

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.037

信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案对晚期胃癌患者 PD-1、PD-L1 表达和外周血髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞的影响*

王浩 韩尚 纪雅玲 张瑶 汪海岩[△]

(徐州医科大学附属医院肿瘤科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:观察信迪利单抗注射液联合奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)方案对晚期胃癌患者程序性死亡受体-1(PD-1)、程序性死亡配体-1(PD-L1)表达和外周血髓源性抑制细胞(MDSCs)、调节性 T 细胞(Treg)的影响。**方法:**选择 2021 年 4 月~2023 年 3 月期间我院接收的 121 例晚期胃癌患者。按照随机数字表法将患者分为对照组(n=60, 接受 XELOX 方案)和观察组(n=61, 接受信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案)。对比两组疗效、不良反应发生率、肿瘤标志物、PD-1、PD-L1 mRNA 相对表达量、Treg 和 MDSCs 所占外周血单个核细胞(PBMC)比率。**结果:**与对照组的 ORR(25.00%)、DCR(48.33%)相比,观察组的 ORR(40.98%)、DCR(73.77%)更高($P<0.05$)。观察组治疗后糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、PD-1、PD-L1 mRNA 相对表达量、Treg 和 MDSCs 所占 PBMC 比率均低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比未见差异($P>0.05$)。**结论:**信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌患者,可降低血清肿瘤标志物水平,调节 PD-1、PD-L1 表达和 Treg 和 MDSCs 所占 PBMC 比率,有效控制疾病进展。

关键词:信迪利单抗注射液; XELOX 方案; 晚期胃癌; PD-1; PD-L1; 髓源性抑制细胞; 调节性 T 细胞

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)14-2790-04

Effect of Xindili Monoclonal Antibody Injection Combined with XELOX Regimen on PD-1, PD-L1 Expression and Peripheral Blood Myeloid-Derived Suppressor Cells and Regulatory T Cells in Patients with Advanced Gastric Cancer*

WANG Hao, HAN Shang, Ji Ya-ling, ZHANG Yao, WANG Hai-yan[△]

(Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of xindili monoclonal antibody injection combined with oxaliplatin and capecitabine (XELOX) regimen on the expression of programmed death receptor-1 (PD-1) and programmed death ligand-1 (PD-L1) and peripheral blood myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and regulatory T cells (Treg) in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** 121 patients with advanced gastric cancer received in our hospital from April 2021 to March 2023 were selected. Patients were divided into control group (n=60, received XELOX regimen) and observation group (n=61, received xindili monoclonal antibody injection combined with XELOX regimen) according to the random number table method. The efficacy, incidence of adverse reactions, tumor markers, relative expression of PD-1 and PD-L1 mRNA, and the ratio of Treg and MDSCs to peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were compared between two groups. **Results:** Compared with the ORR (25.00%) and DCR (48.33%) in control group, the ORR (40.98%) and DCR (73.77%) in observation group were higher ($P<0.05$). After treatment, the relative expression of carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), PD-1, PD-L1 mRNA, the ratio of Treg and MDSCs to PBMC in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Xindili monoclonal antibody injection combined with XELOX regimen in the treatment of patients with advanced gastric cancer, which can reduce the level of serum tumor markers, regulate the expression of PD-1, PD-L1 and the ratio of Treg and MDSCs to PBMC, and effectively control the progression of the disease.

Key words: Xindili monoclonal antibody injection; XELOX regimen; Advanced gastric cancer; PD-1; PD-L1; Myeloid-derived suppressor cells; Regulatory T cells

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)14-2790-04

* 基金项目:江苏省卫健委高层次卫生人才"六个一工程"拔尖人才科研项目(LGY2020006)

作者简介:王浩(1997-),男,硕士,住院医师,从事消化道肿瘤方向的研究, E-mail: zlw1997@163.com

△ 通讯作者:汪海岩(1968-),女,硕士,主任医师,从事肿瘤学方向的研究, E-mail: xzhaiyan68@163.com

(收稿日期:2024-02-27 接受日期:2024-03-23)

前言

胃癌作为常见的消化道恶性肿瘤,早期患者大多没有明显症状,部分患者出现上腹不适,头痛和消化不良的表现,故而多数胃癌患者初诊时已为中晚期,此阶段的患者手术治疗效果一般,化疗一直占治疗的主导地位。奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)方案是既往治疗晚期胃癌的常用化疗方案,但患者中位总生存期(OS)不足12个月^[1,2]。已有研究证实,分子靶向治疗药物联合化疗可在一定程度上阻止胃癌进展^[3]。信迪利单抗注射液为重组全人源免疫球蛋白G型抗程序性死亡受体-1(PD-1)单克隆抗体,对肺癌等有较好的疗效,但有关其在胃癌中的应用价值仍需进一步证实^[4]。本研究观察信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案对晚期胃癌患者的影响,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年4月~2023年3月期间我院接收的晚期胃癌患者121例。纳入标准:(1)符合《胃癌诊疗规范(2018年版)》^[5],经病理学、影像学确诊,具有可评估的病灶;(2)Karnofsky 功能状态评分(KPS)^[6]≥60分,预计生存时间>6个月;(3)患者均自愿签署免疫和/或化疗、靶向治疗知情同意书。排除标准:(1)有活动性自身免疫或感染性疾病;(2)严重的心、肝、肾功能损伤;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)对信迪利单抗注射液、奥沙利铂、卡培他滨禁忌症者;(5)合并精神疾病。根据随机数字表法,将患者分为对照组和观察组,各为60例和61例。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$),均衡可比。见表1。

表1 两组一般资料

Table 1 Two groups of general information

Groups	Male/Female	Age (years)	Tumor location			Pathology type			Differentiation of tumors			Pathological stage	
			Body of stomach	Stomach sinus	Bottom of the cardia stomach	Adeno-carcinoma	Colloid carcinoma	Signet ring cell cancer	Well-differentiated	Moderately differentiated	Poor differentiation	Stage III b	Stage IV
Control group (n=60)	37/23	52.31±4.18	23	20	17	48	8	4	18	26	16	35	25
Observation group (n=61)	36/25	52.57±3.95	24	18	19	47	7	7	20	28	13	34	27
χ^2/t	0.089	-0.352	0.229			0.887			0.482			0.083	
P	0.766	0.726	0.892			0.641			0.786			0.773	

1.2 方法

对照组接受 XELOX 方案化疗:齐鲁制药(海南)有限公司采购的奥沙利铂注射液 [规格:40 mL:0.2 g, 国药准字 H20203218]130 mg/m² 静脉滴注;南京优科制药有限公司采购的卡培他滨片(规格:0.5 g, 国药准字 H20223015),每日 2500 mg/m²,于饭后半小时用水吞服,早晚两次。第 1~14 天,之后休息 7 d,21 d 为 1 个周期,治疗 4 个周期。观察组则在化疗基础上接受信达生物制药(苏州)有限公司采购的信迪利单抗注射液[规格:100 mg(10 mL)/瓶,国药准字 S20180016],采用静脉输注的方式给药,静脉输注的剂量为 200 mg,每 21 d 给药一次。21 d 为 1 个周期,治疗 4 个周期。

1.3 疗效判定依据^[7]

完全缓解(CR):病灶完全消失,且持续 4 周以上;部分缓解(PR):病灶缩小>30%,且持续 4 周以上;疾病稳定(SD):既达不到 PR 也达不到疾病进展(PD);PD:出现新病灶,或原病灶增大>20%。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总病例数×100%;疾病控制率(DCR)=ORR+SD 率。

1.4 观察指标

(1)治疗前后取两组外周静脉血 9 mL,取其中 3 mL 置于干燥试管中,静置半小时后,离心半径 15 cm,2900 r/min 离心

10 min 后分离血清,-80℃低温保存,采用酶联免疫吸附试验检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)水平,试剂盒购自上海酶联生物工程有限公司。(2)另取外周静脉血 3 mL,Ficoll 密度梯度离心法分离和纯化外周血单个核细胞(PBMC),将新鲜分离的 PBMC 配制细胞悬液,置于流式管中,分别加入用于测定外周血髓源性抑制细胞(MDSCs)、调节性 T 细胞(Treg)细胞的荧光标记抗体,4℃孵育 40 min,4℃避光孵育 30 min,洗涤后加入流式缓冲液重悬,充分混匀后上流式细胞仪(青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司,型号规格:RaiseCyte 2L6C),分别检测 Treg 和 MDSCs 所占 PBMC 比率。(3)另取外周静脉血 3 mL,采用 Ficoll 密度梯度离心法收集外周血单核淋巴细胞,采用 T rizol 法提取总核糖核酸(RNA),应用反转录试剂盒(北京兰博利德商贸有限公司)将总 RNA 反转录为互补脱氧核糖核酸(cDNA),应用聚合酶链式反应(PCR)试剂盒(上海彩佑实业有限公司)及实时荧光定量 PCR 仪(西安天隆科技有限公司)进行 PCR 扩增。反应条件为:95℃下反应 60 s,95℃下反应 30 s,62℃下反应 30 s,72℃下反应 15 s,共循环 30 次。U6 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 PD-1、程序性死亡配体-1(PD-L1)mRNA 相对表达量。引物购自南京金斯瑞生物科技有限公司,引物序列如下:U6 上游引物:

5'-ATGGAACGACAGAGAAGAT-3',U6 下游引物 : 5'-GGAACGCTTCACGAATTTG-3'。PD-1 上游引物 : 5'-GCGTGA CTTCACATGAGC-3',PD-1 下游引物 : 5'-GCAGGCTCTCTTTGATCTGC-3'。PD-L1 上游引物 : 5'-CTATGGTGGTGCCGACTACA-3',PD-L1 下游引物 : 5'-TGCTTGTCCAGATGACTTCG-3'。(4)记录两组治疗期间不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计学软件(25.0 版),计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

与对照组的 ORR(25.00%)、DCR(48.33%)相比,观察组的 ORR(40.98%)、DCR(73.77%)更高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 疗效比较 [例(%)]
Table 2 Comparison of the efficacy [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Control group(n=60)	0(0.00)	15(25.00)	14(23.33)	31(51.67)	15(25.00)	29(48.33)
Observation group(n=61)	0(0.00)	26(42.62)	19(31.15)	16(26.23)	25(40.98)	45(73.77)
χ^2					4.193	8.239
P					0.041	0.004

2.2 肿瘤标志物对比

两组治疗前 CEA、CA125、SCC-Ag 组间比较未见差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 CA125、CEA、SCC-Ag 较治疗前降低

($P < 0.05$), 观察组治疗后 CA125、CEA、SCC-Ag 较对照组更低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 肿瘤标志物对比($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of tumor markers ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	CA125(U/mL)	CEA(μ g/L)	SCC-Ag(U/mL)
Control group(n=60)	Before treatment	49.8735.24	40.17 \pm 3.82	56.27 \pm 5.26
	After treatment	39.92 \pm 6.32*	36.39 \pm 3.97*	47.81 \pm 4.93*
Observation group(n=61)	Before treatment	49.73 \pm 6.46	40.48 \pm 4.36	56.87 \pm 5.91
	After treatment	34.14 \pm 4.65**	32.69 \pm 3.52**	40.19 \pm 3.18**

Note: Intra-group comparison, * $P < 0.05$. Comparison between groups at the same time point, ** $P < 0.05$.

2.3 PD-1、PD-L1 mRNA 相对表达量对比

两组治疗前 PD-1mRNA、PD-L1 mRNA 相对表达量组间比较未见差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 PD-1mRNA、PD-L1

mRNA 相对表达量较治疗前降低 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 PD-1mRNA、PD-L1 mRNA 相对表达量较对照组更低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 PD-1、PD-L1 mRNA 相对表达量对比($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of relative expression of PD-1 and PD-L1 mRNA($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	PD-1mRNA	PD-L1mRNA
Control group(n=60)	Before treatment	1.39 \pm 0.31	0.63 \pm 0.17
	After treatment	0.91 \pm 0.26*	0.54 \pm 0.09*
Observation group(n=61)	Before treatment	1.36 \pm 0.25	0.62 \pm 0.12
	After treatment	0.84 \pm 0.23**	0.41 \pm 0.08**

Note: Intra-group comparison, * $P < 0.05$. Comparison between groups at the same time point, ** $P < 0.05$.

2.4 Treg、MDSCs 所占 PBMC 比率对比

两组治疗前 Treg 和 MDSCs 所占 PBMC 比率组间比较未见差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 MDSCs、Treg 所占 PBMC 比率较治疗前降低 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 MDSCs、Treg 所占 PBMC 比率较对照组更低 ($P < 0.05$)。见表 5。

对照组不良反应发生率为 21.67%, 观察组的为 29.51% ($P > 0.05$)。见表 6。

2.5 不良反应对比

3 讨论

胃癌临床治疗难度大,预后较差。化疗是晚期胃癌首选治疗方案,XELOX 方案可起到杀伤或杀灭肿瘤细胞的作用,但在

提高生存率方面具有一定的局限性^[8,9]。免疫检查点抑制剂作为新型肿瘤治疗模式,为晚期胃癌治疗提供更多可能性^[10]。信迪

利单抗在治疗肺癌^[11]、膀胱癌^[12]、恶性黑色素瘤^[13]等多种疾病中疗效较好,而有关其在晚期胃癌患者中的应用研究较少。

表 5 Treg、MDSCs 所占 PBMC 比率对比 (%)

Table 5 Comparison of the proportion of Treg and MDSCs in PBMC (%)

Groups	Time point	Treg	MDSCs
Control group(n=60)	Before treatment	5.37± 0.48	23.19± 3.83
	After treatment	3.82± 0.36*	17.33± 4.25*
Observation group(n=61)	Before treatment	5.33± 0.52	23.64± 4.07
	After treatment	2.47± 0.29*#	12.17± 3.94*#

Note: Intra-group comparison, *P<0.05. Comparison between groups at the same time point, #P<0.05.

表 6 不良反应对比 [例(%)]

Table 6 Comparison of adverse reactions [n(%)]

Groups	Gastrointestinal discomfort	Myelosuppression	Fever	Fatigue	Dizzy	Total incidence
Control group(n=60)	4(6.67)	3(5.00)	4(6.67)	1(1.67)	1(1.67)	13(21.67)
Observation group(n=61)	3(4.92)	4(6.56)	5(8.20)	3(4.92)	3(4.92)	18(29.51)
χ^2						0.976
P						0.323

本次研究结果显示,联合治疗可提高 ORR 和 DCR,阻止疾病进展。糖蛋白复合物 CA125 糖蛋白 SCC-Ag、CEA 均在胃癌的诊断与监测中具有重要价值^[14-16]。XELOX 方案中的奥沙利铂能够以其为靶向,抑制其复制及转录^[17]。卡培他滨在胸苷磷酸化酶作用能够转化为 5- 氟尿嘧啶,使得抗肿瘤作用最大化^[18]。在上述化疗基础上再结合信迪利单抗注射液,能减轻免疫抑制,使 T 细胞活性上升,促进机体抗肿瘤免疫反应恢复,进而产生肿瘤免疫应答,控制疾病进展^[19]。临床治疗晚期胃癌主要以控制肿瘤生长、延长患者生存时间为目的^[20]。PD-1 主要在免疫细胞表面表达,而 PD-L1 主要在肿瘤细胞表面表达,PD-1/PD-L1 途径可促进肿瘤细胞免疫逃逸,导致机体免疫功能抑制,增加晚期胃癌患者病情控制难度^[21]。既往报道证实,胃癌患者中,下调 PD-1/PD-L1 表达可抑制肿瘤细胞侵袭和迁移,提示 PD-1、PD-L1 通路参与胃癌的发生、发展^[22]。本文结果显示信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌患者,可调节 PD-1、PD-L1 表达。分析原因为信迪利单抗可通过阻断 PD-1 与其配体结合解除免疫抑制效应,抑制负向免疫调节机制,进而上调免疫细胞的应答,避免肿瘤组织改变肿瘤免疫微环境,解除机体的免疫抑制作用,从而抑制癌细胞增殖^[23]。MDSCs 是一群来源于骨髓的免疫抑制性细胞,恶性肿瘤状态下其分泌量升高,可致胃癌肿瘤细胞发生免疫逃逸^[24]。近年来研究发现 MDSCs 还可促进 Treg 细胞的增殖和分化,使胃癌肿瘤细胞发生免疫逃逸^[25]。本研究发现信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌患者,可有效改善 Treg 和 MDSCs 所占 PBMC 比率。分析原因信迪利单抗能影响 PD-1、PD-L1 通路表达,进而加强 XELOX 方案的化疗效果,最终改善患者免疫相关指标^[4]。同时,既往研究指出信迪利单抗存在免疫相关性不良反应^[26]。本文结果中,信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌患者安全性较高,不会增加不良反应发生风险。

综上所述,信迪利单抗注射液联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌患者,可降低血清肿瘤标志物水平,降低 PD-1、PD-L1 表达和 Treg 和 MDSCs 所占 PBMC 比率。

参考文献(References)

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Ding P, Guo H, Sun C, et al. Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and XELOX: a prospective study[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 121.
- [3] 傅宇昊, 红梅, 汪姣, 等. 胃癌分子靶向治疗的研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(3): 329-333.
- [4] 张双燕, 王童非, 叶蕊飞, 等. 信迪利单抗注射液治疗晚期恶性肿瘤的疗效和安全性分析[J]. 癌症进展, 2022, 20(10): 1035-1037, 1041.
- [5] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(3): 118-144.
- [6] Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines[J]. J Clin Oncol, 1984, 2(3): 187-193.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [8] 刘包欣子, 张焯, 张晶焱, 等. 健运清化方联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌脾气虚弱证临床研究 [J]. 陕西中医, 2023, 44(10): 1377-1381, 1386.
- [9] 陈守华, 姚卫东, 季从飞, 等. SOX 与 XELOX 方案对晚期胃癌患者血清肿瘤标志物及免疫功能的影响 [J]. 肿瘤药学, 2021, 11(2): 215-218, 228.

- based on rotational thromboelastometry: A prospective observational study[J]. *Thromb Res*, 2023, 227(7): 51-59.
- [11] 唐永军, 姚丽丹, 张煜华, 等. 脓毒症患者发生凝血功能紊乱的临床特征及预后影响因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(2): 268-273.
- [12] 王暄. 脓毒症相关凝血功能障碍的发病机制及诊断进展 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2020, 41(4): 523-529.
- [13] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241.
- [14] 骆强, 卿山林, 田中, 等. 局部枸橼酸抗凝与低分子肝素抗凝对行 CRRT 治疗脓毒症患者疗效及对凝血功能的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(2): 56-59.
- [15] 王海军, 邢学忠, 曲世宁, 等. 低分子肝素抗凝治疗脓毒症合并弥散性血管内凝血或凝血病的疗效分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(10): 1197-1200.
- [16] 施静诗, 林延挺. 应用低分子肝素辅助治疗脓毒症患者的临床效果观察[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(21): 3664-3666.
- [17] 李娜, 柴彦, 张振宇. 低相对分子质量肝素对脓毒症患者的凝血功能和肾功能的影响[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(1): 69-70, 74.
- [18] Peng JC, Nie F, Li YJ, et al. Favorable Outcomes of Anticoagulation With Unfractionated Heparin in Sepsis-Induced Coagulopathy: A Retrospective Analysis of MIMIC-III Database [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8(1): 773339.
- [19] 黄佳佳. 早期普通肝素治疗对脓毒症凝血病患者预后的影响[D]. 广东:汕头大学, 2023.
- [20] Zhang Z, Yan T, Ren D, et al. Low-molecular-weight heparin therapy reduces 28-day mortality in patients with sepsis-3 by improving inflammation and coagulopathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10(6): 1157775.
- [21] 王思佳, 薛明明, 宋振举, 等. 脓毒症抗凝治疗策略应用现状: 一项多中心横断面调查[J]. *中国临床医学*, 2023, 30(3): 397-403.
- [22] 李俊玉, 王雅慧, 王娜. 抗凝治疗可以改善高凝脓毒症患者的脏器功能[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(3): 213-217.
- [23] 贺志高, 肖凌, 陶文, 等. 基于 DIC 评分早期分层抗凝对改善脓毒症预后的有效性和安全性研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(3): 414-417.
- [24] 杨明月, 杨小娟, 景佩, 等. 凝血功能联合 APACHE II 及 SOFA 评分对血流感染患者预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(12): 1434-1439.
- [25] 李俊玉, 刘慧珍, 王雅慧, 等. 血栓弹力图对脓毒症诱发凝血病的诊断及预后评估作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(11): 1653-1658.

(上接第 2793 页)

- [10] 马吉祥, 马龙, 杜志兴, 等. 免疫检查点抑制剂治疗胃癌的研究进展[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2023, 49(2): 67-73, 79.
- [11] 余超群, 潘成文. 信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(18): 2612-2616.
- [12] 白红松, 胡林军, 谢成明, 等. 化疗联合 PD-1 抑制剂治疗转移性膀胱癌的安全性及近期疗效观察 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(5): 338-341, 349.
- [13] 李路桥, 沙慧子, 邹征云. IBI310 联合信迪利单抗治疗黑色素瘤致以胆红素升高为特征的严重免疫相关性肝炎一例及文献复习[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 1021-1024.
- [14] 邵思论, 翟玥, 赵贺. AFP、CA199 及 CEA 在胃癌腹膜转移中的预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(6): 985-989.
- [15] 杨剑, 万成乐, 金雷. CA72-4、CA19-9、CA125、CA50 医学参考值范围及其对胃癌早期诊断价值的研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(7): 1150-1153.
- [16] 杨璨, 陈思雨, 李俊燕, 等. 血清 SCC-Ag、CEA 及 NSE 水平在腺癌及鳞状细胞癌鉴别诊断中的应用 [J]. *贵州医药*, 2023, 47(1): 113-114.
- [17] 苏利萍, 陈静, 朱波, 等. XELOX 和 FOLFOX4 新辅助化疗方案治疗局部晚期胃癌的安全性和有效性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(4): 538-542.
- [18] 李远军, 邢娟, 吴翰昌, 等. 奥沙利铂联合替吉奥(SOX)与奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)治疗中国进展期胃癌患者的 Meta 分析 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, (5): 56-60.
- [19] 王冬慧, 荀玉芳, 高晓鹏, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群及 NLR 对进展期胃癌免疫治疗疗效的预测价值分析 [J]. *国际消化病杂志*, 2023, 43(4): 280-284.
- [20] 王晓丽, 王燕, 宋诸臣, 等. 外泌体 lncRNA-MIR100HG/miR-100 表达变化与胃癌临床病理特征、无疾病进展生存率的相关性[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(12): 2305-2309, 2357.
- [21] 沈仕俊, 甘平, 王园园, 等. PD-1/PD-L1 通路抑制剂治疗进展期胃癌的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(13): 2363-2368.
- [22] 韦炜, 蒋敬庭, 吴昌平. 胃癌中 PD-L1 的表达及 PD-1/PD-L1 抑制剂应用研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(5): 363-365.
- [23] 朱小坚, 骆晨, 朱正明. 晚期胃癌中 PD-1/PD-L1 的表达及其单抗治疗的临床现状[J]. *现代免疫学*, 2019, 39(1): 52-57.
- [24] 李赞, 李勇, 巩平, 等. 髓源性免疫抑制细胞与晚期胃癌化疗疗效及预后的关系[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(2): 235-237.
- [25] 叶妮, 陈卫昌. 免疫抑制性细胞 Treg 和 MDSCs 与胃癌临床病理特征关系的研究[J]. *胃肠病学*, 2015(4): 210-213.
- [26] 智路路, 魏盈, 魏静祎, 等. 信迪利单抗致免疫相关性胃炎 1 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2023, 20(2): 136-138.