

异基因造血干细胞移植治疗成人肾上腺脑白质营养不良 1 例并文献复习

王媛媛¹ 王娜² 张义成² 黄丽芳² 罗莉²

¹华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年科,湖北武汉 430014

²华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

关键词 肾上腺脑白质营养不良; 异基因造血干细胞移植; 临床特点

中图分类号 R586.9 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz.20240519

肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy, ALD)是一种罕见的遗传代谢性疾病,是由 ATP 结合盒超家族 D 亚家族 1(ATP-binding cassette superfamily D subfamily 1, ABCD1)基因突变引起的过氧化物酶体氧化 X 连锁疾病,主要影响神经系统和肾上腺,它是一种进展性疾病,可包括原发性肾上腺功能不全(primary adrenal insufficiency, PAI)、脊髓病变(adrenomyeloneuropathy, AMN)和脑 ALD(cerebral ALD, cALD)。ABCD1 基因编码是一种参与长链脂肪酸(very long chain fatty acids, VLCFA)运输的蛋白质,而其突变会导致肾上腺脑白质内 VLCFA 的累积,VLCFA 累积进一步导致神经细胞和髓鞘的损伤,最终出现神经系统退化。X 连锁 ALD(X-link ALD, X-ALD)有儿童型与成人型之分。儿童型 X-ALD 以白质脑病为特征,一般发生于男孩儿童时期。表现为进行性神经系统退化、肌张力紊乱、视力丧失、智力衰退。成人型 X-ALD 始于成年初期,常以脊髓退化为特征,包括下肢瘫痪,尿失控及认知障碍等。近年来有异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)用于治疗成年 X-ALD 病例报告。本文报道 1 例伴 ABCD1 基因突变的成人型 X-ALD 患者经 allo-HSCT 治疗的过程,并复习相关文献。

患者男,30 岁,因“双下肢无力 2 年余”于 2023 年 2 月 1 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科。患者 2 年前无明显诱因出现双下肢无力,伴双足脚趾麻木,不能跑步,无视物不清,无头痛、头晕、恶心、呕吐等症状,无肌萎缩、进行性消瘦、语言障碍、呼吸困难、大小便障碍,未求医诊治。后双下肢无力症状逐渐加重进展,伴行走不稳,上下楼梯、蹲起费力,伴双足趾麻木,大小便不畅,遂至中国人民解放军中部战区医院就诊,行心电图检查示:广泛周围神经病变,予以甲钴胺片、维生素 B1 片治疗,效果不佳,遂至我院就诊。入院时体格检查:T 36.6℃,P 113 次/min, R 20 次/min, BP 120/88 mmHg,神志清楚,言语清晰,双侧瞳孔等大等圆,对光反射正常,眼球活动正常,双眼闭合有力,上视可见额纹,鼻唇沟等深,口角对称,鼓腮正常,张口伸舌正常,浅部淋巴结未触及肿大,双肺呼吸音清,未闻及杂音。心音有力,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音。腹平软、无压痛,肝

脾肋下未及。双上肢肌力、肌张力正常,双下肢肌力约 4 级,肌张力正常,指鼻试验稳准,Romberg 征阳性,直线行走不稳,四肢腱反射亢进,病理征阳性,脐水平以下浅感觉异常。既往史无特殊。入院后查血常规、肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、尿常规、粪常规、血脂、血糖均未见明显异常。血 VLCFA 分析:C22:0 降低,C24:0、C26:0、C26:0/C22:0、C24:0/C22:0 均增高,结合临床考虑 X-ALD。行中枢磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查示:透明隔囊肿,矢状位示上段颈髓稍变细,脑白质未见异常信号,见图 1。行促肾上腺皮质激素(adrenocortical hormone, ACTH)检测:166 pg/mL(正常值:25~100 pg/mL),行单基因遗传病基因检测示:ABCD1 基因突变,见表 1。询问患者家族情况,患者诉小姨有一子,男孩,2000 年在武汉协和医院确诊为 X-ALD,未及时进行治疗,确诊 1 个月后去世,小姨行基因检测发现为 ABCD1 基因呈杂合突变,母亲行基因检测示:ABCD1 基因呈杂合突变,患者的哥哥行 ABCD1 基因检测未发生突变,因此符合遗传学规律。入院次日行腰椎穿刺术行脑脊液相关检查,脑脊液常规:蛋白定性弱阳性,总蛋白 458 mg/L,白蛋白 314 mg/L,真菌细菌培养未见明显异常。结合患者临床症状、分子遗传学分析检测到 ABCD1 基因突变以及家族史,患者可诊断为 X-ALD 的 AMN 型,X-ALD 治疗方案:①皮质激素替代疗法;②调节 VLCFA 的药物疗法;③慢病毒基因治疗;④allo-HSCT。与患者及家属充分解释,随着时间的推移,此病会累及神经系统,出现非大脑 AMN 到大脑 AMN 的这种演变,产生一系列神经系统症状并随时有死亡风险,在患者出现神经系统症状之前进行 allo-HSCT 效果最好。因此,患者及家属积极要求行 allo-HSCT 治疗。2023 年 9 月 7 日开始行白消安/环磷酰胺/抗胸腺免疫球蛋白(BU/CY/ATG)方案预处理^[1],9 月 15 日回输供者外周血造血干细胞 205 mL[供者为骨髓库无关男性,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)位点全相合 10/10,供者血型为 O+,患者血型为 B+],有核细胞数约 12.39×10⁸/kg,CD34⁺细胞数:7.43×10⁶/kg,术后予以短程甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)联合环孢素(Cyclosporine A, CsA)、吗替麦考酚酯(Mycophenolatemofetil, MMF)分散片预防移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,

GVHD),并予以抗病毒、预防真菌感染、输血等对症支持治疗,10月27日患者再次出现发热,T38℃,伴尿潴留,予以头孢曲松,喷昔洛韦抗感染后好转,3d后出现血尿,伴尿频、尿急,排尿困难,不伴尿痛,查尿BK病毒核酸 2.28×10^4 /mL,考虑为出血性膀胱炎,立即插尿管留置导尿,并予以碳酸氢钠125mL Q12h碱化及大量补液冲刷尿道,每天液体量约3800mL,记录患者每日尿量及尿色,并监测血小板计数和尿常规。11月8日患者经治疗后膀胱刺激征及血尿症状好转,遂于上午拔出尿管,患者下午即可自行排尿,予以出院,5d后复查肝功能:总胆红素:16.9 μ mol/L(正常值 $\leq 26\mu$ mol/L),直接胆

红素:11.9 μ mol/L(正常值 $\leq 8.0\mu$ mol/L),碱性磷酸酶208U/L(正常值:40~130U/L), γ -谷氨酰转肽酶253U/L(正常值:10~71U/L),予以熊去氧胆酸胶囊治疗1个月,胆红素水平恢复正常。患者移植后4个月双下肢肌力4级,走路时需搀扶,未诉其他不适。在医生指导下,患者持续服用CsA预防GVHD。患者移植后仍需密切随访,通过脑MRI成像观察诊断或治疗后的疾病进展,并定期复查相关指标,如VLCFA、ACTH和皮质醇水平、神经系统的功能状态(如电生理检查),同时,密切关注患者临床症状的变化^[2],移植后半年复查血VLCFA测定分析,C22:0恢复正常,见表2。

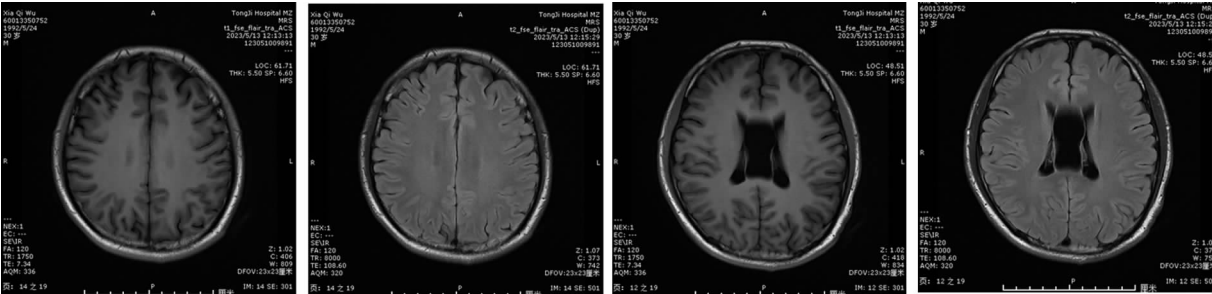


图1 中枢磁共振检查(透明隔囊肿,矢状位示上段颈髓稍变细,脑白质未见异常信号)

表1 患者家族单基因遗传病基因检测报告

人物	基因	核苷酸变化	氨基酸变化	基因亚区	基因型	染色体位置
患者	ABCD1	c. 1010A > G	p. Tyr337Cys	EX2/CDS2	半合子(突变型)	chrX:152994796-;152994796
母亲	ABCD1	c. 1010A > G	p. Tyr337Cys	EX2/CDS2	杂合	chrX:152994796-;152994796
小姨	ABCD1	c. 1010A > G	p. Tyr337Cys	EX2/CDS2	杂合	chrX:152994796-;152994796
哥哥	ABCD1	c. 1010A > G	p. Tyr337Cys	EX2/CDS2	正常	chrX:152994796-;152994796

注:1010A > G 表示基因序列中的第 1010 个核苷酸从腺嘌呤(A)变异为鸟嘌呤(G);Tyr337Cy 酪氨酸(Tyr)在第 337 位被半胱氨酸(Cys)替代;EX 为外显子 exon 缩写,CDS 代表编码区;男性为半合子,即突变型,女性为杂合突变;chr 为染色体(chromosome)缩写

表2 患者移植前、后血 VLCFA 测定结果分析(μ mol/L)

项目	移植前 (2023.4.15)	移植后 (2024.3.14)	正常参考
C22:0	17.96	22.62	32.0 $\pm$ 9.39
C24:0	38.58	37.61	27.5 $\pm$ 9.17
C26:0	2.869	5.380	0.51 $\pm$ 0.132
C26:0/C22:0	0.159	0.237	0.017 $\pm$ 0.006
C24:0/C22:0	2.148	1.662	0.883 $\pm$ 0.277

讨论 X-ALD 是一种罕见的 X 连锁隐性遗传疾病,由 ABCD1 基因突变引起^[3],该基因位于染色体 Xq28 上,基因长度为 19.9 kb,由 10 个外显子构成,编码 745 个氨基酸组成的肾上腺脑白质营养不良蛋白(adrenoleukodystrophy protein, ALDP)^[4]。ABCD1 突变导致其表达的 ALDP 功能异常,该蛋白是一种过氧化物酶体跨膜蛋白,参与将 VLCFA-CoA 合成酶导入或锚定到过氧体膜中,并可能促进 VLCFA β 氧化-过氧体和线粒体之间的相互作用^[5]。ALDP 功能异常可减少 β 氧化,使得 VLCFAs 不能转膜进入细胞溶酶体进行脂肪酸氧

化而异常累积,导致血浆和组织中饱和的未分支 VLCFAs 水平增高,特别是在脑白质、脊髓及肾上腺中,从而损害这些组织的正常功能,导致 X-ALD 这种遗传性疾病的发生和进展^[6]。

X-ALD 是一种进展性疾病,临床表现多种多样,主要包括 PAI、AMN 和 cALD^[7],PAI 是 X-ALD 的主要临床表现,发生率超过 80%。最早的表现是糖皮质激素分泌的亚临床异常,可在出生后 5 周发生^[8]。尽管男孩中受 X-ALD 影响而引起原发性肾上腺功能减退病例的比例尚不清楚,但据报道,X-ALD 可能占隐性 PAI 病例的 4%~35%,且在进行自身免疫检查无果的情况下。因此,如果病因不明确,所有男孩在诊断 PAI 时都必须接受 X-ALD 测试。AMN 通常见于 20~40 岁的成年男性,主要表现为脊髓功能障碍,表现为进行性僵硬和腿部无力(痉挛性截瘫)、感觉性共济失调、括约肌控制异常和性功能障碍。周围神经病的表现是 AMN 的首发表现,但常在明显的瘫痪时才会被注意到。在极少数情况下,勃起功能障碍先于运动异常。AMN 有时表现为进行性小脑疾病。在 AMN 出现时常伴有 PAI,且可能早于 PAI 症状出现

数十年。AMN 患者脑部 MRI 通常正常,但常规 T2 加权 MRI 序列可以检测到脊髓萎缩。在成年期,脑部受累通常发生在 AMN 症状发作后。在长期随访研究中,27% ~ 63% 的 AMN 患者出现脑受累症状(例如认知能力下降、行为异常、视力丧失、听觉辨别障碍或癫痫发作),37% ~ 41% 在脑 MRI 检查上发现脑脱髓鞘改变。cALD 是最严重的表型,其特征是局灶性血脑屏障破坏和白细胞浸润到白质中^[9]。如果不及时治疗,90% 的 cALD 患者将出现进行性脱髓鞘,导致植物人状态或死亡。患者主要临床表现是认知功能减退,这种病变多见于儿童期(儿童脑型),少见於青春期或成年期(青少年脑型及成人脑型)。儿童脑型起病年龄为 4 ~ 8 岁,最初症状通常是认知功能障碍,表现为学习成绩下降和行为问题^[10]。随后可能出现局灶性神经功能障碍,如视力和听力下降,运动症状如偏瘫、构音障碍和吞咽困难,有时还会出现癫痫发作,病情呈进行性加重,最终可能导致失明、耳聋或完全瘫痪。部分患者可能呈现大脑强直状态,最终死于中枢性呼吸衰竭、脑疝或感染等^[11]。青少年脑型通常在 10 ~ 20 岁起病,临床表现与儿童脑型相似但病情进展缓慢。而成人脑型的起病年龄为 20 岁后,表现为颅内病变进展迅速^[7]。因此,在儿童期阻止 X-ALD 患者进展为 cALD 尤为重要。

研究表明,VLCFA 的积累对细胞的损伤可能是 X-ALD 发生的主要机制^[5]。已知 X-ALDP 是过氧化物酶体膜的组成部分。它将 VLCFA 从膜运输到基质,最终进行 β 氧化。如果这种机制受到阻碍,VLCFAs 的分解就会受损,导致胞质 VLCFAs 浓度升高。VLCFAs 积累可能直接或间接影响细胞的存活和功能。在大鼠中,暴露于 C26:0 脂质后观察到对少突胶质细胞和星形胶质细胞的直接细胞毒作用^[12]。类似地,ABCD1 缺陷小鼠星形胶质细胞中 C26:0 的超生理积累会导致高反应性氧自由基的产生^[13]。这些发现表明 VLCFAs 积累在 X-ALD 发病机制中起着关键作用。VLCFA 水平升高导致肾上腺毒性的确切机制尚不清楚。然而,已经观察到胆固醇与饱和的 VLCFA 一起积聚在肾上腺的束带和网状中。这种积累在胎儿发育期间开始。VLCFA 优先积聚在束带和网状带中,分别负责糖皮质激素(皮质醇)和雄激素的产生。随着时间的流逝,这种慢性积累被认为会引发肾上腺皮质的细胞凋亡和最终萎缩,导致皮质醇产生减少。此外,暴露于 C26:0 后,细胞膜的微粘度改变会导致肾上腺细胞对 ACTH 刺激反应受损^[3]。另一个导致皮质醇和雄激素缺乏的机制是胆固醇相对缺乏,因这些激素的合成需要胆固醇,而胆固醇是含有 VLCFA 的胆固醇酯的降解产物^[14]。

目前,该病无令人满意的治疗方法。当 X-ALD 确诊时,建议进行激素替代疗法,以防止发生严重的危及生命的事件。由于 X-ALD 的激素替代疗法与其他疾病引起的 PAI 没有显著差异,因此即使没有确定 X-ALD 的诊断,也必须开始激素治疗。新兴的治疗方法,如缓释制剂,有望改善治疗结果并解决 X-ALD 中 PAI 的复杂性。三油酸甘油酯和三酸甘油酯的混合物,也被称为洛伦佐油,可能在早期阶段提高 VLCFA 清除率并恢复 ACTH 受体活性。

迄今为止,只有 allo-HSCT 已被明确可以显著提高 X-ALD 的长期生存率和疾病稳定性^[15]。在 X-ALD 患者中,ABCD1 基因突变导致体内缺乏 ALDP,使得 VLCFA 在神经系统和肾上腺腺体内积累过多,最终损害神经细胞和脑白质^[16]。通过 allo-HSCT 治疗,供体的干细胞中所含的正常 ABCD1 基因能够纠正这一代谢异常,通过代入体内具有正常 ABCD1 基因细胞来替代患者异常的细胞,从而实现代谢的正常化。此外,移植后的淋巴细胞本身也具有过氧化物酶的活性,有助于修复代谢失调以及纠正酶活性,进一步促进治疗效果。Weinhofer 等^[17]认为 allo-HSCT 治疗 cALD 的主要作用机制可能与供体来源单核巨噬细胞恢复或减轻 cALD 中枢神经系统炎症损伤相关。allo-HSCT 于 1988 年首次成功用于治疗 cALD,在过去 30 年中越来越多地探索这种疾病。2004 年,Peters 等^[18]描述了 94 个国际移植中心接受 allo-HSCT 治疗的 43 名男孩,分析了接受 allo-HSCT 治疗 cALD 的最大报告男孩队列,他们的多中心国际分析显示,接受 allo-HSCT 的 cALD 患者 5 年生存率为 56% (95% CI:44% ~ 68%)。Mahmood 等^[19]分析,与未移植的历史对照组相比,X-ALD 患者 allo-HSCT 后存活率更高。Ciftcilert 等^[20]发现,在发病初期使用 allo-HSCT 治疗 X-ALD,患者生存率有明显的改善。因此,在患者尚未出现严重神经系统症状之前进行移植通常会取得更好的效果。在早期阶段进行移植能够及早介入疾病进展,防止病情恶化,同时能够较早地纠正代谢紊乱,最大限度地提升治疗的成功概率和效果。因此,选择合适的移植时机对于 X-ALD 患者的治疗具有重要意义,早期干预可以带来更好的长期疗效,提高生活质量。

基因治疗是一种前沿的治疗方法,已在包括 X-ALD 在内的各种遗传疾病中显示出潜力。慢病毒载体已被用于将 ABCD1 基因的野生型拷贝引入患者的造血干细胞中,随后,转基因细胞被重新引入患者体内^[21]。Cartier 等^[15]最近报告了 2 例患有 cALD 的男孩,他们无法获得 HLA 全相合供体,在清髓性化疗后,这 2 例患者接受了慢病毒介导的基因校正自体 CD34⁺ 细胞的解救,在自体造血干细胞解救后均存活超过 2 年。

本研究报道了 1 例 ABCD1 基因突变所导致的 X-ALD 患者,该患者诊断为 X-ALD 的 AMN 型。患者未发展为 cALD,进行 allo-HSCT 治疗,治疗后患者出现发热、出血性膀胱炎及轻微的胆红素升高,经治疗后,患者肌力有一定改善,血 VLCFA 测定分析 C22:0 恢复正常,表明 allo-HSCT 治疗成人 X-ALD 具有一定的潜力,但可能存在个体差异。X-ALD 疾病进展迅速,早期识别、诊断及治疗尤为重要,需要临床医生的长期随访及治疗。

参考文献

- Gupta A, Downey M, Shanley R, et al. Reduced-Toxicity (BuFlu) conditioning is better tolerated but has a higher second transplantation rate compared to myeloablative conditioning (BuCy) in children with inherited metabolic disorders [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020,26(3):486-492.

- 2 Bonaventura E, Alberti L, Lucchi S, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in Italy: diagnostic algorithm and disease monitoring[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1072256.
- 3 Turk BR, Theda C, Fatemi A, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: pathology pathophysiology diagnostic testing newborn screening and therapies[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 80(1): 52-72.
- 4 Manor J, Chung H, Bhagwat PK, et al. ABCD1 and X-linked adrenoleukodystrophy: a disease with a markedly variable phenotype showing conserved neurobiology in animal models[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(12): 3170-3181.
- 5 Cappa M, Todisco T, Bizzarri C. X-linked adrenoleukodystrophy and primary adrenal insufficiency [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1309053.
- 6 Zhu J, Eichler F, Biffi A, et al. The changing face of adrenoleukodystrophy[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4): 577-593.
- 7 Schäfer L, Roicic H, Fischer M, et al. Cognitive functions in adult-onset phenotypes of X-Linked adrenoleukodystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(2): 266-273.
- 8 Li Z, Lai G. X-linked adrenoleukodystrophy caused by maternal ABCD1 mutation and paternal X chromosome inactivation[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 565.
- 9 Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, et al. An update on clinical pathological diagnostic and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(1): 65-84.
- 10 Ma CY, Li C, Zhou X, et al. Management of adrenoleukodystrophy: from pre-clinical studies to the development of new therapies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112214.
- 11 Saute JAM, Souza CFM de, Poswar F de O, et al. Neurological outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for cerebral X-linked adrenoleukodystrophy late onset metachromatic leukodystrophy and Hurler syndrome[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(12): 953-966.
- 12 Hein S, Schönfeld P, Kahlert S, et al. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(12): 1750-1761.
- 13 Kruska N, Schönfeld P, Pujol A, et al. Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 925-936.
- 14 Yu J, Chen T, Guo X, et al. The role of oxidative stress and inflammation in X-Link adrenoleukodystrophy [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 864358.
- 15 Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Science*, 2009, 326(5954): 818-823.
- 16 Morita M, Kaizawa T, Yoda T, et al. Bone marrow transplantation into Abcd1-deficient mice: distribution of donor derived-cells and biological characterization of the brain of the recipient mice [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(3): 718-727.
- 17 Weinhofer I, Zierfuss B, Hametner S, et al. Impaired plasticity of macrophages in X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Brain J Neurol*, 2018, 141(8): 2329-2342.
- 18 Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999 [J]. *Blood*, 2004, 104(3): 881-888.
- 19 Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 687-692.
- 20 Ciftçiler R, Goker H, Buyukaskı Y, et al. The experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with X-linked adrenoleukodystrophy [J]. *Transfus Apher Sci*, 2020, 59(1): 102583.
- 21 Lauer A, Speroni SL, Choi M, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy is associated with restored white matter microvascular function in cerebral adrenoleukodystrophy [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1900.

(2024-01-09 收稿 2024-06-05 修回)

(上接第 446 页)

- 7 Isomoto K, Haratani K, Hayashi H, et al. Impact of EGFR-TKI treatment on the tumor immune microenvironment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 2037-2046.
- 8 Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: the predictive value of mutation subtype in EGFR-Mutated non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 612-623.
- 9 未聪, 贾茜玉, 黄容, 等. 1 例重症肺癌患者的综合诊治经验 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5): 423-426.
- 10 韦森. 可切除非小细胞肺癌新辅助免疫治疗应用现状及进展 [J]. *癌症*, 2020, 39(3): 95-103.
- 11 孙凤环, 杨洁. 新辅助抗 PD-1 免疫治疗联合化疗后手术治疗ⅢA 期非小细胞肺癌临床分析 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2021, 37(9): 516-520.
- 12 朱彦, 李嘉琪. 新辅助免疫治疗对可切除的非小细胞肺癌患者肺功能的影响及疗效分析 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(6): 393-398.
- 13 吴思璇, 胡春宏. PD-1/PD-L1 抑制剂在非小细胞肺癌中的临床研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(7): 440-448.
- 14 姚磊, 颜巍. 驱动基因阴性非小细胞肺癌患者新辅助免疫治疗手术后预后的影响因素 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(21): 2748-2751.
- 15 谭晓刚, 张毅. 新辅助免疫治疗在可切除非小细胞肺癌中的应用前景 [J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(5): 862-867.
- 16 徐嵩, 赵世康. 非小细胞肺癌新辅助靶向及免疫治疗研究进展和展望 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(6): 299-303.
- 17 关倩婷, 韩美文, 习东. 免疫检查点抑制剂治疗肝细胞癌的研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(3): 6-8.
- 18 张春雷, 李贵新. 扶正解毒汤辅助克唑替尼对晚期非小细胞肺癌患者血清 Pokemon 及 AGR2 表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(2): 234-240.
- 19 姚舒洋, 张毅. 可手术的局部晚期非小细胞肺癌的新希望: 新辅助免疫治疗 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(1): 55-59.

(2022-03-30 收稿 2024-01-11 修回)