

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.14.005  
文章编号: 1005-8982 (2022) 14-0025-05

非小细胞肺癌专题·论著

## 外周血PD-L1分子表达联合LDH对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果的预测价值\*

张燕, 张丰林, 李敏

(马鞍山市人民医院 肿瘤内科, 安徽 马鞍山 243000)

**摘要: 目的** 探讨外周血程序性死亡配体1(PD-L1)分子表达联合乳酸脱氢酶(LDH)对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)免疫治疗效果的预测价值。**方法** 回顾性分析2018年1月—2021年8月马鞍山市人民医院收治的88例晚期NSCLC免疫治疗患者的临床资料。治疗3个疗程后根据疗效分为无效组和有效组。采用单因素分析影响晚期NSCLC免疫治疗无效的因素,对影响晚期NSCLC免疫治疗无效的因素进行多因素一般Logistic回归分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血PD-L1分子表达联合LDH水平预测晚期NSCLC免疫治疗效果的预测价值。**结果** 无效组患者低分化构成比、PD-L1、LDH高于有效组患者( $P < 0.05$ )。一般多因素Logistic回归分析结果显示,分化程度[OR=3.114(95% CI: 1.281, 7.569)]、PD-L1[OR=3.951(95% CI: 1.583, 9.860)]、LDH[OR=3.432(95% CI: 1.375, 8.564)]是导致晚期NSCLC免疫治疗无效的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,PD-L1敏感性最高,为82.98%;PD-L1和LDH联合诊断的特异性最高,为97.56%;联合诊断的曲线下面积最高,为0.934。**结论** 外周血PD-L1分子表达联合LDH水平用于预测晚期NSCLC免疫治疗效果具有重要价值。

**关键词:** 非小细胞肺癌;程序性死亡配体1;乳酸脱氢酶;免疫治疗  
**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A

## Predictive value of peripheral blood PD-L1 combined with LDH for the efficacy of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer\*

Yan Zhang, Feng-lin Zhang, Min Li

(Department of Oncology, Ma'anshan People's Hospital, Ma'anshan, Anhui 243000, China)

**Abstract: Objective** To explore the predictive value of peripheral blood programmed death ligand 1 (PD-L1) combined with lactate dehydrogenase (LDH) for the efficacy of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. **Methods** The data of 88 patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing immunotherapy admitted to our hospital from January 2018 to August 2021 were retrospectively analyzed. After three courses of treatment, they were divided into ineffective group and effective group according to the therapeutic efficacy. The univariable analysis was performed to determine the factors that affect the efficacy of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer, and multivariable Logistic regression analysis was further performed to determine the independent risk factors for the ineffectiveness of immunotherapy. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of peripheral blood PD-L1 and LDH levels for predicting the ineffectiveness of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. **Results** The proportion of poor differentiation and the levels of PD-L1 and LDH in the ineffective group were higher than those in the effective group ( $P < 0.05$ ). The

收稿日期: 2022-01-27

\* 基金项目: 安徽省自然科学基金项目(No.: 1908085MH231)

multivariable Logistic regression analysis showed that the degree of differentiation [ $\hat{OR} = 3.114$  (95% CI: 1.281, 7.569)], PD-L1 level [ $\hat{OR} = 3.951$  (95% CI: 1.583, 9.860)], and LDH level [ $\hat{OR} = 3.432$  (95% CI: 1.375, 8.564)] were risk factors for the ineffectiveness of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis revealed that the sensitivity of PD-L1 was the highest (82.98%) for predicting the ineffectiveness of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. In contrast, the specificity of the combined detection of PD-L1 and LDH was the highest (97.56%), and the area under the ROC curve of the combined detection of PD-L1 and LDH was also the greatest (0.934). **Conclusions** Peripheral blood PD-L1 expression combined with LDH level is of great value for predicting the efficacy of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; programmed death ligand 1; lactate dehydrogenase; immunotherapy

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是一种发病率和死亡率较高的常见恶性肿瘤, 发病早期无明显症状, 临床确诊时多数已进入晚期<sup>[1]</sup>。临床主要通过化疗、放疗等方法控制患者病情, 延长生存时间, 随着免疫靶向治疗的快速发展, 改变了癌症患者治疗的格局和理念<sup>[2]</sup>。相关研究发现, 免疫治疗可进一步提高晚期 NSCLC 患者生活质量, 延长生存时间<sup>[3]</sup>。免疫治疗中, 程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 可以结合程序性死亡受体 1, 抑制活化 T 淋巴细胞增殖, 促进其凋亡, 参与肿瘤免疫逃逸<sup>[4]</sup>。有研究发现, 系统性炎症反应在肿瘤的发生、发展中具有重要影响, 且促炎状态与肿瘤患者治疗效果有关, 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 作为潜在的炎症标志物参与多种恶性肿瘤的发生、转移<sup>[5-6]</sup>。然而, 外周血 PD-L1 分子表达联合 LDH 对晚期 NSCLC 免疫治疗效果的预测价值尚不清楚。鉴于此, 本研究回顾性分析马鞍山市人民医院收治的晚期 NSCLC 免疫治疗患者的资料, 探究外周血 PD-L1 分子表达联合 LDH 预测晚期 NSCLC 免疫治疗价值的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 8 月马鞍山市人民医院收治的 88 例晚期 NSCLC 免疫治疗患者的临床资料。其中, 男性 48 例, 女性 40 例; 年龄 24 ~ 78 岁, 平均 (56.02 ± 9.86) 岁。纳入标准: ①符合《2018 年 V3 版 NCCN 非小细胞肺癌指南更新要点解读》<sup>[7]</sup> 中 NSCLC 诊断标准, 经细胞学或组织学病理检查确诊; ②晚期患者; ③接受免疫治疗; ④预计生存时间 > 3 个月。排除标准: ①免疫治疗无法耐受患者; ②合并其他恶性肿瘤患者; ③血液性或

免疫性系统疾病患者; ④精神疾病患者; ⑤急慢性疾病患者; ⑥妊娠期或哺乳期妇女。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及其家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

患者均采用纳武利尤单抗联合含铂类为基础的化疗方案, 持续 3 个周期。根据临床疗效分为治疗无效组和有效组, 分别有 47 例和 41 例。实体瘤疗效评定标准如下, 完全缓解: 临床症状和原病灶消失, 且持续 > 4 周; 部分缓解: 临床症状明显减轻和原病灶缩小 > 50%, 持续 > 4 周; 疾病稳定: 临床症状未见减轻, 原病灶缩小 ≤ 50% 或增大 ≤ 25%, 持续 > 4 周; 疾病进展: 临床症状加重, 出现新病灶或原病灶增大 > 25%。其中, 完全缓解和部分缓解为治疗有效, 疾病稳定和疾病进展为治疗无效<sup>[8]</sup>。

收集并统计患者性别、年龄、病理类型、吸烟史、NSCLC 家族史、合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病、TNM 分期、肿瘤直径、肿瘤分化程度、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、白蛋白 (Albumin, ALB)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、PD-L1、LDH 等资料。

采用肝素抗凝管采集新鲜外周血 3 mL, 流式管内加入 30 μL 血液标本, 并加入 CD14-FITC/PD-L1-PE, 4℃ 条件下反应 20 min, 设置阴性对照管, 加入 CD14-FITC/IgG-PE, 震荡, 避光反应 20 min, 震荡, 每个流式管均加入 150 μL 溶血剂, 震荡, 42℃ 水浴反应至液体变清, 加磷酸缓冲液洗涤, 1 800 r/min 离心 5 min, 离心半径 13.5 cm, 弃上清, 加 0.5 mL 磷酸缓冲液, 采用 FACSCanto II 流式细胞分析仪 (美国 BD 公司) 测定表型, 圈出 CD14 单核细胞门, 建立针对 CD14-FITC/PD-L1-PE 的峰图, 分析 PD-L1 表达

率。采用酶联免疫吸附试验测定 LDH 水平, 试剂盒购自北京北控中生生物科技有限公司。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验; 计数资料以构成比表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 多因素一般 Logistic 回归分析探讨影响因素; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料比较

两组患者性别、年龄、病理类型、饮酒史、NSCLC 家族史、合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病、TNM 分期、肿瘤直径、WBC、ALB、CRP、TNF- $\alpha$  比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 两组患者肿瘤分化程度、PD-L1、LDH 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 无效组患者低分化占比、PD-L1、LDH 高于有效组患者。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病理类型/例			吸烟史/例		NSCLC 家族史/例	
				肺鳞癌	肺腺癌	腺鳞癌	有	无	有	无
无效组	47	26/21	57.49 ± 9.62	28	16	3	20	27	6	41
有效组	41	22/19	54.87 ± 9.13	26	13	2	15	26	3	38
$\chi^2/t$ 值		0.024	1.305		0.136		0.326		0.708	
P 值		0.876	0.195		0.712		0.568		0.400	

组别	合并糖尿病/例		合并高血压/例		合并冠心病/例		TNM 分期/例		肿瘤直径/例	
	是	否	是	否	是	否	III 期	IV 期	≤7 cm	>7 cm
无效组	11	36	14	33	7	40	29	18	28	19
有效组	8	33	10	31	4	37	28	13	26	15
$\chi^2$ 值	0.196		0.322		0.528		0.417		0.136	
P 值	0.658		0.571		0.467		0.519		0.712	

组别	肿瘤分化程度/例		WBC/( $\times 10^9$ , $\bar{x} \pm s$ )	ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	TNF- $\alpha$ /(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	PD-L1/(%, $\bar{x} \pm s$ )	LDH/(u/L, $\bar{x} \pm s$ )
	低分化	中、高分化						
无效组	17	30	5.15 ± 0.89	27.56 ± 5.99	61.72 ± 11.38	20.16 ± 4.76	36.47 ± 7.24	463.95 ± 85.73
有效组	7	34	4.87 ± 0.83	29.11 ± 6.37	59.43 ± 10.59	18.84 ± 4.03	28.51 ± 5.36	377.04 ± 68.52
$\chi^2/t$ 值	4.026		1.519	1.176	0.972	1.393	5.789	5.201
P 值	0.045		0.132	0.243	0.334	0.167	0.000	0.000

### 2.2 导致晚期 NSCLC 免疫治疗无效的一般多因素 Logistic 回归分析

将治疗效果 (否 = 0, 是 = 1) 为因变量, 将分化程度 (中高分化 = 0, 低分化 = 1)、PD-L1 (连续变量)、LDH (连续变量) 作为自变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析 (引入变量的检验水准  $\alpha = 0.05$ )。

结果显示, 分化程度 [ $\hat{O}R = 3.114$  (95% CI: 1.281, 7.569)], PD-L1 [ $\hat{O}R = 3.951$  (95% CI: 1.583, 9.860)], LDH [ $\hat{O}R = 3.432$  (95% CI: 1.375, 8.564)] 是导致晚期 NSCLC 患者免疫治疗无效的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 导致晚期 NSCLC 免疫治疗无效的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	$S_b$	Wald $\chi^2$	P 值	$\hat{O}R$	95% CI	
						下限	上限
PD-L1	1.374	0.418	10.805	0.000	3.951	1.583	9.860
LDH	1.233	0.425	8.417	0.000	3.432	1.375	8.564
分化程度	1.136	0.503	5.101	0.004	3.114	1.281	7.569

### 2.3 PD-L1、LDH及联合预测晚期 NSCLC 免疫治疗效果的诊断效能

ROC 曲线分析显示, PD-L1 敏感性最高, 为

82.98%; PD-L1 和 LDH 联合的特异性最高, 为 97.56%; 联合的曲线下面积(area under curve, AUC) 最高, 为 0.934。见表 3 和图 1。

表 3 PD-L1、LDH 及联合预测晚期 NSCLC 免疫治疗效果的诊断效能分析参数

指标	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
PD-L1	33.94%	82.98	0.692	0.924	70.73	0.545	0.839	0.838	0.744	0.908
LDH	453.58 u/L	80.85	0.667	0.909	73.17	0.571	0.858	0.820	0.724	0.894
联合	-	80.85	0.667	0.909	97.56	0.871	0.999	0.934	0.860	0.976

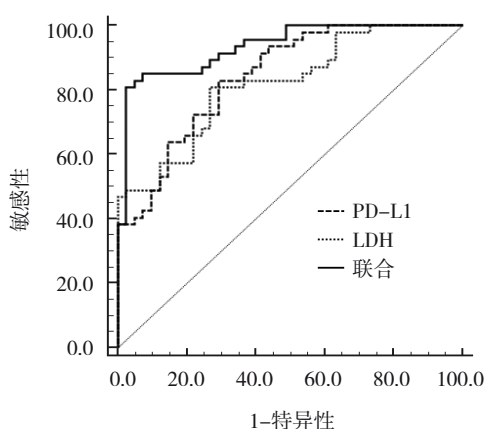


图 1 PD-L1、LDH 及联合预测晚期 NSCLC 免疫治疗效果的 ROC 曲线图

### 3 讨论

晚期 NSCLC 已错过最佳手术时期, 临床主要采用化疗延长患者生存时间<sup>[9]</sup>。免疫治疗是治疗恶性肿瘤的一种新模式, 在肺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中取得显著成效, 然而, 部分肿瘤细胞可以通过多种机制逃避免疫监视, 影响免疫疗效<sup>[10]</sup>。有研究发现, 肿瘤微环境中淋巴细胞表面有 PD-L1 表达, 可以介导肿瘤的免疫逃逸<sup>[11]</sup>。此外, 系统性炎症反应在肿瘤患者疾病发展中具有重要影响, LDH、中性粒细胞等炎症标志物可影响肿瘤患者预后<sup>[12]</sup>。因此, 分析晚期 NSCLC 免疫治疗患者外周血 PD-L1 分子表达及 LDH 水平对指导临床治疗具有重要意义。

本研究中, 无效组患者低分化占比及 PD-L1、LDH 均高于有效组患者, 且多因素一般 Logistic 回归分析显示低分化、PD-L1、LDH 均是影响晚期 NSCLC 免疫治疗无效的独立危险因素。低分化患者肿瘤恶性程度高, 临床治疗难度较大, 多数患者疗效不

佳<sup>[13]</sup>。PD-L1 是肿瘤免疫治疗干预的靶点, 单核细胞表达的 PD-L1 能够与程序性死亡受体 1 结合, 发挥负性调节作用, 使 T 细胞不能正常活化, 抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞功能, 影响机体抗肿瘤作用<sup>[14]</sup>。此外, PD-L1 可以调节肿瘤细胞自身的生物学行为, 参与肿瘤的发生、发展, PD-L1 表达在肿瘤组织中异常升高已被临床研究证实<sup>[15]</sup>。LDH 是糖酵解中的主要酶类, 是细胞代谢状态非常敏感的指标, 恶性肿瘤细胞坏死、代谢加速, 细胞膜通透性改变, 导致癌组织中的酶释放增加, 外周血中 LDH 活性升高<sup>[16]</sup>。有研究发现, LDH 水平与恶性肿瘤患者病情密切相关, 临床检测 LDH 水平变化有助于提高 NSCLC 患者疗效<sup>[17]</sup>。本研究 ROC 曲线分析显示, 外周血 PD-L1、LDH 水平预测晚期 NSCLC 免疫治疗效果的最佳截断点分别为 33.94%, 453.58 u/L, 两者联合的特异性和 AUC 分别为 97.56% 和 0.934。PD-L1 作为 T 下拨负性共刺激分子, 主要表达于淋巴细胞和肺泡巨噬细胞, PD-L1 结合程序性死亡受体 1 可以抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞活化途径的增殖, 削弱机体抗肿瘤免疫应答, 肿瘤细胞突破防御机制并不断增殖<sup>[18]</sup>。晚期 NSCLC 免疫治疗无效患者肿瘤体积增大, 多数患者发生淋巴结转移或产生恶性胸膜腔积液, 随着病情的恶化, 肿瘤组织糖酵解速度加快, 导致 LDH 水平升高<sup>[19]</sup>。动态监测外周血 PD-L1 分子表达以及 LDH 水平能够及时了解患者病情变化, 本研究 PD-L1 分子表达与 LDH 水平联合预测, 敏感性稍低, 特异性提高, 预测晚期 NSCLC 免疫治疗效果的价值较高。

综上所述, 外周血 PD-L1 分子表达联合 LDH 水平用于预测晚期 NSCLC 免疫治疗效果具有重要价值。然而, 由于本研究纳入病例数较少, 仍需扩大样本, 以进一步证实研究结果。

## 参 考 文 献 :

- [1] 刘亚杰, 马晓波. 肿瘤标志物 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 对非小细胞肺癌的预后评估价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(14): 42-46.
- [2] YU Y F, ZENG D Q, OU Q Y, et al. Association of survival and Immune-Related biomarkers with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis and individual patient-level analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(7): e196879.
- [3] BRUECKL W M, FICKER J H, ZEITLER G. Clinically relevant prognostic and predictive markers for immune-checkpoint-inhibitor (ICI) therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1185.
- [4] XIA L N, LIU Y 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.
- [5] 周英, 吴宾, 刘红岗, 等. 肺癌免疫治疗预测指标在非小细胞肺癌免疫治疗中的预测价值[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(5): 358-366.
- [6] YANG Y, CHONG Y, CHEN M Y, et al. Targeting lactate dehydrogenase a improves radiotherapy efficacy in non-small cell lung cancer: from bedside to bench[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 170.
- [7] 王书航, 王洁. 2018 年 V3 版 NCCN 非小细胞肺癌指南更新要点解读[J]. 华西医学, 2018, 33(4): 388-392.
- [8] 张萍, 艾斌. 实体瘤免疫治疗疗效评价标准[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 848-851.
- [9] CHEN R Q, MANOCHAKIAN R, JAMES L, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 58.
- [10] LIN A Q, WEI T, MENG H, et al. Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with *EGFR* mutations[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 139.
- [11] HSU P C, JABLONS D M, YANG C T, et al. Epidermal growth factor receptor (*EGFR*) pathway, yes-associated protein (YAP) and the regulation of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3821.
- [12] HUANG W, LIU P, ZONG M, et al. Combining lactate dehydrogenase and fibrinogen: potential factors to predict therapeutic efficacy and prognosis of patients with small-cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 4299-4307.
- [13] WU Y H, WU H S, LIN M Q, et al. Factors associated with immunotherapy respond and survival in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Transl Oncol, 2022, 15(1): 101268.
- [14] HONG W J, XUE M, JIANG J, et al. Circular RNA circ-CPA4/let-7 miRNA/PD-L1 axis regulates cell growth, stemness, drug resistance and immune evasion in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 149.
- [15] KIM C G, KIM K H, PYO K H, et al. Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1104-1113.
- [16] 郑礼平, 陈艺丹, 张楠, 等. 血清 LDH 在 EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌中的应用价值[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(6): 337-341.
- [17] ZHANG Z B, LI Y, YAN X, et al. Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J]. Cancer Med, 2019, 8(4): 1467-1473.
- [18] PAZ-ARES L, SPIRA A, RABEN D, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial[J]. Ann Oncol, 2020, 31(6): 798-806.
- [19] BANNA G L, SIGNORELLI D, METRO G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in combination with PD-L1 or lactate dehydrogenase as biomarkers for high PD-L1 non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(4): 1533-1542.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张燕, 张丰林, 李敏. 外周血 PD-L1 分子表达联合 LDH 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 25-29.

Cite this article as: ZHANG Y, ZHANG F L, LI M. Predictive value of peripheral blood PD-L1 combined with LDH for the efficacy of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(14): 25-29.