

• 论 著 •

# CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 与 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的疗效及预后的关系研究\*

孙 璐, 王 巍, 李 婵, 姚学敏, 么伟楠, 陈明达, 宋君利, 贾敬好<sup>△</sup>  
河北省唐山市人民医院肿瘤内科, 河北唐山 063000

**摘要:**目的 分析 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 与程序性死亡受体-1(PD-1)单抗治疗非小细胞肺癌的临床疗效和患者预后的关系,为临床应用提供依据。方法 选择该院 2018 年 6 月至 2019 年 4 月收治的 60 例非小细胞肺癌患者作为研究对象;采用 PD-1 单抗进行干预治疗;采用 RECIST Version1.1 对患者的临床疗效进行评估;对患者进行长期随访追踪,记录患者生存率。结果 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组患者采用 PD-1 单抗治疗后的疗效明显优于 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组患者生存率明显优于 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 是非小细胞肺癌采用 PD-1 单抗治疗后的临床疗效及预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )。结论 非小细胞肺癌患者采用 PD-1 单抗治疗后具有较好的临床疗效,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 患者的临床疗效以及预后生存期明显升高。

**关键词:**CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup>; 非小细胞肺癌; 程序性死亡受体-1 单抗; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.013

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2021)08-0949-04

文献标志码:A

## Correlation between CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> levels with the efficacy and prognosis of PD-1 monoclonal antibody in non-small cell lung cancer\*

SUN Lu, WANG Wei, LI Chan, YAO Xuemin, YAO Weinan,  
CHEN Mingda, SONG Junli, JIA Jinghao<sup>△</sup>

Department of Oncology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

**Abstract: Objective** To analyze the correlation between the CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> with clinical efficacy of programmed death receptor-1 (PD-1) monoclonal antibody drug treatment and the prognosis of patient with non-small cell lung cancer, so as to provide data support for clinical application. **Methods** From June 2018 to April 2019, 60 patients with non-small cell lung cancer were selected as subjects; PD-1 monoclonal antibody were used for intervention treatment. The clinical efficacy of the patients was evaluated according to RECIST Version1.1. The patients were followed up for a long time and the survival rate was recorded. **Results** The clinical therapeutic effect of patients in CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> group was significantly better than that in CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Survival rate of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> group was significant higher than that of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> group ( $P < 0.05$ ). CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> was the influenced factor of clinical effect and prognosis quality after treatment with PD-1 monoclonal antibody in patients with non-small cell lung cancer ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients with non-small cell lung cancer have higher clinical efficacy after treatment with PD-1 monoclonal antibody. The clinical efficacy of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> treatment and the prognosis of patients are significantly increased.

**Key words:** CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup>; non-small cell lung cancer; programmed death receptor-1 monoclonal antibody; prognosis

肺癌是目前全球范围内病死率及发病率均处于第一位的严重恶性肿瘤,有研究指出,80%以上的肺

癌患者属于非小细胞肺癌<sup>[1]</sup>。近年来我国临床中综合运用化疗、手术、放疗、靶向治疗等方案进行综合干

\* 基金项目:河北省医学科学研究课题资助项目(20191595)。

作者简介:孙璐,女,主治医师,主要从事肿瘤内科学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:jjh0322@163.com。

本文引用格式:孙璐,王巍,李婵,等. CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 与 PD-1 单抗治疗非小细胞肺癌的疗效及预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(8):949-952.

预,但非小细胞肺癌患者的临床预后仍难以令人满意,患者的 5 年生存率仍不足两成<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌肿瘤细胞中常异常高表达程序性死亡配体-1(PD-L1),其可与活化后的 T 细胞表面表达的的程序性死亡受体-1(PD-1)结合并起到抑制免疫应答的作用,加速促进肿瘤细胞免疫逃逸,并可有效提高肿瘤微环境抵抗免疫的效果。患者体内的免疫抑制状态在非小细胞肺癌的发生和发展过程中具有十分重要的作用,免疫细胞亚群及细胞因子还可能进一步调控远处转移、肿瘤血管生成,免疫抑制微环境也可能进一步调控肿瘤的进展<sup>[3]</sup>。免疫治疗的临床疗效与肿瘤微环境中免疫抑制细胞群有关,主要的抑制细胞群有髓系抑制性细胞和调节性 T 细胞<sup>[4]</sup>。人体内髓系抑制性细胞常被标记为 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 和 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 两种亚群。虽然 PD-1 单抗对患者进行治疗具有一定的临床疗效,但 PD-1 单抗的临床疗效与患者髓系抑制性细胞种类的关系及其是否可作为影响患者临床疗效和预后的影响因素,相关报道较为罕见。本研究选择本院收治的非小细胞肺癌患者作为研究对象,分析 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 与 PD-1 单抗的临床疗效和患者预后的相关性,为临床应用提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2018 年 6 月至 2019 年 4 月收治的 60 例非小细胞肺癌患者作为研究对象。年龄 >50 岁者 37 例,≤50 岁者 23 例;男 46 例,女 14 例;有吸烟史者 40 例,无吸烟史者 20 例;依照患者组

织病理学检查结果,鳞癌 28 例,腺癌 27 例,其他 5 例;依照患者肿瘤分化程度结果,高分化 5 例,中分化 32 例,低分化 23 例;依照患者 TNM 分期结果,Ⅰ期 13 例,Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 13 例,Ⅳ期 20 例;CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 患者 37 例(CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组),CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 患者 23 例(CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组),两组年龄、性别、吸烟史、病理组织学检查结果、肿瘤分化程度、TNM 分期一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。纳入标准:(1)患者年龄不小于 18 岁;(2)经细胞学和组织病理学检查,所有患者均确诊为非小细胞肺癌;(3)入组前未接受其他抗肿瘤方案进行治疗;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分不高于 2 分;(5)患者器官脏器功能严重受损(血清肌酐≤1.5 倍正常上限值、肌酐清除率≥50 mL/min、血小板计数≥100×10<sup>9</sup>/L、中性粒细胞绝对值≥1.5×10<sup>9</sup>/L、血清胆红素≤1.5 倍正常上限值、丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶均≤2.5 倍正常上限值);(6)患者本人及其法定监护人均对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:(1)肿瘤病灶为复发性肿瘤;(2)原发于其他脏器或部位肿瘤的肺部转移病灶;(3)入组前两周存在急性炎症或长期存在慢性炎症;(4)妊娠或哺乳期女性;(5)存在其他肿瘤;(6)存在自身免疫性疾病;(7)伴随出现肿瘤相关出血;(8)不遵医嘱用药和治疗;(9)患者本人或其法定监护人申请主动退出本研究。本研究经本院伦理委员会批准实施。

表 1 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组患者及 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组患者临床资料的比较[n(%)]

组别	n	年龄		性别		吸烟史		组织病理学检查结果		
		>50 岁	≤50 岁	男性	女性	有	无	鳞癌	腺癌	其他
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> HLA <sup>-</sup> DR <sup>+</sup> 组	37	23(62.16)	14(37.84)	28(75.68)	9(24.32)	26(70.27)	11(29.73)	17(45.95)	16(43.24)	4(10.81)
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> HLA <sup>-</sup> DR <sup>-/low</sup> 组	23	14(60.87)	9(39.13)	18(78.26)	5(21.74)	14(60.87)	9(39.13)	11(47.83)	11(47.83)	1(4.35)
χ <sup>2</sup>		0.035		0.188		1.957		3.022		
P		0.851		0.665		0.162		0.221		

  

组别	n	肿瘤分化程度			TNM 分期			
		高分化	中分化	低分化	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> HLA <sup>-</sup> DR <sup>+</sup> 组	37	3(8.11)	21(56.76)	13(45.95)	8(21.62)	8(21.62)	9(24.32)	12(32.43)
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> HLA <sup>-</sup> DR <sup>-/low</sup> 组	23	2(8.7)	11(47.38)	10(43.48)	5(21.74)	6(26.09)	4(17.39)	8(34.78)
χ <sup>2</sup>		0.298			1.653			
P		0.862			0.648			

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 本研究中所有患者均在入组后及时依照美国国立综合癌症网络指南中推荐的给药方案给予铂类化疗方案进行干预治疗,包括培美曲塞二钠联合卡铂/顺铂方案、多西他赛/紫杉醇联合卡铂/顺铂方案、长春瑞滨联合卡铂/顺铂方案、吉西他滨联合卡铂/顺铂方案等,后患者经影像学检查仍为进展,此时采用 PD-1 单抗(派姆单抗,美国,默沙东)进行治疗,以 21 d 为 1 个周期,持续治疗 6 个周期,每个周期

开始第 1 天给予 2 mg/kg 的 PD-1 单抗进行静脉滴注。

**1.2.2 检查方法** 在患者入组后接受治疗前采集空腹静脉血 5 mL,使用密度梯度离心法分离并提取患者外周血中淋巴细胞,所用的人外周血淋巴细胞分离液购自南京福麦斯生物科技有限公司,并严格遵照试剂盒说明书进行操作提取。共提取 5 份,每份 100 μL,分别加入:(1)PE/Cy7-IgG1k 荧光抗体和 FITC-CD4 荧光抗体;(2)PE Armenian Hamster IgG 荧光

抗体、PE/Cy7-CD16 荧光抗体和 FITC-CD4 荧光抗体；(3)PE-HLA 荧光抗体、PE/Cy7-CD16 荧光抗体和 FITC-CD4 荧光抗体；(4)PE-IgG1k 荧光抗体、PE/Cy7-CD16 荧光抗体和 FITC-CD4 荧光抗体；(5)PE-DR 荧光抗体、PE/Cy7-CD16 荧光抗体和 FITC-CD4 荧光抗体。将 5 组细胞悬液避光震荡后孵育 20 min，依照试剂盒说明书进行操作，后使用流式细胞仪(德国,美天旋)检测淋巴细胞中各因子的表达情况。

**1.3 观察指标** 本研究中参照患者影像学检查结果并根据 RECIST Version1.1 对患者的临床疗效进行评估,其中患者肿瘤消失且持续时间不低于 4 周则判定为完全缓解,患者肿瘤最大径之和减少 30%以上且持续时间不低于 4 周则判定为部分缓解,患者出现其他新发肿瘤或可观测肿瘤最大径之和增加 20%以上则判定为进展,患者病情介于疾病进展和部分缓解之间则判定为稳定。此外,本研究对患者进行长期随访追踪,记录患者生存率,总生存时间(OS)为患者确诊至死亡或失访时间。

**1.4 统计学处理** 采用 FlowJo 软件对流式细胞术检测结果进行分析和评估,采用 SPSS20.0 进行统计学分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。将 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 赋值为 0,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 赋值为 1,采用 Logistic 回归模型分析 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 与非小细胞肺癌患者采用 PD-1 单抗治疗的临床疗效和预后的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 患者治疗后的临床疗效** 结果显示,所有患者经治疗后完全缓解 1 例,部分缓解 19 例,稳定 29 例,进展 11 例。

**2.2 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组患者及 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组患者治疗临床疗效的比较** 结果显示,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组患者完全缓解和部分缓解共 16 例,稳定 19 例,进展 2 例;CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组患者完全缓解和部分缓解共 4 例,稳定 10 例,进展 9 例,两组患者治疗临床疗效比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.003, P = 0.007$ )。

**2.3 患者生存情况分析** 结果显示,所有患者治疗结束后 1 年内共死亡 7 例。CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组患者治疗后 1 年内共死亡 1 例,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组患者治疗后 1 年内死亡 6 例,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 组患者生存率明显优于 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.4 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 表达情况与患者治疗临床疗效及预后的关系分析** Logistic 回归模型分析结果显示,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 是非小细胞肺癌采用 PD-1 单抗治疗后临床疗效及预后的独立影响因

素( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 表达情况与患者治疗临床疗效及预后质量关系分析

指标	$\beta$	SE	P	OR	95%CI
临床疗效	0.783	0.291	0.007	2.188	1.237~3.870
预后	0.801	0.303	0.008	2.228	1.230~4.034

## 3 讨 论

有研究指出,临床中常依照生物学行为不同将肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中非小细胞肺癌占全部肺癌的 80%以上<sup>[5]</sup>。国内研究指出,我国近年来 65%以上的肺癌患者在确诊时其病情已发展至晚期,且大部分早期患者在诊断后最终将进一步转移和复发,目前我国肺癌临床 5 年生存率仍不足 10%<sup>[6]</sup>。有研究指出,在全部肿瘤谱系中仅有一小部分肿瘤发生于胚系突变,绝大多数肿瘤的发生与环境因素和体细胞突变密切相关,其中不同形式的慢性炎症和环境因素改变可能促进肿瘤的发生、发展<sup>[7]</sup>。近年来随着相关研究的不断深入,免疫系统的异常改变在肿瘤发生发展过程中所起到的重要作用也逐渐被揭示,且两者间的关系也随着越来越深入的研究而被全球范围内的学者所认同,因此也有大量的免疫治疗方案在临床中得以广泛应用并取得了较理想的临床疗效<sup>[8]</sup>。

正常的生理状态下人体内的免疫系统可及时有效地识别并清除微环境中异常突变的肿瘤细胞,但肿瘤细胞也会为了进一步生长和生存采取不同策略对抗免疫系统,有效实现抑制机体内正常的免疫系统,并在体内的多重抗肿瘤免疫应答系统中得以幸存<sup>[9]</sup>。有学者将肿瘤细胞逃避免疫应答系统称为免疫逃逸,并提出抗肿瘤-免疫循环概念以进一步系统地理解肿瘤免疫的多步骤、多环节及其复杂性<sup>[10]</sup>。不同肿瘤可通过多途径和多环节影响抗肿瘤免疫系统,异常抑制免疫系统的有效识别和杀伤作用,协助肿瘤细胞逃避免疫系统,产生免疫耐受并可能进一步促进肿瘤的发生、浸润、转移和发展<sup>[11]</sup>。抗肿瘤免疫系统的效应机制主要包括体液免疫和细胞免疫两大体系,其中在抗肿瘤免疫系统中细胞免疫是主要的实现形式,而体液免疫在其中主要起辅助作用,和细胞免疫相互协同共同杀伤肿瘤细胞<sup>[12]</sup>。相较于健康者,肺癌患者外周血中 NK 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞/CD8<sup>+</sup>T 细胞等淋巴细胞亚群比例多出现明显异常,结果表明肺癌患者体内免疫系统功能处于失衡状态,因此可采用免疫治疗方案对其进行干预治疗<sup>[13]</sup>。

有研究指出,PD-1 可通过 PD-1 非依赖性和 PD-1 依赖性机制加速体内肿瘤特异性 T 细胞凋亡,并可通过 PD-1 依赖性信号通路有效抑制免疫细胞增殖,导致肿瘤细胞出现免疫逃逸反应<sup>[14]</sup>。在 T 细胞的活化过程中当 PD-1 与 PD-L1 特异性结合后可抑制 T 细胞活化,进而有效降低,甚至消除 T 细胞的杀伤作用,

负向调节人体内的免疫应答反应<sup>[15]</sup>。PD-1 单抗是目前全球范围内研究最多、最广也最深入的一类抗体,也是目前临床中应用较多的抗肿瘤免疫治疗药物。

本研究结果显示,采用 PD-1 单抗治疗后非小细胞肺癌患者均具有较好的临床疗效。相较于 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 患者,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 患者采用 PD-1 单抗治疗的临床疗效更佳,且患者的生存期更长,PD-1 单抗可有效竞争性结合免疫细胞中 PD-1 而阻断肿瘤细胞中 PD-L1 与其结合,有效避免免疫细胞被肿瘤细胞识别和抑制,采用 PD-1 单抗治疗后可有效恢复受抑制的 T 细胞,复肿瘤识别功能,并实现重新激活和重塑受抑制的免疫系统而达到抗肿瘤的作用。但 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 及 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 患者治疗临床疗效存在明显差异,其可能与 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 患者治疗后肿瘤组织中浸润的 T 细胞增殖水平较高有关,同时,可进一步增加病灶区周围 T 细胞的数量,此外,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 还可有效对抗肿瘤对 T 细胞的抑制作用,分泌大量干扰素提高免疫杀伤能力。在肿瘤组织内 PD-L1 多处于异常高表达状态,当其与免疫细胞中 PD-1 结合后可有效调控肿瘤浸润 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能,因此临床中可以采用靶向调节 PD-1 和 PD-L1 类化合物进行治疗而起到抗肿瘤的作用。在肿瘤患者体内还存在多种免疫抑制性细胞,如髓系抑制性细胞、调节性 T 细胞等,其中髓系抑制性细胞促进肿瘤生长和转移能力可进一步细分为重塑肿瘤病灶区微环境、负向调控免疫系统保护肿瘤细胞被免疫细胞杀伤,为肿瘤病灶的远处和淋巴转移提供合适的微环境,促进肿瘤细胞产生肿瘤干细胞、加速肿瘤的上皮间充质转化,而 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 及 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup> 属于重要的髓系抑制性细胞。在采用 PD-1 单抗治疗后,相较于 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-/low</sup>,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 患者体内的免疫抑制因子、转化生长因子、一氧化氮合酶、白细胞介素等水平处于低表达状态,因此其诱导 Treg 细胞表达和抑制 T 细胞功能均减弱,进而可能增强 PD-1 单抗治疗的临床疗效<sup>[16]</sup>。但受限于临床样本数较少,研究时间较短并未开展大范围长时间的临床追踪,本研究并未平行对比多种 PD-1 单抗治疗的临床疗效,还有待于后续进一步深入分析探讨。

综上所述,采用 PD-1 单抗对非小细胞肺癌患者治疗后,可显著提高患者临床疗效,且 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup> 患者治疗的临床疗效以及患者的预后生存期明显提高。

## 参考文献

[1] HUANG G, SUN X, LIU D P, et al. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy versus docetaxel for pretreated advanced NSCLC: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3): 4239-4248.

- [2] ZHANG B, QI X Y, ZHAO Y E, et al. Elevated CD14(++) CD16(+) monocytes in Hyperhomocysteinemia-Associated insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(12): 1629-1636.
- [3] SHI S, RAO Q, ZHANG C N, et al. Dendritic cells pulsed with exosomes in combination with PD-1 antibody increase the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma model [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 250-258.
- [4] 罗清琼, 陈福祥. 肿瘤免疫治疗策略的转变及相关标志物研究现状 [J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(4): 387-393.
- [5] LI Y, DU Y, SUN T, et al. PD-1 blockade in combination with zoledronic acid to enhance the antitumor efficacy in the breast cancer mouse model [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 669.
- [6] 潘莹莹, 周斐, 周彩存. 肺癌免疫治疗的前景与挑战 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(4): 241-249.
- [7] TEMPLE J L, HOSTLER D, MARTIN-GILL C, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of caffeine in fatigued shift workers: implications for emergency medical services personnel [J]. *Prehosp Emerg Care*, 2018, 22(sup1): 37-46.
- [8] TAN S, LIU K, CHAI Y, et al. Distinct PD-L1 binding characteristics of therapeutic monoclonal antibody durvalumab [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(1): 135-139.
- [9] SONG M J, CHEN X F, WANG L P, et al. Future of anti-PD-1/PD-L1 applications: combinations with other therapeutic regimens [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(2): 157-172.
- [10] FRANZEN A, VOGT T J, MÜLLER T, et al. PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 641-650.
- [11] 杨茜露, 黄云超. 肿瘤相关代谢对肿瘤免疫的影响 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(2): 91-93.
- [12] ZHU X, ZHAO L, LANG J. The BRCA1 methylation and PD-L1 expression in sporadic ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(8): 1514-1519.
- [13] ROGER A, FINET A, BORU B, et al. Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(7): e1442166.
- [14] FORDE P M, CHAFT J E, PARDOLL D M. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(9): e14.
- [15] TEO M Y, SEIER K, OSTROVNAYA I, et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1685-1694.
- [16] HERSOM M, JØRGENSEN J T. Companion and complementary Diagnostics-Focus on PD-L1 expression assays for PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in Non-Small cell lung cancer [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(1): 9-16.