



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响

冯九星, 陈淑靖, 郑添琪, 李双琦, 李佳旻, 蒋进军

引用本文:

冯九星, 陈淑靖, 郑添琪, 等. 一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 342–347.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210511>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肿瘤免疫检查点抑制剂相关肺炎的管理

The management of tumor immune checkpoint inhibitor related pneumonitis

中国临床医学. 2020, 27(6): 922–925 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200575>

晚期肺癌免疫治疗现状及影像学疗效评价和预测

Research progress on immunotherapy and imaging evaluation and prediction for advanced lung cancer

中国临床医学. 2019, 26(4): 641–646 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190089>

基于单中心的血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析

Clinical characteristics and prognosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma based on single clinical center

中国临床医学. 2019, 26(1): 1–5 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181275>

肿瘤免疫检查点抑制剂联合治疗策略及临床应用

Combination therapy strategy of tumor immune checkpoint inhibitor and its clinical application

中国临床医学. 2020, 27(6): 909–916 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201041>

重组人血小板生成素在老年重症免疫性血小板减少症患者一线治疗中的短期疗效分析

Short-term efficacy of recombinant human thrombopoietin as first-line treatment in elderly patients with severe immune thrombocytopenia

中国临床医学. 2021, 28(3): 370–374 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210599>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210511

一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响

冯九星^{1,2}, 陈淑靖¹, 郑添琪¹, 李双琦², 李佳旻¹, 蒋进军^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科, 上海 200032

2. 复旦大学生物医学研究院, 医学表观遗传与代谢重点实验室, 上海 200032

引用本文 冯九星, 陈淑靖, 郑添琪, 等. 一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌患者外周血免疫抑制细胞的影响[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 342-347. FENG J X, CHENS J, ZHENG T Q, et al. Clinical efficacy of first-line and second-line immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer and their effects on peripheral immunosuppressive activity[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(3): 342-347.

[摘要] **目的:**探讨一线和二线免疫治疗对非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床疗效及外周血免疫抑制细胞的影响。**方法:**选择 2018 年 1 月至 2019 年 10 月复旦大学附属中山医院收治的 NSCLC 患者 27 例, 其中接受 PD-1 抑制剂一线免疫治疗者 7 例(一线组)、二线免疫治疗 20 例(二线组), 分析 PD-1 抑制剂一线和二线免疫治疗对 27 例 NSCLC 患者的临床疗效及对外周血主要免疫抑制细胞, 包括单核细胞-髓系来源抑制性细胞(monocytic myeloid-derived suppressor cells, M-MDSCs)、粒细胞-髓系来源抑制性细胞(granulocytic myeloid-derived suppressor cells, G-MDSCs)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)的影响。**结果:**一线组中, 57.1%(4/7)患者部分缓解(partial response, PR), 28.6%(2/7)疾病稳定(stable disease, SD), 14.3%(1/7)疾病进展(progressive disease, PD)。二线组中, 15%(3/20)为 PR, 55%(11/20)为 SD, 30%(6/20)为 PD。流式细胞仪分析发现, 在第 1 次免疫治疗(3 周)后, 一线组 M-MDSCs 显著下降($P < 0.05$), 而二线组治疗前后差异无统计学意义; 一线组较二线组 M-MDSCs 水平更低, 但 G-MDSCs 没有相应变化; Tregs 水平在 2 组中均显著上升, 但二线组上升趋势更加明显。相关性分析显示, M-MDSCs 下降值与疗效相关($r = -0.04$, $P < 0.05$), Tregs 增加值与疗效不相关。**结论:**晚期 NSCLC 患者接受 PD-1 抑制剂一线免疫治疗较二线免疫治疗具有更好的临床治疗效果; 一线免疫治疗患者外周血 M-MDSCs 显著下降, 与疗效相关, 二线免疫治疗后 Tregs 显著增加, 但与疗效无关。

[关键词] 非小细胞肺癌; PD-1 抑制剂; 免疫治疗; 单核细胞-髓系来源抑制性细胞; 粒细胞-髓系来源抑制性细胞; 调节性 T 细胞

[中图分类号] R 734.2**[文献标志码]** A

Clinical efficacy of first-line and second-line immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer and their effects on peripheral immunosuppressive activity

FENG Jiu-xing^{1,2}, CHEN Shu-jing¹, ZHENG Tian-qi¹, LI Shuang-qi², LI Jia-min¹, JIANG Jin-jun^{1*}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Key Laboratory of Medical Epigenetics and Metabolism, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the effects and impacts on peripheral blood immunosuppressive cell of first-line and second-line immunotherapy on non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** From January 2018 to October 2019, 27 patients with NSCLC were selected from Zhongshan Hospital, Fudan University. Seven were treated with first-line immunotherapy with PD-1 inhibitors, and 20 were treated with second-line immunotherapy. The clinical efficacy of PD-1 inhibitor first-line and second-line immunotherapy in 27 patients with NSCLC were analyzed, and the effects of different therapies on the main immune suppressor cells in peripheral blood including monocytic myeloid-derived suppressor cells (M-MDSCs), granulocytic myeloid-derived suppressor cells (G-MDSCs), and regulatory T cells (Tregs) were examined. **Results:** Among the first-line immunotherapy patients, 57.1% (4/7) had partial response (PR), 28.6% (2/7) had stable disease (SD), and 14.3% (1/7) had progressive disease (PD). Among the second-line immunotherapy patients, 15% (3/20)

[收稿日期] 2021-03-11**[接受日期]** 2021-05-25**[基金项目]** 国家自然科学基金(81870062, 81900038). Supported by National Natural Science Foundation of China(81870062, 81900038).**[作者简介]** 冯九星, 博士生. E-mail: 18111510040@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: jinjundoc@163.com

had PR, 55% (11/20) had SD, and 30% (6/20) had PD. Flow cytometry analysis showed that M-MDSCs in the first-line PD-1 inhibitor treatment group decreased significantly after the treatment, while there was no significant change in the second-line immunotherapy group. Furthermore, after the first cycle treatment, the first-line treatment group had lower levels of M-MDSCs than the second-line treatment group ($P < 0.05$), indicating lower immunosuppressive activity caused by M-MDSCs in the former group, whereas there was no corresponding change in G-MDSCs. In contrast, the level of Tregs increased significantly in both groups, especially in the second-line immunotherapy group. Moreover, the correlation analysis proved that the decline of M-MDSCs was related to the therapeutic effect ($r = -0.04$, $P < 0.05$), while the Tregs increase was not. **Conclusions:** Patients with advanced NSCLC receiving first-line immunotherapy have a better clinical therapeutic effect and lower level of immunosuppressive activity in the peripheral microenvironment than those receiving second-line immunotherapy.

[Key Words] non-small cell lung cancer; PD-1 inhibitor; immunotherapy; monocytic myeloid-derived suppressor cell; granulocytic myeloid-derived suppressor cell; regulatory T cell

肺癌是最为常见的恶性肿瘤之一,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的80%^[1]。尽管治疗方法不断出现,但是以 NSCLC 为主的肺癌仍是主要的致死癌种^[2]。临床上,化疗和放疗被认为是无靶向基因突变 NSCLC 的主要治疗方案^[3-4]。

近年来,免疫检查点抑制剂,如 PD-1 抑制剂,已经被国内外批准用于多种癌症的治疗,包括晚期 NSCLC 患者,但是获益人群比例仍不高^[5]。晚期 NSCLC 患者通常已经历多周期的化疗和放疗疗法,且大部分患者出现不同程度的转移^[6]。而进一步恶化的病情可能导致假阴性免疫治疗不应答,从而影响免疫治疗疗效。

肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中的免疫抑制细胞包括髓系来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关性巨噬细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)^[7]。MDSCs 一般分为单核细胞-髓系来源抑制性细胞(monocytic myeloid-derived suppressor cells, M-MDSCs)和粒细胞-髓系来源抑制性细胞(granulocytic myeloid-derived suppressor cells, G-MDSCs)。目前一线或二线免疫治疗对这些免疫抑制细胞产生的影响尚不清楚。因此,为探讨一线和二线免疫治疗对机体内 TIME 的影响,本研究检测一线和二线免疫治疗患者 PD-1 抑制剂第 1 次治疗前后外周血中上述 3 种主要免疫抑制细胞的变化,为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 1 月至 2019 年 10 月复旦大学附属中山医院收治的 NSCLC 患者 27 例,

在 PD-1 抑制剂治疗前后采集患者外周血。根据患者接受 PD-1 抑制剂治疗前是否曾接受化疗,分为 PD-1 抑制剂一线免疫治疗组(一线组, $n = 7$)和 PD-1 抑制剂二线免疫治疗组(二线组, $n = 20$)。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)无靶向基因突变;(3) NSCLC 晚期。本研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(B2019-204R),所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方案 一线组 and 二线组在接受 PD-1 抑制剂治疗阶段均使用帕博利珠单抗,化疗频率和剂量均为 3 周/次,每次 200 mg。本研究细胞数量数据均为患者完成第 1 次 PD-1 抑制剂治疗后的检测结果。

1.3 随访方案 随访期即患者使用 PD-1 抑制剂治疗期,平均随访时间为 16.9 (3.6~38.9)周。随访方式为每次来院进行注射 PD-1 抑制剂,治疗前后均采集外周血留待分析,并使用计算机化 X 线体层照相术(CT)记录肿瘤体积变化情况。患者采用 PD-1 治疗 2 个周期后,若符合临床评估标准后,便后续只观察细胞免疫的变化。本研究主要终点事件为随访终止,次要终点事件为患者选择停止用药。

1.4 肿瘤大小测量及临床效果评估标准 PD-1 抑制剂治疗前后,采用 CT 记录肿瘤体积变化情况。根据 RECIST v1.1 指导准则^[8],将患者分为部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。PR: 靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$,至少维持 4 周。SD: 靶病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD。PD: 靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

1.5 外周血流式分析 分别取 100 μL 新鲜外周血液于 1.5 mL 的 EP 管中,每管加入 1 μL Fc 阻断

剂,4℃封闭 10 min,加入目的 Marker 染色组合,M-MDSCs: CD33⁺CD11B⁺HLA-DR⁻CD15⁻CD14⁺、G-MDSCs: CD33⁺CD11B⁺CD14⁻CD15⁺、Tregs: CD4⁺CD25⁺CD127⁻。加入抗体后,轻轻涡旋混匀,4℃条件下闭光染色 30 min。每管中加入 1 mL 的红细胞裂解液,闭光裂解 4 min。4℃,350×g 离心 5 min,吸去上清液,加入 1 mL 预冷的 PBS 清洗,4℃,350×g 离心 5 min,重复清洗 1 次。加入 350 μL 预冷的含有 1%多聚甲醛的 PBS 重悬细胞,将重悬液转移到流式管中。采用 BD Fortessa 进行目标细胞群的检测,并用 Flow Jo 软件进行数据分析。

1.6 统计学处理 利用 Excel 软件进行实验数据统计和分析,采用 GraphPad Prism 7.0 软件绘图。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 CMH χ^2 检验分析 2 种治疗方法的疗效等级是否有差异。采用 t 检验检测 2 组数值的差异分析。将治疗结果分组,按照有效程度等级编号为:PD=0,SD=1,PR=2。M-MDSCs 和 Tregs 的比例变化值由治疗后细胞百分比减去治疗前细胞百分比得出,采用 Spearman 相关分析疗效与 M-MDSCs 变化量、疗效与 Tregs 变化量的相关性。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 临床效果评价 27 例 NSCLC 患者中,接受一线免疫治疗 7 例(25.9%),接受二线免疫治疗 20 例(74.1%)。一线组中,PR 比例为 57.1%(4/7),SD 比例为 28.6%(2/7),PD 比例为 14.3%(1/7)。二线组中,PR 比例为 15%(3/20),SD 比例为 55%(11/20),PD 比例为 30%(6/20)。7 例(25.9%)PD 患者由于疾病进展而停止使用 PD-1 抑制剂治疗。

2.2 治疗前免疫抑制细胞水平 流式细胞分析结果(图 1)显示:治疗前,一线组 and 二线组外周血中 M-MDSCs、G-MDSCs 和 Tregs 水平差异无统计学意义($P=0.87,0.12,0.56$)。

2.3 治疗前后外周血中 M-MDSCs 水平变化 流式细胞分析结果(图 2)显示:与治疗前相比,治疗后一线组 M-MDSCs 在外周血中的水平下降($P<0.05$)。与治疗前相比,二线组在治疗后 M-MDSCs 水平差异无统计学意义。

2.4 治疗前后外周血中 G-MDSCs 水平变化 结果(图 3)显示:治疗前后,一线组 and 二线组患者 G-MDSCs 差异均无统计学意义。

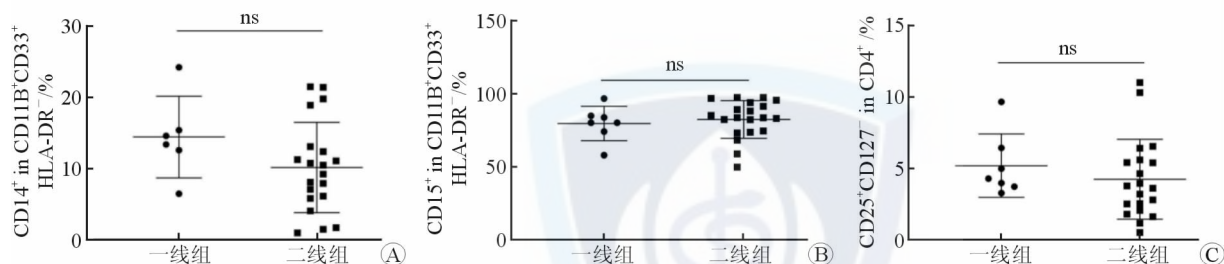


图 1 免疫治疗前 2 组间 M-MDSCs、G-MDSCs 和 Tregs 水平差异

A: M-MDSCs, B: G-MDSCs, C: Tregs; ns: $P>0.05$ 。

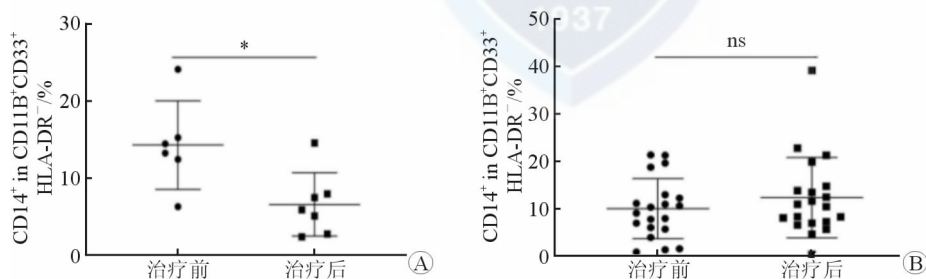


图 2 2 组患者免疫治疗前后外周血 M-MDSCs 水平变化

A: 一线组, B: 二线组; * $P<0.05$, ns: $P>0.05$ 。

2.5 治疗前后外周血中 Tregs 水平变化 结果(图 4)显示:与治疗前相比,治疗后 Tregs 在一线组 and 二线组中均显著上升($P<0.05, P<0.01$)。

2.6 治疗后外周血免疫抑制细胞水平 结果(图

5)显示:第 1 次免疫治疗后,二线组比一线组外周血中 M-MDSCs 细胞群水平更高($P<0.05$)。G-MDSCs 和 Tregs 在 2 组间差异无统计学意义($P=0.71, 0.47$)。

2.7 相关性分析 结果(图6)显示:Tregs变化量和疗效不相关($P=0.19$),M-MDSCs比例下降值和

疗效相关($r=-0.04$, $P=0.0013$),即变化值为负数且其绝对值越大,疗效越好(疗效等级为2)。

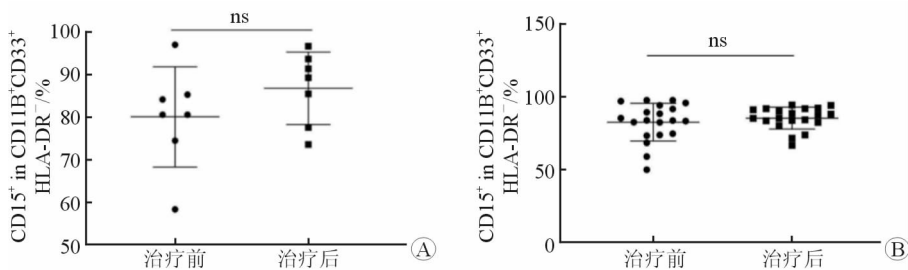


图3 免疫治疗前后2组外周血中G-MDSCs水平变化

A:一线组,B:二线组; ns: $P>0.05$ 。

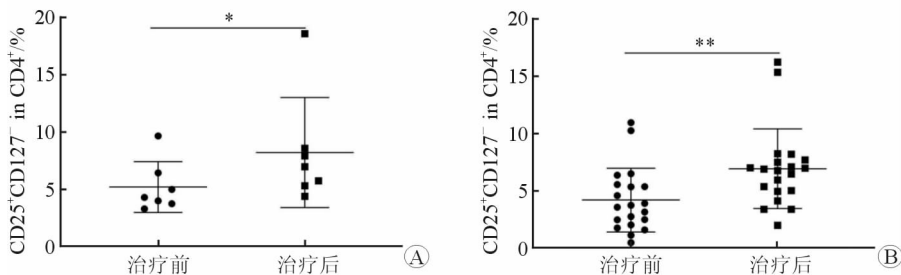


图4 免疫治疗前后2组外周血Tregs水平变化

A:一线组,B:二线组; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

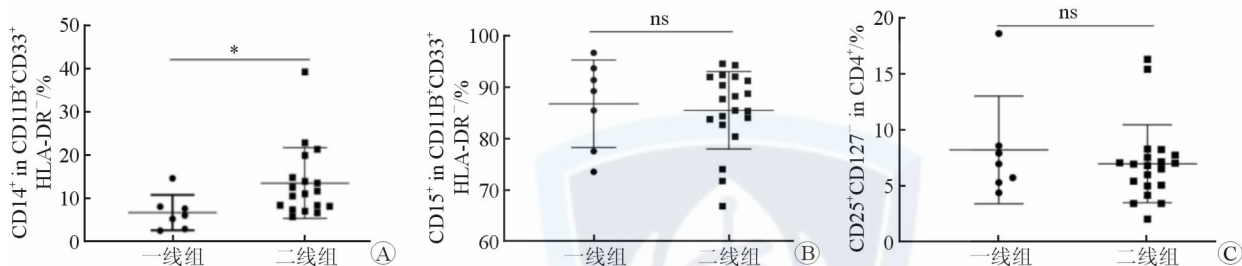


图5 免疫治疗后2组外周血M-MDSCs、G-MDSCs和Tregs水平比较

A:M-MDSCs,B:G-MDSCs,C:Tregs; * $P<0.05$, ns: $P>0.05$ 。

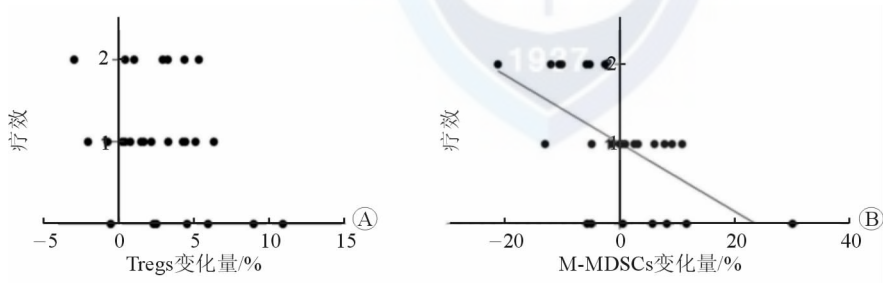


图6 Tregs和M-MDSCs治疗前后比例变化值和疗效的相关性分析

A:Tregs变化值与疗效的关系;B:M-MDSCs变化值与疗效的关系。

3 讨论

本研究通过招募 NSCLC 患者初步探究一线免疫治疗和二线免疫治疗在肿瘤控制过程中效果的差异,并分析了2组患者在接受PD-1抑制剂治疗

后外周血M-MDSCs、G-MDSCs和Tregs水平的变化。本研究初步证实,晚期基因突变阴性NSCLC患者接受一线免疫治疗较二线免疫治疗具有更好的临床疗效,而且第1次免疫治疗后,一线免疫治疗组有更低水平的M-MDSCs,预示着在前者中更低

的由 M-MDSCs 造成的免疫抑制活性,但是 G-MDSCs 没有相应变化。相比之下,Tregs 水平在 2 组中均显著上升,但二线 PD-1 抑制剂治疗组中上升的趋势更加明显。外周血 M-MDSCs 显著下降与疗效相关;Tregs 显著增加,但与疗效无关。

TIME 中主要的免疫细胞成分是 MDSCs,这是一类起源于肿瘤患者骨髓,移行到外周血和肿瘤组织中的不成熟的髓系细胞。MDSCs 可通过一氧化氮代谢通路和增加 PD-L1 的表达等机制抑制 T 细胞和自然杀伤细胞的抗肿瘤活性,MDSCs 活性的维持不但与肿瘤生长相关,也与肿瘤转移相关^[9]。作为 TIME 中重要的免疫抑制细胞,Tregs 细胞与肿瘤的发生和进展密切相关,是免疫治疗有效的的主要因素之一,当患者外周血中 Tregs 数量减少或者消失时,肿瘤也就容易被控制^[10]。黑素瘤的研究^[11]表明,使用 PD-1 抑制剂治疗有效的患者外周血中 Tregs 细胞的数量和肿瘤抑制活性明显降低。外周血中 MDSCs 比肿瘤组织中 MDSCs 的变化更能反映 PD-1 抑制剂的疗效,因此只检测外周血中免疫抑制细胞也具有参考意义^[9]。

本研究表明,一线免疫治疗的效果明显优于二线免疫治疗,与 KEYNOTE-001 研究^[12]的 5 年随访结果一致。本研究通过流式细胞仪分析探究了一线和二线免疫治疗后 3 种肿瘤免疫细胞的变化情况。本课题组在前期研究^[13]中发现,NSCLC 患者外周血中 M-MDSCs 的下降能显著增强 PD-1 抑制剂治疗的效果。在确定 M-MDSCs、G-MDSCs 和 Tregs 的基线水平在 3 组中差异无统计学意义的条件下,发现一线组中 M-MDSCs 在第 1 次免疫治疗后显著下降,而二线免疫治疗组没有明显变化。更重要的是,第 1 次免疫治疗后,一线组的 M-MDSCs 水平较二线组更低,预示着在前者中更低的 M-MDSCs 导致的低免疫抑制活性及更好的抗癌疗效。

同时,G-MDSCs 在一线和二线组中差异无统计学意义。与 M-MDSCs 仅在一线组有变化相比,Tregs 的水平在 2 组中均显著上升,且二线组中上升趋势更加明显。在患者体内,PD-1 抑制剂往往会引起机体的免疫增强,此时免疫系统为了保护正常细胞免于过度免疫的影响,往往会增强微环境中的免疫抑制活性。根据临床效果和 Tregs 的相应变化情况,推测在 PD-1 抑制剂使用后外周血中上调的 Tregs 水平可能是机体对于免疫增强后启动免疫平衡保护机体免受过度免疫的伤害^[12]。另一方面,在

二线组中更高水平的 Tregs 细胞抑制了 PD-1 抑制剂的肿瘤免疫治疗效果。因此,M-MDSCs 和 Tregs 变化引起的免疫微环境的免疫抑制活性的动态变化可能有效增强或限制 PD-1 抑制剂的免疫治疗效果。本研究表明,一线和二线免疫治疗引起的肿瘤免疫细胞的变化不同。一线免疫治疗的临床疗效更好可能与 TIME 不同相关,其中 TIME 的主要免疫抑制细胞 M-MDSCs 降低和 Tregs 轻微升高可能是具体机制。这也说明,对于 NSCLC,一线免疫治疗可能比二线免疫治疗获益更多。当然这需要更进一步的基础研究验证。

本研究存在一定的局限性:(1)患者群体仅有 27 例,样本量偏小,而且分到各组中的人数也较少。(2)检测患者外周血中 3 种细胞的变化,而未检测肿瘤组织中的比例差异,也未检测外周血中肿瘤相关性巨噬细胞。

综上所述,晚期 NSCLC 患者接受一线免疫治疗较二线免疫治疗具有更好的临床疗效,一线免疫治疗组外周血 M-MDSCs 显著下降与疗效相关;G-MDSCs 无变化,但二线免疫治疗组 Tregs 显著增加,但与疗效无关。

参考文献

- [1] JONNA S, SUBRAMANIAM D S. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update [J]. *Discov Med*, 2019, 27(148): 167-170.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193.
- [3] SAN TAN P, LOPES G, ACHARYYA S, et al. Bayesian network meta-comparison of maintenance treatments for stage III b/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with good performance status not progressing after first-line induction chemotherapy: results by performance status, EGFR mutation, histology and response to previous induction [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(16): 2330-2344.
- [4] WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-222.
- [5] SUI H, MA N, WANG Y, et al. Anti-PD-1/PD-L1 therapy for non-small-cell lung cancer: toward personalized medicine and combination strategies [J]. *J Immunol Res*, 2018;6984948.
- [6] RINALDI M, CAUCHI C, GRIDELLI C. First line

chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC [J]. Ann Oncol, 2006, 17: V 64- V 67.

[7] YANG Z, GUO J, WENG L, et al. Myeloid-derived suppressor cells—new and exciting players in lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 10.

[8] EISENHAUERE E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; Revised RECIST guideline (version1. 1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45:228-247.

[9] YAMAUCHI Y, SAFI S, BLATTNER C, et al. Circulating and tumor myeloid-derived suppressor cells in resectable non-small cell lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(6): 777-787.

[10] VARGAS F A, FURNESS A J, SOLOMON I, et al. Fc-optimized anti-CD25 depletes tumor-infiltrating regulatory T cells and synergizes with PD-1 blockade to eradicate established tumors[J]. Immunity, 2017, 46(4): 577-586.

[11] WOODS D M, RAMAKRISHNAN R, LAINO A S, et al. Decreased suppression and increased phosphorylated STAT3 in regulatory T cells are associated with benefit from adjuvant PD-1 blockade in resected metastatic melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(24): 6236-6247.

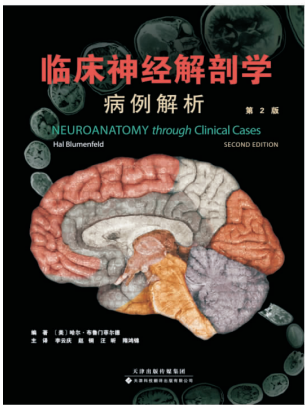
[12] GARON E B, HELLMANN M D, RIZVI N A, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(28):2518-2527.

[13] FENG J, CHEN S, LI S, et al. The association between monocytic myeloid-derived suppressor cells levels and the anti-tumor efficacy of anti-PD-1 therapy in NSCLC patients [J]. Transl Oncol, 2020, 13(12): 100865.

[本文编辑] 王迪, 贾泽军

· 书 讯 ·

《临床神经解剖学：病例解析》(第2版)已出版



神经解剖学是关于神经系统形态结构的专门学科,对于阐明疾病的发生机制和治疗具有重要意义。《临床神经解剖学:病例解析》(第2版)由美国耶鲁大学医学院神经科学教授哈尔·布鲁门菲尔德编著,由李云庆、赵钢、汪昕和隋鸿锦教授担任主译,并邀请国内18所著名院校和医院的基础和临床专业人员参加翻译。

本书基于病例,以严谨分析的学习方式,帮助读者在真实的临床情景下掌握并运用所学到的解剖学知识,为基础解剖与临床应用之间架起了一座桥梁,可有效指导神经科医生的具体实践工作。

该书由天津科技翻译出版有限公司出版,ISBN978-7-5433-4031-2,铜版纸,彩色印刷,国际16开,精装,定价:398元。

购买方式:天津科技翻译出版有限公司天猫旗舰店,当当网,京东商城,天津科技翻译出版有限公司发行部均有售。

购买请扫描下方二维码

