

# PD-1/PD-L1 抑制剂与非小细胞肺癌的临床研究进展

张欣 高洁 张慧勤 惠开元 蒋晓东

**摘要** 肺癌是全球癌症患者死亡的首要原因,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要病理类型,预后欠佳。近年来,免疫治疗极大改善了部分 NSCLC 患者的生存预后。其中,针对 PD-1/PD-L1 免疫检查点的免疫治疗被批准用于 NSCLC 患者并取得了良好的临床反应。本文综述了 PD-1/PD-L1 抑制剂单药或联合化疗、放疗、靶向治疗在 NSCLC 的研究结果,并概述了目前免疫治疗的局限性及未来可行的研究方向。

**关键词** 非小细胞肺癌 免疫检查点抑制剂 化疗 放疗 靶向治疗

**中图分类号** R734 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.036

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌患者的 85%,由于早期症状不典型以及缺乏有效的早期筛查方法,大多数肺癌患者就诊时处于晚期,其中发生远处转移患者的 5 年生存率只有 6%<sup>[1]</sup>。含铂双药化疗是晚期 NSCLC 的主要治疗方法,但中位生存时间也仅 9~12 个月<sup>[2]</sup>。随着靶向治疗的引入,如表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR TKIs)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂,肺癌治疗效果显著提高。然而,几乎所有患者最终都会对此类药物产生耐药性,因此需要新的治疗方式<sup>[3]</sup>。

免疫治疗,尤其是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已成为包括 NSCLC 在内的许多实体肿瘤的常规治疗方法。ICIs 可通过靶向抑制免疫检查点分子,缓解肿瘤细胞对 T 淋巴细胞的抑制作用,常见的免疫检查点分子包括程序性死亡受体 1/配体 1(programmed cell death 1/programmed cell death-ligand 1, PD-1/PD-L1)及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated

antigen 4, CTLA-4)。在 NSCLC 患者中,无论是 PD-1/PD-L1 抑制剂单药或者联合其他治疗方法都显示出良好的疗效,为 NSCLC 患者带来了新的希望。本文将重点阐述 PD-1/PD-L1 抑制剂单药或联合其他方案治疗 NSCLC 的研究结果,并概述目前免疫治疗的局限性。

## 一、PD-1/PD-L1 抑制剂单药应用

纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗是针对 PD-1 的抗体,阿特珠单抗、德瓦鲁单抗是针对 PD-L1 的抗体,目前这 5 种药物都被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗 NSCLC 患者。Checkmate-017/Checkmate-057 是两项随机 III 期临床研究,分别在既往接受过含铂双药治疗的晚期鳞状和非鳞状 NSCLC 患者中比较纳武单抗与多西他赛的疗效。汇总分析 Checkmate-017/Checkmate-057 的研究结果,纳武单抗组和多西他赛组的 5 年无进展生存期(progression free survival, PFS)为 8.0% (95% CI: 5.4%~11.2%) 和 0<sup>[4]</sup>。纳武单抗组的 5 年总生存期(overall survival, OS)为 13.4% (95% CI: 10.4%~16.9%),多西他赛组为 2.6% (95% CI: 1.4%~4.5%)<sup>[4]</sup>。在鳞状和非鳞状组织类型中,纳武单抗组的 5 年 OS 分别为 12.3% (95% CI: 7.4%~18.5%) 和 14.0% (95% CI: 10.2%~18.3%),多西他赛组分别为 3.6% (95% CI: 1.4%~7.8%) 和 2.1% (95% CI: 0.9%~4.4%)<sup>[4]</sup>。纳武单抗组的 OS 显著延长(HR=0.68, 95% CI: 0.59~0.78)<sup>[4]</sup>。

Checkmate-078 是一项主要以中国人群为主的

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81702813);江苏省自然科学基金资助项目(面上项目)(BK20191211);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX21-1152)

作者单位:222061 南京医科大学连云港临床医学院(张欣、高洁、蒋晓东);222061 连云港市第一人民医院(张欣、高洁、张慧勤、惠开元、蒋晓东)

通信作者:蒋晓东,教授,主任医师,博士生导师,电子邮箱:jx-dysy1970@163.com

Ⅲ期多中心随机对照实验,旨在评估纳武单抗与多西他赛在晚期 NSCLC 患者中的疗效。结果显示,纳武单抗与多西他赛比较,中位 OS 为 11.9 个月 vs 9.5 个月,3 年 OS 为 19.0% (95% CI: 14.6% ~ 23.1%) vs 12.0% (95% CI: 7.1% ~ 17.1%)。3 年 PFS 分别为 7.0% (95% CI: 4.2% ~ 9.9%) 和 2.0% (95% CI: 0.3% ~ 4.8%)<sup>[5]</sup>。

KEYNOTE - 024 是一项多中心随机对照Ⅲ期临床研究,对 PD - L1 高表达 (tumor proportion score, TPS  $\geq$  50%) 的晚期 NSCLC 患者进行了帕博利珠单抗单药治疗与含铂双药化疗的比较<sup>[6]</sup>。研究结果显示,帕博利珠单抗组的 5 年 OS 为 31.9% (95% CI: 24.5% ~ 39.5%),化疗组 5 年 OS 为 16.3% (95% CI: 10.6% ~ 23.0%);帕博利珠单抗组的 3 年和 5 年 PFS 分别为 22.8% (95% CI: 16.3% ~ 29.9%) 和 12.8% (95% CI: 7.4% ~ 19.8%),而化疗组未达到 5 年 PFS,且 3 年 PFS 仅为 4.1% (95% CI: 1.3% ~ 9.4%)。帕博利珠单抗治疗相关不良反应 (adverse events, AEs) 的发生率为 76.6%,而化疗组 AEs 的发生率为 90.0%<sup>[6]</sup>。

EMPOWER - Lung 1 是一项关于西米普利单抗治疗晚期 NSCLC 的全球多中心开放性Ⅲ期临床研究,在 PD - L1 TPS  $\geq$  50% 的患者中,西米普利单抗组与化疗组的中位随访时间分别为 10.8 个月 vs 10.2 个月,中位缓解期分别为 16.7 个月 vs 6.0 个月。中位 PFS 分别为 8.2 个月 vs 5.7 个月 (HR = 0.54, 95% CI: 0.43 ~ 0.68,  $P < 0.001$ ),西米普利单抗组尚未达到中位 OS (95% CI: 17.9 ~ NE) 个月,而化疗组的中位 OS 为 14.2 (95% CI: 11.2 ~ 17.5) 个月 (HR = 0.57, 95% CI: 0.42 ~ 0.77,  $P = 0.0002$ ),结果表明,西米普利单抗较化疗组而言,改善了患者的 OS 和 PFS<sup>[7]</sup>。

来自Ⅱ期 POPLAR 和Ⅲ期 OAK 临床研究结果显示,阿特珠单抗相比多西他赛可以延长患者的生存时间<sup>[8]</sup>。在 POPLAR 研究中,阿特珠单抗组和多西他赛组的 4 年 OS 分别为 14.8% (95% CI: 8.7% ~ 20.8%) 和 8.1% (95% CI: 3.2% ~ 13.0%),在 OAK 研究中,两组的 4 年 OS 分别为 15.5% (95% CI: 12.4% ~ 18.7%) 和 8.7% (95% CI: 6.2% ~ 11.3%)。长期随访研究表明,与多西他赛比较,阿特珠单抗临床获益更佳<sup>[8]</sup>。PACIFIC 研究的 5 年随访结果显示,德瓦鲁单抗组与安慰剂组的 5 年 OS 分别为 42.9% (95% CI: 38.2% ~ 47.4%) 与 33.4% (95% CI: 27.3% ~

39.6%),5 年 PFS 为 33.1% (95% CI: 28.0% ~ 38.2%) 与 19.0% (95% CI: 13.6% ~ 25.2%),这些结果表明,NSCLC 患者在放化疗后接受德瓦鲁单抗单药治疗仍可获得持久的 OS 和 PFS<sup>[9]</sup>。从这些研究中可以看出,单药应用 PD - 1/PD - L1 抑制剂需要考虑肿瘤组织 PD - L1 的表达,PD - L1 TPS  $\geq$  50% 的患者或许更能从单药治疗中获益。

## 二、PD - 1/PD - L1 抑制剂联合化疗

化疗除了发挥细胞毒作用外,还通过诱导免疫原性细胞死亡或破坏免疫抑制肿瘤微环境发挥免疫调节作用<sup>[10]</sup>。临床前研究证明,以铂类药物为基础的化疗可以增加 CD8<sup>+</sup> T 细胞、抗原递呈细胞的成熟以及调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 和髓源性抑制细胞 (myeloid - derived suppressor cells, MDSC) 的下调<sup>[11]</sup>。在非免疫原性肿瘤微环境,使用化疗可能将其转化为免疫原性微环境,从而增强免疫治疗的活性<sup>[12]</sup>。

Borghaei 等<sup>[13]</sup>对 KEYNOTE - 021、KEYNOTE - 189、KEYNOTE - 407 进行综合疗效评估,这 3 项试验共纳入 1328 例患者,中位生存时间为 28 个月。与化疗比较,帕博利珠单抗联合化疗改善 OS (HR = 0.63, 95% CI: 0.50 ~ 0.79) 和 PFS (HR = 0.68, 95% CI: 0.56 ~ 0.83)。帕博利珠单抗联合化疗组中 16 例患者完成了 2 年治疗;客观缓解率为 87.5% (95% CI: 61.7% ~ 98.4%),3 年 OS 率为 100%。联合治疗组中 AEs 发生率为 99.2%,而单独化疗组中 AEs 发生率为 98.9%,AEs  $\geq$  3 级的发生率分别是 71.4% 和 72.0%<sup>[13]</sup>。Wang 等<sup>[14]</sup>对 20 项随机对照试验进行 Meta 分析,结果表明,与化疗比较,ICIs 治疗的死亡风险比显著降低 (HR = 0.76, 95% CI: 0.70 ~ 0.82) 和疾病进展率下降 (HR = 0.75, 95% CI: 0.68 ~ 0.84);ICIs 治疗的客观缓解率显著高于化疗 (RR = 1.44, 95% CI: 1.26 ~ 1.64)。ICIs 联合化疗比 ICIs 单药治疗具有更大的 PFS 获益 (HR = 0.65, 95% CI: 0.59 ~ 0.73) 与化疗比较差异有统计学意义 (HR = 0.87, 95% CI: 0.77 ~ 0.98,  $P < 0.01$ )<sup>[14]</sup>。这些研究提示,化疗或许能够发挥免疫治疗增敏作用,两者联合可以让患者的临床获益更明显。

## 三、PD - 1/PD - L1 抑制剂联合放疗

放疗可以作为一种原位疫苗,导致局部抗原递呈细胞增加对癌症新抗原的摄取和识别,并且可以通过释放胞质 DNA 和刺激 I 型干扰素途径,创造了促炎性细胞因子环境。细胞毒性 T 细胞可以被辐射激活

对抗非自身抗原,并转运到肿瘤部位<sup>[15]</sup>。因此,放疗可能与免疫治疗发挥协同作用。

PACIFIC 研究表明,局部晚期 NSCLC 患者在同步放化疗后使用德瓦鲁单抗治疗,OS 和 PFS 均得到改善<sup>[9]</sup>。亚组分析发现,在放化疗结束后 14 天内使用德瓦鲁单抗的患者与 14 天后才使用德瓦鲁单抗的患者比较,OS 和 PFS 得到改善。这或许提示在放疗后尽快开始免疫治疗,可以获得最大效益。在小鼠模型中发现,与其他治疗时机比较,放疗期间联合 PD-1 抑制剂治疗能促进免疫激活<sup>[16]</sup>。目前已有多个关于 ICI 同步放射治疗的 I 期及 II 期临床试验。NICOLAS 是一项单臂 II 期试验,对局部晚期不可切除的 NSCLC 患者进行放化疗的同时给予纳武单抗治疗<sup>[17]</sup>。该研究结果提示,1 年 PFS 为 53.7% (95% CI: 42.0% ~ 64.0%), 中位 PFS 为 12.7 (95% CI: 10.1 ~ 22.8) 个月, 中位 OS 为 38.8 (95% CI: 26.8 ~ NE) 个月, 2 年 OS 为 63.7% (95% CI: 51.9% ~ 73.4%)。DETERRED 是一项关于阿特珠单抗联合放化疗治疗不可切除 NSCLC 的 II 期试验,该研究分为两个部分,第 1 部分是在常规放疗后序贯化疗联合免疫治疗,第 2 部分是同时化放疗联合免疫治疗,后化疗联合免疫治疗维持治疗<sup>[18]</sup>。这两部分实验的总体毒性比较示,总体 AEs $\geq$ 3 级:80% vs 80%;免疫相关 AEs $\geq$ 3 级:30% vs 20%。初步疗效结果显示,第 1 部分实验的中位随访时间为 22.5 个月,中位 PFS 为 18.6 个月,OS 为 22.8 个月。第 2 部分实验的中位随访时间为 15.1 个月,中位 PFS 为 13.2 个月,尚未达到 OS。相关研究表明,PD-1 抑制剂同步放化疗是可以耐受的,并且 12 个月的 PFS 有望达到 69.7%<sup>[19]</sup>。DOLPHIN 研究是一项评估德瓦鲁单抗同步放疗治疗局部晚期 NSCLC 患者的多中心 II 期研究,研究结果目前尚未发布<sup>[20]</sup>。

#### 四、PD-1/PD-L1 抑制剂联合靶向治疗

致癌基因可以通过减少肿瘤抗原表达和减少瘤床 T 淋巴细胞浸润,从而形成免疫抑制的肿瘤微环境,靶向治疗通过使肿瘤细胞死亡导致抗原释放,从而增强抗肿瘤免疫应答。目前,多项关于 EGFR TKIs 联合免疫治疗治疗 NSCLC 患者的临床试验正在开展。

研究表明,EGFR 激活可以上调 NSCLC 肿瘤细胞中 PD-L1 及其他免疫抑制因子表达,导致免疫重塑。Peng 等<sup>[21]</sup>研究发现,HGF、MET 扩增和 EGFR-T790M 可以上调 NSCLC 中 PD-L1 的表达,从而促

进肿瘤细胞的免疫逃逸,其中 MAPK 和 PI<sub>3</sub>K 通路均参与诱导 PD-L1 过表达,而 NF- $\kappa$ B 通路仅参与 EGFR-T790M 诱导的 PD-L1 表达。Gettinger 等<sup>[22]</sup>在 21 例 EGFR 突变的 NSCLC 患者中评估厄洛替尼联合纳武单抗治疗的安全性和有效性(20 例患者接受厄洛替尼预处理,1 例患者为初治)。在安全方面,有 5 例患者发生了 3 级 AEs。在临床疗效方面,客观缓解率为 15%,24 周的 PFS 为 48%。1 例初治患者实现了完全缓解,且持续缓解超过 5 年。因此,研究者认为,EGFR 突变的 NSCLC 患者可以在纳武单抗联合厄洛替尼获得持久的效果,并且不良反应可以耐受<sup>[22]</sup>。TATTON 研究评估了奥希替尼联合德瓦鲁单抗对 EGFR 突变的晚期 NSCLC 的治疗效果<sup>[23]</sup>。该试验分为 A/B 两部分,A 部分纳入既往接受 EGFR TKIs 治疗的患者,B 部分是初次进行 EGFR TKIs 治疗的患者。分别有 23 例和 11 例患者接受了 A 部分和 B 部分的治疗。试验中最常见的 AEs 是腹泻(50%)、恶心(41%)和食欲下降(35%)。在 A 部分中,客观缓解率为 43% (95% CI: 23% ~ 66%);中位缓解持续时间为 20.4 个月。在 B 部分中,客观缓解率为 82% (95% CI: 48% ~ 98%),中位缓解持续时间为 7.1 个月,中位 PFS 为 9.0 (3.5 ~ 12.3) 个月<sup>[23]</sup>。而在德瓦鲁单抗与吉非替尼联合使用时, $\geq$ 3 级 AEs 的发生率高达 65%<sup>[24]</sup>。值得注意的是,靶向药物和 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用相关的不良事件在研究中存在很大差异。有研究提出应进一步确定不同类型的不良事件是否具有药物特异性,进一步深入了解最佳剂量、用药顺序,或许可以避免或减少不良事件的发生<sup>[25]</sup>。

#### 五、肺癌免疫治疗的局限性

免疫治疗给肿瘤患者带来了希望,有效延长了患者的生存时间,尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂在治疗 NSCLC 患者时表现出了良好的有效性和安全性,然而,仍有许多原因限制了免疫治疗的全面应用。首先,并不是所有患者都能从免疫治疗中获益,实际上肺癌免疫治疗的有效率不超过 30%,总体有效率约 20%,部分患者在使用免疫治疗后甚至出现疾病超进展<sup>[26]</sup>。而且尚无最好地预测免疫治疗反应的方法。肿瘤组织中 PD-L1 表达是目前唯一获得 FDA 批准的免疫治疗疗效预测生物学标志物。然而,因为 PD-L1 的动态表达,局部检测的 PD-L1 不能够准确体现整体水平,PD-L1 表达阴性的患者也能够免疫治疗获益,因此,肿瘤组织 PD-L1 并非完美的疗

效预测标志物。目前,液体活检以“微创、经济、高效的检测生物学标志物”的特点正在快速发展,或许有望弥补组织检测 PD - L1 的缺陷<sup>[27]</sup>。其次,免疫治疗是通过重新激活免疫系统发挥抗肿瘤作用,当它对正常组织产生过度免疫时,可能导致免疫相关不良事件,例如免疫性肺炎,当其与放疗或靶向药物联用可以增加疗效的同时不良事件风险也会增加<sup>[28]</sup>。另外,与其他药物类似,免疫治疗也会产生耐药性,包括原发性耐药、适应性耐药和获得性耐药。目前免疫耐药机制逐渐清晰,不管是肿瘤细胞内还是肿瘤细胞外,许多免疫治疗耐药的机制已被发现,但距离临床转化应用仍有距离<sup>[29]</sup>。

综上所述,免疫治疗不管是单药治疗,或者是联合传统治疗方法,都在一定程度上改善了晚期 NSCLC 的生存预后。NSCLC 患者免疫治疗的时代似乎已经到来。可是肿瘤患者大多存在个体差异,如何更好地识别能够免疫治疗获益的患者,如何最好地管理免疫相关毒性反应,如何解决免疫耐药现象是今后需要重点研究的方向。

#### 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7 - 33
- 2 Ramalingam S, Belani CJT. Systemic chemotherapy for advanced non - small cell lung cancer: recent advances and future directions [J]. *Oncologist*, 2008, 13(S1): 5 - 13
- 3 高琳, 虞永峰, 陆舜. EGFR 靶向治疗的现状机遇和挑战 [J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(10): 495 - 500
- 4 Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, *et al.* Five - year outcomes from the randomized, phase III trials checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non - small - cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 723 - 733
- 5 Chang J, Wu YL, Lu S, *et al.* Three - year follow - up and patient - reported outcomes from CheckMate 078: nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non - small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2021, 165: 71 - 81
- 6 Reck M, Rodríguez Abreu D, Robinson A, *et al.* Five - year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non - small - cell lung cancer with pd - li tumor proportion score  $\geq$  50 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(21): 2339 - 2349
- 7 Sezer A, Kilickap S, Gümüŝ M, *et al.* Cemiplimab monotherapy for first - line treatment of advanced non - small - cell lung cancer with PD - L1 of at least 50%: a multicentre, open - label, global, phase 3, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10274): 592 - 604
- 8 Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in pretreated patients with nscl: final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials [J]. *Thorac Oncol*, 2021, 16(1): 140 - 150
- 9 Spigel D, Faivre - Finn C, Gray J, *et al.* Five - year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non - small - cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2022, doi: 10. 1200/JCO. 21. 01308
- 10 Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, *et al.* Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin [J]. *Oncogene*, 2010, 29(4): 482 - 491
- 11 Tseng C, Hung C, Alvarez R, *et al.* Pretreatment with cisplatin enhances E7 - specific CD8 + T - Cell - mediated antitumor immunity induced by DNA vaccination [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3185 - 3192
- 12 Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, *et al.* Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy [J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 343 - 354
- 13 Borghaei H, Langer C, Paz - Ares L, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non - small cell lung cancer without tumor PD - L1 expression: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials [J]. *Cancer*, 2020, 126(22): 4867 - 4877
- 14 Wang C, Qiao W, Jiang Y, *et al.* The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non - small - cell lung cancer: a systematic review and Meta - analysis [J]. *Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4913 - 4927
- 15 Grassberger C, Ellsworth S, Wilks M, *et al.* Assessing the interactions between radiotherapy and antitumour immunity [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(12): 729 - 745
- 16 Dovedi S, Adlard A, Lipowska - Bhalla G, *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD - L1 blockade [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5458 - 5468
- 17 Peters S, Felip E, Dafni U, *et al.* Progression - free and overall survival for concurrent nivolumab with standard concurrent chemoradiotherapy in locally advanced stage III A - B NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform NICOLAS Phase II Trial (European Thoracic Oncology Platform 6 - 14) [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 278 - 288
- 18 Lin S, Lin Y, Yao L, *et al.* Phase II trial of concurrent atezolizumab with chemoradiation for unresectable NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 248 - 257
- 19 Jabbour S, Berman A, Decker R, *et al.* Phase I trial of pembrolizumab administered concurrently with chemoradiotherapy for locally advanced non - small cell lung cancer: a nonrandomized controlled trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(6): 848 - 855
- 20 Tachihara M, Tsujino K, Ishihara T, *et al.* Rationale and design for a multicenter, phase ii study of durvalumab plus concurrent radiation therapy in locally advanced non - small cell lung cancer: the DOLPHIN study (WJOG11619L) [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 9167 - 9173
- 21 Peng S, Wang R, Zhang X, *et al.* EGFR - TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD - L1 expression [J].

- Mol Cancer, 2019, 18(1): 165
- 22 Gettinger S, Hellmann M, Chow L, *et al.* Nivolumab plus erlotinib in patients with egfr - mutant advanced NSCLC [J]. Thorac Oncol, 2018, 13(9): 1363 - 1372
- 23 Ahn M, Cho B, Ou X, *et al.* Brief report: osimertinib plus durvalumab in patients with EGFR - mutated, advanced non - small cell lung cancer: a phase 1b, open - label, multicenter trial [J]. Thorac Oncol, 2022, doi: 10. 1016/j. jtho. 2022. 01. 012
- 24 Liang H, Liu X, Wang. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors in non - small - cell lung cancer treatment [J]. Onco Targets Therapy, 2018, 11: 6189 - 6196
- 25 薛怀博, 赵国刚, 熊永福. 肝癌免疫治疗联合靶向治疗的研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(1): 191 - 194
- 26 Ferrara R, Mezquita L, Texier M, *et al.* Hyperprogressive disease in patients with advanced non - small cell lung cancer treated with PD - 1/PD - L1 inhibitors or with single - agent chemotherapy [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1543 - 1552
- 27 张敏, 陈骏. 液体活检在非小细胞肺癌中的临床应用进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(10): 723 - 728
- 28 Chen C, Wu B, Zhang C, *et al.* Immune - related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: an updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 95: 107498
- 29 李典. 免疫检查点 PD - 1/PD - L1 抑制剂耐药机制与治疗策略的研究进展 [J]. 中外医疗, 2021, 40(17): 195 - 198
- (收稿日期: 2022 - 03 - 03)  
(修回日期: 2022 - 04 - 21)
- 
- (上接第 172 页)
- 14 Moreira Lopes TC, Mosser DM, Goncalves R. Macrophage polarization in intestinal inflammation and gut homeostasis [J]. Inflamm Res, 2020, 69(12): 1163 - 1172
- 15 Murray PJ, Allien JE, Biswas SK, *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. Immunity, 2014, 41(1): 14 - 20
- 16 Chistiakov DA, Bobryshev YV, Nikiforov NG, *et al.* Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: the associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes [J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 436 - 445
- 17 Chen Y, Lui VC, Rooijen NV, *et al.* Depletion of intestinal resident macrophages prevents ischaemia reperfusion injury in gut [J]. Gut, 2004, 53(12): 1772 - 1780
- 18 Brencher L, Verhaegh R, Kirsch M. Attenuation of intestinal ischemia - reperfusion - injury by  $\beta$  - alanine: a potentially glycine - receptor mediated effect [J]. J Surg Res, 2017, 211: 233 - 241
- 19 Wen S, Li X, Ling Y, *et al.* HMGB1 - associated necroptosis and Kupffer cells M1 polarization underlies remote liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats [J]. FASEB J, 2020, 34(3): 4384 - 4402
- 20 Liu WF, Wen SH, Zhang JH, *et al.* Treatment with recombinant trichinella spiralis cathepsin b - like protein ameliorates intestinal ischemia/reperfusion injury in mice by promoting a switch from M1 to M2 macrophages [J]. J Immunol, 2015, 195(1): 317 - 328
- 21 Ashraf R, Shan NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014, 54(7): 938 - 956
- 22 Jiang P, Yang W, Jin Y, *et al.* Lactobacillus reuteri protects mice against Salmonella typhimurium challenge by activating macrophages to produce nitric oxide [J]. Microb Pathog, 2019, 137: 103754
- 23 Jang SE, Han MJ, Kim SY, *et al.* Lactobacillus plantarum CLP - 0611 ameliorates colitis in mice by polarizing M1 to M2 - like macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(1): 186 - 192
- 24 Hu J, Deng F, Zhao B, *et al.* Lactobacillus murinus alleviate intestinal ischemia/reperfusion injury through promoting the release of interleukin - 10 from M2 macrophages via Toll - like receptor 2 signaling [J]. Microbiome, 2022, 10(1): 38
- 25 Shi Y, Li S, Zhang H, *et al.* The effect of macrophage polarization on the expression of the oxytocin signalling system in enteric neurons [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 261
- 26 Liu L, Guo H, Song A, *et al.* Progranulin inhibits LPS - induced macrophage M1 polarization via NF -  $\kappa$ B and MAPK pathways [J]. BMC Immunol, 2020, 21(1): 32
- 27 Luo J, Qian A, Oetjen LK, *et al.* TRPV4 channel signaling in macrophages promotes gastrointestinal motility via direct effects on smooth muscle cells [J]. Immunity, 2018, 49(1): 107 - 1019
- 28 Matheis F, Muller PA, Graves CL, *et al.* Adrenergic signaling in muscularis macrophages limits infection - induced neuronal loss [J]. Cell, 2020, 180(1): 64 - 78
- 29 郭瑞琪. 桔梗皂苷 D 依赖 AMPK 调节巨噬细胞极化改善小鼠肠道炎症的相关机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021
- 30 刘雪珂. 人参皂苷 Rg1 干预 Nogo - B/RhoA 信号调节复发性结肠炎小鼠巨噬细胞水平的作用机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020
- 31 Liu ZM, Lai HJ, Guan XD, *et al.* Terlipressin relieves intestinal and renal injuries induced by acute mesenteric ischemia via PI<sub>3</sub>K/Akt pathway [J]. Int J Med Sa, 2020, 17(17): 2751 - 2762
- 32 Fre S, Huyahe M, Mourikis P, *et al.* Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine [J]. Nature, 2005, 435(7044): 964 - 968
- 33 Li Z, Nie M, Yu L, *et al.* Blockade of the notch signaling pathway promotes M2 macrophage polarization to suppress cardiac fibrosis remodeling in mice with myocardial infarction [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 639476
- 34 贾昊文. 异甜菊醇通过上调 miR - 146a 影响巨噬细胞表型改善小鼠肠缺血再灌注损伤 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020
- 35 Susnik N, Sørensen - Zender I, Rong S, *et al.* Ablation of proximal tubular suppressor of cytokine signaling 3 enhances tubular cell cycling and modifies macrophage phenotype during acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2014, 85(6): 1357 - 1368
- (收稿日期: 2022 - 03 - 19)  
(修回日期: 2022 - 04 - 11)