Oncogene, 2006, 25(58): 7555-7564.

[24] Koromilas AE, Sexl V. The tumor suppressor function of STAT1 in breast cancer[J]. Jakstat, 2013, 2(2): e23353.

[25] Klover PJ, Muller WJ, Robinson GW, et al. Loss of STAT1 from mouse mammary epithelium results in an increased Neu-induced tumor burden[J]. Neoplasia, 2010, 12(11): 899-905.

[26] Raven JF, Williams V, Wang S, et al. Stat1 is a suppressor of ErbB2/Neu-mediated cellular transformation and mouse mammary gland tumor formation[J]. Cell Cycle, 2011, 10(5): 794-804.

[27] 刘雨欣. 信号传导和转录激活因子1在乳腺癌组织的表达及与预后的关系[D]. 长春：吉林大学，2016.

[28] 梁晶，贾新凤，韩福才.肺癌患者外周血中MMP-7mRNA、sMICA、VEGF 的表达及其与侵袭转移的关系[J]. 肿瘤防治研究，2016，43(6)：508-512.

[29] Ma J, Chen J, Wang H, et al. AhR regulates VEGF expression by promoting STAT1 transcriptional activity, thereby affecting endothelial angiogenesis in acute limb ischemia[J]. Chem Biol Interact, 2023, 369: 110253.

[30] Suyun H, Bucana CD, Melissa VA, et al. Stat1 negatively regulates angiogenesis, tumorigenicity and metastasis of tumor cells[J]. Oncogene, 2002, 21(16)：2504-2512.

[31] Arseni L, Lanzafame M, Compe E, et al. TFIIH-dependent MMP-1 overexpression in trichothiodystrophy leads to extracellular matrix alterations in patient skin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015，112(5): 1499-1504.

[32] Gujam FJ, Mcmillan DC, Edwards J. The relationship between total and phosphorylated STAT1 and STAT3 tumour cell expression, components of tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 77607-77621.

[33] Avalle L, Pensa S, Regis G, et al. STAT1 and STAT3 in tumorigenesis: A matter of balance[J]. Jakstat, 2012, 1(2): 65-72.

[34] Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery [J]. Oncogene, 2000, 19(56): 6613-6626.

[35] Magkou C, Giannopoulou I, Theohari I, et al. Prognostic significance of phosphorylated STAT-1 expression in premenopausal and postmenopausal patients with invasive breast cancer[J]. Histopathology, 2012, 60(7): 1125-1132.

[36] Meissl K, Macho-maschler S, Müller M, et al. The good and the bad faces of STAT1 in solid tumours[J]. Cytokine, 2017, 89: 12-20.

(收稿日期：2023-05-18)

非小细胞肺癌新辅助及辅助免疫治疗研究进展

张 慧，乌日嘎，吕喜英*

（承德医学院附属医院肿瘤内科，河北承德 067000）

关键词：非小细胞肺癌；围手术期治疗；免疫治疗；辅助治疗

中图分类号：R 734.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1004-6879(2021)01-0061-06

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）则是肺癌的主要病理类型，占85%左右。I-IIIA 期被认为是早期肺癌[1]，主要治疗手段是手术切除。可切除的NSCLC 患者通常采用手术和辅助化疗治疗，然而这些患者复发和死亡风险仍然很高[2]。NSCLC 的免疫治疗发展迅速，自2015年以来，免疫治疗一直在改变不同环境下NSCLC 的治疗模式。围手术期治疗（新辅助治疗和术后辅助治疗）为潜在可切除的NSCLC 患者提高可切除率、改善长期生存带来很大获益，免疫治疗的早期介入也是大家感兴趣的话题。本文就目前肺癌的围手术期免疫治疗研究进展进行综述，并对存在的问题和前景进行展望。

1 新辅助免疫治疗相关临床研究及疗效评估

新辅助免疫治疗是指在手术前对患者进行免疫抗肿

* 通讯作者

瘤治疗的一种新型治疗模式。新辅助免疫治疗目的是减少原发肿瘤体积甚至降期，提高肿瘤完全切除的可能性；此外，新辅助免疫治疗还可以激活全身的抗肿瘤免疫[3]。临床试验结果显示，新辅助免疫治疗可在NSCLC 早期处理微转移病灶，降低肿瘤的分期，提高患者的生存率[4]。

1.1 阿替利珠单抗在NSCLC 新辅助治疗中的探索

LCMC3 是一项开放、单臂的II期研究，181例未经治疗、可切除的IB-IIIB 期NSCLC 患者接受了阿替利珠单抗新辅助单药治疗。由于获得最终的OS 结果需要很长时间，许多新辅助试验以病理应答程度(MPR)和病理完全缓解(pCR)为主要替代终点[5,6]。这项研究有159人接受了手术，主要研究终点是无EGFR/ALK 突变患者的主要病理学缓解（MPR，手术时≤10%存活肿瘤细胞），在主要疗效人群中，20%患者达到了MPR，且MPR与PD-L1 表达呈正相关，与EGFR/ALK 突变呈负相关。阿替利珠单抗新辅助治疗耐受性良好，治疗相关不良反应事件分级≥3级发生率低，与阿替利珠单抗相关的最常见的不良反应是疲劳(20%)[7]。

在Shu 等[8]的一项研究中（NCT02716038），纳入了30名IB-IIIA 期可手术切除的NSCLC 患者，接受阿替利珠单抗联合化疗的新辅助治疗，57%的患者有MPR, 33%的患者有pCR，在整个患者队列中，中位无病生存期为17.9个月(95%CI：14.3至未达到)，中位总生存期未达到(95%CI：27.6至未达到)，无手术延迟或因术前治疗引起的术后并发症。这项研究是首次发表的化疗联合PD-L1 抑制剂在NSCLC 新辅助治疗中的临床试验，这种组合策略改变了转移性NSCLC 的治疗现状。研究结果表明，新辅助阿替利珠单抗联合化疗可能是可切除NSCLC 患者的潜在治疗选择。但该研究受限于患者数量较少，应在更大的3期试验中进一步研究最佳治疗时间、反应的预测生物标志物和潜在的替代终点。

1.2 纳武利尤单抗在NSCLC 新辅助治疗中的探索

在一项新辅助免疫治疗的单臂临床研究CheckMate 159中，评估了21例术前接受两个周期纳武利尤单抗单治疗的I-IIIA 期患者，其中20例患者实现了根治性切除，患者的MPR 达到了45%，在中位随访1年之后，复发率也相对较低，18个月无复发生存率为73%，患者对纳武利尤单抗的耐受性良好，未出现手术延迟[9]。纳武利尤单抗单药新辅助治疗可切除NSCLC 的结果令人鼓舞。

NADIM 试验评估了可切除的IIIA 期NSCLC 患者的标准化疗中加入新辅助药物纳武利尤单抗的可行性及安全性，主要终点为24个月无进展生存期，46例患者中有41例(89%)接受了手术，所有患者均完成了肿瘤完全切除。结果显示，在意向治疗(ITT)人群中，24个月无进展生存期(PFS)为77.1%，83%的患者发生MPR, 63%的患者发生pCR；43例（93%）患者在新辅助治疗期间发生了治疗相关不良事件，14例（30%）发生了3级或更严重的不良事件，最常见的1或2级治疗相关不良事件为无力或疲劳(50%)、脱发(35%)、恶心(33%)，最常见的与治疗相关的3级或更严重的不良事件是脂肪酶升高(7%)和发热性中性粒细胞减少症(7%)，但在新辅助治疗期间，没有因不良事件导致治疗中断、剂量减少、手术延迟或死亡[10]。在化疗中加入新辅助药物纳武利尤单抗耐受性良好。2022年，Provencio 等[11]在WCLC 上更新了NADIM II 研究的次要终点PFS 和OS 结果。在ITT 人群中，36个月和42个月时的PFS 率均为69.6%；在PP 人群中，36个月和42个月时的PFS 率同样均为81.1%。随访超过3年的成熟OS 数据显示，对于IIIA 期可切除NSCLC ITT 人群和PP 人群，36个月OS 率分别可以达到81.9%和91.0%。这是IIIA 期NSCLC 患者前所未有的高生存率，在先前评估新辅助治疗方法的研究中没有报道过，新辅助纳武利尤单抗联合化疗有望给上述患者带来更多生存效益。

另一项新辅助纳武利尤单抗联合化疗的III 期CheckMate 816研究中，358名IB 期(肿瘤0.4 cm) -IIIA NSCLC 患者，无EGFR 或ALK 改变，随机接受3周期新辅助纳武利尤单抗联合铂基化疗或单独化疗。主要研究终点有两个：无事件生存期（EFS）和完全病理缓解（pCR）。数据截止，对比单独化疗组，新辅助纳武利尤单抗联合化疗组的EFS 和pCR 均有显著改善，新辅助纳武利尤单抗联合化疗组与单独化疗组的中位EFS分别为31.6个月*vs* 20.8个月(HR=0.63，97.38%CI：0.43～0.91，P=0.005)，术前接受纳武利尤单抗联合化疗治疗的患者pCR 达到24%，而单用化疗的患者仅为2.2%（OR=13.94，99%CI：3.49～55.75，P<0.001）。新辅助化疗中加入纳武利尤单抗并没有增加不良事件的发生率或阻碍手术的可行性[12]。总的来说，与单独化疗相比，新辅助纳武利尤单抗联合化

疗的手术结果是有利的。

一项III期CheckMate 227研究表明，在既往未经治疗的转移性NSCLC 患者中，无论PD-L1 表达如何，与化疗相比，纳武利尤单抗联合伊匹木单抗持续提供长期、持久的临床效益[13]。NEOSTAR 研究是一项随机II期试验，纳入了44例可手术NSCLC 患者，主要终点是MPR，评估新辅助纳武利尤单抗或纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的临床活性和免疫反应。单药组MPR 为22%，联合组为38%，联合治疗组超过6例患者取得MPR，达到主要终点阈值。在37例接受手术切除的患者中，单药组和联合组和MPR 率分别为24%和50%。结果表明，与单用纳武利尤单抗相比，联合治疗的MPR 率更高[14]。

1.3 度伐利尤单抗在NSCLC 新辅助治疗中的探索

在一项新辅助免疫治疗的多中心临床研究IONESCO中，IB（仅≥4 cm）-IIIA 期NSCLC 患者术前接受3个周期的度伐利尤单抗单药治疗，46例患者中有43名接受了手术治疗。主要终点是完全（R0）切除，在89%的手术患者中达到主要终点。由于术后90天死亡率超过9%，该试验被停止。但该试验证明了残留存活肿瘤的百分比（RVT）与OS 和DFS 显著相关，患者的RVT越高，其OS 和DFS 越差，12个月无病生存率78%，总生存率89%[15]。

在SAKK 16/14研究中，评估了新辅助度伐利尤单抗联合化疗的临床疗效，术后继续给予度伐利尤单抗治疗1年，主要终点为1年的EFS。研究纳入68例可切除IIIA期NSCLC 患者，55例切除患者中，34例（62%）患者达到MPR，37例（67%）患者观察到术后淋巴结降期。1年EFS为73%（双侧90%CI：63~82），中位随访28个月后，中位EFS 和中位OS 尚未达到。同时，证明ICI 相关毒性反应有限[16]。在可切除的IIIA(N2)期NSCLC 患者中，在顺铂和多西紫杉醇新辅助化疗的基础上加入围术期度伐利尤单抗是一种安全的治疗方法。

此外，还有更多的研究探索其他PD-L1 抑制剂在新辅助免疫的疗效，包括KEYNOTE-671（NCT03425643）研究评估帕博利珠单抗联合铂类化疗作为可切除IIB 期或IIIA 期非小细胞肺癌患者的新辅助治疗的有效性和安全性，该研究于2018年4月24日进行，预计研究完成时间为2026年6月29日。

2 辅助免疫治疗相关临床研究及疗效评估

NSCLC 根据疾病的分期不同，治疗方案也不尽相同。既往对于早期或局部晚期可切除的NSCLC 患者，通常采用手术联合以铂类为主的化疗作为术后辅助的标准治疗策略。然而，患者的5年生存率仅增加了5%，获益并不显著[17]。因此，如何提高NSCLC 手术患者的远期生存率、改善预后这一问题仍然有待商榷。

2.1 阿替利珠单抗开创NSCLC 辅助免疫治疗新纪元

IMpower010是一项全球多中心III期临床试验，共纳入1280例完全性切除的IB-IIIA 期NSCLC 患者，术后接受1~4个周期以顺铂为基础的化疗后，满足要求的1005例患者按1:1随机分配，接受16个周期的阿替利珠单抗（1200mg，每周3次）或最佳支持治疗。结果显示，阿替利珠单抗辅助免疫治疗对比最佳支持治疗，显著改善了PD-L1 TC ≥1%的II-III 期NSCLC 无病生存期（DFS），2年DFS 率为74.8% *vs* 61.0%，3年DFS 率为60.0% *vs* 48.2%（HR=0.66,95%CI：0.50~0.88）。在PD-L1 高表达亚组中，阿替利珠单抗组获益更为突出，2年DFS 率为87.1% *vs* 61.20%，3年DFS 率为73.8% *vs* 48.6%（HR=0.43,95%CI：0.27~0.68）[18]。在2022年世界肺癌大会（WCLC）会议中，IMpower010研究更新了最新数据，结果显示，截止2022年4月18日（中位随访时间时间为45.3个月），阿替利珠单抗辅助免疫治疗对比最佳支持治疗（BSC），延长了PD-L1 TC≥1%的II-IIIA期NSCLC 患者的总生存期（HR=0.71,95% CI：0.49~1.03），主要是PD-L1 TC ≥50%人群OS 改善更为突出（HR=0.42,95%CI：0.23~0.78）。阿替利珠单抗凭借IMpower010研究的成功，获批用于II-III期完整切除术后经过含铂化疗辅助治疗且肿瘤细胞PD-L1 ≥1%的NSCLC。

对于EGFR 突变的非鳞NSCLC 的患者，EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）为标准治疗方法。III期IMpower150研究共入组1202名未接受化疗的非鳞状NSCLC 患者，随机接受阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇（ABCP）、阿替利珠单抗+卡铂+紫杉醇（ACP）或贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇（BCP）的治疗，主要终点是意向治疗野生型（WT）ITT 人群和效应T 细胞高表达患者的研究者评估的PFS 以及WT-ITT 患者的OS。亚组分析显示，对于124名EGFR 突变患者，ABCP 组对比BCP组，中位OS 显著提高（NE *vs* 18.7个月，HR=0.61,95%CI：

0.29～1.28)，中位PFS 也提高了3个月(10.2个月 *vs* 6.9个月，HR=0.61,95%CI：0.36～1.63)，而ACP 方案对比BCP 方案在EGFR 突变亚组患者中无获益，因此，四药联合方案可能是唯一对EGFR 突变患者获益的免疫治疗方案[19]。在一项多中心、单臂前瞻性II期临床试验中，假设了含铂双药化疗联合阿替利珠单抗可能提高EGFR 突变的完全切除NSCLC 患者的治愈率。这个试验将提供关于含铂双药化疗联合阿替利珠单抗疗效的最早临床数据，因此，可能会为EGFR 突变的完全切除NSCLC 的患者提供解决方案[20]。

2.2 帕博利珠单抗在NSCLC 辅助治疗中的探索

KEYNOTE-001是帕博利珠单抗治疗晚期NSCLC 入组量最大、随访最长的I期临床研究，拉开了帕博利珠单抗的序幕[21]。PD-1抑制剂帕博利珠单抗已成为局部晚期或转移性NSCLC 的标准治疗药[22]。KEYNOTE-091是一项随机对照、三忙III期临床试验，旨在评估帕博利珠单抗对比安慰剂作为肺癌根治术后IB、II 期、IIIA 期NSCLC 患者辅助治疗的有效性和安全性。全人群中，帕博利珠单抗显著改善了DFS(53.6个月 *vs* 42.0个月，HR 0.67，95%CI：0.63~0.91，*P*=0.0014)，而在TPS ⩾50%的人群中，HR=0.82(95%CI：0.57~1.18，*P*=0.14)，未达到统计学差异。在安全性方面，帕博利珠单抗组和安慰剂组任何级别和原因的不良事件发生率分别为95.9%和91.0%，帕博利珠单抗的不良反应事件与既往研究相似，帕博利珠单抗组的不良反应事件发生率高于安慰剂组，不良事件可控。在这项研究中，一些免疫介导不良事件的发生率，如甲减高于其他一些晚期或转移性NSCLC 的研究，与帕博利珠单抗辅助治疗肾细胞癌研究相似，可能源于辅助治疗时帕博利珠单抗的暴露时间更长[23]。总之，无论PD-L1 表达如何，帕博利珠单抗辅助治疗为完全切除的IB 期(T⩾4cm)-IIIA 期NSCLC 患者提供了统计学上显著、具临床意义的DFS 改善，且安全性可控。

目前还在进行的研究有III期ALCHEMIST 试验(NCT04267848)，评估在完全切除的NSCLC 患者中，将帕博利珠单抗添加到常规化疗中的疗效比较，主要研究终点为DFS，预计2024年12月15日完成[24]。

2.3 度伐利尤单抗在NSCLC 辅助治疗中的探索

PACIFIC 研究是首个评估免疫检查点抑制剂用于不可切除的III期NSCLC 患者疗效的随机对照III期临床研究，目标指向用于接受标准含铂方案同步放化疗后未发生疾病进展的、无法手术切除的III期NSCLC 的患者，对比了标准同步放化疗后接受安慰剂治疗的疗效和安全性。结果表明，度伐利尤单抗组的中位PFS 显著优于安慰剂组(mPFS 16.8个月*vs* 5.6个月，*P*＜0.001)，中位OS 分别为未达到(NR)和29.1个月(HR=0.68，95%CI：0.53～0.87，*P*=0.00251)，3年OS 率两组分别为57.0% vs 43.5%[25]。基于这一结果，PACIFIC 模式已成为这类不可切除III期NSCLC 患者的治疗新标准。

BR31 研究手术治疗后的NSCLC 患者给予度伐利尤单抗辅助治疗，目前该研究正在进行，数据更新截止到2022-03-03，有望进一步对比度伐利尤单抗与安慰剂对IB-IIIA 期手术切除的NSCLC 患者的疗效[26]。

3 结语

上述研究结果显示，对于I-IIIA 期可切除的NSCLC，围手术期加入免疫检查点抑制剂效果显著，且安全性可控。这些试验的最终结果可能对改变可切除NSCLC 患者的治疗策略方面具有巨大潜力，但是目前对于免疫检查点抑制剂的适当治疗方案(剂量、疗程、给药方式、加入时间等)暂无具体说明，这些问题应该在基础研究和临床试验中得到解决。同时，了解免疫检查点抑制剂的作用机制，有助于临床上制定合适的治疗策略。期待后续进行更多的基础和临床研究，从而实现新辅助/辅助免疫疗法改变NSCLC 的治疗模式，使更多患者从中受益。

参考文献

[1] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(1): 39-51.

[2] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group[J]. Journal of Clinical Oncology, 2008, 26(21): 3552-3559.

[3] Muthusamy B, Patil PD, Pennell NA. Perioperative Systemic Therapy for Resectable Non–Small Cell Lung Cancer[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2022, 20(8): 953-961.

[4] Eichhorn F, Klotz LV, Bischoff H, et al. Neoadjuvant anti-programmed Death-1 immunotherapy by Pembrolizumab in resectable nodal positive stage II/IIIa non-small-cell lung cancer (NSCLC): the NEOMUN trial[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 413.

[5] Pataer A, Kalhor N, Correa AM, et al. Histopathologic Response Criteria Predict Survival of Patients with Resected Lung Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2012, 7(5): 825-832.

[6] Hellmann MD, Chaft JE, William WN, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint[J]. The Lancet Oncology, 2014, 15(1): e42-e50.

[7] Chaft JE, Oezkan F, Kris MG, et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial[J]. Nature Medicine, 2022, 28(10): 2155-2161.

[8] Shu CA, Gainor JF, Awad MM, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. The Lancet Oncology, 2020, 21(6): 786-795.

[9] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(21): 1976-1986.

[10] Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. The Lancet Oncology, 2020, 21(11): 1413-1422.

[11] Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(25): 2924-2933.

[12] Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2022, 386(21): 1973-1985.

[13] Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 381(21): 2020-2031.

[14] Cascone T, William WN, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial[J]. Nature Medicine, 2021, 27(3): 504-514.

[15] Wislez M, Mazieres J, Lavole A, et al. Neoadjuvant durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IONESCO)[J]. Journal for Immuno Therapy of Cancer, 2022, 10(10): e005636.

[16] Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, et al. SAKK 16/14: Durvalumab in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non–Small-Cell Lung Cancer—A Multicenter Single-Arm Phase II Trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 39(26): 2872-2880.

[17] Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2004, 350(4): 351-360.

[18] Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. The Lancet, 2021, 398(10308): 1344-1357.

[19] Reck M, Mok TSK, Nishio M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2019, 7(5): 387-401.

[20] Shibaki R, Akamatsu H, Kato T, et al. A phase II study of cisplatin plus vinorelbine combined with atezolizumab as adjuvant therapy for completely resected non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST study) [J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2021, 13: 175883592098764.

[21] Hui R, Garon EB, Goldman JW, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial[J]. Annals of Oncology, 2017, 28(4): 874-881.

[22] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2022, 20(5): 497-530.

[23] O'brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/ KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial[J]. The Lancet Oncology, 2022, 23(10): 1274-1286.

[24] National Cancer Institute (NCI). Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Trial[DB/OL].

U.S. National Library of Medicine. https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT04267848.

[25] Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial[J]. Clinical Lung Cancer, 2022, 23(3): e247-e251.

[26] Canadian Cancer Trials Group. Double blind placebo controlled study of adjuvant MEDI4736 in completely resected NSCLC[DB/OL]. U.S. National Library of Medicine. https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273375.

(收稿日期:2023-05-08)

MicroRNAs 与急性心肌梗死关系的研究进展

薛婷匀,闫贞蓉,李广妹,赵佳叶,孙启玉*

(承德医学院附属医院南院区检验科,河北承德 067000)

关键词: MicroRNAs;急性心肌梗死;作用机制;预后

中图分类号: R 542.2+2　　**文献标志码:** A　　**文章编号:** 1004-6879(20243)01-0066-05

急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)是冠状动脉疾病最严重的表现,其引起的心肌组织损伤可促进心力衰竭的发展。尽管近些年由于生活方式的改变、治疗方式(如经皮冠状动脉介入治疗)的发展使AMI的预后得到了改善,但是AMI依旧每年危害着全球700多万人的身心健康,AMI 仍然是世界范围内高发病率和高死亡率的主要疾病之一[1]。微小RNA(microRNAs, miRNAs)是在20世纪90年代被发现的, miRNAs 的研究已经迅速发展成为一个成熟而广阔的领域。miRNAs存在于几乎所有类型的细胞和细胞的病理生理活动中,包括与心血管系统相关的细胞。本文将miRNAs 对AMI 病理生理进程的影响进行综述,希望为临床治疗提供新思路。

1　miRNAs 的生物学特性

miRNAs 在1993年被Lee 等[2]在秀丽隐杆线虫中发现,它是一组保守的非编码RNA,其长度通常为18~25个核苷酸。miRNAs 调控基因表达的方式主要由阻断mRNA 的翻译或诱导mRNA 的降解来完成。目前研究表明,一个miRNA 分子可以对多个mRNA 进行调控, 因此, miRNAs 对蛋白质的调控过程十分复杂。miRNAs 可通过调控细胞的纤维化、增殖与凋亡等对疾病进展造成影响[3]。

2　miRNAs 与AMI 的关系

miRNAs 可以阻断mRNA 的翻译或诱导mRNA 的降解,从而控制基因表达模式。AMI 是一种常见的心血管事件,可导致心脏重构,从而导致慢性心力衰竭的发展,一些miRNA 已被证明可以控制导致AMI 病理生理后果的重要过程。miRNAs 可以促进或抑制心肌细胞死亡,也可以调节缺血后的新生血管,心脏再生也可以通过控制心肌细胞增殖或干扰干细胞或祖细胞介导的心脏保护作用的miRNAs 来调节, miRNAs 也可用于将心脏成纤维细胞直接重编程为心肌细胞[3]。miRNAs 参与了AMI 发展的多个病理过程,现从下列几个方面进行探讨。

2.1　miRNAs 参与心肌细胞凋亡

大量的实验和临床研究表明,心肌细胞凋亡发生在心肌梗死区附近的边界区。它通常由氧化应激、缺血、缺氧损伤和再灌注引起,随后加重心功能障碍[4]。miRNAs 对心肌细胞凋亡有重要的调控作用。Wu 等[5]通过结扎小鼠的左前降支建造心梗模型、慢病毒转染等方法验证出miR-10b-5p 在梗死边缘区表达明显降低。在小鼠心肌梗死模型中过表达miR-10b-5p,可显著降低心肌梗死面积,改善心功能,抑制细胞凋亡。在体外过表达miR-10b-5p,可拮抗缺氧诱导的心肌细胞凋亡,并特异性抑制凋亡相关基因-磷酸酶和紧张素同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)基因的表达,但过表达PTEN 会减弱这些作用。该研究同时还发现,缺氧诱导的干扰缺氧诱导因子-1α(hypoxia-

* 通讯作者