

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.001

肿瘤防治专题

腹腔热灌注化疗辅助替雷利珠单抗对进展期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物水平的影响

孙国辉, 阿卜杜拉·阿卜迪艾尼, 阿尔恒别克·吐尔拜, 木拉提·库尔班, 布麦热依木·依不热依木



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C312)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第七附属医院肿瘤科

通信作者: 孙国辉, E-mail: sunguohui2013@126.com

【摘要】 **目的** 探究腹腔热灌注化疗(HIPEC)辅助替雷利珠单抗对进展期胃癌患者临床疗效、免疫功能、肿瘤标志物、肿瘤侵袭相关指标、生存质量的影响。**方法** 选取2022年1月—2023年2月新疆医科大学第七附属医院肿瘤科诊治进展期胃癌患者86例作为研究对象,随机数字表法分为常规化疗组($n=43$)和联合治疗组($n=43$)。常规化疗组给予常规FOLFOX化疗方案,联合治疗组在其基础上进行腹腔内HIPEC+替雷利珠单抗注射治疗,连续治疗6个月。比较2组患者临床疗效、治疗前及治疗6个月后免疫功能($CD4^+$ T细胞比例、 $CD8^+$ T细胞比例、 $CD4^+/CD8^+$ 比值)、胃癌相关肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原19-9(CA19-9)]、肿瘤侵袭相关指标[血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)]的表达水平及生存质量[卡氏评分(KPS)]的差异。**结果** 治疗6个月后,联合治疗组患者疾病控制率为69.77%,高于常规化疗组的46.51% ($\chi^2/P=3.842/0.050$)。治疗6个月,联合治疗组患者 $CD4^+$ T细胞比例、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均高于常规化疗组, $CD8^+$ T细胞比例低于常规化疗组($t/P=4.135/<0.001$ 、 $2.980/0.004$ 、 $3.864/<0.001$);2组患者血清CEA、CA125、CA19-9水平均降低,且联合治疗组CEA、CA125水平低于常规化疗组($t/P=5.926/<0.001$ 、 $2.961/0.004$),而CA19-9水平差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者血清VEGF、bFGF、MMP-2水平均降低,且联合治疗组VEGF、MMP-2水平均低于常规化疗组($t/P=2.513/0.014$ 、 $2.390/0.019$),bFGF水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3、6个月2组患者平均KPS评分均依次升高,且联合治疗组高于常规化疗组($P<0.05$)。**结论** 相较于传统化疗方案,HIPEC化疗方法联合替雷利珠单抗能够更显著地改善进展期胃癌患者免疫功能,降低肿瘤标志物及肿瘤侵袭相关指标水平,提高患者临床疗效及生存质量,具有一定临床应用价值。

【关键词】 胃癌,进展期;腹腔热灌注化疗;替雷利珠单抗;免疫功能;肿瘤标志物**【中图分类号】** R735.2;R730.5**【文献标识码】** A

Effect of HIPEC assisted trelizumab on immune function and tumor marker levels in patients with advanced gastric cancer

Sun Guohui, Abudula Abudaiini, Aerhenbeike Tuerbai, Mulati Kuerban, Bumaireyimu Yibureyinn. Department of Oncology, Xinjiang Medical University Seventh Affiliated Hospital, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2021D01C312)

Corresponding author: Sun Guohui, E-mail: sunguohui2013@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) assisted with trelizumab on immune function, tumor markers, tumor invasion-related indicators, quality of life and clinical efficacy in patients with advanced gastric cancer. **Methods** Eighty-six patients with advanced gastric cancer treated in the hospital from January 2022 to February 2023 were randomly divided into conventional chemotherapy group ($n=43$) and combination therapy group ($n=43$). Conventional chemotherapy group was given conventional FOLFOX chemotherapy regimen, and combination treatment group was given HIPEC chemotherapy regimen and intraperitoneal trelizumab injection on the basis of FOLFOX chemotherapy regimen. The clinical efficacy, quality of life (KPS), expression levels of immune function ($CD4^+$ T cell ratio, $CD8^+$ T cell ratio, $CD4^+/CD8^+$ ratio), tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)] and tumor invasion-related markers [vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)] were compared between the two groups before and 6 months after treatment. **Results** The DCR of combined chemotherapy group was 69.77%, significantly

higher than that of conventional chemotherapy group (46.51%, $\chi^2/P=3.842/0.050$). After 6 months of treatment, the CD4⁺T cell ratio and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the combined therapy group were significantly higher than those in the conventional chemotherapy group, while the CD8⁺T cell ratio was significantly lower than those in the conventional chemotherapy group ($t/P=4.135/<0.001, 2.980/0.004, 3.864/<0.001$). CEA and CA125 levels were significantly lower than those before treatment and in conventional chemotherapy group ($t/P=5.926/<0.001, 2.961/0.004$), CA19-9 level had no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The levels of VEGF, bFGF and MMP-2 decreased in both groups, and the average levels of VEGF and MMP-2 in the combined treatment group were lower than those in the conventional chemotherapy group ($t/P=2.513/0.014, 2.390/0.019$), but there was no significant difference in the level of bFGF between the two groups ($P>0.05$). The average KPS score of the two groups increased successively after 3 and 6 months of treatment, and the level of KPS in the combined treatment group was higher than that in the conventional chemotherapy group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the traditional chemotherapy regimen, HIPEC chemotherapy combined with tirelizumab can significantly improve the immune function of patients with advanced gastric cancer and reduce the levels of tumor markers and tumor invasion-related indexes, which is helpful to improve the clinical efficacy and quality of life of patients.

【Key words】 Gastric cancer, advanced stage; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Tirelizumab; Immune function; Tumor biomarker

胃癌在全世界及我国的发病率、病死率均较高,尽管随着胃癌早期诊断率的提高及临床综合治疗的规范化,胃癌患者预后得到了一定改善,但对于进展期胃癌患者仍面临复发率高、转移率高及治疗效果不佳等问题^[1]。目前针对进展期胃癌患者,在不具有手术指征的情况下,全身系统化疗仍是治疗的基础,但其疗效难以满足临床需求^[2]。一方面与患者恶病质、基础免疫功能较差有关,另一方面也与常规静脉化疗导致肿瘤病灶部位药物浓度较低有关^[3]。因此,如何在增加进展期胃癌患者化疗药物总量及使用频率的情况下提高临床疗效是亟待解决的重要问题。腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)通过将化疗液体直接灌注入腹腔内,使化疗药物与肿瘤组织直接接触并均匀分布,具有低剂量、高浓度的特点,更有利于杀灭晚期腹腔癌症患者肿瘤细胞、组织并降低药物不良反应发生率^[4-5]。此外,随着以程序性死亡受体 1/配体 1(programmed cell death-1/ligand 1, PD-1/L1)抑制剂为代表的免疫治疗药物在胃癌中的广泛应用,为进展期胃癌患者提供了新的治疗方法^[6-7]。基于此,现观察 HIPEC 辅助替雷利珠单抗对进展期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物、肿瘤侵袭相关指标、生存质量及临床疗效的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2023 年 2 月新疆医科大学第七附属医院肿瘤科诊治进展期胃癌患者 86 例作为研究对象,通过随机数字表法分为常规化疗组和联合治疗组,各 43 例。2 组患者性别、年龄、病程及基础疾病等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医

院伦理委员会批准(20211230-12),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 常规化疗组、联合治疗组进展期胃癌患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between conventional chemotherapy group and combination therapy group for advanced gastric cancer patients

项 目	联合治疗组 (n = 43)	常规化疗组 (n = 43)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 20(46.51)	22(51.16)	0.186	0.666
	女 23(53.49)	21(48.84)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.33 ± 4.62	54.09 ± 4.81	1.211	0.229
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	20.81 ± 6.08	19.33 ± 6.36	1.109	0.271
高血压[例(%)]	15(34.88)	17(39.53)	0.199	0.655
2 型糖尿病[例(%)]	13(30.23)	11(25.58)	0.231	0.631
冠心病[例(%)]	11(25.58)	8(18.60)	0.608	0.436

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合《胃癌诊疗指南(2022 年版)》中进展期胃癌的诊断标准^[8];②TNM 分期为 III ~ IV 期,但未合并其他器官转移^[9];③首次诊断为进展期胃癌,既往未接受过化疗药物、小分子药物或靶向药物治疗;④患者一般状况良好,能耐受化疗或 HIPEC 治疗。(2) 排除标准:①合并幽门螺杆菌感染、消化性溃疡或其他胃部基础疾病;②合并其他部位或器官恶性肿瘤;③合并出凝血功能障碍或严重肝功能、肾功能损伤;④合并自身免疫性疾病或风湿性疾病;⑤患者不耐受 HIPEC 或替雷利珠单抗治疗;⑥患者因自身原因要求终止治疗或退出队列;⑦全因性死亡。

1.3 治疗方法 常规化疗组患者给予 FOLFOX 化疗方案:每 5 天为 1 个化疗疗程,奥沙利铂 100 mg/m² 静

脉滴注(2 h),第 1 日;四氢叶酸 200 mg/m² 静脉滴注(2 h),第 1~5 日;5-氟尿嘧啶 500 mg/m² 静脉滴注(2 h),第 1~5 日。每 4 周进行 1 次 FOLFOX 疗程,共连续治疗 6 次。联合治疗组在 FOLFOX 方案基础上进行 HIPEC 治疗:对患者实施全身麻醉并进行腹腔穿刺,置入腹腔热灌注管并连接腔内肿瘤热循环灌注机。灌注 43 ℃ 的氯化钠注射液 3 000 ml + 5-氟尿嘧啶 15 mg/kg,初始灌注流量为 400 ml/min,患者无明显不适且持续灌注 30 min 后可调节流量至 500 ml/min。每次灌注液在患者腹腔内至少停留 90 min,保留灌注液期间需严密监测患者生命体征;HIPEC 化疗结束后应用替雷利珠单抗 200 mg 溶于生理盐水 20 ml 中注入腹腔,每 3 周 1 次。所有患者均连续治疗 6 个月,其中治疗后 3 个月、6 个月为随访节点。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 免疫功能指标检测:于治疗前及治疗 6 个月后收集患者肘静脉血 5 ml,加适量生理盐水稀释后分装于流式管中,应用 CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺ 抗体孵育后在 FACSCanto II 流式细胞仪(购自美国 BD 公司)中检测。其中 CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻ 的细胞为 CD4⁺ T 细胞,CD3⁺ CD4⁻ CD8⁺ 的细胞为 CD8⁺ T 细胞。记录 CD4⁺ T 细胞及 CD8⁺ T 细胞的比例并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.4.2 肿瘤标志物检测:于治疗前及治疗 6 个月后收集患者肘静脉血 5 ml,离心获得上层血清,以酶联免疫吸附法测定血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)的表达水平。检测试剂盒均购自重庆智选生物科技有限公司(货号 ZX102754、ZX100928、ZX100913)。

1.4.3 肿瘤侵袭相关指标检测:于治疗前及治疗 6 个月后,取上述血清以酶联免疫吸附法测定血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达水平。检测试剂盒均购自上海博湖生物科技有限公司(货号 PH096679、PH097893、PH097956)。

1.4.4 生存质量评价:于治疗前、治疗 3 个月及 6 个月通过卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)评价患者的生存质量^[10]。KPS 评分 0~100 分,其中 0 分表示死亡,100 分表示日常生活功能正常,无异常症状或体征。KPS 分值越高表明患者生存质量越高。

1.5 临床疗效评价 参照实体瘤疗效评价标准并结合影像学检查结果判定患者临床疗效^[11]:(1)持续 1 个月以上原发肿瘤病灶完全消失,无新病灶出现判定为完全缓解(complete response, CR);(2)持续 1 个月以上原发肿瘤病灶最大直径、垂直径乘积缩小 > 50% 判定为部分缓解(partial response, PR);(3)原发肿瘤病灶最大直径、垂直径乘积缩小 ≤ 50% 或增大 ≤ 25% 判定为稳定(stable disease, SD);(4)原发肿瘤病灶最大直径、垂直径乘积增大 > 25% 判定为进展(progressive disease, PD)。计算疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件对数据进行处理及分析。其中年龄、病程、免疫功能指标、肿瘤标志物、肿瘤侵袭相关指标等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用成组 *t* 检验或 ANOVA 检验;一般临床资料、临床疗效等计数资料以频数或率(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 联合治疗组患者 DCR 为 69.77%,高于常规化疗组的 46.51%,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.842, P = 0.050$),见表 2。

2.2 2 组患者治疗前后血清免疫功能指标比较 治疗前 2 组患者 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05);治疗 6 个月后 2 组患者 CD4⁺ T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值均降低,CD8⁺ T 细胞比例升高,且联合治疗组降低/升高幅度小于常规化疗组(*P* < 0.01),见表 3。

2.3 2 组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较 治疗前 2 组患者 CEA、CA125、CA19-9 水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),治疗 6 个月后 2 组患者 CEA、

表 2 2 组胃癌患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between two groups of gastric cancer patients

组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR(%)
常规化疗组	43	0	7(16.28)	13(30.23)	23(53.49)	46.51
联合治疗组	43	1(2.33)	13(30.23)	16(37.21)	14(32.56)	69.77 ^a

注:与常规化疗组比较,^a*P* < 0.05。

CA125、CA19-9 水平均降低,且 CEA、CA125 水平联合治疗组低于常规化疗组 ($P < 0.01$),而 CA19-9 水平 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

表 3 常规化疗组、联合治疗组胃癌患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of immune function indicators between conventional chemotherapy group and combination therapy group for gastric cancer patients

组别	时间	CD4 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD8 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值
常规化疗组	治疗前	35.80 ± 3.72	24.13 ± 3.70	1.53 ± 0.23
(n=43)	治疗 6 个月	27.98 ± 3.82	29.23 ± 3.25	1.06 ± 0.18
联合治疗组	治疗前	35.11 ± 4.23	23.23 ± 4.18	1.55 ± 0.23
(n=43)	治疗 6 个月	31.64 ± 4.37	26.26 ± 3.86	1.18 ± 0.19
t/P	常规化疗组内值	7.896/ <0.001	5.787/ <0.001	3.397/ <0.001
t/P	联合治疗组内值	8.246/ <0.001	6.210/ <0.001	4.211/ <0.001
t/P	治后组间值	4.135/ <0.001	3.864/ <0.001	2.980/ 0.004

表 4 常规化疗组、联合治疗组胃癌患者肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of tumor markers between conventional chemotherapy group and combination therapy group in gastric cancer patients

组别	时间	CEA (μg/L)	CA125 (U/ml)	CA19-9 (U/ml)
常规化疗组	治疗前	30.53 ± 7.66	48.53 ± 8.45	41.34 ± 10.95
(n=43)	治疗 6 个月	10.84 ± 3.16	25.79 ± 7.27	25.20 ± 4.20
联合治疗组	治疗前	30.83 ± 6.93	47.93 ± 9.17	43.13 ± 7.76
(n=43)	治疗 6 个月	6.95 ± 2.92	21.65 ± 5.57	23.76 ± 6.22
t/P	常规化疗组内值	10.973/ <0.001	10.427/ <0.001	9.913/ <0.001
t/P	联合治疗组内值	12.578/ <0.001	12.013/ <0.001	11.897/ <0.001
t/P	治后组间值	5.926/ <0.001	2.961/ 0.004	1.258/ 0.212

2.4 2 组患者治疗前后血清肿瘤侵袭相关指标比较

治疗前 2 组患者 VEGF、bFGF、MMP-2 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 6 个月后 2 组患者 VEGF、bFGF、MMP-2 水平均降低,且联合治疗组 VEGF、MMP-2 水平均低于常规化疗组 ($P < 0.05$),而 bFGF 水平 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 5。

表 6 常规化疗组、联合治疗组胃癌患者 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab. 6 Comparison of KPS scores between conventional chemotherapy group and combination therapy group for gastric cancer patients

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	F 值	P 值
常规化疗组	43	54.28 ± 10.76	63.98 ± 13.68	72.28 ± 9.18	12.456	<0.001
联合治疗组	43	53.21 ± 8.96	69.53 ± 10.14	79.60 ± 8.30	11.168	<0.001
t 值		0.501	2.140	3.882		
P 值		0.618	0.035	<0.001		

表 5 常规化疗组、联合治疗组胃癌患者肿瘤侵袭相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of tumor invasion-related indicators between conventional chemotherapy group and combination therapy group in gastric cancer patients

组别	时间	VEGF (ng/L)	bFGF (μg/L)	MMP-2 (ng/L)
常规化疗组	治疗前	147.52 ± 19.50	0.72 ± 0.24	97.74 ± 18.05
(n=43)	治疗 6 个月	81.78 ± 17.89	0.45 ± 0.16	56.86 ± 21.53
联合治疗组	治疗前	143.16 ± 19.76	0.70 ± 0.23	92.91 ± 16.02
(n=43)	治疗 6 个月	72.02 ± 18.13	0.40 ± 0.12	47.69 ± 13.04
t/P	常规化疗组内值	12.356/ <0.001	8.457/ <0.001	10.103/ <0.001
t/P	联合治疗组内值	13.997/ <0.001	9.289/ <0.001	11.371/ <0.001
t/P	治后组间值	2.513/ 0.014	1.760/ 0.082	2.390/ 0.019

2.5 2 组患者生存质量比较 治疗前 2 组患者平均 KPS 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.01$),治疗 3、6 个月后 2 组患者平均 KPS 评分均依次升高,且联合治疗组高于常规化疗组 ($P < 0.05$),见表 6。

3 讨论

进展期胃癌患者的治疗原则是抑制肿瘤原发病灶扩大及有效控制肿瘤转移,对于符合手术治疗指征的患者可选择根治性胃癌切除术,但手术导致的创伤及应激可能影响患者术后恢复,因此化疗、免疫治疗等仍是进展期胃癌患者的重要治疗方法^[12-14]。以铂类或氟尿嘧啶类为基础的姑息性化疗方案是临床常用的标准治疗方案,但仍存在药物在病灶部位浓度较低、全身性不良反应发生率较高等问题^[15-17]。既往研究发现,HIPEC 联合化疗方案对于腹腔内肿瘤患者具有更高的病灶清除效果,且由于腹膜的屏障作用,化疗药物引起的其他组织、器官损伤较小,因此 HIPEC 被认为是具有良好前景的腹腔脏器肿瘤治疗方法^[18]。此外,以替雷利珠单抗为代表的 PD-1/L1 抑制剂在消化道肿瘤中的应用也逐渐增加,但关于二者联合应用于进展期胃癌患者的临床研究尚少,需要通过多维度指标评价该联合治疗的有效性^[19]。

肿瘤标志物始终是评价胃癌严重程度及进展的重要指标。CEA、CA125、CA19-9 等在胃癌患者中表达水

平显著升高,与肿瘤体积、疾病进程等存在显著相关性,但上述指标独立应用于诊断胃癌的敏感度、特异度较低,无法准确判断治疗效果是否显著^[20]。VEGF、bFGF、MMP-2 等细胞因子主要参与肿瘤新生血管的生成,与进展期胃癌病情进展、肿瘤扩大及转移具有显著相关性^[21-22]。此外,患者 T 淋巴细胞免疫功能随着胃癌进展会逐渐降低,特别是 CD4⁺T 细胞比例,而以往研究也发现接受传统化疗的胃癌患者 T 淋巴细胞功能及亚群比例会逐渐恢复,提示此类指标对患者病情的指示意义^[23]。本研究发现,治疗 6 个月后联合治疗组患者 CD4⁺T 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于常规化疗组,CD8⁺T 细胞比例及血清 CEA、CA125、VEGF、MMP-2 水平显著低于常规化疗组;而治疗 3 个月、6 个月后联合治疗组患者平均 KPS 评分、DCR 均显著高于治疗前和常规化疗组。分析原因,相较于传统静脉滴注化疗药物,HIPEC 联合化疗治疗过程更有利于肿瘤细胞稀释或冲刷,可快速减少微小肿瘤病灶。此外,HIPEC 在治疗期间会产生热效应,可有效提高患者对化疗药物的敏感性并破坏癌细胞的自稳功能,利于药物快速渗透进肿瘤细胞达到有效药物浓度,发挥肿瘤细胞杀灭作用^[24]。由于患者自身免疫功能也与化疗药物治疗效果及疾病预后有关,在进行全身性化疗药物治疗时,药物可能对患者机体免疫系统造成非选择性损伤,导致患者细胞免疫功能受抑制^[25]。而 HIPEC 使化疗药物局限在患者腹腔内,同时通过热效应增强机体对肿瘤细胞的特异性免疫反应,减轻了患者的肿瘤负荷及药物相关免疫抑制状态。此外,肿瘤细胞或肿瘤微环境中的 PD-L1 与活化的 T 细胞表面 PD-1 受体结合会显著抑制细胞毒性 T 细胞的杀伤作用并介导肿瘤细胞实现免疫逃逸^[26]。替雷利珠单抗作为新一代 PD-1 单克隆抗体,可通过抑制 PD-L1 与 PD-1 受体之间的相互作用,抑制 PD-L1 介导的胃癌细胞免疫逃逸过程,同时可重新激活 T 细胞介导的肿瘤细胞死亡过程,最终有利于全面提高进展期胃癌患者临床疗效及预后。

由于仅在单中心开展前瞻性临床队列研究,本研究纳入的病例数较少,可能导致结果出现一定偏倚。针对此局限性,后续需持续纳入符合标准的进展期胃癌患者并进行样本扩大研究,同时对已入组的患者进行长期随访以明确该联合治疗方案对患者远期预后的影响。尽管如此,本研究仍认为相比于传统化疗方案,HIPEC 化疗方法联合替雷利珠单抗能够更显著地改善进展期胃癌患者免疫功能,同时降低肿瘤标志物及

肿瘤侵袭相关指标水平,有利于提高患者临床疗效及生存质量,具有一定临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙国辉、阿卜杜拉·阿卜迪艾尼:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;阿尔恒别克·吐尔拜:实施研究过程,分析试验数据,资料搜集整理,论文修改;木拉提·库尔班、布麦热依木·依不热依木:进行统计学分析

参考文献

- [1] 张丹,马甘青,阎龙,等. 进展期胃癌转化治疗的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(5): 569-573. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5709. 2023. 05. 017.
- [2] 陈佳鑫,隋红. 局部进展期胃癌围手术期治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(4): 784-788. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2023. 04. 037.
- [3] Iizumi S, Takashima A, Sakamaki K, et al. Survival impact of post-progression chemotherapy in advanced gastric cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(6): 981-989. DOI: 10. 1007/s00280-018-3569-9.
- [4] 徐光辉,郑吉阳,王舒,等. 围手术期腹腔热灌注化疗在进展期胃癌的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(6): 560-564. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0904. 2022. 06. 012.
- [5] Yu P, Huang X, Huang L, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone in locally advanced gastric cancer after D2 radical resection: A randomized-controlled study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(13): 11491-11498. DOI: 10. 1007/s00432-023-05019-z.
- [6] 朱军,黄美金,陈宏. 进展期胃癌免疫治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(12): 1189-1193. DOI: 10. 11877/j. issn. 1672-1535. 2022. 12. 01.
- [7] 王一橙,李洋,刘光艺. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗进展期胃癌的现状与进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(5): 626-634.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(9): 1137-1164. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115610-20220726-00432.
- [9] Zhang M, Ding C, Xu L, et al. Comparison of a tumor-ratio-metastasis staging system and the 8th AJCC TNM staging system for gastric cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 595421. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 595421.
- [10] de Kock I, Mirhosseini M, Lau F, et al. Conversion of karnofsky performance status (KPS) and eastern cooperative oncology group performance status (ECOG) to palliative performance scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools[J]. J Palliat Care, 2013, 29(3): 163-169.
- [11] Lai MY, Kang SY, Sun YT, et al. Comparison of response evaluation criteria in solid tumors and tumor regression grade in evaluating the effect of preoperative systemic therapy of gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1031. DOI: 10. 1186/s12885-022-10125-1.

(下转 652 页)

- SNORA18 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23 (1): 1-14. DOI: 10.1080/15384047.2022.2135960.
- [15] Sarkar SR, Dubey VK, Jahagirdar A, et al. DDX24 is required for muscle fiber organization and the suppression of wound-induced Wnt activity necessary for pole re-establishment during planarian regeneration [J]. *Dev Biol*, 2022, 488: 11-29. DOI: 10.1016/j.ydbio.2022.04.011.
- [16] Deldar APM, Mirzaei S, Ashrafizadeh M, et al. Wnt/beta-Catenin signaling as a driver of hepatocellular carcinoma progression: An emphasis on molecular pathways [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021, 8(6): 1415-1444. DOI: 10.2147/JHC.S336858.
- [17] Gong Y, Liang Y, Liu J, et al. DDX24 is essential for cell cycle regulation in vascular smooth muscle cells during vascular development via binding to FANCA mRNA [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(9): 1653-1667. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.319505.
- [18] Brunet M, Vargas C, Larrieu D, et al. E3 Ubiquitin ligase TRIP12: Regulation, structure, and physiopathological functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8515-8522. DOI: 10.3390/ijms21228515.
- [19] Lee KK, Rajagopalan D, Bhatia SS, et al. The oncogenic E3 ligase TRIP12 suppresses epithelial-mesenchymal transition (EMT) and mesenchymal traits through ZEB1/2 [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 95-104. DOI: 10.1038/s41420-021-00479-z.
- [20] Wang Y, Wang Y, Wu C, et al. circEPB41L2 blocks the progression and metastasis in non-small cell lung cancer by promoting TRIP12-triggered PTBP1 ubiquitylation [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 72-81. DOI: 10.1038/s41420-024-01836-4.
- [21] Li B, Zhou Q, Wan Q, et al. EZH2 K63-polyubiquitination affecting migration in extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1): 187-193. DOI: 10.1186/s13148-023-01606-6.
- [22] Keyan KS, Alanany R, Kohil A, et al. E3 Ubiquitin Ligase TRIP12 controls exit from Mitosis via positive regulation of MCL-1 in response to Taxol [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 505-512. DOI: 10.3390/cancers15020505.
- [23] Georges A, Marcon E, Greenblatt J, et al. Identification and characterization of USP7 targets in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15833-15841. DOI: 10.1038/s41598-018-34197-x.

(收稿日期: 2024-03-15)

(上接 645 页)

- [12] 孔云飞. 早期胃癌淋巴结转移诊断研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(8): 889-892, 896. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.020.
- [13] 刘汉屈, 张燕芳, 张帆, 等. 血清 miR-124-3p, miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(1): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.008.
- [14] 王梦雨, 李宁, 邓文英, 等. 局部进展期胃癌新辅助治疗的现状与未来 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(15): 801-806. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211233.
- [15] 杨思雨, 姜淮芜, 姚晖, 等. 胃癌患者血清 miR-369, miR-1323 水平及其临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 474-478, 493. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.006.
- [16] 聂春生, 王玉峰, 李士杰, 等. 经导管动脉化疗栓塞术联合微波消融治疗原发性肝细胞癌患者疗效观察 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(1): 52-56, 62. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.009.
- [17] 李洋, 李红, 曹鸿鑫. 多西他赛联合 FOLFOX 方案治疗进展期胃癌术后患者的临床疗效 [J]. *癌症进展*, 2022, 20(23): 2451-2454. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.23.19.
- [18] 唐鸿生, 雷子颖, 廖权星, 等. 腹腔热灌注化疗临床研究进展 [J]. *广东医学*, 2023, 44(6): 666-671. DOI: 10.13820/j.cnki.gdylx.20225015.
- [19] 罗详冲, 王周清, 李琼艳, 等. PD-1 抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价 [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(4): 679-686. DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0691.
- [20] 安春玲. 胃癌应用 CA724, CEA, CA242, CA199 肿瘤标志物联合检验的价值分析 [J]. *航空航天医学杂志*, 2023, 34(9): 1041-1043. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2023.09.007.
- [21] 李品青, 徐春阳, 薛晨祺, 等. 肝细胞癌组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达及与病理参数和预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(12): 1277-1282. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.010.
- [22] Zhao Y, Wang Q, Zeng Y, et al. Gastrin/CCK-B Receptor signaling promotes cell invasion and metastasis by upregulating MMP-2 and VEGF expression in gastric cancer [J]. *J Cancer*, 2022, 13(1): 134-145. DOI: 10.7150/jca.51854.
- [23] You Q, Fang T, Yin X, et al. Serum CD4 is associated with the infiltration of CD4⁺ T cells in the tumor microenvironment of gastric cancer [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6539702. DOI: 10.1155/2021/6539702.
- [24] Graziosi L, Marino E, Donini A. Role of CRS plus HIPEC in gastric cancer peritoneal carcinomatosis [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(2): 248. DOI: 10.1002/jso.23789.
- [25] Yan GJ, Ji ZH, Liu G, et al. CRS + HIPEC combined with IP + IV chemotherapy for gastric signet-ring cell carcinoma: Case report of long-term survival [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(41): e22647. DOI: 10.1097/MD.00000000000022647.
- [26] Gou M, Zhang Y, Wang Z, et al. PD-1 inhibitors-based second-line therapy for metastatic gastric cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1136437. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1136437.

(收稿日期: 2024-02-28)