



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.007

· 论著 ·

治疗前后外周血程序性死亡受体 1⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞水平变化及其与非小细胞肺癌患者免疫治疗反应性的相关性

彭婷 张天蔚 钟业腾 林明冠 李永富

[摘要] **目的** 探讨治疗前后外周血程序性死亡受体 1 (PD-1)⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞水平变化与非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者免疫治疗反应性的相关性。**方法** 将 109 例 NSCLC 患者根据疗效分为疾病控制组 (DC 组, 75 例) 及疾病进展组 (PD 组, 34 例), 收集其一般资料、临床资料、治疗前后 T 细胞占比、T 细胞占比差值、比值、变化率及临床疗效并进行组间比较。相关因素分析采用多因素 *logistic* 回归分析。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估相关因素对 NSCLC 患者免疫治疗反应性的预测价值。**结果** DC 组程序性死亡配体 1 (PD-L1) < 1% 比例低于 PD 组, 而 PD-L1 > 50% 比例高于 PD 组; 治疗后 DC 组 CD3⁺ T 细胞占比高于同组治疗前及同期 PD 组, 而 PD-1⁺ CD8⁺ T 细胞占比均低于同组治疗前及同期 PD 组; DC 组患者治疗前后 PD-1⁺ CD8⁺ T 细胞占比差值、比值及变化率均低于同期 PD 组 ($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示, PD-1⁺ CD8⁺ T 细胞占比比治疗前后变化率及 PD-L1 是影响 NSCLC 患者免疫治疗反应性的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, PD-1⁺ CD8⁺ T 细胞治疗前后变化率联合 PD-L1 对 NSCLC 患者免疫治疗反应性具有一定的预测价值 ($P < 0.001$)。**结论** PD-1⁺ CD8⁺ T 细胞动态变化情况与 NSCLC 患者免疫治疗反应性具有显著的相关性。

[关键词] 非小细胞肺癌; 免疫治疗; T 淋巴细胞; 程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1

[中图分类号] R374.2

[文献标识码] A

Changes of programmed death receptor 1⁺ CD8⁺ T lymphocyte levels in peripheral blood before and after treatment and its correlation with immunotherapy reactivity in patients with non-small cell lung cancer Peng Ting*, Zhang Tianwei, Zhong Yeteng, Lin Mingguan, Li Yongfu. * Department of clinical laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570311, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between changes of programmed death receptor 1 (PD-1)⁺ CD8⁺ T lymphocytes in peripheral blood and immunotherapy reactivity in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) before and after treatment. **Methods** A total of 109 NSCLC patients were divided into disease control (DC) group (75 cases) and disease progression (PD) group (34 cases) according to the efficacy. General data, clinical data, T lymphocyte proportion, T lymphocyte proportion difference, ratio and change rate before and after treatment, clinical efficacy were collected and compared between groups. The correlation factors were analyzed by multi-factor *logistic* regression analysis. Receiver operating characteristics (ROC) curve was used to assess the predictive value of relevant factors for immunotherapy responsiveness in patients with NSCLC. **Results** The proportion with programmed death ligand 1 (PD-L1) < 1% in DC group was lower than that in PD group, while the proportion with PD-L1 > 50% was higher than that in PD group; After treatment, the proportion of CD3⁺ T lymphocytes in DC group was higher than that before treatment and PD group at the same period, while the proportion of PD-1⁺ CD8⁺ T lymphocytes was lower than that before treatment and PD group at the same period; The proportion difference, ratio and change rate of lymphocytes in PD-1⁺ CD8⁺ T before and after treatment in DC group were lower than those in PD group ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that the change rate of PD-1⁺ CD8⁺ T lymphocyte ratio before and after treatment and PD-L1 were independent risk factors affecting immunotherapy reactivity in NSCLC patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the change rate of PD-1⁺ CD8⁺ T lymphocytes before and after treatment combined with PD-L1 had a certain predictive value for immunotherapy responsiveness in NSCLC patients ($P < 0.001$). **Conclusion** The dynamic changes of

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (19A200109)

作者单位: 570311 海口, 海南医学院第二附属医院检验科 (彭婷、张天蔚、钟业腾、林明冠), 肿瘤内科 (李永富)

PD-1⁺CD8⁺T cells were significantly correlated with immunotherapy responsiveness in NSCLC patients.

[Key words] Non-Small Cell Lung Cancer; Immunotherapy; T Lymphocytes; Programmed death receptor 1/Programmed death ligand 1

伴随近年来免疫治疗药物的不断普及,中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的预后情况较前有所改善^[1-3]。但并非所有 NSCLC 患者对于免疫治疗均有较好的反应,相关指南中对于反应不佳的患者建议早期更换其他治疗方案改善预后^[4]。程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)主要表达于 T 淋巴细胞(以下简称 T 细胞),由于 PD-1 阳性导致 PD-1⁺CD8⁺T 细胞功能障碍,且具有抑制 T 细胞活动的作用,进而抑制细胞免疫导致肿瘤细胞清除障碍,最终导致病情发展^[5]。本研究旨在探讨 PD-1⁺CD8⁺T 细胞表达情况与 NSCLC 患者治疗效果的相关性,为 NSCLC 患者治疗反应性预测提供参考。

对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 1 月~2022 年 6 月于我院确诊的 NSCLC 患者 109 例为研究对象,其中男 79 例、女 30 例,年龄 38~82 岁,平均年龄(56.72±12.77)岁。纳入标准:(1)年龄>18 周岁;(2)均符合文献[6]中 NSCLC 的诊断标准、TNM 分期≥Ⅲ期且不能进行手术切除;(3)均达到 NSCLC 患者免疫治疗的标准^[7]。排除标准:(1)免疫治疗不耐受;(2)预计生存周期<6 个月;(3)既往合并有自身免疫性疾病或使用免疫抑制类药物治疗,停药周期<1 个月;(4)严重肝肾功能障碍;(5)合并其他恶性肿瘤肌病;(7)既往进行过免疫治疗且疗效不佳。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者及家属均知情同意。

2. 方法

(1)免疫治疗方案:参照文献[5]中推荐的方案,主要免疫治疗方案采用免疫检查点抑制剂(ICIs)帕博利珠单抗注射液 200 mg/m²或阿替利珠单抗注射液 1 200 mg 静滴每 21 d 1 次,4 个周期为 1 个疗程,期间需联合含铂类药物(如顺铂、卡铂等)进行双药化疗,根据患者病灶组织学特点选择含紫杉醇类、吉西他滨及培美曲塞等化疗药物及抗血管生成药物贝伐珠单抗联合抗肿瘤治疗^[5]。

(2)流式细胞检测:采用流式细胞仪检查患者外周血中 T 细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)占比,计算 PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比,结果以阳性率表示。PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比=PD-1⁺CD8⁺T 细胞/CD8⁺T 细胞。

(3)观察指标及治疗反应性判断:收集所有患者的一般资料、临床资料、治疗前后 T 细胞相对表达水平及 T 细胞差值、比值和变化率。1 个疗程结束后对

肿瘤临床疗效评价标准进行制定^[8],结局分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。对于治疗反应的评价标准,疾病控制(DC)=CR+PR+SD。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。相关因素分析采用多因素 logistic 回归分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关因素对 NSCLC 患者免疫治疗反应性的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 所有患者一般资料及临床资料比较:109 例患者中 CR 2 例、PR 24 例、SD 49 例、PD 34 例。根据疗效将所有患者分为 DC 组(75 例)及 PD 组(34 例)。DC 组 PD-L1<1% 患者比例低于 PD 组,而 PD-L1>50% 患者比例高于 PD 组($P < 0.05$),两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者治疗前后 T 细胞相对表达水平及动态变化情况比较:治疗后 DC 组 CD3⁺T 细胞占比均高于同组治疗前及同期 PD 组,而 PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比均低于同组治疗前及同期 PD 组($P < 0.05$)。见表 2。两组治疗前后 CD3⁺T 细胞占比差值、比值及变化率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。DC 组治疗前后 PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比差值、比值及变化率均低于 PD 组($P < 0.001$)。见表 3。

3. NSCLC 患者免疫治疗反应性影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示 PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比治疗前后变化率及 PD-L1 均是影响 NSCLC 患者免疫治疗反应性的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

4. PD-1⁺CD8⁺T 细胞治疗前后变化率联合 PD-L1 对 NSCLC 患者免疫治疗反应性的预测价值:PD-1⁺CD8⁺T 细胞治疗前后变化率联合 PD-L1 对 NSCLC 患者免疫治疗反应性具有一定的预测价值[曲线下面积(AUC)=0.863,95%CI 0.778~0.947, $P < 0.001$],准确率为 88.07%、敏感度为 67.71%、特异度为 98.86%。Hosmer-Lemeshow 检验结果显示 $\chi^2 = 13.160$, $P = 0.106$,提示拟合度较高,对于 NSCLC 患者免疫治疗反应性具有一定的预测价值。经 Bootstrap 自抽样方法对验证

表 1 两组患者一般资料及临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史	既往治疗反应性			基础治疗方案		本次治疗方案		
						未治疗	DC	PD	帕博利 珠单抗	阿替利 珠单抗	ICI _s	ICI _s + 化疗	ICI _s + 抗血管
DC 组	75	56.23 ± 11.04	54/21	21.04 ± 1.39	59(78.7)	22(29.3)	41(54.7)	12(16.0)	47(62.7)	28(37.3)	19(25.3)	36(48.0)	11(14.7)
PD 组	34	58.03 ± 14.92	25/9	20.98 ± 1.94	21(61.7)	10(29.4)	16(47.1)	8(23.5)	21(61.8)	13(38.3)	8(23.5)	12(35.3)	7(20.6)
χ^2 值		0.629	0.027	0.162	2.612		0.233		0.008			1.259	
P 值		0.531	0.868	0.871	0.106		0.631		0.928			0.262	

组别	例数	TNM 分期		基因突变情况					PD-L1			病理分型		
		Ⅲ期	Ⅳ期	KRAS 突变	EGFR 突变	ERBB2 突变	MET 突变	ROS-1 融合	<1%	1% ~ 49%	≥50%	腺癌	鳞癌	其他
DC 组	75	13(17.3)	62(82.7)	40(53.3)	24(32.0)	7(9.3)	2(2.7)	2(2.7)	10(13.3) ^a	26(34.7)	39(52.0) ^a	39(52.0)	24(32.0)	12(16.0)
PD 组	34	7(20.6)	24(70.6)	18(52.9)	10(29.4)	4(11.8)	1(2.9)	1(2.9)	16(47.1)	11(32.4)	7(20.6)	16(47.1)	12(35.3)	6(17.7)
χ^2 值		0.395		0.035	0.073	0.152	0.007	0.007		15.026			0.204	
P 值		0.531		0.852	0.787	0.696	0.935	0.935		<0.001			0.651	

注:与 PD 组比较,^a $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后 T 细胞相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ T 细胞占比 (%)	CD4 ⁺ T 细胞占比 (%)	CD8 ⁺ T 细胞占比 (%)	PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞占比 (%)
DC 组	治疗前	75	61.34 ± 14.98	45.37 ± 9.04	35.49 ± 8.23
	治疗后	75	68.24 ± 12.98 ^{ab}	44.37 ± 10.04	38.37 ± 7.33
PD 组	治疗前	34	63.87 ± 17.43	43.04 ± 10.42	36.31 ± 10.21
	治疗后	34	60.37 ± 14.09	40.23 ± 12.37	37.24 ± 10.04

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期 PD 组比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后 CD3⁺ T 细胞及 PD-1⁺ CD8⁺ T 细胞占比动态变化指标比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	CD3 ⁺ T 细胞占比			PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞占比		
		治疗前后差值	治疗前后比值	治疗前后变化率	治疗前后差值	治疗前后比值	治疗前后变化率
DC 组	75	10.59(- 4.28, 20.98)	1.17(0.81, 1.39)	0.21(0.00, 0.42)	-15.80(- 20.53, - 8.83)	0.63(0.47, 0.78)	-0.39(- 0.51, - 0.25)
PD 组	34	-6.40(- 18.39, 10.07)	0.98(0.72, 1.46)	-0.01(- 0.20, 0.23)	-3.61(- 11.34, 3.76)	1.13(0.93, 1.49)	-0.01(- 0.38, 0.25)
t 值		1.321	1.145	-1.311	4.493	4.271	6.079
P 值		0.186	0.252	0.197	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 NSCLC 患者免疫治疗效果反应性影响因素的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	S. E.	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
治疗后 CD3 ⁺ T 细胞占比	-0.009	0.022	0.148	0.701	0.991	0.949 ~ 1.036
治疗后 PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞占比	-0.038	0.044	0.759	0.384	0.963	0.884 ~ 1.049
PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞占比	0.002	0.085	0.001	0.981	1.002	0.849 ~ 1.183
治疗前后差值						
PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞占比	4.261	3.921	1.182	0.239	70.905	0.033 ~ 885.159
PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞占比	4.471	1.909	5.482	0.019	87.354	2.071 ~ 3 686.29
PD-L1	-	-	12.157	0.002	-	-
<1%	2.901	0.847	11.732	0.001	18.188	3.459 ~ 95.648
1% ~ 49%	1.859	0.869	4.572	0.033	6.416	1.168 ~ 35.261
≥50%	-	-	-	-	1	-
常量	1.343	6.588	0.042	0.838	3.832	-

CD8⁺ T 细胞治疗前后变化率联合 PD-L1 预测可能性绝对误差为 0.031,一致性良好。

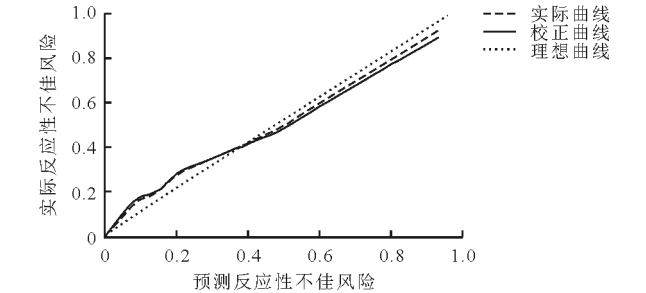


图 1 预测 NSCLC 患者免疫治疗反应性的校正曲线

讨 论

T 细胞作为细胞免疫中的重要组成部分,对于 NSCLC 患者疾病的发生及发展影响显著,同时目前国内使用的靶向免疫治疗方案多为 PD-1/PD-L1 抑制剂,其治疗过程中对于患者影响最大的为 T 细胞的分化情况,故采用 T 细胞作为 NSCLC 患者免疫治疗的预测指标具有理论上的可行性^[9]。

本研究显示,DC 组患者治疗后 CD3⁺ T 细胞占比

集进行内部验证,绘制校正曲线(图 1),显示 PD-1⁺

较同期 PD 组明显升高。CD3⁺T 细胞是淋巴母细胞分化为 T 细胞的主要分型,其可进一步分化为辅助 T 细胞(CD3⁺CD4⁺)、细胞毒 T 细胞(CD3⁺CD8⁺)、CD4⁺T 细胞纯真亚群(CD4⁺CD45RA⁺/CD4⁺CD45RA⁺62L⁺)和记忆亚群(CD4⁺CD45RA⁻/CD4⁺CD45RO⁺)、功能亚群(CD28⁺)、激活亚群(CD38⁺、HLA⁻DR⁺)、凋亡亚群(CD95⁺)等,从而构成细胞免疫过程中抗原信号传导、识别及处理功能,是抑制肿瘤细胞生长的主要成分^[10]。Zhang 等^[11]研究指出,NSCLC 中晚期患者存在 T 细胞功能障碍,通过对比发现,PD 患者治疗后 T 细胞较治疗前有所减低,虽然差异并无统计学意义,但仍存在一定下降趋势,说明 PD 患者经过免疫治疗并不能改善淋巴母细胞分化情况,从而导致病情无法得到有效控制,这一观点在目前相关研究结论上仍存在争论,但综合临床资料来看,PD 患者 PD-L1 表达 $\leq 1\%$ 占比较高,故影响 T 细胞功能的可能不仅只有 PD-1/PD-L1 阳性这一途径,还需开展基础研究对 NSCLC 患者 T 细胞功能影响的各类基因进行分析,从而进一步完善治疗方案。但 Paik 等^[12]研究结果显示,DC 组和 PD 组治疗前后 T 细胞动态变化情况比较差异均无统计学意义,可能是由于 T 细胞分化受多方面影响,且由于并非所有 T 细胞均对免疫治疗药物敏感,故患者 T 细胞总数变化情况并不明显。如前所述,CD8⁺表达的 T 细胞为细胞毒 T 细胞,其主要功能是接受目标抗原后对产生特殊抗原的细胞进行杀灭,对 NSCLC 细胞的清除作用较明显,同时有研究指出,CD8⁺T 细胞分化水平高的 NSCLC 患者预后相对较好,故 CD8⁺T 细胞可能对 NSCLC 患者病情有显著影响^[13]。PD-1/PD-L1 是一组参与 T 细胞调控、抑制 T 细胞杀灭正常组织的蛋白,但在肿瘤组织中,由于 PD-1/PD-L1 异常表达从而导致肿瘤细胞发生免疫逃逸是导致恶性肿瘤细胞扩散的重要原因。相关研究显示,PD-1 在 NSCLC 患者肿瘤组织及 T 细胞表面的高表达可能是引起疾病进展的重要影响因素^[14]。由此可见,PD-1/PD-L1 是 NSCLC 的重要影响因素。本研究中两组患者 PD-L1 及 PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比比较差异均有统计学意义,在证实前述研究结果的同时,说明目前 PD-1/PD-L1 为主的免疫治疗方式并非对全部 NSCLC 患者有效。Chen 等^[15]研究指出,CD8⁺T 细胞是 T 细胞种群中受 PD-1/PD-L1 影响最明显的一类,可能是由于其受体蛋白在 CD8⁺T 细胞上表达突出,故本研究对比两组患者 PD-1⁺CD8⁺T 细胞结果并提示其有作为 NSCLC 患者免疫治疗反应性预测指标的潜力。

多因素 logistic 回归分析结果显示,PD-L1 及 PD-1⁺CD8⁺T 细胞治疗前后变化率是影响 NSCLC 患者治

疗反应性的独立危险因素,而将治疗后 T 细胞及 PD-1⁺CD8⁺T 细胞占比、PD-1⁺CD8⁺T 细胞治疗前后差值及比值除外独立影响因素,具体原因如下:(1)由于 T 细胞分类较多,并非所有 T 细胞受到免疫治疗后均会发生改变,且其变化情况可能更多受到机体其他因素影响,故削弱了其 NSCLC 免疫治疗反应性的相关性^[16];(2)治疗前后差值、比值及变化率均由治疗前后指标计算而来,从理论上来说,变化率相较其他两组指标对于基线资料影响的消除更彻底,故其相关性也相对较高。构建模型的 ROC 曲线分析结果显示,PD-1⁺CD8⁺T 细胞治疗前后变化率联合 PD-L1 对 NSCLC 患者免疫治疗反应性具有一定的预测价值,但敏感度有待提升,通过分析国内外相关研究发现,NK 细胞、IL 等均与免疫治疗反应性相关,今后可联合上述指标开展预测,增加样本量,开展多中心研究,完善预测模型并进行更深入的研究。

综上,PD-1⁺CD8⁺T 细胞动态变化情况与 NSCLC 患者免疫治疗反应性具有显著的相关性,但预测模型的效能还有待进一步提升。

参 考 文 献

- [1] Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 586-597.
- [2] 袁鹏, 李文会, 岳天华, 等. 放射性¹²⁵I 粒子植入配合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物的影响[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(3): 189-191.
- [3] 姬巧霞, 张红斌, 王愿, 等. 晚期非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变的危险因素及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的疗效分析[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 211-215.
- [4] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
- [5] Broderick SR. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Thorac Surg Clin, 2020, 30(2): 215-220.
- [6] 中华人民共和国卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版)[EB/OL]. (2018-12-21). [2023-05-15] <http://www.nhc.gov.cn/vzwy/s7659/201812/h21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>.
- [7] 周彩存, 王洁, 步宏, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2): 65-76.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] Kim CG, Hong MH, Kim KH, et al. Dynamic changes in circulating PD-1 + CD8 + T lymphocytes for predicting treatment response to PD-1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2021, 143: 113-126.
- [10] Winkler I, Woś J, Bojarska-Junak A, et al. An association of iNKT + / CD3 + / CD161 + lymphocytes in ovarian cancer tissue with CA125 serum concentration[J]. Immunobiology, 2020, 225(6): 152010.
- [11] Zhang W, Pan Y, Gou P, et al. Effect of xanthohumol on Th1/Th2 balance in a breast cancer mouse model[J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 280-288.
- [12] Paik D, Yao L, Zhang Y, et al. Human gut bacteria produce TH17-modulating bile acid metabolites[J]. Nature, 2022, 603(7903): 907-912.
- [13] Chen SW, Zhu SQ, Pei X, et al. Cancer cell-derived exosomal circUSP7 induces CD8 + T cell dysfunction and anti-PD1 resistance by regulating the miR-934/SHP2 axis in NSCLC[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 144.
- [14] Banta KL, Xu X, Chitre AS, et al. Mechanistic convergence of the TIGIT and PD-1 inhibitory pathways necessitates co-blockade to optimize anti-tumor CD8 + T cell responses[J]. Immunity, 2022, 55(3): 512-526. e9.
- [15] Chen L, Diao L, Yang Y, et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1/PD-L1 Blockade[J]. Cancer Discov, 2018, 8(9): 1156-1175.
- [16] Ross SH, Cantrell DA. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 411-433.

(收稿日期:2023-05-15)

(本文编辑:余晓曼)