

PD-1 抑制剂对微卫星稳定型结直肠癌患者的治疗效果分析

周立莉,葛新国,胥荣,刘清菁,蔡茂怀*

盐城市第二人民医院 肿瘤内科,江苏 盐城 224000

【摘要】 目的 探讨程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂对微卫星稳定型结直肠癌患者的治疗效果。方法 选择盐城市第二人民医院 2019 年 1 月至 2020 年 1 月接诊的经标准治疗后失败的微卫星稳定型结直肠癌患者 30 例的病历资料进行回顾性分析。依据患者的治疗用药差异分为对照组($n=15$)和观察组($n=15$)。对照组给予贝伐珠单抗,观察组在对照组用药基础上使用 PD-1 抑制剂。对比两组的近期治疗效果、治疗前后的血清 VEGF、TGF- β 水平。对比两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群情况($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)。对比两组患者在治疗期间的不良反应。**结果** 在用药后 6 个月的时间点,观察组的治疗效果好于对照组($P>0.05$)。经过治疗后,两组患者的 VEGF、TGF- β 、 $CD8^+$ 均降低, $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均增高($P<0.05$)。在治疗后,观察组患者的 VEGF、TGF- β 、 $CD8^+$ T 细胞水平均低于对照组,观察组患者的 $CD4^+$ T 细胞水平、 $CD4^+/CD8^+$ 均大于对照组($P<0.05$)。两组患者在治疗期间的不良反应对比,数据差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 将 PD-1 抑制剂投入到微卫星稳定型结直肠癌患者的治疗过程中,有利于在近期提升患者的疗效,改善机体的免疫状态以及血管生成因子水平,PD-1 抑制剂的使用具有良好的安全性。

【关键词】 微卫星稳定型结直肠癌; 恶性肿瘤; 免疫靶向治疗; 贝伐珠单抗; 程序性死亡受体-1

Analysis of the therapeutic effect of PD-1 inhibitors on patients with microsatellite stable colorectal cancer

Zhou Lili, Ge Xinguo, Xu Rong, Liu Qingjing, Cai Maohuai*

Department of Oncology, Yancheng Second People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu, China

*Corresponding author: Cai Maohuai, E-mail: laeigl123@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the therapeutic effect of programmed death receptor-1 (PD-1) inhibitors on patients with microsatellite stable colorectal cancer. **Method** The medical records of 30 patients with microsatellite stable colorectal cancer who had failed standard treatment and were admitted to Yancheng Second People's Hospital from January 2019 to January 2020 were selected for retrospective analysis. The patients were divided into the control group ($n=15$) and the observation group ($n=15$) according to the differences in their treatment medications. The control group was given bevacizumab. The observation group used PD-1 inhibitors on the basis of the control group. Compare the short-term treatment effects of the two groups, and the serum VEGF and TGF- β levels before and after treatment. The T lymphocyte subsets ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) before and after treatment were compared between the two groups. Compare the adverse reactions of the two groups of patients during treatment. **Result** At 6 months after the medication, the treatment effect of the observation group was better than that of the control group ($P>0.05$). After treatment, VEGF, TGF- β , and $CD8^+$ in the two groups were all decreased, and $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were all increased ($P<0.05$). After treatment, the VEGF, TGF- β , and $CD8^+$ of the observation group were lower than those of the control group, and the $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the adverse reactions between the two groups of patients during the treatment period ($P>0.05$). **Conclusion** Putting PD-1 inhibitors into the treatment of patients with microsatellite stable colorectal cancer will help improve the patient's curative effect in the near

* 通信作者:蔡茂怀,E-mail: laeigl123@163.com

future, improve the body's immune status and the level of angiogenic factors. The use of PD-1 inhibitors has good safety.

【Key words】 Microsatellite stable colorectal cancer; Malignant tumor; Immunotargeted therapy; Bevacizumab; Programmed cell death-1

结直肠癌目前已经成为我国人群中占比较高的恶性肿瘤之一,并且在近些年的监测数据中显示,结直肠癌患者的发病率以及病死率呈现逐渐增高的变化趋势^[1]。推测这可能同我国人群的饮食结构,作息方式,遗传易感性等若干因素具有相关性。该种疾病所造成的人群疾病负担较重,而早期筛查也被认为是有效控制结直肠癌的有效手段之一^[2-3]。但遗憾的是,处于病变早期阶段的结直肠癌患者大多缺乏特异性的临床症状,同时人群也普遍缺乏参加筛查的积极性。由此导致的结果为约半数的结直肠癌患者在确诊时已经处于疾病的中晚期阶段,不仅治疗手段有限,治疗效果不佳,而且需要的医疗费用较为昂贵。免疫靶向治疗技术在近些年的发展速度较快,对于身处晚期阶段的结直肠癌患者而言,该方法可以获得相对较好的疗效,对该种治疗策略的深入分析,也是全球相关领域中的热点问题^[4-5]。具有高度微卫星不稳定或者错配修复基因缺陷的肿瘤细胞,可出现显著的免疫原性增加变化,这一般提示接受免疫治疗后的效果良好。但是一般在晚期癌症患者的体内,具有错配修复基因缺陷的患者的比例尚不足5%,即超过95%的晚期癌症患者均为微卫星稳定分型,该类患者的免疫靶向治疗效果不佳^[6-7]。所以在临床工作中提出新的思路,首先可以改变晚期癌症患者的免疫原性,促进在后续的靶向治疗中可获得更好的效果。将程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)抑制剂纳入到微卫星稳定型结直肠癌患者的治疗过程中,是否能够有效改善患者的转归,目前相关的临床报道数量有限^[8]。本研究回顾性分析该类患者临床病理参数,探讨PD-1抑制剂对微卫星稳定型结直肠癌

治疗效果的提升能力。

1 对象和方法

1.1 研究对象 回顾性分析盐城市第二人民医院2019年1月至2020年1月接诊的经标准治疗后失败的微卫星稳定型结直肠癌患者(共计30例)临床病理参数。本研究已经盐城市第二人民医院医学伦理委员会批准(批件号:医伦审【2020】第(002)号)。

1.2 纳入标准 ①诊断为晚期微卫星稳定型结直肠癌,经标准治疗(FOLFOX方案或FOLFIRI方案)后失败,体内至少有一个可以测量的病灶,年龄与性别不限;②全部患者在知情同意的基础上,接受医院给出的治疗用药方案,并使用足够疗程,患者个体具有所使用治疗方法的良好适应证,用药期间在出现疾病进展前未使用其他的抗癌药物;③开始治疗前患者的预计生存时间大于3个月且Karnofsky功能状态评分(KPS)高于60分;④病历中相关数据资料(治疗以及随访数据等)完整,满足数据分析要求。

1.3 排除标准 ①对所使用药物具有过敏现象;②未完成全程治疗的患者;③合并具有活动性关节炎、艾滋病等免疫缺陷类疾病;④既往使用过贝伐珠单抗或类似药物进行治疗。

1.4 方法

1.4.1 分组方法和结果 根据治疗用药差异分为对照组($n=15$)和观察组($n=15$),两组患者的一般临床资料可比性良好(均 $P>0.05$)。见表1。

1.4.2 治疗方法 对照组给予贝伐珠单抗(安维汀, Roche Pharma(瑞士)Ltd, 国药准字S20170035, 100 mg/瓶);静脉滴注,剂量为5 mg/kg, 60 min内滴

表1 两组患者的一般临床资料对比结果

组别	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女(例)	BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	肿瘤转移(是/否,例)	标准治疗方案		KPS评分($\bar{x}\pm s$,分)
					(FOLFOX方案)	(FOLFIRI方案,例)	
对照组($n=15$)	57.63±7.15	9/6	22.21±3.18	7/8	8/7		68.41±6.12
观察组($n=15$)	58.47±6.82	10/5	21.08±4.02	11/4	9/6		69.05±7.04
t/χ^2 值	-0.329	- [△]	0.854	- [△]	- [△]		-0.266
P 值	0.744	1.000	0.400	0.264	1.000		0.792

注:[△]Fisher确切概率法。

注完毕,每2周用药1次。依据患者治疗过程中的反应情况进行适当的剂量调整。

观察组在对照组用药基础上使用PD-1抑制剂[信迪利单抗注射液,信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字S20180016,10 ml/100 mg]:静脉滴注,每次剂量为200 mg,每3周用药1次。

每2个用药周期进行1次治疗效果评价,对于疾病控制而且能够耐受不良反应的持续给药治疗,若患者发生疾病进展或无法耐受则停药。

1.5 近期治疗效果评价标准^[9] 使用实体瘤治疗效果评价标准(RECIST)1.1进行评价,利用磁共振或者CT等医学影像学方法,对肿瘤最大直径完成测量。完全缓解为全部目标肿瘤病灶完全消失且维持4周及以上。部分缓解为可检测目标肿瘤病灶最大直径之和降低幅度超过30%且维持4周及以上。进展为可检测目标肿瘤病灶最大直径之和增加超过20%或出现新肿瘤病灶。稳定为进展和部分缓解之间的程度。

1.6 观察指标 用药后6个月,对比两组的近期治疗效果(以患者维持原有治疗方案的最后一次CT检查结果为标准)。治疗有效率=(完全缓解+部分缓解)/总治疗例数×100%。

对比两组治疗前后(开始用药时以及维持原有治疗方案的最后一次血液检测时)的血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)水平。抽取患者的空腹8h后的肘部静脉血5 ml,高速离心(3500 r/min,半径10 cm,15 min)后取上层血清,利用双抗体夹心酶联免疫吸附法测量VEGF、TGF-β水平。试剂盒均购自杭州联科美讯生物医药技术有限公司。

对比两组治疗前后(开始用药时以及维持原有治疗方案的最后一次血液检测时)的T淋巴细胞亚群情况。抽取患者的晨起空腹外周静脉血5 ml,使用BeamCyte流式细胞仪(常州必达生物科技有限公司)对CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺

CD8⁺进行检测。

全部操作严格按照仪器和试剂盒的说明书进行。

对比两组患者在治疗期间的不良反应情况,参考世界卫生组织抗肿瘤药物毒性反应标准^[10]。

1.7 统计学分析 采用SPSS 24.0软件进行统计分析,计量资料结果使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料结果应用例数及百分率(%)表示,两组正态分布计量数据比较采用独立样本 t 检验,计数数据比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的近期治疗效果对比 在用药后6个月的时间点,观察组的治疗效果好于对照组($P > 0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗前后的血清VEGF和TGF-β水平对比 经过治疗后,两组患者的VEGF、TGF-β均降低($P < 0.05$)。观察组患者的VEGF、TGF-β均低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 两组治疗前后的T淋巴细胞亚群变化情况 经过治疗后,两组患者的CD4⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺均增高,CD8⁺T细胞水平均降低($P < 0.05$)。观察组患者的CD4⁺T细胞水平、CD4⁺/CD8⁺大于对照组,CD8⁺T细胞水平低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组患者在治疗期间的不良反应情况 两组患者在治疗期间的不良反应对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

3 讨论

结直肠癌的恶性程度较高,较大比例的结直肠癌患者在确诊时已经处于进展期或者发生体内扩散和转移,部分即使经过手术切除病灶后,仍然具有较大的复发或转移风险。时至今日,手术,放疗和化疗仍然是对结直肠癌患者治疗的最主要手段,但这些常规治疗方法对于本研究中的微卫星

表2 两组的近期治疗效果对比[例(%)]

组别	治疗效果				治疗有效率
	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	
对照组($n=15$)	0(0)	2(13.33)	8(53.33)	5(33.33)	2(13.33)
观察组($n=15$)	0(0)	9(60.00)	3(20.00)	3(20.00)	9(60.00)
χ^2 值					- [△]
P 值					0.021

注:△Fisher确切概率法。

表3 2组治疗前后的血清 VEGF 和 TGF- β 水平对比($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

组别	例数	VEGF		TGF- β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15	211.69 \pm 25.40	117.76 \pm 17.66*	148.62 \pm 17.83	75.59 \pm 10.58*
对照组	15	208.35 \pm 22.92	163.28 \pm 21.23*	151.28 \pm 21.18	113.57 \pm 15.90*
<i>t</i> 值	-	-0.378	6.384	0.372	7.702
<i>P</i> 值	-	0.708	<0.001	0.713	<0.001

注:同本组治疗前对比,**P*<0.05。

表4 两组治疗前后的 T 淋巴细胞亚群变化情况($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ T 细胞(%)		CD8 ⁺ T 细胞(%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15	30.01 \pm 4.20	38.97 \pm 5.46*	28.98 \pm 4.35	23.56 \pm 2.59*	1.05 \pm 0.16	1.54 \pm 0.22*
对照组	15	29.86 \pm 3.58	33.15 \pm 4.31*	29.71 \pm 3.57	27.05 \pm 3.25*	1.03 \pm 0.11	1.15 \pm 0.13*
<i>t</i> 值	-	-0.105	-3.240	0.502	3.253	-0.399	-5.911
<i>P</i> 值	-	0.917	0.003	0.619	0.003	0.693	<0.001

注:同本组治疗前对比,**P*<0.05。

表5 两组患者在治疗期间的不良反应情况[例(%)]

组别	血小板降低	乏力	厌食	手足综合征	合计
对照组(<i>n</i> =15)	1(6.67)	3(20.00)	7(46.67)	0(0)	11(73.33)
观察组(<i>n</i> =15)	2(13.33)	4(26.67)	5(33.33)	1(6.67)	12(80.00)
χ^2 值					- [△]
<i>P</i> 值					1.000

注:[△]Fisher 确切概率法。

稳定型结直肠癌患者的效果均十分有限。如何去改变该种情况,也是本研究的设计出发点之一。目前的研究理论认为,癌症的出现以及病情进展等,同新生血管的生成,免疫功能缺陷,人体对肿瘤抗原的反应性不足等有关,所以免疫治疗以及抗血管治疗等概念由此出现,并实际应用在结直肠癌患者的治疗过程中^[11]。

本研究属于回顾性分析,所能够搜索到的符合标准的病例数量极为有限,这也是该类疾病治疗方法探索中难以避免的缺陷之一。研究中以患者实际应用的的治疗方法差异进行分组,对照组所应用的贝伐珠单抗注射液属于结直肠癌患者较为常用的药物之一。该药物为单克隆抗体,目前认为该药物可以通过3个途径对癌变实施治疗。第一,药物可直接作用在肿瘤细胞,抑制肿瘤的血管形成,降低肿瘤的体积。第二,作用在肿瘤的血管,将通透性高且形态紊乱的肿瘤血管转化为正常的血管,并促进治疗药物进入到肿瘤组织内,提升药物的敏感性。第三,抑制新生的与再生的肿瘤血管^[12-14]。

恶性肿瘤的血管生成一般杂乱无章,这会导致组织灌注不足,组织缺氧和组织间液渗透压增

高,导致局部微环境恶化。这种微环境的恶化又为肿瘤的增殖提供条件,使人体处于免疫抑制的状态,因此对于化疗和放疗的敏感度下降。研究中分析的 VEGF 自身就是免疫抑制因子,在微环境恶化的背景下,VEGF 也发生免疫逃逸,进一步促使机体进入免疫抑制的状况。在不良的微环境中所释放出的 VEGF 以及 TGF- β 等多种促血管生成因子,在很大程度上促进了血管的异常增殖,由此进一步抑制了 T 细胞在癌变组织周围的聚集过程。缺氧的环境中,骨髓源性抑制细胞以及调节性 T 细胞的活性被充分激活,这又会造成免疫治疗的效果下降^[15]。类似于贝伐珠单抗的抗肿瘤药物可以在一定程度上改善肿瘤血管杂乱无章的状况,促进血管的正常化,缓解免疫抑制,正向提升人体的免疫力。

观察组中所联合应用的为 PD-1 抑制剂,在恶性肿瘤的发病以及进展过程中,肿瘤特异性 T 细胞的凋亡受到 PD-1 依赖以及非依赖机制的介导,PD-1 依赖机制可以促进患者肿瘤细胞出现免疫逃逸^[16]。而 PD-1 抑制剂的开发,为癌症的治疗提供了新颖的手段。观察组所使用的药物是重组

全人源免疫球蛋白4型抗PD-1以及单克隆抗体,药物进入人体后可以同PD-1结合后阻断PD-1同相应的配体结合,解除免疫抑制,激活T细胞的功效,提升T细胞对肿瘤细胞的杀灭功效以及免疫监视作用,促进肿瘤细胞的免疫应答^[17]。

研究中主要对两组患者的近期治疗效果进行了对比。结果显示观察组的近期疗效优于对照组($P<0.05$),而且在血管生长因子以及各类免疫指标的变化方面,也均为观察组的结果更加良好。本研究对于治疗前后的T淋巴细胞亚群变化进行了分析,该类指标直接反映机体的免疫反应情况。T淋巴细胞亚群被认为是针对恶性肿瘤细胞的重要免疫应答方式。T淋巴细胞的特异性分子标志为CD3,该标志物存在于全部的T淋巴细胞表面,且可以进一步细化分为CD4⁺以及CD8⁺细胞。其中CD4⁺辅助/诱导T细胞在抗癌治疗免疫过程中所分泌的因子可以直接提升细胞免疫,还可以促使体内B细胞增殖,促进特异性抗体产生,对体液免疫的肿瘤细胞杀伤效果产生一定的辅助效果。而CD8⁺T细胞对抗原呈递细胞具有一定的毒性作用,而且CD8⁺T细胞所分泌的抑制性细胞因子可通过负反馈机制抑制CD4⁺T淋巴细胞的表达,对于人体的液体免疫和细胞免疫均具有抑制功效。因此,一般认为CD8⁺T细胞数量以及比例的增加,可为癌细胞的增殖以及转移提供便利条件。人体内在生理情况下,CD4⁺/CD8⁺维持着相对平衡的状态,使人体的免疫反应处于平稳可控的水平,若其比值下降,则一般提示人体细胞免疫功能减退,对于癌细胞的杀伤能力降低,导致机体出现免疫抑制的状况^[18]。从本研究中获取的数据结果可见,罹患微卫星稳定型结直肠癌的患者,其体内各类T淋巴细胞亚群的比例出现不同程度的异常化,而经过研究中所给予的不同治疗方案后,全部数据出现较为明显的改善趋势,但PD-1抑制剂的联合用药使该种趋势的变化更加明显。经过用药后,T淋巴细胞的浸润水平提升,抗肿瘤免疫抑制细胞的数量降低,在整体角度提升抗癌的免疫反应,这有利于延长患者生存时间。当然,目前已有研究对于阻断性抗人PD-1单克隆抗体的肿瘤治疗效果影响因素进行分析,但所得到的结果较为混乱,目前仅认为个体的遗传易感性、肿瘤浸润淋巴细胞程度等可能为明确的影响因,而其他的因素,如癌变的病例分型,患者的个体生活习惯等,尚有待

进一步的分析。

研究结果表明,较大比例的患者在用药治疗过程中均出现不良反应,与类似研究的结果十分接近^[19-20]。综合以往的数据可知,PD-1抑制剂的主要不良反应比例可接近50%,而且其发生的种类也同化疗药物的类似,但总体上在晚期癌症患者人群中,该种治疗药物的不良反应风险可以接受且通过适当的医疗处理,也处于可控的状态。本研究中两组患者的不良反应情况较为接近,提示信迪利单抗的使用没有显著改变用药的总体安全性。

综上所述,将PD-1抑制剂投入到微卫星稳定型结直肠癌患者的治疗过程中,有利于在近期提升患者的疗效,改善机体的免疫状态以及血管生长因子水平,PD-1抑制剂的使用具有良好的安全性。

参考文献

- [1] 韦柳霞,张玉梅.晚期结直肠癌的内科治疗进展[J].山东医药,2019,59(1):86-90.
- [2] 秦立靖,韩颖.粪便FCP与血清CEA、CA125、CA19-9检测在结直肠癌筛查中的价值研究[J].重庆医学,2021,50(6):968-972.
- [3] 刘丹,严苏,张代义,等.定量粪便隐血试验在体检人群结直肠癌筛查中的应用[J].中华健康管理学杂志,2021,15(2):158-162.
- [4] SOLIMAN DA, ELLITHY M, SAAD AS, et al. 217P Impact of VEGF and CD74 expression on response and survival of malignant pleural mesothelioma patients treated with gemcitabine and cisplatin: a phase II retrospective study [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(4): S131.
- [5] 黎华丽,郑勇斌.结直肠癌中CAR-T细胞免疫治疗的研究现状及展望[J].中华实验外科杂志,2021,38(2):205-209.
- [6] 张哲宁,程思远,龚继芳,等.新辅助免疫治疗对微卫星高度不稳定胃肠肿瘤的有效性和安全性病例探讨[J].中国肿瘤临床,2021,48(3):125-131.
- [7] 冯强,孙琦,孙霞,等.微卫星不稳定性及错配修复蛋白表达与结直肠癌化疗疗效相关性的研究[J].东南大学学报(医学版),2020,39(6):793-799.
- [8] PU N, ZHAO G, GAO S, et al. Neutralizing TGF- β promotes anti-tumor immunity of dendritic cells against pancreatic cancer by regulating T lymphocytes [J]. Cent Eur J Immunol, 2018, 43(2): 123-131.
- [9] SCHWARTZ LH, LITIERE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1 - Update and clarification: from the RECIST committee [J]. Eur J Cancer, 2016, 62:132-137.
- [10] 李子煌,李先明,杨东,等.替莫唑胺联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的疗效观察[J].广东医学,2017,38(10):1593-1597.

- [11] 杨宜歆, 滕青华, 时磊. FOLFOX 和 FOLFIRI 化疗方案治疗转移性结直肠癌的成本-效果分析[J]. 保健医学研究与实践, 2018, 15(6): 40-44.
- [12] 陈雯琳, 孔梓任, 马文斌, 等. 贝伐珠单抗相关治疗对复发高级别胶质瘤患者疗效的单中心研究[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(2): 153-159.
- [13] 黄智昊, 叶美凤, 岑文昌. 奥希替尼联合贝伐珠单抗治疗 14 例 EGFR 突变型肺癌脑转移的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(6): 297-300.
- [14] 马圣, 刘维婷, 石秀艳. EGFR-TKI 联合贝伐珠单抗对晚期非小细胞肺癌免疫功能和生存期的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(1): 132-134.
- [15] SHEN Y, LI C, LIU W, et al. Clinical analysis of hypersensitivity reactions to oxaliplatin among colorectal cancer patients [J]. Oncol Res, 2018, 26(5): 801-807.
- [16] 董利琴. PD-1/PD-L1 信号通路及其相关免疫疗法在头颈部肿瘤治疗中的研究进展 [J]. 重庆医学, 2021, 50(3): 524-528.
- [17] 陈瑞媛, 张森, 张子涵, 等. PD-L1 在结直肠癌中的表达及其与肿瘤微环境关系的分析 [J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(2): 125-128.
- [18] 黄惠甜, 梁林慧, 黄红华. 外周血 T 淋巴细胞亚群和恶性肿瘤的相关性研究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2021, 21(14): 16-17, 26.
- [19] 戴斌, 黄翠萍, 曹喆, 等. PD-1 抑制剂对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及抑制性免疫检查点的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(7): 1393-1396.
- [20] 钟国方. PD-L1 在非小细胞肺癌中表达的检测方法[J]. 广东医科大学学报, 2021, 39(2): 239-245.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1 统计学研究设计 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法等)。主要做法应围绕 4 个原则: 随机、对照、重复、均衡进行概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2 资料的表达与描述 用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似正态分布的定量资料, 用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的意义表达清楚, 可使用表注在表格下方进行详细说明; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上的刻度值的标法符合数学原则, 可使用图注进行必要的说明; 用相对数时, 分母不宜少于 20, 要注意区分百分率和百分比。

3 统计分析方法的选择 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料条件和分析目的, 选择合适的统计方法, 不能盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选择合适的统计分析方法, 不能盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不能盲目套用简单直线回归分析, 对于具有重复数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面和合理的解释和评价。

4 统计结果的解释和表达 当 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 时应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间的两两比较的 q 检验等)、统计量的具体值(如 $t=3.12, \chi^2=4.36, F=6.86$ 等)、具体的 P 值(如 $P=0.012$); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95%CI。