

• 论 著 •

CD155 表达水平对非小细胞肺癌 PD1 免疫疗法反应性的影响

肖龙敏, 韩文健[△], 吴 洪

恩施土家族苗族自治州民族医院外三科, 湖北恩施 445000

摘 要:目的 探讨 CD155 表达水平对非小细胞肺癌 PD1 免疫疗法反应性的影响。方法 纳入该院 2014 年至 2018 年收治的非小细胞肺癌患者 111 例, 其中男 69 例、女 42 例。使用免疫组织化学(IHC)对接受 PD1 免疫疗法的非小细胞肺癌患者治疗前样本中的 CD155 蛋白水平进行了表征。对患者的疗效展开评估, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)与疾病进展(PD)。分析 CD155 表达水平对疗效的影响。无进展生存期(PFS)Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型评估 CD155 与治疗反应之间的关联。比较不同 CD155 与 PDL1 表达情况的非小细胞肺癌患者 PD1 免疫治疗结果。检测非小细胞肺癌组织中免疫浸润的 PD1⁺CD8⁺T 细胞与 CD155 表达水平的关系。**结果** 根据 IHC 染色水平, 17.12%(19/111)的非小细胞肺癌标本为 CD155 阴性(评分 0+), 27.03%(30/111)分类为评分 1+, 25.23%(28/111)评分为 2+, 30.63%(34/111)评分为 3+。与 CD155 低表达的肿瘤患者相比(评分为 0+, 1+), 治疗前为 CD155 高表达的患者(评分为 2+, 3+)的 PD1 免疫疗法治疗后表现出较高的 SD 或 PD 率, 而 CR 或 PR 率较低。此外, PD1 免疫疗法治疗后 6 个月内的 PD 与非小细胞肺癌患者的 CD155 高表达肿瘤之间存在明显关联。与 CD155 低表达肿瘤相比, CD155 高表达肿瘤患者的中位 PFS 较短($P < 0.05$)。肿瘤为 PDL1 阴性和 CD155 高表达的患者的 RECIST 反应较差。接受 PD1 免疫疗法治疗且肿瘤为 PDL1 阴性和 CD155 高表达的患者的 6 个月 PFS 率也更低($P < 0.05$), 中位 PFS 更短($P < 0.05$)。相比之下, CD155 低表达的 PDL1 阳性肿瘤患者具有更好的 PFS 结果。PD1⁺CD8⁺T 细胞的数量与增加的 CD155 评分有关($P < 0.05$)。**结论** CD155 的表达水平与非小细胞肺癌组织中免疫浸润的 PD1⁺CD8⁺T 细胞数量具有相关性。此外, 靶向 CD155 途径的治疗可能会改变非小细胞肺癌患者对 PD1 免疫疗法的反应。

关键词:CD155; 非小细胞肺癌; 程序性死亡分子-1; 程序性死亡配体-1; 免疫疗法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.021 **中图法分类号:**R446.62

文章编号:1673-4130(2023)04-0486-04 **文献标志码:**A

**Effect of CD155 expression level on PD1 immunotherapy responsiveness
in non-small cell lung cancer**

XIAO Longmin, HAN Wenjian[△], WU Hong

The Third Department of Surgery, Ethnic Hospital of Enshi Tujia and Miao
Autonomous Prefecture, Hubei 445000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of CD155 expression on the responsiveness of programmed-death-1(PD1) immunotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 111 patients with NSCLC who were treated in our hospital from 2014 to 2018 were enrolled in the study, including 69 males and 42 females. CD155 protein levels were characterized using immunohistochemistry (IHC) in pre-treatment samples from patients with NSCLC receiving PD1 immunotherapy. The efficacy of patients was evaluated, and there were complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD). The effect of CD155 expression level on curative effect was analyzed. Progression-free survival (PFS) and Kaplan-Meier and Cox proportional hazards models assessed the association between CD155 and treatment response. Comparison of PD1 immunotherapy outcomes in tumor CD155 versus PDL1-negative and PDL1-positive non-small cell lung cancer. The relationship between immune infiltrating PD1⁺CD8⁺T cells and CD155 expression level in non-small cell lung cancer tissues was detected. **Results** Based on IHC staining levels, 17.12% (19/111) of NSCLC samples were CD155 negative (scored 0+), 27.03% (30/111) classified as score 1+, and 25.23% (28/111) scored 2+, 30.63% (34/111) scored 3+. Compared with patients with tumors with low CD155 expression (scored 0+, 1+), patients with high CD155 expression before treatment (scored 2

+, 3+) after PD1 immunotherapy treatment showed higher SD or PD rates and lower CR or PR rates. In addition, there was a significant association between disease progression within 6 months of PD1 immunotherapy treatment and high CD155 tumor levels in patients with non-small cell lung cancer. Compared with tumors with low CD155 expression, patients with tumors with high CD155 expression had a shorter median PFS ($P < 0.05$). Patients whose tumors were PDL1-negative and CD155-expressing had poorer RECIST responses. Patients treated with PD1 immunotherapy and whose tumors were PDL1-negative and CD155-expressing also had worse 6-month PFS rates ($P < 0.05$) and shorter median PFS ($P < 0.05$). In contrast, patients with PDL1-positive tumors with low CD155 expression had better PFS outcomes. The number of PD1⁺ CD8⁺ T cells was significantly associated with increased CD155 score. **Conclusion** The expression level of CD155 is correlated with the number of immune-infiltrating PD1⁺ CD8⁺ T cells in non-small cell lung cancer tissues. Furthermore, therapies targeting the CD155 pathway may alter the response of NSCLC patients to PD1 immunotherapy.

Key words: CD155; non-small cell lung cancer; programmed death-1; programmed death-ligand; immunotherapy

免疫检查点抑制剂(ICIs)的使用已成为癌症治疗领域最有前途的方法之一^[1-3]。在已确定的多种免疫调节剂中,程序性细胞死亡蛋白 1(PD1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1(PDL1)轴导致慢性感染和肿瘤中 T 细胞免疫耗竭已被广泛研究^[4]。因此,针对 PD1 或 PDL1 的阻断抗体已被开发并批准用于治疗各种晚期癌症,包括非小细胞肺癌,使其成为最成功的 ICI^[5-6]。然而,进一步的临床应用面临广泛的挑战,例如一小部分受益人群、原发性和获得性耐药、缺乏预测和预后生物标志物以及治疗相关的不良反应^[7]。一种新的 ICI 靶标是黏附分子 CD155,它还充当由肿瘤细胞和肿瘤相关骨髓细胞表达的免疫检查点配体^[8-9]。CD155 在多种实体瘤类型(包括非小细胞肺癌)的肿瘤细胞上被上调,并且已被证明有利于肿瘤生长和肿瘤存活^[10]。目前尚不清楚非小细胞肺癌 CD155 对免疫浸润环境的影响程度,或者 CD155 在非小细胞肺癌中的表达是否会影响对 PD1 免疫疗法的反应性。基于此,本研究旨在探讨 CD155 表达水平对非小细胞肺癌 PD1 免疫疗法反应性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入本院 2014—2018 年收治的非小细胞肺癌患者 111 例,其中男 69 例,女 42 例。诊断标准:根据《中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2014 版)》^[11]的诊断标准诊断为非小细胞肺癌。纳入标准:(1)患者同意且积极配合 PD1 免疫疗法者;(2)临床资料完整。排除标准:(1)患有其他肿瘤者;(2)标本采集前接受任何治疗者;(3)患有精神疾病者;(4)合并高血压、心脏病者。所有患者均由本院病理科确诊并签署知情同意书。所有患者标本采集前未接受任何治疗,标本采集后被快速冷冻在液氮中,保存在-80℃。通过电话、门诊、或查阅病例途径开展随访,中位随访时间达 28 个月。对所有入组患者均进行了有效随访,随访时间结束后仍未出现疾

病进展的患者将按照截止时间记录。

1.2 试剂 CD155、PDL1、CD8、PD1 抗体购自 Abcam 公司。DAB Chromogen Kit 购自北京华夏远洋科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法和疗效评价 使用 2 mg/kg 的 pembrolizumab 进行 PD1 免疫疗法。21 d 为一个治疗周期,2 个周期后评估患者的治疗效果。将治疗前 4 周内所有入组患者的影像学数据作为基线,并 pembrolizumab 治疗后每 2 个周期检查一次 CT 或 MRI,以评估疗效。通过复查胸部 CT、骨扫描、颅脑 MRI 等检查,与治疗前影像进行对比,根据 iRECIST 的患者的疗效展开评估,存在完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)与疾病进展(PD)之分。无进展生存期(PFS)定义为入组的患者开始使用 PD1 免疫疗法至肿瘤出现(任一方面)进展或(由任一原因)死亡之间的时间,也可为没有出现进展的随访截止时间。

1.3.2 免疫组织化学染色(IHC) 使用 CD155、PDL1 抗体和 Chromogen Kit 观察染色,并用稀释的苏木精复染。对两个具有代表性的高倍视野进行 IHC 评估,评估阳性肿瘤细胞的百分比和 IHC 信号的最大强度(0+到 3+)。CD155 评分使用盲法 H 评分法,分类如下:0+(无阳性细胞)、1+(0~99 个阳性细胞)、2+(100~199 个阳性细胞)或 3+(200~300 个阳性细胞)。PDL1 阴性定义为与用阴性 IgG 抗体染色相同的组织,PDL1 阳性定义为 PDL1 抗体染色为棕色的组织。

1.3.3 多重免疫组织荧光分析 非小细胞肺癌组织标本在载玻片上以 3 mm 切片,并用 PD1 抗体、CD8 抗体、相应荧光二抗、DAPI 进行染色。载玻片用 DAPI 复染并盖上盖玻片。使用 InForm 分析软件对多光谱图像进行光谱分离,然后进行组织和细胞分割。对来自 InForm 的合并数据文件进行预处理,并使用 Spotfire 图像映射工具为每个标记(PD1⁺、CD8⁺)设

置荧光阈值,然后使用 Microsoft Excel 中的表格进行分段细胞计数。

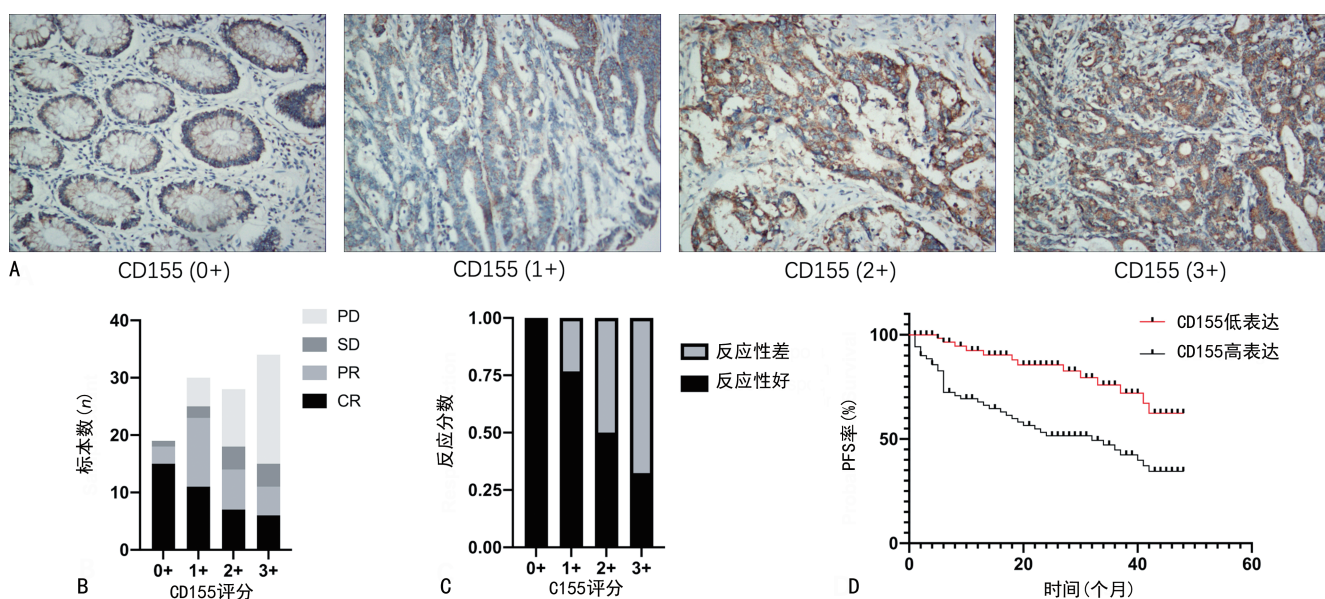
1.4 统计学处理 本研究使用 PRISM 软件进行的统计学分析。使用 χ^2 检验分析 CD155 不同分类与治疗反应的相关性。使用 Spearman 相关分析通过多重免疫荧光进行检测的 CD155 表达水平与免疫细胞计数的相关性。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CD155 限制了非小细胞肺癌患者对抗 PD1 联合治疗的反应 使用 IHC 对接受 PD1 免疫疗法的非小细胞肺癌患者治疗前组织标本中的 CD155 蛋白水平进行了表征。根据 IHC 染色水平,17.12% (19/111) 的非小细胞肺癌组织标本为 CD155 阴性(评分 0+),27.03% (30/111) 分类为评分 1+,25.23% (28/111) 评分为 2+,30.63% (34/111) 得分为 3+,见图 1A。与 CD155 低表达的肿瘤患者相比(评分为 0+、1+),治疗前为 CD155 高表达的患者(评分为 2

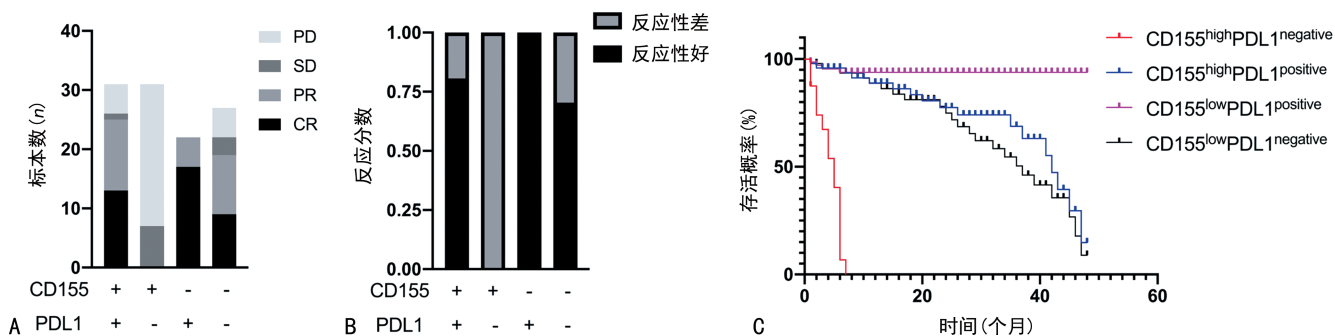
+、3+)的 PD1 免疫疗法治疗后表现出较高的 SD 或 PD 率,而 CR 或 PR 率较低,见图 1B。此外,观察到 PD1 免疫疗法治疗后 6 个月内的疾病进展与的非小细胞肺癌患者的高 CD155 肿瘤水平之间存在明显关联,见图 1C。使用 PFS 和 Kaplan-Meier 和 Cox 比例风险模型进一步评估 CD155 与治疗反应之间的关联。与 CD155 低表达肿瘤相比,CD155 高表达肿瘤患者的中位 PFS 较短($P < 0.05$),见图 1D。

2.2 CD155 高表达/PDL1 阴性非小细胞肺癌对抗 PD1 治疗的反应很差 接下来比较了肿瘤 CD155 与 PDL1 阴性和 PDL1 阳性非小细胞肺癌的 PD1 免疫治疗结果。肿瘤为 PDL1 阴性和 CD155 高表达的患者的 RECIST 反应较差,见图 2A。接受 PD1 免疫疗法治疗且肿瘤为 PDL1 阴性和 CD155 高表达的患者的 6 个月 PFS 率也更差($P < 0.05$),中位 PFS 更短($P < 0.05$)。相比之下,CD155 低表达的 PDL1 阳性肿瘤患者具有更好的 PFS 结果,见图 2。



注:A 为不同评分的 CD155 免疫染色评分;B 为不同 CD155 评分患者的治疗后表现;C 为 CD155 评分与治疗反应性的关系;D 为 CD155 表达水平与存活概率的关系。

图 1 CD155 限制了非小细胞肺癌患者对 PD1 联合治疗的反应。



注:A 为不同 CD155 和 PDL1 表达情况患者治疗后的表现;B 为不同 CD155 和 PDL1 表达情况患者对于治疗反应性的关系;C 为不同 CD155 和 PDL1 表达情况患者对患者存活概率的影响;CD155^{high} 表示 CD155 高表达;CD155^{low} 表示 CD155 低表达;PDL1^{negative} 表示 PDL1 阴性表达;PDL1^{positive} 表示 PDL1 阳性表达。

图 2 CD155^{high}/PDL1^{negative} 非小细胞肺癌对 PD1 治疗的反应很差

2.3 CD155 与肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞上 PD1 表达增加相关 使用多重免疫组织荧光来检查关键抑制性受体 PD1 在 CD8⁺ T 细胞上的表达,发现 CD8⁺ T 细胞的数量在 CD155 不同表达水平非小细胞肺癌组织中无显著差异($P>0.05$),见图 3A。相反,PD1⁺ CD8⁺ T 细胞的数量与增加的 CD155 评分显著相关($P<0.05$),见图 3B。

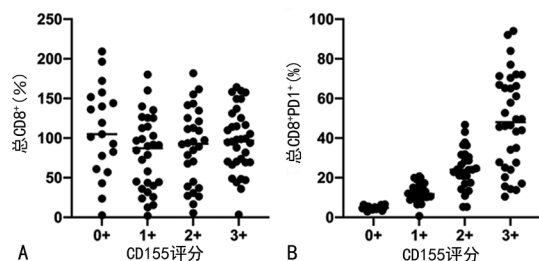


图3 CD155 与肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞上 PD1 表达增加相关

3 讨 论

针对细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4)、PD1 或 PDL1 的 ICI 药物的开发在免疫肿瘤学领域获得了巨大的兴趣。虽然 CTLA-4 是 1987 年发现的第一个免疫检查点分子,但 PD1/PDL1 轴在 CD8⁺ T 细胞衰竭中的作用已被广泛研究^[12]。免疫肿瘤学家将这一概念扩展到抗肿瘤免疫,使 PD1/PDL1 成为药物开发最有希望的靶点^[13]。本研究发现在非小细胞肺癌中,CD155 的表达水平与 PD1 免疫疗法疗效存在相关性。与 CD155 低表达肿瘤相比,CD155 高表达肿瘤患者的中位 PFS 较短($P<0.05$)。肿瘤为 PDL1 阴性和 CD155 高表达的患者的 RECIST 反应较差。

与 CD155 低表达的肿瘤患者相比(评分为 0+、1+),治疗前为 CD155 高表达的患者(评分为 2+、3+)的 PD1 免疫疗法治疗后表现出较高的 SD 或 PD 率,而 CR 或 PR 率较低。CD155 介导 NK 细胞黏附,触发 NK 细胞效应因子功能^[14]。结合两种不同的 NK 细胞受体:CD96 和 CD226。这些相互作用在细胞-细胞接触部位积累,导致 NK 细胞和靶细胞之间形成成熟的免疫突触。这会引发溶解颗粒和 IFN- γ 的黏附和分泌,激活 NK 细胞的细胞毒性。这种转移在一些表达大量 CD155 的肿瘤细胞中更为重要,并可能触发杀伤型 NK 细胞的激活,为肿瘤提供一种免疫逃避机制。并且在介导肿瘤细胞侵袭和迁移中发挥作用。

CD155 表达水平影响 PD1 免疫疗法的疗效,这表明靶向 CD155 通路的治疗可能对非小细胞肺癌患者有益。肿瘤 CD155 信号通过免疫检查点受体 CD96 和 TIGIT 来促进 CD8⁺ T 细胞抑制^[15]。本研究发现 PD1⁺ CD8⁺ T 细胞的数量与增加的 CD155 评分显著相关,并且这种增加与非小细胞肺癌患者的早期进展时间相关。鉴于这些数据,共同靶向 CD155 通

路联合 PD1 免疫疗法治疗可能会提高对非小细胞肺癌患者的反应性。

综上所述,CD155 的表达水平与非小细胞肺癌组织中免疫浸润的 PD1⁺ CD8⁺ T 细胞数量具有相关性。此外,靶向 CD155 途径的治疗可能会改变非小细胞肺癌患者对 PD1 免疫疗法的反应。

参考文献

- [1] LOPEZ-BELTRAN A, CIMADAMORE A, BLANCA A, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(1):131.
- [2] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. *The Lancet*, 2021, 398(10304):1002-1014.
- [3] RANGAMUWA K, LEONG T, WEEDEN C, et al. Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6):2842-2857.
- [4] BALASUBRAMANIAN A, ONGGO J, GUNJUR A, et al. Immune checkpoint inhibition with chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of safety results[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(2):74-82.
- [5] MENCUBONI M, CEPPI M, BRUZZONE M, et al. Effectiveness and safety of immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non small-cell lung cancer in real-world: review and meta-analysis [J]. *Cancers*, 2021, 13(6):1388.
- [6] KU B M, KIM Y, LEE K Y, et al. Tumor infiltrated immune cell types support distinct immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non - small cell lung cancer [J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(4):956-964.
- [7] LI R, SALEHI-RAD R, CROSSON W, et al. Inhibition of Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Overcomes Resistance to Immune Checkpoint Inhibition in LKB1-Deficient Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(12):3295-3308.
- [8] LIN Z, LONG P, ZHAO Z, et al. Long noncoding RNA KCNQ1OT1 is a prognostic biomarker and mediates CD8⁺ T cell exhaustion by regulating CD155 expression in colorectal cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7):1757-1768.
- [9] LIU L, YOU X, HAN S, et al. CD155/TIGIT, a novel immune checkpoint in human cancers [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(3):835-845.
- [10] LI S, DING J, WANG Y, et al. CD155/TIGIT signaling regulates the effector function of tumor-infiltrating CD8⁺ T cell by NF- κ B pathway in colorectal cancer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(1):154-163.
- [11] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌(下转第 498 页)

- involved in cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2018, 432:260-271.
- [14] UHLEN M, FAGERBERG L, HALLSTROM B M, et al. Proteomics; tissue-based map of the human proteome[J]. *Science*, 2015, 347(6220):1260419.
- [15] ZHANG C, KALLAKURY B V, ROSS J S, et al. The significance of TNFAIP8 in prostate cancer response to radiation and docetaxel and disease recurrence[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(1):31-42.
- [16] DAY T F, MEWANI R R, STARR J, et al. Transcriptome and proteome analyses of TNFAIP8 knockdown cancer cells reveal new insights into molecular determinants of cell survival and tumor progression[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1513:83-100.
- [17] CHENG Y, YU P, DUAN X, et al. Genome-wide analysis of androgen receptor binding sites in prostate cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(6):2319-2324.
- [18] ZHANG L J, LIU X, GAFKEN P R, et al. A chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 1 (COUP-TF 1) complex represses expression of the gene encoding tumor necrosis factor alpha-induced protein 8 (TNFAIP8)[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(10):6156-6168.
- [19] KRISTENSEN A R, GSPONER J, FOSTER L J. A high-throughput approach for measuring temporal changes in the interactome[J]. *Nat Methods*, 2012, 9(9):907-909.
- [20] NITURE S, RAMALINGA M, KEDIR H, et al. TNFAIP8 promotes prostate cancer cell survival by inducing autophagy[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(42):26884-26899.
- [21] ROLLAND T, TASAN M, CHARLOTEAUX B, et al. A proteome-scale map of the human interactome network[J]. *Cell*, 2014, 159(5):1212-1226.
- [22] DONG Q, FU L, ZHAO Y, et al. TNFAIP8 interacts with LATS1 and promotes aggressiveness through regulation of Hippo pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):15689-15703.
- [23] ZHANG C, CHAKRAVARTY D, SAKABE I, et al. Role of SCC-S2 in experimental metastasis and modulation of VEGFR-2, MMP-1, and MMP-9 expression[J]. *Mol Ther*, 2006, 13(5):947-955.
- [24] XIAO M, XU Q, LOU C, et al. Overexpression of TNFAIP8 is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in patients with invasive ductal breast carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2017, 62:40-49.
- [25] SUN Z, LIU X, SONG J H, et al. TNFAIP8 overexpression; a potential predictor of lymphatic metastatic recurrence in pN0 esophageal squamous cell carcinoma after Ivor Lewis esophagectomy[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):10923-10934.
- [26] HADISAPUTRI Y E, MIYAZAKI T, SUZUKI S, et al. TNFAIP8 overexpression; clinical relevance to esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19:589-596.
- [27] GAO H Y, HUO F C, WANG H Y, et al. MicroRNA-9 inhibits the gastric cancer cell proliferation by targeting TNFAIP8[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(2):e12331.
- [28] DE PALMA M, BIZIATO D, PETROVA T V, et al. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17, (8):457-474.
- [29] ZUAZO-GAZTELU I, CASANOVAS O. Unraveling the role of angiogenesis in cancer ecosystems[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:248-258.
- [30] LI K, LIU Y Y, LV X F, et al. Reduced intracellular chloride concentration impairs angiogenesis by inhibiting oxidative stress-mediated VEGFR2 activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 23(2):111-124.
- [31] LIAN L, LI X L, XU M D, et al. VEGFR2 promotes tumorigenesis and metastasis in a pro-angiogenic-independent way in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19, (1):183-195.
- [32] 陈金华, 辜祖玄, 邓立, 等. 膀胱癌组织中 TIPE 通过调节 VEGFR2 表达促进膀胱癌细胞增殖、迁移和血管生成[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(24):4298-4304.
- [33] WANG J, LI B, WANG C, et al. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes glioma cell cycle progression and proliferation through the FOXD2-AS1/miR-31/CDK1 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2):1807-1818.

(收稿日期:2022-08-26 修回日期:2022-12-11)

(上接第 489 页)

- 协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2014 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(7):555-557.
- [12] LI P, QIN P, FU X, et al. Associations between peripheral blood lymphocyte subsets and clinical outcomes in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitor[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3):3039-3049.
- [13] D' AIELLO A, LIN J, GUCALP R, et al. Thyroid dysfunction in lung cancer patients treated with immune

checkpoint inhibitors (ICIs): outcomes in a multiethnic urban cohort[J]. *Cancers*, 2021, 13(6):1464.

- [14] ZHANG H, LIU Q, LEI Y, et al. Direct interaction between CD155 and CD96 promotes immunosuppression in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6):1575-1577.
- [15] MURAKAMI D, MATSUDA K, IWAMOTO H, et al. Prognostic value of CD155/TIGIT expression in patients with colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0265908.

(收稿日期:2022-07-28 修回日期:2022-12-08)