

## 非小细胞肺癌组织 PD-L1 的表达及其与临床因素的关系

赵宁<sup>a</sup>,任红亮<sup>a</sup>,潘娜<sup>a</sup>,申学杰<sup>a</sup>,吴占波<sup>a</sup>,董一楠<sup>a</sup>,魏枫<sup>a</sup>,张新伟<sup>a,b</sup>(天津医科大学肿瘤医院 a. 免疫室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室;b. 生物治疗科,天津 300060)

**[摘要]** **目的:** 探索程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 在中国非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 患者肿瘤组织中的表达水平及影响因素。**方法:** 免疫组织化学法检测 2008 年 4 月至 2014 年 8 月天津医科大学肿瘤医院 122 例 NSCLC 初治患者肿瘤组织中 PD-L1、PD-1 和 CD3<sup>+</sup>T 细胞表达情况,采用  $\chi^2$  和 kruskal-wallis 检验分析 PD-L1 表达在临床因素中分布差异性,用 Person 检验和 Spearman 检验分析 PD-L1 表达与 EGFR 基因型、CD3<sup>+</sup>T 细胞数量及淋巴细胞 PD-1 表达的相关性,以及原发灶与淋巴结 PD-L1 表达相关性。**结果:** 所有患者原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达百分比中位值 1.5% (0~93.2%), PD-L1 表达在 TNM 分期分布上有统计学差异 ( $P=0.003$ ), 与 TNM 分期呈显著正相关 ( $r=0.273, P=0.002$ ), 与性别、年龄、有无吸烟史、肿瘤最大径、病理类型、CEA 水平分布无显著相关 ( $P>0.05$ ); PD-L1 表达水平与 CD3<sup>+</sup>T 细胞数量、淋巴细胞 PD-1 表达水平无相关性, PD-L1 表达阴性、低表达和高表达与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变亦无显著相关 ( $P>0.05$ ); 48 例有淋巴结转移的 NSCLC 患者原发灶与相应转移淋巴结肿瘤细胞 PD-L1 表达水平无统计学相关性 ( $P>0.05$ )。**结论:** NSCLC 患者原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达在 TNM 分期分布上有差异, 与 CD3<sup>+</sup>T 细胞数量、淋巴细胞 PD-1 表达水平、EGFR 基因突变情况无相关性; 原发灶与相应转移淋巴结之间肿瘤细胞 PD-L1 的表达亦没有相关性。

**[关键词]** 程序性死亡配体 1; 程序性死亡因子 1; 表皮生长因子受体; 非小细胞肺癌

**[中图分类号]** R734.2; R730.2; R392.11

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2017)03-0284-06

## Expression of PD-L1 in NSCLC tissues and its correlation with clinical factors

ZHAO Ning<sup>a</sup>, REN Hongliang<sup>a</sup>, PAN Na<sup>a</sup>, SHEN Xuejie<sup>a</sup>, WU Zhanbo<sup>a</sup>, DONG Yinan<sup>a</sup>, WEI Feng<sup>a</sup>, ZHANG Xinwei<sup>a,b</sup>  
(a. Department of Immunology, National Research Center of Clinical Medicine for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Tianjin, Tianjin's Research Center of Clinical Medicine for Malignant Tumor, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy of Tianjin; b. Department of Biotherapy, Cancer Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression levels of programmed death-ligand 1 (PD-1) in cancer tissues of the patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in China and their influencing factors. **Methods:** Expressions of PD-L1, PD-1 and CD3<sup>+</sup>T cell in tumor tissues from the 122 patients with NSCLC who were hospitalized in the Cancer Hospital of Tianjin Medical University during April 2008 to August 2014 were tested by Immuno histochemistry assay.  $\chi^2$  and kruskal-wallis tests were used to analyze distribution difference of PD-L1 expression in clinical factors. Person and Spearman tests were to analyze correlation between expression of PD-L1 and EGFR genotype, number of CD3<sup>+</sup>T cell, expression of lymphocyte PD-1, and correlation between primary cancer focus and expression of lymphatic node PD-L1. **Results:** Median expression percentage of PD-L1 in cancer cells of primary tumor was 1.5% (0-93.2%) in all of the patients. Distribution of the PD-L1 expression in TNM staging had a very significant difference ( $P<0.01$ ), expression of

**[基金项目]** 国家科技支撑计划资助项目 (No. 2015BA112B12); 国家自然科学基金项目 (No. 81272221, No. 81401887)。Project supported by the National Science and Technology Support Program (No. 2015BA112B12); the National Natural Science Foundation of China (No. 81272221, No. 81401887)

**[作者简介]** 赵宁 (1990-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤生物治疗方面的研究, E-mail: 18222859235@163.com

**[通信作者]** 张新伟 (ZHANG Xinwei, corresponding author), 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤生物治疗方面的研究, E-mail: zhangxinwei@tjmuch.com

PD-L1 positively correlated with TNM staging ( $r=0.273$ ,  $P<0.01$ ) and did not significantly correlate with gender, age, smoking history, maximum tumor diameter, pathological type and level of CEA ( $P>0.05$ ); expression level of PD-L1 did not correlate with number of CD3<sup>+</sup> T cell and expression level of lymphocyte PD-1, negative, low and high expression of PD-L1 did not significantly correlate with EGFR gene mutation ( $P>0.05$ ). There was non correlation of PD-L1 expression levels of cancer cells between primary tumor and corresponding metastasis lymph nodes in the 48 NSCLC patients with lymph node metastasis ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** PD-L1 expression of primary cancer cells in the patients with NSCLC could have differences in distribution of TNM staging, and don't have correlation with number of CD3<sup>+</sup> T cell, expression level of lymphocyte PD-1 and EGFR gene mutation. Expression of PD-L1 in cancer cells also could not have correlation between primary tumor locus and corresponding metastasis lymph nodes.

[ **Key words** ] programmed death-ligand 1 ( PD-L1 ); programmed death receptor 1; epidermal growth factor receptor ( EGFR ); non-small cell lung carcinoma( NSCLC )

[ Chin J Cancer Biother, 2017, 24( 3 ): 284-289. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.012 ]

肺癌位居全球肿瘤致死原因的首位<sup>[1]</sup>,严重威胁人类的生命健康。免疫逃逸机制在肺癌发生、发展中发挥重要作用,其中,程序性死亡配体 1 ( programmed death-ligand 1, PD-L1 )备受关注。肿瘤细胞选择性表达 PD-L1<sup>[2]</sup>,与淋巴细胞上的 PD-1 结合调节肿瘤微环境,抑制 T 细胞功能,使肿瘤细胞免受机体免疫系统的监视和清除<sup>[3]</sup>,从而促进肿瘤的发生、发展。本研究采用免疫组化方法检测 NSCLC 组织中肿瘤细胞 PD-L1、CD3<sup>+</sup>T 细胞和淋巴细胞 PD-1 表达水平,探讨 PD-L1 表达是否与 CD3<sup>+</sup>T 细胞数量、PD-1 表达水平和 EGFR 基因突变存在联系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2008 年 4 月至 2014 年 8 月天津医科大学肿瘤医院就诊,行肺部根治手术并经病理确诊的 NSCLC 初治患者石蜡标本 122 例及相关临床病理资料。临床分期参照第 8 版国际肺癌肿瘤-淋巴结-转移 ( tumor-node-metastasis, TNM ) 分期: Ia 期 23 例, I b 期 8 例, II a 期 1 例, II b 期 31 例, III a 期 49 例, III b 期 9 例, IV 期 1 例。所有患者均签署知情同意书。研究方案得到医院伦理委员会批准。

### 1.2 免疫组化法检测 PD-L1 在肺癌组织中的表达

简要步骤如下:石蜡块连续切片,石蜡切片常规脱蜡、高温高压修复 2 min、3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液封闭,分别加入 PD-L1 一抗,稀释比例为 1:400( 美国 Proteintech 公司 ); PD-1 一抗,稀释比例为 1:200( 美国 Proteintech 公司 ) 和 CD3 一抗,稀释比例为 1:150 ( 英国 Abcam 公司 ), 4℃ 冰箱过夜。加入二抗增强及二抗( 中国中杉金桥公司 ), 37℃ 30 min; DAB 显色,镜下控制染色时间;苏木精复染 1~2 min, 1% 的盐酸酒精 10 s, 水洗 5 min。梯度酒精脱水,封片。

均设阳性和阴性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。检测结果由两位不了解临床病理资料及研究内容的病理科医生采用盲法判读。PD-L1 染色阳性为肿瘤细胞胞膜和(或)胞质出现棕黄色或棕褐色颗粒,PD-1 染色阳性为淋巴细胞胞膜和(或)胞质出现棕黄色或棕褐色颗粒,CD3 染色阳性为淋巴细胞胞膜出现棕黄色或棕褐色颗粒(图 1)。具体计数方法:先在低倍视野选取 5 个细胞阳性染色最密集的区域,后在高倍视野下计数,每例标本分别计数 5 个视野,取平均值为最终结果。由于国际上对 PD-L1/PD-1 表达阳性的定义尚无明确规定,PD-L1 染色结果判定根据阳性肿瘤细胞所占肿瘤细胞百分比进行半定量分析<sup>[4]</sup>,以阳性细胞百分比中位数为界 ( 15.4% ), 原发灶 PD-L1 分为阴性、低表达组和高表达组; PD-1 阳性表达率为 21.3%, 分为阴性和阳性两个组。根据 ROC 曲线临界值, CD3<sup>+</sup>T 细胞分为低表达组和高表达组。

### 1.3 统计学处理

运用统计学软件 SPSS 21.0 进行统计学分析,采用  $\chi^2$  和 kruskal-wallis 检验分析 PD-L1 表达在临床因素中分布差异性,原发灶中 PD-L1 表达与其他分子标志物相关性、原发灶与淋巴结 PD-L1 表达相关性分析采用 Person 检验和 Spearman 检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

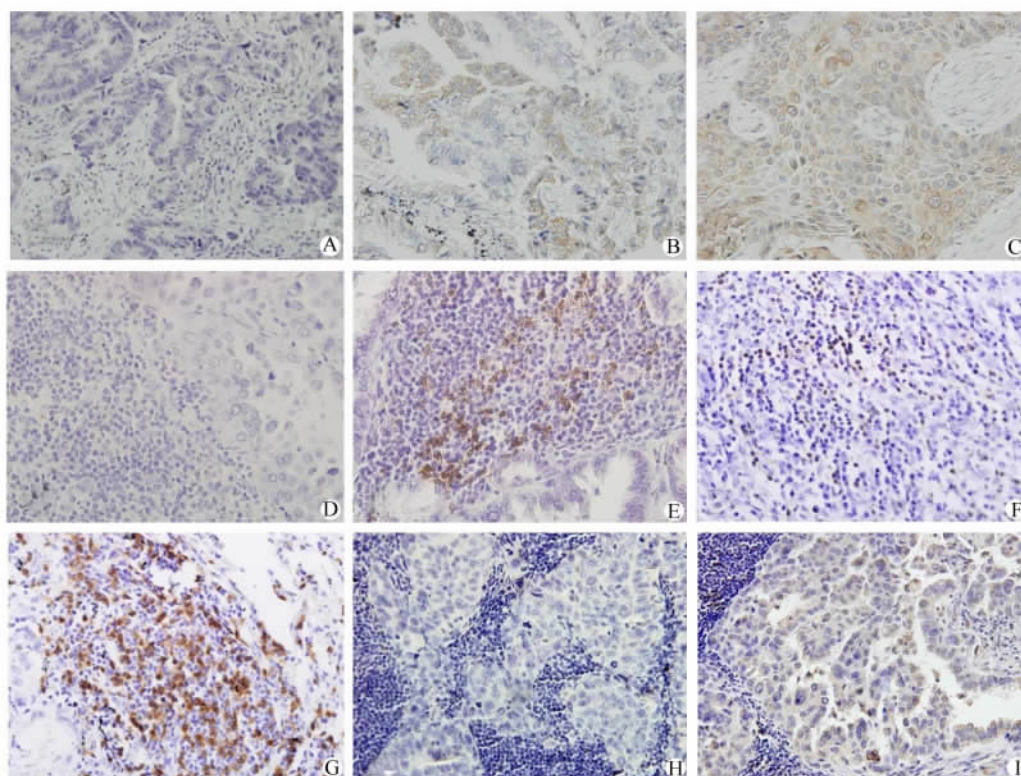
## 2 结果

### 2.1 原发灶 PD-L1 表达与临床病理资料的关系

所有患者原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达百分比中位值为 1.5% ( 0~93.2% ), 以阳性细胞百分比中位数为界,按原发灶 PD-L1 水平分为低表达组和高表达组;原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达与临床因素之间分析见表 1。122 例 NSCLC 患者中, PD-L1 表达

水平在不同性别、年龄、有无吸烟史、病理类型、肿瘤最大径、CEA 水平间无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), PD-L1 表达在不同 TNM 分期肿瘤细胞间有显著差异

( $P = 0.003$ ), 随着 TNM 分期升高, PD-L1 表达水平也升高, 二者呈显著正相关 ( $r = 0.236, P = 0.002$ ), 见图 2。



A: PD-L1(-) in primary tumor; B: PD-L1 low in primary tumor; C: PD-L1 high in primary tumor;  
 D: Lymphocyte PD-1 (-) in primary tumor; E: Lymphocyte PD-1 (+) in primary tumor; F: CD3<sup>+</sup>T cell low in primary tumor;  
 G: CD3<sup>+</sup>T cell high in primary tumor; H: PD-L1 (-) in metastatic lymph node; I: PD-L1 (+) in metastatic lymph node

图 1 免疫组化法检测 PD-L1/PD-1/CD3<sup>+</sup>T 细胞(×400)

Fig.1 Immunohistochemistry result of the expression of PD-L1/PD-1/CD3<sup>+</sup>T cell(×400)

### 2.2 原发灶中 PD-L1 表达与其他分子标志物的相关性

CD3<sup>+</sup>T 细胞计数根据 ROC 曲线临界值分为低表达组 50 例(41%)和高表达组 72 例(59%);有 EGFR 基因检测的 82 例患者中野生型 59 例(72%),突变型 23 例(28%)。原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达百分比与 CD3<sup>+</sup>T 细胞数量无统计学相关 ( $P = 0.190$ ), 见图 3; PD-L1 表达与淋巴细胞 PD-1 表达无显著相关 ( $P = 0.526$ ), 见图 4; PD-L1 表达阴性、低表达和高表达与 EGFR 基因突变无显著相关 ( $r = 0.045, P = 0.690$ ), 见图 5; PD-L1 表达与 CD3<sup>+</sup>T 细胞数量及 PD-1 间亦无显著相关 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 原发灶与淋巴结 PD-L1 表达的相关性

48 例淋巴转移患者原发灶与相应转移淋巴结

中 PD-L1 表达无显著相关 ( $P = 0.474$ ), 见图 6。

## 3 讨论

近年来以 PD-L1/PD-1 抑制剂为代表, 如 Nivolumab 和 Pembrolizumab<sup>[5-6]</sup>, 肿瘤免疫疗法取得了进展, 为无法手术治疗或已多发转移的 NSCLC 患者带来了一线希望。深入研究 PD-L1 在 NSCLC 的表达情况及其影响因素尤为重要。

PD-L1 是定位于人染色体 9q24, 编码 290 个氨基酸的穿膜蛋白<sup>[7]</sup>, 既往研究表明 PD-L1 在 NSCLC 肿瘤细胞上高表达 (20%~60%)<sup>[8-10]</sup>, 参与肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[11]</sup>。本研究发现 PD-L1 表达水平和 TNM 分期呈显著正相关。Koh 等<sup>[12]</sup>研究结果表明 PD-L1 与 TNM 分期呈正相关, 与本研究结果一致。PD-L1 与 PD-1 结合调节肿瘤微环境, 抑制活化 T 细胞

的基因及细胞因子的转录和翻译,降低 T 细胞的糖酵解,抑制效应 T 细胞活性,从而使肿瘤细胞逃避机体免疫监视和杀伤<sup>[11,13]</sup>。上述机制提示 PD-L1 过表达患者更易发生肿瘤细胞逃避机体的监视和杀伤,迅速进展,分期可能更晚。这也解释了本研究结果,分期较高患者中 PD-L1 表达水平更高。一项荟萃分析<sup>[14]</sup>结果也表明,在 NSCLC 中,肿瘤细胞过表达 PD-L1 提示侵袭性高、分期较晚。

表 1 PD-L1 表达与临床病理因素间的相关性( n )

Tab. 1 The correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics ( n )

Characteristic	N	PD-L1			P
		-	Low	High	
Age( t/a )					0.876
≤65	85	35	24	26	
>65	37	15	12	10	
Sex					0.833
Male	72	31	20	21	
Female	50	19	16	15	
Smoking status					0.061
No	63	25	14	24	
Yes	59	25	22	12	
Histological type					0.146
Adenocarcinoma	85	37	21	27	
Squamous cell carcinoma	31	11	11	9	
Adenosquamous	2	1	1	0	
Large cell carcinoma	4	1	3	0	
Tumor size( l/cm )					0.080
≤3	40	26	17	21	
>3	82	24	19	15	
TNM					0.003
I	31	20	5	6	
II	32	14	9	9	
III a	49	14	18	17	
III b + IV	10	2	4	4	
CEA( ρ <sub>B</sub> [ ng · L <sup>-1</sup> ] )					0.755
Normal	77	32	24	21	
High	45	18	12	15	

TNM: tumor node metastasis

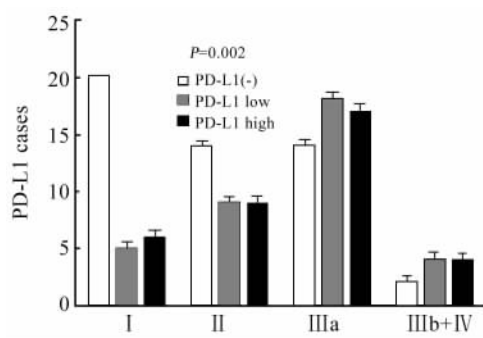


图 2 TNM 各分期中 PD-L1 表达情况

Fig. 2 PD-L1 expression in different TNM stage

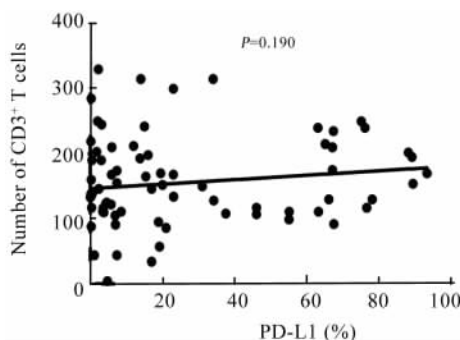


图 3 原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达与 CD3<sup>+</sup> T 细胞相关性

Fig. 3 The relationship between PD-L1 expression of cells in primary tumor and number of CD3<sup>+</sup> T cell

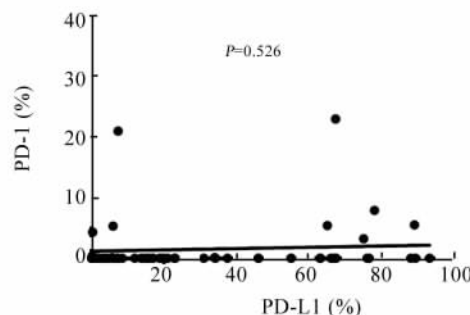


图 4 原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达与淋巴细胞 PD-1 表达相关性

Fig. 4 The relationship between PD-L1 expression of cells in primary tumor and PD-1 expression of lymphocyte

本研究中 PD-L1 表达与一些分子标志物无明显相关性,如 CD3<sup>+</sup> T 细胞、淋巴细胞 PD-1 和 EGFR 基因突变情况。Schmidt 等<sup>[15]</sup>研究表明肿瘤细胞 PD-L1 表达水平与淋巴细胞 PD-1 呈正相关性。令人惊讶的是, Marius 等<sup>[16]</sup>研究使用 SP142 抗体时,

PD-L1 表达与淋巴细胞 PD-1 表达存在显著正相关性, 而使用 SP263 和 28-8 抗体时则没有这种相关性。不仅如此, 肿瘤细胞 PD-L1 表达与 *EGFR* 基因突变水平的关系也存在争议。Azuma 等<sup>[18]</sup>观察到 PD-L1 表达与 *EGFR* 突变存在显著正相关, 而 Mei 等<sup>[19]</sup>发现 PD-L1 表达和 *EGFR* 突变之间存在负相关。Mu 等<sup>[20]</sup>研究结果则表明 PD-L1 表达与 I 期 NSCLC 患者 *EGFR* 和 *ALK* 突变情况无显著相关。本研究结果支持后者结论。本研究还发现原发灶与相应转移淋巴结之间 PD-L1 表达水平亦无相关性, 具体原因尚不明确, 可能与 PD-L1 表达受多种因素调节, 以及肿瘤异质性等有关。

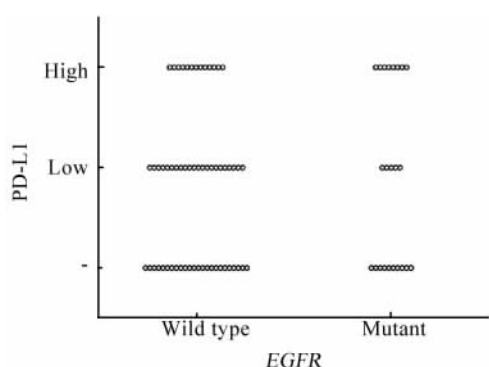


图 5 PD-L1 表达与 *EGFR* 基因突变情况的相关性  
Fig. 5 The relationship between PD-L1 expression and *EGFR* mutant status

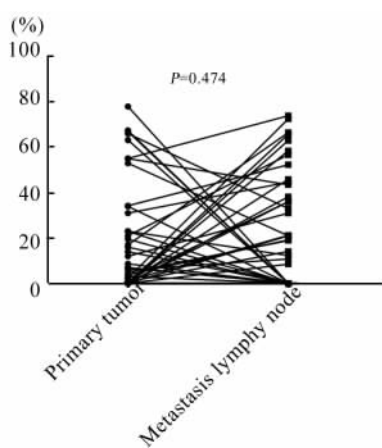


图 6 原发灶与淋巴结 PD-L1 表达相关性  
Fig. 6 The relationship between PD-L1 in primary tumor and metastaticallymph node

目前 PD-L1 表达与临床因素之间的相关性仍然存在争议, 究其原因, 可能有一下几点: 首先, 种族差异可能是导致不同结果的主要原因; 其次, 目前大多数

研究使用免疫组化法评估肿瘤组织中 PD-L1 的表达水平, 而国际上并没有十分明确的阳性界定标准, 一些研究使用 5% 作为分界值<sup>[21]</sup>, 一些研究将中位数作为分界值<sup>[22]</sup>。第三, PD-L1 的表达机制<sup>[23-24]</sup>有两种, 一种是肿瘤细胞癌基因诱导, 另一种肿瘤免疫微环境中免疫细胞分泌细胞因子(如干扰素  $\gamma$ )诱导。上述原因为评估 PD-L1 表达及分析其影响因素增加了难度。

本研究存在一些局限性, 一是回顾性分析, 样本量相对较少, *EGFR* 突变患者数量有限; 二是仅选用一种抗体检测 PD-L1 表达情况, 以中位值为界定阳性标准, 没有采用不同的抗体以及阳性界值进一步分析; 三是患者群体缺乏应用 PD-L1/PD-1 抗体疗效的相关数据。

综上所述, 本研究结论为 NSCLC 患者原发灶肿瘤细胞 PD-L1 表达在 TNM 分期分布上有差异, 而与 CD3<sup>+</sup>T 细胞数量、淋巴细胞 PD-1 表达水平、*EGFR* 基因突变情况无相关性; 原发灶与相应转移淋巴结之间 PD-L1 表达水平也没有关联。考虑到 PD-L1 与 TNM 分期之间关系, 下一步将患者重新分组, 进一步分析 PD-L1 表达在 NSCLC 患者中的预后意义。

[ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[ J ]. CA Cancer J Clin, 2015, 65( 2 ): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.

[ 2 ] SUYA D, RU J, XIAO Z, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases[ J ]. Cellular Immunology, 2014, 290( 1 ): 72-79. DOI:10.1016/j.cellimm.2014.05.006.

[ 3 ] GAJEWSKI T F, WOO S R, ZHA Y, et al. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor micro-environment[ J ]. Curr Opin Immunol, 2013, 25( 2 ): 268-276. DOI:10.1016/j.coi.2013.02.009. Epub 2013 Apr 8.

[ 4 ] WEST R B, RUBIN B P, MILLER M A, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells[ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103( 3 ): 690-695. DOI: 10.1073/pnas.0507321103. DOI: 10.1073/pnas.0507321103.

[ 5 ] GETTINGER SN, HORN L, GANDHI L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab ( anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538 ) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer[ J ]. J Clin Onco, 2015, 33( 18 ): 2004-2012. DOI:10.1200/JCO.2014.58.3708.

[ 6 ] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer ( KEYNOTE-010 ): a randomised controlled trial[ J ]. Lancet, 2016, 387( 10027 ): 1540-1550. DOI: 10.1016/S0140-6736( 15 )01281-7.

[ 7 ] DONG H, ZHU G, TAMADA K, et al. B7-H1, a third member

- of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[ J ]. *Nat Med*, 1999, 5( 12 ): 1365-1369. DOI: 10.1038/70932.
- [ 8 ] KIM M Y, KOH J, KIM S, et al. Clinicopathological analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: comparison with tumor-infiltrating T cells and the status of oncogenic drivers[ J ]. *Lung Cancer*, 2015, 88( 1 ): 24-33. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.016.
- [ 9 ] KERR K M, TSAO M S, NICHOLSON A G, et al. Committee, programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art? [ J ]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10( 7 ): 985-989. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000526.
- [ 10 ] MAO Y, LI W, CHEN K, et al. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[ J ]. *Oncotarget*, 2015, 6( 5 ): 3452-3461. DOI: 10.18632/oncotarget.3097.
- [ 11 ] SAHINER I, VURAL G U. Positron emission tomography/computerized tomography in lung cancer[ J ]. *Quant Imaging Med Surg*, 2014, 4( 3 ): 195-206. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.03.05.
- [ 12 ] KOH J, GO H, KEAM B, et al. Clinicopathologic analysis of programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand 1 and 2 expressions in pulmonary adenocarcinoma: comparison with histology and driver oncogenic alteration status[ J ]. *Mod Pathol*, 2015, 28( 9 ): 1154-1166. DOI: 10.1038/modpathol.2015.63.
- [ 13 ] PEARCE E J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence[ J ]. *Immunity*, 2013, 38( 4 ): 633-643. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.005.
- [ 14 ] PIN W, DANG W, JUN L, et al. PD-L1 and Survival in solid tumors: a meta-analysis[ J/OL ]. *PLoS One*, 10( 6 ): e0131403. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0131403>. DOI: 10.1371/journal.pone.0131403.
- [ 15 ] SCHMIDT L H, KÜMMEL A, GÖRLICH D, et al. PD-1 and PD-L1 expression in NSCLC indicate a favorable prognosis in defined subgroups[ J/OL ]. *PLoS One*, 2015, 10( 8 ): e0136023. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136023>. DOI: 10.1371/journal.pone.0136023.
- [ 16 ] MARIUS I, ALEXANDER T F, CATHERINE B, et al. PD-L1 expression in basaloid squamous cell lung carcinoma: relationship to PD-1<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating T cells and outcome[ J ]. *Mod Pathol*, 2016, 29( 12 ): 1552-1564. <http://www.nature.com/modpathol/journal/v29/n12/full/modpathol2016149a.html>. DOI: 10.1038/modpathol.2016.149.
- [ 17 ] COOPER W A, TRAN T, VILAIN R E, et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma[ J ]. *Lung Cancer*, 2015, 89( 2 ): 181-188. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.05.007.
- [ 18 ] AZUMA K, OTA K, KAWAHARA A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small cell lung cancer[ J ]. *Ann Oncol*, 2014, 25( 10 ): 1935-1940. DOI: 10.1093/annonc/mdu242.
- [ 19 ] MEI J, LIU Y, LI Q, et al. PD-1/PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer and its correlation with EGFR/KRAS mutations [ J ]. *Cancer Bio Ther*, 2016, 17( 4 ): 407-413. DOI: 10.1080/15384047.2016.1156256.
- [ 20 ] MU C Y, HUANG J A, CHEN Y, et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation[ J ]. *Med Oncol*, 2011, 28( 3 ): 682-688. DOI: 10.1007/s12032-010-9515-2.
- [ 21 ] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[ J ]. *N Engl J Med*, 2012, 366( 6 ): 2443-2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- [ 22 ] BORGHAEI H, PAZARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [ J ]. *N Engl J Med*, 2015, 373( 2 ): 1627-1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [ 23 ] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12( 4 ): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [ 24 ] RECH A J, VONDERHEIDE R H. Dynamic interplay of oncogenes and T cells induces PD-L1 in the tumor microenvironment [ J ]. *Cancer Discov*, 2013, 3( 12 ): 1330-1332. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0775.
- [ 收稿日期 ] 2016 - 11 - 21 [ 修回日期 ] 2017 - 02 - 25  
[ 本文编辑 ] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中数字用法的要求

本刊严格执行国家标准《出版物上数字用法的规定》，文稿中凡是可以使用阿拉伯数字且很得体的地方，均应使用阿拉伯数字。(1) 公历世纪、年代、年、月、日和时、分、秒、时刻必须使用阿拉伯数字，如 20 世纪 90 年代、2006 - 02 - 15、5 h、30 min、30 s、14: 36: 08 等；年份不能用简称，“1998 年”不能写作“98 年”。(2) 物理量量值必须使用阿拉伯数字。(3) 非物理量量词前面数字一般也应使用阿拉伯数字，如 3 支、5 根等。(4) 数值范围的表达要求：5 万至 10 万应写成 5 万 ~ 10 万，不能写成 5 ~ 10 万； $3 \times 10^9$  至  $5 \times 10^9$  应写成  $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ ，或  $(3 \sim 5) \times 10^9$ ，不能写成  $3 \sim 5 \times 10^9$ ；60% 至 70% 不能写成 60 ~ 70%，应写成 60% ~ 70%； $25.5 \pm 0.5$  mg 应写成  $(25.5 \pm 0.5)$  mg。(5) 带单位的量值相乘时，每个数值后单位不能省略，如 4 mm × 2 mm × 3 mm，不能写成  $4 \times 2 \times 3$  mm 或  $4 \times 2 \times 3$  mm<sup>3</sup>。

(本刊编辑部)