

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.021

非小细胞肺癌组织中 NF- κ B p65 与 PD-1、PD-L1 表达的相关性 以及对预后的预测价值分析 *

王 星¹ 李小忠² 宁 峰³ 董玉婷¹ 江 静^{4Δ}

(1 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710089; 2 西安交通大学第一附属医院肿瘤内科 陕西 西安 710089;

3 西安交通大学第一附属医院病理科 陕西 西安 710089; 4 陕西中医药大学附属医院肿瘤四病区 陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:研究非小细胞肺癌(NSCLC)组织中核因子- κ B(NF- κ B)与程序性死亡受体 1(PD-1)和程序性死亡配体 1(PD-L1)表达的相关性以及对其预后的预测价值。**方法:**回顾性收集 2014 年 7 月至 2017 年 6 月期间我院收治的 NSCLC 患者的临床资料和病理组织标本共 80 例作为研究对象,另选取同期 30 例癌旁正常肺组织,免疫组化法检测组织中 NF- κ B p65、PD-1 和 PD-L1 的表达情况,分析 PD-1 和 PD-L1 表达的影响因素及与 p65 的相关性,Logistic 回归分析影响患者预后的因素,分析 p65、PD-1 和 PD-L1 表达与患者预后的关系。**结果:**NSCLC 组织中的 p65、PD-1 和 PD-L1 的阳性表达率均显著高于正常对照组织($P<0.05$)。TNM 分期、分化程度、淋巴结是否转移和 p65 表达为影响 PD-1 和 PD-L1 表达的因素($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果表明,p65 与 PD-1、PD-L1 呈正相关($P<0.05$)。TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、p65、PD-1 和 PD-L1 的表达均为影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素。p65、PD-1 和 PD-L1 阴性表达组患者的总生存期(OS)显著长于 p65、PD-1 和 PD-L1 阳性表达患者($P<0.05$)。**结论:**NF- κ B p65 与 PD-1、PD-L1 的表达密切相关,p65、PD-1 和 PD-L1 的表达情况对 NSCLC 患者的预后具有较高的预测价值。

关键词:非小细胞肺癌;核因子- κ B;程序性死亡受体 1;程序性死亡配体 1

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)02-313-05

Analysis of Correlation between NF- κ B p65 and PD-1, PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer Tissues and Its Prognostic Value*

WANG Xing¹, LI Xiao-zhong², NING Feng³, DONG Yu-ting¹, JIANG Jing^{4Δ}

(1 Department of Clinical laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China;

2 Department of Medical oncology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China;

3 Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China; 4 Department of Oncology Four wards, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

ABSTRACT Objective: To analysis the correlation between nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 and programmed cell death-1(PD-1), programmed death ligand-1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and its prognostic value. **Methods:** 80 NSCLS cases clinical datas and pathological specimens from July 2014 to June 2017 were collected as research objects, another 30 normal lung tissues were collected as control group, the expression of NF- κ B p65, PD-1 and PD-L1 in tissues were detected by immunohistochemistry method, the influencing factors of PD-1 and PD-L1 and correlation were analysed, the influencing factors of prognosis were analysed by Logistic regression analysis, the correlation between p65, PD-1, PD-L1 and prognosis was analysed. **Results:** The positive rates of p65, PD-1 and PD-L1 in NSCLC tissues were higher than in normal control tissues ($P<0.05$). TNM stage, differentiation extent, lymph node metastasis, expression of p65 were influencing factors of expressions of PD-1 and PD-L1 ($P<0.05$). The correlation analysis showed that p65 was positively correlated with PD-1 and PD-L1 ($P<0.05$). The prognosis of NSCLC patients were independently associated with TNM stage, differentiation extent, lymph node metastasis, expression of p65, PD-1 and PD-L1 ($P<0.05$). The overall survival (OS) of negative expression patients of p65, PD-1 and PD-L1 was longer than positive expression patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of NF- κ B p65 was closely correlated with PD-1 and PD-L1, and the expression of p65, PD-1 and PD-L1 had superior predictive value for prognosis of NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; Nuclear factor- κ B; Programmed cell death-1; Programmed death ligand-1

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-313-05

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2017JQ8027)

作者简介:王星(1989-),男,本科,主管检验师,研究方向:检验, E-mail: wang132597825@163.com

Δ 通讯作者:江静(1983-),女,硕士,副主任医师,研究方向:肿瘤内科, E-mail: wang132597825@163.com

(收稿日期:2022-05-12 接受日期:2022-06-10)

前言

当前发病率和死亡率位居全球首位的恶性肿瘤为肺癌,且非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是其中最主要亚型^[1,2]。在早期,该疾病极难筛查发现,在后期经影像学等手段检查发现时,70%左右的患者通常已达IIIb-IV期,放化疗为其主要的治疗手段。然而放化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,不可避免的也会对患者造成一定程度的毒副作用,降低患者的生活质量甚至致使患者难以耐受而最终放弃治疗^[3-5],因此,寻求安全性高、疗效好的新型的治L手段成为目前亟待解决的难题之一。近年来肿瘤的免疫疗法以及相关的免疫逃逸机制已逐步成为研究热门^[6,7],程序性死亡受体1(Programmed cell death-1, PD-1)和程序性死亡配体1(Programmed death ligand-1, PD-L1)为目前临床常见的免疫检查点分子,两者可负性调控免疫应答,造成肿瘤细胞逃逸机体免疫细胞的监视和杀伤,进而使得肿瘤不断发生发展^[8,9]。多项临床研究^[10,11]也发现,PD-1和PD-L1的表达与NSCLC患者的预后可能存在一定的关系。既往研究^[12,13]认为,核因子- κ B(Nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的激活是NSCLC的重要发病机制之一,NF- κ B与NSCLC细胞的增殖、分化、侵袭和转移等均密切相关。然而NSCLC中NF- κ B信号通路是否与PD-1或PD-L1通路存在相关性,目前鲜有报道。因此,本研究检测了NSCLC组织中NF- κ B p65、PD-1和PD-L1的表达情况,并进行相关性分析,旨在探究NF- κ B p65与PD-1、PD-L1的关系以及对NSCLC患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 纳排标准及一般资料

回顾性收集2014年7月至2017年6月期间我院收治的NSCLC患者的临床资料和病理组织标本作为研究对象。

纳入标准:(1)经病理学诊断确诊为NSCLC;(2)术前未接受过放化疗及免疫治疗等;(3)病理组织丰富,无坏死区域。

排除标准:(1)合并其他原发性恶性肿瘤者;(2)临床资料不完整者。

符合上述标准的病例共80例,其中男46例(57.50%),女

34例(42.50%);平均年龄(61.29 $\pm$ 5.94)岁;腺癌48例(60.00%),鳞癌32例(40.00%);高分化17例(21.25%)、中分化39例(48.75%)、低分化24例(30.00%);TNM分期^[14]I+II期41例(51.25%)、III+IV期39例(48.75%)。另选取同期30例癌旁正常肺组织(距癌组织边缘>3cm),经HE染色检查无癌细胞浸润,作为对照组。本研究经我院伦理委员会审查审批通过。

1.2 主要试剂

兔抗人NF- κ B、PD-1和PD-L1单克隆抗体购自美国AB CON公司,免疫组化试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.3 免疫组化法检测NSCLC组织中NF- κ B p65、PD-1和PD-L1的表达

样本切片3 μ m厚,烤片,二甲苯脱蜡,乙醇水化,以EDTA(pH 8.0)修复抗原,加益康,室温孵育过夜,加二抗,继续室温孵育30 min,DAB显色5 min,复染,读片,以PBS替代一抗作为空白对照,所有操作均按照试剂盒说明书进行。

分别由两名病理医师采用双盲法进行判读,在高倍镜下(400 $\times$)随机选取5个视野,单个视野内癌细胞数量大于200个,p65以肿瘤细胞质或细胞核出现棕黄色颗粒为蛋白表达,PD-1以肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)出现棕黄色颗粒为蛋白表达,PD-L1以肿瘤细胞膜呈现棕黄色而细胞核呈现红色为蛋白表达,统计阳性细胞的比例。以该病例所有视野的平均值作为该例的表达率,同时以所有病例的表达率的均数作为截断值,若阳性细胞占比 $\geq$ 截断值则定义为阳性,反之为阴性^[15]。

1.4 统计学方法

采用SPSS22.0进行分析,计数资料以[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布的以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验,相关性分析采用Pearson和偏相关性分析,多因素分析采用Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC组织中p65、PD-1和PD-L1的表达

NSCLC组织中的p65、PD-1和PD-L1的阳性表达率均显著高于正常对照组织($P < 0.05$),结果见表1。

表1 NSCLC组织中p65、PD-1和PD-L1的表达[n(%)]
Table 1 Expression of p65, PD-1 and PD-L1 of NSCLC tissues[n(%)]

Groups	n	p65		PD-1		PD-L1	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Research group	80	49(61.25)	31(38.75)	35(43.75)	45(56.25)	41(51.25)	39(48.75)
Control group	30	2(6.67)	28(93.33)	3(10.00)	27(90.00)	2(6.67)	28(93.33)
χ^2		26.140		10.991		18.214	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

2.2 PD-1和PD-L1表达的影响因素

PD-1和PD-L1表达阳性和表达阴性的病例在TNM分期、分化程度、淋巴结是否转移和p65表达上有统计学差异($P < 0.05$),而与性别、年龄、病理分类和吸烟史等因素无关($P > 0.05$),见表2。

2.3 p65与PD-1、PD-L1的相关性

Pearson相关性分析结果表明,p65与PD-1、PD-L1呈正相关($r=0.287, 0.265; P=0.004, 0.009$)($P < 0.05$)。

2.4 NSCLC患者预后的影响因素分析

以是否死亡作为因变量,将具有差异的指标作为自变量纳

入 Logistic 回归分析,结果显示,TNM 分期(OR=1.140, 95%CI 1.056-1.289)、PD-1 (OR=3.613, 95%CI 1.760-5.678) 和 PD-L1 1.018-1.559)、分化程度(OR=0.240, 95%CI 0.104-0.551)、淋巴 (OR=3.723, 95%CI 1.679-8.012)均为影响 NSCLC 患者预后的结转移(OR=1.255, 95%CI 1.118-1.409)、p65(OR=1.166, 95%CI 独立危险因素,见表 3。

表 2 PD-1、PD-L1 表达的影响因素的单因素分析[n(%)]

Table 2 Univariate analysis of influencing factors of expression of PD-1, PD-L1[n(%)]

Indexes	n	PD-1		χ^2	P	PD-L1		χ^2	P
		Positive (n=35)	Negative (n=45)			Positive (n=35)	Negative (n=45)		
Sexuality				2.030	0.154			0.263	0.608
Male	46	17(36.96)	29(63.04)			19(41.30)	27(58.70)		
Female	34	18(52.94)	16(47.06)			16(47.06)	18(52.94)		
Age (years)				0.003	0.954			0.274	0.601
≥60	50	22(44.00)	28(56.00)			23(46.00)	27(54.00)		
<60	30	13(43.33)	17(56.67)			12(40.00)	18(60.00)		
Pathological types				0.847	0.358			0.000	1.000
Adenocarcinoma	48	19(39.58)	29(60.42)			21(43.75)	27(56.25)		
Squamous carcinoma	32	16(50.00)	16(50.00)			14(43.75)	18(56.25)		
TNM staging				16.240	<0.001			9.785	0.002
I + II	41	9(21.95)	32(78.05)			11(26.83)	30(73.17)		
III+IV	39	26(66.67)	13(33.33)			24(61.54)	15(38.46)		
Differentiation extent				31.988	<0.001			17.475	<0.001
High+middle	56	13(23.21)	43(76.79)			16(28.57)	40(71.43)		
Low	24	22(91.67)	2(8.33)			19(79.17)	5(20.83)		
Lymphatic metastasis				20.269	<0.001			9.824	0.002
Yes	46	30(65.22)	16(34.78)			27(58.70)	19(41.30)		
No	34	5(14.71)	29(85.29)			8(23.53)	26(76.47)		
Smoking history				3.121	0.077			1.718	0.190
Yes	46	24(52.17)	22(47.83)			23(50.00)	23(50.00)		
No	34	11(32.35)	23(67.65)			12(35.29)	22(64.71)		
P65				12.239	<0.001			9.217	0.002
Positive	49	29(59.18)	20(40.82)			28(57.14)	21(42.86)		
Negative	31	6(19.35)	25(80.65)			7(22.58)	24(77.42)		

表 3 NSCLC 患者预后多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multiple logistic regression analysis of NSCLC patients' prognosis

Variables	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
TNM staging	0.590	0.277	4.839	0.010	1.140	1.018	1.559
Differentiation extent	1.414	0.418	11.355	0.015	0.240	0.104	0.551
Lymphatic metastasis	0.227	0.059	14.803	0.000	1.255	1.118	1.409
P65	0.154	0.051	9.118	0.001	1.166	1.056	1.289
PD-1	1.151	0.297	14.870	0.000	3.613	1.760	5.678
PD-L1	1.333	0.387	10.458	0.001	3.723	1.679	8.012

2.5 p65、PD-1 和 PD-L1 表达与患者预后的关系

在为期 5 年的随访期中,80 例病例中共失访 15 例,死亡

26 例,存活 39 例,生存分析结果显示,p65 阴性表达组患者的总生存期 (overall survival, OS) 显著长于 p65 阳性表达患者 ($P<0.05$);PD-1 阴性表达组患者的 OS 显著长于 PD-1 阳性表

达者 ($P<0.05$);PD-L1 阴性表达组患者的 OS 显著长于 PD-L1 阳性表达者 ($P<0.05$),见图 1。

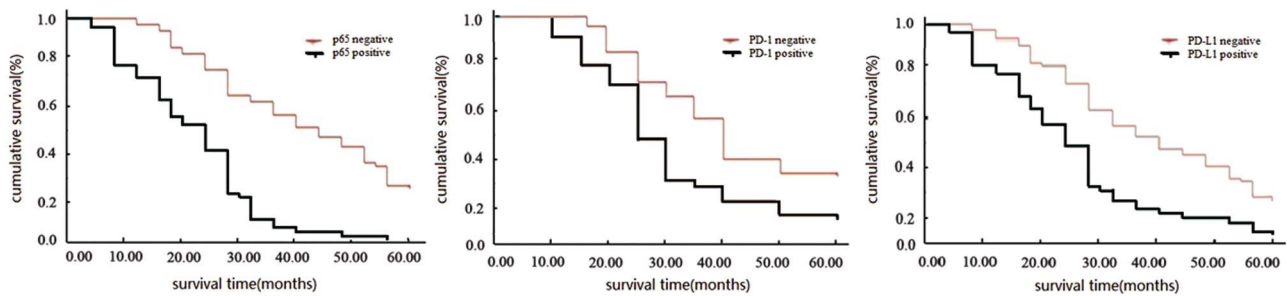


图 1 p65、PD-1 和 PD-L1 的表达与生存曲线

Fig.1 Expression of p65, PD-1 and PD-L1 and survival curves

3 讨论

NSCLC 是其中一种高侵袭性、生长迅速、易远处转移、预后差的亚型^[16,17],目前 NSCLC 的治疗方案主要包括外科手术切除、放化疗和免疫治疗等^[18],尽管如今疾病治疗方式不断革新,但因缺乏典型临床症状,NSCLC 早期难以筛查发现,多数患者检查发现病变时往往已达中晚期,患者经治疗后 5 年生存率仍不足 20 %^[19],因此,加大对其信号转导通路、基因改变的研究以及相应靶点药物的开发已成为治疗该疾病至关重要的一部分。

既往研究^[20,21]认为,NF- κ B 信号通路在肿瘤的发生发展及放化疗的抵抗中发挥关键作用,在 T 细胞淋巴瘤、胃癌、乳腺癌等细胞中 NF- κ B 细胞通路均被激活,NF- κ B DNA 结合的活性、核因子 κ -B 激酶抑制剂活性均与 NF- κ B 通路的活化有关。本研究结果显示,NSCLC 组织中的 NF- κ B p65 的阳性表达率均显著高于正常对照组织,Logistic 回归分析显示 p65 为影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素之一,此外 p65 阴性表达患者的 OS 显著长于 p65 阳性表达患者,以上结果提示 NF- κ B p65 可作为诊断和评价 NSCLC 病情以及预测预后的有效指标之一。Suhail M 等的临床研究^[22]同样报道,NF- κ B 可从不同层面、角度等采用不同机制影响转录因子的活性,进而作用于基因在不同生命周期的功能与活性。NF- κ B 通路的激活可能是恶性肿瘤患者不良预后的主要影响因素之一。究其原因,可能与 NF- κ B 信号通路的活化促进了诸如白介素 -1 β 、肿瘤坏死因子- α 、趋化因子及细胞黏附分子等的基因转录而对细胞生长、凋亡、粘附以及炎症反应发挥调控作用有关。

PD-1 和 PD-L1 为负性共刺激分子免疫球蛋白超家族中的重要成员,广泛分布于 NSCLC、食管癌等疾病的多种肿瘤细胞以及 T 细胞、B 细胞等,二者负性调节机体的免疫应答,参与细菌感染、病毒感染及肿瘤免疫逃逸等过程^[23]。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞可通过上调 PD-1 表达,增加与肿瘤浸润淋巴细胞表面的 PD-1 结合几率,并进一步激活 PD-1/PD-L1 信号转导通路,抑制 TILs 对肿瘤细胞的监视和杀伤,进而引发肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤发生发展^[24]。在本研究中,NSCLC 组织中的 PD-1 和 PD-L1 的阳性表达率均显著高于正常对照组织,Logistic 回归分析显示 PD-1 和 PD-L1 均为影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素之一,与此同时,生存曲线显示 PD-1 和 PD-L1 阴性

表达患者的 OS 显著长于 PD-1 和 PD-L1 阳性表达患者,以上结果均提示 PD-1 和 PD-L1 可作为诊断和评价 NSCLC 病情以及预测预后的有效指标。王平等^[25]的研究报道,DLBCL 患者体内 PD-1 和 PD-L1 呈现高表达,且与临床病理学特征以及患者的不良预后显著相关,对患者的生存预后具有潜在的评估价值。Petrova 等^[26]通过对 PD-1/PD-L1 信号转导通路进行阻断,发现机体 T 淋巴细胞的抗肿瘤免疫应答反应得以恢复,肿瘤生长被显著抑制,患者生存期明显延长。分析其原因,PD-1/PD-L1 可作用于肿瘤局部微环境 T 细胞免疫效应,如诱导 T 细胞耐受,降低 T 细胞运动性,并诱导 T 细胞凋亡,进而调控机体免疫应答和肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤生长。

然而,NF- κ B 信号通路是否与 PD-1 或 PD-L1 通路存在关联,目前临床研究鲜有报道。本研究进一步分析了 NSCLC 患者的临床资料和病理样本,单因素分析结果显示,TNM 分期、分化程度、淋巴结是否转移和 p65 的表达是 PD-1 和 PD-L1 表达的影响因素;Pearson 相关性分析表明,p65 与 PD-1、PD-L1 的表达呈正相关,上述结果提示 NF- κ B p65 与 PD-1、PD-L1 的表达显著相关。吉祖进等^[27]的体外细胞学研究亦发现,借助 p65 siRNA 敲除结肠癌细胞的 NF- κ B p65 基因后,PD-L1 mRNA 及蛋白的相对表达亦显著降低,上述报道均提示 p65 可能与 PD-1、PD-L1 基因存在一定关联。Christelle 等^[28]的基础研究显示,乳腺癌、T 细胞淋巴瘤细胞中 NF- κ B 信号通路被激活,同时 PD-1 和 PD-L1 的表达亦被上调。

此外,本研究分析了 NSCLC 患者预后的影响因素,结果表明,TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、p65、PD-1 和 PD-L1 的表达均为影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素;另外,生存曲线分析结果显示,p65、PD-1 和 PD-L1 三者的表达均与 NSCLC 患者的 OS 密切相关,p65、PD-1 和 PD-L1 阴性表达的患者的 OS 均显著长于阳性表达的患者,提示 p65、PD-1 和 PD-L1 对 NSCLC 患者的预后具有较高预测价值。高峰等^[29]和孔明等^[30]的研究同样表明,PD-1 和 PD-L1 在 NSCLC 中呈现高表达,可能参与了 NSCLC 的发生发展,可作为预测病情进展和预后的重要指标。

综上所述,NF- κ B p65 与 PD-1、PD-L1 的表达密切相关,p65、PD-1 和 PD-L1 的表达对 NSCLC 患者的预后具有较高的预测价值,同时 PD-1/PD-L1 有望成为治疗 NSCLC 的新靶标。

然而,本研究样本量较小,研究结果可能存在一定偏倚,今后仍需进一步大规模多中心的临床试验进行验证。

参考文献(References)

- [1] Feng R M, Zong Y N, Cao S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22
- [2] Duma N, Santana-Davila R, Molina J R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640
- [3] 胡晓雨, 刘超, 岳金波. IV期非小细胞肺癌患者外周血 Treg 细胞与预后相关性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(9): 6
- [4] BC Bade, CSD Cruz. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(1): 1-24
- [5] Xu Q, Hu M, Yuan X, et al. Salvage radiotherapy after chemotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer in real world[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(s15): e21052
- [6] 罗聪聪, 孟礼飞, 鲍春荣. 非小细胞肺癌免疫治疗最新临床进展[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(2): 360-364, 378
- [7] Badin K, Waseem B, Ullah A, et al. Effect of personalized approach to therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) with liver metastasis with immunotherapy on outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(S15): e21504
- [8] Gelsomino F, Federico A D, Filippini D, et al. Overcoming Primary Resistance to PD-1 Inhibitor With Anti-PD-L1 Agent in Squamous-Cell NSCLC: Case Report[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(2): 45-48
- [9] Nascimento C, Urbano A C, Gameiro A, et al. Serum PD-1/PD-L1 Levels, Tumor Expression and PD-L1 Somatic Mutations in HER2-Positive and Triple Negative Normal-Like Feline Mammary Carcinoma Subtypes[J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1386
- [10] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 537-546
- [11] Shimada Y, Matsubayashi J, Kudo Y, et al. Serum-derived exosomal PD-L1 expression to predict anti-PD-1 response and in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7830
- [12] Ahern E S, Cubitt A, Ballard E, et al. Preoperative PD1 checkpoint blockade and receptor activator of NFkB ligand (RANKL) inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC)(POPCORN)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8): 129
- [13] Misra P, Singh S. Role of cytokines in combinatorial immunotherapeutics of non-small cell lung cancer through systems perspective[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 1976-1995
- [14] Kandathil A, Kay FU, Butt YM, et al. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Radiographics*, 2018, 38(7): 2134-2149
- [15] Wang-Yu Z, Xiao-Yan J. A narrative review of combination therapy of PD-1/PD-L1 blockade with standard approaches for the treatment of breast cancer: clinical application and immune mechanism[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(9): 10075-10082
- [16] Ghre A O, Stockert E, Scanlan M J. Serological identification of embryonic neural proteins as highly immunogenic tumor antigens in small cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 97(8): 4198-4203
- [17] Kraus K M, Oechsner M, Wilkens J J, et al. Patient individual phase gating for stereotactic radiation therapy of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5870
- [18] Heynemann S, Mitchell P. Developments in systemic therapies for the management of lung cancer [J]. *Int Med J*, 2021, 51(12): 2012-2020
- [19] You L, Lv Z, Li C, et al. Worldwide cancer statistics of adolescents and young adults in 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(5): 100255
- [20] Dukaew, Chairatvit, Pitchakam, et al. Inactivation of AKT/NFkB signaling by eurycomalactone decreases human NSCLC cell viability and improves the chemosensitivity to cisplatin [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1441-1454
- [21] Lin H, Li J, Cheng D, et al. Nuclear export protein CSE1L interacts with P65 and promotes NSCLC growth via NF-κB/MAPK pathway [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21(25): 23-26
- [22] Suhail M, Tarique M, Muhammad N, et al. A critical transcription factor NF-κB as a cancer therapeutic target and its inhibitors as cancer treatment options[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(21): 4117-4132
- [23] Kumar M, Guleria B, Swamy S, et al. Correlation of programmed death-ligand 1 expression with gene expression and clinicopathological parameters in Indian patients with non-small cell lung cancer[J]. *Lung India*, 2020, 37(2): 145-150
- [24] Pockley AG, Vaupel P, Multhoff G. NK cell-based therapeutics for lung cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(1): 23-33
- [25] 王平, 杨文秀, 周杰, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 NF-κB/p65, PD-1, PD-L1 表达相关性研究及其蛋白表达的临床意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(5): 375-382
- [26] Petrova MP, Eneva MI, Arabadjiev JI, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a potential predictive marker for treatment with pembrolizumab as a second line treatment in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1): 48-55
- [27] 吉祖进, 张志云, 高燕, 等. APE1 通过 NF-κB 通路调节结肠直肠癌 PD-L1 表达和细胞增殖[J]. *华中科技大学学报医学版*, 2019, 48(4): 393-399
- [28] Christelle V F, Lilian R, Ursula Z S, et al. Pre-clinical blocking of PD-L1 molecule, which expression is down regulated by NF-κB, JAK1/JAK2 and BTK inhibitors, induces regression of activated B-cell lymphoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 17(1): 89
- [29] 高峰, 钱文霞, 冯一中. 非小细胞肺癌中 TIM-3, PD-1, PD-L1 的表达与临床意义[J]. *海南医学*, 2019, 30(2): 24-28
- [30] 孔明, 陈雯, 刘坤坤, 等. PD-1, PD-L1 的表达与肺癌临床病理特征及预后的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(15): 114-119