

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.014

· 综述 ·

非小细胞肺癌免疫治疗获得性耐药研究进展

Research progress on immunotherapy-acquired drug resistance in non-small cell carcinoma

刘瑶¹综述; 田建辉², 杨蕴²审阅(1. 上海中医药大学附属市中医医院 肿瘤研究所, 上海 200070; 2. 上海中医药大学附属市中医医院 肿瘤临床医学中心, 上海 200070)

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICI)在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中取得了显著进展,极大地改善了患者的生存期,但是获得性耐药(ADR)的出现严重限制了其长期疗效。目前,针对NSCLC免疫治疗ADR的机制尚未完全阐明,临床应对策略亦亟需优化。本文系统综述了NSCLC免疫治疗ADR的临床特征、分子机制及潜在干预策略,重点探讨肿瘤微环境(TME)的免疫抑制特性以及相关宿主因素对耐药的影响,提出基于中西医结合的多模式联合治疗策略,为克服ADR提供了理论依据。

[关键词] 非小细胞肺癌;免疫治疗;获得性耐药;肿瘤微环境;中西医结合治疗

[中图分类号] R734.2;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 04-0437-05

肺癌是全球癌症相关死亡的首要病因^[1-2],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占比达85%^[3]。以程序性死亡蛋白1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)虽显著提升了晚期NSCLC患者的5年生存率^[4],但临床仅约20%患者实现初始应答,且61%的应答者最终发展为获得性耐药(acquired drug resistance, ADR)^[5]。ADR的复杂性与异质性导致现有治疗手段收效甚微,因此深入解析其机制并开发针对性策略迫在眉睫^[6]。本文聚焦NSCLC免疫治疗ADR的关键科学问题,系统梳理最新研究进展,以期为精准治疗NSCLC提供新思路。

1 NSCLC免疫治疗ADR的分子机制

1.1 肿瘤细胞内在机制

内源性耐药机制源于肿瘤细胞自身为逃避免疫识别上所进行的适应性改变,主要包括以下5类关键机制:(1)基因突变与信号通路异常^[7]。COX2/PGE2轴激活^[8-9]:前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)通过诱导髓系细胞免疫抑制表型及T细胞活化,成为NSCLC免疫逃逸的核心驱动因素;靶向该轴可显著增强PD-1抑制剂疗效^[10]。STK11(serine/threonine kinase 11, STK11)功能缺失^[11]:STK11突变通过下调PD-L1表达、减少效应T细胞浸润及上调G-CSF/CSF3等集落刺激因子,重塑免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)。KRAS/Trp53信号失调^[12]:PKC α /YAP1/CXCL5信号轴是KRAS突变型肺腺癌对ICI耐药的关键调控通路,抑制PKC α 可逆转耐药。JAK/STAT与PI3K通路异常^[13]:JAK1/2突

变、PTEN缺失介导的PI3K活化及IFN- γ 信号下调,共同导致CD8⁺T细胞功能耗竭。(2)抗原提呈与识别缺陷^[14]。 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, B2M)双等位基因缺失^[15]:B2M突变导致MHC-I分子表达缺失,削弱CD8⁺T细胞抗原识别能力,但其基线改变不影响初始ICI敏感性,提示其为ADR标志。新抗原耗竭^[16]:免疫编辑过程中,肿瘤通过克隆选择或表观遗传沉默减少新抗原表达,同时T细胞受体多样性下降,共同导致免疫逃逸。(3)最小残留病灶(minimal residual disease, MRD)^[17]:治疗后残存的MRD因抗原异质性低、肺驻留巨噬细胞保护及表型可塑性,可通过动态重塑细胞表面分子(如MHC-I下调)和激活促生存信号(如Wnt/ β -catenin),逃避免疫清除。(4)表观遗传改变^[18]:DNA高甲基化与组蛋白修饰可沉默干扰素通路相关基因(如MHC-I、抗原加工元件),直接抑制抗肿瘤免疫应答。(5)代谢重编程^[19]:肿瘤细胞通过糖酵解增强、氨基酸代谢异常及胆汁酸积累,竞争性消耗TME中营养物质,同时分泌乳酸、腺苷等代谢产物,抑制DC成熟与T细胞活化。

1.2 TME调控机制

外源性耐药机制主要由TME中免疫抑制成分的动态失衡驱动,具体表现为以下4类关键机制:(1)免疫细胞表型动态演变^[9]与免疫抑制细胞浸润^[19]:免疫治疗后,TME中CD3⁺PD-1⁺、CD8⁺PD-1⁺T细胞比例显著降低,CD45⁺免疫细胞总数减少,提示免疫耗竭与

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81973517, No. 82174245);上海市扬帆计划(No. 24YF2741300)

[作者简介] 刘瑶(1992—),女,博士,住院医师,主要从事中西医结合抗肿瘤免疫治疗

[通信作者] 田建辉(扫码获取作者联系方式)



功能抑制的协同作用。调节性T(Treg)细胞通过分泌IL-10、TGF- β 等抑制效应T细胞功能。髓源性抑制细胞通过精氨酸酶-1和一氧化氮合酶(iNOS)消耗TME中必需氨基酸,共同抑制抗肿瘤免疫。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)向M2表型转化后,会通过释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-10等因子促进血管生成并抑制免疫反应。(2)抑制性细胞因子与代谢产物积累^[20]:如TGF- β 抑制性TME抑制DC成熟,阻碍抗原提呈;IDO诱导CD8⁺T细胞耗竭标志物表达上调;腺苷激活腺苷-A2aR信号通路,直接抑制NK细胞毒性。(3)替代免疫检查点代偿性上调:在PD-1/PD-L1抑制剂压力下,肿瘤细胞通过上调T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin-containing protein-3, TIM-3)、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)和V-domain免疫球蛋白抑制剂受体(V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA)等替代性检查点,激活T细胞内在抑制信号,导致继发性耐药^[21-22]。临床前研究^[23]表明,抗TIM-3抗体可逆转PD-1抑制剂耐药,延长荷瘤小鼠生存期。(4)血管异常与代谢重编程:VEGF通过抑制DC成熟、促进Treg细胞招募及诱导血管异常增生,削弱ICI疗效;联合VEGF药物(如贝伐珠单抗)可显著增强T细胞浸润^[24]。肿瘤细胞通过糖酵解过度消耗葡萄糖,导致TME酸化及乳酸堆积,抑制效应T细胞功能;同时,代谢重编程诱导胶原沉积和成纤维细胞活化,形成物理屏障限制免疫细胞浸润^[25]。

1.3 宿主相关机制

宿主的基线特征及全身性因素通过调控免疫系统状态和TME的动态平衡,显著影响NSCLC免疫治疗的疗效及ADR的发生。这些因素包括性别、年龄、体重、吸烟史、肠道菌群、肥胖与代谢综合征、共病以及药物相互作用等^[26-27]。

2 NSCLC免疫治疗ADR的应对策略

T细胞的激活、浸润和促炎细胞因子的释放是免疫治疗成功的核心决定因素,而肿瘤突变负荷、PD-L1表达和肠道菌群等因素则能部分预测疗效^[28]。针对ADR的干预策略基于耐药机制分层制定,主要包含以下6类:(1)寡进展管理:若仅出现孤立的转移灶,可考虑继续使用ICI治疗;(2)系统性进展:可能需要更换其他的治疗方法;(3)局部消融:对于某些局部进展的肿瘤患者,局部消融治疗可以作为一种选择;(4)ICI更换:尝试不同的免疫治疗药物;(5)联合治疗:ICI与其他治疗方法如化疗、抗血管生成药

物、TME调节药物等的联合使用;(6)ICI再挑战:在先前治疗失败后重新尝试使用ICI治疗。

2.1 ICI联合化疗

化疗通过诱导免疫原性细胞死亡释放肿瘤抗原,增强抗原提呈细胞功能。铂类化疗联合PD-1抑制剂可显著提升NSCLC病理完全缓解(pCR)率,其机制包括:(1)MHC-II分子上调^[29]:化疗促进肿瘤细胞MHC-II表达,激活CD4⁺T细胞介导的适应性免疫;(2)免疫细胞重塑^[30]:治疗响应者中FCRL4⁺FCRL5⁺记忆B细胞和CD16⁺CX3CR1⁺单核细胞的转录特征显著富集,同时CD8⁺T细胞扩增、Treg细胞减少,TAM表型转化。然而,临床研究^[30]表明,仅PD-L1高表达($\geq 50\%$)且T细胞高浸润患者能够显著从联合治疗方案中获益,而PD-L1低表达的患者则可能更适合单药化疗以减少治疗相关的毒性反应。

2.2 双ICI联合治疗

研究^[31]揭示,非免疫原性TEM存在显著免疫荒漠化特征:表现为效应T细胞浸润缺失、记忆T细胞耗竭、促炎细胞因子分泌不足,且肿瘤细胞PD-L1表达水平低下。这种免疫抑制性景观导致单一PD-1/PD-L1抑制剂治疗应答率不足15%。值得注意的是,CTLA-4抑制剂能通过阻断Treg细胞介导的免疫抑制,促使CD8⁺T细胞向肿瘤部位浸润,并诱导肿瘤细胞通过IFN- γ -JAK/STAT信号通路上调PD-L1表达。这种免疫表型重塑使得后续PD-1/PD-L1抑制剂能够有效激活适应性免疫应答,也为双ICI阻断策略的临床成功奠定理论基础。2020年5月,美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准PD-1抑制剂纳武利尤单抗(nivolumab)+CTLA-4抑制剂伊匹木单抗(ipilimumab)的双免疫治疗组合,用于无EGFR或者ALK基因驱动突变,且PD-L1阳性(表达量 $\geq 1\%$)的晚期NSCLC患者的一线治疗^[32]。2024年,中国临床肿瘤学会诊疗指南也推荐了这一双免疫治疗的方案,用于治疗晚期NSCLC患者。

2.3 联合放疗

ICI的确改善了一些晚期NSCLC患者的预后,但仍有一些患者对ICI治疗无反应。放射治疗可以通过DNA损伤诱导的肿瘤细胞死亡、调节肿瘤细胞的免疫原性、暴露免疫原性突变、增强新抗原的表达,以及增加免疫细胞的肿瘤浸润等多种机制影响肿瘤免疫应答。这些效应可以将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,提高肿瘤对免疫刺激的敏感性,因此放疗可以增强免疫治疗的敏感性^[33]。研究^[34]表明,低剂量放疗通过巨噬细胞极化改善抗原表型,促进T细胞浸润而恢复免疫治疗的反应。

2.4 联合抗血管生成药物

肿瘤新生血管可为肿瘤提供必需的营养和氧气,是促进肿瘤生长、转移的重要因素。抗血管生成治疗可促进肿瘤血管正常化,增加肿瘤组织免疫细胞的浸润。免疫治疗在激活抗肿瘤免疫应答的同时,起到血管正常化的作用,在抗血管生成方面构建正反馈通路。因此,免疫治疗与抗血管生成药物联合使用,可发挥 $1+1>2$ 的治疗效果^[35]。

2.5 CAR-T 细胞疗法

嵌合抗原受体基因修饰 T 淋巴细胞(CAR-T 细胞)彻底改变了免疫肿瘤学领域,巩固了其在肿瘤治疗中的核心地位。CAR-T 细胞疗法在血液肿瘤中疗效显著,但由于实体瘤的异质性和免疫抑制微环境,其在实体瘤中尚未取得同等临床成功^[36]。近期研究^[37]表明,OSE2101 肿瘤疫苗中通过多表位修饰激活肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞,其可延长 ICI 耐药患者 OS 至 11.1 个月。

2.6 中西医结合治疗

在中医学理论中,肺癌当属中医“肺积”范畴,《医宗必读》说:“正气与邪气,势不两立,一胜则一负”。对于肿瘤治疗的关键问题,国医大师刘嘉湘教授主张“扶正之中寓于祛邪”,“祛邪之中意在扶正”。扶正与祛邪相辅相成,不可偏废^[38]。中西医结合治疗可起到“优势互补,减毒增效”的作用。临床实践表明,中医药与免疫疗法的联合应用呈现出显著疗效,清燥救肺汤能够有效降低 NSCLC 患者病死率,增强宿主免疫应答,提高患者 OS^[39]。

3 结 语

尽管近年来 NSCLC 免疫治疗 ADR 的分子机制研究取得显著进展,但现行诊疗指南仍缺乏延缓耐药的具体推荐方案。在精准医疗时代,解析耐药时空异质性并开发针对性干预策略已成为改善患者长期预后的关键挑战。基于当前研究瓶颈与临床需求,未来探索应聚焦以下五大方向:(1)耐药预警与动态监测:开发基于液体活检和人工智能影像组学的早期预警系统,结合 PD-L1 检测标准化,实现治疗前疗效预测与治疗中耐药实时监测^[40];(2)精准治疗:选择性地上调 PD-L1 表达^[41]或者体内输注基因编辑的 T 细胞可能具有治疗作用^[26];(3)多靶点协同:通过基因编辑技术开展新的免疫治疗方法,针对人类 TME 中 NK 细胞和 T 细胞抗肿瘤活性的免疫抑制设计多靶点药物^[42];(4)宿主-微生物共调控:通过个性化膳食方案及益生菌定植调节肠道菌群组成,增强 CD8⁺ T 细胞浸润并改善 ICI 应答率,其机制与丁酸盐介导的 HDAC 抑制密切相关^[43];(5)共病系统化管理:

近期的研究^[44]表明,心血管疾病和肺癌之间具有双向关联,吸烟是两者之间的主要驱动因素之一。然而,心血管疾病是否直接影响肺癌免疫治疗效果尚未明确。提示需建立多学科诊疗体系,优化基础疾病控制与免疫治疗时序。

[参 考 文 献]

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [2] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [3] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, *et al.* Lung cancer[J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
- [4] FORDE P M, SPICER J, LU S, *et al.* Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(21): 1973-1985. DOI:10.1056/NEJMoa2202170.
- [5] MEMON D, SCHOENFELD A J, YE D, *et al.* Clinical and molecular features of acquired resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(2): 209-224. e9. DOI:10.1016/j.ccell.2023.12.013.
- [6] SCHOENFELD A J, RIZVI H A, MEMON D, *et al.* Systemic and oligo-acquired resistance to PD- (L)₁ blockade in lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(17): 3797-3803. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0657.
- [7] BAI X, GUO Z Q, ZHANG Y P, *et al.* CDK4/6 inhibition triggers ICAM1-driven immune response and sensitizes LKB1 mutant lung cancer to immunotherapy[J/OL]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1247 [2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36871040/>. DOI: 10.1038/s41467-023-36892-4.
- [8] LIU C M, ZHENG S F, WANG Z Y, *et al.* KRAS-G12D mutation drives immune suppression and the primary resistance of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Commun, 2022, 42(9): 828-847. DOI:10.1002/cac2.12327.
- [9] RICCIUTI B, LAMBERTI G, PUCHALA S R, *et al.* Genomic and immunophenotypic landscape of acquired resistance to PD- (L)₁ blockade in non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(11): 1311-1321. DOI:10.1200/JCO.23.00580.
- [10] BOUMELHA J, DE CASTRO A, BAH N, *et al.* CRISPR-Cas9 screening identifies KRAS-induced COX2 as a driver of immunotherapy resistance in lung cancer[J]. Cancer Res, 2024, 84(14): 2231-2246. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-23-2627.
- [11] PORE N, WU S, STANDIFER N, *et al.* Resistance to durvalumab and durvalumab plus tremelimumab is associated with functional STK11 mutations in patients with non-small cell lung cancer and is reversed by STAT3 knockdown[J]. Cancer Discov, 2021, 11(11): 2828-2845. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-1543.
- [12] YIN N, LIU Y, WEEMS C, *et al.* Protein kinase C α mediates immunosuppression in lung adenocarcinoma[J/OL]. Sci Transl Med, 2022, 14(671): eabq5931 [2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36383684/>. DOI:10.1126/scitranslmed.abq5931.

- [13] KONEN J M, LETICIA RODRIGUEZ B, WU H Y, *et al.* Autotaxin suppresses cytotoxic T cells *via* LPAR5 to promote anti-PD-1 resistance in non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2023, 133(17): e163128[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37655662/>. DOI:10.1172/JCI163128.
- [14] MELLMAN I, CHEN D S, POWLES T, *et al.* The cancer-immunity cycle: indication, genotype, and immunotype[J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2188-2205. DOI:10.1016/j.immuni.2023.09.011.
- [15] KAKIMI K, MATSUSHITA H, MASUZAWA K, *et al.* Adoptive transfer of zoledronate-expanded autologous V γ 9V δ 2 T-cells in patients with treatment-refractory non-small-cell lung cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001185[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32948652/>. DOI:10.1136/jitc-2020-001185.
- [16] CASANOVA-ACEBES M, DALLA E, LEADER A M, *et al.* Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells[J]. *Nature*, 2021, 595(7868): 578-584. DOI:10.1038/s41586-021-03651-8.
- [17] ANAGNOSTOU V, HO C, NICHOLAS G, *et al.* ctDNA response after pembrolizumab in non-small cell lung cancer: phase 2 adaptive trial results[J]. *Nat Med*, 2023, 29(10): 2559-2569. DOI:10.1038/s41591-023-02598-9.
- [18] LEE S H, KIM S, LEE J, *et al.* Comprehensive metabolomic analysis identifies key biomarkers and modulators of immunotherapy response in NSCLC patients[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2024, 77: 101159[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39405736/>. DOI:10.1016/j.drug.2024.101159.
- [19] SANMAMED M F, NIE X X, DESAI S S, *et al.* A burned-out CD8⁺ T-cell subset expands in the tumor microenvironment and curbs cancer immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7): 1700-1715. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0962.
- [20] PASSARO A, BRAHMER J, ANTONIA S, *et al.* Managing resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: treatment and novel strategies[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6): 598-610. DOI:10.1200/JCO.21.01845.
- [21] MIRJI G, WORTH A, BHAT S A, *et al.* The microbiome-derived metabolite TMAO drives immune activation and boosts responses to immune checkpoint blockade in pancreatic cancer[J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7(75): eabn0704[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36083892/>. DOI:10.1126/sciimmunol.abn0704.
- [22] CILLO A R, CARDELLO C, SHAN F, *et al.* Blockade of LAG-3 and PD-1 leads to co-expression of cytotoxic and exhaustion gene modules in CD8⁺ T cells to promote antitumor immunity[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4373-4388.e15. DOI:10.1016/j.cell.2024.06.036.
- [23] MA S Y, TIAN Y, PENG J L, *et al.* Identification of a small-molecule Tim-3 inhibitor to potentiate T cell-mediated antitumor immunotherapy in preclinical mouse models[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(722): eadg6752[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37967204/>. DOI:10.1126/scitranslmed.adg6752.
- [24] NIHO S. Impact of adding vascular endothelial growth factor inhibitor to immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(7): 865-866. DOI:10.1016/j.jtho.2022.05.001.
- [25] HERZOG B H, BAER J M, BORCHERDING N, *et al.* Tumor-associated fibrosis impairs immune surveillance and response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(699): eadh8005[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285399/>. DOI:10.1126/scitranslmed.adh8005.
- [26] LU Y, XUE J X, DENG T, *et al.* Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2020, 26(5): 732-740. DOI:10.1038/s41591-020-0840-5.
- [27] DEROSA L, IEBBA V, SILVA C A C, *et al.* Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome[J]. *Cell*, 2024, 187(13): 3373-3389.e16. DOI:10.1016/j.cell.2024.05.029.
- [28] LI X G, GAO M L, WANG S S, *et al.* Engineering an organic nanoplatform for augmented pyroelectroimmunotherapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(32): e2400756[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38820232/>. DOI:10.1002/adma.202400756.
- [29] HU J J, ZHANG L L, XIA H R, *et al.* Tumor microenvironment remodeling after neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer revealed by single-cell RNA sequencing[J/OL]. *Genome Med*, 2023, 15(1): 14[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36869384/>. DOI:10.1186/s13073-023-01164-9.
- [30] SUN D C, LIU J Q, ZHOU H Q, *et al.* Classification of tumor immune microenvironment according to programmed death-ligand 1 expression and immune infiltration predicts response to immunotherapy plus chemotherapy in advanced patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(7): 869-881. DOI:10.1016/j.jtho.2023.03.012.
- [31] BRAHMER J R, LEE J S, CIULEANU T E, *et al.* Five-year survival outcomes with nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer in CheckMate 227[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6): 1200-1212. DOI:10.1200/JCO.22.01503.
- [32] PAZ-ARES L, CIULEANU T E, COBO M, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 198-211. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
- [33] MANEGOLD C, DINGEMANS A C, GRAY J E, *et al.* The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 194-207. DOI:10.1016/j.jtho.2016.10.003.
- [34] MACMANUS M, HEGI-JOHNSON F. Overcoming immunotherapy resistance in NSCLC[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 191-193. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00711-7.
- [35] SOCINSKI M A, NISHIO M, JOTTE R M, *et al.* IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(11): 1909-1924. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.009.
- [36] VASIC D, LEE J B, LEUNG Y, *et al.* Allogeneic double-negative CAR-T cells inhibit tumor growth without off-tumor toxicities[J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7(70): eabl3642[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35452255/>. DOI:10.1126/sciimmunol.abl3642.
- [37] BESSE B, FELIP E, GARCIA CAMPELO R, *et al.* Randomized open-label controlled study of cancer vaccine OSE2101 versus

chemotherapy in HLA-A2-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer with resistance to immunotherapy: ATALANTE-1[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(10): 920-933. DOI:10.1016/j.annonc.2023.07.006.

[38] 田建辉. 中医药扶正调控免疫防治肺癌[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(11): 943. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.001.

[39] 杨微微. 清燥救肺汤加减治疗气阴两虚型非小细胞肺癌慢性咳嗽的效果[J]. *中国实用医药*, 2023, 18(23): 129-132. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2023.23.032.

[40] FERNANDEZ A I, GAVRIELATOU N, MCCANN L, *et al*. Programmed death-ligand 1 and programmed death-ligand 2 mRNAs measured using closed-system quantitative real-time polymerase chain reaction are associated with outcome and high negative predictive value in immunotherapy-treated NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9): 1078-1085. DOI:10.1016/j.jtho.2022.06.007.

[41] MADHI H, LEE J S, CHOI Y E, *et al*. FOXM1 inhibition enhances the therapeutic outcome of lung cancer immunotherapy by modulating PD-L1 expression and cell proliferation[J/OL]. *Adv Sci*, 2022, 9(29): e2202702[2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35975458/>. DOI:10.1002/advs.202202702.

[42] FLEUR L L, BOTLING J, HE F, *et al*. Targeting MARCO and IL37R on immunosuppressive macrophages in lung cancer blocks regulatory T cells and supports cytotoxic lymphocyte function[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4): 956-967. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1885.

[43] WANG X L, FANG Y, LIANG W, *et al*. *Fusobacterium nucleatum* facilitates anti-PD-1 therapy in microsatellite stable colorectal cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(10): 1729-1746.e8. DOI:10.1016/j.ccell.2024.08.019.

[44] ZHANG S S, LIU L, SHI S S, *et al*. Bidirectional association between cardiovascular disease and lung cancer in a prospective cohort study[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(1): 80-93. DOI:10.1016/j.jtho.2023.09.004.

[收稿日期] 2024-10-15 [修回日期] 2025-03-24
[本文编辑] 党瑞山