

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.025

替雷利珠联合白蛋白紫杉醇治疗晚期肺癌的疗效分析及对 T 细胞亚群的影响 *

周晓丹 冀国发 刘 亚 叶新丽 高学飞

(西安交通大学第一附属医院东院呼吸内科 陕西 西安 710089)

摘要 目的:研究替雷利珠联合白蛋白紫杉醇治疗晚期肺癌的疗效分析,并探讨其对 T 细胞亚群的影响。**方法:**选择 2018 年 7 月到 2021 年 10 月在院接受治疗的晚期肺癌患者 80 例,根据治疗方式不同分为单一治疗组和联合组,每组 40 例。单一治疗组患者接受白蛋白紫杉醇治疗,联合组患者接受替雷利珠联合白蛋白。比较两组患者治疗后临床疗效、不良反应以及治疗前后血清 IgA 和 IgG 含量,以及外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞亚群。**结果:**(1)联合组患者临床治疗有效率为 87.5 %,显著高于单一治疗组 67.5 % 的临床治疗有效率($P<0.05$);(2)两组患者治疗后肝肾损伤、呕吐、乏力、白细胞减少、神经毒性以及手足综合征等不良反应发生率无显著差异($P>0.05$);(3)联合组患者治疗后血清 IgA 和 IgG 均显著高于单一治疗组患者($P<0.05$);(4)联合组治疗后 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比例均显著高于单一治疗组($P<0.05$),而 CD8⁺T 淋巴细胞比例均显著低于单一治疗组($P<0.05$)。**结论:**替雷利珠联合白蛋白紫杉醇治疗可以显著提高晚期肺癌患者临床治疗有效率,但不增加不良反应发生率,并可有效改善患者免疫功能。

关键词:替雷利珠;白蛋白紫杉醇;肺癌;T 细胞亚群

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)11-2128-05

Efficacy Analysis of Tislelizumab Combined with Albumin Paclitaxel in the Treatment of Advanced Lung Cancer and Its Influence on T Cell Subsets*

ZHOU Xiao-dan, JI Guo-fa, LIU Ya, YE Xin-li, GAO Xue-fei

(Department of Respiratory Medicine, East District of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China)

ABSTRACT Objective: To study the efficacy of tislelizumab combined with albumin paclitaxel in the treatment of advanced lung cancer, and to explore its effect on T cell subsets. **Methods:** 80 patients with advanced lung cancer who were treated in the hospital from July 2018 to October 2021 were selected and divided into monotherapy group and joint group according to different treatment methods, with 40 cases in each group. The monotherapy group received albumin paclitaxel treatment, and the joint group received tisleli beads combined with albumin. To compare the clinical efficacy, adverse reactions, serum IgA and IgG levels before and posttreatment, and peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺T cell subsets between the two groups of patients. **Results:** (1) The clinical treatment effective rate of patients in the joint group was 87.5 %, which was higher than the clinical treatment effective rate of 67.5 % in the monotherapy group ($P<0.05$); (2) Liver and kidney damage, vomiting, fatigue, and leukopenia in the two groups of patients posttreatment There was no difference in the incidence of adverse reactions such as neurotoxicity and hand-foot syndrome($P>0.05$); (3) Serum IgA and IgG of patients in the joint group posttreatment were higher than those in the monotherapy group($P<0.05$); (4) Study posttreatment, the ratio of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺T lymphocytes in the group was higher than that of the monotherapy group ($P<0.05$), while the ratio of CD8⁺T lymphocytes was lower than that of the monotherapy group ($P<0.05$). **Conclusion:** The treatment of tisleli beads combined with albumin paclitaxel can significantly improve the clinical treatment efficiency of patients with advanced lung cancer, but does not increase the incidence of adverse reactions, and can effectively improve the immune function of patients.

Key words: Tislelizumab; Albumin paclitaxel; Lung cancer; T cell subsets

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

Article ID: 1673-6273(2022)11-2128-05

前言

肺癌目前最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均高居所有恶性肿瘤前列^[1]。由于肺器官的代偿性极好,因此在肺

癌早期,其症状表现不明显,极易被忽视,大部分肺癌患者在确诊时已处于中晚期,这不仅加大肺癌患者的治疗难度,而且导致肺癌患者预后较差^[2,3]。紫杉醇,一种天然抗癌药物,在临床上已广泛用于乳腺癌、卵巢癌和部分头颈癌和肺癌的治疗。白蛋

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2017JQ8027)

作者简介:周晓丹(1987-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:肺癌、慢阻肺、肺炎,电话:13279320976,E-mail:Zhou13279@163.com

(收稿日期:2022-01-12 接受日期:2022-01-31)

白紫杉醇又称为白蛋白结合型紫杉醇,是一种将疏水性紫杉醇和人血清白蛋白相结合形成的新型紫杉醇类药物,无需使用溶剂,通过转运机制促进药物的治疗^[4-6]。研究发现,对于晚期肺癌患者白蛋白结合型紫杉醇治疗效果优于溶剂型紫杉醇^[7,8]。程序性死亡受体 1 (Programmed cell death protein 1, PD1) 是一种重要的免疫抑制分子,其通过向下调节免疫系统对人体细胞的反应,以及通过抑制 T 细胞炎症活动来调节免疫系统并促进自身耐受,这可以帮助预防自身免疫性疾病,但它也可以防止免疫系统杀死癌细胞^[9,10]。目前已有多个 PD1 抗体药物被批准用于治疗恶性肿瘤,替雷利珠单抗是一款人源化 IgG4 抗 PD-1 单克隆抗体,自 2021 年 6 月被批准用于晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗^[11]。然而,目前关于替雷利珠联合白蛋白紫杉醇治疗晚期肺癌的临床报道较少。本研究通过设立对照分组的方式,对替雷利珠联合白蛋白紫杉醇治疗晚期肺癌的临床疗效以及 T 细胞亚群的影响进行研究,以期对晚期肺癌的治疗提供可参考的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月到 2021 年 6 月在院接受治疗的晚期肺癌患者 80 例,根据治疗方式不同分为单一治疗组和联合组,每组 40 例。

纳入标准:(1)临床确诊肺癌,TNM 分期 III 期以上^[12];(2)至少存在一个可测量病灶;(3)生存期预计超过 3 个月;(4)无肺癌根治手术或放疗治疗史;(5)骨髓和肝肾功能正常;(6)自愿参与本次研究。

排除标准:(1)合并严重心脑血管疾病、慢性传染性疾病或其他原发性恶性肿瘤;(2)未完成全部治疗;(3)出现脑转移;(4)治疗后出现非肿瘤死亡;(5)随访失联。

1.2 干预方法

单一治疗组患者分别在第 1、8 和 15 天静脉注射 130 mg/m² 白蛋白紫杉醇(国药准字:H20080338,美国 American Pharmaceutical Partners, Inc.),静脉滴注时间每次控制在 30 分钟,每个 21 天为一个疗程。

联合组患者在接受单一治疗组患者治疗的基础上,加用替雷利珠单抗注射液(国药准字 S20190045,勃林格殷格翰生物药业(中国)有限公司)静脉滴注治疗,每次静脉滴注 200 mg,每 3 周注射一次。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 两组患者在治疗 8 周后,参照实体瘤疗效评估标准对近期临床疗效进行评估,即临床疗效分为完全缓解(Complete response, CR)、部分缓解(Partially response, PR)、疾病稳定(Stable disease, SD)和疾病进展(Progressive disease, PD);有效率(Response rate)=(PR+CR+SD)/总病例×100%。

1.3.2 不良反应 两组患者在治疗期间观察肝肾损伤、呕吐、乏力、白细胞减少、神经毒性以及手足综合征等不良反应

1.3.3 体液免疫功能 两组患者分别在治疗前和治疗后,于清晨抽取静脉血 5-10 mL,离心以分离血清,使用全自动生化分析仪(AU5800,Beckman,美国)检测血清 IgA 和 IgG 含量。

1.3.4 T 细胞亚群 两组患者分别在治疗前和治疗后,于清晨抽取静脉血 5-10 mL,离心以分离血细胞,裂解红细胞后,分别加入 CD4-TITC 抗体和 CD8-APC 抗体避光孵育半小时,通过流式细胞仪(Attune NxT 流式细胞仪,赛默飞)分析 T 淋巴细胞亚型。

1.4 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计学软件对本次研究数据进行记录和统计学分析,以百分比(%)表示计数资料,卡方检验比较两组患者计数资料差异;以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,t 检验比较, $P < 0.05$ 表示差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

本次研究合计纳入 80 例晚期肺癌,其中男性 42 例,女性 38 例,年龄 45-68 岁,平均年龄(60.89±4.21)岁,将两组患者的一般临床资料诸如性别、年龄、肺癌 TNM 分期、吸烟与否以及是否有合并症等纳入研究并实施组间差异性比较,结果显示两组上述资料对比无差异($P > 0.05$),有可比性,如表 1 所示。

表 1 两组一般临床资料对比

Table 1 Comparison of general clinical data of the two groups

Indexs		Monotherapy group (n=40)	Joint group (n=40)
Sex	Male	20(50.0)	22(55.0)
	Female	20(40.0)	18(45.0)
Age (years)		60.88±4.98	60.90±4.21
TNM stage	III	16(40.0)	17(42.5)
	IV	24(60.0)	23(57.5)
Smoking	Yes	23(57.5)	25(62.5)
	No	17(42.5)	15(37.5)
Complications	Yes	26(65.0)	28(70.0)
	No	14(35.0)	12(30.0)

2.2 两组临床疗效比较

两组患者治疗后进行临床疗效评定,单一治疗组患者临床

疗效评定为完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展的病例分别有 8、10、17 和 5 例,而联合组患者临床疗效评定为完全缓

解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展的病例分别有 4、8、15 和 13 例;联合组患者临床治疗有效率为 87.5 %,显著高于单一治

疗组 67.5 %的临床治疗有效率($P<0.05$)。如表 2 所示。

表 2 两组临床疗效对比(n)

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups (n)

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Effective rate (%)
Monotherapy group	40	4	8	15	13	67.5 ^a
Joint group	40	8	10	17	5	87.5

Note: Compared with Monotherapy group, ^a $P<0.05$.

2.3 两组不良反应比较

两组患者治疗后对肝肾损伤、呕吐、乏力、白细胞减少、神经毒性以及手足综合征等不良反应进行统计比较,结果显示:

两组患者治疗后肝肾损伤、呕吐、乏力、白细胞减少、神经毒性以及手足综合征等不良反应均无显著差异($P>0.05$)。如表 3 所示。

表 3 两组不良反应对比(n (%))

Table 3 Comparison of adverse reactions between the two groups (n (%))

Groups	n	Liver/kidney damage	Vomit	Fatigue	Leukopenia	Neurotoxicity	HFS
Monotherapy group	40	8 (20.0)	9 (22.5)	9 (22.5)	10 (25.0)	6 (15.0)	5 (12.5)
Joint group	40	7 (17.5)	10 (25.0)	8 (20.0)	8 (20.0)	7 (17.5)	4 (10.0)

Note: HFS, Hand-foot syndrome.

2.4 两组治疗前后体液免疫功能比较

两组患者治疗前后均检测血清 IgA 和 IgG 并进行比较,结果显示:两组患者治疗后血清 IgA 和 IgG 均较治疗前显著降低

($P<0.05$),但联合组患者治疗后血清 IgA 和 IgG 均显著高于单一治疗组患者($P<0.05$)。如表 4 所示。

表 4 两组治疗前后血清 IgA 和 IgG 对比(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum IgA and IgG between the two groups before and posttreatment (mg/dL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IgA		IgG	
		Priortreatment	Posttreatment	Priortreatment	Posttreatment
Monotherapy group	40	1.38 $\pm$ 0.12	1.30 $\pm$ 0.08 ^b	10.59 $\pm$ 1.02	9.16 $\pm$ 1.03 ^b
Joint group	40	1.39 $\pm$ 0.12	1.12 $\pm$ 0.07 ^{ab}	10.74 $\pm$ 1.11	8.07 $\pm$ 5.28 ^{ab}

Note: Compared with Monotherapy group, ^a $P<0.05$. Compared with before treatment in the same group, ^b $P<0.05$.

2.5 两组治疗前后外周血 T 细胞亚群比较

两组患者治疗前后均检测外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺T 淋巴细胞比例并进行比较,结果显示:两组患者治疗后 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比例均显著升高($P<0.05$),而 CD8⁺T 淋

巴细胞比例显著降低($P<0.05$);联合组治疗后 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比例均显著高于单一治疗组($P<0.05$),而 CD8⁺T 淋巴细胞比例均显著低于单一治疗组($P<0.05$)。具体如表 5 所示。

表 5 两组治疗前后外周血 T 细胞亚群比较(% , $\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of peripheral blood T cell subsets between the two groups before and posttreatment (% , $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		Priortreatment	Posttreatment	Priortreatment	Posttreatment	Priortreatment	Posttreatment
Monotherapy group	40	40.39 $\pm$ 4.12	43.32 $\pm$ 5.13 ^b	33.89 $\pm$ 2.57	30.15 $\pm$ 2.08 ^b	1.19 $\pm$ 0.11	1.46 $\pm$ 0.18 ^b
Joint group	40	40.23 $\pm$ 4.03	48.38 $\pm$ 5.21 ^{ab}	33.26 $\pm$ 2.98	28.19 $\pm$ 2.18 ^{ab}	1.21 $\pm$ 0.13	1.72 $\pm$ 0.19 ^{ab}

Note: Compared with Monotherapy group, ^a $P<0.05$. Compared with before treatment in the same group, ^b $P<0.05$.

3 讨论

肺癌是发病于肺部支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,是死亡率最高的恶性肿瘤。肺

癌患者的主要临床症状表现为:咳嗽、痰中带血或咯血、喘鸣以及胸痛等症状,虽然此病无传染性,但存在一定的家族聚集性^[13,14]。在我国,肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,并且每年因肺癌死亡的病患占全部癌症死亡患者的比例高达 27.3 %^[15]。此外,由于肺癌的早期症状不明显,诊断困难,确诊时已发展至晚期。对于大部分晚期肺癌患者,已失去手术治疗的机会,多以放疗、化疗、生物治疗和靶向治疗为主,其中以化疗和靶向治疗最为常见^[16,17]。

本研究通过设立不同分组的方式,比较靶向治疗联合化疗治疗晚期肺癌的疗效,结果显示:经靶向药物替雷利珠单抗联合化疗药物白蛋白紫杉醇治疗的联合组患者临床治疗有效率为 87.5 %,显著高于仅使用化疗药物白蛋白紫杉醇治疗的单一治疗组患者,并且两组患者治疗期间不良反应发生情况具有可比性,表明替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗可提高晚期肺癌患者的临床治疗效果。这一结果与 Wang Z 等人^[18]的研究结果一致,即替雷利珠单抗可提高晚期肺癌患者化疗疗效,且不会增加不良反应发生。进一步分析可知:化疗可诱导肿瘤细胞上 PD-L1 的高水平表达,这与接受新辅助化疗的 NSCLC 患者的化疗耐药有关^[18,19]。肿瘤微环境中 T 细胞活性的增加和化疗引起的 PD-L1 表达升高,在化疗和靶向治疗之间产生了潜在的协同活性,促进了联合治疗的治疗优势^[20,21]。替雷利珠单抗是一种对 PD-1 具有高亲和力和特异性的单克隆抗体,专门设计用于最大限度地减少 Fc γ R 与巨噬细胞的结合,从而消除抗体依赖性吞噬作用,这是 T 细胞清除和抗 PD-1 治疗耐药性的潜在机制^[22,23]。

体液免疫和细胞免疫是人体免疫系统的重要组织部分,在人体免疫应答中发挥协同作用,其中体液免疫以免疫球蛋白为重要指标,主要类型有 IgG 和 IgA。细胞免疫主要指标有 T 细胞、NK 细胞,其中外周血 T 细胞亚群主要分为 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞^[24,25]。无论是化疗药物还是靶向治疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时也会对人体正常细胞造成损伤,其中就包括免疫细胞,这也是引起患者治疗失败的主要原因之一。本研究通过检测外周血 IgA、IgG 和 T 细胞亚群以评估肺癌患者治疗前后免疫状态,结果发现:两组患者治疗前血清 IgA、IgG、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞亚群比较无显著差异,而治疗后联合组患者血清 IgA 和 IgG、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例均显著高于单一治疗组,而 CD8⁺ T 淋巴细胞比例均显著低于单一治疗组,表明联合组患者治疗后免疫功能优于单一治疗组患者。这一结果与张志红等人^[24]以及 Wu SP 等人^[25]的研究结果一致,即外周血 IgA 和 IgG、CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例越高,而 CD8⁺ T 细胞亚群比例越低的肿瘤患者,其免疫功能越好。进一步分析可知:免疫系统由免疫组织、器官、免疫细胞及免疫活性分子等组成,而 IgA 和 IgG 是免疫活性分子中的一类,是机体免疫细胞被抗原激活后,B 细胞分化成熟为浆细胞后所合成、分泌的一类能与相应抗原特异性结合的具有免疫功能的球蛋白。T 淋巴细胞亚群的测定是检测机体细胞免疫功能的重要指标,且对某些疾病(如自身免疫病、免疫缺陷病、恶性肿瘤、血液病、变态反应性疾病等)的辅助诊断,分析发病机制,观察疗效及监测预后有重要意义^[26,27]。CD4⁺ T 淋巴细胞是人体内的一种具有免疫功能的细胞,属淋巴细胞分类中的 T 辅助细胞,是很重要的直接反应

机体免疫力的指标,其在健康人群外周血中含量越高,表明机体免疫功能越高^[28]。CD8⁺ T 淋巴细胞是淋巴细胞的又一亚型,其通过分泌各种细胞因子参与免疫作用,对某些病毒、肿瘤细胞等抗原物质具有杀伤作用,与自然杀伤细胞构成机体抗病毒、抗肿瘤免疫的重要防线,所以在恶性肿瘤患者体内多表达升高。而 CD4⁺/CD8⁺ 在人体内相对稳定,只有当机体免疫功能出现紊乱时才会发生变化,在临床上被用于评估患者免疫功能^[29,30]。此外,需要注意:本次研究纳入临床样本较少,治疗时间较短,并且未对患者预后进行长期随访。

综上,替雷利珠联合白蛋白紫杉醇治疗可显著提高晚期肺癌患者临床治疗有效率,不会增加晚期肺癌患者不良反应,并可改善晚期肺癌患者免疫状态。

参考文献(References)

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30
- [2] Yi X, Li W, Wang Y, et al. The relationship between CHRNA5/A3/B4 gene cluster polymorphisms and lung cancer risk: An updated meta-analysis and systematic review[J]. Medicine, 2021, 100(6): e24355
- [3] 孙党泽,丁超,朱昌生,等. miR-199a-3p 负调控 CBX7 影响肺癌细胞 NCI-H460 的生物学行为研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(3): 6
- [4] Tepe G, Zeller T, Moscovici M, et al. Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Infringuinal Arteries: 24-Month Outcomes in the Full Cohort of BIOLUX P-III Global Registry [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2021, 44(2): 207-217
- [5] Shu S, Yamashita-Kashima Y, Yanagisawa M, et al. Trastuzumab in combination with paclitaxel enhances antitumor activity by promoting apoptosis in human epidermal growth factor receptor 2-positive trastuzumab-resistant gastric cancer xenograft models [J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(3): 241-250
- [6] Zhou D, Fei Z, Jin L, et al. Dual-responsive polymersomes as anticancer drug carriers for co-delivery of doxorubicin and paclitaxel [J]. J Mater Chem B, 2020, 9(3): 801-808
- [7] Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(8): 1351-1360
- [8] Kenmotsu H, Yoh K, Mori K, et al. Phase II study of nab-paclitaxel + carboplatin for patients with non-small-cell lung cancer and interstitial lung disease[J]. Cancer Sci, 2019, 110(12): 3738-3745
- [9] Freitas C, Jacob M, Tavares N, et al. Modified Glasgow Prognostic Score predicts survival among advanced non-small cell lung carcinoma patients treated with anti-PD1 agents [J]. Anti-Cancer Drugs, 2021, 32(5): 567-574
- [10] Fujimura T, Tanita K, Ohuchi K, et al. Increased serum CCL26 level is a potential biomarker for the effectiveness of anti-PD1 antibodies in patients with advanced melanoma [J]. Melanoma Research, 2020, 30(6): 613-618
- [11] Wang Z, Zhao J, Ma Z, et al. A Phase 2 Study of Tislelizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Lung Cancer in Chinese Patients [J]. Lung Cancer, 2020, 147(1): 259-268

- [12] Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction-evidence, pitfalls and future perspectives[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 135-151
- [13] Jingyi H, Zhengrong H, Linzhi H, et al. Mechanisms and management of 3rd generation EGFR TKI resistance in advanced nonsmall cell lung cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90
- [14] Yu S, Sha H, Qin X, et al. EGFR E746-A750 deletion in lung cancer represses antitumor immunity through the exosome-mediated inhibition of dendritic cells[J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2643-2657
- [15] Wu F, Wang L, Zhou C. Lung cancer in China: current and prospect [J]. *Current Opinion in Oncology*, 2021, 33(1): 40-46
- [16] 石远凯. IV期原发性肺癌中国治疗指南 (2020 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(1): 1-16
- [17] 高鸣, 周清. 晚期肺鳞癌治疗进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(10): 9
- [18] Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24(Suppl 1): S31-S41
- [19] Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4592-4602
- [20] Budau L, Wilhelm C, Moll R, et al. Low number of intrafollicular T cells may predict favourable response to rituximab-based immuno-chemotherapy in advanced follicular lymphoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *Randomized Controlled Trial*, 2019, 145(8): 2149-2156
- [21] Milcent B, Josseume N, Petitprez F, et al. Recovery of central memory and naive peripheral T cells in Follicular Lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy based regimen[J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 13471
- [22] Xu J, Bai Y, Xu N, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): 4542-4550
- [23] Shen L, Guo J, Zhang Q, et al. Tislelizumab in Chinese patients with advanced solid tumors: an open-label, non-comparative, phase 1/2 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000437
- [24] 张志红, 倪秉强, 陈日新, 等. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期肺癌临床疗效及对炎症因子、免疫功能的影响 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2020, 22(6): 17-20
- [25] Wu SP, Liao RQ, Tu HY, et al. Stromal PD-L1-Positive Regulatory T cells and PD-1-Positive CD8-Positive T cells Define the Response of Different Subsets of Non-Small Cell Lung Cancer to PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4): 521-532
- [26] Härtel Christoph, Lutz F, Nina S, et al. Delayed Cytokine mRNA Expression Kinetics after T-Lymphocyte Costimulation: A Quantitative Measure of the Efficacy of Cyclosporin A-based Immunosuppression[J]. *Clin Chem*, 2020, 48(12): 2225-31
- [27] Al-Ghabban M, Al-Bayati N Y, Al-Mayah Q S, et al. The role of cytotoxic T-Lymphocyte antigen-4+49A/G gene polymorphism in cutaneous leishmaniasis[J]. *Microb Pathog*, 2021, 158(2): 105073
- [28] Ricaud G, Lim D, Bernier J. Environmental Exposition to Aromatic Hydrocarbon Receptor Ligands Modulates the CD4 T Lymphocyte Subpopulations Profile[J]. *Expos Health*, 2021, 7(1): 1-16
- [29] Tanaka R, Kimura K, Eguchi S, et al. Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predicts Tumor-infiltrating CD8⁺T Cells in Biliary Tract Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40 (5): 2881-2887
- [30] Song K, Wu Z M, Peng L Y, et al. Canine distemper virus increased the differentiation of CD4⁺CD8⁺T cells and mRNA expression of inflammatory cytokines in peripheral blood lymphocyte from canine [J]. *Microb Pathog*, 2019, 131(2): 254-258

(上接第 2095 页)

- [23] 张艳丽, 方秀才, 柯美云. 精神心理因素与功能性食管病 [J]. *胃肠病学*, 2008, 13(2): 68-71
- [24] Carlson DA, Gyawali CP, Roman S, et al. Esophageal Hypervigilance and Visceral Anxiety Are Contributors to Symptom Severity Among Patients Evaluated With High-Resolution Esophageal Manometry[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2020, 115(3): 1
- [25] 刘杰, 韦瑞玲, 吴德卫, 等. 55 例非梗阻性吞咽困难患者的高分辨率食管测压特征和精神心理特征分析 [J]. *临床消化病杂志*, 2019, 31(05): 271-274
- [26] 白芳, 王雪娇, 符秋蓉, 等. 住院吞咽障碍患者心理弹性与心理健康、应对方式及吞咽功能的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40 (15): 3339-3343
- [27] 崔燕, 元小冬, 王淑娟, 等. 心理康复对脑卒中吞咽障碍并发认知和心理障碍患者的疗效 [J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(12): 1167-1170
- [28] 王爱霞, 唐起岚, 郭丽娜. 心理及认知行为干预对脑卒中吞咽障碍患者功能恢复的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(12): 1373-1378
- [29] 楼巍敏, 葛黎菁, 李海龙, 等. 脑卒中后吞咽障碍患者焦虑和抑郁情绪影响因素研究[J]. *预防医学*, 2019, 31(5): 441-444
- [30] Sadeghi Z, Ghoreishi ZS, Flowers H, et al. Depression, Anxiety, and Stress Relative to Swallowing Impairment in Persons with Multiple Sclerosis[J]. *Dysphagia*, 2021, 36(5): 902-909