

晚期 NSCLC 患者 α/β 水解酶折叠蛋白 5 和细胞免疫指标水平表达与替雷利珠单抗靶向治疗应答的关系研究

张宏岩¹, 任俊杰¹, 赵振兴¹, 王现雷^{1,2} (1. 开滦总医院心胸外科, 河北唐山 063000; 2. 苏州大学附属第二医院, 江苏苏州 215004)

摘要: 目的 探究 α/β 水解酶折叠蛋白 5 (ABHD5) 和细胞免疫指标水平表达对晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者替雷利珠单抗靶向治疗应答的影响。方法 选择 2020 年 10 月 ~ 2023 年 12 月在开滦总医院就诊并接受替雷利珠单抗治疗的 123 例晚期 NSCLC 患者, 治疗 4 周后评价目标病灶疗效, 并根据治疗效果分为应答组和无应答组。实时定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测病灶组织中 ABHD5 相对表达。比较两组 ABHD5 表达水平、免疫指标 [CD4⁺T, CD8⁺T, CD4⁺T/CD8⁺T, 调节性 T 细胞 (Treg), 辅助性 T 细胞 17 (Th17), Treg/Th17] 及其他临床指标。多因素 Logistic 回归分析影响替雷利珠单抗靶向治疗应答的独立因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 ABHD5, CD4⁺T, CD8⁺T 对晚期 NSCLC 治疗不应答的预测价值; Pearson 相关性分析 ABHD5 表达与 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞的相关性。结果 入组 123 例患者治疗应答 90 例, 无应答 33 例。无应答组 ABHD5 表达 (1.16 ± 0.18) 及 CD4⁺T ($31.52\% \pm 4.26\%$), CD8⁺T ($24.39\% \pm 1.87\%$) 细胞水平低于应答组 (1.47 ± 0.21 , $36.43\% \pm 4.08\%$, $29.13\% \pm 2.15\%$), Treg ($7.24\% \pm 0.89\%$) 和 Th17 ($6.23\% \pm 1.10\%$) 细胞水平高于应答组 ($6.37\% \pm 0.91\%$, $5.42\% \pm 0.66\%$), 差异具有统计学意义 ($t=4.725 \sim 11.200$, 均 $P < 0.05$)。两组肿瘤大小、转移数量、癌胚抗原 (CEA)、白蛋白 (Alb)、总胆红素 (TBIL) 水平比较, 差异具有统计学意义 ($t=2.969 \sim 6.523$, 均 $P < 0.05$)。ABHD5 表达及 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞水平是影响晚期 NSCLC 替雷利珠单抗靶向治疗应答的独立保护因素 (Wald $\chi^2=15.803, 7.954, 8.631$, 均 $P < 0.05$)。ABHD5 预测晚期 NSCLC 治疗不应答的 AUC 为 0.897, 高于 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞预测的 0.860 和 0.835, 其预测敏感度、特异度分别为 72.73% 和 94.45%。ABHD5 表达与 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞水平呈正相关 ($r=0.367, 0.355$, 均 $P < 0.05$)。结论 晚期 NSCLC 替雷利珠单抗靶向治疗应答与 ABHD5 表达和 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞水平显著相关, 且 ABHD5 对晚期 NSCLC 治疗疗效具有较高的预测价值。

关键词: α/β 水解酶折叠蛋白 5; 细胞免疫; 替雷利珠单抗; 晚期非小细胞肺癌; 免疫应答

中图分类号: R734.2; R730.43; **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 04-008-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.002

Relationship between ABHD5 and Cellular Immune Indexes and Response to Tirelizumab Targeted Therapy in Patients with Advanced NSCLC

ZHANG Hongyan¹, REN Junjie¹, ZHAO Zhenxing¹, WANG Xianlei^{1,2} (1. Department of Cardiothoracic Surgery, Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215004, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of α/β hydrolase folded protein 5 (ABHD5) and cellular immunity markers on the response to tirelizumab targeted therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 123 patients with advanced NSCLC who received tiralizumab in Kailuan General Hospital from October 2020 to December 2023 were selected. The efficacy of the target lesions was evaluated 4 weeks after treatment, and the patients were divided into response group and non-response group according to the treatment effect. Quantitative real time polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the relative expression of ABHD5 in lesion tissues. The expression level of ABHD5, immune indexes [CD4⁺T, CD8⁺T, CD4⁺T/CD8⁺T, regulatory T cell (Treg), T helper cell 17 (Th17), Treg/Th17] and other clinical indexes were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis of independent factors influencing response to tirelizumab targeted therapy. The predictive value of ABHD5, CD4⁺T and CD8⁺T in non-response to treatment of advanced NSCLC was analyzed by receiver operating characteristic (ROC). ABHD5 expression was correlated with CD4⁺T and CD8⁺T cells by Pearson correlation analysis. **Results** Among the 123 patients enrolled, 90 responded to treatment and 33 did not

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目 (M2022065)。

作者简介: 张宏岩 (1986-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肺部肿瘤、食管肿瘤诊断及治疗, E-mail: ktsr@tmu.edu.cn。

通讯作者: 赵振兴 (1976-), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 肺部肿瘤、食管肿瘤诊断及治疗, E-mail: 15373569737@163.com。

respond. The expression of ABHD5 (1.16 ± 0.18) and the levels of CD4⁺T ($31.52\% \pm 4.26\%$) and CD8⁺T ($24.39\% \pm 1.87\%$) cells in the non-response group were lower than those in the response group (1.47 ± 0.21 , $36.43\% \pm 4.08\%$, $29.13\% \pm 2.15\%$), and the levels of Treg ($7.24\% \pm 0.89\%$) and Th17 ($6.23\% \pm 1.10\%$) cells were higher than those in the response group ($6.37\% \pm 0.91\%$, $5.42\% \pm 0.66\%$), and the differences were statistically significant ($t=4.725 \sim 11.200$, all $P<0.05$). There were significant differences in tumor size, number of metastases and levels of carcinoembryonic antigen (CEA), albumin (ALB) and total bilirubin (TBIL) between the two groups, and the differences were statistically significant ($t=2.969 \sim 6.523$, all $P<0.05$). ABHD5 expression and CD4⁺T, CD8⁺T cell levels were independent protective factors affecting the response to tislelizumab targeted therapy in advanced NSCLC (Wald $\chi^2=15.803$, 7.954 , 8.631 , all $P<0.05$). ABHD5 predicted that the AUC of non-response to treatment of advanced NSCLC was 0.897 , which was higher than that of 0.860 and 0.835 predicted by CD4⁺T and CD8⁺T cells, and the prediction sensitivity and specificity were 72.73% and 94.45% , respectively. ABHD5 expression was positively correlated with the levels of CD4⁺T and CD8⁺T cells ($r=0.367$, 0.355 , all $P<0.05$). **Conclusion** The response to tislelizumab targeted therapy in advanced NSCLC is significantly correlated with the expression of ABHD5 and the levels of CD4⁺T and CD8⁺T cells, and ABHD5 has high predictive value in the treatment of advanced NSCLC.

Keywords: α/β hydrolase folded protein 5; cellular immunity; tislelizumab; advanced non-small cell lung cancer; immune response

晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌患者病情相对严重的阶段, 治疗面临着巨大挑战。靶向治疗是肿瘤治疗的重要发展方向, 通过针对肿瘤细胞特定的分子靶点来抑制肿瘤生长和扩散, 为晚期 NSCLC 患者提供了治疗选择和希望, 但一些患者存在治疗不应答、耐药性等问题, 且常常伴随着严重的副作用和生存率低下^[1-2]。替雷利珠单抗 (tislelizumab) 是人源化免疫球蛋白 G4 抗程序性死亡受体 -1 (programmed death, PD-1) 单克隆抗体, 其通过抑制 PD-1 与其配体 PD-L1 的结合, 恢复 T 细胞的抗肿瘤活性, 从而抑制肿瘤的生长和转移^[3]。 α/β 水解酶折叠蛋白 5 (alpha/beta hydrolase folded protein 5, ABHD5) 是多种细胞功能必需的脂质代谢调节剂, 参与包括肿瘤在内的多种疾病免疫应答^[4]。据报道^[5], 肿瘤患者通常存在 ABHD5 表达下调现象。ABHD5 可以抑制基因癌模型中癌细胞的体外迁移, 影响其代谢功能分离, ABHD5 表达降低是促进肿瘤转移的重要机制^[6]。且研究^[7]表明, ABHD5 水平较高者可能从 PD-1 治疗中获益。故深入探究影响晚期 NSCLC 患者治疗应答的相关因素至关重要。因此本研究探究晚期 NSCLC 患者 ABHD5 和细胞免疫指标表达与替雷利珠单抗靶向治疗应答的关系, 期望改进晚期 NSCLC 个体化治疗策略, 以改善预后生存。

1 材料和方法

1.1 研究对象 回顾性选择 2020 年 10 月 ~ 2023 年 12 月在开滦总医院就诊并接受替雷利珠单抗治疗的 123 例晚期 NSCLC 患者, 根据治疗效果分为治疗应答组 ($n=90$) 和无应答组 ($n=33$)。纳入标准: ①经病理检查确诊为晚期 NSCLC, 不适合开展根治性手术或放疗; ②年龄 > 18 周岁; ③接受雷利珠单抗治疗, 治疗周期 ≥ 3 个周期; ④预期生

存期 ≥ 6 个月; ⑤临床资料完整。排除标准: ①既往使用过 PD-1 抑制剂治疗; ②合并任何自身活动性免疫疾病或免疫功能缺陷; ③未能控制的心脏临床症状或疾病; ④用药前 4 周内合并重度感染或不明原因发热; ⑤异体器官移植史或异体造血干细胞移植史; ⑥合并急性心源性疾病、严重肝肾功能损害或其他恶性肿瘤; ⑦病灶不可测量。研究经医院伦理委员会批准 (伦理批号: 20240312)。

1.2 主要试剂和仪器 TRIzol 试剂 (赛默飞公司); PrimeScript RT reagent Kit 试剂盒 (Takara 公司); PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); ABHD5 及内参引物 (上海生物工程科技有限公司); CytoFLEX 型流式细胞仪 (贝克曼库尔特公司); DNA 提取试剂盒 (货号 A-P-1065, 北京艾德科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 治疗应答评价与分组: 所有晚期 NSCLC 患者均接受替雷利珠单抗治疗, 均依据肺癌诊疗指南给予规范治疗干预。于治疗 4 周后评价目标病灶情况, 按照实体瘤免疫治疗疗效评价标准 (immune response evaluation criteria in solid tumor, iRECIST) 1.1 标准^[8]分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)。将疾病进展定义为治疗无应答, 其余定义为治疗应答。

1.3.2 实时定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测 ABHD5 表达: 收集患者治疗前活检肿瘤组织标本, Trizol 法提取组织总 RNA, 将 RNA 逆转录为 cDNA, 进行 PCR 扩增。反应条件: 95°C 预变性 60s, 95°C 变性 30s, 58°C 退火 45s, 72°C 延伸 30s, 变性 - 退火 - 延伸共计 40 个循环。ABHD5 正向引物 (F): $5\text{'-ATGGCCGGTGCCACCG-3'}$, 反向引物 (R):

5'-AGTCCACAGAATCAC-3'。以 GAPDH 为内参，正向引物 (F)：5'-GCCGAGCTCCACAGCTT-3'，反向引物 (R)：5'-CGCAAACGTAATTTGCGCTT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 ABHD5 相对表达量。

1.3.3 免疫指标检测：收集晚期 NSCLC 患者治疗前外周血 5ml，采用密度离心法分离单个核细胞，行流式细胞仪检测外周血中 CD4⁺T，CD8⁺T，调节性 T 细胞 (Treg)、辅助性 T 细胞 17 (Th17) 等细胞水平。

1.3.4 临床资料收集：通过查阅病历收集临床资料，包括性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小、病理类型、TNM 分期、转移数量、给药方式、抗生素用药史、激素用药史及治疗前美国东部肿瘤合作组织绩效状态评分 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)、癌胚抗原 (CEA)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、白蛋白 (Alb) 和总胆红素 (TBIL)。ctDNA 检测方法：采集患者 3ml 肘静脉血，5 000r/min 离心 10 min 获得上层淡黄色血浆样本，

使用循环游离 DNA 提取试剂盒 (磁珠法) 提取血浆 ctDNA，使用 qRT-PCR 进行 ctDNA 定量分析。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 24.0 进行数据处理。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组比较采用独立样本 t 检验；计量资料以 n (%) 表示，两组比较采用 χ^2 检验。替雷利珠单抗靶向治疗晚期 NSCLC 不应答的影响因素采用 Logistic 回归分析；晚期 NSCLC 治疗不应答预测价值分析采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析，预测效能以曲线下面积 (AUC) 表示；Pearson 相关性分析 ABHD5 表达与 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞水平的关系。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 见表 1。无应答组肿瘤大小、转移数量及 CEA 水平高于应答组，Alb 和 TBIL 水平低于应答组，差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

项目		应答组 ($n=90$)	无应答组 ($n=33$)	χ^2	P
性别	男	58 (64.44)	24 (72.73)	0.745	0.388
	女	32 (35.56)	9 (27.27)		
年龄 (岁)	< 65	41 (45.56)	12 (36.36)	0.832	0.362
	≥ 65	49 (54.44)	21 (63.64)		
吸烟史	是	39 (43.33)	19 (57.58)	1.966	0.161
	否	51 (56.67)	14 (42.42)		
肿瘤大小 (cm)	< 4	47 (52.22)	10 (30.30)	4.665	0.031
	≥ 4	43 (47.78)	23 (69.70)		
病理类型	鳞状细胞癌	26 (28.89)	10 (30.30)	0.267	0.875
	腺癌	58 (64.44)	20 (60.61)		
	大细胞癌	6 (6.67)	3 (9.09)		
TNM 分期	III	48 (53.33)	13 (39.39)	1.877	0.171
	IV	42 (46.67)	20 (60.61)		
转移数量 (处)	< 2	81 (90.00)	14 (42.42)	6.523	0.011
	≥ 2	9 (10.00)	19 (57.58)		
给药方式	单药	34 (37.78)	17 (51.52)	1.877	0.171
	联合	56 (62.22)	16 (48.48)		
抗生素用药史	是	42 (46.67)	18 (54.55)	0.600	0.439
	否	48 (53.33)	15 (45.45)		
激素用药史	是	18 (20.00)	8 (24.24)	0.261	0.610
	否	72 (80.00)	25 (75.76)		
ECOG 评分 (分)	0-1	75 (83.33)	26 (78.79)	0.340	0.560
	2	15 (16.67)	7 (21.21)		
CEA (ng/ml)		9.83 \pm 3.22	11.20 \pm 3.45	3.548	0.001
ctDNA mRNA		41.85 \pm 7.23	43.67 \pm 8.12	1.172	0.244
Alb (g/L)		53.25 \pm 7.67	45.79 \pm 8.37	2.969	0.004
TBIL (μ mol/L)		52.72 \pm 10.95	46.48 \pm 8.23	2.977	0.004

2.2 两组 ABHD5 表达及免疫指标水平比较 见表 2。与应答组相比,无应答组 ABHD5 表达及 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞水平明显降低, Treg 和 Th17 细胞水平明显升高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 影响晚期 NSCLC 替雷利珠单抗靶向治疗应答的多因素 Logistic 分析 见表 3。以晚期 NSCLC 治疗应答情况为因变量(应答=0, 不应答=1),以 ABHD5(原值)、CD4⁺T(原值)、CD8⁺T(原值)、Treg(原值)、Th17(原值)、肿瘤大小($< 4\text{ cm}=0, \geq 4\text{ cm}=1$)、转移数量($< 2\text{ 处}=0, \geq 2\text{ 处}=1$)、CEA 水平(原值)、Alb 水平(原值)、TBIL 水平(原值)为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示, ABHD5 表达及 CD4⁺T,

CD8⁺T 细胞水平是影响晚期 NSCLC 替雷利珠单抗靶向治疗应答的保护因素(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组 ABHD5 表达及免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	应答组 (n=90)	无应答组 (n=33)	t	P
ABHD5	1.47 ± 0.21	1.16 ± 0.18	7.523	< 0.001
CD4 ⁺ T (%)	36.43 ± 4.08	31.52 ± 4.26	5.844	< 0.001
CD8 ⁺ T (%)	29.13 ± 2.15	24.39 ± 1.87	11.200	< 0.001
CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T	1.19 ± 0.20	1.25 ± 0.17	1.531	0.128
Treg (%)	6.37 ± 0.91	7.24 ± 0.89	4.725	< 0.001
Th17 (%)	5.42 ± 0.66	6.23 ± 1.10	4.974	< 0.001
Treg/Th17	1.14 ± 0.24	1.09 ± 0.32	0.932	0.353

表 3 影响晚期 NSCLC 替雷利珠单抗靶向治疗应答的多因素 Logistic 分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
ABHD5	-0.652	0.164	15.803	0.706	0.413 ~ 0.904	< 0.001
CD4 ⁺ T	-0.361	0.128	7.954	0.697	0.542 ~ 0.896	0.005
CD8 ⁺ T	-0.852	0.290	8.631	0.427	0.242 ~ 0.753	0.003

2.4 ABHD5 及 CD4⁺T, CD8⁺T 对晚期 NSCLC 治疗不应答的预测价值 见表 4 和图 1。绘制 ROC 曲线分析显示, ABHD5 表达及 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞水平预测晚期 NSCLC 治疗不应答的 AUC 值分别

为 0.897, 0.860 和 0.835, ABHD5 预测价值最高, 当临界值取 1.21 时, 其预测敏感度、特异度分别为 72.73%, 94.45%,

表 4 ABHD5 及 CD4⁺T, CD8⁺T 预测晚期 NSCLC 治疗不应答的效能 (%)

变量	AUC	临界值	敏感度	特异度	95%CI	约登指数
ABHD5 表达	0.897	1.21	72.73	94.45	0.741 ~ 0.975	0.682
CD4 ⁺ T	0.860	32.34%	90.52	82.70	0.694 ~ 0.955	0.732
CD8 ⁺ T	0.835	27.01%	81.82	90.91	0.665 ~ 0.941	0.727

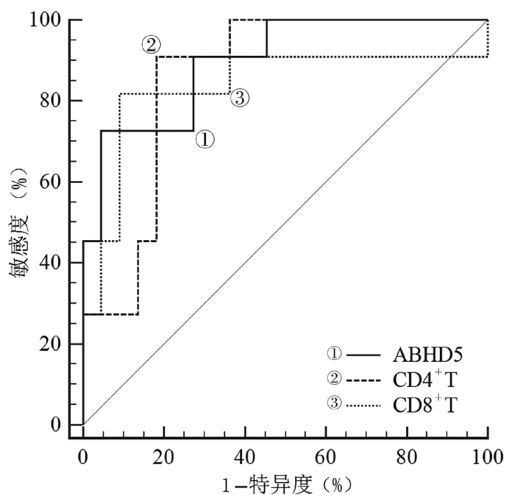


图 1 晚期 NSCLC 患者治疗不应答的 ROC 曲线

2.5 ABHD5 表达和 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞的相关性分析 Pearson 相关性分析显示, ABHD5 高表达分别与 CD4⁺T, CD8⁺T 细胞水平呈正相关 ($r=0.367, 0.355$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

由于晚期 NSCLC 已扩散到肺部以外的其他部位或存在远处转移,病情恶化严重,治疗反应性相对较差,故治疗常具挑战性^[9]。近年随着肺癌治疗领域的不断发展,靶向药物已成为肺癌治疗的重要组成部分,靶向药物可以通过干扰癌细胞特定的生长信号通路或调节相关分子靶点来抑制肿瘤生长和扩散,为临床提供了更加个体化和有效的治疗选择^[10]。替雷利珠单抗属于免疫类靶向药物,在晚期肿瘤治疗方面表现出了一定的疗效,但受患者病情特点、继发耐药和相关不良反应等影响,其治疗效果仍存在一定限制^[11]。如何制定个体化治疗方案,以最大程度地提高治疗效果和改善患者生存质量是目前临床面临的难题。

本研究中替雷利珠单抗治疗应答率为 73.17% (90/123),略低于既往研究^[10]中 PD-1 治疗晚期 NSCLC 的 78.9%,疗效基本一致。据研究^[12]指出,PD-1 单药使用患者疾病控制率显著下降,中位无进展生存期时间显著延长。代谢基因可以通过调节细胞的代谢途径,影响细胞的生长、增殖、转移和

凋亡等生物学过程,从而影响肿瘤的发生和发展,这些代谢途径包括糖酵解、脂质代谢、氧化磷酸化、氨基酸代谢等^[13]。

ABHD5是脂代谢相关基因,研究^[14]显示其高表达患者具有更好的预后,免疫细胞浸润水平也更高。免疫细胞在肿瘤微环境中的数量、活性和相互作用状态对肿瘤的发展、治疗效果和预后意义显著。CD4⁺T和CD8⁺T细胞参与免疫反应中的抗肿瘤免疫应答,其中CD8⁺T细胞尤为重要,能识别并杀伤肿瘤细胞^[15]。Treg细胞则具有免疫抑制功能,可以抑制CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞的活性,从而减弱免疫应答,促进肿瘤的逃逸和进展;Th17细胞参与调节免疫应答和炎症反应,Th17细胞水平的升高与肿瘤的恶化和治疗抵抗相关^[16]。本研究发现无应答组ABHD5及CD4⁺T,CD8⁺T细胞水平更低,Treg和Th17细胞水平更高,提示应答组患者免疫系统更加活跃,利于抑制肿瘤的进展,这些免疫指标有望成为预测替雷利珠单抗治疗效果的生物标志物。进一步分析证实ABHD5及CD4⁺T和CD8⁺T细胞高表达均是影响晚期NSCLC治疗应答的保护因素。ABHD5在肿瘤免疫应答中的低表达会导致肿瘤微环境免疫活性下降,使替雷利珠单抗治疗的效果受到影响;ABHD5低表达可能与肿瘤免疫逃逸、耐药性等机制有关,从而导致治疗不应答的风险增加^[17-18]。CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞水平较低可能会减少抗肿瘤免疫应答的强度和效果,降低对替雷利珠单抗的应答率^[19]。CD4⁺T和CD8⁺T细胞的减少可能导致肿瘤微环境中免疫抑制性细胞(如Treg细胞)的增加,进一步削弱免疫治疗的效果,是影响免疫治疗应答的重要因素。本研究提示ABHD5及CD4⁺T,CD8⁺T水平可作为晚期NSCLC患者替雷利珠单抗治疗效果的潜在预测因子,为个体化治疗提供重要的生物学依据。此外还发现,ABHD5评估晚期NSCLC治疗不应答的预测价值较高,并且与CD4⁺T和CD8⁺T细胞显著相关,揭示了ABHD5表达与晚期NSCLC细胞免疫及靶向免疫治疗的关系,为肺癌免疫治疗应答提供了可能的新的靶点。然而本研究样本量及随访时间有限,未进一步对其与免疫治疗预后的关系进行观察,且其调控晚期NSCLC抗肿瘤免疫的作用机制尚不清楚,因此还需进一步继续探究分析。

综上所述,晚期NSCLC患者常表现出ABHD5下调和免疫系统失衡。对于接受替雷利珠单抗靶向治疗的晚期NSCLC患者,检测ABHD5表达及CD4⁺T和CD8⁺T细胞水平可以更好地指导临床治疗策略的制定及评估治疗效果。

参考文献:

- [1] WU Y L, ZHANG L, FAN Y, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China study[J]. *International Journal of Cancer*, 2021, 148(9): 2313-2320.
- [2] 王旋,崔立春,党升强.非小细胞肺癌化疗联合靶向治疗对血清肿瘤标志物、免疫功能及Cyclin D3水平影响的相关研究[J].*现代检验医学杂志*,2021,36(4):25-30.
WANG X, CUI L C, DANG S Q. Effects of radiotherapy and chemotherapy combined with targeted therapy on serum tumor markers, immune function and Cyclin D3 level in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(4): 25-30.
- [3] 杨亚冰,田丰.小细胞肺癌的靶向治疗与免疫治疗的研究进展[J].*癌症进展*,2020,18(14):1424-1426.
YANG Y B, TIAN F. Research progress of targeted therapy and immunotherapy for small cell lung cancer[J]. *Oncology Progress*, 2020, 18(14): 1424-1426.
- [4] TSENG Y Y, SANDERS M A, ZHANG H M, et al. Structural and functional insights into ABHD5, a ligand-regulated lipase co-activator[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 2565.
- [5] 姚露岩,王子安.CD68与ABHD5在胃癌组织中的表达及临床意义[J].*国际肿瘤学杂志*,2018,45(3): 153-156.
YAO L Y, WANG Z A. Expressions and clinical significances of CD68 and ABHD5 in gastric carcinoma[J]. *Journal of International Oncology*, 2018, 45(3): 153-156.
- [6] SHANG S L, JI X R, ZHANG L L, et al. Macrophage ABHD5 suppresses NF κ B-dependent matrix metalloproteinase expression and cancer metastasis[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(21): 5513-5526.
- [7] ZENG Z, YU J C, YANG Z, et al. Investigation of M2 macrophage-related gene affecting patients prognosis and drug sensitivity in non-small cell lung cancer: evidence from bioinformatic and experiments [J]. *Frontiers in oncology*, 2022, 12: 1096449.
- [8] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *European Journal of Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [9] 王韵涵,郑晓丽,孙亚楠,等.肺免疫预后指数与局部晚期非小细胞肺癌放疗预后的关系[J].*中华放射医学与防护杂志*,2022,42(7):504-510.
WANG Y H, ZHENG X L, SUN Y N, et al. Relationship between lung immune prognostic and the prognosis of locally advanced non-small cell lung cancer treated with radiochemotherapy[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and protection*, 2022, 42(7): 504-510.
- [10] 赵梅,张以若,杜瀛瀛.ALK融合基因阳性的非小细胞肺癌靶向治疗进展[J].*中华全科医学*,2020,18(2): 286-290.

(下转第23页)

- Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board of *Chinese Journal of Pediatrics*. Guideline for the diagnosis and optimal management of asthma in children(2016) [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2016, 54(3):167-181
- [8] 杨钦泰, 陈建军, 谭国林, 等. 鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识(2021, 上海)[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(4):365-371.
YANG Q T, CHEN J J, TAN G L, et al. Expert consensus on the management of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid(2021, Shanghai) [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery*, 2021, 27(4):365-371.
- [9] BOUSQUET J, MELÉN E, HAAHTELA T, et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: the ARIA-MeDALL hypothesis[J]. *Allergy*, 2023, 78(5):1169-1203.
- [10] ANTONINO M, NICOLÒ M, JEROME RENEE L, et al. Single-nucleotide polymorphism in chronic rhinosinusitis: a systematic review[J]. *Clinical Otolaryngology*, 2022, 47(1):14-23.
- [11] GUZMÁN-BELTRÁN S, JUÁREZ E, CRUZ-MUÑOZ B L, et al. Bactericidal permeability-increasing protein (BPI) inhibits *Mycobacterium tuberculosis* growth[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4):475.
- [12] GU C, UPCHURCH K, HORTON J, et al. Dectin-1 controls TSLP-Induced Th2 response by regulating STAT3, STAT6, and p50-RelB activities in dendritic cells[J]. *Frontiers in Immunology*. 2021,12: 678036.
- [13] ZHANG R, TROWER J, WU T D. Degradation of bacterial permeability family member A1 (BPIFA1) by house dust mite (HDM) cysteine protease Der p 1 abrogates immune modulator function [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 164:4022-4031.
- [14] HAFEZ R A, HASSAN M E, HAGGAG M G, et al. Association of interleukin 13 rs20541 gene polymorphism and serum periostin with asthma and allergic conjunctivitis among egyptian patients[J]. *Journal of Asthma and Allergy*, 2022, 15:971-982.
- [15] WANG T M, XIAO R W, HE Y Q, et al. High-throughput identification of regulatory elements and functional assays to uncover susceptibility genes for nasopharyngeal carcinoma[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2023, 110(7):1162-1176.
- 收稿日期: 2024-12-11
修回日期: 2025-01-29

(上接第12页)

- ZHAO M, ZHANG Y R, DU Y Y. Targeted treatment of ALK-rearranged advanced NSCLC[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2020, 18(2): 286-290.
- [11] WANG J, LU S, YU X M, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncology*, 2021, 7(5): 709-717.
- [12] LIU S Y, WU Y L. Tislelizumab: an investigational anti-PD-1 antibody for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2020, 29(12): 1355-1364.
- [13] YANG A, MOTTILLO E P. Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics[J]. *Biochemical Journal*, 2020, 477(5): 985-1008.
- [14] CHEN G H, ZHOU G L, LOTVOLA A, et al. ABHD5 suppresses cancer cell anabolism through lipolysis-dependent activation of the AMPK/mTORC1 pathway[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2021, 296: 100104.
- [15] PHILIP M, SCHIETINGER A. CD8⁺T cell differentiation and dysfunction in cancer[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2022, 22(4): 209-223.
- [16] FU L Q, YANG X, CAI M H, et al. Role of Treg/Th17 imbalance, microbiota and miRNAs in pancreatic cancer: therapeutic options[J]. *Critical Reviews in Immunology*, 2020, 40(1): 75-92.
- [17] GU Y, CHEN Y R, WEI L, et al. ABHD5 inhibits YAP-induced c-Met overexpression and colon cancer cell stemness via suppressing YAP methylation[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 6711.
- [18] ZHOU Q F, SUN Y. Circular RNA cMras suppresses the progression of lung adenocarcinoma through ABHD5/ATGL axis using NF- κ B signaling pathway[J]. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2023, 38(5): 336-346.
- [19] FORD K, HANLEY C J, MELLONE M, et al. NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer-associated fibroblast-mediated CD8⁺ T-cell exclusion from tumors[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(9): 1846-1860.
- 收稿日期: 2024-05-23
修回日期: 2024-08-21

欢迎来稿 欢迎订阅