.13	0.12	0.11	0.07	0.031
嗜碱细胞计数	0.02	0.02	0.01	0.01	0.278

4 观察组和对照组白细胞亚群计数以及 NLR、MLR、LMR 比较

在完成治疗后,我们对比了两组之间的细胞计数和 NLR、MLR 以及 LMR 是否存在差异,对照组的患者治疗后单核细胞计数为(0.35 ± 0.12),明显低于观察组患者的单核细胞水平(0.49 ± 0.22,P < 0.05)。对照组的患者治疗后嗜酸细胞计数为(0.12 ± 0.06),明显低于观察组患者的单核细胞水平(0.33 ± 0.39,P < 0.05)。而两组患者的中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、嗜碱细胞计数以及 NLR、MLR、LMR 均无统计学差异(P > 0.05),见表 4。

表 4 观察组和对照组白细胞亚群计数以及 NLR、MLR、LMR 比较

指标	治疗方法	平均值	标准差	*P* 值
治疗后淋巴细胞计数	化疗 + 免疫治疗	1.40	0.63	0.997
	化疗	1.40	0.43	
治疗后单核细胞计数	化疗 + 免疫治疗	0.49	0.22	0.039
	化疗	0.35	0.12	
治疗后中性粒细胞计数	化疗 + 免疫治疗	4.06	2.73	0.565
	化疗	3.55	2.54	
治疗后嗜酸细胞计数	化疗 + 免疫治疗	0.33	0.39	0.030
	化疗	0.12	0.06	
治疗后嗜碱细胞计数	化疗 + 免疫治疗	0.03	0.03	0.072
	化疗	0.02	0.01	
治疗后 NLR	化疗 + 免疫治疗	3.82	3.48	0.495
	化疗	3.01	3.45	
治疗后 MLR	化疗 + 免疫治疗	0.44	0.42	0.106
	化疗	0.27	0.14	
治疗后 LMR	化疗 + 免疫治疗	3.30	1.64	0.073
	化疗	4.31	1.58	

5 生存分析

患者 3 年 PFS 率比较:随访期间疾病发生进展 12 例,无失访病例。手术后治疗方式为化疗联合使用信迪利单抗的 CRC 患者 3 年 PFS 率为 88.2%,高于仅化疗的 CRC 患者(3 年 PFS 率为 44.4%),差异有统计学意义(P < 0.05),见图 1。

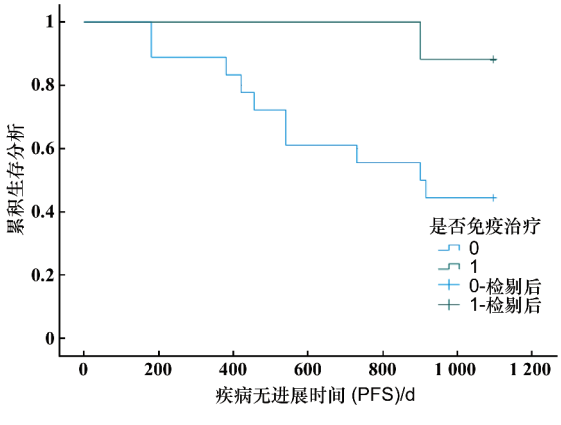


图 1 不同治疗方式 CRC 患者 3 年 PFS 率生存曲线

6 影响 CRC 患者预后的 COX 风险比例回归分析

以 CRC 患者预后为因变量(0 = 无疾病进展,1 = 疾病进展),以年龄、性别、BMI、分化程度(0 = 低分化,1 = 中高分化)、治疗方式(0 = 化疗,1 = 化疗 + 信迪利单抗)、治疗前淋巴细胞计数、治疗前单核细胞计数、治疗前嗜酸细胞计数、治疗前嗜碱细胞计

数、治疗前中性粒细胞计数以及治疗前红细胞计数为自变量。单因素 COX 风险比例回归分析结果显示,年龄和治疗方式与 CRC 患者预后有关($P < 0.05$)。多因素 COX 风险比例回归分析结果显示,治疗方式是影响 CRC 患者预后的危险因素($P < 0.05$),联合应用信迪利单抗的患者预后要优于单独接受化疗的患者[风险比(HR) = 0.038,95% CI = 0.003 ~ 0.444],见表 5。

表 5 影响 CRC 患者预后的 COX 风险比例回归方程

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	*P* 值	HR	95% CI	*P* 值
年龄	1.062	1.013 ~ 1.113	0.012			
性别						
女	对照					
男	1.414	0.661 ~ 3.022	0.372			
BMI	0.909	0.754 ~ 1.097	0.320			
分化程度						
低分化	对照					
中高分化	1.595	0.349 ~ 7.291	0.547			
治疗方式						
化疗	对照					
化疗 + 信迪利单抗	0.149	0.032 ~ 0.683	0.014	0.038	0.003 ~ 0.444	0.009
治疗前淋巴细胞计数	2.154	0.761 ~ 6.099	0.148			
治疗前单核细胞计数	1.570	0.119 ~ 20.781	0.732			
治疗前嗜酸细胞计数	1.955	0.069 ~ 55.520	0.695			
治疗前嗜碱细胞计数	0.001	0.001 ~ 20.00	0.556			
治疗前中性粒细胞计数	1.033	0.834 ~ 1.280	0.766			
治疗前红细胞计数	1.402	0.473 ~ 4.157	0.543			

7 治疗方式与 NLR、MLR 及 LMR 状态的 logistic 回归分析

对可能影响 NLR、MLR 及 LMR 状态的临床指标(年龄、性别、BMI、肿瘤分化程度)以及不同治疗方式(化疗 *vs* 化疗 + 信迪利单抗)进行统计分析。单因素 logistic 回归分析提示,是否应用信迪利单抗并非为影响 NLR、MLR 及 LMR 的因素,结果无统计学意义(见表 6、表 7、表 8)。

表 6 治疗方式与患者 LMR 状态的 logistic 回归分析

变量	单因素分析		
	OR	95% CI	*P* 值
年龄	1.20	0.112 ~ 1.312	0.890
性别			
女	对照		
男	0.524	0.118 ~ 2.327	0.395
BMI	0.964	0.753 ~ 1.233	0.768
分化程度			
低分化	对照		
中高分化	0.557	0.110 ~ 2.810	0.479
治疗方式			
化疗	对照		
化疗 + 信迪利单抗	0.445	0.115 ~ 1.724	0.241

表 7 治疗方式与患者 NLR 状态的 logistic 回归分析

变量	单因素分析		
	OR	95% CI	*P* 值
年龄	0.995	0.942 ~ 1.051	0.861
性别			
女	对照		
男	1.625	0.367 ~ 7.201	0.523
BMI	0.958	0.749 ~ 1.226	0.732
分化程度			
低分化	对照		
中高分化	0.267	0.045 ~ 1.567	0.144
治疗方式			
化疗	对照		
化疗 + 信迪利单抗	0.711	0.188 ~ 2.691	0.616

表 8 治疗方式与患者 MLR 状态的 logistic 回归分析

变量	单因素分析		
	OR	95% CI	*P* 值
年龄	0.012	0.001 ~ 1.312	0.983
性别			
女	对照		
男	1.625	0.367 ~ 7.201	0.523
BMI	1.001	0.784 ~ 1.279	0.992

续表 8

变量	单因素分析		
	OR	95% CI	*P* 值
分化程度			
低分化	对照		
中高分化	2.083	0.412 ~ 10.529	0.375
治疗方式			
化疗	对照		
化疗 + 信迪利单抗	2.881	0.729 ~ 11.381	0.131

讨　论

本研究回顾性分析了 35 例Ⅱ ~ Ⅲ期 CRC 患者术后接受信迪利单抗联合化疗或单纯化疗前后外周血免疫细胞亚群及炎症指标的变化。结果显示,信迪利单抗联合化疗可显著提升患者外周血淋巴细胞和嗜酸细胞计数,且治疗后单核细胞和嗜酸细胞水平均高于单纯化疗组,提示信迪利单抗可能通过调节多种免疫细胞亚群发挥抗肿瘤免疫作用。

淋巴细胞作为适应性免疫的核心效应细胞,其数量和功能状态直接影响抗肿瘤免疫应答[13]。本研究中,观察组患者经信迪利单抗联合化疗后淋巴细胞计数显著升高,而对照组无明显变化。这一结果与 PD-1 抑制剂恢复耗竭 T 细胞功能的机制相符。PD-1/PD-L1 信号通路的持续激活可导致 T 细胞功能耗竭,表现为增殖能力降低、细胞因子分泌减少和细胞毒性下降[14]。信迪利单抗通过阻断该通路,可有效逆转 T 细胞耗竭状态,促进淋巴细胞增殖和活化。淋巴细胞计数的提升可能反映机体抗肿瘤免疫功能的增强,这与既往研究中 PD-1 抑制剂改善肿瘤浸润淋巴细胞数量的报道相一致[15]。

嗜酸细胞在肿瘤免疫中的作用日益受到关注。本研究发现,观察组治疗后嗜酸细胞计数显著升高,且明显高于对照组,而对照组治疗后嗜酸细胞计数反而下降。嗜酸细胞可通过多种机制参与抗肿瘤免疫,包括直接杀伤肿瘤细胞、抗原提呈、调节 T 细胞应答以及重塑 TME 等[16]。临床研究显示,嗜酸细胞增多与 ICIs 治疗更好的预后相关,可能成为预测免疫治疗疗效的生物标志物[17]。化疗药物如奥沙利铂可能导致骨髓抑制,引起嗜酸细胞减少,而信迪利单抗可能通过诱导Ⅰ型免疫反应和 IL-5 等细胞因子的产生,促进嗜酸细胞增殖和募集[18-19]。因此,嗜酸细胞水平的维持或升高可能反映信迪利单抗对化疗相关免疫抑制的保护作用。

单核细胞作为固有免疫的重要组成部分,在肿瘤免疫中具有双重作用。本研究中,观察组治疗后单核细胞计数高于对照组,尽管观察组内治疗前后差异无统计学意义。单核细胞可分化为巨噬细胞和树突状细胞,参与抗原提呈和免疫调节。在免疫治疗背景下,单核细胞可能通过分化为促炎型巨噬细胞(M1 型)增强抗肿瘤免疫应答[20]。然而,单核细胞也可被 TME 驯化为免疫抑制型(M2 型),促进肿瘤进展[21]。信迪利单抗对单核细胞的影响可能取决于 TME 的整体状态,需要进一步的功能学研究加以阐明。

本研究生存分析结果显示,信迪利单抗联合化疗组患者 3 年 PFS 率显著优于单纯化疗组,多因素 COX 回归分析进一步证实,治疗方式是影响预后的独立保护因素,提示信迪利单抗联合化疗可显著降低疾病进展风险。这一发现与 KEYNOTE-177 研究中 PD-1 抑制剂在 MSI-H/dMMR 型 CRC 中显示的疗效优势具有相似的临床意义[9],但本研究纳入的Ⅱ ~ Ⅲ期术后辅助治疗人群与 KEYNOTE-177 的晚期患者不同,且未限定 MSI 状态,提示信迪利单抗在早期 CRC 辅助治疗中可能具有更广泛的适用潜力,但仍需针对 MSS 型患者的专门研究来进一步验证。

值得注意的是,本研究中观察组 3 年 PFS 率(88.2%)高于单纯化疗组近 1 倍,且多因素分析显示,联合信迪利单抗可使疾病进展风险降低约 96%,效应量较为显著。这一结果可能与信迪利单抗改善外周血免疫细胞亚群有关:观察组淋巴细胞和嗜酸细胞计数的显著提升可能反映了机体抗肿瘤免疫功能的增强,进而转化为生存获益。既往研究表明,外周血淋巴细胞计数与 CRC 患者预后呈正相关,而嗜酸细胞增多与 ICIs 治疗更好的反应了相关性[17,19]。本研究中观察组嗜酸细胞水平不仅显著高于治疗前,且明显高于对照组,而对照组化疗后嗜酸细胞反而下降,提示信迪利单抗可能通过保护嗜酸细胞免受化疗骨髓抑制、促进其增殖募集等机制发挥抗肿瘤作用。

炎症指标 NLR、MLR 和 LMR 的变化在本研究中未显示统计学差异。既往研究表明,NLR 升高与 CRC 预后不良相关,可能反映中性粒细胞介导的免疫抑制和淋巴细胞减少[22]。本研究两组患者治疗后 NLR、MLR 和 LMR 均无显著变化,且组间比较差异亦无统计学意义。这一结果可能与样本量较小、随访时间较短或患者基线炎症状态相对均衡有关。

值得注意的是,虽然比值指标未发生显著变化,但观察组淋巴细胞和嗜酸细胞绝对计数的提升仍具有重要临床意义,提示在评估免疫治疗疗效时,除关注传统炎症比值外,还应重视特定免疫细胞亚群的动态变化。

与现有研究相比,本研究的独特价值在于,首次在 CRC 辅助治疗场景中观察到应用信迪利单抗会导致淋巴细胞与嗜酸细胞协同提升,而单纯化疗组嗜酸细胞反而下降,提示信迪利单抗可能具有化疗中的免疫保护特性。这一发现区别于 KEYNOTE-177 等晚期治疗研究,也不同于 Li 等[10]、Wang 等[11]的新辅助探索,为术后早期免疫干预提供了独特证据。

本研究的局限性包括:① 本研究随访时间相对较短(至少 3 年),样本量较小(35 例),且为单中心研究,可能存在选择偏倚;② 本研究未根据 MSI/MSS 进行分层分析,而 MSI-H/dMMR 型 CRC 对 PD-1 抑制剂的反应性显著优于 MSS/pMMR 型。未来需要开展前瞻性、大样本、长期随访的随机对照研究,进一步验证信迪利单抗在Ⅱ ~ Ⅲ期 CRC 辅助治疗中的生存获益,并探索预测疗效的生物标志物,以筛选最佳获益人群;③ 未检测血清细胞因子水平和肿瘤组织免疫浸润情况,无法深入探讨免疫调节的分子机制。

未来有望开展前瞻性、大样本、多中心随机对照研究,进一步验证信迪利单抗在 CRC 辅助治疗中的免疫调节作用;探索外周血免疫细胞动态变化与临床疗效的相关性,筛选预测免疫治疗反应的生物标志物;结合肿瘤组织多组学分析,阐明信迪利单抗调节 TME 的具体机制;特别关注 MSS 型 CRC 免疫治疗策略的优化,包括联合靶向药物、化疗方案调整等。

综上所述,本研究结果表明信迪利单抗联合化疗可显著改善Ⅱ ~ Ⅲ期 CRC 患者术后外周血淋巴细胞和嗜酸细胞水平,调节机体免疫状态,改善预后。这一发现为信迪利单抗在 CRC 辅助治疗中的应用提供了免疫学依据,外周血免疫细胞计数可作为监测免疫治疗反应的潜在指标。然而,其长期临床意义和最佳应用人群仍需进一步研究明确。

[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] CHANG YT, TSAI HL, CHEN YC, *et al*. Clinicopathological Features and Oncological Outcomes of Early and Late Recurrence in Stage III Colorectal Cancer Patients after Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 2023: 2439128.

[3] SARGENT D, SOBRERO A, GROTHEY A, *et al*. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20, 898 patients on 18 randomized trials[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 872 - 877.

[4] OLIVEIRA AF, BRETES L, FURTADO I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 396.

[5] LI JN, FU T, WEN Z, *et al*. Advances in the use of immune checkpoint inhibitors for colorectal cancer treatment[J]. *OncoTargets Ther*, 2025, 18: 1159 - 1168.

[6] LU ZH, WANG JY, SHU YQ, *et al*. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2022, 377: e068714.

[7] ZHANG L, MAI WQ, JIANG WY, *et al*. Sintilimab: a promising anti-tumor PD-1 antibody[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 594558.

[8] WANG J, FEI KK, JING H, *et al*. Durable blockade of PD-1 signaling links preclinical efficacy of sintilimab to its clinical benefit[J]. *MAbs*, 2019, 11(8): 1443 - 1451.

[9] ANDRÉ T, SHIU KK, KIM TW, *et al*. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207 - 2218.

[10] ZHANG C, SUN YX, YI DC, *et al*. Neoadjuvant sintilimab plus chemotherapy in EGFR-mutant NSCLC: Phase 2 trial interim results (NEOTIDE/CTONG2104)[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(7): 101615.

[11] TEMPLETON AJ, MCNAMARA MG, ŠERUGA B, *et al*. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(6): 124.

[12] GRISARU-TAL S, ROTHENBERG ME, MUNITZ A. Eosinophil-lymphocyte interactions in the tumor microenvironment and cancer immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(9): 1309 - 1316.

[13] DENARDO DG, ANDREU P, COUSSENS LM. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(2): 309 - 316.

[14] WHERRY EJ, KURACHI M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486 - 499.

[15] TUMEH PC, HARVIEW CL, YEARLEY JH, *et al*. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568 - 571.

[16] GRISARU-TAL S, JACOBSEN EA, MUNITZ A. Evolving role for eosinophils in cancer: from bench to bedside[J]. *Trends Cancer*, 2025, 11(9): 862 - 876.

[17] WEIDE B, MARTENS A, HASSEL JC, *et al*. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22): 5487 - 5496.

[18] KANNARKATT J, JOSEPH J, KURNIALI PC, *et al*. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: a clinical dilemma[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(4): 233 - 241.

[19] MOREIRA A, LEISGANG W, SCHULER G, *et al*. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(2): 115 - 121.

[20] FRANKLIN RA, LIAO W, SARKAR A, *et al*. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages[J]. *Science*, 2014, 344(6186): 921 - 925.

[21] BASAK U, SARKAR T, MUKHERJEE S, *et al*. Tumor-associated macrophages: an effective player of the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1295257.

[22] CHEN CW, LIN CY, TSAI JS, *et al*. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts overall survival benefit in advanced NSCLC patients with low PD-L1 expression and receiving chemoimmunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1238876.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2026 - 02 - 10