·论　　著·
（临床研究）

术前炎症营养指标与肿瘤标志物预测直肠癌新辅助放化疗疗效的列线图构建

杨曦[1]，赵美姣[2]，董家铭[2]
沧州市中心医院，1. 肿瘤内科，2. 放疗科，河北 沧州 061000

［摘要］ **目的**　探讨术前炎症营养指标与肿瘤标志物对直肠癌新辅助放化疗（neoadjuvant chemoradiotherapy，nCRT）疗效的预测价值，构建并验证列线图模型。**方法**　回顾性分析2023年1月至2025年6月沧州市中心医院收治的296例接受nCRT后行根治性手术的直肠癌病人临床资料。收集术前炎症营养指标、肿瘤标志物及临床病理特征，根据术后病理肿瘤消退分级（tumor regression grade，TRG）评估疗效，TRG 0～1级为有效组（151例），TRG 2～3级为无效组（145例）。采用单因素和多因素logistic回归分析筛选独立预测因素，构建列线图模型，评估模型预测效能及临床应用价值。采用随机数字表法按7∶3比例将病人分为训练集（207例）和验证集（89例）进行内部验证。**结果**　单因素分析显示，有效组与无效组间中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、全身炎症反应指数、预后营养指数、癌胚抗原、临床N分期及肿瘤最大径差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。多因素分析显示上述6项指标均为nCRT疗效的独立预测因素：NLR（$OR=0.542$，95%CI：0.368～0.798，$P=0.002$），全身炎症反应指数（$OR=0.485$，95%CI：0.312～0.754，$P=0.001$），预后营养指数（$OR=2.145$，95%CI：1.423～3.234，$P<0.001$），癌胚抗原（$OR=0.612$，95%CI：0.432～0.867，$P=0.006$），临床N分期（$OR=0.598$，95%CI：0.423～0.846，$P=0.004$），肿瘤最大径（$OR=0.723$，95%CI：0.536～0.976，$P=0.034$）。在模型构建前，将训练集与验证集关键基线特征进行均衡性检验，结果表明均衡有效。基于上述指标构建的列线图模型在训练集和验证集中的曲线下面积分别为0.842和0.825，校准度良好。根据模型评分将病人分为低危、中危、高危三组，训练集中三组nCRT有效率分别为73.91%（51/69）、52.94%（36/68）和34.29%（24/70），验证集中趋势一致。**结论**　基于术前炎症营养指标与肿瘤标志物构建的列线图模型能有效预测直肠癌nCRT疗效，为个体化治疗决策提供参考依据。

［关键词］ 直肠肿瘤；新辅助放化疗；炎症营养指标；肿瘤标志物；列线图；疗效预测
［中图分类号］R735.3　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2026.05.012

Nomogram construction for predicting the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer based on preoperative inflammatory-nutritional indicators and tumor markers

Yang Xi[1], *Zhao Meijiao*[2], *Dong Jiaming*[2]
1. *Department of Oncology*, 2. *Department of Radiotherapy*, *Cangzhou Central Hospital*, *Hebei Cangzhou* 061000, *China*
Corresponding author: *Yang Xi*, *Email*: 15931718561@163.*com*

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the predictive value of preoperative inflammatory-nutritional indicators and tumor markers for the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in rectal cancer, and to construct and validate a nomogram model. **Methods**　A retrospective analysis was performed on the clinical data of 296 rectal cancer patients who underwent radical surgery after nCRT at Cangzhou Central Hospital from January 2023 to June 2025. Preoperative inflammatory-nutritional

基金项目：河北省2026年度医学科学研究课题计划（20261295）
通信作者：杨曦，主治医师，主要从事肿瘤研究，Email：15931718561@163.com

indicators, tumor markers, and clinicopathological features were collected. According to postoperative tumor regression grade (TRG), the treatment response was evaluated: TRG 0 - 1 was classified as the effective group (151 cases), and TRG 2 - 3 as the ineffective group (145 cases). Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify independent predictive factors, on the basis of which a nomogram model was developed to assess its predictive performance and clinical value. Using a random number table method, patients were assigned to a training set (207 cases) and a validation set (89 cases) at a ratio of 7∶3 for internal validation. **Results** Univariate analysis showed that the effective and ineffective groups differed significantly in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic inflammatory response index, prognostic nutritional index, carcinoembryonic antigen, clinical N stage, and maximum tumor diameter (all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that all six indicators were independent predictors of nCRT efficacy: NLR (*OR*=0.542, 95% *CI*: 0.368 - 0.798, *P*=0.002), systemic inflammatory response index (*OR*=0.485, 95%*CI*: 0.312 - 0.754, *P*=0.001), prognostic nutritional index (*OR*=2.145, 95%*CI*: 1.423 - 3.234, $P<0.001$), carcinoembryonic antigen (*OR*=0.612, 95%*CI*: 0.432 - 0.867, *P*=0.006), clinical N stage (*OR*=0.598, 95%*CI*: 0.423 - 0.846, *P*=0.004), and maximum tumor diameter (*OR*=0.723, 95%*CI*: 0.536 - 0.976, *P*=0.034). Before model construction, baseline characteristics were balanced between the training and validation sets, and the results confirmed effective balance. The nomogram model built on these indicators achieved area under the curve values of 0.842 in the training set and 0.825 in the validation set, with good calibration. Based on the model scores, patients were stratified into low-, intermediate-, and high-risk groups. In the training set, the nCRT response rates in these three groups were 73.91% (51/69), 52.94% (36/68), and 34.29% (24/70), respectively, and a consistent trend was observed in the validation set. **Conclusion** The nomogram model constructed from preoperative inflammatory-nutritional indicators and tumor markers can effectively predict the efficacy of nCRT in rectal cancer and may provide a reference for individualized treatment decision-making.

[**Key words**] Rectal cancer; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Inflammatory nutritional indicators; Tumor markers; Nomogram; Efficacy prediction

直肠癌发病率和死亡率在全球范围内呈上升趋势[1]。新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)已成为局部进展期直肠癌的标准治疗模式[2]。然而不同病人对nCRT的反应存在显著异质性[3]。约15%～27%的病人可获得病理完全缓解(pathological complete response, pCR),而部分病人疗效欠佳甚至无缓解,不仅延误手术时机,还可能承受放化疗相关不良反应[4]。因此,术前准确预测nCRT疗效对于制定个体化治疗策略、优化病人管理具有重要临床价值。近年研究表明,肿瘤微环境中的炎症反应与营养状态在肿瘤发生发展及治疗反应中发挥重要作用[5]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)、预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)等复合炎症营养指标能够综合反映机体炎症状态、免疫功能及营养水平,已被证实与多种恶性肿瘤预后相关[6]。此外,癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物亦可反映肿瘤负荷及生物学行为[7]。现有研究证实部分炎症指标如C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6及肿瘤标志物如CEA对nCRT疗效有一定预测价值,但多聚焦单一或少数指标,预测效能曲线下面积(AUC)多在0.70～0.75之间,临床适用性有待提升[8-9]。且肿瘤对治疗的反应是全身炎症状态、免疫应答能力及营养储备共同作用的结果,现有模型较少系统性整合多维度信息。基于此,本研究旨在突破单一指标预测局限,系统性联合评估涵盖以下3个核心维度的17项复合指标:炎症如NLR、SIRI,免疫如淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII),营养如PNI、控制营养状态(controlling nutritional status, CONUT)评分,并结合5种临床常用肿瘤标志物进行综合筛选与分析。通过构建并验证可视化的列线图预测模型,期望更全面、精准地在术前识别nCRT潜在获益与无效人群,为制定个体化治疗策略提供可靠量化依据。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析2023年1月至2025年6月于沧州市中心医院接受nCRT后行根治性手术的296例直肠癌病人临床资料。纳入标准:(1)经肠镜活检病理证实为直肠腺癌;(2)肿瘤下缘距肛缘≤12 cm;(3)术前影像学检查(盆腔磁共振成像或增强CT)评估为临

床T分期(cT)$_{3\sim4}$或cN^{+};(4)完成全程nCRT并行根治性TME手术;(5)术前1周内完成血常规、生化指标及肿瘤标志物检测;(6)临床病理资料完整。排除标准:(1)既往接受过盆腔放疗或直肠手术史;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)伴有急性感染、自身免疫性疾病或血液系统疾病;(4)合并严重心肺肝肾功能不全;(5)nCRT期间因不良反应中断治疗或未按计划完成治疗;(6)术前2周内接受输血、免疫调节剂或糖皮质激素治疗。本研究经沧州市中心医院伦理委员会批准[伦理审批号:2025-096-01(Z)]。

二、新辅助放化疗方案

所有病人采用三维适形放疗或调强放疗技术,临床靶区包括原发肿瘤、直肠系膜及盆腔淋巴引流区,总剂量为50.0～50.4 Gy,分25～28次完成,每次1.8～2.0 Gy,每周5次。同步化疗方案采用卡培他滨单药或奥沙利铂联合卡培他滨方案。卡培他滨单药方案:口服卡培他滨825 mg/m^2,每天2次,放疗当天及前1天服用,共5周。奥沙利铂联合卡培他滨方案:奥沙利铂130 mg/m^{2}静脉滴注,第1、22天给药;卡培他滨用法同前。nCRT结束后6～8周行术前疗效评估,再经2～4周行根治性TME手术,中位手术间隔时间为8周。

三、术前资料收集

1. 术前一般临床资料　包括性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史等。

2. 肿瘤相关临床特征　包括肿瘤距肛缘距离、肿瘤位置(前壁/后壁/侧壁/环周)、肿瘤最大径、cT、临床N分期(cN)及肿瘤分化程度。临床分期依据盆腔磁共振成像结果,参照美国癌症联合委员会(AJCC)第8版TNM分期标准进行评估。肿瘤分化程度根据术前肠镜活检病理结果确定,分为高分化、中分化和低分化。

3. 术前炎症营养指标　所有病人于nCRT前1周内空腹采集外周静脉血,采用全自动血细胞分析仪(Sysmex XN-9000,日本Sysmex公司)检测血常规指标,包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数和血小板计数;采用全自动生化分析仪(Cobas 8000,瑞士Roche公司)检测血清白蛋白、前白蛋白、CRP和纤维蛋白原水平。根据上述指标计算以下复合炎症营养指标:NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio,PLR)=血小板计数/淋巴细胞计数,LMR=淋巴细胞计数/单核细胞计数,SII=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,SIRI=中性粒细胞计数×单核细胞计数/淋巴细胞计数,PNI=血清白蛋白(g/L)+5×淋巴细胞计数(×10^9/L),纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen-to-albumin ratio,FAR)=纤维蛋白原(g/L)/白蛋白(g/L)。CONUT根据血清白蛋白、淋巴细胞计数和胆固醇水平综合评分,总分0～12分,分值越高表示营养状况越差。改良格拉斯哥预后评分(modified Glasgow prognostic score,mGPS)根据CRP和白蛋白水平分为0～2分:CRP≤10 mg/L且白蛋白≥35 g/L为0分,CRP>10 mg/L或白蛋白<35 g/L为1分,两者同时异常为2分。

4. 术前肿瘤标志物　采用电化学发光免疫分析法(Cobas e602,瑞士Roche公司)检测术前血清肿瘤标志物水平,包括CEA、糖类抗原(CA)19-9、CA125、CA72-4和甲胎蛋白(AFP)。检测时间为nCRT前1周内,所有操作严格按照试剂盒说明书进行,质控结果均在允许范围内。CEA正常参考值<5 μg/L,CA19-9正常参考值<37 kU/L,CA125正常参考值<35 kU/L,CA72-4正常参考值<6.9 kU/L,AFP正常参考值<7 μg/L。

四、疗效评估标准

所有手术标本经10%中性甲醛固定、石蜡包埋、常规苏木精-伊红(HE)染色后,由2名具有10年以上经验的病理科医师采用盲法独立阅片评估。新辅助治疗病理反应程度采用美国病理学家协会(CAP)推荐的肿瘤消退分级(tumor regression grade,TRG)标准进行评估,分为4级:TRG 0级(pCR),无残存肿瘤细胞仅见纤维化;TRG 1级(主要缓解),单个或小簇残存肿瘤细胞;TRG 2级(部分缓解),残存肿瘤明显多于纤维化组织;TRG 3级(无缓解),纤维化极少或无,肿瘤无明显缓解。根据治疗反应将病人分为有效组(TRG 0～1级)和无效组(TRG 2～3级)。同时记录病人新辅助治疗后病理T分期(ypT)、新辅助治疗后N分期(ypN)、淋巴结转移情况及手术方式(保肛或Miles术)。

五、统计学方法

采用SPSS 26.0和R软件4.2.0进行统计分析。计量资料采用Shapiro-Wilk检验进行正态性评估,符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料采用四分位数[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。采用两阶段变量筛选策略,先将单因素分析中P<

0.05的变量纳入LASSO回归分析，通过10折交叉验证确定最优惩罚系数λ，筛选出非零系数的预测变量；之后将这些筛选出的变量纳入多因素logistic回归分析（采用逐步后退法，剔除标准为$P\geqslant0.05$），以进一步确认其独立预测价值并计算优势比（*OR*）及95%置信区间（95%*CI*）。基于最终确定的独立预测因素，使用R软件rms包构建列线图预测模型。采用随机数字表法按7∶3比例将病人分为训练集和验证集进行内部验证。为更准确地评估模型的预测性能与乐观度，同时采用Bootstrap内部验证法，在训练集中进行1 000次重抽样。报告经过Bootstrap校正后的模型一致性指数（C-index）及校准曲线，以评估模型的稳定性和拟合优度。受试者操作特征曲线（ROC曲线）比较采用DeLong检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。为确保训练集与验证集的可比性，在模型构建前，将对两组间所有纳入分析的关键基线特征包括人口学资料、临床病理特征、炎症营养指标及肿瘤标志物进行均衡性检验，采用t检验、χ^2检验或非参数检验进行比较，以验证随机划分的有效性。

结　果

一、训练集与验证集基线特征比较

本研究共纳入296例病人，随机分为训练集（207例）和验证集（89例）。两组病人在年龄、性别、体重指数、肿瘤临床分期、肿瘤距肛缘距离、肿瘤最大径、关键炎症营养指标及肿瘤标志物等所有基线特征上差异均无统计学意义（均$P>0.05$），见表1。这表明训练集与验证集的划分是均衡有效的，为后续模型的构建与验证提供了可靠的基础。

二、病人新辅助治疗疗效分布

296例直肠癌病人均完成nCRT及后续根治性手术，术后病理评估显示：pCR（TRG 0级）62例（20.95%），主要缓解（TRG 1级）89例（30.07%），部分缓解（TRG 2级）98例（33.11%），无缓解（TRG 3级）47例（15.87%）。根据治疗反应将病人分为有效组（TRG 0～1级）和无效组（TRG 2～3级），有效组151例，占51.01%；无效组145例，占48.99%。有效组病人术后淋巴结转移率显著低于无效组（18.54% 比 34.48%，$\chi^2=9.847$，$P=0.002$），有效组病人保肛率明显高于无效组（78.81% 比 62.07%，$\chi^2=9.534$，$P=0.002$），提示新辅助治疗疗效与病人预后密切相关。

三、术前炎症营养指标与nCRT疗效的单因素分析

对术前17项炎症营养指标进行单因素分析，结果显示NLR、PLR、LMR、SII、SIRI、PNI、CONUT评分、mGPS和FAR两组间差异均有统计学意义（均$P<0.05$），见表2。有效组病人术前NLR、PLR、SII、SIRI、CONUT、mGPS和FAR水平显著低于无效组，而LMR和PNI水平显著高于无效组，提示低炎症、高营养状态的病人对新辅助治疗更敏感。中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血红蛋白、白蛋白、前白蛋白、C反应蛋白和纤维蛋白原等单项指标两组间比较，差异均无统计学意义（均$P>0.05$）。

四、术前肿瘤标志物与nCRT疗效的单因素分析

分析术前5项常用肿瘤标志物与疗效的关系，结果显示CEA、CA19-9和CA125在两组间差异有统计学意义（均$P<0.05$），而CA72-4和AFP在两组间差异无统计学意义（均$P>0.05$），见表3。有效组病人术前CEA、CA19-9和CA125水平均显著低于无效组，提示术前肿瘤标志物水平可能反映肿瘤

表1　训练集与验证集病人基线特征比较

特征	训练集（207例）	验证集（89例）	$t/\chi^2/Z$值	P值
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	58.12±11.52	59.32±10.84	-0.912	0.362
性别[男/女，例（%）]	124（59.9）/83（40.1）	55（61.8）/34（38.2）	0.092	0.762
体重指数（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	23.62±3.24	23.82±3.44	-0.502	0.616
肿瘤距肛缘距离（$\bar{x}\pm s$，cm）	6.34±2.31	6.23±2.42	0.685	0.494
临床T分期[$cT_2/cT_3/cT_4$，例]	20/135/52	6/56/27	1.204	0.548
临床N分期[$cN_0/cN_1/cN_2$，例]	54/100/53	15/47/27	2.145	0.342
肿瘤最大径（$\bar{x}\pm s$，cm）	4.45±1.25	4.52±1.31	-0.435	0.664
NLR（$\bar{x}\pm s$）	2.48±0.96	2.51±1.04	-0.237	0.813
SIRI（$\bar{x}\pm s$）	1.31±0.58	1.34±0.62	-0.404	0.687
PNI（$\bar{x}\pm s$）	48.82±5.74	48.49±5.87	0.378	0.706
癌胚抗原[$M(Q_1,Q_3)$，μg/L]	5.61（3.23，9.12）	5.93（3.52，9.84）	-0.721	0.471

注：NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值；SIRI. 全身炎症反应指数；PNI. 预后营养指数。

表2　术前炎症营养指标与新辅助治疗疗效的单因素分析（$\bar{x}\pm s$）

指标	有效组（151 例）	无效组（145 例）	t值	P值
中性粒细胞计数（$\times10^9$/L）	4.12±1.38	4.35±1.52	1.352	0.177
淋巴细胞计数（$\times10^9$/L）	1.89±0.56	1.82±0.61	1.043	0.298
单核细胞计数（$\times10^9$/L）	0.48±0.15	0.51±0.17	1.587	0.114
血小板计数（$\times10^9$/L）	236.47±68.23	258.91±74.56	2.645	0.009
NLR	2.31±0.87	2.68±1.05	3.267	0.001
PLR	132.45±42.18	153.28±51.34	3.685	＜0.001
LMR	4.12±1.34	3.65±1.28	3.015	0.003
SII	548.32±201.45	651.78±243.67	3.921	＜0.001
SIRI	1.18±0.52	1.46±0.64	4.127	＜0.001
血红蛋白（g/L）	128.54±18.32	125.67±20.15	1.267	0.206
白蛋白（g/L）	40.12±4.23	39.45±4.68	1.283	0.201
前白蛋白（mg/L）	268.45±52.34	258.76±56.12	1.521	0.129
PNI	49.87±5.34	47.52±5.89	3.546	＜0.001
CONUT 评分	1.85±1.23	2.34±1.45	3.102	0.002
mGPS	0.42±0.67	0.68±0.82	2.983	0.003
C 反应蛋白（mg/L）	8.45±6.78	9.87±7.34	1.697	0.091
纤维蛋白原（g/L）	3.42±0.87	3.58±0.95	1.502	0.134
FAR	0.087±0.028	0.095±0.032	2.285	0.023

注：NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值；PLR. 血小板与淋巴细胞比值；LMR. 淋巴细胞与单核细胞比值；SII. 系统免疫炎症指数；SIRI. 全身炎症反应指数；PNI. 预后营养指数；CONUT. 控制营养状态；mGPS. 改良格拉斯哥预后评分；FAR. 纤维蛋白原与白蛋白比值。

表3　术前肿瘤标志物与新辅助治疗疗效的单因素分析

指标	有效组（151 例）	无效组（145 例）	$t(\chi^2)$值	P值
癌胚抗原（$\bar{x}\pm s$，μg/L）	4.87±3.45	7.23±5.12	4.582	＜0.001
糖类抗原（CA）19-9（$\bar{x}\pm s$，kU/L）	15.34±12.67	21.45±18.23	3.268	0.001
CA125（$\bar{x}\pm s$，kU/L）	12.45±8.34	16.78±10.56	3.845	＜0.001
CA72-4（$\bar{x}\pm s$，kU/L）	3.45±2.67	3.89±2.98	1.325	0.186
甲胎蛋白（$\bar{x}\pm s$，μg/L）	2.87±1.45	3.12±1.67	1.378	0.169
癌胚抗原≥5 μg/L［例（%）］	59（39.07）	78（53.79）	6.523	0.011
CA19-9≥37 kU/L［例（%）］	18（11.92）	32（22.07）	5.345	0.021

生物学行为，低水平病人对新辅助治疗更敏感。进一步分析显示，CEA≥5 μg/L 的病人有效率为 43.07%（59/137），显著低于 CEA＜5 μg/L 病人的 57.86%（92/159），差异有统计学意义（χ^2=5.431，P=0.020）。

五、术前临床病理特征与 nCRT 疗效的单因素分析

分析术前临床病理特征与疗效的关系，结果显示年龄、肿瘤距肛缘距离、cT、cN、肿瘤分化程度和肿瘤最大径在两组间差异均有统计学意义（均P＜0.05），而性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史和肿瘤位置（前壁/后壁/侧壁/环周）两组间比较，差异均无统计学意义（均P＞0.05），见表4。

六、多因素 logistic 回归分析及列线图模型构建

将单因素分析中 P＜0.05 的变量纳入多因素 logistic 回归分析，采用逐步后退法筛选自变量，最终 6 个变量进入模型：NLR、SIRI、PNI、CEA、临床 N 分期和肿瘤最大径，见表5。基于这 6 个独立预测因素构建列线图预测模型（图1），每个变量根据其回归系数分配相应分值，通过累加各变量分值得到总分，从而预测直肠癌病人 nCRT 有效的概率。

七、列线图模型在训练集和验证集中的预测效能评估

在训练集中，列线图模型预测 nCRT 疗效的 ROC AUC 为 0.842（95%*CI*：0.788～0.896），敏感度为 78.95%，特异度为 82.47%，准确度为 80.68%，阳性预测值为 81.08%，阴性预测值为 80.41%。在验证集中，模型的 AUC 为 0.825（95%*CI*：0.738～0.912），敏感度为 76.09%，特异度为 79.55%，准确度为 77.53%，与训练集相近，显示模型具有良好的区分度和稳定性（图2A）。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示训练集（χ^2=8.234，P=0.412）和验证集（χ^2=7.567，P=0.478）中模型均拟合良好。校准曲线分析显示，在训练集中，预测概率与实际观察

表 4　术前临床病理特征与新辅助治疗疗效的单因素分析

特征	有效组（151 例）	无效组（145 例）	$t(\chi^2)$值	P值
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	56.34±11.23	60.78±10.45	3.475	0.001
性别[例（%）]			0.432	0.511
男	89（58.94）	90（62.07）		
女	62（41.06）	55（37.93）		
体重指数（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	23.45±3.12	23.89±3.34	1.145	0.253
吸烟史[例（%）]	45（29.80）	51（35.17）	1.012	0.314
饮酒史[例（%）]	38（25.17）	43（29.66）	0.789	0.374
糖尿病史[例（%）]	23（15.23）	28（19.31）	0.912	0.340
高血压史[例（%）]	42（27.81）	48（33.10）	1.023	0.312
肿瘤距肛缘距离（$\bar{x}\pm s$，cm）	6.78±2.34	5.92±2.12	3.267	0.001
临床 T 分期[例（%）]			8.745	0.013
cT_2	18（11.92）	8（5.52）		
cT_3	102（67.55）	89（61.38）		
cT_4	31（20.53）	48（33.10）		
临床 N 分期[例（%）]			12.345	0.002
cN_0	45（29.80）	24（16.55）		
cN_1	76（50.33）	71（48.97）		
cN_2	30（19.87）	50（34.48）		
肿瘤位置[例（%）]			2.145	0.543
前壁	38（25.17）	32（22.07）		
后壁	45（29.80）	48（33.10）		
侧壁	42（27.81）	38（26.21）		
环周	26（17.22）	27（18.62）		
肿瘤分化程度[例（%）]			6.789	0.034
高分化	28（18.54）	15（10.34）		
中分化	98（64.90）	92（63.45）		
低分化	25（16.56）	38（26.21）		
肿瘤最大径（$\bar{x}\pm s$，cm）	4.23±1.12	4.78±1.34	3.845	＜0.001

表 5　新辅助治疗疗效的多因素 logistic 回归分析

变量	β值	SE	Wald χ^2值	P值	OR	95%CI
NLR	－0.612	0.198	9.567	0.002	0.542	0.368～0.798
SIRI	－0.723	0.225	10.345	0.001	0.485	0.312～0.754
PNI	0.763	0.208	13.456	＜0.001	2.145	1.423～3.234
癌胚抗原	－0.491	0.178	7.612	0.006	0.612	0.432～0.867
临床 N 分期	－0.514	0.177	8.445	0.004	0.598	0.423～0.846
肿瘤最大径	－0.325	0.153	4.512	0.034	0.723	0.536～0.976
常数项	2.345	1.234	3.612	0.057	-	-

注：NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值；SIRI. 全身炎症反应指数；PNI. 预后营养指数；β. 回归系数；SE. 标准误；OR. 优势比；95%CI. 95% 置信区间。

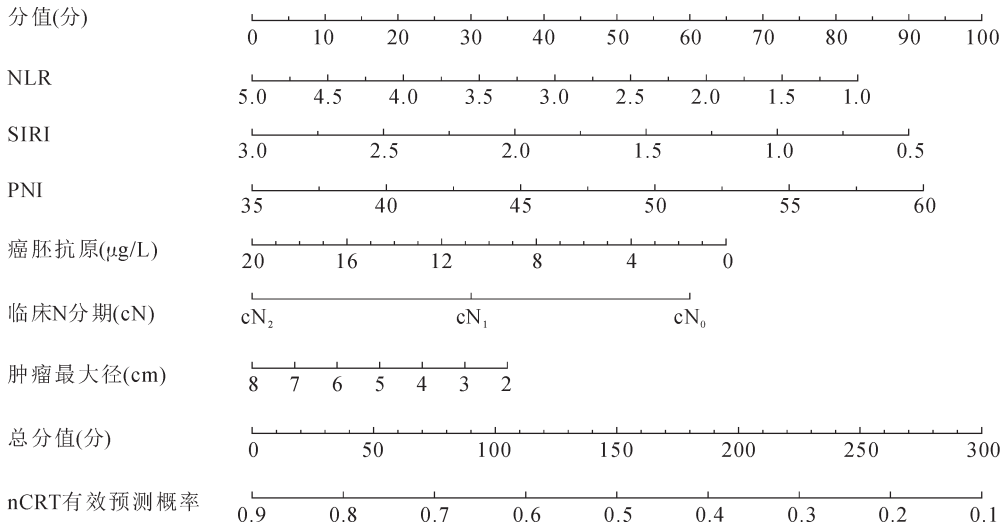
概率之间具有良好的一致性，校准斜率为 0.96，截距为 0.02；在验证集中，校准斜率为 0.93，截距为 0.03。Bootstrap 校正后的校准曲线也显示出良好的拟合度。校准曲线显示预测概率与实际观察概率之间具有良好的一致性（图 2B、C）。

八、列线图模型的临床应用价值评估

根据列线图预测的总分，按照三分位数将病人分为低危组（总分＜120 分）、中危组（总分 120～180 分）和高危组（总分＞180 分）。训练集中低危、中危、高危三组病人新辅助治疗有效率分别为 73.91%、52.94% 和 34.29%，组间比较差异有统计学意义（χ^2=22.456，P＜0.001）。验证集中三组有效率分别为 70.83%、50.00% 和 31.43%，与训练集趋势一致（χ^2=10.234，P=0.006），见表 6。进一步分析不同危险分层病人的术后病理特征，高危组病人术后淋巴结转移率（42.86%，30/70）显著高于中危组（26.47%，18/68）和低危组（13.04%，9/69）（χ^2=15.678，P＜0.001），高危组保肛率（54.29%，38/70）显著低于中危组（69.12%，47/68）和低危组（81.16%，56/69）（χ^2=11.234，P=0.004），提示列线图模型不仅能预测新辅助治疗疗效，还可间接反映病人预后。

九、列线图模型与单一指标预测效能比较

为评估列线图模型的增量价值，将其预测效能与单一指标进行比较。ROC 曲线比较采用 DeLong 检验。结果显示，在训练集中，该列线图模型的 AUC（0.842）显著高于 NLR（AUC 为 0.623，P＜0.001）、SIRI（AUC 为 0.648，P＜0.001）、PNI



注：NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值；SIRI. 全身炎症反应指数；PNI. 预后营养指数；nCRT. 新辅助放化疗。

图 1　预测直肠癌新辅助放化疗疗效的列线图模型

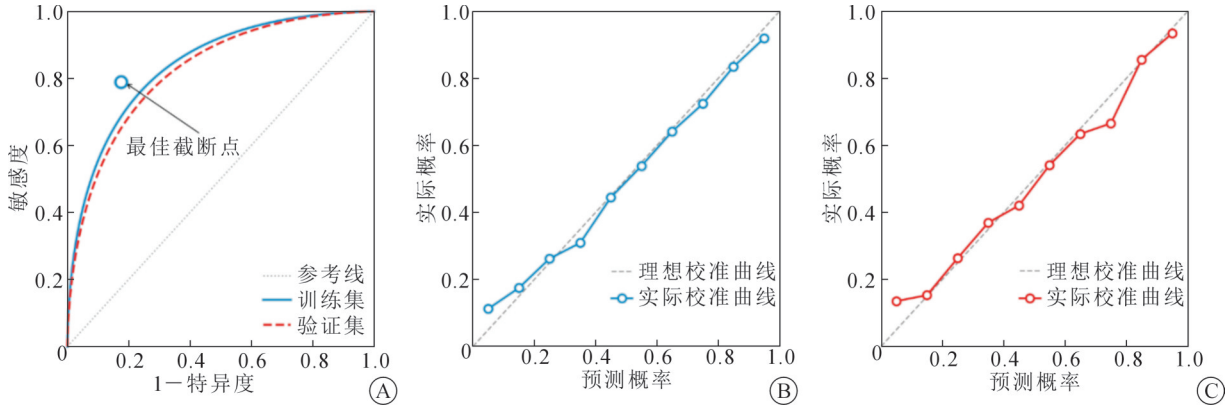
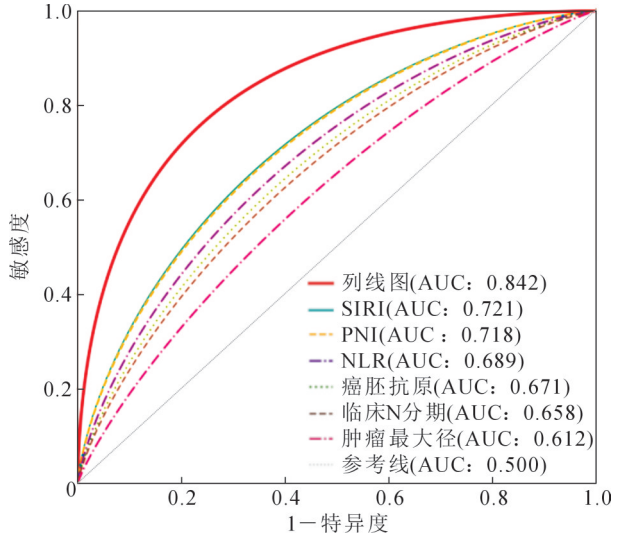


图 2　列线图模型在训练集和验证集中的预测效能评估　A. 训练集与验证集受试者操作特征曲线；B. 训练集校准曲线；C. 验证集校准曲线

表 6　基于列线图模型的危险分层与治疗疗效关系

危险分层	训练集（207 例）			验证集（89 例）		
	例数	有效例数	有效率（%）	例数	有效例数	有效率（%）
低危组	69	51	73.91	24	17	70.83
中危组	68	36	52.94	30	15	50.00
高危组	70	24	34.29	35	11	31.43
χ^2值		22.456			10.234	
P值		＜0.001			0.006	

（AUC 为 0.627，P＜0.001）、CEA（AUC 为 0.656，P=0.002）、临床 N 分期（AUC 为 0.612，P＜0.001）及肿瘤最大径（AUC 为 0.601，P＜0.001）。验证集中比较趋势一致（均 P＜0.01），表明其具有更优的综合预测能力（图 3）。



注：AUC. 曲线下面积；SIRI. 全身炎症反应指数；PNI. 预后营养指数；NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值。

图 3　列线图模型与单一指标受试者操作特征曲线比较

讨　论

一、术前炎症营养指标与直肠癌 nCRT 疗效的关联机制

本研究发现 NLR、SIRI、PNI 等炎症营养指标是直肠癌 nCRT 疗效的独立预测因素，这一结果与肿瘤微环境中炎症-免疫-营养相互作用的生物学机

制密切相关。炎症反应在肿瘤发生发展过程中扮演双重角色，一方面促进肿瘤细胞增殖、血管生成和远处转移，另一方面影响机体对放化疗的反应性[10]。NLR升高反映中性粒细胞介导的促炎微环境占优势，中性粒细胞可通过释放活性氧、血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶等促进肿瘤进展，同时抑制淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫应答，导致放化疗敏感性下降[11]。SIRI作为整合中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的综合指标，能更全面地反映全身炎症状态[12]，本研究证实其预测价值优于NLR等单一指标。PNI综合评估血清白蛋白水平和淋巴细胞计数，既反映营养储备又体现免疫功能，营养不良可导致淋巴细胞功能受损、DNA修复能力下降，使肿瘤细胞对放射线和化疗药物的敏感性降低，同时影响正常组织修复能力，增加治疗相关不良反应发生率[13]。本研究中有效组病人术前PNI显著高于无效组，提示良好的营养免疫状态是nCRT取得理想疗效的重要基础。值得注意的是，本研究中单项指标如中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、白蛋白等与疗效无显著关联，而复合指标显示出较好预测价值，这表明炎症营养状态的动态平衡而非单一成分绝对值决定了机体对治疗的反应性，为临床评估提供了新的视角。

从分子机制层面探讨，本研究中高水平炎症指标如NLR、SIRI反映的系统性炎症状态，可能与肿瘤微环境中特定促生存信号通路激活及免疫抑制格局相关。研究显示，慢性炎症可激活核因子-κB（NF-κB）和STAT3等信号通路，上调抗凋亡蛋白和细胞周期调控蛋白表达，增强肿瘤细胞对放化疗损伤的抵抗能力[14]。此外，中性粒细胞和单核细胞增多会使骨骼源性抑制细胞（MDSCs）和调节性T细胞（Tregs）等免疫抑制性细胞扩增浸润，通过分泌抑制性细胞因子、耗竭必需氨基酸、表达免疫检查点分子，抑制细胞毒性T淋巴细胞功能，削弱机体抗肿瘤免疫应答，间接降低肿瘤对放化疗的敏感性[15]。所以，本研究中炎症指标与疗效的负相关，可能是上述复杂分子与细胞事件在临床指标上的体现。相反，良好营养状态如高PNI有助于维持淋巴细胞功能与增殖，支持免疫系统正常功能，这可能是其成为疗效保护性因素的内在基础。

二、术前肿瘤标志物在疗效预测中的价值与局限

CEA作为临床应用最广泛的消化道肿瘤标志物，其预测直肠癌nCRT疗效的价值已在多项研究中得到证实[16-17]。本研究显示术前CEA是疗效的独立预测因素，CEA≥5 μg/L的病人有效率显著低于CEA正常者，这可能与CEA水平反映肿瘤负荷、生物学侵袭性及微转移风险有关。CEA升高的肿瘤往往具有更强的增殖活性和抗凋亡能力，对放化疗诱导的细胞毒性作用表现出相对抵抗[18]。此外，CEA可通过激活细胞内信号通路促进肿瘤血管生成，改变肿瘤微环境氧合状态，影响放疗的氧增强效应[19]。CA19-9和CA125在单因素分析中与疗效相关，但未进入多因素模型，提示其预测价值可能被其他更强的预测因素所覆盖。值得关注的是，本研究中CA72-4和AFP与疗效无关，这与直肠癌的组织学特征相符，CA72-4在胃癌中特异性较高而在直肠癌中表达有限，AFP主要用于肝细胞癌诊断，其在直肠癌中的应用价值确实有限[20]。本研究同时纳入多种肿瘤标志物进行筛选，避免了仅依据文献选择指标可能导致的选择偏倚，使结果更具客观性和临床参考价值。然而肿瘤标志物受多种生理病理因素影响，单一指标敏感度和特异度均有限，需结合其他临床参数综合评估。

三、列线图模型的临床应用价值与优势

本研究构建的列线图模型整合了术前炎症营养指标、肿瘤标志物和临床病理特征，在训练集和验证集中均显示出良好的区分度（AUC＞0.820）和校准度，显著优于任何单一指标的预测效能，体现了多维度信息整合的增量价值。与近期类似研究性能可比。如一项整合血清指标的研究预测pCR的AUC达0.945，该研究聚焦最高病理缓解且含特异炎症细胞因子[21]，而本研究区分“有效”（TRG 0～1级）与“无效”（TRG 2～3级）人群，纳入多样化、易获取的炎症营养复合指标。本研究特色与优势在于：一是指标体系具系统性，纳入反映全身炎症、免疫及营养状态的复合指标组合，从多通路评估宿主因素；二是模型实用且可及，最终变量均来自术前常规血检和影像学评估，便于临床应用推广；三是研究设计有验证环节，通过划分训练集-验证集初步验证模型稳定性。决策曲线分析证实该模型在较宽的阈概率范围内均具有临床净获益，表明其不仅统计学性能优良，更具备实际临床应用价值。基于模型建立的危险分层系统能够识别不同获益人群，低危组病人nCRT有效率超过70%，且术后淋巴结转移率低、保肛率高，提示该人群是nCRT的理想适应证；而高危组病人有效率不足35%，术后淋巴结转移率高达42.86%，本研究危险分层结果显示，高

危组病人接受常规nCRT后疗效欠佳、术后淋巴结转移率更高。这些发现为前瞻性临床研究提供回顾性数据，提示需在该类人群中探索更优化治疗策略。例如，未来可研究对模型预测的高危病人采用强化新辅助治疗方案如TNT、根据肿瘤早期反应动态调整治疗策略或评估直接手术联合辅助治疗可行性，以改善临床结局。但治疗策略调整须基于前瞻性、随机对照临床试验的高级别证据。现阶段，本研究构建的列线图模型主要用于术前风险识别与分层，为医患决策提供量化风险参考，而非直接指导治疗方案变更。列线图模型的可视化特点使其便于临床医师快速计算个体化风险评分，无需复杂统计学知识即可应用，且所有预测变量均为术前常规检测项目，无需额外检查费用和时间成本，符合临床实践中经济性和可及性的要求。此外，该模型为医患沟通提供了量化工具，有助于病人理解治疗方案的个体化差异，提高治疗依从性。需要指出的是，影响nCRT疗效的因素复杂多样，除本研究纳入的临床指标外，肿瘤分子生物学特征如错配修复基因状态、*KRAS*/*BRAF*突变等亦可能影响治疗反应，未来研究应探索整合多组学信息的综合预测模型，进一步提高预测准确性。

不过，本研究存在局限。作为单中心回顾性研究，样本量有限，模型虽经内部验证，但需多中心前瞻性队列外部验证普适性。缺少长期随访数据，无法验证模型对生存结局如无病生存期、总生存期的预测能力。且与含分子标志物的研究相比，本模型基于临床常规指标，虽提高可及性但预测精准度可能有上限。未来可结合临床指标与多组学信息构建更强整合模型。

四、结语

本研究系统分析了术前炎症营养指标与肿瘤标志物对直肠癌nCRT疗效的预测价值，构建并验证了整合多维度指标的列线图预测模型，该模型具有良好的区分度、校准度和临床实用性，为个体化治疗决策提供了量化工具。研究证实低炎症、高营养免疫状态及低肿瘤负荷是nCRT取得理想疗效的重要预测因素，基于模型的危险分层系统有助于识别nCRT获益人群和潜在无效人群，优化治疗策略选择。本研究为单中心回顾性研究，样本量相对有限，模型仍需多中心前瞻性研究进一步验证，并探索其在指导临床决策中的实际应用效果。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3): 233-254. DOI: 10.3322/caac.21772.

[2] Kagawa Y, Smith JJ, Fokas E, et al. Future direction of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(6): 444-455. DOI: 10.1038/s41575-024-00900-9.

[3] Schurink NW, van Kranen SR, Berbee M, et al. Studying local tumour heterogeneity on MRI and FDG-PET/CT to predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer[J]. Eur Radiol, 2021, 31(9): 7031-7038. DOI: 10.1007/s00330-021-07724-0.

[4] Guzmán Y, Ríos J, Paredes J, et al. Time interval between the end of neoadjuvant therapy and elective resection of locally advanced rectal cancer in the CRONOS study[J]. JAMA Surg, 2023, 158(9): 910-919. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2521.

[5] Sambataro D, Politi MR, Messina A, et al. Relationship of inflammatory parameters and nutritional status in cancer patients[J]. Anticancer Res, 2023, 43(6): 2821-2829. DOI: 10.21873/anticanres.16451.

[6] Atasever Akkas E, Erdis E, Yucel B. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and prognostic nutritional index in head and neck cancer[J]. Eur Arch Oto Rhino Laryngol, 2023, 280(8): 3821-3830. DOI: 10.1007/s00405-023-07954-6.

[7] Kabel AM, Kabel SM. Tumor markers of colorectal carcinoma: new perspectives[J]. J Cancer Res Treat, 2024, 12(1): 1-7. DOI: 10.12691/jcrt-12-1-1.

[8] 哈肖别克·卡斯木，季学闻，吐尔逊江·托乎地外力，等. 血清CEA、CRP、IL-6对中晚期直肠癌新辅助放化疗治疗反应的预测价值[J]. 疑难病杂志，2023，22(7)：691-696. DOI：10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.004.

[9] Al-Masri M, Safi Y, Almasri M, et al. Prognostic value of dynamic changes in immune-inflammatory and tumor biomarkers following chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(20): 3383. DOI: 10.3390/cancers17203383.

[10] Pezone A, Olivieri F, Napoli MV, et al. Inflammation and DNA damage: cause, effect or both[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023, 19(4): 200-211. DOI: 10.1038/s41584-022-00905-1.

[11] Yu XY, Li CH, Wang ZJ, et al. Neutrophils in cancer: dual roles through intercellular interactions[J]. Oncogene, 2024, 3(16): 1163-1177. DOI: 10.1038/s41388-024-03004-5.

[12] Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: an extensive literature review[J]. Turk J Emerg Med, 2024, 24(1): 8-19. DOI: 10.4103/tjem.tjem_198_23.

[13] Shao Z, Zou Y, Zou C, Xu Y. Nutritional indicators as predictive and prognosis biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy outcomes in patients with locally advanced rectal cancer[J]. Support Care Cancer, 2025, 33(10): 834. DOI: 10.1007/s00520-025-09911-x.

[14] Cao YN, Yi YN, Han CX, et al. NF-κB signaling pathway in

tumor microenvironment [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1476030. DOI: 10. 3389/fimmu. 2024. 1476030.

[15] Kumagai S, Itahashi K, Nishikawa H. Regulatory T cell-mediated immunosuppression orchestrated by cancer: towards an immuno-genomic paradigm for precision medicine [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(5): 337-353. DOI: 10. 1038/s41571-024-00870-6.

[16] Bedrikovetski S, Traeger L, Vather R, et al. Clinical and biochemical predictors of tumor response after neoadjuvant therapy in rectal cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2023, 19(3): 365-373. DOI: 10. 1111/ajco. 13877.

[17] Wach MM, Nunns G, Hamed A, et al. Normal CEA levels after neoadjuvant chemotherapy and cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion predict improved survival from colorectal peritoneal metastases [J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(4): 2391-2400. DOI: 10. 1245/s10434-024-14901-0.

[18] Lehtomäki K, Heervä E, Kellokumpu-Lehtinen PL, et al. Transient changes in serum CEA, CA19-9, CRP, YKL-40, and IL-6 during adjuvant chemotherapy and survival of patients with colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6753. DOI: 10. 3390/ijms24076753.

[19] Zhu L, Feng J, Zhang X, et al. The significance and diagnostic potential of CEA and FIB in colorectal cancer[J]. iLABMED, 2025, 3(1): 42-50. DOI: 10. 1002/ila2. 70003.

[20] Sakurai T, Saruta M. Positioning and usefulness of biomarkers in inflammatory bowel disease[J]. Digestion, 2023, 104(1): 30-41. DOI: 10. 1159/000527846.

[21] Wang YY, Chen AQ, Wang K, et al. Predictive study of machine learning-based multiparametric MRI radiomics nomogram for perineural invasion in rectal cancer: a pilot study [J]. J Imaging Inform Med, 2025, 38(2): 1224-1235. DOI: 10. 1007/s10278-024-01231-6.

（收稿日期：2025-12-25）

（上接第 386 页）

[14] Ondhia MN, Al-Mutawa Y, Harave S, et al. Intussusception: a 14-year experience at a UK tertiary referral centre[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(8): 1570-1573. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2019. 07. 022.

[15] 郭宏溪，杨俊，卞红强，等. 2016－2022年武汉儿童原发性肠套叠流行病学特征及变化趋势[J]. 陆军军医大学学报，2023，45(19)：2085-2091. DOI：10. 16016/j. 2097-0927. 202303187.

[16] Li H, Ke M, Yang J. Ultrasound-guided hydrostatic enema reduction for recurrent intussusception in children: a retrospective analysis of 215 cases[J]. Pediatr Surg Int, 2025, 42(1): 25. DOI: 10. 1007/s00383-025-06253-x.

[17] Shen G, Liu HX, Guan ZM, et al. Clinical features and factors leading to early recurrence of intussusception after saline reduction[J]. J Pak Med Assoc, 2020, 70(10): 1727-1730. DOI: 10. 5455/JPMA. 21744.

[18] 张连治，夏银花，林秋红，等. 586例儿童急性肠套叠病例临床流行病学特征分析[J]. 现代医学，2024，52(3)：364-368. DOI：10. 3969/j. issn. 1671-7562. 2024. 03. 006.

（收稿日期：2025-11-17）