

- [14] LO B C, KRYCZEK I, YU J, et al. Microbiota-dependent activation of CD4⁺ T cells induces CTLA-4 blockade - associated colitis via Fcγ receptors[J]. Science, 2024, 383 (6678): 62-70.
- [15] JIMÉNEZ J M, CONTRERAS-RIQUELME J S, VIDAL P M, et al. Identification of master regulator genes controlling pathogenic CD4⁺ T cell fate in inflammatory bowel disease through transcriptional network analysis [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 10553.
- [16] GAO H, SUN M, LI A, et al. Microbiota-derived IPA alleviates intestinal mucosal inflammation through upregulating Th1/Th17 cell apoptosis in inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2467235.
- [17] SONG W, YANG X T, WANG W Q, et al. Sinomenine ameliorates septic acute lung injury in mice by modulating gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor/Nrf2 pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 912: 174581.
- [18] NIU Z, LI X, YANG X, et al. Protective effects of sino-

menine against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rats via alteration of HO-1/Nrf2 and inflammatory pathway[J]. Inflammopharmacology, 2024, 32 (3): 2007-2022.

- [19] 沈雁婕, 闫莉莉, 任振华, 等. CC 趋化因子受体 2/单核细胞趋化蛋白 1 与肾脏疾病的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 257-261.
- [20] 谢宇端, 李汉莲, 韩艳, 等. 茯苓酸调节 MCP-1/CCR2 信号通路对慢性肾小球肾炎大鼠炎症反应的影响[J]. 现代免疫学, 2025, 45(1): 37-42.
- [21] 于现朝, 寇旺, 杨洋. 黄柏碱调节 MCP-1/CCR2 信号通路对特异性皮炎大鼠炎症反应的影响[J]. 中国美容医学, 2024, 33(10): 13-17.
- [22] 王岭玉, 田春艳, 吴瑾. 脱氧胆酸诱导小鼠肠上皮细胞 MCP-1 表达的作用及机制研究[J]. 军事医学, 2019, 43 (12): 897-901.

(收稿日期: 2025-02-11 修回日期: 2025-06-23)

• 短篇论著 •

非小细胞肺癌患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平 与肿瘤标志物、病理分期的关系*

赵树强¹, 李淑勤²

1. 山西省汾阳医院检验科, 山西吕梁 032200; 2. 山西医科大学汾阳学院临床系内科, 山西吕梁 032200

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血程序性死亡分子 1(PD-1)、程序性死亡分子 1 配体(PD-L1)表达水平与肿瘤标志物、病理分期的关系。方法 选取 2024 年 4—10 月山西省汾阳医院收治的 70 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组, 另选择 30 例体检健康者作为对照组。收集所有研究对象的基线资料, 采用流式细胞术检测外周血 T 细胞亚群 PD-1 和 D-L1 表达水平, 采用电化学发光免疫分析法检测血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)]表达水平; 采用流式细胞术检测外周血中调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞占 CD4⁺ T 细胞的比例。分析 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平与其病理类型及 TNM 分期的关系, 相关性分析采用 Pearson 探讨。结果 NSCLC 组患者的外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞表面 PD-L1 表达率均显著高于对照组($P < 0.05$)。不同病理类型的 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); TNM 分期为 III~IV 期 NSCLC 患者的外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞表面 PD-L1 表达水平均高于 I~II 期($P < 0.05$)。NSCLC 组患者血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 表达水平均高于对照组($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, NSCLC 患者 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1 及 CD8⁺ T 细胞 PD-L1 表达水平与血清肿瘤标志物(CEA、CYFRA21-1)表达水平及免疫细胞亚群(Treg、Th17)表达水平呈正相关(均 $P < 0.05$)。NSCLC 组患者的 Treg 细胞、Th17 细胞表达水平均高于对照组($P < 0.05$)。结论 NSCLC 患者外周血 T 细胞 PD-1、PD-L1 表达水平不仅与血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 呈正相关, 且随 TNM 分期进展显著升高。此外, 外周血 PD-1、PD-L1 表达水平与 Treg 细胞和 Th17 细胞两种免疫细胞亚群均存在正向关联。

关键词: 非小细胞肺癌; 程序性死亡分子 1; 程序性死亡分子 1 配体; 肿瘤标志物; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.020

文章编号: 1673-4130(2025)19-2427-06

中图法分类号: R734.2

文献标志码: A

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺部恶性肿瘤的主要

类型, 主要起源于支气管黏膜、腺体及肺泡组织, 占所

* 基金项目: 吕梁市重点研发项目(2024SHFZ31)。

有肺癌病例的 80%~85%^[1]。由于发病率与病死率居高不下, NSCLC 已成为全球癌症死亡的首要原因^[2]。虽然靶向治疗和免疫检查点抑制剂的引入改善了部分患者的生存质量, 但 NSCLC 的高异质性和晚期转移倾向导致患者预后普遍较差, 使得临床治疗效果面临严峻挑战。肿瘤免疫逃逸是 NSCLC 进展的核心机制之一, 其中程序性死亡分子 1(PD-1)及程序性死亡分子 1 配体(PD-L1)是免疫检查点通路的关键组分^[3]。近年有研究发现, 除肿瘤细胞和浸润免疫细胞, 其可溶性形式(外周血 PD-1、PD-L1)也可通过外周血循环系统参与全身免疫调控^[4]。此外, 肿瘤微环境中辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)等免疫细胞亚群的失衡已被证实与 PD-1/PD-L1 通路存在交互作用, 但这一机制在外周血中的表现仍需进一步探索^[5]。目前, 有关 PD-L1 的研究多集中于肿瘤组织表达检测及免疫治疗疗效预测, 而外周血 PD-1、PD-L1 的变化及其与肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 节段抗原 21-1(CYFRA21-1)的相关研究较少。鉴于此, 本研究主要探讨 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平与肿瘤标志物、病理分期的关系, 为优化 NSCLC 个体化治疗策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2024 年 4—10 月山西省汾阳医院(下称本院)收治的 70 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组。其中男 39 例, 女 31 例; 年龄 37~83 岁, 平均(56.72±10.36)岁。病理分型为腺癌 40 例, 鳞状细胞癌 30 例; TNM 分期: I~II 期 27 例, III~IV 期 43 例。另选取同期 30 例于本院体检的健康者作为对照组, 其中男 17 例, 女 13 例; 年龄 38~84 岁, 平均(57.19±10.24)岁。NSCLC 组与对照组性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。NSCLC 组纳入标准: (1)经组织病理学确诊为 NSCLC, 病理分型为腺癌或鳞癌; (2)根据第 8 版 TNM 分期系统明确分期(I~IV 期)^[6]; (3)入组前未接受过放疗、化疗、靶向治疗或免疫检查点抑制剂治疗。排除标准: (1)合并其他恶性肿瘤; (2)合并自身免疫性疾病或长期使用免疫抑制剂; (3)合并严重血液系统疾病; (4)入组前 1 个月内存在活动性感染或系统性炎症性疾病; (5)妊娠期、哺乳期女性; (6)临床资料不全。本研究已通过本院伦理委员会审核(伦理号: 2024021)。研究对象自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象入院或到院时空腹采集肝素钠抗凝肘静脉血 5 mL, 于 4 h 内取 200 μ L 全血, 分装至 4 支预标记流式管(每管 50 μ L)。为检测 PD-1 表达, 准备两支流式管, 分别加入: 管 1 含 CD4-APC(5 μ L)、PD-1-PE(5 μ L)、CD3-PerCP-Cy5.5(5 μ L)、CD45-PE-Cy7(5 μ L); 管 2 含 CD8-APC-cy7(5 μ L)、

PD-1-PE(5 μ L)、CD3-PerCP-Cy5.5(5 μ L)、CD45-PE-Cy7(5 μ L)。为检测 PD-L1 表达, 准备 1 支流式管, 加入 CD8-APC-cy7(5 μ L)、PD-L1-APC(5 μ L)、CD3-PerCP-Cy5.5(5 μ L)、CD45-PE-Cy7(5 μ L)。另设同型对照管, 加入 IgG1-APC(5 μ L)、IgG1-PE(5 μ L)、CD3-PerCP-Cy5.5(5 μ L)、CD45-PE-Cy7(5 μ L), 用于校正非特异性荧光背景、设定阳性细胞门控阈值及辅助多色荧光补偿。各管涡旋混匀后, 室温避光孵育 20 min, 随后加入 2 mL 预冷的 1 \times BD Pharm Lyse 裂解液, 室温孵育 7 min, 以 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液。细胞用 PBS 洗涤两次后, 重悬于 300 μ L 4%多聚甲醛中固定, 于 24 h 内使用流式细胞仪(美国 BD 公司, FACSDiva 8.0.2 软件)检测 CD4⁺T 细胞 PD-1、CD8⁺T 细胞 PD-1 和 CD8⁺T 细胞 PD-L1 的表达率。数据分析采用门控策略, 依次筛选淋巴细胞(LYM)、CD3⁺T 细胞和 CD4⁺或 CD8⁺亚群, 阳性细胞比例以同型对照为背景校正。采用电化学发光免疫分析试验(ECLIA)检测血清中 CEA、CYFRA21-1 表达水平, 试剂盒均购于罗氏公司, 具体操作流程严格按照说明书操作。同时采集肝素钠抗凝管外周血 5 mL, 采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMCs)。取 PBMCs 悬液, 分别加入抗人 CD4-FITC、IL-17A-PE(Th17 标记)及 CD25-APC、FoxP3-PE-Cy7(Treg 标记)抗体, 避光孵育后洗涤。使用流式细胞仪检测 Th17(CD4⁺IL-17A⁺)和 Treg(CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺)细胞比例, 以 CD4⁺T 细胞为门控基础, 计算 Th17 及 Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两两比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 两组比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关法分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 NSCLC 组外周血 PD-1、PD-L1 比较 NSCLC 组患者的外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、CD8⁺T 细胞 PD-1、CD8⁺T 细胞表面 PD-L1 表达水平均显著高于对照组($P<0.05$), 见表 1、图 1、2。

表 1 对照组与 NSCLC 组外周血 PD-1、PD-L1 比较($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ T 细胞 PD-1	CD8 ⁺ T 细胞 PD-1	CD8 ⁺ T 细胞 PD-L1
对照组	30	14.79±3.94	8.35±2.08	9.12±2.56
NSCLC 组	70	25.32±5.57	19.37±4.26	32.46±7.58
<i>t</i>		9.385	13.469	16.427
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

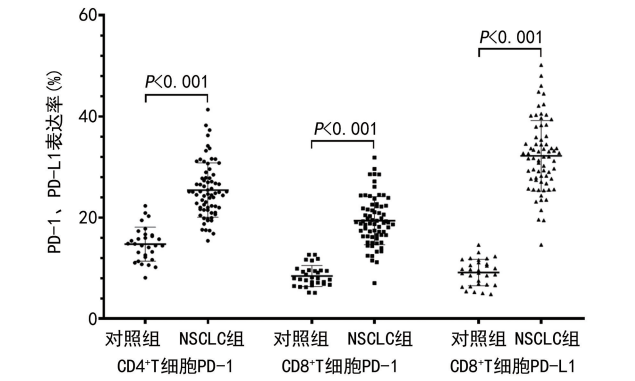
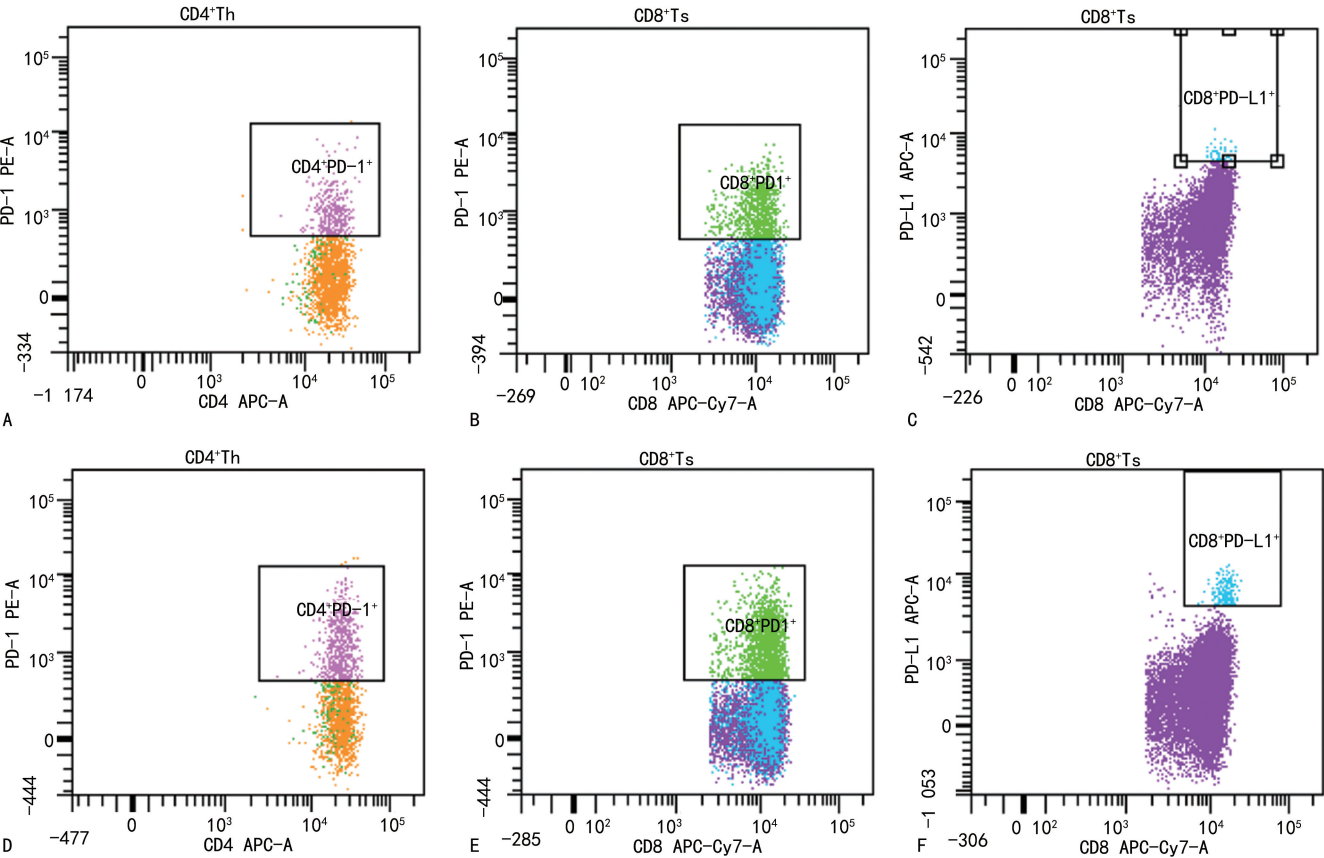


图 1 对照组与 NSCLC 组外周血 PD-1、PD-L1 比较散点图

2.2 不同病理类型及 TNM 分期 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 比较 不同病理类型的 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC 患者的外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞表面 PD-L1 表达水平平均高于 I~Ⅱ期($P<0.05$)。见表 2。

2.3 对照组与 NSCLC 组血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 比较 NSCLC 组患者的血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 表达水平平均高于对照组($P<0.05$)。见表 3。



注:A、B、C 分别为对照组 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-L1;D、E、F 分别为 NSCLC 组 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-L1。

图 2 对照组与 NSCLC 外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-L1 流式细胞图

表 2 不同病理类型及 TNM 分期 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
临床特征	<i>n</i>	CD4 ⁺ T 细胞 PD-1	CD8 ⁺ T 细胞 PD-1	CD8 ⁺ T 细胞 PD-L1
病理类型				
腺癌	40	24.20±5.89	18.96±3.79	33.20±6.38
鳞状细胞癌	30	26.82±5.70	19.92±3.98	31.47±5.97
<i>t</i>		1.867	1.026	1.154
<i>P</i>		0.066	0.308	0.253
TNM 分期				
I~Ⅱ期	27	19.87±2.58	15.31±2.23	26.55±3.18

续表 2 不同病理类型及 TNM 分期 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 比较($\bar{x}\pm s, \%$)				
临床特征	<i>n</i>	CD4 ⁺ T 细胞 PD-1	CD8 ⁺ T 细胞 PD-1	CD8 ⁺ T 细胞 PD-L1
Ⅲ~Ⅳ期	43	28.74±3.72	21.92±3.28	36.17±4.34
<i>t</i>		10.846	9.208	9.951
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达与 CEA、CYFRA21-1 的相关性 Pearson 相关分析显示, NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞

PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-L1 表达水平与血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 表达水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 对照组与 NSCLC 组血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
组别	<i>n</i>	血清 CEA	血清 CYFRA21-1	
对照组	30	1.52 ± 0.38	1.95 ± 0.54	
NSCLC 组	70	38.47 ± 5.72	12.16 ± 3.02	
<i>t</i>		35.246	18.341	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	

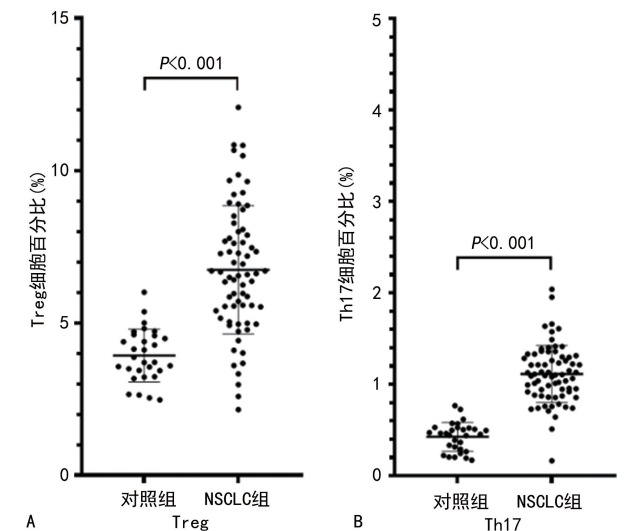
表 4 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达与 CEA、CYFRA21-1 的相关性				
指标	CEA		CYFRA21-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CD4 ⁺ T 细胞 PD-1	0.475	<0.001	0.482	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞 PD-1	0.390	<0.001	0.455	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞 PD-L1	0.540	<0.001	0.543	<0.001

2.5 对照组与 NSCLC 组 Treg 细胞、Th17 细胞表达比较 NSCLC 组患者的 Treg 细胞、Th17 细胞表达均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5、图 3、4。

2.6 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达与 Treg 细胞、Th17 细胞的相关性 Pearson 相关分析显示, NSCLC 患者 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CD8⁺ T 细胞 PD-1、CD 8+ T 细胞 PD-L1 表达水平与 Treg 细胞、Th17

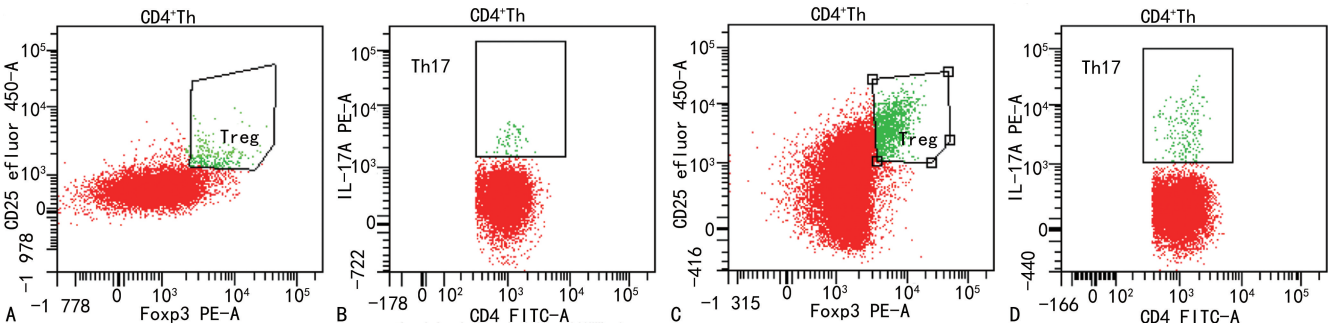
细胞表达水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 对照组与 NSCLC 组 Treg 细胞、Th17 细胞表达 ($\bar{x} \pm s$, %)			
组别	<i>n</i>	Treg	Th17
对照组	30	3.96 ± 0.99	0.42 ± 0.13
NSCLC 组	70	6.78 ± 1.96	1.13 ± 0.32
<i>t</i>		7.467	11.718
<i>P</i>		<0.001	<0.001



注:A 为对照组 Treg 细胞、Th17 细胞表达散点图;B 为 NSCLC 组 Treg 细胞、Th17 细胞表达散点图。

图 3 对照组与 NSCLC 组 Treg 细胞、Th17 细胞表达散点图



注:A、B 为对照组 Treg 细胞、Th17 细胞;C、D 为 NSCLC 组 Treg 细胞、Th17 细胞。

图 4 对照组与 NSCLC 组 Treg 细胞、Th17 细胞流式细胞图

表 6 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达与 Treg 细胞、Th17 细胞的相关性				
指标	Treg 细胞		Th17 细胞	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CD4 ⁺ T 细胞 PD-1	0.365	<0.001	0.420	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞 PD-1	0.472	<0.001	0.385	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞 PD-L1	0.543	<0.001	0.415	<0.001

3 讨 论

NSCLC 是肺癌中最常见的亚型,其发病率和病

死率在全球范围内居高不下,中国每年新发病例超过 70 万例,且腺癌比例呈上升趋势,可能与吸烟模式改变、环境暴露和诊断技术的进步相关^[7-8]。近年来,以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫检查点抑制剂改善了晚期 NSCLC 患者的预后,但疗效的个体差异仍有待解决^[9]。研究表明,肿瘤细胞通过 PD-L1 与 T 细胞表面 PD-1 结合诱导免疫检查点信号异常,不仅直接抑制 CD8⁺ T 细胞毒性功能,而且通过调节 Th17/Treg 平衡加剧免疫抑制微环境,从而促进肿瘤免疫逃逸^[10]。此外,肿瘤细胞能够直接通过细胞间接触或释

放可溶性因子抑制淋巴细胞的活化和功能^[11]。PD-1 可以活化 T 细胞和 B 细胞表面受体的表达,进而调控这些免疫细胞的活化与增殖过程。当 PD-L1 与 PD-1 受体特异性结合后,会触发免疫活性的负向调控机制,同时诱导组织损伤的发生,尤其在肿瘤微环境中,PD-L1 与 PD-1 表达水平异常升高可能会削弱机体的抗肿瘤免疫应答,直接刺激肿瘤细胞异常增殖^[12]。提示 PD-1、PD-L1 在 NSCLC 的发病机制中具有关键性调控作用。因此,解析 NSCLC 患者外周血 PD-1、PD-L1 表达水平与肿瘤标志物、病理分期的关系,对优化 NSCLC 精准治疗策略至关重要。

既往研究显示,PD-1 和 PD-L1 在不同类型肿瘤组织中的高表达常与患者不良预后相关,然而将其作为预后标志物尚有争议^[13]。主要归因于组织样本中 PD-L1 表达水平的空间异质性、阳性判定标准的不统一以及检测抗体的差异性。此外,PD-L1 检测结果还受限于活检取材时间点的选择、肿瘤组织成分的构成差异以及原发灶与转移灶间的表达水平差异,导致检测结果的可重复性低。多种共刺激分子不仅以跨膜形式存在,而且可通过分泌型可溶形式参与调控过程。研究显示,乳腺癌患者血清中 PD-L1 呈现异常高表达状态,且该分子参与调控乳腺上皮细胞的增殖与凋亡进程^[14]。陆小华等^[15]针对肝癌的临床研究发现,中晚期患者外周血 PD-1 水平与肿瘤数量、分化程度、临床分期及血管侵犯呈正相关,并且 PD-1 高表达水平患者总生存率低于 PD-1 低表达水平患者,提示 PD-1 通过与其配体结合干扰细胞内信号传导通路,进而抑制 T 淋巴细胞的增殖活化及细胞周期进程,同时下调抗肿瘤相关蛋白表达,最终加速肿瘤细胞的转移进程并推动疾病恶性进展。本研究结果显示,NSCLC 组患者的外周血 CD4⁺T 细胞 PD-1、CD8⁺T 细胞 PD-1、CD8⁺T 细胞表面 PD-L1 表达率均高于对照组,且Ⅲ~Ⅳ期患者表达较Ⅰ~Ⅱ期进一步升高,提示外周血 PD-1、PD-L1 可能与 NSCLC 的发生及肿瘤进展有关。NSCLC 肿瘤细胞通过基因组不稳定性 and 表观遗传学改变持续维持 PD-L1 的高表达状态,同时借助外泌体转运或膜蛋白裂解方式将可溶性 PD-L1 释放至外周循环系统^[16]。此外,在慢性抗原持续刺激的微环境中,肿瘤浸润淋巴细胞与外周 T 细胞逐渐呈现功能耗竭特征,其表面的 PD-1 受体经金属蛋白酶介导的酶切作用转化为可溶性形式,导致负反馈信号放大并抑制远端免疫效应^[17]。Ⅲ~Ⅳ期患者随着肿瘤负荷加重及转移灶形成,微环境中促炎因子水平上升,可诱导肿瘤细胞 PD-L1 表达水平及髓系来源抑制细胞扩增,后者通过分泌外周血 PD-1 加剧全身性 T 细胞功能失调^[18]。近期研究也证实,NSCLC 患者 TNM 分期与其 T 淋巴细胞 PD-1 的表达水平呈正相关,NSCLC 患者生存期与其 PD-1 表达水平呈负相

关^[19]。外周血 PD-1、PD-L1 表达水平在病程发展中呈上升趋势,其变化可能反映 NSCLC 免疫逃逸机制的异质性。

CEA 是临床应用最为广泛的糖蛋白类肿瘤标志物,在 60%~80% 的肺癌患者中异常升高,与肿瘤细胞黏附转移及 Wnt/ β -catenin 通路异常激活相关^[20]。CYFRA21-1 也是一种重要的肿瘤标志物,尤其是在 NSCLC 患者的血清或胸腔积液浓度升高时,提示病情进展,该标志物的浓度与肺癌的分期呈正相关,其检测灵敏度随疾病进展逐步提升^[21]。本研究显示,NSCLC 患者血清 CEA、CYFRA21-1 表达水平高于对照组,且外周血 PD-1、PD-L1 与这两种标志物呈正相关,提示外周血 PD-1、PD-L1 与肿瘤负荷及恶性表型存在协同调控网络。CEA 通过与肿瘤相关巨噬细胞表面 TLR2 受体结合,刺激 IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子的分泌,从而促进肿瘤细胞及其外泌体中 PD-L1 的过度表达;而 CYFRA21-1 作为细胞损伤标志物,其表达水平升高可能反映肿瘤坏死或化疗诱导的 DNA 碎片释放,后者可通过激活 cGAS-STING 信号通路间接增强 PD-1/PD-L1 介导的免疫逃逸^[22]。

肿瘤微环境的免疫调控机制与肿瘤进展及患者预后密切相关。Th17 细胞和 Treg 细胞是 CD4⁺T 细胞的重要亚群,分别通过分泌 IL-17 等促炎因子和发挥免疫抑制作用参与肿瘤微环境调控^[23]。在 NSCLC 中,Th17 细胞能够触发局部炎症级联反应并促进新生血管形成,Treg 细胞则通过抑制效应 T 细胞活性介导免疫逃逸。既往研究报道 NSCLC 患者外周血中 Treg 和 Th17 细胞均呈高表达,提示二者在肺癌发生发展过程中可能具有协同作用^[24]。本研究结果也显示,NSCLC 组患者的 Treg 细胞、Th17 细胞表达水平均高于对照组,与上述研究结果类似。并且本研究相关性分析还显示,NSCLC 患者 CD4⁺T 细胞 PD-1、CD8⁺T 细胞 PD-1、CD8⁺T 细胞 PD-L1 表达与 Treg 细胞、Th17 细胞表达均呈正相关。提示在 NSCLC 进展过程中,PD-1/PD-L1 通路的异常激活可能同时促进 Th17 和 Treg 的扩增。一方面,PD-1/PD-L1 信号通过抑制 T 细胞受体通路下游的 PI3K-AKT-mTOR 途径,削弱对 Treg 分化的抑制作用,进而驱动 Treg 增殖;另一方面,肿瘤微环境中的 IL-6、IL-23 等炎症因子可通过 STAT3 通路增强 Th17 分化,而 PD-L1 可通过增强 STAT3 磷酸化水平间接促进 Th17 细胞活性^[25-26]。

综上所述,NSCLC 患者外周血 T 细胞 PD-1、PD-L1 水平不仅与血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1 呈正相关,且随 TNM 分期进展显著升高。此外,外周血 PD-1、PD-L1 表达与 Treg 细胞和 Th17 细胞两种免疫细胞亚群均存在正向关联。然而,本研究受限于单中心研究样本量偏少且缺乏多癌种对照,可能限制

结论的普适性。未来通过前瞻性队列及功能实验进一步验证其协同调控机制。

参考文献

[1] MIAO D,ZHAO J,HAN Y,et al. Management of locally advanced non-small cell lung cancer: State of the art and future directions[J]. Cancer Commun (Lond), 2024, 44 (1):23-46.

[2] LI S,WANG A,WU Y,et al. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: New insights into regulated cell death combined with immunotherapy[J]. Immunol Rev, 2024,321(1):300-334.

[3] HU L Y,ZHUANG W T,CHEN M J,et al. EGFR Oncogenic mutations in NSCLC impair macrophage phagocytosis and mediate innate immune evasion through up-regulation of CD47[J]. J Thorac Oncol, 2024, 19 (8): 1186-1200.

[4] 张瑜,白艳丽,张腊梅,等. 结直肠癌患者外周血及肿瘤组织中 PD-1/PD-L1 及相关免疫细胞水平变化特点及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(7): 1067-1070.

[5] HUO M H,ADEERJIANG Y, ABULITIPU A, et al. Th17/Treg cell balance in patients with papillary thyroid carcinoma: a new potential biomarker and therapeutic target[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1325575.

[6] TANKEL J,MOUHANNA J,KATZ A,et al. The 8th edition TNM stage reclassification of T4 Non-Small cell lung cancer: a granular examination of short and Long-Term outcomes[J]. Clin Lung Cancer, 2023, 24 (6): 551-557.

[7] LIEBER A,MAKAI A, OROSZ Z,et al. The role of immunotherapy in early-stage and metastatic NSCLC[J]. Pathol Oncol Res, 2024, 30:1611713.

[8] CAI W,WU X, GUO K, et al. Integration of deep learning and habitat radiomics for predicting the response to immunotherapy in NSCLC patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 73(8): 153.

[9] 李媛,郭凌川,袁勇,等. PD-L1 检测指导中国非小细胞肺癌患者免疫治疗的成本效果分析[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(2): 237-248.

[10] ROCHA MARTINS P,LUCIANO PEREIRA MORAIS K,DE LIMA GALDINO N A, et al. Linking tumor immune infiltrate and systemic immune mediators to treatment response and prognosis in advanced cervical cancer [J]. Sci Rep, 2023, 13(1):22634.

[11] 马莉,顾中盛,蒋桂平,等. 奥拉帕利维持治疗对铂敏感复发性卵巢癌患者血清肿瘤标志物和凋亡因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(10):1856-1859.

[12] 谢昌明,张维志. 植物同源结构域锌指蛋白 5A 在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(10):1947-1950.

[13] 张茜,陈焕伟,吕学文,等. P53、PD-L1 在弥漫大 B 细胞淋

巴瘤中的表达相关性及其对预后的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(7):103-105.

[14] 罗恩茜,王亚兵. 血清 HGF、TSR、TFF1、PD-L1、CA153 在乳腺癌早期诊断、淋巴结转移的预测价值及预后相关性分析[J]. 吉林医学, 2025, 46(3):634-636.

[15] 陆小华,袁洪新. 外周血 CTLA-4、PD-1、BTLA 表达与中晚期肝癌病理特征及预后的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2025, 28(3):191-195.

[16] SCHÖNE N,KEMPER M,MENCK K, et al. PD-L1 on large extracellular vesicles is a predictive biomarker for therapy response in tissue PD-L1-low and -negative patients with non-small cell lung cancer[J]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(3):e12418.

[17] LIN X,KANG K,CHEN P,et al. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 108.

[18] XIE M,LIN Z,JI X, et al. FGF19/FGFR4-mediated elevation of ETV4 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by upregulating PD-L1 and CCL2[J]. J Hepatol, 2023, 79(1): 109-125.

[19] 刘亚可. 非小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞亚群及其 PD-1 的表达水平与临床病理分期及预后相关性分析[D]. 郑州:郑州大学, 2023.

[20] 何彩云,谢东德,潘海强,等. 血清 CYFRA21-1、SCCA、Pro-GRP、CEA、PCT、IL-6 联合检测对肺癌诊断的临床价值分析[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(6):950-953.

[21] 陈丽,陈俊涛,荣刘涛. 循环 Hcy、NLR、VEGF-C、CYFRA21-1 联合检测对非小细胞肺癌淋巴结转移的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23 (17): 1861-1864.

[22] 周宗正,潘刚,乙楠,等. CA125、CYFRA21-1、AFR 水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6):1019-1023.

[23] 阮鹏飞,吴生保,刁忆,等. 信迪利单抗注射液辅助化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(3):425-428.

[24] 郭伟峰,何约明,庄锡彬,等. 非小细胞肺癌不同胸腔积液严重程度及预后患者 lncRNA MEG3 表达及其与 Th17/CD4⁺ T 细胞的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(10): 2091-2094.

[25] FU S,LI J,YOU J,et al. Baicalin attenuates PD-1/PD-L1 axis-induced immunosuppression in piglets challenged with Glaesserella parasuis by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR and RAS/MEK/ERK signalling pathways [J]. Vet Res, 2024, 55(1):95.

[26] RASKOVA K L, MIERZWICKA J M, CHAKRABORTY P, et al. NSCLC: from tumorigenesis, immune checkpoint misuse to current and future targeted therapy [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1342086.