

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.03.010

· 临床研究 ·

## 回顾性研究 Th1/Th2/Th17 细胞因子动态监测对 III~IV 期 LSCC 患者一线免疫治疗联合化疗疗效及预后的预测价值

于欣静, 李殊瑶, 杨阳, 乔晓娟(内蒙古医科大学附属医院 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**[摘要]** **目的:** 探究外周血 1 型辅助性 T 细胞(Th1)/Th2/Th17 细胞相关细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-17A 对 III~IV 期肺鳞状细胞癌(LSCC)患者一线免疫治疗联合化疗疗效和预后的预测价值及其动态变化的意义。**方法:** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 12 月在内蒙古医科大学附属医院接受一线免疫治疗联合化疗的 58 例 III~IV 期 LSCC 患者的临床资料, 采集基线及治疗 2、4、6 周期后和疾病进展时的外周血, 用流式细胞术检测 Th1/Th2/Th17 细胞分泌的细胞因子水平, 用受试者工作特性曲线(ROC)确定各细胞因子基线的最佳截断值, 据此将患者分为高、低表达组; 根据 RECIST 1.1 标准, 将患者分为客观缓解(ORR)[完全缓解(CR) + 部分缓解(PR)]组、非 ORR[(疾病稳定(SD) + 疾病进展(PD)]组、疾病控制(DCR)(CR + PR + SD)组和非 DCR(即 PD)组; 根据 PD-L1 表达评分将患者分为 PD-L1  $\geq$  1% 组和 PD-L1 < 1% 或未知组。比较组间疗效的差异; 分析临床病理特征与疗效的相关性; 用广义估计方程(GEE)评估细胞因子动态变化与疗效的关系; 用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-Rank 检验比较组间差异, COX 比例风险回归模型进行单因素及多因素预后分析。**结果:** IL-2 和 IFN- $\gamma$  高表达组患者的客观缓解率(ORR)显著高于低表达组患者( $P < 0.001$ )。IL-2、IFN- $\gamma$  高表达组和 IL-10、TNF- $\alpha$  低表达组患者的疾病控制率(DCR)均显著高于对应低/高表达组( $P < 0.001$ )。PD-L1  $\geq$  1% 组 DCR 显著高于 PD-L1 < 1% 或未知组( $P < 0.001$ )。动态分析显示, 在 4 周期及 6 周期时, 有效组患者血清中 IL-6 表达水平显著低于无效组( $P < 0.05$ ), 控制组 IL-6 表达水平显著低于未控制组( $P < 0.001$ ); 治疗前及 6 周期时有效组 IFN- $\gamma$  表达水平显著高于无效组( $P < 0.05$ ), 治疗前控制组 IFN- $\gamma$  表达水平显著高于未控制组( $P < 0.05$ )。生存分析显示, IL-2 低表达组、IL-10 高表达组、TNF- $\alpha$  高表达组和 IFN- $\gamma$  低表达组患者的中位 PFS 显著缩短(均  $P < 0.05$ )。COX 多因素分析证实, 治疗前 IL-2 < 2.45 pg/mL 和 IL-10  $\geq$  3.52 pg/mL 是 PFS 的独立危险因素。**结论:** 外周血 Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子的基线水平及动态变化对 III~IV 期 LSCC 患者一线免疫治疗联合化疗的疗效和预后具有预测价值。

**[关键词]** 免疫治疗联合化疗; III~IV 期肺鳞状细胞癌(LSCC); Th1/Th2/Th17 细胞; 细胞因子; 生物标志物

**[中图分类号]** R733.71; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 03-0313-10

## Predictive value of dynamic monitoring of Th1/Th2/Th17 cytokines for treatment response and prognosis in patients with stage III - IV LSCC receiving first-line immunotherapy combined with chemotherapy: a retrospective study

YU Xinjing, LI Shuyao, YANG Yang, QIAO Xiaojuan (Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the dynamic changes and predictive value of peripheral blood T helper 1 (Th1)/Th2/Th17-related cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and IL-17A for treatment efficacy and prognosis in patients with stage III-IV lung squamous cell carcinoma (LSCC) undergoing first-line immunotherapy combined with chemotherapy. **Methods:** Clinical data of 58 patients with stage III-IV LSCC who received first-line immunotherapy combined with chemotherapy at the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from January 2020 to December 2023 were retrospectively analyzed. Peripheral blood samples were collected at baseline, after 2, 4, and 6 treatment cycles, and at disease progression. Th1/Th2/Th17 cytokine levels were measured using flow cytometry. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine optimal baseline cut-off values, based on which

**[基金项目]** 内蒙古自治区自然科学基金(2021MS08153); 内蒙古自治区高校青年科技英才项目(NJYT22011); 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY21596); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201295); 内蒙古医科大学科技百万工程项目[YKD2020KJBW(LH)039]; 内蒙古医科大学“致远”人才计划善学人才项目(ZY0202022); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0311)

**[作者简介]** 于欣静, 硕士生

**[通信作者]** 乔晓娟(扫描二维码获取作者联系方式)



patients were divided into high- and low-expression groups. According to RECIST 1.1 criteria, patients were categorized into objective response rate (ORR; complete remission [CR] + partial remission [PR]) and non-ORR (stable disease [SD] + progressive disease [PD]) groups, as well as disease control rate (DCR; CR+PR+SD) and non-DCR (PD) groups. Based on PD-L1 expression scores, patients were divided into PD-L1  $\geq 1\%$  and PD-L1  $< 1\%$  or unknown groups. Differences in treatment efficacy between groups were compared, and correlations between clinicopathological characteristics and efficacy were analyzed. Generalized estimating equations (GEE) were used to assess the relationship between cytokine dynamics and treatment efficacy. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method, with Log-rank tests for intergroup comparisons. Univariate and multivariate prognostic analyses were performed using COX proportional hazards regression. **Results:** Patients with high baseline IL-2 or IFN- $\gamma$  expression demonstrated significantly higher ORRs than those with low expression ( $P < 0.001$ ). The DCRs were significantly higher in the IL-2-high, IFN- $\gamma$ -high, IL-10-low, and TNF- $\alpha$ -low groups compared with their counterparts ( $P < 0.001$ ). The DCRs were significantly higher in patients with PD-L1  $\geq 1\%$  than those with PD-L1  $< 1\%$  or unknown group ( $P < 0.001$ ). Dynamic analysis revealed that serum IL-6 levels at cycles 4 and 6 were significantly lower in the response group and disease-controlled group compared with the non-response group and uncontrolled group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.001$ ). IFN- $\gamma$  levels were significantly higher in the response group than in the non-response group at baseline and cycle 6 ( $P < 0.05$ ), and higher in disease-controlled group than in the uncontrolled group at baseline ( $P < 0.05$ ). Survival analysis showed significantly shorter median progression-free survival (PFS) in patients with low IL-2, high IL-10, high TNF- $\alpha$ , and low IFN- $\gamma$  expression (all  $P < 0.05$ ). Multivariate COX analysis identified baseline IL-2  $< 2.45$  pg/mL and IL-10  $\geq 3.52$  pg/mL as independent risk factors for PFS. **Conclusion:** Baseline levels and dynamic changes of peripheral blood Th1/Th2/Th17 cell-related cytokines have predictive value for treatment efficacy and prognosis in patients with stage III - IV LSCC receiving first-line immunotherapy combined with chemotherapy.

**[Key words]** immunotherapy combined with chemotherapy; stage III - IV lung squamous cell carcinoma (LSCC); Th1/Th2/Th17 cell; cytokine; biomarker

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(3): 313-322. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.03.010]

肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LSCC) 作为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的重要亚型, 约占所有肺癌病例的 20%~30%<sup>[1]</sup>。由于其驱动基因[如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)/间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK)/c-ROS 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶 (c-ROS sarcoma oncogene 1, receptor tyrosine kinase, ROS1)] 突变率低, 长期以来一线治疗依赖含铂双药化疗, 中位总生存期 (overall survival, OS) 不足 10 个月<sup>[2]</sup>。随着肿瘤免疫治疗的发展, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 通过激活 T 细胞增强抗肿瘤免疫应答, 显著改变了肺癌治疗格局, 形成化疗与免疫治疗的综合模式<sup>[3-4]</sup>。中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南推荐 ICI 联合含铂双药化疗作为转移性 LSCC 的一线标准治疗方案<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明, 免疫治疗可诱导 T 细胞亚群重编程、细胞因子风暴等关键事件, 静态检测可能遗漏耐药预警信号, 也难以实现实时药物疗效监测。目前, 评估 ICI 疗效的生物标志物 (如 PD-L1) 的表达、肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 的检测多属于有创检测, 且难以动态捕捉治疗过程中免疫微环境的演变<sup>[7]</sup>。CD4<sup>+</sup> 辅助 T 细胞 (Th) 通过分化为 Th1、Th2、Th17 细胞等亚群协调抗肿瘤免疫应答, 其分泌的细胞因子直接影响 ICI 疗效<sup>[8]</sup>; 然而, 鲜有报道

Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子在评估晚期 LSCC 患者 ICI 联合化疗疗效及预后中的意义。本研究通过回顾性分析 58 例接受 ICI 治疗联合化疗的局部晚期或转移性 LSCC 患者的临床资料, 探讨外周血 Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-17A 的基线水平及动态变化对疗效和预后的预测价值, 为临床个体化治疗提供新的疗效评估模式。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2020 年 1 月至 2023 年 12 月期间在内蒙古医科大学附属医院经病理学确诊为 III~IV 期 LSCC, 且在一线治疗阶段接受 PD-1 抑制剂联合化疗的患者 58 例。纳入标准: (1) 经病理学明确诊断为 LSCC; (2) 按美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第 8 版, 分期属于 III 期或 IV 期; (3) 接受 PD-1 抑制剂联合含铂双药化疗作为一线治疗; (4) 具有完整的临床资料、实验室检测结果及随访记录。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 合并严重器官功能衰竭; (3) 近 2 年内需长期使用糖皮质激素 (泼尼松  $> 10$  mg/d 或等效剂量) 治疗的活动性自身免疫性疾病; (4) 既往接受过放疗、化疗或靶向治疗。本研究经内蒙古医科大学附属医院伦理

委员会审查批准(KY2025188)。

## 1.2 治疗方案及疗效评价

所有患者均接受一线含铂双药化疗联合PD-1抑制剂治疗6周期,6周期后进行免疫维持治疗。化疗方案为白蛋白结合型紫杉醇( $260\text{ mg/m}^2$ )联合卡铂(AUC 5-6)或顺铂( $75\text{ mg/m}^2$ ),每21 d为1个周期。PD-1抑制剂:帕博利珠单抗 $200\text{ mg}$ 、卡瑞利珠单抗 $200\text{ mg}$ 、替雷利珠单抗 $200\text{ mg}$ 或信迪利单抗 $200\text{ mg}$ (均为固定剂量静脉输注)。于治疗前(基线)、治疗2周期后、4周期后、6周期后进行疗效评价,免疫维持治疗时每3个月进行疗效评价。疗效评价采用实体瘤疗效评价标准1.1(response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1),分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)定义为CR + PR患者比例;疾病控制率(disease control rate, DCR)定义为CR + PR + SD患者比例。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从首次接受免疫治疗至影像学确认疾病进展或任何原因死亡的时间;总生存期(overall survival, OS)定义为从首次接受免疫治疗至任何原因死亡或末次随访的时间。

## 1.3 流式细胞术检测患者血清中细胞因子的表达水平

于治疗前(基线)、治疗2个周期后、4个周期后、6个周期后及疾病进展时,采集患者空腹静脉血 $5\text{ mL}$ 。样本经 $300\times g$ 离心 $6\text{ min}$ 后分离血清, $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 保存待测。采用“Th1/Th2/Th17亚群细胞因子检测试剂盒”,用基于流式细胞术的多重微球免疫分析法检测患者血清中IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-17A的表达水平。具体操作过程严格按试剂盒说明书进行。

## 1.4 观察指标

收集患者基线资料:年龄、性别、美国东部肿瘤协作组体力状况评分(eastern cooperative oncology group performance status, ECOG PS)、吸烟史、TNM分期(AJCC第8版)、PD-L1表达水平[用22C3抗体检测肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)]、PD-1抑制剂类型。记录基线及各时间点(治疗2、4、6个周期后及PD时)的血清细胞因子表达水平。

## 1.5 分组

以疾病进展状态为因变量,绘制基线各细胞因子的受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),根据最大约登指数(Youden index)确定最佳截断值。根据RECIST 1.1

标准,将患者分为ORR(CR + PR)组、非ORR(SD + PD)组、DCR组(CR + PR + SD)组和非DCR(PD)组。

## 1.6 随访

通过查阅患者住院病历、门诊病历、影像资料以及电话随访等方式对所有患者进行定期随访。随访内容包括患者肿瘤的治疗情况以及预后生存情况。随访至2024年8月15日,随访过程中若出现失访,则以末次可联系时间为删失数据的终点。

## 1.7 统计学处理

采用SPSS 19.0软件和R软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(M)和四分位数(Q1, Q3)表示,组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney U检验)。计数资料以频数( $n$ )和百分比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。采用ROC曲线计算基线细胞因子的ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)及其95%置信区间(CI),根据最大约登指数确定各细胞因子的最佳截断值,采用广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)模型分析比较不同时间点细胞因子水平的组间差异及时间效应,并评估时间与组别的交互作用,分析细胞因子动态变化与疗效(ORR和DCR)的关系。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间差异比较采用Log-Rank检验。单因素COX比例风险回归模型分析各因素(临床病理特征、基线细胞因子)与PFS的关系,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素COX回归模型,确定影响PFS的独立风险因素。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料特征

共收集58例患者,其一般临床特征资料见表1。

根据治疗周期分组,所有患者治疗过程中均未达到CR,2周期治疗后PR患者24例(41.4%),SD的患者为29例(50.0%),PD患者5例(8.6%),ORR患者占41.4%(24/58),DCR患者91.4%(53/58);4周期治疗后PR患者21例(36.2%),SD患者29例(50.0%),PD患者8例(13.8%),新增PD患者3例,ORR 36.2%,DCR患者占86.2%;6周期治疗PR的患者19例(32.8%),SD患者27例(46.6%),PD患者12例(20.7%),新增PD患者4例,ORR患者占32.8%(19/58),DCR患者占79.3%(46/58);末次随访时疗效评价为PR患者16例(27.6%),SD患者15例(25.9%),PD患者27例(46.6%),新增PD患者15例,ORR患者占27.6%(16/58),DCR患者占53.5%(31/58),见表2。

表1 58例患者的一般资料特征

临床病理特征	n(%)
年龄/岁	
< 65	27(46.6)
≥ 65	31(53.4)
性别	
男	54(93.1)
女	4(6.9)
吸烟史	
无	23(39.7)
有	35(60.3)
ECOG PS	
0~1	51(87.9)
2	7(12.1)
T分期	
T1 + T2	26(44.8)
T3 + T4	32(55.2)
N分期	
N0 + N1	12(20.7)
N2 + N3	46(79.3)
临床分期	
IIIA	17(29.3)
IIIB + IIIC	7(12.1)
IV	34(58.6)
治疗方案	
替雷利珠单抗	39(67.2)
非替雷利珠单抗	19(32.8)
PD-L1表达	
<1%或未知组	43(74.1)
≥ 1%	15(25.9)

非替雷利珠单抗包括帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗。

### 2.2 Th1/Th2/Th17细胞相关细胞因子最佳截断值的确定及分组

根据ROC曲线分析计算并记录ROC的AUC和约登指数,确定各细胞因子基线最佳截断值分别为IL-2:2.450 pg/mL(AUC为0.732),IL-4:1.255 pg/mL(AUC为0.523),IL-6:4.540 pg/mL(AUC为0.504),IL-10:3.520 pg/mL(AUC为0.656),TNF-α:1.160 pg/mL(AUC为0.630),IFN-γ:2.015 pg/mL(AUC为0.745),IL-17A:3.275 pg/mL(AUC为0.572)。据此将患者分为高、低水平组进行后续分析,见图1。

### 2.3 基线Th1/Th2/Th17细胞因子水平及临床病理特征与疗效的相关性

高IL-2组ORR(68.4%)显著高于低IL-2组

(7.7%), $P < 0.001$ ;高IFN-γ组(46.2%)ORR显著高于低IFN-γ组(12.5%), $P = 0.004$ 。其他细胞因子和临床病理特征与ORR均无显著相关性(均 $P > 0.05$ )。

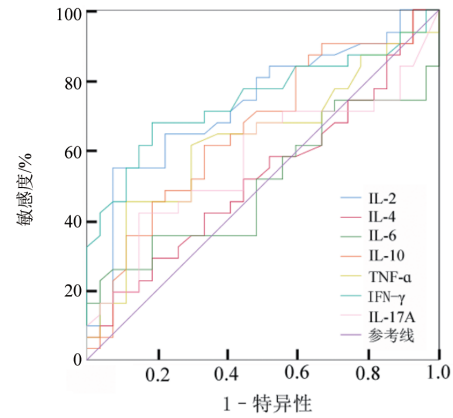


图1 58例LSCC患者Th1/Th2/Th17细胞因子的ROC曲线

高IL-2组(89.5%)DCR显著高于低IL-2组(35.9%), $P < 0.001$ ;低IL-10组(67.9%)DCR显著高于高IL-10组(40.0%), $P = 0.034$ ;低TNF-α组(82.4%)DCR显著高于高TNF-α组(41.5%), $P = 0.004$ ;高IFN-γ组(80.8%)DCR显著高于低IFN-γ组(31.3%) $P < 0.001$ 。PD-L1 ≥ 1%组DCR显著高于PD-L1 < 1%或未知组, $P = 0.007$ 。其他细胞因子和临床病理特征与DCR均无显著关联(均 $P > 0.05$ )。

### 2.4 Th1/Th2/Th17细胞相关细胞因子动态变化与疗效的关系

GEE分析结果(表4、5)显示,与ORR的关系:IFN-γ [Wald  $\chi^2$ (交互) = 19.441,  $P < 0.001$ ]和IL-17A [Wald  $\chi^2$ (交互) = 10.701,  $P = 0.013$ ]的时间-组间(ORR组 vs 非ORR组)交互作用显著,表明其动态变化与治疗效果相关;治疗前和6个周期后,ORR组IFN-γ表达水平均显著高于非ORR组(均 $P < 0.05$ );治疗4个周期及6个周期后,ORR组IL-6表达水平均显著低于非ORR组(均 $P < 0.05$ ),其余各时间点及细胞因子水平与疗效的比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表4。

与DCR的关系:IL-4 [Wald  $\chi^2$ (交互) = 8.575,  $P = 0.036$ ],IL-6 [Wald  $\chi^2$ (交互) = 14.513,  $P = 0.002$ ],IFN-γ [Wald  $\chi^2$ (交互) = 14.788,  $P = 0.002$ ]的时间-组间(DCR vs PD)交互作用显著,表明其动态变化可区分DCR与非DCR患者;时间在IL-4水平上主效应明显 [Wald  $\chi^2$ (时间) = 7.882,  $P = 0.049$ ]。治疗4个周期及6个周期后,DCR组IL-6水平均显著低于非DCR组(均 $P < 0.05$ ),治疗前,DCR组IFN-γ水平均显著高于非DCR组(均 $P < 0.05$ ),其余各时间点及细胞因子水平与疗效之间的比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表5。

表3 治疗前Th1/Th2/Th17水平及临床特征与疗效的相关性[n(%)]

指标	例数	ORR				DCR			
		ORR组	非ORR组	$\chi^2$	<i>P</i>	DCR组	非DCR组	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄/岁				0.728	0.394			0.570	0.450
< 65	27(46.6)	6(22.2)	21(77.8)			13(48.1)	14(51.9)		
≥ 65	31(53.4)	10(32.3)	21(67.7)			18(58.1)	13(41.9)		
性别				0.489	0.484			2.895	0.089
男	54(93.1)	16(29.6)	38(70.4)			31(57.4)	23(42.6)		
女	4(6.9)	0(0.00)	4(100.0)			0(0.0)	4(100.0)		
吸烟史				0.043	0.836			3.140	0.076
无	23(39.7)	6(26.1)	17(73.9)			9(39.1)	14(60.9)		
有	35(60.3)	10(28.6)	25(71.4)			22(62.9)	13(37.1)		
ECOG PS				2.002	0.157			2.019	0.155
0~1	51(87.9)	12(23.5)	39(76.5)			25(49.0)	26(51.0)		
2	7(12.1)	4(57.1)	3(42.9)			6(85.7)	1(14.3)		
T分期				1.166	0.280			2.699	0.100
T1 + T2	26(44.8)	9(34.6)	17(65.4)			17(65.4)	9(34.6)		
T3 + T4	32(55.2)	7(21.9)	25(78.1)			14(43.8)	18(56.3)		
N分期				0.345	0.557			2.460	0.117
N0 + N1	12(20.7)	2(16.7)	10(83.3)			4(33.3)	8(66.7)		
N2 + N3	46(79.3)	14(30.4)	32(69.6)			27(58.7)	19(41.3)		
临床分期				2.014	0.156			0.393	0.531
IIIA	24(29.3)	9(37.5)	15(62.5)			14(58.3)	10(41.7)		
IIIB + IIIC + IV	34(70.7)	7(20.6)	27(79.4)			17(50.0)	17(50.0)		
治疗方案				0.604	0.437			0.008	0.931
替雷利珠单抗	39(67.2)	12(30.8)	27(69.2)			21(53.8)	18(46.2)		
非替雷利珠单抗	19(32.8)	4(21.1)	15(78.9)			10(52.6)	9(47.4)		
PD-L1 表达				0.835	0.361			5.733	0.017
< 1%或未知组	43(74.1)	10(23.3)	33(76.7)			19(44.2)	24(55.8)		
≥ 1%	15(25.9)	6(40.0)	9(60.0)			12(80.0)	3(20.0)		
IL-2/(pg·mL <sup>-1</sup> )				23.587	<0.001			14.739	<0.001
≥ 2.45	19(32.8)	13(68.4)	6(31.6)			17(89.5)	2(10.5)		
< 2.45	39(67.2)	3(7.70)	36(92.3)			14(35.9)	25(64.1)		
IL-4/(pg·mL <sup>-1</sup> )				1.206	0.272			0.566	0.452
≥ 1.255	47(81.0)	11(23.4)	36(76.6)			24(51.1)	23(48.9)		
< 1.255	11(19.0)	5(45.5)	6(54.5)			7(63.6)	4(36.4)		
IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )				0.062	0.803			2.883	0.090
≥ 4.540	50(86.2)	13(26.0)	37(74.0)			24(48.0)	26(52.0)		
< 4.540	8(13.8)	3(37.5)	5(62.5)			7(87.5)	1(12.5)		
IL-10/(pg·mL <sup>-1</sup> )				0.026	0.871			4.517	0.034
≥ 3.520	30(51.7)	8(26.7)	22(73.3)			12(40.0)	18(60.0)		
< 3.520	8(48.3)	8(28.6)	20(71.4)			19(67.9)	9(32.1)		
TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )				3.290	0.070			8.075	0.004
≥ 1.16	41(70.7)	8(19.5)	33(80.5)			17(41.5)	24(58.5)		
< 1.16	17(29.3)	8(47.1)	9(52.9)			14(82.4)	3(17.6)		
IFN-γ/(pg·mL <sup>-1</sup> )				8.133	0.004			14.138	<0.001
≥ 2.015	26(44.8)	12(46.2)	14(53.8)			21(80.8)	5(19.2)		
< 2.015	32(55.2)	4(12.5)	28(87.5)			10(31.3)	22(68.7)		
IL-17A/(pg·mL <sup>-1</sup> )				0.000	1.000			2.028	0.154
≥ 3.275	47(81.0)	13(27.7)	34(72.3)			23(48.9)	24(51.1)		
< 3.275	11(19.0)	3(27.3)	8(72.7)			8(72.7)	3(27.3)		

表4 Th1/Th2/Th17细胞相关细胞因子动态变化与ORR的GEE分析结果 [M (Q1, Q3), pg/mL]

指标	分组	治疗前	2周期后	4周期后	6周期后	Wald $\chi^2(P)$		
						时间	组间	交互
IL-2	ORR	1.83(1.58, 3.26)	1.70(1.25, 2.29)	1.90(1.43, 2.91)	2.32(1.42, 3.64)	2.461(0.482)	0.375(0.540)	0.047(0.997)
	非ORR	2.12(1.78, 4.04)	2.06(1.50, 4.12)	1.89(1.35, 4.25)	1.80(1.50, 4.11)			
	<i>z</i>	-1.82	-1.845	-0.325	-0.265			
	<i>P</i>	0.069	0.065	0.746	0.791			
IL-4	ORR	2.02(1.31, 2.48)	1.20(0.67, 2.13)	1.50(0.79, 3.37)	1.52(0.99, 2.49)	6.969(0.073)	0.009(0.926)	0.974(0.808)
	非ORR	2.03(1.56, 2.63)	1.70(0.99, 2.48)	1.72(1.05, 2.43)	1.59(1.18, 2.40)			
	<i>z</i>	-0.478	-1.213	-0.137	-0.265			
	<i>P</i>	0.632	0.225	0.891	0.791			
IL-6	ORR	9.75(5.26, 17.29)	5.57(3.99, 9.85)	4.32(3.50, 7.69)	4.11(3.60, 6.42)	4.535(0.209)	1.350(0.245)	2.017(0.569)
	非ORR	10.12(5.56, 22.14)	9.86(5.34, 19.03)	7.32(4.12, 23.53)	6.34(3.77, 21.15)			
	<i>z</i>	-0.325	-1.657	-1.947	-2.059			
	<i>P</i>	0.745	0.098	0.050	0.040			
IL-10	ORR	3.62(2.26, 5.00)	3.98(1.75, 7.03)	3.02(2.03, 5.82)	2.71(1.93, 5.69)	3.850(0.278)	1.466(0.226)	1.245(0.742)
	非ORR	3.60(2.33, 5.67)	4.36(1.92, 5.93)	4.09(2.03, 5.26)	3.56(2.16, 5.94)			
	<i>z</i>	-0.564	-0.029	-0.606	-0.564			
	<i>P</i>	0.573	0.977	0.544	0.573			
TNF- $\alpha$	ORR	1.36(0.86, 2.56)	0.92(0.62, 2.46)	1.70(0.82, 2.40)	1.33(0.99, 1.85)	3.579(0.311)	0.020(0.887)	2.168(0.538)
	非ORR	1.90(1.24, 2.67)	1.49(0.99, 2.55)	1.43(0.97, 2.52)	1.58(1.08, 2.97)			
	<i>z</i>	-1.205	-1.187	-0.222	-1.205			
	<i>P</i>	0.228	0.235	0.824	0.228			
IFN- $\gamma$	ORR	1.79(1.22, 2.18)	1.38(0.95, 2.53)	1.26(1.12, 1.96)	1.56(0.91, 1.85)	7.253(0.064)	1.113(0.291)	19.441(0.000)
	非ORR	1.68(1.21, 3.15)	1.88(1.12, 3.33)	1.54(0.98, 2.90)	1.44(1.08, 2.32)			
	<i>z</i>	-2.332	-1.444	-0.35	-2.332			
	<i>P</i>	0.020	0.149	0.726	0.020			
IL-17A	ORR	7.23(4.30, 18.82)	6.20(1.00, 7.64)	9.28(4.37, 13.55)	4.63(1.66, 9.12)	2.975(0.396)	0.155(0.693)	10.701(0.013)
	非ORR	5.27(3.76, 8.44)	7.65(5.07, 12.95)	5.69(1.71, 10.67)	6.59(3.18, 10.21)			
	<i>z</i>	-1.804	-1.574	-1.573	-1.188			
	<i>P</i>	0.071	0.116	0.116	0.235			

### 2.5 不同Th1/Th2/Th17细胞相关细胞因子水平与预后相关性

中位随访时间为26.6个月,在随访期内29例存活,21例死亡,8例失访;27例出现进展,31例未进展。Kaplan-Meier法绘制58例患者生存曲线,中位PFS为18.70个月,因随访时间不足,中位OS未达到,低IL-2组的中位PFS为8.11个月,显著低于高IL-2组的13.04个月( $P < 0.001$ );低IL-4组的中位PFS为10.12个月,高于高IL-4组的8.11个月,但差异无统计

学意义( $P = 0.703$ );低IL-6组的中位PFS为12.29个月,高于高IL-6组的9.60个月,但差异无统计学意义( $P = 0.133$ );低IL-10组的中位PFS为19.98个月,显著高于高IL-10组的7.99个月( $P = 0.0072$ );低TNF- $\alpha$ 组的中位PFS为11.30个月,高于高TNF- $\alpha$ 组的9.07个月( $P = 0.032$ );低IFN- $\gamma$ 组的中位PFS为8.21个月,低于高IFN- $\gamma$ 组的11.68个月( $P = 0.006$ );低IL-17A组的中位PFS为14.75个月,高于高IL-17A组的8.31个月,但差异无统计学意义( $P = 0.137$ ),见图2。

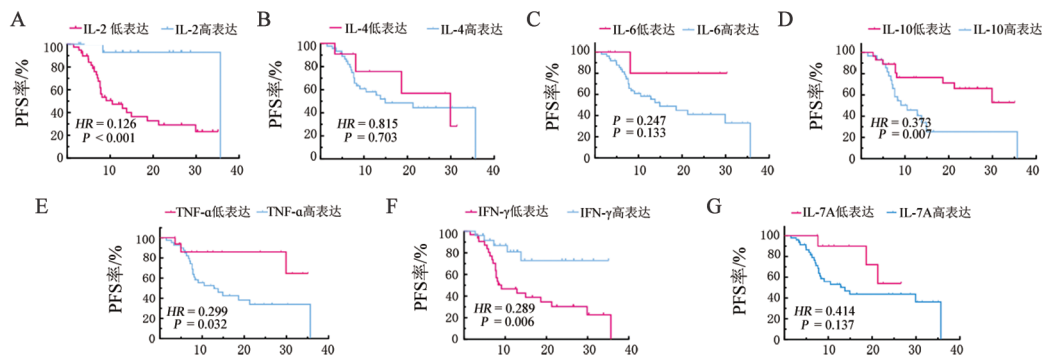
表5 Th1/Th2/Th17细胞相关细胞因子动态变化与DCR的GEE分析[M(Q1, Q3), pg/mL]

指标	分组	治疗前	2周期后	4周期后	6周期后	Wald $\chi^2(P)$		
						时间	组间	交互
IL-2	DCR	1.90(1.67, 3.21)	1.93(1.32, 3.76)	1.81(1.33, 3.81)	1.89(1.47, 4.03)	2.541(0.468)	0.030(0.863)	1.861(0.602)
	非DCR	2.31(1.90, 4.21)	2.06(1.60, 4.17)	2.48(1.65, 4.19)	2.09(1.55, 4.16)			
	<i>z</i>	-1.373	-0.662	-0.787	-0.106			
	<i>P</i>	0.170	0.508	0.431	0.916			
IL-4	DCR	2.05(1.58, 2.56)	1.56(0.96, 2.52)	1.64(0.96, 2.46)	1.48(1.09, 2.29)	7.882(0.049)	0.371(0.542)	8.575(0.036)
	非DCR	1.90(1.32, 2.58)	1.75(0.81, 2.23)	1.95(0.93, 2.85)	2.17(1.39, 3.54)			
	<i>z</i>	-0.499	-0.019	-0.509	-1.785			
	<i>P</i>	0.618	0.985	0.611	0.074			
IL-6	DRC	10.71(5.90, 20.31)	8.55(4.68, 14.46)	5.09(3.79, 9.35)	4.25(3.52, 8.70)	6.921(0.074)	0.751(0.386)	14.513(0.002)
	非DCR	8.00(5.14, 21.78)	10.44(6.53, 18.83)	27.92(13.39, 37.76)	25.32(9.69, 64.30)			
	<i>z</i>	-0.701	-1.056	-3.417	-3.724			
	<i>P</i>	0.484	0.291	0.001	0.000			
IL-10	DCR	3.61(2.27, 5.43)	4.25(1.84, 6.53)	3.23(2.00, 4.91)	3.07(2.01, 4.96)	2.513(0.473)	0.009(0.923)	5.257(0.154)
	非DCR	3.30(2.36, 5.41)	4.15(2.33, 5.11)	4.48(2.97, 6.77)	5.21(1.98, 7.48)			
	<i>z</i>	-0.192	-0.029	-1.622	-0.950			
	<i>P</i>	0.848	0.977	0.105	0.342			
TNF- $\alpha$	DCR	1.71(0.94, 2.66)	1.50(0.81, 2.59)	1.54(0.98, 2.54)	1.33(1.00, 2.10)	6.851(0.077)	2.284(0.131)	4.361(0.225)
	非DCR	1.79(1.22, 2.65)	1.37(0.81, 1.92)	1.55(0.52, 2.47)	2.14(1.30, 3.31)			
	<i>z</i>	-0.365	-0.768	-0.730	-1.718			
	<i>P</i>	0.715	0.443	0.466	0.086			
IFN- $\gamma$	DCR	2.02(1.56, 2.83)	1.61(0.92, 2.63)	1.25(0.99, 2.06)	1.42(1.05, 2.05)	5.495(0.139)	1.911(0.167)	14.788(0.002)
	非DCR	1.45(1.26, 2.10)	2.80(1.41, 4.53)	2.42(1.74, 4.11)	1.81(1.15, 2.46)			
	<i>z</i>	-2.016	-1.929	-2.640	-0.768			
	<i>P</i>	0.044	0.054	0.800	0.442			
IL-17A	DCR	5.87(3.49, 14.25)	6.48(4.28, 13.06)	6.46(2.38, 11.06)	5.66(2.13, 8.79)	1.315(0.726)	1.767(0.184)	7.633(0.054)
	非DCR	5.69(4.66, 7.36)	5.46(4.29, 7.50)	5.08(0.08, 10.93)	8.25(5.37, 12.25)			
	<i>z</i>	-0.576	-1.374	-0.922	-1.614			
	<i>P</i>	0.564	0.169	0.356	0.107			

## 2.6 影响接受ICI联合化疗LSCC患者预后的单因素及多因素分析

以LSCC患者接受ICI联合化疗后的PFS为因变量,临床基线资料以及基线IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17A水平为自变量,进行单因素及多因素COX比例风险回归分析。单因素分析结果(表6)提示,治疗前IL-2、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 是LSCC患者接受ICI联合化疗后PFS的影响因素(均

$P < 0.05$ ),性别、年龄、吸烟史、PD-L1表达、ECOG PS、治疗方案、临床分期、IL-4、IL-6、IL-17A水平与PFS均无显著关联(均 $P > 0.05$ )。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素COX回归分析,结果(表7)显示,治疗前IL-2  $< 2.45$  pg/mL和IL-10  $\geq 3.52$  pg/mL是PFS的独立危险因素。IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 在多因素模型中均未显示独立预测价值(均 $P > 0.05$ )。



A: 高、低 IL-2 水平 LSCC 患者的 PFS 生存曲线; B: 高、低 IL-4 水平 LSCC 患者的 PFS 生存曲线; C: 高、低 IL-6 水平 LSCC 患者的 PFS 生存曲线; D: 高、低 IL-10 水平 LSCC 患者的 PFS 生存曲线; E: 高、低 TNF- $\alpha$  水平 LSCC 患者的 PFS 生存曲线; F: 高、低 IFN- $\gamma$  水平 LSCC 患者的 PFS 生存曲线; G: 高、低 IL-17A 水平 LSCC 患者的 PFS 生存曲线。

图2 不同基线 Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子水平晚期 LSCC 患者的 PFS 生存曲线

表6 LSCC 患者 ICI 治疗后 PFS 影响因素的单因素 COX 比例风险回归分析

因素	HR(95% CI)	P
性别	2.260(0.770~6.631)	0.138
年龄	0.992(0.456~2.160)	0.984
吸烟	0.648(0.299~1.403)	0.271
PD-L1 表达	3.317(0.991~11.095)	0.052
ECOG PS	0.206(0.028~1.525)	0.122
治疗方案	0.881(0.382~2.031)	0.766
临床分期	1.093(0.473~2.524)	0.835
IL-2	0.068(0.009~0.505)	0.009
IL-4	1.232(0.423~3.592)	0.702
IL-6	4.101(0.554~30.331)	0.167
IL-10	3.105(1.311~7.351)	0.010
TNF- $\alpha$	3.520(1.040~11.919)	0.043
IFN- $\gamma$	0.280(0.105~0.743)	0.011
IL-17A	2.460(0.735~8.231)	0.144

表7 LSCC 患者 ICI 治疗后 PFS 影响因素的多因素 COX 比例风险回归分析

因素	HR(95% CI)	P
IL-2	0.050(0.007~0.385)	0.004
IL-10	5.026(1.820~13.880)	0.002
IFN- $\gamma$	0.418(0.155~1.128)	0.085
TNF- $\alpha$	1.517(0.379~6.075)	0.556

### 3 讨论

在肺癌治疗领域, LSCC 作为 NSCLC 的重要亚型, 其治疗策略一直备受关注, 免疫治疗出现之前, 晚期 LSCC 患者一线治疗主要依赖含铂双药化疗, 治疗效果有限, 总生存期难以突破 1 年<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>认为,

LSCC 具有高 TMB 和高 T 细胞炎症基因表达水平, 对免疫治疗有较好的响应, 一线免疫治疗联合化疗已成为驱动基因阴性晚期 NSCLC 患者的标准治疗策略。然而, 免疫治疗只有部分患者能够持久获益, 筛选免疫治疗敏感的患者群体, 对提高免疫治疗的疗效至关重要, 在临床实践中使用的 PD-L1 表达评分、肿瘤循环 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 和 TMB 等标志物, 因其有创和成本高具有一定局限性<sup>[11]</sup>。因此, 选择合适免疫治疗受益的患者群体, 识别更加准确预测免疫治疗疗效的生物标志物, 不仅可以优化免疫治疗, 而且还可以有效地避免可能出现的免疫相关不良反应。

CD4<sup>+</sup> T 细胞在肿瘤免疫逃逸及免疫应答方面发挥关键作用, 其可分为 Th1、Th2、Th17 细胞等亚群<sup>[12]</sup>, 所产生的效应细胞及细胞因子是肿瘤免疫微环境的重要组成部分<sup>[13]</sup>。Th1 细胞参与细胞免疫, 可增强抗肿瘤免疫反应, 主要分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ <sup>[14-15]</sup>, Th2 细胞参与体液免疫, 可促进免疫逃逸, 主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10<sup>[16-17]</sup>, Th17 以分泌 IL-17A 为明显特征<sup>[18]</sup>。Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子并非独立存在, 而是通过复杂多元的相互作用紧密且动态调节肿瘤免疫微环境<sup>[19]</sup>。在实体瘤患者中, 向 Th 反应倾斜的患者往往表现出更好的治疗响应和生存率, 而倾向 Th2 可能会削弱抗肿瘤免疫, 导致治疗效果不佳<sup>[20]</sup>。因此, 探索 Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子谱不仅对患者免疫状态、肿瘤诊断、预后和监测疗效至关重要, 也可为个体化免疫治疗提供潜在靶点。

既往研究<sup>[21]</sup>发现, III/IV 期 NSCLC 患者在免疫治疗前的高水平 IL-2、IFN- $\gamma$  与更好的疗效相关<sup>[21]</sup>。在一项替雷利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌的 II 期临床试验<sup>[22]</sup>中, 病情进展的患者治疗前 IL-2 水平更低。LIU 等<sup>[23]</sup>在回顾性分析中纳入 91 例以 ICI 作为一线治疗的癌症患者, 设定基线 IFN- $\gamma$  截断值为 1.3 pg/mL, 高表达组患者的 DCR 为

81.4%, 低组为 51.9%, 但该研究并未涉及 ORR。ZHAO 等<sup>[24]</sup>研究发现, NSCLC 患者在免疫治疗后, 外周血 IL-10 水平下降预示更好的疗效。

本研究发现, 治疗前高 Th1 细胞因子 (IL-2、IFN- $\gamma$ )、低 Th2 细胞因子 (IL-10) 的鳞状细胞癌患者在 ICI 联合化疗中更能获益, 这与 Th1/Th2 平衡理论及实体瘤研究<sup>[25]</sup>结果一致。IL-2 通过与细胞膜 IL-2 受体结合促进抗原呈递增强肿瘤免疫原性, IFN- $\gamma$  作为 T 细胞增殖关键因子, 可激活细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞<sup>[26]</sup>。IL-10 作为 Th2 型免疫抑制因子, 可诱导调节性 T 细胞扩增并抑制 DC 成熟, 削弱 ICI 疗效<sup>[27]</sup>。但本研究也观察到治疗前属于 Th1 细胞相关细胞因子的 TNF- $\alpha$  在低水平时有更好的临床应答, 这与 Th1 细胞功能的矛盾现象实则反映了免疫微环境的复杂性。既往有研究<sup>[28]</sup>认为, TNF- $\alpha$  虽为抗肿瘤因子, 但其在功能上具有双重作用, 其基线水平过高可能预示已存在慢性炎症或免疫耐受状态, 导致 T 细胞功能失调。

尽管 PD-L1 仍是目前临床应用最广泛的预测生物标志物, 但其并不是一个完美的治疗反应性预测因子。既往研究<sup>[29]</sup>显示, 在 LSCC 患者中, PD-L1 表达情况与 OS 无显著相关性, 无论 PD-L1 表达和组织学亚型如何, PFS 均可获益。在本研究中由于样本数量较少, 故未进行 PD-L1 生存分析。但在疗效方面, PD-L1 阳性组 ORR 虽高于阴性组 (40.0% vs 23.3%), 但差异无统计学意义 ( $P = 0.361$ ), 而 DCR 则有显著差异 (80.0% vs 44.2%,  $P = 0.007$ )。这表明 PD-L1 阴性患者仍可能从联合治疗中获益, 但需其他标志物辅助筛选。

目前, 细胞因子连续动态变化对于转移性/晚期 LSCC 患者免疫治疗疗效的影响未见报道, 本研究观察了 2 周期、4 周期及 6 周期治疗后、疾病进展时 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子动态变化, 深入探索其与免疫治疗疗效的相关性。治疗过程中 IFN- $\gamma$  上升趋势及 IL-17A 下降趋势与 ORR 获益相关, IL-4/IL-6 下降趋势及 IFN- $\gamma$  上升趋势与 DCR 维持相关; 除此以外, 本研究还发现在 4 周期及 6 周期时低 IL-6 水平患者的 ORR 及 DCR 均优于高 IL-6 水平患者, 治疗前及 6 周期后达到 ORR 的患者 IFN- $\gamma$  水平显著高于非 ORR 患者, DCR 患者治疗前 IFN- $\gamma$  水平显著高于 PD 患者, 以上研究结果进一步揭示了免疫治疗背景下的 Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子的适应性变化。作为促炎因子, IL-6 可促进肿瘤相关巨噬细胞向 M2 型极化, 抑制 T 细胞功能。其早期下降可能反映治疗有效抑制了肿瘤相关炎症, 重塑了免疫微环境<sup>[25]</sup>。既往研究<sup>[30]</sup>表明, 结肠癌中 IL-17A 与患者较差的临床结局相关, 其可能通过上调 PD-L1 表达而阻碍免

疫治疗疗效, 这与本研究结果一致。

在生存方面, 既往研究<sup>[25]</sup>发现, 在免疫治疗前和治疗开始后 3 个月, IFN- $\gamma$  和 IL-2 细胞因子水平的增加可改善 NSCLC 免疫治疗反应并延长 OS。SU 等<sup>[26]</sup>研究发现, 88 例高水平 IFN- $\gamma$  的 IIIA~IV 期 NSCLC 患者 PFS 更优, LIU 等<sup>[27]</sup>的 meta 分析发现, 接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中, IL-6 和 IL-10 水平升高与较差的 PFS 显著相关。本研究结果显示, 低 IL-10、TNF- $\alpha$  和高 IL-2、IFN- $\gamma$  患者的 PFS 更长, 单因素及多因素分析结果显示, IL-2、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  影响 LSCC 患者接受 ICI 治疗后的 PFS, 且 IL-2 < 2.45 pg/mL、IL-10  $\geq$  3.52 pg/mL 是 LSCC 患者接受 ICI 治疗后 PFS 的独立危险因素, 具有预后预测价值。

本研究为回顾性分析, 有其局限性。首先, 由于需要监测细胞因子的连续动态变化, 符合标准的样本量相对较少, 可能存在选择偏倚, 且多数患者未进行 TMB 检测, 因此未能将其纳入分析, Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子作为疗效及预后生物标志物的价值亟需更多的研究来解答; 其次, 本研究将一线免疫治疗联合化疗的 LSCC 患者纳入研究, 未设立单化疗的对照组, 其化疗药物对细胞因子水平的影响尚不可知, 未来将进一步扩大样本, 并开展前瞻性临床研究, 分析细胞因子与免疫治疗疗效、预后的关系及机制探索, 以便为 LSCC 患者提供更精准的治疗选择。尽管存在局限性, 但这项研究仍证实了晚期 LSCC 患者基线 Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子水平与一线免疫治疗联合化疗疗效及生存有关, 并初探了这些细胞因子在外周血的动态变化趋势与免疫治疗疗效的关系。

综上所述, 本研究揭示了 Th1/Th2/Th17 细胞相关细胞因子在评估晚期 LSCC 免疫联合化疗疗效及预后的预测潜力, 为筛选更精准的免疫治疗获益人群、调整治疗方案、监测预后提供了新思路。

## [参考文献]

- [1] LAU S C M, PAN Y W, VELCHETI V, et al. Squamous cell lung cancer: current landscape and future therapeutic options[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(11): 1279-1293. DOI:10.1016/j.ccell.2022.09.018.
- [2] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454. DOI:10.1038/nature25183.
- [3] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49. DOI:10.3322/caac.21820.
- [4] YANG Y, YU Y F, LU S. Effectiveness of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of lung cancer: brightness and challenge[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(10): 1499-1514. DOI:10.1007/s11427-019-1622-5.
- [5] 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专业委员会. 驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌一线免疫治疗耐药评估及治疗策略中国专家共识

- (2024版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(6): 411-426. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230927-00589.
- [6] CHAN T A, YARCHOAN M, JAFFEE E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 44-56. DOI: 10.1093/annonc/mdy495.
- [7] WANG Y B, SAFI M, HIRSCH F R, et al. Immunotherapy for advanced-stage squamous cell lung cancer: the state of the art and outstanding questions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(3): 200-214. DOI:10.1038/s41571-024-00979-8.
- [8] MATEU-JIMENEZ M, CURULL V, PIJUAN L, et al. Systemic and tumor Th1 and Th2 inflammatory profile and macrophages in lung cancer: influence of underlying chronic respiratory disease[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 235-248. DOI:10.1016/j.jtho.2016.09.137.
- [9] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92-98. DOI: 10.1056/NEJMoa011954.
- [10] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051. DOI:10.1056/NEJMoa1810865.
- [11] SHOLL L M. Biomarkers of response to checkpoint inhibitors beyond PD-L1 in lung cancer[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(Suppl 1): 66-74. DOI:10.1038/s41379-021-00932-5.
- [12] YIN X Y, CHEN S T, Eisenbarth S C. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 759-790. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101819-025146.
- [13] FU Y, LIN Q, ZHANG Z R, et al. Therapeutic strategies for the costimulatory molecule OX40 in T-cell-mediated immunity[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 414-433. DOI:10.1016/j.apsb.2019.08.010.
- [14] VINAY D S, RYAN E P, PAWELE C G, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl: S185-S198. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004.
- [15] RAMIREZ D E, TURK M J. Th1-like Treg cells are dressed to suppress anti-tumor immunity[J]. *Immunity*, 2023, 56(7): 1437-1439. DOI:10.1016/j.immuni.2023.06.014.
- [16] LIU M, KUO F S, CAPISTRANO K J, et al. TGF- $\beta$  suppresses type 2 immunity to cancer[J]. *Nature*, 2020, 587(7832): 115-120. DOI: 10.1038/s41586-020-2836-1.
- [17] ZHANG Q F, QIN J L, ZHONG L, et al. CCL5-mediated Th2 immune polarization promotes metastasis in luminal breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(20): 4312-4321. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-3590.
- [18] KNOCHELMANN H M, DWYER C J, BAILEY S R, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 458-469. DOI:10.1038/s41423-018-0004-4.
- [19] NI S, YUAN Y, KUANG Y B, et al. Iron metabolism and immune regulation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 816282. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816282.
- [20] 苏舒, 吕昕, 祁亮, 等. 外周血免疫指标在肺癌患者免疫治疗中的预测价值[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(12): 901-909. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2023.102.38.
- [21] SHI Y Q, LIU X Y, DU J, et al. Circulating cytokines associated with clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients who received chemoimmunotherapy[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(2): 219-227. DOI:10.1111/1759-7714.14248.
- [22] CHEN M T, HUANG R Q, RONG Q X, et al. Bevacizumab, tislelizumab and nab-paclitaxel for previously untreated metastatic triple-negative breast cancer: a phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): e011314. DOI:10.1136/jitc-2024-011314.
- [23] LIU J, MA J T, XING N, et al. Interferon- $\gamma$  predicts the treatment efficiency of immune checkpoint inhibitors in cancer patients[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7): 3043-3050. DOI: 10.1007/s00432-022-04201-z.
- [24] ZHAO N, YI Y, CAO W, et al. Serum cytokine levels for predicting immune-related adverse events and the clinical response in lung cancer treated with immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 923531. DOI:10.3389/fonc.2022.923531.
- [25] PASELLO G, FABRICIO A S C, DEL BIANCO P, et al. Sex-related differences in serum biomarker levels predict the activity and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma and non-small cell lung cancer patients[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 242. DOI:10.1186/s12967-024-04920-6.
- [26] SU S, CHEN F, LVN X, et al. Predictive value of peripheral blood biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer responding to anti-PD-1-based treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(1): 12. DOI:10.1007/s00262-023-03620-2.
- [27] LIU Q, SHAIBU Z, XU A G, et al. Predictive value of serum cytokines in patients with non-small-cell lung cancer receiving anti-PD-1 blockade therapy: a meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 59. DOI:10.1007/s10238-025-01587-1.
- [28] CRUCERIU D, BALDASICI O, BALACESCU O, et al. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches[J]. *Cell Oncol*, 2020, 43(1): 1-18. DOI:10.1007/s13402-019-00489-1.
- [29] DE CASTRO G JR, KUDABA I, WU Y L, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score  $\geq$  1% in the KEYNOTE-042 study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1986-1991. DOI:10.1200/JCO.21.02885.
- [30] LI S, NA R S, LI X H, et al. Targeting interleukin-17 enhances tumor response to immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(4): 188758. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188758.

[收稿日期] 2025-09-07

[修回日期] 2026-01-07

[本文编辑] 向正华