

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.05.010

· 综述 ·

嗜酸性粒细胞在肺癌免疫治疗中作用的研究进展

Research progress in the role of eosinophil in immunotherapy of lung cancer

高原 综述; 石荟, 白冲 审阅(海军军医大学第一附属医院 呼吸与危重症医学科, 上海 200433)

[摘要] 嗜酸性粒细胞(Eos)是一种多功能免疫细胞,在外周血循环和组织中均有分布,主要受IL-5和IL-33所诱导产生。Eos与肺癌在内的多种肿瘤存在相互作用,能够通过直接杀伤、免疫调节、促进肿瘤血管正常化等方式发挥抗肿瘤作用,其功能受诱导的细胞因子、所处的肿瘤微环境(TME)、肿瘤的病理类型、作用的时间不同而具有较强的可塑性。免疫检测点抑制剂(ICI)作为一种新兴免疫疗法极大改变了肺癌的治疗模式,然而,目前在临床实践中,仍然缺乏能够较为稳定且有效地预测其疗效和免疫相关不良反应的生物标志物。相较于PD-L1表达水平、肿瘤突变负荷等生物标志物,Eos作为一种常见的循环血细胞具有检测成本低、易获取等优点。有多项研究发现,Eos在肺癌免疫治疗中的特殊改变,且与患者预后和不良反应有一定的相关性。进一步深入开展相关的机制和临床研究后,Eos将具有成为肺癌免疫治疗中有效生物标志物的能力。

[关键词] 嗜酸性粒细胞;非小细胞肺癌;免疫治疗;生物标志物

[中图分类号] R734.2; R730.51; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)05-0501-06

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其在世界范围内发病率第二、病死率第一。而在中国,肺癌的发病率及病死率均为所有癌症之首^[1]。免疫检测点抑制剂(ICI)通过调节免疫系统对抗肿瘤细胞,改变了非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)的治疗模式,显著提高了肺癌治疗的应答率和持久性^[2]。作为一种新兴疗法,免疫治疗疗效预测和评估的有效生物标志物仍在持续探索中。嗜酸性粒细胞(eosinophil, Eos)作为一种多功能白细胞,其在生理和病理状态下的作用均被广泛研究,近年来,其与肿瘤的相互作用,以及与免疫治疗疗效和不良反应的相关性也备受关注^[3]。本文通过对Eos与肿瘤相互作用以及肺癌免疫治疗相关的研究进行综述,以期对其在肺癌免疫治疗中的应用有更深入的认识。

1 Eos与肿瘤的相互作用

在炎症状态下,Eos的前体细胞在骨髓中依赖IL-5进行成熟和活化。随后进一步受到肿瘤细胞及其引发的炎症或坏死反应的影响,以及瘤周或瘤内的免疫细胞(如淋巴细胞、肥大细胞、DC等)分泌的多种趋化因子所吸引,促使其被招募至肿瘤部位。这些趋化因子包括细胞因子(如IL-4、IL-5、IL-13、IL-33)、趋化因子(如CCL-11、CCL-24、CCL-26)和黏附分子(如整合素 β)等^[4]。Eos到达肿瘤部位后,通过一系列机制发挥抗肿瘤或促肿瘤作用。

1.1 Eos的抗肿瘤作用

Eos可通过直接或间接作用发挥抗肿瘤效应。

通过体外研究发现,Eos通过以下几种方式来发挥抗肿瘤作用:(1)直接杀伤作用,Eos受IL-33诱导后黏附于肿瘤细胞,通过嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPX)和颗粒酶B(granzyme B, GZB)与CD11b/CD18极化为免疫突触,进一步通过接触依赖性脱颗粒对肿瘤细胞产生直接杀伤作用,外源性补充IL-33能够显著减少小鼠肺转移的发生,且耗竭Eos会限制该作用的发挥^[5-6]。(2)招募、激活、促进抗肿瘤免疫细胞成熟,Eos能通过产生趋化因子、免疫佐剂CpG以及LPS等物质直接或间接招募免疫细胞,使其发挥抗肿瘤细胞毒作用^[7-8];此外,Eos所释放的主要碱性蛋白能够促进髓系树突样细胞和浆细胞树突样细胞的成熟,使其在肿瘤微环境(TME)中发挥免疫调节作用^[9]。(3)促进肿瘤血管正常化,Eos能够通过IFN- γ 诱导肿瘤内巨噬细胞向M1表型分化,该表型产生的血管内皮生长因子大大减少,促使肿瘤血管正常化,以减少肿瘤血管渗漏,造成灌注减少以达到抗肿瘤作用^[8]。

1.2 Eos的促肿瘤作用

Eos在部分情况下表现出与肿瘤增殖的相关性。DA SILVA等^[10]发现,在CCL-3缺失致Eos浸润减少的小鼠口腔癌模型中,肿瘤的侵袭性明显下降。在不同的TME中,Eos由以下多种机制来发挥其促肿瘤

[基金项目] 上海市卫健委协同创新集群项目(No. 2020CXJQ03)

[作者简介] 高原(1994—),男,硕士生,主要从事肺恶性肿瘤免疫治疗的基础与临床研究。E-mail: 727732560@qq.com

[通信作者] 白冲, E-mail: Chongbai@smmu.edu.cn

活性:Eos能够通过上调肿瘤细胞中Ki-67、PCNA及Bcl-2的表达,下调Fas、FasL的表达以促进肿瘤细胞的增殖并抑制其凋亡^[11];通过产生CCL-22间接限制NK细胞和M1巨噬细胞的数量,促进肿瘤生长^[12];通过产生吲哚胺2,3-双加氧酶抑制效应T细胞以发挥免疫抑制作用,造成癌细胞的免疫逃逸现象^[13];通过促进IL-4、IL-13的表达,进一步诱导巨噬细胞向免疫抑制为特征的M2巨噬细胞分化^[14];以及通过产生表皮生长因子(EGF)诱导肿瘤细胞生长、转化生长因子- β 1促进上皮细胞间质转化、分泌基质金属蛋白酶如MMP2和MMP9促进基质重塑等^[15]。

1.3 Eos与肺癌作用的特点

Eos与肺癌的作用同样表现为抗肿瘤和促肿瘤的两面性。早在1995年,NSCLC的体外模型就证实了肺癌细胞能够产生以IL-5为主的2型细胞因子以募集Eos^[16]。既往研究结果^[12,17]表明,在转移性肺癌病灶中,由肿瘤产生的IL-5所诱导的Eos能够产生CCL-22并进一步募集调节性T(Treg)细胞。Treg细胞抑制了NK细胞产生IFN- γ ,限制巨噬细胞向M1表型分化,从而形成了促进肿瘤生长的TME。IL-5的缺乏同样能够减少其他种类肿瘤肺转移的能力,且肿瘤组织中存在的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)以及CCL-11有助于该作用的发挥^[18-19]。然而,在其他NSCLC的体外模型研究中发现,II型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)在肺癌早期分泌IL-13以促进上皮细胞分泌趋化因子招募Eos,在免疫应答阶段,ILC2进一步分泌IL-5促使这些受招募的Eos分泌CXCL-9、CXCL-10和CCL-17,进一步招募CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞至TME中,以发挥抗肿瘤作用^[20]。中和IL-5会减少Eos的募集并且增加肺癌的严重程度,外源性引入IL-5能够增加Eos浸润并抑制肿瘤的生长^[21]。在肺癌中同样观察到了Eos通过促进肿瘤血管正常化以抗肿瘤的能力^[8]。

综上所述,Eos作为TME的一部分,其功能受肿瘤细胞、局部炎症反应以及免疫细胞的相互作用而随着时间的动态变化,具有一定的可塑性。相较于巨噬细胞和中性粒细胞,Eos的功能受外界影响较大,随着周围的刺激(如细胞因子、外泌体)的不同而有所变化。由IL-33和IFN- γ 所诱导的Eos更多地发挥了抗肿瘤作用,而IL-5所诱导的Eos相对更倾向于发挥促肿瘤作用。不同的肿瘤细胞类型、定植环境以及基因表达谱同样造就了其发挥作用的改变。

2 Eos在肺癌免疫治疗中的作用

临床前研究已经充分证明了Eos在肿瘤的发生发展和抗肿瘤作用中发挥了重要作用,在肺癌的免

疫治疗中,同样有许多研究观察到Eos在治疗过程中的特殊变化,且部分研究发现Eos水平的改变同肺癌免疫治疗的疗效和预后以及免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)存在一定的相关性。这些研究提示了Eos在ICI治疗中作为预测性生物标志物的潜在价值。

2.1 Eos在肺癌免疫治疗中的特点

STANKOVIC等^[22]对NSCLC组织内的免疫细胞进行分析后发现,Eos约占NSCLC中所有免疫细胞的0.4%,其数量与中性粒细胞、肥大细胞呈正相关,提示其构成的TME更容易产生粒细胞性炎症。血Eos水平常在接受ICI治疗后上调,一项研究纳入了28例接受ICI治疗的NSCLC患者,包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和阿替利珠单抗治疗,分别在基线和治疗3个周期后收集了患者的外周血标本进行流式细胞仪分析发现,相较于化疗,接受ICI治疗的患者存在治疗后血Eos水平显著增加的现象^[23]。通过和Eos相关疾病的表现改变可以间接评估Eos对ICI治疗的反应:一项研究在ICI治疗前和治疗后4周期测定了95例患者的呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)和肺功能水平发现,在抗PD-1治疗后,所有患者均表现为循环血Eos数量的升高;进一步观察发现,患有慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的患者群体以FeNO的显著升高为主要表现,未患有COPD的患者则以循环血Eos水平的显著升高为主要表现^[24]。还有研究^[25]通过构建NSCLC小鼠荷瘤模型并对肿瘤进行射线局部照射,观察到放疗后出现了瘤内Eos诱导T细胞的浸润并进一步改变肿瘤TME的现象,耗竭Eos则使该现象消失。进一步在患者群体中观察发现,血Eos水平与组织Eos浸润水平存在正相关,提示了肺癌免疫治疗合并放疗的患者群体中Eos影响其疗效的可能机制。

2.2 Eos与肺癌免疫治疗疗效和患者预后的相关性

一系列研究发现,Eos与肺癌免疫治疗疗效和患者预后存在着一定的相关性,但各个研究所选取的Eos评估指标并不完全相同,如绝对Eos计数(absolute eosinophil count, AEC)、相对Eos计数(relative eosinophil count, REC)、Eos动态变化特点等。这些研究主要是临床回顾性研究,它们确定分组阈值的方法主要包括受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)、X-tile软件、参照既往的观察性研究结果,或采用研究队列的中位表达水平作为划分标准。

TANIZAKI等^[26]发现,对于表达PD-L1 $\geq$ 50%的晚期NSCLC患者,在二线及后线使用纳武利尤单抗

时,治疗前AEC>150个/ μ L与更好的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)显著相关。SIBILLE等的研究结果^[27]表明,治疗前血Eos水平与患者的预后无显著关联,然而,在治疗过程中以8~12周为周期评估患者病情时,首次或第二次评估中REC增高的患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)显著提高。在另一项研究^[28]中发现,在ICI治疗过程中,AEC会出现进行性的增加,且在疾病进展后下降,AEC的基线及治疗过程的中动态变化水平与较长的治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)显著相关。在最近的一项回顾性研究^[29]中发现,对于肺癌新辅助免疫治疗的患者,REC增高的患者其显著病理缓解(major pathological response, MPR)率较高,同无事件生存期、OS无显著关联。一项研究^[30]用癌症基因组图谱数据库数据,通过LASSO Logistics回归和SVM-RFE法分析了对肺癌免疫治疗应答者和无应答者的差异表达基因,构建了Logistics评分模型,该评分较高的患者对免疫治疗的应答率较高,且Eos数量与该模型的Logistics评分呈正相关。

然而并不是所有回顾性研究中均观察到Eos对免疫治疗疗效和预后的预测价值,BRYANT等^[31]回顾了821例NSCLC患者在度伐利尤单抗治疗前的循环血细胞信息发现,治疗前较高的中性粒细胞和淋巴细胞比率与较差的PFS和OS相关,但未发现Eos对于患者预后的预测能力。

目前,关于Eos与肺癌免疫治疗关系的研究仍以回顾性为主,前瞻性研究较少。在一项2期临床试验PEOPLE (NTC03447678)^[32]中纳入了65例一线帕博利珠单抗治疗的PD-L1<50%且EGFR、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)为野生型的晚期NSCLC的患者,采集患者治疗前、后的循环血标本,发现首次评估时的循环血Eos水平与良好的PFS显著相关。另一组研究^[33]对31例接受新辅助治疗的NSCLC患者的手术标本及109个鳞状细胞癌的活检组织进行了评估,在活检组织中发现,组织Eos浸润水平与PD-L1表达水平 $\geq 50\%$ 存在显著相关性,而1%的切点无统计学差异。该研究进一步制定了免疫相关病理反应标准(immune-related pathologic response criteria, irHPC),组织Eos浸润水平高的患者irHPC评分较高,且该评分与较好的2年无病生存(disease-free survival, DFS)率和2年OS率呈正相关。部分研究人员尝试通过对Eos所释放的胞内颗粒进行染色以探讨Eos对肺癌的影响,如YE等通过对肺癌切除标本及其邻近肺组织的EPX的表达强度进行分级发现,较高的EPX表达与较差的预后以及淋巴结转移风险相关^[34]。

2.3 Eos与irAE的相关性

自ICI在临床中应用以来,引起的irAE已被广泛报道。ICI能够阻断癌细胞的免疫逃逸,同时可能干扰正常细胞的免疫防御机制,导致其可能影响身体的任何器官和系统。irAE通常较为轻微,且能够治疗和逆转,但在某些情况下可能导致永久性损伤^[35]。在获批使用ICI治疗的多种癌症中,观察到Eos与影响呼吸系统、皮肤、肝、肾和心等器官的多种irAE有关^[36-37]。肺癌患者中发生严重irAE的风险较高,其中以呼吸系统、胸腔和纵隔疾病最为常见^[38]。

2.3.1 肺癌治疗中与Eos相关的呼吸系统irAE

多项研究观察到了Eos与肺癌多种呼吸系统irAE的关系。一项针对治疗前Eos水平与检查点抑制剂相关性肺炎(checkpoint inhibitor-related pneumonitis, CIP)关联的回顾性研究^[39]纳入了300例ICI治疗的NSCLC患者,其中54例(18%)发生了CIP,这些患者的血Eos水平明显高于其他患者,同时拥有更好的PFS和ORR表现。另一项研究^[40]分析了430例接受ICI治疗的肺癌患者的治疗前后的外周血后发现,在CIP患者中,Eos水平在ICI治疗开始(at baseline, 记为 E_{bas})、诊断CIP时(at endpoint, 记为 E_{end})和诊断后1周(at follow-up, 记为 E_{fol})有不同程度的变化,表现为 E_{end}/E_{bas} 降低,且同CIP的严重程度相关。当 $E_{end}/E_{bas}<0.5$ 时,CIP的危险性和严重程度增加;对于非重症CIP患者,当 $E_{end}/E_{bas}<0.5$ 时,CIP的危险性和严重程度增加,当 $E_{fol}/E_{bas}\geq 1.0$ 时,CIP患者的OS和CIP后生存时间显著延长。在一些病例中,ICI治疗后发生了免疫相关性胸膜炎、胸腔积液以及气道炎,同样能够观察到显著的Eos浸润。WASSMER等^[41]首次报告了一例采用度伐利尤单抗治疗的既往患有阻塞性肺病的NSCLC患者,在ICI治疗后2个月内发生了3次喘息急性加重,其中2次为重度,每次发作均需要更大剂量的强的松才能控制症状,后进一步予以抗IL-5R药物贝那利珠单抗(benralizumab)耗竭Eos后患者的临床症状得到了显著改善。

2.3.2 肺癌治疗中与Eos相关的其他irAE

一项研究^[42]回顾了273例发生皮肤相关irAE的患者,记录到13例(5%)发生了17个Eos相关的irAE,以皮疹和皮肤瘙痒为主要表现,同时Eos增多与更高等级的皮肤irAE(3级或以上)相关。同时,Eos与大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid, BP)的相关性同样被提及,在一个纳入45例ICI诱发BP患者的研究中,多数患者均表现为上皮下疱、炎症反应以及大量Eos浸润的典型表现,少数患者通过ELISA法或免疫印迹法确诊;ICI治疗后开始出现皮肤症状的中位时间为35(4~260)周,诊断BP的中位时间为

48(5~286)周,症状多数需要通过免疫抑制剂治疗或中断ICI治疗予以控制^[43]。另外,部分患者表现为治疗后高嗜酸性粒细胞综合征。SCAVION等^[44]分析了37例ICI治疗后发生Eos增多症的患者,Eos绝对值峰值的中位数为 $2.7(0.8\sim90.9)\times 10^9$ 个/L,中位时间为15(4~139)周,一些患者伴有其他的irAE表现,经皮质类固醇类药物治或停用ICI后得到缓解,部分患者继续用药后Eos增多症同样得到部分缓解。一项纳入95例ICI治疗的肺癌患者的研究中发现,约有55.8%的患者发生了irAE,单因素和多因素Logistic回归分析分别提示了高AEC是irAE的危险因素和独立预测因素,Landmark分析提示在开始抗PD-1/PD-L1治疗120 d后,irAE组的存活率高于非irAE组^[45]。

3 结 语

Eos与肿瘤间存在的直接或间接相互作用已在多项体外和动物模型中所证实,在临床研究中同样发现其基线水平和治疗后动态变化模式与肺癌免疫治疗的疗效、患者预后以及irAE的相关性。目前,Eos的进一步应用仍面临一些挑战,如循环血和组织中的Eos水平通常较低,且易于受到其他疾病以及昼夜变异性的影响;另一方面,当前大多数关于Eos与肺癌免疫治疗相关性的研究为回顾性设计,存在混杂因素多、数据缺失等问题。因此,Eos展现出成为预测肺癌免疫治疗疗效的成熟生物标志物的潜力,但为了提升其临床应用价值,需进一步阐明其在肺癌免疫治疗中的具体角色和作用机制,以期能够在临床实践中更好地发挥其作用。

[参 考 文 献]

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J/OL]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920425/>. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] MCNAMEE N, DA SILVA I P, NAGRIAL A, *et al.* Small-cell lung cancer-an update on targeted and immunotherapies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8129[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10179261/>. DOI: 10.3390/ijms24098129.
- [3] SOYANO A E, DHOLARIA B, MARIN-ACEVEDO J A, *et al.* Peripheral blood biomarkers correlate with outcomes in advanced non-small cell lung Cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 129[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251165/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0447-2.
- [4] MACK E A, PEAR W S. Transcription factor and cytokine regulation of eosinophil lineage commitment[J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(1): 27-33. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000552.
- [5] LUCARINI V, ZICCHEDDU G, MACCHIA I, *et al.* IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6): e1317420[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486175/>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1317420.
- [6] ANDREONE S, SPADARO F, BUCCIONE C, *et al.* IL-33 promotes CD11b/CD18-mediated adhesion of eosinophils to cancer cells and synapse-polarized degranulation leading to tumor cell killing[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1664[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6895824/>. DOI: 10.3390/cancers11111664.
- [7] O'FLAHERTY S M, SUTUMMAPORN K, HÄGGTOFT W L, *et al.* TLR-stimulated eosinophils mediate recruitment and activation of NK cells *in vivo*[J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(6): 417-424. DOI: 10.1111/sji.12554.
- [8] CARRETERO R, SEKTIOGLU I M, GARBI N, *et al.* Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8⁺ T cells[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(6): 609-617. DOI: 10.1038/ni.3159.
- [9] LOTFI R, LOTZE M T. Eosinophils induce DC maturation, regulating immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(3): 456-460. DOI: 10.1189/jlb.0607366.
- [10] DA SILVA J M, MOREIRA DOS SANTOS T P, SOBRAL L M, *et al.* Relevance of CCL3/CCR5 axis in oral carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51024-51036. DOI: 10.18632/oncotarget.16882.
- [11] XIE F, LIU L B, SHANG W Q, *et al.* The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell[J]. *Cancer Lett*, 2015, 364(2): 106-117. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.029.
- [12] ZAYNAGETDINOV R, SHERRILL T P, GLEAVES L A, *et al.* Interleukin-5 facilitates lung metastasis by modulating the immune microenvironment[J/OL]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1624-1634[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401663/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2379.
- [13] ASTIGIANO S, MORANDI B, COSTA R, *et al.* Eosinophil granulocytes account for indoleamine 2, 3-dioxygenase-mediated immune escape in human non-small cell lung cancer[J/OL]. *Neoplasia*, 2005, 7(4): 390-396[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1501151/>. DOI: 10.1593/neo.04658.
- [14] KRATOCHVILL F, NEALE G, HAVERKAMP J M, *et al.* TNF counterbalances the emergence of M2 tumor macrophages[J/OL]. *Cell Rep*, 2015, 12(11): 1902-1914[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581986/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.033.
- [15] GRISARU-TAL S, ITAN M, KLION A D, *et al.* A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(10): 594-607[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/2951476/>. DOI: 10.1038/s41568-020-0283-9.
- [16] ALVES A, DIAS M, CAMPAINHA S, *et al.* Peripheral blood eosinophilia may be a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy[J/OL]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(5): 2716-2727[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8182546/>. DOI: 10.21037/jtd-20-3525.
- [17] WAN J, CAI W, WANG H X, *et al.* Role of type 2 innate lymphoid cell and its related cytokines in tumor immunity[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3249-3257. DOI: 10.1002/jcp.29287.
- [18] SIMSON L, ELLYARD J I, DENT L A, *et al.* Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils

- in tumor immune surveillance[J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4222-4229. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4222.
- [19] CURRAN C S, EVANS M D, BERTICS P J. GM-CSF production by glioblastoma cells has a functional role in eosinophil survival, activation, and growth factor production for enhanced tumor cell proliferation[J]. *J Immunol*, 2011, 187(3): 1254-1263. DOI: 10.4049/jimmunol.1001965.
- [20] SARANCHOVA I, HAN J, ZAMAN R, *et al.* Type 2 innate lymphocytes actuate immunity against tumours and limit cancer metastasis[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2924[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811448/>. DOI: 10.1038/s41598-018-20608-6.
- [21] IKUTANI M, YANAGIBASHI T, OGASAWARA M, *et al.* Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity[J]. *J Immunol*, 2012, 188(2): 703-713. DOI: 10.4049/jimmunol.1101270.
- [22] STANKOVIC B, BJØRHOVDE H A K, SKARSHAUG R, *et al.* Immune cell composition in human non-small cell lung cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3101[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367276/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03101.
- [23] FAMELI A, NARDONE V, SHEKARKAR AZGOMI M, *et al.* PD-1/PD-L1 immune-checkpoint blockade induces immune effector cell modulation in metastatic non-small cell lung cancer patients: a single-cell flow cytometry approach[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 911579[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9515511/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.911579.
- [24] SUZUKI Y, INUI N, KARAYAMA M, *et al.* Effect of PD-1 inhibitor on exhaled nitric oxide and pulmonary function in non-small cell lung cancer patients with and without COPD[J/OL]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1867-1877[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709515/>. DOI: 10.2147/COPD.S214610.
- [25] CHENG J N, LUO W, SUN C D, *et al.* Radiation-induced eosinophils improve cytotoxic T lymphocyte recruitment and response to immunotherapy[J/OL]. *Sci Adv*, 2021, 7(5): eabc7609[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846170/>. DOI: 10.1126/sciadv.abc7609.
- [26] TANIZAKI J, HARATANI K, HAYASHI H, *et al.* Peripheral blood biomarkers associated with ClinicalOutcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 97-105. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.030.
- [27] SIBILLE A, HENKET M, CORHAY J L, *et al.* White blood cells in patients treated with programmed cell death-1 inhibitors for non-small cell lung cancer[J/OL]. *Lung*, 2021, 199(5): 549-557[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8510914/>. DOI: 10.1007/s00408-021-00474-2.
- [28] OKAUCHI S, SHIOZAWA T, MIYAZAKI K, *et al.* Association between peripheral eosinophils and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(2): 152-160. DOI: 10.20452/pamw.15776.
- [29] HUAI Q L, LUO C Y, SONG P, *et al.* Peripheral blood inflammatory biomarkers dynamics reflect treatment response and predict prognosis in non-small cell lung cancer patients with neoadjuvant immunotherapy[J/OL]. *Cancer Sci*, 2023, 114(12): 4484-4498[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10728017/>. DOI: 10.1111/cas.15964.
- [30] ZHAN X, FENG S H, ZHOU X T, *et al.* Immunotherapy response and microenvironment provide biomarkers of immunotherapy options for patients with lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13: 1047435[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9640754/>. DOI: 10.3389/fgene.2022.1047435.
- [31] BRYANT A K, SANKAR K, STROHBEHN G W, *et al.* Prognostic and predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio with adjuvant immunotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Lung Cancer*, 2022, 163: 35-41[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8770596/>. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.11.021.
- [32] RUSSO G L, PRELAJ A, DOLEZAL J, *et al.* PEOPLE (NTC03447678), a phase II trial to test pembrolizumab as first-line treatment in patients with advanced NSCLC with PD-L1 <50%: a multiomics analysis[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006833[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10254948/>. DOI: 10.1136/jitc-2023-006833.
- [33] YUAN P, GUO C Y, LI L, *et al.* Immune-related histologic phenotype in pretreatment tumour biopsy predicts the efficacy of neoadjuvant anti-PD-1 treatment in squamous lung cancer[J/OL]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 403[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9594940/>. DOI: 10.1186/s12916-022-02609-5.
- [34] YE L, WANG H Y, LI H J, *et al.* Eosinophil peroxidase over-expression predicts the clinical outcome of patients with primary lung adenocarcinoma[J/OL]. *J Cancer*, 2019, 10(4): 1032-1038[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400814/>. DOI: 10.7150/jca.24314.
- [35] RAMOS-CASALS M, BRAHMER J R, CALLAHAN M K, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [36] ABUDAYYEH A, SUO L Y, LIN H, *et al.* Pathologic predictors of response to treatment of immune checkpoint inhibitor-induced kidney injury[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(21): 5267[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9656112/>. DOI: 10.3390/cancers14215267.
- [37] TASAKI Y, SUGIYAMA Y, HAMAMOTO S, *et al.* Eosinophil may be a predictor of immune-related adverse events induced by different immune checkpoint inhibitor types: a retrospective multidisciplinary study[J/OL]. *Cancer Med*, 2023, 12(24): 21666-21679[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10757154/>. DOI: 10.1002/cam4.6724.
- [38] YANG F, SHAY C, ABOUSAUD M, *et al.* Patterns of toxicity burden for FDA-approved immune checkpoint inhibitors in the United States[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 4[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9814433/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02568-y.
- [39] CHU X L, ZHAO J, ZHOU J, *et al.* Erratum to “Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors” *Lung Cancer* 150 (2020) 76-82[J]. *Lung Cancer*, 2021, 153: 197.

- DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.01.009.
- [40] LI Y L, JIA X H, DU Y H, *et al.* Eosinophil as a biomarker for diagnosis, prediction, and prognosis evaluation of severe checkpoint inhibitor pneumonitis[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 827199[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9413068/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.827199.
- [41] WASSMER F, SUEHS C, BOISSIN C, *et al.* PD-L1 inhibitor-induced worsening of eosinophilic obstructive lung disease successfully rescued with anti-interleukin 5 receptor (IL-5R) therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(1): 567-569. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.022.
- [42] PHILLIPS G S, WU J, HELLMANN M D, *et al.* Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2746-2758. DOI: 10.1200/JCO.18.02141.
- [43] MERLI M, ACCORINTI M, ROMAGNUOLO M, *et al.* Autoimmune bullous dermatoses in cancer patients treated by immunotherapy: a literature review and Italian multicentric experience[J/OL]. *Front Med*, 2023, 10: 1208418[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10400335/>. DOI: 10.3389/fmed.2023.1208418.
- [44] SCANVION Q, BÉNÉ J, GAUTIER S, *et al.* Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hypereosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1722022[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153834/>. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1722022.
- [45] MA Y, MA X, WANG J T, *et al.* Absolute eosinophil count may be an optimal peripheral blood marker to identify the risk of immune-related adverse events in advanced malignant tumors treated with PD-1/PD-L1 inhibitors: a retrospective analysis[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 242[2024-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9331074/>. DOI: 10.1186/s12957-022-02695-y.

[收稿日期] 2024-01-19

[修回日期] 2024-05-11

[本文编辑] 向正华