

替雷利珠单抗联合 PC 方案治疗晚期肺癌的疗效及对血清 PI3K、Akt 的影响[△]

王 渊*, 谭 盼, 张 靖*(重庆大学附属黔江医院胸心外科, 重庆 409000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)03-0268-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.03.003



摘要 目的:探讨替雷利珠单抗联合 PC 方案(培美曲塞+顺铂)治疗晚期肺癌患者的效果。方法:选取 2021 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的晚期肺癌患者 82 例,采用计算机随机数字生成法分为观察组($n=41$)、对照组($n=41$)。对照组患者采用 PC 方案治疗,观察组患者在对照组的基础上联合应用替雷利珠单抗。比较两组患者的疾病缓解率及不良反应发生情况;比较两组患者治疗前、治疗 2 个周期和 4 个周期后血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平,T 淋巴细胞水平,血清磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)水平。结果:观察组患者的疾病缓解率为 56.10%(23/41),高于对照组的 34.15%(14/41),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2 个周期、4 个周期后,两组患者血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、PI3K 和 Akt 水平低于治疗前,且治疗 4 个周期后两组患者上述指标水平低于治疗 2 个周期后,观察组患者上述指标水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2 个周期、4 个周期后,观察组患者 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平高于治疗前,且高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:替雷利珠单抗联合 PC 方案治疗晚期肺癌的疗效确切,可降低肿瘤标志物水平,抑制 PI3K/Akt 信号通路,增强免疫功能,安全可靠。
关键词 晚期肺癌; PC 方案; 替雷利珠单抗; 免疫治疗; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路

Efficacy of Tislelizumab Combined with PC Regimen in the Treatment of Advanced Lung Cancer and Its Effects on Serum PI3K and Akt[△]

WANG Yuan, TAN Pan, ZHANG Jing (Dept. of Cardiothoracic Surgery, Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 409000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the effects of tislelizumab combined with PC regimen (pemetrexed + cisplatin) in the treatment of advanced lung cancer. METHODS: Totally 82 patients with advanced lung cancer in the hospital from Feb. 2021 to Feb. 2022 were extracted to be divided into the observation group ($n=41$) and the control group ($n=41$) via the random number table method. The control group was treated with PC regimen, while the observation group received tislelizumab on the basis of the control group. The disease remission rate and adverse reactions were compared between two groups. Before treatment, after 2 cycles of treatment and after 4 cycles of treatment, the levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), T lymphocytes, serum phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt) were compared between two groups. RESULTS: The disease remission rate of 56.10% (23/41) in the observation group was higher than that of 34.15% (14/41) in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After 2 cycles of treatment and after 4 cycles of treatment, the serum levels of CEA, CA125, CYFRA21-1, PI3K and Akt in two groups were lower than those before treatment, and after 4 cycles of treatment were lower than after 2 cycles of treatment, and the observation group were lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After 2 cycles of treatment and after 4 cycles of treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those before treatment and higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of tislelizumab combined with PC regimen in the treatment of advanced lung cancer is significant, which can reduce the level of tumor markers, inhibit the PI3K/Akt signaling pathway and enhance immune function with higher safety.
KEYWORDS Advanced lung cancer; PC regimen; Tislelizumab; Immunotherapy; Phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B signaling pathway

△ 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研计划面上项目 (No. 2020MSXM030151)

* 主治医师。研究方向:食管癌、肺癌诊治。E-mail:27384437@qq.com
通信作者:副主任医师。研究方向:食管癌、肺癌诊治。E-mail: zj5162100@163.com

肺癌是威胁生命健康的恶性肿瘤,晚期肺癌患者已错失最佳手术时机,临床多通过化疗干预。PC 方案(培美曲塞+顺铂)是治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的一线方案,对延长患者生存期有一定价值,但对晚期肺癌患者的总体效果仍难以满足

临床需求。近年来,免疫治疗在肺癌治疗中取得了重要突破,关于化疗方案联合免疫治疗的相关研究逐渐增多。肿瘤细胞可表达程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)而实现免疫抑制,并形成免疫逃逸,通过抑制PD-1与其配体(PD-L1)结合,有助于消灭肿瘤细胞^[1]。以该机制为靶点,PD-1/PD-L1抑制剂的出现为晚期肺癌治疗带来了新的曙光。目前,临床常用的PD-1/PD-L1抑制剂包括卡瑞利珠单抗、阿替利珠单抗和帕博利珠单抗等,但卡瑞利珠单抗的不良反较明显,阿替利珠单抗、帕博利珠单抗价格高昂,存在一定局限性。替雷利珠单抗在食管癌、肝细胞癌中的治疗效果已得到认可,但目前替雷利珠单抗治疗晚期肺癌的相关学术报道较少。本研究选取我院晚期肺癌患者,分析在PC方案治疗基础上联合替雷利珠单抗的应用价值,报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究经我院伦理委员会审批通过(批号:Z20-121)。选

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

组别	性别/例(%)		年龄/(\$\bar{x}\pm s\$,岁)	体重/(\$\bar{x}\pm s\$,kg)	TNM分期/例(%)		吸烟史/例(%)
	男性	女性			IIIc期	IV期	
观察组(n=41)	27(65.85)	14(34.15)	55.12±6.08	57.83±9.16	30(73.17)	11(26.83)	18(43.90)
对照组(n=41)	29(70.73)	12(29.27)	53.64±6.29	59.62±8.79	32(78.05)	9(21.95)	16(39.02)
χ^2	0.225		1.083	0.903		0.265	0.201
P	0.635		0.282	0.369		0.607	0.654

6 mL:30 mg)75 mg/m²+0.9%氯化钠注射液 500 mL,分3 d 静脉滴注,第1—3日,以21 d为1个治疗周期。观察组患者在对照组基础上联合应用替雷利珠单抗注射液[规格:100 mg(10 mL)],1次200 mg,静脉滴注,第1日,以21 d为1个治疗周期。两组患者均治疗4个周期。

1.3 观察指标

于治疗前、治疗2个周期和4个周期后抽取两组患者空腹静脉血3 mL,离心后取上层清液低温冷藏。(1)肿瘤标志物:采用电化学发光法,检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)和细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平,试剂盒购自南京金斯瑞生物科技有限公司。(2)免疫功能指标:采用FACSVia型流式细胞仪(上海三崑医疗设备有限公司)检测T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺水平,计算CD4⁺/CD8⁺。(3)血清PI3K、Akt水平:采用免疫荧光法,检测血清磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、蛋白激酶B(PKB/Akt)水平,试剂盒购自上海原鑫生物科技有限公司。(4)不良反应:比较两组患者不良反应发生情况,包括丙氨酸转氨酶升高、贫血、白细胞计数(WBC)降低、疲乏、皮疹、甲状腺功能异常和心脏毒性。

1.4 疗效评定标准

参考实体瘤诊断疗效标准^[3]进行评估,完全缓解(CR):病灶完全消失,持续时间≥4周;部分缓解(PR):病灶最大径之和缩小≥30%但病灶未完全消失,持续时间≥4周;疾病稳定(SD):病灶最大径之和缩小<30%或增加<20%,持续时间≥4周;疾病进展(PD):病灶最大径之和增加≥20%,持续时间≥4周。CR、PR纳入疾病缓解率。

1.5 统计学方法

通过SPSS 22.0统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料(肿瘤标志物指标、免疫功能指标、血清PI3K和Akt水平)以

取2021年2月至2022年2月我院收治的晚期肺癌患者82例。纳入标准:符合非小细胞肺癌临床诊断标准^[2];影像学检查显示纵隔团块状阴影,且纵隔镜检查阳性;TNM分期为IIIc—IV期;一般健康状况评分≤2分,可耐受化疗;表皮生长因子受体未突变;预估生存期>3个月。排除标准:中性粒细胞计数<1.5×10⁹/L者;肝肾功能异常,实验室指标>2倍正常值上限者;合并感染、发热和出血倾向者;对本研究药物过敏者;合并结核性病变者;合并凝血功能障碍者;未能接受随访观察者;入组前经放疗、化疗或靶向药物治疗者;有免疫系统病史或正在服用免疫抑制剂者。采用计算机随机数字生成法,将患者分为观察组(n=41)、对照组(n=41)。两组患者一般资料具有可比性,见表1。

1.2 方法

对照组患者采用PC方案治疗:注射用培美曲塞二钠[规格:500 mg(按C₂₀H₂₁N₅O₆计)]500 mg/m²+0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注10~30 min,第1日;顺铂注射液(规格:

$\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对t检验,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料(疾病缓解率、不良反应发生率)以率(%)表示,采用 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病缓解率

观察组患者的疾病缓解率为56.10%,高于对照组的34.15%,差异有统计学意义($\chi^2=3.989$, $P=0.046$),见表2。

表2 两组患者疾病缓解情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of disease remission rates between two groups [cases (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	疾病缓解
观察组(n=41)	2(4.88)	21(51.22)	16(39.02)	2(4.88)	23(56.10)
对照组(n=41)	1(2.44)	13(31.71)	21(51.22)	6(14.63)	14(34.15)

2.2 肿瘤标志物及免疫功能指标水平

组内比较:治疗2个周期、4个周期后,两组患者血清CEA、CA125和CYFRA21-1水平低于治疗前,且治疗4个周期后两组患者上述指标水平低于治疗2个周期后,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗2个周期、4个周期后,观察组患者CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组患者治疗4个周期后CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平与治疗2个周期后的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。组间比较:治疗2个周期、4个周期后,观察组患者血清CEA、CA125和CYFRA21-1水平低于对照组,CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 血清PI3K、Akt水平

组内比较:治疗2个周期、4个周期后,两组患者血清PI3K、Akt水平低于治疗前,且治疗4个周期后两组患者上述指标水平低于治疗2个周期后,差异均有统计学意义($P<$

0.05),见表4。组间比较:治疗2个周期、4个周期后,观察组患者血清PI3K、Akt水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 不良反应

两组患者均未见心脏毒性、肺毒性、甲状腺功能异常、肝肾

功能损伤和贫血等表现,不良反应以1—2级为主,治疗期间未出现不可耐受的患者。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

3 讨论

PC方案治疗晚期肺癌的效果已经过多项临床研究结果证

表3 两组患者治疗前后肿瘤标志物及免疫功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of tumor markers and immune function between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CEA/(ng/mL)	CA125/(U/mL)	CYFRA21-1/(ng/mL)	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组(n=41)	治疗前	6.35±1.14	64.87±7.94	5.62±1.06	56.24±6.48	28.67±3.94	1.25±0.34
对照组(n=41)	治疗前	6.12±1.06	62.18±8.25	5.38±0.97	57.91±6.21	29.42±4.06	1.30±0.37
	<i>t</i>	0.946	1.504	1.070	1.191	0.849	0.637
	<i>P</i>	0.347	0.136	0.288	0.237	0.399	0.526
观察组(n=41)	治疗2个周期后	4.69±0.84 ^a	48.69±7.44 ^a	3.36±0.78 ^a	62.19±7.05 ^a	33.08±4.34 ^a	1.54±0.41 ^a
对照组(n=41)	治疗2个周期后	5.37±1.02 ^a	54.78±7.92 ^a	4.09±0.85 ^a	58.12±6.48	30.11±4.11	1.33±0.34
	<i>t</i>	3.295	3.589	4.052	2.722	3.182	2.525
	<i>P</i>	0.002	0.001	0.000	0.008	0.002	0.014
观察组(n=41)	治疗4个周期后	4.09±0.88 ^{ab}	43.62±7.46 ^{ab}	2.85±0.67 ^{ab}	64.21±7.51 ^a	34.29±4.68 ^a	1.71±0.45 ^a
对照组(n=41)	治疗4个周期后	4.63±0.92 ^{ab}	50.13±8.19 ^{ab}	3.34±0.72 ^{ab}	58.46±7.05	30.97±4.21	1.35±0.38
	<i>t</i>	2.716	3.763	3.190	3.574	3.377	3.914
	<i>P</i>	0.008	0.000	0.002	0.001	0.001	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同组治疗2周期后比较,^b $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$; vs. the same group after 2 cycles of treatment, ^b $P<0.05$

表4 两组患者治疗前后血清PI3K、Akt水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab 4 Comparison of serum PI3K and Akt levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	PI3K			Akt		
	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后	治疗前	治疗2个周期后	治疗4个周期后
观察组(n=41)	8.25±1.76	4.84±1.12 ^a	3.77±0.91 ^{ab}	6.84±1.15	4.41±0.92 ^a	3.49±0.84 ^{ab}
对照组(n=41)	7.85±1.92	5.68±1.47 ^a	4.52±1.05 ^{ab}	6.62±1.06	5.25±0.98 ^a	4.13±0.95 ^{ab}
<i>t</i>	0.983	2.910	3.456	0.901	4.001	3.232
<i>P</i>	0.328	0.005	0.001	0.371	0.000	0.002

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同组治疗2周期比较,^b $P<0.05$

Note:vs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$; vs. the same group after 2 cycles of treatment, ^b $P<0.05$

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse reactions between two groups [cases (%)]

不良反应	观察组(n=41)			对照组(n=41)			χ^2	<i>P</i>
	1—2级	3—4级	合计	1—2级	3—4级	合计		
丙氨酸转氨酶升高	4 (9.76)	1 (2.44)	5 (12.20)	3 (7.32)	0 (0)	3 (7.32)	0.139	0.710
贫血	9 (21.95)	2 (4.88)	11 (26.83)	7 (17.07)	1 (2.44)	8 (19.51)	0.617	0.432
WBC降低	3 (7.32)	0 (0)	3 (7.32)	3 (7.32)	1 (2.44)	4 (9.76)	0.000	1.000
疲乏	4 (9.76)	0 (0)	4 (9.76)	3 (7.32)	0 (0)	3 (7.32)	0.000	1.000
皮疹	3 (7.32)	1 (2.44)	4 (9.76)	4 (9.76)	1 (2.44)	5 (12.20)	0.000	1.000
甲状腺功能异常	3 (7.32)	1 (2.44)	4 (9.76)	1 (2.44)	1 (2.44)	2 (4.88)	0.180	0.672
心脏毒性	2 (4.88)	1 (2.44)	3 (7.32)	1 (2.44)	0 (0)	1 (2.44)	0.263	0.608

实^[4-6]。PC方案中,培美曲塞可催化叶酸多谷氨酸合成酶转换为活性较强的多聚谷氨酸盐,降低胸苷酸合成酶活性,参与叶酸分解过程并拮抗叶酸生成,具有抑制肿瘤细胞繁殖的作用^[7]。顺铂具有细胞毒性作用,可直接损伤肿瘤细胞,并使肿瘤细胞DNA产生变异而抑制其复制功能^[8]。肿瘤进展、转移与免疫功能密切相关,近年来免疫治疗成为肿瘤研究新方向,探究免疫治疗药物联合化疗方案的效果成为临床研究热点。

替雷利珠单抗为新型PD-1抑制剂,可拮抗过度表达的PD-1分子,阻断PD-1通路对T细胞功能的抑制作用,纠正免疫逃逸,恢复机体免疫功能以增强抗肿瘤效果^[9]。本研究在PC方案基础上联合替雷利珠单抗治疗晚期肺癌患者,结果显示,观察组患者疾病缓解率明显更高,且治疗2个周期、4个周期后血清CEA、CA125和CYFRA21-1等肿瘤标志物水平持续降低。CEA为广谱肿瘤标志物,在肺癌、乳腺癌及结直肠癌等多种恶性肿瘤中均有表达,有研究表明,血清CEA水平与晚期肺癌患者生存期存在负相关关系^[10]。CA125为非特异性肿瘤标志

物,在肺癌患者血清中呈高水平表达,其水平变化可用于预测晚期肺癌生存期^[11]。CYFRA21-1广泛存在于上皮细胞,肺癌患者血清CYFRA21-1呈高水平表达,有研究结果指出,靶向治疗后晚期非小细胞肺癌患者血清CYFRA21-1水平明显降低^[12]。上述结果表明,在PC方案治疗基础上联合应用替雷利珠单抗可有效提高治疗效果,降低肿瘤标志物水平,主要是由于替雷利珠单抗可通过激活免疫、增强化疗敏感性等起到抗肿瘤作用。

肿瘤进展过程中,肿瘤特异性T细胞凋亡受PD-1机制介导,可促使肿瘤细胞发生免疫逃逸,降低机体免疫功能^[13]。有文献报道,肺癌患者外周血树突状细胞显著减少,细胞内脂质积累量增加,并作为抗原降低细胞功能,抑制抗肿瘤免疫^[14]。替雷利珠单抗为人源化免疫球蛋白G4抗PD-1单克隆抗体,其在晚期肺癌中对免疫功能的影响机制如下:肿瘤细胞表面的相容性抗原复合物与T细胞受体相结合,导致T细胞功能受到抑制,难以有效杀伤肿瘤细胞,替雷利珠单抗可通过阻断该过程使T细胞恢复活性,增强免疫应答^[15-16]。进一步分析发

现,治疗2个周期、4个周期后,观察组患者血清PI3K、Akt水平降低更加明显,提示替雷利珠单抗对免疫功能的影响可能与介导PI3K/Akt信号通路有关。PI3K/Akt信号通路具有调节细胞周期、抑制细胞凋亡、调控细胞转移及侵袭的作用,肝癌治疗的相关报道指出,通过抑制PI3K/Akt信号通路可增强药物的抗肿瘤作用^[17];另有研究结果证实,抑制PI3K/Akt信号通路有助于增强顺铂化疗敏感性^[18]。肿瘤细胞PD-L1通过特异性结合PD-1使其氨基酸序列募集磷酸酶-2,导致下游因子PI3K去磷酸化,从而抑制T淋巴细胞正常增殖、活化,介导肿瘤细胞免疫逃逸^[19-20]。PD-1/PD-L1是肿瘤中免疫稳态的关键因素,其对T淋巴细胞、B细胞均有介导作用,而PI3K/Akt信号通路对B细胞发育、分化至关重要。有研究结果证实,重组PD-1能通过刺激PD-L1而诱导B细胞对T细胞的免疫活性发挥抑制作用^[21]。抗PD-1可降低B细胞中PI3K/Akt信号通路活性,证实PD-1/PD-L1信号通路与PI3K/Akt信号通路可相互调节。PD-1/PD-L1信号通路与PI3K/Akt信号通路在介导肿瘤细胞免疫逃逸中具有交叉作用,可改变肿瘤免疫微环境,替雷利珠单抗阻断PD-1与PD-L1结合时可阻断下游蛋白激酶PI3K去磷酸化,抑制下游Akt等通路活化,继而正向调控T细胞活性,增强对肿瘤细胞免疫杀伤作用^[22-23]。因此,替雷利珠单抗对促进晚期肺癌患者免疫功能恢复有重要价值。另外,替雷利珠单抗作为晚期非小细胞肺癌新型一线治疗药物,关于其安全性的相关报道仍然较少。虽然本研究结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),提示治疗方案具有一定安全性,但由于纳入病例数较少,存在一定偏倚性,仍需临床多中心研究进行证实。

综上所述,替雷利珠单抗可通过介导PD-1/PD-L1、PI3K/Akt信号通路增强免疫应答,具有调节免疫功能、增强化疗敏感性的作用,联合PC方案治疗晚期肺癌患者可有效提高疾病缓解率,降低肿瘤标志物水平,安全可靠。

参考文献

- [1] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1512-1522.
- [2] 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.
- [3] 王正,王娟,郭春惠,等.应用RECIST1.1评价标准评估晚期非小细胞肺癌化疗疗效[J]. *影像研究与医学应用*, 2017, 1(7): 54-55.
- [4] LANGER C J, PAZ-ARES L G, WOZNIAK A J, et al. Safety analyses of pemtrexed-cisplatin and pemtrexed maintenance therapies in patients with advanced non-squamous NSCLC: retro-spective analyses from 2 phase III studies [J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(5): 489-496.
- [5] ZHOU S Y, ZUO L J, HE X H, et al. Efficacy and safety of rh-endostatin (Endostar) combined with pemtrexed/cisplatin followed by rh-endostatin plus pemtrexed maintenance in non-small cell lung cancer: a retrospective comparison with standard chemotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(11): 1354-1360.
- [6] KANEDA T, YOSHIOKA H, TAMIYA M, et al. Differential efficacy of cisplatin plus pemtrexed between L858R and del-19 in advanced EGFR-mutant non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 6.
- [7] FIALA O, HOSEK P, PESEK M, et al. Prognostic role of serum

- C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemtrexed [J]. *Neoplasma*, 2017, 64(4): 605-610.
- [8] TAMIYA M, TAMIYA A, SHIROYAMA T, et al. Phase I study of cisplatin plus pemtrexed with erlotinib and bevacizumab for chemotherapy-naïve advanced non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR mutations [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(4): 608-614.
- [9] YU R, WANG W Q, LI T, et al. RATIONALE 311: tislelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for localized esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(31): 4081-4089.
- [10] YOSHIMURA A, UCHINO J, HASEGAWA K, et al. Carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 responses as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(3): 227-234.
- [11] ZHANG Y X, HUANG J F, ZOU Q Z, et al. Methylated PTGER4 is better than CA125, CEA, Cyfra211 and NSE as a therapeutic response assessment marker in stage IV lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 3229-3238.
- [12] REN H, HU Y, XIE T, et al. Effect of gefitinib on serum EGFR and CYFRA21-1 in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4167-4175.
- [13] GRIFFIN G K, WEIRATHER J L, ROEMER M G M, et al. Spatial signatures identify immune escape via PD-1 as a defining feature of T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 137(10): 1353-1364.
- [14] HOU Y, ZANG D Y, LI X M, et al. Effect of cytokine-induced killer cells combined with dendritic cells on the survival rate and expression of 14-3-3 ζ and p-bad proteins in Lewis lung cancer cell lines [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1815-1820.
- [15] 李跃, 王长利. 巨噬细胞与PD-1/PD-L1轴在肿瘤进展和治疗中的作用 [J]. *癌症*, 2020, 39(10): 437-444.
- [16] LEE S H, LEE H T, LIM H, et al. Crystal structure of PD-1 in complex with an antibody-drug tislelizumab used in tumor immune checkpoint therapy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(1): 226-231.
- [17] TAN W L, ZHU S C, CAO J, et al. Inhibition of MMP-2 expression enhances the antitumor effect of sorafenib in hepatocellular carcinoma by suppressing the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9): 1543-1553.
- [18] XIA A Z, LI H H, LI R, et al. Co-treatment with BEZ235 enhances chemosensitivity of A549/DDP cells to cisplatin via inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling and downregulation of ERCC1 expression [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2353-2362.
- [19] CRETELLA D, DIGIACOMO G, GIOVANNETTI E, et al. PTFEN alterations as a potential mechanism for tumor cell escape from PD-1/PD-L1 inhibition [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1318.
- [20] ZHANG X H, ZENG Y Y, QU Q X, et al. PD-L1 induced by IFN- γ from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways promoted progression of lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6): 1026-1033.
- [21] LIU M, WEI F, WANG J, et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate the immunosuppressive functions of PD-1⁺PD-L1⁺ Bregs through PD-L1/PI3K/AKT/NF- κ B axis in breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 465.
- [22] 王静, 陈洁, 胡春, 等. PI3K/AKT通路通过Nr2途径调控PD-L1在非小细胞肺癌中的表达 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(6): 419-427.
- [23] QIN S K, FINN R S, KUDO M, et al. RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(16): 1811-1822.

(收稿日期:2022-07-06 修回日期:2022-11-27)