

【临床评价】

纳武利尤单抗治疗肺癌的疗效及与 *IFN- γ* 基因突变的相关性研究霍丽颖¹, 杨丽晖², 赵新超¹, 张培芳², 祁瑞哲^{1*}, 张秀芬³

1. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 药学部, 河北 邢台 054000

2. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 护理部, 河北 邢台 054000

3. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 肿瘤治疗中心, 河北 邢台 054000

摘要: 目的 探讨纳武利尤单抗治疗肺癌的疗效及对患者预后的影响, 并探讨疗效与 *IFN- γ* 基因突变的相关性。方法 选取邢台医学高等专科学校第二附属医院 2020 年 1 月—2021 年 6 月收治的肺癌患者共 150 例作为研究对象, 根据治疗方案不同, 将 150 例患者分为对照组和试验组, 每组各 75 例; 纳入同期邢台医学高等专科学校第二附属医院行健康体检的人群 100 例, 设为健康对照组。对照组采用多西他赛进行化疗, 试验组应用纳武利尤单抗进行治疗。比较治疗 6 周后两组疗效, 观察用药治疗期间不良反应发生情况, 随访记录患者生存情况, 分析肺癌患者与健康对照人群 *IFN- γ* 基因+874A/T 单核苷酸多态性, 并分析 *IFN- γ* +874A/T 基因多态性与纳武利尤单抗疗效的关系。结果 试验组治疗总有效率为 28.0%, 高于对照组的 14.6%, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$); 试验组不良反应中脱发、贫血、肌肉酸痛、中性粒细胞减少情况均显著少于对照组 ($P < 0.05$); 试验组疲倦、胃肠道反应发生情况与对照组比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$); 随访 15 个月后, 试验组患者中位生存时间为 2.500 个月 (95%CI: 2.120~10.425); 对照组患者中位生存时间为 4.264 个月 (95%CI: 2.021~11.230)。Log-rank 检验显示, 两组患者生存情况无显著差异 ($\chi^2 = 3.84$, $P = 0.912$); 肺癌患者 *IFN- γ* +874 TT 基因型频率和 T 等位基因频率分别为 25.33%、48.6%, 显著高于健康对照人群的 6.0%、22.0% ($P < 0.05$); 试验组 75 例患者中 15 例有效 (20.0%), 有效患者中 TT 基因型与 T 等位基因占比与无效患者基因型比较, 差异显著 ($P < 0.05$)。结论 纳武利尤单抗能够提升肺癌治疗效果, 并且具有较高的安全性; *IFN- γ* +874 A/T 基因多态性与纳武利尤单抗治疗肺癌疗效可能有关。

关键词: 纳武利尤单抗; 肺癌; *IFN- γ* 基因突变; 相关分析; 疗效

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 12-2527-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.018

Efficacy of nivolumab on lung cancer and correlation of *IFN- γ* gene mutation and efficacyHUO Liying¹, YANG Lihui², ZHAO Xinchao¹, ZHANG Peifang², QI Ruizhe¹, ZHANG Xiufen³

1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China

2. Department of Nursing, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China

3. Tumor Treatment Center, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of nivolumab in the treatment of lung cancer and its influence on the prognosis of patients, and to explore the relationship between efficacy and *IFN- γ* gene mutations. **Methods** A total of 150 patients with lung cancer admitted to the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from January 2020 to June 2021 were selected as the study subjects. According to different treatment schemes, 150 patients were divided into control group and test group, with 75 patients in each group. A total of 100 people who were included in the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College for physical examination in the same period were set as healthy control group. Patients in the control group were treated with docetaxel, and patients in the experimental group were treated with nivolumab. The efficacy of the two groups after six weeks of treatment was

收稿日期: 2022-06-09

基金项目: 邢台市科技局重点研发计划项目(2021ZC178)

第一作者: 霍丽颖(1987—), 女, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学以及药理学。E-mail: hly173@126.com

*通信作者: 祁瑞哲(1989—), 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学以及药理学。E-mail: 1271507706@qq.com

compared, and the adverse reactions during drug treatment were observed. The survival time of patients were record in following up period, and the *IFN- γ* gene +874 A/T single nucleotide polymorphism of lung cancer patients and healthy control population were analyzed and the relationship between *IFN- γ* +874A/T gene polymorphism and the efficacy of nivolumab was analysed. **Results** The total effective rate of the test group was 28.0%, higher than that of the control group (14.6%), with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). In the adverse reactions, alopecia, anemia, muscle soreness and neutropenia in the experimental group were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in fatigue and gastrointestinal reaction between the experimental group and the control group ($P > 0.05$). After 15 months of follow-up, the median survival time of patients in the experimental group was 2.500 months (95% CI: 2.120—10.425), and the median survival time of patients in the control group was 4.264 months (95% CI: 2.021—11.230). Log-rank test showed no significant difference in survival between the two groups ($\chi^2 = 3.84$, $P = 0.912$). The genotype frequency and T allele frequency of *IFN- γ* + 874 TT of lung cancer patients were 25.33% and 48.6%, respectively, which were significantly higher than those of healthy controls (6.0% and 22.0%, $P < 0.05$). Fifteen of the 75 patients in the experimental group were effective (20.0%). The proportion of TT genotype and T allele in effective patients was significantly different from that in ineffective patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Nivolumab can improve the therapeutic effect of lung cancer, and has high safety. *IFN- γ* +874 A/T gene polymorphism may be related to the efficacy of nivolumab in the treatment of lung cancer.

Key words: nivolumab; lung cancer; *IFN- γ* gene mutation; correlation analysis; efficacy

癌症在全球死亡原因中居首位,据世界卫生组织数据显示在未来20年内全球癌症病例会增加60%,我国每年新发癌症病例在400万以上,癌症死亡病例在250万以上,而且随着我国老龄化程度不断加重,癌症的发病率与死亡率都在不断攀升^[1]。其中肺癌发病率为所有癌症首位,占癌症总发病率11.4%,死亡率占癌症总死亡率18.0%,肺癌5年生存率为24%,晚期肺癌5年生存率仅5.5%^[2]。目前随着药物开发以及临床研究的不断深入,肿瘤治疗方法也在变得多样化,化疗是一种在临床应用十分普遍的治疗手段,但是化疗在杀伤癌症细胞的同时也会对正常细胞产生损伤,会产生较多副作用和不良反应^[3];分子靶向治疗和免疫治疗作为新型抗肿瘤手段可以选择性杀伤癌症细胞,减轻对正常细胞的损伤,但是目前受限于经济因素无法在临床普及^[4]。近几年免疫治疗的部分患者在进行免疫治疗后病情没有得到缓解反而加快了疾病进展,这种超进展现象的发生机制目前仍不清楚^[5]。有研究调查显示接受免疫治疗的20多个瘤种中9%的患者会出现超进展,老年患者中出现超进展的比例高达19%^[6]。由于免疫治疗药物昂贵且存在超进展风险,临床患者接受度极差,阻碍了免疫治疗在临床中的应用^[7]。有研究认为免疫治疗出现超进展现象与患者年龄、性别、基因突变类型、肿瘤病理分型有着复杂的关联^[8]。基于以上背景,本研究纳入150例肺癌患者,分别应用化疗和免疫治疗,探究纳武利尤单抗治疗肺癌的疗效与*IFN- γ* 基因突变的相关性,以及其对患者预后的影响,以对临床肺癌患者应用免疫治疗提供

参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2021年6月邢台医学高等专科学校第二附属医院肿瘤治疗中心收治的肺癌患者共150例作为研究对象,将同期于邢台医学高等专科学校第二附属医院进行体检的100例健康人群设为健康对照组。150例患者中男性有89例,女性61例;年龄40~75岁,平均年龄(57.31±6.72)岁。100例健康人群中男性62例,女性38例;年龄41~73岁,平均年龄(56.54±6.58)岁。肺癌患者与健康人群性别、年龄资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所以患者以及健康对照人群均知晓本研究方案且签署知情同意书,该方案通过邢台医学高等专科学校第二附属医院伦理委员会批准(编号2020005)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①病理检查或细胞系检查首次确诊为非小细胞肺癌,符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)》中非小细胞肺癌的诊断标准^[9];②TNM分期为IIIB~IV期;③年龄<75岁;④临床资料完整;⑤自愿参加本研究且签署知情同意书;⑥具有良好的治疗依从性。

1.2.2 排除标准 ①合并严重心血管系统、肝肾功能、免疫系统异常者;②合并其他类型肿瘤者;③合并精神疾病或心理疾病者;④中途退出本研究者;⑤病情在短时间内迅速恶化者。

1.3 干预方法

对照组采用多西他赛进行化疗:每次应用多西他赛注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,国

药准字 H20183209, 规格: 1 mL: 20 mg, 批号: 200626131、200806131、210208131), 剂量为 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 持续静脉滴注 1 h, 每 3 周用药 1 次。试验组应用纳武利尤单抗进行治疗: 每次应用纳武利尤单抗注射液[百实美施贵宝(中国)投资有限公司, 国药准字 S20180014, 规格: 40 mg: 4 mL, 批号: ABA0343、ABA0554、ABR1014], 剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 持续静脉滴注 1 h, 每 2 周用药 1 次。健康对照人群不进行任何干预。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价 在两组患者治疗 6 周后进行首次疗效评价。具体疗效分级为完全缓解: 病灶完全消失; 部分缓解: 病灶最大直径减少 30% 以上; 病情稳定: 介于部分缓解与疾病进展之间; 疾病进展: 病灶最大直径增加 20% 以上或出现新病灶。

总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) 例数 / 总例数

1.4.2 不良反应观察 在用药治疗期间严密观察并记录患者的不良反应状况, 不良反应类型包括疲倦、恶性呕吐、食欲减退、脱发、贫血、肌肉疼痛、中性粒细胞减少。

1.4.3 患者生存情况记录 患者入院接受治疗同时开始收集临床数据, 院外进行电话随访, 每周 1 次, 直至患者死亡。

1.4.4 肺癌患者与健康对照人群 $IFN-\gamma$ 基因型分布差异 在治疗前于清晨空腹状态下取患者或健康对照者静脉血 2~4 mL, 用 EDTA 进行抗凝处理, 在深冻冰箱进行保存。采用全血基因组 DNA 提取试剂盒 (Thermo Fisher, MagMAX-96 DNA 多样品试剂盒) 提取患者 DNA, 并将 DNA 样品保存于 -20°C 。 $IFN-\gamma$ 基因第 1 内含子区 +874 位点 PCR 引物正向序列 A 为: 5'-TTCTTACAACACAAAATCAAATCA-3', 特异正向引物 T: 5'-TTCTTACAACACAAAATCAAATCT-3', 通用反向引物: 5'-TCAACAAAGCTGAT ACTCCA-3'。PCR 反应总体积为 20 μL , 加样按照试剂盒 (Thermo Fisher, TaqPath ProAmp Master Mixes) 提示加样。循环条件为 94°C 、30 s $\rightarrow$ 59°C 、45 s $\rightarrow$ 72°C 、55 s 持

续 30 个循环, 72°C 、7 min $\rightarrow$ 4°C 、5 min。PCR 产物取 10 μL 进行琼脂糖凝胶电泳, 凝胶为 1.5%, 恒压 140 V、30 min。将剩余 PCR 产物测序。统计肺癌患者与健康对照人群 $IFN-\gamma$ 基因型分布差异。

1.4.5 $IFN-\gamma$ 基因型与纳武利尤单抗疗效相关性分析 统计纳武利尤单抗治疗患者的疗效与 $IFN-\gamma$ 基因分型之间的相关性。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 20.0 软件分析。其中计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

按照治疗方案不同将 150 例患者分为对照组和试验组, 每组各 75 例。对照组年龄 42~74 岁; 病程 1~2 年。试验组年龄 43~73 岁, 病程 1~2 年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	n/例	性别/ 例(男/女)	年龄/ 岁($\bar{x} \pm s$)	病程/d ($\bar{x} \pm s$)
对照	75	43/32	56.82 $\pm$ 7.04	1.44 $\pm$ 0.61
试验	75	46/29	57.46 $\pm$ 6.53	1.35 $\pm$ 0.56

2.2 两组临床疗效比较

治疗 6 周进行疗效评价, 试验组治疗总有效率为 28.0%, 高于对照组的 14.6%, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$), 结果见表 2。

2.3 两组不良反应情况比较

用药治疗期间, 试验组不良反应中脱发、贫血、肌肉酸痛、中性粒细胞减少情况均显著少于对照组 ($P < 0.05$); 试验组疲倦、胃肠道反应发生情况与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果见表 3。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例(占比/%)	部分缓解/例(占比/%)	病情稳定/例(占比/%)	疾病进展/例(占比/%)	总有效率/%
对照	75	0(0)	11(14.6)	29(38.6)	35(46.6)	14.6
试验	75	5(2.6)	16(21.3)	32(42.3)	22(29.6)	28.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	疲倦/例 (占比/%)	胃肠道反应/例 (占比/%)	脱发/例 (占比/%)	贫血/例 (占比/%)	肌肉酸痛/例 (占比/%)	中性粒细胞减少/例 (占比/%)
对照	75	25(33.3)	23(30.6)	24(32.0)	16(21.3)	19(25.3)	20(26.6)
试验	75	21(28.0)	15(20.0)	7(9.3)*	2(2.6)*	1(1.3)*	1(1.3)*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组患者生存状况分析

随访15个月,随访期间患者未接受其他治疗。试验组患者中位生存时间为2.500个月(95%CI: 2.120~10.425),1年累积生存率为17.54%;对照组患者中位生存时间为4.264个月(95%CI: 2.021~11.230),1年累积生存率为7.84%。Log-rank检验显示,两组患者生存情况无显著差异($\chi^2=3.84$, $P=0.912$)。两组患者生存曲线见图1。

2.5 肺癌患者与健康对照人群IFN- γ 基因型分布差异

肺癌患者IFN- γ +874 TT基因型频率和T等位基

因频率分别为25.3%、48.6%,显著高于健康对照人群的6.0%、22.0%($P < 0.05$)。结果见表4。

2.6 IFN- γ 基因型与纳武利尤单抗疗效相关性分析

本研究共75例试验组患者接受纳武利尤单抗治疗,其中15例有效,60例患者为病情稳定或病情进展(无效),对有效患者和无效患者的IFN- γ +874基因分型进行差异分析,结果有效患者IFN- γ +874 TT基因型频率与T等位基因占比与无效患者比较,差异显著($P < 0.05$)。结果见表5。

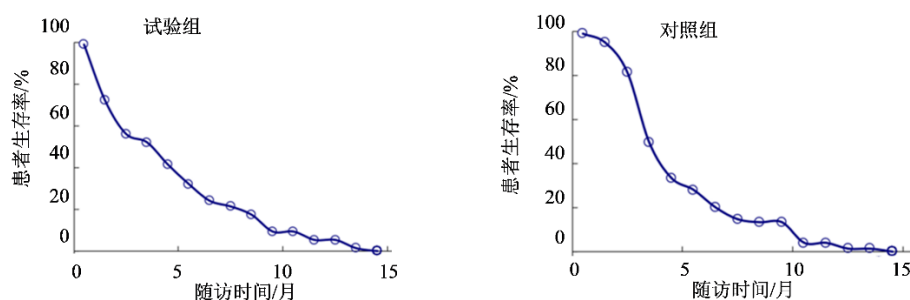


图1 两组患者生存曲线

Fig. 1 Survival curve of patients in two groups

表4 肺癌患者与健康人群IFN- γ 基因型分布差异Table 4 IFN- γ genotype distribution difference of lung cancer patients and healthy people

分组	n/例	基因型频率/例(占比/%)			等位基因/%	
		TT	AT	AA	T	A
健康对照人群	100	6(6.0)	32(32.0)	62(62.0)	22.0	78.0
肺癌患者	150	38(25.3)*	70(46.7)*	42(28.0)*	48.6*	51.4*

与健康对照人群比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs healthy control people

3 讨论

肺癌是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌占有病理类型的85%左右,5年生存率仅为15%,肺癌的发病率和死亡率为恶性肿瘤首位,我国每年肺癌新发病例为78.15万例,死亡病例为61.0万例,研究显示肺癌发病和死亡风险随年龄增长而升高,并在80~84岁达到峰值^[9-11]。

肺癌在发病初期临床表现无特异性,常被误诊为其他呼吸系统疾病,导致患者无法在早期被识别并进行干预治疗,有调查显示35%~75%的患者在肺癌早期症状为咳嗽、咳痰,大部分肺癌患者得到临床确诊时肿瘤已经发展到晚期,难以进行手术治疗,临床多采用化疗、分子靶向治疗^[12]。化疗药物能够促进免疫原性细胞死亡,激活机体适应性免疫反

表5 *IFN-γ*基因型与纳武利尤单抗疗效相关性分析Table 5 Correlation between *IFN-γ* genotype and efficacy of nivolumab

疗效	n/例	基因型频率/例(占比/%)			等位基因/%	
		TT	AT	AA	T	A
有效	15	10(66.6) [*]	2(2.6) [*]	3(4.0) [*]	80.0 [*]	20.0 [*]
无效	60	12(16.0)	6(8.0)	42(56.0)	25.0	75.0

与无效患者比较:^{*} $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs inefficacy

应,而且能够根除存活恶性细胞的生长潜力,除此之外可以诱导产生新抗原,激活机体的细胞免疫反应,在杀伤肿瘤细胞的同时可以增强患者体内淋巴细胞功能,增强免疫应答水平,但是化疗也会对机体正常细胞产生损害,容易产生严重的不良反应。近年来随着研究的不断深入,关于肿瘤增殖、免疫耐受、免疫逃逸的机制逐渐被阐明,而免疫逃逸被认为是肿瘤细胞难以被清除的重要原因之一,并且在研究中发现了众多免疫治疗靶点^[13-14]。多西他赛是一种肺癌常用的化疗药物,是由非细胞毒性前体半合成得到的类紫杉醇,能够提高微管组装速度,促进稳定微管的形成,最终可以阻断癌细胞周期,抑制癌细胞分裂和增殖^[15]。纳武利尤单抗能够抑制程序性死亡受体-1(PD-1)与其配体结合导致的负性免疫刺激,增强机体对肿瘤细胞的免疫能力,减少免疫逃逸以及免疫耐受,并通过多种机制参与肿瘤细胞的免疫逃逸^[16]。

本研究对照组患者采用多西他赛进行化疗,试验组应用纳武利尤单抗进行治疗,另选取健康人群设立健康对照组,以探讨纳武利尤单抗治疗肺癌的疗效与*IFN-γ*基因突变的相关性及纳武利尤单抗对患者预后的影响。试验组治疗总有效率为28.0%高于对照组的14.6%,两组比较差异显著($P < 0.05$),且不良反应中脱发、贫血、肌肉酸痛、中性粒细胞减少情况均显著少于对照组,试验组疲倦、胃肠道反应发生情况与对照组无显著差异。随访结果显示两组患者生存情况无显著差异。基因型分析发现肺癌患者*IFN-γ*+874 TT基因型频率和T等位基因频率分别为25.33%、48.6%,与健康对照人群的6.0%、22.0%相比差异显著。经分析免疫抑制有效患者中TT基因型与T等位基因占比与免疫抑制无效患者差异显著。分析认为纳武利尤单抗能够提升肺癌治疗效果,并且具有较高的安全性;*IFN-γ*+874A/T基因型对接受免疫抑制剂治疗有效情况有显著影响,两者之间具有一定关联。

随着分子检测技术的不断进步,使免疫治疗成

为了可能,目前有多种免疫检查抑制剂如PD-1/PD-L1抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞抗原4、淋巴细胞激活因子-3等应用于临床,其中最常用的免疫抑制剂为PD-1/PD-L1抑制剂^[17]。肿瘤细胞表面的PD-1能够结合T淋巴细胞表面的配体,使T细胞受体信号通路磷酸化,抑制下游T细胞激活以及细胞因子生成,而且其上调能够增加白细胞介素-10的分泌,进而导致细胞毒性T淋巴细胞凋亡,除此之外PD-1上调会促进上皮间充质转化、影响T细胞能量代谢。PD-1/PD-L1抑制剂能够阻断两者之间的结合,减轻肿瘤细胞免疫逃逸以及免疫耐受,增强患者机体对肿瘤细胞的杀伤能力^[18-19]。有研究表明老年人群中肺癌是最主要的癌性死亡原因,主要机制为老年人群体内虚拟记忆T细胞的增长,这些T细胞对于免疫通路信号反应能力不足甚至缺乏,进而使细胞毒性T淋巴细胞出现增殖缺陷^[20-21]。PD-1/PD-L1抑制剂对于年轻患者的治疗效果优于老年患者。*IFN-γ*表达受*IFN-γ*基因多态性调控,可以通过多种途径导致髓系细胞凋亡,导致骨髓衰竭。*IFN-γ*+874等位基因能够与NF-κB转录因子结合,导致*IFN-γ*表达上调,本次研究发现免疫抑制治疗有效患者中TT基因型与T等位基因表达显著高于免疫抑制无效者,说明*IFN-γ*高表达患者发病可能与免疫细胞受损有关,因而在进行免疫抑制剂治疗之后能够恢复造血功能,取得良好的治疗效果^[22]。但是本研究样本量有限,研究结果有待扩大化的多中心试验证实。

本研究结果表明纳武利尤单抗能够提升肺癌治疗效果,并且具有较高的安全性;经分析*IFN-γ*+874A/T基因多态性与肺癌纳武利尤单抗治疗疗效可能有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吕厚宽,庄文辉,黄一桂,等. PD-1/PD-L1抑制剂治疗非小细胞肺癌的疗效及预后观察[J]. 癌症进展, 2020, 18(3): 279-281.

- Lyu H K, Zhuang W H, Huang Y G, et al. Therapeutic effect of PD-1/PD-L1 inhibitor in the treatment of non-small cell lung cancer and prognosis evaluation [J]. *Oncol Prog*, 2020, 18(3): 279-281.
- [2] 陈青, 李艳, 张文杰, 等. 多西他赛联合PD-1/PD-L1抑制剂二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床分析 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(9): 605-612.
Chen Q, Li Y, Zhang W J, et al. Clinical analysis of docetaxel combined with PD-1/PD-L1 inhibitor in second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2021, 24(9): 605-612.
- [3] Teranishi S, Kobayashi N, Katakura S, et al. Class A CpG oligodeoxynucleotide inhibits IFN- γ -induced signaling and apoptosis in lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 983-992.
- [4] 周永慧, 陈鸿志, 李燕. 免疫检查点抑制剂联合放疗在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(10): 947-954.
Zhou Y H, Chen H Z, Li Y. Progression of immune checkpoint inhibitors combined with chemoradiotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin Clin Oncol*, 2021, 26(10): 947-954.
- [5] Liu Y, Liu X J, Zhang N, et al. Berberine diminishes cancer cell PD-L1 expression and facilitates antitumor immunity via inhibiting the deubiquitination activity of CSN₅ [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(12): 2299-2312.
- [6] Guo M F, Wu F, Hu G R, et al. Autologous tumor cell-derived microparticle-based targeted chemotherapy in lung cancer patients with malignant pleural effusion [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(474): eaat5690.
- [7] 王佳慧, 陈公琰. 基于PD-1/PD-L1抑制剂的非小细胞肺癌免疫治疗预测标志物的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(10): 1822-1825.
Wang J H, Chen G Y. Advances in the study of predictive markers of immunotherapy for non-small cell lung cancer based on PD-1/PD-L1 inhibitors [J]. *J Mod Oncol*, 2021, 29(10): 1822-1825.
- [8] 孟凡产, 孟庆威. 免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中不良事件的分析 [J]. *国际免疫学杂志*, 2021, 44(3): 285-289.
Meng F C, Meng Q W. Analysis of adverse events of immune checkpoint inhibitors in the treatment of lung cancer [J]. *Int J Immunol*, 2021, 44(3): 285-289.
- [9] 中华医学会, 中华医学会儿科学分会, 中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(4): 257-287.
Chinese Medical Association, Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Chinese Medical Association guidelines for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2019 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2020, 42(4): 257-287.
- [10] 王洁. 免疫检查点抑制剂在肺癌治疗应用中的挑战与方向 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(10): 744-749.
Wang J. Challenges and directions of immune checkpoint inhibitors in the treatment of lung cancer [J]. *China Oncol*, 2020, 30(10): 744-749.
- [11] 马丽云, 闫春良, 赵秋红, 等. 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌引起相关肺炎的临床分析 [J]. *癌症进展*, 2021, 19(8): 810-813.
Ma L Y, Yan C L, Zhao Q H, et al. Clinical analysis of pneumonitis caused by immune checkpoint inhibitors in treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Prog*, 2021, 19(8): 810-813.
- [12] Zhu H Z, Zhou W J, Wan Y F, et al. Downregulation of orosomucoid 2 acts as a prognostic factor associated with cancer-promoting pathways in liver cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(8): 804-817.
- [13] Bartsch Y C, Eschweiler S, Leliavski A, et al. IgG Fc sialylation is regulated during the germinal center reaction following immunization with different adjuvants [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 652-666.
- [14] 李腾, 李峻岭. 免疫检查点抑制剂治疗少见突变非小细胞肺癌疗效的研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(1): 19-24.
Li T, Li J L. Efficacy of immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer with rare mutation [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2021, 24(1): 19-24.
- [15] Lathwal A, Kumar R, Raghava G P S. In-silico identification of subunit vaccine candidates against lung cancer-associated oncogenic viruses [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 130: 104215.
- [16] 廖龙飞, 杨青青, 陈燕, 等. 免疫检查点抑制剂联合治疗在小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2020, 33(9): 806-812.
Liao L F, Yang Q Q, Chen Y, et al. Research progress of immune checkpoint inhibitors in the combined treatment of small cell lung cancer [J]. *J Cancer Control Treat*, 2020, 33(9): 806-812.
- [17] 张连民, 岳东升, 张真发, 等. 免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的应用进展 [J]. *国际生物医学工程杂志*, 2019, 42(3): 239-244.
Zhang L M, Yue D S, Zhang Z F, et al. Progress advance in the application of immune checkpoint inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Int J Biomed Eng*, 2019, 42(3): 239-244.
- [18] Liu J B, Chen D, Bao T T, et al. The anticancer effects of atractylenolide III associate with the downregulation of Jak3/Stat3-dependent IDO expression [J]. *Front*

- Pharmacol, 2020, 10: 1505.
- [19] 郭寒菲, 白日兰, 崔久嵬. 肺癌免疫检查点抑制剂的联合治疗研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 101-110.
- Guo H F, Bai R L, Cui J W. Advances in combination therapy of immune checkpoint inhibitors for lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2020, 23(2): 101-110.
- [20] 张智博, 李 晔, 袁 方, 等. 免疫检查点抑制剂治疗 EGFR-TKI 耐药晚期非小细胞肺癌的疗效及不良反应 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(1): 20-24.
- Zhang Z B, Li Y, Yuan F, et al. Efficacy and adverse effects of immune checkpoint inhibitor for advanced epidermal growth factor receptor tyrosine kinase-resistant non-small cell lung cancer [J]. Chin J Clin Oncol, 2020, 47(1): 20-24.
- [21] 张 萍, 李 琳. 免疫检查点抑制剂在 EGFR 突变非小细胞肺癌治疗应用的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(3): 268-271.
- Zhang P, Li L. The application of immune checkpoint inhibitors in treating non-small cell lung cancer with EGFR mutation [J]. Chin Clin Oncol, 2020, 25(3): 268-271.
- [22] 金佳男, 徐裕金, 陈梦圆, 等. 放疗联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌研究进展 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(6): 477-481.
- Jin J N, Xu Y J, Chen M Y, et al. Research progress on radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitor in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2020, 29(6): 477-481.

[责任编辑 刘东博]