doi:10.11659/jjssx.12E024080

·临床研究·

血清铁蛋白与肺癌免疫治疗反应率及预后的相关性研究

蒋 梨,黄 晓,傅 余,卢 星,廖素英,江 舰 (陆军军医大学第一附属医院检验科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 研究肺癌患者血清铁蛋白水平与病理分型、肿瘤分期、PD-L1表达、疾病控制率(DCR)和生存期的相关性。**方法** 选取我院2020年2月至2021年2月收治的85例肺癌患者为研究对象。所有患者均接受免疫治疗,检测患者免疫治疗前后的血清铁蛋白水平。同时根据免疫治疗前后血清铁蛋白水平差值将患者分为升高组(31例)和降低组(54例)。分析患者血清铁蛋白水平与病理分型、肿瘤分期和PD-L1表达水平的相关性,同时比较治疗前血清铁蛋白水平≥300 ng/mL和<300 ng/mL患者以及升高组和降低组患者的DCR和生存期。*Kaplan-Meier*方法分析各组患者的生存曲线。**结果** 肿瘤分期Ⅰ~Ⅲ期患者的血清铁蛋白水平明显低于Ⅳ期患者(P<0.05)。血清铁蛋白水平≥300 ng/mL的患者DCR、3年生存率和无进展生存期(PFS)均明显低/短于血清铁蛋白水平<300 ng/mL的患者(P<0.05);升高组患者的DCR、3年生存率和PFS均明显低/短于降低组(P<0.05)。**结论** 肺癌患者治疗前血清铁蛋白水平升高及治疗后水平进一步升高与免疫治疗效果降低、生存期缩短显著相关,结合治疗前血清铁蛋白基线水平与治疗后动态变化,有望作为预测免疫治疗效果的临床标志物组合。

[关键词] 血清铁蛋白;肺癌;免疫治疗;预后;相关性
[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-12-13

Correlation between serum ferritin and response rate and prognosis of lung cancer immunotherapy

JIANG Li, HUANG Xiao, FU Yu, LU Xing, LIAO Su-ying, JIANG Jian (Department of Medical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the correlation between the serum ferritin level and the pathological classification, tumor stage, PD-L1 expression, disease control rate (DCR), and survival period of patients with lung cancer. **Methods** A total of 85 patients with lung cancer admitted to our hospital from February 2020 to February 2021 were selected as the research subjects. All patients received immunotherapy, and the serum ferritin levels of patients before and after immunotherapy were detected. Meanwhile, according to the difference in serum ferritin levels before and after immunotherapy, the patients were divided into the increased group (31 cases) and the decreased group (54 cases). The correlation between the serum ferritin level and the pathological classification, tumor stage and PD-L1 expression level of patients was analyzed, and the DCRs and survival periods of patients with serum ferritin level ≥300 ng/mL and <300 ng/mL before treatment were compared, as well as the increased group and the decreased group. The survival curve of patients in each group was analyzed by the *Kaplan-Meier*. **Results** Patients with tumor stage Ⅰ to Ⅲ showed significantly lower serum ferritin levels than patients with tumor stage Ⅳ (P<0.05). The DCR, 3-year survival rate and progression-free survival (PFS) of patients with serum ferritin level ≥300 ng/mL were significantly lower/shorter than those of patients with serum ferritin level <300 ng/mL (P<0.05). The DCR, 3-year survival rate and PFS of patients in the increased group were significantly lower/shorter than those in the decreased group (P<0.05). **Conclusion** The increased serum ferritin level in lung cancer patients before treatment and the further increase after treatment are significantly associated with the reduced efficacy of immunotherapy and the shortened survival period. The combination of baseline serum ferritin levels before treatment and dynamic changes after treatment may serve as a clinical biomarker panel for predicting immunotherapy outcomes.

Keywords: serum ferritin; lung cancer; immunotherapy; prognosis; correlation

肺癌是全球范围内发病率和致死率排名前列的恶性肿瘤,据2022年国家癌症中心数据显示,我国每年新增肺癌病例达1 060 600例,死亡病例高达733 300例,分别占全部恶性肿瘤的22.0%和28.5%,同时也是全球癌症致死的主要原因,占比约18.4%,造成了极大的社会负担和经济损失[1]。研究表明,吸烟、家族史、空气污染等是肺癌发病的主要诱因,其中约80.0%的患者因吸烟引起[2]。根据世界卫生组织分类标准,肺癌主要分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC),分别占比约85.0%和15.0%,两种类型若出现转移生存率均很差,5年生存率仅约4.0%。尽管手术、化疗和放疗等多种抗癌策略用于治疗肺癌,

[基金项目] 西南医院百青学术英才培育基金(2025YQBJ-1)
[通信作者] 江 舰,E-mail:jiang023@tmmu.edu.cn

但其整体疗效仍存在明显瓶颈,迫切需要有效的策略来治愈或控制肺癌,尤其是晚期癌症。研究表明,由于缺乏早期诊断平台,而且疾病发展中症状出现较晚,限制了治疗选择和生存率,肺癌患者的预后改善极具挑战性,因此,迫切需要一种具有持久反应的新治疗方式[3]。肺癌的免疫疗法在临床试验中取得了可喜的结果。同样,免疫治疗作为新型的肿瘤治疗手段,需要有效的生物标志物来指导治疗[4]。目前,临床实践指南中推荐的预测免疫治疗药物疗效的生物标志物包括细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)、微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)[5]。PD-L1是肺癌中最常用的生物标志物,但当PD-L1高表达患者免疫治疗反应性较差时,累积的副作用可能是致命的,因此,需要更好的生物标志物来预测免疫疗法对肺癌的疗效。有研究发现,铁死亡是免疫治疗重要的靶点之一,铁死亡在癌症免疫治疗中起着至关重要的作用,评估铁死亡相关指标将有助于预测免疫治疗效果[6]。铁蛋白是一种24亚基蛋白,是细胞内不稳定铁库(labile iron pool,LIP)的关键调节因子,而LIP是铁死亡所必需的。研究表明,铁蛋白的减少有利于铁死亡,铁蛋白分解代谢过程中LIP的增加促进了活性氧(reactive oxygen species,ROS)的积累并导致铁死亡[7]。鉴于此,本研究拟验证肺癌患者血清铁蛋白水平与免疫治疗反应率和预后的关系,以期为肺癌患者免疫治疗寻找有效的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院2020年2月至2021年2月收治的85例肺癌患者为研究对象,其中男51例、女34例;年龄<65岁39例、≥65岁46例;肿瘤分期Ⅰ~Ⅲ期22例、Ⅳ期63例;病理分型为SCLC 19例、NSCLC 66例;27例接受手术治疗;治疗方案:联合化疗56例、联合放疗16例、联合靶向治疗13例;免疫药物:卡瑞利珠单抗17例、帕博利珠单抗16例、信迪利单抗14例、替雷利珠单抗12例、度伐利尤单抗9例、特瑞普利单抗8例、阿替利珠单抗7例、纳武利尤单抗2例。所有患者入院诊断均满足《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019年版)》拟定的肺癌相关诊断标准[8],住院期间均接受免疫治疗,患者未合并结直肠癌、肝胆胰以及胃十二指肠等其他类型恶性肿瘤,无血液系统相关疾病影响本研究最终观察指标。

1.2 血清铁蛋白水平检测

抽取所有患者的空腹静脉血5 mL,以4 000 r/min离心10 min,收集上清液现测或保存于-8~2 ℃冰箱待测,选用北方生物技术研究所生产的铁蛋白放射免疫分析药盒,采用试管加试剂反应方法进行检测,计数仪读数记录结果。所有步骤均严格参考试剂盒说明书进行。参考临床标准与本研究数据[9],本研究将血清铁蛋白水平300 ng/mL作为临界值,其中≥300 ng/mL患者44例、<300 ng/mL患者41例。并根据免疫治疗前后血清铁蛋白水平差值将患者分为升高组和降低组,分别31例和54例。

1.3 观察指标

分析不同病理分型、肿瘤分期、PD-L1表达水平患者的血清铁蛋白水平。比较治疗前血清铁蛋白水平≥300 ng/mL与<300 ng/mL患者和治疗后血清铁蛋白水平升高组和降低组患者的疾病控制率(disease control rate, DCR),DCR定义为治疗后肿瘤完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)和疾病稳定(stable disease, SD)的患者比例,其余患者定义为疾病进展(disease progression, PD)。采用*Kaplan-Meier*方法分析治疗前血清铁蛋白水平≥300 ng/mL与<300 ng/mL患者及升高组与降低组患者的3年生存率及无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理和分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内前后对照采用配对t检验;计数资料采用率(%)表示,组间比较采用χ^2检验,采用*Kaplan-Meier*方法进行生存分析并绘制生存曲线。P<0.05表示差异具有统计学意义。

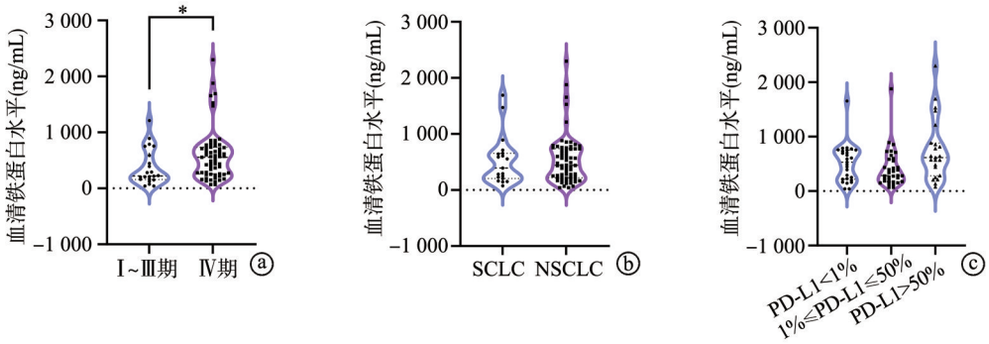
2 结果

2.1 不同肿瘤分期、病理分型及PD-L1表达水平患者的血清铁蛋白水平

肿瘤分期Ⅰ~Ⅲ期患者的血清铁蛋白水平明显低于Ⅳ期患者(P<0.05);不同病理分型的患者间与不同PD-L1表达水平患者间的血清铁蛋白水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见图1。

2.2 肺癌患者血清铁蛋白水平及变化与DCR的相关性

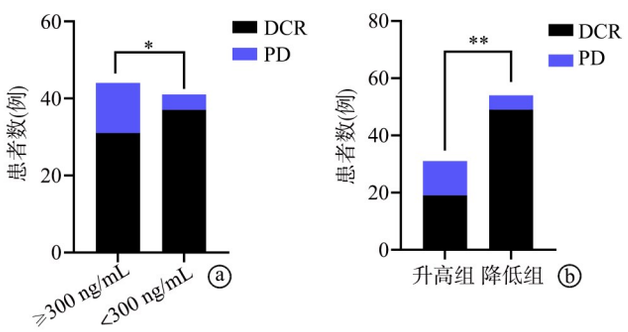
血清铁蛋白水平≥300 ng/mL的患者DCR(70.35%)显著低于血清铁蛋白水平<300 ng/mL的患者DCR(90.24%),差异有统计学意义(P<0.05);升高



a:不同肿瘤分期患者的血清铁蛋白水平;b:不同病理分型患者的血清铁蛋白水平;c:不同PD-L1表达水平患者的血清铁蛋白水平 *:P<0.05

图1 不同肿瘤分期、病理分型及PD-L1表达水平患者的血清铁蛋白水平

组患者的DCR(61.29%)显著低于降低组患者的DCR(90.74%),差异有统计学意义(P<0.01),见图2。



a:治疗前不同血清铁蛋白水平患者的DCR;b:治疗前后不同血清铁蛋白水平差值患者的DCR *:P<0.05;**P<0.01

图2 肺癌患者血清铁蛋白水平及变化与DCR相关性

2.3 肺癌患者治疗前血清铁蛋白水平与生存情况的关系

治疗前血清铁蛋白水平≥300 ng/mL的患者PFS、3年生存率均短/低于血清铁蛋白水平<300 ng/mL的患者,差异均有统计学意义(P<0.05),见表1、图3。

表1 肺癌患者治疗前血清铁蛋白水平与生存期的关系($\bar{x}\pm s$)

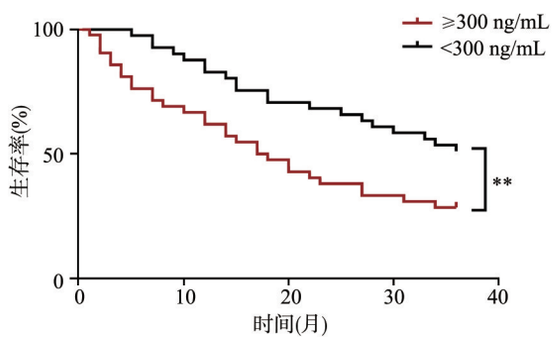
血清铁蛋白水平	n	PFS(月)
≥300 ng/mL	44	12.42±5.30
<300 ng/mL	41	18.93±7.26
t		4.69
P		0.00

2.4 治疗前后血清铁蛋白水平变化对肺癌患者生存率的影响

升高组患者的PFS、3年生存率短/低于降低组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表2、图4。

3 讨论

肺癌免疫疗法因有助于免疫系统识别和消除癌细胞备受关注,无论肺癌组织学类型和驱动突变状态如何,免疫疗法均能够实现持续缓解病情,被认为是

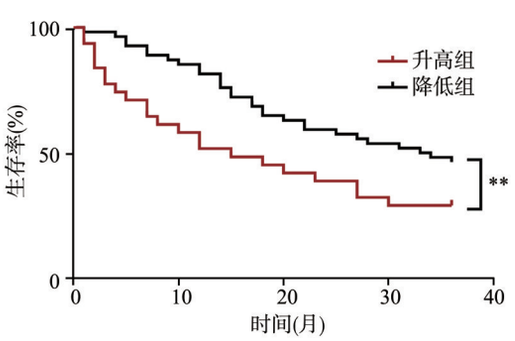


**:P<0.01

图3 肺癌患者治疗前血清铁蛋白水平与生存率的关系

表2 肺癌患者治疗前后血清铁蛋白水平变化与生存期的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PFS(月)
升高组	31	10.91±4.82
降低组	54	20.04±8.17
t		6.89
P		0.00



**:P<0.01

图4 肺癌患者治疗前后血清铁蛋白水平变化与生存率的关系

继传统疗法之后肿瘤疗法史上的一场革命。目前,对于无针对性遗传改变或药物禁忌证患者,两种或多种免疫疗法联合治疗已成为晚期肺癌的一线治疗标准,同时以PD-L1、TMB以及MSI作为常用疗效评估标志物,其中PD-L1是最常用的生物标志物,然而部分高表达PD-L1的患者对免疫治疗无反应,导致PD-L1的预

测敏感度降低,甚至出现累积致命副作用[10]。因此,肺癌免疫治疗患者需要更敏感的生物标志物来指导治疗和预测疗效。血清铁蛋白水平是反映体内铁储存含量的重要指标,血清铁蛋白清除障碍或铁蛋白合成来源增加是血清铁蛋白含量升高的主要因素,通常来说,各种肝病导致的肝功能损害是清除障碍的首要原因,其次恶性肿瘤则是导致铁蛋白合成增多的重要原因[11]。Sukiennicki等[12]研究显示,肺癌患者的血清铁蛋白水平较健康受试者明显升高,且与更高的肺癌发生风险有关。为进一步证实血清铁蛋白水平与肺癌疾病发展的关系,本研究比较了不同肿瘤分期、病理分型及PD-L1表达水平对血清铁蛋白水平的影响,结果显示,随着肿瘤分期增加血清铁蛋白水平也升高,可见肺癌患者病情进展时体内铁蛋白存在堆积,可一定程度反映病情状态。

研究表明,血清铁蛋白水平在预测肿瘤患者放化疗效果方面具有重要价值,其水平升高可保护肿瘤细胞免受化疗药物诱发的活性氧等杀伤效应,同时促进肿瘤细胞快速增殖,显著影响化疗药物整体疗效[13]。研究表明,阿霉素主要通过诱导细胞周期调节蛋白P21参与抗肿瘤效应,然而铁蛋白可直接抑制其表达,最终降低化疗药物敏感度,在给予小干扰RNA下调铁蛋白后可消除以上效应[14]。而临床研究证实,肝癌患者在得到有效治疗后血清铁蛋白水平显著下降,水平升高往往提示肿瘤进展或复发[15]。此外,血清铁蛋白水平同样可评估肿瘤患者预后质量,结直肠癌患者术后铁蛋白水平升高与生存时间缩短直接相关[16]。因此,血清铁蛋白在一定程度上与化疗敏感性呈负相关,肿瘤患者治疗前的血清铁蛋白水平越高,提示患者预后质量越差[17]。为全方面评估血清铁蛋白水平与肺癌患者免疫治疗效果和长期预后的关系,本研究以治疗前血清铁蛋白水平进行分组,参考既往研究中拟定的参考标准,将血清铁蛋白水平300 ng/mL作为分组阈值,同时将治疗前后的血清铁蛋白变化趋势作为标准进行分组比较,结果显示,血清铁蛋白水平≥300 ng/mL的患者以及治疗后升高组患者具有更差的免疫治疗效果;进一步的生存情况分析显示,治疗前血清铁蛋白水平≥300 ng/mL的患者以及治疗后升高组患者与更短/低的PFS和3年生存率相关。以上结果提示,血清铁蛋白水平是预测肺癌患者免疫治疗效果及预后的关键生物标志物,其异常升高与治疗应答率降低、生存期缩短及复发风险增加显著相关。

综上所述,肺癌患者治疗前血清铁蛋白水平升高及治疗后水平进一步升高与免疫治疗效果降低、生存期缩短显著相关,结合治疗前血清铁蛋白基线水平与治疗后动态变化,有望作为预测免疫治疗效果的临床标志物组合。

[参考文献]

[1] 郭兰伟,蔡 林,朱称心,等. 中国人群肺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志,2024,45(5):626-632. doi:10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00233.

[2] Qin Z, Zhang X, Chen Z, et al. Establishment and validation of an immune-based prognostic score model in glioblastoma[J]. Int Immunopharmacol,2020,85:106636. doi:10.1016/j.intimp.2020.106636.

[3] Meric-Bernstam F, Larkin J, Tabernero J, et al. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations [J]. Lancet, 2021, 397(10278):1010-1022. doi:10.1016/S0140-6736(20)32598-8.

[4] 吴金铭,马丽芳,王佳谊,等. 铁死亡的发生机制及其在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(9):811-817. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.104.16.

[5] Klditz K, Fadeel B. Three cell deaths and a funeral: macrophage clearance of cells undergoing distinct modes of cell death [J]. Cell Death Discov,2019,5:65. doi:10.1038/s41420-019-0146-x.

[6] 黄桂芹,付 宇,缪明星,等. 铁死亡介导的抗肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2023,50(7):700-704. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1321.

[7] Wang XE, Wang YH, Zhou Q, et al. Immunomodulatory effect of lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non-small cell lung cancer patients[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1):499-505. doi:10.1007/s12253-018-0545-y.

[8] 中华医学会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(4):257-287. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20240510-00189.

[9] Ji M, Li XD, Shi HB, et al. Clinical significance of serum ferritin in elderly patients with primary lung carcinoma[J]. Tumour Biol,2014,35(10):10195-10199. doi:10.1007/s13277-014-2317-y

[10] 彭凤翔,高蓉梅,李永春,等. 非小细胞肺癌患者血清铁蛋白表达水平及其对微血管侵犯预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志,2023,38(2):171-175. doi:10.3969/j.issn.1671-7414.

[11] Vinkenoog M, De Groot R, Lakerveld J, et al. Individual and environmental determinants of serum ferritin levels: a structural equation model[J]. Transfus Med,2023,33(2):113-122. doi:10.1111/tme.12902.

[12] Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, et al. Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence [J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0208610. doi:10.1371/journal.pone.0208610.

[13] 王会平,郜赵伟,陈 曦,等. 食管癌患者肿瘤异常蛋白与传统肿瘤标志物的相关性分析[J]. 重庆医学,2023,52(14):2138-2142. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.

[14] 徐 曼,段金霞,翟素平. 肌动蛋白骨架蛋白1,铁蛋白与非小细胞肺癌预后的相关性[J]. 实用癌症杂志,2023,38(6):895-897. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.

[15] Schwenk L, Wolf C, Dondorf F, et al. The impact of serum ferritin on overall survival following resection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Langenbecks Arch Surg, 2025, 410(1): 1-15. doi:10.1007/s00423-025-03737-1.

[16] Urback AL, Martens K, Mcmurry HS, et al. Serum ferritin and the risk of early-onset colorectal cancer[J]. World J Gastrointest Oncol,2024,16(8):3496-3506. doi:10.4251/wjgo.v16.i8.3496.

[17] Barahman M, Fard NNG, Bahadoram M, et al. Prognostic and diagnostic roles of serum ferritin level in cancer[J]. Immunopathologia Persa,2023,24(1):228-237. doi:10.34172/ipp.2023.40529.

(编辑:杨 颖)