

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.007

· 临床研究 ·

## 扶正方药对晚期NSCLC患者外周血可溶性免疫检查点蛋白分子水平的影响及其临床意义

刘芳芳, 姜怡, 蔡雨晴, 刘苓霜(上海中医药大学附属龙华医院 肿瘤科, 上海 200032)

**[摘要]** **目的:** 观察扶正方药对晚期三线非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血中12种可溶性免疫检查点分子水平的影响, 并分析可溶性免疫检查点基线水平与NSCLC患者无进展生存期(PFS)的关系。**方法:** 纳入2020年10月至2023年4月在龙华医院肿瘤科接受三线治疗(扶正方药联合标准西医治疗方案治疗)的72例晚期NSCLC患者, 采用LEGENDplex™多因子试剂盒检测患者治疗前及治疗4疗程后可溶性免疫检查点分子的表达水平, 分析基线水平与PFS预后的相关性。**结果:** 治疗4个疗程后, sCD137、sTGF-β1、sPD-L1、sPD-L2等指标均明显下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), Kaplan-Meier生存分析表明sPD-L2高水平患者的PFS短于sPD-L2低水平患者的PFS( $P<0.05$ ), COX多因素分析表明sPD-L2水平是晚期三线NSCLC患者PFS的独立影响因子( $P<0.05$ )。**结论:** 扶正方药对外周血可溶性免疫检查点蛋白表达具有一定的调节作用, 高水平的sPD-L2预示晚期NSCLC患者较短的PFS, sPD-L2可能是晚期三线治疗NSCLC患者PFS的独立影响因子。

**[关键词]** 扶正方药; 可溶性免疫检查点蛋白; 晚期非小细胞肺癌; 预后因子

**[中图分类号]** R273; R730.3; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)11-0981-06

## Effect of Fuzheng formulas on the level of soluble immune checkpoint protein molecules in peripheral blood of patients with advanced NSCLC and its clinical significance

LIU Fangfang, JIANG Yi, CAI Yuqing, LIU Lingshuang (Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Fuzheng formulas on the peripheral blood levels of 12 soluble immune checkpoint molecules in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with third-line therapy, and to analyze the relationship between the baseline level of soluble immune checkpoints and the progression-free survival (PFS) of NSCLC patients. **Methods:** A total of 72 patients with advanced NSCLC who received third-line treatment (Fuzheng formulas combined with standard Western medicine treatment regimen) in the Department of Oncology, Longhua Hospital from October 2020 to April 2023 were enrolled. The LEGENDplex™ multi-factor kit was used to detect the expression level of soluble immune checkpoint molecules before and after 4 cycles of treatment, and the correlation between their baseline levels and PFS prognosis was analyzed. **Results:** After 4 cycles of treatment, sCD137, sTGF-β1, sPD-L1, sPD-L2 and other indicators were significantly decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Kaplan-Meier survival analysis showed that the PFS of patients with high sPD-L2 level was shorter than that of patients with low sPD-L2 level ( $P<0.05$ ). COX multivariate analysis showed that sPD-L2 expression level was an independent impact factor for PFS in advanced NSCLC patients treated with third-line therapy ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Fuzheng formulas have a certain regulatory effect on the levels of soluble immune checkpoint molecules. A high level of sPD-L2 indicates shorter PFS in patients with advanced NSCLC, and sPD-L2 may be an independent impact factor for PFS in advanced NSCLC patients undergoing third-line treatment.

**[Key words]** Fuzheng formulas; soluble immune checkpoint protein; advanced non-small cell lung cancer; prognostic factor

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(11): 981-986. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.007]

中国国家癌症中心2022年统计数据显示, 肺癌发病率和病死率均位于中国恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>, 5年总生存率仅为19.7%<sup>[2]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌比例的85%, 确诊时65%以上的患者已属晚期, 特别是接受多线治疗的晚期NSCLC患者, 生存获益有限<sup>[3]</sup>。临床研究<sup>[4]</sup>证明,

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 82374533); 上海市自然科学基金项目(No. 21ZR1463700); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(No. 202140370)

**[作者简介]** 刘芳芳(1993—), 女, 住院医师, 博士生, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的研究。E-mail: 850621801@qq.com

**[通信作者]** 刘苓霜, E-mail: liuls107@163.com

“扶正治癌”不仅具有延长患者生存、改善生活质量、提高疾病稳定率的作用,还可参与人体免疫调节。此外,课题组前期研究<sup>[5]</sup>显示,扶正为主的中医药治疗可能通过下调可溶性PD-L1(soluble PD-L1, sPD-L1)等负性免疫指标来改善肺癌细胞的免疫逃逸,从而达到抗肿瘤的作用。可溶性免疫检查点蛋白分子对晚期三线NSCLC的作用尚未被广泛研究,本研究观察扶正方药对晚期三线NSCLC患者可溶性免疫检查点分子水平的影响,并探索可溶性免疫检查点分子的基线水平与患者PFS预后的关系,为该类患者的治疗预后和预测提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象的收集

2020年10月1日至2023年4月1日,在上海中医药大学附属龙华医院住院接受三线治疗的晚期NSCLC患者。

(1)诊断标准:根据国家卫健委发布的2019年版《原发性肺癌诊疗规范》;NSCLC的TNM分期采用IASLC/UICC第8版TNM分期。

(2)纳入标准:①IIIB至IVB期NSCLC患者,病理学证实为NSCLC[包括腺癌、鳞状细胞癌(鳞癌)、腺鳞癌、大细胞癌等]。②拟接受三线化疗的患者。年龄≥18岁。

(3)排除标准:①非原发性肺癌。②合并其他肿瘤。③三线靶向、免疫治疗的患者。

该项研究已获龙华医院伦理委员会的批准(伦理批号:2023-LHXS-048),所有患者都充分知情并签署知情同意书。

### 1.2 辨证及治疗方案

治疗方案为扶正方药联合标准西医治疗,西医治疗方案参考2020年版中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)相关的指南。对完成4疗程治疗的患者进行统计,21 d为1治疗疗程,在治疗前及治疗4疗程后分别检测12种可溶性免疫检查点分子水平及评价抗肿瘤疗效。

中医诊断辨证标准,参照《中医内科学》教材、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(中国医药科技出版社,2002年),结合龙华医院肿瘤科以正虚为主要辨证依据的中医扶正方案:(1)气阴两虚证,方药为四君子汤合沙参麦冬汤加减。(2)肺脾气虚证,方药为六君子汤合二陈汤加减。(3)阴虚内热证,方药:养阴清肺消积汤加减。(4)阴阳两虚证,方药为沙参麦冬汤合赞育丹加减。

按肿瘤疗效观察终点指标为PFS,PFS计算从三线治疗开始之日起至肿瘤进展、死亡或最后一次随

访日期。随访截止日期为2023年4月1日。

### 1.3 使用试剂盒检测患者外周血中可溶性免疫检查点分子水平

采集患者三线治疗前(1周内)及治疗4疗程后清晨、空腹状态下的外周血10 mL(避免过度震荡),于室温条件下进行离心和取上清液,置于-80°C环境中冻存。采用LEGENDplex™试剂盒(购自BioLegend公司,货号740867)检测外周血中可溶性免疫检查点分子的水平。

### 1.4 统计学处理

应用SPSS Statistics 26.0统计软件对数据进行统计处理。符合正态分布的计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;偏态数据用M(QR)表示,组内比较采用配对秩和检验。二元Logistic回归分析相关性。ROC曲线分析中采用约登指数最大法计算出相关指标的最佳截断值。生存分析采用Kaplan-Meier方法,COX分析以确定预后影响因素。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入选患者的基线状况

共纳入72例NSCLC患者,患者的年龄、性别、TNM分期、基因突变状态、病理类型及美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative oncology Group, ECOG)评分等一般情况信息见表1。

表1 72例NSCLC患者的一般情况资料信息

临床特征	n(%)
年龄/岁	
≥65	54(75.0%)
<65	18(25.0%)
平均年龄/岁	68.7±8.8
性别	
男	42(58.3%)
女	30(41.7%)
TNM分期	
IIIb-IIIc期	10(13.9%)
IVa-IVb期	62(86.1%)
基因突变情况	
突变	27(37.5%)
野生	45(62.5%)
病理类型	
腺癌	47(65.3%)
鳞癌	25(34.7%)
ECOG	
<1	16(22.2%)
≥1	56(77.8%)

2.2 晚期三线NSCLC患者外周血中12种可溶性免疫检查点分子的表达水平

治疗前,患者外周血中sCD27、sGal9、sPD-L2、sTIM3、sLAG3、sCD25等免疫检查点分子水平均较高,治疗4疗程后,sCD137、sTGF-β1、sPD-L1、sPD-L2等指标均显著下降(均P<0.05),见表2。结果说明,经过扶正方药和标准西医方案联合治疗后,使部分的可溶性免疫检查点分子水平显著下降。

2.3 患者一般资料与PFS之间不存在相关性

经COX单因素分析,72例患者的年龄、性别、病理类型、分期、基因突变状态、ECOG评分对患者PFS预后均无显著的影响(均P>0.05),具体见表3。

2.4 可溶性免疫检查点sPD-L2和sCTLA-4的表达水平与患者PFS之间存在相关性

为了解12种可溶性免疫检查点蛋白分子水平与PFS的关系,采用二元Logistic回归分析,结果(表4)显示,sPD-L2与PFS发生结局的P值为0.001,且β=0.001(>0),说明sPD-L2对PFS有明显影响,即sPD-L2值越高,则出现进展事件的可能性就越高。sCTLA-4对PFS出现结局的P值为0.009,β=-0.456(<0),表明sCTLA-4值越高,则出现PFS终点事件的可能性就越小。其余可溶性免疫检查点分子与患者PFS预后相关性均无统计学意义。

表2 晚期NSCLC患者治疗前和治疗4疗程后12种可溶性免疫检查点分子的表达水平(n=72)

分子名称	外周血中水平/(pg·mL <sup>-1</sup> )		P
	治疗前	治疗后	
sCD25	901.5(891.7)	896.7(777.8)	0.814
sCD137	62.8(85.6)	37.4(69.3)	0.043
sCD27	39 591.6(27 492.5)	33 461.5(12 098.1)	0.094
sCD86	250.1(153.6)	247.01(144.1)	0.594
sTGF-β1	8.2(18.2)	7.9(9.3)	0.020
sCTLA-4	2.3(2.4)	2.3(2.1)	0.519
sPD-L1	20.0(24.7)	14.8(12.9)	0.047
sPD-L2	7 749.8(4 894.8)	5 571.6(3 440.3)	0.000
sPD-1	18.3(18.4)	20.5(24.3)	0.449
sTIM3	4 299.7(4 252.3)	5 085.3(5 225.9)	0.230
sLAG3	1 457.7(1 798.7)	1 422.7(2 152.3)	0.969
sGal9	11 286.4(8 469.5)	12 295.0(10 353.3)	0.180

2.5 ROC曲线分析显示sPD-L2水平显著影响着患者PFS

由2.4部分二元Logistic回归分析可知,sCTLA-4、sPD-L2与PFS的相关性具有统计学意义(均P<0.01),将二者分别纳入ROC曲线分析,进一步分析其表达水平对PFS的影响。结果(图1)显示,

sCTLA-4水平对患者PFS没有影响[P=0.203,95%CI(0.268,0.554)],ROC曲线下与坐标轴形成的面积(area under curve,AUC)为0.411。

表3 患者一般资料对PFS影响的COX单因素分析

影响因素	95%CI	P
年龄(≥65岁 vs <65岁)	(0.193,1.287)	0.197
性别(男 vs 女)	(0.664,2.887)	0.385
病理类型(腺癌 vs 鳞癌)	(0.466,1.838)	0.825
分期(IIIb+IIIc期 vs IV期)	(0.652,5.043)	0.254
基因状态(突变 vs 野生)	(0.337,1.287)	0.222
ECOG(<1 vs ≥1)	(0.187,1.230)	0.126

表4 12种可溶性免疫检查点分子水平与PFS的相关性分析

循环蛋白	β	P	Exp(β)	95% CI
sCD25	0.001	0.356	1.001	(0.99,1.00)
sCD137	0.001	0.906	1.001	(0.00,1.01)
sCD27	0.000	0.817	1.000	(1.00,1.00)
sCD86	-0.006	0.261	0.994	(0.98,1.00)
sTGF-β1	-0.014	0.618	1.014	(0.96,1.07)
sCTLA-4	-0.456	0.009	0.634	(0.45,0.89)
sPD-L1	-0.011	0.591	0.989	(0.95,1.03)
sPD-L2	0.001	0.001	1.001	(1.00,1.00)
sPD-1	-0.001	0.919	0.999	(0.98,1.02)
sTIM3	0.000	0.185	1.000	(0.99,1.00)
sLAG3	0.001	0.066	1.001	(1.00,1.00)
sGal9	0.000	0.697	1.000	(1.00,1.00)

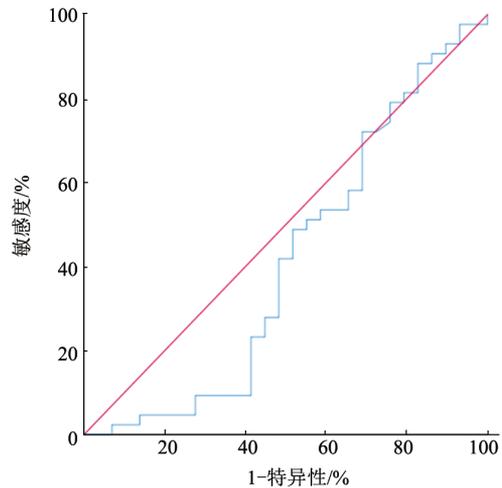


图1 sCTLA-4与PFS关系的ROC曲线分析

对sPD-L2水平与PFS的关系进行ROC曲线分析,结果表明sPD-L2水平对患者PFS具有明显影响[P=0.000,AUC=0.816,95%CI(0.721,0.911)],见图2)。根据约登指数=敏感度+特异性-1,计算出约登指数最大值为0.524,约登指数最大值对应的

sPD-L2 水平为 9 505.51 pg/mL。因此, sPD-L2 $\geq$ 9 505.51 pg/mL 为表达高水平, sPD-L2<9 505.51 pg/mL 则为表达低水平。

### 2.6 sPD-L2 对 PFS 影响的 COX 多因素分析

对变量 sPD-L2 低水平赋值为“1”, sPD-L2 高水平赋值为“2”, 进行 sPD-L2 和 PFS 关系的 COX 多因素分析(表 5), 统计结果显示,  $P=0.007$ , 表明 sPD-L2 对 PFS 有明显影响。生存分析表明, sPD-L2 高水平患者的 PFS 短于低水平患者, 经 Log-Rank 检验得出  $\chi^2=7.648$ ,  $P=0.006$ , 说明不同水平 sPD-L2 对 PFS 的影响有统计学意义, 低水平 sPD-L2 降低 57.0% 的 PFS 发生风险。COX 分析结果见表 5, 不同水平 sPD-L2 的 PFS 生存分析见图 3。

## 3 讨论

可溶性免疫检查点蛋白分子是膜免疫检查点的功能部分, 可由免疫细胞分泌, 通过膜形式的脱落或通过交替剪接变异体形式产生<sup>[6]</sup>。可溶性免疫检查点蛋白分子可以在血清中扩散, 通过可溶性形式与配体或受体结合, 从而参与机体免疫调节<sup>[7-9]</sup>, 影响癌症的发展、预后和治疗等<sup>[10-15]</sup>。

sCD137、sPD-L2、sCTLA-4 可以抑制 T 细胞功能<sup>[6, 16]</sup>; sLAG3 被证明是 NSCLC 术后患者复发的预后因子, 高 sLAG3 患者的无复发生存期显著短于低 sLAG3 患者 ( $P<0.000 1$ )<sup>[17]</sup>。sCD86、sPD-1 和 sPD-L1

的免疫调节也主要体现在抑制 T 细胞增殖<sup>[18]</sup>。刺激性因子 sCD27 在晚期三线 NSCLC 患者中升高可能与晚期多线治疗 NSCLC 患者的免疫耗竭状态相关, 晚期肺癌中高水平的 sCD27 与较差的生存期相关 ( $P<0.000 1$ )<sup>[19]</sup>。sCD25 被认为是 T 细胞激活和随后 T 细胞死亡的标志<sup>[20]</sup>, sCD25 水平升高亦与 NSCLC 预后不良相关<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$ 1 在肿瘤患者中表达较高, 可促进免疫逃逸<sup>[22]</sup>。sCTLA-4 在 NSCLC 患者中升高, 是预后不良因子之一<sup>[23]</sup>。NSCLC 患者中的 sTIM3、sGal9 较正常人水平偏高, 其表达水平与瘤体大小、晚期及远处转移等因素呈正相关<sup>[24]</sup>。

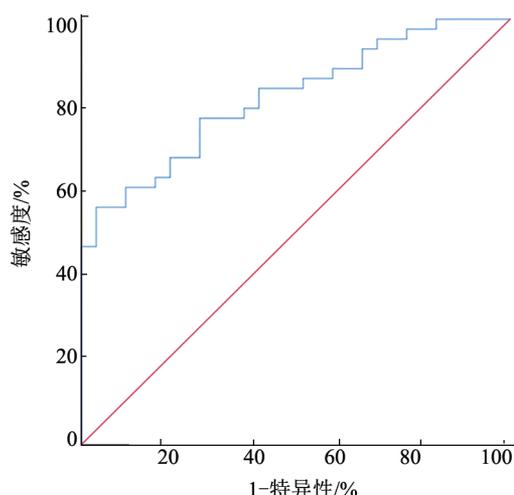


图2 sPD-L2 与 PFS 关系的 ROC 曲线分析

表5 sPD-L2 对患者 PFS 影响的 COX 分析

sPD-L2	$\beta$	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI
低水平 vs 高水平	-0.844	0.314	7.223	0.007	0.430	(0.232, 0.796)

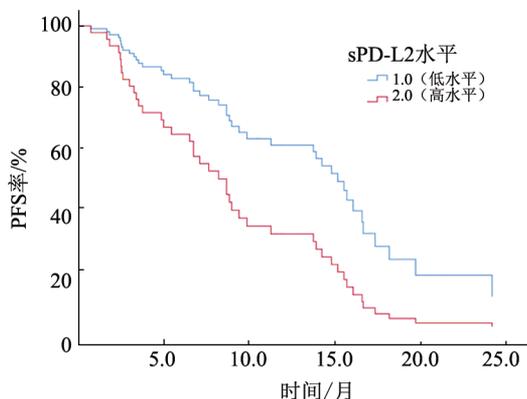


图3 sPD-L2 表达水平和患者 PFS 的生存分析

“扶正法”治疗肿瘤是国医大师刘嘉湘于 1972 年率先提出的治疗恶性肿瘤的方法, “扶正治癌”通过扶助机体正气以调节免疫平衡、改善肿瘤微环境, 从而达到控制肿瘤及延长患者生存的目的<sup>[25]</sup>。扶正方

药对机体具有双向调节的作用, 一方面可以提高免疫细胞的功能, 增强机体抗肿瘤作用; 另一方面可以降低负性免疫调控因子活性。扶正法可以调节肺癌患者外周血 CD3、CD4、NK 等免疫细胞水平, 增强机体抗肿瘤能力<sup>[26]</sup>。课题组前期证实, 扶正为主、病证结合的中医药治疗可以下调维持治疗的晚期 NSCLC 患者外周血 sCTLA-4 的水平, 可能是临床疗效发挥的可能机制<sup>[27]</sup>。此外, 还证明扶正为主的中医药治疗具有下调晚期 NSCLC 患者 sPD-L1 的作用, 且 sPD-L1 下降与患者疾病生存时间延长相关<sup>[5]</sup>。有研究<sup>[28]</sup>证明, 以扶正为主的肺积方(生黄芪、北沙参、石上柏等)可下调免疫抑制因子 sTGF- $\beta$ 1。因此, 扶正方药可能具有下调 sCD137、sTGF- $\beta$ 1、sPD-L1、sPD-L2 等免疫负性因子的作用。

本研究发现 sPD-L2 是晚期三线 NSCLC 患者的发生 PFS 事件的预后因子之一。sPD-L2 是由 PD-L2

剪接变体而来<sup>[29]</sup>,一项Meta分析研究<sup>[30]</sup>表明,实体瘤患者肿瘤PD-L2的高表达可能是肿瘤转移的不利因素,为实体瘤患者术后的不利预后指标之一。sPD-L2也可能对肿瘤患者外周免疫微环境具有调节作用<sup>[31]</sup>。有研究<sup>[32]</sup>报道,sPD-L2可以抑制T细胞介导的抗肿瘤反应,为负性免疫调控因子。有研究<sup>[33]</sup>检测了健康对照与NSCLC患者的外周血sPD-L2水平,与健康者相比,NSCLC患者sPD-L2水平明显偏高( $P=0.023$ )。结合本研究结果及现有文献报道,推测在NSCLC患者中疾病分期越晚期者sPD-L2的表达水平越高。与本研究结果类似,WANG等<sup>[34]</sup>发现,sPD-L2升高与NSCLC侵袭进展风险相关( $P<0.05$ ),由此可佐证高水平的sPD-L2与较差的预后相关。此外,在一项针对肾透明细胞癌发预测的研究<sup>[35]</sup>中,共检测了182例患者外周血中14种可溶性免疫检查点水平,随访发现高水平的sPD-L2高水平意味着肾透明细胞癌患者的高复发率及低生存率( $P=0.002$ )。该项研究结果与本研究的的结果类似,高水平的sPD-L2对晚期肿瘤患者较差的的预后提示作用。

本研究表明,多数负性可溶免疫检查点蛋白分子在晚期三线NSCLC患者中均呈较高水平,推测可能与肿瘤晚期免疫耗竭状态相关,可溶性免疫检查点分子在肿瘤免疫微环境中的作用和机制尚不清楚,但扶正方药可能参与患者免疫调节,从而改善晚期三线NSCLC患者的外周免疫微环境的状态,且sPD-L2可作为晚期三线NSCLC患者PFS的预后因子之一,为临床晚期三线NSCLC患者治疗方案的制定、调整及随访提供参考,是一种便利且有价值的风险评估方法。本次研究是对晚期三线NSCLC患者外周血可溶性免疫检查点水平及其与PFS预后的一项探索性研究,由于随访时间及病例数的限制,未能纳入更多患者及对患者的总生存期进行统计。扶正方药对可溶性免疫检查点的干预作用及sPD-L2是否对晚期肺癌患者总生存期有提高作用,未来还需纳入更多样本量进行探索。

## 【参考文献】

- [1] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [2] ZENG H M, CHEN W Q, ZHENG R S, *et al.* Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567 [2023-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653628/>. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(9): 1-28. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2022.09.002
- [4] 刘苓霜,张朋,姜怡,等. 中医扶正方治疗肺癌的临床疗效及其对机体的免疫调节作用[J]. *自然杂志*, 2019, 41(4): 281-286. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9608.2019.04.007
- [5] 张朋,刘苓霜,姜怡,等. 病证结合的中医药维持治疗方案干预晚期非小细胞肺癌免疫逃逸的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11): 5234-5239. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.10.05.
- [6] GU D, AO X, YANG Y, *et al.* Soluble immune checkpoints in cancer: production, function and biological significance[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 132 [2023-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482248/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0449-0.
- [7] OAKS M K, HALLETT K M, PENWELL R T, *et al.* A native soluble form of CTLA-4[J]. *Cell Immunol*, 2000, 201(2): 144-153. DOI: 10.1006/cimm.2000.1649.
- [8] NIELSEN C, OHM-LAURSEN L, BARINGTON T, *et al.* Alternative splice variants of the human PD-1 gene[J]. *Cell Immunol*, 2005, 235(2): 109-116. DOI: 10.1016/j.cellimm.2005.07.007.
- [9] KHAN M, AROOJ S, WANG H. Soluble B7-CD28 family inhibitory immune checkpoint proteins and anti-cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 651634[2023-07-06]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.651634>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651634.
- [10] ZHU X X, LANG J H. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97671-97682. DOI: 10.18632/oncotarget.18311.
- [11] KHAN M, ZHAO Z H, AROOJ S, *et al.* Soluble PD-1: predictive, prognostic, and therapeutic value for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 587460 [2023-07-06]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587460>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587460.
- [12] CHENG Y, WANG C, WANG Y, *et al.* Soluble PD-L1 as a predictive biomarker in lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(2): 261-273. DOI: 10.2217/fon-2021-0641.
- [13] SCIROCCHI F, STRIGARI L, DI FILIPPO A, *et al.* Soluble PD-L1 as a prognostic factor for immunotherapy treatment in solid tumors: systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14496 [2023-07-06]. <https://doi.org/10.3390/ijms232214496>. DOI: 10.3390/ijms232214496.
- [14] RAPOPORT BERNARDO L, STEEL HELEN C, BENN CAROL A, *et al.* Dysregulation of systemic soluble immune checkpoints in early breast cancer is attenuated following administration of neoadjuvant chemotherapy and is associated with recovery of CD27, CD28, CD40, CD80, ICOS and GITR and substantially increased levels of PD-L1, LAG-3 and TIM-3[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1097309 [2023-07-06]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1097309/full>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1097309.
- [15] SZÉLES Á, FAZEKAS T, VÁNCSA S, *et al.* Pre-treatment soluble PD-L1 as a predictor of overall survival for immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(5): 1061-1073. DOI: 10.1007/s00262-022-03328-9.
- [16] ANCEL J, DORMOY V, RABY B N, *et al.* Soluble biomarkers to predict clinical outcomes in non-small cell lung cancer treated by immune checkpoints inhibitors[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171649[2023-07-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10239865/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1171649.

- [17] MONTALBÁN-HERNÁNDEZ K, CASALVILLA-DUEÑAS J C, CRUZ-CASTELLANOS P, *et al.* Identification of sSIGLEC5 and sLAG3 as new relapse predictors in lung cancer[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1047[2023-07-06]. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051047>. DOI: 10.3390/biomedicines10051047.
- [18] FLÓ J, TISMINEZKY S, BARALLE F. Codelivery of DNA coding for the soluble form of CD86 results in the down-regulation of the immune response to DNA vaccines[J]. *Cell Immunol*, 2001, 209(2): 120-131. DOI: 10.1006/cimm.2001.1784.
- [19] KASHIMA J, OKUMA Y, HOSOMI Y, *et al.* High serum soluble CD27 level correlates with poor performance status and reduced survival in patients with advanced lung cancer[J]. *Oncology*, 2019, 97(6): 365-372. DOI: 10.1159/000502441.
- [20] BRUSKO T M, WASSERFALL C H, HULME M A, *et al.* Influence of membrane CD25 stability on T lymphocyte activity: implications for immunoregulation[J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7980[2023-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2775921/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0007980.
- [21] SIEMIĄTKOWSKA A, BRYL M, KOSICKA-NOWORZYŃ K, *et al.* Serum sCD25 protein as a predictor of lack of long-term benefits from immunotherapy in non-small cell lung cancer: a pilot study[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3702[2023-09-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8345204/>. DOI: 10.3390/cancers13153702.
- [22] SPACEK J, VOCKA M, NETIKOVA I, *et al.* Immunological examination of peripheral blood in patients with colorectal cancer compared to healthy controls[J]. *Immunol Investig*, 2018, 47(7): 643-653. DOI: 10.1080/08820139.2018.1480030.
- [23] 吴立波, 姜怡, 姜维洁, 等. 外周血 sCTLA-4 作为晚期非小细胞肺癌患者的预后因子[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(5): 670-674. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.014
- [24] GAO J W, QIU X Y, LI X Y, *et al.* Expression profiles and clinical value of plasma exosomal Tim-3 and Galectin-9 in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 409-415. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.114.
- [25] 田建辉. 扶正治癌调控肿瘤免疫研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(6): 565-569. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1426.
- [26] 许荣忠, 方志红, 吴建春, 等. 中医药不同治则对非小细胞肺外周血免疫指标影响的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(11): 87-91. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.11.026.
- [27] 姜怡, 吴立波, 沈丽萍, 等. 中医综合维持治疗方案对晚期非小细胞肺癌患者血清中可溶性细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 的影响及其与预后的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(10): 757-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.10.009
- [28] 黄云胜, 施志明. 肺积方对肺癌免疫逃逸干预作用的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(6): 501-504. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2007.06.006
- [29] HE X H, LIU Y, XU L H, *et al.* Cloning and identification of two novel splice variants of human PD-L2[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2004, 36(4): 284-289. DOI: 10.1093/abbs/36.4.284.
- [30] YANG H Y, ZHOU X X, SUN L J, *et al.* Correlation between PD-L2 expression and clinical outcome in solid cancer patients: a meta-analysis[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 47 [2023-07-06]. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00047/full>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00047.
- [31] BUDERATH P, SCHWICH E, JENSEN C, *et al.* Soluble programmed death receptor ligands sPD-L1 and sPD-L2 as liquid biopsy markers for prognosis and platinum response in epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1015[2023-07-06]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01015>. DOI: 10.3389/fonc.2019.01015.
- [32] WHITESIDE T L. Tumor-derived exosomes and their role in tumor-induced immune suppression[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4(4): E35[2023-07-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192355/>. DOI: 10.3390/vaccines4040035.
- [33] PENG Y, ZHANG C, RUI Z L, *et al.* A comprehensive profiling of soluble immune checkpoints from the sera of patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(2): e24224[2023-07-06]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24224>. DOI: 10.1002/jcla.24224.
- [34] WANG Q C, HE Y, LI W L, *et al.* Soluble immune checkpoint-related proteins in blood are associated with invasion and progression in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 887916[2023-07-06]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.887916>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.887916.
- [35] WANG Q C, ZHANG J H, TU H K, *et al.* Soluble immune checkpoint-related proteins as predictors of tumor recurrence, survival, and T cell phenotypes in clear cell renal cell carcinoma patients[J/OL]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, 7: 334[2023-07-06]. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0810-y>. DOI: 10.1186/s40425-019-0810-y.

[收稿日期] 2023-07-10

[修回日期] 2023-10-10

[本文编辑] 黄静怡