doi:10.11659/jjssx.11E021022

·临床研究·

非小细胞肺癌组织中 PD-1、TIM-1 的表达及其对预后的影响

陈 灿,郑林鑫,麦玉梅,李伟峰 (中国人民解放军南部战区总医院呼吸内科,广东 广州 510000)

[摘 要] **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织中程序性死亡受体-1(PD-1)、T 淋巴细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 1(TIM-1)的表达及二者对预后的影响。**方法** 选取我院收治的 125 例 NSCLC 患者作为研究对象,分别取癌组织及瘤旁组织(距离病灶 3~5 cm)以检测 PD-1、TIM-1 的表达情况。采用 *Spearman* 相关系数分析 PD-1 与 TIM-1 表达的相关性,并分析二者与临床病理特征的关系。随访 24 个月,记录患者的生存与死亡情况,采用多因素 *Cox* 回归分析影响预后的危险因素,观察不同 PD-1、TIM-1 表达患者的无瘤生存率与总生存率。**结果** 癌组织中 PD-1、TIM-1 高表达率高于癌旁组织($P<0.05$),*Spearman* 相关系数分析显示 PD-1与 TIM-1 表达呈正相关($r=0.745$,$P<0.001$)。PD-1、TIM-1 高表达组临床分期Ⅲ期、中低分化、淋巴结转移、肿瘤直径≥3 cm 的比例高于 PD-1、TIM-1 低表达组($P<0.05$)。多因素 *Cox* 回归分析显示,临床分期Ⅲ期、中低分化、淋巴结转移、肿瘤直径≥3 cm 及PD-1、TIM-1 高表达是影响预后的危险因素($P<0.05$)。随访期间,125 例 NSCLC 患者中死亡 34 例(27.20%),生存 91 例(72.80%),PD-1、TIM-1 高表达组的无瘤生存率、总生存率均低于 PD-1、TIM-1 低表达组($P<0.001$)。**结论** NSCLC 患者 PD-1、TIM-1 以高表达为主,二者高表达会降低患者无瘤生存率与总生存率。

[关键词] 非小细胞肺癌;程序性死亡受体-1;T 淋巴细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 1;预后

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-11-02

Expression of PD-1 and TIM-1 in non-small cell lung cancer and their effects on prognosis

CHEN Can, ZHENG Lin-xin, MAI Yu-mei, LI Wei-feng (Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou Guangdong 510000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of programmed death receptor-1 (PD-1) and T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule-1 (TIM-1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and their effects on prognosis. **Methods** A total of 125 patients with NSCLC treated in our hospital were selected as the research objects, and the cancer tissues and adjacent tissues (3 to 5 cm away from the focus) were taken to detect the expression of PD-1 and TIM-1. *Spearman* correlation coefficient was used to analyze the correlation between PD-1 and TIM-1 expression, and their relationships with clinicopathological features were analyzed. The patients were followed up for 24 months, and their survival and death were recorded. The risk factors affecting the prognosis were analyzed by multivariate *Cox* regression analysis, and the tumor-free survival rate and overall survival rate of patients with different PD-1 and TIM-1 expression were observed. **Results** The high expression rate of PD-1 and TIM-1 in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($P<0.05$). *Spearman* correlation coefficient analysis showed that PD-1 was positively correlated with TIM-1 expression ($r=0.745$, $P<0.001$). The proportions of clinical stage Ⅲ, medium and low differentiation, lymph node metastasis and tumor diameter ≥3 cm in the PD-1 and TIM-1 high expression groups were higher than those in the PD-1 and TIM-1 low expression groups ($P<0.05$). Multivariate *Cox* regression analysis showed that clinical stage Ⅲ, medium and low differentiation, lymph node metastasis, tumor diameter ≥3 cm and high expression of PD-1 and TIM-1 were the risk factors affecting the prognosis ($P<0.05$). During follow-up, among the 125 patients with NSCLC, 34 cases (27.20%) died and 91 cases (72.80%) survived. The tumor-free survival rate and overall survival rate of the PD-1 and TIM-1 high expression groups were lower than those of the PD-1 and TIM-1 low expression groups ($P<0.001$). **Conclusion** PD-1 and TIM-1 are mainly highly expressed in NSCLC patients, and high expression of both will reduce the tumo-free survival rate and overall survival rate of patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; programmed death receptor-1; T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule-1; prognosis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)是一种常见的病理类型,约占肺癌的85%,早期发病隐匿,无明显症状,多数患者就诊时已属于中晚期,错过了最佳手术切除时机,预后极差[1]。NSCLC 的治疗手段包括手术切除、化疗、放疗、免疫治疗等,通常采用

[通信作者] 李伟峰,E-mail:lwf980622@126.com

以手术切除为主、放/化疗为辅的方式,但受肿瘤类型、个体差异、就诊时间等影响,患者 5 年生存率仅约 16%,效果不够理想[2]。近年来,有研究发现宿主抗癌免疫的有效性与细胞毒性 T 淋巴细胞密切相关,T 淋巴细胞介导的免疫应答是肿瘤免疫治疗的基础,而程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1,PD-1)在活化 T 淋巴细胞中广泛表达,PD-1 可通过与其配体结合,对肿瘤的免疫逃逸进行介导[3]。周舸等[4]发现肝细胞癌组织中 PD-1 的表达水平较癌旁组织高。黄健等[5]发现与癌旁组织相比,结肠癌组织中 PD-1 的表达水平也明显增高。这表明 PD-1 与多种肿瘤的发生有关,可能参与肿瘤进展。周鹏等[6]则认为 T 淋巴细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 1(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule-1,TIM-1)能促进免疫抑制,参与肿瘤细胞的免疫逃逸过程。基于此,本研究纳入 125 例 NSCLC 患者进行研究,旨在分析 PD-1、TIM-1 在 NSCLC 组织中的表达情况及二者与 NSCLC 患者预后的关系,以期为临床 NSCLC 的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2016 年 1 月至 2019 年 6 月收治的 125 例 NSCLC 患者开展前瞻性研究,其中男 68 例,女 57 例;年龄 34 ~ 71 岁,平均(55.39 ± 12.71)岁;临床分期:Ⅰ期23 例,Ⅱ期 35 例,Ⅲ期 67 例;病理类型:腺癌 63 例,鳞状细胞癌 62 例;分化程度:高分化 58 例,中低分化 67 例;淋巴结转移 41 例;肿瘤直径:≥3 cm 73 例,<3 cm 52 例。纳入标准:成年;经病理诊断证实为 NSCLC;术前无免疫治疗、放疗、化疗史;病历资料及各项检查资料完整;无精神障碍、意识障碍,能配合研究。排除标准:患有严重心血管疾病、脑血管疾病、其他部位原发性肿瘤等危及生命的疾病;凝血功能障碍;因 NSCLC 复发就诊;患传染性疾病;出现远处转移。本研究获我院伦理委员会批准(2016012502),所有患者均对本研究知情,并自愿签署同意书。

1.2 检测方法

主要仪器:石蜡切片机(德国 Leica 公司,RM2245 型)、烤片机(武汉俊杰电子有限公司,JK-5 型)、超低温冰箱(青岛海尔集团,DW86L338J 型)、光学显微镜(日本 OLYMPUS,CX21 型);主要试剂:抗 PD-1 抗体、抗 TIM-1 抗体(美国赛默飞世尔科技公司)。

采用免疫组化法检测 NSCLC 患者癌组织、癌旁组织(距离病灶 3 ~ 5 cm)中 PD-1、TIM-1 的表达情况。免疫组化染色:组织样本经 10% 甲醛固定,并石蜡包埋,石蜡切片厚度为 4 μm,置于载玻片备用。将切片分别经二甲苯Ⅰ、Ⅱ浸泡 10 min,然后经无水乙醇Ⅰ、Ⅱ各浸泡 10 min,经 95%、85% 乙醇各浸泡 5 min,双蒸馏水冲洗 5 min,经 PBS 清洗 3 次,每次 5 min。加入 3% H_2O_2 甲醇,在室温下反应 10 min,经 PBS 清洗 3 次。利用高压锅行抗原修复,采取柠檬酸钠缓冲液高温高压抗原修复法,取柠檬酸钠缓冲液加入沸水内,封盖。取玻片放置在金属染色架加热,使其经 PBS 浸泡 5 min,加热完毕后去除热源,开盖,待样本自然冷却,经 PBS 清洗 3 次。滴入正常山羊血清(10%),37 ℃反应 20 min。弃血清,加入抗 PD-1 抗体或抗 TIM-1 抗体,4 ℃孵育过夜,经 PBS 清洗3 次。甩去 PBS,室温孵育过夜后 37 ℃反应 1 h。加入二抗,37 ℃反应 40 min,经 PBS 清洗 3 次。甩去 PBS,经 DAB 显色,控制染色深度,经双蒸馏水冲洗,终止染色。行苏木素复染,再次经双蒸馏水冲洗。脱水、透明,封片。

1.3 染色结果评估

评估方法[7]:光学显微镜下随机选择 10 个高倍视野(×400)进行观察,分析染色情况,以细胞浆、胞膜内出现黄色或棕黄色颗粒判定为阳性细胞。染色强度:无染色(0 分)、淡黄色(1 分)、棕黄色(2 分)、棕褐色(3 分)。阳性细胞占比:0 ~ 10%(0 分)、11% ~ 25%(1 分)、26% ~ 50%(2 分)、51% ~ 75%(3 分)、75% 以上(4 分)。染色强度评分与阳性细胞占比评分的乘积≤2 分为低表达,>3 分为高表达。

1.4 随访

术后随访 24 个月,随访方式包括上门随访、电话随访、门诊随访,患者出院后根据医嘱定期复查。记录患者随访期间的无瘤生存率与总生存率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验。采用 *Spearman* 相关系数分析 PD-1 与 TIM-1 表达的相关性,并分析二者与临床病理特征的关系。经多因素 *Cox* 回归分析影响预后的危险因素,采用 *Kaplan-Meier* 法计算生存率,*log-rank* 检验比较不同 PD-1、TIM-1 表达患者的无瘤生存率与总生存率。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织、癌旁组织 PD-1、TIM-1 的表达情况及二者表达的相关性分析

癌组织中 PD-1、TIM-1 高表达率高于癌旁组织

($P<0.05$),见表1。免疫组化染色结果显示,PD-1、TIM-1在癌旁组织中无明显染色,在癌组织中可见明显的棕黄色或棕褐色染色,见图1。*Spearman* 相关系数分析结果显示,PD-1 与 TIM-1 表达呈正相关($r=0.745$, $P<0.001$)。

表1 癌组织、癌旁组织中 PD-1、TIM-1 表达情况比较[$n=125$,例(%)]

组织类型	PD-1		TIM-1	
	高表达	低表达	高表达	低表达
癌组织	77(61.60)	48(38.40)	89(71.20)	36(28.80)
癌旁组织	20(16.00)	105(84.00)	23(18.40)	102(81.60)
χ^2	54.730		70.458	
P	<0.001		<0.001	

2.2 NSCLC 患者 PD-1、TIM-1 表达与临床病理特征的关系

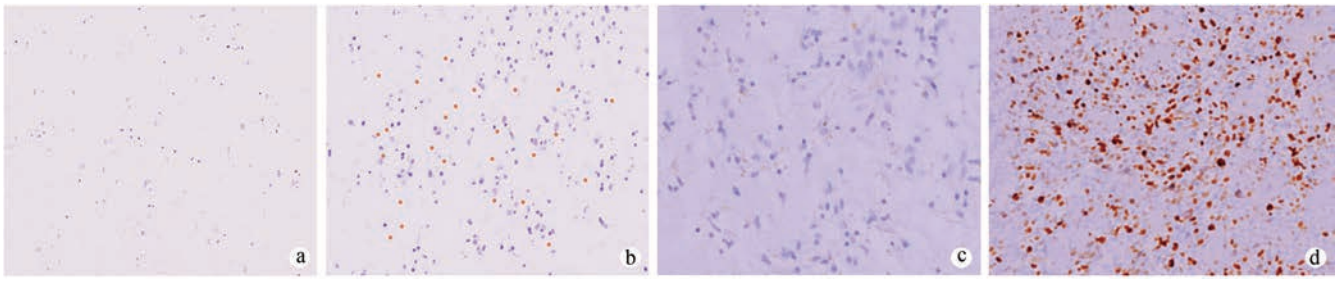
根据 PD-1、TIM-1 表达情况分成 PD-1、TIM-1 高表达组与 PD-1、TIM-1 低表达组。PD-1、TIM-1 高表达组临床分期Ⅲ期、中低分化、淋巴结转移、肿瘤直径≥3 cm 的比例高于 PD-1、TIM-1 低表达组($P<0.05$),见表2。

2.3 NSCLC 患者生存与死亡情况及多因素 *Cox* 回归分析

随访期间,125 例 NSCLC 患者中,死亡 34 例(27.20%),生存 91 例(72.80%)。多因素 *Cox* 回归分析显示,临床分期Ⅲ期、中低分化、淋巴结转移、肿瘤直径≥3 cm 及 PD-1、TIM-1 高表达是影响预后的危险因素($P<0.05$),见表3。

2.4 NSCLC 患者 PD-1、TIM-1 表达与预后的关系

随访期间,PD-1 高表达组的无瘤生存率为 59.74%,总生存率为 63.64%;PD-1 低表达组的无瘤生存率为 83.33%,总生存率为 87.50%,PD-1 高表达组的无瘤生存率、总生存率均低于 PD-1 低表达组($P<0.001$),见图2a、b。TIM-1 高表达组的无瘤生存率为 61.80%,总生存率为 66.29%;TIM-1 低表达组的无瘤生存率为 83.33%,总生存率为 88.89%,TIM-1 高表达组的无瘤生存率、总生存率均低于 TIM-1 低表达组($P<0.001$),见图2c、d。



a:癌旁组织中 PD-1 的表达;b:癌组织中 PD-1 的表达;c:癌旁组织中 TIM-1 的表达;d:癌组织中 TIM-1 的表达

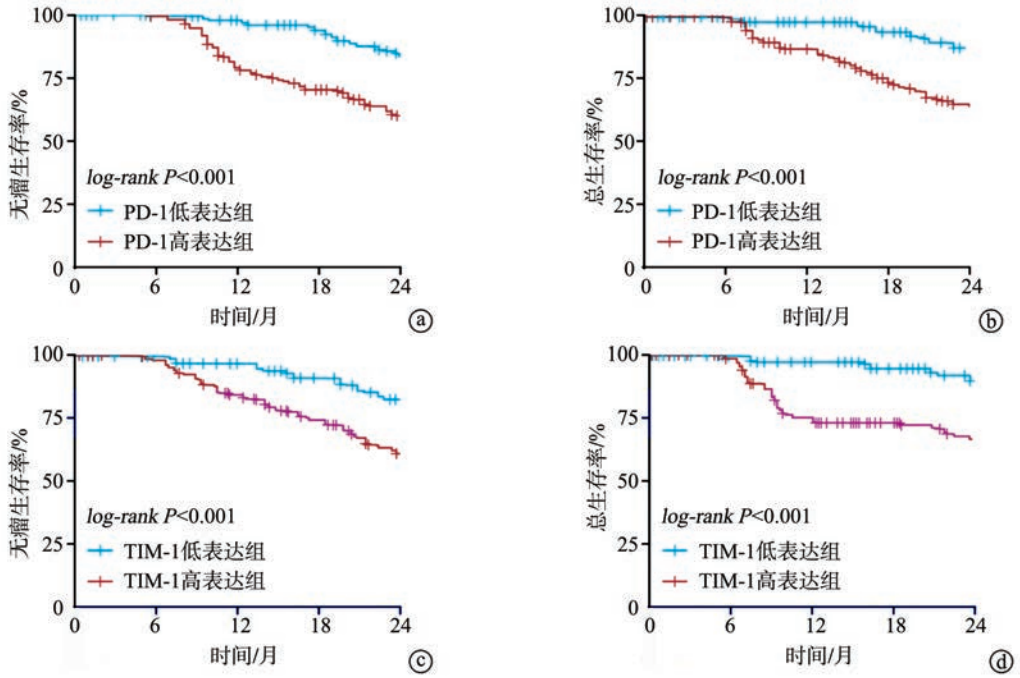
图1 免疫组化染色(×400)

表2 NSCLC 患者 PD-1、TIM-1 表达与临床病理特征的关系[例(%)]

项目		n	PD-1		χ^2	P	TIM-1		χ^2	P
			高表达组($n=77$)	低表达组($n=48$)			高表达组($n=89$)	低表达组($n=36$)		
性别	男	68	43(55.84)	25(52.08)	0.169	0.681	44(49.44)	24(66.67)	3.067	0.080
	女	57	34(44.16)	23(47.92)			45(50.56)	12(33.33)		
年龄	≥60 岁	52	31(40.26)	21(43.75)	0.148	0.700	39(43.82)	13(36.11)	0.627	0.428
	<60 岁	73	46(59.74)	27(56.25)			50(56.18)	23(63.89)		
临床分期	Ⅰ期	23	8(10.39)	15(31.25)	9.086	0.011	13(14.61)	10(27.78)	8.432	0.015
	Ⅱ期	35	22(28.57)	13(27.08)			21(23.60)	14(38.89)		
	Ⅲ期	67	47(61.04)	20(41.67)			55(61.80)	12(33.33)		
病理类型	腺癌	63	37(48.05)	26(54.17)	0.442	0.506	44(49.44)	19(52.78)	0.114	0.735
	鳞状细胞癌	62	40(51.95)	22(45.83)			45(50.56)	17(47.22)		
分化程度	高分化	58	30(38.96)	28(58.33)	4.462	0.035	36(40.45)	22(61.11)	4.400	0.036
	中低分化	67	47(61.04)	20(41.67)			53(59.55)	14(38.89)		
淋巴结转移	有	41	36(46.75)	5(10.42)	17.712	<0.001	37(41.57)	4(11.11)	10.791	0.001
	无	84	41(53.25)	43(89.58)			52(58.43)	32(88.89)		
肿瘤直径	≥3 cm	73	55(71.43)	18(37.50)	14.010	<0.001	60(67.42)	13(36.11)	10.339	0.001
	<3 cm	52	22(28.57)	30(62.50)			29(32.58)	23(63.89)		

表 3 NSCLC 患者预后的多因素 *Cox* 回归分析

变量	单因素		多因素	
	HR(95% *CI*)	*P*	*HR*(95% *CI*)	*P*
临床分期(Ⅲ期 *vs.* Ⅰ期、Ⅱ期)	4.561(1.456~10.003)	<0.001	3.154(1.200~7.103)	<0.001
分化程度(中低分化 *vs.* 高分化)	3.188(1.696~5.993)	<0.001	2.916(1.420~5.988)	0.004
淋巴结转移(有 *vs.* 无)	3.196(1.844~5.539)	<0.001	3.020(1.637~5.571)	<0.001
肿瘤直径(≥3 cm *vs.* <3 cm)	2.457(1.513~3.990)	<0.001	2.308(1.423~3.743)	0.001
PD-1(高表达 *vs.* 低表达)	2.117(1.416~3.165)	<0.001	2.576(1.374~4.830)	0.003
TIM-1(高表达 *vs.* 低表达)	2.613(1.678~4.069)	<0.001	3.187(1.756~5.784)	<0.001



a:不同 PD-1 表达患者的无瘤生存曲线;b:不同 PD-1 表达患者的总生存曲线;c:不同 TIM-1 表达患者的无瘤生存曲线;d:不同TIM-1 表达患者的总生存曲线

图 2 NSCLC 患者的 *Kaplan-Meier* 生存曲线

3 讨论

NSCLC 是全球比较常见的癌症,具有较高的发病率、复发率、转移率、病死率。随着临床诊断技术的发展,NSCLC 的检出率逐年增高,但受癌症浸润、转移、复发等因素影响,NSCLC 的预后仍然欠佳,5 年生存率未见明显改善[8]。既往临床采用常规肿瘤标记物(如鳞癌细胞抗原、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶等)评估肺癌病情,虽然有一定价值,但总体作用有限,敏感度、特异度不理想,对预后的评估效果较差[9]。近年来,有研究发现 PD-1 与肿瘤的发生密切相关,其对外周组织内 T 淋巴细胞活性有抑制作用,使癌细胞形成免疫抵抗机制[10]。另有研究指出,PD-1 与程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)表达增高能促进肿瘤细胞增殖,导致病情进展[11]。此外,王巨等[12]发现 TIM-1 对辅助性 T 淋巴细胞 1/辅助性 T 淋巴细胞 2 的平衡有调节作用,其在桥本甲状腺炎癌变患者中呈过表达,表明 TIM-1 也具有促癌作用。基于此,本研究通过探索 PD-1、TIM-1 在 NSCLC 中的表达情况及其对预后的影响,以期为 NSCLC 的诊治提供参考。

本研究结果显示,与癌旁组织相比,NSCLC 组织中 PD-1、TIM-1 高表达率更高,且 PD-1 与 TIM-1 表达呈正相关,表明二者可能共同参与 NSCLC 的发生进展。T 淋巴细胞所介导的免疫应答在抗肿瘤免疫中有重要作用,而 T 淋巴细胞活化需要依赖相关的协同刺激分子受体,PD-1 是一种非常重要的介导负性协同刺激受体,在 T 淋巴细胞中存在表达,PD-1/PD-L1 信号通路能对 T 淋巴细胞活化以及增殖进行抑制,导致 T 淋巴细胞凋亡,使癌细胞逃过免疫监视[13]。杨德松等[14]发现 PD-1/PD-L1 信号通路参与了 NSCLC 的进展,该信号通路具有负性调节作用,能抑制 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞受体信号路径的激活,从而抑制淋巴细胞增殖,帮助癌细胞免疫逃逸。TIM-1 是 TIM 家族的

重要一员,是共刺激分子,在 T 淋巴细胞表面存在表达,其异常表达可破坏 T 淋巴细胞亚群的免疫平衡,导致组织细胞出现恶变或者异常增生,引起癌变[15]。Halim等[16]指出 TIM-1 在正常组织内低表达,而在肾细胞癌、卵巢癌等恶性肿瘤中表达上调,这可能与其对免疫表型的调节作用有关,进一步证实了TIM-1具有促癌作用。由此可见,PD-1 与 TIM-1 高表达均具有促癌作用,可能通过共同破坏 T 淋巴细胞功能,促进癌细胞增殖。本研究结果显示,NSCLC 患者 PD-1、TIM-1 表达与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移、肿瘤直径有关。分析原因可能为 PD-1、TIM-1 在 NSCLC 中发挥促癌作用,二者表达水平越高,则越能促进癌症进展,导致 NSCLC 分期增高,分化程度降低,肿瘤增长速度加快,淋巴结转移风险增加。

已有研究证实,NSCLC 患者的预后与肿瘤临床分期、淋巴结转移等因素有关[17]。本研究结果显示,临床分期Ⅲ期、中低分化、淋巴结转移、肿瘤直径≥3 cm 是影响 NSCLC 患者预后的危险因素,与既往研究结论基本一致[18]。本研究还发现,PD-1、TIM-1 高表达也是影响 NSCLC 预后的危险因素,且二者高表达可导致患者术后 24 个月的无瘤生存率、总生存率降低。PD-1 能帮助癌细胞逃过免疫监视,而 TIM-1 可通过破坏 T 淋巴细胞亚群平衡,促进细胞恶变,二者均能加速癌症进展。Fujimoto 等[19]发现,NSCLC 患者经同步放/化疗后 PD-1 水平降低,且低表达的 PD-1 有利于改善患者预后,也提示 PD-1 表达与 NSCLC 预后有关,本研究结果与之吻合。但该研究未分析 PD-1 与 NSCLC 临床病理特征的关系,本研究分析了 PD-1、NSCLC 与患者临床病理特征及预后的关系,为 NSCLC 诊疗提供了更可靠的依据。

综上所述,PD-1、TIM-1 在 NSCLC 组织中高表达,其高表达是影响 NSCLC 预后的危险因素,对患者无瘤生存率、总生存率有较大影响。但本研究也有局限性,如分析危险因素时纳入变量较少,未来还需进一步完善病历资料,纳入更多变量予以探讨。

[参考文献]

[1] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446 - 454. doi: 10.1038/nature25183.

[2] Hwan CJ. Immunotherapy for non-small-cell lung cancer: current status and future obstacles[J]. Immune Netw, 2017, 17(6): 378 - 391. doi: 10.4110/in.2017.17.6.378.

[3] 闫风彩,金木兰,石 峰,等. PD-1/PD-L1 在恶性肿瘤中的表达及研究进展[J]. 诊断病理学杂志,2019,26(1):66 - 70. doi:10.3969/j.issn.1007 - 8096.2019.01.018.

[4] 周 舸,谢丽平,林涛发,等. 肝细胞癌组织中程序性死亡受体 1 和 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 的表达及意义[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(11):2450 - 2455. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5256.2020.11.011.

[5] 黄 健,任 莉,张绍斌,等. 程序性死亡受体 1 和程序性死亡配体 1 在结肠癌组织中的表达及与患者临床病理特征、预后的相关性[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020,28(7):499 - 503. doi:10.3969/j.issn.1671 - 038X.2020.07.04.

[6] 周 鹏,王汉东. Tim-1 在免疫应答及肿瘤中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2021,44(2):195 - 201. doi:10.3760/cma.j.issn.1673 - 4394.2021.02.013.

[7] 李 和,周 莉. 组织化学与免疫组织化学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:76.

[8] Chen X, Yu C, Jing G, et al. A novel USP9X substrate TTK contributes to tumorigenesis in non-small-cell lung cancer[J]. Theranostics, 2018, 8(9): 2348 - 2360. doi: 10.7150/thno.22901.

[9] 崔晓霞,宋 鹏,张 力. 小细胞肺癌诊疗新进展[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(6):355 - 362. doi:10.3779/j.issn.1009 - 3419.2019.06.05.

[10] 杜国强,王 瑾. PD-1/PD-L1 信号通路与肿瘤[J]. 解剖科学进展,2017,23(5):525 - 528. doi:10.16695/j.cnki.1006 - 2947.2017.05.022.

[11] 王月华. PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及其临床应用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(7):784 - 790. doi:10.3872/j.issn.1007 - 385X.2017.07.015.

[12] 王 巨,孙华文,曾 放,等. 外周血单个核细胞 Tim-3/Tim-1 mRNA 比值失衡对桥本甲状腺炎癌变的诊断意义[J]. 临床外科杂志,2014,22(7):511 - 513. doi:10.3969/j.issn.1005 - 6483.2014.07.019.

[13] 姜爱民,程 宇. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(20):3555 - 3560. doi:10.3969/j.issn.1672 - 4992.2020.20.019.

[14] 杨德松,苏 敏,王文祥. PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌中的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(14):726 - 730. doi:10.3969/j.issn.1000 - 8179.2017.14.159.

[15] Ye L, Zhang Q, Cheng Y, et al. Tumor-derived exosomal HMGB1 fosters hepatocellular carcinoma immune evasion by promoting TIM-1 + regulatory B cell expansion[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 145. doi: 10.1186/s40425 - 018 - 0451 - 6.

[16] Halim A, Bagley RG, Turner CD, et al. Prevalence and clinical implications of T-cell immunoglobulin mucin type-1 (TIM-1) in multiple tumor types[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7_suppl): 34. doi: 10.1200/JCO.2017.35.7.

[17] 阚强波,王俊峰. 手术治疗非小细胞肺癌预后多因素分析[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):75 - 78. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2018.01.024.

[18] 葛会景,郭占林. 非小细胞肺癌术后预后相关因素的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报,2018,40(6):650 - 653. doi:10.16343/j.cnki.issn.2095 - 512x.2018.06.031.

[19] Fujimoto D, Uehara K, Sato Y, et al. Alteration of PD-L1 expression and its prognostic impact after concurrent chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11373. doi: 10.1038/s41598 - 017 - 11949 - 9.

(编辑:贺绍梅)