

本文引用:刘自威,朱华强,王洋. 程序性死亡蛋白-1 抑制剂联合化学治疗方案治疗非小细胞肺癌疗效观察[J].

新乡医学院学报,2022,39(10):948-953. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.009.

【临床研究】

程序性死亡蛋白-1 抑制剂联合化学治疗方案治疗非小细胞肺癌疗效观察

刘自威, 朱华强, 王 洋

(濮阳市第五人民医院肿瘤内科,河南 濮阳 457000)

摘要: **目的** 探讨程序性死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂联合常规化学治疗方案对非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗效果。**方法** 选择2018年1月至2020年5月濮阳市第五人民医院收治的85例NSCLC患者为研究对象,根据治疗方法将患者分为对照组($n=42$)和观察组($n=43$)。对照组患者给予常规化学治疗,第1天静脉滴注卡铂 $0.3 \sim 0.4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ 、紫杉醇脂质体 $135 \sim 175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、培美曲塞 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,21 d为1个周期,1个周期给药1次,连续治疗6个周期。观察组患者在对照组治疗基础上给予PD-1抑制剂派姆单抗,静脉滴注,第1天 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,21 d为1个周期,1个周期给药1次,连续治疗6个周期。治疗后,评估2组患者的临床疗效,并计算总有效率。分别于治疗前后,采用流式细胞术检测2组患者外周血中 CD3^{+} 、 CD4^{+} 、 CD8^{+} T细胞及辅助性T(Th)1、Th2细胞水平,采用酶联免疫吸附试验检测2组患者血清中干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-4(IL-4)水平。观察并记录2组患者治疗期间白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、周围神经毒性、皮疹发生情况,并计算不良反应发生率。**结果** 治疗后,对照组患者部分缓解25例,疾病稳定14例,疾病进展3例,总有效率为59.52%(25/42);观察组患者完全缓解1例,部分缓解34例,疾病稳定7例,疾病进展1例,总有效率为81.40%(35/43)。观察组患者的总有效率显著高于对照组($\chi^2=4.896, P<0.05$)。治疗前,2组患者外周血中的 CD3^{+} 、 CD4^{+} 、 CD8^{+} T细胞及Th1、Th2细胞水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗后的 CD3^{+} 、 CD4^{+} T细胞及Th1、Th2细胞水平显著高于治疗前, CD8^{+} T细胞水平显著低于治疗前($P<0.05$);治疗后,观察组患者外周血中的 CD3^{+} T细胞及Th1细胞水平显著高于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组与对照组患者外周血中的 CD4^{+} 、 CD8^{+} T细胞及Th2细胞水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,2组患者血清中IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-4水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗后血清中TNF- α 、IL-4水平显著低于治疗前,血清中IFN- γ 、IL-10水平显著高于治疗前($P<0.05$);治疗后,观察组患者血清中IFN- γ 水平显著高于对照组($P<0.05$);治疗后,2组患者血清中TNF- α 、IL-10、IL-4水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中,观察组与对照组患者白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、周围神经毒性及皮疹的发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.898, 1.694, 2.173, 1.001, 0.988, 1.838, P>0.05$)。**结论** PD-1抑制剂联合常规化学治疗方案可能通过上调 CD3^{+} T细胞、Th1细胞及血清IFN- γ 水平发挥对NSCLC患者的抗肿瘤作用,临床疗效显著,可改善患者的免疫功能,降低炎症反应,且安全性好。

关键词: 程序性死亡蛋白-1 抑制剂;非小细胞肺癌;免疫功能;细胞因子

中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)10-0948-06

Effect of programmed death protein-1 inhibitor combined with chemotherapy regimen in the treatment of non-small cell lung cancer

LIU Ziwei, ZHU Huaqiang, WANG Yang

(Department of Oncology, the Fifth People's Hospital of Puyang City, Puyang 457000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of programmed death protein-1 (PD-1) inhibitor combined with conventional chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 85 NSCLC patients admitted to the Fifth People's Hospital of Puyang City from January 2018 to May 2020 were selected as the research objects, and they were divided into the control group ($n=42$) and the observation group ($n=43$) according to the treatment method. The patients in the control group were given conventional chemotherapy, including intravenous infusion of carboplatin $0.3 \sim$

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.009

收稿日期:2021-11-29

作者简介:刘自威(1986-),男,河南濮阳人,学士,主治医师,研究方向:肺癌、消化道肿瘤的靶向、免疫治疗。

0.4 g · m⁻², paclitaxel liposome 135 – 175 mg · m⁻², pemetrexed 500 mg · m⁻² on the first day, 21 days as a cycle, once per a cycle, the treatment was continued for 6 cycles. The patients in the observation group were given the PD-1 inhibitor pembrolizumab on the basis of the treatment in the control group, intravenous drip, 2 mg · kg⁻¹ on the first day, 21 days as a cycle, once per a cycle, and the treatment was continued for 6 cycles. After treatment, the clinical efficacy of patients in the two groups was evaluated, and the total effective rate was calculated. Before and after treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells and helper T (Th) 1 and Th2 cells in peripheral blood of patients in the two groups were detected by the flow cytometry; the levels of interferon-γ (IFN-γ), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-10 (IL-10) and interleukin-4 (IL-4) in serum of patients in the two groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The incidence of leukopenia, neutropenia, nausea and vomiting, diarrhea, peripheral neurotoxicity and rash of patients in the two groups were observed and recorded during treatment, and the incidences of adverse reactions were calculated. **Results** After treatment, 25 cases had partial remission, 14 cases had stable disease, and 3 cases had progressive disease, with a total effective rate of 59.52% (25/42) in the control group; in the observation group, 1 case had complete remission, 34 cases had partial remission, 7 cases had stable disease, and 1 case had disease progression, the total effective rate was 81.40% (35/43). The total effective rate of patients in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 4.896, P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, Th1 cells and Th2 cells in peripheral blood of patients between the two groups ($P > 0.05$). The levels of CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells and Th1 cells, Th2 cells in peripheral blood of patients in the two groups after treatment were significantly higher than those before treatment, and the level of CD8⁺ T cells was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$); after treatment, the levels of CD3⁺ T cells and Th1 cells in peripheral blood of patients in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the levels of CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and Th2 cells in peripheral blood of patients between the two groups after treatment ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum IFN-γ, TNF-α, IL-10 and IL-4 levels of patients between the two groups ($P > 0.05$). The levels of serum TNF-α and IL-4 of patients after treatment were significantly lower than those before treatment, and the levels of serum IFN-γ and IL-10 of patients were significantly higher than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum IFN-γ of patients in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference in serum TNF-α, IL-10 and IL-4 levels of patients between the two groups ($P > 0.05$). During the treatment, there was no significant difference in the incidences of leukopenia, neutropenia, nausea and vomiting, diarrhea, peripheral neurotoxicity and rash of patients between the two groups ($\chi^2 = 1.898, 1.694, 2.173, 1.001, 0.988, 1.838; P > 0.05$). **Conclusion** PD-1 inhibitor combined with conventional chemotherapy may play an anti-tumor effect on NSCLC patients by up-regulating the levels of CD3⁺ T cells, Th1 cells and serum IFN-γ level, the clinical efficacy is significant, and it can improve patients' immune function, reduce inflammatory response, and it is good safe.

Key words: programmed death protein-1 inhibitor; non-small cell lung cancer; immune function; cytokine

目前,在世界范围内非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发病率和病死率逐年增加^[1]。化学治疗是NSCLC主要的治疗方法,但由于化学治疗不良反应较多,多数患者不能耐受^[2]。近年来,免疫疗法成为一种新的肿瘤治疗方法。免疫疗法可通过激活机体免疫系统使免疫环境维持长期稳定状态,从而达到长期抗肿瘤作用,改善患者生活质量^[3]。程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)免疫检查点抑制剂治疗肿瘤是近年来临床研究较多的免疫疗法,已在多种肿瘤的治疗中取得了显著成效^[4-7]。化学治疗效果不尽如人意的重要原因之一是化学治疗一定程度上抑制了机体的免疫功能,因此,可将免疫疗法联合化学治疗应用于NSCLC的临床治疗中。T淋巴细胞在调节人体细胞免疫功能及抗肿瘤过程中发挥了重要作用,同时,细

胞免疫功能介导了机体的抗肿瘤作用,当细胞免疫功能下降时易导致肿瘤的产生^[8]。有研究发现,细胞因子的分泌与免疫细胞的增殖分化等过程显著相关,在调节肿瘤的生长方面也发挥着重要作用^[9]。基于此,本研究探讨了PD-1抑制剂联合常规化学治疗对NSCLC患者临床疗效、免疫功能和细胞因子水平的影响,以期临床治疗NSCLC提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2020年5月濮阳市第五人民医院收治的NSCLC患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合NSCLC相关诊断标准^[10],并经病理学检查确诊为NSCLC;(2)年龄19~79岁;(3)卡氏(Karnofsky, KPS)评分>70分;(4)预计生存时间>3个月;(5)具有影像学可测量的病

灶。排除标准:(1)转移性肺癌患者;(2)患有免疫系统疾病者;(3)近3个月内患有脑血管疾病、心肌梗死者;(4)伴有其他部位肿瘤者。本研究共纳入85例NSCLC患者,根据治疗方法将患者分为对照组和观察组。对照组42例,男21例,女21例;年龄49~79(65.1 ± 8.3)岁,体质量指数 $20.3 \sim 24.5$ (23.3 ± 2.4) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,KPS评分 $82.2 \sim 73.5$ (77.3 ± 4.7)分;吸烟史:有18例,无24例;TNM分期:Ⅲ期36例,Ⅳ期6例;病理学类型:鳞状细胞癌8例,腺癌34例。观察组43例,男24例,女19例;年龄52~79(64.3 ± 7.8)岁,体质量指数 $20.6 \sim 24.8$ (23.1 ± 2.1) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,KPS评分 $83.4 \sim 74.6$ (76.8 ± 4.0)分;吸烟史:有14例,无29例;TNM分期:Ⅲ期33例,Ⅳ期10例;病理学类型:鳞状细胞癌6例,腺癌37例。2组患者年龄、性别、体质量指数、KPS评分、吸烟史、TNM分期、病理学类型比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获医院医学伦理委员会审核批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者给予常规化学治疗,第1天静脉滴注卡铂(意大利百时美施贵宝公司,进口药品注册证号H20171063) $0.3 \sim 0.4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ 、紫杉醇注射液(北京协和药厂有限公司,国药准字H10980069) $135 \sim 175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、注射用培美曲塞二钠(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20093996) $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,21d为1个周期,1个周期给药1次,连续治疗6个周期。观察组患者在对照组治疗基础上给予PD-1抑制剂派姆单抗(美国默沙东公司,进口药品注册证号S20180019)静脉滴注,第1天 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,21d为1个周期,1个周期给药1次,连续治疗6个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗后,评估2组患者的临床疗效。参照实体瘤疗效评价标准^[11]分为完全缓解(complete relief,CR)、部分缓解(partial relief,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(disease progression,PD)4个等级,总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 细胞免疫功能 分别于治疗前后采集患者外周静脉血2 mL,置于抗凝试管中,依次加入 $10 \mu\text{L}$ 浓度为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的CD3抗体、藻红蛋白(phycoerythrin, PE)标记的CD4抗体、PE标记的CD8抗体(美国BD公司),室温下避光放置15 min;

加入1 mL红细胞溶解液,避光放置10 min, $1\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min,离心半径10 cm,弃上清;应用磷酸盐缓冲液洗涤1次,弃上清,加入0.5 mL磷酸盐缓冲液重悬细胞;使用FACS Calibur型流式细胞仪(美国BD公司)及Cell Quest软件检测 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ T细胞及辅助性T(helper T,Th)1、Th2细胞水平。

1.3.3 血清细胞因子水平 分别于治疗前后采集患者外周静脉血2 mL, $1\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,离心半径10 cm,取上清液,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测2组患者血清中干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)水平,ELISA检测试剂盒购自中国杭州联科生物技术有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 不良反应 观察并记录2组患者治疗期间白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、周围神经毒性、皮疹发生情况,并计算不良反应发生率。

1.4 统计学处理 应用SPSS 21.0软件进行数据统计与分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 治疗后,对照组患者CR 0例,PR 25例,SD 14例,PD 3例,总有效率为59.52%(25/42);观察组患者CR 1例,PR 34例,SD 7例,PD 1例,总有效率为81.40%(35/43)。观察组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.896, P < 0.05$)。

2.2 2组患者细胞免疫功能比较 结果见表1。治疗前,2组患者外周血中 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ T细胞及Th1、Th2细胞水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者治疗后外周血中 CD3^+ 、 CD4^+ T细胞及Th1、Th2细胞水平显著高于治疗前, CD8^+ T细胞水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者外周血中 CD3^+ T细胞及Th1细胞水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组与对照组患者外周血中 CD4^+ 、 CD8^+ T细胞及Th2细胞水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组患者细胞免疫功能比较

Tab.1 Comparison of cellular immune function of patients between the two groups (x̄ ± s)

组别	n	CD3 ⁺ T 细胞/%	CD4 ⁺ T 细胞/%	CD8 ⁺ T 细胞/%	Th1 细胞/%	Th2 细胞/%
对照组	42					
治疗前		50.63 ± 4.38	34.13 ± 3.38	29.03 ± 2.65	4.28 ± 1.24	0.75 ± 0.25
治疗后		56.30 ± 4.53 ^a	37.61 ± 4.41 ^a	26.02 ± 2.91 ^a	10.28 ± 3.18 ^a	1.55 ± 0.42 ^a
观察组	43					
治疗前		51.02 ± 4.41	33.09 ± 2.76	29.60 ± 2.44	3.91 ± 1.03	0.68 ± 0.20
治疗后		58.96 ± 4.76 ^{ab}	38.85 ± 4.02 ^a	24.85 ± 2.74 ^a	11.64 ± 2.85 ^{ab}	1.64 ± 0.46 ^a

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者血清细胞因子水平比较 结果见表 2。治疗前,2 组患者的血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-4 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后的血清 TNF- α 、IL-4 水平显著低于治疗前,血清 IFN- γ 、IL-10 水平显著高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的血清 IFN- γ 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者的血清 TNF- α 、IL-10、IL-4 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 2 组患者不良反应发生情况比较 结果见表 3。治疗过程中,观察组与对照组患者的白细胞减

表 3 2 组患者不良反应发生情况比较

Tab.3 Comparison of the incidence of adverse reactions of patients between the two groups 例(%)

组别	n	白细胞减少	中性粒细胞减少	恶心、呕吐	腹泻	周围神经毒性	皮疹
对照组	42	15(34.88)	11(25.58)	13(30.23)	3(6.98)	1(2.33)	1(2.33)
观察组	43	9(20.93)	6(13.95)	7(16.28)	1(2.33)	0(0.00)	1(2.33)
χ^2		1.898	1.694	2.173	1.001	0.988	1.838
P		0.168	0.193	0.147	0.317	0.320	0.175

3 讨论

肺癌是一种常见的临床恶性肿瘤,NSCLC 是所有肺癌中最常见的类型,接受化学治疗的 NSCLC 患者预后较差^[12]。传统化学治疗药物及靶向药物在一定程度上改善了 NSCLC 患者的生存时间,但还有一部分患者由于化学治疗效果不良、免疫功能进一步下降等而不能耐受。因此,迫切需要有效的化学治疗方案来改善 NSCLC 患者预后^[13]。近年来,免疫检查点抑制剂为恶性肿瘤患者的治疗带来了新希望。

本研究结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,说明常规化学治疗联合 PD-1 抑制剂治疗 NSCLC 患者的临床效果优于单独常规化学治疗。调节性 T 细胞是一类免疫调控细胞,具有调节抗肿瘤免疫反应的作用^[14]。有研究显示,PD-1 可通过促进肿瘤特异性 T 细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖并介导免疫逃逸反应^[15]。PD-1/程序性死亡蛋白配体-1(programmed death protein ligand-1,PD-L1)途径

少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、周围神经毒性、皮疹发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 2 组患者血清细胞因子水平比较

Tab.2 Comparison of serum cytokine levels of patients between the two groups (x̄ ± s)

组别	n	IFN- γ /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-10/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-4/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	42				
治疗前		45.02 ± 7.05	18.54 ± 5.86	14.03 ± 4.34	16.67 ± 4.38
治疗后		49.61 ± 7.81 ^a	15.11 ± 5.27 ^a	17.04 ± 4.96 ^a	14.81 ± 4.62 ^a
观察组	43				
治疗前		43.77 ± 6.93	17.83 ± 5.50	14.63 ± 4.00	15.83 ± 4.00
治疗后		53.83 ± 7.44 ^{ab}	13.28 ± 4.61 ^a	17.81 ± 5.29 ^a	13.26 ± 4.17 ^a

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

与 T 细胞的活化和增殖过程密切相关^[16]。PD-1 抑制剂的使用阻断了 PD-1/PD-L1 途径,从而恢复特定 T 细胞的部分功能^[17]。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞水平的变化可作为判断免疫功能的指标。CD3⁺ T 细胞有抗肿瘤作用,其产生的可溶性因子可抑制免疫活性细胞的细胞毒性^[18]。CD4⁺ T 细胞可辅助 CD8⁺ T 细胞参与细胞免疫杀伤以及清除肿瘤细胞,或被病毒感染的细胞,CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比例过高或者过低均提示免疫功能紊乱,机体防御功能减退。Th 细胞是 CD4⁺ T 细胞在抗原刺激下产生的不同功能效应 T 细胞,可分为 Th1 细胞和 Th2 细胞,其中 Th1 细胞可分泌 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子参与细胞免疫,Th2 细胞则可分泌 IL-4、IL-10 等细胞因子参与体液免疫,从而介导应变性炎症反应^[19]。机体的抗肿瘤免疫机制主要是以介导 Th1 细胞为主^[7]。正常生理状态下,Th1 和 Th2 细胞处于生理平衡状态^[8-9]。本研究结果显示,2 组患者治疗后的 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞及 Th1、Th2 细胞水平显著高于治疗前,CD8⁺ T 细胞水平显著低于治疗前,说明 2 种治疗方

案均能在一定程度上改善机体细胞免疫功能。本研究结果显示,治疗前 2 组患者外周血中的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞及 Th1、Th2 细胞水平比较差异无统计学意义;治疗后,观察组患者外周血中的 CD3⁺ T 细胞及 Th1 细胞水平显著高于对照组;这说明,常规化学治疗联合 PD-1 抑制剂是通过改善机体细胞免疫功能来抑制肿瘤细胞免疫逃逸。此外,本研究结果显示,观察组与对照组患者外周血中的 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞及 Th2 细胞水平比较差异无统计学意义,提示常规化学治疗联合 PD-1 抑制剂在增强 NSCLC 患者免疫防御能力方面与单独常规化学治疗相当,但也有可能是本研究样本例数较少造成结果存在偏倚。

TNF- α 、IL-4 为促炎细胞因子, IL-10 为抗炎细胞因子,可作为 NSCLC 患者预后评价指标^[20-21]。本研究结果显示,2 组患者治疗后的血清 TNF- α 、IL-4 水平显著低于治疗前,血清 IL-10 水平显著高于治疗前;治疗后 2 组患者的血清 TNF- α 、IL-10、IL-4 水平比较差异无统计学意义,说明 2 种治疗方案均可降低 NSCLC 患者的炎症反应,在抑制 NSCLC 患者炎症反应方面 2 种治疗方案效果相当,均能在一定程度上抑制炎症相关信号通路。IFN- γ 在抗肿瘤肿瘤及免疫调节方面具有重要作用^[22-23]。本研究结果显示,2 组患者治疗后的血清 IFN- γ 水平均显著高于治疗前,且观察组患者的血清 IFN- γ 水平显著高于对照组,提示 PD-1 抑制剂联合常规化学治疗可能通过上调血清 IFN- γ 水平发挥抗肿瘤作用,其原因可能为:PD-1/PD-L1 途径被激活后可促进免疫抑制性肿瘤微环境的形成,使肿瘤细胞免于被免疫监视和杀伤^[24-25];而 PD-1 抑制剂可通过抑制 PD-1/PD-L1 途径,促进 T 细胞的活化,增加抗肿瘤细胞因子水平。

综上所述,PD-1 抑制剂联合常规化学治疗方案可能通过上调 CD3⁺ T 细胞、Th1 细胞及血清 IFN- γ 水平发挥对 NSCLC 患者的抗肿瘤作用,临床疗效显著,可改善患者免疫功能,降低炎症反应,且安全性好。本研究样本例数较少,仍需扩大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] SU Z, DIAS-SANTAGATA D, DUKE M, et al. A platform for rapid detection of multiple oncogenic mutations with relevance to targeted therapy in non-small-cell lung cancer[J]. *J Mol Diagn*, 2011, 13(1):74-84.
- [2] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20):1919-1929.
- [3] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113-125.
- [4] SONG P, ZHANG J, SHANG C, et al. Real-world evidence and clinical observations of the treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4278-4279.
- [5] TAKEUCHI M, DOI T, OBAYASHI K, et al. Soluble PD-L1 with PD-1-binding capacity exists in the plasma of patients with non-small cell lung cancer[J]. *Immunol Lett*, 2018, 196(77):155-160.
- [6] 宋鹏, 尚聪聪, 张力. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中青年和高龄非小细胞肺癌患者有效性的 Meta 分析[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(11):1334-1340.
- SONG P, SHANG C C, ZHANG L. Efficacy of PD-1 / PD-L1 inhibitors in the treatment of younger versus elderly non-small cell lung cancer patients: a Meta-analysis[J]. *J Shanxi Med Univ*, 2018, 49(11):1334-1340.
- [7] 白馨雅, 张金梦, 孙洋, 等. 免疫检查点抑制剂在晚期非小细胞肺癌综合治疗中的应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(8):500-504.
- BAI X Y, ZHANG J M, SUN Y, et al. Application of immune checkpoint inhibitors in the comprehensive treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Int Oncol*, 2019, 46(8):500-504.
- [8] FIDLER M J, FHIED C L, RODER J, et al. The serum-based Veri-Strat® test is associated with proinflammatory reactants and clinical outcome in non-small cell lung cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):310.
- [9] SUI H, MA N, WANG Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for non-small-cell lung cancer: toward personalized medicine and combination strategies[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018(1):e6984948.
- [10] [德] 克瑞思田. 非小细胞肺癌治疗[M]. 钟文昭, 吴一龙. 北京: 人民卫生出版社, 2010:321-322.
- CHRISTIAN M. Non-small cell lung cancer treatment[M]. ZHONG W Z, WU Y L. Beijing: People's Health Publishing House, 2010:321-322.
- [11] ARBOUR K C, LUU A T, LUO J, et al. Deep learning to estimate RECIST in patients with nscle treated with PD-1 blockade[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1):59-67.
- [12] MEYERS D E, BRYAN P M, BANERJI S, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(4):e324-e334.
- [13] 王钰聪, 徐英辉, 李宏伟, 等. PD1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(4):965-970.
- WANG Y C, XU Y H, LI H W, et al. Research progress of PD1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *J Jilin Univ (Medical Edition)*, 2019, 45(4):965-970.
- [14] 肖文璐. 调节性 T 细胞在肿瘤免疫中作用机制及治疗新策略的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(12):1387-1391.
- XIAO W L. Progress in the research mechanism of regulatory T

- cells in tumor immunity and new therapeutic strategies [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2019, 26 (12): 1387-1391.
- [15] 张佳. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 EGFR-TKIs 对非小细胞肺癌治疗的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2019, 48 (15): 2650-2653, 2657.
- ZHANG J. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with EGFR TKIs in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Chongqing Med J*, 2019, 48 (15): 2650-2653, 2657.
- [16] CALIFANO R, LAL R, LEWANSKI C, et al. Patient selection for anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced non-small-cell lung cancer: implications for clinical practice [J]. *Future Oncol*, 2018, 14 (23): 2415-2431.
- [17] 王守正, 李峻岭. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌疗效预测的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2017, 15 (6): 618-622.
- WANG S Z, LI J L. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitor in predicting the efficacy of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Progress*, 2017, 15 (6): 618-622.
- [18] XU B, ZHANG H, WANG Y, et al. Mechanism of Xu Li's experiential prescription for the treatment of EGFR-positive NSCLC [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8787153.
- [19] KAAANANE H, SENHAJI N, BERRADI H, et al. The influence of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, interleukin-17, TNF-A, MIF, STAT3 on lung cancer risk in moroccan population [J]. *Cytokine*, 2022, 151 (8): e155806.
- [20] COMES T S, ABRIL V P, SÁNCHEZ J G, et al. 112P impact of clinical parameters on CD8 and CD4 lymphocyte distribution in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Annals Oncol*, 2020, 31 (3): e286.
- [21] ZHAO Q, BI Y, SUN H, et al. Serum IL-5 and IFN- γ are novel predictive biomarkers for anti-PD-1 treatment in NSCLC and GC patients [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 5526885.
- [22] 戴春, 周永春, 黄云超, 等. 非小细胞肺癌患者血清中细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10) 的含量与临床分期的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23 (6): 779-781.
- DAI C, ZHOU Y C, HUANG Y C, et al. Relationship between cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) and clinical stage in non-small cell lung cancer patients [J]. *J Mod Oncol*, 2015, 23 (6): 779-781.
- [23] 宁红娟, 杨小花. 吉西他滨联合卡铂对肺癌患者血清 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 与 IGF-1 水平的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33 (12): 2008-2010.
- NING H J, YANG X H. Effects of gemcitabine combined with carboplatin on serum levels of IL-2, IFN- γ , TNF- α and IGF-1 in patients with lung cancer [J]. *Pract J Cancer*, 2018, 33 (12): 2008-2010.
- [24] 包晓燕, 陈飞, 金铁峰, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期 NSCLC 免疫治疗中的应用研究进展 [J]. *浙江医学*, 2019, 41 (2): 202-206.
- BAO X Y, CHEN F, JIN T F, et al. Progress in the application of PD-1/PD-L1 inhibitors in immunotherapy of advanced NSCLC [J]. *Zhejiang Med Science*, 2019, 41 (2): 202-206.
- [25] CHEN X, GAO A, ZHANG F, et al. ILT4 inhibition prevents TAM- and dysfunctional T cell-mediated immunosuppression and enhances the efficacy of anti-PD-L1 therapy in NSCLC with EGFR activation [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (7): 3392-3416.
- (本文编辑: 郭 潇)

《新乡医学院学报》2023 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于1984年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月5日出版,大16开本,每期100页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、综述等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、中国高校优秀科技期刊、河南省一级期刊、RCCSE中国核心学术期刊(A),目前被《中国学术期刊(光盘版)全文数据库》《万方数据-数字化期刊群》、荷兰Scopus数据库、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、英国《公共卫生数据库》(Global Health)、《中国学术期刊文摘》《中国医学文摘》《中国药文学文摘》等国内外权威性数据库、文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价10.00元,全年120.00元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com, E-mail: xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部