

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.009

抗PD-1抗体治疗患者发生免疫相关不良反应前后白细胞、中性粒细胞变化的分析

周梦圆, 赵玲娣, 张勇, 高全立(河南省肿瘤医院 郑州大学附属肿瘤医院 免疫治疗科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 通过对比免疫相关不良反应(irAE)发生前后血常规中主要指标的变化, 为鉴别诊断irAE及感染性炎症提供新依据。**方法:** 回顾性分析201例2018年8月至2022年6月在河南省肿瘤医院接受抗PD-1抗体治疗后出现irAE的肿瘤患者的临床资料, 包括抗PD-1抗体治疗前、发生irAE前及irAE后血常规的主要指标, 采用配对 t 检验分析治疗前后血常规指标值的统计学差异。采用定性变量的配对 χ^2 检验分析治疗前后血常规指标值的阳性率(高于正常值的比例)的统计学差异。**结果:** 从201例患者中观察到了258次irAE, 其中27例(13.4%)患者发生了2种及以上类型的irAE, 214次(82.94%)irAE未引起发热; irAE发生后与抗PD-1抗体治疗前相比, 白细胞计数($t=1.087, P=0.278$)、中性粒细胞计数($t=0.959, P=0.338$)及中性粒细胞百分比($t=0.817, P=0.414$)未见明显升高, 且三指标高于正常值的病例数分别为28 vs 38($\chi^2=1.737, P=0.187$)、32 vs 44($\chi^2=2.222, P=0.136$)、45 vs 55($\chi^2=1.240, P=0.265$), 差异均无统计学意义。**结论:** irAE发生后患者外周血白细胞计数、中性粒细胞计数及中性粒细胞百分比无明显变化, 这对鉴别诊断感染性炎症可能具有参考意义。

[关键词] 抗PD-1抗体; 白细胞计数; 中性粒细胞计数; 中性粒细胞百分比; 免疫相关不良反应

[中图分类号] R730.43; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0908-06

Analysis of leukocyte and neutrophil changes before and after immune-related adverse events in patients treated with anti-PD-1 antibodies

ZHOU Mengyuan, ZHAO Lingdi, ZHANG Yong, GAO Quanli (Department of Immunotherapy, Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To provide a new basis for the differential diagnosis of immune-related adverse events (irAEs) and infectious inflammation by comparing the changes of the main indicators in blood routine examination before and after the occurrence of irAEs. **Methods:** The clinical data of 201 patients with malignant tumors who had irAEs after receiving anti-PD-1 antibody therapy in Henan Cancer Hospital between August 2018 and June 2022 were retrospectively analyzed. The main indicators of blood routine examination before anti-PD-1 antibody treatment, before and after irAEs were collected. The statistical differences of blood routine index values before and after treatment were analyzed by paired t -test. Chi-square test was used to analyze the statistical difference in the positive rate (the proportion of blood routine index values above normal) before and after treatment. **Results:** 258 irAEs were observed in the 201 patients, of which 27 (13.4%) developed 2 or more types of irAEs, and 214 (82.94%) irAEs did not cause fever; The white blood cell count ($t=1.087, P=0.278$), neutrophil count ($t=0.959, P=0.338$) and neutrophil percentage ($t=0.817, P=0.414$) did not increase significantly after irAEs compared with those before anti-PD-1 antibody treatment. The numbers of cases above the normal value were 28 vs 38 ($\chi^2=1.737, P=0.187$), 32 vs 44 ($\chi^2=2.222, P=0.136$), 45 vs 55 ($\chi^2=1.240, P=0.265$), and the differences were not statistically significant. **Conclusion:** After the occurrence of irAEs, there were no significant changes in peripheral blood white blood cell count, neutrophil count and neutrophil percentage, which may be of reference significance for the differential diagnosis of infectious inflammation.

[Key words] anti-PD-1 antibody; white blood cell count; neutrophil count; neutrophil percentage; immune-reacted adverse event (irAE)

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(10): 908-913. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.009]

过去十年中, 抗程序性死亡蛋白-1(programmed death protein-1, PD-1)抗体已经成为一些实体和血液系统肿瘤的一线治疗方法^[1]。抗PD-1抗体通过与T细胞上表达的抑制性受体或其配体结合, 阻断免疫系统的抑制性信号发挥抗肿瘤作用^[2]。然而, 使用抗

PD-1抗体治疗会导致与自身免疫相关的严重不良反

[作者简介] 周梦圆(1994—), 女, 硕士生, 住院医师, 主要从事肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: 515561238@qq.com

[通信作者] 高全立, E-mail: gaoquanli2015@126.com

应,而这是常规化疗不会发生的。这种缺陷被称为免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),此种激活的免疫功能已被证明会损害全身重要器官^[3-4],是机体对外来伤害进行攻击保护时自身机体的正常反应。在抗PD-1抗体治疗临床研究中,约2/3的患者会出现至少一项irAE^[5]。当患者发生irAE时,需要在早期与感染性反应相鉴别,从而进行针对性的治疗。虽然,已经有一些关于irAE的预测因素的报道,但目前还未见已确定因素的报道^[6]。外周血中白细胞计数与中性粒细胞百分比是反映全身炎症的指标,它可以很容易地从常规血液检测结果中获得。本研究回顾性研究了在接受抗PD-1抗体治疗的肿瘤患者中irAE发生前后外周血白细胞和中性粒细胞计数及中性粒细胞百分比值的变化,为鉴别irAE与细菌性感染炎症反应从而及早诊断irAE提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究从2018年8月至2022年6月间在河南省肿瘤医院免疫治疗科接受抗PD-1抗体治疗的6 223例患者中筛选出201例发生irAE的肿瘤患者的临床资料,每例发生irAE的患者均有经治医生在医疗档案中记录,当一个患者有多种不同器官的irAE时,只保留每种类型的irAE首次发生的数据资料,全部患者临床资料和随访资料完整。

病例纳入标准:(1)经组织病理学确诊为恶性肿瘤;(2)整个治疗过程中使用过抗PD-1抗体药物,包括其他治疗方式联合使用抗PD-1抗体;(3)医疗档案中记录的irAE;(4)均签署知情同意书,并接受抗PD-1抗体药物治疗;(5)具有在接受抗PD-1抗体治疗前1周内、确诊irAE前1周内及确诊irAE后但未使用激素治疗前的血生化资料;(6)病历资料完整,可进行随访。病例排除标准:(1)使用除抗PD-1抗体以外的其他免疫治疗方式引起的irAE;(2)与免疫无关的不良反应;(3)体力状况评分(ECOG评分)3分及3分以上的患者(这些患者不应接受包括免疫抑制剂在内的全身治疗);(4)有活动性自身免疫性疾病或自身免疫性疾病史的患者;(5)接受抗PD-1抗体治疗后出现感染性或其他毒性或传染性疾病者。

1.2 数据采集

从患者电子病历中提取临床信息,包括:(1)基本临床资料信息,如年龄、性别、原发性恶性肿瘤的类型、分期、治疗方法、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分等;(2)接受抗PD-1抗体治疗前1周内、确诊irAE前1周内及

确诊irAE后但未使用激素治疗前患者的血常规指标,包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、血小板计数和C反应蛋白等;(3)抗PD-1抗体药物的种类;(4)irAE的类型、持续时间、irAE的严重程度、使用激素治疗irAE情况、发生irAE时发热情况等。

临床分期参照2018年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分期标准。根据通用不良反应术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE)第5版对irAE进行评价,分为1~5级。

1.3 观察指标

观察指标为白细胞计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞百分比的动态变化,以及中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)的动态变化。白细胞计数正常值为 $(3.5\sim 9.5)\times 10^9/L$,中性粒细胞计数正常值为 $(1.8\sim 6.3)\times 10^9/L$,淋巴细胞计数正常值为 $(1.1\sim 3.2)\times 10^9/L$,中性粒细胞百分比正常值范围为40%~75%,淋巴细胞百分比正常值范围为20%~50%。

1.4 统计学处理

采用Graphpad Prism8软件进行统计学分析并进行绘图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对t检验/Wilcoxon符号秩检验比较从基线到irAE发生后血常规指标值的统计学差异。采用定性变量的配对 χ^2 检验/Fisher精确检验分析从基线到irAE发生后血常规指标值的阳性率(高于正常值的比例)的统计学差异。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 接受抗PD-1抗体治疗患者的临床基线特征

从201例接受抗PD-1抗体治疗或包含抗PD-1抗体的联合治疗的患者病历资料中收集了相关临床资料(表1)。患者的中位年龄为63(24~88)岁,67.2%为男性,32.8%为女性。其中,有10例患者在治疗过程中接受了2种及2种以上的抗PD-1抗体治疗,27例患者发生了2次及2次以上不同器官的irAE。

2.2 irAE的种类及发生时间分析

从201例患者中观察到了258次irAE,最常见的irAE是间质性肺炎,其次是甲状腺、皮肤irAE。其中,214次(82.94%)irAE未引起发热,对150次(58.14%)irAE进行了激素治疗,有102次(39.53%)irAE发生后停止抗PD-1抗体治疗。2次间质性肺炎及1次心脏irAE均为5级,均因发生irAE而死亡。一半以上的irAE发生的时间集中在抗PD-1抗体治疗后3~6个月内(图1)。

表1 201例接受抗PD-1抗体治疗患者的基线临床特征

临床特征	例数(%)
年龄/岁	
<40	12(6.0)
40-59	74(36.8)
≥60	115(57.2)
性别	
男	135(67.2)
女	66(32.8)
BMI	
<18.5	18(9.0)
18.5~23.9	118(58.7)
24~30	57(28.3)
>30	8(4.0)
ECOG评分	
0	77(38.3)
1	115(57.2)
2	9(4.5)
是否吸烟	
是	94(46.8)
否	107(53.2)
肿瘤部位	
恶性黑色素瘤	21(10.5)
肺部肿瘤	63(31.3)
肝胆胰肿瘤	19(9.5)
女性生殖系统肿瘤	13(6.4)
肾肿瘤	15(7.5)
食管胃肿瘤	56(27.9)
其他部位	14(6.9)
分期	
I-II期	17(8.5)
III期	23(11.4)
IV期	137(68.1)
未分期	24(12.0)
治疗线数	
1线	78(38.8)
2线	54(26.9)
3线	69(34.3)
治疗药物	
信迪利单抗	66(32.8)
卡瑞利珠单抗	64(31.8)
帕博利珠单抗	26(12.9)
替雷利珠单抗	13(6.5)
特瑞普利单抗	24(12.0)
纳武利尤单抗	8(4.0)

2.3 患者接受抗PD-1抗体治疗后从基线到第一次出现irAE血常规的变化

从201例患者中观察到了258次irAE,基线为接受抗PD-1抗体治疗前最近一次血常规。201例患者

从基线到发生irAE后各阶段血常规指标的中位数均在正常值范围内,与基线相比,发生irAE后白细胞计数($t=1.087, P=0.278$)、中性粒细胞计数($t=0.959, P=0.338$)、中性粒细胞百分比($t=0.817, P=0.414$)、淋巴细胞计数($t=1.126, P=0.261$)、淋巴细胞百分比($t=0.091, P=0.927$)、NLR($t=1.286, P=0.200$)未见明显上升(均 $P>0.05$,图2),超过正常值的例数占各指标总例数的百分比无明显变化(均 $P>0.05$,表2)。

2.4 单用抗PD-1抗体治疗患者血常规指标变化分析

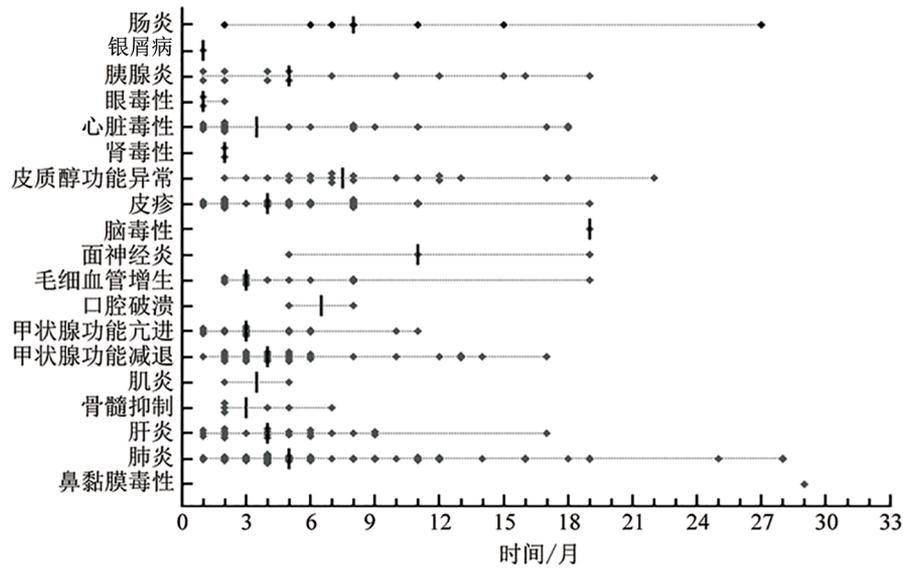
根据患者治疗方式分为3组:抗PD-1抗体治疗组患者72例(35.8%)、化疗联合抗PD-1抗体治疗组患者78例(38.8%)、靶向联合抗PD-1抗体治疗组患者51例(25.4%)。

从72例单用抗PD-1抗体治疗的患者中观察到了105次irAE,这些患者从基线到发生irAE后各阶段血常规指标的中位数均在正常值范围内,与基线相比,发生irAE后白细胞计数($t=0.877, P=0.383$)、中性粒细胞计数($t=0.276, P=1.095$)、中性粒细胞百分比($t=0.516, P=0.653$)、淋巴细胞计数($t=0.464, P=0.735$)、淋巴细胞百分比($t=0.897, P=0.131$)、NLR($t=0.311, P=1.018$)未见明显上升(均 $P>0.05$,图3),超过正常值的例数占各指标总例数的百分比无明显变化(均 $P>0.05$,表3)。

3 讨论

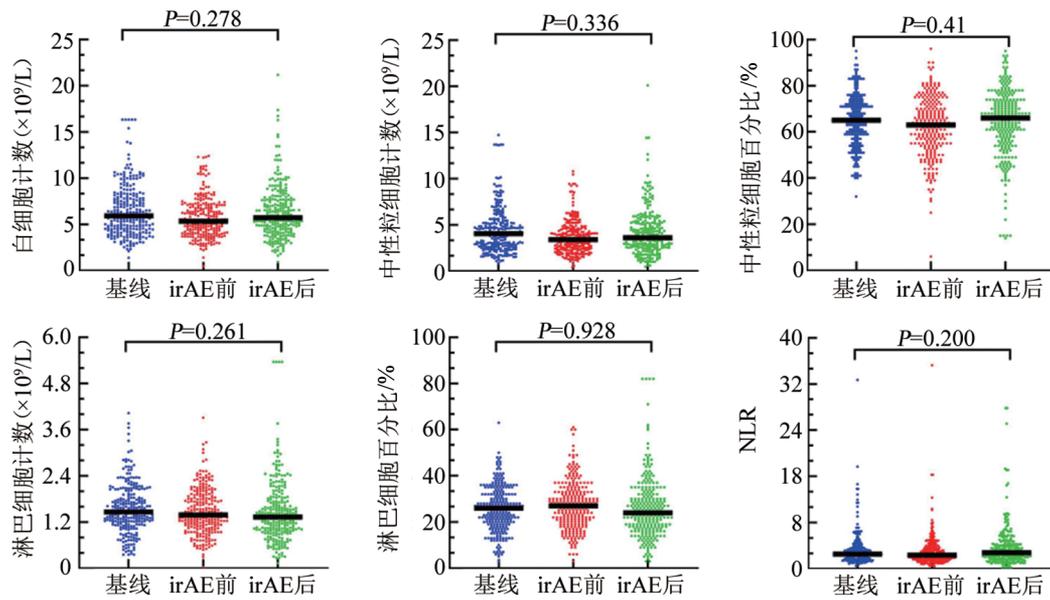
近年来,在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的临床应用中irAE的发生非常普遍。ICI激活的T细胞可对人体的各器官组织造成损伤,引起irAE^[7]。然而,目前对irAE发生机制的研究仍处于早期阶段,尚无公认的机制来解释irAE。一些研究^[8]显示,ICI单药治疗中所有级别irAE的发生率高达90%。在抗PD-1/PD-L1药物的III期试验中,总irAE发生率为27%~78%^[9]。

肿瘤微环境,尤其是炎症反应在肿瘤的发生发展中起重要作用^[10]。血液中反映全身炎症反应的可测量参数包括C反应蛋白、白蛋白、某些细胞因子和白细胞及其亚型等变化^[11]。炎症反应的生化标志物已被纳入几种肿瘤的预后评分中^[12]。淋巴细胞(主要是T淋巴细胞)参与抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤细胞的增殖^[13]。相反,中性粒细胞通过作用于肿瘤细胞和肿瘤微环境来促进肿瘤的进展^[14]。有研究^[15]认为,外周血中性粒细胞计数与肿瘤内中性粒细胞计数相关。irAE的临床特征相对隐蔽、影像学变化细微,早期常难以确诊。由于免疫反应的滞后性和持续性,一些毒副作用可能较晚出现甚至在用药停止后出现,并有慢性毒副作用的可能性,故临床上对于irAE



菱形: 从开始抗PD-1 抗体治疗后到第一次发生irAE的时间; 竖线: irAE 发生所需时间的中位数。

图1 irAE 发生的时间分布图

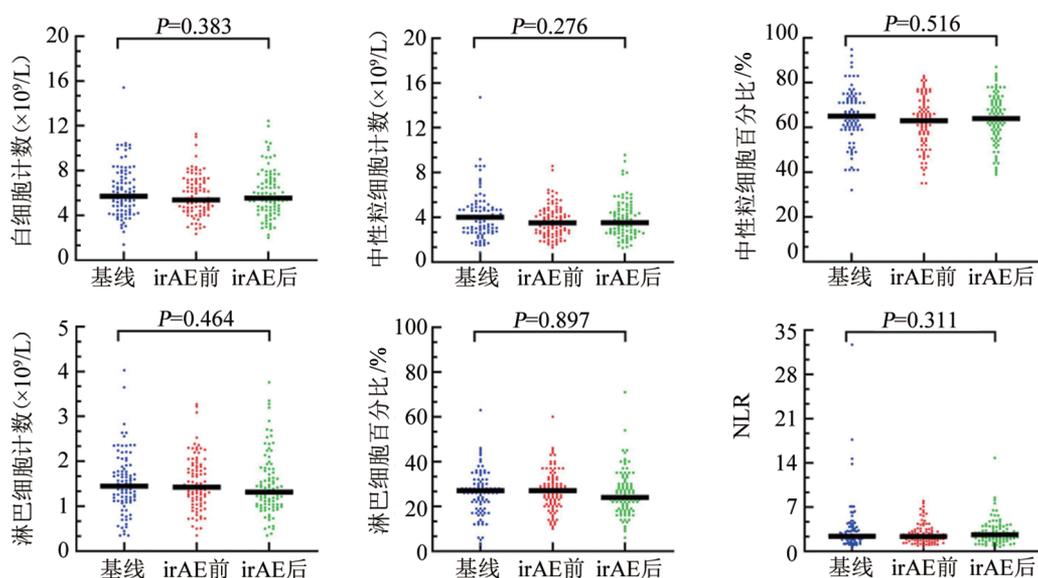


黑色横线: 白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞计数及中性粒细胞、淋巴细胞百分比的中位数均在正常范围内。

图2 201 例患者从基线到发生 irAE 后的血常规指标水平的变化

表2 201 例患者不同治疗阶段超过正常值的血常规指标的变化(n)

时间	白细胞计数 $>9.5 \times 10^9/L$	中性粒细胞计数 $>6.3 \times 10^9/L$	中性粒细胞百分比 $>75\%$
irAE 发生后	28	32	55
基线	38	44	45
χ^2	1.737	2.222	1.240
P	0.187	0.136	0.265
irAE 发生后	28	32	55
irAE 发生前	17	19	45
χ^2	2.946	3.788	1.240
P	0.086	0.052	0.265



黑色横线:白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞计数及中性粒细胞、淋巴细胞百分比的中位数均在正常范围内。

图3 72例单用抗PD-1抗体治疗的患者从基线到发生irAE后的血常规指标水平的变化

表3 72例单用抗PD-1抗体治疗的者不同治疗阶段超过正常值的血常规指标的变化(n)

时间	白细胞计数 $>9.5 \times 10^9/L$	中性粒细胞计数 $>6.3 \times 10^9/L$	中性粒细胞百分比 $>75\%$
irAE发生后	7	5	15
基线	9	10	15
χ^2	0.271	1.795	0
P	0.603	0.180	0.999
irAE发生后	7	5	15
irAE发生前	3	4	16
χ^2	1.680	0.116	0.038
P	0.195	0.733	0.846

应给予及时有效的管理^[6]。目前主要的临床挑战是在irAE发生前及早识别易感患者,以便监测irAE的发展。此外,常见的临床治疗策略大多是免疫治疗与化疗或靶向治疗相结合,因此很难判断出现的不良反应是否由单纯的免疫治疗引起,表明准确识别irAE很重要。irAE也可以看作是一种炎性改变,但它又与普通细菌感染不同。当发生局部感染或血液感染时,机体会启动一系列免疫应答机制,外周血细胞形态和数量也会随之发生改变,白细胞和中性粒细胞计数及中性粒细胞百分比常常会有所增加,同时中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞形态学方面也会发生变化,这些可作为感染的早期诊断指标^[17-19]。也有研究结果^[20]表明,白细胞计数增加与3~4级irAE和肺与胃肠道irAE有关。虽然大多数医务人员认为,细菌感染和irAE在临床表现、实验室指标上是有区别的,但证实此说法的研究相对较少。在本研究所有患者中,从使用PD-1至发生irAE后各个阶段,血常规主要指标的中位数水平均在正常值范围内,

发生irAE后未使用激素治疗前最近一次血常规中白细胞和中性粒细胞计数,以及中性粒细胞百分比较使用PD-1前无明显上升,irAE发生后未使用激素治疗前白细胞和中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比高于正常值的患者所占总人数的比例与irAE发生前三指标高于正常值的患者所占总人数的比例相比无明显变化(均 $P>0.05$),且irAE发生时出现发热的人数较少(9.7%)。这与细菌感染炎性反应中患者的白细胞和中性粒细胞计数及中性粒细胞百分比会明显上升并超过正常值上限且多数伴随发热症状的特点有所不同,在单用PD-1组中此现象更为明显,据此推测,白细胞计数、中性粒细胞计数及中性粒细胞百分比无明显升高可能作为鉴别irAE和细菌性感染炎性反应的依据。

在靶向联合抗PD-1抗体治疗和化疗联合抗PD-1抗体治疗两个亚组中,本研究也观察到上述变化,但因化疗药物和靶向药物会影响炎性指标,所以本研究未展开讨论。

本研究仍有一些不足之处。首先,研究设计为回顾性研究,影响因子众多,但实际临床上的情况也同样复杂。其次,同时发生的感染可能已经被忽视了。再者,有的irAE发生的节点不容易确定,或发生前后时间间隔较长,不能及时记录到指标数据,这可能增加了潜在的选择偏倚。最后,本研究未设计对照组,因此目前本课题组正在开展统计使用抗PD-1抗体后发生细菌性感染的对照组的回顾性研究。

综上所述,本研究分析了接受抗PD-1抗体治疗后发生irAE的患者血常规中主要指标的动态变化,为鉴别免疫相关性炎症和细菌感染性验证从而早发现、早诊断irAE提供了重要的见解,但这些指标须在患者病情变化中综合评估,而不是单独诊断。希望会有更多的证据来帮助在免疫治疗下更好的管理患者。

[参考文献]

- [1] DOLLADILLE C, EDERHY S, SASSIER M, *et al.* Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 865-871. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726.
- [2] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450-461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
- [3] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [4] MYERS G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a brief review[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(5): 342-347. DOI: 10.3747/co.25.4235.
- [5] 方元, 俞悦, 吴大维, 等. 肿瘤免疫治疗中不可忽视的免疫相关不良反应[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(1): 17-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2020.01.002.
- [6] FUJISAWA Y, YOSHINO K, OTSUKA A, *et al.* Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(2): 225-231. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.07.007.
- [7] 汪婧媛, 孙虎, 冯慧晶, 等. 免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌产生免疫相关不良反应和肺炎的特点及其危险因素分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 995-1001. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.11.006.
- [8] ELKRIEF A, EL RAICHANI L, RICHARD C, *et al.* Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors [J/OL]. *OncoImmunology*, 2019, 8(4): e1568812[2023-06-20]. <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2019.1568812>. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1568812.
- [9] MAUGHAN B L, BAILEY E, GILL D M, *et al.* Incidence of immune-related adverse events with program death receptor-1-and program death receptor-1 ligand-directed therapies in genitourinary cancers [J/OL]. *Front Oncol*, 2017, 7: 56[2023-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421161/>. DOI: 10.3389/fonc.2017.00056.
- [10] O'CALLAGHAN D S, O'DONNELL D, O'CONNELL F, *et al.* The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(12): 2024-2036. DOI: 10.1097/jto.0b013e3181f387e4.
- [11] AGGARWAL B B, VIJAYALEKSHMI R V, SUNG B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2): 425-430. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0149.
- [12] MCMILLAN D C. The systemic inflammation-based glasgow prognostic score: a decade of experience in patients with cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(5): 534-540. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003.
- [13] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
- [14] TREFFERS L W, HIEMATRA I H, KUIJPERS T W, *et al.* Neutrophils in cancer[J]. *Immunol Rev*, 2016, 273(1): 312-28. DOI: 1111.12444/IMR.27558343.
- [15] KATAYAMA Y, YAMADA T, CHIHARA Y, *et al.* Significance of inflammatory indexes in atezolizumab monotherapy outcomes in previously treated non-small-cell lung cancer patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10: 17495[2023-06-20]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74573-0>. DOI: 10.1038/s41598-020-74573-0.
- [16] 郭寒菲, 白日兰, 崔久嵬. 基于PD-1/PD-L1抑制剂的肺癌免疫治疗预测标志物的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(8): 834-840. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.001.
- [17] GOLDING C N, SCHALTZ-BUCHHOLZER F, SANCA L, *et al.* Feasibility of manual white blood cell counts as a predictor of neonatal sepsis in a low-resource setting[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2020, 114(8): 566-574. DOI: 10.1093/trstmh/traa023.
- [18] PAOLI C J, REYNOLDS M A, COLES C, *et al.* Predicted economic benefits of a novel biomarker for earlier Sepsis identification and treatment: a counterfactual analysis[J/OL]. *Crit Care Explor*, 2019, 1(8): e0029[2023-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063955/>. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000029.
- [19] XIAO F, WANG D N, KONG L M, *et al.* Intermedin protects against sepsis by concurrently re-establishing the endothelial barrier and alleviating inflammatory responses[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2644[2023-06-20]. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05062-2>. DOI: 10.1038/s41467-018-05062-2.
- [20] WU L, JIANG M L, PENG W Y, *et al.* Peripheral blood biomarkers associated with outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab and durvalumab monotherapy[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): e21732[2023-06-20]. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e21732. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e21732.

[收稿日期] 2023-06-21

[修回日期] 2023-09-07

[本文编辑] 党瑞山