

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.011

· 临床研究 ·

## 抗PD-1抗体免疫治疗对非小细胞肺癌恶病质患者预后的影响

张晶<sup>1</sup>, 李妮<sup>2</sup>, 白爽<sup>2</sup>(1. 空军军医大学第一附属医院[空军军医大学西京医院]肿瘤科, 陕西 西安 710000; 2. 西安市人民医院[西安市第四医院]血液肿瘤中心, 陕西 西安 710000)

**[摘要]** **目的:** 探究抗程序性死亡受体1(PD-1)免疫治疗对非小细胞肺癌(NSCLC)恶病质患者预后的影响。**方法:** 以2019年1月—2021年1月在西京医院治疗的80例恶病质NSCLC患者为研究对象, 用随机数字表法将其分为对照组和观察组, 对照组给予序贯放化疗等对症治疗及营养治疗, 观察组给予抗PD-1抗体免疫治疗联合治疗。比较两组临床疗效及治疗后身体状况改善情况, 并观察患者治疗前后肺功能及免疫功能情况, 在患者治疗后对其生存情况进行随访, 统计两组患者治疗后1年累计生存率。**结果:** 治疗后两组NSCLC患者的疾病控制率(DCR)及客观缓解率(ORR)对比均无明显差异(均 $P > 0.05$ ); 观察组食欲评分及Karnofsky评分(KPS)均高于对照组(均 $P < 0.05$ ); 治疗后观察组 $CD3^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 淋巴细胞亚群比例明显高于对照组(均 $P < 0.05$ ), 第1秒用力呼气容积( $FEV_1$ )及 $FEV_1$ /用力肺活量( $FEV_1/FVC$ )比值均大于对照组(均 $P < 0.05$ ); 观察组治疗后1年生存率[62.50%(25/40)]明显高于对照组[40.00%(16/40)]( $P < 0.05$ )。**结论:** 抗PD-1抗体免疫治疗可减轻NSCLC恶病质患者免疫功能及肺功能损害, 并能提高其1年生存率。

**[关键词]** 程序性死亡受体1; 免疫治疗; 非小细胞肺癌; 恶病质; 预后

**[中图分类号]** R734.2; R730.51; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 11-1131-05

## Effects of anti-PD-1 antibody immunotherapy on prognosis of patients with non-small cell lung cancer and cachexia

ZHANG Jing<sup>1</sup>, LI Ni<sup>2</sup>, BAI Shuang<sup>2</sup> (1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University [Xijing Hospital of Air Force Medical University], Xi'an 710000, Shaanxi, China; 2. Blood Tumor Center, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710000, Shaanxi, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of anti-programmed death 1 (PD-1) immunotherapy on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated with cachexia. **Methods:** A total of 80 patients with cachexia associated with NSCLC, treated at Xijing Hospital between January 2019 and January 2021, were enrolled in this study. These patients were divided into two groups using a random number table: a control group and an observation group. The control group was given sequential chemoradiotherapy and other symptomatic treatments, as well as nutritional therapy. The observation group was treated with combined anti-PD-1 antibody immunotherapy. Clinical efficacy and improvement in physical condition were compared between the two groups. Pulmonary function and immune function in patients were observed before and after treatment. The patients were followed up for one year after treatment, and their cumulative 1-year survival rate was calculated. **Results:** There were no significant differences in disease control rate (DCR) and objective response rate (ORR) between the two groups of NSCLC patients (all  $P > 0.05$ ). However, compared with the control group, the observation group showed significantly higher appetite score, Karnofsky performance status (KPS) score, and higher proportions of  $CD3^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  lymphocyte subsets (all  $P < 0.05$ ); additionally, the forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ ) and the ratio of  $FEV_1$  to forced vital capacity ( $FEV_1/FVC$ ) in the observation group were also higher than those in control group (all  $P < 0.05$ ). At the 1-year follow-up, the survival rate in observation group was significantly higher than that in the control group (62.50% vs 40.00%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Anti-PD-1 antibody immunotherapy can alleviate immune dysfunction and pulmonary function impairment in NSCLC patients with cachexia, and it significantly improves the 1-year survival rate of these patients.

**[Key words]** programmed death 1 (PD-1); immunotherapy; non-small cell lung cancer (NSCLC); cachexia; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(11): 1131-1135. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.011]

**[作者简介]** 张晶(1983—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事常见实体瘤的化疗、靶向及免疫等综合治疗。E-mail: lb10012e@163.com

**[通信作者]** 白爽, E-mail: jeep0121@163.com

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,其中,85%以上为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)<sup>[1]</sup>。近年来,多种免疫治疗药物和治疗模式在晚期一线NSCLC中取得了较好的临床效果,极大地改善了晚期NSCLC患者预后<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>指出,程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1(PD-1/PD-L1)除可介导NSCLC的发生外,还可通过介导肿瘤细胞免疫逃逸过程,来促进癌细胞增殖及转移。有较多研究<sup>[4]</sup>证实,PD-1/PD-L1抑制剂治疗有助于提高抗肿瘤治疗疗效,改善患者预后。既往报道<sup>[5]</sup>指出,癌症患者如出现恶病质,将严重影响其预后。恶病质是晚期恶性肿瘤疾病患者常见并发症,患者骨骼肌质量持续丢失,可引起功能损伤,且蛋白质、脂肪、葡萄糖等代谢异常,使患者高度营养不良,造成机体免疫功能低下,最终导致病情持续恶化。基于此,本研究旨在探究抗PD-1抗体免疫治疗对晚期NSCLC恶病质患者预后的影响,为该疾病治疗方案的制定提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料选择及分组

以2019年1月至2021年1月在西京医院肿瘤科治疗的80例恶病质NSCLC患者为研究对象,用随机数字表法将其分为对照组、观察组,40例/组。本研究已通过伦理委员会审核批准(伦理批准号:LLYY201901325C)。

### 1.2 病例纳入标准

(1)符合有关NSCLC的诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)患者及家属均知情本研究的研究内容及目的,且已签署同意书;(3)NSCLC临床分期III<sub>B</sub>~IV期,EGFR、ALK突变阴性;(4)PD-L1高表达(TPS ≥ 50%);(5)至少存在一处可测量病灶;(6)符合恶病质诊断标准<sup>[7]</sup>,即3个月内渐进性消瘦,体重较原始体重(诊断时)下降 > 7.5%;伴食欲不振(食量比健康时减少1/3);总蛋白 < 55 g/L、白蛋白 < 35 g/L、前白蛋白 < 250 mg/L。

### 1.3 病例排除标准

(1)行利尿或脱水治疗者;(2)严重腔内积液者;(3)心肌衰竭等造成水肿而难以评估当前体重者;(4)入组前1个月内连续口服大剂量皮质类固醇者;(5)合并脑转移及癌性脑膜炎患者;(6)长期服用糖皮质激素者。

### 1.4 治疗方法

对照组:参照相关指南<sup>[8]</sup>给予针对性治疗,治疗期间根据患者自身状况给予营养治疗。晚期NSCLC恶病质患者多无法耐受同步化放疗时,序贯放疗优于单纯放疗。化疗方案:根据患者情况选择合适的化疗方法,具体如下:(1)NP方案:顺铂75 mg/m<sup>2</sup>,

第1天;长春瑞滨25 mg/m<sup>2</sup>,第1、8天;每3周重复,2~4个周期,随后放疗。(2)TC方案:紫杉醇150~175 mg/m<sup>2</sup>,第1天;卡铂时量曲线下面积(area under the time-measurement curve, AUC) = 6,第1天,至少滴注1 h;2~4个周期,随后放疗。(3)AC方案:卡铂AUC = 5,第1天;培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>,第1天,每3周重复,2~4个周期(非鳞状细胞癌),随后放疗。(4)AP方案:顺铂75 mg/m<sup>2</sup>,第1天;培美曲塞500 mg/m<sup>2</sup>,第1天,每3周重复,2~4个周期(非鳞状细胞癌),随后放疗。调强适形放射治疗:放疗靶区为原发灶+转移淋巴结累及野放疗(以PET-CT图像进行靶区勾画),放疗剂量大多为60~70 Gy,2 Gy/次,最佳放疗剂量目前尚不确定,需根据患者情况进行具体分析。

观察组:在对照组基础上联用纳武利尤单抗(Bristol-Myers Squibb公司)治疗,剂量为3 mg/kg,静脉输注60 min,1次/2周,共治疗6个月。

### 1.5 观察指标

(1)疗效评价<sup>[9]</sup>:很多晚期NSCLC患者生存时间不到6月,这6月评判时间点如何产生?患者入院6个月内因NSCLC死亡可将其临床疗效定为疾病进展(progressive disease, PD),患者死亡于治疗结束后参照RECIST(1.1版)标准将患者治疗疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病灶稳定(stable disease, SD)。CR:所有目标病灶完全消失;PR:所有可测量目标病灶的直径总和低于基线 ≥ 30%;SD:不符合CR、PR或进展;PD:可测量目标病灶的直径总和 > 20%超过观察到的最小总和(超过基线,如治疗期间未观察到总和降低)。并计算DCR = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%, ORR = (CR + PR)/总例数 × 100%。(2)身体状况:比较两组治疗6个月后体质量、上臂中部肌肉直径、食物评分及Karnofsky评分(Karnofsky performance status, KPS)变化情况,于治疗前及治疗6个月后上午空腹检测体重(排空大小便)。根据Simon法对患者食欲进行评价<sup>[10]</sup>,分值范围为0~10分,得分越高表示食欲越好。采用KPS评分评价患者机体功能活动状况,分值范围为0~100分,得分越高表示体力状况越好。(3)免疫功能:采用贝克曼库尔特CytoFLEX流式细胞仪检测患者治疗前及治疗6个月后T细胞亚群比例(即CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞占外周血淋巴细胞比例)。(4)肺功能:应用健桥FGY-200型肺功能检测仪检测患者治疗前及治疗6个月后的第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 s, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)。(5)预后:比较两组患者治疗后1年累积生存率。

### 1.6 统计学处理

研究所得数据均用SPSS 22.0软件处理,符合正

态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验, 经 Levene 方差齐性检验后方差不齐的数据, 采用  $t'$  检验; 计数资料以例(%)表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验。应用 GraphPad Prism 软件进行绘制生存曲线, 两组累积生存率比较采用 Log-Rank  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 NSCLC 患者的临床病理特征对比无明显差异

表1 两组 NSCLC 患者的临床病理特征比较 [n(%)]

临床病理特征	观察组(n=40)	对照组(n=40)	$\chi^2/t$ 值	P
性别				
男	24(60.00)	22(55.00)	0.205	0.651
女	16(40.00)	18(45.00)		
年龄/岁	59.34 ± 3.61	60.72 ± 3.58	1.717	0.090
病理类型				
鳞状细胞癌	15(37.50)	13(32.50)	0.220	0.639
腺癌	25(62.50)	27(67.50)		
TNM分期				
IIIB期	21(52.50)	24(60.00)	0.457	0.499
IV期	19(47.50)	16(40.00)		
合并慢性肺部疾病	9(22.50)	7(17.50)	0.313	0.576
吸烟	15(37.50)	17(42.50)	0.208	0.648
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	16.89 ± 3.04	17.13 ± 2.28	0.399	0.691
ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	23.71 ± 2.86	23.95 ± 3.11	0.359	0.720
上臂围/cm	18.03 ± 2.19	17.69 ± 2.47	0.651	0.517
前白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	153.64 ± 12.67	154.32 ± 10.05	0.266	0.791

表2 两组 NSCLC 患者的临床疗效比较 [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	6(15.00)	15(37.50)	12(30.00)	7(17.50)	52.50	82.50
对照组	4(10.00)	10(25.00)	16(40.00)	10(25.00)	35.00	75.00
$\chi^2$					2.489	0.672
P					0.115	0.412

表3 两组 NSCLC 患者的身体状况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	体重/kg	上臂中部肌肉直径/cm	食欲评分	KPS评分
观察组	-0.57 ± 0.18	0.25 ± 0.07	0.65 ± 0.18	1.91 ± 0.37
对照组	-0.61 ± 0.13	0.23 ± 0.06	0.58 ± 0.06	1.72 ± 0.23
t	1.139	1.372	2.333	2.178
P	0.258	0.174	0.022	0.032

### 2.4 两组 NSCLC 患者的外周血中 T 淋巴细胞亚群比例比较

观察组与对照组 NSCLC 患者治疗前免疫功能指标均无明显差异(均  $P > 0.05$ ); 治疗后两组的

观察组与对照组 NSCLC 患者的临床资料对比无明显差异(均  $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 NSCLC 患者的 ORR 和 DCR 无明显差异

观察组与对照组 NSCLC 患者的 ORR 及 DCR 对比无明显差异(均  $P > 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 NSCLC 患者的身体状况比较

观察组与对照组 NSCLC 患者的体重及上臂中部肌肉直径变化对比无明显差异(均  $P > 0.05$ ); 观察组食欲评分及 KPS 评分增高值大于对照组(均  $P < 0.05$ ), 见表 3。

CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>淋巴细胞亚群比例均小于治疗前, CD8<sup>+</sup>淋巴细胞亚群比例均大于治疗前(均  $P < 0.05$ ); 治疗后观察组 CD3<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>淋巴细胞亚群比例均大于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表4 两组NSCLC患者外周血中T细胞亚群比例比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD3 <sup>+</sup> T细胞(%)		CD4 <sup>+</sup> T细胞(%)		CD8 <sup>+</sup> T细胞(%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T细胞	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55.19 ± 3.54	47.32 ± 3.96 <sup>△</sup>	32.64 ± 3.08	26.93 ± 4.76 <sup>*</sup>	33.85 ± 3.62	24.91 ± 4.47 <sup>*</sup>	0.96 ± 0.09	1.08 ± 0.12 <sup>△</sup>
对照组	54.41 ± 3.27	45.24 ± 4.17 <sup>*</sup>	31.58 ± 3.65	25.02 ± 4.21 <sup>*</sup>	33.42 ± 3.19	26.37 ± 4.16 <sup>*</sup>	0.94 ± 0.11	0.95 ± 0.10 <sup>*</sup>
<i>t</i>	1.024	2.288	1.404	1.901	0.564	1.512	0.890	2.557
<i>P</i>	0.309	0.025	0.164	0.061	0.575	0.135	0.376	0.012

与同组治疗前比较, \**P* < 0.05; 与治疗后对照组比较, <sup>△</sup>*P* < 0.05。

### 2.5 两组NSCLC患者肺功能指标比较

观察组与对照组NSCLC患者治疗前肺功能指标对比无明显差异(*P* > 0.05); 两组患者治疗后FEV<sub>1</sub>、FVC

及FEV<sub>1</sub>/FVC比值均大于治疗前, 且观察组FEV<sub>1</sub>值及FEV<sub>1</sub>/FVC比值大于对照组(*P* < 0.05), 见表5。

表5 两组NSCLC患者肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FEV <sub>1</sub> /L		FVC/L		FEV <sub>1</sub> /FVC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.24 ± 0.15	1.59 ± 0.31 <sup>*</sup>	2.09 ± 0.21	2.35 ± 0.27 <sup>*</sup>	0.59 ± 0.07	0.68 ± 0.09 <sup>*</sup>
对照组	1.21 ± 0.13	1.43 ± 0.29 <sup>△</sup>	2.11 ± 0.18	2.28 ± 0.31 <sup>*</sup>	0.57 ± 0.06	0.63 ± 0.07 <sup>△</sup>
<i>t</i>	0.956	2.384	0.457	1.077	1.372	2.774
<i>P</i>	0.342	0.020	0.649	0.285	0.174	0.007

与同组治疗前比较, \**P* < 0.05; 与治疗后对照组比较, <sup>△</sup>*P* < 0.05。

### 2.6 观察组患者1年生存率明显大于对照组

观察组患者治疗后1年生存率为62.50%(25/40), 高于对照组的40.00%(16/40) (Log-Rank  $\chi^2 = 4.557$ , *P* = 0.033), 对照组中位生存时间为10个月, 见图1。

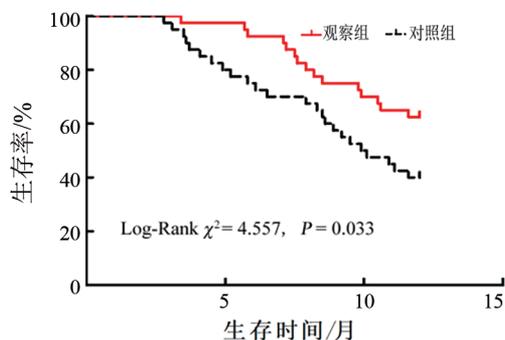


图1 两组NSCLC患者治疗后1年生存率比较

## 3 讨论

晚期NSCLC患者可出现疲乏、体重减轻、食欲下降等表现, 严重时可能出现恶病质。恶病质是恶性肿瘤患者死亡的主要原因之一, 患者多厌食及骨骼肌消耗增加。既往研究<sup>[11-12]</sup>指出, 恶病质可严重影响肿瘤患者生存质量。近年免疫治疗成为恶性肿瘤领域的热门话题, 其在临床上的应用改变了肺癌治疗的格局, 化疗已不再是驱动基因阴性肺癌患者的唯一选择, 免疫治疗、免疫联合治疗成为肺癌患者新的希望。较多报道<sup>[13]</sup>指出,

在常规治疗基础上给予PD-1抑制剂, 可起到提高肿瘤疾病治疗疗效的作用。PD-1抑制剂可通过竞争性结合PD-1来激活机体免疫系统, 联合治疗时可进一步增强抗肿瘤作用。但本研究结果显示, 两组NSCLC患者的ORR及DCR对比无明显差异, 表明在化疗药物的基础上给予PD-1抑制剂治疗不会提高NSCLC患者恶病质治疗疗效, 与上述研究结果存在差异, 这或与恶病质会影响免疫功能有关; 同时不排除本研究纳入患者较少造成观察偏倚, 故后期需增加样本量以进行进一步分析。

在机体的肿瘤微环境中, 以淋巴细胞浸润为主, 而在浸润的淋巴细胞中又以T淋巴细胞为主, 故临床上多通过检测T淋巴细胞亚群比例来评估患者免疫功能。CD3<sup>+</sup>是T淋巴细胞表面标志物, 可通过其表面T细胞受体特异性识别肿瘤细胞表面的相关抗原, 从而能够杀伤肿瘤细胞。CD3<sup>+</sup>T细胞可分为CD4<sup>+</sup>T细胞及CD8<sup>+</sup>T细胞两个亚群, 可发挥局部免疫活性效应, 二者直接或间接对肿瘤细胞起到杀伤作用, 从而抑制肿瘤生长。临床资料<sup>[14-15]</sup>显示, 姑息性放疗等晚期肺癌治疗可对患者的T淋巴细胞产生不同程度的损害, 导致机体免疫功能紊乱。本研究发现, 两组NSCLC患者治疗后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值少于治疗前, 且CD8<sup>+</sup>T细胞多于治疗前, 即两组患者治疗后免疫功能均显著下降, 进一步证实了上述观点。经进一步分析发现, 观察组治疗后CD3<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值多于对照组, 证实了PD-1抑制剂治疗可减轻化疗对患者免疫功能的

影响,这主要与PD-1抑制剂治疗可有效减轻化疗对患者免疫系统所产生的损害有关<sup>[16]</sup>。另外,本研究发现,经PD-1抑制剂治疗后患者肺功能得到明显改善,这可能与PD-1抑制剂治疗可减轻肺泡上皮细胞的损害有关,患者治疗后肺功能得以改善,有助于提高患者生存质量。骨骼肌萎缩是癌症恶病质患者的主要临床表现<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,PD-1抑制剂联合治疗NSCLC患者恶病质,可改善患者食欲,提高其体力,这主要与PD-1抑制剂治疗可减轻肿瘤对机体的影响,且可改善机体免疫功能有关。

目前认为,NSCLC患者如出现恶病质,可影响机体身体状况及免疫状态,进而影响患者预后<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19-20]</sup>显示,PD-1可介导特异性T细胞凋亡,抑制免疫相关细胞增殖,而促进肿瘤细胞增殖,加重肿瘤负荷,而影响患者预后。基于此,本研究对患者给予PD-1抑制剂治疗,发现该治疗方法可提高患者生存率,提示该治疗方法可改善患者预后,这主要与PD-1抑制剂治疗可有效阻断PD-1与其受体结合,促进T细胞溶瘤应答有关,且其与常规治疗联合应用时,可进一步增加抗肿瘤效果,进而可起到改善患者预后的作用<sup>[21]</sup>。

综上所述,抗PD-1抗体免疫治疗可减轻NSCLC恶病质患者免疫功能及肺功能损害,并能提高其1年生存率。

## [参考文献]

- [1] 中国抗癌协会肺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会肺癌学组. III期非小细胞肺癌多学科诊疗专家共识(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(12): 881-890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.12.001.
- [2] 周彩存,王洁,王宝成,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.13.
- [3] NAKANISHI Y, MASUDA T, YAMAGUCHI K, *et al.* Albumin-globulin ratio is a predictive biomarker of antitumor effect of anti-PD-1 antibody in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 74-81. DOI: 10.1007/s10147-019-01539-2.
- [4] 李锡清,赵尊兰,候梦琳,等. 恶病质对信迪利单抗免疫治疗非小细胞肺癌疗效的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(12): 1292-1297. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200916-00828.
- [5] 朱闻捷,朱豪华,刘雨桃,等. 程序性死亡蛋白1/程序性死亡蛋白配体1抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及疗效和预后预测标志物的真实世界研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(5): 416-424. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210709-00504.
- [6] 周彩存,王洁,步宏,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 65-76. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.02.01.
- [7] FEARON K C, VOSS A C, HUSTEAD D S, *et al.* Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(6): 1345-1350. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1345.
- [8] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.012.
- [9] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.012.
- [10] SIMONS J P, AARONSON N K, VANSTEENKISTE J F, *et al.* Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(4): 1077-1084. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1077.
- [11] 霍树芬,尚文丽,田应选,等. 免疫治疗对老年非小细胞肺癌合并COPD病人气道高反应和肺功能的影响[J]. 实用老年医学, 2022, 36(5): 473-477. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2022.05.010.
- [12] ZAMORA ATENZA C, ANGUERA G, RIUDAVETS MELIÀ M, *et al.* The integration of systemic and tumor PD-L1 as a predictive biomarker of clinical outcomes in patients with advanced NSCLC treated with PD-(L)1 blockade agents[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(8): 1823-1835. DOI: 10.1007/s00262-021-03107-y.
- [13] RUSSANO M, CORTELLINI A, GIUSTI R, *et al.* Clinical outcomes of NSCLC patients experiencing early immune-related adverse events to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors leading to treatment discontinuation[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(4): 865-874. DOI: 10.1007/s00262-021-03045-9.
- [14] 黄玉斌,刘霄,徐翠香,等. 中晚期恶性肿瘤患者应用PD-1抑制剂多周期治疗对外周血淋巴细胞亚群影响的动态变化研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 23-27. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.005.
- [15] 贺竞,龙翔宇,王颖,等. PD-1/PD-L1免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性NSCLC的疗效及安全性[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 289-292. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.027.
- [16] ZHENG H M, NING Y, ZHAN Y T, *et al.* Co-expression of PD-L1 and HIF-1 $\alpha$  predicts poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer after surgery[J]. *J Cancer*, 2021, 12(7): 2065-2072. DOI: 10.7150/jca.53119.
- [17] 张书培,杨磊,顾康生. PD-1/PD-L1抑制剂治疗晚期肿瘤患者免疫相关不良事件的预后价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(2): 109-116. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.02.003.
- [18] VEKENS K, EVERAERT H, NEYNS B, *et al.* The value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in predicting the response to PD-1 blocking immunotherapy in advanced NSCLC patients with high-level PD-L1 expression[J]. *Clin Lung Cancer*, 2021, 22(5): 432-440. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.03.001.
- [19] 李浩洋,秦娜,俞孟军,等. PD-L1高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(3): 161-166. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.103.02.
- [20] 张燕,张丰林,李敏. 外周血PD-L1分子表达联合LDH对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.005.
- [21] PIRKER R. Immunotherapy combinations in advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(1): 73-79. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000700.

[收稿日期] 2024-08-11

[修回日期] 2024-10-16

[本文编辑] 向正华