

· 综述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.02.026

非小细胞肺癌免疫治疗疗效和预后评估相关标志物研究进展*

红霞¹综述,王立红^{2△}审校

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古呼和浩特 010000; 2. 内蒙古医科大学附属医院呼吸与危重症学科, 内蒙古呼和浩特 010000

摘要:肺癌是我国发病率和病死率均居首位的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)为主要病理类型。免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现极大改善了 NSCLC 患者的预后,但仍有部分患者不能受益于免疫治疗,因此有必要探索 NSCLC 免疫治疗的有效预测性生物标志物。近年来,以肿瘤相关预后标志物如循环肿瘤细胞(CTCs)、循环肿瘤 DNA(ctDNA)、外泌体及非编码 RNA(ncRNA),宿主相关的预后标志物如自身抗体、炎症及免疫相关因子,以及代谢相关预后因子如糖脂代谢物为代表的分子标志物的发展为预测 NSCLC 免疫治疗疗效和预后方面提供了一个新的方向。该文就肿瘤相关、宿主相关、代谢相关生物标志物在 NSCLC 免疫治疗疗效和预后评估中的前沿进展作一综述。

关键词:非小细胞肺癌; 免疫; 疗效; 预后; 生物标志物

中图法分类号:R734.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)02-0280-06

Research progress on markers related to efficacy and prognosis evaluation of immunotherapy for non-small cell lung cancer*HONG Xia¹, WANG Lihong^{2△}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China;

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China

Abstract: Lung cancer is the malignant tumor with the incidence rate and mortality rate ranking first in China, in which non-small cell lung cancer (NSCLC) is the main pathological type. The emergence of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has greatly improved the prognosis of NSCLC, but there are some patients who do not still benefit from immunotherapy, so it is necessary to explore the effective predictive biomarkers for immunotherapy in NSCLC. In recent years, the development of the molecular markers represented by the tumor-related prognostic markers such as circulating tumor cells (CTCs), circulating tumor DNA (ctDNA), exosomes and non-coding RNA (ncRNA), host-associated prognostic markers such as autoantibodies, inflammation and immune-related factors; metabolism-related prognostic factors such as glycolipid metabolites provides a new direction for predicting the efficacy and prognosis of NSCLC immunotherapy. This article reviews the cutting-edge progress of tumor-related, host-related and metabolism-related biomarkers in the evaluation of efficacy and prognosis of NSCLC immunotherapy.

Key words: non-small cell lung cancer; immune; efficacy; prognosis; biomarkers

在全球范围内,肺癌的发病率和病死率一直居高不下,其中非小细胞肺癌(NSCLC)为主要病理类型,约占肺癌总数的 85%^[1]。传统的肿瘤治疗手段,如手术、放疗、化疗及靶向治疗等,尽管在一定程度上能够缓解病情,但受限于其局限性,往往无法满足日益增长的临床治疗需求。而新兴的免疫治疗技术,因其独特的疗效和潜力,正成为肿瘤治疗领域炙手可热的研究焦点。然而,在实际临床应用中,面对未经筛选的患者群体,免疫检查点抑制剂(ICIs)的治疗应答率仅

能达到 14%~20%,因此探寻具有预测 NSCLC 免疫治疗疗效及预后价值的生物标志物显得尤为关键^[2]。

现临床实践中,ICIs 的疗效预测常依赖于一系列生物标志物,这些关键指标包括程序性死亡配体-1(PD-L1)、错配修复基因缺陷(dMMR)、高度微卫星不稳(MSI-H)、肿瘤突变负荷(TMB)等。然而,这些单一的指标在评估 NSCLC 免疫治疗疗效及预后时存在明显的不足,亟待发掘更多的生物标志物。

本文详尽概述了预测 ICIs 治疗 NSCLC 的疗效

* 基金项目:内蒙古医科大学面上项目(YKD2021MS017)。

作者简介:红霞,女,在读硕士研究生,主要从事早期肺癌方向的研究。△ 通信作者,E-mail:1152329174@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20241224.1035.002\(2024-12-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20241224.1035.002(2024-12-25))

和预后的标志物领域的研究进展,研究焦点涵盖了肿瘤相关、宿主相关、代谢相关生物标志物等多个关键领域。此外,本文对当前 NSCLC 免疫治疗预测标志物的局限性进行了深入剖析,并对未来的发展动向进行了展望。

1 肿瘤相关生物标志物

1.1 循环肿瘤细胞(CTCs) CTCs 作为液体活检的核心环节,指的是那些从原发或转移性肿瘤中逃逸,在外周血中自由循环的肿瘤细胞。CTCs 作为恶性肿瘤复发和远处转移的关键因素,对预后具有至关重要的影响^[3]。

谢斌等^[4]在 98 例接受程序性死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂治疗的 NSCLC 患者试验中得出,达到 PD-1 抑制剂治疗最佳疗效时,其 CTCs 计数均值较治疗前下降,而疾病进展时,CTCs 计数均值又较最佳疗效时上升,随访末期存活组患者基线 CTCs 计数均显著低于死亡组。

CTCs 作为完整的肿瘤细胞,携带有肿瘤细胞的多组学信息,包括基因组、转录组、蛋白组及代谢组等,现研究阶段研究人员可以从体外 CTCs 上分析上述组学分子在肺癌中的临床应用。GUIBERT 等^[5]研究发现,在接受纳武利尤单抗治疗的 NSCLC 患者中,治疗前 CTCs 计数与死亡和进展风险增加相关,在无进展生存期(PFS)<6 个月的治疗无反应组患者中观察到基线 PD-L1 阳性患者 CTCs 计数更高,表明治疗前 PD-L1 阳性患者 CTCs 计数与接受 PD-1 抑制剂治疗的患者的不良预后相关。上述研究表明,CTCs 可作为抗肿瘤领域新的策略。

1.2 循环肿瘤 DNA(ctDNA) ctDNA 是指肿瘤细胞释放入循环系统中的游离 DNA,是液体活检的重要组成部分。研究阐明,ctDNA 水平在晚期 NSCLC 患者的预后中扮演了关键角色,且能够指导患者的治疗选择,具有重要的临床意义。微小/可测量残留病灶(MRD)是指经局部和(或)系统性治疗后,机体内残留少量肿瘤细胞不能被常规的影像学或其他实验室方法发现,但能通过液体活检发现肿瘤来源的分子异常,反映了恶性肿瘤的持续存在和临床复发进展的可能性。通过 ctDNA 的检测手段,研究人员能够精准捕捉到源自肿瘤的异常分子,为 MRD 的检出提供有力依据。陈日铁等^[6]通过 Meta 分析,探索了在 NSCLC 患者中基于 ctDNA 检测 MRD 的应用,研究结果揭示,NSCLC 的复发风险可通过检测围术期的 ctDNA-MRD 进行精准预测。相较于传统的 TNM 分期,基于 ctDNA 的 MRD 检测在无复发生存期(RFS)预测方面展现出明显优势。

除了 ctDNA 的定量检测外,ctDNA 中蕴含着生物信息学变化,如基因突变、基因甲基化、微卫星不稳定性及杂合性缺失等,为肺癌的预后评估提供了参考依据。通过血浆 ctDNA 检测 EGFR 突变状态,为肺癌患者的预后评估提供了全新的视角,其中,L858R

突变位点的发现为突破性的研究成果^[7]。然而,检测 ctDNA 与检测 CTCs 一样在肺癌中具有挑战性,因为患者的 ctDNA 及 CTCs 含量很低,且半衰期短,对检测技术要求颇高^[8]。随着检测技术及检测流程的发展与临床的结合,ctDNA 及 CTCs 将成为未来“精准医学”的重要组成部分。

1.3 外泌体 多种细胞均可分泌外泌体,外泌体是细胞衍生的纳米囊泡,其携带多种 DNA、RNA、蛋白质和脂质等生物学信息。越来越多的研究表明,源自肺癌细胞的外泌体具有成为预测肺癌患者预后的生物标志物的潜力。MÖHRMANN 等^[9]发现,在 NSCLC 患者肿瘤组织和血浆外泌体核酸中检测基因突变情况,后者具有较高的敏感性,且研究表明低外泌体核酸突变等位基因频率患者有更长的中位 PFS 和治疗失败时间,与部分缓解和疾病稳定达 6 个月相关。

PD-L1 能够在肿瘤细胞来源的外泌体上表达,外泌体 PD-L1(ePD-L1)可以重现细胞膜表面 PD-L1 的功能^[10]。CHEN 等^[10]研究提出,在接受免疫治疗之前及治疗过程中,ePD-L1 的表达水平可能映射出抗肿瘤免疫反应的不同状态。较高的治疗前 ePD-L1 水平提示患者的 T 细胞功能接近一个临界衰竭状态,意味着“T 细胞难以通过 PD-1 阻断疗法恢复其活性”;然而,对于正在接受免疫治疗的患者而言,ePD-L1 水平的升高与 T 细胞的再激活呈现出正相关性,表明抗 PD-1 治疗成功引起抗肿瘤免疫。然而另一项研究却得出了不同的结论,即治疗前高 ePD-L1 水平与更好的预后相关^[11]。关于 ePD-L1 的研究结论尚存在分歧,仍需进一步监测其表面 ePD-L1 以指导临床实践。此外免疫细胞来源的外泌体及血小板来源的外泌体的研究仍处于初级阶段,还需要深入研究。

1.4 非编码 RNA(ncRNA) ncRNA 是一类无蛋白质编码功能的转录本。某些 ncRNA 在癌症中扮演着癌基因或肿瘤抑制因子的角色^[12]。在肿瘤领域,扮演关键调节角色的 ncRNA 主要包括环状 RNA(circRNA)、微小 RNA(miRNA)以及长链非编码 RNA(lncRNA)^[13]。在外周血中 ncRNA 主要与外泌体类囊泡结构、RNA 结合蛋白及高密度脂蛋白结合形式存在,且高度稳定^[14]。研究表明,肺癌来源的外泌体 ncRNA 与肺癌的发生、发展相关^[15-16]。

据报道,相较于正常细胞,NSCLC 细胞和结肠组织中的 miR-637 表达水平显著降低,这一发现揭示了 miR-637 在肺癌中扮演一种抑癌因子的角色,能够有效遏制肿瘤细胞的增殖与侵袭,miR-637 的表达水平下调与 NSCLC 患者的不良预后紧密相连^[17]。miR-765 在 NSCLC 细胞及组织中呈现出过度表达的状态,进而推动了 TNM 分期的发展,通过下调骨形态发生蛋白 6,miR-765 显著促进了肺癌细胞的生长与转移,成为了与不良预后紧密相关的独立预后因子^[18]。研究显示,miR-4284 与 NSCLC 的低分化、淋巴结转移以及晚期 TNM 分期紧密相关,术后 miR-

4284 的表达水平上调与 NSCLC 患者的总生存率低相关,这一发现为肺癌的治疗和预后评估提供了新的视角^[19]。

尽管已经清楚地研究了 miRNA 在癌症中的作用及作为肺癌独立生物标志物的能力,但仍存在一些局限性。现阶段,大多数研究都集中在将单一 miRNA 作为肺癌生物标志物,然而多种 miRNA 在肺癌中都表达异常,因此,未来的实验应侧重于基于多种 miRNA 创建预后预测模型。

最近的一项研究表明,在 NSCLC 骨转移患者的外周血中,外泌体 lncRNA SOX2 重叠转录本(SOX2OT)水平升高,这一变化与患者总生存率的显著下降密切相关,意味着外泌体 lncRNA SOX2OT 或将成为攻克转移性 NSCLC 的重要突破口^[20]。引人注目的是,lncRNA SOX2OT 可能成为预测 NSCLC 预后的理想生物标志物,因为与健康对照组相比,该生物标志物水平在组织和血清标本中呈现升高趋势,且其水平降低与更高的总生存率密切相关^[21]。据报道,与有良性肺部病变或无疾病的个体相比,NSCLC 患者表现出血清外泌体 lncRNA SNHG15 表达水平显著上调,与对照组相比,这上调的 lncRNA SNHG15 被确定为总生存期的独立预测因子,并且与 NSCLC 患者在所有阶段的分化密切相关^[22]。

尽管外泌体衍生的 lncRNA 在肺癌生物标志物研究方面取得了令人振奋的进展,但当前对 lncRNA 的绝大多数研究仍处于临床前阶段,其潜在的作用机制仍不明确。因此,研究人员需对 lncRNA 进行更深入的研究,以期在癌症诊疗策略的制订中能够发挥实效。

2 宿主相关生物标志物

2.1 肺癌相关抗体

在影像学检查确诊癌症数月乃至数年前,肺癌患者体内已悄然产生抗体。时下,经过我国食品药品监督管理总局批准的肺癌自身抗体检测试剂盒已登陆市场,正逐渐获得广泛认可,成为早期辅助诊断的得力助手。除具备诊断潜力外,肺癌自身抗体在少数肺癌研究中亦展现出对预后的影响力。赵静^[23]研究发现,在接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者中,p53、BRCA2、HUD、TRIM21 和 NY-ESO-1 抗体阳性患者与更好的疗效和更长的 PFS 相关。LI 等^[24]研究发现,NSCLC 患者外周血 PGP 9.5 抗体水平在晚期 T 期、N 期和更晚的 TNM 分期时显著升高,可预测肺癌患者的不良预后。这些研究不仅揭示了肺癌自身抗体检测在预后评估中的潜在价值,还为临床研究的进一步深化指明了方向。目前,对于肺癌自身抗体检测在肺癌预后评估中的价值尚未形成全面而系统的临床研究体系,我们对其充满期待。

2.2 炎症、免疫、营养相关生物标志物

近年来的研究揭示了炎症与肿瘤演进和预后之间的关联。外周血炎症标志物包括中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)和血小板计数/淋巴细胞计数比值(PLR)

等,这些标志物可以反映全身炎症状态,且无创、经济、便捷、易获得,是辅助肺癌临床诊断、预后评估的前景指标。

在 KARTOLO 等^[25]的一项针对 156 例接受抗 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者的回顾性研究中,当 NLR 达到或超过 5 时,与较低的局部区域 PFS 显著相关,且总体生存趋势堪忧。此外,PLR 达到或超过 200 时,不仅与较差的总体生存期紧密相关,还与较低的局部区域 PFS 紧密相连;且无论癌症类型如何,高基线 NLR 或 PLR 均与免疫治疗效果不佳有着明显的关联。上述研究结果表明了 NLR、PLR 作为免疫治疗效果标志物及预后预测标志物的潜在作用。

全身免疫炎症指数(SII)是外周血中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数的综合指标,较 NLR、PLR 等更能体现宿主炎症和免疫功能之间的平衡状态,是一种新型炎症标志物。YAMAGUCHI 等^[26]报道在接受免疫治疗的晚期 NSCLC 患者中 SII 可预测部分缓解及疾病进展等治疗效果,在亚组分析中,SII 可预测腺癌患者的结局。

泛免疫-炎症指数(PIV)是外周血中性粒细胞计数、血小板计数、单核细胞计数和淋巴细胞计数的综合指标,较 SII、NLR 等更能体现宿主免疫和炎症之间的平衡状态。PIV 已被证实是一种新型炎症相关指数^[27]。耿一凡等^[28]在接受 PD-1 抑制剂治疗的 132 例晚期 NSCLC 患者实验中得出,低水平 PIV 患者的预后更佳,PIV 对 NSCLC 患者的免疫治疗疗效和预后评估具有一定的指导意义。在此基础上研究人员还可以联合营养相关指标,例如清蛋白、血红蛋白及体质量指数等。系统免疫炎症营养指数(SIINI)是一种可综合评估机体治疗前炎症、免疫、营养水平的包括血小板计数、中性粒细胞计数、血红蛋白水平、淋巴细胞计数、体质量指数以及清蛋白水平等多项重要生理参数的新指标。石明伟等^[29]的研究得出 SIINI 可能是接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者疾病控制率的独立影响因素,可作为 NSCLC 患者免疫治疗疗效及预后的预测指标。

2.3 其他相关标志物

细胞因子是指那些由免疫活性细胞及肿瘤细胞释放的信号分子,其包含丰富多样的肽与糖蛋白,主要包括干扰素(IFN)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子及趋化因子等。已有一系列研究评估接受免疫治疗的 NSCLC 患者炎症细胞因子的预测价值和随后的变化^[30]。

BOUTSIKOU 等^[31]在接受免疫治疗的 NSCLC 患者中得出,IL-8 水平的增加与更好的治疗反应和更长的生存期有关。然而,AGULLÓ-ORTUÑO 等^[32]在接受纳武利尤单抗治疗的 NSCLC 患者中得出结论,血浆 IL-8 水平的增加与生存期缩短显著相关。因此很难断定血浆 IL-8 水平升高是否与良好结局相关,但 ICIs 治疗后 IL-8 水平的变化对 NSCLC 患者的治疗反应和预后具有潜在的预测价值。

在对 24 例接受帕博利珠单抗或纳武利尤单抗治疗的 NSCLC 患者进行的研究中,开始 ICIs 治疗后 IFN- γ 水平的增加与患者的治疗反应和生存密切相关^[31]。但在 CONSTANTINI 等^[33]的一项研究中,在纳武利尤单抗治疗开始时和 2 个月后的 IFN- γ 水平并未显示出与客观缓解率、临床获益或生存率的相关性。

以上研究表明,大多数炎症细胞因子在肿瘤微环境中同时发挥激活和抑制作用,因此很难通过血液中细胞因子的水平来解释免疫治疗的抗癌效果及预后。为了利用血液细胞因子作为预测免疫治疗疗效的生物标志物,需要进行更大规模的研究和统一的测量方案。此外,多项研究表明,C 反应蛋白/清蛋白比值^[34]、乳酸脱氢酶^[35]、碱性磷酸酶^[36]、补体^[36]等指标也与肺癌预后相关。

3 代谢相关生物标志物

3.1 糖代谢相关生物标志物 氟-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET/CT,这一分子成像技术广泛应用于医疗诊断与研究,与侵入性操作相比,PET/CT 相关的放射组学具有非侵入性和可重复的优势,且结合了代谢功能的见解,在癌症治疗中的实时预后监测获得了关注。代谢肿瘤体积(MTV)、标准摄取值(SUV)以及肿瘤总糖酵解(TLG)等可描绘肿瘤的糖代谢水平。针对 NSCLC 患者的研究发现,在免疫治疗前 FDG-PET 的 SUV_{max}、MTV 和 TLG 等代谢参数可能是预测预后和生存的可靠指标^[37]。

SUV_{max} 是比较常用的衡量肿瘤葡萄糖代谢程度的半定量指标。有研究表明,NSCLC 患者的 SUV_{max} 与肿瘤组织内浸润性淋巴细胞计数和肿瘤细胞上的 PD-L1 表达具有相关性,且 SUV_{max} 与 PFS 及总生存率相关,这项研究揭示了肿瘤微环境中代谢变量与免疫细胞表达之间的关联,并表明¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max} 可能是选择免疫治疗的潜在预测因子^[38]。

在一项前瞻性研究中,24 例接受纳武利尤单抗治疗的 NSCLC 患者在治疗开始前和治疗 1 个月后均完善了 PET/CT 和 CT 检查,结果显示,相较于 CT, PET/CT 的代谢指标展现出了对疗效的预测价值,多变量分析发现,纳武利尤单抗治疗 1 个月后的 TLG 是 NSCLC 患者 PFS 和总生存率的独立影响因素,而 CT 检查在这项研究中不具备预测价值,此项研究表明, PET/CT 检查在 NSCLC 患者免疫治疗疗效及预后评估中优于 CT 检查^[37]。

MONACO 等^[39]分析了 92 例 NSCLC 患者基线 PET/CT 中相关指标对免疫治疗疗效及预后的预测价值,发现疾病进展患者基线 MTV 值较未进展患者高,生存期长的患者基线 MTV 和 TLG 值较高,多变量分析显示,MTV 值是患者总生存率的独立影响因素。这一发现为 NSCLC 患者的免疫治疗疗效和预后评估提供了新的视角和依据。

上述研究揭示, PET/CT 在免疫治疗的短期效果及长期预后方面,展现出不可估量的预测潜力。随着

PET/CT 影像技术的不断突破,免疫治疗疗效与预后预测将翻开崭新的篇章,迎来新的机遇。

3.2 脂代谢相关生物标志物 脂质是人体内的重要能量来源。近年来,脂质代谢与肿瘤发展之间的关系引发广泛关注。临床上血脂主要指标包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A-1(ApoA-1)和载脂蛋白 B(ApoB)等。近年来多项研究表明血脂指标可预测肺癌预后。

尚士洁^[40]在接受免疫治疗的 294 例局部晚期或晚期 NSCLC 患者中发现,有糖尿病史、较高的空腹血糖及低水平的 TG、TC、HDL-C 均与患者较短的 PFS 相关。张璐锦^[41]在研究应用 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者后得出,低水平 HDL-C、低水平 LDL-C 与患者较短的 PFS 相关。因此,通过检测患者血脂各组分,研究人员不仅能够洞察 NSCLC 患者的预后情况,还能预测其生存时间,这一发现使得血脂检测成为评估肺癌预后的关键工具。

4 总结及展望

目前,外周血生物标志物及 PET/CT 代谢指标的研究为 NSCLC 免疫治疗疗效和预后的预测以及优势人群的选择带来了希望,它们有着非侵入性、可多次重复、避免组织标本的单样本取材偏倚、更加全面反映肿瘤和宿主状态等优点,但也要意识到 CTCs、ctDNA 及外泌体等液体活检检测费用高、检测方法和研究标准不统一,而 PET/CT 对免疫治疗价值的研究尚处于探索阶段,因此距离临床转化仍有困难。目前,单个标志物的预测能力较为有限,因此探索更多能够预测 NSCLC 免疫治疗疗效及预后的标志物,并与传统的临床病理因素有机结合,并建立综合多项生物标志物的预测模型是未来研究的重要方向。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 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.
- [3] JIN F K, ZHU L, SHAO J B, et al. Circulating tumour cells in patients with lung cancer universally indicate poor prognosis[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(166): 220151.
- [4] 谢斌, 韦文萍, 徐秋燕, 等. 系统免疫炎症指数联合循环肿瘤细胞评价老年非小细胞肺癌 PD-1 抑制剂治疗反应 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(11): 2604-2606.
- [5] GUIBERT N, DELAUNAY M, LUSQUE A, et al. PD-L1 expression in circulating tumor cells of advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab [J]. Lung Cancer, 2018, 120: 108-112.
- [6] 陈日轶. 基于 ctDNA 的 MRD 检测在非小细胞肺癌预后

价值的 Meta 分析[D]. 长春: 吉林大学, 2022.

- [7] BUDER A, HEITZER E, WALDISPÜHL-GEIGL J, et al. Somatic copy-number alterations in plasma circulating tumor DNA from advanced EGFR-mutated lung adenocarcinoma patients[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 618.
- [8] HEEKE S, HOFMAN V, BENZAQUEN J, et al. Detection of EGFR mutations from plasma of NSCLC patients using an automatic cartridge-based PCR system[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 657743.
- [9] MÖHRMANN L, HUANG H J, HONG D S, et al. Liquid biopsies using plasma exosomal nucleic acids and plasma cell-free DNA compared with clinical outcomes of patients with advanced cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 181-188.
- [10] CHEN G, HUANG A C, ZHANG W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386.
- [11] SHIMADA Y, MATSUBAYASHI J, KUDO Y, et al. Serum-derived exosomal PD-L1 expression to predict anti-PD-1 response and in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7830.
- [12] SLACK F J, CHINNAIYAN A M. The role of non-coding RNAs in oncology[J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1033-1055.
- [13] LIN X R, WU Z Y, HU H, et al. Non-coding RNAs rewire cancer metabolism networks[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 116-126.
- [14] AN L, J S H, TENG J, et al. Evaluation of serum paired MicroRNA ratios for differential diagnosis of Non-Small cell lung cancer and benign pulmonary diseases[J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(4): 493-502.
- [15] QI R Z, ZHAO Y W, GUO Q J, et al. Exosomes in the lung cancer microenvironment: biological functions and potential use as clinical biomarkers[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 333.
- [16] LIN Q, XIE D L, PAN L L, et al. Urinary exosomal long noncoding RNAs serve as biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(10): BSR20210908.
- [17] JIA T, ZHANG Q, XU H, et al. The function of miR-637 in non-small cell lung cancer progression and prognosis [J]. *Pulmonology*, 2023, 29(2): 111-118.
- [18] WANG J, WANG L, ZHANG C. miR-765 acts as a tumor promoter and indicates poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 4335-4343.
- [19] YANG H, ZHANG W, LUAN Q, et al. miR-4284 promotes cell proliferation, migration, and invasion in non-small cell lung cancer cells and is associated with postoperative prognosis[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 5865-5872.
- [20] NI A A, ZHANG X F, LI J, et al. Tumour-derived exosomal lncRNA-SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 662.
- [21] XIE Y, ZHANG Y, DU L, et al. Circulating long noncoding RNA act as potential novel biomarkers for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(5): 648-658.
- [22] HAN P F, ZHAO J, GAO L. Increased serum exosomal long non-coding RNA SNHG15 expression predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(11): e23979.
- [23] 赵静. 外周血生物标志物在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的预测价值和临床应用[D]. 上海: 同济大学, 2022.
- [24] LI S L, MA Y Y, XIONG Y, et al. Five tumor-associated autoantibodies expression levels in serum predict lung cancer and associate with poor outcome[J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(4): 1364-1373.
- [25] KARTOLO A, HOLSTEAD R, KHALID S, et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in prognosticating immunotherapy efficacy[J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(11): 785-798.
- [26] YAMAGUCHI O, KAIRA K, IMAI H, et al. Clinical utility of inflammatory and nutritious index as therapeutic prediction of nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncology*, 2024, 102(3): 271-282.
- [27] FUCÀ G, GUARINI V, ANTONIOTTI C, et al. The pan-immune-inflammation value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the valentino and TRIBE first-line trials[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(3): 403-409.
- [28] 耿一凡, 吴萌, 江波, 等. PIV, NLR, PLR, MLR 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗近期疗效和预后的评估价值[J]. *现代生物医学展*, 2023, 23(1): 163-167.
- [29] 石明伟, 王俊康, 王静. 系统免疫炎症营养指数对接受免疫检查点抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者临床效果及预后的评估价值研究[J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44(12): 1372-1378.
- [30] 游贝圆. 细胞因子检测在肺癌中的应用价值[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [31] BOUTSIKOU E, DOMVRI K, HARDAVELLA G, et al. Tumour necrosis factor, interferon-gamma and interleukins as predictive markers of antiprogrammed cell-death protein-1 treatment in advanced non-small cell lung cancer: a pragmatic approach in clinical practice[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1758835918768238.
- [32] AGULLÓ-ORTUÑO M T, GÓMEZ-MARTÍN Ó, PO-NCE S, et al. Blood predictive biomarkers for patients with non-small-cell lung cancer associated with clinical response to nivolumab[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(1): 75-85.
- [33] COSTANTINI A, JULIE C, DUMENIL C, et al. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1452581.
- [34] 吕爱红, 王红兵, 徐方, 等. CRP/Alb、泛免疫炎症值对 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌患者预后的评估价值[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(12): 166-171.
- [35] 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.

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.02.027

新型抗菌药物头孢地尔耐药现状及耐药机制研究进展*

蔡淑梅¹, 周曦², 陈坤¹, 牛会敏¹, 江宇平¹, 杨洁¹综述, 张胜行^{1△}审校

1. 福建医科大学福总临床医学院(第九〇〇医院)检验科, 福建福州 350025; 2. 四川大学华西医院金堂医院/金堂县第一人民医院实验医学科, 四川成都 610400

摘要: 头孢地尔是一种新型的儿茶酚-铁载体头孢菌素, 具有治疗多种细菌感染的潜力, 如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌感染等。尽管头孢地尔尚未在我国上市, 但已经有文献报道了对头孢地尔的耐药菌株。该文综述了头孢地尔的特点及抗菌作用、临床常见细菌对头孢地尔的耐药情况、转铁蛋白基因突变及 β -内酰胺酶、PBP 突变等方面的耐药研究现状。然而国内关于头孢地尔耐药机制的研究报道相对较少, 还需要做进一步的研究来更深入地了解头孢地尔的耐药机制。

关键词: 头孢地尔; 耐药; 转铁蛋白; β -内酰胺酶; PBP 突变**中图分类号:** R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2025)02-0285-04**Research progress on current situation and mechanisms of resistance of new antibiotic drug cefiderocol***CAI Shumei¹, ZHOU Xi², CHEN Kun¹, NIU Huiming¹,
JIANG Yuping¹, YANG Jie¹, ZHANG Shenghang^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Fuzong Clinical Medical School (900 Hospital), Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350025, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Jintang Hospital, West China Hospital, Sichuan University/Jintang County First People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610400, China

Abstract: Cefiderocol is a novel catechol-iron carrier cephalosporin, which has the potential to treat a variety of bacterial infections, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. Although the drug has not yet been marketed in China, there have been literature reports of drug-resistant strains of cefiderocol. This article reviews the characteristics and antimicrobial actions of cefiderocol, the resistance current situation of clinical common pathogens to it, transferrin gene mutations, β -lactamases and PBP mutations. However, there are relatively few reports in China on the resistance mechanisms of cefiderocol, so further research is needed to gain a deeper understanding of its resistance mechanisms.

Key words: cefiderocol; drug resistance; transferrin; β -lactamases; PBP mutation

抗菌药物在临床治疗中的广泛使用, 耐药性发生率和碳青霉烯类耐药肠杆菌(CRE)的数量也有所增加^[1], 治疗由 CRE 引起的感染依赖于替加环素、多黏菌素或新的 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂联合用药^[2]。但这些抗菌药物作为最后的治疗方法, 也出现耐药^[3], 如头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)对 B 类 β -内酰胺酶[例如新德里金属 β -内酰胺酶(NDM)]的活性有限^[4]。文献报道头孢地尔在体外对革兰阴性病原菌具有强效抗菌活性, 包括多重耐药的肠杆菌目和非发酵菌, 如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、伯克霍尔德菌^[5-7]。在我国, 头孢地尔虽然未上市, 但已有文献报道其耐药菌株^[8-10]。本文综述了头孢地尔在国内外的耐药情况和耐药机制。

1 头孢地尔的特点及抗菌作用

头孢地尔是一种新型的儿茶酚-铁载体头孢菌素,

分别于 2019 年和 2020 年获得美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局的批准。头孢地尔的化学结构^[11](图 1): C-7 位侧链上羧基丙氧基氨基, 该基团不被 β -内酰胺酶水解; 同时具有 C-3 侧链上的吡咯烷酮基团, 该基团能防止被 β -内酰胺酶识别。头孢地尔作用机制区别于头孢他啶和头孢吡肟在于邻苯二酚基团, 该结构能螯合三价铁离子, 然后依赖 TonB 系统的亲铁受体蛋白(TBDTs)进行转运。常见的 TBDTs 主要有 FepA、FecA、FhuA、CirA、Fiu、BtuB 和 FhuE, 主要负责运输邻苯二酚型亲铁素的有 FepA、CirA 和 Fiu^[12]。

天然铁载体根据与铁离子配位的功能基团被分为 4 种类型: 羟肟酸、邻苯二酚、羧基羧酸和混合型^[13], 头孢地尔的铁载体成分是邻苯二胺。头孢地尔上的邻苯二酚基团与铁载体结合, 如 CirA, 通过位于

* 基金项目: 福建省自然科学基金项目(2021J011275); 福建省科技创新联合基金项目(2023Y9267); 福建省科技创新平台项目(2021Y2017)。

△ 通信作者, E-mail: fzyyzzsh@126.com。