

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.003

肿瘤防治专题

# 放疗联合免疫治疗复发性食管癌的疗效及对 T 淋巴细胞、肿瘤标志物的影响

潘广鹏, 田嘉安, 刘燕, 张鑫, 陆艳荣



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C300)

作者单位: 830000 乌鲁木齐 新疆医科大学附属肿瘤医院胸腹放疗科

通信作者: 陆艳荣, E-mail: 18999899811@163.com

**【摘要】** 目的 探讨放疗联合免疫治疗复发性食管癌的疗效及对 T 淋巴细胞、肿瘤标志物的影响。方法 选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月新疆医科大学附属肿瘤医院胸腹放疗科采用三维适形调强放疗(IMRT)联合卡瑞利珠单抗治疗的复发性食管癌患者 33 例纳入观察组,另选取同期医院行单纯性 IMRT 的复发性食管癌患者 33 例纳入对照组。2 组均治疗 6 周后评估患者临床疗效;于治疗前、治疗 6 周后比较 2 组 T 淋巴细胞亚群 [CD3 细胞(CD3<sup>+</sup>)、CD4 细胞(CD4<sup>+</sup>)、CD8 细胞(CD8<sup>+</sup>) ]、肿瘤增殖相关因子 [血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、转录因子阴阳 1(YY1)]、肿瘤标志物 [糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)];记录并比较 2 组治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组总有效率高于对照组(96.97% vs. 75.76%  $\chi^2/P=4.632/0.031$ );治疗 6 周后,2 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 高于治疗前,CD8<sup>+</sup> 低于治疗前,且观察组高于/低于对照组( $t/P=4.598/ < 0.001$ ,  $3.317/ < 0.001$ ,  $4.664/ < 0.001$ );治疗 6 周后 2 组血清 VEGF、MMP-9、YY1、CA125、CEA、SCC 低于治疗前,且观察组低于对照组( $t/P=7.229/ < 0.001$ ,  $6.388/ < 0.001$ ,  $6.157/ < 0.001$ ,  $5.322/ < 0.001$ ,  $5.116/ < 0.001$ ,  $2.479/0.016$ );治疗期间 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 放疗联合免疫治疗能更有效地降低血清肿瘤增殖相关因子及肿瘤标志物水平,提高临床疗效,改善患者免疫功能,且不会显著增加不良反应发生风险。

**【关键词】** 复发性食管癌;放疗;卡瑞利珠单抗;T 淋巴细胞;肿瘤标志物;疗效

**【中图分类号】** R735.1 **【文献标识码】** A

**Efficacy of radiotherapy combined with pabrizumab in the treatment of recurrent esophageal cancer and its effect on T lymphocytes and tumor markers** Pan Guangpeng, Tian Ji'an, Liu Yan, Zhang Xin, Lu Yanrong. Department of Thoracic and Abdominal Radiotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Funding program: Natural Science Foundation in Xinjiang Uygur Autonomous Region(2022D01C300)

Corresponding author: Lu Yanrong, E-mail: 18999899811@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of radiotherapy combined with Paporizumab in the treatment of recurrent esophageal cancer and its effect on T lymphocytes and tumor markers. **Methods** Thirty-three patients with recurrent esophageal cancer who underwent three-dimensional conformal intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the Department of Thoracic and Abdominal Radiotherapy, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from September 2020 to September 2023 were selected as the control group, and 33 patients with recurrent esophageal cancer who underwent IMRT combined with carrelizumab in the same period were selected as the observation group. Both groups were treated for 6 weeks, and then the clinical efficacy of the patients was evaluated. Both groups were treated for 6 weeks, and the clinical efficacy of the patients was evaluated at 6 weeks of treatment. T lymphocyte subsets [CD3 cells (CD3<sup>+</sup>), CD4 cells (CD4<sup>+</sup>), CD8 cells (CD8<sup>+</sup>)], tumor proliferation-related factors [vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), transcription factor Yin and Yang 1 (YY1)], tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC)] were compared between the two groups before treatment and 6 weeks after treatment. The occurrence of toxic and side effects during treatment was recorded and compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group [96.97% (32/33)] was higher than that

of the control group [75.76% (25/33)] ( $\chi^2/P=4.632/0.031$ ). After treatment, VEGF, MMP-9, YY1, CA125, CEA and SCC in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=4.598/<0.001$ ,  $\beta.317/<0.001$ ,  $\beta.664/<0.001$ ). After treatment, CD8<sup>+</sup> was lower than that in the control group, CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $\chi^2/t/P=7.229/<0.001$ ,  $\beta.388/<0.001$ ,  $\beta.157/<0.001$ ,  $\beta.322/<0.001$ ,  $\beta.116/<0.001$ ,  $\beta.2479/0.016$ ). During the treatment, the incidence of toxic and side effects in the two groups was compared ( $\chi^2/P=0.471/0.492$ ). **Conclusion** Radiotherapy combined with Pablizumab can more effectively reduce the levels of tumor proliferation-related factors and tumor markers, improve the clinical efficacy, improve the immune function of patients, and will not significantly increase the risk of toxic and side effects.

**【Key words】** Recurrent esophageal cancer; Radiotherapy; Camrelizumab; T lymphocytes; Tumor markers; Therapeutic effect

放疗是治疗复发性食管癌的重要手段,如适形调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT),具有精准定位、靶区剂量集中的优势,还可减少正常组织照射剂量,从而提升肿瘤局部控制率<sup>[1]</sup>。但放疗受肿瘤病理分级、增殖周期影响,对于不同患者疗效不尽相同,因此需在其基础上结合其他方式,以提升患者临床疗效。免疫治疗代表药物卡瑞利珠单抗是一种人源化的免疫球蛋白 G-4(recombinant immunoglobulin G4, IgG-4)抗体,研究表明其可通过阻断程序性死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)与其配体(programmed cell death ligand 1, PD-L1)通路,调节机体免疫系统,增强对肿瘤细胞的清除效果<sup>[2]</sup>。据相关研究显示,卡瑞利珠单抗在肺癌的治疗中取得较好疗效,可延长患者生存期<sup>[3]</sup>。鉴于此,本研究着重分析放疗联合免疫治疗复发性食管癌的疗效,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月新疆医科大学附属肿瘤医院胸腹放疗科行 IMRT 联合卡瑞利珠单抗治疗的复发性食管癌患者 33 例纳入观察组,男 18 例(54.55%),女 15 例(45.45%),年龄 44~74(58.60±5.04)岁;TNM 分期<sup>[4]</sup>:Ⅱ期 10 例(30.30%),Ⅲ期 23 例(69.70%);病变部位:颈段 4 例(12.13%),胸上段 11 例(33.33%),胸中段 9 例(27.27%),胸下段 9 例(27.27%);病变长度 4~8(6.10±0.57)cm。选取医院同期行单纯 IMRT 治疗复发性食管癌患者 33 例纳入对照组,男 19 例(57.58%),女 14 例(42.42%),年龄 46~78(59.10±6.22)岁;TNM 分期:Ⅱ期 13 例(39.39%),Ⅲ期 20 例(60.61%);病变部位:颈段 3 例(9.09%),胸上段 13 例(39.39%),胸中段 10 例(30.30%),胸下段 7 例(21.22%);病变长度 4~9(6.20±0.61)cm。2 组患者临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(伦审 K-2020192),患者或家属知情同意并签署知情同

意书。

### 1.2 病例选择标准

(1) 纳入标准:①食管癌符合相关指南<sup>[5]</sup>中的诊断标准,初次治疗痊愈后复发;②年龄≥18 岁;③病理类型为鳞状细胞癌;④卡氏<sup>[6]</sup>评分≥70 分,预计生存期≥6 个月;⑤未发生脏器转移;⑥均能进半流食,无穿孔征象;⑦符合放疗指征;⑧临床资料完整。(2) 排除标准:①合并血液系统疾病者;②合并免疫功能障碍者;③合并肝肾功能不全者;④既往有精神病史者;⑤合并其他恶性肿瘤者。

### 1.3 治疗方法

对照组采取 IMRT 治疗:使用大孔径螺旋 CT 定位,层厚 0.5 cm,CT 可见食管癌大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV),GTV 前后左右外放 0.5 cm、头足方向外放 3.0 cm,为临床靶体积(clinical target volume, CTV),CTV 外放 0.5 cm 为计划靶体积(planning target volume, PTV)。将数据发送至瓦里安计划系统(Varian project system)进行靶区勾画,使用 95% 等剂量线包绕 PTV。设置 5~7 个照射野,放疗计划设定为 DT 60 Gy/30f/6 周。单次剂量 2 Gy,每日照射 1 次,每周连续照射 5 d 后间隔 2 d,持续照射 6 周。观察组在对照组基础上行卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药,规格:200 mg/瓶)200 mg/次静脉滴注,3 周/次。2 组均治疗 6 周。

### 1.4 观测指标与方法

#### 1.4.1 临床疗效判定标准<sup>[7]</sup>:

于患者治疗 6 周时,使用 WHO 实体瘤评价标准评估疗效:完全缓解、部分缓解、稳定、疾病进展,总有效率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数×100%。

#### 1.4.2 T 淋巴细胞亚群检测:

采集患者治疗前、治疗 6 周时空腹肘静脉血 10 ml,其中 5 ml 以流式细胞仪 BD FACSLyric(ecton, Dickinson and Company, BD Biosciences)检测 CD3 细胞(CD3<sup>+</sup>)、CD4 细胞(CD4<sup>+</sup>)、CD8 细胞(CD8<sup>+</sup>)。

#### 1.4.3 肿瘤增殖相关因子及肿瘤标志物检测:

于治疗前、治疗 6 周时,上述静脉血 5 ml 离心留取血清,以全

自动生化分析仪 ADVIA Chemistry XPT ( Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) 检测血管内皮生长因子 ( vascular endothelial growth factor ,VEGF) 、基质金属蛋白酶-9 ( matrix metalloproteinase 9 ,MMP-9) 、转录因子阴阳 1 ( Yin Yang 1 ,YY1) 、糖类抗原 125 ( carbohydrate antigen 125 ,CA125) 、癌胚抗原 ( carcinoembryonic antigen ,CEA) 、鳞状细胞癌抗原 ( squamous cell carcinoma antigen ,SCC) 水平。

1.4.4 不良反应: 记录患者治疗期间不良反应发生情况,参照 WHO 抗癌药物常见不良反应分级标准分级<sup>[8]</sup>。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%)表示 比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 6 周后,观察组总有效率为 96.97% ,高于对照组的 75.76% ,差异有统计学意义(*P* < 0.05) ,见表 1。

2.2 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较 治疗 6 周后 2 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 高于治疗前,CD8<sup>+</sup> 低于治疗前,且观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 高于对照组,CD8<sup>+</sup> 低于对照组(*P* < 0.01) ,见表 2。

表 2 对照组、观察组食管癌患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the control group and the observation group of esophageal cancer patients

组别	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
对照组 (n=33)	治疗前	59.48 ± 2.28	37.75 ± 2.11	31.55 ± 3.72
	治疗后	63.52 ± 3.86	49.76 ± 3.21	24.31 ± 3.06
观察组 (n=33)	治疗前	59.37 ± 2.33	37.62 ± 2.01	32.15 ± 3.07
	治疗后	67.48 ± 4.09	52.24 ± 4.02	20.78 ± 2.65
<i>t/P</i> 对照组内值		9.802 / < 0.001	18.334 / < 0.001	13.546 / < 0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		9.897 / < 0.001	18.686 / < 0.001	16.105 / < 0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		4.598 / < 0.001	3.317 / < 0.001	4.664 / < 0.001

2.3 2 组血清肿瘤增殖相关因子水平比较 治疗 6 周后 2 组 VEGF、MMP-9、YY1 均下降,且观察组低于对照组(*P* < 0.01) ,见表 3。

表 3 对照组、观察组食管癌患者血清肿瘤增殖相关因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$  ,ng/L)

Tab.3 Comparison of serum tumor proliferation related factor levels between the control group and the observation group of esophageal cancer patients

组别	时间	VEGF	MMP-9	YY1
对照组 (n=33)	治疗前	560.65 ± 63.72	243.69 ± 32.28	10.87 ± 3.46
	治疗后	159.28 ± 35.71	93.52 ± 32.06	5.19 ± 1.42
观察组 (n=33)	治疗前	562.58 ± 53.46	246.49 ± 33.65	11.03 ± 3.44
	治疗后	105.03 ± 24.15	53.12 ± 17.09	3.58 ± 0.49
<i>t/P</i> 对照组内值		31.566 / < 0.001	18.962 / < 0.001	8.724 / < 0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		44.807 / < 0.001	29.433 / < 0.001	12.317 / < 0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		7.229 / < 0.001	6.388 / < 0.001	6.157 / < 0.001

2.4 2 组肿瘤标志物水平比较 治疗 6 周后 2 组 CA125、CEA、SCC 低于治疗前,观察组低于对照组(*P* < 0.01 或 *P* < 0.05) ,见表 4。

表 4 对照组、观察组食管癌患者肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of tumor marker levels between control group and observation group of esophageal cancer patients

组别	时间	CA125 (IU/ml)	CEA (mg/L)	SCC (μg/L)
对照组 (n=33)	治疗前	81.58 ± 24.28	9.74 ± 2.19	1.95 ± 0.51
	治疗后	49.23 ± 10.26	3.11 ± 1.01	0.65 ± 0.22
观察组 (n=33)	治疗前	82.26 ± 25.22	9.88 ± 1.74	1.93 ± 0.49
	治疗后	35.88 ± 10.12	2.09 ± 0.54	0.53 ± 0.17
<i>t/P</i> 对照组内值		9.980 / < 0.001	19.483 / < 0.001	15.174 / < 0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		13.077 / < 0.001	19.330 / < 0.001	13.690 / < 0.001
<i>t/P</i> 治后组间值		5.322 / < 0.001	5.116 / < 0.001	2.479 / 0.016

2.5 2 组不良反应比较 治疗期间 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05) ,见表 5。

## 3 讨论

手术是治疗食管癌的重要方式之一,但局部复发是造成手术治疗失败的重要原因,据流行病学数据显

表 1 对照组、观察组食管癌患者临床疗效比较 [例(%) ]

Tab.1 Comparison of clinical efficacy between control group and observation group of esophageal cancer patients

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	疾病进展	总有效率(%)
对照组	33	6(18.18)	11(33.34)	8(24.24)	8(24.24)	75.76
观察组	33	11(33.34)	13(39.39)	8(24.24)	1(3.03)	96.97
$\chi^2/U$ 值				U=2.208		$\chi^2=4.632$
<i>P</i> 值				0.027		0.031

表 5 对照组、观察组食管癌患者不良反应比较 [例( % )]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions between control group and observation group of esophageal cancer patients

组别	例数	放射性食管炎		放射性肺炎		血液毒性		消化系统反应		合计
		I 级	II 级	I 级	II 级	I 级	II 级	I 级	II 级	
对照组	33	9(27.27)	3(9.09)	6(18.18)	6(18.18)	5(15.15)	0	5(15.15)	0	29(87.88)
观察组	33	13(39.39)	2(6.06)	4(12.12)	3(9.09)	3(9.09)	0	2(6.06)	0	27(81.82)
$\chi^2$ 值		1.091	0.000	0.471	0.515	0.142	-	0.639	-	0.471
P 值		0.296	1.000	0.492	0.473	0.706	-	0.424	-	0.492

示,多数食管癌患者在术后 1~2 年内复发,其中约 30% 患者会出现局部或区域性食管癌复发,同时复发、转移患者 5 年生存期仅为 20%~30%,严重威胁患者生命安全<sup>[9]</sup>。因此临床需积极探寻针对复发性食管癌患者的治疗方案。放疗是食管癌治疗的重要方式,研究数据显示,我国约 95% 以上食管癌患者病理类型为鳞状细胞癌,对放射线相对敏感<sup>[10]</sup>。IMRT 可通过三维治疗计划系统制定个性化放疗方案,同时采用多角度的视野观,照射范围可完整覆盖 PTV,据相关研究显示,超过 95% 的等剂量面包含全部 PTV,可避免照射剂量不足或脱漏<sup>[11]</sup>。但复发性食管癌患者临床分期较晚,单纯放疗可能无法满足临床治疗效果,还需配合其他治疗方案,以提升临床治疗效果。

据相关研究显示,免疫功能异常是导致食管癌复发的重要原因<sup>[12]</sup>。细胞免疫是机体抗癌系统的重要一环,其可直接杀伤癌细胞。T 淋巴细胞是机体细胞免疫的重要组成部分,研究显示,T 淋巴细胞亚群水平可反映机体免疫状况,还可间接评估恶性肿瘤的发生与发展。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 主要表达于辅助 T 细胞,可调节机体免疫应答;而 CD8<sup>+</sup> 则主要表达于抑制性 T 细胞及效应性 T 细胞免疫,抑制机体免疫应答。通常情况下 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 与 CD8<sup>+</sup> 保持动态平衡,维持机体免疫功能,但肿瘤细胞可分泌多种免疫抑制性因子,阻碍 CD4<sup>+</sup> 的成熟分化,削弱机体免疫监视效果,同时增加 CD8<sup>+</sup> 反应性,引起机体免疫抑制<sup>[13]</sup>。分析其原因在于,IMRT 通过杀灭食管癌细胞,降低癌细胞对周围组织的刺激,降低免疫抑制因子的释放,改善机体免疫功能。据相关研究显示,PD-1 与 PD-L1 结合后可通过酪氨酸磷酸酶 SHP2 传递负性共刺激信号,抑制 T 淋巴细胞活性<sup>[14]</sup>。而卡瑞利珠单抗可通过阻断 PD-1 与 PD-L1 相结合,激活 T 淋巴细胞,恢复部分 T 淋巴细胞的功能与数量。

VEGF 可促进微血管生成,为肿瘤细胞提供营养通道,促进肿瘤发展。MMP-9 可降解与重塑细胞外基质,造成肿瘤细胞脱离病灶,随血液迁移,导致肿瘤细

胞转移与增殖<sup>[15]</sup>。据相关研究显示,YY1 可通过抑制 p53 与 p300 的相互作用,抑制 p53 的转录活性,进而无法有效发挥 p53 抑癌作用<sup>[16]</sup>。卡瑞利珠单抗通过抑制 sPD-1 表达,抑制 PD-1/PD-L1 负性免疫调节,使机体免疫系统检测出肿瘤细胞的突变蛋白,从而杀灭癌细胞,控制肿瘤细胞增殖与扩散。同时卡瑞利珠单抗通过激活 T 淋巴细胞直接杀灭癌细胞,避免癌细胞发生免疫逃逸,控制患者病情发展<sup>[17]</sup>。本次研究还显示,观察组总有效率高于对照组,肿瘤标志物水平低于对照组,也进一步表明放疗联合卡瑞利珠单抗可提高复发性食管癌患者临床疗效。2 组不良反应比较差异无统计学意义,且以 I~II 级为主,经对症治疗后患者基本可耐受治疗。

综上所述,放疗联合免疫治疗可能更有效地降低肿瘤增殖相关因子及肿瘤标志物水平,提高临床疗效,改善患者免疫功能,且不会增加不良反应风险,改善复发性食管癌的预后,由于本研究样本量有限,需进一步扩大样本量研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

潘广鹏、陆艳荣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;田嘉安:实施研究过程,进行统计学分析;刘燕、张鑫:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 李陶威,马天江,陈素华,等.白蛋白结合型紫杉醇联合三维适形放疗治疗局部晚期食管鳞癌的疗效及安全性[J].实用癌症杂志,2023,38(6):933-936,949. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.06.017.
- [2] 张梦姣,吴东娟,马帅军,等.帕博利珠单抗联合恩杂鲁胺治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效分析[J].国际泌尿系统杂志,2023,43(3):435-439. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20210915-00110.
- [3] 曲叶倩,陈勇,江启安,等.帕博利珠单抗对晚期肺腺癌患者血清肿瘤标志物 CEA,CA50,CA242 的影响研究[J].药物生物技术,2023,30(4):374-378. DOI: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20230409.
- [4] 陈龙奇.食管癌国际 TNM 分期第 7 版解读与评价[J].中华肿瘤杂志,2010,32(3):237-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-

3766. 2010. 03. 018.
- [5] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018 年版) [J/OL]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2019, 9(4): 158-192. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 2095-2015. 2019. 04. 005.
- [6] Shamseddeen H ,Pike F ,Ghabril M ,et al. Karnofsky performance status predicts outcomes in candidates for simultaneous liver-kidney transplant [J]. Clin Transplant ,2021 ,35 ( 2 ) : e14190. DOI: 10.1111/ctr. 14190.
- [7] Morse B ,Jeong D ,Jhnat G ,et al. Pearls and pitfalls of response evaluation criteria in solid tumors ( RECIST) v1. 1 non-target lesion assessment [J]. Abdom Radiol ( NY) ,2019 ,44 ( 2 ) : 766-774. DOI: 10.1007/s00261-018-1752-4.
- [8] Pennisi M ,Jain T ,Santomasso BD ,et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: Application of the ASTCT grading system and implications for management [J]. Blood Adv 2020 ,4 ( 4 ) : 676-686. DOI: 10.1182/bloodadvances. 2019000952.
- [9] Kanda M ,Koike M ,Shimizu D ,et al. Optimized cutoff value of serum squamous cell carcinoma antigen concentration accurately predicts recurrence after curative resection of squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Ann Surg Oncol 2020 ,27 ( 4 ) : 1233-1240. DOI: 10.1245/s10434-019-07977-6.
- [10] 贾永,王榕. 卡瑞利珠单抗联合放射治疗局部晚期食管鳞癌的安全性和可行性研究 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22(5): 434-438. DOI: 10.11655/zgywylc2022.05.012.
- [11] 闫力永,杨俊,杜春玲,等. DCE-MRI 测定 ADC 值, MER slope 值与 NSCLC 病人行 3D CRT 治疗的效果及生存期的关系 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(9): 34-37. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5131. 2021. 09. 012.
- [12] 吴风华,杨莉莉,刘丽丽,等. 术前糖类抗原 CA724, 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对食管癌术前分期和术后复发转移的评估价值 [J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(3): 165-168. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-6170. 2022. 03. 046.
- [13] Schoemmel M ,Loeser H ,Kraemer M ,et al. Distribution of tumor-infiltrating T-lymphocytes and possible tumor-escape mechanisms avoiding immune cell attack in locally advanced adenocarcinomas of the esophagus [J]. Clin Transl Oncol ,2021 ,23 ( 8 ) : 1601-1610. DOI: 10.1007/s12094-021-02556-2.
- [14] Malvicini M ,Vilbert MS ,Minatta JN ,et al. Optimal therapeutic strategy for PD-L1 negative metastatic non-small cell lung cancer: A decision-making guide based on clinicopathological and molecular features [J]. Curr Treat Options Oncol ,2023 ,24 ( 11 ) : 1550-1567. DOI: 10.1007/s11864-023-01132-w.
- [15] 王道军,赵山虎,夏平,等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样分子 1 在食管癌中的表达及其作用机制研究 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1258-1262. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 12. 016.
- [16] Pajarillo E ,Nyarko-Danquah I ,Digman A ,et al. Astrocytic Yin Yang 1 is critical for murine brain development and protection against apoptosis, oxidative stress, and inflammation [J]. Glia ,2023 ,71 ( 2 ) : 450-466. DOI: 10.1002/glia. 24286.
- [17] 王芸,王郁阳,姜曼,等. 帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响及疗效观测 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(3): 182-187. DOI: 10.3779/j. issn. 1009-3419. 2021. 103. 03.

( 收稿日期: 2024 - 03 - 20 )

( 上接 778 页 )

- [4] 李一博,宋炎阳. 胃癌腹腔镜胃远端切除术不同吻合方式对并发症及胃肠功能的影响 [J]. 临床外科杂志, 2023, 31(9): 865-868. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-6483. 2023. 09. 019.
- [5] 王珺文,孙会会,姜元喜,等. 无效食管动力患者的临床特征及其接受质子泵抑制剂治疗的有效性分析 [J]. 上海医学, 2023, 46(2): 100-105. DOI: 10.19842/j. cnki. issn. 0253-9934. 2023. 02. 006.
- [6] 张立伟. 不同质子泵抑制剂联合促胃动力药治疗反流性食管炎的疗效及安全性分析 [J]. 中国处方药, 2021, 19(4): 55-56. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-945X. 2021. 04. 026.
- [7] 杨晓利,夏金. 奥美拉唑碳酸氢钠胶囊治疗胸下段食管癌术后反流性食管炎的疗效分析 [J]. 食管疾病, 2022, 4(2): 137-139. DOI: 10.15926/j. cnki. issn2096-7381. 2022. 02. 014.
- [8] 李军祥,陈諝,李岩. 食管反流病中西医结合诊疗共识意见 (2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 221-226, 232. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-038X. 2018. 03. 01.
- [9] 谭玉勇,刘德良. 经口内镜食管下括约肌切开术治疗贲门失弛缓症的操作步骤现状 [J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(7): 66-71. DOI: 10.12235/E20220212.
- [10] 刘旭峰,叶剑飞,张超,等. 食管癌开胸术患者术后肺部感染对 RAAS 的影响及可能机制分析 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(11): 1611-1614. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2022. 11. 007.
- [11] 孙恺蒂,马双,惠洋洋,等. 质子泵抑制剂对胃食管反流病夜间反流症状的疗效——华北地区数据分析 [J]. 胃肠病学, 2021, 26(6): 325-331. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2021. 06. 002.
- [12] Horn DB ,Almandoz JP ,Look M. What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review [J]. Postgrad Med ,2022 ,134 ( 4 ) : 359-375. DOI: 10.1080/00325481. 2022. 2051366
- [13] Sawada A ,Lei WY ,Zhang M ,et al. Esophageal mucosal sensory nerves and potential mechanoreceptors in patients with ineffective esophageal motility [J]. Neurogastroenterol Motil ,2022 ,34 ( 2 ) : e14205. DOI: 10.1111/nmo. 14205.
- [14] 黄雨晴,周易,黄鹤,等. 清郁和降汤对反流性食管炎模型大鼠食管组织 LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B 通路及食管黏膜屏障的影响 [J]. 中医杂志, 2022, 63(22): 2170-2178. DOI: 10.13288/j. 11-2166/r. 2022. 22. 014.
- [15] Maskey AR ,Wang ZZ ,Chen X ,et al. Computational analysis to define efficacy & molecular mechanisms of 7-A<sup>+</sup>-Dihydroxyflavone on eosinophilic esophagitis: Ex-vivo validation in human esophagus biopsies [J]. Front Immunol ,2022 ,13: 1015437. DOI: 10.3389/fimmu. 2022. 1015437.

( 收稿日期: 2024 - 03 - 28 )