

• 论 著 •

外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子表达水平对 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗 NSCLC 疗效的预测效能分析*

杨 荣,徐 莹[△],季留连,夏月琴,张 林,焦爱民,董正宇
盐城市第二人民医院肿瘤内科,江苏盐城 224000

摘要:**目的** 探讨外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子表达水平对程序性死亡因子 1(PD-1)/程序性死亡因子配体 1(PD-L1)抑制剂联合化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)疗效的预测效能。**方法** 选取该院 2019 年 5 月至 2021 年 4 月行 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗的 NSCLC 患者 48 例,依据治疗 4 个周期后的效果分为缓解组($n=22$)和未缓解组($n=26$)。比较两组一般资料及治疗前、治疗 4 个周期后外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、PD-1)、肿瘤标志物[糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)]水平,分析 NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子与肿瘤标志物的相关性,评价外周血各指标对治疗 NSCLC 疗效的预测价值。**结果** 两组治疗 4 个周期后外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 水平均较本组治疗前提高,且缓解组高于未缓解组,外周血 $CD8^+$ 、PD-1、血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平均较本组治疗前降低,且缓解组低于未缓解组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NSCLC 患者治疗 4 个周期后外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平呈负相关,外周血 $CD8^+$ 、PD-1 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平呈正相关($P<0.05$)。建立 Logistic 预测评估模型,获取联合检测预测未缓解的曲线下面积为 0.938,预测灵敏度为 80.00%,特异度为 90.91%。**结论** PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗 NSCLC 后外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子表达水平可出现显著变化,且其表达水平与肿瘤恶性程度有关,对预测疗效具有较高价值。

关键词: T 淋巴细胞亚群; T 细胞表面共抑制分子; 程序性死亡因子 1; 程序性死亡因子配体 1; 非小细胞肺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.012

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2023)16-1974-06

文献标志码:A

Predictive efficacy of peripheral blood T lymphocyte subsets and T cell surface co-inhibitory molecule expression levels in the treatment of NSCLC with PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy*

YANG Rong, XU Ying[△], JI Liulian, XIA Yueqin, ZHANG Lin, JIAO Aimin, DONG Zhengyu
Department of Medical Oncology, the Second People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu 224000, China

Abstract:**Objective** To explore the effects of peripheral blood T lymphocyte subsets and T cell surface co-inhibitory molecule expression levels in the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC) with programmed death factor 1 (PD-1)/programmed death factor ligand 1 (PD-L1) inhibitor combined with chemotherapy. **Methods** A total of 48 NSCLC patients who underwent PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy in a hospital from May 2019 to April 2021 were selected and divided into remission group ($n=22$) and non-remission group ($n=26$) according to the efficacy after 4 cycles of treatment. General data, peripheral blood T lymphocyte subsets, T cell surface co-inhibitory molecules ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、PD-1), tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1)] levels were compared between the two groups before treatment and after 4 cycles of treatment. The correlation between T lymphocyte subsets and T cell surface co-suppressor molecule and tumor markers in peripheral blood of patients with NSCLC were analyzed, as well as the influencing factors of the therapeutic effect of patients with NSCLC, and the predictive value of peripheral blood indicators in the treatment of

* 基金项目:江苏省优势学科建设工程项目(YSHL0816-74)。

作者简介:杨荣,男,副主任医师,主要从事肿瘤内科学研究。 [△] 通信作者, E-mail: 879802458@qq.com。

NSCLC was evaluated. **Results** After 4 cycles of treatment, peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ levels of both groups were higher than those before treatment, and the remission group was higher than the non-remission group, while peripheral blood CD8⁺, PD-1, serum CA125, CEA and CYFRA21-1 levels were lower than those before treatment, and the remission group was lower than the non-remission group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Peripheral blood CD3⁺ and CD4⁺ were negatively correlated with serum CA125, CEA and CYFRA21-1 levels in NSCLC patients after 4 cycles of treatment, while peripheral blood CD8⁺ and PD-1 were positively correlated with serum CA125, CEA and CYFRA21-1 levels ($P < 0.05$). A Logistic predictive assessment model was established to obtain an area under the curve of 0.938 for the prediction of failure to remit by the combined test, with a predictive sensitivity of 80.00% and a specificity of 90.91%. **Conclusion** PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy treatment of NSCLC can have significant changes in peripheral blood T lymphocyte subsets and T cell surface co-inhibitory molecule expression level, and its expression level is related to the degree of tumor malignancy, which has a high predictive effect value.

Key words: T lymphocyte subsets; T cell surface co-inhibitory molecules; programmed death factor 1; programmed death factor ligand 1; non-small cell lung cancer

近年来,免疫治疗于肺癌领域取得突破性进展,发现免疫检查点抑制剂可为肺癌治疗提供新途径。程序性死亡因子 1(PD-1)/程序性死亡因子配体 1(PD-L1)为重要免疫检查点,可经由逃避杀伤清除、抑制免疫反应、免疫逃逸等途径提升肿瘤微环境对正常免疫抵抗作用^[1]。目前,PD-1/PD-L1 抑制剂在多种恶性肿瘤患者治疗中取得了确切效果,近期其被进入肺癌治疗中,也显示出了良好应用前景,关于其疗效预测标志物已成为临床关注的热点课题^[2]。国内外研究证实,外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子维持机体免疫功能中具有重要作用,且与肿瘤发生、进展有关^[3-5]。但对于外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子表达水平与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗非小细胞肺癌(NSCLC)疗效之间的关系研究报道较少。本研究尝试分析外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子表达水平对 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗 NSCLC 疗效的预测效能,以期临床诊治提供参考支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2021 年 4 月在本院行 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗的 NSCLC 患者 48 例作为研究对象。研究对象依据治疗 4 个周期后的效果分为缓解组(22 例)、未缓解(26 例)。纳入标准:(1)经病理组织学检查确诊为 NSCLC,其中腺癌 28 例,鳞癌 20 例,腺癌患者经基因检测无敏感驱动基因突变;(2)临床分期Ⅲb~Ⅳ期;(3)美国东部肿瘤协作组体力状况评分 0~2 分;(4)既往未采取系统治疗、未应用影响机体免疫功能药物;(5)存在客观可测量肿瘤病灶;(6)预计生存时间>3 个月;(7)患者知晓本研究,签订 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗同意书及

超适应证使用说明书;排除标准:(1)合并自身免疫系统疾病、急性感染性疾病;(2)肝、肾等脏器出现器质性疾病;(3)合并血液系统疾病、精神系统疾病;(4)合并肺间质疾病;(5)存在全身免疫抑制反应;(6)对本研究应用药物过敏。本研究经医院伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 治疗前后分别采集患者清晨空腹静脉血样 6 mL,取 3 mL 以流式细胞仪(美国 BD 公司, FACSCanto II)测定外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)及 PD-1 水平;将另 3 mL 以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清,以化学免疫分析法测定血清糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)水平,酶联免疫吸附试验法测定血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平,试剂盒均购于均购自上海太阳生物技术有限公司,操作严格按试剂盒说明书执行。

1.2.2 治疗方法 所有患者均给予含铂两药方案化疗,腺癌患者采用培美曲塞+顺铂/卡铂或白蛋白紫杉醇+顺铂;鳞癌患者采用吉西他滨+顺铂或白蛋白紫杉醇+顺铂。同时在此基础上予以 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗,治疗药物涵盖进口药物帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿特珠单抗及国产药物卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗。治疗 3 周为 1 个周期,持续治疗 4 个周期。

1.3 判断治疗疗效标准 参照世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准(WHO 双径测量法)进行疗效评定:(1)原有病灶消失,未出现新病灶,持续时间≥4 周为完全缓解;(2)病灶缩小>50%,未出现新病灶,持续时间≥4 周为部分缓解;(3)病灶缩小≤50%或增大≤25%,未出现新病灶,持续时间≥4 周为稳定;(4)病灶增大>25%或产生新病灶为进展^[6]。将完全缓解与部分缓解归入缓解组,稳定、进展归入

未缓解组。

1.4 观察指标 (1)两组一般资料[年龄、性别、体重指数(BMI)、饮酒史、吸烟史、合并症(高脂血症、高血压、糖尿病、冠心病)、病理类型、临床分期]比较;(2)两组治疗前、治疗 4 个周期后外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、PD-1)、肿瘤标志物(CA125、CEA、CYFRA21-1)水平比较;(3)NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子与肿瘤标志物相关性分析;(4)NSCLC 患者疗效影响因素分析;(5)分析外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子对治疗 NSCLC 疗效预测价值。

1.5 统计学处理 采用统计软件 SPSS21.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较行 LSD-*t* 检验,组间比较行独立样本 *t* 检验,组内比较行配对 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,行 χ^2 检验;NSCLC 患者疗效影响因素采用 Logistic 回归方程进行分析;相关性分析采用 Pearson 相关系数模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线获取曲线下面积(AUC)、95%置信区间(95%CI)、截断值、灵敏度、特异度,联合预测采取 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(*P*),将其作为独立检验变量;*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、性别、BMI、饮酒史、吸烟史、合并症、病理类型、临床分期比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 两组外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子、肿瘤标志物水平比较 两组治疗前外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、PD-1 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平相比,差异无统计学意义(*P* > 0.05);两组治疗 4 个周期后外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平均较本组治疗前提高,且缓解组高于未缓解组,外周血 CD8⁺、PD-1、血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平均较本组治疗前降低,且缓解组低于未缓解组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子与肿瘤标志物相关性分析 NSCLC 患者治疗 4 个周期后外周血 CD3⁺、CD4⁺ 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平呈负相关,外周血 CD8⁺、PD-1 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平呈正相关(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 NSCLC 患者疗效影响因素分析 NSCLC 患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、PD-1、血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平以平均值为界,各指标小于或等于平均值赋值 1,大于平均值赋值 2,纳入 Logistic 回归分析,NSCLC 患者治疗 4 个周期后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、PD-1 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 均与 NSCLC 患者疗效密切相关(*P* < 0.05)。见表 4。

表 1 两组一般资料比较

项目	缓解组 (<i>n</i> = 22)	未缓解组 (<i>n</i> = 26)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.58 ± 8.29	58.96 ± 9.74	0.523	0.603
性别[<i>n</i> (%)]			0.536	0.464
男	13(59.09)	18(69.23)		
女	9(40.91)	8(30.77)		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.06 ± 1.74	21.49 ± 2.08	1.018	0.314
饮酒史[<i>n</i> (%)]	8(36.36)	11(42.31)	0.176	0.675
吸烟史[<i>n</i> (%)]	11(50.00)	15(57.69)	0.284	0.594
合并症[<i>n</i> (%)]				
高脂血症	6(27.27)	8(30.77)	0.071	0.791
高血压	10(45.45)	14(53.85)	0.336	0.562
糖尿病	5(22.73)	8(30.77)	0.390	0.532
冠心病	4(18.18)	6(23.08)	0.004	0.953
病理类型[<i>n</i> (%)]			0.239	0.624
腺癌	12(54.55)	16(61.54)		
鳞癌	10(45.45)	10(38.46)		
临床分期[<i>n</i> (%)]			0.461	0.497
Ⅲb 期	7(31.82)	6(23.08)		
Ⅳ 期	15(68.18)	20(76.92)		

表 2 两组外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子、肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子							
		CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		PD-1(%)	
		治疗前	治疗 4 个周期后	治疗前	治疗 4 个周期后	治疗前	治疗 4 个周期后	治疗前	治疗 4 个周期后
缓解组	22	54.85 ± 5.38	67.94 ± 7.29 ^a	31.86 ± 4.19	41.32 ± 6.07 ^a	37.46 ± 6.52	25.86 ± 4.05 ^a	17.84 ± 3.96	10.81 ± 2.15 ^a
未缓解组	26	53.92 ± 4.74	60.36 ± 6.40 ^a	31.07 ± 4.58	36.11 ± 5.36 ^a	36.69 ± 6.84	32.14 ± 5.39 ^a	17.03 ± 3.58	15.39 ± 2.72 ^a
<i>t</i>		0.637	3.836	0.619	3.158	0.397	4.493	0.744	6.385
<i>P</i>		0.528	<0.001	0.539	0.003	0.693	<0.001	0.461	<0.001

续表 2 两组外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子、肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肿瘤标志物					
		CA125(U/mL)		CEA(ng/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗 4 个周期后	治疗前	治疗 4 个周期后	治疗前	治疗 4 个周期后
缓解组	22	264.77±21.36	42.31±5.18 ^a	116.41±15.76	25.68±5.39 ^a	17.52±4.78	5.23±1.47 ^a
未缓解组	26	261.23±24.02	96.44±11.20 ^a	118.20±17.09	64.91±10.82 ^a	17.04±4.29	11.04±2.28 ^a
t		0.535	20.837	0.375	15.444	0.367	10.273
P		0.595	<0.001	0.710	<0.001	0.716	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子与肿瘤标志物关系

项目	CD3 ⁺	CD4	CD8 ⁺	PD-1
CA125				
r	-0.704	-0.687	0.759	0.732
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CEA				
r	-0.675	-0.647	0.738	0.715
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CYFRA21-1				
r	-0.632	-0.609	0.706	0.679
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子对 NSCLC 患者疗效的预测价值 NSCLC 患者中以缓解组作为阴性样本,未缓解组作为阳性样本,ROC 曲线分析结果发现,治疗 4 个周期后外周血

CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、PD-1 单独预测未缓解的 AUC 分别为 0.780、0.670、0.837、0.862,对各单独指标采取二元拟合回归,建立 Logistic 预测评估模型,获取联合检测预测未缓解的 AUC 为 0.938,预测灵敏度为 80.00%,特异度为 90.91%。见表 5、图 1。

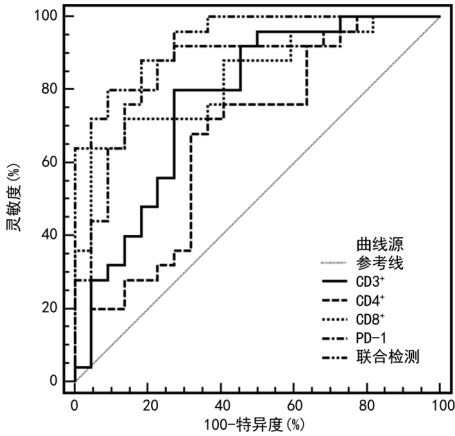


图 1 ROC 曲线分析

表 4 NSCLC 患者疗效影响因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CD3 ⁺	1.608	0.476	11.410	<0.001	4.992	3.106~8.024
CD4 ⁺	0.774	0.239	10.478	<0.001	2.168	1.247~3.768
CD8 ⁺	-0.906	0.235	14.854	<0.001	0.404	0.202~0.809
PD-1	-0.941	0.257	13.403	<0.001	0.390	0.226~0.674
CA125	1.564	0.337	21.526	<0.001	4.776	2.815~8.102
CEA	0.968	0.224	18.673	<0.001	2.633	1.569~4.147
CYFRA21-1	1.461	0.358	16.643	<0.001	4.308	2.347~7.908

表 5 外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子对 NSCLC 疗效的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
CD3 ⁺	0.780	0.642~0.917	3.995	<0.001	66.08%	80.77	72.73
CD4 ⁺	0.670	0.509~0.831	2.065	<0.001	38.93%	69.23	68.18
CD8 ⁺	0.837	0.724~0.950	5.854	<0.001	27.06%	65.38	95.45
PD-1	0.862	0.753~0.971	6.517	<0.001	12.68%	88.46	77.27
联合检测	0.938	0.877~0.999	14.110	<0.001	—	80.00	90.91

注:—表示无数据。

3 讨 论

目前,肺癌治疗已进入免疫治疗时代,PD-1/PD-L1 抑制剂为恶性肿瘤治疗提供了新方向,可与机体中 PD-1 受体结合,阻止其与 PD-L1、PD-L2 相结合,解除 PD-1 通路所介导的免疫抑制效应,提升自身 T 细胞对肿瘤细胞监视作用,阻止肿瘤生长、侵袭,并促进其衰亡,抑制癌症进展^[7-8]。但并非所有患者均可通过免疫治疗获益,准确筛查出可由免疫治疗获益的患者,才能达成更为精准个体化免疫治疗。故寻找有关免疫治疗疗效预测标志物已成为临床关注重点课题。

PD-1/PD-L1 抑制剂为免疫治疗方法,若其生效,则机体有关免疫细胞及相关分子水平理论上应有所变化。有关研究指出,T 细胞介导细胞免疫为机体抗肿瘤重要方式,通过测定外周血 T 淋巴细胞亚群水平可准确、迅速地检测机体免疫状况^[9-10]。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 均为 T 淋巴细胞亚群指标,其中 CD3⁺ 可反映细胞免疫整体水平;CD4⁺ T 细胞为辅助性 T 细胞,可协助机体的抗肿瘤免疫反应;CD8⁺ T 细胞为抑制性 T 细胞,可抑制 B 细胞产生抗体,减弱 T 细胞免疫功能^[11-12]。赵美淇等^[13] 研究指出,肿瘤细胞微环境内存在许多可阻止 CD3⁺、CD4⁺ 细胞成熟及分化的免疫抑制因子,且 CD8⁺ 细胞比例增高,CD4⁺/CD8⁺ 值下降,导致机体进入至免疫抑制状态,免疫功能产生紊乱,肿瘤细胞难以被正常清除,致使肿瘤细胞增殖,患者病情恶化。吴红波等^[14] 研究报道,肺癌化疗前 T 淋巴细胞亚群水平与肿瘤分期、分化程度密切相关,低分化、Ⅲ~Ⅳ期患者 CD4⁺/CD8⁺ 水平显著低于高中分化、Ⅰ~Ⅱ期患者。本研究结果显示,NSCLC 患者治疗 4 个周期后外周血 CD3⁺、CD4⁺ 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平呈负相关,外周血 CD8⁺、PD-1 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平呈正相关($P<0.05$)。CA125、CEA、CYFRA21-1 为临床常用肿瘤标志物,在健康人群中表达水平降低,一旦出现癌变其水平可显著增高,与肿瘤恶性程度密切相关^[15-17]。上述研究提示 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群水平可能与肿瘤恶性程度密切相关。分析原因与肿瘤恶性程度越高,产生免疫抑制因子越多有关。本研究结果还显示,NSCLC 患者治疗 4 个周期后外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、PD-1 与血清 CA125、CEA、CYFRA21-1 均与 NSCLC 患者疗效密切相关($P<0.05$),提示 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群水平与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗效果有关。这可能归因于 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗可降低肿瘤负荷,减少由于肿瘤分泌的免疫抑制因子,减轻免疫抑制。本研究结果显示,联合检测预测未缓解的

AUC 为 0.938,预测灵敏度为 80.00%,特异度为 90.91%。T 淋巴细胞亚群可为 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗 NSCLC 疗效的预测提供可靠依据,有利于临床精准个体化免疫治疗。

PD-1 处于活化的 T 细胞表面,可与肿瘤细胞表面 PD-L1 相结合,促使 PD-1/PD-L1 信号通路激活,介导肿瘤特异性 T 细胞衰亡,肿瘤局部生成免疫抑制微环境^[18]。有研究报道,在肿瘤微环境中 T 细胞表面共抑制分子 PD-1 等水平可致使杀伤肿瘤细胞功能降低,T 细胞免疫监视作用减弱,引起肿瘤免疫逃逸^[19]。高峰等^[20] 研究指出,PD-1 表达与 NSCLC 患者病情进展及预后生存期具有密切关系。PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗可抑制 PD-1 表达,减少 T 细胞衰亡,改善机体免疫功能,抑制肿瘤细胞生长并促使其凋亡。

综上所述,采用 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗治疗 NSCLC 后外周血 T 淋巴细胞亚群及 T 细胞表面共抑制分子表达水平可出现显著变化,且其表达与肿瘤恶性程度有关,两者联合检测可作为预测疗效的有力参考。

参考文献

[1] KUDO M. Scientific rationale for combined immunotherapy with PD-1/PD-L1 antibodies and VEGF inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020,12(5):1089.

[2] HANDA Y, TSUTANI Y, SHIROMA N, et al. Prognostic impact of programmed death-ligand 1 and surrounding immune status on stage I lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2020,21(4):302-314.

[3] 杨雪,安煜致.晚期非小细胞肺癌化疗前后淋巴细胞亚群变化与疗效[J]. 锦州医科大学学报,2020,41(2):44-47.

[4] 王健,蒋国军,戴婷,等.外周血淋巴细胞亚群和 NK 细胞在鉴别良恶性肺磨玻璃结节中的意义[J]. 南京医科大学学报,2019,39(8):1217-1219.

[5] TOI Y, SUGAWARA S, SUGISAKA J, et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2019,5(3):376-383.

[6] 王鸣,王晶,陈昕,等.表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂和化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效比较[J]. 医学综述,2019,25(24):5016-5020.

[7] XUE Y, GAO S, GOU J, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: pre-clinical and clinical studies and mechanism of action[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2021,18(2):187-203.

[8] JIANG X, WANG J, DENG X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape[J]. Mol Cancer, 2019,18(1):10. (下转第 1983 页)

测方式。

综上所述,高毒力肺炎克雷伯菌在本院肺炎克雷伯菌的中比例并不低,数据也提示 50 岁以上中老年人感染肺炎克雷伯菌概率更大,并且重症患者中分离出的肺炎克雷伯菌比例较高,因此及时就治疗是预防高毒力肺炎克雷伯菌感染转移、病情加剧的重要方式。

参考文献

- [1] 张可依,陶传敏.高毒力肺炎克雷伯菌的定义和毒力相关因素研究进展[J].四川医学,2021,42(1):86-92.
- [2] 黄韵,李从荣.高毒力肺炎克雷伯菌研究进展[J].检验医学,2021,36(11):1181-1185.
- [3] RUSSO T A, MARRA C M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(3): 1-19.
- [4] 郑茂,袁成良,鄂建飞,等.高毒力肺炎克雷伯菌实验室鉴定方法的研究进展[J].中国抗生素杂志,2022,47(8):772-778.
- [5] LIU C, DU P, XIAO N, et al. *Klebsiella pneumoniae* hypervirulent is emerging as an increasingly prevalent pathotype responsible for nosocomial and healthcare-associated infections in Beijing, China[J]. Virulence, 2020, 11(1):1215-1224.
- [6] 李小丽,邱世洁,范晓怡,等.2017—2019 年我院高毒力肺炎克雷伯菌毒力基因的分子流行特征[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2021,42(4):397-405.
- [7] 孙运芳,沈定霞.高毒力肺炎克雷伯菌的实验室检测标志[J].临床检验杂志,2016,34(9):677-678.
- [8] 徐琴.高毒力肺炎克雷伯菌的临床研究进展[J].抗感染药学,2022,19(1):1-4.

- [9] LIN A C, LIAO T L, LIN Y C, et al. Complete genome sequence of *Klebsiella pneumoniae* 1084, a hypermucoviscosity-negative K1 clinical strain[J]. J Bacteriol, 2012, 194(22):6316.
- [10] RUSSO T A, OLSON R, FANG C T, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9):e00776.
- [11] MARR C M, RUSSO T A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a new public health threat[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2019, 17(2):71-73.
- [12] 冯相铭,李柏生,陈嘉琳,等.广东省肺炎克雷伯菌临床分离株病原特征分析[J].中国抗生素杂志,2020,45(10):109-115.
- [13] 吕承秀,王飞,杨玉丹,等.某三甲医院肺炎克雷伯菌毒力基因分布、耐药性及患者临床特征分析[J].国外医药(抗生素分册),2022,43(2):125-129.
- [14] 全国细菌耐药监测网.全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J].中国感染控制杂志,2021,20(1):15-31.
- [15] 李耘,吕媛,郑波,等.中国细菌耐药监测研究 2017—2018 年革兰氏阴性菌监测报告[J].中国临床药理学杂志,2019,35(19):2508-2528.
- [16] 陈辞言,杜艳.高毒力肺炎克雷伯菌研究进展[J].中华实验和临床感染病杂志,2019,13(2):89-92.
- [17] 荣芳,吴峰,周俊,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌对替加环素的耐药机制研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,26(9):134-138.

(收稿日期:2022-08-30 修回日期:2023-07-06)

(上接第 1978 页)

- [9] 张辉,吴秋歌,张坤,等. T 淋巴细胞亚群、MMP9、MMP2 在原发性肺癌中的表达及临床意义[J].癌症进展,2020,18(3):245-248.
- [10] 牛越,石晓宇.外周血淋巴细胞亚群检测在肺癌患者临床评估及辅助治疗中的意义[J].实用癌症杂志,2019,34(5):785-787.
- [11] 李爱杰,刘超,贺科文,等.非小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞亚群水平检测临床意义[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(9):74-78.
- [12] LEE P H, YANG T Y, CHEN K C, et al. Higher CD4/CD8 ratio of pleural effusion predicts better survival for lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):9381.
- [13] 赵美淇,崔英,梁新强,等.肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞比例检测的临床意义[J].中国实验诊断学,2019,23(3):381-384.
- [14] 吴红波,穆晓倩,吴慧娟,等.肺癌患者多周期化疗中淋巴细胞亚群数量及 T 细胞表面共抑制分子的动态表达研究[J].癌症进展,2020,18(10):49-52.

- [15] 张丽英,傅冠华,吴俊琪.4 项血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断和疗效评估中的价值[J].检验医学,2019,34(4):55-58.
- [16] LI Y, TIAN X, GAO L, et al. Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(8):3782-3792.
- [17] 罗娟,李嵘,黄春梅,等.培美曲塞二钠联合顺铂治疗晚期肺腺癌的疗效及对血清 CYFRA21-1 CA125 CEA 的影响[J].河北医学,2019,25(5):747-751.
- [18] 郑轩,胡毅.晚期非小细胞肺癌患者抗 PD-1 治疗前后血清 TNF- α 水平变化与疗效的关系[J].解放军医学院学报,2019,40(3):231-234.
- [19] 姚力傑,唐友东.血清中 PD-1、TPS 与 Ferritin 水平联合检测在非小细胞肺癌诊断中的价值[J].标记免疫分析与临床,2019,26(4):662-666.
- [20] 高锋,钱文霞,冯一中.非小细胞肺癌中 TIM-3、PD-1、PD-L1 的表达与临床意义[J].海南医学,2019,30(2):24-28.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2023-07-30)