

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.13.015

非小细胞肺癌中 PD1/PD-L1 信号通路与 EGFR 突变的相关性研究*

孔令慧¹, 王金花^{1△}, 郭志娟¹, 呼斯冷¹, 牟永平², 杨鹏杰³
(内蒙古医科大学附属医院 1. 病理科; 2. 检验科; 3. 胸外科, 呼和浩特 010020)

[摘要] **目的** 观察非小细胞肺癌(NSCLC)中细胞程序性死亡分子 1/细胞程序性死亡分子 1 配体(PD1/PD-L1)信号通路与表皮生长因子受体(EGFR)突变的相关性。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月该院收治的 NSCLC 患者 113 例作为研究对象,记录患者一般资料,检测 PD1/PD-L1 表达,评估 EGFR 突变情况,分析 PD1/PD-L1 信号通路与 EGFR 突变的关系,并检验 PD1/PD-L1 信号通路对 EGFR 突变的预测效能。**结果** 113 例患者中发生 EGFR 突变 41 例,发生率为 36.28%;EGFR 突变组 TNM 分期与未发生 EGFR 突变组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);EGFR 突变组女性、合并胸内播散、PD1/PD-L1 阳性占比均高于未发生 EGFR 突变组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、肿瘤分型、病程、肿瘤最大径、远处转移情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);性别(女性)、TNM 分期(Ⅳ期)、合并胸内播散、PD1/PD-L1 阳性均与 NSCLC 患者 EGFR 突变发生有关($P<0.05$);患者性别、TNM 分期、胸内播散、PD1/PD-L1 均与 EGFR 突变的发生相关($r=0.227, 0.279, 0.311, 0.525, P<0.05$);PD1/PD-L1 用于预测 EGFR 突变的受试者工作特征曲线下面积大于或等于 0.70,具有一定的预测价值。**结论** NSCLC 患者 EGFR 突变风险较高,与 PD1/PD-L1 阳性密切相关,可将 PD1/PD-L1 作为 EGFR 突变的预测因子。

[关键词] 癌,非小细胞肺;细胞程序性死亡分子 1;细胞程序性死亡分子 1 配体;表皮生长因子受体;突变;相关性

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)13-2232-06

Research on correlation between PD1/PD-L1 signaling pathway and EGFR mutation in non-small cell lung cancer*

KONG Linghui¹, WANG Jinhua^{1△}, GUO Zhijuan¹, HU Sileng¹, MU Yongping², YANG Pengjie³
(1. Department of Pathology; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Thoracic Surgery, Affiliated People's Hospital, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010020, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the signaling pathway of programmed cell death molecule-1/programmed cell death molecule-1 ligand (PD1/PD-L1) and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 113 patients with NSCLC admitted to this hospital from June 2017 to June 2020 were selected as the research subjects, their general data were recorded, the expression of PD1/PD-L1 protein was detected, the EGFR mutation was evaluated, the relationship between PD1/PD-L1 signaling pathway and EGFR mutation was analyzed, and the predictive efficiency of PD1/PD-L1 signaling pathway for EGFR mutation was tested. **Results** In 113 cases of NSCLC, 41 cases had the EGFR mutation, the incidence rate was 36.28%; the TNM stage had statistical difference between the EGFR mutation group and non-EGFR mutation group ($P<0.05$); the female, complicating intrathoracic dissemination and proportion of PD1/PD-L1 in the EGFR mutation group were higher than those in the non-EGFR mutation group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The age, gender, histories of smoking, drinking, hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia, tumor type, disease course, tumor maximal diameter and distant metastasis had no statistically significant differences between the two

* 基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY19101)。 作者简介: 孔令慧(1981—), 副主任医师, 硕士, 主要从事呼吸系统肿瘤的研究。 △ 通信作者, E-mail: 485596348@qq.com。

groups ($P > 0.05$); the gender (female), TNM stage (stage IV), complicating intrathoracic dissemination and PD1/PD-L1 positive all were associated with the EGFR mutation occurrence in the patients with NSCLC ($P < 0.05$); the gender, TNM stage, intrathoracic dissemination and PD1/PD-L1 were correlated to the EGFR mutation ($r = 0.227, 0.279, 0.311, 0.525, P < 0.05$); the area under the receiver operating curve (ROC) curve (AUC) of PD1/PD-L1 for predicting EGFR mutation was ≥ 0.70 , which had certain predictive value. **Conclusion** The patients with NSCLC have a high risk of EGFR mutation, which is closely correlated to the PD1/PD-L1 positive. PD1/PD-L1 could serve as a predictive factor of EGFR mutation.

[Key words] non-small cell lung cancer; programmed cell death molecule-1; programmed cell death molecule-1 ligand; epidermal growth factor receptor; mutation; correlation

非小细胞肺癌 (nonsmall-cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的主要类型, 随着靶向治疗药物的研发, NSCLC 患者生存期延长, 但受多方面因素影响, 部分中晚期 NSCLC 患者短期病死率仍较高。有研究表明, 表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 是 NSCLC 重要的驱动基因, EGFR 突变可引起肿瘤细胞生长、繁殖及修复, 并可促进新生血管生成, 增加化疗难度, 为肿瘤侵袭及转移提供有利条件^[1-2]。而目前有关 EGFR 基因突变的发生机制及诱因尚未明确, 不利于靶向治疗的合理实施。探讨与 EGFR 突变相关的指标对及早评估患者肿瘤进展风险并实施针对性治疗具有重要意义。大量研究证实, 免疫系统在 NSCLC 患者治疗获益及预后中发挥着重要作用, 可诱发肿瘤驱动基因突变, 引起药物耐受, 增加肿瘤细胞侵袭及转移能力^[3-4]。由此推测, 肿瘤免疫相关分子水平与肿瘤驱动基因突变具有一定的关系。基于此, 本研究观察了 NSCLC 中细胞程序性死亡分子 1/细胞程序性死亡分子 1 配体 (PD1/PD-L1) 信号通路 with EGFR 突变的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月本院收治的 NSCLC 患者 113 例作为研究对象, 其中男 79 例, 女 34 例; 年龄 56~79 岁, 平均 (65.94 ± 5.49) 岁; 有吸烟史 85 例; 有饮酒史 81 例; 有高血压史 12 例; 有糖尿病史 11 例; 有高血脂史 17 例; 分型: 腺癌 69 例, 鳞癌 32 例, 腺鳞癌 12 例; TNM 分期^[5]: II 期 20 例, III 期 58 例, IV 期 35 例; 病程 1~3 年, 平均 (1.85 ± 0.57) 年; 肿瘤最大径 2~6 cm, 平均 (3.97 ± 0.44) cm; 合并胸内播散 11 例; 合并远处转移 6 例。纳入标准: (1) 符合 NSCLC 诊断标准^[6], 并经手术标本病理学检查确诊; (2) 初次发病; (3) 意识清晰, 可配合完成相关治疗及检查; (4) 对本研究知情, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 入组前接受过免疫治疗、靶向治疗; (2) 合并自身免疫系统疾病; (3) 入组前接受过放疗或化疗; (4) 合并慢性或急性感染; (5) 合并其他部位肿瘤。本研究获医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

于患者入院时收集患者一般资料, 包括年龄、性别、吸烟史、分型、TNM 分期、病程、肿瘤最大径、合并胸内播散情况、合并远处转移情况等。其中 TNM 分期、合并胸内播散情况、合并远处转移情况通过病理学检查结合 X 线检查评估, 肿瘤最大径通过 X 线片及术后病理检查评估。

1.2.2 PD1/PD-L1 检测

取患者癌组织甲醛固定、石蜡包埋标本, 以 $4 \mu\text{m}$ 连续切片, 烤片, 脱蜡。在 0.3% 过氧化氢溶液中孵育 10 min, 置于枸橼酸盐缓冲液中修复。采用北京中杉金桥公司提供的 En Vision 免疫组织化学试剂盒及抗体检测 PD1/PD-L1, 采用 En Vision 二步法进行免疫组织化学检测, 操作按试剂盒说明书进行, 以磷酸盐缓冲溶液代替一抗作为空白对照。染色结果由 2 名经验丰富的病理科医师进行评估, 阳性细胞百分比计分标准: 阳性细胞比例小于 10% 计 1 分, 10%~50% 计 2 分, >50% 计 3 分。染色强度计分标准: 无着色计 0 分, 淡黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 棕褐色计 3 分。二者评分乘积大于或等于 3 分为阳性表达, <3 分阴性表达。

1.2.3 EGFR 突变评估

取患者癌组织甲醛固定、石蜡包埋标本评估 EGFR 突变情况, DNA 提取试剂盒由美国 Omega 公司提供, 采用 Primer5.0 软件设计引物, 引物序列参照 DNA 提取试剂盒, 设计好的引物由上海 Invitrogen 公司合成。设计出的引物序列为 21 外显子上游引物: 5'-GCT CAG AGC CTG GCA TGA AC-3' 下游引物: 5'-CAT CCT CCC CTG CAT GTG TT-3'。19 外显子上游引物: 5'-GTG CAT CGC TGG TAA CAT CC-3', 下游引物: 5'-TCT GGA GAT GAG CAG GGT CT-3'。18 外显子上游引物: 5'-TCC AAA TGA GCT GGC AAG TG-3', 下游引物: 5'-TCC CAA ACA CTC AGT GAA AC-3'。提取癌组织 DNA 后检测 DNA 浓度与纯度, 采用美国 ABI97 型聚合酶链反应扩增仪检测 EGFR 基因突变情况, 反应体系及反应条件参照仪器说明书, 反应体系: 2.5 Utaq DNA, 250 μm 脱氧核糖核苷三磷酸, 2 mmol/L 氯化镁, 上下游引物各 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 。反应条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 反应 5 min, 94 $^{\circ}\text{C}$ 反应 60 s, 57 $^{\circ}\text{C}$ 退火 60 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 反应

1 min,反复循环 30 次。取反应产物 5 μ L,以 2%琼脂糖凝胶电泳观察各条带大小,剪取正确条带,纯化后行酶切反应。反应体系:0.15 μ L Exon-1 酶,0.35 μ L 双蒸水,4 μ L 反应产物,0.5 μ L 虾碱酶,酶切条件:37 $^{\circ}$ C 恒温反应 60 min,72 $^{\circ}$ C 反应 15 min。循环反应后进行测序分析,统计 EGFR 突变情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析,采用 Shapiro-Wilk 正态性检验,满足正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验,若期望值小于 5 采用连续校正 χ^2 检验;将有统计学意义的性别、TNM 分期、胸内播散情况、PD1/PD-L1 作为自变量(变量赋值见表 1),EGFR 突变情况作为因变量(未发生 EGFR 突变=0,EGFR 突变=1),采用回归分析检验 PD1/PD-L1 信号通路 < /p>与 EGFR 突变的关系;各主要资料与 EGFR 突变的相关性采用 Kendall's tau-b 相关性分析检验;将 PD1/PD-L1 作为检验变量,EGFR 突变情况作为状态变量(未发生 EGFR 突变=0,EGFR 突变=1)绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线得到曲线下面积(area under the curve, AUC)检验 PD1/PD-L1 信号通路对 EGFR 突变的预测效能,AUC<0.50 为无预测效能,0.50~<0.70 为

预测效能较低,0.70~<0.90 为预测效能中等, ≥ 0.90 为预测效能高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 自变量赋值情况

自变量	变量说明	赋值情况
性别	分类变量	男=0,女=1
TNM 分期	分类变量	Ⅱ期=1,Ⅲ期=2,Ⅳ期=3
胸内播散情况	分类变量	未合并=0,合并=1
PD1/PD-L1	分类变量	阴性=0,阳性=1

2 结 果

2.1 一般资料及 PD1/PD-L1 水平

113 例患者中发生 EGFR 突变 41 例(36.28%,EGFR 突变组),未发生 EGFR 突变 72 例(63.72%,未发生 EGFR 突变组),EGFR 突变组患者中 21 号外显子突变 22 例,18 号外显子突变 12 例,19 号外显子突变 5 例,18 号和 19 号外显子共突变 2 例;EGFR 突变组 TNM 分期与未发生 EGFR 突变组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);EGFR 突变组患者女性、合并胸内播散、PD1/PD-L1 阳性占比均高于未发生 EGFR 突变组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者年龄、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、高脂血症、肿瘤分型、病程、肿瘤最大径、远处转移情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者一般资料及 PD1/PD-L1 水平比较

项目	EGFR 突变组($n=41$)	未发生 EGFR 突变组($n=72$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	66.28 $\pm$ 5.26	65.74 $\pm$ 5.54	0.503	0.616
性别[$n(\%)$]			5.390	0.020
男	23(56.10)	56(77.78)		
女	18(43.90)	16(22.22)		
吸烟史[$n(\%)$]			2.050	0.152
有	34(82.93)	51(70.83)		
无	7(17.07)	21(29.17)		
饮酒史[$n(\%)$]			0.070	0.791
有	30(73.17)	51(70.83)		
无	11(26.83)	21(29.17)		
高血压史[$n(\%)$]			0.001	1.000
有	4(9.76)	8(11.11)		
无	37(90.24)	64(88.89)		
糖尿病史[$n(\%)$]			0.105	0.746
有	3(7.32)	8(11.11)		
无	38(92.68)	64(88.89)		
高脂血症[$n(\%)$]			0.008	0.927
有	6(14.63)	11(15.28)		
无	35(85.37)	61(84.72)		
分型[$n(\%)$]			3.009	0.222
腺癌	22(53.66)	47(65.28)		

续表 2 两组患者一般资料及 PD1/PD-L1 水平比较				
项目	EGFR 突变组(<i>n</i> = 41)	未发生 EGFR 突变组(<i>n</i> = 72)	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
鳞癌	12(29.27)	20(27.78)		
腺鳞癌	7(17.07)	5(6.94)		
TNM 分期[<i>n</i> (%)]			7.645	0.022
Ⅱ期	7(17.07)	13(18.06)		
Ⅲ期	15(36.59)	43(59.72)		
Ⅳ期	19(46.34)	16(22.22)		
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	1.79 ± 0.42	1.89 ± 0.61	0.931	0.354
肿瘤最大径($\bar{x} \pm s$, cm)	4.05 ± 0.52	3.92 ± 0.47	1.360	0.177
胸内播散[<i>n</i> (%)]			8.856	0.003
合并	9(21.95)	2(2.78)		
未合并	32(78.05)	70(97.22)		
远处转移[<i>n</i> (%)]			1.333	0.248
合并	4(9.76)	2(2.78)		
未合并	37(90.24)	70(97.22)		
PD1/PD-L1[<i>n</i> (%)]			19.230	0.001
阳性	36(87.80)	24(33.33)		
阴性	5(12.20)	48(66.67)		

2.2 PD1/PD-L1 信号通路与 EGFR 突变的关系
性别(女性)、TNM 分期(Ⅳ期)、合并胸内播散、PD1/PD-L1 阳性均与 EGFR 突变的发生有关(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 EGFR 突变的相关因素
性别、TNM 分期、胸内播散、PD1/PD-L1 均与 EGFR 突变的发生相关(*P* < 0.05)。见表 4。

表 3 PD1/PD-L1 信号通路 与 EGFR 突变的关系						
指标	偏回归系数	标准误	<i>χ</i> ²	<i>P</i>	优势比	95% <i>CI</i>
常量	6.081	1.671	13.240	0.001		
性别(女性 <i>vs.</i> 男性)	1.008	0.424	5.660	0.017	2.739	1.194~6.283
TNM 分期(Ⅱ期 <i>vs.</i> Ⅲ期 <i>vs.</i> Ⅳ期)	1.634	0.518	9.964	0.002	5.127	1.858~14.144
胸内播散(合并 <i>vs.</i> 未合并)	2.138	0.878	5.935	0.015	8.484	1.519~47.391
PD1/PD-L1(阳性 <i>vs.</i> 阴性)	4.073	0.841	23.474	0.001	58.754	11.309~305.261

表 4 EGFR 突变的相关因素(<i>r</i>)					
指标	性别	TNM 分期	胸内播散	PD1/PD-L1	EGFR 突变
性别	—	0.820 ^a	0.501 ^a	0.617 ^a	0.227 ^a
TNM 分期	0.820 ^a	—	0.411 ^a	0.625 ^a	0.279 ^a
胸内播散	0.501 ^a	0.411 ^a	—	0.309 ^a	0.311 ^a
PD1/PD-L1	0.617 ^a	0.625 ^a	0.309 ^a	—	0.525 ^a
EGFR 突变	0.227 ^a	0.279 ^a	0.311 ^a	0.525 ^a	—

^a:*P* < 0.05;—:无数据。

2.4 PD1/PD-L1 信号通路对 EGFR 突变的预测效能
PD1/PD-L1 用于预测 EGFR 突变的 AUC 为 0.772(95%可信区间:0.683~0.861,*P* = 0.001)。见图 1。特异度为 0.045,灵敏度为 0.878,约登指数为

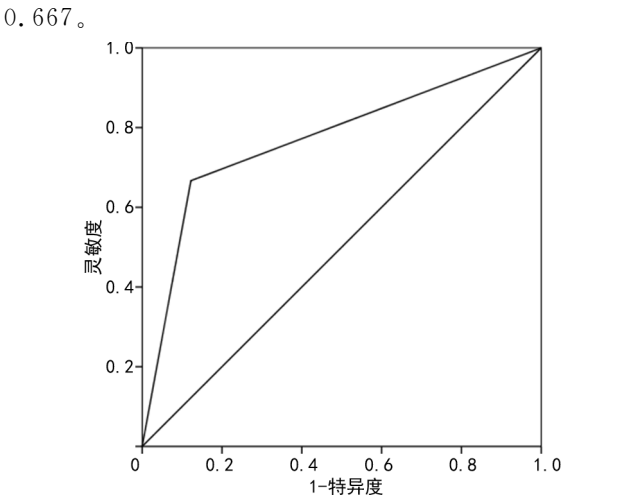


图 1 PD1/PD-L1 信号通路预测 EGFR 突变的 ROC 曲线

3 讨 论

免疫系统与恶性肿瘤的发病及病情发展均密切相关,免疫系统可影响恶性肿瘤患者治疗获益及预后,主要机制为免疫系统可发挥免疫效应,对肿瘤细胞具有杀伤效果,可协助治疗,共同清除肿瘤细胞^[7-8]。此外,肿瘤细胞具有免疫逃逸机制,可抵抗免疫系统对肿瘤细胞的杀伤效果^[9]。免疫检查点对控制免疫反应具有关键作用,可为肿瘤的靶向治疗提供新靶点。

有研究表明,PD1/PD-L1 是 NSCLC 患者的有效免疫治疗靶点之一,并可反馈患者驱动基因突变的靶向治疗敏感程度^[10]。因此,对 PD1/PD-L1 进行研究尤为必要。本研究结果显示,EGFR 突变组 PD1/PD-L1 阳性占比明显高于未发生 EGFR 突变组,经回归分析检验结果显示,女性、TNM 分期为Ⅳ期、合并胸内播散、PD1/PD-L1 阳性均与 EGFR 突变的发生有关;经 Kendall's tau-b 相关性分析检验结果显示,性别、TNM 分期、胸内播散、PD1/PD-L1 均与 EGFR 突变的发生密切相关。其中女性被证实有更高风险发生 EGFR 突变,但相关机制尚未明确,可能与遗传、环境暴露、激素改变等多种因素有关^[11-12]。TNM 分期高及合并胸内播散患者肿瘤细胞增殖、侵袭能力强,并有新生血管形成,存在相关基因突变的风险较高^[13]。而 EGFR 突变被证实是 NSCLC 突变的最常见基因之一,与上述病理特征的联系较密切^[14]。而相关研究表明,有一定比例女性 NSCLC 患者、高分期患者或胸内播散患者经检测证实未发生 EGFR 突变,因此,性别比例及病理特征仍不能用于有效预测 EGFR 突变风险,仍有待于探讨其他有效指标^[15-16]。

PD-1 属免疫球蛋白 B7-CD28 家族成员,在人体的活化免疫细胞中表达,包括自然杀伤 T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞等^[17]。在恶性肿瘤患者中 PD-1 可呈异常高表达。PD-L1 是 PD-1 的主要配体,在肿瘤细胞中也呈异常高表达。国外有研究已证实,EGFR 突变与 PD-1 及 PD-L1 密切相关^[18]。PD-1 可与 PD-L1 结合,通过 PD1/PD-L1 通路降低 CD8⁺ T 淋巴细胞及 CD4⁺ T 淋巴细胞活性,并抑制二者增殖,进而抑制肿瘤局部微环境中 T 淋巴细胞发挥作用,对肿瘤的免疫杀伤功能降低,肿瘤易发生免疫逃逸^[19-20]。因此,PD1/PD-L1 阳性说明患者肿瘤细胞免疫耐受能力强,进展为突变肿瘤细胞的风险较高。

基于上述分析,推测 PD1/PD-L1 可用于预测 EGFR 突变风险,本研究绘制 ROC 曲线发现,NSCLC 患者 PD1/PD-L1 用于预测 EGFR 突变的 AUC ≥ 0.70,具有一定的预测价值,证实假设成立。临床医师可根据患者 PD1/PD-L1 检测结果,对 PD1/PD-L1 阳性患者应用免疫治疗药物及 EGFR 靶向药物,以进一步提高患者治疗获益。此外,有关研究还表明,不

吸烟或轻度吸烟与恶性肿瘤患者 EGFR 突变的发生密切相关,组织学分型与 EGFR 突变的发生也有关^[21]。而本研究结果显示,EGFR 突变组无吸烟史、肺腺癌者占比与未发生 EGFR 突变组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),可能与本研究纳入整体样本中有吸烟史者占比较高、肺腺癌者纳入较少有关,未来还应扩大样本量进一步得出研究结论。因本研究未能观察 NSCLC 患者间变性淋巴瘤激酶、大鼠肉瘤病毒癌基因同源性基因突变发生情况,故结论尚有局限性,未来还应纳入 NSCLC 患者观察多基因突变情况,并分析相关指标,以进一步为临床靶向药物的应用提供参考。

综上所述,NSCLC 患者 EGFR 突变风险较高,与 PD1/PD-L1 阳性密切相关,可将 PD1/PD-L1 作为 EGFR 突变的预测因子,并指导针对性治疗的实施,可能对提高 NSCLC 患者整体治疗获益具有积极意义。

参考文献

- [1] LAI G G Y, LIM T H, LIM J, et al. Clonal MET amplification as a determinant of tyrosine kinase inhibitor resistance in epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(11): 876-884.
- [2] BRONTE G, BRAVACCINI S, BROVTE E, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in the context of epidermal growth factor receptor inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2018, 93(4): 1735-1746.
- [3] 石岩, 吕望, 汪路明, 等. 肺癌驱动基因与 PD-1/PD-L1 信号通路相互作用在非小细胞肺癌发生发展中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(11): 781-786.
- [4] 陈捷, 姜达, 黄芳. 非小细胞肺癌中驱动基因状态与免疫治疗相关性的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(4): 233-238.
- [5] CHASSAGNON G, BENNANI S, REVEL M P. New TNM classification of non-small cell lung cancer[J]. Rev Pneumol Clin, 2017, 73(1): 34-39.
- [6] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [7] ABBOTT M, USTOYEV Y. Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy[J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(5): 150923.
- [8] 陈佳文, 艾绍正, 白海, 等. NKT 细胞对肿瘤免疫

- 调节的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(12):1135-1138.
- [9] BRUNI D, ANGELL H K, GALON J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11):662-680.
- [10] 陈冠璇, 宋现让. 肺癌 PD1/PD-L1 免疫检查点治疗疗效预测标志物第 18 届世界肺癌大会相关研究综述[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(9): 697-702.
- [11] 刘光峨, 杨玲, 李佩洁, 等. 贵州黔北地区 922 例非小细胞肺癌 EGFR, ALK, ROS-1 基因突变状态及其临床病理特征分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(21):1691-1697.
- [12] 丁昊, 王灿. EGFR 基因突变与非小细胞肺癌临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(8):1233-1236.
- [13] 何樱, 黄维甄, 郭晓红, 等. 晚期非小细胞肺癌中淋巴结转移与 EGFR 突变的相关性及对患者预后的影响[J]. 癌症进展, 2017, 15(2):140-143.
- [14] 杨路, 王燕. EGFR 基因突变阳性晚期非小细胞肺癌患者的免疫治疗策略[J]. 癌症进展, 2019, 17(20):2364-2368.
- [15] 邓才霞, 周向东. 多因素综合的非小细胞肺癌 EGFR 突变预测模型的建立[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(4):257-262.
- [16] 陈小芬, 罗燕, 龚静山, 等. 放射基因组学预测肺腺癌 EGFR 和 ALK 基因突变[J]. 中国临床研究, 2020, 33(7):894-899.
- [17] RIZVI H, SANCHEZ-VEGA F, LA K, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-Ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7):633-641.
- [18] AGUILAR E J, RICCIUTI B, GAINOR J F, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10):1653-1659.
- [19] BYLICKI O, PALEIRON N, MARGERY J, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in EGFR-mutated or ALK-translocated non-small-cell lung cancer[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(5):563-569.
- [20] CHEN N, FANG W F, ZHAN J H, et al. Up-regulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC; implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6):910-923.
- [21] 魏丹凤, 郭元彪, 王战豪, 等. 四川地区非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变分型与临床病理特征的相关性分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10):915-919.

(收稿日期:2021-12-18 修回日期:2022-03-03)

(上接第 2231 页)

- et al. Effects of continuous positive airway pressure on cognitive deficits in Middle-aged patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(17):2365-2373.
- [17] 刘晶晶, 斯妍娜, 唐曙华, 等. 不同气腹压力对腹腔镜妇科手术患者颅内压的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(5):478-481.
- [18] 闫小强, 安静, 刘钟珊, 等. 治疗性高碳酸血症预处理对大鼠肺缺血再灌注损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(2):168-172.
- [19] 邓莎, 陈建洪. 腹腔镜胃癌根治术二氧化碳气腹对 PaCO₂ 及 PETCO₂ 的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2014, 54(10):48-50.
- [20] 高见, 张华, 刘国成, 等. 右美托咪定对重型颅脑损伤患者术后血清炎症因子和神经细胞因子水平及预后的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(1):111-114.
- [21] 杨世辉, 李永乐, 黄希照, 等. 贫血对女性腹腔镜手术患者术后认知功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16):2689-2692.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-02-23)