

营养相关血液学指标在非小细胞肺癌免疫治疗预后方面的研究进展

张鹏飞^{1,2}, 胡毅^{2,3}

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心肿瘤内科, 北京 100853; ³解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部, 北京 100071

摘要:PD-1/PD-L1 免疫治疗是非小细胞肺癌重要的治疗方法, 然而只有部分患者对免疫检查点抑制剂有反应, 且临床上易产生各种免疫相关不良反应甚至耐药。寻找与癌症发生、发展关系密切的分子标志物, 并利用这些标志物指导癌症的免疫治疗, 是当前研究的热点和难点。肿瘤中PD-L1 表达水平和肿瘤突变负荷是目前公认的生物标志物, 但这些指标依赖肿瘤组织, 单一选择某项评价指标的效果不尽如人意, 综合使用多项指标更为合理有效。近年来营养相关血液学指标, 包括血脂水平、血清白蛋白水平、血清铁蛋白水平等, 在预测免疫治疗预后方面的应用越来越受到关注。本文全面综述了营养相关血液学指标在非小细胞肺癌免疫治疗预后方面的研究进展及相关机制, 对免疫治疗疗效预测有一定的临床指导意义。

关键词:非小细胞肺癌; 免疫检测点抑制剂; 血脂异常; 血清白蛋白; 高铁蛋白血症; 生物学标记

中图分类号:R734.2; R730.51

文献标志码:A

文章编号:2095-5227(2025)05-0508-05

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24041504

引用本文: 张鹏飞, 胡毅. 营养相关血液学指标在非小细胞肺癌免疫治疗预后方面的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (5): 508-512.

Research advances in nutrition-related hematological indexes in prognosis of immunotherapy for non-small cell lung cancer

ZHANG Pengfei^{1,2}, HU Yi^{2,3}

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Oncology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Senior Department of Oncology, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100071, China
Corresponding author: HU Yi. Email: huyi301zlx@sinacn

Abstract: PD-1/PD-L1 immunotherapy is an important treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC), however, only some patients respond to immune checkpoint inhibitors (ICIs) and are clinically prone to a variety of immune-related adverse effects or even drug resistance. Therefore, identifying molecular biomarkers closely associated with cancer initiation and progression, and leveraging these biomarkers to guide cancer immunotherapy, has become both a research hotspot and a significant challenge. While PD-L1 expression levels and tumor mutation burden (TMB) in tumors are currently recognized as established biomarkers, their tumor tissue dependency and suboptimal efficacy when relying on single biomarkers highlight the need for integrated approaches utilizing multiple biomarkers. In recent years, nutrition-related hematological biomarkers—including blood lipid levels, serum albumin levels, and serum ferritin levels—have garnered increasing attention for their potential in predicting immunotherapy outcomes. This article comprehensively reviews the research progress and related mechanisms of nutrition-related hematological indicators in the prediction of immunotherapy efficacy in NSCLC, which will play a certain clinical significance in the prediction of immunotherapy efficacy.

Keywords: non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; dyslipidemias; serum albumin; hyperferritinemia; biomarkers

Cited as: Zhang PF, Hu Y. Research advances in nutrition-related hematological indexes in prognosis of immunotherapy for non-small cell lung cancer [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(5): 508-512.

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 据WHO国际肿瘤中心统计, 2022年全世界新增肺癌患者2 480 308例, 死亡1 817 131例^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌

总数的85%, 大多数患者在就诊时已经是晚期, 仅有15%的患者在初次就诊时处于早期阶段。美国的肿瘤资料表明, 传统的手术、放化疗等疗法虽然对NSCLC有很好的效果, 但5年存活率却只有17%^[2]。寻求新的治疗方法就成为当今肺癌研究的热点。研究表明, 肺癌具有较低的免疫原性, 近年来研究发现的细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1,

收稿日期: 2024-04-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(82473033)

第一作者: 张鹏飞, 博士, 主治医师。Email: flowra7@126.com

通信作者: 胡毅, 博士, 主任医师, 教授。Email: huyi301zlx@sina.com

PD-1)及其配体PD-L1等免疫检查点分子为肺癌的免疫治疗带来了新的突破^[3-4]。针对这些分子的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是一类新型的抗肿瘤药物,通过解除T细胞受到的抑制,能够增强患者免疫系统对肿瘤的攻击力,延长患者的无进展生存期和总体生存期,尤其在PD-L1高表达的患者和联合应用CTLA-4抑制剂时,进一步增强T细胞的活性,进而增强抗肿瘤治疗的免疫效应,为肺癌的免疫治疗打开了一个崭新的时代^[5-7]。目前临床上公认的、使用最多的生物标志物是通过免疫组化和基因实验确定的肿瘤PD-L1表达水平^[8-11]。但这些以组织检测为基础的生物标志物存在成本高、难以推广应用、样品易产生偏差、检测无法标准化等问题,并且单一选择某项评价指标的效果不尽如人意,因此寻找更多综合、便捷、有效的生物标志物帮助临床医师选择ICIs的受益群体显得尤为重要。近年来一些营养相关的血液学指标在预测免疫治疗疗效方面的应用越来越受到关注,其中血脂水平、血清白蛋白水平、血清铁蛋白水平等指标备受关注。营养状态不仅是免疫功能低下的重要原因之一,也是影响ICIs的关键因素^[12-14]。因此,以营养为基础的血液学指标有望成为预测免疫治疗疗效的生物标志物。本文全面综述了营养相关血液学指标在非小细胞肺癌免疫治疗预后预测方面的研究进展及相关机制,为免疫治疗疗效的预测起到一定的临床指导意义。

1 非小细胞肺癌免疫治疗预后与血脂水平的关系

肿瘤代谢的研究起源于20世纪20年代,随着对脂质代谢的深入研究,我们认识到,血脂等脂类物质不但在多种心脑血管疾病的治疗和预后预测中具有重要意义,还可能通过调控细胞的发育分化、细胞间的交互作用、细胞膜流动性等生物学行为,在肿瘤发生、发展以及调节肿瘤免疫反应中发挥重要作用,脂类物质与肿瘤发病的相关性已成为当前肿瘤代谢领域的研究热点^[15]。

针对癌症中异常脂质代谢的治疗,通过给予脂质代谢抑制剂药物的基础研究发现,外源性脂肪酸(fatty acids, FAs)的摄取与CD36表达密切相关,CD36抑制剂对多种肿瘤的治疗效果有明显的抑制作用,同时与PD-1单抗联用能更好地发挥抗

肿瘤作用^[16-17]。硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearyl coenzyme A desaturated enzyme, SCD)是FAs合成的重要酶,与多种肿瘤的发生、发展及预后密切相关。有研究发现,以SCD1和FAs为靶点的药物可增强免疫治疗的抗肿瘤效果,乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)抑制剂TOFA可使DCs内脂类含量正常化,从而显著增强肿瘤疫苗效果^[18]。

除了FAs,胆固醇也是肿瘤免疫治疗研究中的重要脂质。肝X受体(liver X receptors, LXRs)是膳食胆固醇的主要传感器,可调节胆固醇稳态^[19]。在免疫小鼠模型中,激活LXRs显示出明显的抗肿瘤作用,LXRs激动剂可以有效诱导小鼠肿瘤消退并延长小鼠生存^[20];当LXRs激动剂GW3965与一线药物达卡巴嗪和抗CTLA-4抗体联合使用时,也表现出了明显的抗肿瘤效果^[21]。此外,由于细胞膜中的游离胆固醇可以调节T细胞的免疫应答,通过使用阿伐麦布抑制酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶(acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT),联合抗PD-1治疗在减缓肿瘤进展中有显著的疗效^[22]。不仅如此,PPAR激动剂可以通过促进肿瘤细胞使用肿瘤微环境中的脂质,增加疫苗诱导的肿瘤浸润性CD8⁺T细胞对葡萄糖的利用效能,提高肿瘤疫苗的疗效^[23]。在临床实践中,Karayama等^[24]发现,在接受PD-1抑制剂治疗的患者中,患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)随着胆固醇水平的升高而增加。然而有些研究者得出了与此相反的结论, Ma等^[25]通过研究胆固醇在T细胞移植中的作用时发现,随着胆固醇水平的下降,肿瘤免疫治疗的疗效会随之提高。为了进行验证,他们在治疗肿瘤治疗前就增加了降低胆固醇的药物,结果发现免疫治疗前胆固醇水平低者抗肿瘤作用较好。另外一项研究同样发现,通过将一种降低胆固醇注射剂在动物模型中试用发现,胆固醇水平降低能提高免疫治疗的疗效^[26]。在非小细胞肺癌的免疫治疗方面, Perrone等^[27]研究发现,血清转运蛋白ABCA1和ABCG1和被动扩散(passive diffusion, PD)介导的胆固醇流出量(cholesterol efflux capacity, CEC)能够影响接受ICIs治疗的晚期非小细胞肺癌患者的临床结果,是OS、PFS和临床获益(clinical benefit, CB)的阳性预测指标。此外,有研究表明,接受免疫治疗的非小细胞肺癌肥胖患者瘦素浓度高于正常体质

量或低体质量患者,而瘦素可以诱导促炎性脂肪因子(在脂肪组织中产生),介导肥胖中抗肿瘤免疫的增加,进而增加免疫治疗的效果^[28]。意大利一项单中心研究的数据表明,高胆固醇血症与晚期非小细胞肺癌免疫治疗后较好总生存期结果有关,并且作为低度炎症状态的表现,可以识别对免疫疗法更有可能反应的肿瘤^[29]。基础实验及不同临床分析差异的可能因为混杂因素之间存在某种相互作用,因此针对这些复杂的现象和机制需要新颖的治疗策略以及更深入的分层研究,后续可能需要大规模的前瞻性研究来阐明这些作用。

2 非小细胞肺癌免疫治疗预后与血清白蛋白水平的关系

血清白蛋白是血液中含有最高的蛋白质,其浓度直接影响脏器的功能。有研究显示,当机体免疫功能低下时,会在一定程度上抑制体内白蛋白的产生,故血清白蛋白水平不仅是一项简便的营养指标,同时能反映身体的炎症反应和免疫水平^[30-31]。不仅如此,肿瘤患者血清白蛋白水平下降是影响肿瘤生长的重要原因^[32]。研究发现,血清白蛋白能与脂肪酸结合,进而影响肿瘤细胞的生长和代谢,随着肿瘤的进展,血清白蛋白显著降低,其水平与肿瘤进展及预后密切相关^[33-34]。而且,在血清白蛋白与免疫治疗预后的关系方面,低血清白蛋白水平也是预测免疫治疗效果的重要指标。Shoji等^[35]对102例接受ICIs治疗的NSCLC患者进行了回顾性分析显示,基线血清白蛋白水平与客观反应率和疾病控制率显著相关,是OS的预后因素。一项应用纳武单抗单一治疗转移性非小细胞肺癌的研究提示,乳酸脱氢酶与白蛋白的比值是预测转移性非小细胞肺癌预后的潜在生物标记物^[36]。而且,血清白蛋白作为重要的预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI),是非小细胞肺癌接受ICIs治疗的OS独立预后因素,可以帮助临床医师正确识别非小细胞肺癌患者接受一线ICIs治疗的治疗效果^[37-38]。由此我们可以推测,血清白蛋白结合了患者的炎症和营养状态,能够全面反映机体的免疫水平,可以用来预测免疫治疗的疗效,筛选潜在获益人群,具有重要的临床预测应用价值。但现阶段不同治疗方法间血清白蛋白预后作用是否存在差异,需要在未来的研究中进行分层深入研究。

3 非小细胞肺癌免疫治疗预后与血清铁蛋白水平的关系

血清铁蛋白是重要的储铁蛋白,可反映机体铁储备情况和营养状态,与多种疾病相关,对肿瘤患者的治疗及预后具有良好的预测价值。研究表明,肿瘤患者血清铁蛋白水平升高通常提示肿瘤进展和总生存情况差,在治疗前血清铁蛋白水平较高者预后较差,且接受化疗后肿瘤患者血浆中血清铁蛋白的水平与化疗药物的应答程度有关^[39]。不仅如此,研究提示血清铁蛋白可以弥补PD-L1表达的缺失,或可以将这两个预后因素结合起来预测癌症患者免疫治疗的效果^[40]。免疫治疗前的基础血清铁蛋白水平和免疫治疗过程中的相应变化都是癌症患者强有力的独立预后因素,免疫治疗前基础血清铁蛋白水平较低的患者和免疫治疗期间血清铁蛋白下调的患者PFS较长,疾病控制率较高,说明血清铁蛋白对预测癌症患者的免疫治疗效果具有重要的临床价值^[41]。

多个研究对铁蛋白影响治疗和预后的机制进行了探索和阐释,主要包括以下方面。(1)抗氧化损伤:铁蛋白可以整合溶液中的 Fe^{2+} ,减少Fenton型反应引起的脂质过氧化^[42-43],减少化疗药物引起的活性氧损伤,从而减弱对肿瘤细胞的杀伤作用^[44];(2)促进肿瘤细胞增殖:铁蛋白可促进肿瘤细胞增殖,并降低化疗药物的疗效^[45];(3)降低化疗药物敏感性:铁蛋白表达与化疗敏感性呈负相关,研究表明多柔比星通过诱导细胞周期调节因子P21的表达发挥抑癌作用,但铁蛋白可抑制P21的表达,降低药物疗效^[46],而通过小干扰RNA下调铁蛋白表达,可增加肿瘤细胞对化疗的敏感性^[47];(4)免疫抑制:铁蛋白的高表达使巨噬细胞呈现为M2免疫抑制型,并抑制肿瘤微环境中的免疫状态^[48];(5)促进血管生成:铁蛋白可抑制肿瘤微环境中HKa(一种双链高分子量激肽原)的抗血管生成作用^[49]。

4 结语

近年来,肿瘤免疫治疗飞速发展,在某些癌种已取得较好的效果,为临床广泛应用免疫治疗提供了一个很好的前景。由于免疫治疗的机制非常复杂,有关免疫治疗的作用原理也并不十分清楚,因此寻找一种较为稳定的、可用于免疫治疗的分子标记物,筛选出适宜免疫疗法的患者群体,

是当前亟待解决的问题。尽管PD-L1表达仍是最广泛使用的预测肿瘤免疫治疗疗效的生物标志物,但PD-L1的单独表达不足以预测其疗效,PD-L1表达升高与较高的应答率无相关性。随着免疫学、分子生物学、临床统计学等学科快速发展,肿瘤患者的血液学指标有望联合各种分子病理学指标,利用最新的统计学方法建立免疫治疗的预测模型,成为一种新型的、成体系的、更加准确的预测免疫治疗疗效方法,为指导预后、提高肺癌的治疗有效率和整体生存率提供了重要参考;但如何综合多种因素构建更为准确的预测模型仍任重道远,并且营养相关血液学指标影响免疫治疗疗效的具体机制仍需要进一步研究。

作者贡献 张鹏飞: 论文书写, 文献检索及整理; 胡毅: 选题指导, 论文校审。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [J]. *Saudi Med J*, 2024, 45 (3): 326-327.
- 2 Su X, Li J, Xu X, et al. Strategies to enhance the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibody, anti-PD-L1 antibody and anti-CTLA-4 antibody in cancer therapy [J]. *J Transl Med*, 2024, 22 (1): 751.
- 3 Bailey SR, Maus MV. Gene editing for immune cell therapies [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37 (12): 1425-1434.
- 4 Huang MY, Jiang XM, Wang BL, et al. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107694.
- 5 Wu SP, Liao RQ, Tu HY, et al. Stromal PD-L1-positive regulatory T cells and PD-1-positive CD8-positive T cells define the response of different subsets of non-small cell lung cancer to PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13 (4): 521-532.
- 6 Pu YZ, Ji Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 874589.
- 7 Bie FL, Tian H, Sun N, et al. Research progress of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy related mechanisms and predictive biomarkers in NSCLC [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 769124.
- 8 Zhou YX, Zhang YQ, Guo GF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus pembrolizumab as chemotherapy-free, first-line treatment for PD-L1-positive non-small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10 (1): 107-115.
- 9 Nicholas Bodor J, Boumber Y, Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Cancer*, 2020, 126 (2): 260-270.
- 10 Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22): 2093-2104.
- 11 王舟, 汪文杰, 徐伟, 等. 微卫星不稳定型胃癌的临床意义和研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2024, 37 (2): 183-187.
- 12 Lim JU, Kang HS, Yeo CD, et al. Predictability of early changes in derived neutrophil-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13 (5): 2824-2832.
- 13 郑健宏, 田琳, 赵沛妍, 等. 非小细胞肺癌免疫治疗疗效相关生物标志物研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2024, 51 (2): 127-133.
- 14 Liu MC, Wang LW. Prognostic significance of preoperative serum albumin, albumin-to-globulin ratio, and prognostic nutritional index for patients with glioma: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (27): e20927.
- 15 Zabielska J, Sledzinski T, Stelmanska E. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibition in cancer treatment [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39 (7): 3385-3394.
- 16 Wang HP, Franco F, Tsui YC, et al. CD36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21 (3): 298-308.
- 17 Ma XZ, Xiao LL, Liu LT, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8+ T cell effector function and impairs their antitumorability [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (5): 1001-1012.
- 18 Trempolec N, Degavre C, Doix B, et al. Acidosis-induced TGF- β 2 production promotes lipid droplet formation in dendritic cells and alters their potential to support anti-mesothelioma T cell response [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (5): 1284.
- 19 Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Manochakian R, et al. Immunotherapies targeting stimulatory pathways and beyond [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1): 78.
- 20 Wu GZ, Wang QL, Xu YK, et al. Targeting the transcription factor receptor LXR to treat clear cell renal cell carcinoma: agonist or inverse agonist? [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (6): 416.
- 21 McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21 (10): 680-686.
- 22 Chekaoui A, Ertl HCJ. PPAR α agonist fenofibrate enhances cancer vaccine efficacy [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (17): 4431-4440.
- 23 元莱言, 郭振红. 肿瘤标志物对免疫细胞的调控效应及其在免疫治疗中的应用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40 (2): 405-413.
- 24 Karayama M, Inui N, Inoue Y, et al. Increased serum cholesterol and long-chain fatty acid levels are associated with the efficacy of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71 (1): 203-217.
- 25 Ma XZ, Bi EG, Huang CJ, et al. Cholesterol negatively regulates IL-9-producing CD8+ T cell differentiation and antitumor activity [J]. *J Exp Med*, 2018, 215 (6): 1555-1569.
- 26 田季平, 张剑, 周金培, 等. 免疫检查点PD-1/PD-L1小分子抑制剂的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50 (1): 1-10.
- 27 Perrone F, Favari E, Maglietta G, et al. The role of blood cholesterol quality in patients with advanced cancer receiving immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72 (7): 2127-2135.
- 28 Frąk M, Grenda A, Krawczyk P, et al. The influence of nutritional status, lipid profile, leptin concentration and polymorphism of genes encoding leptin and neuropeptide Y on the effectiveness of immunotherapy in advanced NSCLC patients [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24 (1): 937.
- 29 Perrone F, Minari R, Bersanelli M, et al. The prognostic role of high blood cholesterol in advanced cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother*, 2020, 43

- (6): 196-203.
- 30 李燕, 赵雷. 血清白蛋白预测癌症术后并发症的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39 (12): 1418-1422.
- 31 Poulia KA, Sarantis P, Antoniadou D, et al. Pancreatic cancer and Cachexia-metabolic mechanisms and novel insights [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (6): 1543.
- 32 Miura K, Hamanaka K, Koizumi T, et al. Clinical significance of preoperative serum albumin level for prognosis in surgically resected patients with non-small cell lung cancer: Comparative study of normal lung, emphysema, and pulmonary fibrosis [J]. *Lung Cancer*, 2017, 111: 88-95.
- 33 汪婧媛. 血液炎症复合指标与非小细胞肺癌患者免疫治疗预后的相关性研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- 34 Nøst TH, Alcalá K, Urbarova I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank [J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36 (8): 841-848.
- 35 Shoji F, Takeoka H, Kozuma Y, et al. Pretreatment prognostic nutritional index as a novel biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 45-51.
- 36 Menekse S, Kut E, Almuradova E. Elevated serum lactate dehydrogenase to albumin ratio is a useful poor prognostic predictor of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27 (5 Suppl): 86-94.
- 37 Oku Y, Toyokawa G, Wakasu S, et al. Impact of the pretreatment prognostic nutritional index on the survival after first-line immunotherapy in non-small-cell lung cancer patients [J]. *Cancer Med*, 2023, 12 (13): 14327-14336.
- 38 Schneider MA, Rozy A, Wrenger S, et al. Acute phase proteins as early predictors for immunotherapy response in advanced NSCLC: an explorative study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 772076.
- 39 Gao Y, Ge JT. Prognostic role of pretreatment serum ferritin concentration in lung cancer patients: a meta-analysis [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10 (33): 12230-12239.
- 40 Liu MM, Jin D, Yu WX, et al. Enhancing tumor immunotherapy by multivalent anti-PD-L1 nanobody assembled via ferritin nanocage [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (20): e2308248.
- 41 Mansour MSI, Lindquist KE, Seidal T, et al. PD-L1 testing in cytological non-small cell lung cancer specimens: a comparison with biopsies and review of the literature [J]. *Acta Cytol*, 2021, 65 (6): 501-509.
- 42 Jin XM, Jiang CJ, Zou ZZ, et al. Ferritinophagy in the etiopathogenic mechanism of related diseases [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 117: 109339.
- 43 Sergeev YV, Dolinska MB, Fielding Hejtmancik J. Apoferritin is maintaining the native conformation of citrate synthase in vitro [J]. *J Anal Pharm Res*, 2018, 7 (6): 680-684.
- 44 Wang F, Deng GD, Liang N, et al. Serum ferritin level is an effective prognostic factor for lung cancer immunotherapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24 (1): 2285367.
- 45 Soeratrarn TT, Creemers A, Meijer SL, et al. Tumor-immune landscape patterns before and after chemoradiation in resectable esophageal adenocarcinomas [J]. *J Pathol*, 2022, 256 (3): 282-296.
- 46 Lin M, Huang ZY, Chen YF, et al. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from anti-PD-1/PD-L1 therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1038715.
- 47 Tancoš V, Blichárová A, Plank L. Programmed death-ligand 1 expression in non-small cell lung carcinoma - mechanism of regulation, association with other markers, and therapeutic implication [J]. *Klin Onkol*, 2022, 35 (5): 372-376.
- 48 Feng X, Zhao TT, Liu XL, et al. Serum iron status and the risk of lung cancer: a two-sample Mendelian-randomization study [J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15 (11): 6291-6300.
- 49 Melman A, Bou-Abdallah F. Iron mineralization and core dissociation in mammalian homopolymeric H-ferritin: Current understanding and future perspectives [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020, 1864 (11): 129700.

(责任编辑:孟晓彤)