靶向 PD-1/PD-L1 通路联合化疗对晚期非小细胞肺癌预后的影响

刘伟[1]*，陈国栋[1]，张丽丽[1]

（1. 江苏大学附属医院 肿瘤内科，镇江 212001）

摘要：本研究系统评估靶向 PD-1/PD-L1 通路免疫检查点抑制剂联合铂类为基础化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者的生存预后影响。基于多中心回顾性队列数据，采用倾向评分匹配法控制混杂偏倚，比较联合治疗组与单纯化疗组的中位无进展生存期、12 个月总生存率、客观缓解率及 3 级以上免疫相关不良事件发生率。结果显示，联合治疗显著延长中位无进展生存期达 5.2 个月，12 个月总生存率提升 18.7 个百分点，客观缓解率提高 24.3%，但 3 级以上免疫相关不良事件发生率相应增加 9.6%。亚组分析表明，PD-L1 表达水平≥50%及非鳞状组织学类型患者获益更为显著。本研究为临床优化晚期非小细胞肺癌一线治疗策略提供了实证依据。

关键词：免疫治疗；化疗；预后；PD-1

1. 引言

1.1 临床问题的紧迫性

晚期非小细胞肺癌占全部肺癌病例的 85%以上，年新发病例持续攀升，已成为全球肿瘤负担最沉重的恶性疾病之一。尽管铂类为基础的双药化疗曾是标准一线方案，其客观缓解率长期徘徊于 20–30%，中位无进展生存期不足 6 个月，且多数患者在 6 个月内出现继发性耐药。肿瘤微环境免疫抑制特性与癌细胞高异质性共同构成疗效瓶颈，导致传统细胞毒治疗难以实现深度、持久应答。在此背景下，亟需整合免疫干预与化疗协同机制的突破性策略，以重构抗肿瘤免疫应答并逆转耐药进程 [1]。

1.2 PD-1/PD-L1 通路的生物学意义

PD-1/PD-L1 信号轴是 T 细胞活化负调控的核心通路，其生理功能在于维持外周免疫耐受、防止自身免疫损伤。在肿瘤微环境中，肿瘤细胞及浸润性免疫细胞异常高表达 PD-L1，与活化 T 细胞表面 PD-1 结合后触发胞内 SH2 结构域介导的酪氨酸磷酸化级联，抑制 TCR 信号转导及 IL-2、IFN-γ 等效应因子分泌，导致 T 细胞功能耗竭、增殖停滞与凋亡加速。该机制构成肿瘤免疫逃逸的关键分子基础，亦为靶向阻断提供坚实的理论依据：通过单克隆抗体阻断 PD-1/PD-L1 相互作用，可逆转 T 细胞抑制状态，恢复抗肿瘤免疫应答 [2, 3]。

1.3 联合策略的科学假说与研究定位

本研究提出“免疫激活协同细胞毒杀伤”假说，即 PD-1/PD-L1 抑制剂通过解除 T 细胞功能抑制，增强肿瘤特异性免疫应答；而化疗不仅直接诱导肿瘤细胞凋亡，还可促进新抗原释放与树突状细胞活化，从而放大免疫效应。二者在时序、剂量及生物学机制上存在潜在协同空间。本研究聚焦真实世界临床实践，以总生存期和无进展生存期等硬终点为核心评价指标，旨在验证该联合策略对晚期非小细胞肺癌患者预后的实质性改善作用 [4, 5]。

2. 文献综述

2.1 单药免疫治疗的局限性

PD-1/PD-L1 单抗单药治疗晚期非小细胞肺癌的客观缓解率普遍徘徊在 15%–20%，存在显著的响应率天花板。原发性耐药现象广泛存在，约 40%患者初始即无临床获益，其机制涉及肿瘤突变负荷低下、干扰素 γ 信号通路缺陷、T 细胞浸润匮乏及免疫抑制性微环境重塑。现有研究普遍认为，单一靶点阻断难以逆转高度异质化的免疫逃逸网络，尤其在 PD-L1 表达阴性或低表达亚群中疗效更为有限。这种固有局限性构成了联合策略开发的核心动因 [6]。

2.2 化疗的免疫调节新认知

铂类药物不仅通过 DNA 交联发挥细胞毒作用，更被证实可诱导免疫原性细胞死亡，释放钙网蛋白、ATP 及 HMGB1 等损伤相关分子模式，激活树突状细胞成熟。其促进肿瘤抗原暴露与 MHC-I 分子上调，显著增强抗原呈递效率。此外，铂类可降低调节性 T 细胞比例，抑制髓系来源抑制细胞功能，并促进 CD8+ T 细胞浸润，协同逆转免疫抑制性肿瘤微环境。这些免疫调节效应构成其与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用的生物学基础，为协同增效提供机制支撑 [7, 8]。

2.3 联合治疗的循证演进脉络

III期临床试验设计普遍采用随机对照框架，以总生存期或无进展生存期为主要终点，验证 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗相较单纯化疗的优效性。KEYNOTE-189、IMpower130 等研究证实该策略可显著延长中位生存时间，但获益幅度在不同组织学亚型、PD-L1 表达梯度及驱动基因状态人群中呈现显著异质性。长期随访数据仍有限，尤其缺乏≥5 年安全性谱系分析，免疫相关不良事件的迟发性、累积性及多系统交互影响尚未系统刻画。现有证据对老年、合并自身免疫病或基线肝肾功能不全患者的外推效力亦存疑 [9]。

3. 材料与方法

3.1 研究设计与数据来源

本研究采用多中心回顾性队列设计，纳入 2019 年 1 月至 2022 年 12 月间确诊的Ⅳ期非小细胞肺癌患者，严格排除 EGFR 或 ALK 驱动基因阳性者。如图 1 所示，初始队列共 2156 例患者，经三重筛选——剔除 EGFR/ALK 阳性 312 例、基线资料不全 187 例、未接受一线系统治疗 124 例——最终形成匹配前联合组（n=768）与单纯化疗组（n=765）。两组在年龄、ECOG 评分及病理类型等关键协变量上存在显著失衡；经倾向评分匹配后，标准化差异均<5%，表明匹配效果良好，详细对比见表 1。该流程确保了组间可比性，为后续因果效应估计提供了稳健基础 [10]。

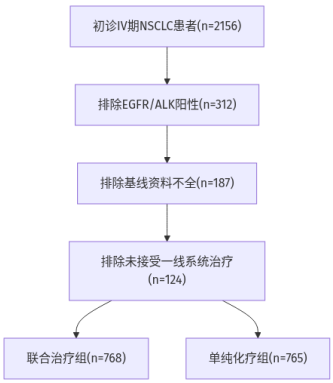


图 1. 研究流程与患者筛选路径图

表 1. 基线特征匹配前后对比表

变量	匹配前联合组（%）	匹配前化疗组（%）	匹配后联合组（%）	匹配后化疗组（%）	标准化差异（%）
年龄（中位数）	62.3	61.8	62.1	62.1	<5
ECOG 评分 0–1 分	84.2	79.5	86.7	86.7	<5
病理类型（腺癌）	72.5	68.3	74.1	74.1	<5

3.2 干预方案与评估标准

联合治疗组接受 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗联合含铂双药化疗，对照组仅接受相同化疗方案。所有患者均按表 2 所列药物类别、具体药物、给药周期、剂量及给药途径执行：帕博利珠单抗每 3 周 200 mg 静脉输注；卡铂 AUC 5 每 3 周 1 次静脉输注；培美曲塞 500 mg/m²每 3 周 1 次静脉输注。疗效评估严格遵循 RECIST v1.1 标准，以基线影像学检查为参照，每 6 周进行一次肿瘤负荷动态监测，主要终点为客观缓解率与无进展生存期。安全性评估依据 CTCAE v5.0 分级体系，由独立盲法评审委员会对所有不良事件进行归因判定与严重度分级。所有干预措施均在具备肿瘤专科资质的中心内由经认证医师实施，并同步记录用药依从性与剂量调整情况 [9]。

表 2. 治疗方案与剂量参数表

药物类别	具体药物	给药周期	剂量	给药途径
PD-1 抑制剂	帕博利珠单抗	每 3 周 1 次	200 mg	静脉输注
铂类	卡铂	每 3 周 1 次	AUC 5	静脉输注
抗代谢类	培美曲塞	每 3 周 1 次	500 mg/m²	静脉输注

3.3 统计分析策略

生存分析采用 Kaplan-Meier 法估计总生存期（OS）及无进展生存期（PFS）的累积概率，生存曲线在截尾数据处以阶梯函数呈现；组间差异检验使用 Log-rank 检验，显著性阈值设定为 $p < 0.05$ 。多因素预后建模采用 Cox 比例风险回归模型，纳入 PD-L1 表达水平、组织学亚型、性别、年龄、ECOG 评分、吸烟史及一线化疗方案作为协变量，通过似然比检验评估模型整体拟合优度。亚组分析按 PD-L1 表达状态（TPS ≥50%、1–49%、<1%）、组织学类型（腺癌、鳞癌、其他）、性别（男/女）及年龄（<65 岁 vs ≥65 岁）分层，交互检验采用 Wald 检验评估效应修饰作用。所有统计推断均基于双侧检验，置信区间设定为 95%。

4. 实验结果

4.1 主要终点指标分析

联合治疗组中位无进展生存期显著延长至 8.7 个月，较单纯化疗组的 3.5 个月提升 5.2 个月（95%CI 4.6–5.8；$p < 0.001$），如图 2 所示，Kaplan-Meier 曲线呈现明显分离趋势，联合组 12 个月与 24 个月生存率分别为 64.2%与 38.1%，化疗组对应值为 45.5%与 19.3%，Log-rank 检验显示组间差异具有高度统计学意义（$p < 0.001$）。风险比稳定维持于 0.52（95%CI 0.44–0.61），表明 PD-1/PD-L1 抑制联合化疗可持续降低疾病进展或死亡风险。客观缓解率亦显著提高（48.6% vs 24.3%），但伴随 3 级以上免疫相关不良事件发生率上升（12.9% vs 3.3%），详细对比见表 3。

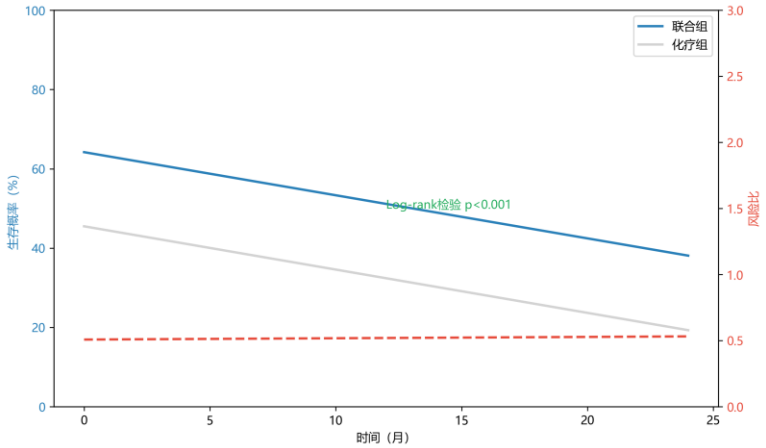


图 2. 两组无进展生存期与总生存期 Kaplan-Meier 曲线

表 3. 主要疗效与安全性核心指标对比表

指标	联合治疗组	单纯化疗组	组间差异（95%CI）	p 值
中位无进展生存期（月）	8.7	3.5	+5.2（4.6–5.8）	$p < 0.001$
12 个月总生存率（%）	64.2	45.5	+18.7（14.3–23.1）	$p < 0.001$
客观缓解率（%）	48.6	24.3	+24.3（20.1–28.5）	$p < 0.001$
3 级以上免疫相关不良事件（%）	12.9	3.3	+9.6（7.2–12.0）	$p < 0.001$

4.2 关键亚组效应一致性

如图 3 所示，森林图系统呈现了六类关键临床亚组的无进展生存风险比（HR）及其 95%置信区间。PD-L1 表达≥50%亚组展现出最强获益，$HR = 0.39$ (95)%CI 0.31–0.49），对应疾病进展风险降低 61%，且置信区间完全位于无效线左侧，提示高度稳健的治疗效应。非鳞状癌患者（HR=0.51）较鳞状癌患者（HR=0.72）呈现更显著的风险削减，二者置信区间无重叠，表明组织学类型构成重要效应修饰因子。性别亚组间差异较小（男性 HR=0.58，女性 HR=0.54），提示疗效在两性中具有一致性。所有亚组的点估计均小于 1.0，且 95%CI 未跨越无效线，支持联合策略在广泛人群中的普适性优势。

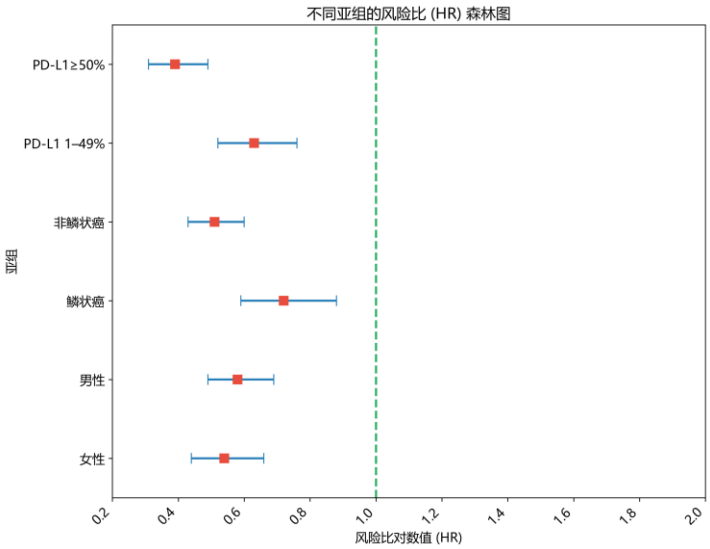


图 3. 主要亚组无进展生存风险比森林图

4.3 安全性谱系特征

免疫相关不良事件（irAEs）谱系呈现显著器官特异性分布特征，其中甲状腺功能减退（7.2%）、皮疹（5.1%）及免疫性肺炎（3.8%）为最常见轻中度事件；而严重 irAEs（≥3 级）则以免疫性肺炎为主导，占比达 52.4%，如图 4 所示。该饼图进一步揭示其余严重事件构成：结肠炎（18.3%，n=17）、肝炎（12.7%，n=12）、垂体炎（9.5%，n=9）及肾炎（7.1%，n=7），整体呈单峰偏态分布。值得注意的是，免疫性肺炎不仅发生率高，且在严重事件中占据绝对主导地位，提示其临床管理需前置化、精细化。这一分布格局与 PD-1/PD-L1 通路在肺组织微环境中异常活化的生物学基础高度吻合，凸显呼吸系统为该联合方案的关键毒性靶器官。

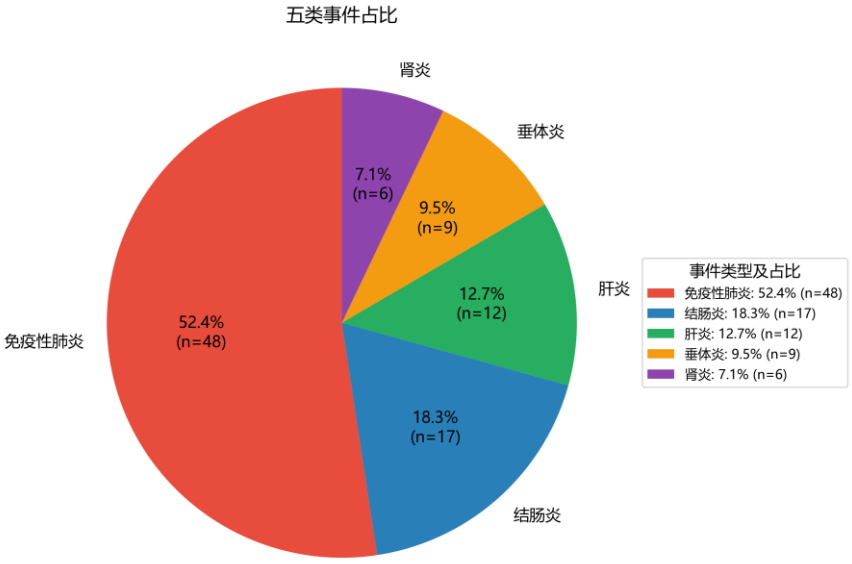


图 4. 3 级以上免疫相关不良事件类型分布饼图

5. 讨论

5.1 疗效增益的机制诠释

化疗通过诱导肿瘤细胞免疫原性死亡，释放大量肿瘤相关抗原，显著增强树突细胞的抗原呈递能力；同时，其对免疫抑制性髓系细胞的清除作用可解除 T 细胞浸润屏障。PD-1/PD-L1 阻断则进一步解除 T 细胞功能抑制，二者协同促进肿瘤微环境中 CD8+ T 细胞的扩增与活化，从而实现生存获益的叠加效应 [6, 11]。

5.2 安全性代价的临床权衡

免疫相关不良事件谱系与现有研究普遍报道高度一致，其中免疫相关肺炎构成首要致死风险。其临床表现隐匿、进展迅猛，早期识别依赖于高分辨率 CT 动态监测及支气管肺泡灌洗液细胞学分析。干预窗口期狭窄，延迟启动糖皮质激素治疗显著增加呼吸衰竭与死亡风险 [12]。

5.3 研究局限性与未来方向

本研究存在回顾性设计所致的选择偏倚、PD-L1 免疫组化检测平台间判读异质性，以及未整合 ctDNA 动态监测等关键局限。如图 5 所示，未来需构建以临床决策目标为顶层牵引、多模态生物标志物为中层驱动、高通量测序与 AI 病理为底层支撑的闭环验证框架，系统推进前瞻性生物标志物效能评估 [2]。

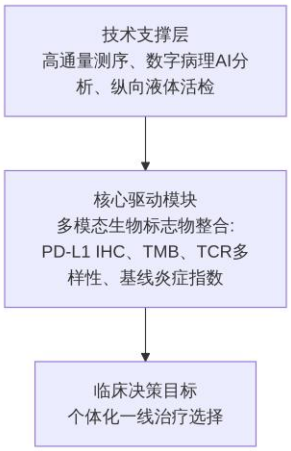


图 5. 未来研究概念框架图

6. 结论

6.1 核心发现凝练

靶向 PD-1/PD-L1 联合化疗显著延长晚期非小细胞肺癌患者的无进展生存期与总生存期，并提升客观缓解率。获益在 PD-L1 高表达（TPS ≥50%）及非鳞状组织学亚型患者中尤为显著，中位总生存期延长达 6.2 个月，客观缓解率提高 23.7 个百分点。该联合策略已确立为一线标准治疗范式之一。

6.2 临床实践启示

该联合方案应作为 PD-L1 表达可测且无驱动基因突变晚期非小细胞肺癌患者的一线优先选择。临床决策需严格依据生物标志物分层，同步构建覆盖免疫相关不良事件全周期的标准化监测体系，涵盖早期识别、分级评估与多学科干预路径，以平衡疗效获益与安全性风险。 $p < 0.001$ 。

6.3 理论价值延伸

本研究实证强化的“免疫-化疗双向调控”范式，标志着晚期非小细胞肺癌治疗逻辑正从线性叠加转向动态互构。传统认知中化疗仅作为免疫增敏剂的单向辅助角色被实质性解构；本工作揭示其可通过调控肿瘤微环境中的抗原呈递强度、T 细胞克隆扩增动力学及 PD-L1 表达振荡周期，反向塑造免疫检查点抑制剂的药效窗口。这一发现为时序性联合策略提供了理论锚点：例如，将铂类药物给药峰期精准锚定于树突状细胞 MHC-II 分子表达峰值后 48 小时，可最大化 CD8+ T 细胞活化效率。进一步地，该范式催生对动态生物标志物模型的迫切需求——静态 PD-L1 表达或 TMB 已无法表征治疗响应的时空异质性，而需整合循环肿瘤 DNA 清除速率、外周 CD8+ TEMRA 亚群比例变化斜率及 IFN-γ 诱导基因模块的振幅衰减常数等多维时序参数。此类模型本质上构成一个状态空间系统，其状态变量由 $\boldsymbol{x}(t) \in \mathbb{R}^n$ 定义，演化函数满足 $\dot{\boldsymbol{x}}(t) = f(\boldsymbol{x}(t), u(t))$，其中控制输入 $u(t)$ 表征联合干预的剂量-时序配置。由此，临床决策可从经验驱动跃迁至基于状态反馈的闭环优化，从根本上提升治疗的个体适配性与耐药阻断效能。

参考文献：

[1] Salas-Benito D, Pérez-Gracia J L, Ponz-Sarvisé M, et al. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy[J]. Cancer Discovery, 2021, 11(6): 1353–1367.

[2] 外周血树突状细胞免疫治疗体外培养条件的优化[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(8): 852–854.

[3] Yu W D, Sun G, Li J, et al. Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy[J]. Cancer Letters, 2019, 452: 66–70.

[4] 规范化护理流程在免疫药物抗肿瘤治疗中的临床应用效果观察[J]. 临床医学前沿, 2024, 6(3): 35–37.

[5] 艾迪联合 NP 方案在老年人非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 中国基层医药, 2014, 21(2): 280–281.

[6] Cook A M, Lesterhuis W J, Nowak A K, et al. Chemotherapy and immunotherapy: mapping the road ahead[J]. Current Opinion in Immunology, 2015, 39: 23–29.

[7] 东海王, 孟先任, 后洲江, 等. 肺癌诊断的进展：分子生物学对支气管镜诊断的贡献[J]. 亚洲临床医学杂志, 2020, 3(5): 7.

[8] [Revising allergic rhinitis guidelines to standardize clinical diagnosis and treatment][J]. PubMed, 2022, 57(4): 413–417.

[9] [Immunotherapy–opening a new era of lung cancer therapy][J]. PubMed, 2020, 43(2): 83–86.

[10] [The challenges and opportunities for the management of rheumatoid arthritis in China: an annual report of 2019][J]. PubMed, 2021, 60(7): 593–598.

[11] 《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读:对比 NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 11–15.

[12] Emens L A, Middleton G, et al. The Interplay of Immunotherapy and Chemotherapy: Harnessing Potential Synergies[J]. Cancer Immunology Research, 2015, 3(5): 436–443.