

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.003>

PD-1 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义

陈海婷, 卞伟钢, 沈阳, 周小宁

(盐城市第一人民医院肿瘤科, 江苏 盐城 224000)

[摘要] **目的:** 探讨程序性死亡因子1(programmed death 1, PD-1)在非小细胞肺癌组织中的表达水平及其临床意义。**方法:** 回顾性分析2014年5月至2015年12月盐城市第一人民医院经手术切除且经病理组织学或细胞学检查确诊为非小细胞肺癌的组织标本86例及癌旁正常肺组织标本60例, 采用免疫组织化学SP法检测其组织中PD-1的表达情况, 分析其与临床病理特征的关系。对86例手术患者进行术后随访, 随访时间为手术结束后5年, 分析PD-1与患者预后的关系。**结果:** PD-1蛋白阳性表达主要定位于肿瘤间质内浸润的淋巴细胞膜及胞质, 呈棕黄色颗粒。在86例非小细胞肺癌组织中, PD-1阳性表达率为65.12%。在60例癌旁正常肺组织中, PD-1阳性表达率为8.33%。与癌旁正常肺组织相比, 非小细胞肺癌组织中的PD-1阳性细胞水平明显较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PD-1表达与非小细胞肺癌患者的性别、年龄、肿瘤直径、浸润深度、分化程度无明显相关性, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而与患者的淋巴结转移情况及TNM分期密切相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。非小细胞肺癌PD-1阴性表达和PD-1阳性表达患者的中位生存时间分别为28.9个月和50.7个月, 与非小细胞肺癌PD-1阳性表达患者相比, 非小细胞肺癌PD-1阴性表达患者的生存时间明显较长, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析结果显示: 肿瘤生存期与患者的性别、年龄、肿瘤分化程度及浸润深度无关, 与TNM分期及淋巴结转移情况密切相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。非小细胞肺癌患者生存时间多因素分析结果显示: TNM分期、淋巴结转移情况及PD-1阳性表达是非小细胞肺癌患者的重要影响因素, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 非小细胞肺癌组织中的PD-1阳性细胞呈现高表达水平, PD-1的表达水平与临床病理特征之间存在一定的关联。PD-1有助于提示非小细胞肺癌的病情发展中的变化, 有利于对患者预后以及转归的判断。

[关键词] 程序性死亡因子1; 非小细胞肺癌; 预后

Expression and clinical significance of PD-1 in non-small cell lung cancer

CHEN Haiting, BIAN Weigang, SHEN Yang, ZHOU Xiaoning

(Department of Oncology, Yancheng First People's Hospital, Yancheng Jiangsu 224000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression level of programmed death factor 1 (PD-1) in non-small cell lung cancer and its clinical significance. **Methods:** A retrospective analysis of 86 tissue specimens of non-small cell lung cancer and 60 adjacent normal lung tissue specimens from May 2014 to December 2015 in our hospital after resection

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-14

通信作者 (Corresponding author): 卞伟钢, Email: 3400923996@qq.com

and histopathological or cytological examinations, using the immune group The SP method was used to detect the expression of PD-1 in the tissues and analyze its relationship with clinicopathological characteristics. A total of 86 patients were followed up after surgery for 5 years to analyze the relationship between PD-1 and prognosis. **Results:** the positive expression of PD-1 protein was mainly located in the infiltrating lymphocyte membrane and cytoplasm in the tumor stroma, showing brownish yellow granules. In 86 cases of non-small cell lung cancer, the positive expression rate of PD-1 was 65.12%. PD-1 positive expression rate was 8.33% in 60 cases of adjacent normal lung tissues. Compared with adjacent normal lung tissues, the level of PD-1 positive cells in non-small cell lung cancer was significantly higher, with statistically significant difference ($P<0.05$). There was no significant correlation between PD-1 expression and gender, age, tumor diameter, invasion depth and differentiation degree of non-small cell lung cancer ($P>0.05$), but there was a close correlation between PD-1 expression and lymph node metastasis and TNM stage ($P<0.05$). The median survival time of patients with PD-1 negative expression and PD-1 positive expression was 28.9 months and 50.7 months, respectively. Compared with patients with PD-1 positive expression of non-small cell lung cancer, the survival time of patients with PD-1 negative expression of non-small cell lung cancer was significantly longer and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Univariate analysis showed that tumor survival was not related to gender, age, tumor differentiation and invasion depth, but was closely related to TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The results of multivariate analysis of survival time of non-small cell lung cancer patients showed that TNM stage, lymph node metastasis and PD-1 positive expression were important influencing factors of non-small cell lung cancer patients, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion:** PD-1 positive cells in non-small cell lung cancer present high expression level, and there is a certain correlation between the expression level of PD-1 and the clinicopathological characteristics, which helps to indicate the changes in the disease development of non-small cell lung cancer, and is conducive to the judgment of prognosis and prognosis of patients.

Keywords programmed death 1; non-small cell lung cancer; prognosis

肺癌的发病率及病死率呈现快速上升的趋势, 直至目前为止, 已然成为临床上最为常见的恶性肿瘤之一。在各种癌症患者死亡原因中, 列居首位^[1], 占因癌症致死总人数的30%^[2]。其中在肺癌的组织学类型中, 非小细胞肺癌最为常见, 约占肺癌总体的85%^[3]。由于大部分的非小细胞肺癌患者在确诊时已经处于癌症晚期, 失去了手术治疗的最好机会, 因此联合化疗仍然是晚期非小细胞肺癌患者的标准治疗方式。但有研究^[4]显示: 化疗药物对患者生存期的改善, 情况并不乐观, 大多数患者病情进展较快, 在确诊时已属晚期, 主要原因在于肺癌细胞可以通过多种机制逃避免疫监视, 产生免疫逃逸, 使机体不能产生及时有效的抗肿瘤免疫应答。在肿瘤的免疫逃逸中, 程序性死亡因子1 (programmed death 1, PD-1)及其配体(programmed death ligand 1, PD-L1)扮演着十分重要的角色, 相较于细胞毒T淋巴细胞抗原4抗体, 阻止PD-1及其配体的结合有着较高的安全性及有效性^[5-6]。PD-1是CD28家族的一个负性共刺激分子, 表达于淋巴细胞, 尤其是肿瘤浸润性淋巴

细胞。随着多个PD-1和PD-L1抗体在非小细胞肺癌临床研究^[7]中相继取得成功, 免疫治疗成为继靶向治疗之后的晚期非小细胞肺癌重要治疗手段之一。在多种肿瘤, 如肝癌、胃癌、乳腺癌等的免疫耐受及免疫逃逸的病理机制中, PD-1及其配体发挥重要的作用。也有研究^[8]发现PD-1及其配体可能对肿瘤免疫产生了负性调节。但对于PD-1在非小细胞肺癌组织中的表达的研究较少。故本研究希望通过的对非小细胞肺癌组织中PD-1阳性细胞的表达水平检测, 分析其与临床病理特征及患者预后之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年5月至2015年12月于盐城市第一人民医院进行切除治疗的非小细胞肺癌患者的肿瘤组织标本, 其中男54例, 女32例, 年龄38~89(平均63)岁。纳入标准: 1)经病理组织学或细胞学检查确诊为非小细胞肺癌^[9]; 2)患者术前均未接受过

放疗、化疗。排除标准: 1)合并有其他肿瘤; 2)患者患有自身免疫性疾病; 3)患者接受过类固醇治疗。根据纳入、排除标准, 共纳入86例非小细胞肺癌患者的肿瘤组织标本。选取60例癌旁正常肺组织作为对照组(距癌组织>5 cm, 经HE染色示无癌细胞浸润)。

1.2 方法

PD-1抗体及EnVision免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥公司。样本以3 μm 连续切片, 于60 $^{\circ}\text{C}$ 烤片1 h, 脱蜡至水, 0.3% H_2O_2 室温下孵育10 min, 消除内源性过氧化物酶, 置于枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)中高压修复。采用EnVision二步法对样本切片进行PD-1免疫组织化学检测。所有步骤按试剂盒说明书进行, 同时以PBS代替一抗作为空白对照。采用免疫组织化学SP法, 实验设置阴性对照。

1.3 结果判定

以肿瘤细胞胞质和/或细胞膜中出现定位明确, 染色明显的棕黄色颗粒为阳性, 计数5个高倍视野, 根据细胞染色强度评分: 无色为0分, 浅黄色1分, 棕黄色2分, 棕褐色3分。根据阳性细胞率计分: 阳性细胞 $\leq 10\%$ 为1分, 阳性细胞11%~50%为2分, 阳性细胞51%~75%为3分, 阳性细胞>75%为4分。染色强度与阳性细胞率的乘积: 得分 ≥ 3 为阳性表达, <3分设为阴性表达。PD-1阳性细胞计数: 采用先在低倍镜下观察整张切片, 后随机选择5个高倍视野, 对阳性细胞数量进行计数, 并求其平均值作为该例PD-1阳性细胞数。

1.4 随访

86例患者均有完整的随访记录, 生存期的计算从手术结束至随访结束时间(2019年12月)为止, 或随访患者死亡的日期为止。

1.5 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计数资料采用例(%)表示, 不同组间比较采用 χ^2 检验, 采用Kaplan-Meier绘制生存曲线, 通过Cox回归进行多因素生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

在本研究中, 根据所有非小细胞肺癌病例的平均年龄63岁对年龄进行分层, 根据所有非小细

胞肺癌病例平均肿瘤直径3.52 cm对肿瘤直径进行分层, 其余一般临床资料见表1。

表1 一般临床资料

Table 1 General clinical data

项目	例数
性别	
男	54
女	32
年龄/岁	
<63	40
≥ 63	46
肿瘤直径/cm	
<3.52	56
≥ 3.52	20
分化程度	
高分化	6
中分化	44
低分化	36
国际肺癌研究协会分期(2017年第8版)	
T1~T2	61
T3~T4	25
TNM分期	
I~II	58
III~IV	28
淋巴结转移	
是	53
否	33

2.2 非小细胞肺癌组织中 PD-1 的表达

PD-1蛋白阳性表达主要定位于肿瘤间质内浸润的淋巴细胞膜及胞质, 呈棕黄色颗粒(图1)。在86例非小细胞肺癌组织中, PD-1呈阳性表达的有56例, 阳性表达率为65.12%。在60例癌旁正常肺组织中, PD-1呈阳性表达的有5例, 阳性表达率为8.33%。与癌旁正常肺组织相比, 非小细胞肺癌组织中的PD-1阳性细胞水平明显较高, 差异有统计学意义($\chi^2=38.112$, $P < 0.05$)。

2.3 PD-1 表达与临床病理特征的关系

PD-1表达与非小细胞肺癌患者的性别、年龄、肿瘤直径、浸润深度、分化程度无明显相关

性, 差异无统计学意义($P>0.05$), 而与患者的淋巴结转移情况及TNM分期密切相关, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.4 PD-1 在非小细胞肺癌组织中的表达和患者生存时间的关系

非小细胞肺癌PD-1阳性表达和PD-1阴性表达患者的中位生存时间分别为28.9个月和50.7个月。非小细胞肺癌PD-1阳性表达患者的生存时间显著短于非小细胞肺癌PD-1阴性表达患者的生存时间, 差异有统计学意义($\chi^2=10.81$, $P<0.05$; 图2)。

2.5 非小细胞肺癌生存期相关单因素分析

单因素分析结果显示: 肿瘤生存期与患者的性别、年龄、肿瘤分化程度及浸润深度无关, 与TNM分期及淋巴结转移情况密切相关, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

2.6 非小细胞肺癌患者生存时间多因素分析

非小细胞肺癌患者生存时间多因素分析结果显示, TNM分期、淋巴结转移情况及PD-1阳性表达是非小细胞肺癌患者的重要影响因素, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4)。

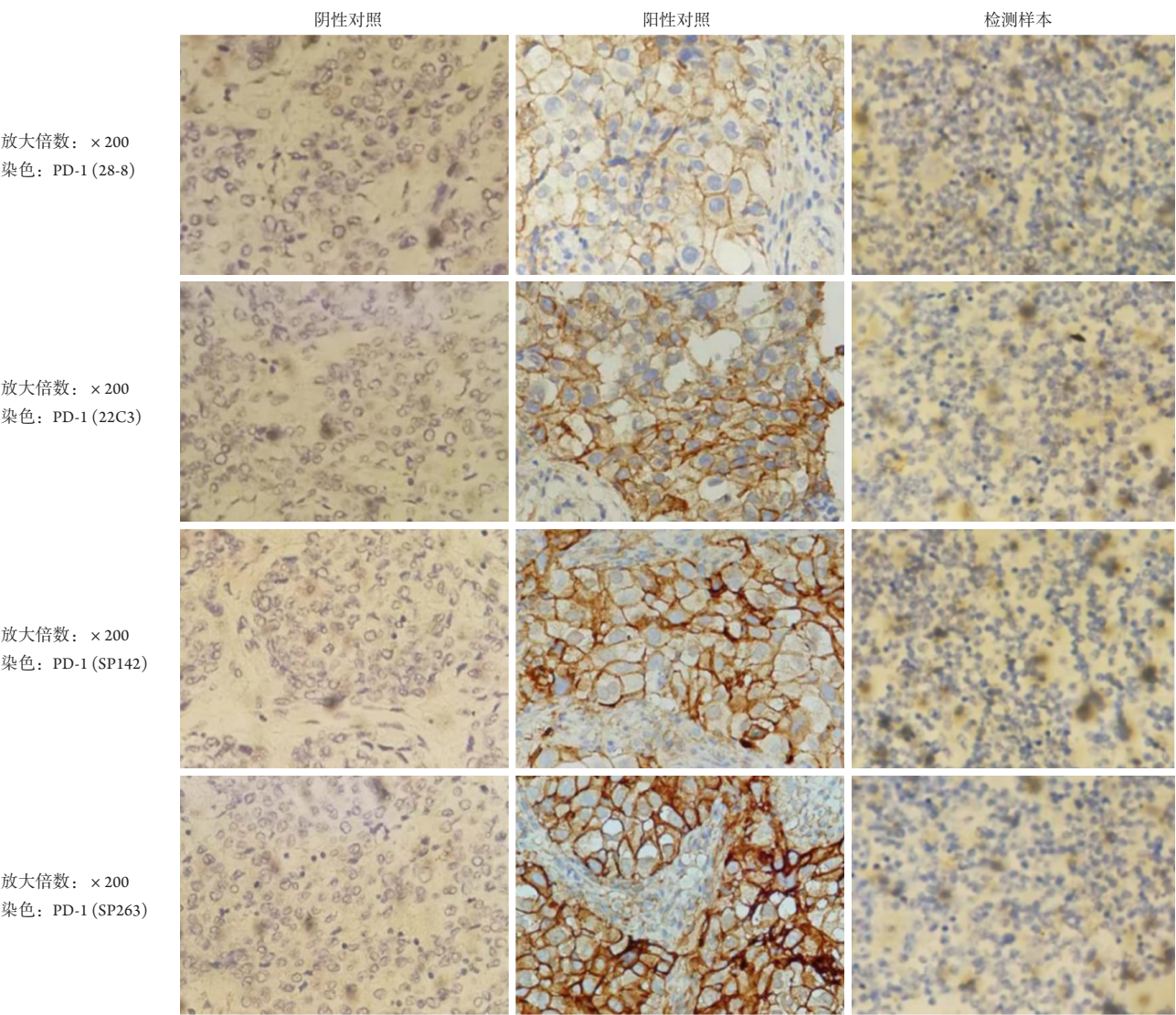


图1 PD-1在阴性对照/阳性对照/样本的表达情况

Figure 1 Expression of PD-1 in negative control/positive control/sample

表2 非小细胞肺癌组织中PD-1的表达与临床病理特征的关系

Table 2 Correlation between PD-1 expression and clinicopathological features in NSCLC

项目	n	PD-1阳性(n=56)/[例(%)]	PD-1阴性(n=30)/[例(%)]	P
性别				>0.05
男	54	32 (59.26)	22 (47.74)	
女	32	24 (75.00)	8 (25.00)	
年龄/岁				>0.05
<63	40	23 (57.50)	17 (42.50)	
≥63	46	33 (71.74)	13 (28.26)	
肿瘤直径/cm				>0.05
<3.52	56	37 (66.07)	19 (33.93)	
≥3.52	30	19 (63.33)	11 (36.67)	
肿瘤分化程度				>0.05
高、中分化	50	35 (70.00)	15 (30.00)	
低分化	36	21 (58.33)	15 (41.67)	
浸润深度				>0.05
T1~T2	61	38 (62.30)	23 (37.70)	
T3~T4	25	18 (72.00)	7 (28.00)	
TNM分期				<0.05
I~II期	58	35 (60.34)	23 (39.66)	
III~IV期	28	21 (75.00)	7 (25.00)	
淋巴结转移情况				<0.05
是	53	40 (75.47)	13 (24.53)	
否	33	16 (48.48)	17 (51.52)	

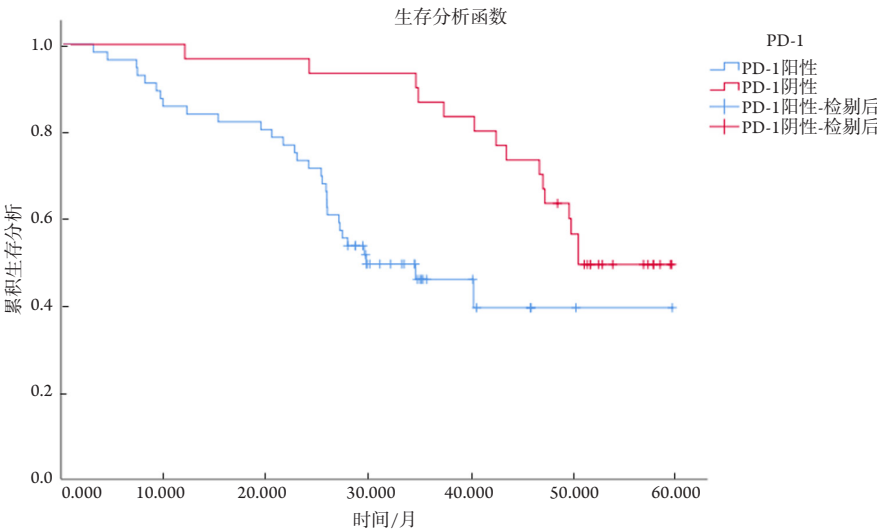


图2 PD-1阳性和阴性表达患者的生存曲线

Figure 2 Survival curves of patients with positive and negative PD-1 expression

表3 非小细胞肺癌生存期相关单因素分析

Table 3 Single-factor analysis of survival time of NSCLC patients

项目	<i>n</i>	中位总生存 时间/月	χ^2	<i>P</i>
性别			0.329	>0.05
男	54	25		
女	32	28		
年龄/岁			0.784	>0.05
<63	40	33		
≥63	46	25		
肿瘤分化程度			1.923	>0.05
高、中分化	50	26		
低分化	36	33		
浸润深度			1.647	>0.05
T1~T2	61	48		
T3~T4	25	39		
TNM分期			54.422	<0.05
I~II期	58	36		
III~IV期	28	8		
淋巴结转移情况			6.247	<0.05
是	53	22		
否	33	34		

表4 非小细胞肺癌生存期多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of survival time of NSCLC patients

影响因素	β	SE	95%CI	<i>P</i>
TNM分期	0.784	0.107	0.5889~0.9111	<0.05
淋巴结转移	0.872	0.145	0.5094~0.9807	<0.05
PD-1阳性	0.691	0.125	0.5854~0.9576	<0.05

3 讨论

肿瘤的发生、发展与机体的免疫机制有密切关联, 机体正常的免疫功能不仅能够识别肿瘤细胞, 还可以在在一定程度上清除机体内肿瘤细胞, 但与此同时, 免疫逃逸能够帮助肿瘤细胞, 避免机体对其产生免疫应答。T细胞是重要的肿瘤免疫应答细胞之一, T细胞激活后能特异性杀伤肿瘤细

胞, 而“免疫检查点”可以调控T细胞激活所需的协同刺激信号, “免疫检查点”分子包括TIM-3, PD-1及PD-L1等, 在肿瘤微环境中发挥重要作用^[10]。在未受损的正常机体中, 免疫系统能够通过识别杀伤恶变的细胞, 但肿瘤可以通过与免疫系统之间的相互作用来避免免疫系统的攻击, 即免疫编辑^[11]。免疫编辑分为清除、平衡和逃逸3个阶段, 由此可促进肿瘤的增殖^[12]。PD-1是一种负性协同刺激分子, 通常以单体的形式存在于细胞表面, 是一种I型跨膜糖蛋白, 在T细胞和B细胞的免疫应答效应中起至关重要的作用^[13], 因其参与了细胞的凋亡, 所以被命名为程序性死亡受体1。

本研究发现: 与癌旁正常肺组织相比, 非小细胞肺癌组织中的PD-1阳性细胞表达水平明显较高, 这与殷航等^[14]的结论一致。不仅如此, 近年来, 在多种恶性肿瘤的免疫耐受及免疫逃逸的病理机制中, PD-1及其配体发挥重要作用^[15]。张永平等^[16]发现阻断PD-1及其配体的高表达是治疗儿童恶性血液病的关键。Christine等^[17]则发现PD-1及其配体可以作为人乳头瘤病毒的治疗反应标志物。在这些肿瘤组织中, PD-1及其配体呈现出高表达水平, 抑制了机体内T细胞与B细胞的增殖及其功能。而在肺癌患者中PD-1和PD-L1高表达意味着其对淋巴细胞产生负性调节作用, 抑制机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤效应, 进而促进了肿瘤进展^[18]。

本研究分析了PD-1表达与非小细胞肺癌患者的临床病理特征, 发现PD-1表达水平与患者的淋巴结转移情况及TNM分期密切相关, 而非小细胞肺癌患者的性别、年龄、肿瘤直径、浸润深度、分化程度无明显相关。周莉^[19]研究发现: PD-1表达与TNM分期、组织分化程度、淋巴结转移、远处转移呈显著相关性, 与本文观点基本一致。有研究^[20]结果显示PD-1表达水平与性别、年龄、分期及淋巴结转移无关, 而与肿瘤大小有关。而高峰等^[10]研究发现: 在60例肺癌组织中, PD-L1在有无淋巴结转移、不同肿瘤细胞分化程度及TNM分期中的表达比较, 差异均具有统计学意义, PD-1在不同性别、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤细胞分化程度及TNM分期中的表达比较差异均无统计学意义。考虑PD-L1与PD-1的相关性, 推测这可能与不同的信号通路有关, 但具体差异有待进一步的探索与研究。

本研究显示: 非小细胞肺癌PD-1阳性表达患者的生存时间显著短于非小细胞肺癌PD-1阴性表

达患者的生存时间, 且非小细胞肺癌患者生存期相关的单因素分析显示, 非小细胞肺癌患者的生存期与其TNM分期及淋巴结转移情况密切相关, 与黄维等^[21]研究结果一致。

本研究对非小细胞肺癌患者的生存时间进行多因素分析, 非小细胞肺癌患者生存时间多因素分析结果显示: TNM分期、淋巴结转移情况及PD-1阳性表达是对非小细胞肺癌患者预后的重要因素。这与刘彤嫒等^[22]的观点一致, 并认为PD-1在非小细胞肺癌组织中表达增加, 提示肿瘤恶性程度高、预后不良可作为判断患者预后的指标, 为非小细胞肺癌的治疗提供了新靶点^[23]。也有研究^[24]指出: PD-1阳性表达是非小细胞肺癌一个独立的预后不良指标, 这与本研究结果一致。魏宇森^[25]在其研究中也发现PD-1的表达与非小细胞肺癌患者的预后显著相关, 充分说明PD-1的表达水平对于非小细胞肺癌患者预后的重要性。实际上, PD-1的表达水平的临床实际运用并不局限于此。Lee等^[26]发现PD-L1在肿瘤和免疫细胞中的表达状态是影响结直肠癌患者预后的独立因素, 使用免疫组织化学对PD-L1的检测进行标准化和对阳性的截断是必要的。

免疫治疗作为一种新型的肿瘤治疗方法为患者提供了新的选择。尽管目前的数据显示其生物标志物尚不完善, 但是在一线治疗时精选PD-L1高表达的患者, 其疗效比传统的化疗优势显著^[27]。PD-1主要存在于激活的T细胞表面, 可与在肺癌细胞表面选择性高表达的PD-L1特异性结合, 使PD-1/PD-L1下游通路活化, 从而传递负性调节信号, 进而导致激活T细胞的凋亡和免疫活性的丧失。因此, PD-1/PD-L1通路是存在于肿瘤微环境中的介导免疫逃逸的关键分子, 阻断该通路, 可以有效地解除肿瘤细胞对于T淋巴细胞的抑制, 加强机体免疫系统对于肿瘤的识别及杀伤作用。

综上所述, 非小细胞肺癌组织中的PD-1阳性细胞呈现高表达水平。通过检测PD-1的表达水平, 可能有助于提示非小细胞肺癌的病情过程的演变, 有利于对肿瘤患者预后以及转归的判断。下调PD-1有利于提高机体对肿瘤的免疫能力, 这也为非小细胞肺癌的治疗提供新的治疗思路。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7.

2. Siddaraju N. Minimalistic immunohistochemical approach to non-small cell carcinoma of the lung in small biopsies in the context of the 2015 WHO Classification of Lung Cancer[J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146(1): 8-10.
3. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman P S, et al. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(8): 535-546.
4. 邢玉斐, 潘雪, 钱斌, 等. 晚期非小细胞肺癌患者外周血PD-1和PD-L1分子的表达及其意义[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(2): 111-114.
XING Yufei, PAN Xue, QIAN Bin, et al. Expression and significance of PD-1 and PD-L1 molecules in peripheral blood of patients with advanced non-small cell carcinoma[J]. *Chinese Medical Journal*, 2019, 99(2): 111-114.
5. Lu J, Lee-Gabel L, Nadeau MC, et al. Clinical evaluation of compounds targeting PD-1/PD-L1 pathway for cancer immunotherapy[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2014, 21(6): 451.
6. Hall RD, Gray JE, Chiappori AA. Beyond the standard of care: a review of novel immunotherapy trials for the treatment of lung cancer[J]. *Cancer Control*, 2013, 20(1): 22-31.
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135.
8. Giatromanolaki A, Koukourakis I M, Balaska K, et al. Programmed death-1 receptor (PD-1) and PD-ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer and the immune-suppressive effect of anaerobic glycolysis[J]. *Med Oncol*, 2019, 36(9): 76.
9. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the european expert group[J]. *Thorax*, 2015, 71(2): 177-184.
10. 高锋, 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.
GAO Feng, QIAN Wenxia, FENG Yizhong. Expression of TIM-3, PD-1 and PD-L1 in non-small cell carcinoma and their clinical significance[J]. *Hainan medical*, 2019, 30(2): 24-28.
11. 江宇, 李定彪, 刘清华, 等. PD-1及其配体在非小细胞肺癌中的研究现状与展望[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(22): 196-199.
JIANG Yu, LI Dingbiao, LIU Qinghua, et al. Research status and Prospect of PD-1 and its ligand in non-small cell carcinoma[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2018, 18(22): 196-199.
12. Califano R, Kerr K, Morgan RD, et al. Immune checkpoint blockade: a new Era for non-small cell lung cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(9): 59.
13. Alsaab HO, Samaresh S, Rami A, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561.

14. 殷航, 廖成功, 王勇强, 等. 非小细胞肺癌组织中程序性死亡受体1的表达与表皮生长因子受体基因突变及临床病理特征和预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(6): 419-423.
- YIN Hang, LIAO Chenggong, WANG Yongqiang, et al. Relationship between programmed death receptor 1 expression and epidermal growth factor receptor gene mutation, clinicopathological characteristics and prognosis in non-small cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Oncology, 2017, 39(6): 419-423.
15. Guan J, Lim KS, Mekhail T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in the programmed death receptor-1 (PD-1)/PD-L1 blockade: a key player against various cancers[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(6): 851-861.
16. 张永平, 胡绍燕. 程序性细胞死亡-1及其配体在儿童恶性血液病中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(3): 175-178.
- ZHANG Yongping, HU Shaoyan. Application of programmed cell death-1 and its ligand in children with malignant blood diseases[J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2019, 34(3): 175-178.
17. Christine K, Rosado FG. The role of the programmed death receptor-1/programmed death ligand-1: immunologic checkpoint in human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(6): 719-720.
18. 吴茜, 吴健, 石永利, 等. 非小细胞肺癌组织中PD-1/PD-L1的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(3): 32-35.
- WU Han, WU Jian, SHI Yongli, et al. Expression of PD-1/PD-L1 in non-small cell carcinoma and its clinical significance[J]. Chinese Clinical Oncology, 2019, 24(3): 32-35.
19. 周莉. PD-1在非小细胞肺癌表达及预后中的应用研究[D]. 承德: 承德医学院, 2016.
- ZHOU Li. Application of PD-1 in expression and prognosis of non-small cell carcinoma[D]. Chengde: Chengde Medical College, 2016.
20. 袁飞, 王新乐, 张灿, 等. NSCLC肿瘤及癌旁组织CD4+和CD8+T细胞PD-1的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(8): 1295-1298.
- YUAN Fei, WANG Xinle, ZHANG Can, et al. Expression and significance of CD4+ and CD8+T cells PD-1 in NSCLC tumors and adjacent tissues[J]. Journal of Anhui Medical University, 2019, 54(8): 1295-1298.
21. 黄维, 张庆娟, 刘柯, 等. 非小细胞肺癌中免疫检查点表达与临床特征及预后的关系分析[J]. 癌症进展, 2019, 17(5): 81-84.
- HUANG Wei, ZHANG Qingjuan, LIU Ke, et al. Analysis of the relationship between immune checkpoint expression and clinical characteristics and prognosis in non-small cell carcinoma[J]. Oncology Progress, 2019, 17(5): 81-84.
22. 刘彤嫒, 宋卓, 王玫红, 等. GPC1和PD-1在非小细胞肺癌组织中表达及其与患者预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(8): 66-68.
- LIU Tongmiao, SONG Zhuo, WANG Meihong, et al. Expression of GPC1 and PD-1 in non-small cell carcinoma tissues and their correlation with patient prognosis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(8): 66-68.
23. Sasaki H, Tatemayus T, Okuda K, et al. PD?1 gene promoter polymorphisms correlate with a poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(6): 1035-1042.
24. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer[J]. Lab Invest, 2014, 94(1): 107-116.
25. 魏宇森. 非小细胞肺癌中LAG-3、PD-1和HIF-1 α 的表达及其意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- WEI Yusen. Expression and significance of Lag-3, PD-1 and HIF-1 in non-small cell carcinoma[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2018.
26. Lee KS, Kim BH, Oh HK, et al. Programmed cell death ligand-1 protein expression and CD274/PD-L1 gene amplification in colorectal cancer: Implications for prognosis[J]. Cancer Sci, 2018, 109(9): 2957-2969.
27. 李小霞, 孙艳, 曲荣锋, 等. PD-1/PD-L1信号通路阻滞剂在晚期非小细胞肺癌的临床应用[J]. 国际老年医学杂志, 2018, 39(4): 193-198.
- LI Xiaoxia, SUN Yan, QU Rongfeng, et al. Clinical application of PD-1/PD-L1 signaling pathway blockers in advanced non-small cell carcinoma[J]. International Journal of Gerontology, 2018, 39(4): 193-198.

本文引用: 陈海婷, 卞伟钢, 沈阳, 周小宁. PD-1在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(12): 3102-3109. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.003

Cite this article as: CHEN Haiting, BIAN Weigang, SHEN Yang, ZHOU Xiaoning. Expression and clinical significance of PD-1 in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(12): 3102-3109. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.12.003