

预测非小细胞肺癌免疫治疗疗效的生物学指标研究进展

范宝化¹ 黄敏^{1*} 都学元² 陈蓉¹ 姜军¹

1. 青海大学附属医院 青海西宁 810000

2. 青海省交通医院 青海西宁 810000

摘要: 我国肺癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中均居首位,从病理类型分类看,非小细胞肺癌(NSCLC)占比最高。免疫检查点抑制剂(ICIs)的出现极大程度上改善了NSCLC患者的预后,然而临床上只有少数患者能够获得长期获益。因此,有必要探索NSCLC免疫治疗的有效预测性生物学指标。近年来随着分子生物学、基因组测序技术的发展和肿瘤及宿主免疫微环境的研究不断深入,相关成果繁多。本文围绕NSCLC免疫治疗疗效的预测生物学指标进行综述,为精准免疫治疗提供参考。

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫治疗; 疗效; 生物标志物

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,近年来,我国肺癌的发病率和死亡率逐年增高^[1],严重威胁我国居民健康状况。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的肺癌类型,在手术、放疗、化疗等抗肿瘤治疗手段的共同参与下,NSCLC的生存获得极大提高^[2],但仍有极大的提升空间。

免疫疗法的出现改变了NSCLC治疗的格局,尤其是免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs),其通过改变肿瘤细胞对免疫系统的抑制作用,重新激活并调动免疫系统以攻击肿瘤细胞,达到治疗肿瘤的作用。目前,针对程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)、程序性死亡受体配体-1(PD-L1)等靶向药物已展现出显著的治疗效果,已批准用于肺癌新辅助、辅助及姑息治疗^[3]。尽管ICIs在部分肺癌患者中表现出较好的临床疗效,但不是所有的患者均能够从免疫治疗中获益,仅有20~30%的患者可以获得持久的治疗效果,大多数患者仅能获得短暂的益处,甚至部分患者可能出现疾病快速恶化或严重不良反应^[4]。因此,精准的预测免疫治疗疗效成为制

定个体化治疗方案的重点,对于精准选择合适人群、提高肺癌生活质量和生存率、减少疾病负担均至关重要。本文将围绕预测NSCLC免疫治疗疗效的相关生物标志物研究进展进行综述。

一、肿瘤免疫原性相关标志物

1. PD-L1表达

PD-L1表达的检测对于指导NSCLC的免疫检查点抑制剂治疗至关重要。一些监管机构,如FDA、NMPA已批准用于肺癌的伴随诊断或补充诊断。KEYNOTE-024研究中,PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的晚期NSCLC患者,帕博利珠单抗(Pembrolizumab)显著改善无进展生存期和总生存期。同样,在KEYNOTE-042研究^[5]中,发现PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 1\%$ 的所有亚组中均观察到OS获益,但获益程度随着TPS降低而减小。然而,利用PD-L1表达来解释免疫治疗疗效又具有一定的局限性,KEYNOTE-189、KEYNOTE-407研究中,在转移性非鳞NSCLC及转移性鳞状NSCLC中,发现在所有PD-L1亚组(包括TPS $<1\%$)均观察到获益。二线及后线治疗中,CheckMate017/057研究均发现OS的改善,但获益与PD-L1表达无关。这种情况的出现可能与检测技术有关,目前尚未形成统一的检测标准,不同的抗体及判读标准可能会使结果存在差异;其次,肿瘤具有空间、时间异质性,不同部位如原发病灶、转移灶,不同时期的肿瘤PD-L1表达可能存在差异;也有一部分晚期NSCLC患者难以获取足够的病理组织,因此无法实现PD-L1表达的实时检测。

基金项目: 青海大学2023年度青年科研基金项目(2023-QYY-8)

作者简介: 范宝化(1990.01—)女,汉族,山西省平遥县,主治医师,研究生,研究方向:呼吸系统肿瘤、消化系统肿瘤等常见肿瘤的免疫治疗、分子靶向治疗、内分泌治疗、化学治疗等内科综合治疗。

***通讯作者:** 黄敏

针对PD-L1表达的异质性和动态变化,液体活检技术有望解决这一问题,Spiliotaki团队^[6]利用了该技术实时监测NSCLC患者在免疫治疗过程中PD-L1表达、Ki-67水平,及时调整临床治疗方案。分子影像学技术如PD-L1 PET显像有望提供独特的肿瘤信息,但探针的开发是一大难题,Bracci^[7]等人利用纹理分析技术,从NSCLC患者的增强CT中提取放射组学特征,构建了预测PD-L1表达的预测模型,为后续治疗提供指导。总而言之,PD-L1表达能够筛选出部分免疫治疗优势人群,但其能否作为免疫治疗疗效的预测指标仍需谨慎。

2. 肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)

TMB是衡量肿瘤细胞基因组内累积的体细胞突变数量的指标。高TMB意味着具备更多样化的新抗原,可以更易激发机体免疫,提高ICIs疗效。在CheckMate227研究^[8]中, $TMB \geq 10 \text{ mut/Mb}$ 亚组中,双免治疗显著改善PFS,疾病进展或死亡风险降低了42%,同时,这种获益在PD-L1表达不同亚组中均观察到,提示TMB是独立于PD-L1表达的一种预测性生物标志物。但因该项临床研究中OS未取得明显获益,因此,TMB在临床实践中的应用也受到了制约。目前TMB检测结果也需要结合PD-L1表达、肿瘤分子特征、患者状况和治疗方案来进行综合解读。

3. DNA 错配修复 (mismatch repair, MMR) 和微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI)

DNA错配修复系统可以识别并修复核苷酸碱基错配,是保持基因组完整性的重要系统。微卫星是存在于整个基因组中的短串联重复序列。MSI是错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)导致的DNA错误复制中微卫星重复数目的改变。临床实践中,可以通过检测MMR蛋白表达来间接反映MSI状态^[9]。MSI状态与免疫治疗疗效有关,但在肺癌中发生率较低,一项纳入216例非小细胞肺癌患者的研究发现^[10],仅有1.39% (3/216)存在MMR缺失,另一项纳入480例肺腺癌患者的研究发现^[11],也仅有0.8% (4/480)的患者表现出MSI-H,针对此类患者采用免疫抑制剂治疗,可能获得持久的临床获益。目前dMMR和MSI-H在NSCLC免疫治疗中的研究有限,但二者在结直肠癌中免疫治疗机制相似,作为预测免疫治疗疗效的标志物,仍有其特殊的临床意义。

二、宿主相关生物标志物

1. 肺癌自身抗体

传统的影像学检查在肺癌的筛查中存在一定的局限

性,指南推荐的低剂量CT(LDCT)在筛查中存在较高的假阳性率。血清肿瘤标志物也是目前临床中常用的筛查指标,但其针对肺癌的敏感性和特异性均较低,对于肺癌的诊断和预测价值有限。肿瘤相关自身抗体(tumor-associated autoantibodies, TAAs)可以在影像学检查确诊前数月乃至数年产生,同时其具有半衰期长、样本稳定、检测简单等特征,有望成为新的血清肿瘤标志物,尤其对于发现早期肿瘤具有重要意义。不同的肺癌自身抗体具有不同的临床价值,其在肺癌患者血液中浓度水平也存在差异,临床应用过程中,需要注意病理类型、临床分期、机体状态等多种因素的影响。同时,关注的是联合检测在提高肺癌诊断、预测免疫治疗疗效方面的价值。Tan Q等人发现^[12], NY-ESO-1、XAGE1和SIX2等肺癌自身抗体与NSCLC患者接受PD-1单药治疗的临床疗效存在显著相关性。也有研究显示^[13],五项肺癌自身抗体检测组合(p53、BRCA2、Trim21、HUD和NY-ESO-1)是预测晚期NSCLC患者ICIs治疗疗效的潜在生物标志物。以上研究结果提示肺癌自身抗体未来可能成为预测免疫治疗疗效的生物学指标,但在临床实际应用中,仍存在诸多问题,如对于TAAs检测技术的优化,与传统肿瘤标志物(如CEA、NSE等)、影像学技术的联合应用等,通过整合不同的临床信息,以期更全面地评估肺癌风险和疾病进展,指导临床诊疗。

2. 细胞因子

多种细胞因子在肿瘤免疫中占据重要地位。如白介素(interleukin, IL)-6是一种主要的促炎细胞因子,Kang等^[14]首次证实基线高IL-6水平可以预测PD-1/PD-L1抑制剂疗效与生存获益;Keegan等^[15]纳入了PD-1抑制剂单药治疗的NSCLC患者47例,通过监测基线及免疫治疗期间IL-6水平发现,与IL-6水平稳定及增高组相比,降低组PFS明显延长;Kauffmann-Guerrero等^[16]也发现IL-6水平在免疫治疗后首次评估即进展的患者中升高,提示IL-6水平的变化是潜在NSCLC免疫治疗与预后指标。白介素-8(IL-8)是中性粒细胞的促炎趋化因子,现已发现其与肿瘤的生长增殖、血管形成、募集免疫抑制细胞等过程息息相关,Kauffmann-Guerrero等^[25]还发现基线高IL-8水平是免疫治疗疗效不佳的相关因素,低IL-8水平与持久的临床获益有关,因此,IL-8水平变化也是潜在免疫治疗疗效指标。干扰素- γ (INF- γ)在肿瘤中的作用机制较为复杂,一方面,INF- γ 可以促进肿瘤浸润淋巴细胞的增殖、分化,另一方面,INF- γ 也

与免疫抑制性因子的产生有关,对效应T细胞的功能起到负反馈调节作用。Kauffmann-Guerrero等^[16]及Shi等^[17]研究发现,INF- γ 水平与非小细胞肺癌免疫治疗的临床结局有关,且INF- γ 是PFS的独立影响因素。以上研究表明,多种细胞因子在肿瘤免疫微环境中具有双重作用,因此很难通过血液中单一细胞因子水平来预测肺癌免疫治疗疗效和预后,后续也需要更多的临床研究数据来揭示细胞因子和肺癌免疫治疗疗效之间的关系。

3.炎症因子

肿瘤的发生、发展和预后与炎症密切相关。临床上炎症相关指标如中性粒细胞计数/淋巴细胞计数比值(NLR)、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,是辅助肺癌诊断、评估,评估预后的生物学因子。研究表明^[18],炎症和肿瘤免疫微环境之间存在密切关系,可激活致癌信号通路,促进癌细胞的增殖和转移,如中性粒细胞^[19]可以分泌促肿瘤细胞因子,从而诱导血管形成,促进肿瘤转移和侵袭,抑制免疫功能,血小板在组织损伤修复过程中发挥重要作用^[20],其分泌的多种生长因子也与肿瘤细胞的血管生长和免疫逃逸密切相关,相反,淋巴细胞可抑制肿瘤发生、发展,因此,NLR、PLR是肿瘤炎症和免疫之间平衡指标。在多项NSCLC患者免疫治疗的研究中发现,高NLR水平是不良预后的独立影响因素^[21],高PLR与更短的OS相关^[22]。在临床实践中,NLR、PLR简单、易获取、廉价,但在实际应用过程中,易受多重因素的影响,如感染、药物、应激等,且相应的阈值仍需要进一步大样本研究证实。

4.肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)

TILs是指浸润在肿瘤组织中的所有淋巴细胞群,主要由T细胞、B细胞、NK细胞等多种免疫细胞构成,其中以T细胞占比最多。根据TILs在肿瘤内的空间分布位置,可将其划分为瘤内TILs(Intratunoral TILs, ITILs)和间质TILs(Stromal TILs, STILs),前者是指存在于瘤巢内与肿瘤细胞直接接触的TILs,后者则分布于肿瘤间质中,不直接与肿瘤细胞接触。研究发现,在肿瘤微环境下,被浸润的T淋巴细胞释放PD-1,而肿瘤细胞释放PD-L1,从而激活PD-1通路,抑制T淋巴细胞的功能,介导肿瘤免疫逃逸,PD-1抑制剂的出现阻断了这一通路,从而恢复T淋巴细胞功能,增强T淋巴细胞杀伤肿瘤的能力^[23-25]。T淋巴细胞在非小细胞肺癌的免疫

细胞类型中占主导地位,研究表明^[26],晚期非小细胞肺癌治疗有效组患者CD4⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺T细胞水平均较无效组有所升高,CD8⁺T细胞作为抑制性T淋巴细胞,水平较前有所下降。因此,通过监测晚期非小细胞肺癌患者外周血T淋巴细胞水平,可能预测晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效。

5.酶类生物标志物

碱性磷酸酶(ALP)和乳酸脱氢酶(LDH)是临床上应用较为广泛的肿瘤标记物,在多种恶性肿瘤中可升高,但缺乏特异性。在NSCLC免疫治疗的相关研究中发现,血清白蛋白与ALP比值与生存率有关^[27],治疗前LDH ≥ 235 IU/L是治疗无效的独立危险因素^[28]。但ALP和LDH易受生理状态、基础疾病、药物等因素影响,临床上应用受限。

三、代谢相关生物标志物

1.糖代谢相关生物标志物

PET/CT在肿瘤的筛查、诊断、评估方面有着重要作用,因其结合了肿瘤代谢测定这一独特作用,在临床上应用越来越广。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。研究显示^[29],NSCLC患者的SUV_{max}与肿瘤细胞上的PD-L1表达具有相关性,且SUV_{max}与PFS和OS率相关,表明¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}可能是预测免疫治疗疗效的潜在因子。有关纳武利尤单抗治疗NSCLC的前瞻性研究显示^[30],相较于普通CT检查,PET/CT SUV_{max}展现出了对疗效良好的预测价值。随着PET/CT影像技术的不断创新和突破,未来在肿瘤免疫治疗方面将展现出更多的临床价值。

2.脂代谢相关生物标志物

越来越多的临床研究将肿瘤和脂质代谢联系起来,脂质代谢在肿瘤的发生、发展过程中同样扮演着重要的角色。如具有低水平的高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的NSCLC患者在接受PD-1抑制剂治疗后通常拥有更短的PFS^[31],同时也发现,糖尿病患者或具有较高空腹血糖者通常预后不良^[32],提示脂代谢影响着肿瘤的预后。同样需要注意的是,脂代谢的过程受到多种因素的影响,如生活习惯、基础疾病、家族史等,通过单一的脂代谢来预测NSCLC免疫治疗疗效较为困难,在实际临床应用过程中,需要配合其他生物标志物来共同辅助诊断。

四、肠道菌群

恶性肿瘤的肠道微生物的组成在一定程度上可能影

响肿瘤对免疫治疗的反应和疗效。在接受PD-1抑制剂联合化疗的NSCLC患者中发现,与健康人相比,粪便样本中肠道微生物的 β 多样性和代谢途径不同,PFS获益的患者中,双歧杆菌、大肠杆菌和沙门氏菌明显富集^[33]。在使用纳武利尤单抗治疗的晚期NSCLC患者的研究中也发现,临床获益的患者肠道菌群多样性明显高于其他患者,且成分稳定,PFS明显延长^[34]。但现有的检测手段无法全面揭示肠道菌群全貌,相关的作用机制及肠道微生物群属、标志物等还需要更深入的研究。

小结

ICIs在NSCLC治疗中有着举足轻重的地位,目前已获得多项指南推荐。有关免疫治疗疗效预测生物学指标中,PD-L1表达是被各大指南承认的唯一有效的标志物,但在实际临床应用中却存在一定的局限性,因此,迫切需要寻找新的、可靠的生物学指标来预测NSCLC患者免疫治疗疗效。临床上发现,TMB、DNA错配修复和微卫星不稳定、肺癌自身抗体、细胞因子、淋巴细胞亚群、炎症因子、ALP、LDH、糖代谢和脂代谢相关生物标志物、肠道菌群等均可作为疗效预测的潜在生物标志物,但目前尚未达成统一认识,多项生物标志物的联合检测可能提高预测的准确性,但也需要更多的临床验证。相信随着更多前瞻性研究的开展,能够验证出更多,甚至发现更灵敏、特异性更高的生物学标志物,为更多NSCLC患者的治疗带来更多获益。

参考文献

- [1]SIEGEL R, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74: 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2]RECK M, REMON J, HELLMANN M D. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(6): 586-597. DOI: 10.1200/JCO.21.01497.
- [3]ZHU L,WANG T,WU J,et al. Updated interpretation of the NCCN clinical practice guidelines (version 3. 2023) for non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer,2023,26(6):407-415.
- [4]SUN JY,ZHANG D,WU S,et al. Resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: mechanisms, predictive factors, and future perspectives[J]. Biomark Res, 2020,8:35.
- [5]Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32409-7
- [6]Spiliotaki M, Neophytou CM, Vogazianos P, et al. Dynamic monitoring of PD-L1 and Ki67 in circulating tumor cells of metastatic non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab[J]. Mol Oncol, 2023, 17(5): 792-809.
- [7]Bracci S, Dolciami M, Trobiani C, et al. Quantitative CT texture analysis in predicting PD-L1 expression in locally advanced or metastatic NSCLC patients[J]. La radiologia Medica, 2021, 126(11): 1425-1433.
- [8]Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946
- [9]Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, et al. Clinical Aspects of Microsatellite Instability Testing in Colorectal Cancer[J]. Adv Biomed Res, 2018, 7: 28.
- [10]王春华, 王苏杭, 许建秋, 等. 非小细胞肺癌组织中DNA错配修复蛋白的表达及与临床病理特征的关系[J]. 浙江医学, 2023, 45 (24): 2642-2646.
- [11]Warth A, Körner S, Penzel R, et al. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases[J]. Virchows Arch, 2016, 468(3): 313-319.
- [12]Tan Q, Wang D, Yang J, Xing P, Yang S, Li Y, et al. Autoantibody profiling identifies predictive biomarkers of response to anti-PD1 therapy in cancer patients. Theranostics (2020) 10(14):6399-410.
- [13]Juan Zhou,Jing Zhao,Qingzhu Jia,et al. Peripheral Blood Autoantibodies Against to Tumor-Associated Antigen Predict Clinical Outcome to Immune Checkpoint Inhibitor-Based Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J].frontiers in Oncology,2021,3(11):1-9.
- [14]Kang DH, Park CK, Chung C, et al. Baseline serum interleukin-6 levels predict the response of patients with advanced non-small cell lung cancer to PD-1/PD-L1 inhibitors[J].Immune Netw,2020,20(3):e27.
- [15]Keegan A, Ricciuti B, Garden P, et al. Plasma IL-6

changes correlate to PD-1 inhibitor responses in NSCLC[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000678.

[16] Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Kiehl R, et al. Systemic in-flammation and pro-inflammatory cytokine profile predict response to checkpoint inhibitor treatment in NSCLC: a prospective study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10919.

[17] Shi Y, Liu X, Du J, et al. Circulating cytokines associated with clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients who received chemoimmunotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(2): 219-227.

[18] LIU X H, YIN L J, SHEN S N, et al. Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(1): 151-164.

[19] LIU J Y, GENG X F, HOU J X, et al. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 389.

[20] Antunes-ferreira M, D' Ambrosi S, Arkani M, et al. Tumor-educated platelet blood tests for non-small cell lung cancer detection and management[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9359.

[21] 马婷, 李君哲, 黄良玖, 等. 全身免疫营养炎症指标预测PD-1免疫治疗非小细胞肺癌的效果分析[J]. *南昌大学学报*, 2024, 64(5): 69-73.

[22] Ancel J, Dormoy V, Raby BN, et al. Soluble biomarkers to predict clinical outcomes in non-small cell lung cancer treated by immune checkpoints inhibitors. *Front Immunol*, 2023, 14: 1171649.

[23] 姜俊, 易韵, 储小燕, 等. 70例卵巢癌患者治疗期间外周血T淋巴细胞亚群测定的临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(5): 780-782.

[24] Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer[J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2008, 14(16): 5220-7.

[25] 鲍千红, 吕凌云, 张伟群, 等. 过敏性鼻炎患者血清中炎症因子、免疫球蛋白及T淋巴细胞亚群水平检测及分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(21): 2614-2616.

[26] 吕清芳, 张鹏, 李桂香. PD-1单抗联合化疗对非小细胞肺癌患者淋巴细胞亚群的影响及疗效和预后的相关分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(1): 73-78.

[27] 胡姗姗, 李醒亚, 向梅, 等. 白蛋白与碱性磷酸酶比值对非小细胞肺癌患者临床结局的预测价值分析[J]. *医药论坛杂志*, 2022, 43(6): 1-4.

[28] 李蔚. 非小细胞肺癌患者免疫治疗前后疾病相关指标水平变化及疗效相关影响因素分析[J]. *现代医学与健康研究*, 2023, 7(7): 116-118.

[29] WANG Y, ZHAO N, WU Z B, et al. New insight on the correlation of metabolic status on ¹⁸F-FDG PET/CT with immune marker expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1127-1136.

[30] KAIRA K, HIGUCHI T, NARUSE I, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 56-66.

[31] 张璐锦. 糖脂代谢与非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂疗效关系的研究[D]. 开封: 河南大学, 2023.

[32] 尚士洁. 晚期非小细胞肺癌患者血脂水平与免疫治疗疗效的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2023.

[33] Zhao H, Li D, Liu J, et al. *Bifidobacterium breve* predicts the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy combined with chemotherapy in Chinese NSCLC patients[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5): 6325-6336.

[34] Jin Y, Dong H, Xia L, et al. The Diversity of Gut Microbiome is Associated With Favorable Responses to Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy in Chinese Patients With NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1378-1389.