

血清 TRAIL 水平与晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗反应的关联性研究

张雅君¹, 张振安¹, 王继华², 周媛¹, 梁凤霞¹

基金项目: 河北省自然科学基金项目(编号:20201112)

作者单位: 1. 唐山市人民医院呼吸与危重症医学科, 河北 063000; 2. 唐山市人民医院中西医结合肿瘤科, 河北 063000

第一作者: 张雅君, 大学本科, 主管护师, 研究方向: 呼吸系统肿瘤护理。E-mail: jruj96237232@163.com

通信作者: 张振安, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 呼吸系统肿瘤介入治疗。E-mail: zhangzhenan1976@163.com

[摘要] **目的** 探讨血清肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)水平与晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫治疗反应的关联性。**方法** 回顾性分析2019年1月至2020年5月唐山市人民医院收治的70例晚期NSCLC患者的临床资料。在免疫治疗前24 h内采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定患者血清TRAIL水平。免疫治疗反应通过客观缓解率(ORR)和临床获益率(CBR)进行评估。分析患者血清TRAIL水平与免疫治疗反应、肺功能及肺气肿、临床预后的关联性。**结果** 经免疫治疗后, NSCLC患者获得客观缓解23例, 临床获益46例。获得客观缓解患者的血清TRAIL水平显著高于未获得客观缓解者[27.77(23.13, 39.13) pg/mL vs 12.36(8.76, 18.15) pg/mL; $Z=4.508, P<0.001$]。临床获益患者的血清TRAIL水平显著高于临床未获益者[23.13(16.99, 30.63) pg/mL vs 11.75(8.76, 15.56) pg/mL; $Z=4.887, P<0.001$]。Spearman秩相关性分析结果显示, 血清TRAIL水平与1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)呈正相关($r_s=0.288, P=0.016$), 与肺气肿总比值($r_s=-0.257, P=0.032$)、肺叶肺气肿比率(LER)($r_s=-0.324, P=0.006$)呈负相关。多因素logistic回归分析结果显示, 以血清TRAIL >27.46 pg/mL为参考, 血清TRAIL <18.15 pg/mL患者经免疫治疗不能获得客观缓解和临床获益的风险显著增加($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示, 血清TRAIL水平可有效预测NSCLC患者对免疫治疗的反应($P<0.05$)。TRAIL高水平组(血清TRAIL ≥ 18.15 pg/mL)的总体生存(OS)、无进展生存(PFS)预后显著优于TRAIL低水平组(血清TRAIL <18.15 pg/mL)($P<0.05$)。**结论** 血清TRAIL低水平与晚期NSCLC患者免疫治疗无反应以及临床预后不良有关, 该指标监测有助于筛选能从免疫治疗中获益的NSCLC患者。

[关键词] 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 晚期非小细胞肺癌; 免疫治疗反应; 肺气肿; 预后

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)06-0645-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.06.10

A study on the relationship between serum TRAIL level and immunotherapy response in patients with advanced non-small cell lung cancer ZHANG Yajun¹, ZHANG Zhen'an¹, WANG Jihua², ZHOU Yuan¹, LIANG Fengxia¹.

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tangshan People's Hospital, Hebei 063000, China; 2. Department of Traditional Chinese and Western Medicine Oncology, Tangshan People's Hospital, Hebei 063000, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) level and immunotherapy response in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The clinical data of 70 patients with advanced NSCLC who were admitted to Tangshan People's Hospital from January 2019 to May 2020 were retrospectively analyzed. The serum TRAIL level was determined by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) within 24 hours before immunotherapy. Immunotherapy response was assessed by using objective response rate (ORR) and clinical benefit rate (CBR). The relationship of the patients' serum TRAIL levels with immunotherapy response, lung function, emphysema and clinical prognosis was analyzed. **Results** After immunotherapy, 23 patients with NSCLC achieved objective remission and 46 patients achieved clinical benefit. The serum TRAIL level in patients with objective remission was significantly higher than that in patients without objective remission [27.77 (23.13, 39.13) pg/mL vs

12.36(8.76, 18.15)pg/mL; $Z = -4.508, P < 0.001$]. The serum TRAIL level in patients with clinical benefit was significantly higher than that in patients without clinical benefit[23.13(16.99, 30.63)pg/mL vs 11.75(8.76, 15.56)pg/mL; $Z = -4.887, P < 0.001$]. The results of Spearman rank correlation analysis showed that serum TRAIL level was positively correlated with forced expiratory volume in 1 second(FEV₁)/forced vital capacity(FVC)($r_s = 0.288, P = 0.016$), and negatively correlated with total emphysema ratio($r_s = -0.257, P = 0.032$) and lobar emphysema rate(LER)($r_s = -0.324, P = 0.006$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that taking serum TRAIL level >27.46 pg/mL as a reference, patients with serum TRAIL level <18.15 pg/mL had a significantly increased risk of not achieving objective remission and clinical benefit after immunotherapy($P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic(ROC) curve analysis showed that serum TRAIL level could effectively predict the response of NSCLC patients to immunotherapy($P < 0.05$). The overall survival(OS) and progression-free survival(PFS) prognoses of the high TRAIL level group (serum TRAIL ≥ 18.15 pg/mL) were significantly better than those of the low TRAIL level group (serum TRAIL <18.15 pg/mL)($P < 0.05$). **Conclusion** Low serum TRAIL level is associated with non-response to immunotherapy and poor clinical prognosis in advanced NSCLC patients, and monitoring this indicator helps to screen NSCLC patients who can benefit from immunotherapy.

[**Key words**] Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand(TRAIL); Advanced non-small cell lung cancer; Immunotherapy response; Emphysema; Prognosis

肺癌是影响人们生活质量的呼吸系统疾病,也是全球癌症相关死亡的首要原因^[1]。据统计,约85%的肺癌病理类型为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[2-3]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的使用改善了晚期NSCLC患者的临床预后,5年生存率可提高至15.5%~23.2%^[4-5]。然而,仅有部分患者可从免疫治疗中获益,而且很大一部分患者经历了免疫相关不良事件,因此,寻找可准确预测免疫治疗反应的潜在候选标志物对于选择可能从免疫治疗中获益的患者非常重要^[6]。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是一种主要在免疫细胞表面表达的细胞因子,可以通过与死亡受体(death receptor, DR)结合来触发肿瘤细胞和感染细胞凋亡^[7]。据报道,TRAIL与肺炎、肺动脉高压、肺癌等肺部疾病的生物学过程有关,包括血管生成、炎症和免疫调节等^[8-9]。有研究发现,NSCLC患者TRAIL水平与循环CD44⁺细胞计数呈负相关,而CD44⁺已被确定为NSCLC的预后标志物^[9]。此外,肺气肿也是肺癌的另一个重要预后因素^[10]。目前尚鲜有研究报道血清TRAIL与晚期NSCLC患者ICIs治疗效果和肺气肿的关联性。鉴于此,本研究旨在分析TRAIL在晚期NSCLC血清中的表达,探讨其表达水平与免疫治疗反应、肺气肿和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2019年1月至2020年5月唐山市人民医院收治的70例晚期NSCLC患者的临床资料。纳入标准:(1)病理检查证实为晚期(TNM IIIb~IV期)NSCLC;(2)原发性肿瘤,最小直径 >2 cm;

(3)既往未对肺部肿瘤进行胸部放射治疗和手术治疗;(4)在治疗前2周及开始免疫治疗后3个月内进行CT检查;(5)接受ICIs治疗。排除标准:(1)有严重的重要脏器合并症、恶性肿瘤病史;(2)既往有肺切除史;(3)合并肺部感染或者其他严重感染;(4)合并肺动脉高压;(5)合并自身免疫性疾病;(6)获得性免疫缺陷综合征、肝炎、肺结核、结缔组织病等疾病活跃期患者;(7)有精神障碍、身体残疾;(8)已参加其他临床试验;(9)临床资料和随访资料不全。本研究获唐山市人民医院伦理审查委员会批准(伦审2020第028号)。

1.2 一般资料收集 通过医院电子病历系统收集患者一般资料,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、肿瘤分期、表现状态(Performance Status, PS)评分^[11]、查尔森合并症指数(Charlson Comorbidity Index, CCI)评分^[12]、组织学分型、肺癌位置和免疫治疗情况等。

1.3 肺气肿检查 在免疫治疗前使用德国耶格Master Screen肺功能检测仪进行肺功能测试^[13],记录用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)、FEV₁占预计值百分比(percentage of predicted FEV₁, FEV₁%pred)、FEV₁/FVC。使用3D Slicer胸部医学影像分析软件进行肺叶分割和肺气肿定量。肺气肿总值定义为肺气肿体积与肺容积之比^[14]。病灶肺叶肺气肿比率(lobar emphysema rate, LER)定义为肺癌肺叶中的肺气肿比值。

1.4 血清TRAIL水平检测 在免疫治疗前24 h内采集患者晨起空腹静脉血5 mL,4℃条件下以3 000 r/min

离心 15 min, 取上清液, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备检。采用酶联免疫吸附试验法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 TRAIL 水平, 试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司, 实验操作严格遵照试剂盒说明书进行。

1.5 治疗方法及治疗反应评估 患者接受免疫治疗药物单药治疗, 包括帕博利珠单抗 (美国默沙东制药公司, 生产批号 201108; 200 mg, 每 3 周给药 1 次)、纳武利尤单抗 (美国百时美施贵宝公司, 生产批号 W013646; 3 mg/kg, 每 2 周给药 1 次)、阿替利珠单抗 (上海罗氏制药有限公司, 生产批号 H0228801; 1 200 mg, 每 3 周给药 1 次)。治疗持续进行, 直到发生腹泻、恶心、贫血等不良事件以及肿瘤进展、死亡。不良事件根据不良事件通用术语标准 (CTCAE 4.0) 评估。免疫治疗反应通过客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 评估。所有患者每 6 周进行一次全身 CT 检查。根据实体瘤反应评估标准 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1)^[15], 客观缓解包括完全缓解 (complete response, CR) 和部分缓解 (partial response, PR) 者, 临床获益包括 CR、PR 和稳定疾病 (stable disease, SD), 且至少持续 6 个月。

1.6 预后评估 从首次治疗开始进行门诊复查、电话等随访, 每 3 个月随访 1 次, 随访数据收集至 2024 年 1 月 31 日, 记录两组无进展生存 (progression-free survival, PFS) 和总体生存 (overall survival, OS) 情况。疾

病进展定义为有新的病灶出现或肿瘤病灶最大纵向直径与最大横向直径之和增加 $\geq 20\%$ 。PFS 为从 NSCLC 首次免疫治疗到疾病进展或未次随访时间。OS 为从 NSCLC 首次免疫治疗到死亡或未次随访的时间。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用秩和检验。采用 Spearman 秩相关性分析探讨血清 TRAIL 水平与肺功能及肺气肿指标的相关性。采用 logistic 回归分析探讨 TRAIL 水平对 NSCLC 患者免疫治疗反应的影响。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 TRAIL 水平预测 NSCLC 患者免疫治疗反应的效能。通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者预后的关联性, 并以 log-rank 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 NSCLC 患者免疫治疗反应的临床因素分析结果 根据 RECIST 1.1, 有 1 例获得 CR, 22 例获得 PR, 23 例获得 SD, 24 例疾病进展。最终, 客观缓解者 23 例, 临床获益者 46 例。患者获得客观缓解或临床获益与年龄、性别、BMI、吸烟史、肿瘤分期、PS 评分、CCI 评分、组织学分型、肺癌位置和免疫治疗反应情况等临床因素无显著关联 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 影响 NSCLC 患者免疫治疗反应的临床因素分析结果 [$n(\%)$]

临床特征	观察例数 ($n=70$)	客观缓解 ($n=23$)	χ^2/Z	P	临床获益 ($n=46$)	χ^2/Z	P
性别			0.001	0.969		0.006	0.939
男	58	19 (82.61)			38 (82.61)		
女	12	4 (17.39)			8 (17.39)		
年龄 (岁)			0.125	0.724		0.078	0.780
<65	5	2 (8.70)			3 (6.52)		
≥ 65	65	21 (91.30)			43 (93.48)		
BMI (kg/m^2)			0.173	0.678		0.042	0.837
<24	42	13 (56.52)			28 (60.87)		
≥ 24	28	10 (43.48)			18 (39.13)		
PS 评分 (分)			0.055	0.956		0.109	0.913
0	33	11 (47.83)			22 (47.83)		
1	28	9 (39.13)			18 (39.13)		
2	9	3 (13.04)			6 (13.04)		
CCI 评分 (分)			1.116	0.244		0.273	1.000
0	3	1 (4.35)			1 (2.17)		
1~2	41	16 (69.57)			29 (63.04)		
3~4	23	5 (21.74)			13 (28.26)		
≥ 5	3	1 (4.35)			3 (6.52)		
吸烟史			2.763	0.097		0.095	0.758
否	54	15 (65.22)			36 (78.26)		
是	16	8 (34.78)			10 (21.73)		

续表

临床特征	观察例数 (n = 70)	客观缓解 (n = 23)	χ^2/Z	P	临床获益 (n = 46)	χ^2/Z	P
组织学分型			0.250	0.883		1.023	0.600
腺癌	26	9(39.13)			16(34.78)		
鳞癌	23	8(34.78)			17(36.96)		
其他	21	6(26.09)			13(28.26)		
肿瘤分期			0.146	0.703		0.571	0.450
IIIb	14	4(17.39)			8(17.39)		
IV	56	19(82.61)			38(82.61)		
ICIs 类型			0.540	0.763		0.804	0.669
帕博利珠单抗	46	16(69.57)			30(65.22)		
纳武利尤单抗	15	5(21.74)			11(23.91)		
阿替利珠单抗	9	2(8.70)			5(10.87)		
肺癌位置			9.429	0.077		6.087	0.193
右上叶	20	9(39.13)			14(30.43)		
右中叶	5	1(4.35)			2(4.35)		
右下叶	18	2(8.70)			11(23.91)		
左上叶	18	9(39.13)			15(32.61)		
左下叶	9	2(8.70)			4(8.70)		
FEV ₁ /FVC(%)			2.607	0.106		2.836	0.092
<70	34	8(34.78)			19(41.30)		
≥70	36	15(65.22)			27(58.70)		
肺气肿总比值			1.022	0.312		0.883	0.347
<1	46	17(73.91)			32(69.57)		
≥1	24	6(26.09)			14(30.43)		
LER			3.481	0.062		2.586	0.107
<1	44	18(78.26)			32(69.57)		
≥1	26	5(21.74)			14(30.43)		

2.2 血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者免疫治疗反应的关联性分析结果 NSCLC 患者的血清 TRAIL 水平为 18.15(12.09,27.46)pg/mL。获得客观缓解患者的血清 TRAIL 水平显著高于未获得客观缓解者[27.77(23.13,39.13)pg/mL vs 12.36(8.76,18.15)pg/mL; Z = 4.508, P < 0.001]。临床获益患者的血清 TRAIL 水平显著高于临床未获益者[23.13(16.99,30.63)pg/mL vs 11.75(8.76,15.56)pg/mL; Z = 4.887, P < 0.001]。

2.3 血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者免疫治疗反应关联性的多因素 logistic 回归分析结果 根据血清 TRAIL 水平中位值和四分位值进行分层,经调整混杂因素后,多因素 logistic 回归分析结果显示,以血清 TRAIL > 27.46 pg/mL 为参考,血清 TRAIL < 18.15 pg/mL 患者经免疫治疗不能获得客观缓解和临床获益的风险显著增加(P < 0.05),见表 2。

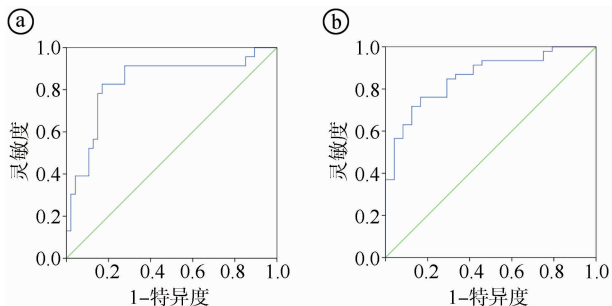
表 2 血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者免疫治疗反应关联性的多因素 logistic 回归分析结果

治疗反应	血清 TRAIL 水平 (pg/mL)	模型 1		模型 2	
		OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
客观缓解	>27.46	1.000	—	1.000	—
	27.46 ~ 18.15	3.310(0.604 ~ 18.130)	0.168	23.177(0.249 ~ 3268.376)	0.174
	<18.15 ~ 12.09	25.307(2.076 ~ 308.434)	0.011	141.965(1.942 ~ 10375.498)	0.024
	<12.09	12.061(1.451 ~ 100.269)	0.021	14.297(1.007 ~ 202.952)	0.049
临床获益	>27.46	1.000	—	1.000	—
	27.46 ~ 18.15	149.865(0.609 ~ 36896.364)	0.075	1167.216(0.274 ~ 4979854.394)	0.098
	<18.15 ~ 12.09	34.201(1.188 ~ 984.188)	0.039	38.377(1.173 ~ 1255.471)	0.040
	<12.09	36.122(2.682 ~ 486.411)	0.007	193.271(1.657 ~ 22548.181)	0.030

注:模型 1,纳入年龄、性别、BMI、PS 评分、CCI 评分、吸烟史;模型 2,在模型 1 的基础上纳入组织学分型、肿瘤分期、ICIs 类型、肺癌位置、FEV₁/FVC、肺气肿总比值、LER

2.4 血清 TRAIL 水平预测 NSCLC 患者免疫治疗反应的效能分析结果 ROC 曲线分析结果显示,血清

TRAIL 水平可有效预测 NSCLC 患者的免疫治疗反应(P < 0.05),见图 1、表 3。



①客观缓解；②临床获益

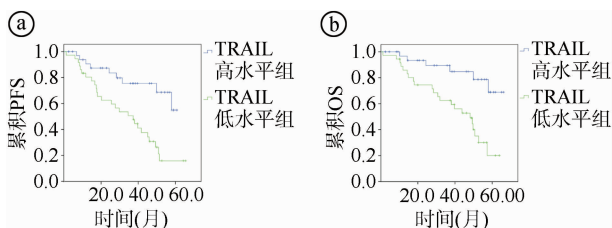
图1 血清 TRAIL 水平预测 NSCLC 患者免疫治疗反应的 ROC 曲线图

表3 血清 TRAIL 水平预测 NSCLC 患者免疫治疗反应的 ROC 曲线分析结果

免疫治疗反应	AUC(95% CI)	P	最佳截断值 (pg/mL)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
客观缓解	0.833 (0.722 ~ 0.945)	<0.001	21.05	82.62	83.00
临床获益	0.858 (0.770 ~ 0.945)	<0.001	16.24	76.14	83.31

2.5 血清 TRAIL 水平与肺功能及肺气肿指标的相关性分析结果 Spearman 秩相关性分析结果显示, 血清 TRAIL 水平与 FEV₁/FVC 呈正相关($r_s = 0.288, P = 0.016$), 与肺气肿总比值($r_s = -0.257, P = 0.032$)、LER($r_s = -0.324, P = 0.006$)呈负相关。

2.6 血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者临床预后的关联性分析结果 以血清 TRAIL 水平的中位数为界值将患者分为 TRAIL 高水平组(血清 TRAIL ≥ 18.15 pg/mL, 36 例)和 TRAIL 低水平组(血清 TRAIL < 18.15 pg/mL, 34 例)。随访期间, TRAIL 低水平组和 TRAIL 高水平组的累积 PFS 率分别为 27.8% (10/36) 和 73.5% (25/34), 中位 PFS 时间分别为 29 个月、34 个月, 两组 PFS 预后差异有统计学意义(log-rank 检验: $\chi^2 = 10.535, P = 0.001$), 见图 2①; TRAIL 低水平组和 TRAIL 高水平组的累积 OS 率分别为 38.9% (14/36) 和 82.4% (28/34), 中位 OS 分别为 35 个月、39 个月, 两组 OS 预后差异有统计学意义(log-rank 检验: $\chi^2 = 10.965, P = 0.001$), 见图 2②。



①血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者 PFS 预后的关联性分析；②血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者 OS 预后的关联性分析

图2 TRAIL 低水平组和 TRAIL 高水平组的 Kaplan-Meier 曲线比较

3 讨论

3.1 本研究发现, 在经免疫治疗后未获得客观缓解和临床未获益的 NSCLC 患者中, 其血清 TRAIL 水平显著下调, 提示治疗前血清 TRAIL 水平越低, 免疫治疗无效的可能性越大。相关性分析结果显示, 血清 TRAIL 与肺气肿和肺功能损害有关。Kaplan-Meier 曲线分析表明, 更低的血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者的 OS 及 PFS 预后不佳有关。这些研究结果提示, 治疗前血清 TRAIL 低水平与晚期 NSCLC 患者免疫治疗无反应以及肺气肿和预后不良有关。在 ICI 治疗前检测血清 TRAIL 水平可能有助于识别难以从免疫治疗中获益以及预后不良的高风险 NSCLC 患者。

3.2 既往研究表明, 癌症的发生和进展机制可能受 TNF 超家族配体及其受体的调控^[16-17]。作为 TNF 超家族的成员, TRAIL 是一种可以诱导细胞凋亡的 II 型跨膜蛋白, 可与癌细胞中的 DR4 和 DR5 受体结合^[18]。这种结合可导致死亡诱导信号复合物的形成和随后的半胱天冬酶 8 的激活, 从而激活下游效应器半胱天冬酶, 最终导致细胞凋亡^[18]。多项研究表明, TRAIL 可通过诱导细胞凋亡参与机体免疫调节, 在肿瘤微环境中起抗肿瘤作用^[19-20]。许多淋巴细胞介导的肿瘤细胞凋亡程序(包括 T 细胞或自然杀伤细胞反应)也依赖于 TRAIL 信号通路^[21]。一些报告还发现 TRAIL 可以激活激酶信号通路来调节细胞存活、迁移和增殖^[19, 22]。研究发现血清 TRAIL 水平越低的 NSCLC 患者可能越难以从免疫治疗中获益, 提示免疫耐药可能与 TRAIL 信号通路障碍有关, 可能是 TRAIL 参与 NSCLC 肿瘤进展的免疫学机制之一。此外, 炎症已被证明与免疫疗法的疗效以及癌症的发展密切相关^[23]。而 TRAIL 在调节炎症、先天性和适应性免疫反应方面发挥重要作用^[22]。据报道, TRAIL 可通过激活核因子- κ B、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路触发非凋亡信号转导, 促进癌细胞侵袭、转移和炎症反应^[22]。TRAIL 还被证明可以通过增强中性粒细胞凋亡来抑制炎症^[24]。因此, TRAIL 可能通过介导炎症反应来影响免疫治疗效果和癌症进展。本研究结果显示, 血清 TRAIL 水平可有效预测 NSCLC 患者的免疫治疗反应, 提示血清 TRAIL 有成为预测晚期 NSCLC 患者免疫治疗反应的候选因子的潜力。

3.3 越来越多的研究表明, TRAIL 与肺部疾病的发生和预后有关。例如, Boucly 等^[25]发现高水平血清 TRAIL 与肺动脉高压患者更好的预后相关。Hua 等^[8]的报道显示, 血清 TRAIL 水平与社区获得性肺炎严

重程度和不良预后结局有关。Sun 等^[9]的研究也表明, NSCLC 患者血清 TRAIL 水平下调, 且与循环 CD44⁺ 细胞水平存在负相关, 而循环 CD44⁺ 细胞与肺癌细胞的转移和耐药有关。本研究结果显示, 低血清 TRAIL 水平 NSCLC 患者发生疾病进展和死亡的风险更大。此外, 肺气肿对肺癌的发生、严重程度及预后也有指示作用。在对性别、年龄、吸烟年限和气流阻塞进行调整后, 肺气肿被认为是促进肺癌发生的危险因素^[26]。此外, 通过定量 CT 分析发现, 肺气肿与肺癌患者预后不良有关。Lee 等^[10] 研究结果显示, 肺叶 LER 超过 1% 是 I 期 NSCLC 患者癌症复发和生存预后不良的预测指标。本研究发现, 血清 TRAIL 水平与 FEV₁/FVC 呈正相关, 与 LER 呈负相关, 提示 TRAIL 低水平与肺功能损害和肺气肿加重显著关联。这些结果可能也进一步解释了低血清 TRAIL 水平与 NSCLC 患者预后不良的关联性。

综上所述, 血清 TRAIL 低水平与晚期 NSCLC 患者免疫治疗无反应以及临床预后不良有关。但本研究仍存在一定局限性: (1) 样本量较少且为单中心回顾性研究; (2) 仅进行了一次 TRAIL 水平的检测, 难以评估指标在治疗期间的动态变化; (3) TRAIL 在 ICI 治疗的耐药机制尚未阐明。因此, 未来需要通过多中心、大样本量的前瞻性研究进一步进行验证, 并探讨 TRAIL 在 NSCLC 免疫治疗耐药和疾病进展中的具体作用机制。

参考文献

[1] Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9):624-639.

[2] Padinharayil H, Varghese J, John MC, et al. Non-small cell lung carcinoma(NSCLC): implications on molecular pathology and advances in early diagnostics and therapeutics[J]. *Genes Dis*, 2022,10(3):960-989.

[3] 高航, 殷俊, 李燕舞. 安罗替尼联合 PD-1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌患者的近期临床疗效及对血清 VEGF、MMP-2 水平的影响分析[J]. *中国临床新医学*, 2023, 16(7):716-720.

[4] Tuli HS, Garg VK, Choudhary R, et al. Immunotherapeutics in lung cancers: from mechanistic insight to clinical implications and synergistic perspectives[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(3):2685-2700.

[5] 李浩洋, 秦娜, 俞孟军, 等. PD-L1 高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(3):161-166.

[6] 陈越, 刘颖, 蔡若雪, 等. 可切除非小细胞肺癌围术期全程免疫治疗模式的兴起[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(6):591-598.

[7] 闫晓华, 刘瑞磊, 高秀展, 等. TRAIL 单核苷酸多态性及血清 sTRAIL 与食管癌的关系研究[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(20):2929-2932, 2936.

[8] Hua DX, Ma KS, Cheng JY, et al. Serum TRAIL predicts severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study[J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17(8):2279-2290.

[9] Sun YB, Sun GH, Xu S, et al. Tumor-suppressive activity of sTRAIL on circulating CD44⁺ cells in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Biol Chem*, 2020, 401(3):417-422.

[10] Lee JP, Na JB, Choi HC, et al. Lobar emphysema ratio of more than 1% in the lobe with lung cancer as poor predictor for recurrence and overall survival in patients with stage I non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2):e0281715.

[11] Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, et al. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(2):125-129.

[12] Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index[J]. *J Physiother*, 2016, 62(3):171-172.

[13] Crapo RO. Pulmonary-function testing[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(1):25-30.

[14] Thurlbeck WM. Measurement of pulmonary emphysema[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1967, 95(5):752-764.

[15] 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.

[16] Farooqi AA, Zahid R, Maryam A, et al. TRAIL mediated signaling as a double-edged sword in pancreatic cancer: analysis of brighter and darker sides of the pathway[J]. *Cell Mol Biol(Noisy-le-grand)*, 2020, 66(3):215-220.

[17] Diaz Arguello OA, Haisma HJ. Apoptosis-inducing TNF superfamily ligands for cancer therapy[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(7):1543-1563.

[18] Alizadeh Zeinabad H, Szegezdi E. TRAIL in the treatment of cancer: from soluble cytokine to nanosystems[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(20):5125-5149.

[19] Cardoso Alves L, Corazza N, Micheau O, et al. The multifaceted role of TRAIL signaling in cancer and immunity[J]. *FEBS J*, 2021, 288(19):5530-5554.

[20] Kim BR, Park SH, Jeong YA, et al. RUNX3 enhances TRAIL-induced apoptosis by upregulating DR5 in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(20):3903-3918.

[21] Deng D, Shah K. TRAIL of hope meeting resistance in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(12):989-1001.

[22] Oh YT, Sun SY. Regulation of cancer metastasis by TRAIL/death receptor signaling[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4):499-513.

[23] Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):263-307.

[24] Potey PM, Rossi AG, Lucas CD, et al. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential[J]. *J Pathol*, 2019, 247(5):672-685.

[25] Boucly A, Tu L, Guignabert C, et al. Cytokines as prognostic biomarkers in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3):2201232.

[26] Tubío-Pérez RA, Torres-Durán M, Pérez-Ríos M, et al. Lung emphysema and lung cancer: what do we know about it? [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21):1471.

[收稿日期 2023-10-27][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

张雅君, 张振安, 王继华, 等. 血清 TRAIL 水平与晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗反应的关联性研究[J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(6):645-650.