

# 晚期肺癌炎症指数对类风湿性关节炎患者肿瘤死亡率的预测价值



孙培凯, 马嫣然, 路佳豪, 余 静, 谢丛华

武汉大学中南医院肺部肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

**【摘要】目的** 探讨晚期肺癌炎症指数 (advanced lung cancer inflammation index, ALI) 对类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者肿瘤死亡率的影响及对预后的预测价值。**方法** 回顾性分析 1999—2018 年美国国家健康与营养调查数据库 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 中 RA 患者的临床资料。在对潜在混杂因素进行调整后, 采用 Kaplan-Meier 曲线和多变量 Cox 回归风险模型评估 RA 患者肿瘤死亡率与 ALI 之间的关联, 通过限制性立方样条曲线 (restricted cubic spline, RCS) 量化二者的非线性关系, 并进行亚组分析以提高结果的可靠性。**结果** 共纳入 2 562 例 RA 患者, 根据 ALI 水平将其分为三等分组 (T1、T2 和 T3), 每个三等分组包含 854 例患者。结果表明, 与 T1 组相比, T2 组 [ 风险比 (hazard ratio, HR) =0.49, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 0.33~0.65,  $P < 0.001$ ] 和 T3 组 (HR=0.32, 95%CI: 0.17~0.58,  $P < 0.001$ ) 患者的肿瘤死亡率逐渐降低。ALI 与 RA 患者肿瘤死亡率之间呈 L 型非线性负相关关系。RA 患者肿瘤死亡率的 ALI 临界值为 96.77, 在该临界值以下, ALI 每上升 10 个单位, 肿瘤死亡风险降低 10% (HR=0.90, 95%CI: 0.85~0.95,  $P < 0.001$ ); 在该临界值以上, ALI 的增加与 RA 患者肿瘤死亡风险之间无相关性 (HR=1.03, 95% CI: 0.97~1.09,  $P=0.321$ )。亚组分析结果显示, 不同亚组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** ALI 综合了炎症和营养参数, 可作为一种经济有效且容易获得的工具, 用于指导 RA 伴恶性肿瘤患者的临床治疗和预后评估。

**【关键词】**晚期肺癌炎症指数; 类风湿性关节炎; 肿瘤; 死亡率; 预测; 炎症标志物; 生存分析

**【中图分类号】** R 593.22; R 73 **【文献标识码】** A

Predictive value of the advanced lung cancer inflammation index for cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis

SUN Peikai, MA Yanran, LU Jiahao, YU Jing, XIE Conghua

Department of Lung Cancer Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: XIE Conghua, Email: chxie\_65@whu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To explore the impact of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) on the cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA) and its predictive value for prognosis. **Methods** The clinical data of RA patients in the National Health and Nutrition

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202502027

通信作者: 谢丛华, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, Email: chxie\_65@whu.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

Examination Survey (NHANES) database in the United States from 1999 to 2018 were retrospectively analyzed. After adjusting for potential confounding factors, the Kaplan-Meier curve and multivariable Cox regression risk model were used to evaluate the associations between cancer mortality and ALI in RA patients. The restricted cubic spline (RCS) was used to quantify the nonlinear relationship between the two, and subgroup analysis was conducted to enhance the reliability of the results. **Results** A total of 2 562 RA patients were included and divided into triple subgroups (T1, T2 and T3) based on ALI levels, with 854 patients in each triple subgroup. The results showed that compared with the T1 group, the cancer mortality gradually decreased in the T2 group [hazard ratio (HR)=0.49, 95% confidence interval (CI): 0.33-0.65,  $P<0.001$ ] and the T3 group (HR=0.32, 95%CI: 0.17-0.58,  $P<0.001$ ). There was an L-shaped nonlinear negative correlation between ALI and the cancer mortality of RA patients. The critical value of ALI for the cancer mortality rate of RA patients was 96.77. Below this critical value, for each 10-unit increase in ALI, the risk of cancer death decreased by 10% (HR=0.90, 95%CI: 0.85-0.95,  $P<0.001$ ); above this critical value, there was no significant association between the increase in ALI and the risk of cancer death in RA patients (HR=1.03, 95%CI: 0.97-1.09,  $P=0.321$ ). Subgroup analysis showed no statistically significant differences among different subgroups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** ALI combines inflammatory and nutritional parameters and can be used as a cost-effective and readily available tool for guiding the clinical treatment and prognostic assessment of RA patients with malignant tumors.

**【Keywords】** Advanced lung cancer inflammation index; Rheumatoid arthritis; Cancer; Mortality; Prediction; Inflammatory markers; Survival analysis

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的自身免疫性疾病, 主要表现为滑膜炎和关节的进行性损害, 通常会导致疼痛和身体功能受限<sup>[1]</sup>。严重情况下, RA 可能导致残疾甚至死亡<sup>[2]</sup>。在全球范围内, RA 对公共卫生构成了重大挑战, 2020 年报告的发病人数约为 1 760 万例, 预计到 2050 年将增至 3 100 万例<sup>[3]</sup>。RA 的发病机制尚不清楚, 其与肿瘤之间的关系也尚未明确。与银屑病等其他自身免疫性疾病不同, RA 主要涉及 IL-23-IL-17 轴, 此外还有多种途径均可能导致其发病; 即使症状相似, RA 患者的临床表现也各不相同, 反映了其潜在机制的异质性<sup>[4-5]</sup>。营养不良在肿瘤和 RA 患者中均较为常见, 也与 RA 患者的死亡风险增加密切相关<sup>[6]</sup>。迄今为止, 尚未找到 RA 的根治方法, 其合并肿瘤的预后较差; 不同患者的治疗干预效果也大相径庭, 这凸显了确定可靠的预后指标以指导个体化治疗的必要性<sup>[7]</sup>。晚期肺癌炎症指数 (advanced lung cancer inflammation index, ALI) 是一种综合营养状况和炎症指标的指数, 包括血清白蛋白 (albumin, ALB)、体重指数 (body mass index, BMI) 和中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)。有研究表明, ALI 与多种肿瘤的预后有关, 包括肺癌、

结直肠癌、胰腺癌、食管癌和胃癌等<sup>[8-12]</sup>。RA 已被证实与非霍奇金淋巴瘤、甲状腺癌、肺癌和尿道癌等恶性肿瘤的发病率升高有关<sup>[13-14]</sup>。本研究旨在探究 ALI 与 RA 患者肿瘤死亡风险之间的关联, 进一步评估 ALI 对 RA 合并肿瘤患者的预后价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究数据来源于 1999—2018 年美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 数据库, NHANES 是由美国国家卫生统计中心 (National Center for Health Statistics, NCHS) 开展的一项调查, 它纳入了不同性别、种族、年龄和社会经济背景的参与者。收集的数据来源于家庭访谈和实验室评估, 以评估慢性病在人群中的流行情况。本研究中研究对象的纳入标准为年龄在 20 岁及以上的 RA 患者。排除标准: ①缺少 RA 诊断信息; ②缺少生存随访信息; ③缺少 ALB、BMI、中性粒细胞、淋巴细胞或其他重要协变量数据。

### 1.2 ALI 计算

ALI 的计算公式:  $ALI = ALB (g/dL) \times BMI (kg/m^2) / NLR$ 。本研究根据 ALI 值将参与者

分为三等分,以便进一步分析。

### 1.3 主要结局指标

主要结局指标为肿瘤死亡率。本研究对参与者的死亡状况进行监测,监测时间从其注册之日起至 2019 年 12 月 31 日。生存数据与国家死亡指数 (national death index, NDI) 文件相匹配,肿瘤死亡率数据根据《国际疾病分类》第十版 (international classification of diseases, ICD-10) 代码 C00-C97 进行分类。

### 1.4 协变量定义

协变量包括性别、年龄、种族、饮酒状况、吸烟状况、家庭收入贫困比、高血压、糖尿病、肌酐、丙氨酸氨基转移酶、高密度脂蛋白和总胆固醇等,数据提取自 NHANES 调查问卷和实验室结果。

### 1.5 统计学方法

考虑到 NHANES 复杂的多阶段抽样设计,研究中进行的统计分析遵循了 NHANES 的数据分析规定,采用 NHANES 建议的权重对数据进行统计分析。符合正态分布的连续变量以均数和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,不符合正态分布的连续变量以中位数和四分位数间距 [ $M(Q1, Q3)$ ] 表示,分类变量以频数和百分比 ( $n, \%$ ) 表示。连续变量采用方差分析和 Kruskal-Wallis 检验,分类变量采用  $\chi^2$  检验。利用 Kaplan-Meier 曲线研究 RA 患者的 ALI 水平与肿瘤死亡率之间的关系。利用 Cox 比例风险回归模型计算风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。共构建四个模型:粗模型,未调整协变量;模型 1,调整种族、性别、年龄和家

庭收入贫困比;模型 2,在模型 1 基础上额外调整饮酒状况、吸烟状况、高血压和糖尿病患病情况;模型 3,在模型 2 基础上进一步调整丙氨酸氨基转移酶、肌酐、高密度脂蛋白和总胆固醇等指标。其中模型 3 是主要的研究模型。利用曲线拟合和阈值效应分析评估肿瘤死亡率与 ALI 之间的非线性关系,确定潜在的拐点。此外,按性别、年龄、饮酒状况、吸烟状况、高血压和糖尿病进行亚组分析,以进一步提高结果的可靠性。所有数据均使用 R 4.4.1 软件进行分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

最终纳入 2 562 例 RA 患者,平均年龄为 59.53 岁,平均 ALI 为 68.82。根据 ALI 水平将患者分为三等分组,分别为 T1 (ALI  $\leq 55.47$ )、T2 ( $55.47 < \text{ALI} \leq 77.19$ )、T3 (ALI  $> 77.19$ ),每个三等分组包含 854 例患者。不同分组的患者在人口统计学、临床和生化特征方面存在差异,表现了 RA 患者的异质性。与较低三分位数组 (T1 和 T2) 的患者相比,ALI 最高三分位数组 (T3) 患者的平均年龄较小, BMI 较高,且非吸烟率较高,表明较高的 ALI 水平可能反映了较好的整体健康和营养状况。实验室参数进一步支持了这一假设, T3 组的白蛋白、总胆固醇和高密度脂蛋白水平较高。在最低三等分组 (T1) 中,非西班牙裔白人和有高血压病、糖尿病及肿瘤病史的研究对象所占比例较高,见表 1。

表1 研究对象的基线特征

Table 1. Baseline characteristics of study participants

项目	总人数 (n=2 562)	T1组 (n=854)	T2组 (n=854)	T3组 (n=854)	P值
ALI	68.82 (54.43, 83.22)	40.33 (36.14, 44.52)	69.66 (66.34, 72.96)	99.58 (89.94, 109.23)	<0.001
年龄 (岁)	59.53 (52.42, 66.64)	63.64 (56.28, 71.00)	58.22 (51.17, 65.28)	56.74 (49.58, 63.90)	0.006
性别					0.367
女性	1 514 (59.09)	494 (57.85)	502 (58.78)	518 (60.66)	
男性	1 048 (40.91)	360 (42.15)	352 (41.22)	336 (39.34)	
种族					<0.001
墨西哥裔美国人	171 (6.67)	54 (6.32)	56 (6.56)	61 (7.14)	

续表1

项目	总人数 (n=2 562)	T1组 (n=854)	T2组 (n=854)	T3组 (n=854)	P值
其他西班牙裔人	149 (5.82)	50 (5.86)	49 (5.74)	50 (5.85)	
非西班牙裔白人	1 652 (64.48)	590 (69.09)	563 (65.93)	499 (58.43)	
非西班牙裔黑人	412 (16.08)	106 (12.41)	130 (15.22)	176 (20.61)	
其他	178 (6.95)	54 (6.32)	56 (6.56)	68 (7.96)	
家庭收入贫困比					0.036
<1.3	735 (28.69)	266 (31.15)	223 (26.11)	246 (28.81)	
1.3~3.5	1 082 (42.23)	352 (41.22)	386 (45.20)	344 (40.28)	
≥3.5	745 (29.08)	236 (27.63)	245 (28.69)	264 (30.91)	
饮酒状况					0.707
从不	565 (22.05)	188 (22.01)	201 (23.54)	176 (20.61)	
过去	163 (6.36)	55 (6.44)	57 (6.67)	51 (5.97)	
现在	1 834 (71.58)	611 (71.55)	596 (69.79)	627 (73.42)	
吸烟状况					0.014
从不	1 104 (43.09)	339 (39.70)	355 (41.57)	410 (48.01)	
过去	782 (30.52)	261 (30.56)	255 (29.86)	266 (31.15)	
现在	676 (26.39)	254 (29.74)	244 (28.57)	178 (20.84)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.40 (25.20, 34.20)	26.20 (23.30, 30.58)	29.96 (25.40, 33.85)	31.70 (27.50, 37.55)	0.044
淋巴细胞 (×10 <sup>3</sup> /μL)	2.12 (2.06, 2.18)	1.56 (1.50, 1.62)	2.12 (2.07, 2.17)	2.68 (2.62, 2.74)	<0.001
中性粒细胞 (×10 <sup>3</sup> /μL)	4.43 (3.20, 5.40)	5.32 (5.24, 5.40)	4.43 (4.36, 4.50)	3.46 (3.38, 3.54)	<0.001
ALT (U/L)	27.07 (26.05, 28.10)	26.84 (25.95, 27.73)	26.82 (25.91, 27.69)	27.12 (26.02, 28.23)	0.893
Cr (μmol/L)	85.14 (84.25, 86.03)	85.03 (84.25, 85.81)	84.33 (83.03, 85.61)	86.02 (85.13, 86.91)	0.311
HDL (mg/dL)	52.26 (42.42, 62.10)	45.30 (35.52, 55.08)	52.30 (42.88, 61.72)	59.20 (46.96, 71.44)	0.034
TC (mg/dL)	191.54 (169.58, 213.51)	175.56 (151.30, 200.82)	190.54 (167.88, 213.20)	208.46 (181.55, 233.37)	0.038
ALB (g/dL)	4.16 (3.92, 4.40)	3.82 (3.58, 4.06)	4.29 (3.99, 4.52)	4.41 (4.23, 4.59)	0.027
高血压 (是)	1 647 (64.29)	593 (69.44)	505 (59.13)	549 (64.29)	<0.001
糖尿病 (是)	625 (24.40)	230 (26.93)	216 (25.29)	179 (20.96)	0.015
肿瘤 (是)	229 (8.94)	97 (11.36)	78 (9.13)	54 (6.32)	0.003

注: ALI, advanced lung cancer inflammation index, 晚期肺癌炎症指数; BMI, body mass index, 体重指数; ALT, alanine aminotransferase, 丙氨酸氨基转移酶; Cr, creatinine, 肌酐; HDL, high-density lipoprotein, 高密度脂蛋白; TC, total cholesterol, 总胆固醇; ALB, albumin, 白蛋白。

## 2.2 ALI与肿瘤死亡率之间的关系

Kaplan-Meier 生存曲线显示, RA 患者的 ALI 水平与肿瘤死亡率之间存在显著关联, 见图 1。与 T1 和 T2 组患者相比, T3 组患者的 ALI 水平较高, 生存时间更长, 肿瘤死亡风险更低。模型 3 对一系列协变量进行了调整, 观察到 ALI 水平与肿瘤死亡率之间存在明显的负相关关系。与 T1 组相比, T2 和 T3 组患者的肿瘤

死亡率 HR 值逐渐降低, 分别为 0.49 (95%CI: 0.33~0.65,  $P < 0.001$ ) 和 0.32 (95%CI: 0.17~0.58,  $P < 0.001$ )。ALI 的变化也会影响死亡率变化, ALI 每上升 10 个单位, 肿瘤死亡率 HR 值为 0.81 (95%CI: 0.74~0.89,  $P < 0.001$ ), 见表 2。

## 2.3 ALI与肿瘤死亡率之间的非线性关系

根据完全调整模型 3, 限制性立方样条曲线 (restricted cubic spline, RCS) 分析结果表明,

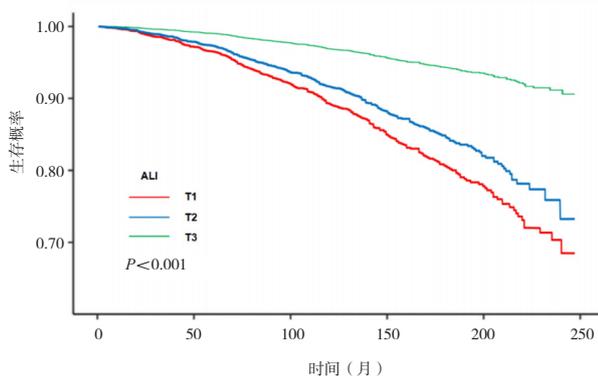


图1 Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1. Kaplan-Meier survival curve

注: ALI, advanced lung cancer inflammation index, 晚期肺癌炎症指数。

表2 晚期肺癌炎症指数与类风湿性关节炎患者肿瘤死亡率之间的联系 [HR (95%CI)]

Table 2. Association between advanced lung cancer inflammation index and cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis [HR (95%CI)]

肿瘤死亡率	粗模型	模型1	模型2	模型3
T1组	reference	reference	reference	reference
T2组	0.30 (0.16, 0.44)	0.35 (0.31, 0.48)	0.48 (0.35, 0.62)	0.49 (0.33, 0.65)
T3组	0.15 (0.08, 0.25)	0.20 (0.14, 0.27)	0.29 (0.14, 0.44)	0.32 (0.17, 0.58)
每增加10个单位	0.73 (0.68, 0.79)	0.76 (0.70, 0.84)	0.79 (0.72, 0.86)	0.81 (0.74, 0.89)
P值	<0.001	<0.001	0.002	0.006

注: reference为参照;粗模型,其中未调整协变量;模型1,调整种族、性别、年龄和家庭收入贫困比;模型2,在模型1基础上额外调整饮酒状况、吸烟状况、高血压和糖尿病患病情况;模型3,在模型2基础上进一步调整丙氨酸氨基转移酶、肌酐、高密度脂蛋白和总胆固醇指标。

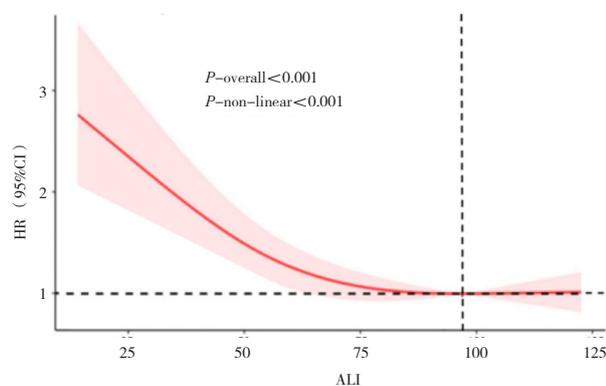


图2 晚期肺癌炎症指数与类风湿性关节炎患者肿瘤死亡率之间的非线性关系

Figure 2. Nonlinear relationship between advanced lung cancer inflammation index and cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis

## 2.4 亚组分析和敏感性分析

亚组分析结果显示,亚组与肿瘤死亡率和ALI关系之间并无任何明显的交互作用,表明观察到的关系广泛适用于不同的患者群体。例如,肿瘤死亡率与ALI之间的反比关系在吸烟和不吸烟亚组以及男性和女性患者中都得到了一致的观

察(RA患者的肿瘤死亡率与ALI水平之间存在L型非线性关联,见图2)。随着ALI水平的提高,肿瘤死亡风险急剧下降且趋势逐渐趋于平稳,表明当ALI水平的提高超过一定阈值,ALI的保护作用就会变得不那么明显。这表明了饱和效应的可能性,即ALI水平的进一步提高不会带来额外的生存益处。本研究发现了非线性关系中的一个临界拐点,即ALI值为96.77。在此阈值以下,ALI每增加10个单位,肿瘤死亡率就会下降(HR=0.90,95%CI:0.85~0.95, $P < 0.001$ )。然而,超过96.77的临界值后,ALI的进一步增加对肿瘤死亡率并无显著影响(HR=1.03,95%CI:0.97~1.09, $P=0.321$ )。

察(吸烟状况: $P=0.210$ )。同样,不论是年轻还是老年患者、是否饮酒或是否患有高血压或糖尿病等并发症,较高的ALI水平均具有明显的保护作用。亚组分析结果显示了这些关联在不同亚组中的一致性,进一步证实了研究结果的稳健性,从而验证了ALI在指导预后方面的临床意义。此外,敏感性分析得出了一致的结果。具体而言,在排除随访2年内死亡的个体后,模型3显示,T3组具有较高ALI的肿瘤死亡率(HR=0.35,95%CI:0.29~0.61, $P < 0.001$ )。见图3、表3。

## 3 讨论

本研究确定了RA患者ALI值升高与肿瘤死亡风险降低之间的相关性。Kaplan-Meier曲线显示,ALI水平越低,肿瘤死亡率越高。此外,RCS分析表明ALI与肿瘤死亡率之间存在非线性负相关关系。当ALI值为96.77时,ALI与肿瘤死亡率之间的L型非线性关系出现拐点,表明虽然改善患者的ALI会带来显著的益处,但ALI水平越高,其作为预后标志物的临床效用就越低。

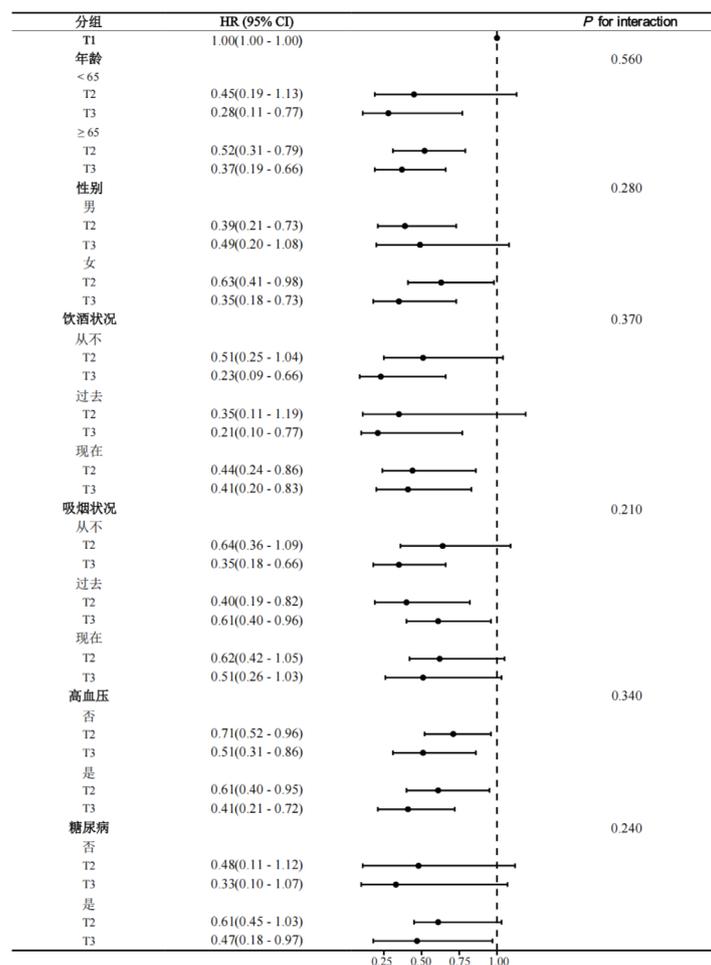


图3 晚期肺癌炎症指数与肿瘤死亡率之间的亚组分析

Figure 3. Subgroup analysis between advanced lung cancer inflammation index and cancer mortality

表3 晚期肺癌炎症指数与肿瘤死亡率之间的敏感性分析  
Table 3. Sensitivity analysis between advanced lung cancer inflammation index and cancer mortality

分组	模型3	
	HR (95%CI)	P值
T1	reference	
T2	0.53 (0.36, 0.69)	<0.001
T3	0.35 (0.29, 0.61)	<0.001
每增加10个单位	0.83 (0.75, 0.91)	0.002

亚组分析结果表明，不同亚组之间的差异无统计学意义，并进行敏感性分析进一步证实了研究结果，提示研究结果的可靠性。这些发现表明了RA合并肿瘤患者营养状况、炎症和死亡率之间关系的复杂性，为临床医生提供了实际指导，强调需要有针对性地改善ALI，尤其是对于基线水平较低的患者，以改善其预后。

RA是一种自身免疫性疾病，主要与关节滑膜的长期炎症有关。炎症过程是RA病理生理学

的核心，导致关节肿胀和骨侵蚀等是其标志性特征。RA相关并发症可导致残疾，严重者可导致死亡<sup>[15]</sup>。目前RA炎症活动周期性波动的确切机制尚未明确<sup>[16]</sup>。有证据表明，RA的滑膜炎与自身抗原特异性B细胞和T细胞克隆的启动有关<sup>[17]</sup>。此外，RA的炎症反应与特定的细胞因子、遗传风险因素、组织学和血清学标志物有关。这些标记物与细胞类型丰度表型（cell type abundance phenotypes, CTAPs）相关，其已被证实可有效预测治疗结果<sup>[7]</sup>。RA相关炎症过程还与循环游离DNA（cell-free DNA, cfDNA）水平升高和炎症反应有关<sup>[18]</sup>。此外，RA相关炎症过程中的色氨酸代谢也与疾病进展有关，目前正在将其作为潜在的治疗靶点进行研究<sup>[19]</sup>。

恶性肿瘤与RA之间的关系是多方面的，涉及相互关联的因素，如RA的病理生理学、治疗干预及其他特定风险因素。与普通人群相比，RA

患者罹患恶性肿瘤的可能性更高,尤其是淋巴瘤和肺癌<sup>[20-21]</sup>。RA 的基本病理生理学特征是以自身抗原为目标的 B 细胞和 T 细胞克隆的启动,这可能会增加肿瘤发生的风险。RA 患者滑膜组织中 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润增加,干扰素- $\gamma$  和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)也增加,这些细胞因子均可能参与了肿瘤的进展<sup>[22]</sup>。通过对 DNA 结构、三维染色质相互作用和遗传变异的综合研究,以及对富含免疫特异性增强子的 RA 相关遗传风险位点的作用进行研究,为了解 RA 和恶性肿瘤的共同分子机制提供了思路<sup>[23]</sup>。

治疗 RA 的药物也可能影响肿瘤风险。例如,Janus 激酶抑制剂(janus kinase inhibitor, JAKi)和 TNF- $\alpha$  抑制剂与肿瘤风险增加有关,有研究比较了 RA 患者使用 JAKi 和生物疾病修饰抗风湿药(biological disease modifying anti-rheumatic drugs, bDMARDs)的肿瘤风险变化<sup>[24]</sup>。已有研究证实,接受 TNF- $\alpha$  抑制剂(尤其是与甲氨蝶呤合用)治疗的患者更有可能罹患非黑色素瘤皮肤癌<sup>[25]</sup>。相比之下,一些 RA 治疗药物可能具有抗癌特性。例如,英夫利昔单抗通过降低外泌体引起的 TNF- $\alpha$  介导的过度兴奋性,可改善胶质瘤的预后。这些研究结果表明,虽然某些 RA 治疗方法有致癌风险,但其他治疗方法可能会给肿瘤学带来治疗益处<sup>[26]</sup>。了解这些复杂的相互作用对于优化 RA 的治疗和降低相关恶性肿瘤风险至关重要。除了炎症过程与 RA 和肿瘤之间的既定关系外,营养因素也与 RA 的发病机制和预后之间存在相关性。有研究表明,RA 患者的营养不良率高于普通人群<sup>[27]</sup>,而在肿瘤患者中营养不良往往提示预后较差。相关研究表明,营养可通过调节促炎和抗炎介质的产生,直接影响 RA 的进展;减轻炎症影响和恢复肠道微生物群平衡的饮食干预措施可提高 RA 的治疗效果<sup>[28]</sup>。

ALI 是一种全身炎症评估指标,最初是为肺癌晚期患者而设计。ALI 包含反映营养和炎症状态的参数,如 ALB、BMI 和 NLR<sup>[29]</sup>。该指数已被用于评估多种恶性肿瘤的预后,包括胰腺癌、结肠直肠癌、食管癌和胃癌<sup>[8-12]</sup>。此外,它还被用于评估多种疾病的炎症状况,包括中风、冠状动脉疾病和心力衰竭<sup>[30-32]</sup>。BMI 是评估营养不良和疾病严重程度的临床指标。虽然有研究表明 RA 的发病率和严重程度与 BMI 之间存在正相关关系,

但仍缺乏直接证据<sup>[33]</sup>。BMI 对 RA 合并肿瘤患者预后的影响尚存争议。研究表明,BMI 值较低的 RA 患者死亡风险可能高于 BMI 值正常的患者<sup>[34]</sup>,这可能是“肥胖悖论”造成的<sup>[35-36]</sup>。ALB 是反映营养状况的公认指标,严重营养不良者的 ALB 水平较低。RA 合并肿瘤的患者尤其容易出现营养不良,可能会使疾病管理更加复杂。NLR 是 ALI 的另一个组成部分,它反映了炎症和免疫活动之间的平衡。相关研究表明,NLR 可作为 RA 的诊断和预后标志物,凸显了其在临床实践中的潜在用途<sup>[37-40]</sup>。

此外,对于 RA 合并肿瘤患者,患病的先后顺序也很大程度上影响其预后。目前关于“先患肿瘤再患 RA”与“先患 RA 后患肿瘤”患者预后的差异尚无直接对比研究。对于“先患 RA 后患肿瘤”的患者而言,RA 患者的全身慢性炎症状态可能促进肿瘤进展。有研究显示,RA 患者患肺癌后的死亡率显著高于非 RA 患者(0.29 vs. 0.10/人年),尤其是合并间质性肺病和肺气肿的患者,其肺癌相关死亡率更高(0.32/人年)<sup>[41]</sup>。对于“先患肿瘤后患 RA”的患者而言,肿瘤治疗(如化疗、免疫检查点抑制剂)可能诱发自身免疫反应,导致 RA 进展;肿瘤本身造成的器官功能损害和免疫抑制状态可能增加 RA 并发症风险<sup>[42-43]</sup>。总之,“先患 RA 后发生肿瘤”的患者可能因慢性炎症和免疫抑制治疗导致肿瘤进展更快、预后更差;而“先患肿瘤后发 RA”的患者可能面临治疗选择受限导致的 RA 控制不佳风险。两类人群均需个体化评估炎症控制与肿瘤风险的平衡,但具体预后差异仍需进一步研究验证。

本研究具有明显的优势,研究样本量较大,并对混杂因素进行了全面调整,从而提高了研究结果的稳健性,亚组分析进一步加强了研究结果的可靠性。然而,研究也存在一定局限性:对 NHANES 数据的依赖可能限制研究结果对其他国家或地区的适用性。此外,回顾性研究设计排除了明确的因果推论,使用自我报告的肿瘤和 RA 诊断及合并症数据可能会带来偏差。关于 ALI 对 RA 合并肿瘤预后的影响,无法确定是综合指标 ALI 的优势还是某一成分主导。尽管有相关研究表明,较高的 NLR 可独立预测 RA 成年人全因死亡风险和心血管死亡风险增加<sup>[37]</sup>,但对于 RA 合并肿瘤的预后还缺乏相关研究证实。未来

的研究应致力于揭示所观察到的关系反映的生物机制,探究 RA 合并肿瘤患者内在的分子和细胞通路可为有针对性的干预措施提供更有价值的见解。通过对不同队列开展纵向研究,探究 RA 合并肿瘤患者的进展和治疗反应中 ALI 及其组成部分的时间动态,以进一步验证这些结果。

综上所述,ALI 结合了炎症和营养参数,是评估 RA 合并肿瘤患者预后的重要工具。本研究结果显示,ALI 与 RA 患者的肿瘤死亡率之间存在明显的非线性负相关关系,ALI 值越高,肿瘤死亡风险越低。ALI 作为治疗决策和预后评估的一种经济易得的标记物,具有前瞻性的临床优势,可用于指导临床中恶性肿瘤合并 RA 患者的治疗和预后评估。

### 参考文献

- 1 Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints[J]. *Nat Med*, 2009, 15(12): 1414–1420. DOI: [10.1038/nm.2050](https://doi.org/10.1038/nm.2050).
- 2 Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 1039–1046. DOI: [10.1136/ard.2010.141234](https://doi.org/10.1136/ard.2010.141234).
- 3 GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Rheumatol*, 2023, 5(10): e594–e610. DOI: [10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4).
- 4 Gravalles EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis—common origins, divergent mechanisms[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 529–542. DOI: [10.1056/NEJMra2103726](https://doi.org/10.1056/NEJMra2103726).
- 5 McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2205–2219. DOI: [10.1056/NEJMra1004965](https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965).
- 6 Tian P, Xiong J, Wu W, et al. Impact of the malnutrition on mortality in rheumatoid arthritis patients: a cohort study from NHANES 1999–2014[J]. *Front Nutr*, 2023, 9: 993061. DOI: [10.3389/fnut.2022.993061](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.993061).
- 7 Zhang F, Jonsson AH, Nathan A, et al. Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory subtypes[J]. *Nature*, 2023, 623(7987): 616–624. DOI: [10.1038/s41586-023-06708-y](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06708-y).
- 8 Mountzios G, Samantas E, Senghas K, et al. Association of the advanced lung cancer inflammation index (ALI) with immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5): 100254. DOI: [10.1016/j.esmoop.2021.100254](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100254).
- 9 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. The prognostic significance of the advanced lung cancer inflammation index in patients with unresectable metastatic colorectal cancer: a retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 241. DOI: [10.1186/s12885-019-5468-9](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5468-9).
- 10 Topkan E, Mertsoylu H, Ozdemir Y, et al. Prognostic usefulness of advanced lung cancer inflammation index in locally-advanced pancreatic carcinoma patients treated with radical chemoradiotherapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8807–8815. DOI: [10.2147/CMAR.S222297](https://doi.org/10.2147/CMAR.S222297).
- 11 Feng JF, Huang Y, Chen QX. A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7: 1811–1815. DOI: [10.2147/OTT.S68084](https://doi.org/10.2147/OTT.S68084).
- 12 Huo C, Liu Y, Xie F, et al. Advanced lung cancer inflammation index predicts the outcomes of patients with non-metastatic gastric cancer after radical surgical resection[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(3): 1653–1654. DOI: [10.21037/jgo-23-315](https://doi.org/10.21037/jgo-23-315).
- 13 Zhou Z, Liu H, Yang Y, et al. The five major autoimmune diseases increase the risk of cancer: epidemiological data from a large - scale cohort study in China[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(5): 435–446. DOI: [10.1002/cac2.12283](https://doi.org/10.1002/cac2.12283).
- 14 Brooks RT, Luëdders B, Wheeler A, et al. The risk of lung cancer in rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis - associated interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(12): 1730–1738. DOI: [10.1002/art.42961](https://doi.org/10.1002/art.42961).
- 15 Schneider K, Arandjelovic S. Apoptotic cell clearance components in inflammatory arthritis[J]. *Immunol Rev*, 2023, 319(1): 142–150. DOI: [10.1111/imr.13256](https://doi.org/10.1111/imr.13256).
- 16 Ma F, Li Z, Liu H, et al. Dietary-timing-induced gut microbiota diurnal oscillations modulate inflammatory rhythms in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(11): 2367–2382.e5. DOI: [10.1016/j.cmet.2024.08.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.08.007).
- 17 Aterido A, López-Lasanta M, Blanco F, et al. Seven-chain adaptive immune receptor repertoire analysis in rheumatoid arthritis reveals novel features associated with disease and clinically relevant phenotypes[J]. *Genome Biol*, 2024, 25(1): 68. DOI: [10.1186/s13059-024-03210-0](https://doi.org/10.1186/s13059-024-03210-0).
- 18 Wang Z, Zhang C, Meng J, et al. A targeted exosome therapeutic confers both CfDNA scavenging and macrophage polarization for ameliorating rheumatoid arthritis[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(48): e2302503. DOI: [10.1002/adma.202302503](https://doi.org/10.1002/adma.202302503).
- 19 Moulin D, Millard M, Taïeb M, et al. Counteracting tryptophan metabolism alterations as a new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 83(3): 312–323. DOI: [10.1136/ard-2023-224014](https://doi.org/10.1136/ard-2023-224014).
- 20 Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 212. DOI: [10.1186/s13075-015-0728-9](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0728-9).
- 21 De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: epidemiology, risk factors and management[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(6): 869–886. DOI: [10.1016/j.berh.2019.03.011](https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.03.011).

- 22 Jonsson AH, Zhang F, Dunlap G, et al. Granzyme K+CD8 T cells form a core population in inflamed human tissue[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(649): eabo0686. DOI: [10.1126/scitranslmed.abo0686](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo0686).
- 23 Ge X, Frank-Bertonec J M, Klein K, et al. Functional genomics atlas of synovial fibroblasts defining rheumatoid arthritis heritability[J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 247. DOI: [10.1186/s13059-021-02460-6](https://doi.org/10.1186/s13059-021-02460-6).
- 24 Huss V, Bower H, Hellgren K, et al. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(7): 911–919. DOI: [10.1136/ard-2022-223636](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223636).
- 25 Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(11): 2205–2215. DOI: [10.3899/jrheum.100041](https://doi.org/10.3899/jrheum.100041).
- 26 Sanchez Trivino CA, Spelat R, et al. Exosomal TNF- $\alpha$  mediates voltage-gated Na<sup>+</sup> channels 1.6 overexpression and contributes to brain-tumor induced neuronal hyperexcitability[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(18): e166271. DOI: [10.1172/JCI166271](https://doi.org/10.1172/JCI166271).
- 27 Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T, et al. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2005, 15(2): 104–107. DOI: [10.1007/s10165-004-0377-3](https://doi.org/10.1007/s10165-004-0377-3).
- 28 Nikiphorou E, Philippou E. Nutrition and its role in prevention and management of rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(7): 103333. DOI: [10.1016/j.autrev.2023.103333](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103333).
- 29 Jafri SH, Shi R, Mills G. Advance lung cancer inflammation index (ALI) at diagnosis is a prognostic marker in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a retrospective review[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 158. DOI: [10.1186/1471-2407-13-158](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-158).
- 30 Huang Y, Wang X, Li Z, et al. A novel nutritional inflammation index for predicting mortality in acute ischemic stroke patients: insights into advanced lung cancer inflammation index from the Medical Information Mart for Intensive Care-IV database[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1408372. DOI: [10.3389/fnut.2024.1408372](https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1408372).
- 31 Yuan X, Huang B, Wang R, et al. The prognostic value of advanced lung cancer inflammation index (ALI) in elderly patients with heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 934551. DOI: [10.3389/fcvm.2022.934551](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.934551).
- 32 Fan W, Zhang Y, Liu Y, et al. Nomograms based on the advanced lung cancer inflammation index for the prediction of coronary artery disease and calcification[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 10760296211060455. DOI: [10.1177/10760296211060455](https://doi.org/10.1177/10760296211060455).
- 33 Tipsing W, Sawanyawisuth K. Predictive clinical factors in rheumatoid arthritis using disease activity and functional score[J]. *Reumatologia*, 2021, 59(5): 309–312. DOI: [10.5114/reum.2021.110611](https://doi.org/10.5114/reum.2021.110611).
- 34 Baker JF, Billig E, Michaud K, et al. Weight loss, the obesity paradox, and the risk of death in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7): 1711–1717. DOI: [10.1002/art.39136](https://doi.org/10.1002/art.39136).
- 35 Angerås O, Albertsson P, Karason K, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(5): 345–353. DOI: [10.1093/eurheartj/ehs217](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs217).
- 36 Khatua B, El-Kurdi B, Patel K, et al. Adipose saturation reduces lipotoxic systemic inflammation and explains the obesity paradox[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(5): eabd6449. DOI: [10.1126/sciadv.abd6449](https://doi.org/10.1126/sciadv.abd6449).
- 37 Zhou E, Wu J, Zhou X, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality among U.S. adults with rheumatoid arthritis: results from NHANES 1999–2020[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1309835. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1309835](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1309835).
- 38 Fu H, Qin B, Hu Z, et al. Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(3–4): 269–273. DOI: [10.7754/clin.lab.2014.140927](https://doi.org/10.7754/clin.lab.2014.140927).
- 39 Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(1): e13037. DOI: [10.1111/eci.13037](https://doi.org/10.1111/eci.13037).
- 40 Jin Z, Cai G, Zhang P, et al. The value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as complementary diagnostic tools in the diagnosis of rheumatoid arthritis: a multicenter retrospective study[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(1): e23569. DOI: [10.1002/jcla.23569](https://doi.org/10.1002/jcla.23569).
- 41 Mori S, Ueki Y, Hasegawa M, et al. Impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on lung cancer risk and mortality in rheumatoid arthritis: a multicenter retrospective cohort study[J]. *Plos One*, 2024, 19(2): e0298573. DOI: [10.1371/journal.pone.0298573](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298573).
- 42 Choquette D, Haraoui B, Movahedi M, et al. Which advanced treatment should be used following the failure of a first-line anti-TNF in patients with rheumatoid arthritis? 15 years of evidence from the Quebec registry RHUMADATA[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(3): 1084–1091. DOI: [10.1093/rheumatology/keae283](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae283).
- 43 Weber B, Weisenfeld D, Massarotti E, et al. Interplay between systemic inflammation, myocardial injury, and coronary microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis: results from the LiiRA study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(9): e030387. DOI: [10.1161/JAHA.123.030387](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030387).

收稿日期: 2025 年 02 月 13 日 修回日期: 2025 年 06 月 01 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 孙培凯, 马嫣然, 路佳豪, 等. 晚期肺癌炎症指数对类风湿性关节炎患者肿瘤死亡率的预测价值[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(8): 595–603. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502027).  
Sun PK, Ma YR, Lu JH, et al. Predictive value of the advanced lung cancer inflammation index for cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(8): 595–603. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502027).