

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.010

· 临床研究 ·

PD-1 单抗联合化疗对非小细胞肺癌患者淋巴细胞亚群的影响及疗效和预后的相关分析

吕青芳,张鹏,李桂香(兰州大学第二医院 放疗科,甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的:**探索淋巴细胞亚群对非小细胞肺癌(NSCLC)患者接受程序性死亡受体1(PD-1)单抗联合化疗的疗效预测及预后评估的价值。**方法:**回顾性分析2022年1月至2023年12月在兰州大学第二医院确诊的接受PD-1单抗联合化疗的50例NSCLC患者的临床资料,收集患者治疗前及治疗2周期后的外周血淋巴细胞亚群(包括总T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、NK细胞、总B淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值等)的数据。治疗2周期后进行影像学检查评价治疗的疗效,分为疾病控制(DC)组和疾病进展(PD)组。使用卡方检验、秩和检验和Logistic回归分析淋巴细胞亚群表达水平与NSCLC患者近期疗效的关系,采用Kaplan-Meier法分析无进展生存期(PFS)预测疗效的价值。**结果:**PD-1单抗联合化疗对NSCLC患者的免疫状态产生了显著影响,接受免疫联合化疗后,患者外周血CD4⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值均显著升高(均 $P < 0.01$),CD8⁺T细胞下降。近期疗效显示,DC组患者血清CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺T细胞比值均高于PD组(均 $P < 0.01$)。Logistic多因素分析显示,CD4⁺/CD8⁺T细胞比值是PD-1单抗联合化疗疗效的独立影响因素。通过ROC曲线分析,CD4⁺/CD8⁺T细胞比值变化量AUC为0.820 > 0.5,截断值为0.15,CD4⁺/CD8⁺T细胞比值变化量 ≥ 0.15 的患者的PFS更长。**结论:**晚期NSCLC患者外周血中CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞比例、CD4⁺/CD8⁺T细胞比值可以预测PD-1单抗联合化疗的疗效和预后。

[关键词] 非小细胞肺癌;PD-1单克隆抗体;免疫治疗;淋巴细胞亚群;生物标志物

[中图分类号] R734.2;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)01-0073-06

Effects of PD-1 monoclonal antibody combined with chemotherapy on lymphocyte subsets and their correlation with treatment efficacy and prognosis in non-small cell lung cancer

LYU Qingfang, ZHANG Peng, LI Guixiang (Department of Radiotherapy, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the value of lymphocyte subsets in predicting the efficacy and prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving programmed death receptor 1 (PD-1) monoclonal antibody (mAb) combined with chemotherapy. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 50 NSCLC patients diagnosed and treated with PD-1 mAb combined with chemotherapy at the Second Hospital of Lanzhou University from January 2022 to December 2023. Peripheral blood lymphocyte subsets (including total T cells, CD4⁺T cells, CD8⁺T cells, NK cells, total B lymphocytes, and CD4⁺/CD8⁺T cell ratio) were collected before and after two cycles of treatment. After two cycles of treatment, imaging examination was performed to evaluate the therapeutic efficacy, dividing patients into disease control (DC) group and disease progression (PD) group. The relationship between lymphocyte subset levels and the short-term efficacy in NSCLC patients was analyzed using chi-square test, rank sum test, and Logistic regression analysis. The value of lymphocyte subsets in predicting patients' progression-free survival (PFS) was explored using Kaplan-Meier method. **Results:** PD-1 mAb combined with chemotherapy significantly influenced the immune status of NSCLC patients. After treatment, the peripheral blood CD4⁺T cells and CD4⁺/CD8⁺T cell ratio significantly increased (both $P < 0.01$), while the level of CD8⁺T cells decreased. In terms of short-term efficacy, the proportion of CD4⁺T cells and the CD4⁺/CD8⁺T cell ratio in the DC group were significantly higher than those in the PD group (both $P < 0.01$). Logistic multivariate analysis showed that the CD4⁺/CD8⁺T cell ratio was an independent factor affecting the efficacy of PD-1 mAb combined with chemotherapy. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for CD4⁺/CD8⁺T cell ratio variation was 0.820 (> 0.5), with a cut-off value of 0.15. Patients with a the

[基金项目] 北京医学奖励基金会基金(No. YXJL-2022-0105-0112)

[作者简介] 吕青芳(1988—),女,硕士,主治医师,主要从事肺癌的综合治疗。E-mail: lvqf88@163.com

[通信作者] 李桂香, E-mail: lgx.doctor.007@163.com

CD4⁺/CD8⁺ T cell ratio increase of ≥ 0.15 had a longer PFS. **Conclusion:** The proportion of CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, and the CD4⁺/CD8⁺ T cell ratio in peripheral blood can predict the efficacy and prognosis of PD-1 mAb combined with chemotherapy in advanced NSCLC patients.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); PD-1 monoclonal antibody (PD-1 mAb); immunotherapy; lymphocyte subset; biomarker

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(1): 73-78. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.010]

国际癌症研究机构在2024年发布的中国恶性肿瘤流行病学情况报告中指出,肺癌在中国恶性肿瘤发病率及病死率中位居首位^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的80%~85%,患者5年生存率约为17%,严重危害人类的健康^[2-3]。免疫治疗作为一种新的治疗模式,以其独特的机制和出色的疗效,开启了肺癌治疗新时代^[4-5]。尽管免疫治疗的疗效显著,但仍有部分患者会出现免疫逃逸,无法从免疫治疗或联合其他抗肿瘤治疗中获益,因此,迫切需要探索能够预测NSCLC患者接受免疫治疗疗效的生物标志物。淋巴细胞亚群的测定是检测机体免疫功能的重要指标,对肿瘤的临床诊断、疗效及预后评估具有重要的价值^[6]。研究结果^[7-8]表明,外周血中的淋巴细胞亚群与免疫治疗的疗效相关,可以较好地预测免疫治疗的疗效,但目前的研究结果尚未达成共识。在一项免疫治疗肺癌的研究^[9]中发现,患者治疗前外周血CD8⁺ T细胞水平越低,其免疫治疗的效果越好。另一项研究结果^[10]显示,CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值越高,患者的生存期越长。但是,目前淋巴细胞亚群作为免疫治疗联合化疗的疗效预测指标的循证医学证据尚不充分。因此,本研究回顾性分析NSCLC患者外周血淋巴细胞亚群对程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)单抗联合化疗的疗效和预后的预测价值,旨在为NSCLC的个体化精准治疗提供生物标志物,同时,基于NSCLC患者的基线临床特征,结合淋巴细胞亚群分析,期望筛选出NSCLC患者中免疫治疗的最大获益人群,为未来的临床治疗决策提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2022年1月至2023年12月在兰州大学第二医院确诊为NSCLC的50例患者临床资料。病例纳入标准:(1)病理学明确诊断的NSCLC;(2)根据第8版肺癌TNM分期为III~IV期,且具有可测量的肿瘤病灶;(3)美国东部肿瘤协作组制定的体能状态评分(ECOG评分)为0~2分;(4)接受PD-1单抗联合化疗;(5)具有完整的临床、血液学检测结果和随访记录。病例排除标准:(1)具有其他恶性肿瘤的病史;(2)合并血液系统相关疾病、严重感染使用抗生

素及长期使用激素类药物者;(3)临床及实验室检查资料不完整者。本研究已得到所在医院伦理委员会的正式批准(临床研究伦理审批号:2021A-615)。

1.2 患者资料的收集

采用所在医院电子病历系统收集患者的临床资料,收集患者PD-1单抗联合化疗前及治疗2个周期后外周血中淋巴细胞亚群,包括总T淋巴细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、NK细胞、总B淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ T细胞比值等数据。采用流式细胞术检测淋巴细胞亚群。检测仪器为FACSCanto II流式细胞仪(美国BD公司),检测试剂为淋巴细胞亚群检测试剂盒(碧迪生物科学)。

1.3 病例随访

根据实体瘤疗效评估标准1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1),对患者进行近期疗效评价,采用一系列影像学资料,包括患者胸腹部CT、头颅MRI、全身骨扫描,以及部分患者的PET-CT检查。根据不同的疗效,将50例NSCLC患者分成两组:(1)疾病控制(disease control, DC)组:疗效评估为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和疾病稳定(stable disease, SD)患者,共33例;(2)疾病进展(progressive disease, PD)组:疗效评估为PD的患者,共17例。本研究以无进展生存期(progression free survival, PFS)为研究的主要终点,即患者从治疗的当日起,直到出现PD或死亡的这段时间。最终随访时间为2024年3月31日。截止最终随访时间患者仍未出现进展,则将最终随访时间作为截点。

1.4 统计学处理

采用SPSS 27软件进行统计学分析。采用卡方检验比较组间差异;符合正态分布的计量资料,使用配对 t 检验分析;对不符合正态分布的计量资料,使用Mann-Whitney秩和检验分析。采用Logistic多因素分析确定近期疗效的影响因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC患者的一般临床资料

本研究共纳入50例符合要求的NSCLC患者。其中,男性患者38例,女性12例,平均年龄(59.38 ±

8.035)岁,中位年龄为58岁;III期患者17例,IV期33例;病理类型:肺鳞癌25例,肺腺癌23例,其他2例。所有患者均接受PD-1单抗联合化疗治疗。

2.2 疗效评价及临床特征与疗效的关系

接受2周期PD-1单抗联合化疗治疗后,50例患者中,PR者10例,SD者23例,DC组:PR+SD=33例,PD组17例。利用卡方检验比较不同临床特征PD-1单抗联合化疗疗效差异,结果发现,远处转移数量和近期疗效具有相关性($\chi^2 = 3.503, P < 0.05$),表明远处转移数量越多,则近期疗效越差。

2.3 PD-1单抗联合化疗对NSCLC患者外周血淋巴细胞亚群的影响

比较患者免疫联合化疗治疗前后淋巴细胞亚群水平,结果(表1)表明,PD-1单抗联合化疗对NSCLC患者的免疫状态产生了显著影响,尤其是治疗后 $CD4^+$ T细胞明显升高、 $CD8^+$ T细胞下降,治疗前后 $CD4^+$ T细胞比例、 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值均具有统计学差异(均 $P < 0.01$),这对于评估免疫治疗的效果和预测患者的治疗反应具有重要意义。

表1 PD-1单抗联合化疗治疗前后NSCLC患者外周血淋巴细胞亚群的比较

淋巴细胞亚群	淋巴细胞亚群比例中位值/%		P值
	治疗前	治疗后	
总T淋巴细胞	69.85(62.05~76.83)	70.40(62.38~81.23)	0.288
$CD4^+$ T细胞	35.20(31.20~39.13)	43.50(32.53~56.30)	0.006
$CD8^+$ T细胞	28.30(22.25~36.73)	22.73(18.30~33.21)	0.086
NK细胞	16.05(12.23~21.28)	16.30(10.88~23.73)	0.825
总B淋巴细胞	8.20(5.30~12.23)	7.65(4.58~10.90)	0.402
$CD4^+/CD8^+$ T细胞比值	1.22(0.92~1.67)	1.74(1.12~2.80)	0.004

2.3.1 DC组与PD组治疗前后NSCLC患者淋巴细胞亚群水平比较

经过2个周期PD-1单抗联合化疗治疗后,比较DC组和PD组淋巴细胞亚群水平与PD-1单抗联合化疗疗效的关系。分析发现,DC组 $CD4^+$ T细胞比例、

$CD4^+/CD8^+$ T细胞比值均明显高于PD组(均 $P < 0.01$,表2)。结果表明,外周血中 $CD4^+$ T细胞高表达,可以预测PD-1单抗联合化疗对NSCLC患者具有较好的疗效。

表2 DC组与PD组NSCLC患者免疫联合化疗治疗2周期后淋巴细胞亚群的比较

淋巴细胞亚群	淋巴细胞亚群比例中位值/%		P值
	DC组($n = 33$)	PD组($n = 17$)	
总T淋巴细胞	75.50(62.90~83.45)	68.40(62.20~76.70)	0.073
$CD4^+$ T细胞	49.80(35.45~64.30)	33.70(29.05~46.90)	0.005
$CD8^+$ T细胞	26.20(16.35~36.25)	22.13(19.40~30.05)	0.047
NK细胞	16.90(12.30~21.90)	14.30(6.40~24.20)	0.623
总B淋巴细胞	7.90(5.05~15.03)	6.60(3.40~8.25)	0.918
$CD4^+/CD8^+$ T细胞比值	1.84(1.19~3.26)	1.55(1.03~2.45)	0.007

2.3.2 DC组和PD组淋巴细胞亚群水平变化趋势比较

比较DC组和PD组NSCLC患者淋巴细胞亚群变化量(治疗后水平与治疗前水平的差值),分析PD-1单抗联合化疗治疗中淋巴细胞亚群水平动态变化与疗效的关系。结果(表3)发现,DC组 $CD4^+$ T细胞比例变化量及 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值中位值为正值,DC组和PD组两组 $CD4^+$ T细胞、 $CD8^+$ T细胞,以及 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值均具有统计学差异($P < 0.001$)。结果提示,经PD-1单抗联合化疗治疗后, $CD4^+$ T细胞比例升高明显的NSCLC患者,预示免疫治疗可能

获益更明显。

2.3.3 DC组与PD组NSCLC患者 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值变化量与疗效的多因素分析

分析发现, $CD4^+$ T细胞、 $CD8^+$ T细胞、 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值变化量及远处转移数目在不同疗效组间差异有统计学意义。为进行Logistic多因素回归分析,首先完善共线性检验,结果显示, $CD4^+$ T细胞、 $CD8^+$ T细胞及 $CD4^+/CD8^+$ T细胞比值变化量VIF值大于5,认为其存在多重共线性问题,不能同时纳入多因素回归分析。

以 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量代表 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞, 进行 Logistic 多因素回归分析后, 发现 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量与疗效之间具有相关性, 是疗效相关的独立因素(表 4)。以上研究结果发

现, CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值在 PD-1 单抗联合化疗治疗后升高, 与疗效正相关[OR = 1.136, 95% CI(1.022, 1.075), P < 0.001]。

表 3 DC 组与 PD 组 NSCLC 患者治疗前、后淋巴细胞亚群变化量比较

淋巴细胞亚群	淋巴细胞亚群比例变化量中位值/%		P 值
	DC 组(n = 33)	PD 组(n = 17)	
总 T 淋巴细胞	3.20(-2.45~10.65)	-1.20(-3.85~4.67)	0.099
CD4 ⁺ T 细胞	15.50(3.40~23.80)	-3.30(-8.10~2.30)	< 0.001
CD8 ⁺ T 细胞	-3.10(-9.70~2.15)	-1.08(-2.09~0.34)	< 0.001
NK 细胞	-0.10(-3.60~4.96)	-3.0(-11.70~8.95)	0.506
总 B 淋巴细胞	-0.40(-2.15~1.80)	-2.1(-6.55~1.55)	0.122
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值	0.68(0.19~1.73)	-0.09(-0.30~0.33)	< 0.001

表 4 PD-1 单抗联合化疗疗效 Logistic 多因素分析

临床资料	β	s	Wald	P 值	OR	95% CI
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值变化量	-8.140	2.270	11.769	< 0.001	1.136	1.022, 1.075
远处转移数目	2.712	10.164	0.071	0.790	15.065	1.001, 1.005

本研究以 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量为检验变量, 以疗效评价 DC 为状态变量, 绘制 ROC 曲线(图 1) 并得出 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.820 > 0.5, 截断值为 0.15, 约登指数为 0.553。表明 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量 ≥ 0.15 提示患者获益的可能性较大。

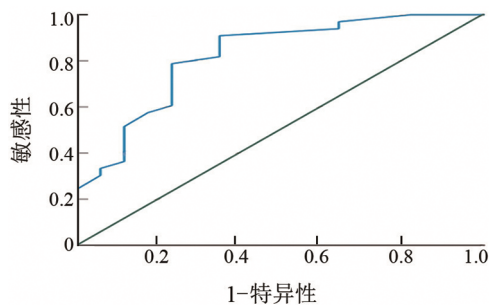


图 1 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量的 ROC 曲线图

2.4 淋巴细胞亚群与患者预后的相关性分析

经过绘制 ROC 曲线得出 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量截断值为 0.15, 将患者以 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量是否高于 0.15 分为 ≥ 0.5 与 < 0.5 两组。经 Kaplan-Meier 法进行生存分析和比较各组患者的 PFS, 并用 Log-Rank 检验进行组间差异比较, 结果(图 2)显示, 高 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量组与低 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量组的中位 PFS 分别为 6.8 个月和 1.8 个月, 两组间差异显著(P < 0.001)。结果表明, CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量 ≥ 0.15 的患者的 PFS 更长。

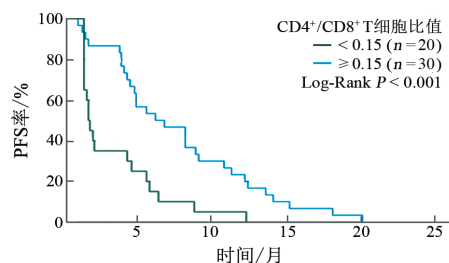


图 2 不同 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值变化量对 NSCLC 患者预后的影响

3 讨论

肿瘤细胞的免疫逃逸是肿瘤发生发展的重要特性, 也是当前肿瘤免疫治疗研究的热点议题^[11]。淋巴细胞在肿瘤免疫逃逸方面发挥重要作用。根据淋巴细胞表面标志物, 将其分为 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞。T 淋巴细胞是打入肿瘤内部的重要免疫战士, 通过识别肿瘤细胞表达的特定抗原、释放细胞因子或激活其他免疫细胞来抑制和杀伤肿瘤细胞。美国 MD 安德森癌症中心^[12]通过对来自 16 种癌症的 308 048 个肿瘤浸润 T 细胞的基因表达进行分析, 构建了迄今为止最为详细的泛癌肿瘤浸润 T 细胞图谱, 展示了肿瘤浸润 T 细胞的不同表型及其对免疫治疗的影响。其中, CD4⁺ T 细胞又称为辅助 T 细胞(Th 细胞), 其表面有抗原接受器, 在免疫反应中扮演中间过程的角色; CD8⁺ T 细胞为细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL), 分泌各种细胞因子参与免疫反应, 可抑制机

体的免疫应答。 $CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞分别是 Th 细胞和抑制性 T 细胞功能的标志, 而 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值维持着细胞免疫的平衡, 是反映免疫功能的有效指标, $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值升高表明 Th 细胞功能高于抑制性 T 细胞, 免疫功能有所改善。另外, B 淋巴细胞、NK 细胞等免疫细胞水平的变化, 也对机体的免疫功能起到重要的作用^[13-14]。

淋巴结是一种复杂的战略性器官。三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structure, TLS) 是指非生理条件下由于长期发生炎症而形成的异位淋巴组织。研究^[15]显示, 在肿瘤组织中, TLS 可作为包括免疫治疗在内的生物治疗的良好预后的预测因素, 而 TLS 的密度与 $CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞的数量显著相关, 影响全身抗肿瘤效应与良好的预后。YAN 等^[16]的研究表明, NSCLC 患者接受免疫治疗后有效组患者 $CD4^+$ T 细胞、 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值显著升高, $CD8^+$ T 细胞数量显著降低, 其他研究^[17-18]也得出相似的结论。另外, 有多项研究^[19-20]表明, 肿瘤微环境中 $CD4^+$ T 细胞高表达可以预测 NSCLC 患者对 PD-1 单抗的治疗反应。肿瘤微环境中 $CD8^+$ T 细胞数量的降低, 可能预示着肿瘤进展^[21]。 $CD8^+$ T 细胞水平下降与 PD-1 单抗疗效相关^[10, 22], 分析其原因, 可能与 NSCLC 患者在疾病进展过程中, 淋巴细胞的凋亡受 PD-1 依赖和非依赖机制的共同的影响, NSCLC 患者外周血中 $CD8^+$ T 细胞数量增多, 而 $CD4^+$ T 细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值下降, 肿瘤细胞发生逃逸, 当抗肿瘤有效时肿瘤细胞免疫逃逸逐渐解除、异常的淋巴细胞亚群逐渐恢复, 这与本研究的结果相似。本研究进一步证明, $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值变化量与免疫治疗疗效具有相关性, 是 PFS 的预测因素。

目前, 关于 NK 细胞及 B 淋巴细胞与免疫治疗疗效相关性的研究较少。本研究未得出 NK 细胞及 B 淋巴细胞在 NSCLC 患者 PD-1 单抗联合化疗的疗效预测关系, 将来需要进一步探索。因本研究纳入 PD-L1 联合化疗患者, 化疗是否对研究结果产生影响? 其实化疗对患者免疫系统的影响是复杂且双面性的。化疗药物可能导致淋巴细胞数量减少, 抑制淋巴细胞增殖, 从而抑制免疫功能^[23]。但一些研究^[24]显示, 化疗不仅可以通过消灭肿瘤细胞来抑制肿瘤, 同时也能够通过激活免疫系统的特定成分来抗肿瘤, 从而增强针对肿瘤的免疫应答反应。由于肿瘤免疫微环境的复杂性, 导致不同研究结果存在差异, 单一应用一项指标很难全面预测治疗效果。因此, 未来的研究可能会综合评估多种免疫细胞、细胞因子及其他生物标志物, 以提高预测的准确性和价值。

淋巴细胞亚群是肿瘤免疫反应的主要参与者,

而其所协调的抗肿瘤免疫反应及其它它们在肿瘤进展中的相互关系仍有待深入研究。本研究结果显示, 外周血中 $CD4^+$ T 细胞数量与良好的免疫治疗预后相关, 能够预测肿瘤免疫治疗的疗效; 而 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值则具有预测 PD-1 单抗联合化疗治疗 NSCLC 患者生存预后的潜力, 有望成为预测免疫治疗疗效的重要生物标志物。然而, 本研究仍存在一些局限性: 首先, 纳入患者例数相对较少, 随访时间较短, 未对患者总生存期进行深入分析; 其次, 缺乏淋巴细胞的绝对计数数据, 而淋巴细胞的百分比和绝对计数的联合可能为 PD-1 单抗联合化疗的疗效预测提供更准确的信息。因此, 未来需要开展更大规模的前瞻性研究, 以进一步验证这些发现。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2024, 74: 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] 秦娜, 马红霞, 靳光付, 等. 肺癌流行病学研究年度进展 2022 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(14): 1068-1073. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221213-02640.
- [3] LEITER A, VELUSWAMY R R, WISNIVESKY J P. The global burden of lung cancer: current status and future trends [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 624-639. DOI: 10.1038/s41571-023-00798-3.
- [4] RECK M, REMON J, HELLMANN M D. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 586-597. DOI: 10.1200/JCO.21.01497.
- [5] BRAHMER J R, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1181-S1182. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2284.
- [6] 冉隆荣, 吴雪莲, 杨再林. 《淋巴细胞亚群检测在血液肿瘤中应用的专家共识》解读 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(17): 2053-2056. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.002.
- [7] FENG J K, YI J R, ZOU XU X Z, et al. Peripheral blood lymphocytes subtypes as new predictors for neoadjuvant therapy efficacy in breast cancer [J/OL]. *Cancer Med*, 2022, 11(15): 2923-2933 [2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9359876/>. DOI: 10.1002/cam4.4666.
- [8] 王芸, 王郁阳, 姜曼, 等. 帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响及疗效观测 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(3): 182-187. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2021.103.03.
- [9] NABET B Y, ESFAHANI M S, MODING E J, et al. Noninvasive early identification of therapeutic benefit from immune checkpoint inhibition [J/OL]. *Cell*, 2020, 183(2): 363-376. e13 [2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572899/>. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.001.
- [10] OTTONELLO S, GENOVA C, COSSU I, et al. Association between response to nivolumab treatment and peripheral blood lymphocyte subsets in patients with non-small cell lung cancer [J/OL]. *Front*

- Immunol, 2020, 11: 125[2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7018763/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00125.
- [11] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [12] CHU Y S, DAI E Y, LI Y T, *et al.* Pan-cancer T cell atlas links a cellular stress response state to immunotherapy resistance[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1550-1562. DOI: 10.1038/s41591-023-02371-y.
- [13] KINKER G S, VITIELLO G A F, FERREIRA W A S, *et al.* B cell orchestration of anti-tumor immune responses: a matter of cell localization and communication[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 678127[2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8215448/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.678127.
- [14] JACQUELOT N, SEILLET C, VIVIER E, *et al.* Innate lymphoid cells and cancer[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 371-379. DOI: 10.1038/s41590-022-01127-z.
- [15] 候云晶, 杨鑫鑫, 孟宏学. 三级淋巴结构: 肿瘤免疫治疗的预后因素与新兴靶点[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(2): 121-127. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.002.
- [16] YAN Y, WANG X Y, LIU C N, *et al.* Association of lymphocyte subsets with efficacy and prognosis of immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-small cell lung carcinoma: a retrospective study[J/OL]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 166[2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9052648/>. DOI: 10.1186/s12890-022-01951-x.
- [17] 李兴, 马丽娜, 李迅, 等. PD-1 抑制剂治疗晚期肺癌的疗效及对患者外周血 T 淋巴细胞亚群和细胞因子水平的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(11): 1113-1118. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.009.
- [18] LI P, QIN P, FU X M, *et al.* Associations between peripheral blood lymphocyte subsets and clinical outcomes in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitor[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 3039-3049. DOI: 10.21037/apm-21-163.
- [19] 赖旭旺. 外周血 NLR、CD4⁺ T 淋巴细胞水平与合并肝转移晚期 NSCLC 免疫治疗疗效及预后相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2022.
- [20] WU S P, LIAO R Q, TU H Y, *et al.* Stromal PD-L1-positive regulatory T cells and PD-1-positive CD8-positive T cells define the response of different subsets of non-small cell lung cancer to PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4): 521-532. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.11.132.
- [21] JANSEN C S, PROKHNEVSKA N, MASTER V A, *et al.* An intratumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells[J/OL]. *Nature*, 2019, 576(7787): 465-470[2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108171/>. DOI: 10.1038/s41586-019-1836-5.
- [22] SUN W J, QIU F Q, ZHENG J, *et al.* CD57-positive CD8⁺ T cells define the response to anti-programmed cell death protein-1 immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 25[2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10830454/>. DOI: 10.1038/s41698-024-00513-0.
- [23] HIRAHARA T, ARIGAMI T, YANAGITA S, *et al.* Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 672[2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615151/>. DOI: 10.1186/s12885-019-5903-y.
- [24] KLEMENT J D, REDD P S, LU C W, *et al.* Tumor PD-L1 engages myeloid PD-1 to suppress type I interferon to impair cytotoxic T lymphocyte recruitment[J/OL]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 620-636. e9[2024-07-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10150625/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.005.

[收稿日期] 2024-07-10

[修回日期] 2024-12-10

[本文编辑] 党瑞山